



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN DEĞERİ NORMAL
ARALIKTA OLAN PROSTAT KANSERİ
HASTALARININ DEMOGRAFİK VE KLİNİK
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. UTKU AKSU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2022



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN DEĞERİ NORMAL
ARALIKTA OLAN PROSTAT KANSERİ
HASTALARININ DEMOGRAFİK VE KLİNİK
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. UTKU AKSU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Bahiddin Yılmaz

SAMSUN-2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nı kendini sürekli yenileyen bir yer yapmaya çalışan, sorumluluk bilinci ile bizlere örnek olan Ana Bilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ramis ÇOLAK'a,

Zorlu eğitim sürecinde her zaman yanımda olan, tez yazımı ve birçok diğer konuda sarsılmaz desteğini benden esirgemeyen çok değerli hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Bahiddin YILMAZ'a,

Hekimlik hayatımda karşılaşmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum, her konuda anlayışı ve düşünceli tutumu ile kendisine hayran bırakan, mesleğimde birçok donanım kazanmamı sağlayan, hekimlik sanatını icra ederken fikir ufkumu açmamda ve kendimi geliştirmemde çok büyük emek ve katkısı olan, güveni ve desteğini her zaman hissettiğim, her zaman kendisine saygı duyacağım sayın Prof. Dr. Melda DİLEK'e ve üzerimde emeği olan diğer hocalarıma,

Uzun yıllardır tanıdığım, mutluluk ve hüzünlerimizi paylaştığımız, bu zorlu süreçte desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan büyük keyif duyduğum değerli meslektaşım ve arkadaşım Dr. Semih CON'a,

Uzmanlık eğitimi sürecinde tanıştığım ve birlikte çalışmaktan büyük onur ve memnuniyet duyduğum Uzm.Dr Ayşe Ferhunde YANMAZ'a ve bu süreçte birlikte çalıştığım tüm yandal uzmanlık asistanı, asistan hekim ve intörn hekim arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimimin ilk günlerinde tanıştığım, birlikte çalışma onuru ve mutluluğunu tattığım ve bu zorlu yolda hep yanımda olan desteğini hiçbir zaman esirgemeyen en kıymetli yol arkadaşım, sevgili ve değerli eşim Dr. İlayda KULAÇ AKSU'ya,

Hayata ilk gözlerimi açtığım andan itibaren sonsuz desteği ve sevgisini hissettiğim, yaşadığım her başarı ve mutluluğun mimarı olan canım annem Hatice AKSU'ya, canım babam Ahmet AKSU'ya, canım abim Hamdi Kurtcebe AKSU'ya sonsuz ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Utku AKSU
SAMSUN,2022

BEYAN

"Prostat Spesifik Antijen Değeri Normal Aralıka Olan Prostat Kanseri Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr.Utku AKSU

SAMSUN, 2022

ÖZET

Amaç: Prostat kanseri (PK) dünya çapında erkekler arasında en yaygın ikinci ve mortalite oranında beşinci neoplazmdır. PK tanılı hastaların yaklaşık %20 kadarında PSA düzeyi normal sınırlardadır. Çalışmamızda PSA değeri üst sınırın altında olan PK tanılı hastaların klinik ve demografik verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda 01 Ocak 2010-31 Aralık 2021 tarihleri arasında PSA değeri 4.4 ng/ml altında olan ve PK tanısı almış, klinik ve demografik özelliklerine, yapılan görüntüleme yöntemlerine, tanı anındaki klinik semptomlarına, anamnez bilgilerine, fizik muayene bulgularına, patolojik yöntem ve sonuçlarına ulaşılabilen 119 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 65,8 yıl (min:43,0-maks:87,0) saptanmıştır. En sık eşlik eden hastalık %43.1 ile hipertansiyondur. İkinci sırada ve üçüncü sırada eşlik eden hastalıklar sırasıyla %14.7 ve %13.8 ile diyabet ve koroner arter hastalığıdır. Mesane kanseri %6 ile en sık eşlik eden malignite olmuştur. PK için tanı anında PSA ortalaması 2.59, ortancası 2.74 (min:0,23-maks:4,4) mg/dl saptanmıştır. PK hastalarının %42'sinde PSA değeri 2.5ng/ml altında iken %58'inde 2.5 ile 4.4 ng/ml arasındadır. 97 hasta (%81,5) alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile başvurmuştu ve başvuru anında 40 hastada (%33,6) digital rektal muayene (DRM) bulgusu mevcuttu. Hastaların %33.1'i düşük risk,%24.6'sı orta risk, %42,4'ü yüksek risk grubunda yer almaktadır. Hastaların %89.1'i lokalize hastalık, 4.2'si lokal ileri hastalık, %6.7'si metastatik hastalık grubundadır. DRM bulgusu olanlar ile olmayanlar arasında risk grubu frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı fakat metastaz saptanma frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların tanı anında hesaplanan GS ile PSA değerleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Metastaz olan ve olmayan hastalarda, Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (Prostate Imaging, Reporting and Data System, PI-RADS) transizyonel ve periferik zone değerleri, GS, PSA değeri arasında anlamlı fark sadece PSA'da saptanmadı ve diğerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamıza göre 2.5 ng/ml PSA aralığını kesme noktası olarak kullanmanın PK olgularının erken teşhis imkanı sağlayacağını düşünüyoruz.

Özellikle yüksek riskli 40 yaş ve üzeri hastalarda PK taramasına önem verilmesi gerekmektedir. PSA'ya bağımlı kalınmaksızın aile öyküsü ve etyolojik risk faktörlerinin detaylı sorgulanması ile birlikte klinik semptomlar ve DRM bulgularının değerlendirilmesi hastalığa bağlı kalıcı hasarlardan erken tanı ile korunulmasını sağlayacaktır. Semptomları belirgin olmayan ve DRM bulgusu olmayan hastalar daha geç tanı alabilmekte ve bu nedenle yüksek riskli hasta oranlarının arttığı belirlenmiştir. Normal sınırlarda PSA değerine sahip PK'li hastalara, uygun görüntüleme yöntemleri tercih edilerek hastalığın yayılımı ve evresi hakkında doğru değerlendirme ile hastaya uygun tedavi seçimine yarar sağlayacağını ve gereksiz tedavilerden kaçınılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler, prostat kanseri, prostat spesifik antijen, digital rektal muayene, Gleason skoru, yüksek risk

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer (PC) is the second most common and the fifth in mortality rate neoplasm among men worldwide. PSA level is within normal limits in approximately 20% of patients with PC. In our study, it was aimed to evaluate the clinical and demographic data of patients with PC with a PSA value below the upper limit.

Materials and Method: In our study, 119 patients with a PSA value below 4.4 ng/ml and diagnosed with PC between January 01, 2010 and December 01, 2021, whose clinical and demographic characteristics, imaging methods, clinical symptoms at the time of diagnosis, anamnesis information, physical examination findings, pathological methods and results could be accessed. The patient was evaluated retrospectively.

Results: The mean age of the patients was 65.8 years, with a median of 66 years (min: 43.0-max: 87.0). The most common comorbid disease was hypertension with 43.1%. Diabetes and coronary artery disease are the second and third comorbid diseases with 14.7% and 13.8% respectively. Bladder cancer was the most common associated malignancy with 6%. For PC, the mean PSA at the time of diagnosis was 2.59 (SD: 1.16), and the median was 2.74 (min: 0.23-max: 4.4) mg/dl (IQR: 1.95). 42% of PC patients were below 2.5ng/ml, 58% had a PSA value between 2.5 and 4.4 ng/ml. 97 patients (81.5%) presented with lower urinary tract symptoms (LUTS) and 40 patients (33.6%) had digital rectal examination (DRE) findings at the time of admission. 33.1% of the patients are in low risk, 24.6% in medium risk, 42.4% in high risk group. 89% of the patients were in localized disease, 4.2 in locally advanced disease and 6.7% in metastatic disease group. A statistically significant difference was found between those with and without DRM in terms of risk group frequencies but no statistically significant difference was found in terms of metastasis detection frequencies. There was a positive correlation between GS calculated at the time of diagnosis and PSA values of the patients. In patients with and without metastasis, there was a significant difference between the Prostate Imaging, Reporting and Data System (PI-RADS) transitional and peripheral zone

values and the GS value, but no significant difference was found only in the PSA value .

Discussion and Conclusion: According to our study, we think that using the 2.5 ng/ml PSA range as a cut-off point will prevent underdiagnosis of PC cases and increase early diagnosis. Particular attention should be paid to PC screening in high-risk patients aged 40 and over. Without being dependent on PSA, detailed questioning of family history and etiological risk factors, together with the evaluation of clinical symptoms and DRM findings, will provide protection from permanent damage due to the disease with early diagnosis. Patients with unclear symptoms and no signs of DRM may be diagnosed later, and therefore, the rate of high-risk patients has increased. We think that choosing appropriate imaging methods for patients with PC with a PSA value within the normal range will benefit from an accurate assessment of the extent and stage of the disease, and that unnecessary treatments can be avoided.

Key Words, prostate cancer, prostate specific antigen, digital rectal examination, Gleason score, high risk

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prostat Bezi Anatomisi	3
2.2. Prostat Bezi Fizyolojisi	3
2.3 Prostat Bezinin Benign Hastalıkları.....	4
2.4. Prostat Kanseri	4
2.4.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi.....	5
2.4.1.1. İnsidans ve Mortalite.....	5
2.4.1.2. Prostat Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	5
2.4.2. Prostat Kanseri Tarama	10
2.4.3. Prostat Kanseri Tanısı	10
2.4.3.1. Digital Rektal Muayene (DRM).....	11
2.4.3.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA).....	11
2.4.3.3. Diğer Kan Testleri.....	13
2.4.3.4. İdrar Testleri.....	13
2.4.3.5. Transrektal Ultrason ve Biyopsi.....	14
2.4.4. Prostat Kanseri Histopatolojisi.....	14
2.4.5 Gleason Skoru (GS)	16
2.4.6. Prostat Kanseri Görüntüleme	17
2.4.6.1. Ultrasonografi	18
2.4.6.2. Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	18
2.4.6.3. Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (PI-RADS).....	19
2.4.6.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	19
2.4.6.5. Kemik Sintigrafisi (KS)	20
2.4.6.6. Kolin PET/BT	20
2.4.6.7. Ga 68 PSMA PET/BT	20
2.4.7. Prostat Kanseri Evreleme	20

2.4.8. Prostat Kanseri Tedavisi	24
2.4.8.1. Lokal Tedaviler	24
2.4.8.2. Lokal Tedavi Sonrası PSA Nüksünün Yönetimi.....	26
2.4.8.3. Metastatik Prostat Kanseri Tedavisi.....	27
2.4.8.4. Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri Tedavisi (KDPK).....	28
2.4.8.5. Kemik Metastazlarına Yönelik Tedavi	30
3. MATERYAL VE METOD.....	31
3.1. Hasta Seçimi	31
3.2. İstatistiksel Analiz.....	32
3.3. Akademik ve Etik Kurul Araştırma İzni	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
7. KAYNAKLAR	49
8. EKLER	66
Ek 1. Etik Kurul Onayı	66
Ek 2. Orijinallik Raporu.....	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

PK	: Prostat Kanseri
BPH	: Benign Prostat Hiperplazi
PSA	: Prostat Spesifik antijen
DRM	: Digital Rektal Muayene
NG	: Nanogram
DL	: Desilitre
MG	: Miligram
GR	: Gram
CM ³	: Santimetreküp
USG	: Ultrason
MP	: Multiparametrik
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
PET	: Pozitron Emiston Tomografisi
KS	: Kemik Sintigrafisi
ACTH	: Adreokortikotropik hormon
PSMA	: Prostat Spesifik Membran Antijen
PI-RADS	: Prostate Imaging–Reporting and Data System
RT	: Radyoterapi
AR	: Androjen Reseptörü
DHT	: Dihidrotestosteron
FGF	: Fibrovlastik Büyüme Faktörü
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
KGF	: Keratosinit Büyüme Faktörü
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
TGF	: Transforme Edici Büyüme Faktörleri
hKLLK3	: İnsan Kallikrein
AÜSS	: Alt Üriner Sistem Semptomları
IPSS	: Uluslararası Prostat Semptom Skoru
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
KPAS	: Kronik Pelvik Ağrı Sendromu

TRUS	: Transrektal Ultrason
DM	: Diyabetes Mellitus
ATBC	: Alpha-Tocopherol Beta-Caroten Önleme Çalışması
SELECT	: Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial
NPC	: Nutritional Prevention of Cancer Trial
ADT	: Androjen Yoksunluk Tedavisi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
COX-2	: Siklooksijenaz-2
IL	: İnterlökin
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TLR	: Toll-like Reseptör
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
HPV	: Human Papilloma Virüs
ODAC	: Onkoloji İlaçları Danışma Komitesi
NSAİD	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
ASA	: Asetilsalisilik asit
BPA	: Bisfenol A
RP	: Radikal Prostatektomi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
PCA3	: Prostat Kanseri Gen 3
TMPS2	: Transmembran Proteaz Serin 2
4 K	: 4 Kallikrein
PCPT	: Prostat Kanseri Önleme Denemesi Çalışması
PHİ	: Prostat Sağlık İndeksi
ASAP	: Atipik Küçük Asiner Proliferasyon
PIN	: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
MSR-1	: Macrophage Scavenger Reseptör-1
GS	: Gleason Skoru
GSS	: Gleason Skorlama Sistemi
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
UICC	: Union Internationale Contre le Cancer
NCNN	: The National Comprehensive Cancer Network
AMCR	: Alpha-methylacyl-CoA racemase
SWE	: Shear-Wave Elastografi

PIRADS	: Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi
CCI	: Charlson Komorbidite İndeksi
Aİ	: Aktif İzlem
BG	: Bekle Gör
EBRT	: Dış Işın Radyoterapisi
IMRT	: Doz Artırılmış Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
IGRT	: Görüntü Klavuzluğunda RT
LN	: Lenf Nodu
PLND	: Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu
SRT	: Erken Kurtarma Radyoterapisi
LHRH	: Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon
LH	: Luteinize Edici Hormon
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
HIFU	: Prostatın Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrasonu
RANK	: Nükleer Faktör Kappa-B
ALP	: Alkalen Fosfataz
BMD	: Kemik Mineral Yoğunluğu
KDPK	: Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri
HDPK	: Hormon duyalı Prostat Kanseri
PARP	: Poliadenosin Difosfat-Riboz Polimeraz
RECIST	: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results
PROMİS	: Prostate Magnetic Resonance Imaging Study

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. WHO 2016 PK Sınıflaması (128).....	16
Tablo 2. ISUP 2014 Gradeleme Sistemi Tablosu (133).....	17
Tablo 3. AJCC PK klinik ve patolojik TNM sınıflandırması (160).....	22
Tablo 4. AJCC PK evrelendirmesi / prognostik gruplar (160).....	23
Tablo 5. D'Amico risk sınıflaması (17).....	23
Tablo 6. NCCN versiyon 1.2016 kılavuzuna göre risk sınıflaması (170).....	23
Tablo 7. Hastaların PSA aralığına göre dağılımı	33
Tablo 8. Periferik ve transizyonel zonların tanı anı ve cerrahi sonrası GS ile ilgili veriler ...	35
Tablo 9. Tanı zamanı yapılan görüntülemelerin GS ile ilgili veriler.....	35
Tablo 10. Başvuru nedeni ve histopatolojik tanı yöntemi	35
Tablo 11. TRİB ve TUR ile tanı alan hastaların PSA, ISUP, GS ile ilgili istatistiksel verileri .	36
Tablo 12. Risk grubu, hastalık yayılımı ve histolojik alt tip	36
Tablo 13. Hastaların TNM evreleri ve histopatolojik yöntemle göre dağılımı	37
Tablo 14. DRM bulgusu ve risk grubu dağılımları	38
Tablo 15. Cerrahi tedavi uygulanan hastaların GS ve ISUP grade dağılımları.....	38
Tablo 16. RP uygulanan hastaların tanı zamanı GS, ISUP dereceleri ile cerrahi sonrası GS ve ISUP derecesi kıyaslaması.....	38
Tablo 17. PIRADS 3 ve üzeri hastaların tanı zamanı ve cerrahi uygulananların cerrahi sonrası ISUP derecesi ve GS ile ilgili veriler	39
Tablo 18. DRM bulgusu ve metastaz dağılımı ile ilgili veriler	40
Tablo 19. Metastaz saptanan ve saptanmayan hastaların PSA, tanı zamanı ISUP derecesi, periferik ve transizyonel zone PI-RADS skorları verileri	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat, mesanenin kaudalinde ve penisin kranialinde yer alan ceviz büyüklüğünde bir üreme organıdır. Bir ekzokrin bez olarak prostat, ejakülasyon sırasında ve sonrasında spermin taşınmasını sağlayan, besleyen bir seminal sıvı üretir. Prostat sıvısının alkaliliği, vajinanın asidik ortamında spermin korunmasına yardımcı olur (1). PK, dünya genelinde erkek popülasyonunda saptanan en sık ikinci ve mortalite oranında beşinci neoplazmdır. PK bilinen risk faktörleri arasında yaş, etnik köken, genetik, aile öyküsü, obezite, sigara kullanımı ve diyet bulunmaktadır (2).

PK'de klinik semptom genelde saptanmaz fakat lokal hastalıktan daha ileri evre hastalık geliştiğinde klinik semptomlar oluşur. PK'nin tanısında digital rektal muayene (DRM), prostata spesifik antijen (PSA) ve transrektal ultrason (TRUS) kullanılır. PK'nin histopatolojik kesin tanısı biyopsi ile konulur (3).

PSA testi 1986 yılında PK vakalarının erken saptanmasında ucuz ve etkili bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (2). PSA PK'ye spesifik bir parametre değil prostata spesifik bir belirteçtir. Prostatın diğer iyi huylu hastalıklarında da PSA düzeyinde artış görülebilir (4). PSA'nın normalde yaşla birlikte artması beklenirken (BPH'ye bağlı olarak), 4-10 ng/mL'lik bir PSA seviyesi sınır kabul edilir ve yaklaşık %25 PK riskini gösterir aynı zamanda PSA değerinin 10 ng/mL üzerinde saptanması halinde %50'den fazla PK riski ile ilişkilidir (5). PK açısından 4,0 ng/ml üzerinde PSA değeri anlamlı olarak kabul görsede PK tanılı hastaların %20'ye yakınında PSA düzeyi 4,0 ng/ml değerinin altındadır (6).

Gleason skoru (GS), PK için önde gelen histopatolojik skorlama sistemidir. GS, PK'de düşük dereceli, orta dereceli ve yüksek dereceli hastalık olarak sınıflandırmak için kullanılır. Risk sınıflaması GS derece grubu, PSA ve klinik evre (Tümör-Lenf Nodu-Metastaz Evrelemesi) temel alınarak yapılır. Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (MP-MRI), PK için tanı, lokalizasyon, evreleme, risk sınıflaması ve olası tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde çok önemli bir yere sahiptir (7). Yapılan bazı çalışmalarda Galyum 68 prostat spesifik membran antijen pozitron emisyon tomografisinin (Ga 68 PSMA PET/BT) metastaz taramasında bilgisayarlı tomografi (BT) ve kemik sintigrafisinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (8).

Ülkemizde PSA değeri normal aralıkta olan PK hastalarının klinik ve demografik özelliklerinin detaylı olarak incelendiği yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesine başvuran PSA değeri normal sınırlardayken Prostat Kanseri tanısı alan hastalarda; klinik ve demografik özellikleri, görüntüleme yöntemleri, tanı anındaki klinik semptom, patolojik yöntem ve sonuçlarının değeriendirilerek PSA düzeyi normal sınırlarda seyreden hastalardaki PK sıklığı konusunda farkındalığın arttırılması, erken teşhis, takip ve tedavisinde yol gösterici olması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezi Anatomisi

Prostat, posterior üretrayı çevrleyen, mesanenin inferiorunda bulunan ve fibromusküler stroma içerisinde tubüloalveoler glandüler yapılar bulunduran sekretuar özelliğe sahip bir organdır. Ürogenital diyafram ile sıkı bir şekilde bağlantılıdır (9).

Prostatın %30'a yakın kısmı musküler dokudan, %70'a yakın kısmı ise glandüler epitelden meydana gelmektedir. McNeal (10) prostat dokusunu embriyolojik orjin, glandüler yapıların üretral kanallarının lokaizasyonları, yol açtıkları patolojik lezyonlara göre değerlendirerek transizyonel, santral, periferik zonlar ve anterior fibromusküler stroma şeklinde dört bölgeye ayırmıştır. Transizyonel zonun fonksiyonel önemi çok fazladır ve prostat glandüler dokusunun %10'nu oluşturur. BPH bu alandan kaynaklanır. Santral zon prostat glandüler dokusunun %25'ini oluşturur. Periferik bölge glandüler yapıların çoğunluğunu içerir, prostatın lateral ve posterior kısımlarını sarar. Anterior fibromusküler stroma prostatın ön yüzünü tamamen kaplar. Karsinomların %60-70'i periferik bölgeden, %10-20'si transizyonel bölgeden, %5-10'u santral bölgeden kaynaklanır (10).

Prostat bezi simfizis pubisin hemen arkasında yer alır. Arka-üst kısmında vas deferensler ve seminal veziküllerle komşuluğu bulunur. Arka yüzde Denonvilliers fasyasının iki katmanıyla prostat bezi rektum ile ayrılmıştır (11).

Prostatın arteriyel kanlanması internal pudental, inferior vezikal, orta rektal (hemoroidal) arterlerle sağlanır. Venöz drenajı internal iliyak (hipogastrik) ven, derin dorsal penis veni ile bağlantıları olan periprostatik pleksusa boşalır. Prostatın lenfatik sistemi internal iliyak (hipogastrik), sakral, vezikal, eksternal iliyak lenf nodu (LN) vasıtası ile olur. Prostat bezi somatik, sempatik, parasempatik innervasyona sahiptir ve pelvik pleksustan kaynaklanan kavernoöz sinirler vasıtasıyla olur (11).

2.2. Prostat Bezi Fizyolojisi

Prostatın temel işlevi, seminal sıvının büyük kısmını oluşturan proteinleri ve elektrolitleri sağlamaktır. Ayrıca, prostatın iç üretral sfinkterin otonomik kontrolü yoluyla kontinansın korunmasında rolü vardır (12).

Prostat içindeki hücre çoğalması testosteron tarafından kontrol edilir. Testosteron, androjen reseptörüne (AR) doğrudan bağlanabilir veya 5 α -redüktaz tarafından daha güçlü formu olan dihidrotestosteron (DHT)'a dönüştürülebilir (13).

Büyüme faktörleri arasında insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), fibroblastik büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve keratinosit büyüme faktörü (KGF) bulunur. Transforme edici büyüme faktörleri (TGF) normalde epitelyal hücre proliferasyonunu inhibe eder ve TGF BPH'de inhibe edilir (14).

