



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ**  
**SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ÜROLOJİ KLİNİĞİ**

**PROSTAT DOKUSUNUN TRANSREKTAL YOUNG'S**  
**MODÜLÜ DEĞERİNİN PROSTAT KANSERİ**  
**SAPTANMASINDAKİ YERİ VE ETKİNLİĞİ**

**Dr. Emin Taha Keskin**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2019**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ**  
**SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ÜROLOJİ KLİNİĞİ**

**PROSTAT DOKUSUNUN TRANSREKTAL YOUNG'S**  
**MODÜLÜ DEĞERİNİN PROSTAT KANSERİ**  
**SAPTANMASINDAKİ YERİ VE ETKİNLİĞİ**

**Dr. Emin Taha Keskin**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ömer Faruk Bozkurt**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2019**

## TEŞEKKÜR

Üroloji uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübeleri ile gelişimimde büyük katkıları olan Klinik Eğitim ve İdari Sorumlularımız Prof. Dr. Halil BAŞAR ve Doç. Dr. Ömer Faruk BOZKURT'a ,

Tez danışmanım olan değerli hocam Doç. Dr.Ömer Faruk BOZKURT başta olmak üzere tezimi hazırlama sürecim boyunca tecrübelerini ve bilgi birikimini benden esirgemeyen değerli Doç. Dr. Çağrı ŞENOCAK ve Uzm. Dr.Veyssel KAPLANOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım değerli Uzman ağabeylerime,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde görev yapan hemşire ve sağlık personeline,

Son olarak her zaman karşılıksız sevgi ve destekleri ile yanımda olan, beni bugünlere getiren aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Emin Taha KESKİN

Ankara, 2019

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ .....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. PROSTAT BEZİ .....	3
2.1.1. Embriyoloji.....	3
2.1.2. Anatomi .....	4
2.1.3. Histoloji .....	9
2.2. PROSTAT KANSERİ.....	9
2.2.1. Epidemiyoloji.....	9
2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	10
2.2.3. Tarama .....	11
2.2.4. Tanı .....	12
2.2.4.1. Parmakla Rektal Muayene .....	12
2.2.4.2. Prostat Spesifik Antijen ( PSA): .....	12
2.2.4.3. Multiparametrik MR (mp-MRG).....	13
2.2.4.3. Prostat Biyopsisi .....	14
2.2.5. Patoloji.....	14
2.2.6. Evrenmesi ve Risk Sınıflandırması.....	15
2.2.7. Tedavi .....	17
2.2.7.1. Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi .....	17
2.2.7.1.1. Aktif İzlem .....	17
2.2.7.1.2. Radikal Prostatektomi .....	17
2.2.7.1.3. Radyoterapi ve Brakiterapi.....	18
2.2.7.2. Lokal İleri Evre Prostat Kanserinde Tedavi.....	18
2.2.7.2.1. Androjen Ablasyon Tedavisi (ADT) Seçenekleri .....	19

2.2.7.3 Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi .....	19
2.2.7.4. Hormon dirençli prostat kanserinde tedavi .....	20
2.3. ULTRASON ELASTOGRAFI .....	21
3. MATERYAL METOT .....	23
4. SONUÇ .....	31
4.1. Hasta Populasyonu ve Histopatolojik Analiz .....	31
4.1. Prostat Bezinin Elastografik Değerlendirmesi .....	32
4.1.1. Periferel Zonun (PZ) Elastografik Değerlendirilmesi .....	32
4.2.2. İdeal Sertlik Eşik Değeri (Cut-Off Değeri), Özgüllük ve Duyarlılık Hesaplanması .....	33
4.2.3. Transizyonel Zon ile Tüm Prostat Dokusunun Elastografik Değerlendirilmesi, periferel zon İle Karşılaştırılması.....	34
5. TARTIŞMA .....	36
6. KAYNAKLAR .....	42
ÖZGEÇMİŞ .....	48
EKLER.....	52
EK-1. Tez Konusu Onay Formu .....	52
EK-2. Etik Kurul Onay Formu .....	53
EK-3. TUEK Onay Formu, SBÜ Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi.....	55
EK-4. TUEK Onay Formu, SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi .....	56

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ADT</b>	: Androjen Ablasyon Tedavisi
<b>ASAP</b>	: Atipik küçük asiner proliferasyon
<b>BKN</b>	: Biyokimyasal nüks
<b>BPH</b>	: Benign Prostat Hiperplazisi
<b>DAG</b>	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
<b>Dk-MRG</b>	: dinamik kontrastlı MRG
<b>EAA</b>	: Eğri altında kalan alan
<b>ESUR</b>	: European Society of Urogenital Radiology
<b>FDA</b>	: U.S. Food and Drug Administration, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>HGPIN</b>	: Yüksek grade'li PIN
<b>HPC1</b>	: Kalıtsal prostat kanseri-1 bölgesi
<b>HPC2</b>	: Kalıtsal prostat kanseri-2 bölgesi
<b>HT</b>	: Hormonal Tedavi
<b>ISUP</b>	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
<b>kD</b>	: Kilodalton
<b>KDPK</b>	: Kastrasyon dirençli prostat kanseri
<b>kPa</b>	: kilopaskal
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>LHRH</b>	: Luteal Hormone Releasing Hormone
<b>LRP</b>	: Laparoskopik Radikal Prostatektomi
<b>Mp MR</b>	: Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MRS</b>	: MR spektroskopi
<b>MSR1</b>	: Makrofaj süpürücü reseptör 1
<b>NPD</b>	: Negatif prediktif değer
<b>PCa</b>	: Prostat Kanseri
<b>PCA3</b>	: Prostat Kanseri Antijen 3
<b>PIN</b>	: Prostatik intraepitelyal neoplazi
<b>PI-RADS</b>	: Prostate Imaging Reporting and Data System
<b>PPD</b>	: Pozitif prediktif değer

<b>PRM</b>	: Parmakla rektal muayene
<b>PSA</b>	: Prostat Spesifik Antijen
<b>PSA-DT</b>	: PSA ikiye katlanma süresi
<b>PSA-TZ</b>	: PSA-Transizyonel Zon Dansitesi
<b>PSA-PZ</b>	: PSA-Periferel Zon Dansitesi
<b>PSAV</b>	: PSA hızı (velositesi)
<b>PZ</b>	: Periferel zon
<b>ROC</b>	: Receiver operating characteristic
<b>ROI</b>	: region of interest
<b>RYTZ</b>	: Her bir yPZnin komşuluğundaki TZnin youngs modülü değerine (YTZ) oranı*100
<b>RortTZ</b>	: Her bir yPZnin aynı hastanın tüm TZ youngs modülü değerlerinin ortalamasına (OrtTZ) oranı*100
<b>RortTP</b>	: Her bir yPZnin aynı hastanın tüm prostat bezinin ortalama youngs modülü değerine (OrtTP) oranı*100
<b>RP</b>	: Radikal prostatektomi
<b>RRP</b>	: Radikal Retropubik Prostatektomi
<b>RPP</b>	: Radikal Perineal Prostatektomi
<b>RT</b>	: Eksternal radyoterapi
<b>RYLP</b>	: Robot Yardımlı Laparoskopik Prostatektomi
<b>SE</b>	: Sonoelastografi
<b>SWE</b>	: shear wave elastografi
<b>s/t PSA</b>	: Serbest/Total PSA oranı
<b>TNM</b>	: Tümör-nod-metastaz
<b>TRUS</b>	: Trans Rektal Ultrasonografi
<b>TUEK</b>	: Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu
<b>TZ</b>	: Transizyonel ve santral zon
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>yPZ</b>	: Periferel zondaki biyopsi yapılacak noktadaki halkasal ROI
<b>YPZ</b>	: Periferel zonun tamamındaki manuel ROI
<b>YTP</b>	: Periferel ve transizyonel zonun tamamındaki manuel ROI
<b>yTZ</b>	: Transizyonel zondaki halkasal ROI

- Y TZ** : Transizyonel zonun tamamındaki manuel ROI
- Ort** : Ortalama
- OrtTZ** : Tüm TZ youngs modülü değerlerinin her bir hastanın kendi ortalaması
- OrtPZ** : Tüm PZ youngs modülü değerlerinin her bir hastanın kendi ortalaması



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> ISUP 2014 yeni Gleason derecelendirme sistemi .....	15
<b>Tablo 2.</b> Prostat kanserinde TNM evrelemesi .....	16
<b>Tablo 3.</b> D'Amico risk sınıflaması.....	16
<b>Tablo 4.</b> Hastaların Özellikleri .....	31
<b>Tablo 5.</b> Biyopsi korlarının patolojik değerlendirilmesi .....	31
<b>Tablo 6.</b> Periferal zonun Young's Modülü değerleri (kPa).....	32
<b>Tablo 7.</b> Benign ve malign tanıli hastalarda ortalama PZ ve TZ sertliğinin karşılaştırılması.....	34
<b>Tablo 8.</b> ROI değeri, RYTZ oranı, RortTZ oranı ve RortTP oranı .....	35
<b>Tablo 9.</b> yPZ, RyTZ, RortTZ ve RortTP değerlerinin regresyon analizi .....	35

## ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Prostat bezinin fasiaları (11).....	5
<b>Şekil 2.</b> Prostat bezinin transvers kesitte ultrasonografik görüntüsü. (PZ: periferel zon, TZ: transizyonel zon).....	6
<b>Şekil 3.</b> Prostat bezinin zonal anatomisi ( a: santral zon, b: fibromüsküler zon, c: tranzisyonel zon, d: periferel zon, e: periüretral alan).....	7
<b>Şekil 4.</b> Prostatın vasküler ve nöronal anatomisi (11) .....	8
<b>Şekil 5.</b> SWE ölçümü ve sistematik 12 kor biyopsi yapılacak alanların prostat bezi üzerindeki yerleşimi; USG ile transvers kesitte SWE ölçümünün yapılacağı ve takiben biyopsi örneğinin alınacağı periferel zon alanları (mavi küreler), biyopsi iğnesinin izleyeceği yol (kırmızı çizgi) .....	25
<b>Şekil 6.</b> 67 yaşında hasta, 110 gr prostat bezi, sağ lob apekte normal prostat bezi görüntüsü, USG incelemesi (B mod , SWE).....	28
<b>Şekil 7.</b> 72 yaşında hasta, 75 gr prostat bezi, sol lob orta kesimde periferel zonda malign lezyon, USG incelemesi (B mod ve SWE).....	28
<b>Şekil 8.</b> 71 yaşında hasta, sol lob alt kesimde periferel zonda malign lezyon, USG incelemesi (B mod ve SWE).....	29
<b>Grafik 1.</b> Periferel zonun elastografik değerlendirilmesinde Benign ve Malign korların Young's modülü değerleri (kPa) .....	33
<b>Grafik 2.</b> Benign ve malign dokuların Shear-Wave Elastografi (SWE) ile ayırımında ROI (region of interest) değerlerinin ROC eğrisi .....	34

## ÖZET

### PROSTAT DOKUSUNUN TRANSREKTAL YOUNG'S MODÜLÜ DEĞERİNİN PROSTAT KANSERİ SAPTANMASINDAKİ YERİ VE ETKİNLİĞİ

**AMAÇ:** Prostat kanseri şüphesi olan hastalarda yapılacak gereksiz biyopsilerin önüne geçilmesi amacıyla prostat bezinin doku sertliğinin shear wave elastografi (SWE) ile kilopaskal (kPa) cinsinden ölçülen Young's modülü değerinin benign ve malign dokuların ayırımındaki etkinliği araştırmak amaçlanmıştır.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Prospektif klinik bir çalışma olarak tasarlanan çalışmamıza Ocak 2019 ile mayıs 2019 tarihleri arasında üroloji kliniğimizde prostat kanseri şüphesi ile prostat biyopsisi yapılan 42 gönüllü hasta dahil edildi. 42 hastadan alınan 504 kor biyopsi örneği patolojisi ve bu noktalara karşılık gelen 496 elastografik young's modülü (kPa) değeri kullanıldı. Malign doku sertliğini öngörececek cut-off değeri receiver operating characteristic (ROC) analizi ile hesaplandı. ROC analizinden elde edilen veriler ile en yüksek Youden index [duyarlılık – (1- özgüllük)] değerini sağlayan Young's modülü değeri çalışmamızda ideal cut-off değeri olarak kabul edildi. İdeal cut-off değeri için özgüllük, duyarlılık, negatif ve pozitif kestirim değerleri hesaplandı.

**BULGULAR:** Hastaların ortalama yaşı 63, ortalama total prostat spesifik antijen (PSA) değeri 11,8 ng/dl ve ortalama prostat hacmi 56,7 cc'dir. Hastalardan alınan toplam 504 kor biyopsinin 74'ünde (%14,7) prostat kanseri saptandı ve 42 hastanın 13(%31)üne prostat kanseri tanısı konuldu. Elastografik ölçüm yapılan benign (n:428) ve malign (n:68) korların ortalama Young's modülüdeğeri sırasıyla 42,3 kPa ve 71,1 kPa olup malign dokuların benign dokulardan daha sert olduğu gösterildi ( $p<0,001$ ). Malign ve benign doku ayırımında ideal cut-off değeri ROC eğrisi ile değerlendirildi. Eğri altında kalan alan 0,733 olup en yüksek Youdenindex değerini sağlayan 35,85 kPa değeri ideal eşik değer olarak kabul edildi. İdeal cut-off değeri olarak kabul edilen 35,85 kPa değeri için duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif kestirim değerleri sırasıyla 0,83, 0,49, 0,78 ve 0,95 olduğu gösterildi.

**SONUÇ:** Çalışmamızda elastografik ölçüm ile prostat bezinde benign ve malign dokular arasında anlamlı sertlik farkı olduğu gösterildi. Young's modülü değerinin prostat kanserini öngörmekte yüksek sensitiviteye sahip olmasına karşın çalışma protokollerinin heterojenliği nedeniyle günümüzde halen net bir eşik değeri saptanamamıştır. Elde edilen bu bilgilerin daha geniş popülasyonda çok merkezli prospektif çalışmalarla değerlendirilip desteklenilmesi gerekmektedir. Bu konuda yapılacak olan başka yeni çalışmalar ile bu farklılık teknolojik ilerlemelerle birlikte azalacak ve elastografinin tanıdaki etkinlik değeri giderek artacaktır. Bu nedenle yakın bir gelecekte SWE'nin prostat görüntülemesinde standart protokolün bir parçası olacağına inanmaktayız.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat biyopsisi, Prostat kanseri ve tanısı, Shear wave elastografisi, Ultrasonografi, Young's modülü

## ABSTRACT

### THE ROLE AND EFFECTIVENESS OF TRANSRECTAL YOUNG'S MODULE VALUE OF PROSTATE TISSUE IN PROSTATE CANCER DETECTION

**PURPOSE:** To investigate the effectiveness of Young's modulus measured by shear wave elastography (SWE) to differentiate benign and malignant tissues in order to prevent unnecessary biopsies in patients with suspected prostate cancer.

**MATERIAL AND METHODS:** The study was designed as a prospective clinical study. Between January 2019 and May 2019, 42 volunteer patients who underwent prostate biopsy with suspicion of prostate cancer in the our urology clinic were included. Five hundred and four core biopsy specimens and 496 elastographic young's modulus (kPa) values from 42 patients corresponding to these cores were used. The cut-off value predicting malignant tissue stiffness was calculated by receiver operating characteristic (ROC) analysis. Young's modulus which provides the highest Youden index value (sensitivity - (1 - specificity)) using the data from ROC analysis were accepted as the ideal cut-off value in our study. Specificity, sensitivity, negative and positive predictive values were calculated for the ideal cut-off value.

**RESULTS:** The mean age of the patients was 63, mean total prostate specific antigen (PSA) value was 11.8 ng / dl and mean prostate volume was 56.7 cc. Prostate cancer was detected in 74 (14.7%) of 504 core biopsies and 13 (31%) of 42 patients were diagnosed with prostate cancer. The mean Young's values of benign (n: 428) and malignant (n: 68) cores with elastographic measurements were 42.3 kPa and 71.1 kPa, respectively, and it was shown that malignant tissues were harder than benign tissues ( $p < 0.001$ ). The ideal cut-off value was evaluated with the ROC curve. The area under the curve was 0.733 and the 35.85 kPa value, which provides the highest Youden index, was considered the ideal cut-off value in order to distinguish between malignant and benign tissue. The sensitivity, specificity, negative and positive

predictive values were shown to be 0.83, 0.49, 0.78 and 0.95, respectively for the 35.85 kPa value which is considered as the ideal cut-off value.

