

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**PROSTAT KANSERİ TANI VE EVRELEMESİNDE
Ga-68 PSMA PET/BT'NİN KATKISI**

Dr. Zeynep IŞIK

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2023

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERİ TANI VE EVRELEMESİNDE

Ga-68 PSMA PET/BT’NİN KATKISI

Dr. Zeynep IŞIK

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Murat TUNCEL

ANKARA

2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında değerli katkı, emek ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilimi ve iyiliği önceleyen örnek duruşuyla her zaman rehber edindiğim, uzmanlık eğitimim sürecinde bana yol gösteren, ufuk açan, her daim ilham kaynağı olan ve tüm mesleki hayatım boyunca da olmaya devam edeceğini bildiğim tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Murat TUNCEL'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sürecinde değerli katkılarından dolayı başta Sayın Prof. Dr. Meltem ÇAĞLAR TUNCALI olmak üzere, Prof. Dr. Bülent AKDOĞAN, Prof. Dr. Muşturay KARÇALATINCABA, Prof. Dr. Devrim AKINCI, Doç.Dr. Güneş GÜNER, Prof. Dr. Erdem KARABULUT ile tez projemize destek sağlayan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komitesi'ne teşekkür ederim.

Nükleer Tıp uzmanlık eğitimim süresince her birinden ayrı ayrı çok değerli bilgiler öğrendiğim, uzmanlık hayatım boyunca iyi hekimlik uygulamalarını örnek almaya devam edeceğim, emekleri sonsuz sayın hocalarım Prof. Dr. M. Fani BOZKURT, Prof. Dr. Belkıs ERBAŞ, Prof. Dr. Meltem ÇAĞLAR TUNCALI, Prof. Dr. Ömer UĞUR, Prof. Dr. Eser LAY ERGÜN, Prof. Dr. Pınar ÖZGEN KIRATLI ve Prof. Dr. Bilge VOLKAN SALANCI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Beraber çalışmaktan keyif aldığım, bilgi ve becerilerime katkı sunan Hacettepe Nükleer Tıp Anabilim Dalı tüm teknik ve idari personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Kendilerinden çok şey öğrendiğim ve hala öğrenmekte olduğum kıdemlilerim Dr. Tuğçe TELLİ ve Dr. Mehmet Emin MAVİ' ye, uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarım, Dr. Başak SOYDAŞ, Dr. Gürsan KAYA, Dr. Hasan PALA, Dr. Cansu GÜNEŞ , Dr. Oğuz KODAZ, Dr. Cem TÜRKAN, Dr. Yahya ERYILMAZ ve Dr. Aylin ORMANCI'ya teşekkür ederim.

Sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim, bugünlere gelmemde değer biçilemez katkıları olan canım annem Melek IŞIK ve canım babam Hasan IŞIK'a, biricik kardeşim Ömer'e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Zeynep IŞIK, Prostat Kanseri Tanı ve Evrelemesinde Ga-68 PSMA PET-BT'nin Katkısı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2023. Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ikinci kanserdir. Hastalığın erken evrede teşhisi ile küratif tedavi ve uzun sağkalım sağlanabilmektedir. Klinik ve laboratuvar ile birlikte multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme(mpMRG) bulguları; teşhis, klinik önemi olan/olmayan prostat kanserinin ayırımı ve uygun tedavi planı oluşturmada önemlidir. Ga-68 PSMA PET/BT'nin uzak evrelemede üstünlüğü klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır, güncel çalışmalarda tanı ve lokal evrelemede de değerli bir araç olduğunu kanıtlar nitelikte sonuçlar elde edilmektedir. Çalışmamızda; PSMA PET/BT'nin orta-yüksek riskli prostat kanserinde primer tümörün lokalizasyonu & intraprostatik yaygınlığının tespitinde ve evrelemedeki katkısının mpMRG ve patoloji bulguları ile kıyaslanarak saptanması amaçlandı. Ayrıca görüntüleme ve patoloji bulguları PSMA immünohistokimya boyama ile korele edilerek PSMA ekspresyonunun klinik önemi araştırıldı. Çalışmamızda prostat kanseri tanısı konulmuş, mpMRG'si olan 56 hastaya radikal prostatektomi öncesi Ga-68 PSMA PET/BT erken tüm vücut ve geç pelvik görüntüleme yapılmıştır. Her iki görüntüleme yöntemi; birbiri ile ve altın standart radikal prostatektomi sonuçları ile kıyaslanmıştır. Sonrasında radikal prostatektomi spesimeninden immünohistokimya (İHK) PSMA boyama ile her hastada indeks ve uygun hastalarda non-dominant tümörlerde boyanma paternlerini araştırılmış, PSMA PET/BT görüntüleme ile kıyaslanmıştır. Çalışmamızda Ga-68 PSMA PET/BT ile gerçek indeks lezyon saptama oranı %85, mpMRG ile %92'dir. PSMA PET/BT ve mpMRG birlikteliğinde sonuçlar daha yüksek (%94) saptanmıştır. PSMA PET/BT'de geç pelvik pozda zemin aktivitenin azalışı (p:0.002) ve böylece görüntü kontrastının artışı (p:0.002) erken tüm vücut görüntülemede saptanamayan lezyonların saptanmasına katkı sağlamıştır. Her iki görüntüleme modalitesi de diğerinin saptayamadığı klinik önemi olan lezyonları saptayarak birbirine katkı sağlamıştır. Ek olarak; alt grup analizi için hasta sayımız az olmakla birlikte yapılan analizlerde ISUP 1 ve 2 tümörü ayırt etmede PSMA PET/BT'nin etkili olduğu izlenmiştir. Çalışmamızda PSMA PET/BT'nin prostat bezinde tümör yaygınlığı-bilateral tümör varlığı ve ek lezyonların tespitinde literatür ile uyumlu olarak yüksek doğrulukta

olduğu görülmüş ve mpMRG'ye üstün bulunmuştur. Ayrıca PSMA PET/BT ile saptanan tümör izlenen segment sayısı da daha fazladır. (PSMA PET/BT erken görüntülemeye toplam 186, mpMRG'de 143 ve radikal prostatektomide 229 segment). Çalışmamızda PSMA PET/BT'de ekstraprostatik uzanım ve seminal vezikül invazyonu varlığını tespit için PSMA PET görüntü değerlendirmeyi standardize edebilmek adına pencere üst sınır değerlerini tümör SUVmaks değeri ve SUVmaks15 değeri olarak belirlenerek inceleme yapılmıştır. Her iki pencere değeri için PSMA PET/BT'nin tanısal doğruluğu hem ekstraprostatik uzanım (sırası ile %71.1 ve %51.9) hem seminal vezikül invazyonunda (sırası ile %86.5 ve %82.7) mpMRG'den yüksektir. Lenf nodu evrelemesinde PSMA PET/BT'nin duyarlılığı daha yüksek (%83.3 ve %60) olarak saptanmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde EPU için en iyi prediktörler; SUVmaks15 penceresinde tümör-kapsül temas yüzeyi (p: 0.018, %95 CI:1.018-1.210) ve PI-RADS skoru (p:0.050, %95 CI:1.001-7.452) iken; SVİ için MSKCC SVİ riski yüzdesi (p:0.003, %95CI: 1.016-1.081) olarak saptanmıştır. Ayrıca tümör-kapsül temas yüzeyi ölçülerek EPU varlığını tespit için bir kestirim değeri belirlenmesi amaçlanmıştır. SUVmaks15 penceresinde tümör-kapsül yüzeyi>10.5 mm değerinde duyarlılık %85, özgüllük %56 olarak bulunmuştur. Ek olarak PSMA PET/BT görüntülemeye tümör hacmi ve yaygınlığını temsil eden parametreler (TL-PSMA, MTV, segment sayısı); lokal ileri hastalıkla ilişkili bulunmuştur. SUVmaks; immünohistokimya çalışmalarından elde edilen verilerden PSMA 3+ alan yüzdesi (rs=0.52, n:54, p<0.001) ve H skoru (rs=0.46, n:54, p<0.001) ile pozitif korele; düşük tutan alan yüzdesi (rs=-0.37, n:54, p:0.01) ile de negatif korele olarak saptanmıştır. Ayrıca hem PSMA PET/BT'de SUVmaks (rs=0.43, n<.56, p<0.001) hem İHK boyamada +3 alan yüzdesi (rs=0.42, n:54, p<0.01) ISUP derecesi ile ilişkili bulunmuştur. Düşük ISUP derecesi (≤ 2), tümör boyutu, kresent ya da serpenjinöz şekil, İHK'da PSMA negatif alanın fazla olması; çalışmamızda PSMA PET/BT'de yanlış negatiflik sebepleri arasındadır.

Sonuç olarak PSMA PET/BT orta-yüksek riskli prostat kanserinde primer lezyonu saptamada ve klinik önemi olan tümörü ayırmada etkili bir yöntemdir. Tümör yaygınlığı ve hacmi, ek lezyon, ekstraprostatik uzanım ve seminal vezikül invazyonu saptamada, kısaca lokal evrelemede sonuçlar mpMRG'ye üstünlük göstermektedir. Böylece gelecekte tedavi planlamasında etkili olacağı düşünülmüştür. Bulgularımızın

daha geniş ve farklı risk gruplarını içeren hasta popülasyonunda doğrulanması yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: PSMA, mpMRG, Prostat Kanseri, İmmünohistokimya, ISUP

Destek olan kuruluşlar: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (Proje No: 19557)

ABSTRACT

Zeynep Işık, The Value of PSMA PET/CT in Prostate Cancer Diagnosis and Staging, Ankara, 2023. Prostate cancer is a curable cancer affecting a significant portion of the male population worldwide. With early diagnosis and curative treatment, a long term survival can be achieved. Imaging and clinical and laboratory findings are essential for diagnosing and distinguishing clinically significant cancer from non-clinically significant cancer, which is vital for an appropriate treatment plan. Clinical studies have proved the superiority of Ga-68 PSMA PET/CT in staging distant metastases, and current studies are very promising for use in diagnosis and local staging. Our study compared the diagnostic value of Ga-68 PSMA PET/CT and mpMRI in patients with intermediate and high-risk prostate cancer. We also aimed to investigate the performance of PSMA PET/CT for distinguishing clinically significant tumors from non-clinically significant ones and to demonstrate its usefulness in predicting tumor aggressiveness. In our study, we performed Ga-68 PSMA PET/CT early whole body and late pelvic imaging in patients diagnosed with prostate cancer who had undergone mpMRI. All patients were treated with radical prostatectomy. We compared both imaging methods based on the gold standard radical prostatectomy. We performed immunohistochemistry (IHC) PSMA staining in index tumors for each patient in tissue samples derived from radical prostatectomy specimens and non-dominant tumors if lesions were suitable. After that, we compared PSMA staining intensity with PSMA PET/CT imaging for each tumor foci. In our study, the true index lesion detection rate was 85% with Ga-68 PSMA PET/CT and 92% with mpMRI. Results were better when PSMA PET/CT and mpMRI were combined (94%). We observed that both imaging modalities have detected clinically significant lesions that others didn't. PSMA PET/CT was found to be superior to mpMRI in detecting tumor extent, bilateral tumor presence and additional lesions in the prostate gland, in accordance with the literature. Although the number of patients for subgroup analysis was small, PSMA PET/CT effectively distinguished ISUP 1 and 2 tumors. For investigating the presence of extraprostatic extension and seminal vesicle invasion from PSMA PET/CT images, we chose the upper threshold values of the PET image window as tumor SUV_{max} value and SUV_{max15} value to standardize PSMA PET image evaluation. Diagnostic accuracy with both EPU and SVI window values was

higher than mpMRI. The diagnostic accuracy of PSMA PET/CT was higher than mpMRI in detecting extraprostatic extension (71.1% and 51.9%, respectively) and seminal vesicle invasion (86.5% and 82.7%, respectively). PSMA PET/CT's sensitivity was higher in lymph node staging (83.3% vs 60%). In addition, we measured the tumor-capsule interface to determine a cut-off value for the presence of EPU. For the tumour-capsule interface >10.5 mm at the SUVmax15 window, the sensitivity was 85%, and the specificity was 56%. In multivariate logistic regression analyses, the best EPU predictors were the tumor-capsule interface at the SUVmax15 window and the PI-RADS score. The best predictor for SVI was MSKCC-SVI risk percentage. Moreover, parameters representing tumor volume and extent (TL-PSMA, TV, tumor involved segment number) in PSMA PET/CT imaging were associated with locally advanced disease. In PSMA PET/CT, late pelvic imaging detected more lesions, which couldn't be detected in early whole-body imaging due to decreased background activity ($p=0.002$). Moreover, the diagnostic accuracy of the tests performed for detecting locally advanced disease was higher (diagnostic accuracy of PSMA PET/CT and mpMRG for EPU 71.1% vs 51.9%; for SVI 86.5% vs 82.9%). SUVmax was positively correlated with the percentage of PSMA 3+ area ($r_s=0.52$, $n:54$, $p<0.001$) and H score ($r_s=0.46$, $n:54$, $p<0.001$); and negatively correlated with the percentage of low staining areas ($r_s=-0.37$, $n:54$, $p:0.01$). SUVmax was positively correlated with the ISUP score ($r_s=0.43$, $n<.56$, $p<0.001$). Similar results were found in PSMA IHC staining 3+ area percentage ($r_s=0.42$, $n:54$, $p<0.01$). The causes of false negative results in PSMA PET/CT were determined as low ISUP grade (≤ 2), tumor size, crescent or serpiginous shape, and excessive PSMA negative area in IHC.

In conclusion, PSMA PET/CT is an effective imaging modality for detecting primary lesions and distinguishing clinically important tumours in patients with intermediate-high-risk prostate cancer. PSMA PET/CT was superior to mpMRI in detecting tumor extent and volume, additional lesions, extraprostatic extension and seminal vesicle invasion as local staging with a probability of impacting treatment decision. PSMA expression in both PSMA PET/CT and IHC correlates with ISUP grade and tumor aggressiveness. Late pelvic imaging is particularly helpful in patients whose lesions cannot be detected on early imaging. It's necessary to validate our results in larger cohorts, which include all risk groups.

Keywords: PSMA, mpMRI, Prostate Cancer, Immunohistochemistry, ISUP

Supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Committee (Project ID: 19957)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	x
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xiv
ŞEKİLLER	xviii
TABLolar	xx
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prostat Bezi Anatomisi.....	3
2.2. Prostat Kanseri.....	4
2.2.1. Epidemiyoloji	4
2.2.2. Teşhis	5
2.3. Klinik Tanı	6
2.3.1. PSA.....	6
2.3.2. Digital Rektal Muayene (DRM)	8
2.3.3. Biyopsi.....	8
2.3.4. Klinik Önemi Olan Prostat Kanseri.....	10
2.3.5. Prostat Kanserinin Sınıflandırılması.....	11
2.3.6. Nomogramlar	16
2.4. Görüntüleme Yöntemleri	17
2.4.1. Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG)	17
2.4.2. Ga-68 PSMA PET-BT	20

2.5.	Patoloji.....	25
2.5.1.	Derecelendirme ve Gleason Skoru	25
2.5.2.	Lokal Evreleme.....	28
2.5.3.	İmmünohistokimya ve PSMA Boyama	29
2.6.	Tedavi.....	29
2.6.1.	Bekle-Gör	30
2.6.2.	Aktif İzlem.....	30
2.6.3.	Lokal Tedaviler	31
2.6.4.	Radikal Prostatektomi.....	31
2.6.5.	Radyoterapi.....	32
3.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	34
3.1.	Hasta Grubu	34
3.1.1.	Demografik Bilgiler.....	35
3.2.	Ga-68 PSMA PET-BT.....	35
3.3.	Multiparametrik MRG	40
3.4.	Patoloji.....	40
3.5.	Görüntüleme Bulguları ile Patoloji Bulgularının Karşılaştırılması.....	42
3.6.	İstatistiksel Analiz.....	44
4.	BULGULAR.....	46
4.1.	Demografik Bulgular	46
4.2.	PSMA PET/BT Erken Tüm Vücut ve Geç Pelvis Görüntüleme Bulguları.....	47
4.3.	mpMRG Bulguları	53
4.4.	Patoloji Bulguları.....	54
4.5.	İmmünohistokimya Boyama Genel Bulguları	55

4.5.1.	Görüntüleme ve İHK	56
4.5.2.	İmmünohistokimya boyamanın klinik ve patolojik parametrelerle ilişkisi.....	57
4.6.	Görüntüleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması.....	60
4.6.1.	Tümör Saptamada Görüntüleme Yöntemleri.....	60
4.6.1.	PSMA PET/BT'nin mpMRG'ye Katkısı.....	62
4.6.2.	mpMRG'nin PSMA PET/BT'ye Katkısı.....	63
4.6.3.	Ek Lezyonların Tespiti.....	64
4.6.4.	Tümör Yaygınlığının Saptanması	66
4.6.5.	Lokal Evrelemenin Karşılaştırılması	67
4.6.6.	PSMA PET/BT ile Ekstrakapsüler Yayılım ve Seminal Vezikül İnvazyonunu Saptama	71
4.6.7.	Ekstrakapsüler Uzanım Varlığının Tespiti	71
4.6.8.	Seminal Vezikül İnvazyonunun Tespiti	75
4.6.9.	Lenf Nodu Metastazı Varlığının Saptanması.....	75
4.7.	Görüntüleme Bulgularının Korelasyonları	76
4.7.1.	PSMA PET/BT Bulgularının Diğer Bulgular ile Korelasyonu..	76
4.7.2.	Görüntüleme Bulgularının İmmünohistokimya ile Korelasyonu.....	80
4.7.3.	mpMRG Bulgularının Diğer Bulgular ile Korelasyonu	82
4.7.4.	EPU ve SVİ Varlığı ile Korelasyon Bulguları	85
5.	TARTIŞMA.....	88
5.1.	PSMA PET/BT'de Erken ve Geç Görüntüleme	88
5.1.1.	Lezyon Saptama Oranlarının Karşılaştırılması.....	89
5.1.2.	Ek Lezyonların Tespiti.....	90
5.1.3.	Lezyon Lokalizasyonu ve Segment Bazında Analiz	91
5.1.4.	Lokal Evrelemenin Karşılaştırılması.....	92

5.2.	PSMA PET/BT’de Diğer Prognostik Bulgular.....	95
5.3.	Patoloji ve İmmunohistokimya.....	97
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	98
7.	KAYNAKLAR.....	100
8.	EKLER.....	110
	EK-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	
	EK-2: RP’de ve PSMA PET/BT’de Saptanan Ek Lezyonların H Skoru Dağılımı	
	EK-3 İndeks Lezyonun Kapladığı Toplam Segment Sayılarının Karşılaştırılması	
	EK-4: Ekstraprostatik Uzanım Varlığının Tespitinde Tümör SUVmaks ve SUVmaks15 Pencerelerinde Tümör-Kapsül Temas Yüzeyi Ölçümlerinin ROC Analizi ile Elde Edilen Koordinat Değerleri	
	EK-5: ISUP>2 Ayrımında SUVmaks Kestirim Değerleri Duyarlılık ve Özgüllük Verileri	

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADC : Apparent Diffusion Coefficient

ADT : Androjen Deprivasyon Tedavisi

AJCC : American Joint Committee on Cancer

AR : Androjen Resöptör

ATM : Ataxia telangiectasia mutated

AUA : American Urological Oncology

AUC : Eğri altında kalan alan

BKN: Biyokimyasal nüks

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

BRCA : Breast Cancer Geni

BRIP1 : BRCA1 Interacting Protein C-Terminal Helicase 1

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CEA : Karsinoembriyjenik Antijen

DAG : Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

DKG: Dinamik Kontrastlı Görüntüleme

DNA : Deoksiribonükleik asit

DRM : Digital Rektal Muayene

EANM : Avrupa Nükleer Tıp Cemiyeti

EAU : Avrupa Üroloji Cemiyeti

EBRT : Eksternal Radyoterapi

EPU : Ekstra Prostatik Uzanım

G : Histolojik grade

Ga-68 PSMA : Ga-68 işaretli prostat spesifik membran antijeni

gPLND: Genişletilmiş Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu

GS : Gleason Skoru

GTV: Gross Tumour Volume

Gy : Gray

HIFU: High Intensity Focused Ultrasound

IGRT : Image Guided Radiotherapy

IMRT : Intensity Modulated Radiotherapy

IQR : Çeyrekler arası aralık

ISUP : International Society of Urological Pathology

iPSA : Initial PSA

KDPK : Kastrasyon dirençli prostat kanseri

keV : Kiloelektronvolt

KT : Kemoterapi

kT : Klinik Tümör Evrelemesi

LHRH: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

LDR: Low Dose Rate

M : Uzak Organ Metastazı

MAPK : Mitojenle aktiveleştirilen protein kinaz

µm : Mikrometre

mCi :Milicurie

MDP : Metilendifosfonat

Mbq : Megabequerel

MIP : Maksimum İntensite Projeksiyon

mKDPK : Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri

mpMRG : multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSH : MutS Homolog

MSKCC : Memorial Sloan Kettering Cancer Center

MTV : Metabolik Tümör Volümü

N : Lenf nodu evrelemesi

NAALADaz : N-asetil-alfa bağlı asidik dipeptidaz

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

PCPTRC: Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

PIN : Prostatın intraepitelyal neoplazisi

PI-RADS : Prostate Imaging Reporting and Data System

PKa: Prostat Kanseri

PLND : Pelvik lenf nodu diseksiyonu

Pre-op : Pre-operatif

PSA DT : Prostat Spesifik Antijen İnkilenme Zamanı

PSA : Prostat Spesifik Antijen

pT : Patolojik T evrelemesi

PTEN : Phosphatase and tensin homolog

RP : Radikal prostatektomi

RT : Radyoterapi

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results

SPECT : Single photon emission computed tomography

SPSS : Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı

Stat3 : Signal transducer and activator of transcription 3

SUVmaks : Maksimum standardize tutulum değeri

SUVort : Ortalama standardize tutulum değeri

SVİ : Seminal Vezikül İnvazyonu

TAB : Tam Androjen Blokajı

TL-PSMA : Total lezyon PSMA ekspresyonu

TP53 : Tümör protein 53

TRİB : Transrektal İğne Biyopsisi

TRUS : Transrektal Ultrason

TV : Tümör volümü

VEGF : Vaskuler Endotelyal Büyüme Faktörü

VOI : Volume of Interest

BOLD: Blood oxygen level-dependent

ŞEKİLLER

Şekil 1 Prostat bezi ve seminal veziküller, zonal anatomi	3
Şekil 2 Prostat kanseri şüphesi olan hastalarda mpMRG ve risk faktörlerine göre hasta yönetimi	9
Şekil 3 PSMA Reseptörü ve İlişkili Tümör Büyüme Yolaklarının Şematik Gösterimi	21
Şekil 4 Ga-68 PSMA görüntüleme PROMISE kriterlerine göre PSMA ekspresyonunun skorlanması(A) ve tanısal değerlendirilmesi (B)	23
Şekil 5 miTNM ile prostat bezi lokal evrelemesi	24
Şekil 6 Pelvik lenf nodlarının şematik gösterimi	24
Şekil 7 Gleason Grade Sistemi Morfolojik Şeması A) Orijinal Gleason Sistemi, B) ISUP 2005 Düzenlemesi, C) ISUP 2014 Güncel Modifiye Gleason Sistemi	27
Şekil 8 Ekstrakapsüler uzanım ve seminalvezikül invazyonunun şematik gösterimi.....	36
Şekil 9 Prostat bezi 12’li segment haritalama şematik gösterimi	36
Şekil 10 Likert Skalası hasta örnekleri ile gösterimi, sayılar resimlere ait Likert skorlarını temsil etmektedir.....	38
Şekil 11 Tümör SUVmaks ve SUVmaks15 pencerelerinde tümör-kapsül temas uzunluğu ölçümü.....	39
Şekil 12 İmmünohistokimya boyamada PSMA skorumunun gösterimi, A) PSMA Negatif, B) PSMA 1+, C) PSMA 2+, D) PSMA 3+.....	42
Şekil 13 PSMA immünohistokimya boyamada tümör içi heterojenite. Aynı nodüle ait farklı düzeylerde PSMA boyanan alanlar gösterilmiştir. A)x2'lik büyütme alanında malign nodül. B) Nodül içinde yeşil çerçevelenmiş sahanın x10'luk büyütmede incelenmesi; 3+ alan, C)Nodül içinde yeşil çerçevelenmiş sahanın x10'luk büyütmede incelenmesi; 1+ alan, D) Nodül içinde mavi çerçevelenmiş sahanın x10'luk büyütmede incelenmesi; 2+ alan.....	43
Şekil 14 PSMA PET/BT'de indeks lezyon izlenmezken non-dominant lezyona ait fokal PSMA tutulumu. Non-dominant lezyon kırmızı daire ile çerçevelenmiştir. Radikal prostatektomi şemasında dominant lezyon boyutunun daha büyük olduğu izlenmektedir.....	48

Şekil 15 Yanlış pozitiflik saptanan hastada benign glandüler yapılarda kuvvetli PSMA ekspresyonu, 3+ olarak değerlendirilmiştir.	48
Şekil 16 İndeks Lezyonlarda PSMA H Skoru Dağılımı Histogram Grafiği ..	56
Şekil 17 mpMRG'de lezyon saptanmazken(PI-RADS 2); PSMA PET/BT'de malignite pozitif (Likert 5) olarak değerlendirilen hasta	63
Şekil 18 PSMA PET/BT'de Likert skoru 3 olan hasta; mpMRG'de PI-RADS 5 idi. Patoloji preparatları ile korele edildiğinde PSMA PET/BT'de izlenen şüpheli lezyonun yanlış pozitif olduğu saptandı ve gerçek indeks lezyon RP'de ISUP 2 olup PET/BT görüntüleme negatif.	64
Şekil 19 Tümör SUVmaks penceresinde EPU negatif olarak değerlendirilen hastada RP'de yaygın ekstraprostatik uzanım saptandı.....	69
Şekil 20 Tümör SUVmaks penceresinde EPU negatif olarak değerlendirilen hastada radikal prostatektomide fokal ekstraprostatik uzanım vardı.	69
Şekil 21 PSMA PET/BT'de seminal vezikül invazyonu; oklarla gösterilmiştir. A) Aksiyal kesit, B)Koronal kesit, C) Sagittal kesitte üstte BT ve altta PSMA PET/BT füzyon görüntüleri.....	70
Şekil 22 PSMA PET/BT'de EPU varlığı tespiti. A) Tümör SUVmaks penceresinde tümör-kapsül temas yüzeyi ölçümü, bulgu EPU+ olarak değerlendirilmiştir. B) SUVmaks15 penceresinde tümör-kapsül temas yüzeyi ölçümü, bulgu EPU – olarak değerlendirilmiştir.....	72
Şekil 23 Tümör SUVmaks penceresi ile SUVmaks 15 penceresinde tümör-kapsül temas uzunluğu değerlerinin EPU varlığını ayırmada ROC eğrileri	74
Şekil 24 RP ISUP grupları arasında SUVmaks değerinin dağılımı, PSMA PET/BT RP ISUP=1 tümörlerin tamamında negatifti.....	77
Şekil 25 PSMA PET/BT'de saptanan ek lezyonların H Skoru dağılımı	113
Şekil 26 RP'de saptanan ek lezyonların H Skoru dağılımı.....	113
Şekil 27 İndeks lezyonların görüntüleme modaliteleri ile patolojide saptanan toplam segment sayılarının karşılaştırılması	114
Şekil 28 Hasta bazında saptanan segment sayılarının karşılaştırılması	114
Şekil 29 mpMRG'de tespit edilen segment sayısı	114
Şekil 30 PSMA PET/BT'de tespit edilen segment sayısı	114
Şekil 31 Radikal prostatektomide tespit edilen segment sayısı	114

TABLOLAR

Tablo 1 Sistematik biyopsilerde prostat kanseri ve ISUP>2 prostat kanseri saptanma oranlarının PSA düzeylerine göre dağılımı	6
Tablo 2 AJCC primer tümörün klinik T evrelemesi (kT)	12
Tablo 3 AJCC primer tümörün patolojik T evrelemesi (kT).....	12
Tablo 4 AJCC N evrelemesi.....	13
Tablo 5 AJCC M evrelemesi	13
Tablo 6 Histopatolojik Derecelendirme	13
Tablo 7 Lokal ve lokal ileri prostat kanseri için EAU, NCCN Kılavuzları ile D'Amico Risk Sınıflaması. Referans kaynaktan uyarlanmıştır	15
Tablo 8 D'Amico Risk Sınıflaması.....	17
Tablo 9 PI-RADS skorlama sistemi değerlendirme kriterleri.....	18
Tablo 10 Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme skoru ve periferal zon için PI-RADS skoru.....	18
Tablo 11 T2 Ağırlıklı Görüntüleme skoru ve transizyonel zon (TZ) için PI-RADS skoru	19
Tablo 12 miPSMA Ekspresyon Skoru	23
Tablo 13 PSMA ligand PET görüntüleme için miTNM evrelemesi	25
Tablo 14 Gleason skorlaması ve karşılık gelen ISUP grupları	26
Tablo 15 Gleason ve ISUP Derecelendirme Gruplarının Histolojik Tanımı	26
Tablo 16 Likert Skoru Değerlendirme Özellikleri.....	38
Tablo 17 Çalışmaya dahil edilen hastalara ait demografik bulgular.....	46
Tablo 18 PSMA PET/BT Tüm Vücut Görüntüleme Bulguları	47
Tablo 19 Erken PET/BT negatif olarak değerlendirilen görüntüleme indeks lezyonlarının karakteristikleri	49
Tablo 20 Ek pozitif mevcut olan hastalarda erken tüm vücut ve geç pelvik görüntülemenin karşılaştırılması	51
Tablo 21 PSMA PET/BT Prostat Bezi Parankimine ve Lezyonlara Ait Değerlerin Erken-Geç Görüntüler Arası Değişimi.....	52
Tablo 22 PSMA PET/BT'de saptanan indeks lezyonlarının karakteristikleri ...	53
Tablo 23 mpMRG Bulguları	53

Tablo 24 TRİB ve RP ISUP Gruplarının Dağılımı	54
Tablo 25 Patoloji Bulgularında T Evresi Dağılımı	54
Tablo 26 Likert Skoru gruplarında bulguların dağılımı ve farklılığı.....	57
Tablo 27 ISUP grupları arasında İHK parametrelerinin ortalama dağılımı... 58	
Tablo 28 PSMA İHK parametrelerinin klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile korelasyonları	59
Tablo 29 PSMA PET/BT Değerlendirme Yöntemlerinin Karşılaştırılması... 60	
Tablo 30 Lezyon Saptama Oranlarının Karşılaştırılması.....	61
Tablo 31 mpMRG'si Olan Hastalarda PI-RADS ve Likert Skoru Dağılımı.. 61	
Tablo 32 miScore Dağılımı ve PROMISE Değerlendirme.....	61
Tablo 33 mpMRG'si olan hastalarda Likert-PIRADS skoru çapraz tablosu . 62	
Tablo 34 mpMRG PIRADS skoru-RP'de ISUP skoru çapraz tablosu.....	62
Tablo 35 Saptanan gerçek pozitif ek lezyonların hasta sayısına göre dağılımı65	
Tablo 36 PSMA PET/BT'nin ve mpMRG'nin çapı>5 mm olan ek lezyonları saptama oranı	65
Tablo 37 Lokal evreleme bulgularının karşılaştırılması	67
Tablo 38 EPU Varlığının Saptanmasında Görüntüleme Yöntemleri	68
Tablo 39 SVİ Varlığının Saptanmasında Görüntüleme Yöntemleri.....	70
Tablo 40 EPU varlığının ayırımında ROC analizi	73
Tablo 41 SVİ varlığının ayırımında ROC analizleri	75
Tablo 42 Lenf Nodu Metastazı Saptamada Görüntüleme Yöntemleri.....	76
Tablo 43 PSMA PET/BT erken görüntüleme bulgularının korelasyonları	78
Tablo 44 İmmunohistokimya boyama ile görüntüleme bulgularının korelasyonu	81
Tablo 45 mpMRG bulgularının korelasyonları.....	82
Tablo 46 EPU ve SVİ varlığı ile diğer bulguların korelasyonu.....	85

1. GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ikinci kanserdir [7]. Bu kansere sahip hastalarda beş yıllık sağkalım oldukça yüksek olup, özellikle lokalize hastalıkta %100'e yakındır [8]. Prostat kanserinde hastalık, kanser odağı histopatolojik derecesi-agresifliği ve evreleme bulguları göz önüne alınarak klinik önemi olan ve olmayan prostat kanseri olarak sınıflandırılmaktadır. Klinik önemi olmayan prostat kanseri düşük ISUP skoruna (<2) sahip, lenf nodu veya uzak organ metastazı yapmamış olup [9] tedavisiz takip edilebilir, özellikle ileri yaş hastalarda tanıya bile ihtiyaç yoktur. Klinik önemi olan hastalarda ise fokal tedaviler, cerrahi, radyoterapi ve anti-androjen tedavi (ADT) gibi kişiselleştirilmiş basamaklı tedavi seçenekleri kullanılır [10]. Bu tedaviler prostat kanserinde küratif olmakla birlikte üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon gibi yan etkilere de yol açabilmektedir. Bu nedenle tedavi planlanırken hastanın yaşı ve komorbiditeleri de göz önüne alınır. Güncel kılavuzlarda on yıldan az sağ kalım beklenen hastalarda fayda komplikasyon oranı göz önüne alınarak agresif tedaviden kaçınılmakta, bekle-gör veya palyatif tedavi şemaları önerilmektedir. Klinik önemi olan kanserlerin erken tespiti ile sağkalıma katkı sağlanması kadar klinik önemi olmayan kanserin fazla tanı & tedavisinin önlenmesi ve bunların getirdiği hayat kalitesinde düşüşü engellemek de tartışılan önemli konulardır [11, 12].

Tedavi planlanmasında en önemli husus primer tümörün doğru tanımlanması, uygun bölgeden biyopsi alınması ve hastalık evrelemesinin doğru olarak yapılmasıdır. Görüntüleme yöntemleri bu aşamada devreye girmektedir. Bu yöntemlerden biri olan mpMRG'nin biyopsi öncesi yapılması NCCN kılavuzunda rutin olarak önerilmektedir [13]. mpMRG biyopsiye kılavuzluk ederek tümörün saptanmasına yardımcı olması yanında; tümörün agresifliği, klinik önemi olan-olmayan ayrımı ve evrelemenin doğru yapılmasına da katkıda bulunur. Ancak bu tetkikin özgüllüğü düşüktür, ek olarak lenf nodu/uzak metastaz saptanmasında tanısız doğruluğu yetersiz kalmaktadır [14-16].

Nükleer Tıp tetkikleri prostat kanseri tanı ve evrelemesinde her geçen gün önemli yer edinmektedir. Bunlardan en bilinen ve en yaygın kullanımda olanı Ga-68 PSMA PET/BT'dir. Bu tetkikin BT, kemik sintigrafisi gibi yöntemlere kıyasla evrelemede üstün olduğu prospektif çalışmalarla ortaya konulmuştur[17, 18]. PSMA PET/BT'nin tümör tespiti, klinik önemi olan ve olmayan tümörlerin ayrımı, biyopsi

kılavuzluğu ve lokal evreleme konusundaki başarısı son dönem çalışmalarda güncel konu başlıkları arasında ön sırada yerini almaya başlamıştır. PSMA PET/BT'nin mpMRG ile birlikteliği ile özgülüğün belirgin arttığı böylece biyopsiye ihtiyaç duyulmadan tedaviye geçilebileceğini gösteren çalışmalar güncel pratiğe yeni bir yaklaşım getirmiştir [19]. PSMA PET ile duyarlılığın da artması ile yanlış negatif sonuçlar azalmış; mpMRG ile saptanamayan hasta grubunda erken tanıda katkı sağlamıştır [20]. PSMA PET'in diğer bir katkısı da intraprostatik tümör yaygınlığı ve hastalık evresini daha iyi tespit ederek fokal ablatif tedaviler, radikal prostatektomi ve radyoterapide, tedavi planını değiştirebilmesidir [21, 22]. PSMA PET diğer yöntemlere kıyasla hedef hacmi daha iyi saptayarak bu tedavilerin başarısını arttırma potansiyelini sunmaktadır [23, 24].

PSMA PET primer evrelemede katkıda bulunmakla birlikte, tetkikin hedeflediği PSMA'nın tümör içindeki dağılımı, tümörün biyolojik davranışı ve klinik parametrelerle korelasyonu araştırmaların sürdüğü diğer bir alandır. Artmış PSMA ekspresyonunun yüksek derece ve agresiflik, genomik mutasyonlar, biyokimyasal nüks riski ile ilişkileri ortaya konmuştur [25]. İmmünohistokimya ile elde edilen bu bulguların, in-vivo olarak invaziv işlem yapılmadan PSMA PET/BT ile de saptanabilmesi önemli bir gelişmedir.

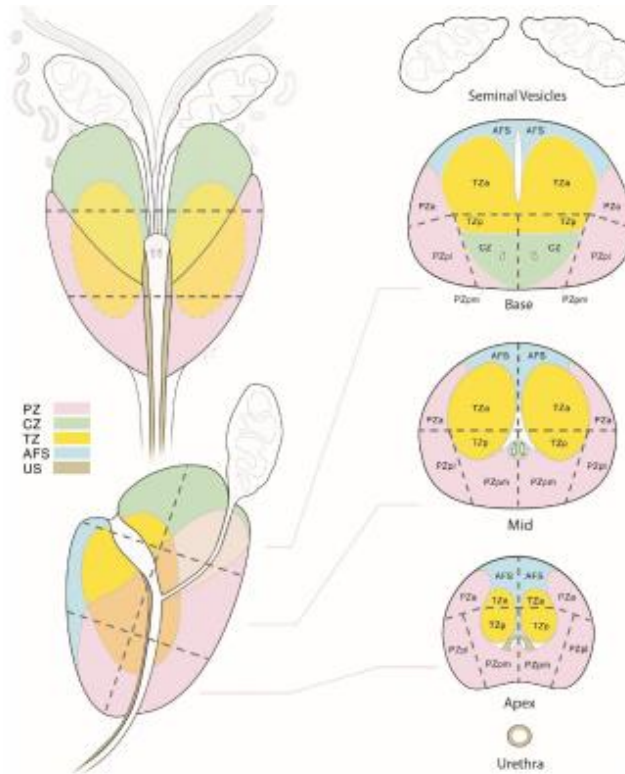
Çalışmamızda; PSMA PET/BT'nin orta-yüksek riskli prostat kanserinde primer tümörün lokalizasyonu & intraprostatik yaygınlığının tespitinde ve evrelemedeki katkısınının mpMRG ve patoloji bulguları kıyaslanarak saptanması amaçlandı. Ayrıca görüntüleme ve patoloji bulguları PSMA immünohistokimya boyama ile korele edilerek PSMA ekspresyonunun klinik önemi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezi Anatomisi

Prostat bezi erkeklerde mesane inferiorunda bulunan, ters piramit şekilli bir aksesuar bezdir. Bu bez bazal, midgland ve apeks kesimlerinden oluşur. Histolojik olarak prostat bezinde dört alan tanımlanmıştır;

- 1) Anterior Fibromuskuler Stroma (AFS): Bu alanda glandüler doku yoktur. Düz kaslardan köken alır ve eksternal sfinkter ile ilişkilidir.
- 2) Transizyonel Zon (TZ): Bu bölüm proksimal üretrayı verumontanuma kadar çevreler. BPH nodüllerinin sık görüldüğü alandır ve buna bağlı olarak hacmi artabilir. Kanserlerin %20-30'u bu kısımdan köken alır.
- 3) Santral Zon (SZ): Ejekülatör kanalları çevreleyen alandır.
- 4) Periferal Zon (PZ): Glandüler dokunun çoğu buradadır. Prostat bezinin apikal-posterolateral kesimi boyunca uzanır. Kanserlerin yaklaşık %70-75' i buradan gelişir.



Şekil 1 Prostat bezi ve seminal veziküller, zonal anatomi [26].

Prostat bezinin gerçek kapsülü yoktur, ancak çevresinde konsantrik fibromuskuler dokudan oluşan bant bulunmaktadır. Bu yapı cerrahi kapsül olarak da nitelenir ve prostat bezinin sınırlarını oluşturur. Çalışmamızda ve literatürde tümör-kapsül temas noktasını tanımlamak için kullanılan bu yapı apeks ile anterior kesimde incedir. Bu nedenle bu kesimlerden ekstraprostatik kanser yayılım riski yüksektir [27].

Nörovasküler demet, inferior veziküler arterin dalları ve korpora kavernoza ile ilişkili sinirlerden oluşur. Bu yapı prostat bezi posterolateralinde saat 5 ve 7 yönünde bilateral uzanır. Nörovasküler demet içindeki sinir dalları apeks ve bazalde prostat bezini periferel çevreler ve cerrahi kapsülü delerek beze ulaşır [27].

2.2. Prostat Kanseri

2.2.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri erkeklerde tanısı konulan en sık 2. kanser tipi olup [7] kanser ilişkili ölüm sebepleri arasında 2. sırada yer almaktadır [28]. Özellikle gelişmiş ülkelerde toplumda yaşlı bireylerin artması ile birlikte hasta sayısı giderek yükselmektedir [28]. Prostat kanseri sıklığı; ileri yaş, aile öyküsü, diyet, eksojen-çevresel faktörler ve genetik mutasyonlar ile ilişkili bulunmuştur [29]. Hastaların %5'inde herediter prostat kanseri görülebilmektedir. Bu hastalarda prostat kanseri aile bireylerinin 2 veya daha fazlasında görülmekte olup sporadik olan gruba kıyasla 8-10 yıl daha erken ortaya çıkmaktadır [17]. Gerek herediter gerek sporadik vakalarda yapılan genetik çalışmalarda çok sayıda patojenik varyant saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda prostat kanserine sahip hastaların %15'inde patojen genetik varyantların tespit edildiği bildirilmektedir. En sık tespit edilen patojen varyantlar ise BRCA2, CHEK2, ATM, ve BRCA1'dir [30]. BRCA 1 ve 2 mutasyonları tespit edilen hastalarda ISUP >4, lokal ileri hastalık, lenf nodu veya uzak metastaz görülme sıklığı daha yüksektir [31]. Ayrıca bu mutasyona sahip hastalarda tedavi sonrası gidişatın da daha kötü olduğunu bildiren yayınlar vardır [32, 33].