Prostat bezinin ekzokrin salgısının temel görevi kaudal epididimal spermin uygun konsantrasyon ve yoğunluğa seyreltilmesini sağlamak, üretradan idrar ve bakterilerinin uzaklaştırılması, spermlerin dışı üreme yoluna ulaşana kadar uygun tamponizasyonu ve enerji kaynağını sağlamak, epididimde yeniden üretim için gerekli olan kapasitasyon ve motilite inhibitörlerini ortadan kaldırmak, ejakülata katılma ve uygunsu seminal pıhtının çözülmesi için gerekli kimyasal bileşenleri sağlamaktır (15).

2.3 Prostat Bezinin Benign Hastalıkları

BPH, prostat bezinin yaşa bağlı ve ilerleyici neoplastik bir durumdur. Klinikte BPH, alt üriner sistem semptomları ile karakterizedir. BPH'nin genel prevalansı %10,3'tür ve genel yıllık insidans oranı her 1000 erkekte 15tir ve yaşla birlikte artar. BPH hastalığında alt üriner sistem semptomları (AÜSS) oldukça yaygındır (16).

Prostatitler akut bakteriyel prostatit, kronik bakteriyel prostatit, kronik nonbakteriyel prostatit ve kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS) (enflamatuvar, non-enflamatuvar), asemptomatik enflamatuvar prostatit olmak üzere 4 ana sınıfa ayrılır (17). Prostatitler 50 yaş altında en sık, 50 yaş üzerinde ise benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanseri ile birlikte üçüncü sıklıkta tanı konulan üriner sistem hastalığıdır. Sıklıkla 20-40 yaş aralığı ve 60 yaş üzeri dönemde pik yapar (18).

2.4. Prostat Kanseri

PK son derece heterojendir ve bazen o kadar yavaş gelişebilir ki, bir erkeğin yaşamı boyunca hiçbir zaman sorun yaratmayabilir. Öte yandan, hastalığın bir alt kümesinin agresif bir seyri vardır ve önemli ağrı, morbidite ve nihayetinde ölümle ilişkilendirilebilir (19). Yapılan çalışmalara göre PK insidansı ve ölüm oranları her

yaş ve ırk için düşmektedir.1993 yılında ölüm oranı 100.000'de 39,3 iken 2011 yılında 100.000'de 20,8'e gerilemiştir (20). Mortalitedeki bu düşüşün kaynağının PK taramasında kaydedilen gelişmelerle bağlı olduğu görülmektedir.

2.4.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

2.4.1.1. İnsidans ve Mortalite

2020'de dünya genelinde 1.414.259 yeni tanı PK saptanmış olup tüm erkek kanserlerin %14,1 oranına sahiptir dünyada ve Türkiyede erkekler arasında görülen en sık ikinci kanserdir (21). Gelmiş ülkelerde PK daha yaygındır. PK'de 79 yaşına kadar teşhis oranı, yüksek sosyodemografik indekse sahip ülkelerde 6'da 1 oranındayken düşük ve orta sosyodemografik düzeye sahip ülkelerde yaklaşık 47'de 1 orana sahiptir (22).

En yüksek insidansa sahip etnik köken ABD'de yaşayan Afrikan-Amerikan erkeklerken en düşük insidansa sahip etnik köken kendi ülkelerinde yaşayan Asyalı erkeklerdir. En düşük ve en yüksek insidansa sahip etnik kökenli erkekler arasında yaşa göre düzeltilmiş insidans oranlarında 40 kat fark vardır (23).

Yaşla birlikte PK insidansı artmaktadır ve 50 yaşında daha küçük erkek popülasyonunda yaklaşık olarak 350 erkekte 1'ine PK teşhisi konmasına rağmen, 50 ile 59 yaş arasındaki erkeklerde bu oran yaklaşık 52 erkekte 1'e kadar çıkmaktadır. 65 yaş üzerindeki erkeklerde ise insidans oranı yaklaşık %60 seviyesine çıkmaktadır (24).

Popülasyonlar arasındaki insidans farkındaki bu değişiklik PSA kullanım yoğunluğunun farklı olmasına bağlanabilir. PSA taramasının başlamasından önce PK insidansında coğrafi varyasyon kanıtı PK'de yaşam tarzı faktörlerinin önemini vurgular (25).

ABD'de PK tanısı alan erkeklerin 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %98'dir (26). ABD'de erkekler arasında kanser ölümlerinin ikinci en sık nedenidir (27).

2.4.1.2. Prostat Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

PK açısından aile öyküsü, etnik köken, genetik faktörler ve ileri yaş en önemli risk faktörleridir (28). Diyet (hayvansal doymuş yağlar ve kırmızı etin fazla tüketimi, kahve, meyve, vitamin, sebzelerin daha az tüketilmesi), obezite, sedanter yaşam,

hiperglisemi, kimyasal maddelere maruziyet, enfeksiyonlar ve iyonize radyasyon diğer etyolojik faktörler arasında sayılabilir (29, 30).

Beyaz erkeklerde ailesinde PK hikayesi olmayanlarda özellikle 50 yaş üzerinde olanlarda, siyahi erkeklerde veya ailesinde PK hikayesi olan kişilerde 40 yaş ve üzerinde riskin arttığı gözlenmiştir (31). Scardino PK tanısı olmayan hastalarda yaptığı çalışmada PK dışındaki nedenlerle ölen 50 yaş üstü erkeklerin yaklaşık %30'unda otopsi anında PK histolojik kanıtlarının bulunduğunu bildirmiştir (32).

PK prevalansında ırklar arasında önemli farklar olduğu görülmektedir. Afrikan-Amerikan kişiler insidansın en fazla olduğu gruptur (31). Bu sonuçların sosyoekonomik durum ve biyolojik faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmüştür (33). Bir kaç çalışmada Afrikan-Amerikan erkeklerde saptanan kromozom 8q24 varyantları, EphB2 gibi tümörsüpresör gen veya BCL2 gibi apoptoz ile ilişkili gen bölgelerinde fazla miktarda varyasyon olduğu gösterilmiştir ve PK ile bir ilişki kurulmuştur (34, 35).

PK hastaların yaklaşık %20'sinin genetik yatkınlıkla birlikte aynı çevresel kanserojenlere sürekli maruziyet ve belirli yaşam tarzına sahip olan kişilerin aile öyküsü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (36, 37). Bir HPC geni olan HPC2/ELAC2 PK gelişiminde rol oynar TGF beta sinyal yoluyla hücrel proliferasyonu artırır ve tanımlanan diğer bir HPC geni (Macrophage Scavenger Reseptör-1) MSR1'dir (38). Aynı zamanda BRCA2 mutasyonu gösteren erkeklerde klinik olarak agresif bir PK riski gösterilmiştir. BRCA2 mutasyonları daha yüksek PK insidansı ve ailesel PK ile ilişkilidir (39).

Gelişmekte olan ülkelerden gelişmiş ülkelere göç eden PK'li olguların değerlendirildiği bazı çalışmalarda batılı tarzda beslenmenin PK gelişiminde artışa yol açtığı gösterilmiştir (40). Afrikan-Amerikanların PK oranı kendi ülkesinde yaşanan Afrikalılara göre 4 kat fazladır. Amerikada yaşayan Çinlilerde PK oranının kendi ülkesinde yaşayan Çinlilere göre 16 kat fazla olması çevresel faktörlerin PK riskinde artışla ilişkisini göstermektedir (41).

Doymuş hayvansal yağ asitleri tüketimi ile PK gelişimi arasındaki biyolojik mekanizmalar şu şekilde açıklanmıştır. Androjen yoluyla prostat karsinogenezinin provoke edilmesi, lipid metabolizması sonucu artan reaktif oksijen (ROS) türevleri

seviyesi, lökotiren ve progtaglandin seviyesindeki artış ve bazal metabolizmanın hızlanması İGF düzeylerinde ve tümör proliferasyonunda artış şeklindedir (42).

Deniz ürünlerinden zengin beslenen Japon ve Alaska Eskimolarında deniz ürünlerinden fakir beslenen toplumlara göre PK insidansı daha düşüktür (43). PK tanısı sonrası hastaların takibinde yapılan bir çalışmada haftada iki ek porsiyon deniz ürünü tüketilmesi PK nüksü riskini %17'lik bir azalma saptanmıştır (44). Omega-6 yağ asidi alımındaki artışın PK gelişim riskini arttırdığı görülmüştür. Omega-6 yağlarının proinflamatuvar etkisinin aksine, omega-3 yağları PK gelişimini azalttığı bulunmuştur (45).

Diyette alınan kırmızı et miktarı ile PK insidansı ve mortalite arasında doğrusal bir ilişki kurulmuştur (46). Rohrmann ve ark. yaptığı çalışmaya göre haftada beş veya daha fazla porsiyon kırmızı et tüketen erkeklerde PK riskinin haftada bir veya daha az kırmızı et tüketen erkeklerden fazla olduğu görülmüştür (47).

Günde 2 gramdan fazla kalsiyum tüketilmesinin PK riskini arttırdığı yapılan çalışmalarda görülmüştür (48). Toplam kalsiyum alımına göre yapılan çalışmalarda günde 1 gr altında kalsiyum alımı olan ve günde 2 gr üzerinde kalsiyum alımı olan gruplar incelenmiş olup yüksek kalsiyum alımının agresif seyreden PK ilişkili olabileceği görülmüştür (49). Süt proteinleri IGF seviyelerinde artışla ilişkilidir ve bu durum PK ile ilişkilendirilebilir (50).

Domates güçlü antioksidan özelliklere ve antikanserojenik etkilere sahip olan yüksek seviyelerde likopen içerir (51). Likopen AR üzerine etki ederek DHEAS etkilerini inhibe eder ve aynı zamanda İGF-1 stimülasyonu ve tirozin fosforilasyonunu inhibe ederek PK riskini azaltabileceği ileri sürülmüştür (52).

Güneş ışığı maruziyeti ile PK insidansı arasında ters bir ilişki vardır bu durum D vitamini eksikliğinin PK risk gelişimini artırabileceğini düşündürmektedir (53). Kafkasyalı erkeklerde Afrikan-Amerikan erkeklere göre PK insidansı daha azdır. Koyu pigmentli deride yüksek melanin seviyelerinden dolayı ultraviyole ışınlar bloke edildiğinden vitamin D3'e dönüşümü engellediği için PK insidansında artışta D vitamini eksikliğinin rolü olabilir (54).

E vitamininde bulunan tokoferoller güçlü bir antioksidandır (37). E vitamini ve Selenyum ile PK riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar

göstermiştir. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Kanser Önleme (ATBC) Çalışması sigara içen erkeklerde günlük E vitamini takviyesinin PK insidansını azaltmadığını göstermiştir (55). Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) PK vakası olan 31.000 erkekte E vitamini takviyesi herhangi bir fayda göstermemiştir ve Nutritional Prevention of Cancer Trial (NPC) çalışması selenyum takviyesi alan erkeklerde PK insidansında %50'lik bir azalma olduğunu göstermiştir (56). Çeşitli çalışmalarda düşük selenyum alımı ve yüksek selenyum alımı kıyaslanmış ve PK gelişme riskinin %50-60'lık bir azalma olduğunu gösterilmiştir (57).

Vitamin B12 ve folat DNA metilasyonu, sentezi ve onarımına katılmaktadır, düşüklüğü olması durumunda bu basamaklarda bozukluklar gelişebileceğinden eksiklikleri kanser gelişimine neden olabilir (58). Yapılan bazı çalışmalarda yüksek vitamin B12 ve folat düzeylerinin PK riskini %12 oranında artırdığını bildirmiştir ancak mevcut verilerle folat ve vitamin B12'nin PK ile ilişkisi belirsizdir (59).

Alkol tüketimi diğer birçok kanser türünde olduğu gibi PK ile de ilişkili bulunmuştur (60). Günde 15grdan fazla etanol tüketimi PK ve diğer kanserler için olası bir risk faktörü olabilir (61). Dennis ve arkadaşları yüksek alkol alımı ve PK riski arasında anlamlı bir ilişki bildirmiştir (62). Kahve tüketimi, artan PK riski ile ters orantılıdır (63). Kahve tüketiminin PK riskiyle zayıf bir şekilde ters orantılı olduğu daha fazla kahve tüketenlerin az miktarda kahve tüketenlere göre riskininin daha az olduğu görülmüştür (64).

Obezite, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ilerlemiş ve agresif PK ile bağlantılıdır (65). Fiziksel hareket azlığı ve obezite birleştiğinde insülin direnci gelişmesine yol açar ve bu durum sürekli yüksek kan insülin seviyeleri olmasına neden olur (66). Lehrer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yüksek riskli PK tanılı hastalarda kan insülin düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (67). Dolaşımdaki insülin seviyesi yükseldiğinde İGF bağlayıcı peoteinler azalır bu durum İGF-1 düzeyini artırır. Bu durumda karsinogenezi provoke eden glikasyon son ürünlerinin artışına neden olur, mitojenik ve antiapoptotik etkilere sahiptir (68). Keogh ve Mcleod tarafından yapılan çalışmalarda egzersiz yapan PK hastalar daha az aktif aynı grup hastaya göre daha düşük PSA düzeyleri görülmüştür, daha az oranda yüksek dereceli

hastalık riskine sahiptir. Yapılan araştırmalarda lipid düzeyinin yüksek olmasının artmış PK riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (69). Statinlerin PSA seviyelerini ve ilerlemiş veya agresif PK riskini azalttığını gösteren çalışmalar vardır (70).

Sigara PK için bir diğer risk faktörüdür ve progresyonuna neden olabilir. Sigara dumanında bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonlar genetik polimorfizmler vasıtası ile kanser başlangıcına ve ilerlemesine neden olabilir (71). PK nedeniyle radyoterapi (RT), androjen duyarsızlaştırma tedavisi (ADT) ve RP uygulanan hastalarda sigara içenlerde içmeyenlere göre daha kötü sonuçlar olduğunu gösteren bulgular vardır (72).

Kronik inflamasyon sonrasında proliferatif inflamatuvar atrofi (PIA) gelişir, PIA'ya bağlı olarak prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) gelişir ve PK öncüsüdür (73). Kronik inflamasyon biyomarkerleri olan siklooksijenaz-2 (COX-2), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), interlökin-10 (IL-10), tümör nekrozis alfa (TNF-alfa) ve Toll-like reseptör-4 (TLR4) PK riski ile ilişkilendirilmiştir (74, 75). Bakteriyal enfeksiyonlar, prostatit, prostat atrofisi gelişmesine neden olabilir ve bu durum PK ilişkili süreçlerdir. Viral enfeksiyonlar açısından Herpes Simpleks Virüs (HSV) enfeksiyonlarında PK riski mevcuttur. Human Papilloma Virüs (HPV) seropozitifliği geçiren hastalarda özellikle HPV-16, HPV-18 PK ile ilişkilendirilmiştir (76, 77). Yapılan bir vaka kontrol çalışması, gonore veya sifiliz enfeksiyonu öyküsü olan erkeklerde PK riskinin arttığını ortaya koymuştur (78).

Yapılan çalışmalarda nonsteoid antinflamatuar ilaçlar (NSAİD) ve asetilsalisilikasit (ASA)'in PK riskini azalttığı gösterilmiştir. ASA %5 ve diğer NSAİD'ler için %8'lik risk azalmasının olduğu bildirilmiştir (79).

Vazektominin PK ile ilişkisi açısından çelişkili sonuçlar mevcuttur. Yapılan bazı çalışmalarda vazektomili kişilerde PK açısından risk ilişkisi kurulmada riskin daha az bulunduğu çalışmalarda vardır (80). Vazektomi prevalansının yüksek olduğu Yeni Zellenda'da yapılan bir çalışmada PK ile direkt bir ilişki kurulamamıştır (81).

2004 yılında 8 yıllık takiple yapılan bir çalışmada aylık ejakülasyon sıklığı ile PK riski arasında anlamlı pozitif bir ilişki bildirilmiştir. Bir çalışmada ayda 21 ve üzerinde ejakülasyon sıklığı olan erkeklerin 4-7 ve daha az sıklıkta olanlara göre düşük gradeli PK riskinin %20 daha az olduğu ortaya koyulmuştur (82, 83).

İyonize radyasyon kanser gelişimine yol açacak DNA mutasyonlarına neden olabilir. Pelvik bölge röntgeni ve PK arasında ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada PK riskinde artış görülmüştür (84).

2.4.2. Prostat Kanserinde Tarama

Tarama; hastalığın daha semptomları ortaya çıkmadan olabildiğince en erken evrede tanı koyup tedaviye başlayarak hastalığa bağlı gelişecek mortaliteyi, morbiditeyi azaltmak ve hastanın yaşam kalitesini arttırmak amacını taşır (17).

2019 yılında Avrupa Onkoloji, Üroloji, Nükleer Tıp, Radyoloji ve Radyasyon Onkolojisi derneklerinin ortak olarak oluşturduğu PK yönergelerine göre PK taramasında temel taşlar DRM ve PSA ölçümüdür (85). DRM %60'ın altında bir özgüllüğe ve duyarlılığa sahiptir ve deneyim gerektirir bu nedenlerle PSA ölçümünün de taramaya dahil edilmesi önem taşımaktadır. Bu yönergelere göre 50 yaş üzeri erkekler, 45 yaş üzeri ailesinde PK öyküsü olan erkekler, 45 yaş üzeri Afrika kökenli erkekler, 40 yaş üzeri BRCA2 mutasyonu taşıyan erkekler PK açısından yüksek riskli grupta kabul edilir ve erken PSA testi önerilmektedir. Ayrıca 40 yaşında PSA değeri 1 ng/ml üzerinde olan ve 60 yaşında PSA değeri 2ng/ml üzerinde olan erkeklerin risk durumuna göre 2 yıllık aralıklarla takibi önerilir. Eğer risk faktörü yoksa 8-10 yıllık takipler önerilebilir. Tarama ve takipler yapılırken hastalar işlem yararları ve riskleri konusunda detaylı olarak bilgilendirilmeli bu süreçler rızaları ve bilgileri dahilinde yürütülmelidir (85).

2.4.3. Prostat Kanseri Tanısı

Son 20 yılda PSA'nın keşfi ile PK lokal ileri ve metastazla saptanan bir hastalık iken tarama yapılabilen bir hastalık haline gelmiştir (86). Erken PK genellikle asemptomatiktir. Bununla birlikte, bazen sık idrara çıkma, noktüri, miksiyonda zorluk, hematüri ve dizüri gibi BPH'a benzer semptomlara neden olabilir (87). AÜSS obstrüktif ve irritatif semptomlar olarak ikiye ayrılır. Obstrüktif semptomlar miksiyon sırasında duraksama, zayıf akım, kesik akım, ıkınma, miksiyon süresinde uzaması, mesaneyi tam boşaltamama hissi, terminal damlamadır. İrritatif semptomlar miksiyon sıklığında artış, sıkışma hissi, inkontinans, noktüridir (88). Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) hastanın problemi algılamasına dayalı olarak yaşam kalitesi veya rahatsızlık skorunu değerlendiren bir ankettir prostat hacmi, idrar akış

hızı, miksiyon sonrası rezidüel hacim ve mesane çıkışı obstrüksiyonu için spesifik olmasa da semptomların değerlendirilmesinde ve tedavi seçiminde kullanılacak kadar hassas bir algoritmadır. Skorlama sistemi hafif (skor ≤ 7), orta (skor 8-19), şiddetli (skor 20-35) şeklindedir (89).

Tanısal açıdan görülen gelişmelerin en önemli bileşenleri PSA kullanımı ve TRUS eşliğinde biyopsi yapılabilmesidir. Mevcut durumda çoğu PK vakası yüksek PSA değerleri aracılığı ile tespit edilmektedir. Patolojik tanıda TRUS eşliğinde biyopsi kullanılır ancak TRUS evreleme için yeterli bir görüntüleme tekniği değildir. Bazı PK vakalarında AÜSS sonrası yapılan transüretal rezeksiyon (TUR) ve retropubik prostatektomiden sonra tespit edilir. PSA takibi yaptırmayan erkeklerde PK vakaları lokal ileri ve metastatik durumda tespit edilebilir (86).

2.4.3.1. Digital Rektal Muayene (DRM)

Doğruluğunun 1956'da ilk araştırılmasından bu yana yapılan birçok çalışmada DRM'nin pozitif prediktif değeri %50 civarında olmuştur (90). PSA yüksekliği nedeniyle değerlendirilirken PK tanısı alan hastaların çoğunda DRM normaldir. Bunun yanında PSA düzeyinde bağımsız olarak DRM'de düzensizlik veya nodül palpasyonu prostat biyopsisi için endikasyon olmaya devam etmektedir (91). DRM deneyimli kişiler tarafından yapılsa bile önemli sayıda maligniteyi ayırt edemeyebilir, PSA ile kıyaslandığında kanserleri daha ileri bir patolojik evrede tespit eder (92).

2.4.3.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PK düşük gradeli, yavaş büyüyen tümörlerden büyük, agresif yaşamı tehdit eden tümörlere kadar geniş yelpazede heterojen bir hastalıktır. PK hastalarının %60'ından fazlası asemptomatik, normal DRM ve yüksek PSA değeri ile teşhis edilmektedir (91). PSA esas olarak prostat bezinde bulunan epitelyal hücreler tarafından üretilen ve seminal plazmaya salgılanan bir glikoproteindir (93). PSA insan kallikrein gen ailesinin bir üyesi olan kallikrein 3 (hKLLK3) olarak da bilinir (94). Kimotripsin benzeri enzimatik aktiviteye sahip bir serin proteazdır. Seminal plazmada semenogelin I, semenogelin II ve fibronektin üzerinde etki ederek ejakülasyon sonrası seminal plazma pıhtısının sıvılaşmasını sağlar (95).

Yüksek PSA değeri, artan PK riski ile açıkça ilişkilidir. PSA değeri, PK spesifik bir parametre değil prostata spesifik bir belirteçtir. Prostatın BPH, prostatit gibi iyi huylu hastalıklarında da PSA düzeyinde artış görülmesi bununla açıklanabilir (96, 97).

1994'te Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), DRM ile birlikte PK'nin erken tespiti için testi onaylamıştır. PSA testi, herhangi bir kanserin erken teşhisi için FDA tarafından onaylanan tek kan testidir (98).

Aynı zamanda, Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), PK'nin 4 ng/mL'nin altında olsa bile saptanabileceğini göstererek PK teşhisinde PSA değerinin aslında bir eşik olmadığı belirtilmiştir (99).

Standart PSA testlerini geliştirmek adına biyopsi öncesi alternatif tarama testleri geliştirilmiştir. Bunlar yaşa göre PSA, serbest PSA'nın total PSA'ya oranı, PSA velositesi, PSA yoğunluğudur (100).