**CONCLUSIONS:** In our study, it was shown that there was a significant difference in stiffness between benign and malignant tissues in the prostate gland by elastographic measurement. Although Young's modulus value has high sensitivity in predicting prostate cancer, there is still no clear threshold due to heterogeneity of study protocols. This information should be evaluated and supported by multicenter prospective studies in a wider population. With further studies on this subject, this difference will decrease with technological advances and the diagnostic value of elastography will gradually increase. Therefore, we believe that SWE may be a part of the standard protocol for prostate imaging in the near future.

**Key Words:** Diagnosis of prostate cancer, Prostate biopsy, Shear wave elastography, Young modulus, Ultrasonography

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri tüm dünyada erkeklerde cilt kanserlerinden sonra görülen en yaygın malignite olup Amerikan kanser istatistiklerine göre prostat kanseri 2019 yılında tüm kanserler içerisinde erkeklerde %20 oran ile en sık yeni tanı alması beklenen kanser türüdür. Benzer şekilde 2019 yılı içerisinde beklenen ölüm oranları incelendiğinde %10 sıklık ile akciğer kanserinden sonra ikinci sırada olduğu görülmektedir(1).

Prostat kanserinin tanısındaki 1970'lerde başlayan özellikle 1994 yılında FDA(U.S. Food and Drug Administration, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ) tarafından tarama testi olarak total PSA değerinin kullanılmaya başlanması ile prostat kanserine özgü mortalitenin yıllar içerisinde azaldığı, buna karşın yapılan prostat biyopsisi sayısının % 70 oranında arttığı saptanmıştır. Biyopsi sayısındaki bu dramatik artış ile hastaların önemli bir kısmına biyopsi yapılarak gereksiz invaziv bir işlem uygulanmış olmaktadır. Bu durum aslında prostat kanseri olmayan sağlıklı bireylerde invaziv olan bu işleme bağlı gelişebilecek kanama, enfeksiyon, ağrı gibi komplikasyonların görülme oranını ciddi oranda arttırmaktadır(2, 3).

Sistematik 12 kor prostat biyopsi yapılan hastaların sadece %19-25'inde prostat kanseri saptanmaktadır (4). Sistematik biyopsinin kanser saptama oranının düşük olması nedeniyle hem gereksiz yapılan biyopsi sayısının azaltılması hem de klinik anlamsız ile klinik anlamlı prostat kanserlerinin ayırt edilebilmesi için yeni belirteç veya tekniklere gereksinim duyulmaktadır. Bu amaçla süregelen yıllar içerisinde PSA dansitesi, PSA ikiye katlanma zamanı, serbest/total PSA oranının hesaplanması gibi PSA'nın kanser tanısındaki etkinliğini arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır(5, 6). Bu amaç için teknolojik gelişmelere paralel olarak radyolojik tetkiklerde de yeni gelişmeler yaşanmaktadır. Şüpheli kanser olgularında lezyonu saptama, lokalize etme, karakterize etme ve risk düzeyi saptanmasını arttırmak için günümüzde gittikçe artan bir sıklıkta multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (Mp MR) da kullanılmaktadır(7). Benzer şekilde dokuların iç yapısını ortaya koymaya yönelik ultrasonografik görüntüleme yöntemleri (sonoelastografi gibi) de son yıllarda giderek daha fazla kullanılmaktadır.

Sonoelastografi (SE) dokunun uygulanan bir kuvvete karşı cevabını ve bu yolla doku elastisitesini (sertlik derecesi) ölçen bir görüntüleme yöntemidir. Sonoelastografi'nin kullanıldığı ilk yıllarda elle dokulara kuvvet uygulanmış ve dokuların bu kuvvete verdikleri yanıt ölçülerek dokuların sertlikleri değerlendirilmiştir. Bu nedenle SE'nin ilk dönemlerinde sadece yüzeysel dokular incelenebilmiştir. Ancak ilerleyen yıllarda dokulara kuvvetin uygulanış biçimi ve dokuların bu kuvvete verdiği yanıtı ölçme konusunda farklı teknikler ortaya çıkmıştır. SE'de uygulanan yeni teknikler bu görüntüleme yönteminin abdomende en sık karaciğer olmak üzere böbrek, pankreas, dalak, uterus ve prostat dokusunda kullanılmasını sağlamıştır. Shearwave elastografi (SWE) ise teknik olarak dokularda oluşan shear dalgalarının hızını ölçerek dokuların elastisitesinin kantitatif olarak kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edildiği yeni bir yöntemdir. Elastografik değerlendirme teknikleri içerisinde SWE, uygulayıcıya bağımlı olmaması, kompresyon artefaktı oluşmaksızın kantitatif değerlendirme olanağı vermesi ile elle veya mekanik kompresyonun kullanıldığı diğer elastografik yöntemlerinden üstündür(8, 9).

Bu çalışma ile gereksiz yapılan biyopsilerin önüne geçilmesi amacıyla prostat kanseri şüphesi olan hastalarda prostat bezi içerisindeki dokunun sertliğinin SWE ile kilopaskal cinsinden ölçülen Young's modülü değerinin benign ve malign dokuların ayırımındaki etkinliği araştırmak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PROSTAT BEZİ

#### 2.1.1. Embriyoloji

Prostat bezi bütün erkek memelilerde korunmuş olan başlıca tübüloalveolar ekzokrin bir bezdir. Prostat gelişimi, ürogenital sinüsün epitelyal ve mezenkimal hücreleri arasındaki kompleks etkileşimler ile olur. İntraüterin hayatta, gebeliğin 12. haftasında, fetal testislerden salınan androjenik hormonların artmasıyla prostat gelişimi başlar. Mezonefrik kanalın ürogenital sinüse girişinin alt ve üstündeki üretral epitelyum tomurcuklarından oluştuğu gözlenmiştir. Bu basit tübüler oluşumlar, 11. haftanın sonunda ileride anterior, posterior, median ve iki lateral lobu oluşturacak olan beş ayrı grup halinde gelişmekte ve 16. haftada gelişimlerini tamamlamaktadırlar. Bu tübüler oluşumlar zaman içerisinde dallanarak, ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle birleşir ve karmaşık bir kanal sistemini oluşturur. 16. haftaya gelindiğinde mezenkimal hücreler tübüllerin etrafında gelişmeye başlar ve özellikle periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur. Fibromusküler stromanın 22. haftada oldukça geliştiği görülür ve doğuma kadar da gelişmesi sürer. Bu beş grup epitel tomurcuğundan gelişen anterior, posterior, median ve iki lateral lob gelişimlerinin ilk başlarında birbirinden ayrık olsalarda ilerleyen günlerde aralarında septum olmaksızın birleşirler. Erken evrelerden sonra anterior lob tübülleri yavaş yavaş küçülerek dallanmalarının çoğunu kaybederler ve doğumda lümenleri görülemeyen embriyonik epitelyal oluşumlar haline gelirler. Posterior lob ise daha az sayıda ancak yaygın ve daha geniş dallanmalar gösteren tübüllere sahiptir. Bu tübüller büyüdükçe, gelişmekte olan median ve lateral lobların posteriorunu sarar ve prostatın rektumdan hissedilen posterior yüzeyini oluştururlar. Doğumda ise çoğunluğunu stromal hücrelerin oluşturduğu duktal sisteme sahip bir gland halindedir. Prostat boyutlarında yavaş da olsa devamlı bir artış puberteye kadar gözlenir. Pubertede ise gland boyutları birkaç ay gibi kısa bir sürede yaklaşık iki kat artar. Sonuçta stromal elemanların prostattaki oranı gittikçe azalmakta olup böylece prostat bezi erişkin formunu almaktadır(10).

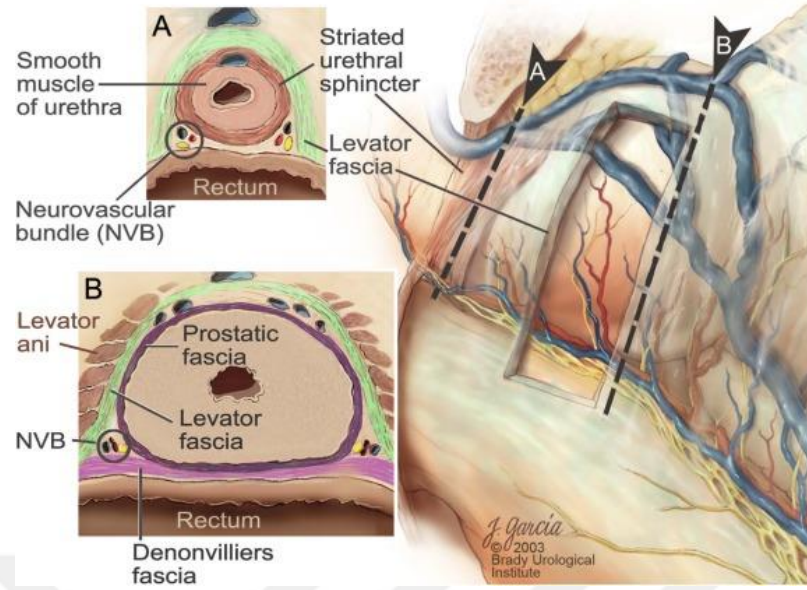
### 2.1.2. Anatomi

Prostat, mesanenin inferioruna yerleşmiş olan ve erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Üretranın proksimal kısmını çevreleyen fibromusküler ve glandüler yapılardan oluşmuş bir ekzokrin organdır. Erişkinde prostat bezi yaklaşık 15 – 20 gr ağırlığındadır. Fibromusküler bir stroma içinde tahminen 30-50 adet tubüloalveolar gland içermekte olup bu glandlar ise yaklaşık olarak 16-32 adet kanal ile verumontanumun her iki yanından prostatik üretraya açılmaktadır.

Mesane boynu ile devamlılık gösteren bu bezin tabanı yani basis kısmı apekse göre geniş olup mesanenin inferoru ile devamlılık göstermektedir. Apeks ise inferiorudur ve ürogenital diyaframın süperior fasyasının üstünde bulunur.

Anterior yüzey ise, simfisis pubisin posteriorunda bulunur ve bu iki yapı arasında gevşek yağ dokusu ve zengin bir venöz pleksus bulunur. Dorsal venin yüzeyel dalının oluşturduğu bu venöz pleksus endopelvik fasyayı delerek ana dorsal vene drene olmaktadır. Ayrıca Apeks düzeyinde puboprostatik ligament ile anteriordan pubik kemiğe tutunur. Bu ligament ve venöz pleksus prostat cerrahisinde önem arz etmektedir.

Posterior yüzeyi rektum ampullasının anteriorunda bulunur. Rektumdan denonvillier fasyası ve prostatın kendi fasyası olan lateral prostatik fasya ile ayrılır. Aynı zamanda posterior yüzey, üst kısımda seminal veziküller ve vaz deferenslerin ampullası ile komşuluk göstermektedir (**Şekil 1**)(11).



**Şekil 1.**Prostat bezinin fasiaları (11)

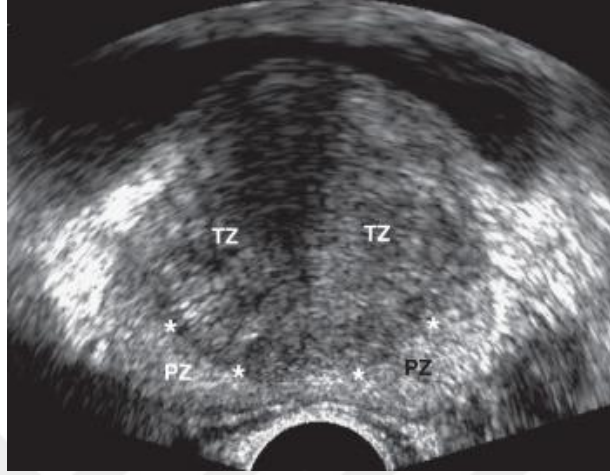
Prostatın iç yapısı ve zonal anatomi kavramı öncelikle 1968’de McNeal’in, daha sonra ise 1977’de Blacklock ve Boushill’in çalışmalarını sonucunda gelişmiştir. Günümüzde de halen yaygın olarak kullanılmakta olan bu sınıflamaya göre prostat periferal zon, santral zon, transizyonel zon, anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkterik zondan oluşmaktadır (12).

Bu sınıflamaya göre; prostat bezi kabaca glandüler (%70) ve non glandüler (%30) olmak üzere ikiye ayrılır. Prostatın periferal zonu, santral zonu ve transizyonel zonu glandüler kısmı oluştururken anterior fibromusküler stroma ile preprostatik sfinkterik bölge ise non-glandüler kısmı meydana getirmektedir.

**Tranzisyonel zon** prostat bezinin yaklaşık % 5 ile % 10’unu oluşturur. Cerrahi kapsül de denilen ayrı bir fibromusküler doku bandı tranzisyonel zonu prostatın diğer kısımlarından ayırır. Benign bir durum olan prostat hiperplazisi (BPH) genellikle tranzisyonel zondan kaynaklansa da prostat adenokarsinomlarının yaklaşık % 20’si tranzisyonel zonda görülebilmektedir.

**Periferal zon**, prostat bezinin en büyük parçası olup yaklaşık %70’ini oluşturur. Anatomik olarak prostatın posterior ve lateral bölümlerini sarar. Apeks doğru yaklaştıkça anteriora uzanarak, apeks hizasında üretrayı tamamen çevreler. Bu

periferal zonun klinik önemi prostat kanserlerinin yaklaşık %70'i periferal zondan köken almasıdır ve ayrıca bu zon özellikle kronik prostatitten de en çok etkilenen bölgedir(Şekil 2).

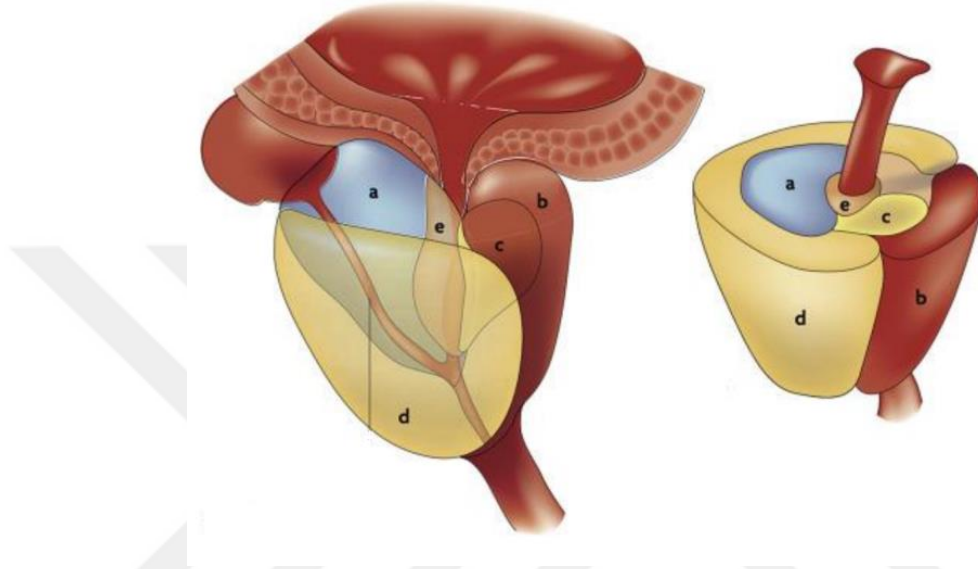


Şekil 2. Prostat bezinin transvers kesitte ultrasonografik görüntüsü. (PZ: periferal zon, TZ: transizyonel zon)

**Anterior fibromüsküler stroma** ise prostatın yaklaşık %30'unu oluşturur. Adından da anlaşılacağı üzere bağ doku (Elastin, kollajen gibi) ve kas dokudan( düz ve çizgili kas gibi) meydana gelmektedir. Prostatın ön yüzünü tamamen kaplayan bu yapı glandüler elemanlar içermemektedir. Bu nedenle prostat adenokarsinomu bu zonda çok nadir gelişmektedir.

Prostatın glandüler elemanlarının yaklaşık %25'ini oluşturan ve embriyolojik olarak wolf kanallarından geliştiği ileri sürülen **santral zon**, ejakuluar kanalları çepeçevre sararak bu kanalların açılma yerine kadar devam eder. Bu zonun dokusu yapısal ve immunhistokimyasal olarak diğer prostat dokularından farklıdır. Seminal vezikül ve vaz deferenslerin santral zona girdiği alanda belirgin bir prostat kapsülü bulunmamaktadır ve benzer şekilde santral zonu periferal zondan ayıran bağ dokusu da oldukça ince olduğundan, periferal zondaki bir kanser odağı rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilmektedir. Çevreden invazyonun kolay olduğu bu santral zondan primer olarak köken alan prostat adenokarsinomları çok nadir olup tüm prostat kanserlerinin yaklaşık %1-5'i geliştiği gösterilmiştir.