Tarama ve Erken Tanı

Prostat kanseri erken tanısında sistematik taramayı destekleyecek yeterli kanıt yoktur. Ancak Avrupa Üroloji Komitesinin kılavuzunda [28] bireyselleştirilmiş erken tanı yaklaşımından bahsedilmektedir; yaşam beklentisi en az 10-15 yıl olup risk ve fayda konusunda iyi bilgilendirilmiş olmak kaydıyla hastalara kişiselleştirilmiş tarama

önerilmektedir [28]. Ancak tarama programlarının hastanın yaşamını tehdit etmeyen prostat kanserini saptayarak fazla tedaviye yol açabileceği, ve bu tedavilere ikincil yan etkiler nedeniyle hayat kalitesinde düşüşe sebep olabileceği kılavuzlarda vurgulanan bir endişedir [10].

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzunda ise bireyselleştirilmiş tarama amacıyla şüpheli aile öyküsü veya prostat kanseri riskini arttıran germline mutasyonu olan erkeklerde 45-75 yaş grubunda; diğer kişilerde ise >75 yaşta, yaşam beklentisinin uzun olması (>10 yıl) halinde PSA düzeyi bakılması ve digital rektal muayene (DRM) yapılması önerilmektedir [10]. Erken tanının potansiyel faydalarının yanında bu stratejinin gereksiz fazla tanı (*over-diagnosis*) ile ilişkili olabileceğine dikkat çekilmiştir [28, 34].

Erken tanıda güncel yaklaşım mpMRG ile görüntülemeyi içermektedir. mpMRG entegrasyonunun; klinik önemi olan kanserlerin daha çok ve klinik önemi olmayan kanserlerin daha az saptanması ve böylece biyopsi yapılan hasta sayısını azaltması beklenmektedir [28].

2.2.2. Teşhis

Prostat Spesifik Antijen (PSA) düzeyinde ve/veya DRM' de anormal bulgular saptanmasıyla prostat kanserinden şüphelenilen hastalarda aile öyküsü ve ayrıntılı fizik muayene önemli yer tutmaktadır [10]. Bu bulgular ışığında klinik önemi olan prostat kanseri riski ile ilgili yüksek şüphe saptanan hastalarda görüntüleme ve biyopsi yapılır [35].

Prostat kanseri tanısı alan hastalarda tedavi planı; klinik evreleme (TNM) ve risk grubu belirlenmesi neticesinde şekillenmektedir. Evrelemede NCCN kılavuzuna göre '*unfavorable*' orta risk hastalarda biyopsi öncesi yapılmadıysa multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Kemik Sintigrafisi (KS) görüntülemeleri yapılır. Ga-68 işaretli Prostat Spesifik Membran Antijeni Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi (PSMA PET/BT) ise D'Amico yüksek riskli hastalarla yapılan çalışmalardaki başarısı nedeniyle son yıllarda önerilmektedir [17]. Yapılan bu muayene, laboratuvar ve görüntüleme çalışmaları sonrası hastalarda TNM evrelemesi, NCCN ve EAU kılavuzlarında önerilen kriterler (laboratuvar-patoloji

ve görüntüleme bulgularını esas alan) ile çeşitli nomogramlar (Bölüm 2.3.7’de bahsedilmiştir) kullanılarak risk grubu tayini yapılır.

2.3. Klinik Tanı

2.3.1. PSA

Prostat Spesifik Antijen (PSA) kanda düzeyi tespit edilebilen, kanser değil ancak organ spesifik bir glikoproteindir [28, 36]. Dolayısıyla benign prostat hipertrofisi (BPH), prostatit gibi malignite dışı durumlarda da düzey artışı izlenebilir. Çalışmalar prostat kanseri açısından yaş, aile hikayesi ve köken itibariyle (Afrikalı) yüksek riskli hastalarda PSA’nın erken tanı için kullanımını desteklemektedir [10]. Böylece PSA düzeyi tetkiki kullanımının; erken evre – organa sınırlı kanser tanı oranını arttırdığı, tanı anında metastatik kanser sayısını azalttığı çalışmalarda bildirilmiştir [37]. Catalona ve arkadaşları çalışmalarında PSA’nın; DRM ya da TRUS ‘tan daha iyi bir kanser prediktörü olduğunu ortaya koymuştur [38, 39]. Kanser tanısı için kesinleştirilmiş bir standart değer olmasa da daha yüksek değerlerin daha yüksek kanser ihtimali ile ilişkili olduğu bilinmektedir [28, 40]. PSA düzeyi ile prostat kanseri riski ilişkisi Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1 Sistematik biyopsilerde prostat kanseri ve ISUP>2 prostat kanseri saptanma oranlarının PSA düzeylerine göre dağılımı [16].

PSA Düzeyi(ng/mL)	PKa Riski (%)	ISUP≥2 PKa Riski (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

PSA düzeyi; enfeksiyon, yakın tarihli enstrümantasyon, ejakülasyon ya da travma gibi durumlarda da yükselebilir [36]. Ayrıca 5 α -redüktaz inhibitörleri (5-ARI) ilaçların da PSA düzeyini düşürebileceği akılda bulundurulmalıdır.

PSA Dansitesi (PSA-D): Kan PSA düzeyinin prostat hacmine bölünmesi ile elde edilir. Düzeyi klinik anlamlı prostat kanseri riski ile pozitif koreledir.

Maggi ve arkadaşları çalışmalarında; 0.1–0.15 ng/mL/cc’den daha yüksek düzeyin kanser için prediktif olduğunu ortaya koymuş ve PI-RADS 3 hastalarda PSA-

D >0.15 ng/mL/cc olmasının biyopsi seçimi için kriter olarak kullanılmasını önermiştir [41]. Yapılan çalışmalarda PI-RADS ile PSA-D'nin biyopside klinik önemi olan prostat kanseri saptanmasının önemli bağımsız prediktörleri olduğu belirtilmiştir [42, 43]. Biyopsi kararında bu parametrelerden yararlanılabilir. Ancak prostat hacmi ölçümündeki standardizasyon yokluğu nedeniyle PSA-D kullanımını sınırlı kalmıştır [28].

PSA Hızı: PSA düzeyinin yıllık yükselme miktarıdır (ng/mL/yıl).

PSA İkiye Katlanma Zamanı (PSA-DT): Zaman içinde PSA düzeyinin eksponansiyel artışının ölçümüdür. PSA düzeyinin iki katına çıktığı süreyi ifade eder. PSA Hızı ve PSA-DT tedavi sonrası nüksü ve prognozu öngörme amacıyla kullanılabilir [28, 44].

Serbest/Total PSA Oranı (s/tPSA): Serbest PSA düzeyinin total PSA düzeyine oranıdır. Serbest PSA seviyeleri genellikle prostat kanseri olmayanlarda daha yüksek ve prostat kanseri olanlarda ise daha düşüktür. Serbest PSA yüzdesinin 25'in üzerinde olması normal kabul edilir. Bu test özellikle prostat kanseri varlığının şüpheli olduğu PSA değerlerine sahip hasta grubunda (PSA:4-10 ng/mL) özgüllüğü arttırmak için kullanılmaktadır. PSA düzeyi 4-10 ng/mL ve s/tPSA <0.1 olan erkeklerin %56'sında prostat kanseri tespit edilmiştir [38]. Hastanın PSA değeri >10 ng/mL ise kanser riski çok yüksek (>%50) olduğu için kullanılmaz [28]. mpMRG'yi de içeren yeni tanısal yollar da göz önüne alındığında klinik değeri kısıtlıdır [45, 46]

Biyobelirteç Testleri: Biyopsi için hasta seçiminde tanımlamayı kolaylaştırmak, yüksek dereceli kanser saptama oranını azaltmadan gereksiz biyopsileri azaltmak, kanser saptamada özgüllüğü arttırmak amacıyla kullanılan testlerdir. Aynı zamanda biyopsi sonucu negatif olan hastalarda tekrarlayan biyopsi kararı vermede kullanılmaktadır. Bu grupta plazmada PSA izoformları, kallikreinler veya idrarda Prostate cancer gene 3 (PCA3), HOXC6 ve DLX1 mRNA testleri bulunmaktadır. NCCN kılavuzunda önerilen bu testler, yukarıda bahsedilen PSA türevlerini ve bunlar kullanılarak türetilen Prostate Health Index (PHI), SelectMDx, 4Kscore, ExoDx Prostate Test, MyProstateScore (MPS), IsoPSA testlerini kapsamaktadır [36]. Bu testlerden en çok tercih edilenlerinden biri de klinik önemi olan prostat kanserini saptayan SelectMDX'dir. Bu testte idrarda HOXC6 ve DLX1

mRNA seviyelerine bakılır [47]. Yapılan bir çalışmada PSA değerleri 3-10 ng/ml arasındaki hastalarda mpMRG ile birlikte kullanıldığında testin negatif öngörü değeri %93 olarak bulunmuştur [48].

2.3.2. Digital Rektal Muayene (DRM)

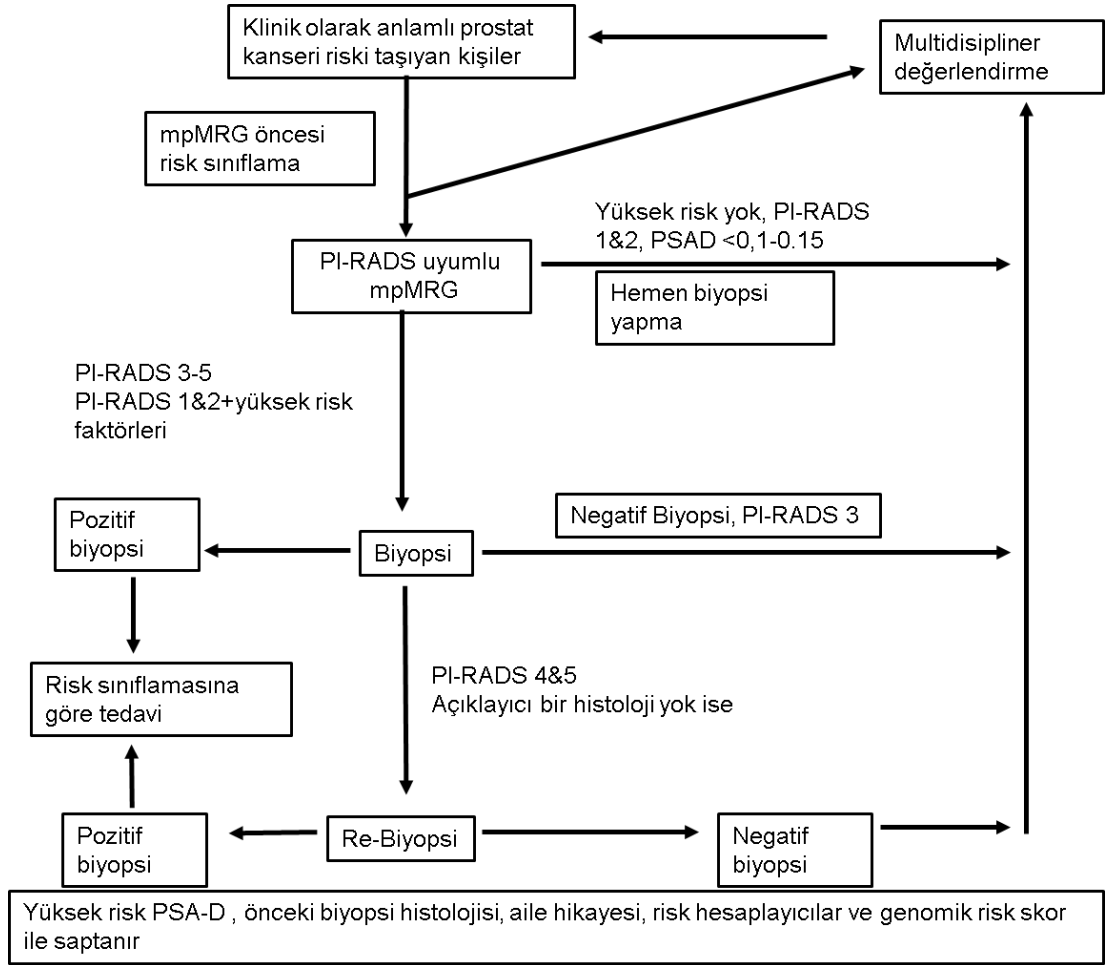
Digital rektal muayene prostatın boyutunun, şeklinin ve sertliğinin değerlendirildiği bir incelemedir. DRM'de anormal bulgular yüksek ISUP düzeyli kanser ile ilişkilidir [49, 50]. Ayrıca yüksek PSA düzeyi ile birlikte digital rektal muayenede anormal bulgu varlığının kanser pozitif biyopsi riskini 2 kat arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir [49]. NCCN kılavuzu da biyopsi kararı öncesi bu iki bulgunun beraber kullanılmasını önermiştir [10]. DRM'deki şüpheli bulgular ve artmış PSA seviyeleri; MRG ve biyopsi endikasyonu oluşturmaktadır [49, 50].

2.3.3. Biyopsi

Biyopsi Kararı: NCCN Prostat Kanseri Erken Tanı kılavuzuna göre:

- 45-75 yaş PSA>3 ng/mL ve/veya DRM'de şüpheli bulgu
- >75 yaş PSA>4 ng/mL ve/veya DRM'de şüpheli bulgu

olması halinde mpMRG yapılması önerilmiştir. mpMRG'de klinik önemi olan kanser şüphesi teşkil edecek bulgular [Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) >3] saptanması halinde Transrektal Ultrasound Görüntüleme (TRUS) eşliğinde biyopsi yapılır. Karar zorluğu yaşanan hastalarda s/tPSA veya biyomarker testlerinden de faydalanılması önerilmiştir [13, 36]. Bu değerlendirmeler sonrasında yüksek dereceli kanser olasılığı fazla olan hastalara biyopsi yapılmalıdır; düşük olan hastaların ise 6-12 ay aralıklarla PSA ve DRM ile takibi önerilmiştir [10, 13]. Hastalarda biyopsi kararında mpMRG bulgularının kullanımına ait algoritma Şekil 2'de sunulmuştur. Amerikan Radyoloji Komitesinin PI-RADS v2.1 kılavuzunda ise PI-RADS 4-5 olanlara biyopsi önerilirken; PI-RADS 1-2 olanlara biyopsi önerilmemiştir, PI-RADS 3 için ise diğer klinik-laboratuvar bulguları ile birlikte karar verilmesi tavsiye edilmektedir [27].



Şekil 2 Prostat kanseri şüphesi olan hastalarda mpMRG ve risk faktörlerine göre hasta yönetimi [3, 4].

Sistemik Biyopsi: En az 8 kor sistemik biyopsi önerilir, büyük bezlerde 10-12 kor olmalıdır [28]. Özellikle daha önce biyopsi yapılmamış hastalarda hedeflenmiş biyopsi yapılacaksa; sistemik biyopsi ile birlikte yapılması önerilmektedir [10]. Patoloji raporları; tümör tipi ve alt tipi, Gleason skoru, ISUP derecesi, pozitif kor sayısı ve kordaki tümör alanının genişliğini içermelidir [28, 51].

TRİB ile sistemik biyopside pozitif kor oranı ve kordaki tümör yüzdesi; ISUP derecesi, tümör hacmi, cerrahi sınır pozitifliği ve patolojik evre ile koreledir [52-54]. Biyopsideki bu pozitif kor bilgileri, ek olarak biyokimyasal nüks, post-prostatektomi progresyon ve RT başarısızlığı ile de ilişkili bulunmuştur [28, 52]. Kılavuzlarda

kribriiform paternin mutlaka belirtilmesi gerektiği vurgulanmıştır [28], bu grup artmış biyokimyasal nüks, metastatik hastalık ve ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur [55].

Görüntüleme Kılavuzluğunda Biyopsi: Trans Rektal Ultrasound (TRUS)-kılavuzluğunda sistematik biyopsi +/- MRG-hedeflenmiş biyopsi kılavuzlarda önerilen tekniktir [36]. Rutin prosedür; görüntüleme kılavuzluğunda biyopsi olmalıdır [28].

Hedeflenmiş biyopsi; pre-biyopsi görüntülemelerde izlenen lezyonun TRUS kılavuzluğunda, kognitif ya da vizüel füzyonla hedeflenmesi ile yapılan biyopsi tekniğidir. PRECISION çalışmasında daha önce biyopsi yapılmamış hasta grubunda MRG- hedefli biyopsi ile TRUS eşliğinde sistematik biyopsi karşılaştırılmış, MRG - hedefli biyopsi ile ISUP>2 kanser saptanma oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır [56]. Hedefe yönelik biyopsi klinik önemi olmayan kanser saptama oranını da azalttığı gösterilmiştir [36].

Biyopsi Tekrarı: NCCN kılavuzu, biyopsi sonucu negatif olan hastalarda; daha önce yüksek kalitede mpMRG görüntüleme yapılmamış olanlara, biyobelirteç bakılması ve/veya mpMRG yapılmasını önermektedir. Biyopsi öncesi mpMRG'si olan hastalara ise 12-24 ay aralıklarla PSA ve DRM ile değerlendirme ve taramanın özgüllüğünü arttırmak için biyobelirteç bakılması tavsiye edilmektedir. Yapılan bu takip ve değerlendirmeler sonunda kanser riski yüksek olan hastalarda mümkün olan en ileri teknikle (örn: mpMRG kılavuzluğunda) tekrar biyopsi yapılması önerilmektedir[13].

Biyopsi Komplikasyonları: Özellikle transrektal biyopsilerde görülmek üzere, prostat biyopsisi sonrası komplikasyonlar arasında idrar yolu enfeksiyonu, epididimit, orşit, prostatit, sepsis, rektal kanama, hematüri, ateş, hematospermi, dizüri ve vazovagal senkop sayılabilir [57].

2.3.4. Klinik Önemi Olan Prostat Kanseri

Morbidite ve mortaliteye sebep olan ve olmayan prostat kanserlerinin birbirinden ayırmak için klinik önemi olan prostat kanseri tanımı kullanılmaktadır [28]. Klinik önemi olmayan prostat kanseri klinik olarak malign gidişat göstermez. Bu

kanserlerin aşırı tanısı ve tedavisi hastaların gereksiz yan etkilerle karşılaşmasıyla sonuçlanabilir.

ISUP 1 klinik önemi olmayan kanser olarak kabul edilir, ISUP 2 için ise bir konsensus yoktur. ISUP 1 kanserlerin zaman içerisinde yüksek derecelere progrese olduğu ve sonraki biyopsilerde klinik önemli hale gelebildiği bilinmektedir [58]. Çalışmalarda çoğunlukla ISUP \geq 2 klinik önemi olan prostat kanseri olarak alınmıştır ancak sınıflama oldukça heterojendir ve netlik yoktur.

PI-RADS v2.1’de klinik önemi olan tümör varlığının öngörüsü için; Gleason skoru \geq 7, tümör hacmi >0.5 mL ve ekstraprostatik uzanım varlığı kriterleri tanımlanmıştır [27].

2.3.5. Prostat Kanserinin Sınıflandırılması

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzu tümör derecelendirmede ISUP ve evrelemede TNM sisteminin kullanımını önermektedir [28].

Evreleme: Hastalığın yaygınlığı kategorize etmek, prognoz öngörmek, tedavi planı çizmek ve araştırmaları standardize edebilmek için evreleme gereklidir. AJCC (American Joint Committee on Cancer) 8. Kanser evrelemesi; tümör yaygınlığı (T), lenf nodu invazyonu (N), uzak metastaz varlığına (M) göre hastaları gruplamaktadır [59, 60].

Klinik evrelemede T evresi DRM’ye göre, patolojik evrelemede radikal prostatektomi materyaline göre yapılmaktadır. Sınıflama Tablo 2 ve 3’te sunulmuştur.

Lenf nodu evrelemesinde gerçek pelviste bulunan-ana iliak arter bifurkasyonun altında kalan lenf nodları (pelvik, hipogastrik, sakral, obturator, internal ve eksternal iliak) bölgesel lenf nodları (N1) olarak sınıflanmaktadır. Gerçek pelvisin dışında kalan (aortik, ana iliak, derin ve yüzeysel inguinal, supraklavikuler, retroperitoneal vb.) lenf nodları ise uzak metastaz (M1a) grubundadır. Lenf nodu (N) evrelemesi Tablo 4’te, uzak metastaz (M) evrelemesi Tablo 5’te sunulmuştur. Ayrıca histopatolojik derecelendirme Tablo 6’da incelenmiştir.

Tablo 2 AJCC primer tümörün klinik T evrelemesi (kT) [31].

Kategori	Kriter
kTX	Primer tümör değerlendirilememekte
kT0	Primer tümör kanıtı yok
kT1	Klinik olarak saptanamamakta, palpabl değil
kT1a	Çıkarılan dokunun <%5'inde insidental olarak saptanmış
kT1b	Çıkarılan dokunun>%5'inde insidental olarak saptanmış
kT1c	Biyopside iki tarafta da tümör saptanmış, ancak palpabl değil
kT2	Tümör palpabl ancak prostat bezine sınırlı
kT2a	Tümör bir lobun <%50sini kaplamakta
kT2b	Tümör bir lobun>%50sini kaplamakta, ancak diğer loba geçmemekte
kT2c	Tümör her iki lobu kaplamakta
kT3	Ekstraprostatik tümör (Fikse değil / komşu yapıları invaze etmemekte)
kT3a	Ekstraprostatik yayılım
kT3b	Seminal vezikül (ler)e invazyon
kT4	Eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar veya pelvik duvara invazyon veya fikse tümör

Lenf nodu ve uzak metastaz evrelemesi BT veya MR ve kemik sintigrafisi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılmaktadır. Avrupa Üroloji ve NCCN kılavuzlarında PSMA PET, PSA nüksü olan hastalarda kesin olarak önerilmektedir, evrelemede ise lenf nodu ve uzak met değerlendirmede özellikle yüksek riskli hastada üstünlüğü kabul edilmekle birlikte, sağ kalıma etkisi üzerine randomize çalışma olmaması nedeniyle dikkatli kullanılması önerilmektedir [10, 28, 61]. Bu konudaki en önemli iki gelişme ABD'de F-18 işaretli PSMA F-18- piflufolastat (PYLARIFY)'ın ilk definitif tedavi öncesi, şüpheli metastaz varlığında kullanılmak üzere FDA onayı almasıdır [62]. Diğerleri ise PSMA PET/BT görüntülemenin standart değerlendirmesini ve klinik araştırmalarda kullanılmasını sağlayacak miTNM evrelemesinin Avrupa Nükleer Tıp Cemiyeti (EANM) kılavuzunda kabulü ve önerilmesidir[63]. Bu konudan Bölüm 2.4.2'de bahsedilecektir.

Tablo 3 AJCC primer tümörün patolojik T evrelemesi (kT) [31].

Kategori	Kriter
pT2	Tümör prostat bezine sınırlı
pT3	Ekstraprostatik tümör
pT3a	Ekstraprostatik yayılım veya mesaneye mikroskopik invazyon
pT3b	Seminal vezikül(ler)e invazyon
pT4	Eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar veya pelvik duvara invazyon veya fikse tümör

Tablo 4 AJCC N evrelemesi [31].

Kategori	Kriter
NX	Lenf nodları değerlendirilememekte
N0	Bölgesel lenf nodu yok
N1	Bölgesel lenf nodu var

Tablo 5 AJCC M evrelemesi [31].

Kategori	Kriter
M0	Uzak organ metastazı yok
M1	Uzak organ metastazı var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu
M1b	Kemik metastazı
M1c	Diğer organ metastazları +/- kemik metastazı

Tablo 6 Histopatolojik Derecelendirme [31].

Grade	Gleason Skoru	Gleason Paterni
1	≤6	≤3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5, 5+3
5	9 veya 10	4+5, 5+4, 5+5

Risk Sınıflaması: Kanser ilişkili sağkalım ve biyokimyasal rekürrensi temel alan çok sayıda risk sınıflama yöntemi mevcuttur. Risk belirleyiciler belirli bir tedaviden sağlanacak fayda için prediktif değildir; ancak prognostik oluşları yönlendiricidir [10]. Prostat kanseri tanısı alan hastaların büyük çoğunluğu (yaklaşık %95'i) lokalize hastalığa sahiptir [60]. Lokal ve lokal ileri prostat kanseri için geliştirilen EAU ve NCCN kılavuzları ile D'Amico risk sınıflaması Tablo 7'de özetlenmiştir. EAU kılavuzunda risk gruplaması küratif tedavi (radyoterapi ya da radikal prostatektomi) sonrası biyokimyasal nüks ihtimaline göre hastaları sınıflandırmaktadır. NCCN kılavuzu biyokimyasal nüks öngörüsü ve tedavi önerisi ile uygun seçeneklerin sunulmasını sağlayan bir araçtır. NCCN kılavuzunda orta risk; 'favorable' ve 'unfavorable' olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır.

Tablo 7 Lokal ve lokal ileri prostat kanseri için EAU, NCCN Kılavuzları ile D'Amico Risk Sınıflaması. Referans kaynaktan uyarlanmıştır [33].

	Düşük risk	Orta Risk	Yüksek Risk
D'Amico[64]	cT1-2a ve GS \leq 6 ve PSA<10 ng/mL	cT2b veya GS=7 veya PSA10-20 ng/mL	\geq cT2c veya GS 8-10 veya PSA>20 ng/mL
EAU [28]	cT1-2a ve GS<7 (ISUP 1) ve PSA<10 ng/mL	cT2b veya GS=7 (ISUP 2/3) veya PSA 10-20 ng/mL	cT2c veya GS>7 (ISUP 4/5) veya PSA>20 ng/mL
			Lokal ileri: T3-4 veya N1
NCCN [10]	Çok düşük risk: cT1c ve Grade grup 1 ve PSA<10 ng/mL ve Biyopside <3 kor pozitif, her korda \leq %50 tümör var PSA dansitesi< 0,15 ng/mL/g	Orta risk faktörlerinden en az birinin bulunması: cT2b/2c veya Grade grup 2 veya 3 veya PSA 10-20 ng/mL Favorable: 1risk faktörü ve Grade grup 1-2 ve <%50 korda tümör var	Yüksek Risk: cT3a veya Grade grup 4-5veya PSA>20 ng/mL
	Düşük risk: cT1-2a ve Grade grup 1 ve PSA \leq 10 ng/mL	Unfavorable: 2 veya 3 risk faktörü veya Grade grup 3 >%50 korda tümör var	Çok yüksek risk: cT3b-4 Primer Gleason patern 5 >4 korda grade grup 4-5 2 ya da 3 yüksek risk kriteri olması

2.3.6. Nomogramlar

Nomogramlar çeşitli değişkenlerin kullanımı ile bir netice hakkında öngörü sağlayan prediktif araçlardır. Çoklu değişkenlerin kombinasyonu kullanıldığından hastaya özgü daha doğru veri sağlamaktadır [10].

Kullanım hedefleri arasında:

- Tedavi yaklaşımını belirleme (aktif takip, radikal prostatektomi, cerrahide ve RT’de nörovasküler demetin korunması, pelvik lenf nodu diseksiyonu kararlarına yardımcı olarak)
- Prognoz tayini, öngörü ve uzun dönem sonuçları belirleme (Biyokimyasal nüksüz sağkalım, kanser spesifik sağkalım, adjuvan ya da post-rekürrens RT’nin potansiyel başarısını öngörme)
- Biyopsi için hasta seçimi (yüksek dereceli kanser varlığı olasılığı) bulunmaktadır [10].

Çalışmamızda Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) Pre-Radical Prostatectomy, Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA), D’Amico, Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator (PCPTRC) nomogramları incelenmiştir.

MSKCC: Tanı öncesi hormonoterapi ve radyoterapi öyküsünün yanında PSA düzeyi, Gleason skoru, klinik tümör evresi, pozitif TRİB kor oranı ve tanı anında yaşı kullanılarak; sağkalım, RP sonrası nüksüz sağkalım, hastalığın lokal ve lenf nodu yayılım ihtimalleri hakkında bilgi verir [65]. Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu yapıp yapılmaması kararında >%5 sınırının kullanılması Avrupa Üroloji Cemiyeti kılavuzunda önerilmiştir [28].

CAPRA: PSA düzeyi, Gleason skoru, klinik tümör evresi, pozitif TRİB kor oranı ve tanı anında yaşı kullanarak radikal prostatektomi sonrası gidişat, metastaz ve mortalite öngörüsü hakkında bilgi veren bir sistemdir [66]. Bu nomogramda 10 üzerinden skora yapılmıştır; düşük risk için 0–2, orta risk için 3–5, yüksek risk için 6–10 skorları belirlenmiştir [67].

D’Amico: Bu sistem PSA düzeyi, Gleason skoru ve lokal klinik evrelemeyi kullanarak hastaları düşük, orta ve yüksek risk olarak sınıflar [68]. Uzun yıllardır

klirikte risk tayini, görüntüleme ve tedavi kararında geniş yer edinmiş bir sınıflama sistemidir. Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8 D’Amico Risk Sınıflaması.

	Düşük risk	Orta Risk	Yüksek Risk
D’Amico[68]	T1-2a ve GS≤6 ve PSA<10 ng/ml	T2b veya GS=7 veya PSA10-20 ng/ml	≥T2c veya GS 8-10 veya PSA>20 ng/ml

PCPTRC: Bu risk hesaplayıcının hedefi hasta yaşı, etnik köken, aile öyküsü, daha önce prostat biyopsisi varlığı, DRM ve serbest PSA oranı bilgilerini kullanarak pre-biyopsi kanser riskini belirlemektir. Böylece hasta takibi ve biyopsi kararında yol göstericidir [69]. Hesaplayıcı; biyopsi yapılması halinde çıkabilecek sonuç hakkında, kanser yok, düşük dereceli kanser ve yüksek dereceli kanser şeklinde öngörüle bulunarak risk düzeyi açısından bilgi sunmaktadır, bu hesaplayıcının kullanımındaki bir amaç da gereksiz biyopsilerden kaçınmaktır [69].

2.4. Görüntüleme Yöntemleri

2.4.1. Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG)

MpMRG; prostat kanserinin tespiti, karakterizasyonu, lokalizasyonu, risk sınıflaması ve lokorejyonel evrelemede geniş yer tutmaktadır. Ayrıca aktif takipte, cerrahi-lokal tedavi- radyoterapi tedavileri ve biyopsi için görüntü kılavuzluğu ile tedavi sonrasında nüks tayininde kullanılmaktadır [36].

Multiparametrik MRG; T1 ve T2 ağırlıklı görüntüleme, Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) ile bundan elde edilen Apparent Diffusion Coefficient (ADC) haritalaması ve Dinamik Kontrastlı Görüntülemenin (DKG) birlikte yapılmasıdır. Dinamik kontrast görüntülemenin katkısı sınırlı olduğundan bu basamak atlanarak biparametrik MRG görüntüleme yapan merkezler de mevcuttur[70].

MpMRG değerlendirilmesinde, yaklaşık 10 yıldır, dünya çapında kullanımda olan Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS); lezyonların risk sınıflaması ve biyopsi için hasta seçiminde kullanılan temel yöntemdir. Bu sistem;

görüntüleme protokolünün ve tetkik raporlanması basamaklarının standardizasyonunu da sağlamaktadır [26].

PI-RADS ile değerlendirmede periferik zon için Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme; transizyonel zon için T2 ağırlıklı görüntüleme karar vermede öncelikli MRG sekanslarıdır [27]. BPH nodüllerinin varlığı, prostatit, hemoraji, glandüler atrofi, benign hiperplazi, biyopsi ilişkili skar ve hastanın aldığı hormonal tedaviler mpMRG bulgularını ve başarısını etkileyen faktörlerdir. [27]. Skorlama sistemi Tablo 9-11’de özetlenmiştir.

Tablo 9 PI-RADS skorlama sistemi değerlendirme kriterleri.

PI-RADS 1	Çok Düşük- Klinik anlamlı kanser ihtimali çok az
PI-RADS 2	Düşük- Klinik anlamlı kanser ihtimali az
PI-RADS 3	Orta- Klinik anlamlı kanser ihtimali orta şüpheli
PI-RADS 4	Yüksek- Klinik anlamlı kanser ihtimali yüksek
PI-RADS 5	Çok Yüksek- Klinik anlamlı kanser ihtimali çok yüksek

Tablo 10 Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme skoru ve periferik zon için PI-RADS skoru.

DAG Skoru	Özellikler	PI-RADS Skoru
Skor-1	ADC ve DAG’ de anormallik yok	PI-RADS 1
Skor-2	ADC’ de lineer/ kama şekilli hipointensite ve/ veya yüksek b-değerinde hiperintensite	PI-RADS 2
Skor-3	ADC’ de fokal, zeminden farklı ve ayrılabilen hipointensite ve/veya yüksek b değerinde hiperintensite; ya da ADC ve DAG’den birinde belirgin hipo/hiperintensite varlığında; DKG’de fokal ve erken kontrast tutulumu yok DKG’de fokal ve erken kontrast tutulumu var veya eşzamanlı kontrastlanma var	PI-RADS 3 PI-RADS 4
Skor-4	ADC’de fokal belirgin hipointensite ve yüksek b değerinde belirgin hiperintensite; <1.5 cm	PI-RADS 4
Skor-5	Skor 4’ e benzer ancak en uzun boyut > 1.5 cm ya da belirgin ekstraprostatik uzanım/invazyon	PI-RADS 5

Tablo 11 T2 Ağırlıklı Görüntüleme skoru ve transizyonel zon (TZ) için PI-RADS skoru.

T2A Skor	Özellikler	PI-RADS Skoru
Skor-1	Normal görünümde TZ / tam kapsüle nodül	PI-RADS 1
Skor-2	Çoğunluğu kapsüle nodül/ kapsülsüz ama homojen çevrelenmiş nodül/ nodüller arası homojen orta derece hipointens alanlar	PI-RADS 2
Skor-3	Skor 2,4,5'e girmeyen, belirsiz sınırları olan heterojen sinyal intensitesi; DAG skoru ≤ 4 DAG skoru > 5	PI-RADS 3 PI-RADS 4
Skor-4	Mercek şeklinde, çevrelenmemiş, homojen, orta derecede hipointens lezyon; < 1.5 cm	PI-RADS 4
Skor-5	Skor 4' e benzer ancak en uzun boyut $> 1,5$ cm ya da belirgin ekstraprostatik uzanım/invazyon	PI-RADS 5

MpMRG'nin seminal vezikül invazyonu ve ekstraprostatik uzanımı göstermesi lokal evrelemede önemli yer tutmaktadır. Ekstraprostatik uzanım (EPU) varlığı; nörovasküler demet ve seminal vezikül invazyonu ile birlikte yüksek uzaysal çözünürlüklü T2W görüntüler eşliğinde değerlendirilir.

Ekstraprostatik uzanım varlığı düşündürülen görüntüleme kriterleri olarak; nörovasküler demette asimetri ya da invazyon, prostatın kontur dışına taşması (*bulging*), irregüler-spikeüler prostat sınırı, retroprostatik açının daralması, tümör-kapsül temas yüzeyinin > 10 mm olması ya da belirgin tümör uzanımı olması, direk tümör uzanımı ya da mesane duvarına invazyon gibi kapsülde bozulma izlenmesi sayılabilir [27].

Seminal vezikül invazyonunu değerlendirmede kullanılan görüntüleme bulguları, T2A görüntülemeye fokal ya da diffüz düşük intensite izlenmesi, anormal kontrastlanma, DAG'de difüzyon kısıtlanması, seminal vezikül-prostat bezi bazali arasındaki açının daralması, prostat bazalinden seminal veziküle-çevresine direk tümör uzanımı olarak tanımlanmıştır [27].

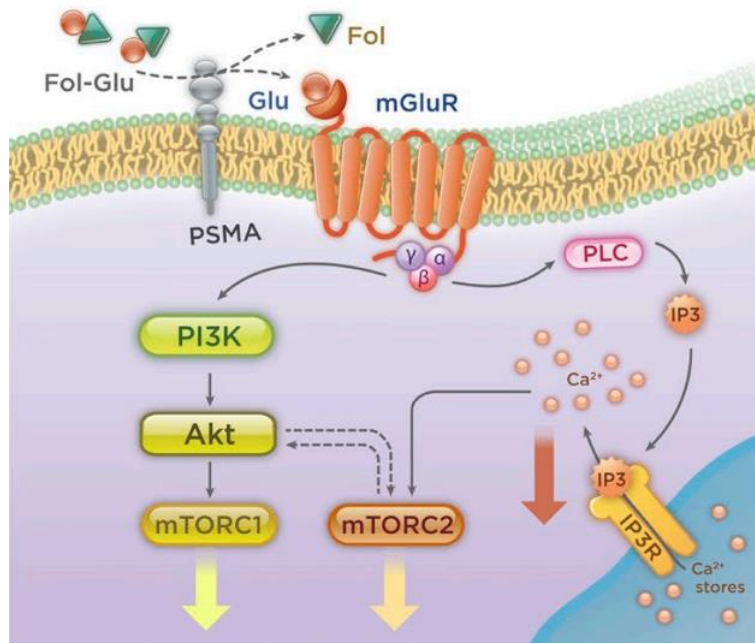
Lenf nodu evrelemede pelvik ve retroperitoneal lenf nodlarının kısa çapın > 8 mm olması anormal olarak kabul edilir. Prostat kanserli hastalarda ana femoral,

obturator, eksternal iliak, internal iliak, ana iliak, pararektal, presakral, parakaval ve paraaortik lenf nodu sahaları mutlaka değerlendirilmelidir [27].

2.4.2. Ga-68 PSMA PET-BT

Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA); ekstraselüler komponenti bulunan tip 2 transmembran metallo-peptidaz glikoproteindir. Glutamat karboksipeptidaz görevi olup yer aldığı farklı dokulardaki substratları arasında folat ve bir nöropeptid olan NAAG bulunur. PSMA'nın folat transportu ve metabolizmasında rol aldığı, böylece prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir [71]. PSMA reseptörünün hücre döngüsünde Akt ve PI3K büyüme yollarında direkt etkisi olduğu bilinmektedir; böylece kanserde hücre büyümesinde önemli rolü vardır [72, 73]. Normal prostat bezinde PSMA ekspresyonu prostat bezinin epitelinde izlenmektedir, nöroendokrin ve stromal hücrelerde yoktur; bu glikoprotein duktusları çevreleyen epitelin luminal membranında ve sitoplazmada mevcuttur [74]. Normal ve hiperplastik prostat bezinde ekspresyonun düşük olduğu bilinmektedir. Benign prostat hiperplazisinde; PSMA ekspresyonunun normal dokudan ve böylece prostatik intraepitelyal neoplaziden daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar da vardır [75].

Prostat kanserlerinin büyük çoğunluğunda (yaklaşık %90) luminal membrana yer değiştiren PSMA aşırı ekspresyonu izlenmektedir [71, 76]. PSMA ekspresyon düzeyi; tümör agresifliği, ileri evre, anöploidi, metastaz varlığı [77] ve biyokimyasal rekürrens ile ilişkilidir [78, 79]. Kastrasyon direncinde PSMA ekspresyonu artar ve bu artış androjenden bağımsız büyüme ile ilişkilidir [80]. İmmünohistokimyasal çalışmalarda ve PET görüntülemeye saptanan yüksek PSMA ekspresyonunun yüksek Gleason skoru, ISUP skoru, PSA seviyeleri ve kötü prognoz ile korele olduğu gösterilmiştir [28, 71, 72, 76, 81, 82]. Ancak nöroendokrin farklılaşma gösteren tip başta olmak üzere prostat adenokarsinomlarının %5-30'u PSMA eksprese etmez [83-85]. Ek olarak PSMA ekspresyonu tümör içinde heterojendir. Tümör içi heterojenite ve infiltratif büyüme paterninin PSMA PET görüntülemeye hassasiyeti düşürdüğü bildirilmiştir [76].



Şekil 3 PSMA Reseptörü ve İlişkili Tümör Büyüme Yolaklarının Şematik Gösterimi [41]. PSMA'nın glutamaz aktivitesi sayesinde serbestlenen glutamat, glutaminerjik sistemi aktive eder, kalsiyum-sinyali üzerinden PI3K kaskadını indükler ve tümör büyümesi uyarır.

Tükürük bezleri, duodenum, kolon, sempatik gangliyonlar, böbrek proksimal tübülü ve pankreas adacık hücrelerinde fizyolojik yüksek düzeyde; mesane, normal meme parankimi, hepatositler, testis, gastrointestinal sistemin diğer kesimlerinde ise değişken oranlarda-çoğunlukla orta düzeyde PSMA ekspresyonu mevcuttur [76]. Çeşitli solid tümörlerde neovaskülarizasyon alanlarında ekspresyon artışı bilinmektedir [86].

PSMA PET görüntülemeye çeşitli inhibitör moleküller (PSMA-11, PSMA-1007, DCFPyL vb.) ile bağlanan farklı radyonüklidler (F-18, Ga-68 ve Cu-64) kullanılmaktadır. Bir transmembran protein olan PSMA'ya bu radyoşaretli PSMA inhibitörünün bağlanması sonrası işaretli molekül, internalize edilir ve tümör hücreleri içerisinde birikir. Böylece prostat kanserli dokunun PET görüntüleme saptanması mümkün olur.

Ga-68 PSMA PET/BT'nin metastaz saptamada tüm vücut görüntülemeyi kapsaması, yüksek sensitivite, spesifite ve tanısal doğruluk oranları ile güçlü bir araç

olmasının yanında tedavi kararında değişikliğe sebep olduğu çalışmalarla ortaya konulmuştur [17, 87]. Ancak görüntüleme rezolüsyonun altında kalan lenf nodlarını (apı<yaklaşık 2-5 mm) tespit edemediği bilinmektedir. Ek olarak PSMA PET/BT'nin eklenmesi ile nomogramların ayırt ediciliğinin önemli derecede arttığı da yayınlarda belirtilmiştir [88].