Serbest/Total PSA oranı ve kandaki serbest PSA yüzdesi, malignitenin yararlı bir göstergesi olabilir. Total PSA 4 ile 10 ng/ml arasındaysa serbest PSA yüzdesi geçerli kabul edilir. Serbest PSA yüzdesi, serbest PSA düzeyinin 100 ile çarpılması ve toplam PSA değerine bölünmesiyle hesaplanır. Serbest PSA oranı %25'ten fazla saptandıysa kanser riski %10'dan azdır. Serbest PSA oranı %10'dan az saptandıysa kanser riski %50 civarındadır (100).

PSA yoğunluğu, MRI veya ultrason tarafından belirlenen prostat hacmine bölünen total PSA'dır. Genel olarak, PSA yoğunluğu 0.15'ten büyükse, maligniteyi düşündürür (101). Yapılan çok merkezli bir çalışmada PK saptamak için PSA yoğunluğunun total PSA'dan daha belirleyici olduğunu göstermiştir (102).

PSA velositesi yıllık PSA serum seviyelerini ve iki katına çıkma süresini karşılaştırır. Total PSA 4 ila 10 ng/ml aralığında ise 0,75 ng/ml'den fazla veya %25'ten fazla yıllık PSA artışı, potansiyel bir PK olduğunu gösterir. Total PSA 2,6 ila 4 ng/ml ise, yıllık 0,35 ng/ml'lik bir artış şüpheli kabul edilir (103).

Yaşla birlikte iyi huylu epitelden PSA üretiminin arttığı görüldüğü için testi özgülleştirmek adına yaşa göre PSA eşik noktaları belirlenmiştir (104). Spesifikliği artırmak için erkeklerde 40-49 yaş arası 0-2.5ng/ml, 50-59 yaş arası 0-3.5ng/ml, 60-69 yaş arası 0-4.5ng/ml, 70-79 yaş arası 0-6.5 ng/ml referans aralığı olarak

belirlenmiştir (105). Yaşa göre PSA eşik değerleri yapılan biyopsi sayısını %44 azaltır ancak %47 oranında organa sınırı malignitelerin kaçırılmasına neden olur (106).

2.4.3.3. Diğer Kan Testleri

Prostat Sağlık İndeksi (The Prostate Health Index, PHİ) bir formülle hesaplanır ve bireysel bileşenlerinin herhangi birinden daha fazla özgüllüğe ve duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (102). Serbest PSA, total PSA ve serbest PSA'nın [-2] proPSA izoformunu içerir. PHİ skoru PK varlığını öngörmeye PSA, serbest ve total PSA ve Prostat Kanseri Gen 3 (PCA3)'ten üstün bulunmuştur (107). Ayrıca, PSA'sı 4 ile 10 ng/ml aralığında saptanan kişilerde klinik olarak anlamlı PK (Epstein kriterlerine göre agresif histopatoloji veya Gleason 7 ve üzerinde skor) öngörüsünü iyileştirdiği gösterilmiştir (108).

PHİ skoruna benzer şekilde 4 Kallikrein (4K) skorunun da PK için bir öngörücü olduğu ve gereksiz biyopsilerden kaçınmak için kullanılacak bir gösterge olduğu gösterilmiştir (109, 110). Dört kallikrein markeri (total PSA, kallikrein benzeri peptidaz 2, serbest PSA ve intakt PSA) hastanın yaşı, DRM bulguları ve önceki biyopsi durumu ile değerlendirilir. 4K skoru ve PHİ'nin doğrudan karşılaştırıldığı çalışmalarda her iki testin PK için eşit derecede öngörücü olduğu gösterilmiştir (111).

2.4.3.4. İdrar Testleri

Serum testlerine ek olarak, PK için çeşitli idrar biyobelirteçleri tanımlanmıştır. Bunlar PCA3, Transmembran Proteaz Serin 2 (TMPRSS2) ve SelectMDx testinin idrar ölçümleridir (112). PCA3, prostat masajından sonra bakılan ve yalnızca prostat malignitelerinde aşırı eksprese bir RNA molekülüdür. Prostat hacminden bağımsız olduğu için PSA'dan daha güvenilirdir. PCA3, ilk negatif histolojiden sonra tekrar biyopsi ihtiyacını belirlemek için kullanılabilir (113). ERG geni, TMPRSS2 füzyonunun bir sonucu olarak PK'inde aşırı eksprese edildiği gözlemlenen ETS ailesinin bir transkripsiyon faktörüdür (114). SelectMDx, prostat dijital rektal muayenesinin ardından HOXC6 ve DLX1 biyobelirteçlerinin idrar mRNA seviyelerini ölçen idrar bazlı bir testtir. Düşük riskte negatif prediktif değer Gleason 8 veya üzeri hastalık için %99,6 ve Gleason 7 veya üzeri hastalık için %98'dir.

Yüksek riskte klinik olarak anlamlı hastalık bulma olasılığının artması nedeniyle biyopsi düşünölmelidir (115).

2.4.3.5. Transrektal Ultrason ve Biyopsi

PK için en yaygın tanı yöntemi şu anda TRUS eşliğinde biyopsidir. TRUS eşliğinde prostat biyopsisi, tüm bu klinik durumlarda tanıyı doğrulamak için altın standart yöntemdir. TRUS eşliğinde prostat biyopsisi endikasyonları anormal DRM bulguları, yüksek PSA veya artan PSA ve izole PIN veya atipik küçük asiner proliferasyon (Atypical Small Acinar Proliferation, ASAP) görölen eski biyopsi olmasıdır (86).

TRUS, 2.5 cm çapında bir 7.5 mHz çift düzlemlı rektal prob kullanarak prostat bezi ve seminal veziköllerin görüntölenmesini sağlar. TRUS ile prostat biyopsisinde palpe edilebilir veya radyolojik lezyon hedef alınarak 10-12 alandan örnek alınır. Her iki taraftan bir parasagittal taban, orta bez ve apeksten örnek alınır. Buna 12 çekirdekli sekstant biyopsi denir. Ek olarak uzak lateral periferik bölgelerinde örnekleme yapılır. Çalışmalar, bu ekstra biyopsilerle %15'e kadar daha fazla kanser tespit ettiğini göstermiştir. Transizyonel zondan şüpheleniliyorsa veya artan PSA nedeniyle tekrar biyopsi düşünölyorsa hastaya transizyonel zon biyopsisinde eklenmesi önerilir. Seminal veziköller ile ilgili DRM bulgusu varsa, TRUS veya MR'da bulgu varsa seminal veziköl biyopsileri önerilir (86).

Prostate MRI Imaging Study (PROMIS) çalışmasının ardından, biyopsi öncesi MP-MRI biyopsileri gerçekleştirmek için altın standarttır (116). Bu metodla teşhis edilen PK sayısı artmıştır. MP-MRI'da tanımlanan lezyonların hedefli biyopsilerini gerçekleştirmek için farklı yöntemler mevcuttur. Bunlar direkt in-bore MRI klavuzlu biyopsi, füzyon biyopsisi ve bilişsel hedefli biyopsidir (117). Bu yöntemler arasında klinik olarak anlamlı PK saptanmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (118).

2.4.4. Prostat Kanseri Histopatolojisi

Prostat malign neoplazmaların büyük çoğunluğu epitel kökenlidir. Asiner adenokarsinomlar %95'ini oluşturur ve prostat bezinin sekretuar hücrelerinden köken alır (119).Diğer nadir görölen tipleri Tablo 1 'de gösterilmiştir.

PK, prostatın malign bir neoplazmını gösterir. Bu malign neoplazmaların büyük çoğunluğu epitel kökenlidir. PK'lerin % 95'ini oluşturan asiner adenokarsinomlar, prostat bezinin sekretuar hücrelerinden köken alır. Prostatta malign mezenkimal neoplazmalar (sarkomlar) ve prostatın hematolenfoid neoplazmaları (lenfomalar) gibi nadir malign neoplazmalar da vardır (119).

Taşlı yüzük benzeri hücre, pleomorfik dev hücre ve sarkomatoid tip diğerlerine göredaha kötü bir prognaza sahiptir (120).

İntraduktal karsinom, in-sitü yapıda görülmesine rağmen patolojik ve klinik açılardan değerlendirildiğinde agresif PK ile ilişkilidir. Genellikle Gleason skoru 8 ve patolojik evre T3 olan, ekstraprostatik yayılma, seminal vezikül invazyonu ve pelvik lenf nodu metastazı riski artmış, yüksek gradeli karsinom ile ilişkilidir (121).

Duktal adenokarsinom, tipik olarak uzun yalancı çok katlı kolumar hücreleriyle döşeli büyük bezleri olan prostat adenokarsinomunun bir alt tipidir. Duktal adenokarsinomun testis, penis ve akciğere yayılma eğilimi vardır. Çoğu çalışmada ağırlıklı olarak duktal adenokarsinomu olan erkekler için prognoz asiner adenokarsinomdan daha kötüdür. Duktal adenokarsinomun Gleason derecesi genellikle 4'tür (120).

Adenokarsinom histopatolojisi dışındaki prostat karsinomlarından ürotelyal karsinom genellikle sekonder tutulumu temsil eder, ancak normal olarak ürotelyumla döşeli prostatın primer tümörü olarak ortaya çıkabilir (122). Prostatta primer olan skuamöz ve adenoskuamöz karsinomlar son derece nadirdir. Birçoğu RT veya hormonal tedaviden sonra saptanır. Ortalama sağkalım 1 yıldır (123). Bazal hücrelerinin malign bir neoplazmı olan bazal hücreli karsinom tükürük bezlerinin adenoid kistik karsinomlarına bir miktar benzerlik gösteren oldukça nadir tümörlerdir. Vakaların az bir kısmında ekstraprostatik yayılma bildirilmiştir ve vakaların yaklaşık %15'inde metastaz tespit edilmiştir (124).

Nöroendokrin farklılaşması olan adenokarsinom, küçük hücreli nöroendokrin karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom prostat bezinin nöroendokrin karsinomlarıdır (125). Prostatta primer küçük hücreli karsinom sıklıkla metastaz yapan aşırı agresif bir malignitedir (126). Vakaların yaklaşık yarısında karsinom saf küçük hücreli karsinomdur ve diğer yarısında prostat asiner adenokarsinom ile

birliktelik vardır. Prostat kaynaklı olanlarda %46 ile %86 arasında TMPRSS2-ERG gen füzyonu görülür (126). Prostatın küçük hücreli karsinom tanısı alan hastalarda ortalama sağkalım 1 ila 2 yıl arasında değişir. Büyük hücreli nöroendokrin karsinomu çok nadir görülen bir karsinomdur ve ortalama sağkalım süresi yaklaşık 7 aydır (127).

Tablo 1. WHO 2016 PK Sınıflaması (128)

2016 WHO PK SINIFLAMASI
GLANDÜLER TÜMÖRLER <ul style="list-style-type: none"> • Asiner Adenokarsinom <ul style="list-style-type: none"> • Atrofik • Psödohiperplastik • Mikrokistik • Köpüklü bez • Müsinöz(kolloid) • Taşlı yüzük benzeri hücreli • Pleomorfik dev hücre • Sarkomatoid • İntraduktal Karsinom • Duktal Adenokarsinom
ÜRETELYAL KARSİNOM
SKUAMOZ TÜMÖRLER <ul style="list-style-type: none"> • Adenoskuamöz Karsinom • Skuamoz Hücreli Karsinom
BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM
NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER <ul style="list-style-type: none"> • Nöroendokrin Diferansiyasyon Gösteren Adenokarsinom • Küçük hücreli Nöroendokrin Karsinom • Büyük hücreli Nöroendokrin Karsinom

2.4.5 Gleason Skoru (GS)

Gleason skorunun, zaman içerisinde mevcut en güvenilir ve prediktif histolojik derecelendirme sistemi olduğu gösterilmiştir. Patolog Dr. Donald Gleason tarafından 1960'larda geliştirildi, tüm PK vakaları için patolojik tanımları için evrensel bir yol gösterici kabul edildi (128). GS, prostattaki bezlerin mikroskopik düzenine ve mimarisine dayanır. Patern 1 ve patern 5 arasında bir derece verilir, 1 normale çok yakın bir mikroskopik glandüler patern ve görünümü temsil ederken, sadece anormal kanseröz hücrelerin görüldüğü normal glandüler yapının kaybolduğu 5'e kadar bir derece verilir. GS sayılar şeklinde iki derece ve ardından toplam puan içerir (129).

İncelenen tümör dokusunda sonucunda saptanan yüksek dereceli tümörlerin GS'ye dahil edilmesi gerekir. Tümörün %5'inden daha azını kaplayan düşük dereceli

paternler göz ardı edilir (%5 kesme kuralı). GS hesaplanırken en yoğun olan patern birincil patern olarak belirtilir. Gleason skorunu elde ederken birincil ve ikincil paternin yanında daha yüksek grade sahip hesaplama dahil edilebilir üçüncü bir patern mevcutsa bu durumda GS birincil patern ve en yüksek gradeli patern toplamı olarak hesaplanır. Sadece bir paternli durumlarda birincil ve ikincil paternler aynı kabul edilir (130). Üçüncül en yüksek paternin ayrı olarak, tercihen GS dahil edilmek yerine eşlik eden bir notla bildirilmesi gerekir. Bunun yanında farklı derecelerde çoklu nodüllerin olduğu durumlarda, her baskın tümör nodülüne ayrı Gleason skoru atanmalıdır. Nadirinde olsa baskın olmayan bir nodül daha yüksek bir skor gösterebilir ve bu nodülün derecesi ayrıca bildirilmelidir (130).

2016 yılında WHO yeni bir Gleason Skorlama Sistemi kabul etti. Derece Grup 1 (Gleason Skoru 6'dan küçük veya buna eşit) sadece ayrı ayrı iyi şekillendirilmiş bezler mevcuttur. Derece Grup 2 (Gleason Skoru 3+4=7) kötü şekillendirilmiş, kaynaşmış veya kribriform bezlerin daha az bileşeni olan, ağırlıklı olarak iyi şekillendirilmiş bezler mevcuttur. Derece Grup 3 (Gleason Skoru 4+3=7) ağırlıklı olarak kötü şekillendirilmiş, kaynaşmış veya daha az iyi şekillendirilmiş bez bileşenine sahip kribriform bezler mevcuttur. Derece Grup 5 (Gleason Skorları 9 veya 10) kötü şekillendirilmiş, kaynaşmış veya kribriform bezler olsun veya olmasın, bez oluşumu yoktur veya nekrozludur (131).

Tablo 2. ISUP 2014 Gradeleme Sistemi Tablosu (133)

<i>GLEASON SKORU</i>	<i>ISUP GRADE</i>
2-6	1
7(3+4)	2
7(4+3)	3
8(4+4 veya 5+3 veya 3+5)	4
9-10	5

2.4.6. Prostat Kanseri Görüntüleme

TRUS, tanı sırasında ve daha sonra esas olarak biyopsileri yönlendirmek için güvenilir bir şekilde kullanılan bir tekniktir. Kemik Sintigrafisi ve BT, daha ileri hastalığı evrelemek için kullanılır ve ileri evre hastalık açısından yüksek risk taşıyan hastalarda yararlıdır. Bununla birlikte MRI, kontrastlı TRUS ve PET/BT taraması, lokalize PK görüntülemelerini iyileştirmiştir (132).

2.4.6.1. Ultrasonografi

PK'lerin yaklaşık %50'si hipoeoik görünür, ancak %30 kadarı çevredeki normal dokuya izoeoiktir ve bu nedenle kolayca tanımlanamaz (133). Hipoeoik lezyonların yalnızca üçte biri PK olur ve yaklaşık %40'ı gri skala ultrasonografide saptanabilir (134). Renkli ve power doppler ultrasonun PK'ni tespit etmede rolü vardır. Power doppler, renkli doppler'den daha hassastır, ancak hiçbirisi erken evre PK'ni tespit edecek kadar hassas değildir (135). Kontrastlı ultrason ABD'de klinik ortamda sık kullanılmayan nispeten yeni bir tekniktir. PK, erken evrelerinde bile, genellikle anjiyogenez nedeniyle artmış akışa sahiptir ve kontrastlı ultrasonda asimetric hızlı içeri akış, artmış fokal kontrastlanma ve renkli-power doppler dahil olmak üzere geleneksel tekniklerin çözünürlüğünün ötesinde olan intraprostatik damarların asimetrisi görülecektir (136, 137).

Sonografi alanında umut vadeden diğer bir alan da ultrason elastografinin, daha spesifik olarak shear-wave elastografinin (SWE) kullanımınıdır. SWE şu anda kronik karaciğer hastalığını evrelemek için kullanılmaktadır ve aynı zamanda çok sayıda başka potansiyel faydalı uygulamaya da sahiptir (138). Normal prostat dokusuna göre PK'nin sertliği bilinmektedir ve SWE kullanımı neoplastik lezyonları ayırt etmeye yardımcı olabilir (139).

2.4.6.2. Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

Prostatın standart MRI görüntülemesi genellikle 3 Tesla MRI makinesi ile yapılır. Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (PI-RADS), klinik olarak anlamlı bir PK olma şansını tahmin eden 1 ile 5 arasında bir puan vererek her lezyonu raporlamak için bir sistematik ortaya koyar. Klinik olarak anlamlı PK varlığı için çok yüksek bir olasılığı gösteren skor 5'tir. MP-MRI'nin PK için tanısal doğruluğunu değerlendiren bir meta-analiz, %88 ve %74 gibi yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğunu ve %65-94 arasında değişen ancak yüksek bir negatif prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir (140). MP-MRI'nin ana kullanımlarından birisi de klinik olarak önemli PK tespitini iyileştirmede biyopsi için bir hedef belirlemektir (117).

Prostat biyopsisi ihtiyacını yönlendirmenin yanı sıra, PK'nin lokal evrelemesinde MP-MRI kullanılabilir. T2 ağırlıklı görüntüleme ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül invazyonu ve diğer organlara invazyon için kullanılabilir. Bir çalışmadan

elde edilen verilere göre MP-MRI'nin yüksek özgüllüğe sahip olduğunu ancak ekstrakapsüler yayılımı saptamada duyarlılığının düşük olduğunu göstermiştir (141).

2.4.6.3. Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (PI-RADS)

PI-RADS uluslararası temsile sahip birkaç çalışma grubu, European Society of Uroradiology (ESUR) ve American College of Radiology (ACR)'nin desteği ile geliştirilmiştir. Genel olarak amacı tedavi edilmemiş prostat bezlerinde kanser şüphesi olan hastalarda tespit, lokalizasyon, karakterizasyon ve risk sınıflandırmasını iyileştirmektir (142). Çeşitli MRI doku özellikleri PI-RADS skoru olarak raporlanan kanser riskini belirler. PI-RADS skoru 1 veya 2 ise kanser olma olasılığı çok düşüktür. PIRADS puanı 4-5 olanlarda, klinik olarak anlamlı hastalık için oldukça şüphelidir (Gleason 3+4=7 ve üstü). PIRADS 3 belirsizdir. Tüm PIRADS 3, 4 ve 5 lezyonları için biyopsi ile histolojik doğrulama önerilir (143). PIRADS 3 lezyonları biyopside genellikle iyi huylu histoloji gösterir ancak PK riski mevcuttur. Biyopsi yapılan tüm PI-RADS 3 hastalarının yaklaşık %20'sinde orta veya yüksek dereceli PK saptanmıştır (144).

PI-RADS 3 lezyonlarıyla ilgili son çalışmalar daha yüksek dereceli hastalıkla (Gleason skoru 3+4=7 ve üstü) ilişkilendirilebilmesi için birkaç risk faktörü tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri 70 yaş ve üzerinde olmak, 36 cc'den az prostat hacmi olması, DRM palpe edilebilen nodül varlığı, lezyon veya nodül boyutunun 0.5cm'den büyük olmasıdır. Yapılan çalışmalarda risk faktörlerinin tümü pozitif olan PI-RADS 3 hastalarında klinik olarak anlamlı hastalık saptandığı görülmüştür (145-147).

2.4.6.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT'nin PK saptanması ve lokal evrelemesinde hala sınırlı bir rolü vardır. BT'nin yumuşak doku kontrast çözünürlüğü sınırlıdır, bu nedenle prostat konturlarını bitişik kaslardan ve bağlardan net bir şekilde ayıramaz. Gelişmiş olmayan taramalarda zonal anatomiye ayırt etmek zordur, ancak sıklıkla iyotlu kontrast madde bolusundan sonra erken dönemde görülebilir. Bununla birlikte, büyük olmadıkça tümörleri tanımlamak çok zordur (117). Lenf nodu metastazlarının tespitinde BT kullanımının da güvenilirliği az bir yöntem olduğu gösterilmiştir (148).

2.4.6.5. Kemik Sintigrafisi (KS)

Kemik metastazları için en sık olarak teknesyum Tc 99m metilen disfonat (Tc 99m MDP) KS kullanılır. KS'nin pozitif sonuç verme oranı PSA değeri ve GS yükseldikçe artmaktadır. Orta ve yüksek riskli PK vakalarında bu oran daha yüksektir (149).

2.4.6.6. Kolin PET/BT

Kolin pozitron emisyon tomografisi (PET/ BT) kullanımı, kanser hücrelerinde membran fosfatidilkolin artışına bağlı olduğu düşünülen radyoaktif izleyicilerin yüksek alımına dayanmaktadır (150). PK teşhisinde kullanımı lenf nodu metastazlarını tespit etme oranı açısından değerlendirilmiştir. Yüksek riskli PK'de kullanımı, önemli ölçüde geliştirilmiş bir özgüllük ve duyarlılık göstermiştir bu durum nodal metastazların saptanması için yararlı olabileceğini düşündürmüştür (151).

2.4.6.7. Ga 68 PSMA PET/BT

Ga 68 PSMA PET/BT, PK teşhisinde önemli faydaları olmuştur. PSMA, neredeyse tüm PK hücrelerinin hücre zarında aşırı ekspresyon edilir ve ekspresyon seviyeleri tümörün evresine ve derecesine göre artar (152). Orta veya yüksek riskli PK hastalarda lenf nodu metastazlarının teşhisi için Ga 68 PSMA PET/BT'yi MRI ile karşılaştıran bir meta-analizde Ga 68 PSMA PET BT'nin daha yüksek bir duyarlılığı olduğu saptandı (153). Yapılan başka bir çalışmada Ga 68 PSMA PET/BT'nin kolin PET/BT, MRI ve KS ile karşılaştırıldığında kemik metastazlarının teşhisi için en yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir (154). Yüksek riskli PK olan erkeklerde Ga 68 PSMA PET/BT'nin kemik taraması ve BT'den daha üstün olduğunu görülmüştür. Aynı zamanda PSMA PET/BT ile uygun evreleme ve tedavi modalitesi sunmada ek faydalar görülmüştür (155).