**Preprostatik sfinkterik zon** ise verumontanumun üst kısmında yer alan ve üretral düz kas elemanlarının yoğunlaşması ile oluşmaktadır. Glandüler yapı içermemesi ve kas dokusu içermesi ile anterior fibromusküler stromaya benzer bir yapıya sahiptir. Yoğun düz kas içeriği nedeniyle kontinans mekanizmasında ve retrograd ejakülasyonu önlemede görev almaktadır (**Şekil 3**)(13, 14).



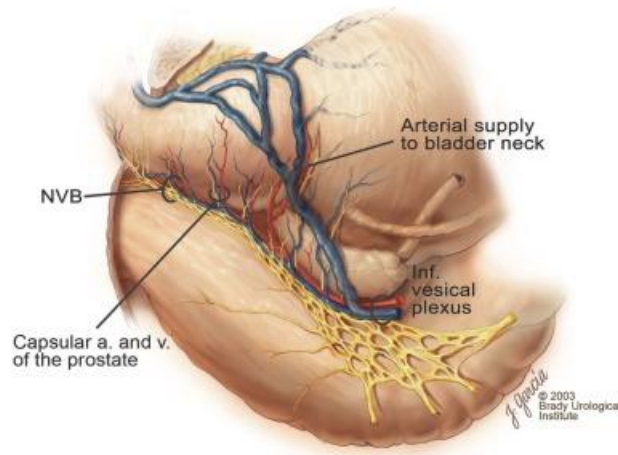
**Şekil 3.**Prostat bezinin zonal anatomisi ( a: santral zon, b: fibromusküler zon, c: tranzisyonel zon, d: periferal zon, e: periüretral alan)

**Prostatın arteriyel beslenmesi**, esasen hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalı olan inferior vezikal arterden sağlanır. İnternal pudental arter ve arteria rektalis media da prostatın arteriyel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir. İnterior vezikal arter seyri sırasında alt üretere ve seminal veziküllere dallar verdikten sonra saat 4 ve 8 pozisyonunda prostata girerek, üretral arter ve kapsüler arter olmak üzere iki dala ayrılır. Üretra, periüretral bezler ve transizyonel zonun beslenmesinden sorumlu olan üretral arter, prostatovezikal bileşkeden saat 5 ve 7 hizasından prostata dik 90 derece açıyla girer ve sonrasında üretraya paralel olarak dönerek seyreder. Kapsüler arter ise, prostatın posterolateralinde kavernoözal sinirlerin komşuluğunda ilerler. Kapsüler arterden dik açı ile ayrılan dalları prostata delerek glandüler dokuları besler.

**Prostatın venöz drenajı** ise parankim içindeki çok sayıdaki venüllerin birleşerek prostatik venöz pleksusa dökülmesi ile olur. Kapakçık yapısı bulundurmeyen bu venöz pleksus, puboprostatik ligamanlar arasında yerleşir. Simfizis pubisin arka ve alt bölümünde penisin dorsal veni bu prostatik pleksusa katılır. Prostatik venöz pleksus inferior vezikal venler yoluyla internal iliak venlere açılmaktadır. Küçük bir kısmı ise vezikal venöz pleksus yoluyla internal pudental vene dökülür (**Şekil 4**)(11).

Prostat cerrahisi esnasında lenf nodu diseksiyonunda önem arzetedir. Bu nedenle **prostatın lenfatik drenajını** bilmek klinik bir öneme sahiptir. Lenfatik drenaj öncelikle obturator ve internal iliak lenf nodlarına; bir kısmı ise presakral ve eksternal iliak lenf nodlarına olmaktadır. Bu lenf nodları ise, ana iliak ve preaortik lenf nodlarına drene olmaktadır.

**Prostat innervasyonu:** Prostatın afferent sinirleri, uyarıları pelvik pleksus aracılığı ile pelvik ve torakolomber spinal gibi üst merkezlere iletirler. Prostatın efferent innervasyonu ise otonom ve somatik olarak ikiye ayrılabilir. Otonomik innervasyonu olan sempatik ve parasempatik innervasyon, inferior hipogastrik pleksus aracılığı ile pelvik pleksustan gelir. Parasempatik sinirler sekresyonu başlatır. Sempatik sinirler ise kapsül ve stromadaki düz kasların kasılmasını sağlar, preprostatik sfinkteri innerve eder. Prostatın somatik sinirleri ise S2, S3 ve S4'ten kaynaklanarak pudental sinir vasıtasıyla eksternal sfinkteri innerve ederler.



**Şekil 4.**Prostatın vasküler ve nöronal anatomisi (11)

### 2.1.3. Histoloji

Prostat bezi, fibromusküler stroma ve bu yapı ile iç içe geçmiş olan epitelyal glandüler bileşenlerden oluşur. Bez epitelinin oluşturan esas hücreler, tek katlı prizmatik özelliktedir. Glandüler yapıları birbirlerinden ve fibromusküler stroma ile ayrılan belirgin bazal membranları vardır(15).

Prostatı oluşturan epitelyal hücreler 4 temel grupta incelenebilir:

**1.Prostatik asiner veya sekretuar hücreler:** Prostatın luminal yüzeyinde yerleşip epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluştururlar. Bu hücreler kolumnar ya da küboidal şekilli, soluk ya da berrak sitoplazmalıdır. Prostatik asit fosfataz (PAP) ve PSA'nın sentezlendiği esas hücreler olup androjen reseptörü içerirler. Prostat asinuslarında, prostatik kanallarda ve prostatik üretrada bulunmaktadır.

**2.Bazal hücreler:** Bazal membran üzerinde bulunurlar ve androjen reseptörü içermezler. Bu hücrelerin lokal regülatuar maddeler salgıladıkları düşünülmektedir.

**3.Transizyonel epitel:** Ekskretuar kanallar ve üretrada bulunur.

**4.Endokrin-parakrin hücreler:** Serotonin, kalsitonin, bombesin, somatostatin üretiminden sorumlu hücreler olup fonksiyonları halen tam olarak açıklanamamıştır.

## 2.2. PROSTAT KANSERİ

### 2.2.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri tüm dünyada erkeklerde cilt kanserlerinden sonra görülen en yaygın malignite olup tüm kanser tanıları içerisinde ise en sık görülen beşinci malignitedir. Amerikan kanser istatistikleri incelendiğinde prostat kanseri 2019 yılında tüm kanserler içerisinde erkeklerde %20 oran ile en sık yeni tanı alması beklenen kanser tipi olup, benzer şekilde 2019 yılı içerisinde beklenen ölüm oranları

incelendiğinde %10 sıklık ile akciğer kanserinden sonra ikinci sırada olduğu görülmektedir(1).

Yaşam boyu prostat kanseri saptanma oranı %16,7 olup, özellikle ileri yaş hastalığı olup görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır(16).

Yeni tarama yöntemlerinin yaygın olarak uygulanması sonucu, klinik önemi olmayan prostat kanserlerinin artan oranda tanı alması ile özellikle 1990'lardan itibaren prostat kanserlerinin insidansında neredeyse tüm dünyada artış saptanmıştır. Prostat kanseri heterojen bir natüre sahip olduğu için hastalığın sıklığı ve ölüm oranları farklı toplumlarda olduğu gibi aynı toplumun farklı popülasyonlarında bile değişkenlik göstermektedir. Yıllık insidans oranları asya'da en düşük, kuzey amerika ve iskandinavya'da ise en yüksek oranda saptanmaktadır. Etnik yapı olarak incelendiğinde ise, siyah ırkta insidansının beyaz ırka göre 1.3 kat daha fazla olduğu, daha erken yaşta tespit edildiği ve daha yüksek mortalite oranına sahip olduğu bildirilmiştir. Ölüm oranlarına bakıldığında ise dünyada daha az varyasyon izlenmektedir ve Afrikada en sık, asyada ise en az mortalite izlenmektedir(17, 18).

### **2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

Prostat kanseri başlangıcının ve progresyonunun kesin nedenleri henüz tam olarak bilinmemektedir ve bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda hala tatmin edici sonuçlar alınamamıştır. Etiyolojik çalışmalarda prostat kanserinin güçlü bir ailesel bileşeni olduğuna işaret etmekte olup bu da kanserin genetik bir altyapısının olduğunu göstermektedir. Buna göre, 1. derece akrabada kanser varlığında bireysel risk 2 katına, iki veya daha fazla 1. derece akrabada kanser öyküsü varsa risk 5-11 katına çıkmaktadır. Buna rağmen, prostat kanseri olan erkeklerin sadece küçük bir alt popülasyonu (~% 9) ailesel bir hastalığa sahiptir(19).

Ailesel yatkınlığı açıklayabilmek için genetik faktörler araştırıldığında, prostat kanserinde bazı genler tanımlanmıştır ancak poligenik bir hastalık olan prostat kanserinin, genetik yapısı halen tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Bu genler arasında RNasel (HPC1, kalıtsal prostat kanseri-1 bölgesi) ile ELAC2 (HPC2,

kalıtsal prostat kanseri-2 bölgesi) 17p lokalizasyonunda saptanmış, MSR1 (Makrofaj süpürücü reseptör 1) ise 8p22-23 lokalizasyonunda belirlenmiştir. Ayrıca BRCA-1/2 ve HOXB13 gen mutasyonlarında prostat kanserinin sıklığının artmış olduğu görülmektedir(20, 21).

Prostat kanseri gelişme ve progresyon riski ile ilişkili olarak çok çeşitli ekzojen faktörler tartışılmıştır. Metabolik sendrom komponentlerinden olan hipertansiyon ve bel çevresi (>102 cm) tek başlarına prostat kanseri riskini arttırdığı ancak toplamda  $3 \geq$  risk faktörü taşıyanlarda kanser riskinin düştüğü gözlenmiştir(22). REDUCE çalışmasında, diyabetik hastalarda prostat kanserinin düşük oranda saptandığı, obezitenin düşük dereceli prostat kanseri riskinde azalmaya yol açtığı, yüksek dereceli kanser riskinde ise artma ile ilişkili olduğu ancak kan kolesterol düzeyleri ile statin türevi ilaç kullanımının prostat kanseri gelişiminde bir ilişkisinin olmadığı bulunmuştur. Ancak şu anda halen prostat kanserini önleyici etkili bir diyet veya farmakolojik müdahale yoktur(23).

Hormonal faktörler incelendiğinde 5 alfa redüktaz inhibitörleri ile yapılan prostat kanserini önleme çalışmasında %24,8'lik bir risk azalması bildirilmiştir. Ancak finasterid kullanan deneklerde yüksek dereceli prostat kanserinin görülme oranının plaseboya göre fazla olması finasteridin bir kemopreventif ajan olarak kabul görmemesine neden olmuştur(24). Ayrıca hipogonadizm nedeniyle testosteron replasman tedavisi alan hastalarda kanser riskinde artış saptanmamaktadır(25).

### **2.2.3. Tarama**

PSA'nın klinik kullanımının artması ile özellikle 1993 ile 2003 yılları arasında prostat kanseri mortalitesinde %32,5, ileri evre hastalık saptama oranında %75'lik bir azalma gözlenmiştir(26).

Prostat kanserinde toplum taraması önerilmediği için klinik pratikte tarama yapılacak bireylerin tespiti önem arz etmektedir. 10-15 yıllık yaşam beklentisi olan, iyi bilgilendirilmiş, performans skoru yüksek olan kişilere risk uyarlanmış yaklaşım önerilmektedir. Bu nedenle Avrupa üroloji klavuzunda PSA taraması önerilen, risk

taşıyan grup; 50 yaş üstü erkekler, pozitif aile öyküsü olan 45 yaş üstü erkekler, 45 yaş üstü afro-amerikan erkekler, 40 yaş üstünde PSA >1 ng/ml olan, 60 yaş üstünde PSA > 2 ng/ml olan hastalar olarak belirtilmiştir (27, 28).

#### **2.2.4. Tanı**

Prostat kanseri varlığı konusunda şüphe duyulmasına yol açan iki temel faktör, parmakla rektal muayene (PRM) ve/veya PSA seviyesi yükselmesidir. Prostat kanseri tanısı ise, çoğunlukla bu iki bulgudan şüphelenilmesi sonucu yapılan altın standart tanı yöntemi olan prostat biyopsisine dayanır.

##### **2.2.4.1. Parmakla Rektal Muayene:**

PSA'dan bağımsız olarak sadece şüpheli PRM ile prostat kanserlerinin %18i tespit edilmektedir. Anormal PRM bulgusu da tek başına, PSA normal olsa bile biyopsi endikasyonudur ve artmış yüksek Gleason Skoru oranları ile ilişkilidir(29).

##### **2.2.4.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA):**

Glikoprotein yapısında bir serin proteaz olan PSA; 33 kilodalton (kD) ağırlığında olup ilk defa 1979 yılında insan serumunda gösterilmiştir(30).

Serum PSA düzeyi çeşitli durumlarda değişebilmektedir. Bu nedenle sadece malign durumlarda değil benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatit, ejakülasyon, üriner manipülasyonlara, 5 alfa redüktaz gibi ilaç kullanımına bağlı olarak da PSA yükselebilir veya düşebilir. Buradan da anlaşıldığı üzere serum PSA değeri organa spesifik olup kansere spesifik değildir(3).

Prostat kanser tanısını koyduracak net bir PSA değer aralığı günümüzde halen mevcut değildir. Genellikle serum PSA değerinin  $\geq 4$  ng/ml olduğu durumlarda biyopsi yapılması önerilmektedir. Ancak mutlak kanser tanısı koyduracak PSA alt sınırı henüz tanımlanamamıştır. PSA düzeyi 1 ng/dl'den düşük olduğu durumlarda bile prostat kanseri %10,1 oranında saptanabilmektedir. Yüksek PSA değerleri

malignite ile daha fazla ilişkilendirilmekte olup, PSA değerlerinin düşük olduğu durumlarda da yüksek riskli malignite tespit edilebilmektedir(31).

PSA değerinin birçok parametreden etkilendiği ve halen net bir değerini alamaması nedeniyle PSA ile kanser ilişkisini kuvvetlendirecek çeşitli ek parametreler de kullanılmaya başlanmıştır. Serbest/Total PSA oranı (s/t PSA), PSA dansitesi, PSA-Transizyonel Zon Dansitesi (PSA-TZ) ve PSA-Periferal Zon Dansitesi (PSA-PZ), PSA hızı (velositesi) (PSAV) ve PSA ikiye katlanma süresi (PSA-DT) gibi PSA ilişkili parametreler günümüzde kullanılmaktadır(32, 33).

Prostat kanseri tanısında PSA ve s/tPSA oranından daha üstün olan çeşitli molekül araştırmaları halen devam etmektedir. Bu amaçla FDA onayı almış olan Prostat Kanseri Antijen 3 (PCA3), başka bir organda ya da tümörde artış göstermediği için organa değil, hastalığa özgüdür. Bu nedenle PSA'nın biyopsi endikasyonunu koydurmakta yetersiz kaldığı durumlarda kullanılabilir(34).

#### **2.2.4.3. Multiparametrik MR (mp-MRG)**

Multiparametrik MR(mp-MRG), T1 ağırlıklı (T1A) ve T2 ağırlıklı (T2A) anatomik sekanslarla fonksiyonel sekansların (dinamik kontrastlı MRG; Dk-MRG, difüzyon ağırlıklı görüntüleme; DAG ve MR spektroskopisi; MRS) en az ikisinin kombine edilmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu sayede tetkikin tanısal doğruluğu artmaktadır. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) 2012 yılında mp-MRG kavramını geliştirip bunun çekim ve raporlanması için çeşitli kriterler belirlemiştir. PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) adı verilen skorlama sistemi ile ortak bir dil geliştirme ve lezyonları daha net tanımlama imkanı ortaya çıkmıştır. PI-RADS skorlama sisteminin 2. versiyonu 2015 yılında yayınlanmış olup gelişme süreci günümüzde halen devam etmektedir (34-36).