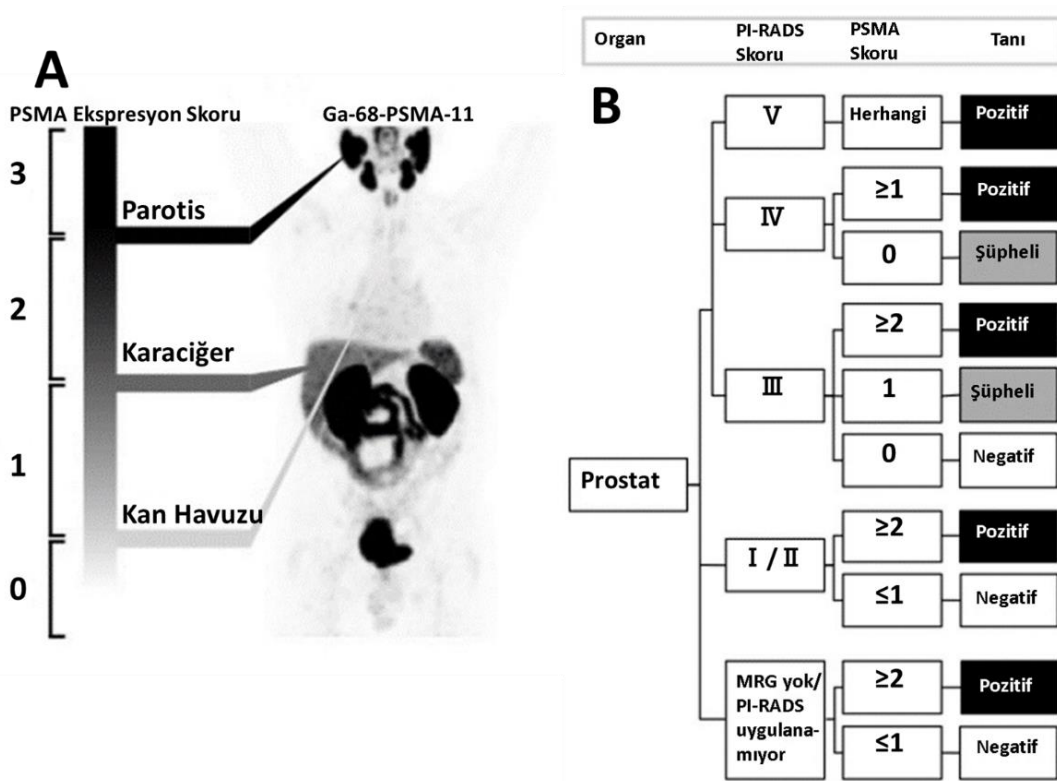
Ga-68 PSMA PET-BT; biyokimyasal nkste malign odağı saptamada yüksek duyarlılık ve özgüllüğü ile klinik etkisi kanıtlanmış bir görüntüleme yöntemidir. EAU kılavuzunda biyokimyasal nüks halinde PSMA PET görüntüleme önerilmektedir [28]. Tüm bunlarla birlikte primer tümör saptamada ve lokal evrelemede kullanılabilişliği yakın tarihte araştırmalara konu olmaya başlamıştır. Bu çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilmektedir [76].

PSMA PET/BT'nin Değerlendirilmesi: Görüntü değerlendirmelerinde standardı sağlamak için çeşitli öneriler ve kılavuzlar yayınlanmıştır. Bunlar arasında E-PSMA, PROMISE kriterleri, PRIMARY ve PSMA-RADS skorları bulunmaktadır [71, 87, 89-91] PSMA ligand tutulum yoğunluğu değerlendirilirken genel olarak karaciğerden yüksek tutulum pozitif kabul edilmektedir. PSMA PET/BT değerlendirmede miScore ve miTNM önemli kullanım alanı bulmuş ve Avrupa roloji Cemiyeti kılavuzunda yer edinmiştir. PSMA ekspresyonu düzeyi; yok-düşük-orta-yüksek olarak sınıflanmıştır (şekil 4 ve Tablo 12). Tümör saptama, evreleme ve rekürens durumları için kriterler içermektedir (şekil 5-6 ve Tablo 13). Tümör varlığını saptamak için tanısal değerlendirme sistemi geliştirilmiş olup; mpMRG/PI-RADS skoru varlığı ve yokluğu durumları için ayrı değerlendirme kriterleri önerilmiştir. Bu kriterler şekil 4B'de özetlenmiştir.

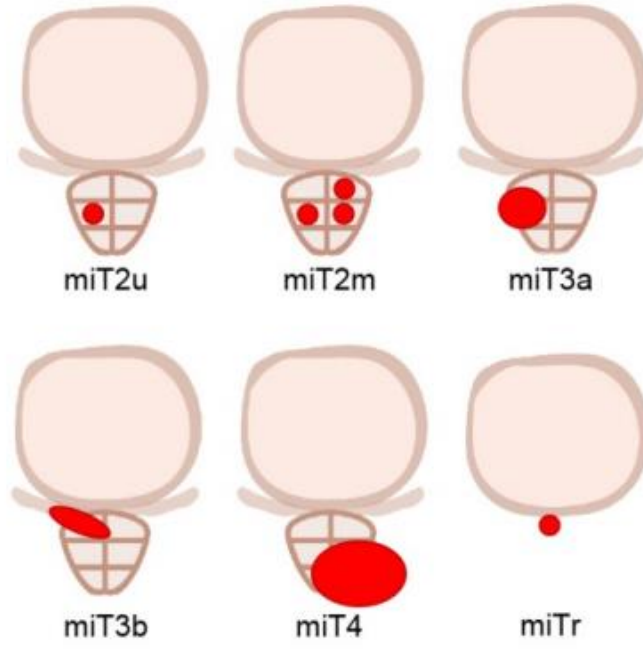
EANM PSMA-PET standardize raporlama kılavuzunda primer tümör lokalizasyonunun 6 kadranlı segment bazında verilmesi, ekstrakapsüler yayılım ve seminal vezikül invazyonu için lokalizasyon belirtilmesi ve tanısal BT'den yararlanılması önerilmiştir [71].

Tablo 12 miPSMA Ekspresyon Skoru [87].

miPSMA Ekspresyon Skoru	PSMA Ekspresyonu	Tutulum
0	Yok	Kan havuzundan düşük
1	Düşük	Kan havuzuna eş/yüksek ve karaciğerden düşük
2	Orta	Karaciğere eş/yüksek ve parotisten düşük
3	Yüksek	Parotise eş ya da yüksek

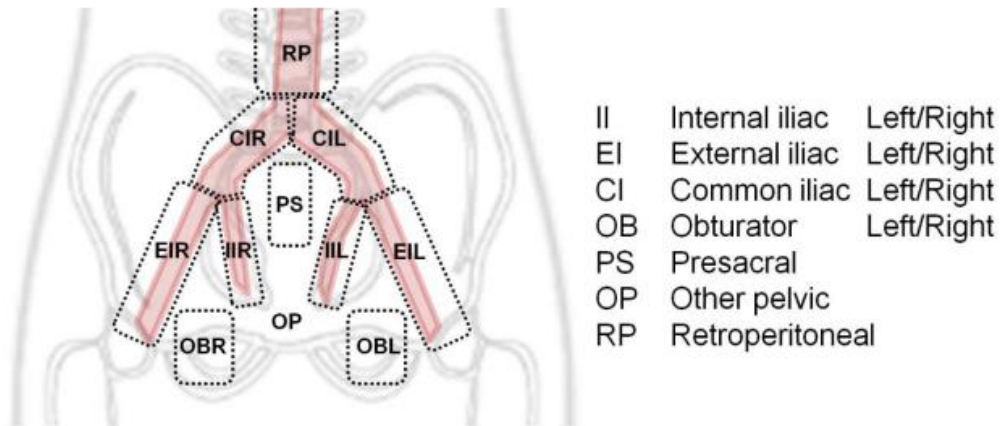


Şekil 4 Ga-68 PSMA görüntülemeye PROMISE kriterlerine göre PSMA ekspresyonunun skorlanması(A) ve tanısal değerlendirilmesi (B) [87].



Şekil 5 miTNM ile prostat bezi lokal evrelemesi [87].

Lokal evrelemede tümörün organa sınırlı olup olmaması, odak sayısı, ekstraprostatik uzanım, seminal vezikül invazyonu ve komşu organlara yayılım durumları dikkate alınmıştır (Şekil 5). Pelvik lenf nodu istasyonları Şekil 6'da gösterilmiştir ve bölgesel lenf nodları olarak alınmıştır. Uzak metastaz sınıfında ekstrapelvik lenf nodu, kemik ve organ metastazı ayrı ayrı kategorize edilmiştir.



Şekil 6 Pelvik lenf nodlarının şematik gösterimi [87].

Tablo 13 PSMA ligand PET görüntüleme için miTNM evrelemesi [87].

Lokal Tümör (T)	
miT0	Lokal tümör yok
miT2	Organa sınırlı tümör
u	Unifokal
m	Multifokal
miT3	Organa sınırlı olmayan tümör
a	Ekstrakapsüler uzanım
b	Seminal vezikül invazyonu
miT4	Tümörün seminal vezikül dışında kalan komşu organlara yayılımı (eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar, pelvik duvar)
miTr	Radikal prostatektomi sonrası lokal rekürrens
Bölgesel Lenf Nodları (N) (şekil x’de gösterilmiştir)	
miN0	Pozitif bölgesel lenf nodu yok
miN1	Metastaz içeren tek bir lenf nodu bölgesi
miN2	Metastaz içeren multipl(≥ 2) lenf nodu bölgesi
Uzak Metastazlar (M)	
miM0	Uzak metastaz yok
miM1a	Ekstrapelvik lenf nodları
miM1b	Kemikler
miM1c	Diğer alanlar

2.5. Patoloji

2.5.1. Derecelendirme ve Gleason Skoru

Prostat kanserinin büyük çoğunluğunu (>%95) adenokarsinom oluşturmakta olup, diğer tipleri ise duktal adenokarsinom (<%5), az diferansiye küçük/büyük hücreli nöroendokrin karsinomdur (<%1) [92]. Prostat kanseri adenokarsinomlar için kullanılan dereceleme sistemi Donald F. Gleason tarafından 1966’da tanımlanmıştır. Uluslararası Ürolojik Patoloji Cemiyeti tarafından 2005 ve 2014 yıllarında revize edilmiştir ve bu son hali modifiye Gleason derecelendirmesi ve ISUP kriterleri olarak kullanılmaktadır [64, 93]. Onluk büyütmede bez formasyonu, glandüler farklılaşma,

büyüme paterni ve stroma ile ilişkisine göre Gleason dereceleri (grade) belirlenmiştir (Şekil 7 ve Tablo 15). İğne biyopsilerinde Grade 3 ve üstü kanser odağı olarak rapor edilmektedir [49]. ISUP dereceleri ve karşılık gelen Gleason Skoru Tablo 14'te gösterilmiştir.

Kribriiform ve glomerüloid formasyon günümüzde Gleason Grade 4 sınıfındadır [5]. 2005'te yapılan bu değişiklik ile potansiyel metastatik tümörler Grade 3'ten 4'e yer değiştirmiştir ve GS 3+3 grubu neredeyse tamamen indolent tümörlerden oluşmaktadır [6]. GS 7 grubunu oluşturmakta olan 4+3 tümörlerin 3+4'ten 3 kat ölümcül olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [94]. Böylece bu heterojen grup 2014 yılında ISUP ile birbirinden ayrılarak yeniden gruplandırılmıştır [93].

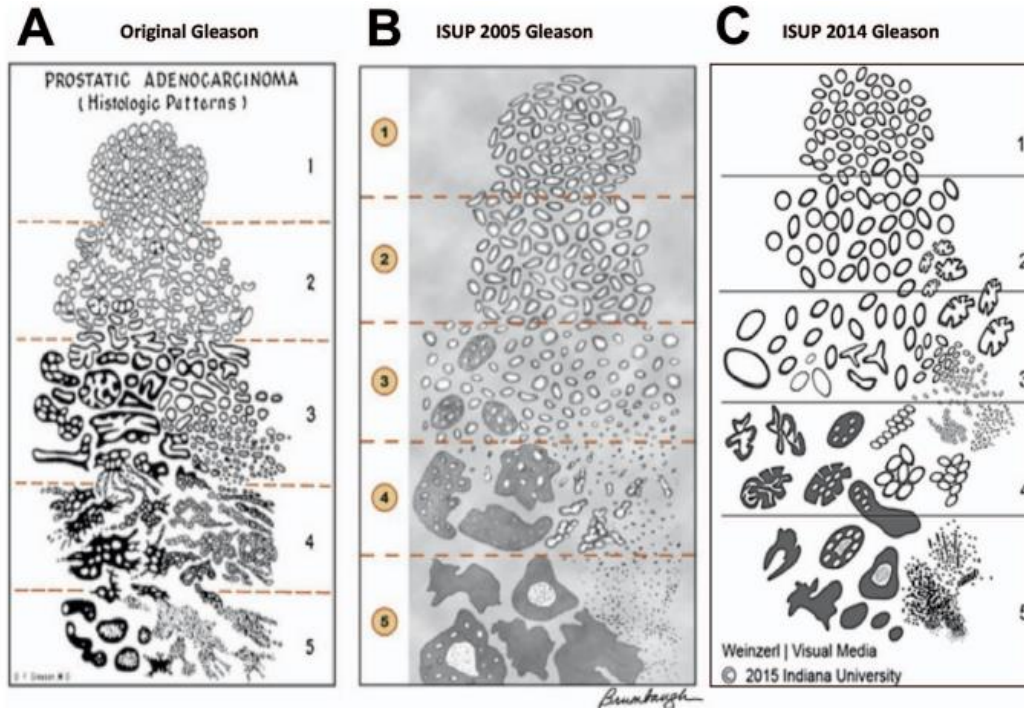
Tablo 14 Gleason skorlaması ve karşılık gelen ISUP grupları.

Gleason skoru	ISUP Derece grubu
≤6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8(4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10	5

Günümüzde kullanılan sistem ile Gleason Grade 6 en düşük derece seviyesidir, ISUP skoru 1 olarak ifade edilir. Yapılan çalışmalarda bu grupta ekstraprostatik uzanım ve / ve ya seminal vezikül invazyonunun nadir olduğu gösterilmiştir [6]. Ross ve arkadaşlarının geniş hasta grubundan oluşan çalışmasında GS 6 olanlarda hiç lenf nodu metastazı saptanmamıştır [9].

Tablo 15 Gleason ve ISUP Derecelendirme Gruplarının Histolojik Tanımı.

Gleason Grade	Tanımlama
3	Birbirinden ayrı, iyi şekilli (uniform, oval-yuvarlak orta ve ya küçük boy), lümenleri olan glandlar
4	Birbiri ile birleşmiş, tam oluşmamış, kribriiform, glomeruloid bezler
5	Bez formasyonu kaybolmuş (bez oluşturmayan tek tek hücreler, adalar, solid tabakalar), nekroz varlığı



Şekil 7 Gleason Grade Sistemi Morfolojik Şeması A) Orijinal Gleason Sistemi, B) ISUP 2005 Düzenlemesi, C) ISUP 2014 Güncel Modifiye Gleason Sistemi [5, 6].

TRİB’de Gleason skoru en yaygın paternin derecesi + en agresif paternin derecesi şeklinde ifade edilmektedir. Tersiyer patern izlenirse belirtilmesi önerilir, bu bulgu hastanın prognozu açısından önemli olacaktır [95]. Patoloji bulgularında biyopsi toplam kor sayısı, tümör içeren kor sayısı, tümör içeren her kor için ayrı ayrı Gleason skoru, pozitif korlardaki tümör yüzdesi belirtilir [95-97]. Bu bulgular özellikle aktif izlem planlanan hastalarda önemlidir [6]. Radikal prostatektomi materyali için ise en yaygın paternin derecesi + ikincil paternin derecesi şeklinde ifade edilir.

Radikal prostatektomi: Prostat kanseri çoğunlukla multifokaldir. En yüksek Gleason grade ya da evreye (tümör boyutu, ekstrakapsüler uzanım varlığı) sahip odak dominant nodül olarak adlandırılır. Diğer odakların Gleason skoru farklı olabilir. Vakaların %7-18’inde en yüksek Gleason skoruna sahip odak en büyük nodül olmayabilir [98, 99]. Diskordan durumlarda ayrı ayrı raporlama yapılabilir. Dominant nodüle ait Gleason skoru final skor olarak verilmelidir [6].

Radikal prostatektomi materyallerinde yine en yaygın olan Gleason paterni ile ikinci en yaygın olan Gleason paterninin toplamı ile Gleason skoru hesaplanır, ancak eğer tümörün ufak bir kısmında (<5%) patern 5 izlenmiş ise belirtilmesi (“tersiyer / minör patern 5”) gerekir [95].

RP’de sınır pozitifliği biyokimyasal nüks (BKN) için güçlü bir prediktördür [97, 100]. Tümörün direk mürekkep ile teması ya da malign glandın mürekkebe transekte olması olarak değerlendirilir. Ek olarak BKN öngörüsü sağlamak amacıyla sınır pozitifliği izlenen alanın ölçümünde kestirim değerini 3 mm kabul ederek pozitif sınırı derecelendiren çalışmalar da mevcuttur [101, 102].

2.5.2. Lokal Evreleme

T2 tümörün alt gruplaması terk edilmiştir. T2b tümörün oldukça nadir olup, çoğu tümör tek lobun %50’sini doldurmadan karşı tarafa geçmektedir. Ayrıca her iki lobda minik tümör odaklarının olması evreyi organa sınırlı sınıf içerisindeki en yüksek dereceye (T2c) çıkarmaktadır [97].

Ekstrakapsüler Uzanım (pT3a): Tümörün periprostatik yumuşak dokuya uzanımını ifade eder. Posterior, posterolateral ve lateral kesimlerde periprostatik yağ dokuya tümör uzanımı olarak görülebilir. Ayrıca posterolateral kesimde gevşek bağ doku, nörovasküler demet ve perinöral alanlarda tümör görülmesi halinde tanınabilir. Periferik zon tümörlerinin nörovasküler demet boyunca uzanımı en sık EPU mekanizmasıdır. Desmoplastik stromaya tümöral nodülün taşması da ekstrakapsüler uzanımdır. Apeks, anterior ve mesane boynu alanında yağ doku bulunmayışı ve prostat sınırlarının histolojik olarak net olmayışı zorluk yaratmaktadır. Ekstraprostatik uzanım yaygınlığının prognostik olabileceği çalışmalarda ortaya konulmuştur ancak yaygınlığın tanımlanmasına ait kriterler net değildir [103]. Wheeler ve arkadaşları EPU yaygınlığını fokal ve yaygın olarak sınıflamış ve fokal için; tümörün yüksek büyütme alanında ≤ 1 alanı kaplaması ve ≤ 2 kesit alanında gözlenmesi kriterlerini kullanmıştır [104]. Çeşitli ölçüm kriterlerinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada da sadece yarı çapsal uzunluk ölçümünün BKN için prediktör olduğu saptanmıştır [105]. Ancak prostatın kapsülünün olmayışı, desmoplastik reaksiyon gibi sebeplerle her hastada ekstraprostatik uzanımın sağlıklı-net bir şekilde sınıflanamayacağı genel kabul gören görüştür [103].

Seminal Vezikül İnvazyonu (pT3b): Tümöral hücrelerin seminal vezikülün ekstraprostatik kısmının kas tabakasına invaze olması olarak tanımlanır. Varlığında evrelemede sınıf yükselir, kötü prognostik faktörlerdendir [106, 107].

2.5.3. İmmunohistokimya ve PSMA Boyama

Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA); ekstraselüler komponenti bulunan tip 2 transmembran metallo-peptidaz glikoproteindir. Konu bölüm 2.4.2’de ayrıntılı anlatılmıştır. Normal ve hiperplastik prostat bezinde ekspresyonu mevcuttur ancak azdır; prostat kanserlerinin büyük çoğunluğunda (yaklaşık %90) PSMA aşırı ekspresyonu vardır [71, 76].

PSMA ekspresyon düzeyi; tümör agresifliği, ileri evre, anöploidi, metastaz varlığı[77] ve biyokimyasal rekürrens ile koreledir [78, 79]. Kastrasyon direncinde sayısı artar, androjenden bağımsız büyüme ile ilişkilidir [80]. ISUP derece gruplaması ve Gleason skoru ile koreledir [22, 64, 65, 69, 74, 75].

Tüm bu özellikleri neticesinde PSMA antikör boyamanın tanı doğrulama ve prognoz tayininde kullanılabilirliği çalışmalara konu olmuştur [25, 108].

2.6. Tedavi

Prostat kanseri genel olarak ileri yaşlarda görülmekte olup tedavi seçiminde hastanın yaşam beklentisi, komorbid durumlar, semptomatik olup olmaması göz önüne alınmaktadır. Bu faktörlerin öncelikli tespiti yanında hastalığın evresi ve risk grubu belirlenir. Farklı kılavuzlara göre risk grupları başlık 2.3.5’te verilmiştir. Tümör agresifliği bulguları ve nomogramlardan da faydalanılarak kişiselleştirilmiş tedavi planı oluşturulmalıdır. Her hastaya tedavi değil, gerekli hastaya tedavi verilmesi kılavuzlarda çokça vurgulanan bir konudur.

Güncel kılavuzlarda tedavi yaklaşımı olarak çok düşük risk grubunda aktif izlem, cerrahi veya radyoterapiye alternatif olarak önerilmektedir [10]. Komorbiditelerin eşlik ettiği/yaşam beklentisi kısa olan hastalarda dikkatli bekleme ve gerektiğinde palyatif tedavi önerilen tedavi yaklaşımıdır. Yaşam beklentisi >10 yıl olan hastalarda ise lokal ve sistemik tedaviler ya da bunlardan oluşan multimodal yaklaşım; hastalığın evresi, risk grubu, agresifliği ve hastanın isteği de göz önüne alınarak

planlanmaktadır. Dolayısıyla görüntüleme verileri tedavi seçiminde temel yapılardan biridir.

Çalışmamızda metastatik hastalığı olan hastalar dışlandığından sadece lokalize hastalığa yönelik tedavi planlarından söz edilecektir.

2.6.1. Bekle-Gör

Çok düşük/düşük ve orta risk grubunda olup sırasıyla 10 ve 5 yıldan az yaşam beklentisi olan asemptomatik hastalarda hastalığın takibi ve gerekli olduğunda palyatif tedavi yapılmasını kapsar. Yaşam beklentisi daha kısa olan yüksek riskli ya da metastatik hastalarda da düşünülebilir [10]. Semptomatik hale gelen hastalarda hastalık yükü değerlendirilerek tedavi ya da palyasyon düşünülmelidir.

2.6.2. Aktif İzlem

Aktif izlem; PSA düzeyi, klinik muayene, MR görüntüleme ve tekrar biyopsilerinden oluşan yapılandırılmış bir düzenli takip programıdır [28]. Lokalize prostat kanseri olan hastalarda gereksiz tedaviyi önlemeyi ve bununla birlikte kanser progresyonu halinde küratif tedaviyi doğru zamanda sağlamayı amaçlar [109]. Avrupa Üroloji Cemiyeti kılavuzu düşük-orta riskli hastalarda hiçbir tedavi yönteminin veya aktif izlem ve sonrası ertelenmiş tedavinin birbirine üstünlüğü olmadığını vurgulamakta ve hastayı bu konuda bilgilendirmeyi önermektedir. Aktif izlem yapılan hastaların %50-68'inde küratif tedavinin en az 10 yıl geciktirilmesinin sağlandığı çalışmalarda gösterilmiştir [110].

Aktif izlem, beklenen yaşam süresi >10 yıl olan EAU düşük-orta risk grubu hastalarda önerilmektedir [28]. NCCN kılavuzu ise bu yöntemin çok düşük risk ve 'favourable' orta risk grubunda uygulanabileceğini belirtmiştir [13].

Küratif tedaviye geçişi düşündüren bulgular arasında; PSA yoğunluğu ve tümör hacminde artış, tekrarlayan biyopsilerde tümör derecesinin değişmesi (tedavi yaklaşımında değişikliğe sebep olan temel faktördür) ve hasta anksiyetesi yer alır [10]. Klinik bulgulara ek olarak görüntüleme yöntemleri; aktif izlem düşünülen/yapılan hastada karar verdirici rol oynayabilir. Biyopside ISUP 1 olan hastaları konu alan çalışmalarda; yaş ve PSA düzeyinin yanında bazal MRG pozitifliğinin de takipte tümör derecesinin (ISUP) yükselmesinin önemli bir prediktörü olduğu ortaya konulmuştur

[111, 112]. Ayrıca yapılan çalışmalarda PSMA PET/BT'nin klinik önemi olan prostat kanseri ayırımında duyarlılığı ve özgüllüğünün yüksek olduğu bilinmektedir, bu tetkiğinde uygun hasta seçimive takibinde katkısı olabileceği gösterilmiştir [108].

2.6.3. Lokal Tedaviler

Lokal tedavi; tümörün seçici ablasyonu ile nörovasküler demet, sfinkter ve üretra gibi çevre dokulara hasar vermeden üriner kontinans ve erektil fonksiyonların korunmasını amaçlayan minimal invaziv yöntemleri kapsar [113]. Onkolojik gidişattan ödün vermeden toksisiteyi azaltmak temel amaçtır. Ablatif teknolojilerin gelişmesi ile çeşitli lokal tedaviler gündemdedir. Bunlar arasında kriyoterapi, HIFU (High Intensity Focused Ultrasound), fotodinamik terapi, elektroporasyon, radyofrekans ablasyon, lazer intersitisyel termoterapi, brakiterapi ile SBRT yer alır.

Tüm bez ablatif tedaviler ya da lokal ablatif tedavilerin lokalize düşük riskli hastalıkta aktif izlem ya da küratif tedavi ile kanıtlanmış karşılaştırmalı verileri henüz yoktur [28]. Ancak kısa süreli takipte bu tedavilerle toksisitenin daha az olduğu bilinmektedir. Günümüzde klinik araştırmalar kapsamında kullanılmakta olup yeterli kanıt oluştuğunda yaygın kullanıma ulaşacağı düşünülmektedir. Bu tedavilerde çalışmamızda da bahsedeceğimiz gibi hastalığın yerinin ve yaygınlığının doğru hesaplanması kritik rol oynar.

Kriyoterapi: Hücreleri dondurarak su kaybı neticesinde iskemik apoptozise sebep olan bir teknolojidir. Kriyocerrahi ya da kriyoablasyon isimleri ile de bilinmektedir.

HIFU: Odaklanmış ultrason dalgalarının mekanik, termal ve kavitasyon etkileri ile doku hasarı oluşturulması prensibine dayanır, malign dokuyu koagülatif nekroza sebep olarak tahrip etme amacıyla kullanılmaktadır [114].

2.6.4. Radikal Prostatektomi

Yaşam beklentisi 10 yıldan fazla, cerrahiye engel komorbiditesi olmayan lokalize prostat kanseri hastalarında uygun tedavi yöntemidir [10]. Hem EAU hem NCCN kılavuzlarında orta risk grubu hastalarda önerilmektedir. Yüksek riskli veya lokal ileri hastalıkla multimodal tedavinin bir komponentidir [10, 28]. Prosedür; malign dokunun tamamen eksizye edilmesi hedeflenerek tüm prostatın intakt şekilde,

seminal veziküller ile birlikte çıkarılmasıdır. Komplikasyonları arasında üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon yer alır. Ekstrakapsüler yayılım açısından düşük riskli olanlarda sinir koruyucu cerrahi yapılması önerilmektedir [115].

Pelvik lenf nodu diseksiyonu:

Pelvik bölgedeki lenf nodlarının disseksiyonunun hastanın sağkalımına katkısı hakkında birbiri ile çelişkili yayınlar olsa da evreleme ve prognoz hakkında önemli bilgiler sağlar [116]. Genişletilmiş diseksiyon (gPLND) kılavuzlarda önerilen işlemdir; eksternal iliak arter-ven çevresi, obturator fossa, internal iliak arter-venin medial ve lateralindeki lenf nodlarının eksizyonunu kapsar [28]. Yüksek riskli ve lokal ileri kanserde pelvik lenf nodu diseksiyonu önerilir. Orta risk grubundaki hastalarda ise nomogramlardan faydalanılarak kişiselleştirilmiş karar alınması önerilmiştir. Nomogramların kullanımında çeşitli yayınlarda hesaplanan riskin $>5\%$ ya da 7% olması kriter alınmıştır [88, 117]. NCCN'de ise MSKCC nomogramı ve 2% sınırının kullanılması önerilmiştir. PSMA PET görüntüleme lenf nodu negatifliğine dayanarak gPLND'den vazgeçilmemesi gerektiği de vurgulanmıştır [10].

2.6.5. Radyoterapi

Yaşam beklentisi 10 yıldan fazla olan düşük ve orta risk ve 5 yıldan fazla yaşam beklentisi olan yüksek riskli hastalarda riskli radyoterapi cerrahiye alternatif bir tedavi olarak önerilmektedir [10]. Lokalize prostat kanseri tedavisinde radikal prostatektomi ve radyoterapi efektif yöntemlerdir [118]. Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) ile Image Guided Radiotherapy (IGRT) prostat kanserinde standart radyoterapi yöntemidir. IMRT+IGRT ile 76-78 Gy total doz standart tedavi yaklaşımıdır, yüksek riskli grupta daha yüksek doza çıkılması önerilmiştir [10].

Komplikasyonları arasında radyasyon proktitis, erektil disfonksiyon, üriner inkontinans vardır, geçici gastrointestinal ve üriner semptomlara sebep olabilmektedir. RT eşliğinde LHRH kullanımının tek başına RT'ye üstün olduğu faz 3 çalışmalarda kanıtlanmıştır [119, 120]. Orta risk grubundaki hastalarda kısa dönem (6 ay) tercih edilir. Yüksek riskli veya lokal ileri hastalıkta pelvik lenf nodlarına profilaktik RT eklenerek uzun dönem (2-3 yıl) ADT tercih edilir. ADT kullanım süresi prognostik faktörler göz önüne alınarak kişiselleştirilmelidir.

Yüksek ve çok yüksek risk grubunda profilaktik nodal radyoterapinin biyokimyasal nüksüz sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir [121].

Adjuvan RT: pT3a hastalık, pozitif cerrahi sınır, seminal vezikül invazyonunda endikedir. Hastaların yaşı, komorbiditeleri, klinik ve patolojik bilgisi, PSA seviyeleri, PSA-DT, görüntüleme sonuçları ve moleküler analizler değerlendirdikten sonra prostat yatağına ±pelvik lenf nodlarına RT'ye karar verilir [10, 61].

Hormonal Tedavi: Androjen deprivasyonu testiküler androjenlerin çeşitli yollarla baskılanması ile sağlanabilir. Testosteron düzeyinin <20 ng/mL olması hedeflenir. Bu amaçla androjen sentezinin blokajını sağlayan bilateral orşiektomi, Luteinising Hormone-Releasing Hormone (LHRH) agonistleri ve antagonistleri, abirateron asetat kullanılabilir [122]. Bu tedavi ile tümör hücrelerinin büyümesinin engellenmesi ve hatta erken dönemde hücrelerin apoptosize gitmesi amaçlanmaktadır [123]. Bu tedaviler orta ve yüksek risk hastada definitif tedaviye ek olarak, metastatik hastada ise diğer tedavilerle birlikte veya tek başına sağkalımı arttırmak için kullanılırlar [28, 124].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan GO 21/64 kayıt numarası ile 2021/02-49 karar numaralı onay alınarak yapıldı. Patoloji preparatlarında PSMA ekspresyonunu araştırmak için gerekli olan PSMA immünohistokimya boyama kitlerinin finansmanı için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne başvuruldu ve 19557 nolu proje olarak desteklendi.

3.1. Hasta Grubu

TRİB ile prostat kanseri tanısı almış ve prostat mpMR görüntülemeye şüpheli lezyonu bulunan, PSA düzeyi ve klinik bulguları ile prostat kanseri düşünülen, prostatektomi planı olan hastalara ön değerlendirme sonrası Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme yapıldı.

Çalışmaya uygunluk kriterleri

- 1- Radikal prostatektomi yapılan
- 2- Patoloji preparatlarına ve parafin bloklara ulaşılabilen, preparatları segment haritalamaya ve boyamaya uygun olan
- 3- Pre-operatif mpMRG ve Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeleri olan
- 4- Bilgilendirilmiş olur formunu imzalayarak, çalışmamıza gönüllü olmayı kabul eden hastalar çalışmaya kabul edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- 1- PET-BT çekimine engel olacak medikal problemi olan (klostrofobi vb.)
- 2- Hastanın tedavisini ve takibini engelleyecek ek medikal problemi olan (yaşam beklentisini kısıtlayan ikincil malignensi, operasyona engel medikal problemler, pelvik bölgeye alınmış radyoterapi vb.)
- 3- Anti-androjen tedavisi alan hastalar
- 4- Prostat biyopsisi ile görüntüleme arasındaki zaman 21 günden az olan
- 5- Görüntülemeler sonrası uzak metastatik hastalık saptanan
- 6- Radikal prostatektomi cerrahisi yapılmayan hastalar çalışmadan dışlandı.

3.1.1. Demografik Bilgiler

Hastaların yaşı, kullandığı ilaçlar, serbest PSA, total PSA, daha önceki biyopsi geçmişi, ailede kanser hikayesi ve rektal muayene bulguları, Hastane Bilgi Sistemi (NUCLEUS) üzerinden elde edildi. TRİB patoloji verilerinden Gleason skoru, ISUP skoru, pozitif kor sayısı, total kor sayısı kaydedildi. PSA yoğunluğu total PSA düzeyi ve mpMRG'de prostat boyutları kullanılarak hesaplandı, mpMRG'si olmayan hastalar için PSMA PET/BT'nin BT komponentinden prostat boyutları belirlendi. Bu bilgiler kullanılarak hastalarda klinik anlamlı prostat kanseri riskini gösteren Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator Version 2.0, D'Amico risk sınıflaması, CAPRA skoru, MSKCC pre-op nomogramları kullanılarak hastalık yaygınlığı ve nüks açısından risk tayini yapıldı.

3.2. Ga-68 PSMA PET-BT

Çalışmaya katılan tüm hastalara evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET-BT görüntüleme rutin tetkik olarak yapıldı.

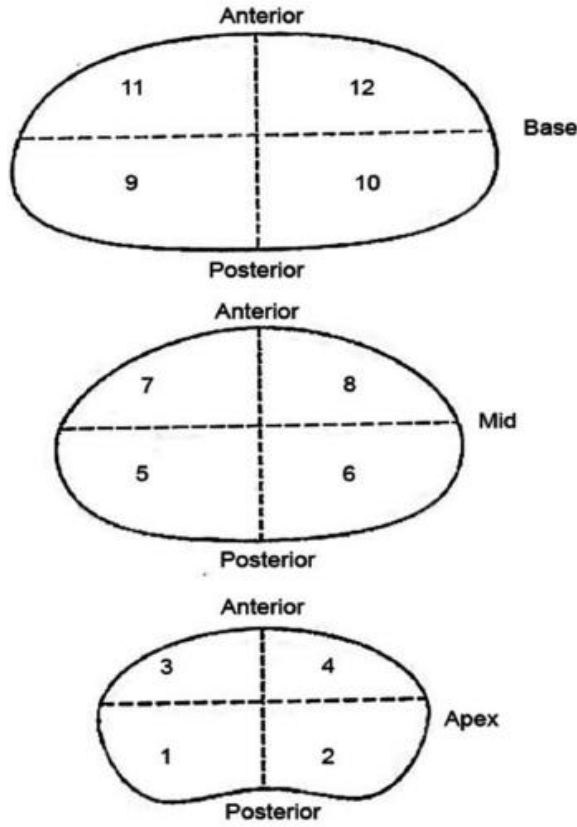
Radyofarmasötik Üretimi: Ga-68 işaretli PSMA radyosentezi için Glu-NH-CO-NH-Lys (Ahx)-HBED-CC (DKFZ-PSMA-11 veya PSMA-HBED) ligandı 68Ge/68Ga jeneratöründen (Eckert & Ziegler) elde edilen Ga-68 ile tam otomatize modülde (Modular Lab PharmTracer, Eckert & Ziegler Eurotope GmbH) tek kullanımlık kasetler kullanılarak işaretlendi. Sentez için gerekli 68GaCl₃ jeneratörden 6 mL, 0.1 M HCl kullanılarak elde edildi. HPLC ile yapılan son ürünün kalite kontrolünde >%98 üzerinde başarılı bağlanma oranı sağlandı.

Hasta Hazırlığı ve Çekim Protokolü: Hastalar en az 3-4 saat açlık ile bölüme başvurdu. Çekimden 1,5-2 saat önce suda çözünebilen düşük osmolariteli ioheksol (350 mg/50 ml); iyot konsantrasyonu 6 mg/ml olacak şekilde içme suyu ile dilue edilerek oral kontrast olarak verildi. İntravenöz yoldan 170 ± 32 MBq (111–222 MBq) Ga-68 PSMA enjeksiyonu sonrası 60. dakikada tüm vücut PET/BT görüntüleme yapıldı. Mesane aktivitesini en aza indirmek amacıyla çekim öncesi hastaların idrarını yapmaları istendi. Discovery ST and Discovery IQ (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) PET/CT görüntüleme cihazlarında verteksten uyluk proksimaline kadar, yatak başına 3 dakika, 3D modunda, en yüksek 198x198 matrikste olacak şekilde PET ile 130 keV X ışını, 80 mA ve gürültü indeksi:15 olacak şekilde düşük doz BT

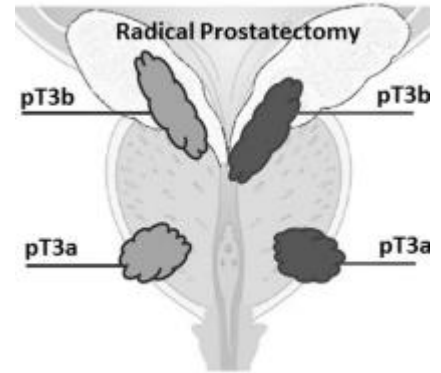
görüntüleme yapıldı. Görüntü işleme için 2 iterasyonda 21 subset iteratif rekonstrüksiyon ve post-rekonstrüksiyon Gaussian filtresi uygulandı. Düşük doz BT ile atenuasyon düzeltilmesi yapıldı.

Enjeksiyonun 2. saatinde pelvisten aynı parametrelerle yatak başına 4 dk olacak şekilde geç görüntüleme yapıldı.

Lezyonların lokalizasyonu standardize etmek amacıyla mpMRG, PSMA PET/BT ve radikal prostatektomi spesimen şablonu değerlendirilirken 12'li segment haritalama kullanıldı (Şekil 9).



Şekil 9 Prostat bezi 12'li segment haritalama şematik gösterimi [1].



Şekil 8 Ekstrakapsüler uzanım ve seminalvezikül invazyonunun şematik gösterimi [2].

PET-BT’de Bakılan Parametreler ve Değerlendirme Kriterleri: PET/BT ile elde edilen görüntüler GE Advantage 4.7 iş istasyonunda (Advantage Workstation; GE Healthcare, Chicago, IL, USA) uygun bilgisayar programları kullanılarak işlendi, biyopsi sonucu hariç diğer bilgiler bilinmeden iki Nükleer Tıp uzmanı tarafından görsel ve semi kantitatif olarak değerlendirildi. Çelişkili bulgular konsensus halinde değerlendirilerek nihai karara varıldı. Aksiyal, koronal ve sagittal planda PET, BT ve PET/BT füzyon görüntüleri, maksimum intensite projeksiyon (MIP) görüntüleri incelendi. Enjeksiyondan sonra görüntülemeye kadar geçen süreler erken ve geç görüntüler için kaydedildi. Erken ve geç görüntülerden aşağıda açıklanan bulgular elde edildi:

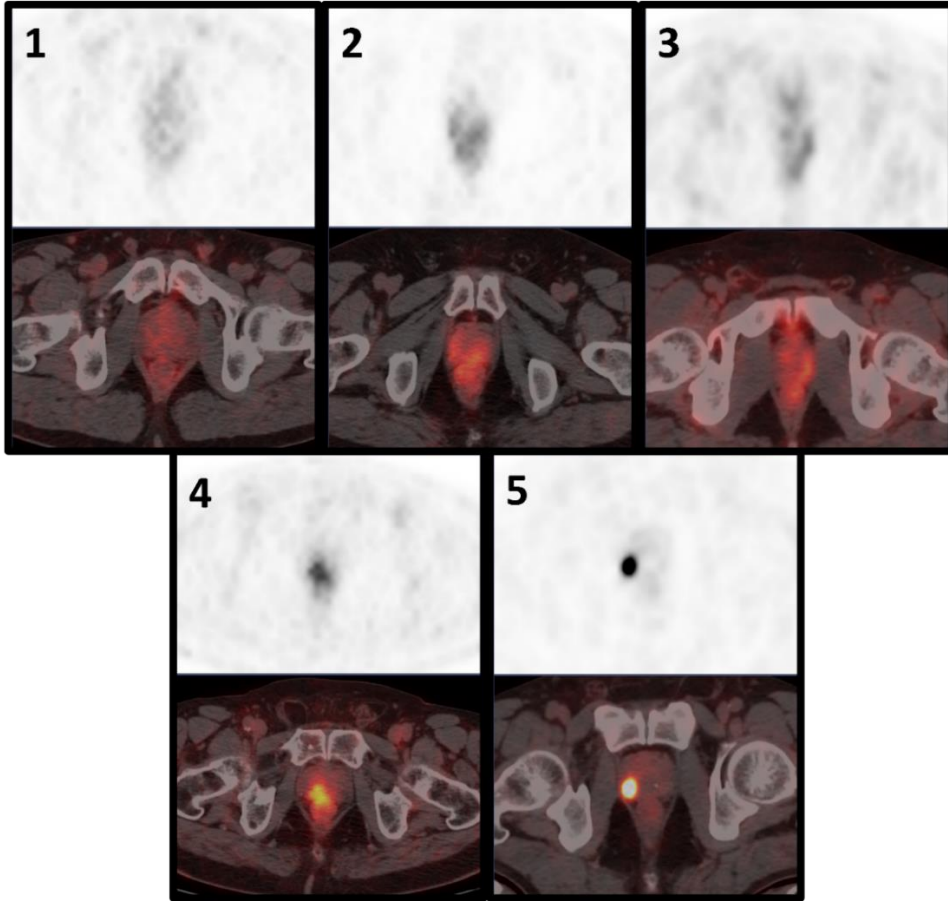
Lezyonların sayısı, lokalizasyonu tespit edildi. Saptanan tüm lezyonların lokalizasyonu segment haritasına göre not edildi, kapladıkları toplam segment sayısı hesaplandı. Lezyonların şekli fokal-kresent-serpenjinöz olarak sınıflandı [125]. Her bir lezyon için volümetrik ilgi alanları kullanılarak SUVmaks, SUVort ölçüldü. Lezyon hacmi ve total lezyon PSMA ekspresyonu (TL-PSMA); Tümör SUVmaks penceresinde görsel değerlendirmede tümörü temsil eden alanın tamamını kapsayacak şekilde sınır seçimi yapılarak ölçüldü. Bu ölçütlerin tümü göz önünde bulundurularak boyutu en büyük ve PSMA ekspresyonu en belirgin olan lezyon indeks lezyon olarak alındı. Hastalarda tüm lezyonların toplam TL-PSMA ve toplam tümör hacmi hesaplandı. Prostat bezinin lezyon olmayan kesiminden periferik ve santral zon için ayrı ayrı 1 cm çaplı ROI çizilerek SUVmaks ve SUVort değerleri hesaplandı. miScore PSMA ekspresyon düzeyleri önerildiği üzere vizüel analizle not edildi (Şekil 4) [87]. Ayrıca referans olarak kullanılmak üzere karaciğer, parotis bezi SUVmaks ve SUVort düzeyleri sırası ile 3 cm ve 1 cm çaplı ROI ile ölçüldü.