2.4.7. Prostat Kanserinde Evreleme

PK'nde American Joint Committee on Cancer (AJCC) patolojik ve klinik TNM evrelemesi kullanılmaktadır. TNM sınıflandırmasına PSA düzeyi ve GS eklenerek 4 prognostik grup ve evre oluşturulmuştur (3).TNM evrelemei ve prognostik gruplar Tablo 3 ve Tablo 4'de verilmiştir. T evresi malignitenin organa sınırlı olmasını, N

evresi bölgesel lenf nodlarına yayılma durumunu ve M evresi uzak metastaz yapma durumunu değerlendirir. Bu değerlendirmenin yapılması sonucu oluşan gruplandırmaya evreleme denir (3). PK klinik olarak yapılan evrelemesi radyolojik incelemeler, nükleer tıp incelemesi ve DRM ile yapılmaktadır fakat evreleme yapılabilmesi için histopatolojik kesin tanı gereklidir (156). PK'de öncelikle klinik evrelendirme radyolojik incelemeler, nükleer tıp incelemesi ve DRM ile yapılır fakat evreleme yapılabilmesi için histopatolojik kesin tanı gereklidir. PSA değeri ve GSS/ISUP derecelendirmesi de evrelemeye eklenerek risk grupları bulunur ardından risk gruplarına göre tedavi seçeneği belirlenir. PK'inde en yaygın kullanılan sınıflamalar D'Amico ve NCCN risk sınıflamasıdır (157). Bu sınıflamalar Tablo 5 ve Tablo 6'da verilmiştir.

T evrelemesinde T1-T2 organa sınırlı hastalığı, T3-4 ekstraprostatik hastalığı gösterir, bu ayrımın yapılması ve lokal evreleme PK tedavi algoritmasının belirlenmesinde ilk basamak ve temel değerlendirmedir. T evrelemesine DRM ile başlanır ve DRM de %50 üzerinde tümör varlığı tespit edilmesi çoğunlukla daha ileri evrelendirme ile ilişkili bulunmuştur. Tedavi planının belirlenmesi için radyolojik görüntüleme ve diğer yöntemler kullanılarak daha detaylı bir evrelendirme yapılmalıdır (158). MP-MRI T3 hastalığın tespitinde yüksek özgüllüğe sahiptir ancak daha düşük bir duyarlılığa sahiptir. MRI ektrakapsüler bir uzanım için prostat kapsülünü ve olası tümör tutulumu için bölgesel lenf düğümlerini ve seminal vezikülleri değerlendirmek için kullanıldığında çok faydalıdır. Düşük riskli hastalarda MRI ile lokal evrelendirme önerilmemektedir (159, 160).

N evrelemesi tedavi planını belirlemede önemlidir. Yüksek PSA düzeyi, ileri T evresi, GS 4 ve üzeri paterne sahip olması, biyopside undiferansiye tümöral yapı ve perinöral invazyon artmış LN metastaz olasılığı ile ilişkilidir (161). Radyolojik olarak nodal invazyon varlığı abdominal BT veya MRI ile LN çapı ve yapısı kullanılarak değerlendirilmektedir ancak bu yöntemle mikroskopik yayılım değerlendirilemediği için nodal evrelendirmede abdominal BT ve MRI'nin duyarlılığı oldukça düşüktür. Bu nedenlerden dolayı düşük riskli gruptaki kişilerde nodal evrelendirme için BT ve MRI kullanımı önerilmemektedir (162). Ga-68-PSMA/PET, PK metastazlarının ve nükslerinin saptanması için FDA onaylıdır. NCCN klavuzuna göre ilk evreleme için de kullanılabilir (163).

PK uzak metastazını genellikle ve öncelikle kemiklere yapar ve bu nedenle M evrelemesi yaparken öncelikle kemik sintigrafisi kullanılmaktadır. KS'de anlamlı bulguların olması yüksek PSA, tümör klinik evresi ve ileri GS'nin anlamlı prediktif değere sahip olduğu saptanmıştır. Negatif prediktif değeri %87 ile %100 arasında olduğu halde kemik sintigrafisi PK metastazını saptamada düşük özgüllüğe sahiptir bu nedenlerden dolayı şüpheli kemik sintigrafisi bulgusu olması halinde ek görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilir (164). Kolin PET/BT yüksek dereceli PİN, prostatit, BPH ve hatta normal prostat dokusu bile yanlış pozitif sonuçlar verebilir. Kolin PET/BT biyokimyasal olarak tekrarlayan PK'inde %53 ila %96 pozitif prediktif değere sahiptir. Tekrarlayan hastalığı veya şüpheli progresyonu tespit etmek için FDA onaylıdır. NCCN tarafından ilk evreleme için önerilmez (165).

Tablo 3. AJCC PK klinik ve patolojik TNM sınıflandırması (160)

Primer tümör (T) Klinik evreleme	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	Klinik olarak belirsiz, palpe edilemeyen veya görüntülemeyle saptanamayan tümör
T1a	Tümör insidental olarak rezeksiyon dokusunun %5'inden fazlasında saptanmış
T1b	Tümör insidental olarak rezeksiyon dokusunun %5'inden azında saptanmış
T1c	Tümör iğne biyopsisi ile saptanmış ancak palpe edilemeyen tümör
T2	Tümör prostata sınırlı ve palpe edilebilir
T2a	Tümör bir lobun yarısı veya daha azını tutmuş
T2b	Tümör bir lobun yarısından fazlasını tutmuş ancak iki lob tutulumu yok
T2c	Tümör her iki lobu tutmuş
T3	Tümör prostat kapsülüne ulaşmış
T3a	Ekstrakapsüler tutulum mevcut (bir veya iki taraflı)
T3b	Tümör seminal vezikül(ler)e invazyon göstermiş
T4	Tümör fikse veya seminal veziküller dışında kalan dokulara invazyon göstermiş (ör; eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar ve/veya pelvis duvarı)
Primer tümör (T) Patolojik evreleme	
T2	Tümör prostata sınırlı
T3	Prostat dışına yayılım var
T3a	Prostat dışı yayılım var veya mesane boynunda mikroskobik tutulum
T3b	Tümör seminal vezikül(ler)e invazyon göstermiş
T4	Tümör fikse veya seminal veziküller dışında kalan dokulara invazyon göstermiş (ör; eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar ve/veya pelvis duvarı)
Bölgesel lenf nodları (N) Klinik evreleme	
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilmemiş
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu saptanmamış
N1	Bölgesel lenf nodu tutulumu saptanmış
Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz saptanmamış
M1	Uzak metastaz saptanmış
M1a	Bölgesel olmayan lenf nod(ları)
M1b	Kemik(ler)
M1c	Kemik metastazı olsun veya olmasın diğer bölge(ler)

Ga 68PSMA PET/BT taramaları, erken metastatik PK'yi bile güvenilir bir şekilde tespit etmek için FDA onaylıdır. Metastatik ve tekrarlayan hastalıkları tespit etmek için endike olmakla birlikte, yüksek riskli lokalize hastalığın ilk evrelemede de kullanılabilirler. Düşük PSA seviyelerinde (2 ng/dL altında) malign dokuyu saptamada Kolin PET/BT den üstündür. Ga 68PSMA PET/BT taraması hedefe yönelik tedavi için de kullanılabilir (163, 166, 167).

Tablo 4. AJCC PK evrelendirmesi / prognostik gruplar (160)

Gruplar	T	N	M	PSA	Gleason Skor
I	cT1a-c	N0	M0	<10ng/dl	≤6
	cT2a	N0	M0	<10ng/dl	≤6
	pT2	N0	M0	<10ng/dl	≤6
IIA	cT1	N0	M0	>10<20	≤6
	cT2a	N0	M0	>10<20	≤6
	pT2	N0	M0	>10<20	≤6
	cT2b	N0	M0	<20	≤6
	cT2c	N0	M0	<20	≤6
IIB	T1/T2	N0	M0	<20	3+4
IIC	T1/T2 veya 8	N0	M0	<20	4+3
IIIA	T1/T2	N0	M0	>20	≤8
IIIB	T3/T4	N0≤8	M0	Herhangi PSA	
IIIC	Herhangi T 10	N0 9 veya	M0	Herhangi PSA	
IV	Herhangi T Gleason	N1	M0	Herhangi PSA	Herhangi
	Herhangi T Gleason	Herhangi N	M1	Herhangi PSA	Herhangi

Tablo 5. D'Amico risk sınıflaması (17)

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA değeri 10 ng/ml altında ve GS 7 altında (ISUP Grade 1) ve klinik evre T1-2a	PSA düzeyi 10-20 ng/ml arasında veya GS 7 (ISUP Grade 2/3) veya klinik evre T2b	PSA düzeyi 20 ng/ml üzerinde veya GS 8 ve üzerinde (ISUP Grade 4/5) veya klinik evre T2c	Herhangi PSA değeri sahip veya Gleason skoru, klinik evre T3-4 veya N+ Herhangi ISUP Grade
Lokalize			Lokal İleri

Tablo 6. NCCN versiyon 1.2016 kılavuzuna göre risk sınıflaması (170)

Çok Düşük Risk	T1c GS 6 ve altında PSA değeri 10 ng/ml altında 3'den daha az kor pozitif, korlarda %50 ve altında tümör dokusu PSA dansitesi 0.15 ng/ml/g altında
Düşük Risk	T1-T2a GS 6 veya altında PSA değeri 10 ng/ml altında
Orta Risk	T2b-T2c veya GS 7 veya PSA 10 ile 20 ng/ml arasında
Yüksek Risk	T3a veya GS 8-10 arasında veya PSA 20 ng/ml üzerinde
Çok Yüksek Risk	T3b-T4 veya Primer Gleason paterni 5 veya >4 korun Gleason skoru 8-10
Metastatik	Herhangi T evresi ve N1 veya Herhangi T,N evresi ve M1 hastalık

2.4.8. Prostat Kanseri Tedavisi

PK'nın taranması, teşhisi ve tedavisinde yaşam beklentisi ve sağlık durumunun değerlendirilmesi önemlidir. Lokalize hastalıkta, lokal tedaviden sağkalım yararı için 10 yıllık yaşam beklentisi vardır. PK özellikle düşük dereceli tümörlerdir. Genellikle çok yavaş büyürler ve özellikle yaşlı hastalarda ve yaşam beklentisini makul bir şekilde 10 yıl veya daha kısa bir süre ile sınırlayacak komorbiditeleri olanlarda, sıklıkla hiçbir tedaviye gerek yoktur (168). Aktif İzlem (Aİ) düşük riskli PK'inde tedavi fırsatlarından ödün vermeden gereksiz tedaviyi azaltmayı amaçlar, Bekle Gör (BG) tedavi ihtiyacı doğuracak klinik progresyon olana kadar yapılan konservatif bir yöntemdir (169). Yapılan çalışmalar yaşam beklentisi 10 yılın altında olan hastalarda BG'nin önemini göstermiştir (170). Aİ açısından en sık yayınlanan kriterler arasında ISUP derece 1 olması, klinik evre T1-T2a olması, PSA 10 ng/mL altında olması, eski mpMRI olmaması ve PSA yoğunluğunun 0,15 ng/mL/cc altında olmasıdır (171, 172). ISUP derece 3 hastalığı olan ve histolojik paterni duktal veya kribriiform adenokarsinom, sarkomatoid karsinom, küçük hücreli karsinom, biyopside ekstraprostatik yayılım veya lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon barındıran erkekler için Aİ düşünülmemelidir (173).

2.4.8.1. Lokal Tedaviler

Kriyoterapi prostat sınırlı hastalığı olanlarda donma çözülme döngüleri ile doku tahribatı yapan ablasyon duyarlı PK'de kullanılabilir bir yöntemdir. LN tutulumunu tedavi edemez (174). Kriyoterapi PK için birincil tedavi olabilir ancak en çok faydası başarısız bir RT sonrası yapılan kurtarma tedavisinde görülür (175).

Prostatın yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrasonu (HIFU) ile fokal lezyonlar veya tüm prostat ablasyonu gerçekleşir ve HIFU genellikle iyi tolere edilir ancak onkolojik etkinliği tam olarak kanıtlanmamıştır (176, 177).

Radikal Prostatektomi (RP); seminal veziküller de dahil olmak üzere mesane ve üretra arasındaki prostat dokusunun tamamının negatif cerrahi sınırlar elde edilebilecek şekilde çıkarılmasıdır. Mevcut risk durumu değerlendirilerek cerrahi işleme bilateral pelvik lenfadenektomi eklenebilir. RP'nin amacı, kontinansı ve mümkün olduğunca potansi korurken PK'nin ortadan kaldırılmasıdır (178). Sinir koruyucu RP lokalize PK'li çoğu erkekte güvenli bir şekilde uygulanabilir ve pelvik

pleksusun parasempatik sinir dallarını korurken erektil fonksiyonu koruyabilir (179). Klinik evre T2c veya T3 gibi yüksek bir ekstraprostatik yayılım riski veya ISUP grup 3 üzerinde olması sinir koruyucu için olağan bir kontrendikasyondur (180, 181).

Düşük riskli PK olgularda RP'yi Aİ'ye alternatif olarak sunma kararı yalnızca hastanın tercihinine, yan etki riskine ve klinik ilerleme olasılığına dayanmalıdır ve RP'de LND gerek yoktur. Küratif tedavi seçilmeden yapılan orta riskli hastalarda 10 yıllık kanser spesifik mortalite oranı %13 ve 15 yıllık kanser spesifik mortalite oranları %19.6 saptanmıştır (182). Yüksek riskli ve lokal ileri PK'inde üreter sfinkterine invaze olan fikse bir tümör olmaması kaydıyla genişletilmiş pelvik LND ile birlikte RP multimodal yaklaşım yerinde bir tedavi şeklidir (183).

Başarılı RP ameliyatından sonra serum PSA'sı saptanamaz hale gelmeli ve öyle kalmalıdır. Bu sağlanamazsa veya ameliyattan sonra pozitif sınırlar varsa, kurtarma RT (SRT) düşünülmelidir (184). RP sonrasında erkeklerin %5 ile %20 kadarında 4 ila 8 hafta içinde PSA 0.1 ng/mL üzerine çıkar ve tanımlanır düzeyde saptanmaya devam eder. Bu durum genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir. Yaklaşık %74'ünde PSA progresyonu devam eder ve bu durum artmış metastaz ve mortalite ile ilişkilidir. Ancak, kalıcı PSA'sı olan tüm hastalarda klinik nüks görülmez (185, 186).

RT mesane ve rektumun çevresindeki normal dokularda tahribat yapmadan malign dokuya etkili dozda radyasyon göndermektir. RT sonra PSA'nın yaklaşık 18 aylık düşüşe geçmesi beklenir. Tedavi başarısızlığı, genellikle RT öncesi PSA seviyesine göre 2 ng/ml veya daha fazla bir artış görülmesidir (187).

Tedavi ortalama 8 hafta ve haftada 5 gün olmak üzere 1.8 ila 2 Gy'lik 38 ila 45 fraksiyon şeklinde uygulanır. Genellikle 75 ila 78 Gy doz önerilmektedir. 81 Gy'den yüksek dozlar radyasyon sistiti ve proktit risklerini artırır (188). Görüntü Kılavuzluğunda RT (Image-Guided Radiation Therapy, IGRT) ve doz artırılmış yoğunluk ayarlı RT (Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT) eksternal RT (External Beam Radiation Therapy, EBRT) için altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu tür konformal teknikler, geç yan etkileri en aza indirmek için çevre dokulara maruziyeti önemli ölçüde artırmazken, prostat ve tümöre daha yüksek dozajların verilmesine izin verir (189).

Brakiterapi prostata implante edilen kalıcı radyoaktif kaynaklar kullanılarak düşük riskli ve uygun orta riskli hastalığı, 50 cm³'ten az prostat hacmi ve İPSS 12 altında olanlara uygulanır. 10 yılda %85'e varan relapsız sağkalım gösterilmiştir (190, 191).

RP sonrası saptanan ekstraprostatik yayılım ve pozitif cerrahi sınırlar, artmış nüks riski ile ilişkilidir. Postop PSA'sı saptanamayan patolojik evre T3, ISUP 4/5 gibi kombine yüksek riskli hastalarda postop stabilizasyon sonrası adjuvan EBRT veya PSA 0.5 ng/ml aşmadan önce erken kurtarma RT'si uygulanması önerilebilir (192, 193).

RT ile eş zamanlı ADT kullanılması orta ve yüksek riskli hastalıkta sağ kalımı iyileştirir. Hormon tedavisinin, DNA onarım mekanizlarını etkileyerek tümör radyosensitivitesini arttırdığı görülmektedir. Bu nedenle RT'ye başlamadan önce LHRH agonistleri veya benzeri ADT eklenmesi önerilmektedir (194).

PK'de uzun dönem ADT ve EBRT kombine tedavisi çoğunlukla lokal ileri hastalık mevcut veya lokalize yüksek riskli hastalarda tavsiye edilmektedir. LN tutulumu ve metastaz saptanmamış T3-T4 evreli hastalarda uzun süreli ADT ile kombine IMRT en az 2-3 yıllık iyi bir ortalama sağ kalım sağlar. Kombinasyon tedavi, EBRT veya ADT monoterapisinden üstündür (195, 196).

2.4.8.2. Lokal Tedavi Sonrası PSA Nüksünün Yönetimi

RP ve RT uygulanan bütün hastaların %27 ila %53'ünde PSA nüksü gerçekleşir (172). RP takiben biyokimyasal nüks art arda 0.2 ng/ml den fazla yükselen iki PSA değeri ile tanımlanır. Phoenix Consensus Konferansı PSA başarısızlığı tanımı RT sonrası serum konsantrasyonundan ilişkisiz şekilde, PSA en düşük değerinden 2 ng/ml veya daha yüksek miktarda bir PSA artışı olarak tanımlamıştır (197, 198).

RP veya primer RT sonrası PSA nüksü olan hastalarda sonraki PK'ye özgü mortalite açısından farklı risklere sahiptir. Biyokimyasal nüks gelişen hastaların uzak metastaz geliştirme riskinin ve PK'ye özgü genel mortalite riskinin arttığı gözlenmiştir. PSA ikiye katlanma zamanı 3 aydan az, T3b ya da daha ileri evre, GS 8-10 ve biyokimyasal nüks gelişme süresi 3 yıldan az olan erkekler metastaz geliştirme ve mortalite riski yüksek olan bir alt grubu temsil eder (199, 200).

RP veya RT sonrası biyokimyasal nüks, klinik metastazlardan ortalama 7-8 yıl önce görülür ve görüntüleme yöntemlerinin faydası düşük PSA'lı asemptomatik hastalarda zayıftır. PSMA PET/BT'nin özellikle 1 ng/mL altında PSA seviyeleri için, diğer görüntüleme modalitelerinden önemli ölçüde daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (201, 202). MP-MRI lokal nükslerin saptanmasında mükemmel sonuçlar göstermiştir. Biyopsi ve tedavi yönlendirmede kullanılabilir (203).

2.4.8.3. Metastatik Prostat Kanseri Tedavisi

Sağkalım ile ilişkilendirilmiş prognostik faktörler uzak organ metastazı olup olmaması, kemik metastazlarının sayısı ve yeri, ISUP derecesi, performans durumu, başlangıç PSA değeri ve alkalen fosfataz (ALP) düzeyi de dahil birkaç faktör önerilmiştir ancak tamamı üzerinde net bir ortak görüş yoktur (204).

ADT, uzun süredir kabul edilmiş standart tedavidir. Cerrahi kastrasyon ADT için uzun süre kullanılmıştır (205). Cerrahi kastrasyondan sonra testosteron ortalama düzeyinin 15 ng/dl altına indiği tedavi yanıtıyla yakın ilişkili olduğu görülmüştür ve bu nedenden dolayı 20 ng/dl sınırının klinik açıdan tedaviye daha iyi yanıt verdiği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda da baz alınan 20 ng/dl sınır değerinin 50 ng/dl baz alınan değere göre klinik olarak daha anlamlı sonuçlar verdiği saptanmıştır. Ancak hala bazı klinik çalışmalarda hedef değer olarak 50 ng/dl altı eşik değer olarak kullanılmaktadır (206, 207).

Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonistleri, hormonal tedavide cerrahi kastrasyon tedavisinin yerine geçmiştir çünkü bu ajanlar geri döndürülebilir özelliklere sahiptir ve orşiektominin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik rahatsızlık yoktur (208). Kullanımda olan LHRH agonistleri buserelin, goserelin, leuprolide, histrelin ve triptorelindir. Bu tedaviler subkutan enjeksiyon, implant intramuskuler enjeksiyon ve intranazal sprey (buserelin) yoluyla kullanılabilirler ve depo formları vardır. Genel olarak 3 ayda bir subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılır (209).

Abareliks ve degareliks metastatik PK tedavisi için ADT amacıyla geliştirilmiş LHRH antagonistleridir. LHRH reseptörlerine hızlı bir şekilde yarışarak bağlanırlar ve agonistlerde görülen alevlenme fenomeni olmaksızın LH, FSH ve testosteron seviyelerinde hızlı bir azalma sağlarlar (210).

2.4.8.4. Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri Tedavisi (KDPK)

KDPK tanımı standart ölçümlerde saptanan kastraste serum testosteronu düzeyinin 50 ng/dl altında veya 1.7 nmol/l altında saptanması ve ek olarak biyokimyasal progresyon yani PSA da 1 hafta arayla bakılan ardışık 3 total PSA düzeyinde en düşük değere göre %50'den fazla artış saptanması veya total PSA düzeyinin 2 ng/ml üzerinde olması veya radyolojik ilerleme yani kemik taramasında iki veya daha çok yeni kemik lezyonu saptanması veya saptanan bir yumuşak doku lezyonunda Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) kriterleri dahilinde progresyon olmasıdır (211).

Dosetaksel KDPK evresine gelmiş hastada ikincil hormonal tedaviler için uygun görülmemesi halinde kullanılacak standart tedavi dosetakseldir. Dosetaksel çalışmalarında haftada 3 kez 75 mg/m² dozunda docetaksel tedavisinin sağ kalımda olumlu etkisi görülmüştür (212).

Abirateron tümör hücreleri içindeki testosteron üretimini bloke edebilen bir CYP17 inhibitörüdür. Etki mekanizması 17 α hidroksilaz ve 17-20 liyaz enzimatik aktivitesini durdurarak etki eder. ACTH üzerinden gerçekleşen bu sıralı döngüde finalde dakortikosteron ve aldesteron seviyesi artar. Su tutulumu, hipertansiyon, hiponatremi gelişebilir. Abirateron tedavisi sonrası ortaya çıkan bu durumu en az düzeye indirmek için prednizolon ile kombine kullanım önerilir. Visseral metastazı olan hastaların olmadığı performans durumu iyi asemptomatik veya hafif semptomatik hastaların olduğu bir Abirateron çalışmasında olumlu bir progresyonsuz sağkalım saptanmıştır (213, 214). Abirateron 75 yaş üzeri popülasyonda da aynı düzeyde etkinliğe sahip bulunmuştur ve grade 1-2 hepatotoksik yan etkiler ve minerokortikoid kullanımına bağlı yan etkiler görülmüştür (215).