Multiparametrik MR sırasıyla % 63-98 ve % 34-68 arasında negatif ve pozitif prediktif değerler ile prostat biyopsisi adaylarındaki klinik olarak anlamlı prostat kanserini saptamaktadır. Pozitif ve negatif prediktif değerlerdeki bu geniş aralık, tümöre bağlı faktörlere (gleason skoru, tümör volümü ve lolizasyonu gibi), çekim

tekniki veya radyoloğun tecrübesi gibi parametrelere bağılı olmaktadır. Yüksek tecrübeli ve iyi bir teknikle çekimin yapıldığı merkezlerde mp-MRG' nin prostat kanseri saptamadaki tanısallığı da artmaktadır. Multiparametrik MR'ın pahalı ve zaman alıcı bir görüntüleme modalitesi olması gibi dezavantajları da vardır(37).

### **2.2.4.3. Prostat Biyopsisi**

Prostat kanseri şüphesi olduğu durumlarda prostat biyopsisi prostat kanseri tanısı için altın standart tanı yöntemidir. Transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi en sık kullanılan yöntem olup, transperineal veya MR-füzyon prostat biyopsisi de yapılabilmektedir. TRUS eşliğinde biyopsi günümüzde standart olarak 10-12 odaktan alınmaktadır. Ancak, en uygun kor sayısının hastaya özel belirlenmesi önerilmekte olup 12 kordan fazla alınmasının tanıda bir üstünlüğü gösterilememiştir(38).

Prostat biyopsisi çok masum bir işlem olmayıp çeşitli komplikasyonlar izlenmektedir. Hematospermi %37,4 oran ile en sık izlenen komplikasyondur. Takiben hematüri (%14,5), rektal kanama (%2,2), prostatit (%1), ateş (%0,8), epididimit (%0,7) ve üriner retansiyon (%0,2) görülebilmektedir. Bu komplikasyonlardan sakınmak için olabildiğince az sayıda ve doğru hastaya biyopsi endikasyonunun koyulması çok ciddi bir önem arz etmektedir(39, 40).

### **2.2.5. Patoloji**

Prostat kanserlerinin %95'ten fazlasını adenokarsinom, %4'ünü transizyonel hücreli karsinom, geriye kalan %1'den daha az bir kısmı ise nöroendokrin kanserler ve sarkomlar oluşturur. Prostatik glandlardan gelişen prostat kanseri atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP), prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve adenokarsinom olmak üzere 3 başlık altında incelenmektedir(41).

Atipik hücrelerle döşeli, stromal invazyon göstermeyen bazal membranı intakt prostatik asinus veya duktuslarından oluşan prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) düşük ve yüksek olmak üzere iki derecede incelenmektedir. Yüksek grade'li

PIN (HGPN), prostat karsinogenezinde en erken basamak olarak kabul edilmektedir. Özellikle, iki ve üzeri biyopsi odağında HGPN saptandığında %30 oranında adenokarsinom eşlik etmektedir. ASAP sıklıkla atipik proliferasyon gösteren ancak prostat kanseri kesin tanısı için gerekli kriterleri karşılamayan durumları ifade etmektedir. Gerçek bir histopatolojik kavram olmayıp klinik önemi ASAP varlığına adenokarsinom eşlik etme oranının %40-60 olmasından kaynaklanmaktadır(42, 43).

Adenokarsinom ise prostat kanseri denildiğinde kastedilen patolojik tanıdır. Prostat kanserleri %70-85 oranında periferal zon yerleşimlidir. Hücre diferansiyasyon derecesi ve çekirdek anaplazisine bağlı olarak geliştirilen derecelendirme sistemleri içerisinde, prostat kanseri için en sık kullanılan dereceleme sistemi gleason'dır. En sık gözlemlenen birinci ve ikinci patern belirlenerek, bunlara 1'den 5'e kadar derece verilir. Gleason derecelendirme sistemi son olarak 2014 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) tarafından revize edilmiştir. Bu revizyona göre, prostat iğne biyopsisi sonrası rapor edilen en düşük derece 3+3'tür ve gruplama şu şekilde yapılmaktadır(Tablo 1)(44):

**Tablo 1.**ISUP 2014 yeni Gleason derecelendirme sistemi

<b>Gleason skor</b>	<b>ISUP grade</b>
2-6	1
7 (3 +4)	2
7 (4 +3)	3
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10	5

### 2.2.6. Evrenmesi ve Risk Sınıflandırması

Prostat kanserinde kullanılan evreleme tümör-nod-metastaz (TNM)'dır(**Tablo 2**). Tedavi sonrasında biyokimyasal nüks (BKN) riskini öngörüp uygun tedavi kararı alınırken kullanılan sistem ise D'Amico risk sınıflama sistemidir(**Tablo 3**)(45).

**Tablo 2.**Prostat kanserinde TNM evrelemesi

<b>Primer Tümör (T)</b>
TX Primer tümör değerlendirilemiyor
T0 Tümöre ait hiçbir bulgu yok
T1 Palpasyon yada görüntüleme yöntemleriyle klinik olarak saptanamayan tümör T1a İnsidental olarak saptanan ve rezeke edilen dokunun %5'den daha az miktarında tümör mevcut T1b İnsidental olarak saptanan ve rezeke edilen dokunun %5'den daha fazla miktarında tümör mevcut T1c İğne biyopsisinde tespit edilen tümör (PSA yüksekliği nedeni ile)
T2 Prostata sınırlı tümör T2a Yalnızca tek lobta ve tek lobun yarısından daha azında saptanan tümör T2b Yalnızca tek lobta ve tek lobun yarısından daha fazlasında saptanan tümör T2c Her iki lobta saptanan tümör
T3 Prostat kapsülünü aşan tümör T3a Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı), mikroskopik mesane boynu invazyonudahil T3b Seminal vezikül tutulumu olan tümör
T4 Fikse bir tümör veya seminal vezikül dışındaki bölgesel organlara yayılmış olan tümör(eksternal sfinkter,rektum,levator kaslar,pelvik duvar)
<b>Bölgesel Lenf Nodülleri (N)</b>
Nx Bölgesel lenf nodüllerinin değerlendirilmediği olgular N0 Bölgesel lenf nodülü metastazı bulunmayan olgular N1 Bölgesel lenf nodül veya nodüllerine metastazı bulunan olgular
<b>Uzak Metastaz (M)</b>
Mx Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var M1a Bölgesel olmayan lenf nodüllerine uzak metastaz var M1b Kemik metastazı mevcut M1c Diğer organlara metastaz mevcut

**Tablo 3.D'**Amico risk sınıflaması

<b>Düşük-risk</b>	<b>Orta-risk</b>	<b>Yüksek-risk</b>	
PSA<10ng/ml ve GS<7 (ISUP Grade 1) ve cT1-2a	PSA 10-20ng/ml veya GS 7 (ISUP Grade 2-3) veya cT2b	PSA>20ng/ml veya GS>7 (ISUP Grade 4-5) veya cT2c	Herhangi PSA, Herhangi GS (herhangi bir ISUP grade), cT3-4, veya cN+
<b>Lokalize</b>			<b>Lokal ileri</b>

### **2.2.7. Tedavi**

Prostat kanserinde tedavi seçenekleri tümörün klinik evresi ve hastalığın risk derecesi hastanın yaşı, genel durumu, yaşam beklentisi göz önüne alınarak planlanmaktadır.

Günümüzde tedavi yaklaşımları genel olarak hastalığın lokalize, lokal olarak veya metastatik olmasına göre değişmektedir.

#### **2.2.7.1. Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi**

Klinik olarak organa lokalize prostat kanserinde tedavi seçenekleri aktif izlem, radikalprostatektomi, eksternal radyoterapi ve brakiterapidir.

##### **2.2.7.1.1. Aktif İzlem**

Aktif izlem yöntemi, organa sınırlı düşük riskli hastalıkta, gereksiz tedaviyi, yan etkilerinden korunmak için kür şansını kaybetmeyecek şekilde ertelemektir. Burada önemli olan nokta hasta seçimidir.

Aktif izlem grubuna uygun hasta kriterleri; PSA<10ng/ml, Gleason skoru ≤6, klinik evre T1c veya T2a olması, biyopside iki ve daha az odakta ve her biyopsi spesmeninde ≤%50 tümöral oluşumu olması ve 10 yıldan fazla yaşam beklentisi bulunmasıdır. Aktif izlemde hasta takibi, genellikle üç ayda bir kez tekrarlanmak üzere; PRM, PSA vetekrarlayan biyopsilere dayanmaktadır. Takiplerde PSA'da yükselme, biyopside saptanan gleason derecesinde artma, palpe edilebilir tümörün boyutunda artma olması durumunda küratif tedaviye geçilmelidir(46).

##### **2.2.7.1.2. Radikal Prostatektomi**

Radikal prostatektomi (RP) ilk kez Young tarafından 1905 yılında perineal yaklaşım ile tarif edilmiştir. Retropubik yaklaşımın öncülüğünü ise Thomas Millin 1940'lı yıllarda yapmıştır. Radikal prostatektomide cerrahın amacı ilk olarak

kanserin kontrolü ancak bunun yanı sıra idrar kontinansının ve cinsel fonksiyonun korunmasıdır. Radikal prostatektomi bu operasyon ile kür sağlanabilecek ve bu kürden yararlanabilecek kadar uzun yaşam beklentisi olan hastalar için uygulanmalıdır(47).

Açık cerrahi yöntem olarak Radikal Retropubik Prostatektomi (RRP) ve Radikal Perineal Prostatektomi (RPP); minimal invaziv yöntem olarak ise, Laparoskopik Radikal Prostatektomi (LRP) ve Robot Yardımlı Laparoskopik Prostatektomi (RYLP) teknikleri uygulanabilmektedir(48).

### **2.2.7.1.3. Radyoterapi ve Brakiterapi**

Eksternal radyoterapi (RT) günümüzde lokalize prostat kanseri tedavisinde radikal prostatektomiye eşdeğer kontrol oranları sunmaktadır. Eksternal radyoterapinin lokalize prostat kanseri tedavisindeki sonuçlarını değerlendirirken, prostat kanseri ve doz ilişkisi mutlaka göz önüne alınmalıdır(49). Brakiterapi yüksek intraprostatik doz, daha az komplikasyon ile daha etkili tümöral kontrol sağlar(50).

### **2.2.7.2. Lokal İleri Evre Prostat Kanseri Tedavi**

Bu grup hastalar hem teşhis hem de tedavi açısından en çok tartışılan hasta grubudur. Eldeki tüm görüntüleme yöntemlerine rağmen klinik T2 olan tümörlerin %43-75'inin aslında T3, klinik T3 olan tümörlerin ise %17-30'unun aslında T2 olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden bu grup hastalarda en uygun tedavi seçeneği de halen net değildir. Bu hastalarda daha uzun kansersiz sağ kalımı sağlayabilmek için sistemik tedavi seçenekleri düşünülmelidir(51).

Artmış cerrahi sınır pozitifliği riski ve lenf nodu ve/veya uzak metastaz nüks ihtimali nedeniyle radikal prostatektomi bu hasta grubunda sınırlı bir yere sahiptir. Hasta seçimi oldukça zordur. Hastalarla cerrahi sonrası ek tedavi gereksinimi mutlaka konuşulmalıdır.

Lokal ileri evre hastalar için yalnızca eksternal radyoterapi sonuçları pek olumlu değildir. Bu nedenle günümüzde radyoterapi ve hormon tedavisi kombinasyonu daha iyi bir tedavi seçeneği olarak kabul görmektedir. Bu kombinasyon tedavisi neoadjuvan hormonal tedavi +eksternal radyoterapi, eksternal radyoterapi + adjuvan hormonal tedavi yada neoadjuvanhormonal tedavi + eksternal radyoterapi + adjuvan hormonal tedavi şeklinde uygulanabilir(52, 53).

#### **2.2.7.2.1. Androjen Ablasyon Tedavisi (ADT) Seçenekleri**

Hormonal tedavi amacıyla çeşitli tedavi modaliteleri mevcuttur. Cerrahi kastrasyon, östrojenler (Dietilstibestrol), LHRH agonisti (buserelin, goserelin, löprolin ve triptorelin), LHRH antagonisti (abereleks, degareleks), anti-androjenler (siproteron asetat, megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat, nilutamid, flutamid, bikalutamid) ve yeni ajanlardan abirateron asetat ve enzalutamid kullanılmaktadır(54).

#### **2.2.7.3 Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi**

Prostat kanseri hormona duyarlı ve duyarsız hücrelerden oluşan heterojen bir yapı sergiler. Sağ kalım PSA seviyesi, Gleason skoru, metastatik hastalığın hacmi ve kemik semptomlarının varlığına göre değişir. Hormonal tedavi esnasında, tedaviye direnç gelişmesi veya hormona duyarsız hücrelerin proliferasyonuna bağlı olarak tedaviye cevap değişir. Metastatik prostat kanserinde ortalama 18-20 ay sonra hormonal tedaviye direnç geliştiği görülmektedir (55).

Metastatik hastalık için, sistemik tedaviler uygulanır. Metastatik prostat kanseri tedavisi temel olarak ikiye ayrılır. İlki ADT duyarlı olan hastaların tedavisi (hiç HT almamış), diğeri ise kastrasyona dirençli hastaların (daha önce çok defalar HT almış) tedavisidir.

Metastatik hastalıkta ADT ile eşzamanlı olarak kemoterapi (KT) uygulanmasının yaşam süresi üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Bunlardan ilki olan CHAARTED çalışmasında yeni tanı aldığında metastatik olan

yüksek volümlü hastalarda androjen baskılanmasına ilave edilen 6 kür dosetaksel tedavisi ile sağkalımda ileri derecede anlamlı artış gösterilmiştir. Bunu takip ederek STAMPEDE çalışması, metastatik tanı konan, takipte metastaz gelişen hastalarda, risk grubu ayırd etmeksizin, kemoterapinin sağkalıma katkısı olduğunu göstermiştir. Metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tedavisinde, ADT ile birlikte dosetaksel uygulanmasını, kemoterapi alabilecek kadar performansı iyi her hastada önermektedir (56, 57).

#### **2.2.7.4. Hormon Dirençli Prostat Kanserinde Tedavi**

Hormon tedavisine rağmen bazı hastalar kaçınılmaz bir şekilde progresyon gösterirler ve hormona dirençli hale gelirler. Serum testosteronun kastre düzeyde (<20 ng/ml) olmasına rağmen, biyokimyasal progresyon (bir hafta arayla bakılan 3 ardışık PSA de erinde nadir seviyenin >%50'si kadar artış veya PSA >2 ng/mL olması) veya radyolojik progresyon (Kemik lezyonlarında  $\geq 2$  lezyon ortaya çıkması) durumu olarak tanımlanabilir(58).

Kastrasyon dirençli prostat kanseri (KDPK)'de ikincil hormonal manipülasyonlar uygun değilse ya da yanıt alınamıyorsa, standart tedavi dosetakseldir. Diğer taksan grubu kemoterapötik ajan ise, kabasitaksel'dir. Progresyonsuz sağkalım (2.8 aya karşın 1.4 ay) ve genel sağkalımda (15.1 aya karşın 12.7 ay) anlamlı uzama sağlamaktadır(59).

Yeni nesil androjen biyosentez inhibitörü olan abireteronun ve yeni nesil androjen reseptör blokeri olan enzalutamid'in post-kemo dönemde (dosetaksel uygulaması sonrası) veya pre-kemo dönemde (dosetaksel uygulaması öncesi) kullanımına hastaliksız sağkalımı uzatıp ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir(60, 61).

İmmunoterapötik amaçlı uygulanan Sipuloucel-T, prostat kanserine karşı immün cevabı uyarıcı otolog dendritik bir hücre aşısı olup pre-kemo dönemde kullanılmaktadır. Başlangıçta kemik koruyucu tedavi olarak denenen Radium-223'ün, genel sağkalım avantajı sağlayabilmesi ile post-kemo dönemde kullanımı gündeme gelmiştir(62).

### 2.3. ULTRASON ELASTOGRAFI

Radyolojide kullanılan konvansiyonel görüntüleme teknikleri ile incelenen dokunun ya da lezyonun morfolojik özellikleri ve kontrast tutulum karakteristikleri değerlendirilebilmektedir. Dokuların iç yapısını ortaya koymaya yönelik görüntüleme yöntemleri ise son yıllarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Elastografi dokunun uygulanan bir kuvvete karşı cevabını ve bu yolla doku elastisitesini (sertlik derecesi) ölçen bir görüntüleme yöntemidir. Sonoelastografinin (SE) dokuları görüntülemeye kullanılabileceği ilk defa 1987 yılında tarif edilmiştir.