Lezyonların malignite olasılığı vizüel analizle Likert Skala (Tablo 16’da ve Şekil 10’da özetlenmiştir) kullanılarak değerlendirildi. Çalışmamıza ait Likert skoru değerlendirme örnekleri Şekil 10’da gösterilmiştir. Skor 1 ve 2 benign, 3 şüpheli, 4 ve 5 ise malign olarak sınıflanmıştır.

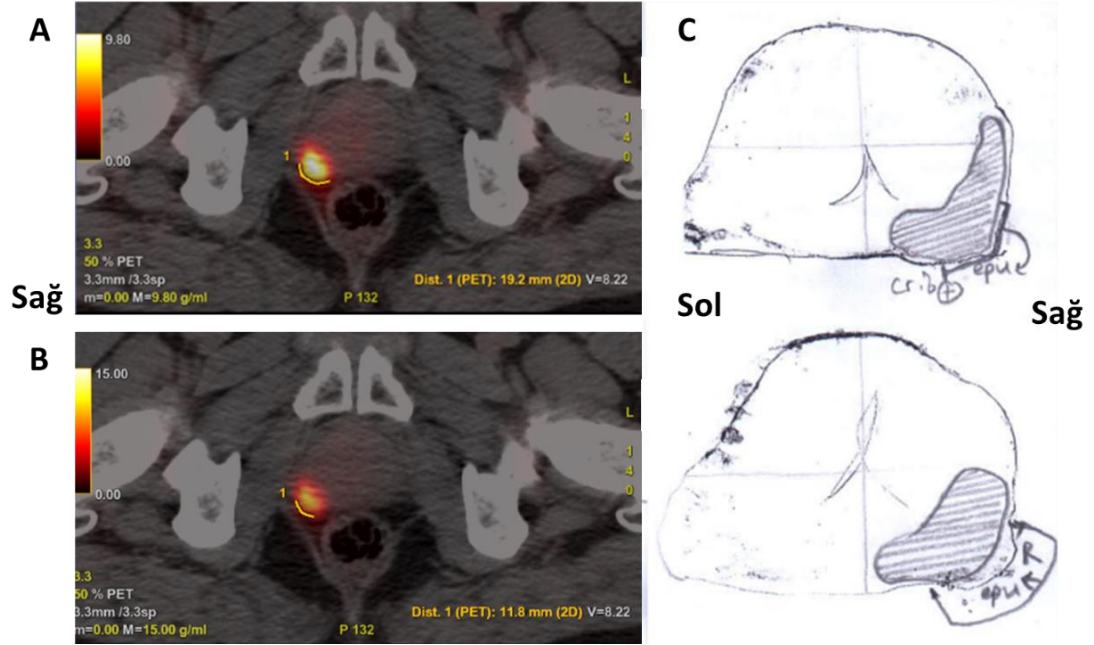
Hastalarda PROMISE tanısal değerlendirmesi; PSMA ekspresyon skoru ile varsa MRG bulguları kullanılarak; MRG’li ve MRG’siz her iki kritere göre yapıldı.

Tablo 16 Likert Skoru Değerlendirme Özellikleri.

Likert Skoru	Özellik	Değerlendirme
Skor 1	Benign bez yapısı ile uyumlu PSMA dağılımı	Yüksek olasılıkla benign
Skor 2	Heterojen-küçük odağımsı PSMA dağılımı	Olası benign
Skor 3	Bezin geri kalan kesiminden ayırt edilebilen, belli bir alana lokalize ancak belirsiz-heterojen PSMA dağılımı	PKa şüpheli
Skor 4	Lokalize ve görece artmış PSMA tutulumu	Olası PKa
Skor 5	Fokal belirgin artmış PSMA tutulumu	Yüksek olasılıklı PKa

**Şekil 10** Likert Skalası hasta örnekleri ile gösterimi, sayılar resimlere ait Likert skorlarını temsil etmektedir.

Brauchli ve arkadaşlarının yaptıklarına benzer olacak şekilde [126]. PET görüntü intensitesi; indeks tümörün SUVmaks değeri pencere üst sınırı olacak şekilde standardize edilerek füzyon görüntülerden ekstrakapsüler uzanım için görsel değerlendirme yapıldı. Tümör-kapsül temas uzunluğu tüm kesitler (aksiyal, sagittal, koronal) incelenerek ölçüldü, en uzun değer kaydedildi (Şekil 11). Kapsüler kontakt izlenmeyen hastalar 0 mm olarak değerlendirildi. Görsel değerlendirme ve kapsül temas uzunluğu verisi birlikte değerlendirilerek nihai karar var-yok olarak not edildi. Çalışmamızda Brauchli'ye ek olarak standardize SUVmaks 15 penceresinde de aynı şekilde değerlendirme yapıldı (Şekil 11). Bu bilgiler ışığında miTNM sınıflaması da kullanılarak lokal evreleme yapıldı.



Şekil 11 Tümör SUVmaks ve SUVmaks15 pencerelerinde tümör-kapsül temas uzunluğu ölçümü (sırasıyla 19.2 ve 11.8 mm).

Lenf nodu metastazı varlığı, varsa lenf nodunun kısa ve uzun aksı, sayısı, lokalizasyonu, SUVmaks, SUVort değerleri kaydedildi. Kemik metastazı varlığı araştırıldı ve uzak metastazı olan hastalar çalışmamızdan dışlandı.

Tüm bu değerlendirmeler geç görüntüler için de yapıldı.

3.3. Multiparametrik MRG

Muayene ve serum PSA seviyeleri prostat kanseri düşündüren hastalara rutin olarak prostat-pelvik bölgeden, aksiyel, koronal ve sagittal T1, T2, diffüzyon ağırlıklı ve dinamik kontrastlı sekansları içeren multiparametrik MR görüntüleme yapılmıştı. MRG görüntüleri dış merkezde yapılan hastaların görüntüleri elde edildi. Elde olunan görüntüler, alanında deneyimli iki radyolog (D.A., M.K.) tarafından PI-RADS skorlama sistemine göre değerlendirildi. Prostat bezi boyutu hacim hesabı ve PSA-D hesabı için kaydedildi. Lezyon varlığı ve sayısı, lezyon lokalizasyonu ve segmenti, kapladığı toplam segment sayısı, boyutu, şekli, ekstrakapsüler yayılım varlığı, seminal vezikül invazyon varlığı, lokal evresi, lenf nodu metastazı varlığı ve sayısı, kemik metastazı varlığı değerlendirildi ve not edildi. Difüzyon görüntüleri (DAG) ve kontrast tutulumu (DCE) değerlendirildi. PI-RADS skoru en yüksek ve boyutu en büyük lezyon indeks lezyon olarak kaydedildi. PI-RADS>2 olan lezyonlar için ADC değerleri hesaplandı. PI-RADS skoru 1-2 olanlar benign, 3 şüpheli, 4-5 olanlar malign şekilde gruplandırıldı.

3.4. Patoloji

Radikal prostatektomi spesimenleri makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi. 3 hastada sistoprostatektomi cerrahisi yapılmıştı, çalışmanın gerektirdiği makroskopik incelemeye uygun bulunmadığından dışlandı. Tüm bez şematik gösterimleri ve preparatlar gözden geçirildi. Tüm tümör odaklarının sayısı, boyutu, tam lokalizasyonu, karsinom tipi (adenokarsinom vb.) ve alt tipi (duktal, kribiform vb.) belirlendi. Primer ve sekonder Gleason skoru ile total Gleason skoru, Gleason skorunda yüksek dereceli alanın yüzdesi, ISUP skoru not edildi. Tümör hacmi ve bez hacmine oranı not edildi. Tümörün şekli fokal, serpenjinöz, kresent olarak sınıflandı. İndeks ve non-dominant tumor odaklarına karar verildi. ISUP skoru en yüksek ve lokal evresi en ileri olan odak indeks lezyon olarak kaydedildi. 12'li segment haritada (Şekil 9) segment bazında lokalizasyon yapılarak mpMRG ve PSMA PET/BT ile kıyaslandı. 5 mm'nin altındaki tümörler görüntüleme rezolüsyonu altında olduğundan dışlandı.

Ekstrakapsüler uzanım varlığı, seminal vezikül invazyon varlığı, cerrahi sınırlar tekrar incelendi. Ekstrakapsüler uzanımı olanlar fokal ve yaygın olarak sınıflandı. Tümör kapsül temas uzunluğu; radikal prostatektomi birebir şematik gösterimi üzerinden milimetre cinsinden ölçüldü.

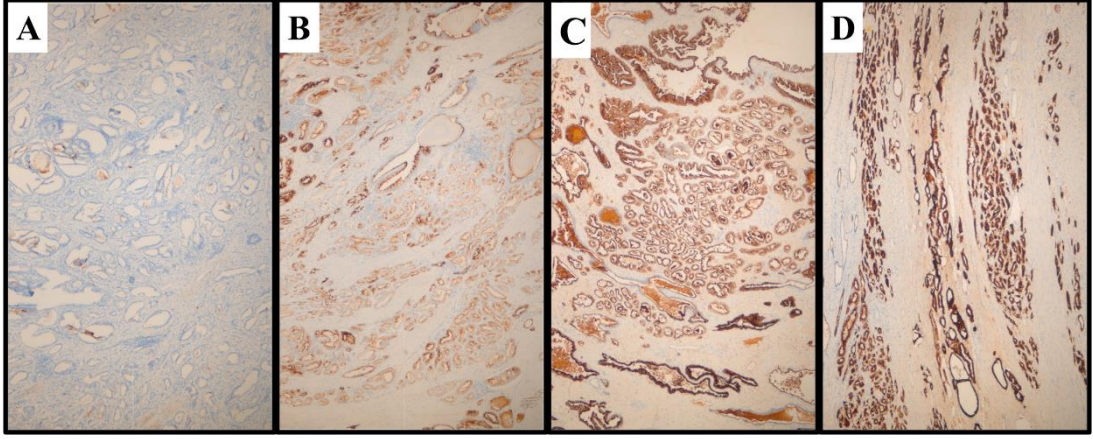
Görüntüleme ile uyumsuz alanlar 2 Nükleer Tıp uzmanı ve 1 Patolog tarafından birlikte değerlendirildi, yanlış pozitif ve yanlış negatif alanlar incelendi. Bulgular kaydedildi.

İmmunohistokimya: Radikal prostatektomi spesimenlerine ait formalinde fikse hematoksilen & eozin boyama doku kesitleri incelendi. Hastaların prostatlarının tamamı takibe alınmıştır. 54 hastanın tümör dokuları immünohistokimya boyamaya uygun bulundu.

RP spesimenlerinden dominant ve uygun non-dominant lezyonlardan tümörü temsil eden en geniş alana sahip doku kesitleri seçildi. Tümör içi heterojenite düşünülen hastalarda PSMA PET/BT ve RP spesimeni korele edilerek bir veya birden fazla odak, immünohistokimyaya uygunluğuna göre (lezyon boyutunun seri kesitlerde lezyon temsiline olanak vereceği tahmini yapılarak) boyama için seçildi. PSMA-İHK boyama için PSMA antikoru (clone 3E6, mouse monoclonal, 1/200, DAKO, CA, USA); Leica Bond Maks otomatik boyama sisteminde üreticinin talimatlarına uygun şekilde kullanıldı. Doku kesitleri deparafinize ve rehidrate edildikten kısa süre sonra antijenlerin açığa çıkması için 10 dakika ER2 solüsyonunda tutuldu. Oda sıcaklığında primer antikor 25 dk inkübe edildi. Sekonder antikor ve DAB kromojen kullanıldı ve hematoksilen karşıt boyama uygulandı, lamel kapatıldı ve incelemeye uygun hale getirildi. Boyama kesitleri genitoüriner sisteme dedike patolog (GG) tarafından incelendi. Her nodül H-skorlama sistemi kullanılarak değerlendirildi. Tümöral hücrelerin boyanma yoğunluğu görsel değerlendirme ile 0 ile 3 arasında derecelendirildi (0: yok, 1: zayıf, 2: orta, 3: güçlü). Her yoğunluk alanının yüzdesi saptandı ayrıca not edildi. . PSMA negatif ve 1+ alanların toplamı düşük tutan alanlar olarak sınıflandı, 2+ ve 3+ alanların toplamı yüksek tutan alanlar olarak nitelendirildi. Böylece yoğunluk derecesi 0 olan alanın yüzdesi PSMA negatif tümör kısmını verdi. Tüm yoğunluk dereceleri ve bunlara ait alan yüzdeleri not edildikten sonra;

$$H \text{ Skoru} = \sum_{\text{Yoğunluk Derecesi}=0}^3 \text{Yoğunluk Derecesi} \times \text{Alan Yüzdesi}$$

Formülüyle 0-300 aralığında değere sahip H skoru hesaplandı [81, 127, 128]. Tümör içi boyanma yoğunluğunun yaygın heterojenitesi Şekil 12'de gösterilmiştir.

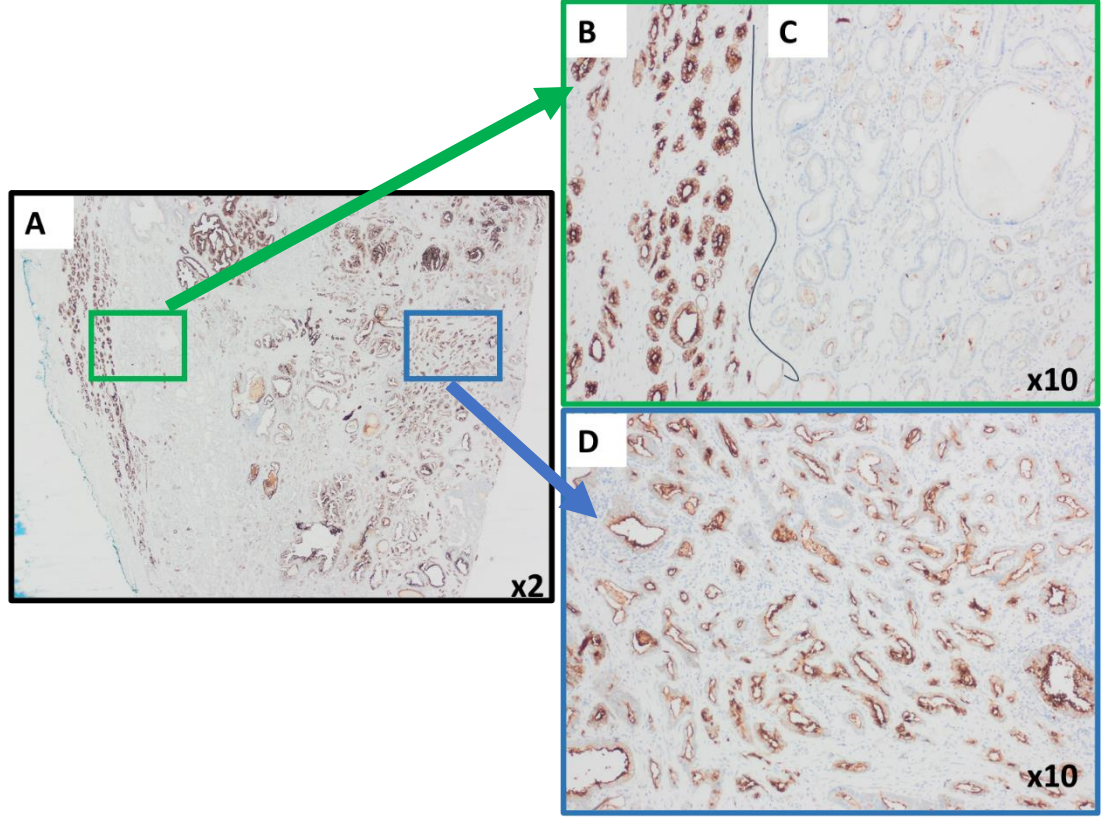


Şekil 12 İmmünohistokimya boyamada PSMA skorlamanın gösterimi, A) PSMA Negatif, B) PSMA 1+, C) PSMA 2+, D) PSMA 3+.

Lenf Nodu Metastazı: Pelvik diseksiyon yapılmış hastalarda lenf nodları metastaz açısından incelendi. Çıkarılan lenf nodlarının sayısı, metastatik lenf nodlarının sayısı, boyutu, lokalizasyonu not edildi. Lenf nodu içerisindeki metastatik odağın boyutu belirlendi. PET/BT görüntülemeye belirlenen ve belirlenemeyen metastatik lenf nodları karşılaştırmalı incelendi.

3.5. Görüntüleme Bulguları ile Patoloji Bulgularının Karşılaştırılması

PSMA PET/BT görüntüleri ile radikal prostatektomi kesitsel incelemesi tüm bez şematik gösterimleri 2 Nükleer Tıp ve 1 Üropatoloji uzmanı tarafından karşılaştırıldı. Gerekli durumlarda mikroskobik bulgular yeniden değerlendirilerek; görüntülemeye tespit edilen lezyonlar 12'li segment haritasına göre kesitsel bazda değerlendirilip indeks lezyona karşılık gelip gelmediği, lokalizasyonu, kapladığı segmentler belirlendi. Bu işlemler ek lezyonlar için de yapıldı. Ayrıca mpMRG görüntüleri için de uygulanarak lezyonların indeks olup olmayışı tespit edildi. Uyumsuz bulgular tekrar değerlendirilerek konsensus oluşturuldu.



Şekil 13 PSMA immünohistokimya boyamada tümör içi heterojenite. Aynı nodüle ait farklı düzeylerde PSMA boyanan alanlar gösterilmiştir. A)x2'lik büyütme alanında malign nodül. B) Nodül içinde yeşil çerçevelenmiş sahanın x10'luk büyütmede incelenmesi; 3+ alan, C)Nodül içinde yeşil çerçevelenmiş sahanın x10'luk büyütmede incelenmesi; 1+ alan, D) Nodül içinde mavi çerçevelenmiş sahanın x10'luk büyütmede incelenmesi; 2+ alan.

PSMA PET/BT'de ekstrakapsüler uzanım ve seminal invazyon varlığı tespit edilen hastalara ait preparatlar tekrar incelendi. Tümör kapsül temas yüzeyi görüntülemelerde mm cinsinden belirlenmişti, aynı işlem birebir orandaki tüm bez şematik gösterimleri üzerinden yapılarak radikal prostatektomi materyaline ait değerler de saptandı.

Tümörü temsil eden en belirgin kesit PSMA immünohistokimya boyama için ayrılmıştı. PSMA PET/BT'de izlenen şüpheli bulgulara ait doku kesitleri görüntüleme ve patoloji bulgularının anatomik korelasyonu yapılarak tespit edildi. Formalinde fikse

hematoksilen&eoizin boyama doku kesitleri Nükleer Tıp ve Üropatoloji uzmanı tarafından birlikte makroskobik ve mikroskobik olarak tekrar incelendi. Aydınlatılmayan vakalar için görüntülemedeki karşılığını en iyi temsil eden doku kesiti seçilerek ek PSMA immünohistokimya yapıldı. Bulgular kaydedildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS paket programı (IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0, IBM Corp., Armonk, NewYork, ABD) kullanıldı. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak belirtildi. Devamlı değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ve ordinal değişkenler için ortanca ve aralık olarak; normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve Standart Sapma (SS) kullanılarak verildi. Nominal ve ordinal veriler için sıklık tabloları oluşturuldu. Görüntüleme bulgularının duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri; altın standart olan patoloji bulguları ile çapraz tablolar yapılarak hesaplandı. Ayrıca PSMA PET/BT, mpMRG ve radikal prostatektomi bulguları çapraz tablolarla kıyaslandı. Non-parametrik bağımlı değişkenlerin gruplar arasında farklılığının anlamlılığı Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Non-parametrik bağımsız değişkenin kategorik değişken arasında farklılığı Mann–Whitney U-testi ile araştırıldı. Non-parametrik bağımsız değişkenlerin gruplar arasında farklılığı Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Tüm testlerde p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kategorik bağımlı değişkenlerin gruplar arasında farklılığı kappa testi ile değerlendirildi. İkili verilerin gruplar arası farklılığının anlamlılığı Mc Nemar testi ile araştırıldı. PSMA PET/BT erken ve geç görüntülerindeki SUV değerlerinin farklılığı Wilcoxon işaretli sıralar testi ile kıyaslandı. İki grup arasındaki SUV değerleri değişimi matematiksel hesaplandı. Erken ve geç görüntülerde Likert skoru ve evreleme gibi kategorik bulgular kappa testi ile kıyaslandı. Toplam segment sayısı, tümör hacmi, tümör-kapsül temas yüzeyi; görüntüleme bulguları ile patoloji verileri arasında sınıf içi korelasyon ile değerlendirildi. SUVmaks ve İHK verilerinin ISUP grupları arası farklılığı mpMRG, PSMA PET/BT erken ve geç görüntüleme değerlendirilen EPU/SVİ varlığı ve yokluğu gibi ikili durumlarda anlamlılık araştırması Mc Nemar testi ile gerçekleştirildi. EPU/SVİ varlığı, klinik önemi olan prostat kanseri varlığı, biyokimyasal nüks varlığı gibi durumların ayırımında PSMA PET/BT, mpMRG,

nomogram verilerinin yararlılığı ROC analizi ile saptandı, p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrım gücü kıyasında eğri altında kalan alan (AUC) kullanıldı. Anlamlı bulgulardan seçilen parametreler için ROC eğrileri kullanılarak uygun kestirim değerleri belirlendi, duyarlılık ve özgüllük değerleri verildi. Ekstraprostatik uzanım ve seminal vezikül invazyonu varlığını öngörmedeki bağımsız değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılarak en iyi prediktörler araştırıldı. PSMA PET/BT ve mpMRG görüntülemelerden elde edilen parametreler; hastalığın agresifliğini gösteren laboratuvar, nomogram, TRİB, RP , immünohistokimya bulguları ve nüks varlığı ile ilişkileri Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Anlamlı korelasyon varlığı p değeri <0.05 ve <0.01 düzeyinde değerlendirildi. Korelasyon katsayısı; 0.00-0.19 “çok zayıf”, 0.2-0.39 “zayıf”, 0.40-0.59 “orta”, 0.60-0.79 “güçlü”, 0.8-1.0 ise “çok güçlü” düzeyde korele olarak değerlendirildi. İmmünohistokimya boyamada PSMA yoğunluk gruplarının ISUP grupları arasındaki farklılığı post-hoc test ile analiz edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamıza katılan 56 hastanın demografik bulguları ile nomogramlara göre sınıflandırmaları Tablo 17’de özetlenmiştir. Hastalarımızın büyük çoğunluğu D’Amico orta ve yüksek risk grubundaydı.

Tablo 17 Çalışmaya dahil edilen hastalara ait demografik bulgular.

Karakteristikler	Değer
Yaş, ortanca(ranj)	66 yıl (50-79)
Ailede prostat kanseri öyküsü	1/56
Daha önce negatif biyopsi öyküsü	6/56
PSA düzeyleri	Ortanca(ranj)
PSA (ng/mL)	9.4 (4.31-62)
Serbest PSA (ng/mL)	1.4 (0.12-9.89)
Serbest/Total Oranı [¶]	0.14 (0.02-0.26)
PSA Dansitesi (ng/mL/cc)	0.23 (0.07-1.15)
TRİB Patoloji Bulguları	
Gleason Skoru	ISUP Skoru
3+3=6	1
3+4=7	2
4+3=7	3
4+4=8/5+3=8	4
4+5=9/5+5=10	5
	N(%)
	5 (8.9)
	13 (23.2)
	16 (28.6)
	9 (16.1)
	13 (23.2)
Klinik T evresi	N(%)
T2	47 (83.9)
T3	9 (10.7)
T4	0 (0)
D’Amico Risk Grubu	N(%)
Düşük	2 (3.6)
Orta	22 (39.3)
Yüksek	32 (57.1)
CAPRA Skoru	N(%)
0-2 düşük risk	3 (5.4)
3-5 orta risk	27 (48.2)
6-10 yüksek risk	26 (46.4)
MSKCC Nomogramı	Ortanca(ranj)
Organa sınırlı olma olasılığı	%20.5 (1-61)
EPU olasılığı	%77 (18-99)

SVİ olasılığı	%19.5 (1-92)
Lenf nodu metastazı olasılığı	%21.5 (1-90)
PCPTRC Nomogramı	Ortanca(ranj)
Biyopsinin negatif olma olasılığı	%0(3-92)
Düşük dereceli malignite olasılığı	%21(3-50)
Yüksek dereceli malignite olasılığı	%18(3-55)

‡ S/T PSA oranı; PSA<10 ng/mL durumu için hesaplanmıştır.

4.2. PSMA PET/BT Erken Tüm Vücut ve Geç Pelvis Görüntüleme Bulguları

Tüm hastalara Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme yapıldı. PSMA PET/BT görüntüleme ile radikal prostatektomi arası süre ortanca 4 hafta (ranj:0-14) idi. Ga-68 PSMA enjeksiyonu sonrası ortanca PSMA PET/BT erken tüm vücut görüntüleme zamanı 69 (55-113) dakika idi. Pelvis bölgesinden geç görüntüleme 42 (%75) hastada yapılmıştı. Geç görüntüleme için enjeksiyon sonrası ortanca görüntüleme zamanı 124 (101-175) dakika idi. PSMA PET/BT erken tüm vücut görüntüleme ile elde edilen bulgular Tablo 18’de verilmiştir. Likert skalası kullanılarak yapılan değerlendirmede, 51 (%91.1) hastada Likert 3-5 olarak değerlendirilen lezyon saptandı, 5 (%8.9) hastada ise lezyon saptanamadı (Likert 1-2). İndeks lezyon olarak tanımlanan lezyonlardan 3 tanesi patoloji tarafından tanımlanan gerçek indeks lezyondan farklı idi. Hastaların 48/56’sında ise gerçek indeks lezyon doğru olarak saptandı.

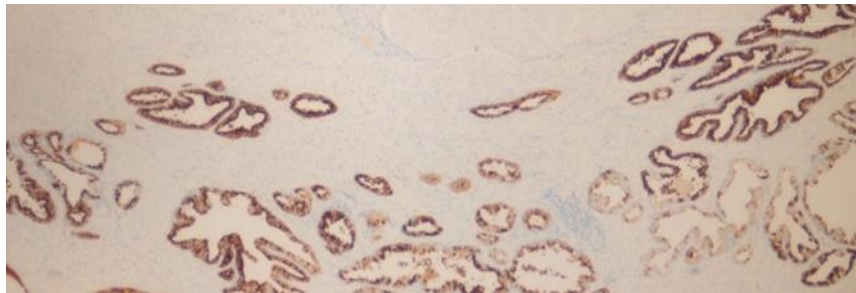
Tablo 18 PSMA PET/BT Tüm Vücut Görüntüleme Bulguları (56 Hasta).

PET/BT Lezyon Varlığı	N(%)	Likert Skoru	N(%)
Var	51 (%91.1)	Skor 1	4 (7.1)
Yok	5 (%8.9)	Skor 2	1 (1.8)
Gerçek İndeks	48 (%85.7)	Skor 3	6 (10.7)
PET/BT Lokal Evreleme	N(%)	Skor 4	4 (7.1)
T0(tümör yok)	5 (8.9)	Skor 5	41 (73.2)
T2a(tek loba lokalize)	3 (5.4)	Promise TNM	N(%)
T2b(tek lobun>%50’si)	13 (23.2)	Lezyon saptanmayan	5 (8.9)
T2c(bilateral)	2 (3.6)	miT2m(multifokal)	6 (10.7)
T3a (EPU+)	22 (39.3)	miT2u(unifokal)	17 (30.4)
T3b (svi+)	11 (19.6)	miT3a (EPU+)	17 (30.4)
		miT3b(svi+)	11 (19.6)

PSMA PET/BT erken görüntülemeye 3 hastada patolojide indeks lezyonun olmadığı bölgede radyoaktif madde tutulumu vardı. Bir hastada görüntülemeye izlenen fokal tutulumun non-dominant lezyona ait olduğu görüldü ve radikal prostatektomi şeması incelendiğinde indeks lezyonun görüntülemeye izlenmediği saptandı (Şekil 14). İHK boyama yapıldığında; non-dominant lezyonun H skorunun (180) dominant lezyondan (85) yüksek olduğu görüldü. İndeks lezyonun boyutunun büyük oluşuna rağmen PSMA PET/BT görüntülemeye izlenmemesi ve İHK boyamada PSMA ekspresyonunun düşük oluşu dikkat çekicidir.



Şekil 14 PSMA PET/BT'de indeks lezyon izlenmezken non-dominant lezyona ait fokal PSMA tutulumu. Non-dominant lezyon kırmızı daire ile çerçevelenmiştir. Radikal prostatektomi şemasında dominant lezyon boyutunun daha büyük olduğu izlenmektedir.



Şekil 15 Yanlış pozitiflik saptanan hastada benign glandüler yapılarında kuvvetli PSMA ekspresyonu, 3+ olarak değerlendirilmiştir.

Bir hastada ise radyoaktif madde tutulumu izlenen alanda benign bezler kuvvetli PSMA pozitif idi (Şekil 15). Üçüncü hastada ise yanlış pozitifliğe sebep olabilecek bulgu saptanmadı.

PSMA PET/BT erken tüm vücut görüntülemeye prostat bezinde patolojik radyoaktif madde tutulumu saptanmayan 5 hastaya ait bulgular Tablo 19'da özetlenmiştir. Bu hastaların tümünün geç görüntülemesi mevcuttu ve tamamında bulgular değişmişti. Hastaların çoğunda prostatektomi materyalinde lezyon şeklinin uzun-ince kresent şeklinde oluşu dikkat çekti.

Tablo 19 Erken PET/BT negatif olarak değerlendirilen görüntülemedeki indeks lezyonların karakteristikleri.

Yanlış Negatif Lezyonlar	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5
Erken PET	Lezyon yok	Lezyon yok	Lezyon yok	Lezyon yok	Likert 2
Geç SUVmaks	1.02	1.95	1.22	2.6	2.47
Geç Likert	3	4	3	3	4
PI-RADS	2	2	3	4	5
mpMRG uzun çapı	-	-	7 mm	10 mm	16 mm
RP ISUP Skoru	1	1	1	2	3
Patolojik alt tip	Özellik yok	Özellik yok	Özellik yok	Özellik yok	Özellik yok
Patolojide boyutu (mm)	3x13	3x12	13x16	6x16	22x12
H skoru	-*	130	40	210	180

*Tümör boyutu uygun olmadığından İHK boyama yapılamadı.

Görüntülemeye saptanmayan lezyonların çoğu ISUP \leq 2 idi. RP'de ortalama tümör hacmi 5.2 (ranj:0.7-14.5) cm³ idi. İmmünohistokimya boyamada düşük tutan alan yüzdesi ortanca 70 (ranj:0-100), yüksek tutan alan yüzdesi ortanca 30 (ranj:5-100), H skoru ortanca 130 (ranj:40-210) idi. İmmünohistokimya bulguları PSMA PET/BT'de saptanan lezyonlarınkine göre anlamlı farklıydı(p=0.015).

Patoloji spesimenlerinde indeks tümörlerin şekilleri incelendiğinde çoğu fokaldi (40/56). Bir hastada tümörün yarısı fokal iken yarısı serpenjinöz paterndeydi. 8 hastada serpenjinöz patern saptandı. Diğer hastalarda tümör kresent şekilli idi. PSMA PET/BT’de saptanamayan lezyonların şekillerinin serpenjinöz veya kresent şekilli oluşu dikkat çekti.

Geç Pelvik Ek Pozun Katkısı

Geç pelvis görüntüleme yapılan bütün hastalarda lezyon saptandı, bunlardan 40’ı (%95,2) gerçek indeks lezyonu. Geç pelvis pozunu olan 42 (%75) hastanın erken ve geç görüntüleme bulgularının karşılaştırılması Tablo 20’de özetlenmiştir.

Erken ve geç görüntülerde Likert skoru kıyaslandığında uyumluluk orta düzeyde idi (ağırlıksız kappa:0.59, güven aralığı %44-%74). PET görüntüleme ile Likert skoru 1 ya da 2 saptanan yani lezyon saptanmayan tüm hastaların geç görüntülemesi mevcuttu. Geç görüntülemelerde bu hastaların ikisi Likert 3, biri Likert 4 olarak değerlendirildi. Hastaların tamamında bulguların patoloji korelatında indeks tümör mevcuttu. Böylece geç poz; tümör negatif olarak değerlendirilen tüm hastalarda indeks lezyonun tespitine katkı sağladı. Ek olarak iki görüntüleme arası Likert skorlarının değişimi incelendiğinde tüm değişimler skor yükselmesi yönündeydi.

Tablo 20 Ek pozitif mevcut olan hastalarda erken tüm vücut ve geç pelvik görüntülemenin karşılaştırılması (42 Hasta).

Tüm Vücut PET Lezyon Varlığı N%		Geç Pelvik Pozda Lezyon Varlığı N%	
Var	37 (%88.1)	Var	42 (%100)
Yok	5 (%11.9)	Yok	0
Gerçek İndeks	35 (%83.3)	Gerçek İndeks	40 (%95.2)
Ek lezyon saptama	8 (%19)	Ek lezyon saptama	10 (%23.8)
Likert Skoru*		Geç Pozda Likert Skoru*	
Skor 1	4 (9.5)	Skor 1	0
Skor 2	1 (2.4)	Skor 2	0
Skor 3	5 (11.9)	Skor 3	5 (11.9)
Skor 4	4 (9.5)	Skor 4	8 (19)
Skor 5	28 (66.7)	Skor 5	29 (69)
PET Lokal Evreleme		GEÇ Poz Lokal Evreleme	
T0(tümör yok)	5 (11.9)	T0	0
T2a(tek loba lokalize)	2 (4.8)	T2a	6 (14.3)
T2b(tümör > tek lobun %50'si)	12 (28.6)	T2b	12 (28.6)
T2c(bilateral)	2 (4.8)	T2c	6 (14.3)
T3a (EPU+)	15 (35.7)	T3a	12 (28.6)
T3b (svi+)	6 (14.3)	T3b	6 (14.3)
Promise TNM		GEÇ PROMISE TNM	
Lezyon saptanmayan	5 (11.9)	Lezyon saptanmayan	0
miT2m(multifokal)	6 (14.3)	miT2m	9 (21.4)
miT2u(unifokal)	11 (26.2)	miT2u	15 (35.7)
miT3a (EPU+)	14 (33.3)	miT3a	12 (28.6)
miT3b(svi+)	6 (14.3)	miT3b	6 (14.3)

*Uyumluluk orta düzeyde idi(ağırlıksız kappa 0.59).

PSMA PET/BT erken ve geç görüntülemeler için saptanan lezyonların SUV değerleri ve zemin aktiviteyi temsilen santral ve periferik bölgenin SUV değerleri not edildi, bulgular Tablo 21’de verilmiştir. Lezyonların erken ve geç görüntülemeler arasındaki SUV değerlerinin değişimi $\Delta\text{SUV}_{\text{maks}}$ ve $\Delta\text{SUV}_{\text{vort}}$ olarak hesaplandı. $\Delta\text{SUV}_{\text{maks}}$ ortanca 0.07 (ranj:-9.96 - +14.48), $\Delta\text{SUV}_{\text{vort}}$ ortanca -0.05 (ranj:-6.1 - +6.7) idi. Yani bazı lezyonların SUV değerleri azalırken, bazılarının artmıştı. Görüntülemeler arası Lezyon SUV_{maks} ve SUV_{vort} değerlerinde anlamlı farklılık yoktu. Ancak zemin aktivite değerlerinin azalışı anlamlı idi. Böylece geç görüntüleme; lezyon SUV değerlerinin değişmemesine rağmen zemin aktivitenin azalmasının görsel değerlendirmeye katkısı olduğu düşünüldü.

Tablo 21 PSMA PET/BT Prostat Bezi Parankimine ve Lezyonlara Ait Değerlerin Erken-Geç Görüntüler Arası Değişimi.

Tüm Bulgular	Erken Ort.(ranj)	Geç Ort.(ranj)	p değ.
Lezyon SUV_{maks}	5.1 (1.3-24.6)	4.8 (1-27.2)	0.21
Lezyon SUV_{vort}	3 (0.9-13.4)	2.6 (0.7-15)	0.59
Santral Bölge $\text{SUV}_{\text{maks}}^*$	1.8 (0.9-6.6)	1.5 (0.5-4.4)	0.019
Santral Bölge $\text{SUV}_{\text{vort}}^*$	1.4 (0.6-4.2)	1.2 (0.4-9.6)	0.002
Periferik Bölge $\text{SUV}_{\text{maks}}^*$	1.4 (0.4-5.4)	1.2 (0.5-4.5)	0.039
Periferik Bölge $\text{SUV}_{\text{vort}}^*$	1 (0.3-3.3)	0.8 (0.3-2.6)	0.002
Tümör/zemin aktivite SUV_{maks} oranı	3.9 (1.2-12.7)	4.2 (1.4-14.8)	0.072
Tümör/zemin aktivite SUV_{vort} oranı*	2.8 (1.1-11.9)	3.1 (1.2-12.1)	0.002

Ort: Ortanca, *İki grup arasında anlamlı farklılık vardır (p değ. <0.05)

Zemin aktivite ölçümü için prostat bezi hem periferik hem santral kesimden ROI ile ölçüm yapılmıştı. Santral kesimin aktivitesi literatürde de bilindiği gibi her iki görüntüleme periferik kesimden yüksek saptandı. Erken ve geç görüntülemelerde görüntü kontrastı; tümörün radyoaktivite tutulum yoğunluğunun zemin aktiviteye oranı olarak hem SUV_{maks} hem SUV_{vort} değerleri üzerinden değerlendirildi. Tablo 21’de görüldüğü üzere SUV_{maks} için tümör/zemin aktivite oranı farklılığı anlamlı değilken SUV_{vort} için anlamlıydı. Görüntü kontrastının (tümör/zemin aktivite oranı)

erken ve geç görüntülemeler arasında değişimi hesaplandı. SUVmaks için ortanca 0.36 (ranj: -4.7 - +4.7) SUVort için ortanca 0.47 (ranj:-3.3 - +3.7) idi. Ek olarak her iki görüntülemede saptanan indeks lezyonların karakteristikleri Tablo 22’de sunulmuştur.

Tablo 22 PSMA PET/BT’de saptanan indeks lezyonların karakteristikleri.

Gerçek İndeks Lezyonlar Ortanca(ranj)	Erken 48 hasta	Geç 40 hasta
SUVmaks	6.7 (1.3-24.6)	4.9 (1-27.2)
SUVort	3.6 (0.9-14.9)	2.6 (0.7-15)
Tümör/zemin aktivite SUVmaks oranı	4.2 (1.2-15.6)	4.2 (1.4-14.8)
Tümör/zemin aktivite SUVort oranı	3.2 (1.1-11.9)	3.1 (1.2-12.1)
İndeks hacim, cm ³	4.9 (1.2-72.7)	4.3 (0.4-44)
İndeks TL-PSMA	16.7 (4-428.1)	11.4 (0.3-450.3)

4.3. mpMRG Bulguları

4 hastanın MR görüntülemesi yoktu. Değerlendirmeler 52 hasta üzerinden yapıldı. PSMA PET/BT ile mpMRG arasındaki süre ortanca 5 hafta idi (ranj:-4 - +13 hafta). mpMRG ile radikal prostatektomi arası ortanca 10 hafta (ranj:0- 19) idi. Hasta karakteristikleri Tablo 23’te verilmiştir.

Tablo 23 mpMRG Bulguları (52 hasta).

İndeks lezyon	N(%)	MRG Lokal Evreleme	N(%)
Var	48 (92.3)	T0	4 (7.7)
Yok	4 (7.7)	T2a	13 (25)
PI-RADS	N(%)	T2b	14 (26.9)
Skor 1	1 (1.9)	T2c	7 (13.5)
Skor 2	3 (5.8)	T3a	7 (13.5)
Skor 3	2 (3.8)	T3b	7 (13.5)
Skor 4	21 (40.4)	Lenf Nodu Metastazı Varlığı	5 (9.6)
Skor 5	25 (48.1)	Ek Lezyon	3 (5.8)

4/52 hastada lezyon saptanmazken; 3 hastada 2 lezyon saptandı. 14/52 EPU tespit edildi, 7/52 hastada EPU+SVI tespit edildi. Lezyonlara ait ADC değerleri

ölçüldü, PI-RADS>3 olan hastalar için ortalanca ADC değeri 711 (ranj: 459-1697) idi. 5 hastada lenf nodu metastazı saptandı, bunlardan 3/5'i gerçek pozitifti.

4.4. Patoloji Bulguları

Hastaların tamamında (56) prostat kanseri vardı. RP ve TRİB ISUP skor dağılımı Tablo 24'te verilmiştir.

Tablo 24 TRİB ve RP ISUP Gruplarının Dağılımı.

ISUP Grade	TRİB N (%)	RP N (%)
1	5 (8.9)	3 (5.4)
2	13 (23.2)	21 (37.5)
3	16 (28.6)	14 (25)
4	9 (16.1)	2 (3.6)
5	13 (23.2)	16 (28.6)

İndeks tümörlerin tamamında çap>10 mm idi. Hastaların tamamına yakını adenokanserdi; 1 tümör odağı ise asiner+duktal karsinom yapısındaydı. Prostat kanseri alt tipleri incelendiğinde 8 hastada kribriiform patern izlenirken; 13 hastada duktal varyant saptandı, bu iki entite çoğu hastada birliktelik göstermekteydi. 1 hastada duktal+psödohiperplastik tip birlikteliği izlendi.

Patolojide saptanan ek lezyonların 3 tanesi ISUP 2, geri kalan tamamı ISUP 1 idi. Alt tip özelliği gösteren lezyon yoktu. Lezyonların çoğu milimetrikti; 10 tanesinin çapı >10 mm idi, çapı >5 mm olan lezyon sayısı 21 idi.

Hastaların lokal evrelemelerine ait bulgular Bölüm 4.6.5'te ayrıntılı tartışılmıştır, ayrıca aşağıda Tablo 25'te sunulmuştur. Tümör yaygınlığının göstergesi olarak tümörün kapladığı segment sayısına ait analizler Bölüm 4.6.4'te sunulmuştur. Radikal prostatektomi materyalinde tümör hacmi ortalanca 6.5 (0.5-98.9) idi.

Tablo 25 Patoloji Bulgularında T Evresi Dağılımı.