Enzalutamid DHT'nin hem hücre yüzeyi androjen reseptör bağlanmasına ve hücre içi iletişim işlevlerine müdahale ederek çalışır (216). Enzalutamid tedavisi visseral metastaz olan veya olmayan, 75 yaş üstü de olmak üzere geniş hasta popülasyonunda aynı oranda etkili olduğu ve iyi tolere edildiği görülmüştür. Klinik olarak en yaygın yan etkiler yorgunluk ve hipertansiyondur ancak iskemik kardiyak hastalıklarda da bir miktar artış görülmüştür (217). Apalutamid metastatik olmayan kastrasyon dirençli PK ve metastatik kastrasyon duyarlı PK tedavisinde kullanılan bir androjen

sinyal inhibitörüdür (218). Darolutamid sentetik bir AR antagonistidir. Metastatik olmayan KDPK tedavisinde kullanımı mevcuttur (219).

Kabazitaksel dosetaksele dirençli kanserlerde aktiviteye sahip bir taksandır. Dosetaksel bazlı kemoterapiden sonra veya kemoterapi sırasında progresyon gösteren metastatik KDPK'li hastalarda yapılan çalışmada progresyonsuz sağkalımın ve PSA yanıtının olumlu olduğu görülmüştür (220).

Sipuleucel T aşısı grubunda bir tedavidir ve hastanın periferik kanından lökositler toplanarak hücre kültüründe PK hücreleri ve GM-CSF ile temas ettirmek yoluyla T hücrelerine tümörle savaşıma yeteneği kazandırılır hastaya geri verilir bu aşamada PK hücrelerini bulması için prostatik asit fosfataz ile işaretlenir. Sipuleucel-T'nin asemptomatik veya minimal semptomatik metastatik KDPK hastalarda yapılan çalışmalarında sağkalım yararı gösterilmiştir. Sipuleucel-T, Avrupa'da mevcut değildir (221).

Radium 223 etkinliği özellikle kemik dokusu üzerinedir ve LN, yumuşak dokular ve organ metastazlarında etkisizdir. Anlamlı organ tutulumu olmayan ve kemik metastazı olan hastalarda kullanımı uygundur (222).

Poliadenosin difosfat-riboz polimerazlar (PARP) hücrelerdeki DNA hasarını onarmaya yardımcı olan bir enzim türüdür. Olaparib ve rucaparib gibi PARP inhibitörleri, kanser hücrelerinin apoptozu kolaylaştıran DNA hasarını onarmasını önler (223). Germline mutasyonları olan erkeklerde özellikle etkilidir. Her iki PARP inhibitörü çalışmalarda radyosensitiviteyi arttırmıştır (224).

Ga 68 PSMA PET/BT ile işaretleme sonrası lutesyum-177 veya itriyum-90 veya aktinyum-225 yayan izotoplarla terapötik radyofarmasötikler kullanılabilir (225). En etkin veriler mevcut PSMA terapötik radyofarmasötiği Lu-PSMA-617'dir. İlk hasta 2014'te tedavi edilmiştir. Lutesyum tedavilerinde yapılan çalışmalar hastaların daha önce çoklu tedavi öyküsü olmasına rağmen tedavi yanıtı ve yan etki profili umut vericidir. Düşük toksik etkilerle birlikte yüksek yanıt oranları bildirilmektedir. Bu son derece zor hasta grubunda progresyonsuz ve genel sağ kalımı yaklaşık 4 veya 5 ay uzattığı bulunmuştur (226).

2.4.8.5. Kemik Metastazlarına Yönelik Tedavi

Zoledronik asit bir bifosnattır ve iskelet patolojileri açısından metastatik KDPK vakalarında değerlendirilmiştir alınan sonuçlarda 4 mg dozda 3 haftada bir tedavide 24 aylık takipte iskelet ilişkili olay ve patolojik kırıkları azaltmıştır (227). Denosumab osteoklast formasyonunda rol oynayan RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand)'a karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikorudur. KDPK'de yapılan denosumab çalışmalarında kemik metastazsız sağkalım artışı ile ilişkilendirilmiştir (228). Bu ilaçların potansiyel toksisitesi çene osteonekrozu ve hipokalsemi daima akılda tutulmalıdır. Travma öyküsü, diş ameliyatı veya diş enfeksiyonu gibi çeşitli risk faktörleri çene nekrozu riskini artırdığından, tedaviye başlamadan önce hastalar diş muayenesinden geçmelidir. Denosumab ve zoledronik asit için şiddetli hipokalsemi riski sırasıyla %8 ve %5'tir. Hiperkalsemi gösterilmediği sürece tüm hastalarda günlük 500 mg ve üzeri kalsiyum ve 400 IU ve üzeri vitamin D replasmanı önerilir (229).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Planladığımız bu retrospektif çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesine Ocak 2010-Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran PSA değeri normal sınırlardayken PK tanısı alan 119 hasta dahil edilmiştir.

Hastalara ait anamnez notları, laboratuvar değerleri, tıbbi görüntüleme kayıtları, patoloji raporlarına hastane otomasyon sisteminde kayıtlı veriler aracılığıyla erişim sağlanmıştır.

Taranılan hastalar içinden; istenilen verileri tam olan, 18 yaş ve üzeri, tanı zamanı PSA değeri, görüntüleme sonuçları, patoloji sonuçları, anamnez bilgilerine ulaşılabilen, en az 3 ay takibi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Taranılan hastalar içinden; 18 yaş altı, tanı zamanı PSA değeri, görüntüleme sonuçları, patoloji sonuçları, anamnez bilgilerine ulaşılamayan, 3 aydan az takibi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların yaşadığı il, medeni durumu, tanı anındaki yaşı, eşlik eden hastalıkları, anamnez notlarına kaydedilmiş başvuru şikayeti ve DRM bulguları, tanı anı PSA değeri, yapılan görüntülemeler, görüntülemelerde saptanan bulgular, histopatolojik tanı yöntemi, patolojik veriler, risk grupları, PSA seyri kaydedilmiştir.

Çalışmamızda PSA değeri Roche İnfinitiy Server® cihazı Modular Analytics E170 Cobas 601, Cobas 602 analizörleri kullanılarak çalışılmıştır ve normal değer aralığı 0 - 4.4 ng/ml'dir. PSA progresyonu RP sonrası biyokimyasal nüks ardarda 0,2 ng/ml'den daha fazla yükselen iki PSA değeri, RT sonrası serum düzeyinden ilişkisiz PSA'nın en düşük değerinden 2 ng/ml veya daha yüksek herhangi PSA artışı diğer takipli hastalarda PSA ikiye katlanma zamanı ve tanı değerinin üzerine çıkması olarak değerlendirilmiştir.

Tanı zamanında hastalık yayılımı ve metastaz taraması için yapılan görüntülemeler, görüntülemelerin birlikteliği ve yapılan görüntülemelerde saptanan bulgular kaydedilmiştir. Abdomen USG, abdomen BT, prostat spesifik MP-MRI, Ga 68 PSMA PET/BT ve kemik sintigrafisi bulguları kaydedilmiştir. Kemik sintigrafisi için kemik metastazı düşündürecek osteoplastik tutulum, BT için PK için şüpheli prostat

patolojisi varlığı, seminal vezikül invazyonu, LN tutulumu, ekstraprostatik yayılım ve uzak metastaz varlığı kaydedilmiştir. MRI için periferik ve transizyonel zone tutulumları ve PIRADS skorları, LN tutulumu, seminal vezikül invazyonu, ekstraprostatik yayılım ve uzak metastaz varlığı kaydedilmiştir. Ga 68 PSMA PET/BT de PSMA tutulum yerleri ve uzak metastaz varlığı kaydedilmiştir.

DRM bulguları değerlendirilirken PK için şüpheli bulgu var veya yok şeklinde değerlendirilip kaydedilmiştir. Hastaların tanı aldığı ilk histopatolojik tanı yöntemi TRİB, TUR-P, AP, RP ve RSP olarak kaydedilmiştir. Histopatolojik veriler değerlendirilirken Gleason skorlaması ve ISUP klasifiyasyonlarına göre yapılmıştır. Hastalık lokalizasyonu ve risk grubu değerlendirilmesi D'Amico risk sınıflamasına göre yapılmıştır. TNM evrelemesi AJCC PK Klinik ve Patolojik TNM Sınıflandırmasına göre yapılmıştır. Metastaz grupları değerlendirilirken TNM evrelemesine uygun olarak bölgesel olmayan LN yayılımı, kemik metastazı ve kemik olsun veya olmasın diğer bölgeler olarak kaydedilmiştir. Takibi esnasında PSMA PET/BT görüntüleme yöntemi yapılan hastaların bu yöntemin takibin hangi ay aralığında yapıldığı kaydedilmiştir.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS (version 21.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. İstatistiksel analizlerde sıklık dağılımları ve ortanca (minimum-maksimum) değerleri hesaplandı, kategorik değişkenler arası farklar için Ki-kare Testi, Fisher Exact Testi kullanıldı. İki yöntem arasındaki uyumluluğu ölçmek için Kappa testi uygulandı. Ortancalar arası farklılıklar için bağımsız iki grup için Mann-Whitney U Testi, bağımlı gruplar için Wilcoxon Testi kullanıldı. P değeri için 0,05'ten küçük değerler anlamlı kabul edildi.

3.3. Akademik ve Etik Kurul Araştırma İzni

Çalışma öncesinde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.03.2022 tarih, B.30.2.ODM.0.20.08/191-801 sayı ve OMÜ KA EK 2022/132 karar no'lu yazısı ile onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 65.8, ortancası 66 yıl (min:43,0-maks:87,0) olarak saptandı. Hastaların %88,2'si (105) evli ve en çok yaşadıkları yer %69.7 (83) oranı ile Samsun, ikinci sırada %9.2 (11) ile Ordu, üçüncü sırada %8.4 (10) ile Sinop, dördüncü sırada %3.4 (4) ile Giresun ili idi. Hastaların %9.2'si (11) diğer illerden başvurmuştu.

Hastalar en çok %81,5 (97) oranında AÜSS ile başvurmuştu. İkinci sırada %11.8 (14) oranında kontrol amacıyla şikayetsiz başvuru, üçüncü sırada %4.2 (5) oranında hematüri nedeni, %1.7 (2) oranında hemospermi, %0.8 (1) oranında infertilite tarama amacı ile başvuru mevcuttu.

PK için tanı anında total PSA ortalaması 2,59 mg/dl (SS:1,16), ortancası 2,74 mg/dl (min:0,23-maks:4,4 mg/dl) (IQR:1,95) saptanmıştır. Hastalarımızın PSA aralıklarına göre sayısal ve oransal dağılımı Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Hastaların PSA aralığına göre dağılımı

PSA Aralığı (ng/ml)	n(119)	%
0,5 ve altı	5	4,2
0,5-1,5	22	18,5
1,6-2,5	23	19,3
2,6-3,5	39	32,8
3,6-4,4	30	25,2
n: hasta sayısı		

Hastaların %97,5'inde (116) eşlik eden bir hastalık mevcuttu. En sık eşlik eden hastalık %43.1 (50) ile hipertansiyondur. İkinci sırada ve üçüncü sırada eşlik eden hastalıklar sırasıyla %14.7 (17) ve %13.8 (16) ile diyabet ve koroner arter hastalığıdır. Mesane kanseri sıklığı %6 (7) saptanmıştır ve en sık eşlik eden malignite olmuştur. Hastaların %5.2'sinde (6) KOAH, %3.4'ünde (4) BPH eşlik eden hastalık olmuştur ve %13.4'ünde (16) diğer hastalıklar eşlik etmiştir.

Tanıda hastaların %43.6'sında (92) MRI, %36'sında (76) Kemik Sintigrafisi, %10.4'ünde (22) BT, %6.6'sında (14) Ga 68 PSMA PET/BT ve %1.4'ünde (3) USG görüntüleme yöntemi olarak kullanılmıştır. Kombinasyon görüntülemelerde en sık tercih edilen 49 hasta ile MR+Kemik sintigrafisi olmuştur. 10 hastada BT+Kemik

sintigrafisi, 4 hastada MRI+Ga 68 PSMA PET/BT, 2 hastada BT+MRI+Kemik sintigrafisi tercih edilmiştir.

BT ile görüntüleme yapılmış 22 hastadan %13.6'sında (3) şüpheli prostat patolojisi, %9.1'inde (2) bölgesel LN tutulumu, %9.1'inde (2) ekstraprostatik yayılım, %4.5'inde (1) seminal vezikül invazyonu saptanmıştır. BT ile yapılan görüntülemelerin %4,5'inde (1) metastaz saptanmıştır. MRI ile görüntüleme yapılan 92 hastanın %6.5'inde (6) seminal vezikül invazyonu, %7.6'sında (7) bölgesel LN tutulumu, %7.6'sında (7) ekstraprostatik yayılım saptanmıştır. MRI tercih edilen 92 hastanın 17'sinde patoloji bulunan zone verisine ulaşılamamıştır ya da tutulan zon saptanamamıştır. Kalan 75 hastada en çok tutulan zone %38,4 (33) ile periferik zone olmuştur. Tek başına transizyonel zone tutulumu %2.3 (2) ve her iki zone da tutulum %46.5 (40) oranında saptanmıştır. Ga 68 PSMA PET/BT ile 14 hastaya tanı zamanı görüntüleme yapılmıştır ve hastaların %14.2 (2)'sinde metastaz saptanmıştır.

PSMA PET/BT tutulumunda saptanan bulgular BT ile karşılaştırıldığında uyumsuz saptandı ($\kappa=-0,168$, $p=0,058$). PSMA PET/BT'de tutulum saptanan hastalar ile BT'de bulgu saptanan hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı ($\chi^2=2,343$, $p=0,126$). PSMA PET/BT'de tutulumunda saptanan bulgular MRI ile karşılaştırıldığında uyumsuz saptandı ($\kappa=0,028$, $p=0,424$). PSMA PET/BT'de tutulum saptanan hastalar ile MRI da bulgu saptanan hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı ($\chi^2=0,211$, $p=0,424$). PSMA PET/BT tutulumunda saptanan bulgular KS ile karşılaştırıldığında uyumsuz saptandı ($\kappa=0,002$, $p=0,972$). PSMA PET/BT'de tutulum saptanan hastalar ile KS'de bulgu saptanan hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı ($\chi^2=0,001$, $p=0,972$).

MRI görüntüemede periferik ve transizyonel zone tutulumu olan hastaların tanı GS ortalaması 6.4 ± 0.8 , ortancası 6, cerrahi tedavi alanların GS ortalaması 6.8 ± 0.7 , ortancası 7 saptanmıştır. Periferik ve transizyonel zone tutulumu olan hastaların GS ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,928/p=0,984$). İlgili veriler tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Periferik ve transizyonel zonların tanı anı ve cerrahi sonrası GS ile ilgili veriler

Değer	Periferik Zone	Transizyonel Zone	P Değeri
	Ort±SD/Ortanca (Min-Maks)	Ort±SD/Ortanca (Min-Maks)	
Tanı GS	6,4±0,8/6 (4-9)	6,4±0,7/ 6 (6-9)	0,928/0,093
Cerrahi GS	6,8±0,7/ 7 (6-9)	6,8±0,9 /7 (6-9)	0,984/0,023

GS: Gleason Skoru, SD: Standart Sapma, Ort:Ortalama Değer Min:Minimum Değer, Maks:Maksimum Değer

MRI, KS, BT ile yapılan görüntülemelerde GS ortancası 6, Ga 68 PSMA PET/BT ile yapılan görüntülemelerin GS ortancası 7 bulunmuştur. Görüntülemelerin ortancaları, minimum ve maksimum değerleri ile ilgili bilgiler Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Tanı zamanı yapılan görüntülemelerin GS ile ilgili veriler

Görüntüleme Yöntemi	Gleason Skoru Ortanca	Gleason Skoru Min-Maks
PSMAPET/BT	7	6-9
BT	6	6-9
KS	6	4-9
MRI	6	4-9

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme, KS: Kemik Sintigrafisi, BT: Bilgisayarlı Tomografi
PSMA PET/BT: Prostat Spesifik Membran Antijen Pozitron Emisyon Tomografisi, USG: Ultrasonografi

Hastaların %48.7 (58)'si TRİB, %44.5 (53) TUR-P ile patolojik tanı almıştır. Hastaların başvuru nedeni ve histopatolojik tanı yöntemi ile ilgili bilgiler Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Başvuru nedeni ve histopatolojik tanı yöntemi

Başvuru Nedeni		Tanı Yöntemi					Toplam
		TRİB	TUR-P	AP	RSP	RP	
AÜSS	n	43	49	2	2	1	97
	% Satır	44,3	50,5	2,1	2,1	1,0	100
	% Sütun	74,1	92,5	100	40,0	100	81,5
Hematüri	n	2	2	0	1	0	5
	% Satır	40,0	40,0	0	20,0	0	100
	% Sütun	3,4	3,8	0	20,0	0	4,2
Rutin Kontrol	n	10	2	0	2	0	14
	% Satır	71,4	14,3	0	14,3	0	100
	% Sütun	17,2	3,8	0	40,0	0	11,8
Hemospermi	n	2	0	0	0	0	2
	% Satır	100	0	0	0	0	100
	% Sütun	3,4	0	0	0	0	1,7
İnfertilite Tarama	n	1	0	0	0	0	1
	% Satır	100	0	0	0	0	100
	% Sütun	1,7	0	0	0	0	0,8
Toplam	n	58	53	2	5	1	119
	% Satır	48,7	44,5	1,7	4,2	0,8	100

TRİB: Trans Rektal İğne Biyopsisi, TUR-P:Transüretral Rezeksiyon Prostatektomi, AP: Açık Prostatektomi
RSP: Radikal Sistoprotektomi, RP: Radikal Prostatektomi, AÜSS:Alt Üriner Sistem Semptomu, n:hasta sayısı

TRİB ile tanı alan 25 hastaya, TUR-P ile tanı alan 13 hastaya cerrahi tedavi uygulanmıştır. TRİB ve TUR-P ile tanı alanlar arasında GS açısından anlamlı fark bulunamadı ($p=0,882/p=0,770$). Bu tanı yöntemlerine göre PSA değeri ortancası, minimum ve maksimum değerleri, tanı zamanı ve cerrahi sonrası GS, ISUP dereceleri ile ilgili bilgiler Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. TRİB ve TUR ile tanı alan hastaların PSA, ISUP, GS ile ilgili istatistiksel verileri

Değer	TRİB Yapılan Hastalar	TUR-P Yapılan Hastalar	P / Z Değeri
	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min- Maks)	
PSA	3,05 (0,90-4,20)	2,10 (0,30-4,40)	<0,001/4,430
Tanı ISUP Derece	1 (1-5)	1 (1-5)	0,201 /-1,279
Cerrahi ISUP Derece	2 (1-3)	1 (1-5)	0,270 /-1,103
Tanı GS	6 (4-9)	6 (6-9)	0,882 /-0,149
Cerrahi GS	7 (6-9)	7 (6-7)	0,770 / 0,713
TRİB: Trans Rektal İğne Biyopsisi, TUR-P:Transüretral Rezeksiyon Prostatektomi, Min: Minimum,Maks:Maksimum, GS:Gleason Skoru, ISUP:Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu, PSA:Prostat Spesifik Antijen			

Tanıda en düşük GS sahip (2+2/4) bir hastanın tanıda total PSA değeri 4,0 ng/ml, en yüksek GS (5+4-4+5/9) olan 5 hastanın tanıda total PSA değeri ortancası 2,88 (min:1,31-maks:3,8) ng/ml saptanmıştır. Ancak hastaların tanı anında hesaplanan GS ile PSA değerleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı ($r=0,203$, $p=0,029$).

Hastalardan %99.2'sinde (118) histolojik alt tip olarak prostatik adenokarsinom, %0.8'inde (1) küçük hücreli karsinom saptanmıştır. Hastaların %33,1'i (39) düşük risk, %24,6'sı (29) orta risk, %42,4'ü (50) yüksek risk grubunda yer almaktadır. Hastaların %89.1'i (106) lokalize hastalık, %4.2'si (5) lokal ileri hastalık, %6.7'si (8) metastatik hastalık grubundadır. Hastaların risk grubu, hastalık yayılım durumu, histolojik alt tipi ilgili sayısal veriler Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Risk grubu, hastalık yayılımı ve histolojik alt tip

Hastalık Özellik		n	%
Risk Grubu	Düşük Risk	39	33,1
	Orta Risk	29	24,6
	Yüksek Risk	50	42,4
	Toplam	118	100,0
Hastalık Yayılımı	Lokal Hastalık	106	89,1
	Lokal İleri Hastalık	5	4,2
	Metastatik Hastalık	8	6,7
	Toplam	119	100
Histolojik Alt Tip	Prostatik Adenokarsinom	118	99,2
	Küçük Hücreli Karsinom	1	0,8
	Toplam	119	100
n:Hasta sayısı			

Tanı alan hastaların %38,3'ü (46) T2aN0M0, %28,3'ü (34) T2cN0M0, %11,7'si (14) T1aN0M0, %5'i (6) T1bN0M0 TNM evrelerine sahiptir. TRİB ile tanı alanlarda en çok görülen TNM evresi %50 (29) oranı ile T2aN0M0, TUR ile tanı alanlarda ise %34 (28) oranı ile T2cN0M0 olduğu saptanmıştır. Tablo 13'de hastaların TNM evrelerinin genel ve histopatolojik yöntemle göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 13. Hastaların TNM evreleri ve histopatolojik yöntemle göre dağılımı

TNM Evrelemesi	TRİB ile tanı alanlar		TUR-P ile tanı alanlar		Tüm Hastalar	
	n	%	n	%	n	%
T2aNoMo	29	50	16	30,2	46	38,7
T2cNoMo	16	27,5	18	34	34	28,6
T1aNoMo	1	1,7	8	15,1	14	11,8
T1bNoMo	0	0	6	11,3	6	5,0
T1cNoMo	4	7	0	0	5	4,2
T2aN1Mo	3	5	1	1,9	4	3,4
T2aNoM1b	2	3,4	0	0	3	2,5
T1aNoM1c	0	0	1	1,9	1	0,8
T2bNoM1b	1	1,7	0	0	1	0,8
T2bN1M1b	1	1,7	0	0	1	0,8
T2cN1Mo	0	0	1	1,9	1	0,8
T3aN1Mo	0	0	1	1,9	1	0,8
T3bN1M1c	1	1,7	0	0	1	0,8
T4N1M1c	0	0	1	1,9	1	0,8
Toplam	58	100	53	100	119	100,0
TNM: Tümör-Lenf Nodu-Metastaz, TRİB:Trans Rektal İğne Biyopsisi, TUR-P:TransüretralRezeksiyon Prostatektomi n:Hasta sayısı						

Hastaların başvuru anında %33,6'sında (40) DRM bulgusu mevcuttu. DRM bulgusu olmayan 79 hastanın %49,4'ü (39) yüksek risk grubunda, DRM bulgusu olan adenokarsinom tanılı 39 hastanın %28,2'si (11) yüksek risk grubunda hastalardı. DRM bulgusu olanlar ile olmayanlar arasında risk grubu frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,026$). DRM ve risk grubu ile ilgili sayısal veriler Tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 14. DRM bulgusu ve risk grubu dağılımları

DRM Bulgusu		Risk Grubu			P/ Ki-Kare Değeri
		Düşük	Orta	Yüksek	
Yok	n	26	14	39	0,026 / 7,331
	% Satır	32,9	17,7	49,4	
	% Sütun	66,7	48,3	78,0	
Var	n	13	15	11	
	% Satır	33,3	38,5	28,2	
	% Sütun	33,3	51,7	22,0	
Toplam	n	39	29	50	
	% Satır	33,1	24,6	42,4	

DRM: Digital Rektal Muayene, n:Hasta sayısı

35 hastaya RP, 6 hastaya RSP uygulanmıştır. Cerrahi tedavi uygulanan 41 hastanın GS ve ISUP grupları dağılımı ile ilgili sayısal veriler Tablo 15de verilmiştir.