Sonoelastografi'nin kullanıldığı ilk yıllarda elle dokulara kuvvet uygulanmış ve dokuların bu kuvvete verdikleri yanıt ölçülerek dokuların sertlikleri değerlendirilmiştir. Bu nedenle SE'nin ilk dönemlerinde sadece yüzeysel dokular incelenebilmiştir. Ancak ilerleyen yıllarda dokulara kuvvetin uygulanış biçimi ve dokuların bu kuvvete verdiği yanıtı ölçme konusunda farklı teknikler ortaya çıkmıştır. SE'de uygulanan yeni teknikler bu görüntüleme yönteminin abdomende en sık karaciğer olmak üzere böbrek, pankreas, dalak, uterus ve prostat dokusunda kullanılmasını sağlamıştır.

Sonoelastografi tekniklerindeki temel prensip dokuya uygulanan bir dış kuvvet ile birlikte dokuda yer değişimi ve deformasyon oluşturma sonrası dokunun bu kuvvete verdiği yanıtın ve dokunun çevresinde oluşan değişikliklerin ölçülmesidir. Elastografide görüntü elde etmek ve ölçüm yapmak için kullanılan kuvvet manuel olarak operatör eli ve eksternal mekanik cihazla, fizyolojik hareketle, doğrudan ultrason (USG) probundan çıkan akustik dalgalar ile elde edilebilir. Dokuların bu kuvvete verdiği yanıt dokuların sertliklerine ve elastikiyetlerine göre değişir. Elde edilen veriler dokuların elastisite verilerinin Young modülüne göre dağılımı kullanılır. Young modülü dış bası ile uyarılan dokunun dikey plandaki iç geriliminin sonografik olarak gösterilmesinde kullanılır.

Günümüzde dokuların USG ile sertlik derecesini ölçen strain elastografi(SE) ve shear wave elastografi (SWE) olmak üzere iki temel elastografi yöntemi mevcuttur.

Strain elastografide dokunun elastikiyeti, transdüserin tekrarlayan kompresif hareketi sırasında dokudan gelen eko sinyallerinin bozulmalarının analiz edilmesi ile tespit edilmektedir. Kompresyondan veya solunum ve kalp gibi doğal vücut hareketleri öncesi ve sonrasında gelen eko sinyalleri karşılaştırılarak dokunun kompresyonun uygulandığı longitudinal yönde ne kadar yer değiştirdiği hesaplanmaktadır. Sert dokularda daha az deformasyon oluşurken, yumuşak dokularda daha çok deformasyon oluşmaktadır. Kalitatif ve semikantitatif ölçüm yöntemidir.

'Shearwave' kavramı dokunun akustik radyasyon kuvveti ile uyarılmasından sonra uygulanan kuvvete dik planda dokunun laterale doğru hareket eden dalgaları ifade etmektedir. Shearwave elastografi ise dokularda oluşan shear dalgalarının hızını ölçerek dokuların kPa ile ifade edilen elastisitesini kantitatif olarak ortaya koyan yeni bir yöntemdir.

Elastografik değerlendirme teknikleri içerisinde SWE, uygulayıcıya bağımlı olmaması, kompresyon artefaktı oluşmaksızın kantitatif değerlendirme olanağı vermesi ile elle veya mekanik kompresyonun kullanıldığı diğer elastografik yöntemlerinden üstündür(63, 64).

### 3. MATERYAL METOT

Prospektif klinik çalışma olarak tasarlanan çalışmamız T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ocak 2019 ile mayıs 2019 tarihleri arasında üroloji kliniğinde yapıldı.

Çalışmamız T.C Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu tarafından alınan 19.10.2018 tarihli ve 2018-12/149 numaralı kararla çalışmamız onaylanmıştır. Bu çalışma için T.C Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) tarafından 25.12.2018 tarih ve 60 sayılı, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından ise 15.01.2019 tarih ve 35 no'lu toplantı ile TUEK uygunluk kararı almıştır. Çalışmamıza katılan tüm hastalara bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılarak onayları alınmıştır.

#### **Gönüllülerin çalışmaya alınma kriterleri:**

Rektal muayenesi prostat kanseri açısından şüpheli olan ve/veya PSA değeri 4 µg/L'nin üzerinde olan ve bu nedenle prostat biyopsisi yapılma kararı alınmış hastalar içerisinde çalışmamıza dahil olmayı kabul eden gönüllü hastalar çalışmaya dahil edildi.

#### **Gönüllülerin Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri:**

Oluşturabileceği fibrozis nedeniyle doku sertliğini etkileyebilecek olan biyopsi veya transüretal rezeksiyon gibi prostata yönelik herhangi bir girişimsel işlem yapılmış olanlar, biyopsi öncesi üriner retansiyon öyküsü olanlar, poliklinik muayenesinde akut prostatit tanısı alan hastalar, dutasterid kullanan hastalar (PSA düzeyini ve prostat dokusunun yapısını ve sertliğini etkiler), ultrasonografik inceleme sırasında hareket ettiğinde SWE ile sertlik ölçümü yapılamayan ve SWE

parametrelerinin ideal çalışma protokolüne göre alınmadığı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

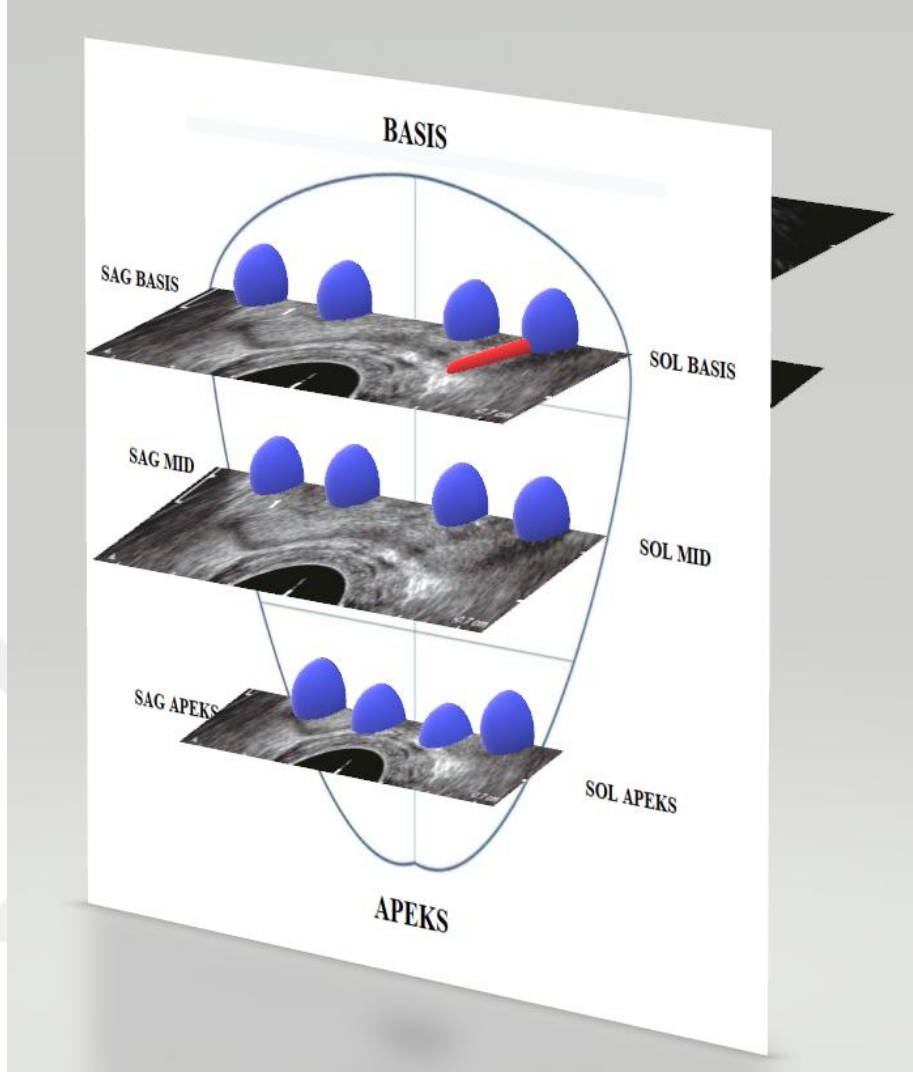
### **Örnekleme Büyüklüğü Hesaplanması:**

Örnekleme büyüklüğü ve standart etki büyüklüğü hesaplanırken bu konu ile ilgili önceden yapılmış olan bir çalışmadaki değerler referans alınarak % 5 hata payı, % 80 güç ile standart etki büyüklüğü 0.61 olarak belirlenmiş olup çalışmaya 42 vaka alınması yeterlidir. Bu nedenle çalışmamıza toplam 42 gönüllü hasta dâhil edilmiştir(65).

### **TRUS, Young's modülü ölçümü ve biyopsi işlemi:**

Biyopsi planlanan tüm hastalara profilaktik antibiyotik olarak, işlemden 1 gün önce ve 3 gün sonrasında da içecek şekilde siprofloksasin 500 mg tablet tedavi dozunda verildi. İşlem öncesi lavman ile uygun bağırsak temizliği yapıldı. İşlemler sırasında hastaların sol lateral dekübit pozisyonunda kalması ve mesanesinin boş veya az dolu olması sağlandı.

İşlem için uygun pozisyonun verilmesini takiben tüm hastalara prostat dijital rektal muayene sonrasında transrektal ultrason incelemesi (B-mod, SWE ile Youngs modülü ölçümü) ve ultrason eşliğinde transrektal biyopsi işlemi sırasıyla 3 aşamada gerçekleştirildi. Mesleğinde deneyimli bir ürolog ve 3 yıl elastografi deneyimi olan radyolog tarafından yapılan işlemlerde Toshiba Aplio (TUS-A500, Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japonya) ultrason cihazı ile 6 MHz endokaviter prob kullanıldı. Biyopsi işlemi iğneyi kılavuz çizgilerine yönlendiren ek aparat takılı endokaviter prob ile Geotek marka yaylı sistem ile çalışan biyopsi tabancası kullanılarak 18 gauge 22 cm biyopsi iğnesi ile yapıldı.(Şekil 5)



**Şekil 5.** SWE ölçümü ve sistematik 12 kor biyopsi yapılacak alanların prostat bezi üzerindeki yerleşimi; USG ile transvers kesitte SWE ölçümünün yapılacağı ve takiben biyopsi örneğinin alınacağı periferel zon alanları (mavi küreler), biyopsi iğnesinin izleyeceği yol (kırmızı çizgi)

Dijital rektal muayene ile prostat boyutu, kıvamı, sertlik, endürasyon, nodül varlığı değerlendirildi. Takiben endokaviter prob ile transrektal olarak prostat bezi ultrason incelemesinde değerlendirildi. B-mod incelemede prostat hacmi hesaplandı ve eğer var ise periferel zondaki malignite yönünden şüpheli hipoeoik alanlar kaydedildi.

Takiben biyopsi işlemi için iki noktadan bilateral periprostatik sinir blokajı yapıldı. Lokal anestetik ajan olarak toplam 6 cc prilokain hidroklorür kullanıldı.

Periprostatik sinir blokajı uygulamasını takiben SWE modunda prostat bezi transvers kesitte apeks, orta ve basise kadar periferal zonda sistematik kor biyopsi alınacak olan 12 bölgenin ve elastografi penceresi dahilindeki periferal zona komşu transisyonel-santral zonun Young modülü değeri kilopaskal cinsinde ölçüldü ve değerler dijital ortamda kaydedildi.

Shear wave elastografi modunda prostat bezinin tümü elastografi penceresine sığmadığından en ideal görüntülerin ve ölçümlerin oluşturulması için elastografi penceresi artefakt oluşturmayacak boyutta her bir prostat lobu için ayrı ayrı, periferik ve santral-transizyonel zonu içine alacak şekilde ayarlandı. Prostat bezinin sağ ve sol lobu ayrı ayrı transvers planda bazis, orta ve apeks seviyelerinde incelendi ve oluşan 6 adet bölgenin US görüntüsü (bazis sağ lob, bazis sol lob, orta sağ lob, orta sol lob, apeks sağ lob, apeks sol lob) üzerinden değerlendirme yapıldı. SWE ölçümünde her bir bölgede gri skala görüntüsü üzerine eklenen renge göre değerlendirilen (kırmızı sert, mavi yumuşak) elastogram (kPa) ve hız (m/s) pencereleri ile dalga düzeyinde değerlendirme yapılan yayılım (propagation) penceresi şeklinde 3 ayrı pencere oluşturuldu.

Young's modülü ölçümü sırasında 5 sn süre ile hastanın hareketsiz olması, doktorun proba baskı uygulamadan sabit tutması sağlandı. Elastogram penceresinde en ideal-artefaktsız görüntüler elde edilene (elastogram (kPa) kutucuğu %90 ve/veya üstünde renkle homojen olarak dolmalı, yayılım (propagation) kutucuğunda dalgalar birbirine paralel olmalı) kadar işlem en az üç kere uygulandı ve görüntülerde inceleme alanı derinliği 0,7 mm-2,2 cm aralığında olduğu görüldü. İdeal ve tekrarlayan ölçümlere rağmen elastogram kutucuğu içerisinde artefaktın devam ettiği bölgelerde (özellikle B mod incelemedeki hipoekoik alanlarda) ölçüm yapılamadı ve artefakt dışında kalan alanlar değerlendirildi.

Biyopsi örneği alınacak periferal zon alanının sertliği her bir bölgede elastogram (kPa) penceresi üzerine biyopsinin alınacağı noktalara denk gelecek şekilde periferal zona 2 adet, bu alana komşu olan transisyonel-santral zona ise 3 adet, 3-5 mm çapında halkasal ROI (region of interest) yerleştirilerek ölçülüp ve young's modül ölçümü değerleri (kPa) sırasıyla **yPZ**, **yTZ** olarak kaydedildi.

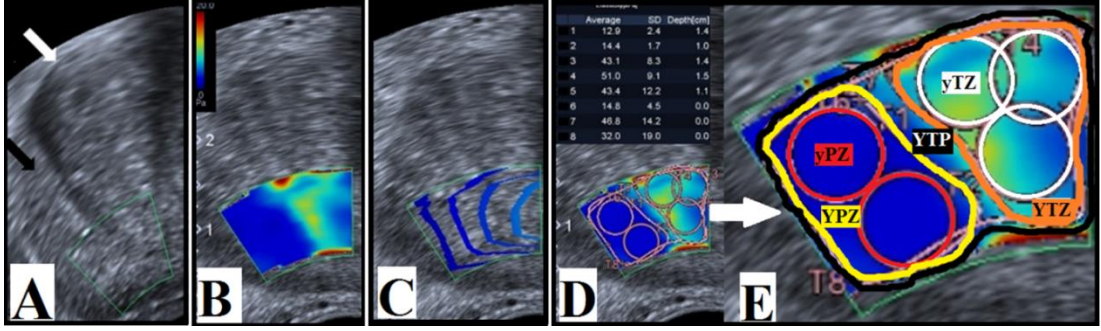
Ardından sadece bir bölgedeki inceleme alanına giren periferal zonun tamamını, transisyonel-santral zonun tamamını ve tüm bu zonları kapsayacak şekilde ayrı ayrı manüel olarak ROI çizildi ve Young's modül ölçüm değerleri (kPa) o bölge için sırasıyla **YPZ**, **YTZ** ve **YTP (YPZ+YTZ)** olarak kaydedildi (**Şekil 6, 7**). Tekrarlayan ölçümlere rağmen elastogram kutusunda artefaktın devam ettiği bölgelerde ise ölçüm yapılamadı ve artefakt dışında kalan alanlar değerlendirildi(**Şekil 8**).

Prostat bezinin tüm zonlarının ve tamamının sertliğini değerlendirebilmek için 6 bölgede yapılan tüm ölçümler kullanılarak periferal zon, transizyonel-santral zon ve bu zonların tamamını (PZ+TZ) kapsayan ROI ölçüm değerlerinin (kPa) ortalaması sırasıyla her bir hasta için ayrı ayrı hesaplanıp **OrtPZ**, **OrtTZ** ve **OrtTP** olarak kaydedildi.