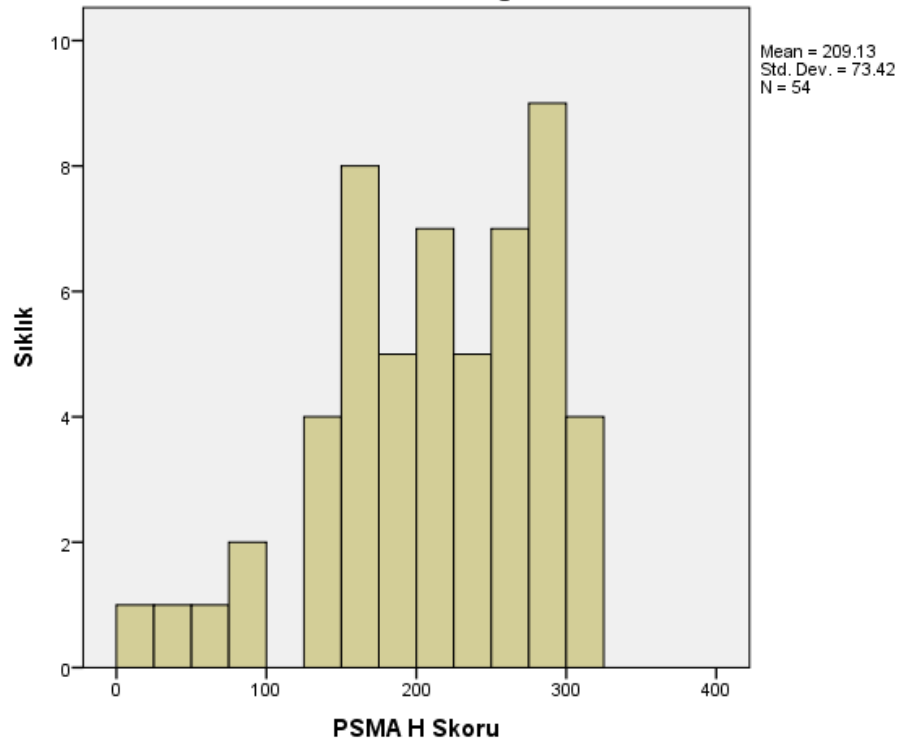
Lokal Evreleme (56 hasta)	Patoloji N (%)
T0(tümör yok)	0
T2	22 (39.3)
T3a (EPU+)	22 (39.3)
T3b (svi+)	12 (21.4)

Radikal prostatektomi materyalinde 22 hastada ekstrakapsüler uzanım ve 12 hastada seminal vezikül invazyonu mevcuttu. EPU düzeyi 9 hastada fokal, 25 hastada ise yaygın olarak sınıflandı. RP'de tümör kapsül temas yüzeyi tüm hastalar için spesimen şablonu üzerinden ölçülmüştü. Tümör kapsül temas yüzeyi EPU varlığında ortalama 31.08 ± 19.21 mm; yokluğunda ise 8.84 ± 9.57 mm olarak saptandı; ve iki grup arasında anlamlı farklıydı ($p < 0.001$). ROC analizinde güçlü bir ayırıcı olarak saptandı (AUC:0.88, $p < 0.001$). Kestirim değeri olarak 12.5 mm seçildiğinde duyarlılık %94, özgüllük %68 idi, >29 mm için ise özgüllük %100 idi.

39 hastada lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı, 6'sında lenf nodu metastazı vardı. Bu hastalarda vaka başına metastatik lenf nodu sayısı ortanca 2 (ranj:1-10) idi. Metastatik lenf nodlarının uzun çapı 2-23 mm aralığındaydı.

4.5. İmmünohistokimya Boyama Genel Bulguları

54 hastada 71 tümör odağı boyandı. 2 hastada indeks tümör boyutu çok küçük olduğundan boyama yapılamadı. Non-dominant tümörlerden bir kısmı boyama işlemleri esnasında doku kesitlerinde kaybolduğundan, 2 preparatta ise doku dökülmesi olduğundan değerlendirme yapılamadı. 54 indeks tümörde PSMA boyama yapılabilirdi. 2 hastada tümörün çok küçük oluşu nedeni ile boyama ve skorlama mümkün olmadı. Hastaların büyük çoğunluğunda (48/54 lezyonda) PSMA negatif alan yüzdesi ≤ 20 idi (ortanca 0, ranj: 0-90). Sırası ile 1+, 2+, 3+ alan yüzdeleri ortanca 10 (ranj:0-75), 20 (ranj:0-100), 40 (ranj:0-100) idi. PSMA negatif ve 1+ alanların toplamı düşük tutan alanlar olarak sınıflandı, 2+ ve 3+ alanların toplamı yüksek tutan alanlar olarak nitelendirildi. Düşük tutan alan yüzdesi ≥ 50 olan lezyon sayısı 15/54 idi. Düşük tutan alan toplamı ortanca 10 (ranj:0-100), yüksek tutan alan toplamı ortanca 90 (ranj:0-100) iken H skoru ortalama 210 (ranj:10-300) idi. İndeks lezyonlarda H skoru dağılımına ait histogram grafiği Şekil 16'da sunulmuştur.



Şekil 16 İndeks Lezyonlarda PSMA H Skoru Dağılımı Histogram Grafiği.

4.5.1. Görüntüleme ve İHK

Likert Skorlarına göre hastaların SUVmaks, PI-RADS, ISUP değeri ile immünohistokimya bulgusu olan düşük tutan alanların toplamı, 3+ alan yüzdesi, yüksek tutan alanların toplamı ve H Skoru Tablo 26'da verilmiştir. Likert grupları arasında hasta dağılımı heterojen olup Likert 2 olan sadece 1 hastamız vardı. Bununla birlikte Likert 1-3-5 gruplarını karşılaştırdığımızda Likert skoru arttıkça; immünohistokimya boyamada PSMA düşük tutan alan yüzdesi belirgin azalırken; yüksek tutan alan yüzdesinin giderek arttığı izlenmektedir. Benzer şekilde lezyonların SUVmaks değerleri de giderek artmıştır. Üstelik Likert skoru arttıkça PI-RADS ve ISUP skoru da artmıştır ve gruplar arasında dağılımı anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0.05$).

Tablo 26 Likert Skoru gruplarında bulguların dağılımı ve farklılığı.

Likert Skoru		SUVmaks	PIRADS	RP ISUP	Düşük Tutan Alan	PSMA +3 Alan %	Yüksek Tutan Alan	PSMA H Skoru
1	Ort.	0	2	1	70	10	30	130
	N	4	4	4	3	3	3	3
	Ranj	0	2-4	1-2	30-100	0-10	10-100	40-210
2	Ort.	2.70	5	3	40	30	60	180
	N	1	1	1	1	1	1	1
	Ranj							
3	Ort.	2.28	4	2	50	5	50	150
	N	6	5	6	5	5	5	5
	Ranj	2-2.6	4-5	2-5	10-100	0-80	0-90	10-270
4	Ort.	3.48	4	2	7.5	30	92.5	212
	N	4	4	4	4	4	4	4
	Ranj	1.3-4.9	3-5	2-3	0-30	20-100	70-100	205-300
5	Ort.	9.02	5	3	10	60	90	240
	N	41	38	41	41	41	41	41
	Ranj	3.4-24.6	1-5	2.5	0-95	0-100	5-100	70-300
Toplam	Ort.	5.60	4	3	10	40	90	210
	N	56	52	56	54	54	54	54
	Ranj	0-24.6	1-5	1-5	0-100	0-100	0-100	10-300
P Değeri		<0.001	0.01	0.01	0.14	0.15	0.15	0.95

*Ort. : Ortanca, Std.S. : Standart Sapma

4.5.2. İmmunohistokimya boyamanın klinik ve patolojik parametrelerle ilişkisi

ISUP ile İHK ilişkisi: ISUP grupları arasında İHK parametrelerinin ortalama dağılımı Tablo 27’de gösterilmiştir. PSMA negatifliği ve düşük tutan alan yüzdesinin ISUP 1 grubunda belirgin yüksek olduğuna dikkat çekmek isteriz. Hasta sayısı az olmakla birlikte post-hoc testlerde düşük tutan alan yüzdesi ISUP 1 ve 2 arasında anlamlı farklıydı. ISUP grupları arasında İHK parametrelerinin dağılımı anlamlı farklılık izlendi.

Tablo 27 ISUP grupları arasında İHK parametrelerinin ortalama dağılımı.

RP ISUP		PSMA Negatif %	PSMA 1+ %	Düşük Tutan % Toplam	PSMA 2+ %	PSMA 3+ %	Yüksek Tutan % Toplam	PSMA H Skoru
1	Ort.	45.0	40.0	85.0	15.0	5.0	20.0	85.0
	N	2	2	2	2	2	2	2
	Ranj	10-80	20-60	70-100	10-20	0-10	10-30	40-130
2	Ort.	0.0	10.0	20.0	37.5	20.0	80.0	202.5
	N	20	20	20	20	20	20	20
	Ranj	0-30	0-70	0-75	0-100	0-100	25-100	125-300
3	Ort.	0.0	7.5	10.0	20.0	75.0	90.0	270.0
	N	14	14	14	14	14	14	14
	Ranj	0-90	0-50	0-100	0-70	0-100	0-100	10-300
4	Ort.	15.0	47.5	62.5	22.5	15.0	37.5	137.5
	N	2	2	2	2	2	2	2
	Ranj	10-20	20-75	30-95	5-40	0-30	5-70	85-190
5	Ort.	0.0	10.0	10.0	10.0	75.0	90.0	265.0
	N	16	16	16	16	16	16	16
	Ranj	0-60	0-50	0-90	0-40	0-100	10-100	70-300
T	Ort.	0.00	10.00	10.00	20.00	40.00	90.00	210.00
	N	54	54	54	54	54	54	54
	Ranj	0-90	0-75	0-100	0-100	0-100	0-100	10-300
P Değeri		0.043	0.032	0.024	0.002	0.005	0.034	0.034

*Ort. : Ortanca, Std.S. : Standart Sapma, T: Toplam

IHK ile korelasyonlar

Tanıda PSA düzeyi, SUVmaks ve miScore; yüksek tutan alan yüzdesi ve H skoru ile pozitif, düşük tutan alan yüzdesi ile negatif korele idi. D'Amico risk grubu ile H skoru arasında zayıf korelasyon saptandı (rs=0.27, n:54, p:0.05). RP ISUP derecesi ile PSMA 3+ alan yüzdesi ile zayıf korelasyon (rs=0.41, n:54, p<0.01) mevcuttu (Tablo 28). Anlamlı bulgular değerlendirildiğinde; PSMA +3 alan yüzdesine ait korelasyon katsayısı ve p değerinin genel olarak H skorununkilerden yüksek oluşu dikkat çekti.

Tablo 28 PSMA İHK parametrelerinin klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile korelasyonları.

İHK		PSMA Neg	PSMA +1	Düşük Tutan Toplam	PSMA +2	PSMA +3	Yüksek Tutan Toplam	H Skoru
SUVmaks	Kor.K.	-.24	-.37**	-.37**	-.33*	.52**	.38**	.46**
	P değ.	.08	.01	.01	.01	.00	.00	.00
	N	54	54	54	54	54	54	54
SUVort	Kor.K.	-.33*	-.42**	-.44**	-.31*	.55**	.44**	.52**
	P değ.	.01	.00	.00	.03	.00	.00	.00
	N	54	54	54	54	54	54	54
miScore	Kor.K.	-.26	-.39**	-.42**	-.27*	.55**	.42**	.51**
	P değ.	.06	.00	.00	.04	.00	.00	.00
	N	54	54	54	54	54	54	54
Likert Skoru	Kor.K.	-.10	-.16	-.20	-.14	.31*	.20	.26
	P değ.	.48	.26	.15	.30	.02	.15	.06
	N	54	54	54	54	54	54	54
Tümör SUVmaks temas yüzeyi	Kor.K.	-.12	-.33*	-.29*	-.18	.42**	.31*	.33*
	P değ.	.40	.02	.03	.20	.00	.03	.02
	N	51	51	51	51	51	51	51
SUVmaks15 temas yüzeyi	Kor.K.	-.16	-.39**	-.35*	-.26	.47**	.36**	.39**
	P değ.	.26	.00	.01	.07	.00	.01	.00
	N	51	51	51	51	51	51	51
İndeks TL- PSMA	Kor.K.	-.09	-.33*	-.27	-.22	.33*	.28*	.27
	P değ.	.55	.02	.06	.12	.02	.05	.05
	N	51	51	51	51	51	51	51
RP ISUP	Kor.K.	.05	-.24	-.17	-.47**	.41**	.16	.29*
	P değ.	.72	.08	.23	.00	.00	.24	.04
	N	54	54	54	54	54	54	54
RP toplam segment	Kor.K.	.04	.02	.06	-.11	-.01	-.05	-.06
	P değ.	.79	.88	.69	.44	.94	.72	.68
	N	54	54	54	54	54	54	54
EPU varlığı	Kor.K.	.05	-.17	-.10	-.20	.25	.10	.15
	P değ.	.70	.21	.48	.14	.07	.48	.29
	N	54	54	54	54	54	54	54
EPU düzeyi	Kor.K.	.09	-.17	-.07	-.20	.22	.07	.12
	P değ.	.52	.22	.60	.14	.11	.59	.39
	N	54	54	54	54	54	54	54
RP SVİ	Kor.K.	.05	-.23	-.10	-.29*	.26	.11	.16
	P değ.	.73	.10	.46	.03	.06	.44	.25

	N	54	54	54	54	54	54	54
RP toplam tümör hacmi	Kor.K.	-.06	-.15	-.10	-.23	.17	.11	.13
	P değ.	.66	.27	.46	.09	.21	.44	.34
	N	54	54	54	54	54	54	54
D'Amico	Kor.K.	.01	-.22	-.19	-.34*	.34*	.19	.27*
	P değ.	.95	.10	.17	.01	.01	.16	.05
	N	54	54	54	54	54	54	54
PSA	Kor.K.	-.20	-.35**	-.35**	-.09	.38**	.36**	.36**
	P değ.	.15	.01	.01	.50	.00	.01	.01
	N	54	54	54	54	54	54	54

** Korelasyon anlamlılığı<0.05 düzeyindedir, **Korelasyon anlamlılığı <0.01 düzeyindedir, Kor.K. :Korelasyon Katsayısı, P Değ. : P Değeri.

4.6. Görüntüleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması

4.6.1. Tümör Saptamada Görüntüleme Yöntemleri

PSMA PET/BT'de değerlendirme kriter sistemleri ve mpMRG görüntülemesi mevcut hastalarda (52 hasta) görüntüleme modaliteleri karşılaştırıldı. Lezyon saptama oranı; şüpheli lezyonlar hem pozitif hem negatif kabul edilerek ayrı ayrı analiz edildi.

PSMA PET/BT Görüntüleme: PSMA PET/BT değerlendirmede kullanılan Likert skoru, Promise MRG'li skoru ve Promise MRG' siz skoru Tablo 29'da karşılaştırılmıştır. Promise MRG'li değerlendirme kriteri şüpheli lezyonların hem pozitif hem negatif kabul edildiği durumlarda yüksek saptanma oranına sahipti. Aynı zamanda lezyonların şüpheli olarak sınıflandırılmasının en az karşılaşıldığı değerlendirme kriteri idi.

Tablo 29 PSMA PET/BT Değerlendirme Yöntemlerinin Karşılaştırılması.

Saptama Oranı	Likert Skoru	MRG'siz Promise	MRG'li Promise
Şüpheli Lezyonlar +	%84.6	%69.2	%94.2
Şüpheli Lezyonlar -	%76.9	%69.2	%92.3

Görüntüleme Modalitelerinin Karşılaştırılması: PSMA PET/BT görüntülemesinde Likert skoru, mpMRG değerlendirmede PI-RADS skoru ve ikisinin kombine kullanımında MRG'li Promise skoru kullanılarak bulgular karşılaştırıldı,

Tablo 30’da özetlenmiştir. Şüpheli grubun hem pozitif hem negatif kabul edildiği her iki durum için yüksek lezyon saptama oranı ve şüpheli değerlendirmenin en az olması ile MRG’li Promise sistemi en iyi değerlendirme yöntemi görünmektedir. Bir diğer söylemle bulgular; mpMRG ve PSMA PET/BT’nin birlikte kullanılmasının birbirine katkısını göstermektedir.

Tablo 30 Lezyon Saptama Oranlarının Karşılaştırılması.

Saptama Oranı	PSMA PET/BT	mpMRG	PSMA PET/BT+ mpMRG
Şüpheli Lezyonlar +	%84.6	%92.3	%94.2
Şüpheli Lezyonlar -	%76.9	%88.5	%92.3

PSMA PET/BT ve mpMRG bulgularına ait ayrıntılar Tablo 31-32’de sunulmuştur.

Tablo 31 mpMRG’si Olan Hastalarda PI-RADS ve Likert Skoru Dağılımı.

Skor Dereceleri	PI-RADS	Likert Skoru
Skor 1 (tümör yok)	1 (1.9)	4 (7.7)
Skor 2 (muhtemelen benign)	3 (5.8)	1 (1.9)
Skor 3 (şüpheli)	2 (3.8)	5 (9.6)
Skor 4 (tümör riski yüksek)	21 (40.4)	4 (7.7)
Skor 5 (tümör riski çok yüksek)	25 (48.1)	38 (73.1)

Tablo 32 miScore Dağılımı ve PROMISE Değerlendirme.

miScore PSMA ekspresyonu	N(%)	MRG’siz Promise	N(%)
0 (<Kan Havuzu)	4 (7.7)	Negatif (miScore <2)	16 (30.8)
1 (>Kan havuzu)	12 (23.1)	Pozitif (miScore ≥2)	36 (69.2)
2 (>Karaciğer)	20 (38.5)	MRG’li Promise	N(%)
3 (>Parotis bezi)	16 (30.8)	Negatif	3 (5.8)
		Şüpheli	1 (1.9)
		Pozitif	48 (92.3)

4.6.1. PSMA PET/BT'nin mpMRG'ye Katkısı

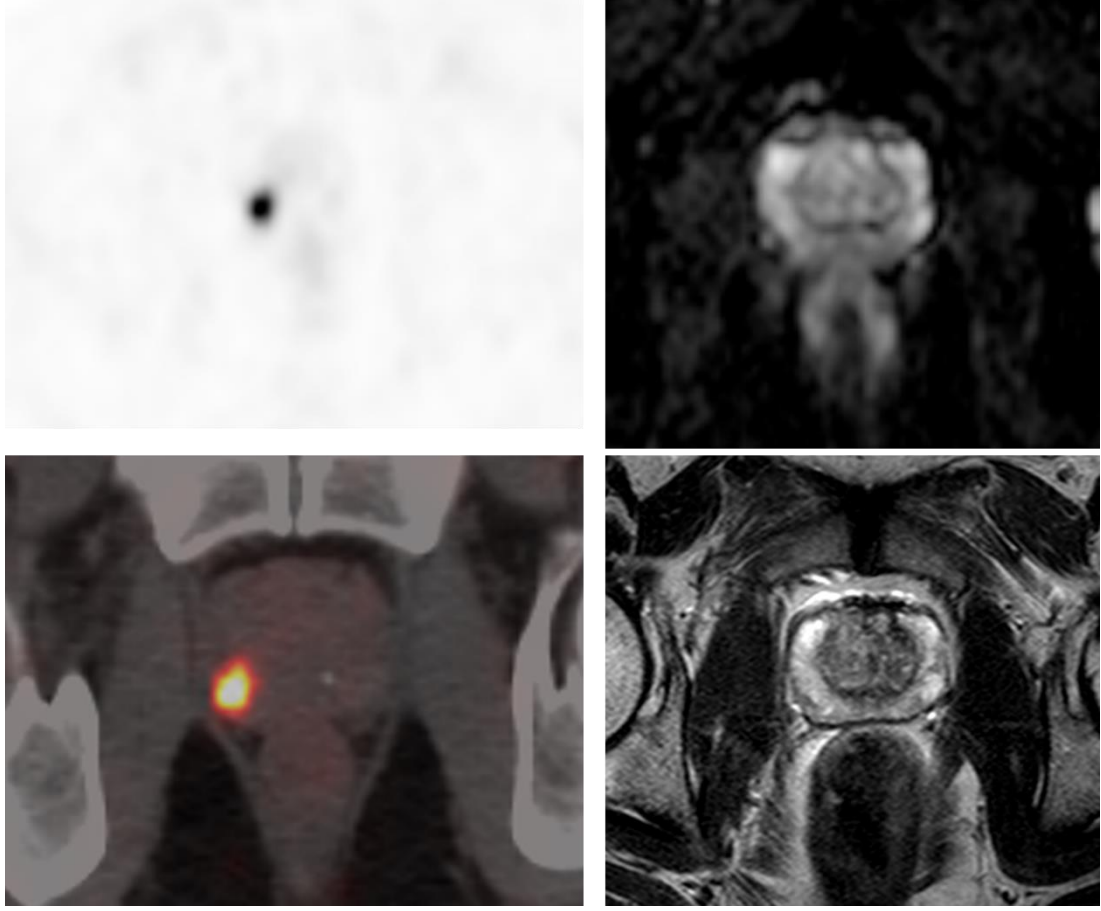
Çalışmamızda 4/52 hasta mpMRG negatifti. Bunlardan 3 tanesi ISUP<2 idi. Bu hastalar incelendiğinde (n:4) ikisinde PSMA PET/BT'de lezyon saptanmadı ve bu hastaların ikisi de RP ISUP 1 idi. Diğer 2 hasta ise Likert 5 olarak sınıflanmıştı (örnek görüntü Şekil 17'de gösterilmiştir) ve bu lezyonların SUVmaks değeri >4'tü (SUVmaks 5.9 ve 17.2) ve ikisi de ISUP \geq 2 tümördü. Şüpheli olarak değerlendirilen (PI-RADS=3) 2 hastadan biri Likert 1 ve diğeri Likert 4 idi. Böylece PSMA PET/BT; mpMRG'nin negatif-şüpheli olduğu olguların tamamında ISUP \geq 2 olan tümörleri saptamıştı. mpMRG'yi PSMA PET/BT ile (Tablo 33) ve RP ile (Tablo 34) kıyaslayan çapraz tablolar sunulmuştur.

Tablo 33 mpMRG'si olan hastalarda Likert-PIRADS skoru çapraz tablosu.

		PI-RADS Skoru					Toplam
		1	2	3	4	5	
Likert Skoru	1	0	2	1	1	0	4
	2	0	0	0	0	1	1
	3	0	0	0	3	2	5
	4	0	0	1	2	1	4
	5	1	1	0	15	21	38
Toplam		1	3	2	21	25	52

Tablo 34 mpMRG PIRADS skoru-RP'de ISUP skoru çapraz tablosu.

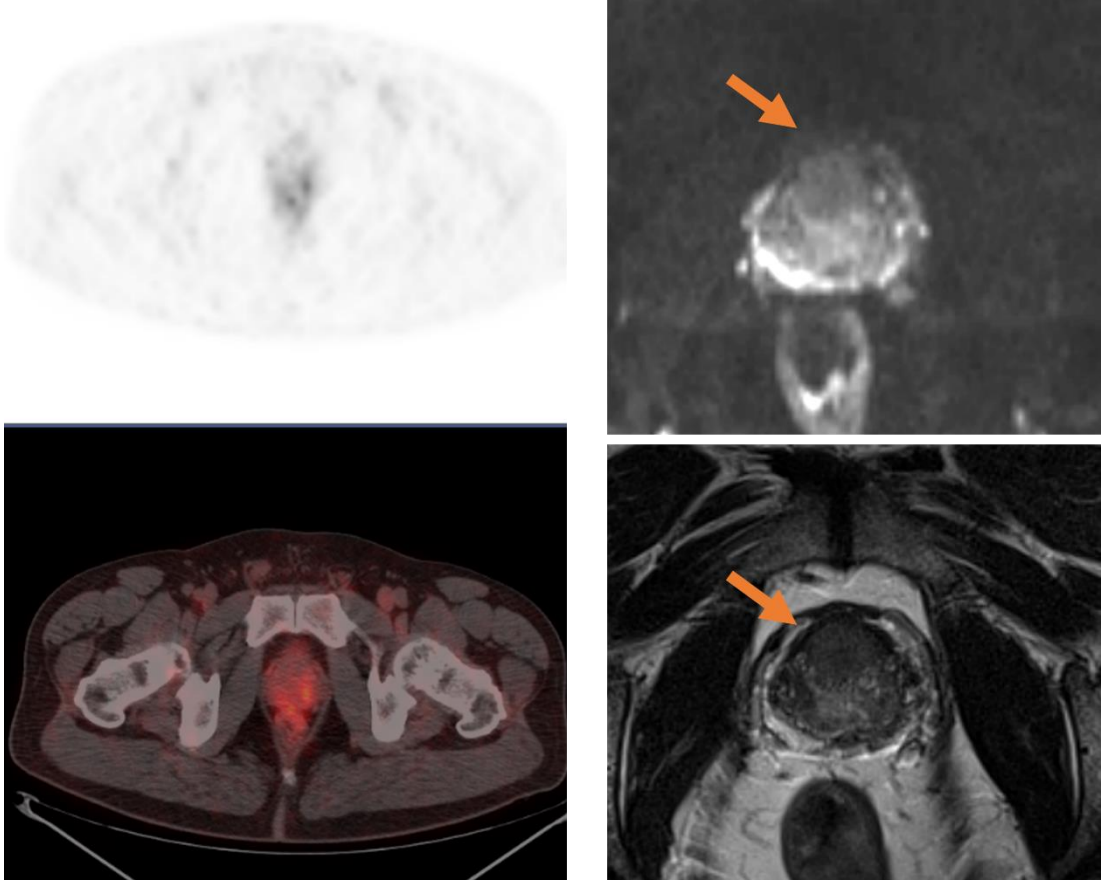
		PI-RADS Skoru					Toplam
		1	2	3	4	5	
RP ISUP	1	0	2	1	0	0	3
	2	0	1	1	8	8	18
	3	1	0	0	6	7	14
	4	0	0	0	1	1	2
	5	0	0	0	6	9	15
Toplam		1	3	2	21	25	52



Şekil 17 mpMRG'de lezyon saptanmazken (PI-RADS 2); PSMA PET/BT'de malignite pozitif (Likert 5) olarak değerlendirilen hasta, bu lezyon RP'de ISUP 3'tü.

4.6.2. mpMRG'nin PSMA PET/BT'ye Katkısı

PSMA PET/BT ile lezyon saptanmayan (Likert <3) hastaların 2 tanesi PI-RADS 2, 1 tanesi PI-RADS 3, 1 tanesi PI-RADS 4 ve 1 tanesi PI-RADS 5 olarak değerlendirilmişti (Bölüm 4.2'de ayrıntılı bahsedilmiştir). Böylece mpMRG; PSMA PET/BT'nin tespit edemediği hastalardan 3/5'inde katkı sağladı. Şüpheli olarak değerlendirilen hastalardan (Likert 3) 1 tanesi mpMRG'de PI-RADS 4, 1 tanesi mpMRG'de PI-RADS 5 olmak üzere mpMRG 2/5 hastada katkı sağlamıştı (örnek görüntü Şekil 18'de gösterilmiştir). PI-RADS>3 olan tüm lezyonlar RP ISUP \geq 2 idi.



Şekil 18 PSMA PET/BT'de Likert skoru 3 olan hasta; mpMRG'de PI-RADS 5 idi. Patoloji preparatları ile korele edildiğinde PSMA PET/BT'de izlenen şüpheli lezyonun yanlış pozitif olduğu saptandı ve gerçek indeks lezyon RP'de ISUP 2 olup PET/BT görüntülemeye negatifti.

4.6.3. Ek Lezyonların Tespiti

Patolojide 4 hastada 3 tane, 6 hastada 2 tane ve 12 hastada 1 tane olmak üzere indeks lezyon dışında ek lezyon saptandı. Patolojide saptanan 36 ek lezyonun çoğu milimetrikti; çapı >5 mm olan lezyon sayısı 21 idi ve 10 tanesinin çapı >10 mm idi. Ek lezyonların 3 tanesi ISUP 2, geri kalanlarının tamamı ISUP 1 idi. Alt tip özelliği gösteren lezyon yoktu. Görüntüleme yöntemlerinin ek lezyon saptama başarısı incelendiğinde PET görüntüleri MRG'ye kıyasla daha fazla sayıda ek lezyon saptadı. (Tablo 35).

Tablo 35 Saptanan gerçek pozitif ek lezyonların hasta sayısına göre dağılımı.

Ek Lezyon Sayısı	Erken PET	Geç PET	mpMRG	Patoloji
1	7 (%12.5)	9 (21.4)	2 (3.8)	12 (21.4)
2	0	0	0	6 (10.7)
3	0	0	0	4 (7.1)

PSMA PET/BT erken görüntüleme; çapı >5 mm olan 21 ek lezyondan 7 tanesini saptadı. Bir hastada erken PET görüntülemeye yanlış pozitif olarak ek lezyon tanımlandı. Geç pelvik pozda 9 adet ek lezyon saptandı, bir hastada yanlış pozitif olarak ek lezyon saptandı (erken görüntülemeye de yanlış pozitif saptanan aynı lezyon), mpMRG'de 2/21 ek lezyon saptandı, 1 tane de yanlış pozitif ek lezyon tanımlandı. Çapı 5 mm'den küçük lezyonlar dışlanarak yapılan analizde PSMA PET/BT, mpMRG'ye göre daha yüksek oranda gerçek ek lezyon tespit etti (%33 ve %9). Bulgular Tablo 36'da sunulmuştur.

Tablo 36 PSMA PET/BT'nin ve mpMRG'nin çapı>5 mm olan ek lezyonları saptama oranı.

	Erken PET/BT (56 hasta)	Geç PET/BT (42 hasta)	mpMRG (52 hasta)	Patoloji (56 hasta)
Saptanan Ek Lezyon N, (%)	7(%33.3)	9(%43)	2(%9)	21(%100)

PSMA PET/BT'de Saptanan Gerçek Ek Lezyonların Karakteristikleri:

Saptanan 7 lezyonun SUVmaks ortanca 1.93 (ranj:1.1-4), SUVort 1.47 (0.7-2.95), Tümör/zemin aktivite SUVmaks 1.68 (1.23 -1.97), Tümör/zemin aktivite SUVort 1.62 (1.27-1.87) olarak belirlendi, miScore lezyonların tamamında 1 idi. Lezyon çapı 6-14 mm aralığındaydı. 6 lezyonda Likert skoru 3 iken, 1 lezyonda 5 idi. ISUP skoru 6 hastada 1, 1 hastada 2 idi

Ek Lezyonların İHK Boyama ile İncelenmesi:

İHK boyamada ek lezyonların 17 tanesi boyanabildi; düşük tutan alan ortanca %10 (ranj:0-100) yüksek tutan alan ortanca %90 (ranj:0-100) ve H skoru 205 (ranj:10-300) olarak saptandı, lezyonların çoğunda H skoru <200'dü (Ek-2'de gösterilmiştir). PSMA PET/BT'de saptanan ek

lezyonlar incelendiğinde; immünohistokimya boyamada düşük tutan alanlar %2 (0-10), yüksek tutan alanlar %98 (90-100), H skoru 205 (200-300) idi. Saptanan lezyonların tümünün H skorunun >200 oluşu dikkat çekicidir (Ek-2).

4.6.4. Tümör Yaygınlığının Saptanması

mpMRG ve PSMA PET/BT görüntüleme yöntemlerinin tümör yaygınlığını saptayabilme becerisi radikal prostatektomi materyali altın standart kabul edilerek tümörün kapladığı segment sayısı bazında karşılaştırıldı. Analizler mpMRG'si olmayan hastalar dışlanarak 52 hasta üzerinden yapıldı. PSMA PET/BT erken görüntülemelerde toplam 186, mpMRG'de toplam 143 ve radikal prostatektomide toplam 229 segment saptandı. Prostat bezi başına saptanan segment sayısı sırayla PSMA PET/BT için ortanca 3 (ranj:0-12), geç poz için 4 (1-12), mpMRG için 2 (0-11), radikal prostatektomi için 4 (2-12) idi. Saptanan toplam segment sıklıklarının dağılımı karşılaştırmalı olarak (Ek-3, Şekil 27) ve ayrı ayrı (Ek-3, Şekil 29-31) bar grafiklerle gösterilmiştir Patolojide 0 ve 1 segment saptanan hasta yokken; 7-8 ve 12 segment saptanan hasta sayısı görüntülemelere göre daha yüksekti. Ek olarak saptanan segment sayılarının hasta başına karşılaştırılması gösterilmiştir (Ek-3, Şekil 28). Bu değerlendirmede PSMA PET/BT'de saptanan segment sayısının mpMRG'den daha fazla ve patoloji sonuçlarına daha yakın olduğu görülmektedir. Ancak patoloji bulgularında tümör yaygınlığının görüntülere yansıyandan her zaman daha geniş olduğu dikkat çekicidir.

Toplam segment sayısı sınıf içi korelasyon analizi ile incelendiğinde; patoloji ile PSMA PET/BT uyum daha yüksekti (ICC: PSMA PET/BT / RP 0.89; mpMRG / RP 0.78). PSMA PET/BT'de segment sayısı radikal prostatektomideki segment sayısı ile güçlü korele idi ($r_s=0.78$, $n=52$, $p<0.001$). Geç pozdaki segment sayısı ise çok güçlü korele olarak saptandı ($r_s=0.82$, $n=37$, $p<0.001$). mpMRG'de segment sayısı radikal prostatektomideki segment sayısı ile orta düzeyde korele idi ($r_s=0.61$, $n=52$, $p<0.001$).

Çalışmamızda ölçülen toplam tümör hacmi PSMA PET/BT'de ortanca 5.6 (ranj: 0.5-72.27), radikal prostatektomi materyalinde 6.5 (ranj: 0.5-98.96) cm³ olarak saptandı. mpMRG'de tümör hacmi hesabı yapılamamıştır. Çalışmamızda total tümör hacminin RP'de PSMA PET/BT'den daha yüksek olduğu izlenmekle birlikte sınıf içi

korelasyonda güvenilirliği güçlü saptandı (ICC: PSMA PET/BT / RP:0.92). Ek olarak PSMA PET/BT’de saptanan toplam TL-PSMA ortanca 16.7 (ranj: 1.1-428.1) idi.

4.6.5. Lokal Evrelemenin Karşılaştırılması

İntraprostatik tümör yaygınlığının tespiti ve özellikle bilateralite; hemiprostatik uygulanan lokal tedaviler açısından ayrıca önemlidir. PSMA PET/BT’de saptanan tümör yaygınlığı mpMRG’ye göre daha fazlaydı, bu bulguyu hem lokal evreleme sonuçlarında hem de toplam segment sayısı ile izlemekteyiz. Ayrıca PSMA PET/BT daha fazla sayıda EPU ve SVİ varlığı saptadı (Tablo 37).

Tablo 37 Lokal evreleme bulgularının karşılaştırılması (52 hasta).

Lokal Evreleme N (%)	PET 52 hasta	mpMRG 52 hasta
T0(tümör yok)	5 (9.6)	4 (7.7)
T2a(tek loba lokalize)	3 (5.8)	13 (25)
T2b(tek lobun>%50’si)	12 (23.1)	14 (26.9)
T2c(bilateral)	2 (3.8)	7 (13.5)
T3a (EPU+)	21 (40.4)	7 (13.5)
T3b (SVİ+)	9 (17.3)	7 (13.5)

PSMA PET/BT görüntülemenin EPU ve SVİ için duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu hem Tümör SUVmaks penceresi hem SUVmaks15 penceresinde değerlendirildi. Ekstrakapsüler uzanım saptamada duyarlılık her durum için mpMRG’den yüksekti. Özgüllük ise geç görüntülemelerde SUVmaks15 penceresinde değerlendirme yöntemi dışında mpMRG’den düşüktü. Doğruluk tüm değerlendirme yöntemleri için PET/BT’de daha yüksekti. Geç görüntüleme ile özgüllük artarken duyarlılık hafif derecede azaldı (Tablo 38).

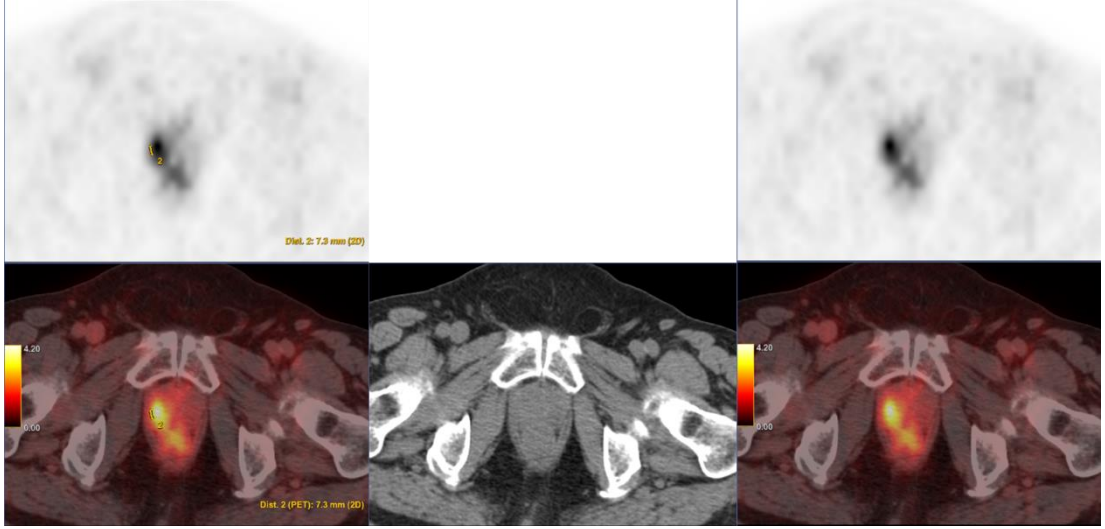
EPU varlığı için; MSKCC nomogramı EPU riski, SUVmaks, SUVort, Tümör SUVmaks penceresinde tümör-kapsül temas yüzeyi, SUVmaks15 penceresinde tümör-kapsül temas yüzeyi, PI-RADS, TL-PSMA değeri, PSMA PET/BT’de tümör hacmi ve tanı anı PSA düzeyi verileri ile kurulan çok değişkenli lojistik regresyon modelinde geriye dönük eleme yöntemi ile analiz edildiğinde; SUVmaks15 penceresinde tümör-

kapsül temas yüzeyi (p: 0.018, %95 CI:1.018-1.210) ve PI-RADS skoru (p:0.050, %95 CI:1.001-7.452) en iyi prediktörü olarak saptandı.

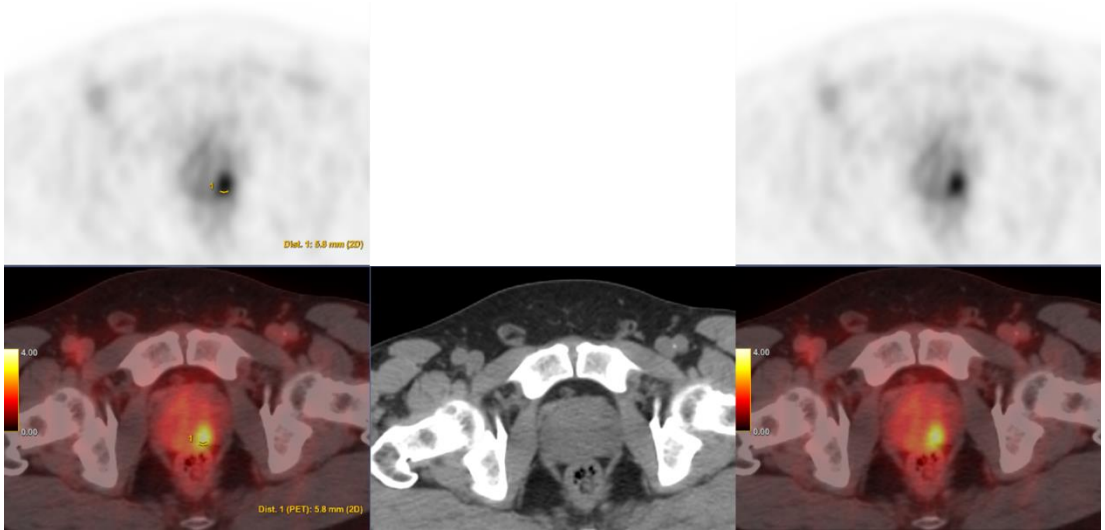
Tablo 38 EPU Varlığının Saptanmasında Görüntüleme Yöntemleri.

EPU VARLIĞI	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk
PSMAPET/BT			
Tümör SUVmaks	%77.4	%61.9	%71.1
SUVmaks15	%74.2	%71.4	%73.1
Geç PSMAPET/BT			
Tümör SUVmaks	%70	%72.2	%71
SUVmaks15	%60	%83.3	%71
mpMRG	%32.3	%81	%51.9

PSMA PET/BT ile yanlış negatif olan ekstraprostatik uzanımlardan 3/7'si fokal iken 4/7'i yaygın idi. Bu hastaların büyük çoğunluğunda (6/7) SUVmaks'ın <4 olması dikkat çekti. RP'de tümör kapsül temas yüzeyi ortalama 24 (ranj:4-36) mm iken PSMA PET/BT'de ölçülen ortalama 12 (0-24) mm idi. RP'de tümör kapsül temas yüzeyi ile PSMA PET/BT'de ölçülenler arasında da sınıf içi korelasyon analizinde güvenilirlik yüksekti (ICC: Tümör SUVmaks / RP 0.9 , SUVmaks15 / RP 0.88). Tümör SUVmaks penceresinde değerlendirme ile yanlış negatif olan tüm hastalar SUVmaks 15 penceresinde de negatifti. SUVmaks15 penceresinde yanlış negatif saptanan hastalardan 2/9'u ise Tümör SUVmaks penceresinde doğru pozitif. PET/BT'nin yanlış negatif olarak değerlendirdiği 7 hastanın 2'si mpMRG'de EPU + olarak değerlendirilmişti.



Şekil 19 Tümör SUVmaks penceresinde EPU negatif olarak değerlendirilen hastada RP'de yaygın ekstraprostatik uzanım saptandı.