Tablo 15. Cerrahi tedavi uygulanan hastaların GS ve ISUP grade dağılımları

Histopatolojik Derece		n(41)	%
Gleason Skoru	6	15	36,5
	7	25	60,9
	9	1	2,4
ISUP Derecesi	1	15	36,5
	2	19	46,3
	3	6	14,6
	5	1	2,4

n:Hasta sayısı, ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu

35 hastaya RP uygulanmış olup cerrahi öncesi patoloji örneklerinde GS ortalaması 6.2 ortancası 6, ISUP ortancası 1 olarak saptanmıştır. Yapılan cerrahi işlemin patoloji sonucu değerlendirildiğinde GS ortalaması 6.5 ortancası 7, ISUP ortancası 2 olarak saptanmıştır. ISUP grupları cerrahi sonrasında anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,033$) ve GS cerrahi sonrasında daha yüksek bulunmuş ancak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,096$). RP yapılan hastalarla ilgili bilgiler Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. RP uygulanan hastaların tanı zamanı GS, ISUP dereceleri ile cerrahi sonrası GS ve ISUP derecesi kıyaslaması

Değer	Ortanca	Minimum	Maksimum	P / Z Değeri
Tanı ISUP	1,0	1,0	4,0	0,033 /-2,129
Cerrahi ISUP	2,0	1,0	5,0	
Tanı GS	6,0	4,0	8,0	0,096 /-1,667
Cerrahi GS	7,0	6,0	7,0	

GS: Gleason Skoru, ISUP:Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu

Metastaz görülen 8 hastanın total PSA değerleri ortalaması 2.2 ng/ml, ortancası 2,28 ng/ml (min:0,7-maks:3,5 ng/ml) (IQR:1,35) saptanmıştır. Metastaz saptanan 8 hastadan 5'inde kemik metastazı mevcuttu, 3'ünde kemik olsun veya olmasın diğer bölgelerde metastaz mevcuttu. Metastaz saptanan hastaların 1 tanesi Küçük Hücreli Karsinom tanısı almıştı.

KS mevcut 76 hastanın %9,2'sinde (7) kemik metastazı saptanmıştır. MRI mevcut 92 hastanın %6.5'inde (6) metastaz saptanmıştır. Metastaz saptanan hastaların görüntüleme birlikteliği değerlendirildiğinde ise 2 hastaya MRI+Ga 68 PSMA PET/BT+Kemik Sintigrafisi, 2 hastaya MRI+Kemik Sintigrafisi, 1 hastaya BT+MRI+Kemik Sintigrafisi ile görüntüleme yapılmıştı.

PI-RADS 3 ve üzeri skora sahip 62 hasta mevcut olup bu hastaların 22'sinde cerrahi tedavi metodu seçilmiştir. Hastaların genel GS ortalaması 6.49 ortancası 6 saptanmıştır. Cerrahi uygulanan hastaların GS ortalaması 6.8 ortancası 7 saptanmıştır. Hastaların %4.8'inde (3) metastaz mevcuttur. Bu hastalar ile ilgili bilgiler Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. PIRADS 3 ve üzeri hastaların tanı zamanı ve cerrahi uygulananların cerrahi sonrası ISUP derecesi ve GS ile ilgili veriler

Değer	Ortanca	Minimum	Maksimum
Tanı ISUP Derece	1,0	1,0	5,0
Cerrahi ISUP Derece	2,0	1,0	5,0
Tanı GS	6,0	4,0	9,0
Cerrahi GS	7,0	6,0	9,0

GS: Gleason Skoru, ISUP:Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu

DRM bulgusu olmayan 79 hastanın %3,8'inde (3), DRM bulgusu olan 40 hastanın %12.5'inde (5) metastaz saptandı. DRM bulgusu olanlar ile olmayanlar arasında metastaz saptanma frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($\chi^2=1,969$, $p=0,161$). DRM bulguları ve metastaz durumu ile ilgili bilgiler Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. DRM bulgusu ve metastaz dağılımı ile ilgili veriler

Metastaz Durumu		DRM Patoloji Yok	DRM Patoloji Var	Toplam	P/ Ki-Kare Değeri
Metastaz Saptanmayan	n	76	35	111	p=0,161/ x2=1,969
	% Satır	68,5	31,5	100	
	% Sütun	96,2	87,5	93,3	
Metastaz Saptanan	n	3	5	8	
	% Satır	37,5	62,5	100	
	% Sütun	3,8	12,5	6,7	
Toplam	n	79	40	119	
	% Satır	66,4	33,6	100	

DRM: Digital Rektal Muayene, n: Hasta sayısı

Metastaz saptanmayan hastaların total PSA ortalaması 2,61 ng/ml, GS ortancası 6 olarak saptanmıştır. MRI'da periferik zone tutulumu olanların PI-RADS ortancası 4, transizyonel zone ortancası 3 saptanmıştır. Periferik zon ile transizyonel zon PI-RADS ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Metastaz saptanan 8 hastanın her iki zon için PI-RADS ortalaması 5, ISUP ortancalarının 5 olduğu görülmüştür. Metastaz olan ve olmayan hastalarda GS ($p<0,001$), PSA ($p=0,236$), PİRADS transizyonel ve periferik zon ($p=0,08/p=0,03$) değerleri arasında anlamlı fark sadece PSA da saptanmamıştır. Diğerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Metastaz saptanan ve saptanmayan hastaların bilgileri Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19. Metastaz saptanan ve saptanmayan hastaların PSA, tanı zamanı ISUP derecesi, periferik ve transizyonel zone PI-RADS skorları verileri

Değer	Metastaz olmayan hastalar	Metastaz olan hastalar	P / Z Değeri
	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min- Maks)	
PSA	2,83 (0,23-4,40)	2,28 (0,70-3,50)	0,236 /-1,184
Tanı ISUP Derece	1 (1-5)	5 (2-5)	<0,001/-3,755
PI-RADS Transizyonel	3 (1-5)	5 (5-5)	0,008/-2,661
PI-RADS Periferik	4 (2-5)	5 (5-5)	0,003/-2,925

PSA: Prostat Spesifik Antijen PI-RADS: Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi, Min:Minimum, Maks:Maksimum, ISUP:Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu

Hastaların %11.8 (14)'ünde aktif izlem veya tedavi sürecinde PSA progresyonu saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

PSA testi 1986 yılında PK vakalarının erken saptanmasında ucuz ve etkili bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (2). PK açısından 4,0 ng/ml üzerinde değer anlamlı olarak kabul görsede PK tanılı hastaların %20'ye yakınında PSA düzeyi 4,0 ng/ml değerinin altındadır (6). PSA değeri normal aralıkta olan hastalarda; klinik ve demografik özellikleri, görüntüleme yöntemleri, tanı anındaki klinik semptom, patolojik yöntem ve sonuçlarının değerlendirilerek PSA düzeyi yüksek olan hastalara göre teşhis, takip ve tedavisinde farklılıkların vurgulanması amaçlanmıştır.

Hasta grubumuzda hastaların yaş ortalaması 65.8 yıl ve ortancası 66 yıl saptanmıştır. İzumi ve ark. (230) tarafından yapılan çalışmada PSA değeri 3.5 ng/ml altında olan PK hastalarında ortalama yaş 65 yıl saptanmıştır ve sonuçlarımızla benzerdir.

Çalışmamızda hastaların %97,5'inde eşlik eden bir hastalık mevcuttu. En sık eşlik eden hastalık %43.1 ile hipertansiyondur. İkinci sırada en sık eşlik eden hastalık %14.7 ile diyabettir. Aynı zamanda toplumumuzda hipertansiyon ve diyabet sıklığı önemli derecede fazladır. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans çalışması (TURDEP-II) sonuçlarına göre ile diyabet prevalansı %16.5 ve hipertansiyon %31.4'tür (231). Navin ark. (232) tarafından yapılan Afrikan-Amerikan ve beyaz ırktan hastaların incelendiği bir çalışmada hipertansiyon ve diyabet sıklığı yüksek saptanmıştır. Martin ve ark. (233) tarafından yapılan Nord Trøndelag Sağlık Çalışması-2 (HUNT-2)'de ve Wallner ve ark. (234) tarafından yapılan çalışma sonucunda hipertansiyon PK insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir. Hastalarımızın diyabet ve hipertansiyon sıklığı toplumumuzdaki sıklığına benzer oranlarda olsada çalışmamızın sonucu diyabet ve hipertansiyon sıklığının yüksek saptanması nedeniyle Navin ve ark. çalışması ile benzerdir. Hasta grubumuzda hipertansiyon sıklığının yüksek olması sebebiyle PK ve hipertansiyon arasında etyolojik risk faktörü ilişkisinin diğer çalışmalarla uyumlu olarak kurulabileceğini düşündürmüştür ancak ülkemizde bu konuda daha detaylı ve uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Hasta grubumuzda mesane kanseri eşlik eden hastalıklar arasında %6 orana sahiptir ve en sık eşlik eden malignite olmuştur. Thomas Y. Chun (235) tarafından mesane kanseri ve PK tanılı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada PK hastalarda mesane

kanseri oranı beklenenden 18 kat ve mesane kanserli hastalarda PK oranı beklenenden 19 kat daha yüksek saptanmıştır. Thomas Y. Chun'un çalışması sonuçlarımızı desteklemektedir. Hasta grubumuzda da PK ve mesane kanseri arasındaki ilişkinin kurulabileceğini düşündürmektedir.

Değerlendirdiğimiz popülasyonda hastalar en çok %81,5 oranında AÜSS ile başvurmuştu. Hastaların %1,7'si hemospermi nedeniyle ile başvurmuştu. AÜSS ile başvurunun yüksek olması nedeniyle hedef PSA aralığımızda da AÜSS ile PK'nin ilişkili olduğunu düşünüyoruz. HUNT-2 çalışmasında orta düzeyde AÜSS bildiren erkeklerin hiçbir semptom bildirmeyenlere göre PK riskinin iki katı olduğu saptanmıştır. AÜSS şiddeti ile lokalize ve ilerlemiş PK riski arasındaki ilişki incelenmiş olup ve pozitif ilişkinin lokalize hastalıkla sınırlı olduğunu bulunmuştur. Masuda ve ark. (236) tarafından yapılan bir çalışmada hafif AÜSS olması PSA 4.0 ng/mL ve üzerinde olan erkeklerde biyopside PK riski ile anlamlı olarak ilişkiliydi ancak PSA 4.0 ng/mL altında olanlarda değildi. PSA 4.0 ng/mL altında olanlarda bu ilişkinin kurulamamış olmasının hasta sayısının az olması (98) ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmuştur. Masuda ve ark. çalışmasının aksine bizim çalışmamızda daha fazla hasta bu grupta mevcuttu (119) ve PSA hedefimizde AÜSS ve PK arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Hastalarımızın çoğunluğunda lokalize PK saptanmış olması ve AÜSS ile başvuru oranları göz önüne alındığında HUNT-2 çalışması sonuçlarımızla uyuşmaktadır. Han ve ark. (237) tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %1.1'inde hemospermi şikayeti mevcuttu. Bizim çalışmamızda da hemospermi şikayeti ile benzer oranlarda başvuru mevcuttu.

Çalışmamızda PK için tanı anında PSA ortalaması 2,59 ng/ml (SS:1,16), ortancası 2,74 ng/ml (min:0,23-maks:4,4) (IQR:1,95) saptanmıştır. Hastalarımızın %32.8'i 2.6-3.5 ng/ml arasında, %58'inin PSA değeri 2.5 ile 4.4 ng/ml arasındadır. Literatürdeki benzer PSA aralığında yapılan diğer çalışmalara bakıldığında PSA ortalamamız ve PSA aralığına göre oransal dağılım açısından bu çalışmalarda sonuçlarımızla benzerdir (230, 238, 239). Sonuçlarımıza göre mevcut verilerle normal sınırlar içinde değerlendirilsede şikayetsiz ve bulgu olmaksızın sessiz seyreden hastalarda taramada biyopsi için PSA üst sınırının 2.5 ng/ml olması PK'li vakaların daha erken saptanmasında yararlı olacağını düşündürmektedir.

Hedef popülasyonumuzda hastaların %21.8'i T1 evresinde, %75,6'sı T2 evresindedir. Thompson ve ark. (238) tarafından yapılan çalışmada hastaların tamamı T1 evre saptanmıştır. İzumi ve ark. (230) tarafından yapılan çalışmada PSA düzeyi 3.5 ng/ml altında olan hastaların %23'ü ve 3.5 ile 4 ng/ml aralığında olanların %100'ü evre T1 saptanmıştır. PSA düzeyi 3.5 ng/ml altındaki hastaların %46.1'inde T2, %23'ünde T1 evresindeydi. Sonuçlarımız T1 ve T2 evresi oranı açısından İzumi ve ark. çalışmasıyla oransal sıralama yönünden örtüşmektedir ancak Thompson ve ark. tarafından yapılan çalışmayla T evrelemesi açısından uyumsuzdur bunun patolojik değerlendirmede yıllar içerisinde gelişen histopatolojik yaklaşımlar üzerindeki güncel konsensulara bağlı modifiye sistemler neticesinde olabileceğini düşündürmektedir.

Hasta popülasyonumuzda GS 10 olan hasta saptanmadı ve metastaz olmayan hastaların GS ortancası 6 olarak saptanmıştır. Hastaların tanı anında hesaplanan GS ile PSA değerleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Thompson ve ark. (238) tarafından yapılan çalışmada hastaların çoğunluğunda GS 5 veya 6 saptanmıştır ve GS 10 olan hasta yoktur. PSA düzeyi ile yüksek dereceli hastalık arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. İzumi ve ark. (230) çalışmasında GS 7 ve üzerinde olan hastalardaki PSA seviyeleri, GS 6 ve altında olan hastalardan anlamlı derecede yüksekti ve ayrıca PSA değeri 3.5 ng/ml altında olan PK hastalarında GS ortalaması 6 saptanmıştır. Bahsi geçen iki çalışma da sonuçlarımızla benzerdir.

Çalışmamızda hastaların başvuru anında %33,6 (40)'sında DRM bulgusu mevcuttu, %66.4'ünde DRM bulgusu yoktu. DRM bulgusu olmayan hastaların %49,4 (39)'ü yüksek risk grubunda, DRM bulgusu olan adenokarsinom tanılı hastaların %38.5'i (15) orta, %28,2 (11)'si yüksek risk grubunda hastalardı. DRM bulgusu olanlar ile olmayanlar arasında risk grubu frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. DRM bulgusu olmayan hastaların %3,8 (3) 'inde, DRM bulgusu olan hastaların %12.5 (5)'inde metastaz saptandı. DRM bulgusu olanlar ile olmayanlar arasında metastaz saptanma frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun nedeni metastaz olan hasta sayınının az olmasına bağlanmıştır. Bizim çalışmamızla birlikte değerlendirildiğinde Catolona ve ark. (240) yaptığı çalışmada PK tanısı alan hastalarda şüpheli DRM varlığında PK riskini arttırdığı

gösterilmiştir. İzumi ve ark. (230) tarafından yapılan çalışmada DRM bulgusunda pozitiflik saptanması hastalığın GS 8 ve üzeri olması, evre T3 ve T4 olması, LN ve uzak metastaz saptanmasıyla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışma grubumuzda D'Amico risk sınıflaması da göz önüne alındığında DRM bulgusu olan hastaların sonuçları bu çalışmaların sonuçları ile benzerdir. Aynı zamanda DRM bulgusu olmayan hastalar değerlendirildiğinde PSA değeri normal olan hastalarda DRM bulgusu olamamasının yüksek riskli hastalık saptanması oranını arttıracak bir sonuç doğurabileceği görülmüştür.

MRI görüntülemesi yapılan hastalarımızın genel GS ortancası 6 saptanmıştır. Bu hastaların %67.3'ü PIRADS 3 ve üzeri değere sahiptir. GS ortancası 6 saptanmıştır ve bu hasta grubunda cerrahi uygulanan hastaların GS ortancası 7 saptanmıştır. Metastaz saptanan hastaların PI-RADS ortalaması 5, GS ortalaması 8 saptanmıştır ve PI-RADS kategorisi arttıkça daha yüksek GS'ye bir eğilim olduğu saptanmıştır. Bastian-Jordan (241) tarafından yapılan MRI klavuzluğunda prostat biyopsinin retrospektif değerlendirilmesini içeren çalışmada biyopsilerin çoğunda GS 6 ve üzeri PK sonucu vardı ve bunların %75'i klinik olarak anlamlıydı PI-RADS kategorisi arttıkça daha yüksek GS'ye yönelik genel bir eğilim olduğu saptanmıştır. Bastian-Jordan'ın çalışması ile bizim çalışmamız örtüşmektedir.

Bizim çalışmamızda en çok tutulan zone periferik zone olmuştur. Periferik ve transiyonel zone tutulumu olan hastaların GS ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Al-Ahmedie (242) ve ark. tarafından PK vakaları üzerinde yapılan bir çalışmada vakaların çoğunun periferal zonedan kaynaklandığı saptanmıştır. Periferal zone ve transiyonel zone kaynaklı tümörler kıyaslandığında GS anlamlı fark görülmemiştir. Bu çalışma sonucu sonuçlarımızla örtüşmektedir.

Hasta popülasyonumuzda TRİB veya TUR-P ile tanı alanlar arasında GS açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Cerrahi tedavi uygulanan hastaların çoğunluğunun GS 7 saptanmıştır ve bu hastalarında %76'sı ISUP derece 2 saptanmıştır. Cerrahi yapılan hastalarda ISUP grupları cerrahi sonrasında anlamlı olarak daha yüksek ve GS cerrahi sonrasında daha yüksek bulunmuş ancak anlamlı bulunmamıştır. Helpap ve Egevad (243) tarafından yapılan bir çalışmada RP numunelerinde en sık görülen GS 7 olmuştur ve ISUP derece 2 ISUP derece 3'e göre daha yaygındı. RP numunelerinde

daha yüksek GS eğilim mevcuttu. Bahsi geçen çalışma bizim sonuçlarımızla uyumluydu.

Hastalarımızın %6.7'sinde metastaz görülmüştür ve metastaz görülen hastaların GS ortalaması 8 saptanmıştır. Hastaların GS dağılımında GS 9 hakimiyeti vardı. Prostatik adenokarsinom histolojik alt tipine sahip 7 hasta mevcuttu ve bu hastaların tamamı yüksek riskli gruptaydı. Metastaz saptanan ve metastaz saptanmayan hastalarda GS değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ancak PSA değerinde anlamlı fark saptanmamıştır. PSA değerinde anlamlı fark saptanmaması PSA değeri normal sınırdaki olan belirli bir popülasyonun değerlendirilmiş olmasına bağlanmıştır. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) sonuçlarına göre PK'li hastalarda %7 oranında metastaz saptanmıştır (244). İzumi ve ark. (230) tarafından yapılan çalışmada PSA düzeyi 3.5 ng/ml altı olanlarda metastaz yüzdesi %15 saptanmıştır. Buzzoni ve ark. (245) tarafından genel popülasyonda yapılan PK ile ilgili bir çalışmada PK'li hastalarda %6.2 oranında metastatik PK vakası saptanmıştır. Rusthoven ve ark. (246) tarafından genel popülasyonda metastatik PK'li hastalar arasında yapılan bir çalışmada en çok orana sahip değer GS 9 olduğu saptanmıştır ve GS yükseldikçe daha yüksek PSA değeri ve T evresi görüldüğü saptanmıştır. İzumi ve ark. çalışması metastaz oranı açısından çalışmamızla uyumlu değildir. Genel PK'li popülasyona hitap etsede metastaz oranı açısından Buzzoni ve ark. çalışması ve SEER çalışması sonuçlarımızla benzerdir. Risk grupları ve GS dağılımımız göz önüne alındığında Rusthoven ark. çalışması sonuçlarımızla örtüşmektedir.