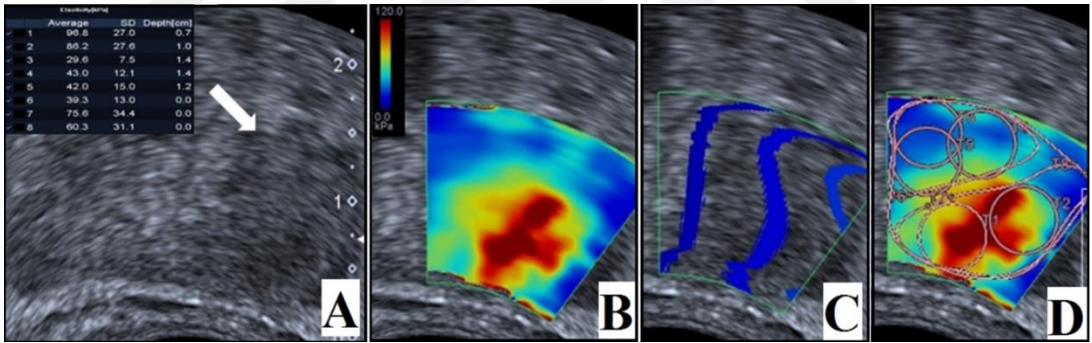
Biyopsinin yapıldığı noktanın sertliğinin komşuluğunda bulunan transizyonel-santral zondan ne kadar farklı olduğunu değerlendirebilmek için periferal zondaki her bir yPZ değerinin aynı aynı elastogram penceresindeki komşu YTZ değerine oranı yüzde olarak **RYTZ** değeri ( $yPZ/YTZ*100$ ) şeklinde her bir biyopsi kuru için kaydedildi.

Benzer şekilde biyopsinin yapıldığı noktanın sertliğinin ilgili hastanın prostat bezinin ve zonlarının tamamının ortalama sertliğinden ne kadar farklı olduğunu değerlendirebilmek için ise periferal zonda ölçülen her bir yPZ değerinin o hastanın OrtTZ'sine oranı yüzde olarak **RortTZ değeri** ( $ROI/OrtTZ*100$ ), benzer şekilde yPZ değerinin o hastanın OrtTP'sine oranı ise yüzde olarak **RortTP değeri** ( $ROI/OrtTP*100$ ) olarak kaydedildi.

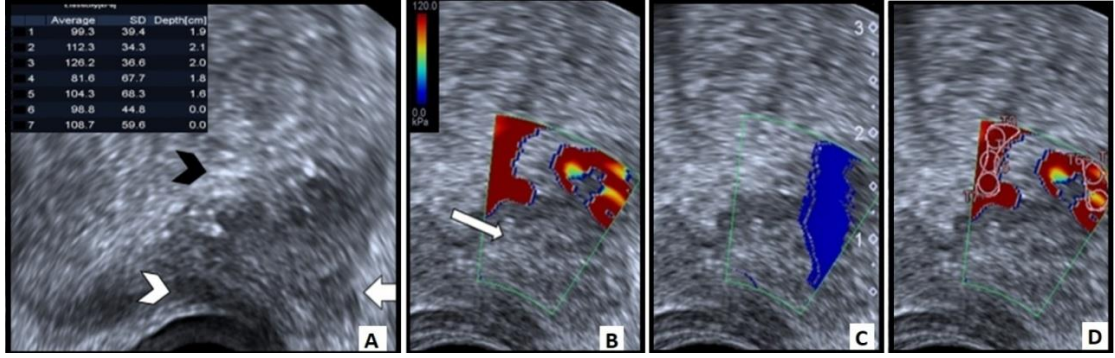
Periferal zondaki her bir Youngs modülü ölçümünün ardından EAU-ESTRO-ESUR-SIOG prostat kanseri kılavuzunun önerilerine uygun olarak standart önerilen 12 kor prostat biyopsisi işlemi periferal zonda ölçüm yapılan halkasal ROI'lere (yPZ) denk gelecek şekilde ardarda gerçekleştirildi(66). Biyopsi ile alınan prostat dokusu parçaları %10 formalinli çözelti ile patolojik incelemeye gönderildi.



**Şekil 6.** 67 yaşında hasta, 110 gr prostat bezi, sağ lob apekte normal prostat bezi görüntüsü, USG incelemesi (B mod , SWE). **A)** B mod görüntüsü, periferel zon (PZ, siyah ok), transisyonel zon (TZ, beyaz ok), **B)** SWE mod görüntüsü, elastografi (kPa) penceresi, transisyonel zon (kırmızı renk sert, periferel zon mavi renk yumuşak dokuyu ifade eder), **C)** Yayılım (propagation) penceresi, birbirine paralel dalgalar, **D)** ve **E)** Elastografi (kPa) penceresi; periferel zondaki biyopsi yapılacak noktadaki halkasal ROI (yPZ)(kırmızı renkli halkalar), transisyonel zondaki halkasal ROI (yTZ)(beyaz renkli halkalar), periferel zonun tamamındaki manuel ROI (YPZ)(sarı renkli çerçeve içerisinde kalan alan), transisyonel zonun tamamındaki manuel ROI (YTZ) (turuncu renkli çerçeve içerisinde kalan alan), periferel ve transisyonel zonun tamamındaki manuel ROI (YTP) (en dıştaki siyah renkli çerçeve içerisinde kalan tüm alan).



**Şekil 7.** 72 yaşında hasta, 75 gr prostat bezi, sol lob orta kesimde periferel zonda malign lezyon, USG incelemesi (B mod ve SWE), **A)** B mod görüntüsü, beyaz ok periferel zondaki düzensiz sınırlı heterojen hipoekoik lezyon, **B)** SWE mod görüntüsü, elastografi (kPa) penceresi, kırmızı renk sert (malign kitle), mavi yumuşak, **C)** Yayılım (propagation) penceresi birbirine paralel dalgalar, **D)** Elastografi (kPa) penceresinde periferel zondaki halkasal ROI'ler ve periferel zonun tamamındaki manuel ROI'nin diğer bölgelere göre elastisite değerleri daha yüksek saptandı (patolojik malign kitle).



**Şekil 8.71** 71 yaşında hasta, sol lob alt kesimde periferik zonda malign lezyon, USG incelemesi (B mod ve SWE), **A)** B mod görüntüsü, sol periferik zonda, sağ lob ve ekstrakapsuler uzanımı (siyah ok ucu) olan, bezin konturunda düzensizliğe neden olan düzensiz sınırlı heterojen hipoekoik kitle (kalın ok) ve bezde milimetrik kalsifikasyonlar (beyaz ok ucu), **B)** SWE mod görüntüsü, elastografi (kPa) penceresi, kitlenin aşırı sert olmasına bağlı olduğumuz artefakt görüntüsü (ince ok), **C)** Yayılım (propagation) penceresinde artefaktı dalga, **D)** Elastografi (kPa) penceresinde, pencere dahilindeki artefakt dışı periferik ve transisyonel zonlardaki halkasal ve manuel ROI'lerin elastisite değerleri yüksek saptandı (kırmızı renk)(malign kitle).

#### **Patolojik değerlendirme:**

Hastalardan alınan örneklerin patolojik değerlendirilmesi ile patoloji sonucu 2 ayrı gruba ayırdı. Birinci grup benign patoloji olarak değerlendirildi. Bu gruba patoloji sonucu malignite içermeyen normal prostat dokuları dahil edildi. İkinci grup ise malign grup olarak değerlendirildi. Malign gruba toplam gelason skoru 6 ve üzeri olan prostat kanseri içeren patolojilere sahip korlar dahil edildi. Bu tanıların dışındaki patolojik sonuçlar çalışmaya dahil edilmedi.

#### **Data ve istatistiksel analiz:**

Prostatan biyopsi alınacak her noktanın ayrıca diğer prostatik zonların elastografik ölçümünden elde edilen veriler kullanıldı. Eğer bir nokta için birden fazla ölçüm yapılacak ise en yüksek Young's modül değeri (kilopaskal) istatistiksel analize dahil edildi. Her biyopsi materyali histopatolojik değerlendirilmesi sonrası benign ya da malign olarak kaydedildi. Tüm bu veriler SPSS 22.0 programı kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde %95 güven aralığında p değeri <0,05 olarak kabul edildi.

Verilerin istatistiksel analizinde kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı.

Hastaların elastografik Young's modülü değerleri kullanılarak receiver operating characteristic (ROC) analizi ile malign doku sertliğini öngörecekt cut-off değeri ve eğri altında kalan alan (EAA) hesaplandı. En iyi cut-off değerini hesaplayabilmek için ROC analizinde elde edilen her bir değerin özgüllük ve duyarlılık değerleri kullanılarak Youden index'i [duyarlılık – (1- özgüllük)] hesaplandı. En yüksek Youden index değerini sağlayan Young's modülü değeri çalışmamızda ideal cut-off değeri olarak kabul edildi. Bu cut-off değeri için özgüllük, duyarlılık, negatif ve pozitif kestirim değerleri hesaplandı.

yPZ değeri, RYTZ, RortTZ, RortTP oranları ile elde edilen verilerin maligniteyi öngörmedeki başarıları %95 güven aralığında lineer regresyon analizi ile değerlendirildi.

## 4. SONUÇ

### 4.1. Hasta Populasyonu ve Histopatolojik Analiz

Hastaların ortalama yaşı 63, ortalama total prostat spesifik antijen (PSA) değeri 11,8 ng/dl ve ortalama prostat hacmi 56,7 cc'dir. Biyopsi sonucuna göre 42 hastanın 13(%31)üne prostat kanseri tanısı konulmuştur. Hastalar benign ve malign olarak sınıflandırıldığında yaş, total PSA ve prostat hacmi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,34). (**Tablo4**)

**Tablo 4.** Hastaların özellikleri

	BENİGN (n:29)	MALİGN (n.13)	p değeri	TÜM HASTALAR (n:42)
	Ort (min-maks)			Ort (min-maks)
YAŞ	62,6 (43-77)	66,4 (56-79)	0,14	63,8 (43-79)
TOTAL PSA	10,8 (3,1-49)	13,8(4-42)	0,34	11,8 (3,1-49)
PROSTAT HACMİ (cc)	56,8(20-100)	56,4 (22-100)	0,95	56,7 (20-100)

(Ort: ortalama) (n: hasta sayısı)

Hastalardan toplam 504 kor biyopsi patolojik incelemeyle değerlendirildi. Toplam 74 adet malign patoloji saptandı (%14,7). Malign patolojiler kendi içerisinde toplam gleason skoruna göre iki gruba ayrılırsa gleason skoru 6 olan 34 adet kor ile gleason 7 ve 7'nin üzerinde olan toplam 40 kor saptandı. (**Tablo5**).

**Tablo 5.** Biyopsi korlarının patolojik değerlendirilmesi

	TOPLAM n (%)	BENİGN n (%)	MALİGN n (%)	
			GLEASON 6	GLEASON 7≤
BİYOPSİ KOR PATOLOJİSİ	504 (%100)	430 (%85,3)	34 (%6,7)	40 (%8)

(n: kor sayısı)

## 4.1. Prostat Bezinin Elastografik Değerlendirmesi

### 4.1.1. Periferel Zonun (PZ) Elastografik Değerlendirilmesi:

Elastografik sertlik incelemesi periferel zondan biyopsinin yapılacağı korun biyopsi öncesi ROI'ler (region of interest halkaları) kullanılarak toplam 496 kor için yapılabildi. Elastografi pencerelerinde yoğun artefakt oluşumu nedeniyle 8 korda güvenilir ölçüm yapılamadığı için elastografik değerlendirme yapılamadı. Bu nedenle biyopsi sonucu ile karşılaştırmalı istatistiksel analizler ölçüm yapılabilen 496 kor üzerinden yapıldı.

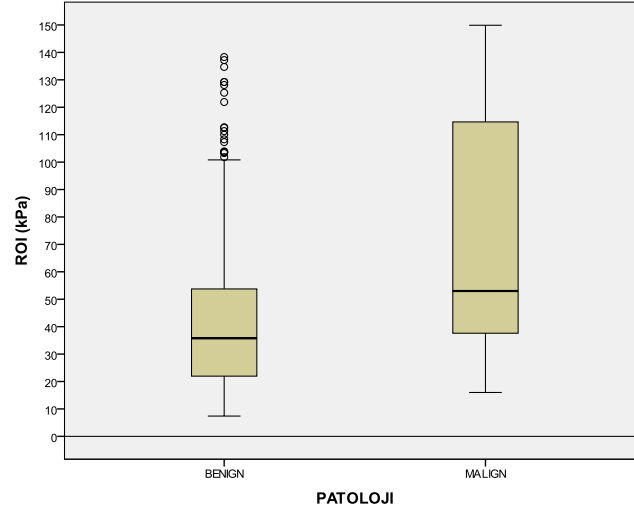
Ölçülebilen tüm korların (n:496) ortalama sertliği 46,2 kPa olarak hesaplandı. Benign (n:428) ve malign (n:68) korların ortalama sertliği ise sırasıyla 42,3 kPa ve 71,1 kPa'dır. Malign dokuların benign dokulardan daha sert olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). (**Tablo 6**)(**Grafik 1**).

Malign patolojiler ise toplam gleason skoru 6 olanlar ile  $7 \leq$  olanlar olmak üzere 2 gruba ayrılarak incelendi. Gleason skoru 6 olan 34 kor birinci grup, 7 ve üzeri olan 40 kor ise ikinci grup olarak değerlendirildi. Elastografik ölçümlerde ise ikinci gruptaki 6 biyopsinin ölçümü artefakt nedeniyle gerçekleştirilemediği için kalan 34 kor ile istatistiksel analiz yapıldı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış olup gleason skoru 6 olan birinci grubun ortalama sertliği 54,2 kPa, 7 ve üzerinde gleason skoru olan ikinci grubun ortalaması ise 79,7 kPa'dır ( $p=0,009$ ).

**Tablo 6.**Periferel zonun Young's Modülü değerleri (kPa)

	TOTAL		BENİGN ROI'LER		MALİGN ROI'LER		pDEĞERİ
	n	ORTALAMA SERTLİK (kPa)	n	ORTALAMA SERTLİK (kPa)	n	ORTALAMA SERTLİK (kPa)	
PERİFERAL ZON ELASTOGRAFİSİ	496	46,2 (7,4-149,9)	428	42,3 (7,4 - 138,3)	68	71,1 (16-149,9)	< 0,001

(ROI: Region of interest, periferel zonda halkasal elastografik ölçüm yapılan nokta) (kPa: Kilopaskal) (n: halkasal ROI sayısı)

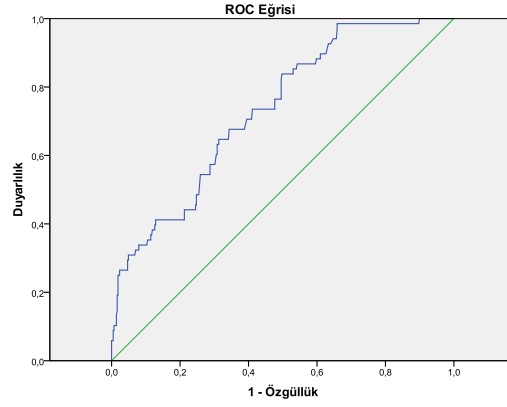


**Grafik 1.** Periferal zonun elastografik değerlendirilmesinde Benign ve Malign korların Young's modülü değerleri (kPa) ( $p < 0,001$ )

Artefakt nedeniyle güvenli ölçüm yapılamayan 8 korun tümünde gri skala ultrasonografisinde prostatın anatomik sınırları net değerlendirilememiştir ve bu artefaktlı korların patolojik değerlendirilmesinde 6 korun (%75) malign olduğu saptandı.

#### 4.2.2. İdeal Sertlik Eşik Değeri (Cut-Off Değeri), Özgüllük ve Duyarlılık Hesaplanması

Shear-Wave Elastografinin (SWE) periferal zondaki benign dokular ile malign dokuları ayırt etmedeki performansı toplam 496 yPZ ROI'sinden (region of interest) elde edilen Young's modülü değeri (kPa) kullanılarak ROC eğrisi (receiver operating characteristic) ile değerlendirildi. Eğri altında kalan alan 0,733 olup en yüksek Youden index değerini sağlayan **35,85 kPa** eşik değeri olarak kabul edildi. Eşik değeri olarak kabul edilen 35,85 kPa için duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif kestirim değerleri sırasıyla 0,83, 0,49, 0,78 ve 0,95 dir. (**Grafik 2**)



**Grafik 2.** Benign ve malign dokuların Shear-Wave Elastografi (SWE) ile ayırımında ROI (region of interest) değerlerinin ROC eğrisi; eğri altında kalan alan (EAA): 0,733. (ROC: receiver operating characteristic)

#### 4.2.3. Transizyonel Zon ile Tüm Prostat Dokusunun Elastografik Değerlendirilmesi, Periferal Zon ile Karşılaştırılması

Hastaların prostat dokularının tamamı incelendiğinde her hasta için OrtPZ değeri malign (n:13) ile benign (n:29) hastalarda sırasıyla 65 kPa, 41 kPa'dır. OrtTZ değeri ise sırasıyla 77,2 kPa, 61,1 kPa'dır. Transizyonelzonun hem malign hem de benign hasta grubunda periferal zondan daha sert olduğu görülmektedir.