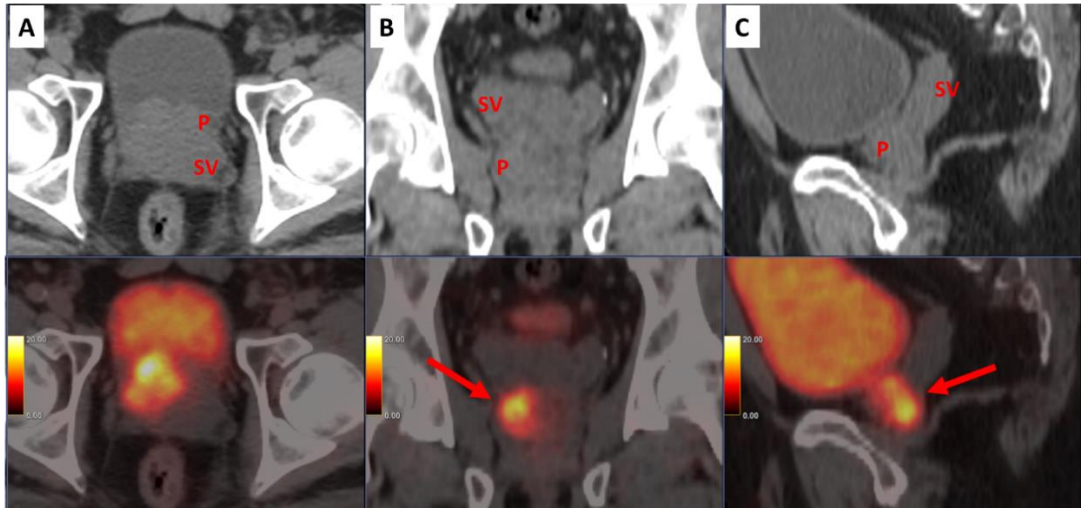
Şekil 20 Tümör SUVmaks penceresinde EPU negatif olarak değerlendirilen hastada radikal prostatektomide fokal ekstraprostatik uzanım vardı.

Seminal vezikül invazyonun tespitinde tüm değerlendirme yöntemleri için özgüllük değeri birbirine yakındı. PSMA PET/BT'nin duyarlılığı ve doğruluğu tüm değerlendirme yöntemleri için mpMRG' den daha yüksekti (Tablo 39). SVI varlığı

öngörüsü için ise; MSKCC nomogramı SVI riski, SUVmaks, SUVort, PI-RADS, PSMA PET/BT'de tümör hacmi, TL-PSMA değeri ve tanı anı PSA düzeyi verileri ile kurulan çok değişkenli lojistik regresyon modelinde geriye dönük eleme yöntemi ile; MSKCC nomogramı SVI riski yüzdesi (p:0.003, %95CI: 1.016-1.081) en iyi prediktör olarak saptandı.

Tablo 39 SVİ Varlığının Saptanmasında Görüntüleme Yöntemleri

SVİ VARLIĞI	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk
PSMAPET/BT			
Tümör SUVmaks	%60	%92.9	%86.5
SUVmaks15	%60	%92.9	%86.5
Geç PSMAPET/BT			
Tümör SUVmaks	%60	%90.9	%86.8
SUVmaks15	%40	%93.9	%86.8
mpMRG	%40	%92.9	%82.7



Şekil 21 PSMA PET/BT'de seminal vezikül invazyonu; oklarla gösterilmiştir.

A) Aksiyal kesit, B)Koronal kesit, C) Sagittal kesitte üstte BT ve altta PSMA PET/BT füzyon görüntüleri. SV:Seminal Vezikül, P:Prostat bezi

4.6.6. PSMA PET/BT ile Ekstrakapsüler Yayılım ve Seminal Vezikül İnvazyonunu Saptama

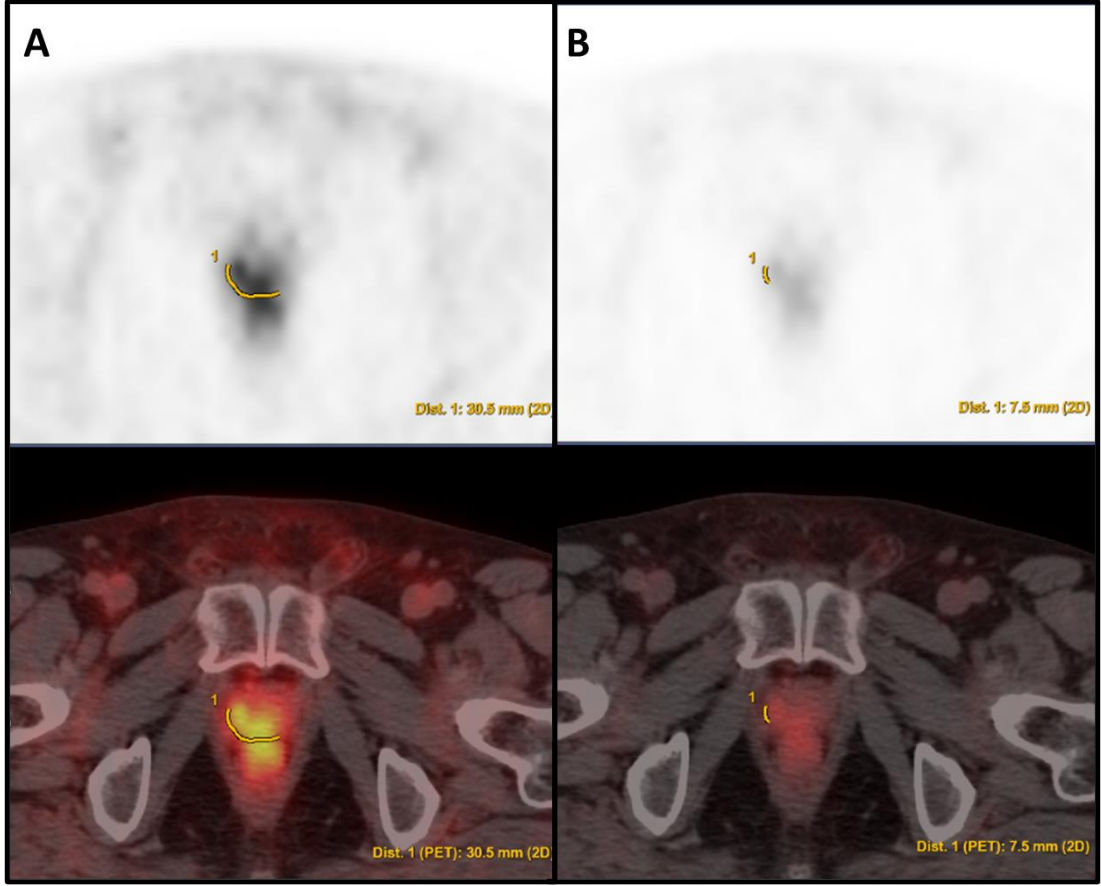
PSMA PET/BT bulgularının ekstraprostatik uzanım ve seminal vezikül invazyonu varlığının tespiti-öngörüsünde yararlılığı ve en iyi prediktörü araştırıldı. Ayrıca tümör SUVmaks ve SUVmaks15 pencerelerinde ölçülen tümör-kapsül temas uzunluğu için kestirim değeri belirlendi.

4.6.7. Ekstrakapsüler Uzanım Varlığının Tespiti

PSMA PET/BT 51/56 hastada PKa varlığı saptamıştı. Tümör SUVmaks penceresi ile yapılan değerlendirmede 35/56 EPU ve 11/56 SVİ pozitif olarak değerlendirildi, SUVmaks15'e göre 31/56 EPU ve 11/56 SVİ vardı. Ekstrakapsüler uzanımı olan hastalar için tümör kapsül temas uzunluğu; tümör SUVmaks penceresinde ortanca 26.82(\pm 19.17) mm, SUVmaks15 penceresinde 23.92 (\pm 20.31) mm ölçüldü, radikal prostatektomi materyalinde ise değer 31.08(\pm 19.21) mm idi. Sınıf içi korelasyon analizinde iki ölçüm için de güvenilirlik yüksekti (ICC: Tümör SUVmaks / RP 0.9, SUVmaks15 / RP 0.88).

ROC analizlerinde PSMA PET/BT parametreleri oldukça başarılıydı, bulgular Tablo 45'te verilmiştir. Eğri altında kalan alanlar karşılaştırıldığında erken ve geç görüntülemelerde hem tümör SUVmaks hem SUVmaks15 penceresinde tümör-kapsül temas yüzeyi değerlerinin ön plana çıktığı görüldü. mpMRG'de EPU varlığı ise anlamsız olarak saptanırken PI-RADS skoru anlamlı idi. Bununla birlikte MSKCC nomogramı EPU olasılık değeri de ekstrakapsüler uzanım varlığı için iyi bir ayıraçtı.

SUVmaks 15 penceresinde EPU varlığı değerlendirme test sonuçlarında iyi bir ayırıcı olarak tespit edilse de PSMA tutulumu düşük olan lezyonlarda yanlış negatifliklere sebep olabilmektedir (bkz. Şekil 22).



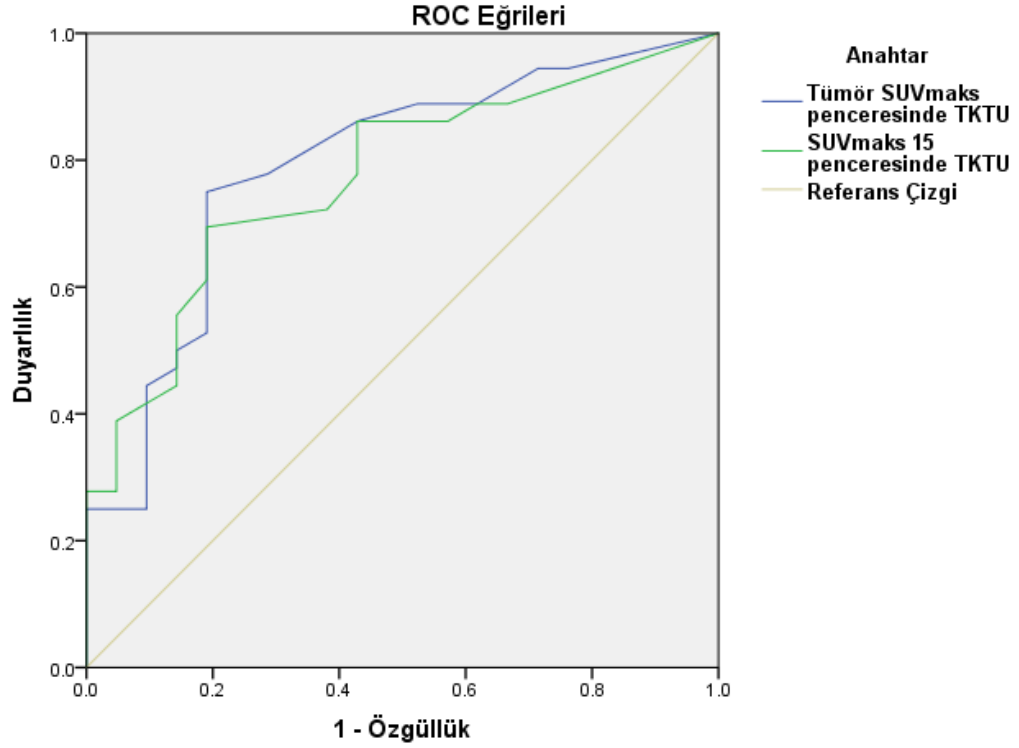
Şekil 22 PSMA PET/BT'de EPU varlığı tespiti. A) Tümör SUVmaks penceresinde tümör-kapsül temas yüzeyi ölçümü, bulgu EPU+ olarak değerlendirilmiştir. B) SUVmaks15 penceresinde tümör-kapsül temas yüzeyi ölçümü, bulgu EPU – olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan ROC analizinde erken ve geç görüntülemelerde indeks ve total hacim, indeks ve total TL-PSMA parametrelerinin ile EPU ve SVİ varlığı için iyi bir ayırıcı olduğu izlenmektedir (Tablo 40). Ayrıca korelasyon analizlerinde EPU varlığı ve yaygınlığı, SVİ varlığının tümör hacmini ifade eden parametrelerle (PSMA PET/BT erken/geç ve mpMRG olmak üzere görüntülemelerin tamamında segment sayıları, PSMA PET/BT hacim bulguları, RP'de tümör hacmi ve TRİB pozitif kor sayısı/yüzdesi) ile orta düzeyde pozitif körele olduğu saptandı.

Tablo 40 EPU varlığının ayırımında ROC analizi.

EPU Varlığı	AUC	Standart Sapma	P değeri	%95 Güven Aralığı	
SUVmaks	.680	.077	.024	.529	.831
SUVort	.679	.077	.026	.528	.829
EPU SUVmaks primer	.675	.076	.029	.525	.825
EPU SUVmaks15	.718	.072	.006	.577	.859
Tümör SUVmaks tümör-kapsül teması	.792	.063	.000	.668	.915
SUVmaks15 tümör-kapsül teması	.773	.062	.001	.651	.896
İndeks hacim cm ³	.725	.068	.005	.592	.858
İndeks TL-PSMA	.757	.064	.001	.632	.882
PI-RADS	.722	.070	.005	.584	.860
mpMRG EPU varlığı*	.580	.077	.314	.429	.731
MSKCC EPU	.707	.067	.008	.576	.839
MSKCC organa sınırlı	.295	.067	.009	.163	.427
Geç lezyon SUVmaks	.708	.080	.020	.551	.865
Geç lezyon SUVort	.714	.080	.016	.557	.872
Geç Tümör SUVmaks tümör-kapsül teması	.805	.069	.001	.670	.940
Geç SUVmaks15 tümör-kapsül teması	.751	.076	.005	.602	.900
Geç EPU Tümör SUVmaks	.722	.080	.013	.566	.878
Geç EPU SUVmaks15	.724	.079	.012	.568	.880
Geç indeks hacim	.725	.077	.012	.574	.876
Geç indeks TL-PSMA	.758	.072	.004	.616	.899

*Anlamli değildir(p>0.05), Geç: Geç görüntüleme



Şekil 23 Tümör SUVmaks penceresi ile SUVmaks 15 penceresinde tümör-kapsül temas uzunluğu değerlerinin EPU varlığını ayırmada ROC eğrileri.

EPU varlığını saptamada Tümör SUVmaks penceresi ile SUVmaks 15 penceresinde tümör-kapsül temas uzunluğu değerlerine ait ROC eğrileri Şekil 23'te gösterilmiştir. Tümör SUVmaks penceresinde tümör-kapsül yüzeyi 14.5 mm kestirim değeri olarak belirlendiğinde duyarlılık %85, özgüllük %56 idi. 22.5 mm için duyarlılık %44, özgüllük %89 idi. SUVmaks15 penceresinde tümör-kapsül yüzeyi >10.5 mm değerinde duyarlılık %85, özgüllük %56 idi. 19.5 mm için duyarlılık %42, özgüllük %89 idi.

Tümör SUVmaks penceresinde 10.5 mm ve 14.5 mm için duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %91, %85 ve %33, %56'dır. SUVmaks 15 penceresinde ise 10.5 mm ve 14.5 mm için duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %85, %67 ve %56, %84' dür.

Tümör SUVmaks penceresinde ve SUVmaks15 penceresinde ROC analizlerine ait tüm koordinat değerleri Ek-4'te sunulmuştur.

4.6.8. Seminal Vezikül İnvazyonunun Tespiti

SVI varlığını saptamada tümör SUVmaks penceresi ile SUVmaks15 penceresinde değerlendirmenin ayırım gücü aynıydı (AUC:0.79±0.08). Geç ve erken görüntülemelerdeki parametrelerin saptama gücünde anlamlı farklılık yoktu. Ancak tüm bu bulgular MSKCC nomogramı SVİ olasılığının ayırım gücünün altındaydı (AUC:0.85±0.06). ROC analizine ait bulgular Tablo 41’de özetlenmiştir. Ayrıca çok değişkenli lojistik regresyon modelinde geriye dönük eleme yöntemi ile; MSKCC nomogramı SVI riski yüzdesi (p:0.003, %95CI: 1.016-1.081) istatistiksel anlamlılığını koruduğu saptandı. mpMRG’de SVİ varlığı ile PI-RADS skoru ise ROC analizinde anlamsız olarak saptandı.

Tablo 41 SVİ varlığının ayırımında ROC analizleri.

SVİ Varlığı	AUC	Standart Sapma	P değ.	%95 Aralığı	Güven
Tümör SUVmaks SVİ varlığı	.799	.086	.002	.631	.968
SUVmaks15 SVİ varlığı	.799	.086	.002	.631	.968
SUVmaks düzeyi	.714	.077	.024	.564	.864
İndeks hacim cm3	.768	.085	.005	.601	.935
İndeks TL-PSMA	.812	.073	.001	.669	.954
MSKCC SVI riski %	.852	.062	.000	.730	.974
MSKCC Organa Sınırlı Tümör %	.156	.073	.000	.014	.299
mpMRG SVI varlığı*	.662	.108	.118	.450	.873
PI-RADS	.674	.087	.087	.504	.844

*Anlamlı değildir(p>0.05)

4.6.9. Lenf Nodu Metastazı Varlığının Saptanması

PSMA PET/BT’de 8 hastada pozitif lenf nodu saptadı. 4 hastada 1, 1 hastada 2, 1 hastada 4, 1 hastada 7 ve 1 hastada 22 metastatik olduğu düşünülen lenf nodu vardı. Saptanan 8 hastadan 1’inde lenf nodu diseksiyonu yapılmamıştı, hastaların 5/7’si gerçek pozitif. Bir hastada ise PSMA PET/BT lenf nodu metastazı varlığını kaçırmıştı, patoloji preparatları geriye dönük incelendiğinde lenf nodunun metastatik odağının 1x5 mm olduğu görüldü. Bu 8 hastadan 5 tanesinde geç pelvik poz vardı, geç görüntülemelerde 1 hasta lenf nodu negatif olarak değerlendirilirken (bu hastada lenf nodu diseksiyonu yapılmamıştı), erken görüntülemelerde negatif değerlendirilen 1 hasta

ise pozitif olarak değerlendirildi (bu hastada lenf nodu diseksiyonu yapılmamıştı). Böylece geç pelvik poz ile 5 hastada lenf nodu metastazı saptandı. 2/3 gerçek pozitif. Lenf nodu diseksiyonu yapılan 39 hasta üzerinden görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü Tablo 42’de incelenmiştir.

PSMA PET/BT ile lenf nodu pozitifliği saptanan hastaların ayrıntıları şöyledir: 1 hastada bilateral iliak, 1 hastada sol ana iliak, sol internal iliak, sol obturator, presakral ve diğer pelvik, 1 hastada sol eksternal iliak, 1 hastada sol eksternal iliak ve diğer pelvik, 1 hastada sol internal iliak, 1 hastada retroperitoneal, bilateral ana iliak, bilateral eksternal iliak, sol internal iliak, bilateral obturator ve presakral, 1 hastada sağ ana iliak, 1 hastada sağ eksternal iliak lenf nodu saptandı

Tablo 42 Lenf Nodu Metastazı Saptamada Görüntüleme Yöntemleri.

Lenf Nodu Metastazı Varlığı	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk
PSMAPET/BT	%83.3	%94.9	%93.3
Geç PSMAPET/BT	%75	%95.7	%92.6
mpMRG	%60	%93.3	%88.6

4.7. Görüntüleme Bulgularının Korelasyonları

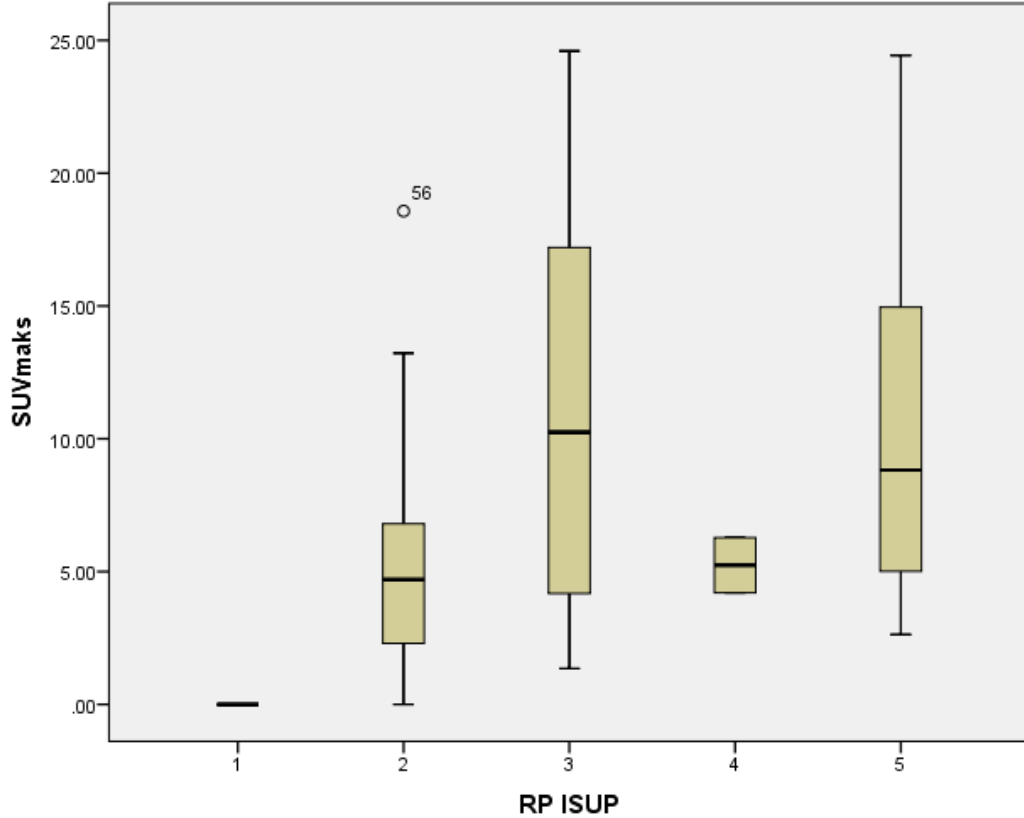
PSMA PET/BT ve mpMRG görüntülemelerden elde edilen parametreler; hastalığın agresifliğini gösteren laboratuvar, nomogram, TRİB, RP, immünohistokimya bulguları ve nüks varlığı ile ilişkileri açısından Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Ayrıca görüntüleme modalitelerinin birlikte kullanılmasının ek katkısı araştırıldı.

4.7.1. PSMA PET/BT Bulgularının Diğer Bulgular ile Korelasyonu

Bulgular Tablo 43’te özetlenmiştir.

SUVmaks Değeri: Saptanan lezyonların SUVmaks değeri ile Tanı anı PSA düzeyi (rs=0.35, n:56, p=0.01), PSA Dansitesi (rs=0.46, n:56, p<0.001), hem TRİB hem RP’de Gleason ve ISUP Skoru ile orta düzeyde, D’Amico sınıflaması ile düşük düzeyde (rs=0.34, n:56, p=0.01) anlamlı korelasyon vardı.

Ayrıca yapılan analizlerde SUVmaks değeri; düşük *grade* grup (ISUP \leq 2) ile yüksek *grade* grup (ISUP \geq 3) arasında anlamlı farklıydı (ortalama:5.7 \pm 4.29 ve ortalama:10.69 \pm 6.94, p:0.001). RP ISUP grupları arasında SUVmaks değerlerinin dağılımı Şekil 24'te kutu grafiklerle gösterilmiştir.



Şekil 24 RP ISUP grupları arasında SUVmaks değerinin dağılımı, PSMA PET/BT RP ISUP=1 tümörlerin tamamında negatifti.

MSKCC nomogramında prognostik bulgularla orta düzeyde, CAPRA Skoru ile orta düzeyde anlamlı korelasyon mevcut iken PRTPC nomogramı yüksek dereceli tümör riski ile düşük düzeyde korelasyon vardı. SUVmaks ayrıca PSMA PET/BT'de saptanan toplam segment sayısı ile orta (rs=0.57, n:56 p<0.001), Likert skoru ile güçlü (rs=0.73, n:56, p<0.001) korele idi. PI-RADS ile orta düzeyde korelasyon saptandı (rs=0.41, n:52, p<0.001), ADC değerleri ile anlamlı korelasyon yoktu (rs=-0.23, n:42, p=0.14).

Radikal prostatektomi bulgularından ekstrakapsüler uzanım varlığı (rs=0.41, n:56, p<0.001) ve derecesi, seminal vezikül invazyonu varlığı (rs=0.36, n:56, p=0.01),

tümör-kapsül temas uzunluğu ($rs=0.49$, $n:56$, $p<0.001$), total tümör hacmi ile korelasyon mevcuttu.

Geç pelvik görüntüleme SUVmaks değeri ile erken görüntüleme SUVmaks değeri korelasyon bulgularının çoğu benzerdi. Ekstrakapsüler uzanım varlığı, derecesi ve RP'de tümör kapsül temas uzunluğu ($rs=0.55$, $n:42$, $p<0.001$) bulgularının ise geç pelvik görüntüleme SUVmaks değeri ile korelasyon katsayısının daha yüksek olduğu görüldü.

Spearman analizinde SUVort değerinin korelasyon verileri SUVmaks değerinkiler ile benzerdi.

TL-PSMA Değeri: SUVmaks korelasyonlarına ek olarak TRİB pozitif kor sayısı ve oranı ($rs=0.51$, $n:52$, $p=0.001$), radikal prostatektomide toplam segment sayısı ($rs=0.53$, $n:52$, $p<0.001$) ile orta düzeyde pozitif korelasyon olduğu saptandı.

Δ SUVmaks ve Δ SUVort: SUVmaks değerinin erken ve geç çekimler arası değişiminin patoloji ve immünohistokimya bulguları ile anlamlı korelasyonu saptanmadı.

Tablo 43 PSMA PET/BT erken görüntüleme bulgularının korelasyonları.

		SUVmaks	SUVort	Likert skoru	PET total segment	TL-PSMA	MTV (cm ³)
Yaş	Kor.K.	.18	.19	.26	.22	.20	.18
	P değ.	.18	.16	.06	.10	.15	.18
	N	56	56	56	56	52	56
Serbest PSA	Kor.K.	.20	.16	-.12	.15	.445**	.20
	P değ.	.21	.33	.47	.33	.00	.21
	N	42	42	42	42	39	42
Total PSA	Kor.K.	.35**	.33*	.08	.34*	.45**	.35**
	P değ.	.01	.01	.58	.01	.00	.01
	N	56	56	56	56	52	56
Serbest/Total PSA	Kor.K.	-.09	-.04	-.07	-.07	.22	-.09
	P değ.	.66	.83	.72	.73	.29	.66
	N	26	26	26	26	26	26
PSA dansitesi	Kor.K.	.46**	.42**	.3*	.49**	.36**	.46**
	P değ.	.00	.00	.02	.00	.01	.00
	N	56	56	56	56	52	56

PCPTRC yüksek dereceli tümör %	Kor.K.	.28*	.29*	.28*	.33*	.06	.28*
	P değ.	.04	.04	.04	.02	.66	.04
	N	53	53	53	53	53	53
PCPTRC düşük dereceli tümör %	Kor.K.	.04	.05	.20	.18	-.19	.04
	P değ.	.78	.75	.15	.19	.19	.78
	N	53	53	53	53	53	53
PCPTRC TRİB negatiflik riski	Kor.K.	-.17	-.18	-.25	-.27	.04	-.17
	P değ.	.22	.20	.07	.05	.79	.22
	N	53	53	53	53	53	53
TRİB pozitif kor %	Kor.K.	.18	.13	.18	.49**	.51**	.18
	P değ.	.17	.33	.19	.00	.00	.17
	N	56	56	56	56	52	56
TRİB ISUP	Kor.K.	.45**	.44**	.42**	.19	.03	.45**
	P değ.	.00	.00	.00	.15	.83	.00
	N	56	56	56	56	52	56
MSKCC Organa Sınırlı	Kor.K.	-.51**	-.47**	-.43**	-.52**	-.49**	-.51**
	P değ.	.00	.00	.00	.00	.00	.00
	N	56	56	56	56	52	56
MSKCC EPU	Kor.K.	.49**	.45**	.42**	.52**	.49**	.49**
	P değ.	.00	.00	.00	.00	.00	.00
	N	56	56	56	56	52	56
MSKCC LN	Kor.K.	.5**	.46**	.43**	.51**	.45**	.5**
	P değ.	.00	.00	.00	.00	.00	.00
	N	56	56	56	56	52	56
MSKCC SVİ	Kor.K.	.47**	.43**	.42**	.53**	.5**	.47**
	P değ.	.00	.00	.00	.00	.00	.00
	N	56	56	56	56	52	56
D'Amico	Kor.K.	.34*	.31*	.26*	.31*	.16	.34*
	P değ.	.01	.02	.05	.02	.27	.01
	N	56	56	56	56	52	56
CAPRA Skoru	Kor.K.	.46**	.44**	.33*	.4**	.41**	.46**
	P değ.	.00	.00	.01	.00	.00	.00
	N	56	56	56	56	52	56
RP ISUP	Kor.K.	.43**	.39**	.45**	.42**	.22	.43**
	P değ.	.00	.00	.00	.00	.12	.00
	N	56	56	56	56	52	56
RP toplam segment sayısı	Kor.K.	.31*	.26*	.3*	.76**	.57**	.31*
	P değ.	.02	.05	.02	.00	.00	.02
	N	56	56	56	56	52	56
RP EPU varlığı	Kor.K.	.41**	.41**	.43**	.54**	.34*	.41**
	P değ.	.00	.00	.00	.00	.01	.00
	N	56	56	56	56	52	56

EPU Düzeyi	Kor.K.	.38**	.39**	.36**	.56**	.51**	.39**
	P değ.	.00	.00	.01	.00	.00	.00
	N	56	56	56	56	52	56
RP SVİ varlığı	Kor.K.	.36**	.31*	.22	.36**	.37**	.36**
	P değ.	.01	.02	.11	.01	.01	.01
	N	56	56	56	56	52	56
RP Tumor kapsül temas yüzeyi	Kor.K.	.49**	.48**	.46**	.67**	.64**	.49**
	P değ.	.00	.00	.00	.00	.00	.00
	N	56	56	56	56	52	56
PSMA negatif alan %	Kor.K.	-.24	-.33*	-.10	-.06	.04	-.24
	P değ.	.08	.01	.48	.65	.80	.08
	N	54	54	54	54	51	54
PSMA +1 %	Kor.K.	-.37**	-.42**	-.16	-.24	-.23	-.376**
	P değ.	.01	.00	.26	.09	.10	.01
	N	54	54	54	54	51	54
Düşük Tutan Alan %	Kor.K.	-.37**	-.44**	-.20	-.21	-.14	-.37**
	P değ.	.01	.00	.15	.13	.33	.01
	N	54	54	54	54	51	54
PSMA +2 %	Kor.K.	-.33*	-.31*	-.14	-.17	-.03	-.33*
	P değ.	.01	.03	.30	.23	.84	.01
	N	54	54	54	54	51	54
PSMA +3 %	Kor.K.	.52**	.55**	.31*	.28*	.14	.52**
	P değ.	.00	.00	.02	.04	.34	.00
	N	54	54	54	54	51	54
Yüksek Tutan Alan %	Kor.K.	.38**	.44**	.20	.22	.15	.38**
	P değ.	.00	.00	.15	.12	.29	.00
	N	54	54	54	54	51	54
H Skoru	Kor.K.	.46**	.52**	.26	.23	.11	.46**
	P değ.	.00	.00	.06	.10	.44	.00
	N	54	54	54	54	51	54
PI-RADS	Kor.K.	.41**	.36**	.32*	.53**	.25	.41**
	P değ.	.00	.01	.02	.00	.08	.00
	N	52	52	52	52	48	52
ADC	Kor.K.	-.229	-.185	-.150	-.029	-.055	.012
	P değ.	.144	.240	.344	.854	.737	.940
	N	42	42	42	42	40	40

* Korelasyon anlamlılığı<0.05 düzeyindedir, **Korelasyon anlamlılığı <0.01 düzeyindedir, Kor.K.: Korelasyon Katsayısı, P Değ. : P Değeri

4.7.2. Görüntüleme Bulgularının İmmünohistokimya ile Korelasyonu

SUVmaks; immünohistokimya çalışmalarından elde edilen verilerden PSMA +1 ve düşük tutan toplam alan yüzdesi ile negatif korele iken; +3 ve yüksek tutan

toplam alan yüzdesi ve H skoru ile pozitif korele idi. İmmünohistokimya verileri ile SUVort 'in ve miScore' un korelasyon katsayısının daha yüksek olması dikkat çekti. PI-RADS ile İHK bulguları arasında korelasyon saptanmadı. Bulgular Tablo 44'te özetlenmiştir.

Tablo 44 İmmünohistokimya boyama ile görüntüleme bulgularının korelasyonu.

		SUVmaks	SUVort	miScore	Likert	RP ISUP	D'Amico
PSMA negatif alan %	Kor.K.	-.24	-.332*	-.26	-.10	.05	.01
	P değ.	.08	.01	.06	.48	.72	.95
	N	54	54	54	54	54	54
PSMA +1 %	Kor.K.	-.37**	-.42**	-.39**	-.16	-.24	-.22
	P değ.	.01	.00	.00	.26	.08	.10
	N	54	54	54	54	54	54
Düşük Tutan Alan %	Kor.K.	-.37**	-.44**	-.42**	-.20	-.17	-.19
	P değ.	.01	.00	.00	.15	.23	.17
	N	54	54	54	54	54	54
PSMA +2 %	Kor.K.	-.33*	-.31*	-.27*	-.14	-.46**	-.33*
	P değ.	.01	.03	.04	.30	.00	.01
	N	54	54	54	54	54	54
PSMA +3 %	Kor.K.	.52**	.55**	.55**	.31*	.41**	.34*
	P değ.	.00	.00	.00	.02	.00	.01
	N	54	54	54	54	54	54
Yüksek Tutan Alan yüzdesi	Kor.K.	.38**	.44**	.42**	.20	.16	.19
	P değ.	.00	.00	.00	.15	.24	.16
	N	54	54	54	54	54	54
H Skoru	Kor.K.	.46**	.52**	.51**	.26	.28*	.27*
	P değ.	.00	.00	.00	.06	.04	.05
	N	54	54	54	54	54	54

** Korelasyon anlamlılığı<0.05 düzeyindedir, **Korelasyon anlamlılığı <0.01 düzeyindedir, Kor.K. :Korelasyon Katsayısı, P Değ. : P Değeri

4.7.3. mpMRG Bulgularının Diğer Bulgular ile Korelasyonu

mpMRG 'den elde edilen PI-RADS skoru, ADC değeri ve toplam segment sayısının; klinik ve patolojik bulgular ile korelasyonu araştırıldı, bulgular Tablo 45'te sunulmuştur.

PI-RADS Skoru: PSA parametrelerinden sadece PSA dansitesi ($r_s=0.35$, $n:52$, $p=0.01$), TRİB pozitif kor sayısı ve yüzdesi ($r_s=0.56$, $n:52$, $p<0.001$), RP ISUP derecesi ($r_s=0.31$, $n:52$, $p=0.03$), MSKCC nomogram bulguları ve CAPRA skoru ile orta düzeyde koreleyken; ekstrakapsüler uzanım varlığı ve düzeyi ($r_s=0.49$, $n:52$, $p<0.001$), RP'de tümör kapsül temas yüzeyi ile güçlü korelasyon mevcuttu. RP'de tümörün kapladığı toplam segment sayısı ile orta düzeyde korele idi. D'Amico risk grubu ve PCPTRC nomogramı ile korelasyon yoktu. SUVmaks, TL-PSMA ve Likert skoru ile orta düzeyde korelasyon izlendi.

Tablo 45 mpMRG bulgularının korelasyonları.

mpMRG Bulguları		PI-RADS	ADC Değeri	mpMRG EPU	mpMRG SVİ	Toplam segment sayısı
Yaş	Kor.K.	.02	-.02	-.04	-.05	-.02
	P değ.	.87	.88	.75	.75	.87
	N	52	42	52	52	52
Serbest PSA	Kor.K.	.19	-.04	-.11	-.31*	.01
	P değ.	.22	.83	.50	.05	.97
	N	42	35	42	42	42
Total PSA	Kor.K.	.16	-.05	.12	.02	.15
	P değ.	.25	.76	.41	.88	.30
	N	52	42	52	52	52
Serbest/Total PSA	Kor.K.	-.12	.09	-.29	-.35	-.31
	P değ.	.57	.71	.16	.08	.12
	N	26	20	26.00	26.00	26.00
PSA dansitesi	Kor.K.	.35*	-.06	.39**	.23	.31*
	P değ.	.01	.69	.00	.10	.02
	N	52	42	52	52	52
PCPTRC yüksek dereceli tümör %	Kor.K.	.12	-.14	.31*	.26	.21
	P değ.	.42	.38	.03	.07	.13
	N	50	41	50	50	50
	Kor.K.	.04	-.20	.22	.26	.14
	P değ.	.77	.20	.12	.07	.35

PCPTRC düşük dereceli tümör %	N	50	41	50	50	50
PCPTRC biyopsi negatiflik riski	Kor.K.	-.07	.15	-.27	-.27	-.18
	P değ.	.64	.34	.06	.06	.22
	N	50	41	50	50	50
TRİB pozitif kor %	Kor.K.	.56**	-.09	.43**	.29*	.48**
	P değ.	.00	.57	.00	.04	.00
	N	52	42	52	52	52
TRİB ISUP	Kor.K.	.16	-.340*	.19	.22	.26
	P değ.	.27	.03	.18	.12	.07
	N	52	42	52	52	52
MSKCC Organa Sınırlı	Kor.K.	-.39**	.25	-.34*	-.25	-.37**
	P değ.	.00	.11	.01	.07	.01
	N	52	42	52	52	52
MSKCC EPU	Kor.K.	.38**	-.25	.34*	.26	.37**
	P değ.	.00	.11	.01	.06	.01
	N	52	42	52	52	52
MSKCC LN	Kor.K.	.45**	-.36*	.34*	.29*	.48**
	P değ.	.00	.02	.01	.04	.00
	N	52	42	52	52	52
MSKCC SVİ	Kor.K.	.46**	-.28	.36**	.28*	.43**
	P değ.	.00	.07	.01	.04	.00
	N	52	42	52	52	52
D'Amico	Kor.K.	.14	-.34*	.31*	.23	.24
	P değ.	.33	.03	.03	.11	.09
	N	52	42	52	52	52
CAPRA Skoru	Kor.K.	.36**	-.30	.25	.21	.34*
	P değ.	.01	.05	.07	.14	.01
	N	52	42	52	52	52
RP ISUP	Kor.K.	.31*	-.26	.29*	.38**	.48**
	P değ.	.03	.10	.04	.01	.00
	N	52	42	52	52	52
RP toplam segment sayısı	Kor.K.	.53**	-.27	.37**	.24	.61**
	P değ.	.00	.08	.01	.09	.00
	N	52	42	52	52	52
RP EPU varlığı	Kor.K.	.47**	-.26	.15	.21	.54**
	P değ.	.00	.10	.30	.14	.00
	N	52	42	52	52	52
EPU Düzeyi	Kor.K.	.48**	-.21	.26	.33*	.55**
	P değ.	.00	.19	.06	.02	.00
	N	52	42	52	52	52
RP SVİ varlığı	Kor.K.	.24	.08	.25	.379**	.328*

	P değ.	.09	.63	.07	.01	.02
	N	52	42	52	52	52
RP Tümör kapsül temas yüzeyi	Kor.K.	.64**	-.29	.41**	.34*	.58**
	P değ.	.00	.06	.00	.02	.00
	N	52	42	52	52	52
PSMA negatif alan %	Kor.K.	.16	-.05	.24	.41**	.17
	P değ.	.27	.76	.09	.00	.24
	N	50	40	50	50	50
PSMA +1 %	Kor.K.	.13	.07	.00	.08	.04
	P değ.	.36	.68	.98	.60	.77
	N	50	40	50	50	50
Düşük Tutan Alan %	Kor.K.	.14	-.01	.08	.22	.09
	P değ.	.33	.95	.59	.12	.52
	N	50	40	50	50	50
PSMA +2 %	Kor.K.	-.01	.30	.03	-.17	-.35*
	P değ.	.95	.06	.86	.23	.01
	N	50	40	50	50	50
PSMA +3 %	Kor.K.	-.10	-.10	-.10	-.05	.12
	P değ.	.47	.54	.47	.75	.40
	N	50	40	50	50	50
Yüksek Tutan Alan %	Kor.K.	-.15	.00	-.08	-.23	-.09
	P değ.	.31	1.00	.56	.11	.51
	N	50	40	50	50	50
H Skoru	Kor.K.	-.16	-.05	-.17	-.20	-.01
	P değ.	.27	.78	.25	.17	.95
	N	50	40	50	50	50
SUVmaks	Kor.K.	.41**	-0.23	0.18	0.08	.38**
	P değ.	0.00	0.14	0.20	0.59	0.01
	N	52	42	52	52	52
TL-PSMA	Kor.K.	.41**	-0.07	0.28	0.23	.44**
	P değ.	0.00	0.66	0.05	0.11	0.00
	N	48	40	48	48	48
Likert Skoru	Kor.K.	.31*	-0.15	0.16	-0.02	.28*
	P değ.	0.02	0.34	0.25	0.87	0.04
	N	52	42	52	52	52
miSkor PSMA ekspresyonu	Kor.K.	.43**	-0.14	0.24	0.02	.39**
	P değ.	0.00	0.39	0.09	0.87	0.00
	N	52	42	52	52	52

* Korelasyon anlamlılığı<0.05 düzeyindedir, **Korelasyon anlamlılığı <0.01 düzeyindedir, Kor.K.: Korelasyon Katsayısı, P Değ. : P Değeri

4.7.4. EPU ve SVİ Varlığı ile Korelasyon Bulguları

EPU ve SVİ Varlığı ve Yaygınlığı: SUVmaks, PSA dansitesi, Gleason skoru, CAPRA, PI-RADS skoru EPU varlığı ile korele idi. ADC ile negatif korelasyon saptandı. MSCCKC EPU yüzdesi ile EPU varlığı arasında ($rs=0.37$, $n:56$, $p=0.01$) ve MSCCKC SVİ yüzdesi ile SVİ varlığı arasında ($rs=0.49$, $n:56$, $p<0.001$) orta düzeyde korelasyon saptandı (Tablo 46).

Hem tümör SUVmaks hem SUVmaks15 pencereleri ile değerlendirme ve tümör kapsül temas uzunluğu (mm) ile EPU varlığı arasında orta düzeyde korelasyon mevcuttu. Özellikle tümör hacmi-yaygınlığını belirten TRİB pozitif kor sayısı ve yüzdesi, PSMA PET/BT erken ve geç görüntülemelerde indeks ve total hacim, indeks ve total TL-PSMA parametreleri ile EPU ve SVİ varlığı arasında orta düzeyde korelasyon saptandı, üstelik EPU yaygınlığı ile korelasyon katsayısı daha yüksekti.

Radikal prostatektomide ölçülen tümör kapsül temas yüzeyi ile EPU varlığı ve EPU yaygınlığıyla ($rs=0.73$, $n:56$, $p<0.001$) güçlü korelasyon gösterdi; SVİ ile de orta düzeyde korelasyon vardı.