Çalışmamızda %33,1 (39)'i düşük risk, %24,6 (29)'sı orta risk, %42,4 (50)'ü yüksek risk grubunda yer almaktadır. Wenzel ve ark. (247) tarafından genel popülasyonda yapılan çalışmada PK'li hastaların %29.7'si düşük risk, %47.8'i orta risk, %22.5'i yüksek risk grubundadır. Hastalarımızın çoğunluğunda DRM bulgusu olmaması ve yüksek riskli grupta yer alması PSA normal aralıkta seyreden ve DRM bulgusu olmayan hastaların klinik semptomlar oluşana kadar saptanamaması nedeniyle daha yüksek riskli grupta saptanmasına sebep olduğunu düşünmekteyiz. Bu durumda popülasyonumuzda daha agresif hastalık ve daha fazla metastaz oranı beklenirken genel PK'li popülasyonla benzer metastaz oranlarının çıkmasının sebebinin diğer

çalışmalarda PK açısından yüksek risk barındıran etnik kökenli hastaların çalışma popülasyonlarında daha fazla olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Zacho ve ark. (248) tarafından yapılan medyan PSA'nın 15ng/ml olduğu bir çalışmada kemik sintigrafisinde kesin metastaz oranı %13 saptanmıştır. Mandal ve ark. (249) tarafından yapılan PSA değeri 20 ng/ml altında olan hastaların bulunduğu bir çalışmada %2 oranında pozitif bulgu saptanmıştır. Bizim alışmamızda kemik sintigrafisi mevcut 76 hastanın %9,2'sinde kemik metastazı saptanmıştır. Diğer çalışmalarla kıyaslandığında ortaya çıkan bu oransal farkın hedef PSA değerinde olan farklılık dolayısı ile ortaya çıktığını düşünüyoruz. Literatürde hedef PSA aralığımızda kemik sintigrafisi ile metastaz taraması ile ilgili yeterli veri yetersizdir

Çalışmamızda BT ile görüntüleme yapılmış hastalarda %4.5'inde, MRI ile görüntüleme yapılan hastaların %6.5'inde, PSMA-PET/BT ile görüntüleme yapılan 14 hastanın %14,2'sinde metastaz saptanmıştır. Ga 68 PSMA PET/BT tutulumunda saptanan bulgular BT ve MRI ile karşılaştırıldığında uyumsuz saptandı ve hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı. Turpin ve ark. (250) tarafından yapılan bir literatür taramasında kemik metastazlarının saptanmasında kemik BT'nin duyarlılığı %56 ve özgüllüğü %74 olduğu görülmüştür. Ga 68 PSMA PET/BT ile LN evrelemesinin MRI ve BT ile evrelemeye göre daha yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür. Ga 68 PSMA PET/BT ile kemik metastazı için yapılan taramaların kemik sintigrafisi, BT, MRI ile yapılan taramalara göre daha yüksek bir özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür. Aynı zamanda bir çalışmada da Ga 68 PSMA PET/BT'nin hem birincil evreleme hemde nüks taramaları için düşük PSA seviyelerinde (2 ng/dL altında) malign dokuyu saptamada diğer yöntemlerden daha üstün olduğu görülmüştür (163). Sonuçlarımızda saptanan uyumsuzluğun Ga 68 PSMA PET/BT ile tanı zamanı yapılmış görüntülemenin diğer görüntüleme yöntemlerinden maliyetinin yüksek olması ve ulaşılabilirliğinin az olması aynı zamanda kısıtlı sayıda merkezde yapılabilen bir görüntüleme olması nedeniyle daha az kullanılmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Gelecek dönemlerde Ga 68 PSMA PET/BT'nin normal PSA aralığında hastalarda PK evrelemesi için daha yaygın kullanımının tedavi ve takipte etkin faydalar sağlayacağını düşünüyoruz. Ülkemizde de bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu da görülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PSA değeri normal olan PK'li olgularda gerek tedavi, gerek tarama, gerekse rekürrens takibi konusunda diğer PK'li popülasyona göre farklı yaklaşımlara ihtiyaç duyulduğu, klasik yöntemlerle tanı koyulmasının zor olduğu görülmektedir. Bu nedenlerle bu hasta popülasyonu özelliğidir ve farklı tarama yöntemlerine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Hasta grubumuzda PK'li hastaların %42'si 2.5ng/ml altında %74.8'i 3.5 ng/ml altında saptanmış ve oransal yoğunluğun 2.6 ng/ml ile 3.5 ng/ml arasında olduğu görülmüştür. Hastalarımızın %42'sinin PSA değeri 2.5 ng/ml altında, %58'inin PSA değeri 2.5 ile 4.4 ng/ml arasındadır. Çalışmamıza göre 2.5 ng/ml PSA aralığını kesme noktası olarak kullanmanın PK olgularının erken teşhisini arttıracığını düşünüyoruz.

DRM bulgusu olan hastalar ile olmayan hastalar arasında risk grubu frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. DRM bulgusu olmayan 79 hastanın 3'ünde (%3,8) inde, DRM bulgusu olan 40 hastanın 5'inde (%12.5) metastaz saptandı. DRM bulgusu olanlar ile olmayanlar arasında metastaz saptanma frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. PSA değeri normal olan hastalarda DRM bulgusu olamamasının klinik semptomlar ortaya çıkana kadar görüntüleme tercihinin gidilmemesine ve hastalığın yüksek riskli durumda saptanmasına neden olabileceği görülmektedir.

PSMA PET/BT tutulumunda saptanan bulgular BT ile karşılaştırıldığında uyumsuz saptandı ve hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. PSMA PET/BT tutulumunda saptanan bulgular MR ile karşılaştırıldığında uyumsuz saptandı ve hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Periferik ve transiyonel zone tutulumu olan hastaların GS ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. RP uygulanan hastaların ISUP grupları cerrahi sonrasında anlamlı olarak daha yüksek ve GS cerrahi sonrasında daha yüksek bulunmuş ancak anlamlı saptanmamıştır. Metastaz olan ve olmayan hastalarda GS, PSA, PI-RADS transizyonel ve periferik zone değerleri arasında anlamlı fark sadece PSA da saptanmamıştır. Diğerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Erken tanı daha yüksek PK sağ kalım oranları olasılığını büyük ölçüde artırır ve yüksek kür oranının yanı sıra daha kaliteli bir yaşam imkanı da sunabilir. Mevcut kanıtlara göre PK için PSA taramasının yaş ve risk grubuna göre yapılması mantıklı görünmektedir. PSA ölçümünün PK için duyarlılığı ve özgüllüğünün nispeten düşük olması nedeniyle PK geliştirme riski yüksek olan gruplara tarama yapılmasının daha etkin sonuçlar doğuracağı görülmektedir. PSA ölçümü hastalık evresi hakkında bilgi vermese de tedavi sonrası takip sürecinde kullanılabilen ucuz ve kolay bir yöntemdir. PK taramalarında PSA ölçümü yanında DRM'ninde kombine şekilde kullanılması gerekliliği önemli bir husustur. Hasta popülasyonumuz göz önüne alındığında PSA değeri normal aralıkta olan ve DRM bulgusu olmayan hastaların daha ileri evrelerde tanı alması söz konusu olabilecektir. Aynı zamanda ileri evrede saptanan hastalığın oluşturacağı yüksek tedavi maliyetlerinin ve hastalığa bağlı komplikasyonların yarattığı komorbid durumların hasta bazında ve toplumsal kazancı negatif yönde etkileyeceğini düşündürmektedir. Bu hasta grubunun daha erken tanı alabilmesi, tedavi ve takiplerinin etkin yönetilebilmesi amacıyla kan, idrar veya tükürük örneğinde non-invaziv yöntemlerle tüm popülasyona uygulanabilen PK spesifik belirteçlere ihtiyaç olduğu görülmektedir. Özellikle 40 yaş ve üzeri hastalarda PK taramasına risk faktörleri doğrultusunda dikkat gösterilmesi, PSA'ya bağımlı kalınmaksızın klinik bulguların, fizik muayene bulgularının, aile öyküsü ve etyolojik risk faktörlerinin detaylı sorgulanması ile hastalığa bağlı kalıcı hasarlardan erken tanı ile korunulabileceği düşüncesi hakim olmaktadır.

Hasta grubumuza bakıldığında genel PK'li popülasyondan farklı özellikler göstermektedir. Özellikle yüksek riskli hastalık ve metastaz açısından azımsanmayacak oranlar mevcuttur. Ön planda hasta grubumuzda tarama ve erken tanı aşamasında fizik muayenenin (DRM) önemi artmaktadır. Bunun yanında görüntüleme yöntemlerinde yaşanan gelişmeler bu grup hastalarda evreleme ve tedavi planı belirlenmesinde giderek önem kazanmaktadır. Genel olarak bakıldığında PSA değeri normal aralıkta olan PK'li hastalara yönelik daha geniş hasta sayısına sahip ve uzun süreli çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Hayward SW, Cunha GR. The prostate: development and physiology. *Radiologic Clinics of North America*. 2000;38(1):1-14.
2. Barsouk A, Padala SA, Vakiti A, Mohammed A, Saginala K, Thandra KC, et al. Epidemiology, staging and management of prostate cancer. *Medical Sciences*. 2020;8(3):28.
3. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent—update 2013. *European urology*. 2014;65(1):124-37.
4. Pron G. Prostate-specific antigen (PSA)-based population screening for prostate cancer: an evidence-based analysis. *Ontario health technology assessment series*. 2015;15(10):1.
5. Mohler JL. The 2010 NCCN clinical practice guidelines in oncology on prostate cancer. *Journal of the national comprehensive cancer network*. 2010;8(2):145-.
6. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, M'Liss AH, Scardino PT, Flanigan RC, 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. *The Journal of urology*. 1994;151(5):1283-90.
7. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU international*. 2013;111(5):753.
8. Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. 68Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World journal of urology*. 2018;36(4):519-27.
9. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clinical endocrinology*. 2007;66(5):607-18.
10. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The prostate*. 1981;2(1):35-49.
11. Matthew R. Cooperberg M, MPH., Joseph C. Presti Jr. M, Katsuto Shinohara, MD , Peter R. Carroll M, MPH. Smith & Tanagho's General Urology. Eighteenth Edition ed2013. 8-12 p.
12. Nehikhare O, Kasivisvanathan V, Ellis H, Challacombe B. Anatomy, physiology and pathology of the large prostate. *The big prostate: Springer*; 2018. p. 1-10.
13. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(2):589-98.
14. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science*. 1998;279(5350):563-6.
15. Marengo SR. Prostate physiology and regulation. *Advanced Therapy of Prostate Disease*. 2000:92-117.
16. Verhamme K, Dieleman J, Bleumink G, Van der Lei J, Sturkenboom M, Panel TPEE. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care—the Triumph project. *European urology*. 2002;42(4):323-8.

17. AKIN DSÖDY. Güncel Üroloji. In: Prof. Dr. M. Önder YAMAN PDAK, Prof. Dr. Ali İhsan TAŞCI, editor. Second Edition ed2016. p. 10-1.
18. Nickel JC, Nigro M, Valiquette L, Anderson P, Patrick A, Mahoney J, et al. Diagnosis and treatment of prostatitis in Canada. *Urology*. 1998;52(5):797-802.
19. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *Jama*. 2014;311(11):1143-9.
20. Howlader N, Noone A-M, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse S, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2010. National Cancer Institute. 2014.
21. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, 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):209-49.
22. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA oncology*. 2017;3(4):524-48.
23. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-E86.
24. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid ARA. The risk factors of prostate cancer and its prevention: a literature review. *Acta medica indonesiana*. 2017;48(3):228-38.
25. Shimizu H, Ross R, Bernstein L, Yatani R, Henderson B, Mack T. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *British journal of cancer*. 1991;63(6):963-6.
26. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse S, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2013. National Cancer Institute. 2016:1992-2013.
27. Crocetti E. Epidemiology of prostate cancer in Europe. Centre for Parliamentary Studies (CfPS): London, UK. 2015.
28. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho Sm, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;101(S10):2371-490.
29. Wolk A. Diet, lifestyle and risk of prostate cancer. *Acta Oncologica*. 2005;44(3):277-81.
30. Wilson KM, Giovannucci EL, Mucci LA. Lifestyle and dietary factors in the prevention of lethal prostate cancer. *Asian journal of andrology*. 2012;14(3):365.
31. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World journal of oncology*. 2019;10(2):63.
32. Scardino PT. Early detection of prostate cancer. *Urologic Clinics of North America*. 1989;16(4):635-55.
33. Wu I, Modlin CS. Disparities in prostate cancer in African American men: what primary care physicians can do. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(5):313-20.
34. Okobia MN, Zmuda JM, Ferrell RE, Patrick AL, Bunker CH. Chromosome 8q24 variants are associated with prostate cancer risk in a high risk population of African ancestry. *The Prostate*. 2011;71(10):1054-63.

35. Haiman CA, Chen GK, Blot WJ, Strom SS, Berndt SI, Kittles RA, et al. Characterizing genetic risk at known prostate cancer susceptibility loci in African Americans. *PLoS genetics*. 2011;7(5):e1001387.
36. Gallagher RP, Fleshner N. Prostate cancer: 3. Individual risk factors. *Cmaj*. 1998;159(7):807-13.
37. Ferris-i-Tortajada J, Garcia-i-Castell J, Berbel-Tornero O, Ortega-Garcia J. Constitutional risk factors in prostate cancer. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2011;35(5):282-8.
38. Noda D, Itoh S, Watanabe Y, Inamitsu M, Dennler S, Itoh F, et al. ELAC2, a putative prostate cancer susceptibility gene product, potentiates TGF- β /Smad-induced growth arrest of prostate cells. *Oncogene*. 2006;25(41):5591-600.
39. Erkkö H, Xia B, Nikkilä J, Schleutker J, Syrjäkoski K, Mannermaa A, et al. A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. *Nature*. 2007;446(7133):316-9.
40. Chu LW, Ritchey J, Devesa SS, Quraishi SM, Zhang H, Hsing AW. Prostate cancer incidence rates in Africa. *Prostate cancer*. 2011;2011.
41. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *International journal of cancer*. 2000;85(1):60-7.
42. Lloyd JC, Masko EM, Wu C, Keenan MM, Pilla DM, Aronson WJ, et al. Fish oil slows prostate cancer xenograft growth relative to other dietary fats and is associated with decreased mitochondrial and insulin pathway gene expression. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2013;16(4):285-91.
43. Zhang J, Sasaki S, Amano K, Kesteloot H. Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke: an ecological study. *Preventive medicine*. 1999;28(5):520-9.
44. Chan JM, Holick CN, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Diet after diagnosis and the risk of prostate cancer progression, recurrence, and death (United States). *Cancer Causes & Control*. 2006;17(2):199-208.
45. Berquin IM, Min Y, Wu R, Wu J, Perry D, Cline JM, et al. Modulation of prostate cancer genetic risk by omega-3 and omega-6 fatty acids. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(7):1866-75.
46. Gibson TM, Ferrucci LM, Tangrea JA, Schatzkin A, editors. *Epidemiological and clinical studies of nutrition*. Seminars in oncology; 2010: Elsevier.
47. Rohrmann S, Platz EA, Kavanaugh CJ, Thuita L, Hoffman SC, Helzlsouer KJ. *Meat and dairy consumption and subsequent risk of prostate cancer in a US cohort study*. Springer; 2007.
48. Koh K, Sesso H, Paffenbarger R, Lee I. Dairy products, calcium and prostate cancer risk. *British Journal of Cancer*. 2006;95(11):1582-5.
49. Mitrou PN, Albanes D, Weinstein SJ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, et al. A prospective study of dietary calcium, dairy products and prostate cancer risk (Finland). *International journal of cancer*. 2007;120(11):2466-73.
50. Giovannucci E, Pollak M, Liu Y, Platz EA, Majeed N, Rimm EB, et al. Nutritional predictors of insulin-like growth factor I and their relationships to cancer in men. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2003;12(2):84-9.

51. Guns ES, Cowell SP. Drug Insight: lycopene in the prevention and treatment of prostate cancer. *Nature Clinical Practice Urology*. 2005;2(1):38-43.
52. Liu X, Allen JD, Arnold JT, Blackman MR. Lycopene inhibits IGF-I signal transduction and growth in normal prostate epithelial cells by decreasing DHT-modulated IGF-I production in co-cultured reactive stromal cells. *Carcinogenesis*. 2008;29(4):816-23.
53. Schwartz GG, Hulka B. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer?(Hypothesis). *Anticancer research*. 1990;10(5A):1307-11.
54. Devashis M, Bell N. Racial, geographic, genetic, and body habitus effects on vitamin D metabolism. *Vitamin D*. 1997:521-39.
55. Group A-TBCCPS. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(15):1029-35.
56. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama*. 2009;301(1):39-51.
57. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm EB, et al. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(16):1219-24.
58. Blount BC, Mack MM, Wehr CM, MacGregor JT, Hiatt RA, Wang G, et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(7):3290-5.
59. Collin SM, Metcalfe C, Refsum H, Lewis SJ, Zuccolo L, Smith GD, et al. Circulating Folate, Vitamin B12, Homocysteine, Vitamin B12 Transport Proteins, and Risk of Prostate Cancer: a Case-Control Study, Systematic Review, and Meta-analysis Folate, B12, and Prostate Cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2010;19(6):1632-42.
60. Hiatt RA, Anne Armstrong M, Klatsky AL, Sidney S. Alcohol consumption, smoking, and other risk factors and prostate cancer in a large health plan cohort in California (United States). *Cancer Causes & Control*. 1994;5(1):66-72.
61. Rizos C, Papassava M, Golias C, Charalabopoulos K. Alcohol consumption and prostate cancer: a mini review. *Exp Oncol*. 2010;32(2):66-70.
62. Rota M, Scotti L, Turati F, Tramacere I, Islami F, Bellocco R, et al. Alcohol consumption and prostate cancer risk. *European Journal of Cancer Prevention*. 2012;21(4):350-9.
63. Tunnicliffe JM, Shearer J. Coffee, glucose homeostasis, and insulin resistance: physiological mechanisms and mediators. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2008;33(6):1290-300.
64. Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, Kenfield S, van Dam RM, Stampfer MJ, et al. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. *Journal of the National Cancer institute*. 2011;103(11):876-84.
65. O'Malley RL, Taneja SS. Obesity and prostate cancer. *The Canadian journal of urology*. 2006;13:11-7.

66. Kaaks R, Stattin P. Obesity, Endogenous Hormone Metabolism, and Prostate Cancer Risk: A Conundrum of “Highs” and “Lows” Obesity, Endogenous Hormone Metabolism, and Prostate Cancer Risk. *Cancer Prevention Research*. 2010;3(3):259-62.
67. Lehrer S, Diamond EJ, Stagger S, Stone NN, Stock RG. Serum insulin level, disease stage, prostate specific antigen (PSA) and Gleason score in prostate cancer. *Br J Cancer*. 2002;87(7):726-8.
68. Abe R, Yamagishi S. AGE-RAGE system and carcinogenesis. *Curr Pharm Des*. 2008;14(10):940-5.
69. Shafique K, McLoone P, Qureshi K, Leung H, Hart C, Morrison DS. Cholesterol and the risk of grade-specific prostate cancer incidence: evidence from two large prospective cohort studies with up to 37 years' follow up. *BMC Cancer*. 2012;12:25.
70. Bonovas S, Filioussi K, Sitaras NM. Statin use and the risk of prostate cancer: A metaanalysis of 6 randomized clinical trials and 13 observational studies. *Int J Cancer*. 2008;123(4):899-904.
71. Nock NL, Liu X, Cicek MS, Li L, Macarie F, Rybicki BA, et al. Polymorphisms in polycyclic aromatic hydrocarbon metabolism and conjugation genes, interactions with smoking and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(4):756-61.
72. Oefelein MG, Resnick MI. Association of tobacco use with hormone refractory disease and survival of patients with prostate cancer. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2281-4.
73. De Marzo AM, Meeker AK, Zha S, Luo J, Nakayama M, Platz EA, et al. Human prostate cancer precursors and pathobiology. *Urology*. 2003;62(5 Suppl 1):55-62.
74. Chen YC, Giovannucci E, Lazarus R, Kraft P, Ketkar S, Hunter DJ. Sequence variants of Toll-like receptor 4 and susceptibility to prostate cancer. *Cancer Res*. 2005;65(24):11771-8.
75. Zabaleta J, Su LJ, Lin HY, Sierra RA, Hall MC, Sartor AO, et al. Cytokine genetic polymorphisms and prostate cancer aggressiveness. *Carcinogenesis*. 2009;30(8):1358-62.
76. Strickler HD, Burk R, Shah K, Viscidi R, Jackson A, Pizza G, et al. A multifaceted study of human papillomavirus and prostate carcinoma. *Cancer*. 1998;82(6):1118-25.
77. Sutcliffe S. Sexually transmitted infections and risk of prostate cancer: review of historical and emerging hypotheses. *Future Oncol*. 2010;6(8):1289-311.
78. Hayes RB, Pottern LM, Strickler H, Rabkin C, Pope V, Swanson GM, et al. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer*. 2000;82(3):718-25.
79. Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, Rhodes T, Lieber MM, Jacobsen SJ. A population-based study of daily nonsteroidal anti-inflammatory drug use and prostate cancer. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(3):219-25.
80. Cox B, Sneyd MJ, Paul C, Delahunt B, Skegg DC. Vasectomy and risk of prostate cancer. *Jama*. 2002;287(23):3110-5.
81. Holt SK, Salinas CA, Stanford JL. Vasectomy and the risk of prostate cancer. *The Journal of urology*. 2008;180(6):2565-8.
82. Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, Kelly RS, Mucci LA, Giovannucci EL. Ejaculation frequency and risk of prostate cancer: updated results with an additional decade of follow-up. *European urology*. 2016;70(6):974-82.

83. Costello LC, Franklin RB. The clinical relevance of the metabolism of prostate cancer; zinc and tumor suppression: connecting the dots. *Molecular cancer*. 2006;5(1):1-13.
84. Myles P, Evans S, Lophatananon A, Dimitropoulou P, Easton D, Key T, et al. Diagnostic radiation procedures and risk of prostate cancer. *British journal of cancer*. 2008;98(11):1852-6.
85. Mottet N, Cornford P, Van den Bergh R, Briers E, De Santis M, Fanti S, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG. Guidelines on Prostate Cancer. 2020.
86. Borley N, Feneley MR. Prostate cancer: diagnosis and staging. *Asian J Androl*. 2009;11(1):74-80.
87. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev*. 2018;32(17-18):1105-40.
88. Scarpa RM. Lower urinary tract symptoms: what are the implications for the patients? *European urology*. 2001;40(Suppl. 4):12-20.
89. Chai TC, Belville WD, Mcguire EJ, Nyquist L. Specificity of the American Urological Association voiding symptom index: comparison of unselected and selected samples of both sexes. *The Journal of urology*. 1993;150(5):1710-3.
90. Stone NN, DeAntoni EP, Crawford ED. Screening for prostate cancer by digital rectal examination and prostate-specific antigen: results of prostate cancer awareness week, 1989–1992. *Urology*. 1994;44(6):18-25.
91. Descotes J-L. Diagnosis of prostate cancer. *Asian journal of urology*. 2019;6(2):129-36.
92. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*. 1995;45(1):70-4.
93. Chu M. Prostate-specific antigen and early detection of prostate cancer. *Tumor biology*. 1997;18(2):123-34.
94. McCormack RT, Wang T, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Finlay JA, Lilja H, et al. Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. *Urology*. 1995;45(5):729-44.
95. Lilja H, Christensson A, Dahlén U, Matikainen M-T, Nilsson O, Pettersson K, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clinical chemistry*. 1991;37(9):1618-25.
96. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1993;42(3):276-82.
97. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *The Journal of urology*. 1995;154(2):407-13.
98. Diamandis EP. Prostate-specific antigen: its usefulness in clinical medicine. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 1998;9(8):310-6.
99. Thompson Jr IM, Goodman PJ, Tangen CM, Parnes HL, Minasian LM, Godley PA, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med*. 2013;369:603-10.
100. Saini S. PSA and beyond: alternative prostate cancer biomarkers. *Cell Oncol (Dordr)*. 2016;39(2):97-106.