Malign ve benign tanıli hastalar arasında OrtPZ değeri malign hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksektir ( $p=0,04$ ), OrtTZ değerinin de malign hasta grubunda daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark OrtPZ'nin aksine istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ( $p=0,06$ ). (**TABLO 7**)

**Tablo 7.** Benign ve malign tanıli hastalarda ortalama PZ ve TZ sertliğinin karşılaştırılması

	Ortalama Young's Modülü Değeri (kPa)		p değeri
	Benign (n:29)	Malign (n:13)	
<b>OrtPZ</b>	41	65	0,04
<b>OrtTZ</b>	61,1	77,2	0,06

(kPa: Kilopaskal, PZ:periferal zon, TZ:Trasnsizyonel zon)

**OrtTZ:** Tüm TZ youngs modülü değerlerinin her bir hastanın kendi ortalaması

**OrtPZ:** Tüm PZ youngs modülü değerlerinin her bir hastanın kendi ortalaması

n: hasta sayısı)

Malign korların (n:68) RYTZ oranı benign korlara (n:428) göre daha yüksektir. Benzer şekilde RortTZ ve RortTP değerleri de malign kor grubunda daha yüksektir ( $p<0,001$ )(**Tablo8**).

**Tablo 8.** ROI değeri, RYTZ oranı, RortTZ oranı ve RortTP oranı

	BENİGN		MALİGN		<i>p Değeri</i>
	n	Ort (MİN-MAX)	n	Ort (MİN-MAX)	
<b>yPZ Değeri (kPa)</b>	428	42,3 (7,4-138,3)	68	71,1 (16-149,9)	$p<0,001$
<b>RYTZ değeri(%)</b>	428	70,8 (9-724)	68	100 (12-257)	$p<0,001$
<b>RortTZ değeri (%)</b>	428	74,4 (11-179)	68	96 (13-189)	$p<0,001$
<b>RortTP değeri (%)</b>	428	74,6 (11-224)	68	102 (14-245)	$p<0,001$

(yPZ (region of interest) değeri: biyopsinin alındığı her korun halkasal youngsmodülü değeri (kPa)

RYTZ değeri: her bir yPZnin komşuluğundaki TZninyoungsmodülü değerine (YTZ) oranı\*100

RortTZ değeri: her bir yPZnin aynı hastanın tüm TZ youngsmodülü değerlerinin ortalamasına (OrtTZ) oranı\*100

RortTP değeri: her bir yPZnin aynı hastanın tüm prostat bezinin ortalama youngsmodülü değerine (OrtTP) oranı\*100 ) (kPa: Kilopaskal ) (Ort: ortalama) (n: kor sayısı)

Malign ve benign doku ayrımını daha iyi yapabilmek için kullanılacak olan bu 4 parametrenin (yPZdeğeri, RYTZ, RortTZ ve RortTP oranları) tümü malign dokuların benign dokulardan daha sert olduğunu istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde gösterebilmiştir. Bu 4 parametrenin malignite varlığını öngörmedeki etkinliği ise lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. RortTZ, RortTP ve RYTZ oranlarının malign dokuyu öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, bu 4 parametreden sadece yPZ değerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde öngörebildiği ( $p=<0,001$ ) gösterildi (**Tablo 9**).

**Tablo 9.** yPZ, RyTZ, RortTZ ve RortTP değerlerinin regresyon analizi

	<i>B değeri</i>	<i>p Değeri</i>	%95 GA (B değeri için)	
			Alt sınır	Üst Sınır
<b>yPZ değeri</b>	0,369	0,000	0,003	0,006
<b>RYTZ oranı</b>	- 0,028	0,637	-0,001	0,001
<b>RortTZ oranı</b>	0,131	0,166	-0,001	0,004
<b>RortTP oranı</b>	- 0,152	0,149	-0,003	< 0,001

(yPZ (region of interest) değeri: biyopsinin alındığı her korun halkasal youngsmodülü değeri (kPa)

RYTZ değeri: her bir yPZnin komşuluğundaki TZninyoungsmodülü değerine (yTZ) oranı\*100

RortTZ değeri: her bir yPZnin aynı hastanın tüm TZ youngsmodülü değerlerinin ortalamasına (OrtTZ) oranı\*100

RortTP değeri: her bir yPZnin aynı hastanın tüm prostat bezinin ortalama youngsmodülü değerine (OrtTP) oranı\*100 ) (GA: güven aralığı )

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda prostat dokusunun sertliğinin prostat kanseri saptanmasındaki etkinliği araştırıldı.

Shear wave elastografi, konvansiyonel ultrasonografik tetkiklere göre daha yeni bir teknik olmasına rağmen prostat kanseri saptamasında çeşitli çalışmalar ile kullanımını değerlendirmiştir. Bizim çalışmamızda 42 hastadan elastografik ölçümü takiben alınan toplam 496 biyopsi kuru ile yapıldı. Benign korların ortalama sertliği 42,3 kPa, malign korların ortalaması ise 71,1 kPa'dır. Maligniteyi öngören ideal eşik değeri 35,85 kPa (EAA:0,733) ve bu eşik değeri için duyarlılık(sensitivite), özgülük (spesifite), negatif ve pozitif kestirim değerleri sırasıyla 0,83, 0,49, 0,78 ve 0,95 dir. Literatürde benzer çalışmalara bakıldığında 87 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada benign-malign prostat dokusu ayırımında saptanan cut-off değeri 43,9 kPa için eğrinin altında kalan alan (EAA) 0,599'dur. Bu çalışmada 43,9 kPa cut-off değerinin yüksek spesifiteye (%80,8) rağmen düşük sensitifiteye (%43) sahip olduğu görülmüştür(65). Correas ve ark. 2015 yılında 184 hasta üzerinde yaptığı prospektif çalışmada ise PCa saptanan dokuların benign dokulardan daha sert olduğu ( $p<0,001$ ) belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada maligniteyi öngören saptananeşik değeri 35 kPa için spesifite, sensitifite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) sırasıyla %96, %85, %48 ve %99 olarak hesaplanmıştır(67).Başka bir çalışmada Boehm ve ark. tarafından 60 hasta üzerindeki veriler ile kanserli dokuların ortalama sertliğinin ( 88 kPa) benign dokuların ortalama sertliğinden (42 kPa) daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Ayrıca Boehm ve ark. saptanan cut-off değeri olarak 50 kPa için spesifite, sensitifite, PPD ve NPD sırasıyla %69,1, %80,9, %67,1 ve %82,2 olarak hesaplanmıştır(68). 212 hasta üzerinde Wei ve ark. yaptığı prospektif çalışmalarında yüksek bir spesifiteye sahip (%96,8) 82,6 kPa değerini cut-off olarak kabul etmişlerdir. Bu 82,6 kPa cut-off değeri için EAA 0,976, sensitivite ise %67,8 olarak hesaplanmıştır(69). Benzer şekilde Barr ve ark. yaptığı çalışmada ististiksel anlamlı bu cut-off değerini 37 kPa olarak kabul etmiştir(70). Güncel literatürde bu çalışmaların yanı sıra düşük spesifite ve sensitifiteye sahip çalışmalar da mevcuttur. Poursh ve arkadaşlarının

çalışmasında 50 kPa cut-off değeri için %43 spesifite ve %74 sensitivite hesaplanmıştır. Bu değerlerin diğer çalışmalardakilerden daha düşük olduğu görülmektedir. Ancak bu çalışmada sadece 10 hasta gibi çok az sayıda veri kullanıldığı unutulmamalıdır(71).

Çalışmamızda malign ve benign doku ayrımının daha iyi yapılabilmesi için sadece biyopsinin alınacağı noktanın değil prostatın diğer zonlarını da kapsayan 3 farklı parametre de (RyTZ oranı, RortTZ ve RortTP oranları) incelendi. Bu 4 parametrenin tümü istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde malign korların benign korlardan daha sert olduğunu gösterdi. Malign ve benign doku ayrımında bu 4 parametrenin etkinlikleri lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. RortTZ, RortTP ve RyTZ oranlarının malign dokuyu öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, bu 4 parametreden sadece ROI değerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde öngörebildiği ( $p=0,000$ ) gösterildi.

Gleason skoru ile Young's modülü değeri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterildi. Gleason 7 ve üzerinde patolojiye sahip olan korların gleason skoru 6 olan korlardan daha sert olduğu çalışmamızda gösterildi ( $p=0,009$ ).Yüksek gleason skorunun olduğu dokuların daha sert yapıda olduğu bizim çalışmamıza benzer şekilde önceki literatürlerde de gösterilmiştir. Yani D'amico sınıflandırmasına göre orta – yüksek risk grubundaki klinik anlamlı prostat kanseri olan hastaların düşük risk grubundakilere göre anlamlı bir şekilde daha sert bir periferal zona sahip olduğu görülmektedir (65, 67).

Prostat kanserinin yaklaşık olarak %20 si transizyonel zondan gelişmektedir. Günümüzde sadece TZ'dan gelişen prostat kanserinin saptanmasında SWE'nin tanıdaki performansı ile ilgili yeterli veri yoktur. Çünkü TZ'nin ön bölümü büyük prostat hacmine sahip hastalarda teknik olarak yetersiz penetrasyon nedeniyle SWE değerleri net değerlendirilemeyebilir. Bu nedenle TZ yi de içeren çalışmaların kanser saptanmasındaki spesifitesi PZ incelendiği hastalardan daha düşük olduğu görülmektedir. TZdaki yetersiz bilgi birikimi nedeniyle PCa tanısında SWE şuan için daha yüksek spesifitesi olduğundan PZdaki lezyonların değerlendirilmesi daha uygun olduğu düşünülmüştür. Bu çalışmada sadece patolojik olarak periferal zon

değerlendirilmiş olup transizyonel zonu içeren biyopsi örnekleri alınmadığı için TZ kökenli prostat kanserinin elastografik değerlendirilmesi yapılamamıştır.

Prostat bezinin sertliği kendi içerisinde de farklılık göstermektedir. Çalışmamızda transizyonel zonun hem malign hem de benign hasta grubunda periferel zondan daha sert olduğu görülmektedir. Literatürde yapılan diğer çalışmalarda benzer şekilde prostat bezinin TZ'unun PZ'dan daha sert olduğu gösterilmiştir. Bu durum periferel zonun glandüler içeriğinin transizyonel zondan fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıca tümör olmayan sadece benign dokuların Young's modülü değerleri incelendiğinde ventral dokuların dorsalden, medial dokuların lateralden daha sert olduğu gösterilmiştir(72, 73).

Benign ve malign dokuların kilopaskal değerleri karşılaştırılırken SWE ölçümünde kullanılan ROI'lerin yerleşiminin önemli olduğu görülmektedir. Yapılan önceki çalışmaların büyük çoğunluğunda her biyopsi kuru için tek bir ROI kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde her bir biyopsi kuru için periferel zonda o kora denk gelecek noktadan periferel zonun boyutuna en uygun büyüklükte 3 ile 5 mm arasında değişen ROI halkaları kullanılmıştır. Buna karşın Woo ve ark. yaptığı çalışmada ise her biyopsi koruna denk gelecek yerlere 2 adet ROI yerleştirilerek ölçüm yapılmıştır. Beklenildiğinin aksine fazla ROI kullanılan çalışmadaki sensitifite daha düşük bulunmuştur (0,43 e karşı 0,86,  $p=0,04$ ). Sensitifitedeki bu düşüklüğü açıklayabilecek çeşitli nedenler mevcuttur. Biyopsi korunda kanser içeren bölüm tüm korun uzunluğu içerisinde çok az bir miktarda olabilir ve korun içerisindeki normal prostat dokusunun oranının daha yüksek olduğu ve bu nedenle ortalama sertlik değerinin malign olmayan dokuların kilopaskal değerine daha yakın olabileceğinden kaynaklanabilir. Ayrıca iki ROI kullanıldığı zaman ikinci ROI benign alana denk geldiğinde SWE sertliği belirgin düşük olduğu durumlarda beklenildiği üzere iki ROI'nin de ortalama değeri daha düşük saptanacaktır. Bu nedenle bizim çalışmamızda her bir biyopsi kuru için tek bir ROI halkası kullanıldı (74).

Her biyopsi kuru için tek tek SWE değer ölçümünün yapılması hedefe yönelik biyopsi yöntemleri için bir dayanak oluşturacaktır. Buradan elde edilecek veriler

ışığında günümüzde gittikçe yaygınlaşan hedefe yönelik biyopsi işlemlerinin ayrılmaz bir parçası olacağı düşünülmektedir. TRUS eşliğinde ölçülen SWE değerinin PCa saptanmasında iyi bir performansa sahip olduğunun çalışmalar ile gösterilebilirse özellikle TRUS ile hedefe yönelik biyopsi yapılacak hastalarda biyopsi hedefi olarak belirlenen lezyonun SWE değeri benign ve malign doku ayırımında kullanıma gireceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda dokuların benign-malign ayırımında altın standart tanı yöntemi olan TRUS eşliğinde biyopsi referans alınmıştır. Biyopsi sonucunun negatif gelmesinin hastadaki kanser riskini tamamen dışlanamadığı bilinmektedir. Bu bilgiye dayanarak sınırlı sayıdaki bazı çalışmalarda referans olarak biyopsi değil radikal prostatektomi spesmeni kabul edilmiştir. Biyopsi veya radikal prostatektomi materyalinin referans alınması sonuçlardaki heterojeniteye yol açabileceği düşünülmektedir. Woo ve ark. 2017 yılında 8 farklı çalışma sonucu incelenerek yaptığı meta-regresyon analizi ile referans olarak seçilen yöntemin istatistiksel olarak bir farka yol açmadığı gösterilmiştir. Ancak bu meta analiz çalışmasında radikal prostatektomiye referans alan sadece 2 çalışma olup bu bilginin daha güvenilir olabilmesi için bu yönde daha fazla çalışmaya gereksinim mevcuttur (74).

Kantitatif veri sağlaması ile diğer tekniklerden üstün olan SWE'nin çeşitli limitasyonları mevcuttur. SWE, strain elastografiden farklı olarak doku elastisitesini ölçerken manuel kompresyon yapılmamasıyla daha üstündür. Ancak prostat dokusu işlem esnasında ultrason probu ile istemsiz olarak komprese edilebilmektedir. Bu durum büyük hacimli prostatlarda ve özellikle rektuma doğru büyümüş olan prostatlarda izlenebilmektedir. Doku anizotropisi ve muhtemel transdüser basıncındaki farklılıklara bağlı olarak sagittal planda yapılan ölçümlerde benign prostatik dokular aksial plana göre daha sert olduğu saptanmaktadır. Prostat bezinin sertliği kendi içerisinde de farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalarda tümör olmayan benign dokuların SWE parametreleri incelendiğinde ventral dokuların dorsalden, medial dokuların lateralden benzer şekilde TZ'un PZ'dan daha sert olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle her bir prostatik bölge için ve kesit planına göre ayrı bir cut-off değeri hesaplanması gereksinimini doğurmaktadır. Ayrıca teknik bir durum olarak ise SWE'de kullanılan akustik dalga kuvveti dokuda yaklaşık olarak 3-4 cm

derinlikte başarılı sonuçlar vermektedir. Bu nedenle büyük hacimli prostata sahip hastaların SWE değerlendirilmelerinde anterior prostatik dokuların değerlendirilmesinde yeterli etkinliğe sahip olamamaktadır. Bu durum periferal zon için geçerli olmayıp özellikle transizyonel zonun anterior kesiminde izlenmektedir(75).