Tablo 46 EPU ve SVİ varlığı ile diğer bulguların korelasyonu.

		EPU Varlığı	EPU Yaygınlığı	SVİ Varlığı
SUVmaks	Kor.K.	.40**	.38**	.36**
	P değ.	0.00	0.00	0.01
	N	56	56	56
SUVort	Kor.K.	.41**	.39**	.31*
	P değ.	0.00	0.00	0.02
	N	56	56	56
Tümör SUVmaks penceresinde tümör-kapsül teması	Kor.K.	.46**	.52**	.41**
	P değ.	0.00	0.00	0.00
	N	52	52	52
SUVmaks15 penceresinde tümör-kapsül teması	Kor.K.	.44**	.48**	.47**
	P değ.	0.00	0.00	0.00
	N	52	52	52
	Kor.K.	.35**	.35*	.28*
	P değ.	0.01	0.01	0.04

Tümör penceresinde varlığı	SUVmaks EPU	N	52	52	52
SUVmaks15 penceresinde varlığı	EPU	Kor.K.	.39**	.35*	.36**
		P değ.	0.00	0.01	0.01
		N	52	52	52
Tümör penceresinde varlığı	SUVmaks SVİ	Kor.K.	.28*	.38**	.61**
		P değ.	0.05	0.01	0.00
		N	52	52	52
SUVmaks15 penceresinde varlığı	SVİ	Kor.K.	.28*	.38**	.61**
		P değ.	0.05	0.01	0.00
		N	52	52	52
İndeks Hacim cm ³		Kor.K.	.35*	.48**	.35*
		P değ.	0.01	0.00	0.01
		N	52	52	52
İndeks TL-PSMA		Kor.K.	.40**	.49**	.42**
		P değ.	0.00	0.00	0.00
		N	52	52	52
Toplam MTV cm ³		Kor.K.	.34*	.50**	.37**
		P değ.	0.01	0.00	0.01
		N	52	52	52
Toplam TL-PSMA		Kor.K.	.41**	.52**	.44**
		P değ.	0.00	0.00	0.00
		N	52	52	52
PI-RADS Skoru		Kor.K.	.47**	.48**	0.24
		P değ.	0.00	0.00	0.09
		N	52	52	52
ADC Değeri		Kor.K.	-0.26	-0.21	0.08
		P değ.	0.10	0.19	0.63
		N	42.00	42.00	42.00
RP tümör-kapsül teması		Kor.K.	.65**	.73**	.49**
		P değ.	0.00	0.00	0.00
		N	56	56	56
Toplam PSA		Kor.K.	0.10	0.14	0.25
		P değ.	0.47	0.29	0.07
		N	56	56	56
PSA Dansitesi		Kor.K.	.34*	.37**	0.25
		P değ.	0.01	0.00	0.07
		N	56	56	56
TRİB pozitif kor %		Kor.K.	.37**	.52**	.36**
		P değ.	0.01	0.00	0.01
		N	56	56	56
		Kor.K.	-.36**	-.47**	-.48**

MSKCC Sınırlı	Organa	P değ.	0.01	0.00	0.00
		N	56	56	56
MSKCC EPU		Kor.K.	.37**	.48**	.47**
		P değ.	0.01	0.00	0.00
		N	56	56	56
MSKCC LN		Kor.K.	.46**	.55**	.51**
		P değ.	0.00	0.00	0.00
		N	56	56	56
MSKCC SVİ		Kor.K.	.41**	.53**	.49**
		P değ.	0.00	0.00	0.00
		N	56	56	56
D'Amico		Kor.K.	0.19	0.23	.36**
		P değ.	0.17	0.09	0.01
		N	56	56	56
CAPRA Skoru		Kor.K.	.43**	.48**	.49**
		P değ.	0.00	0.00	0.00
		N	56	56	56

** Korelasyon anlamlılığı<0.05 düzeyindedir, **Korelasyon anlamlılığı <0.01 düzeyindedir, Kor.K. :Korelasyon Katsayısı, P Değ. : P Değeri

5. TARTIŞMA

Prostat kanserinin tanı ve evrelemede PSMA PET/BT yeni radyofarmasötiklerin de varlığı ile mpMRG'nin yanında yer almaya başlamıştır. Özellikle lenf nodu/uzak metastaz varlığını belirlemede en etkili yöntem oluşu nedeniyle orta-yüksek riskli hastalarda kullanılmaktadır. Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan prostata yönelik ablatif tedaviler veya aktif takip gibi yaklaşımlar özellikle intraprostatik yayılımın ve lokal evre değerlendirilmesini önemli kılmıştır [129]. Biz de çalışmamızda PSMA PET tetkikini mpMRG ve patoloji bulgularıyla karşılaştırarak analiz ettik.

5.1. PSMA PET/BT'de Erken ve Geç Görüntüleme

Çalışmamızda PET tetkiki erken dönemde ve 44 hastada ek olarak geç dönemde elde olundu. Görüntülemeler arası primer lezyonun SUVmaks ve SUVort değerlerindeki farklılık anlamlı değildi. Ancak zemin aktivite değerlerinin azalışı nedeniyle SUVort için tümör/zemin aktivite oranı farklılığı anlamlıydı.

Schmuck ve arkadaşları yeni tanı prostat kanseri hastalarında 68Ga-PSMA I&T ile yaptıkları PET/BT görüntülemelerde dinamik, 60. Dk ve 180. Dk görüntülemeler olarak radyofarmasötik kinetiğini değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında geç görüntülemelerde (180. Dk) lezyon SUVort ve SUVpeak değerlerinde giderek artış saptamışlardır. Tümör/non-tümör SUVort oranının zamanla büyük oranda arttığını saptamışlardır (60.dk: 10.2, 180. Dk: 17.1). Üstelik Gleason skoru yüksek (≥ 8) ve düşük (≤ 7) olan hastalar arasında SUVpeak değerleri farklı bulunmuş ve bu farklılığının geç görüntülerde belirginleştiği bildirilmiştir [130]. Bu çalışma, geç görüntülemenin zamanı ve kullanılan radyofarmasötik bakımından çalışmamız ile farklıdır; ancak zemin aktivitenin azalması ile tümör/zemin aktivite oranının artışı ortak bulgumuzdur. Bu çalışmada tüm lezyonlar tüm zamanlamalardaki görüntülerde seçilmektedir. Erken görüntülemelerde saptanmayan lezyon yoktur, ancak bizim çalışmamızda geç görüntülemelerde tüm lezyonların Likert skorunun arttığı gözlenmiştir. Böylece erken görüntülemelerde Likert ≤ 2 olan tüm lezyonların geç görüntülemelerde Likert ≥ 3 olması önemli bir bulgudur. Qin ve arkadaşlarının PKa şüpheli hastalarda prostat bezinin benign ve malign lezyonlarını karşılaştırdıkları çalışmada, en iyi ayırım gücünün 180. dk SUVort değeri olduğu saptanmıştır, ancak lezyon saptama bazında analiz yapılmamıştır [131].

5.1.1. Lezyon Saptama Oranlarının Karşılaştırılması

Literatürde mevcut çalışmalarda hasta gruplarının dağılımı oldukça heterojendir; PKa tanısı almış D'Amico orta-yüksek risk hastalara ait çalışmalarla birlikte pre-biyopsi PKa olasılığı yüksek olup; mpMRG'de PI-RADS \leq 3 saptanan ve yahut daha önce negatif biyopsisi olan ya da biyopsisi olmayan hastalardan oluşan çalışmalar mevcuttur. Meta analizlerin çoğu henüz tanı almamış hasta grubunda yapılan görüntülemelere aittir. Ayrıca çalışmalar arası veri analiz yöntemlerinin farklılık arz etmesi nedeni ile çalışmaların kıyası zordur. Bir diğer husus da segment bazında analizde literatürde farklı segmentasyon yöntemlerinin (6'lı, 12'li, 16'lı) kullanımınıdır. Biz bu kısımda çoğunlukla kendi hasta grubumuza yakın olan orta-yüksek risk grubunu içeren çalışmalardan bahsettik.

Çalışmamızda hem PSMA PET/BT hem mpMRG'si olan 56 hasta üzerinden yapılan analizlerde indeks lezyon saptama oranı PSMA PET/BT, mpMRG ve PSMA PET/BT+mpMRG için sırası ile %84.6, %92.3 ve %94.2 idi. Literatürde indeks lezyon saptama oranları PSMA PET/BT için %90.1 ve %94, mpMRG için %83.1 ve %95 olan yayınlar mevcuttu ve bu çalışmalarda görüntülemeler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştı [132, 133].

Çalışmamızda da yanlış negatif olan hastaların tamamında SUVmaks<4 idi. PSMA PET/BT'de negatif lezyonların boyutu 2 tanesi hariç >10 mm idi, bu nedenle parsiyel hacim etkisine bağlı yanlış negatiflik düşünülmedi. Bulgu bu lezyonlarda düşük PSMA ekspresyonu lehine değerlendirildi, 3/5 tanesi ISUP 1'di, nitekim immünohistokimya boyamada bu lezyonların H skoru anlamlı düşük bulundu. Literatürde prostat kanseri tümörlerinin %10'a kadar PSMA negatif olduğu bildirilmektedir. Kalapara ve arkadaşlarının benzer hasta grubunda yaptıkları çalışmada indeks tümörlerin %6'sının PET/BT'de PSMA tutmadığı saptanmıştır [133].

Literatürde genel olarak PSMA PET/BT'nin hassasiyeti mpMRG'den yüksek bulunmuştur ancak son çalışmalarda tersi durumlar da mevcuttur [134, 135]. Çalışmamızda mpMRG'nin saptama oranı PSMA PET/BT'den yüksek saptanmıştır. Zhou ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar yüksek risk ve orta-düşük risk olarak iki gruba ayrılmış; yüksek risk grubunda PSMA PET/BT'nin, düşük-orta risk grubunda

ise mpMRG'nin daha iyi lezyon saptama oranına sahip olduğu belirtilmiştir [135]. Aksine Caracciolo ve arkadaşlarının derleme yayınında düşük-orta risk grubunu temsilen PSA düzeyi 4-20 ng/mL olan hastalarda PSMA PET/BT'nin PKa varlığını saptama doğruluğunun mpMRG'den daha iyi olduğu belirtilmiştir [136]. Bizim çalışmamızda PSA değeri ortanca 9.4 (4.31-62) ng/mL idi. Bir diğer orta-yüksek risk prostat kanseri hastalarında yapılan çalışmada indeks lezyon saptamada duyarlılık mpMRG için %90 PSMA PET için %93 olarak saptanmıştır [137].

Çalışmamızda görüntüleme modalitelerinin birlikte kullanımının lezyonların büyük çoğunluğunu saptıyor oluşu gelecek için umut vadedicidir. Wang ve arkadaşları çalışmalarında PSMA PET/BT ve mpMRG kombinasyonunun PKa saptamada tanısal etkinliğinin daha yüksek olduğunu söylemişlerdir[138].

Bizim çalışmamızda Likert değerlendirme, MRG olmadan PROMISE skora göre üstündü. PSMA PET/BT için önerilen bir değerlendirme kriteri olan PROMISE ile lezyon saptama oranına dair veri bulamadık; ancak mevcut yayında düşük lokal evreli kanserlerde okuyucu güveninin düşük olduğu, kan havuzu ile kıyaslanarak değerlendirmenin özellikle santral zon ve düşük ISUP dereceli tümörleri tespitte zorluğa sebep olduğu bildirilmiştir [139].

5.1.2. Ek Lezyonların Tespiti

Prostat kanseri çoğunlukla multifokaldir. Çalışmamızda RP'de 22/56 hastada 1- 4 aralığında değişen sayıda toplamda 36 adet ek lezyon vardı, büyük çoğunluğu <5 mm idi. Çapı<5 mm olan lezyonlar dışlanarak yapılan analizde PSMA PET/BT, mpMRG'ye göre daha yüksek oranda ek lezyon tespit etti (%33.3 ve %9). Bu bulgumuz literatür ile uyumludur [4, 132, 140]. Donato ve arkadaşlarının çalışmasında PSMA PET/BT ve mpMRG için sırası ile bilateral tümör saptama oranı %21 ve %42, multifokal hastalık saptama oranı %19 ve %34'tür. PSMA PET/BT'nin multifokalite ve bilateralite değerlendirildiğinde RP patolojisini daha iyi temsil ettiği belirtilmiştir [137]. Çalışmamızda multifokalite ve tümör yaygınlığını temsil eden toplam segment sayısının PSMA PET/BT'de daha yüksek oluşu bahsi geçen çalışma ile benzerdir.

Berger ve arkadaşlarının çalışmasında hasta grubunun tamamına yakınında ek lezyon vardı ve lezyonların tamamı ISUP \geq 2 idi, PSMA PET/BT'nin ek lezyon saptama oranı %86 olarak bulunmuştu [140]. Bizim çalışmamızda ise patolojide saptanan ek

lezyonların 3/36 tanesi ISUP 2, 33/36'sı ISUP 1 idi. Bu yönü ile çalışma popülasyonlarımız farklıdır ve PSMA PET/BT'de ek lezyon saptama oranımızın çok daha az oluşunu açıklamaktadır. Sonni ve arkadaşlarının çalışmasında da ek lezyonların yaklaşık yarısı ISUP>2'dir, PSMA PET/BT için hasta başına ek lezyon saptama oranı %66'dır; boyutu \leq 0.5 cm ve ISUP=1 olan hastaları eleyerek yaptıkları analizde ise %81'dir [4]. Çalışmamızda PSMA PET/BT, patoloji ile korele edilerek değerlendirildi, indeks lezyon sahasında ek lezyon düşünülen alanlar indeks lezyona ait segment olarak not edildi, indeks tümörün devamı değil de gerçek ek lezyon olduğu saptanan sahalarda ise ek lezyon olarak tanımlandı. Patolojide derece grubu oranındaki bu farklılığının; metodolojik farklılığa ve bahsedilen çalışmalarda patoloji ile korelasyon yapılmamasına dayandığını düşünüldü.

PSMA PET/BT'nin tanısal görüntüleme başarılı oluşu ve multifokal tümörü daha iyi belirlemesi göz önüne alındığında; özellikle mpMRG'si negatif olan, PKa şüphesi devam eden hastalarda iyi bir tanısal araç olma potansiyeli sergilemektedir [132].

5.1.3. Lezyon Lokalizasyonu ve Segment Bazında Analiz

Biz çalışmamızda hacim ve yaygınlık değerlendirmesi yaparken; tümöre ait SUVmaks değerini pencere sınırı seçerek standardize ettik. Çalışmamızda 12'li segment haritası kullanılarak 56 hastada yapılan analizlerde mpMRG ile kıyasla PSMA PET/BT'nin saptadığı toplam segment sayısı daha fazlaydı. RP ile sınıf içi korelasyon analizinde; güvenilirlik PSMA PET/BT'de daha yüksekti (ICC: PSMA PET/BT / RP 0.87; mpMRG / RP 0.77), geç görüntüleme ise en yüksek güvenilirliğe sahipti (ICC: 0.9).

Berger ve arkadaşlarının 8'li segment haritası kullanarak yaptıkları çalışmada da PSMA PET/BT'nin lezyon lokalizasyon duyarlılığının mpMRG 'den yüksek olduğu saptanmıştır (sırası ile %81.1 ve %64.8); her ikisi için de özgüllüğün (%84.6 ve %82.7) iyi olduğu belirtilmiştir [140]. Yine segment bazında klinik önemi olan PKa saptamasının araştırıldığı bir çalışmada tanısal doğruluğun PSMA PET/BT'de mpMRG'den daha yüksek olduğu ve birlikteliklerinde doğruluğun arttığı gösterilmiştir [1]. Kwan ve arkadaşlarının yaptığı 6 segment bazındaki çalışmada, PSMA PET/BT ile mpMRG arasında segmentlerin tek tek kıyasında genel olarak orta

düzye korelasyon saptanırken; patoloji ile arasında düşük-orta düzeyde korelasyon saptanmıştır [134]. Zambogolou ve arkadaşlarının Gross Tümör Hacmi (GTV) karşılaştırılması üzerine yaptıkları 2 ayrı çalışmada GTV'nin PSMA PET/BT'de MRG'ye kıyasla *anlamlı* daha yüksek olduğu saptanmıştır, ayrıca görüntüleme modalitelerinin birlikte kullanımının da toplam tümör hacmini arttırdığı gösterilmiştir [22, 141].

5.1.4. Lokal Evrelemenin Karşılaştırılması

Donato ve arkadaşları çalışmalarında, PSMA PET/BT'nin multifokalite ve bilateraliteyi daha iyi temsil ettiğini saptamışlardır [137]. Çalışmamızda bulgularımız neticeyi desteklemektedir. Aksine Sonni ve arkadaşları ise bilateral malignite saptamada mpMRG ile PSMA PET/BT için AUC değerini sırası ile 0.65 ve 0.54 olarak tespit etmişler ancak farkın anlamlı olmadığı belirtilmiştir [4].

Çalışmamızda PSMA PET/BT ve mpMRG'de EPU varlığının tespiti için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk sırası ile %74.2, %71.4, %73.1 ve %32.3, %81, %51.9 idi. Chen ve arkadaşlarının çalışmasında duyarlılık, özgüllük aynı sıra ile; %83, %88 ve %78, %94 olarak saptanmıştır; ayrıca çalışmalarında kombine-MRG/PET ile %83, %88 olarak saptanmıştır; PSMA PET/BT ile kombine PET/MRG duyarlılığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır [21]. Bahler ve arkadaşlarının PSMA PET/BT (iki farklı Ga-68 PSMA ligandı kullanılarak; 68Ga-P16-093 ve 68Ga-PSMA-11) ve mpMRG ile yaptıkları çalışmada EPU saptamada duyarlılık ve özgüllük PSMA PET/BT ve mpMRG için sırasıyla %90 ve %60, %76 ve %83 olarak saptanmıştır. Neticede PSMA PET ile hastaların %30'unda sinir koruyucu cerrahi önerilmiş ve tedavi değişikliğine gidilmiştir [142]. PSMA PET/BT'nin duyarlılığının mpMRG'den yüksek oluşu ile çalışmamızın sonuçları benzerdir.

Çalışmamızla benzer hasta grubunda yapılan mpMRG ve PET/MRG'nin kıyaslandığı bir çalışmada EPU varlığı için sırasıyla duyarlılık %46 ve %69; özgüllük %75 ve %67 olduğu saptanmıştır ve hem EPU hem SVİ varlığında her iki görüntüleme modalitesi için okuyucular arası uyumun benzer olduğu belirtilmiştir [143]. Bu çalışmada da PSMA PET/MRG görüntülemenin duyarlılık noktasında mpMRG'ye katkısı izlenmektedir. Öte yandan Sonni ve arkadaşları çalışmalarında mpMRG'nin EPU ve SVİ varlığını PSMA PET/BT'den daha iyi ayırt ettiğini söylemişlerdir [4].

Farklı sonuçların hasta gruplarının aynı olmamasına, değerlendirme kriterlerinin farklı olmasına ve okuyucuların uzmanlık derecelerindeki farklılığa bağlı olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda PSMA PET/BT ve mpMRG’de seminal vezikül invazyonu için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk sırası ile %60, %92.9, %86.5 ve %40, %92.9, %82.7 idi. Chen ve arkadaşlarının çalışmasında bu veriler aynı sıra ile %75, %95 ve %67, %93 olarak saptanmıştır; ek olarak kombine-MRG/PET ile %75, %88 olarak saptanmıştır. SVİ için duyarlılık PSMA PT/BT’de yüksekken özgüllüğün yakın oluşu çalışmamız ile uyumludur. PSMA PET/BT bulgularının eklenmesi ile 10 hastada sinir koruyucu cerrahiden vazgeçildiği belirtilmiştir [21]. Bizim çalışmamızda da PSMA PET/BT; mpMRG’ye ek olarak 14/22 hastada EPU ve 2/9 hastada SVİ saptamıştı.

Benzer çalışma grubundan oluşan PSMA PET/MRG ile mpMRG’yi kıyaslayan bir çalışmada aynı sıra ile hassasiyet ve özgüllük %55, %94 ve %35, %98 olarak bildirilmiştir. Neticede orta-yüksek riskli prostat kanseri hastalarında PSMA PET/MRG ve mpMRG karşılaştırılmış ve lokal evrelemede performanslarının benzer olduğu belirtilmiştir, ancak EPU saptamada duyarlılığın PSMA PET/MRG ile arttığı eklenmiştir [143]. Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde; literatürde farklı sonuçlar görülmekle birlikte lokal evrelemede PSMA PET/BT’nin mpMRG’ye üstün olduğunu bizim çalışmamız ve paylaşılan diğer çalışmalara dayanarak söylemek mümkündür.

Çalışmamızda EPU ve SVİ varlığı tümör SUVmaks ve SUVmaks15 pencerelerinde incelenmiş, bu alanlara uzanım gösteren PSMA tutulumu pozitif olarak değerlendirilmiştir. EPU için ek olarak tümör-kapsül temas yüzeyi ölçülmüş ve bu bulgu nihai kararda dikkate alınmıştır. Ek olarak ROC analizi ile kestirim değeri araştırılmış olup >10.5 mm değerinde duyarlılık %85, özgüllük %56; 19.5 mm için duyarlılık %42, özgüllük %89 saptanmıştır. EPU varlığını tahmin etmede etkili faktörleri araştırmak için yapılan lojistik regresyon modelinde SUVmaks15 penceresinde tümör-kapsül temas yüzeyi (p: 0.018, %95 CI:1.018-1.210) ve PI-RADS (p:0.050, %95 CI:1.001-7.452) en iyi öngörücüler olarak saptanmıştır.

Literatürde karşılaşılan çoğu çalışmada EPU ve SVİ varlığının görsel analiz ile değerlendirildiği belirtilmiş, bu konuda metodolojik yaklaşımdan çoğunlukla ayrıntılı bahsedilmemiştir. Chen ve arkadaşlarının PSMA PET/BT ile yaptıkları çalışmada EPU

varlığı için; açılanmış kontur ve rekto-prostatik açının daralması, SVİ varlığı için zemin aktiviteden yüksek fokal ya da diffüz PSMA tutulumu kriter olarak alınmıştır [21]. Skawran ve arkadaşları mpMRG ve PSMA PET/MRG ile yaptıkları çalışmada EPU varlığı için 5'li Likert skalası kullanmışlardır [144].

Bizim çalışmamızdaki yöntemle benzer bir değerlendirme kullanan Brauchli ve arkadaşları; yaptıkları analizler neticesinde ≥ 10 mm kriterinin mpMRG' deki PI-RADS kriterleri kadar duyarlı (sırasıyla %74 ve %79, $P = 0.11$) ve daha yüksek özgüllüğe sahip (sırasıyla %86 ve %61, $P = 0.035$) olduğunu bildirmişlerdir. Üstelik mpMRG'de saptanmayan lezyonların %93'ü PSMA PET/BT'de izlenmiş olup bu grupta %67 duyarlılıkla EPU saptamışlardır. Böylece PSMA PET/BT'nin, duyarlılık ve özgüllükte mpMRG'den geride olmadığı gibi; mpMRG'de saptanamayan lezyonlarda EPU tespit edebildiğini belirtmişlerdir [126]. Çalışmamızda ise ROC analizi ile Tümör SUVmaks penceresinde 10.5 mm kestirim değeri için duyarlılık %91, özgüllük %33 saptanmıştır. Çalışmalarda özgüllük değerinin bu denli farklı olması değerlendirici ve hasta grubu farklılığına dayanıyor olabilir. Tümör-kapsül temas yüzeyi ölçümü özellikle mpMRG çalışmaları ile öne çıkmış ve PI-RADSv 2.1'de bakılması önerilen bir analiz olup EPU varlığını öngörmeye başarısı kanıtlanmıştır[145]. Bu analiz yönteminin PET görüntülerinin değerlendirilmesine de yardımcı olacağını düşünmekteyiz

Skawran ve arkadaşlarının çalışmasında mpMRG'den hesaplanan tümör hacmi, en geniş tümör çapı ve kapsüler temas yüzeyi EPU varlığında anlamlı yüksek bulunmuştur. Üstelik bu parametreler ile EPU saptamada AUC ve duyarlılık, 5'li değerlendirmeye kıyasla daha yüksek saptanmıştır [144]. Bizim çalışmamızda ise PSMA PET/BT üzerinden ölçülen tümör hacmi ve kapsüler temas yüzeyinin EPU varlığında anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Üstelik TRİB pozitif kor sayısı ve yüzdesi, PSMA PET/BT erken ve geç görüntülemelerde indeks ve total hacim, indeks ve total TL-PSMA parametreleri, toplam segment sayısı ile RP'de tümör hacmi; EPU ve SVİ varlığında anlamlı yüksek izlenmiştir. Bu durum tümör hacmi-yaygınlığının lokal evrelemede yeri açısından önemlidir.

Brauchli ve arkadaşlarının 18F-DCFPyL PSMA PET/BT ile yaptıkları çalışmalarında; EPU varlığında PI-RADS skoru daha yüksek iken, SUVmaks

değerinde artış saptanmamıştır. SVİ varlığının daha yüksek PI-RADS skoru, SUVmaks ve tümör kapsül temas yüzeyi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [126]. EPU ve SVİ varlığının daha yüksek PI-RADS skoru ile ilişkili olması çalışmamız ile uyumludur ancak; çalışmamızda her iki durumun da daha yüksek SUVmaks düzeyi ile ilişkili oluşu farklılık göstermektedir.

5.2. PSMA PET/BT’de Diğer Prognostik Bulgular

On sekiz çalışmanın dahil edildiği derleme makalesinde PET/BT’de PSMA tutulumunun PSA düzeyi, Gleason Skoru, ISUP Derecesi, D’Amico risk grubu ile pozitif korele olduğu bildirilmiştir. Yüksek tümör diferansiyasyonunda, bir diğer deyişle yüksek ISUP derecesinde, PSA düzeyi >10 ng/mL olanlarda, yüksek riskli prostat kanseri hastalarında, SUVmaks’ ın daha yüksek olduğu böylece tümör diferansiyasyonunu ayırmada katkısı olacağı belirtilmiştir [28, 76, 81-83, 136, 146]. Qin ve arkadaşlarının çalışmasında SUV değerleri ile risk grubu arasında orta, Gleason Skoru arasında düşük düzeyde korelasyon saptanmıştır [131]. PSMA tutulumunun yüksek düzeyleri kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur [76]. Çalışmamızda da benzer şekilde, SUVmaks ile, tanı anı PSA düzeyi, ISUP derece grubu ve D’Amico sınıflamasının pozitif korele olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda ISUP derece gruplarına göre ortalama SUVmaks değeri anlamlı farklılık göstermiştir (ISUP 1-2 için ortalama: 5.7 ± 4.29 ; ISUP 3-4-5 için ortalama: 10.69 ± 6.94 , $p:0.001$). Demirci ve arkadaşları çalışmalarında SUVmaks ile TRİB ISUP arasında orta düzeyde, RP ISUP arasında güçlü korelasyon saptamışlardır [147]. Ayrıca çalışmalarında SUVmaks 9.1 sınır değeri ile TRİB ile RP arasında derecesi yükselen hastaların çoğunun (%62) öngörülebildiği söylenmiştir. Bizim çalışmamızda da TRİB’de ISUP 1 olarak saptanıp RP’de ISUP ≥ 2 olan hastaların PSMA PET/BT görüntülemelerinde Likert skorları daha yüksekti, üstelik RP ISUP=1 kalan hastaların tamamında PSMA PET/BT negatifti. Robert ve arkadaşları Gleason 4+3’te SUVmaks’ın (10.37 ; IQR 8–16.06), Gleason $\leq 3 + 4$ ’ten (6.6 ; IQR 4.7–10.96) belirgin farklı olduğunu bildirmiştir [148]. Çalışmamızda benzer bir bulgu olarak RP ISUP ≤ 2 ve ≥ 3 grupları arasında SUVmaks değeri ortalamasının anlamlı farklılık gösterdiği ($p=0.001$) saptanmıştır.

Zhao ve arkadaşlarının PSMA PET/MRG ile yaptıkları çalışmada PI-RADS grupları arasında SUVmaks düzeyi farklılığı araştırılmış ve PI-RADS 3-4-5'in 1-2'ye kıyasla daha yüksek PSMA tutulumu gösterdiği saptanmıştır [149]. Ek olarak PRIMARY çalışmasında da SUVmaks ile PI-RADS arasında korelasyon saptanmıştır [20]. ADC değeri ile SUVmaks arasında negatif korelasyon saptanan çalışmalar da mevcuttur [138, 150]. Bizim çalışmamızda da SUVmaks ile PI-RADS arasında orta düzeyde korelasyon saptandı, ancak ADC ile SUVmaks arasında korelasyon yoktu. ADC değerleri dokudaki su moleküllerinin difüzyonunu yansıtmaktadır. Bu değerler malign dokuda benign prostat dokusuna göre düşüktür [151]. Bu nedenle SUV değerleri ile negatif bir korelasyon beklenebilir. Çalışmaların farklı merkezlerde, farklı hasta sayısı ve karakteristikleri ile yapılmış olması bulguları etkilemiş olabilir.

PRIMARY çalışmasında PKa açısından şüpheli olup henüz biyopsi tanısı olmayan hastalarda mpMRG ve PSMA PET/BT'nin yararlılığı karşılaştırılmıştır. SUVmaks \geq 12 olan hastalarda mpMRG sonucundan bağımsız olarak klinik önemi olan PKa saptanmıştır, ayrıca PI-RADS 4 + SUVmaks \geq 8.7 birlikteliğinin klinik önemi olan PKa saptamada özgüllüğü %100 bulunmuştur [20]. Buradan hareketle Meissner ve arkadaşları seçilmiş hastalarda mpMRG ve PSMA PET'te PKa açısından yüksek şüphe varsa doğrulayıcı biyopsiye ihtiyaç olmadan direk tanı ve tedaviye gidilebileceği neticesine varılan öncü bir çalışma bildirmişlerdir [19]. Çalışmamızda PI-RADS \geq 4 olan hastaların tamamı gerçek pozitif olduğundan özgüllük araştırılmamıştır.

PRIMARY çalışmasında mpMRG'ye PSMA PET/BT eklenmesinin klinik önemi olan PKa saptanmasında negatif öngörü değeri (%72 ve %91, p:0.001) ve duyarlılığı (%83 ve %97, p:0.001) anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır [20].

Tüm bu veriler doğrultusunda PSMA PET/BT'nin klinik önemi olan PKa ayırımında iyi bir araç olduğu söylenebilir, güncel durumda PKa birincil saptamada yararlılığını araştırılan, henüz devam eden çok sayıda klinik çalışma mevcuttur [136]. Çalışmalar arası hasta popülasyonlarının farklılığı, çekim protokollerindeki heterojenite ve farklı ligand-radyofarmasötik kullanımı nedeni ile kesin bir SUVmaks kestirim değeri saptamak zordur. Ancak bu farklılıklarla birlikte çoğu çalışmada, bizim

çalışmamızda da saptandığı gibi SUVmaks'ın derece grupları, PSA, risk grupları ve prognoz ile korele olduğu bildirilmiştir.

5.3. Patoloji ve İmmunohistokimya

Elli dört indeks lezyonda yaptığımız immünohistokimya analizinde hastalarımızda ISUP Skoru arttıkça PSMA boyamada 3+ alanın arttığı saptandı. PSMA PET/BT'de olduğu gibi; İHK'da PSMA ekspresyonu ile Gleason Skoru/ISUP Grubu arasında pozitif korelasyon olduğu bilinmektedir [25, 81, 82, 108]. Çalışmamızda da hem SUV değerleri hem İHK'da PSMA ekspresyonu; ISUP skorları ile korele idi.

SUV değerleri ile İHK bulgularını kıyaslayan çalışmalarını inceleyecek olursak; Woythal ve arkadaşlarının çalışmasında İHK'da hücrelerin <%50'si boyanan hastalarda (2.81 ± 2.35) ;>%50 olanlara göre (13.34 ± 15.55) SUVmaks'ın belirgin düşük olduğunu saptanmıştır [81]. Yapılan çalışmalarda İHK'da tümör PSMA negatiflik yüzdesi, infiltratif büyüme paterni, küçük tümör çapı ve ISUP ≤ 2 'nin PSMA PET/BT'de negatifliği/ düşük SUVmaks değerini öngördüğü bildirilmiştir [76, 127]. Biz de çalışmamızda bu faktörlerin PSMA PET/BT negatifliği ile ilişkili olduğunu saptadık.

Ayrıca PSMA negatif alan yüzdesinin; özellikle >%50 ise rekürren hastalıkta PSA düzeyi yüksek olsa bile PSMA PET/BT görüntülemenin negatifliğini öngördüğü bildirilmiştir; ancak primer tümör ile metastatik lezyonun PSMA ekspresyonlarının uyumlu olmadığı bilinmektedir (hasta içi heterojenite) [128].

Bravaccini ve arkadaşları; hem TRİB hem RP patoloji preparatları üzerinden yaptıkları çalışmada ISUP Grup 1-2 ile 3-4-5' i ayırmada PSMA İHK'nın etkili olabileceğini belirtmişlerdir. PSMA ekspresyonu (PSMA boyanan hücre yüzdesi) %45 sınır değer seçildiğinde bu iki grubun ayırımında doğruluk %72.9, duyarlılık %82, özgüllük %70 bulunmuştur. Ek olarak İHK boyama; patern 3 ve 4'ü ayırmada da etkili bulunmuştur. TRİB ile RP ile yapılan analizlerin benzer olduğunu eklemişlerdir. TRİB ve RP patolojileri arasında ISUP gruplarında farklılık olduğu bilinmektedir. PSMA ekspresyonunun tümör agresifliği ile ilişkili olduğu bilindiğinden indolent-agresif tümör ayırımında katkısı olabileceği, böylece aktif takip yapılacak hasta grubunu ayırmada yardımcı olacağı bildirilmiştir. Çalışma heyecan verici olsa da biyopsinin tüm bezi temsili şüphelidir[108].

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Prostat kanseri tespitinde PSMA PET/BT duyarlılığı yüksek bir yöntemdir. Çalışma grubumuzda prostat kanseri olmayan hasta grubu olmadığından özgüllük için analiz yapılamamakla birlikte patoloji ile korele edildiğinde indeks lezyonun yüksek tespit oranı ve doğru lokalizasyonu; yüksek özgüllüğe işaret etmektedir.

PSMA PET/BT'de indeks lezyon izlenmediği (Likert skoru<3) tüm durumlarda geç pelvik pozda tetkik pozitifliği (Likert Skoru \geq 3 idi). Geç pelvik görüntülemenin lezyon saptamada ve lokal evrelemede katkısı vardır. Erken görüntüleri negatif veya şüpheli değerlendirilen hastalara önermekteyiz

PSMA PET/BT ve mpMRG, birbirinin atladığı lezyonları tespit etmektedir, birlikte kullanımında duyarlılık her iki modalitenin tek başına kullanımından daha yüksektir. Yeni tanı prostat kanserli hastalarda hibrid PET/MRG cihazlarının kullanımı bu konudaki optimal çözüm olarak gözükmektedir.

Çalışmamızda PSMA PET/BT bulguları patoloji ile korele edilerek değerlendirildiğinde, düşük ISUP derecesi (\leq 2), tümör boyutu, kresent ya da serpenjinöz şekil, İHK'da PSMA negatif alanın fazla olması yanlış negatiflik sebepleri arasında saptanmıştır.

Ek lezyon tespitinde PSMA PET/BT mpMRG'ye göre daha başarılıdır. Bu üstünlük özellikle fokal ablatif tedavi planlanan hastalarda daha önemli olacaktır

PSMA PET/BT tümör yaygınlığını daha geniş ve daha doğru tespit etmektedir. Saptanan tümör hacmi de patoloji ile uyumludur. Ancak patolojide her zaman tümör yaygınlığı ve hacmi daha yüksek saptanmıştır. PSMA PET/BT'nin multifokalite ve bilateraliteyi tespitinin daha iyi olması özellikle lokal tedavi/hemiprostatik yaklaşım planı olan hastalarda önem arz etmektedir.

Çalışmamızda ve literatürde PSMA PET/BT lokal evrelemede multifokalite ve bilateralitenin yanında özellikle EPU ve SVİ varlığını saptamada mpMRG'ye kıyasla daha başarılıdır.

EPU varlığını araştırmada kullandığımız Tümör SUVmaks ve SUVmaks 15 penceresinde görsel değerlendirme ve tümör-kapsül temas yüzeyi ölçümlerinin her ikisi de iyi tanısal doğruluk düzeyine sahipti. Ancak her ikisi de SUVmaks <4 olan lezyonlarda EPU saptamakta yetersiz olarak bulunmuştu.

SUVmaks15 penceresinde tümör-kapsül temas yüzeyi ölçümü ve PI-RADS skoru; çoklu değişken regresyon analizinde EPU varlığının en iyi prediktörü olarak saptanmıştır. Güncel PET değerlendirmede bu ölçümlerin de görsel değerlendirmeye ek olarak kullanılması tanısal doğruluğu arttırabilir.

SVI varlığını saptamada PSMA PET/BT mpMRG'den üstündü. MSKCC nomogramı SVI riski yüzdesi çok değişkenli lojistik regresyon modelinde geriye dönük eleme yöntemi ile SVI varlığının en iyi prediktörü olarak saptandı.

PSMA PET/BT'de tümör hacim ve yaygınlığını temsil eden parametreler; TRİB ve RP'de olduğu gibi lokal ileri evre ile koreledir Bu durum radikal prostatektomi ve ya radyoterapi planlanan hastalarda tedavi yaklaşımında sinir koruyucu cerrahi, RT doz haritalama alanı gibi yöntem seçimini etkilemektedir. PSMA PET/BT'nin önemli bir yaklaşım belirleyici olacağı kanaatindeyiz.

SUVmaks'ın lokal ileri-yüksek riskli hastalık belirteçleri ile ilişkili olduğu saptandı. Bir biyobelirteç olarak gidişat hakkında bilgi tayinine katkısı olacağı kanaatindeyiz.

ISUP ve SUVmaks'ın; immünohistokimya çalışmalarından elde edilen verilerden PSMA yüksek pozitiflik ve H skoru ile pozitif korele, düşük pozitiflik-negatiflik ile de negatif korele olduğu görüldü. PSMA PET/BT ve PSMA İHK boyama; prognoz ve risk tayininde in vivo ve ex vivo değerli bir araç olarak farklı çalışmalarda kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Scheltema, M.J., et al., *Diagnostic accuracy of (68) Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron-emission tomography (PET) and multiparametric (mp)MRI to detect intermediate-grade intra-prostatic prostate cancer using whole-mount pathology: impact of the addition of (68) Ga-PSMA PET to mpMRI*. BJU Int, 2019. **124 Suppl 1**: p. 42-49.
2. Prive, B.M., et al., *Evaluating F-18-PSMA-1007-PET in primary prostate cancer and comparing it to multi-parametric MRI and histopathology*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2021. **24**(2): p. 423-430.
3. Padhani, A.R., et al., *PI-RADS Steering Committee: The PI-RADS Multiparametric MRI and MRI-directed Biopsy Pathway*. Radiology, 2019. **292**(2): p. 464-474.
4. Sonni, I., et al., *Head-to-Head Comparison of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT and mpMRI with a Histopathology Gold Standard in the Detection, Intraprostatic Localization, and Determination of Local Extension of Primary Prostate Cancer: Results from a Prospective Single-Center Imaging Trial*. J Nucl Med, 2022. **63**(6): p. 847-854.
5. Epstein, J.I., et al., *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2005. **29**(9): p. 1228-42.
6. Paner, G.P., et al., *Essential Updates in Grading, Morphotyping, Reporting, and Staging of Prostate Carcinoma for General Surgical Pathologists*. Arch Pathol Lab Med, 2019. **143**(5): p. 550-564.
7. Culp, M.B., et al., *Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates*. Eur Urol, 2020. **77**(1): p. 38-52.
8. Siegel, R.L., et al., *Cancer Statistics, 2021*. CA Cancer J Clin, 2021. **71**(1): p. 7-33.
9. Ross, H.M., et al., *Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) \leq 6 have the potential to metastasize to lymph nodes?* Am J Surg Pathol, 2012. **36**(9): p. 1346-52.
10. *National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer (Version 1.2023 — September 16, 2022) [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf].*
11. Mottet, N., et al., *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent*. Eur Urol, 2021. **79**(2): p. 243-262.
12. Kinsella, N., et al., *Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of contemporary worldwide practices*. Transl Androl Urol, 2018. **7**(1): p. 83-97.
13. Moses, K.A., et al., *NCCN Guidelines(R) Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 1.2023*. J Natl Compr Canc Netw, 2023. **21**(3): p. 236-246.
14. Zapala, P., et al., *Magnetic resonance imaging (MRI) for local staging before salvage radical prostatectomy: a meta-analysis*. World J Urol, 2023.
15. Van Nieuwenhove, S., et al., *Whole-body magnetic resonance imaging for prostate cancer assessment: Current status and future directions*. J Magn Reson Imaging, 2022. **55**(3): p. 653-680.

16. Hovels, A.M., et al., *The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis*. Clin Radiol, 2008. **63**(4): p. 387-95.
17. Hofman, M.S., et al., *Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study*. Lancet, 2020. **395**(10231): p. 1208-1216.
18. Jiao, J., et al., *Prostate specific membrane antigen positron emission tomography in primary prostate cancer diagnosis: First-line imaging is afoot*. Cancer Lett, 2022. **548**: p. 215883.
19. Meissner, V.H., et al., *Radical Prostatectomy Without Prior Biopsy Following Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography*. Eur Urol, 2022. **82**(2): p. 156-160.
20. Emmett, L., et al., *The Additive Diagnostic Value of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Computed Tomography to Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Triage in the Diagnosis of Prostate Cancer (PRIMARY): A Prospective Multicentre Study*. Eur Urol, 2021. **80**(6): p. 682-689.
21. Chen, M., et al., *Comparison of (68)Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and multi-parametric magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of tumor extension of primary prostate cancer*. Transl Androl Urol, 2020. **9**(2): p. 382-390.
22. Zamboglou, C., et al., *MRI versus (6)(8)Ga-PSMA PET/CT for gross tumour volume delineation in radiation treatment planning of primary prostate cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. **43**(5): p. 889-897.
23. Marinescu, I.M., et al., *Intraindividual Comparison Between [(18)F] PSMA-1007 PET/CT and Multiparametric MRI for Radiotherapy Planning in Primary Prostate Cancer Patients*. Front Oncol, 2022. **12**: p. 880042.
24. Bates, A.S., et al., *A Systematic Review of Focal Ablative Therapy for Clinically Localised Prostate Cancer in Comparison with Standard Management Options: Limitations of the Available Evidence and Recommendations for Clinical Practice and Further Research*. Eur Urol Oncol, 2021. **4**(3): p. 405-423.
25. Minner, S., et al., *High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer*. Prostate, 2011. **71**(3): p. 281-8.
26. Turkbey, B., et al., *Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2*. Eur Urol, 2019. **76**(3): p. 340-351.
27. Chatfield, M. *PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System Version 2.1*. 2019.
28. N. Mottet , P.C.V.-c., R.C.N. van den Bergh,, et al., *EAU - EANM- ESTRO - ESUR -ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer, European Guidelines of Prostate Cancer Limited Update March 2022*. 2022.

29. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021. **71**(3): p. 209-249.
30. Giri, V.N., et al., *Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing*. Prostate, 2019. **79**(4): p. 333-339.
31. Castro, E., et al., *Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer*. J Clin Oncol, 2013. **31**(14): p. 1748-57.
32. Castro, E., et al., *Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer*. Eur Urol, 2015. **68**(2): p. 186-93.
33. Vietri, M.T., et al., *Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(7).
34. Brandt, A., et al., *Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members*. Eur Urol, 2010. **58**(2): p. 275-80.
35. Carroll, P.H. and J.L. Mohler, *NCCN Guidelines Updates: Prostate Cancer and Prostate Cancer Early Detection*. J Natl Compr Canc Netw, 2018. **16**(5S): p. 620-623.
36. <NCCN_prostate_detection_2022.pdf>.
37. Aus, G., et al., *Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer--results from a prospective, population-based randomized controlled trial*. Eur Urol, 2007. **51**(3): p. 659-64.
38. Catalona, W.J., et al., *Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial*. JAMA, 1998. **279**(19): p. 1542-7.
39. Catalona, W.J., et al., *Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men*. J Urol, 1994. **151**(5): p. 1283-90.
40. Thompson, I.M., et al., *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter*. N Engl J Med, 2004. **350**(22): p. 2239-46.
41. Maggi, M., et al., *Prostate Imaging Reporting and Data System 3 Category Cases at Multiparametric Magnetic Resonance for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. Eur Urol Focus, 2020. **6**(3): p. 463-478.
42. Washino, S., et al., *Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naive patients*. BJU Int, 2017. **119**(2): p. 225-233.
43. Distler, F.A., et al., *The Value of PSA Density in Combination with PI-RADS for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction*. J Urol, 2017. **198**(3): p. 575-582.
44. Wieder, J.A. and A.S. Belldegrun, *The utility of PSA doubling time to monitor prostate cancer recurrence*. Mayo Clin Proc, 2001. **76**(6): p. 571-2.
45. Vashi, A.R. and J.E. Oesterling, *Percent free prostate-specific antigen: entering a new era in the detection of prostate cancer*. Mayo Clin Proc, 1997. **72**(4): p. 337-44.

46. Catalona, W.J., *Clinical utility of measurements of free and total prostate-specific antigen (PSA): a review*. Prostate Suppl, 1996. **7**: p. 64-9.
47. Van Neste, L., et al., *Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score*. Eur Urol, 2016. **70**(5): p. 740-748.
48. Lendinez-Cano, G., et al., *Prospective study of diagnostic accuracy in the detection of high-grade prostate cancer in biopsy-naive patients with clinical suspicion of prostate cancer who underwent the Select MDx test*. Prostate, 2021. **81**(12): p. 857-865.
49. Gosselaar, C., et al., *The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam*. Eur Urol, 2008. **54**(3): p. 581-8.
50. Herrera-Caceres, J.O., et al., *Utility of digital rectal examination in a population with prostate cancer treated with active surveillance*. Can Urol Assoc J, 2020. **14**(9): p. E453-E457.
51. van Leenders, G., et al., *The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2020. **44**(8): p. e87-e99.
52. Grossklaus, D.J., et al., *Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy*. J Urol, 2002. **167**(5): p. 2032-5; discussion 2036.
53. Freedland, S.J., et al., *Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen*. J Urol, 2004. **171**(6 Pt 1): p. 2215-20.
54. Brimo, F., et al., *Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue*. Histopathology, 2008. **53**(2): p. 177-83.
55. Kweldam, C.F., et al., *Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy*. Mod Pathol, 2016. **29**(6): p. 630-6.
56. Kasivisvanathan, V., et al., *MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis*. N Engl J Med, 2018. **378**(19): p. 1767-1777.
57. Loeb, S., et al., *Systematic review of complications of prostate biopsy*. Eur Urol, 2013. **64**(6): p. 876-92.
58. Inoue, L.Y., et al., *Modeling grade progression in an active surveillance study*. Stat Med, 2014. **33**(6): p. 930-9.
59. Buyyounouski, M.K., et al., *Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(3): p. 245-253.
60. Brierley, J.D. *TNM classification of malignant tumors. 8th edn.* 2017.
61. Schaeffer, E., et al., *NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer; Version 1.2021*. J Natl Compr Canc Netw, 2021. **19**(2): p. 134-143.
62. Keam, S.J., *Piflufolastat F 18: Diagnostic First Approval*. Mol Diagn Ther, 2021. **25**(5): p. 647-656.
63. Fendler, W.P., et al., *PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023. **50**(5): p. 1466-1486.

64. D'Amico, A.V., et al., *Clinical utility of percent-positive prostate biopsies in predicting biochemical outcome after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer*. *Mol Urol*, 2000. **4**(3): p. 171-5;discussion 177.
65. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center Prediction Tools/Prostate Cancer Nomograms: PreRadical Prostatectomy*. 2022 [cited 2022; Available from: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op].
66. Cooperberg, M.R., J.M. Broering, and P.R. Carroll, *Risk assessment for prostate cancer metastasis and mortality at the time of diagnosis*. *J Natl Cancer Inst*, 2009. **101**(12): p. 878-87.
67. Lorent, M., et al., *Meta-analysis of predictive models to assess the clinical validity and utility for patient-centered medical decision making: application to the CAncer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA)*. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2019. **19**(1): p. 2.
68. D'Amico, A.V., et al., *Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(1): p. 168-72.
69. Ankerst, D.P., et al., *Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator 2.0 for the prediction of low- vs high-grade prostate cancer*. *Urology*, 2014. **83**(6): p. 1362-7.
70. Czarniecki, M. *Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS). Reference article, Radiopaedia.org*. Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS). Reference article, Radiopaedia.org, 2022. DOI: <https://doi.org/10.53347/rID-27968>.
71. Ceci, F., et al., *E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021. **48**(5): p. 1626-1638.
72. Kaittanis, C., et al., *Prostate-specific membrane antigen cleavage of vitamin B9 stimulates oncogenic signaling through metabotropic glutamate receptors*. *J Exp Med*, 2018. **215**(1): p. 159-175.
73. Gordon, I.O., et al., *Prostate-specific membrane antigen expression in regeneration and repair*. *Mod Pathol*, 2008. **21**(12): p. 1421-7.
74. T., T., *Metastatik Prostat Kanseri Olgularında Tedavi Amacıyla Kullanılan 177 Lu-PSMA Tedavisinin Başarısının Klinik, Görüntüleme Ve Biyokimyasal Parametreler İle İlişkisinin Belirlenmesi-Gözlemsel İlaç Çalışması*, in *Nuclear Medicine Department*. 2020, Hacettepe University, Ankara.
75. O'Keefe, D.S., et al., *A Perspective on the Evolving Story of PSMA Biology, PSMA-Based Imaging, and Endoradiotherapeutic Strategies*. *J Nucl Med*, 2018. **59**(7): p. 1007-1013.
76. Lisney, A.R., et al., *The Role of PSMA PET/CT in the Primary Diagnosis and Follow-Up of Prostate Cancer-A Practical Clinical Review*. *Cancers (Basel)*, 2022. **14**(15).
77. Sweat, S.D., et al., *Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases*. *Urology*, 1998. **52**(4): p. 637-40.
78. Marchal, C., et al., *Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia*. *Histol Histopathol*, 2004. **19**(3): p. 715-8.

79. Ross, J.S., et al., *Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer*. Clin Cancer Res, 2003. **9**(17): p. 6357-62.
80. Wright, G.L., Jr., et al., *Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy*. Urology, 1996. **48**(2): p. 326-34.
81. Woythal, N., et al., *Immunohistochemical Validation of PSMA Expression Measured by (68)Ga-PSMA PET/CT in Primary Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2018. **59**(2): p. 238-243.
82. Uprimny, C., et al., *(68)Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017. **44**(6): p. 941-949.
83. Tosoian, J.J., et al., *Correlation of PSMA-Targeted (18)F-DCFPyL PET/CT Findings With Immunohistochemical and Genomic Data in a Patient With Metastatic Neuroendocrine Prostate Cancer*. Clin Genitourin Cancer, 2017. **15**(1): p. e65-e68.
84. Mannweiler, S., et al., *Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis*. Pathol Oncol Res, 2009. **15**(2): p. 167-72.
85. Bakht, M.K., et al., *Neuroendocrine differentiation of prostate cancer leads to PSMA suppression*. Endocr Relat Cancer, 2018. **26**(2): p. 131-146.
86. Chang, S.S., et al., *Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature*. Cancer Res, 1999. **59**(13): p. 3192-8.
87. Eiber, M., et al., *Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT*. J Nucl Med, 2018. **59**(3): p. 469-478.
88. Meijer, D., et al., *External Validation and Addition of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography to the Most Frequently Used Nomograms for the Prediction of Pelvic Lymph-node Metastases: an International Multicenter Study*. Eur Urol, 2021. **80**(2): p. 234-242.
89. Werner, R.A., et al., *Recent Updates on Molecular Imaging Reporting and Data Systems (MI-RADS) for Theranostic Radiotracers-Navigating Pitfalls of SSTR- and PSMA-Targeted PET/CT*. J Clin Med, 2019. **8**(7).
90. Fanti, S., et al., *Development of standardized image interpretation for 68Ga-PSMA PET/CT to detect prostate cancer recurrent lesions*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017. **44**(10): p. 1622-1635.
91. Emmett, L., et al., *The PRIMARY Score: Using Intraprostatic (68)Ga-PSMA PET/CT Patterns to Optimize Prostate Cancer Diagnosis*. J Nucl Med, 2022. **63**(11): p. 1644-1650.
92. Cimadamore, A., et al., *Prostate cancer pathology: What has changed in the last 5 years*. Urologia, 2020. **87**(1): p. 3-10.
93. Epstein, J.I., et al., *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System*. Am J Surg Pathol, 2016. **40**(2): p. 244-52.
94. Stark, J.R., et al., *Gleason score and lethal prostate cancer: does 3 + 4 = 4 + 3?* J Clin Oncol, 2009. **27**(21): p. 3459-64.

95. Epstein, J.I., et al., *Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2017. **41**(4): p. e1-e7.
96. Sauter, G., et al., *Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens*. Eur Urol, 2016. **69**(4): p. 592-598.
97. Grignon, D.J., *Prostate cancer reporting and staging: needle biopsy and radical prostatectomy specimens*. Mod Pathol, 2018. **31**(S1): p. S96-109.
98. Huang, C.C., et al., *Re-evaluating the concept of "dominant/index tumor nodule" in multifocal prostate cancer*. Virchows Arch, 2014. **464**(5): p. 589-94.
99. Ruijter, E.T., et al., *Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. Biological and clinical implications*. J Pathol, 1996. **180**(3): p. 295-9.
100. Tan, P.H., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins*. Mod Pathol, 2011. **24**(1): p. 48-57.
101. Kozal, S., et al., *Influence of pathological factors on oncological outcomes after robot-assisted radical prostatectomy for localized prostate cancer: Results of a prospective study*. Urol Oncol, 2015. **33**(7): p. 330 e1-7.
102. Sooriakumaran, P., et al., *The impact of length and location of positive margins in predicting biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy with a minimum follow-up of 5 years*. BJU Int, 2015. **115**(1): p. 106-13.
103. Magi-Galluzzi, C., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease*. Mod Pathol, 2011. **24**(1): p. 26-38.
104. Wheeler, T.M., et al., *Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer*. Hum Pathol, 1998. **29**(8): p. 856-62.
105. Epstein, J.I., et al., *Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup*. J Urol, 1993. **150**(1): p. 135-41.
106. Berney, D.M., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes*. Mod Pathol, 2011. **24**(1): p. 39-47.
107. Okubo, Y., et al., *Clinicopathological Analysis of the ISUP Grade Group And Other Parameters in Prostate Cancer: Elucidation of Mutual Impact of the Various Parameters*. Front Oncol, 2021. **11**: p. 695251.
108. Bravaccini, S., et al., *PSMA expression: a potential ally for the pathologist in prostate cancer diagnosis*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 4254.
109. Bruinsma, S.M., et al., *Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure*. Nat Rev Urol, 2017. **14**(5): p. 312-322.

110. Negoita, S., et al., *Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics*. Cancer, 2018. **124**(13): p. 2801-2814.
111. Deniffel, D., et al., *Does the Visibility of Grade Group I Prostate Cancer on Baseline Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Impact Clinical Outcomes?* J Urol, 2020. **204**(6): p. 1187-1194.
112. Mamawala, M.K., et al., *Utility of multiparametric magnetic resonance imaging in the risk stratification of men with Grade Group I prostate cancer on active surveillance*. BJU Int, 2020. **125**(6): p. 861-866.
113. Eggener, S.E., et al., *Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities*. J Urol, 2007. **178**(6): p. 2260-7.
114. Madersbacher, S. and M. Marberger, *High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound*. J Endourol, 2003. **17**(8): p. 667-72.
115. Eastham, J.A., et al., *Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part II: Principles of Active Surveillance, Principles of Surgery, and Follow-Up*. J Urol, 2022. **208**(1): p. 19-25.
116. Cheung, D.C., et al., *A narrative review of pelvic lymph node dissection in prostate cancer*. Transl Androl Urol, 2020. **9**(6): p. 3049-3055.
117. Fossati, N., et al., *The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review*. Eur Urol, 2017. **72**(1): p. 84-109.
118. Wolff, R.F., et al., *A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer*. Eur J Cancer, 2015. **51**(16): p. 2345-67.
119. Pilepich, M.V., et al., *Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **61**(5): p. 1285-90.
120. Bolla, M., et al., *External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study*. Lancet Oncol, 2010. **11**(11): p. 1066-73.
121. Murthy, V., et al., *Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial*. J Clin Oncol, 2021. **39**(11): p. 1234-1242.
122. Crawford, E.D., et al., *Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2019. **22**(1): p. 24-38.
123. Pagliarulo, V., et al., *Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer*. Eur Urol, 2012. **61**(1): p. 11-25.
124. Choi, E., et al., *Evolution of Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Its New Emerging Modalities in Prostate Cancer: An Update for Practicing Urologists, Clinicians and Medical Providers*. Res Rep Urol, 2022. **14**: p. 87-108.
125. Abreu-Gomez, J., et al., *Shape Analysis of Peripheral Zone Observations on Prostate DWI: Correlation to Histopathology Outcomes After Radical Prostatectomy*. AJR Am J Roentgenol, 2020. **214**(6): p. 1239-1247.
126. Brauchli, D., et al., *Tumour-capsule interface measured on 18F-DCFPyL PSMA positron emission tomography/CT imaging comparable to multi-*

- parametric MRI in predicting extra-prostatic extension of prostate cancer at initial staging. J Med Imaging Radiat Oncol, 2020. 64(6): p. 829-838.*
127. Ruschhoff, J.H., et al., *What's behind (68)Ga-PSMA-11 uptake in primary prostate cancer PET? Investigation of histopathological parameters and immunohistochemical PSMA expression patterns. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021. 48(12): p. 4042-4053.*
 128. Ferraro, D.A., et al., *Immunohistochemical PSMA expression patterns of primary prostate cancer tissue are associated with the detection rate of biochemical recurrence with (68)Ga-PSMA-11-PET. Theranostics, 2020. 10(14): p. 6082-6094.*
 129. Shin, D., et al., *Irreversible electroporation for prostate cancer using PSMA PET-CT. Prostate Int, 2023. 11(1): p. 40-45.*
 130. Schmuck, S., et al., *Multiple Time-Point 68Ga-PSMA I&T PET/CT for Characterization of Primary Prostate Cancer: Value of Early Dynamic and Delayed Imaging. Clin Nucl Med, 2017. 42(6): p. e286-e293.*
 131. Qin, L.P., et al., *Biphasic GA 68-labeled prostate specific membrane antigen-11 positron emission tomography/computed tomography scans in the differential diagnosis and risk stratification of initial primary prostate cancer. Quant Imaging Med Surg, 2021. 11(8): p. 3619-3628.*
 132. Donato, P., et al., *(68)Ga-PSMA PET/CT better characterises localised prostate cancer after MRI and transperineal prostate biopsy: Is (68)Ga-PSMA PET/CT guided biopsy the future? Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020. 47(8): p. 1843-1851.*
 133. Kalapara, A.A., et al., *Detection and localisation of primary prostate cancer using (68) gallium prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography compared with multiparametric magnetic resonance imaging and radical prostatectomy specimen pathology. BJU Int, 2020. 126(1): p. 83-90.*
 134. Kwan, T.N., et al., *Performance of Ga-68 PSMA PET/CT for diagnosis and grading of local prostate cancer. Prostate Int, 2021. 9(2): p. 107-112.*
 135. Zhou, C., et al., *Comparison of (68)Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for the detection of low- and intermediate-risk prostate cancer. EJNMMI Res, 2022. 12(1): p. 10.*
 136. Caracciolo, M., et al., *The Role of [(68)Ga]PSMA PET/CT for Clinical Suspicion of Prostate Cancer in Patients with or without Previous Negative Biopsy: A Systematic Review. Cancers (Basel), 2022. 14(20).*
 137. Donato, P., et al., *Improved specificity with (68)Ga PSMA PET/CT to detect clinically significant lesions "invisible" on multiparametric MRI of the prostate: a single institution comparative analysis with radical prostatectomy histology. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. 46(1): p. 20-30.*
 138. Wang, L., et al., *68Ga-PSMA-11 PET/CT combining ADC value of MRI in the diagnosis of naive prostate cancer: Perspective of radiologist. Medicine (Baltimore), 2020. 99(36): p. e20755.*
 139. Demirci, E., et al., *Interobserver and intraobserver agreement on prostate-specific membrane antigen PET/CT images according to the miTNM and PSMA-RADS criteria. Nucl Med Commun, 2020. 41(8): p. 759-767.*

140. Berger, I., et al., *(68)Ga-PSMA PET/CT vs. mpMRI for locoregional prostate cancer staging: correlation with final histopathology*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2018. **21**(2): p. 204-211.
141. Zamboglou, C., et al., *Comparison of (68)Ga-HBED-CC PSMA-PET/CT and multiparametric MRI for gross tumour volume detection in patients with primary prostate cancer based on slice by slice comparison with histopathology*. Theranostics, 2017. **7**(1): p. 228-237.
142. Bahler, C.D., et al., *Assessing extra-prostatic extension for surgical guidance in prostate cancer: Comparing two PSMA-PET tracers with the standard-of-care*. Urol Oncol, 2023. **41**(1): p. 48 e1-48 e9.
143. Muehlematter, U.J., et al., *Diagnostic Accuracy of Multiparametric MRI versus (68)Ga-PSMA-11 PET/MRI for Extracapsular Extension and Seminal Vesicle Invasion in Patients with Prostate Cancer*. Radiology, 2019. **293**(2): p. 350-358.
144. Skawran, S.M., et al., *Primary staging in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer: Multiparametric MRI and (68)Ga-PSMA-PET/MRI - What is the value of quantitative data from multiparametric MRI alone or in conjunction with clinical information?* Eur J Radiol, 2022. **146**: p. 110044.
145. Eurboonyanun, K., et al., *The absolute tumor-capsule contact length in the diagnosis of extraprostatic extension of prostate cancer*. Abdom Radiol (NY), 2021. **46**(8): p. 4014-4024.
146. Koerber, S.A., et al., *(68)Ga-PSMA-11 PET/CT in Newly Diagnosed Carcinoma of the Prostate: Correlation of Intraprostatic PSMA Uptake with Several Clinical Parameters*. J Nucl Med, 2017. **58**(12): p. 1943-1948.
147. Demirci, E., et al., *Can SUVmax values of Ga-68-PSMA PET/CT scan predict the clinically significant prostate cancer?* Nucl Med Commun, 2019. **40**(1): p. 86-91.
148. Roberts, M.J., et al., *(68)Ga-PSMA PET/CT tumour intensity pre-operatively predicts adverse pathological outcomes and progression-free survival in localised prostate cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021. **48**(2): p. 477-482.
149. Zhao, J., et al., *Correlation between Intraprostatic PSMA Uptake and MRI PI-RADS of [(68)Ga]Ga-PSMA-11 PET/MRI in Patients with Prostate Cancer: Comparison of PI-RADS Version 2.0 and PI-RADS Version 2.1*. Cancers (Basel), 2020. **12**(12).
150. Chinnappan, S., et al., *SUVmax/ADC Ratio as a Molecular Imaging Biomarker for Diagnosis of Biopsy-Naive Primary Prostate Cancer*. Indian J Nucl Med, 2021. **36**(4): p. 377-384.
151. Kwak, J.T., et al., *Prostate Cancer: A Correlative Study of Multiparametric MR Imaging and Digital Histopathology*. Radiology, 2017. **285**(1): p. 147-156.

8. EKLER

EK-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Prostat kanseri hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Prostat Kanseri Tanı ve Evrelemesinde Ga-68 PSMA PET/BT’nin katkısı”dır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, prostat kanserli hastalarda halihazırda uygulanan multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve Ga-68 PSMA PET-BT yöntemlerinin başarısını patoloji sonuçlarınızla karşılaştırmalı olarak araştırmaktır. Bu sayede prostat kanserli hastalarda kullanılan tetkiklerin birbirine olan üstünlükleri veya eksiklikleri belirlenecektir. Çalışma için size prostat kanseri için rutin olarak halihazırda yapılmış ve/veya yapılacak MRG, Ga-68 PSMA PET-BT görüntüleme tetkikleri ve laboratuvar (kan tahlili) verileri kullanılacaktır. Size yapılan prostat biyopsisi ve cerrahi sonrası patoloji doku örnekleri rutin boyama işlemine ek olarak PSMA boyaması da yapılarak bu görüntüleme yöntemleri ile kıyaslı olarak değerlendirilecektir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı’nın gerçekleştireceği bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Murat Tuncel veya onun görevlendireceği bir hekim size ulaşacak ve bilgilerinizin kullanılması için sizden gerekli izini alacaktır. Bu çalışmaya katılmanız durumunda mevcut tedaviniz değişmeyecek, ek tanı ve tedavi işlemi yapılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Murat Tuncel tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasıyla mevcut tedavimde değişiklik olmayacağını biliyorum.

Araştırma sırasında sorun ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Murat Tuncel'i veya Dr. Zeynep Işık'ı' 312301322 (iş) veya 05063365506 (cep) no'lu telefonlardan ve HÜTF Nükleer Tıp Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde ‘‘katılımcı’’ olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza/Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza/Tarih:

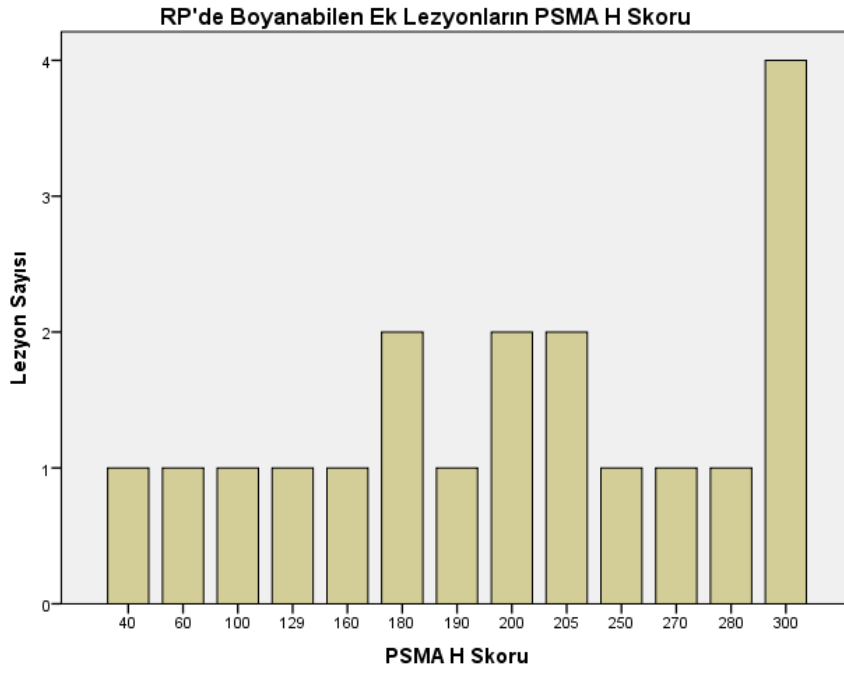
Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

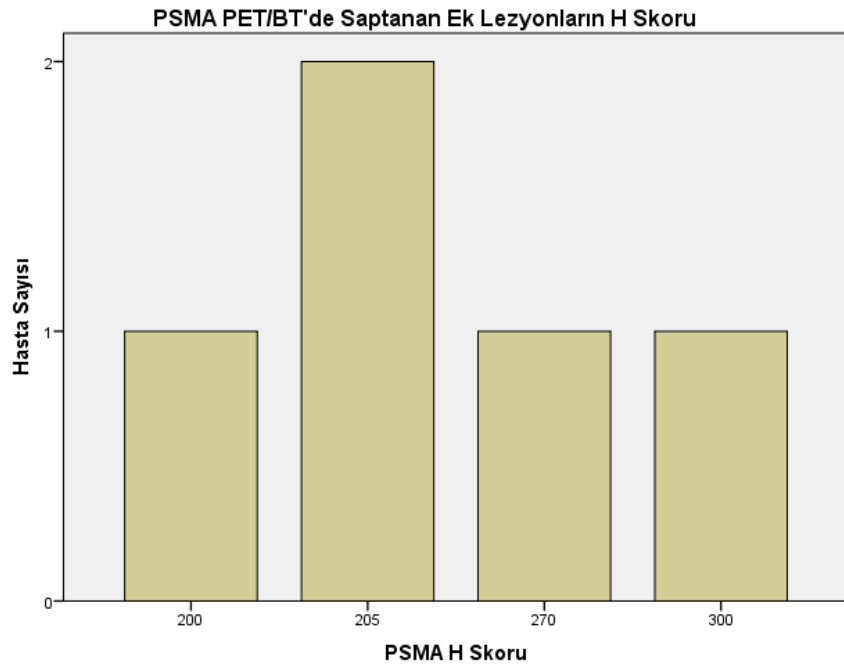
Tel:

İmza/Tarih:

EK-2: RP'de ve PSMA PET/BT'de Saptanan Ek Lezyonların H Skoru Dağılımı



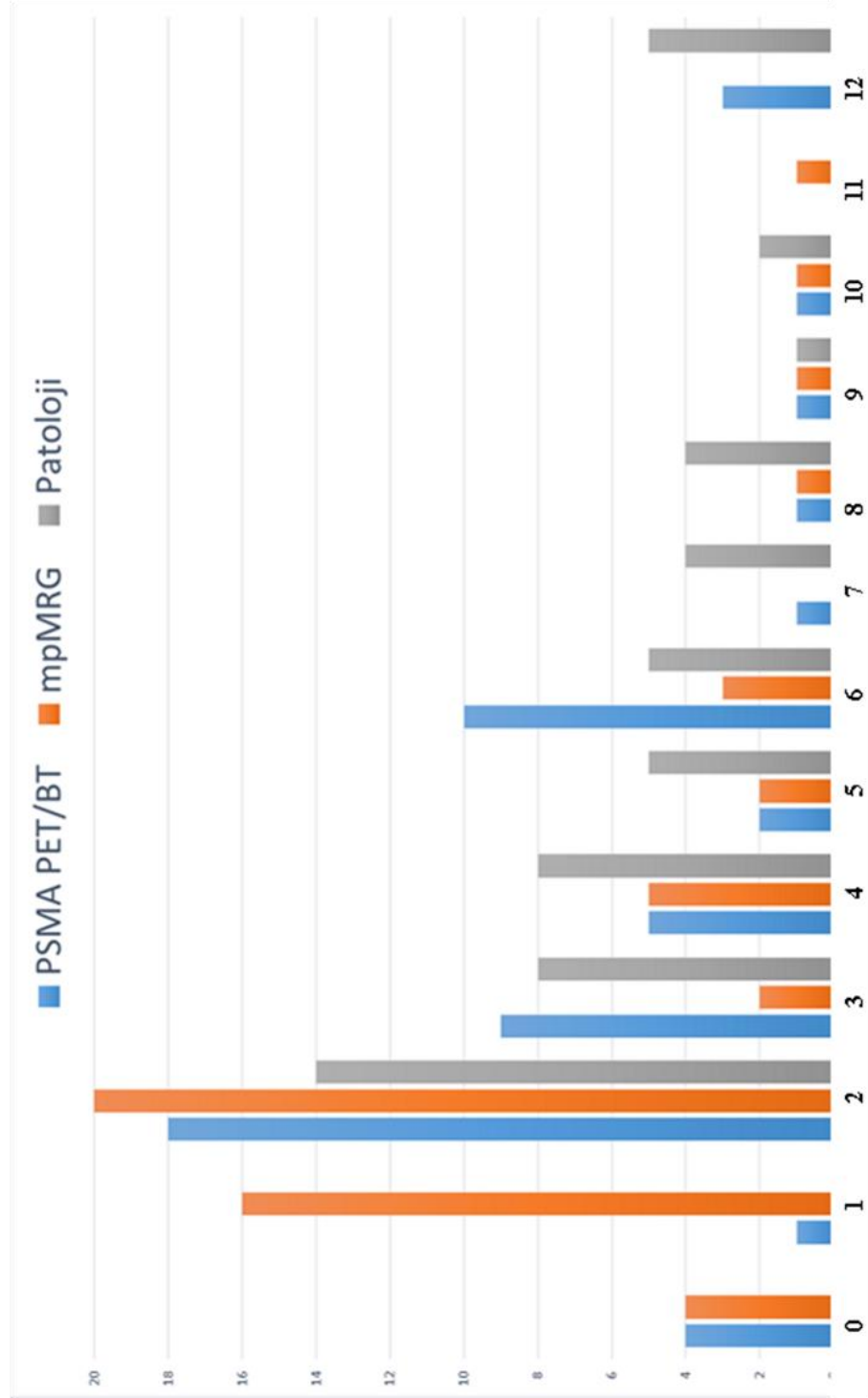
Şekil 25 RP'de saptanan ek lezyonların H Skoru dağılımı.



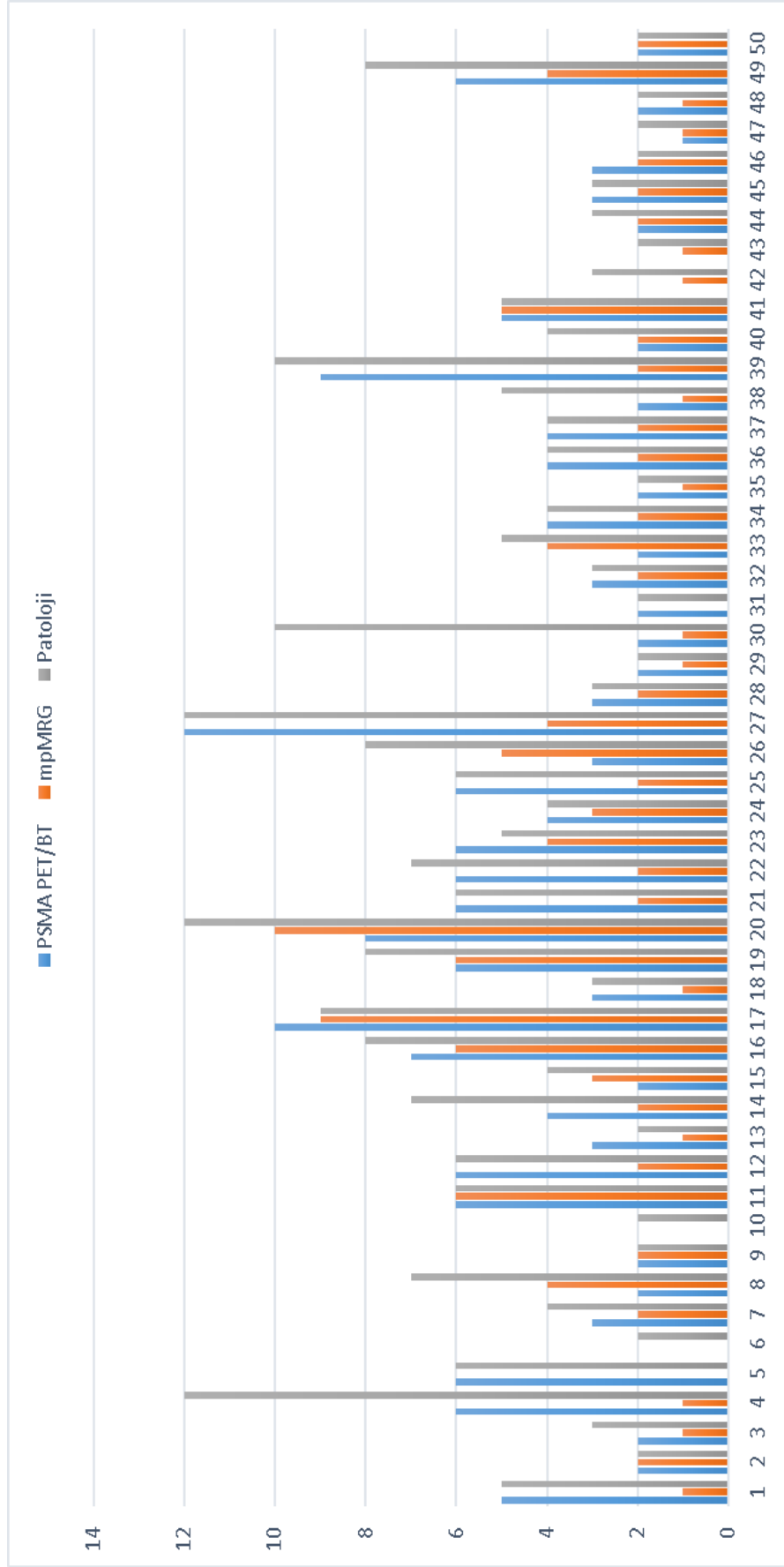
Şekil 26 PSMA PET/BT'de saptanan ek lezyonların H Skoru dağılımı.

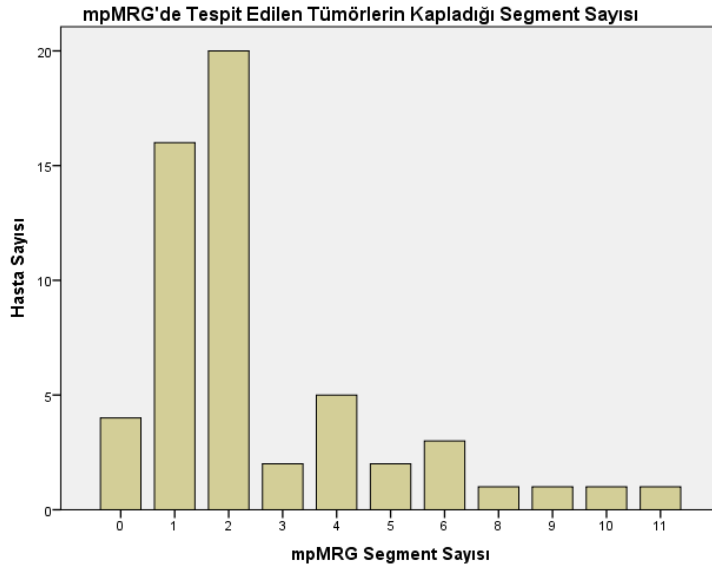
EK-3 İndeks Lezyonun Kapladığı Toplam Segment Sayılarının Karşılaştırılması

Şekil 27 İndeks lezyonların görüntüleme modaliteleri ile patolojide saptanan toplam segment sayılarının karşılaştırılması

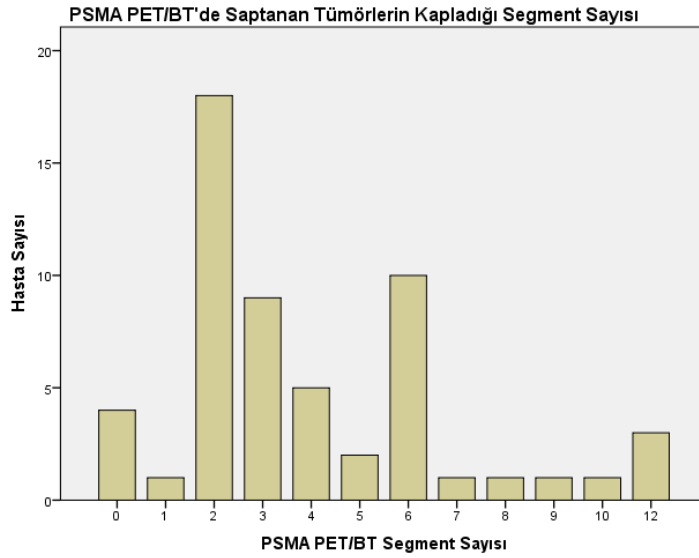


Şekil 28 Hasta bazında saptanan segment sayılarının karşılaştırılması.

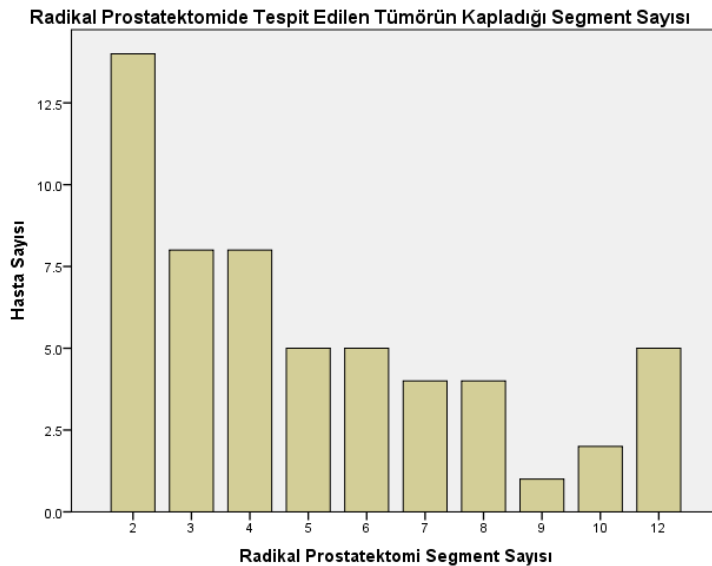




Şekil 29 mpMRG'de tespit edilen segment sayısı.



Şekil 30 PSMA PET/BT'de tespit edilen segment sayısı.



Şekil 31 Radikal prostatektomide tespit edilen segment sayısı.

EK-4: Ekstraprostatik Uzanım Varlığının Tespitinde Tümör SUVmaks ve SUVmaks15 Pencerelelerinde Tümör-Kapsül Temas Yüzeyi Ölçümlerinin ROC Analizi ile Elde Edilen Koordinat Değerleri

Tümör SUVmaks Penceresi			SUVmaks 15 Penceresi		
SUVmaks \geq	Duyarlılık	1 - Özgüllük	SUVmaks \geq	Duyarlılık	1 - Özgüllük
-1.00	1.000	1.000	-1.00	1.000	1.000
3.50	.941	.778	2.50	.882	.667
8.00	.941	.722	6.50	.882	.611
10.50	.912	.667	8.50	.853	.556
12.50	.882	.611	9.50	.853	.500
13.50	.882	.500	10.50	.853	.444
14.50	.853	.444	11.50	.824	.444
15.50	.794	.333	12.50	.765	.444
16.50	.765	.222	13.50	.706	.389
17.50	.735	.222	14.50	.676	.167
18.50	.647	.222	15.50	.618	.167
19.50	.559	.222	16.50	.588	.167
20.50	.529	.167	17.50	.559	.167
21.50	.500	.167	18.50	.471	.167
22.50	.471	.111	19.50	.441	.111
23.50	.412	.111	20.50	.412	.056
25.15	.353	.111	22.00	.382	.056
26.65	.324	.111	23.50	.324	.056
27.50	.294	.111	24.50	.294	.056
28.50	.265	.111	27.00	.294	.000
29.50	.265	.056	31.50	.265	.000
33.50	.265	.000	36.00	.235	.000
39.00	.235	.000	38.50	.206	.000
41.30	.206	.000	39.50	.176	.000
41.80	.176	.000	41.00	.147	.000
45.00	.147	.000	46.00	.118	.000
48.25	.118	.000	54.00	.088	.000
52.75	.088	.000	68.00	.059	.000
67.50	.059	.000	85.00	.029	.000
85.00	.029	.000	93.00	.000	.000
93.00	.000	.000			

EK-5: ISUP>2 Ayrımında SUVmaks Kestirim Değerleri Duyarlılık ve Özgüllük Verileri

SUVmaks \geq	Duyarlılık	1 - Özgüllük	SUVmaks \geq	Duyarlılık	1 - Özgüllük
.3500	1.000	1.000	6.1250	.618	.304
1.5600	.971	1.000	6.4300	.588	.304
1.8850	.971	.957	6.6900	.588	.261
2.0500	.971	.913	7.3000	.588	.217
2.1700	.971	.870	8.2150	.559	.217
2.2500	.971	.826	8.8250	.529	.217
2.2800	.971	.783	9.1100	.529	.174
2.3500	.971	.739	9.5200	.500	.174
2.4200	.941	.739	9.8550	.471	.174
2.5350	.941	.696	9.9950	.441	.174
2.6650	.912	.696	10.2250	.441	.130
3.0500	.882	.696	10.8150	.412	.130
3.4100	.882	.652	11.6850	.382	.130
3.4950	.882	.609	12.6450	.382	.087
3.6700	.882	.565	13.6650	.382	.043
3.9450	.882	.522	14.1150	.353	.043
4.1500	.853	.522	14.2700	.324	.043
4.1900	.824	.522	15.1150	.294	.043
4.3000	.794	.522	15.8200	.265	.043
4.4550	.765	.522	16.3850	.235	.043
4.6050	.735	.522	16.9700	.206	.043
4.7750	.735	.478	17.1000	.176	.043
4.8800	.735	.435	17.8850	.147	.043
4.9250	.735	.391	19.3650	.147	.000
5.0100	.706	.391	20.3300	.118	.000
5.1150	.676	.391	22.0350	.088	.000
5.2000	.676	.348	24.0000	.059	.000
5.6000	.647	.348	24.5150	.029	.000
5.9600	.647	.304	25.6000	.000	.000