101. Yanai Y, Kosaka T, Hongo H, Matsumoto K, Shinojima T, Kikuchi E, et al. Evaluation of prostate-specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer combined with magnetic resonance imaging before biopsy in men aged 70 years and older with elevated PSA. *Mol Clin Oncol*. 2018;9(6):656-60.
102. Benson MC, Olsson CA. Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. *Cancer*. 1994;74(6):1667-73.
103. King MT, Nguyen PL, Boldbaatar N, Yang DD, Muralidhar V, Tempany CM, et al. Evaluating the influence of prostate-specific antigen kinetics on metastasis in men with PSA recurrence after partial gland therapy. *Brachytherapy*. 2019;18(2):198-203.
104. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *Jama*. 1993;270(7):860-4.
105. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Cooner WH. The Use of Age-Specific Reference Ranges for Serum Prostate Specific Antigen in Men 60 years Old or Older. *The Journal of urology*. 1995;153(4):1160-3.
106. Hakama M, Stenman U-H, Aromaa A, Leinonen J, Hakulinen T, Knekt P. Validity of the prostate specific antigen test for prostate cancer screening: followup study with a bank of 21,000 sera in Finland. *The Journal of urology*. 2001;166(6):2189-92.
107. Lopes Vendrami C, McCarthy RJ, Chatterjee A, Casalino D, Schaeffer EM, Catalona WJ, et al. The Utility of Prostate Specific Antigen Density, Prostate Health Index, and Prostate Health Index Density in Predicting Positive Prostate Biopsy Outcome is Dependent on the Prostate Biopsy Methods. *Urology*. 2019;129:153-9.
108. Loeb S, Sanda MG, Broyles DL, Shin SS, Bangma CH, Wei JT, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol*. 2015;193(4):1163-9.
109. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Pihl CG, Becker C, Pettersson K, et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Göteborg, Sweden. *BMC Med*. 2008;6:19.
110. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;68(3):464-70.
111. Nordström T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Grönberg H, Eklund M. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(1):139-46.
112. Whiting D, Bott SR. *Current Diagnostics for Prostate Cancer*. Exon Publications. 2021:43-57.
113. Narayan VM. A critical appraisal of biomarkers in prostate cancer. *World J Urol*. 2020;38(3):547-54.
114. Tomlins SA, Mehra R, Rhodes DR, Smith LR, Roulston D, Helgeson BE, et al. TMRSS2:ETV4 gene fusions define a third molecular subtype of prostate cancer. *Cancer Res*. 2006;66(7):3396-400.
115. Kearns JT, Lin DW. Improving the Specificity of PSA Screening with Serum and Urine Markers. *Curr Urol Rep*. 2018;19(10):80.

116. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389(10071):815-22.
117. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):Cd012663.
118. Kasivisvanathan V, Dufour R, Moore CM, Ahmed HU, Abd-Alazeez M, Charman SC, et al. Transperineal magnetic resonance image targeted prostate biopsy versus transperineal template prostate biopsy in the detection of clinically significant prostate cancer. *J Urol*. 2013;189(3):860-6.
119. Humphrey P. Unusual prostatic neoplasms. *Prostate pathology* (ed Humphrey PA). 2003:430-55.
120. Yang X, Cheng L, Helpap B, Samaratunga H. Ductal adenocarcinoma. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, ed. 2004;3:199-201.
121. Divatia MK, Ro JY. Intraductal carcinoma of the prostate gland: recent advances. *Yonsei medical journal*. 2016;57(5):1054-62.
122. Shen SS, Lerner SP, Muezzinoglu B, Truong LD, Amiel G, Wheeler TM. Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance. *Human pathology*. 2006;37(6):726-34.
123. Marcus D, Goodman M, Jani A, Osunkoya A, Rossi P. A comprehensive review of incidence and survival in patients with rare histological variants of prostate cancer in the United States from 1973 to 2008. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2012;15(3):283-8.
124. Simper NB, Jones CL, MacLennan GT, Montironi R, Williamson SR, Osunkoya AO, et al. Basal cell carcinoma of the prostate is an aggressive tumor with frequent loss of PTEN expression and overexpression of EGFR. *Human pathology*. 2015;46(6):805-12.
125. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. 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):244-52.
126. Nadal R, Schweizer M, Kryvenko ON, Epstein JI, Eisenberger MA. Small cell carcinoma of the prostate. *Nature Reviews Urology*. 2014;11(4):213-9.
127. Evans AJ, Humphrey PA, Belani J, van der Kwast TH, Srigley JR. Large cell neuroendocrine carcinoma of prostate: a clinicopathologic summary of 7 cases of a rare manifestation of advanced prostate cancer. *The American journal of surgical pathology*. 2006;30(6):684-93.
128. Montironi R, Santoni M, Mazzucchelli R, Burattini L, Berardi R, Galosi AB, et al. Prostate cancer: from Gleason scoring to prognostic grade grouping. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(4):433-40.
129. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*. 1974;111(1):58-64.
130. Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on

- Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1228-42.
131. Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. *Chin J Cancer Res*. 2016;28(1):58-64.
 132. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR American journal of roentgenology*. 2009;192(6):1471.
 133. Dyke C, Toi A, Sweet J. Value of random US-guided transrectal prostate biopsy. *Radiology*. 1990;176(2):345-9.
 134. Lopes PM, Sepúlveda L, Ramos R, Sousa P. The role of transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: new contributions. *Radiologia brasileira*. 2015;48:7-11.
 135. Russo G, Mischi M, Scheepens W, De la Rosette JJ, Wijkstra H. Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging. *BJU international*. 2012;110(11c):E794-E808.
 136. Jiang J, Chen Y, Zhu Y, Yao X, Qi J. Factors influencing the degree of enhancement of prostate cancer on contrast-enhanced transrectal ultrasonography: correlation with biopsy and radical prostatectomy specimens. *The British Journal of Radiology*. 2012;85(1019):e979-e86.
 137. Seitz M, Gratzke C, Schlenker B, Buchner A, Karl A, Roosen A, et al., editors. Contrast-enhanced transrectal ultrasound (CE-TRUS) with cadence-contrast pulse sequence (CPS) technology for the identification of prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2011: Elsevier.
 138. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, et al. Elastography assessment of liver fibrosis: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. 2015;276(3):845-61.
 139. Good DW, Stewart GD, Hammer S, Scanlan P, Shu W, Phipps S, et al. Elasticity as a biomarker for prostate cancer: a systematic review. *BJU international*. 2013;113(4):523-34.
 140. de Rooij M, Hamoen EH, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(2):343-51.
 141. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70(2):233-45.
 142. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS prostate imaging–reporting and data system: 2015, version 2. *European urology*. 2016;69(1):16-40.
 143. Litjens GJ, Barentsz JO, Karssemeijer N, Huisman HJ. Clinical evaluation of a computer-aided diagnosis system for determining cancer aggressiveness in prostate MRI. *Eur Radiol*. 2015;25(11):3187-99.
 144. Schlenker B, Apfelbeck M, Armbruster M, Chaloupka M, Stief CG, Clevert DA. Comparison of PIRADS 3 lesions with histopathological findings after MRI-fusion targeted biopsy of the prostate in a real world-setting. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2019;71(2):165-70.

145. Sheridan AD, Nath SK, Syed JS, Aneja S, Sprenkle PC, Weinreb JC, et al. Risk of Clinically Significant Prostate Cancer Associated With Prostate Imaging Reporting and Data System Category 3 (Equivocal) Lesions Identified on Multiparametric Prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;210(2):347-57.
146. Schoots IG. MRI in early prostate cancer detection: how to manage indeterminate or equivocal PI-RADS 3 lesions? *Transl Androl Urol.* 2018;7(1):70-82.
147. Liddell H, Jyoti R, Haxhimolla HZ. mp-MRI Prostate Characterised PIRADS 3 Lesions are Associated with a Low Risk of Clinically Significant Prostate Cancer - A Retrospective Review of 92 Biopsied PIRADS 3 Lesions. *Curr Urol.* 2015;8(2):96-100.
148. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hooigeveen YL, 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):387-95.
149. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol.* 2010;57(4):551-8.
150. Schwarzenböck S, Souvatzoglou M, Krause BJ. Choline PET and PET/CT in Primary Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. *Theranostics.* 2012;2(3):318-30.
151. Schiavina R, Bianchi L, Mineo Bianchi F, Borghesi M, Pultrone CV, Dababneh H, et al. Preoperative Staging With (11)C-Choline PET/CT Is Adequately Accurate in Patients With Very High-Risk Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16(4):305-12.e1.
152. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol.* 2016;13(4):226-35.
153. Wu H, Xu T, Wang X, Yu YB, Fan ZY, Li DX, et al. Diagnostic Performance of (68)Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Mens Health.* 2020;38(2):208-19.
154. Zhou J, Gou Z, Wu R, Yuan Y, Yu G, Zhao Y. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2019;48(12):1915-24.
155. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, 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):1208-16.
156. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *The Journal of urology.* 1986;136(6):1228-30.
157. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology.* 2016;40(2):244-52.

158. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(3):245-53.
159. Margolis DJ. Multiparametric MRI for localized prostate cancer: lesion detection and staging. *Biomed Res Int*. 2014;2014:684127.
160. Kongnyuy M, Sidana A, George AK, Muthigi A, Iyer A, Ho R, et al. Tumor contact with prostate capsule on magnetic resonance imaging: A potential biomarker for staging and prognosis. *Urol Oncol*. 2017;35(1):30.e1-e8.
161. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4.
162. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European urology*. 2017;71(4):618-29.
163. Niaz MJ, Sun M, Skafida M, Niaz MO, Ivanidze J, Osborne JR, et al. Review of commonly used prostate specific PET tracers used in prostate cancer imaging in current clinical practice. *Clin Imaging*. 2021;79:278-88.
164. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single-and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2006;47(2):287-97.
165. Reske SN, Blumstein NM, Neumaier B, Gottfried HW, Finsterbusch F, Kocot D, et al. Imaging prostate cancer with 11C-choline PET/CT. *J Nucl Med*. 2006;47(8):1249-54.
166. Anton A, Kamel Hasan O, Ballok Z, Bowden P, Costello AJ, Harewood L, et al. Use of prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography/CT in response assessment following upfront chemohormonal therapy in metastatic prostate cancer. *BJU Int*. 2020;126(4):433-5.
167. Chandran E, Figg WD, Madan R. Lutetium-177-PSMA-617: A Vision of the Future. *Cancer Biol Ther*. 2022;23(1):186-90.
168. Borson S, Scanlan JM, Chen P, Ganguli M. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(10):1451-4.
169. Mottet N, van den Bergh RC, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer—2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European urology*. 2021;79(2):243-62.
170. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(10):1335.
171. Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, Klotz L, Pickles T, Moore CM, et al. Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer—results of a modified Delphi consensus procedure. *Nature reviews urology*. 2017;14(5):312-22.
172. Lam TB, MacLennan S, Willemsse P-PM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG prostate cancer guideline panel consensus statements for deferred treatment with curative intent for localised prostate cancer

- from an international collaborative study (DETECTIVE study). *European urology*. 2019;76(6):790-813.
173. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(18):2182-90.
 174. Tay KJ, Polascik TJ. Focal Cryotherapy for Localized Prostate Cancer. *Arch Esp Urol*. 2016;69(6):317-26.
 175. Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Galosi AB, Zizzi A, Scarpelli M, Bracarda S, et al. Prostate changes related to therapy: with special reference to hormone therapy. *Future Oncol*. 2014;10(11):1873-86.
 176. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, Lepor H, Polascik TJ, Villers A, et al. New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. *European urology*. 2017;71(1):17-34.
 177. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2015;19(49):1.
 178. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(10):932-42.
 179. Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy of the prostate related to optimisation of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy: an update. *European urology*. 2016;70(2):301-11.
 180. Gershman B, Meier SK, Jeffery MM, Moreira DM, Tollefson MK, Kim SP, et al. Redefining and contextualizing the hospital volume-outcome relationship for robot-assisted radical prostatectomy: implications for centralization of care. *The Journal of Urology*. 2017;198(1):92-9.
 181. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *European urology*. 2016;70(2):233-45.
 182. Rider JR, Sandin F, Andrén O, Wiklund P, Hugosson J, Stattin P. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *European urology*. 2013;63(1):88-96.
 183. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *European urology*. 2012;61(3):480-7.
 184. Golbari NM, Katz AE. Salvage Therapy Options for Local Prostate Cancer Recurrence After Primary Radiotherapy: a Literature Review. *Curr Urol Rep*. 2017;18(8):63.
 185. Ploussard G, Staerman F, Pierrelvelcin J, Saad R, Beauval J-B, Roupret M, et al. Predictive factors of oncologic outcomes in patients who do not achieve undetectable

- prostate specific antigen after radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2013;190(5):1750-6.
186. Rogers CG, Khan MA, Craig Miller M, Veltri RW, Partin AW. Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;101(11):2549-56.
 187. Romesser PB, Pei X, Shi W, Zhang Z, Kollmeier M, McBride SM, et al. Prostate-Specific Antigen (PSA) Bounce After Dose-Escalated External Beam Radiation Therapy Is an Independent Predictor of PSA Recurrence, Metastasis, and Survival in Prostate Adenocarcinoma Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(1):59-67.
 188. Tamponi M, Gabriele D, Maggio A, Stasi M, Meloni GB, Conti M, et al. Prostate cancer dose-response, fractionation sensitivity and repopulation parameters evaluation from 25 international radiotherapy outcome data sets. *Br J Radiol*. 2019;92(1098):20180823.
 189. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2008;70(4):1124-9.
 190. Budäus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *European urology*. 2012;61(1):112-27.
 191. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2000;57(3):315-21.
 192. Fossati N, Karnes RJ, Cozzarini C, Fiorino C, Gandaglia G, Joniau S, et al. Assessing the optimal timing for early salvage radiation therapy in patients with prostate-specific antigen rise after radical prostatectomy. *European urology*. 2016;69(4):728-33.
 193. Ahlgren GM, Flodgren P, Tammela TL, Kellokumpu-Lehtinen P, Borre M, Angelsen A, et al. Docetaxel versus surveillance after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: results from the prospective randomised, open-label phase 3 Scandinavian Prostate Cancer Group 12 trial. *European urology*. 2018;73(6):870-6.
 194. Kauffmann G, Liauw SL. The use of Hormonal Therapy to Augment Radiation Therapy in Prostate Cancer: An Update. *Curr Urol Rep*. 2017;18(7):50.
 195. Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, Gomella LG, Amin MB, Purdy J, et al. Effect of chemotherapy with docetaxel with androgen suppression and radiotherapy for localized high-risk prostate cancer: the randomized phase III NRG oncology RTOG 0521 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(14):1159.
 196. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, et al. Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(19):2143.
 197. Roach III M, Hanks G, Thames Jr H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2006;65(4):965-74.

198. Toussi A, Stewart-Merrill SB, Boorjian SA, Psutka SP, Thompson RH, Frank I, et al. Standardizing the definition of biochemical recurrence after radical prostatectomy—what prostate specific antigen cut point best predicts a durable increase and subsequent systemic progression? *The Journal of urology*. 2016;195(6):1754-9.
199. D'AMICO AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen M-H. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *The Journal of urology*. 2004;172(5S):S42-S7.
200. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, Pei X, Zhang Z, Polkinghorn W, et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *European urology*. 2015;67(6):1009-16.
201. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective comparison of 18F-fluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *Journal of nuclear medicine*. 2015;56(8):1185-90.
202. Treglia G, Ceriani L, Sadeghi R, Giovacchini G, Giovanella L. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2014;52(5):725-33.
203. van der Poel H, Grivas N, van Leeuwen P, Heijmink S, Schoots I. The role of MRI for detection and staging of radio- and focal therapy-recurrent prostate cancer. *World Journal of Urology*. 2019;37(8):1485-90.
204. Gravis G, Boher JM, Fizazi K, Joly F, Priou F, Marino P, et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. *Eur Urol*. 2015;68(2):196-204.
205. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2012;61(1):11-25.
206. Morote J, Planas J, Salvador C, Raventós CX, Catalán R, Reventós J. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int*. 2009;103(3):332-5; discussion 5.
207. Pickles T, Hamm J, Morris WJ, Schreiber WE, Tyldesley S. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? *BJU Int*. 2012;110(11 Pt B):E500-7.
208. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2000;132(7):566-77.
209. Tsushima T, Nasu Y, Saika T, Maki Y, Noda M, Suyama B, et al. Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Urol Int*. 2001;66(3):135-9.
210. Sciarra A, Fasulo A, Ciardi A, Petrangeli E, Gentilucci A, Maggi M, et al. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27):e3845.

211. Schwartz LH, Seymour L, Litière S, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. *Eur J Cancer*. 2016;62:138-45.
212. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502-12.
213. Rathkopf DE, Smith MR, De Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, De Souza P, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *European urology*. 2014;66(5):815-25.
214. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(2):152-60.
215. Roviello G, Cappelletti MR, Zanotti L, Gobbi A, Senti C, Bottini A, et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Medicine*. 2016;95(43).
216. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(5):424-33.
217. Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, Higano CS, Iversen P, Flaig TW, et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Annals of Oncology*. 2016;27(2):286-94.
218. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2021;79(1):150-8.
219. Bastos DA, Antonarakis ES. Darolutamide For Castration-Resistant Prostate Cancer. *Onco Targets Ther*. 2019;12:8769-77.
220. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
221. Eisenberger M, Hardy-Bessard A-C, Kim CS, Géczi L, Ford D, Mourey L, et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer—PROSELICA. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(28):3198-206.
222. Picciotto M, Franchina T, Russo A, Ricciardi GRR, Provazza G, Sava S, et al. Emerging role of Radium-223 in the growing therapeutic armamentarium of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(9):899-908.
223. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(7):975-86.

224. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(22):2091-102.
225. Ballinger JR. Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use. *The British Journal of Radiology*. 2018;91(1091):20170969.
226. Emmett L, Crumbaker M, Ho B, Willowson K, Eu P, Ratnayake L, et al. Results of a prospective phase 2 pilot trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer including imaging predictors of treatment response and patterns of progression. *Clinical genitourinary cancer*. 2019;17(1):15-22.
227. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(19):1458-68.
228. Stopeck AT, Fizazi K, Body J-J, Brown JE, Carducci M, Diel I, et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2016;24(1):447-55.
229. Body J-J, Bone HG, De Boer RH, Stopeck A, Van Poznak C, Damiao R, et al. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. *European Journal of Cancer*. 2015;51(13):1812-21.
230. Izumi K, Ikeda H, Maolake A, Machioka K, Nohara T, Narimoto K, et al. The relationship between prostate-specific antigen and TNM classification or Gleason score in prostate cancer patients with low prostate-specific antigen levels. *The Prostate*. 2015;75(10):1034-42.
231. Satman İ, Grubu T-IÇ. TÜRKİYE DİYABET, HİPERTANSİYON, OBEZİTE VE ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLAR PREVALANS ÇALIŞMASI (TURDEP-II) SONUÇLARI. 2011.
232. Navin S, Ioffe V. The association between hypertension and prostate cancer. *Rev Urol*. 2017;19(2):113-8.
233. Martin RM, Vatten L, Gunnell D, Romundstad P, Nilsen TI. Components of the metabolic syndrome and risk of prostate cancer: the HUNT 2 cohort, Norway. *Cancer Causes & Control*. 2009;20(7):1181-92.
234. Wallner LP, Morgenstern H, McGree ME, Jacobson DJ, St. Sauver JL, Jacobsen SJ, et al. The effects of metabolic conditions on prostate cancer incidence over 15 years of follow-up: results from the Olmsted County Study. *BJU international*. 2011;107(6):929-35.
235. Chun TY. Coincidence of bladder and prostate cancer. *The Journal of urology*. 1997;157(1):65-7.
236. Ito M, Masuda H, Kawakami S, Fujii Y, Koga F, Saito K, et al. Impact of lower urinary tract symptoms on prostate cancer risk among Japanese men with prostate-specific antigen < 10 ng/mL and non-suspicious digital rectal examination. *International Journal of Urology*. 2013;20(12):1163-8.
237. Han M, Brannigan RE, Antenor JAV, Roehl KA, Catalona WJ. Association of hemospermia with prostate cancer. *The Journal of urology*. 2004;172(6):2189-92.

238. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(22):2239-46.
239. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology*. 2005;65(3):549-53.
240. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *New England journal of medicine*. 1991;324(17):1156-61.
241. Bastian-Jordan M. Magnetic resonance imaging of the prostate and targeted biopsy, Comparison of PIRADS and Gleason grading. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2018;62(2):183-7.
242. Al-Ahmadie HA, Tickoo SK, Olgac S, Gopalan A, Scardino PT, Reuter VE, et al. Anterior-predominant prostatic tumors: zone of origin and pathologic outcomes at radical prostatectomy. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(2):229-35.
243. Helpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Archiv*. 2006;449(6):622-7.
244. Surveillance E, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence—SEER Research Data with Delay-Adjustment, 8 Registries, Malignant Only, November 2021 Submission (1975–2019)—Linked To County Attributes—Time Dependent (1990–2019) Income/Rurality, 1969–2020 Counties. Surveillance Research Program, Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute; 2022. Accessed July 1, 2022. seer.cancer.gov. SEER*Stat Database: Incidence—SEER Research Data with Delay-Adjustment, 8 Registries, Malignant Only, November 2021 Submission (1975–2019)—Linked To County Attributes—Time Dependent (1990–2019) 2022 [
245. Buzzoni C, Auvinen A, Roobol MJ, Carlsson S, Moss SM, Puliti D, et al. Metastatic prostate cancer incidence and prostate-specific antigen testing: new insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *European urology*. 2015;68(5):885-90.
246. Rusthoven CG, Carlson JA, Waxweiler TV, Yeh N, Raben D, Flaig TW, et al., editors. The prognostic significance of Gleason scores in metastatic prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2014: Elsevier.
247. Wenzel M, Würnschimmel C, Ruvolo CC, Nocera L, Tian Z, Saad F, et al. Increasing rates of NCCN high and very high-risk prostate cancer versus number of prostate biopsy cores. *Prostate*. 2021;81(12):874-81.
248. Zacho HD, Barsi T, Mortensen JC, Mogensen MK, Bertelsen H, Josephsen N, et al. Prospective Multicenter Study of Bone Scintigraphy in Consecutive Patients With Newly Diagnosed Prostate Cancer. *Clinical Nuclear Medicine*. 2014;39(1):26-31.
249. Kamaleshwaran KK, Mittal BR, Harisankar CN, Bhattacharya A, Singh SK, Mandal AK. Predictive value of serum prostate specific antigen in detecting bone metastasis in prostate cancer patients using bone scintigraphy. *Indian J Nucl Med*. 2012;27(2):81-4.
250. Turpin A, Girard E, Baillet C, Pasquier D, Olivier J, Villers A, et al. Imaging for metastasis in prostate cancer: a review of the literature. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:55.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/191-801

21.12.2022

Sayın Doç.Dr. Bahiddin Yılmaz

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Prostat Spesifik Antijen Değeri Normal Aralıkta Olan Prostat Kanseri Hastalarının Demografik Ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAEK 2022/132 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergelerine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 23.03.2022 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Ek 2. Orijinallik Raporu

PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN DEĞERİ NORMAL ARALIKTA OLAN PROSTAT KANSERİ HASTALARININ DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 10	% 10	% 4	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
2	uroturk.org.tr İnternet Kaynağı	%2
3	openaccess.bezmialem.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
4	www.trod.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	hta.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
7	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	Gaofeng Li, Yexiong Li, Junjie Wang, Xianshu Gao et al. "Guidelines for radiotherapy of	<%1