Elastografik ölçüm esnasında artefaktlı görüntü oluşumu sık olarak izlenmekte olup artefaksız görüntüler elde edilinceye kadar işlem tekrarlanmış ve artefaksız görüntüler üzerinden ölçüm yapılmıştır. Artefaksız görüntü elde edilemeyen 8 korun 6'sının malign patolojiye sahip olması bu malign dokuların sertliğinin ölçülebilir sınırların üzerinde olması veya malign dokunun yüksek heterojenitesinden dolayı artefak oluştuğunu düşündürmüştür. Ancak bunu gösteren bir literatür verisi bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızın çeşitli limitasyonları mevcuttur. Prostat kanseri saptanması konusunda güncel bir yöntem olan SWE'nin kullanımı ile ilgili henüz yeterli standardizasyon yoktur. Çalışma protokolünün oluşturulması, prostatın zonal anatomisi, hastaların seçimi, ROI'lerin büyüklüğü ve yerleşim yerleri yapılan çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Benzer şekilde ultrasonografik olarak prostatın ideal görüntülenme planı (sagittal, aksiyel plan gibi) ile ilgili de net bir veri yoktur. Bu konu ile ilgili standart bir şablon olmadığı için biz de çalışmamızı önceki çalışmalara benzer şekilde planladık.

Ölçümde kullanılan ROI'lerin benign ve malign dokuları ne kadar oranda içerdiği hakkında bir değerlendirme yapılmamakta olup bu durum elastografik verilerin güvenilirliğini azaltmaktadır.

Çalışmamıza dahil olan hastaların hiçbirinde transizyonel zondan biyopsi yapılmadığı için TZ kökenli prostat kanseri ile ilgili bir veri elde edemedik. Teknik olarak TZ ölçümünün zorluğu ve TZ kökenli prostat kanseri sayısının azlığı nedeniyle TZ elastografisi ile ilgili literatürde de yeterli bir veri yoktur.

Prostat biyopsisi öyküsü, prostatik kalsifikasyonlar veya kronik enflamatuvar süreçlerin varlığı gibi prostat dokusunun sertliğini etkileyebilecek olan çeşitli faktörler mevcuttur. Kalsifikasyon oranı veya kronik enflamatuvar süreçlerin şiddetinin biyopsi öncesinde öngörülemediği için hasta seçimi heterojen olmaktadır. Bu heterojenliği minimize edebilmek için çalışmamıza dutasterid kullanımını olan veya prostata yönelik girişimsel bir işlem geçirme (oluşturabileceği fibrozis nedeniyle doku sertliğini etkiler) öyküsü olan hastalar dahil edilmedi.

Büyük hacimli prostatlarda teknik bir neden olan ölçüm penceresinin alanının dar olması nedeniyle, prostat bezinin transisyonel ve santral zonlarının tamamının ölçülemediği durumlarda sadece ölçüm penceresindeki görüntü alanına giren bölgelerin ölçümleri yapılmıştır. Ayrıca dokuda ölçüm derinliği arttıkça penetrasyon azalığı için ölçüm kalitesi de düşmektedir. Bu nedenle TZ ve tüm prostatik dokunun sertliği ile ilgili verilerin güvenilirliği azalmaktadır.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda periferel zonda elastografik ölçüm ile benign ve malign doku arasında anlamlı sertlik farkı olduğu gösterildi. Ayrıca yüksek gleason skoru olan dokuların düşük gleason skorlu dokulardan daha sert olduğu saptandı. Yapılan benzer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da değerler arasında çok geniş özgüllük ve duyarlılık farklılığı bulunmaktadır. Young's modülü değerinin prostat kanserini öngörmekte yüksek sensitiviteye sahip olmasına karşın çalışma protokollerinin heterojenliği nedeniyle günümüzde halen net bir eşik değeri saptanamamıştır. Elde edilen bu bilgilerin daha geniş popülasyonda çok merkezli prospektif çalışmalarla değerlendirilip desteklenilmesi gerekmektedir. Bu konuda yapılacak olan başka yeni çalışmalar ile bu farklılık teknolojik ilerlemelerle birlikte azalacak ve elastografinin tanıdaki etkinlik değeri giderek artacaktır. Bu nedenle yakın bir gelecekte SWE'nin prostat görüntülemesinde standart protokolün bir parçası olacağına inanmaktayız.

## 6. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(1):7-34.
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *New England journal of medicine*. 2009;360(13):1320-8.
3. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MLA, 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.
4. Kuru TH, Fütterer JJ, Schiffmann J, Porres D, Salomon G, Rastinehad AR. Transrectal ultrasound (US), contrast-enhanced US, real-time elastography, HistoScanning, magnetic resonance imaging (MRI), and MRI-US fusion biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *European Urology Focus*. 2015;1(2):117-26.
5. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology*. 2000;56(2):255-60.
6. Hsing AW, Devesa SS. Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest? *Epidemiologic reviews*. 2001;23(1):3-13.
7. Röthke M, Blondin D, Schlemmer H, Franiel T. PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate. *Rofo*. 2013;185(3):253-61.
8. Şahin H, Çetinkaya M, Deliktaş H. Prostat Kanserinde; Üriner, Serum ve Doku Biyomarkerlerinde Yeni Gelişmeler Nelerdir? *Bull Urooncol*. 2017;16:95-100.
9. Pallwein L, Mitterberger M, Struve P, Pinggera G, Horninger W, Bartsch G, et al. Real-time elastography for detecting prostate cancer: preliminary experience. *BJU international*. 2007;100(1):42-6.
10. Thomson AA. Mesenchymal mechanisms in prostate organogenesis. *Differentiation*. 2008;76(6):587-98.
11. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters C. *Campbell-walsh urology*. Elsevier; 2016. p. 2641-62.
12. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *American journal of clinical pathology*. 1968;49(3):347-57.
13. Timms BG, Hofkamp LE. Prostate development and growth in benign prostatic hyperplasia. *Differentiation*. 2011;82(4-5):173-83.
14. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*. 2007;7(4):256.
15. Risbridger GP, Almahbobi GA, Taylor R. Early prostate development and its association with late-life prostate disease. *Cell and tissue research*. 2005;322(1):173-81.

16. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters C. Campbell-walsh urology. Elsevier; 2016. p. 2601-8.
17. 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.
18. Conti DV, Wang K, Sheng X, Bensen JT, Hazelett DJ, Cook MB, et al. Two novel susceptibility loci for prostate cancer in men of African ancestry. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(8):dix084.
19. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World journal of urology*. 2012;30(2):143-8.
20. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyder C, et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *International journal of cancer*. 2016;138(11):2579-91.
21. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(2):141-9.
22. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent M-É. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC public health*. 2015;15(1):913.
23. Freedland S, Hamilton R, Gerber L, Banez L, Moreira D, Andriole G, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2013;16(3):254.
24. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(13):1192-202.
25. Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *The Journal of urology*. 2015;193(1):80-6.
26. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Szabo A, Falcon S, Wegelin J, et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes & Control*. 2008;19(2):175-81.
27. Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, Ulmert D, Hugosson J, Lilja H, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *Bmj*. 2014;348:g2296.
28. Gelfond J, Choate K, Ankerst DP, Hernandez J, Leach RJ, Thompson Jr IM. Intermediate-term risk of prostate cancer is directly related to baseline prostate specific antigen: implications for reducing the burden of prostate specific antigen screening. *The Journal of urology*. 2015;194(1):46-51.

29. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *The Journal of urology*. 1999;161(3):835-9.
30. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *New England Journal of Medicine*. 1987;317(15):909-16.
31. 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.
32. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama*. 1992;267(16):2215-20.
33. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*. 1993;71(6):2031-40.
34. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *The Journal of urology*. 2008;179(4):1587-92.
35. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *European radiology*. 2013;23(7):2019-29.
36. Borofsky S, George AK, Gaur S, Bernardo M, Greer MD, Mertan FV, et al. What are we missing? False-negative cancers at multiparametric MR imaging of the prostate. *Radiology*. 2017;286(1):186-95.
37. Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *European urology*. 2015;67(3):569-76.
38. Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Reviews in urology*. 2008;10(4):262.
39. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *European urology*. 2013;64(6):876-92.
40. Garcia C, Winter M, Bergersen P, Woo H, Chalasani V. S&T-50 DOES TRANSPERINEAL PROSTATE BIOPSY REDUCE COMPLICATIONS COMPARED WITH TRANSRECTAL BIOPSY? A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMISED CONTROLLED TRIALS. *The Journal of Urology*. 2016.
41. Sæter T, Vlatkovic L, Waaler G, Servoll E, Nesland JM, Axcrona K, et al. Intraductal Carcinoma of the Prostate on Diagnostic Needle Biopsy Predicts Prostate Cancer Mortality: A Population-Based Study. *The Prostate*. 2017;77(8):859-65.
42. Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Human pathology*. 2001;32(4):389-95.

43. Ericson KJ, Wenger HC, Rosen AM, Kiriluk KJ, Gerber GS, Paner GP, et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *The Canadian journal of urology*. 2017;24(2):8714-20.
44. 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.
45. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2005;173(6):1938-42.
46. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(15):1415-24.
47. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culin D, Wheeler T, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(2):132-42.
48. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *The Lancet*. 2016;388(10049):1057-66.
49. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MF, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;110(1):104-9.
50. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;29(4):362-8.
51. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU international*. 2005;95(6):751-6.
52. Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *European urology*. 2010;57(5):754-61.
53. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *European urology*. 2008;53(5):941-9.
54. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *European urology*. 2012;61(1):11-25.

55. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, Adomat HH, Hendy SC, Wood CA, et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer research*. 2008;68(15):6407-15.
56. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the “docetaxel era”: data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *European urology*. 2015;67(6):1028-38.
57. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(8):737-46.
58. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(18):2098-106.
59. 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.
60. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, De Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(2):138-48.
61. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(13):1187-97.
62. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'sullivan J, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(3):213-23.
63. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich C, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2013;34(02):169-84.
64. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas J-M, Gilja O, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2013;34(03):238-53.
65. Woo S, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Shear wave elastography for detection of prostate cancer: a preliminary study. *Korean journal of radiology*. 2014;15(3):346-55.
66. Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 2017;8(14):23322.

67. Correas J-M, Tissier A-M, Khairoune A, Vassiliu V, Méjean A, Hélénon O, et al. Prostate cancer: diagnostic performance of real-time shear-wave elastography. *Radiology*. 2014;275(1):280-9.
68. Boehm K, Salomon G, Beyer B, Schiffmann J, Simonis K, Graefen M, et al. Shear wave elastography for localization of prostate cancer lesions and assessment of elasticity thresholds: implications for targeted biopsies and active surveillance protocols. *The Journal of urology*. 2015;193(3):794-800.
69. Wei C, Li C, Szewczyk-Bieda M, Upreti D, Lang S, Huang Z, et al. Performance characteristics of transrectal shear wave elastography imaging in the evaluation of clinically localized prostate cancer: A prospective study. *The Journal of urology*. 2018;200(3):549-58.
70. Barr RG, Memo R, Schaub CR. Shear wave ultrasound elastography of the prostate: initial results. *Ultrasound quarterly*. 2012;28(1):13-20.
71. Porsch M, Görner C, Wendler JJ, Liehr U-B, Lux A, Siedentopf S, et al. Inability of shear-wave elastography to distinguish malignant from benign prostate tissue—a comparison of biopsy, whole-mount sectioning and shear-wave elastography. *Journal of ultrasonography*. 2016;16(67):348.
72. Woo S, Kim SY, Lee MS, Cho JY, Kim SH. Shear wave elastography assessment in the prostate: an intraobserver reproducibility study. *Clinical imaging*. 2015;39(3):484-7.
73. Rouvière O, Melodelima C, Dinh AH, Bratan F, Pagnoux G, Sanzalone T, et al. Stiffness of benign and malignant prostate tissue measured by shear-wave elastography: a preliminary study. *European radiology*. 2017;27(5):1858-66.
74. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Shear-wave elastography for detection of prostate cancer: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *American Journal of Roentgenology*. 2017;209(4):806-14.
75. Barr RG, Cosgrove D, Brock M, Cantisani V, Correas JM, Postema AW, et al. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: Part 5. Prostate. *Ultrasound in medicine & biology*. 2017;43(1):27-48.

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

**Adı Soyadı:** Emin Taha KESKİN

**Doğum Yeri ve Tarihi:** Elazığ / 01.09.1990

**Uyruğu:** Türkiye Cumhuriyeti

**Askerlik Durumu:** Yapıldı

**İletişim Adresi:** Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama  
Ve Araştırma Merkezi, Mehmet Akif Ersoy Mah. Vatan Cad.  
No: 91 Yenimahalle /Ankara ,

**Tel :** 0 312 336 09 09

**Yabancı Dili:** İngilizce

### II- Eğitimi

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama Ve Araştırma  
Merkezi (2014 - 2020)

Anadolu Üniversitesi, İşletme Fakültesi, Yönetim ve Organizasyon Bölümü,  
Sağlık Kurumları İşletmeciliği Bölümü ( 2015 - 2017 )

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ( 2007 - 2014 )

Kaya Karakaya Fen Lisesi, Elazığ (2004 - 2007)

### III- Ünvanları

Doktor (2014)

Tıpta uzmanlık Öğrencisi (2014 - 2020 )

### IV- Mesleki Deneyim

T.C. Sağlık Bakanlığı Harput Devlet Hastanesi, Elazığ (Pratisyen Hekim)

## V- Bilimsel İlgili Alanları

### a. Yayınları;

1. **Keskin, E. T.**, Yıkılmaz, T. N., Öztürk, E., & Başar, H. Prostat iğne biyopsisi örneklem sayısının radikal prostatektomi ve biyopsi gleason skorlarının korelasyonuna etkisi. *Yeni Üroloji Dergisi*, 12(2), 6-10.
2. Selvi İ, Arık Aİ, **Keskin ET**, Basay MS, Keles B. A Rare Case Mimicking Ureteral Stone or Tumor; Intraureteral Organized Debris. *Bulletin of Urooncology* 2017;16 (2):63-66.
3. Aybal, H. Ç., Yıkılmaz, T. N., Hızlı, F., Başar, H., **Keskin, E. T.** 2017. İnsidental Olarak Saptanan Paratestiküler Rabdomiyosarkom: Olgu Sunumu. *Bulletin of Urooncology*, 16, 28-30.
4. Öztürk, E., Yıkılmaz, T. N., **Keskin, E.**, Hamidi, N., & Başar, H. Radikal Sistektomi Patolojisinde Eş Zamanlı Karsinoma İn Situ Saptanmasının Onkoloji Sağ Kalıma Etkisi. *Van Tıp Dergisi*, 25(2), 160-164.

### b. Sözlü Sunumları;

1. **Keskin, E.**, Öztürk, E., Yıkılmaz, T. N., Aybal H., Başar, H. “İnvaziv Üretelyal Karsinom Tanısıyla Yapılan Radikal Sistektomi Materyalinde Konkomitant Karsinoma İn Situ Saptanmasının Onkolojik Surveye Etkisi”, 3. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi
2. Aybal H.,**Keskin, E.**, Başar, H. “Radikal Retropubik Prostatektomi Sonrası Veziköüretal Anastomoz Darlığı Gelişmesinde Predispozan Faktörlerin Etkisi ”, 12. Ulusal Endoüroloji Kongresi

### c. Poster Bildiriler

1. **Keskin, E.**, Aybal H., Arık, A.İ., Başar, H. “ Nadir bir olgu: Üretelyal karsinoma eşlik eden mesanenin andiferansiye malign mezenşimal tümörü” , 26.Ulusal Üroloji Kongresi, 2017, Girne - KKTC

2. Aybal H., Güven, M.,D., Bozdoğan, N., **Keskin, E.**, Başar, H. “Taşlı ve Müsinöz Mesane Adenokarsinomun Metastazları: Olgu Sunumu”, 26.Ulusal Üroloji Kongresi, 2017, Girne - KKTC
3. Selvi İ, Arik Aİ, **Keskin ET**, Basay MS, Keles B. Aybal H., Başar, H. “Üreter Taşı veya Tümörünü Taklit Eden Nadir Bir Olgu: İntraüreteral Organize Debris” , 26.Ulusal Üroloji Kongresi, 2017, Girne - KKTC
4. **Keskin, E.**, Sadioğlu, F.E., Şenocak, Ç., Çiftçi, M., Aybal H., Özbek, R., Aslan, H., Başar, H., Bozkurt, Ö.F. “Pediatrik hastalarda unutulmuş üreteral stente yaklaşım: Olgu sunumu” **27. Ulusal Üroloji Kongresi, 2018, Bafra – KKTC**
5. **Keskin, E.**, Sadioğlu, F.E., Şenocak, Ç., Çiftçi, M., Aybal H., Özbek, R., Müldür, İ.B., Bozkurt, Ö.F. “Pediatrik hastada pelvikalisiyel sistemde fark edilmemiş kılavuz tel parçası: Nadir bir **komplikasyon**” **27. Ulusal Üroloji Kongresi, 2018, Bafra – KKTC**
6. **Keskin, E.**, Aybal H., Özbek, R., Akıncı, B., Duvarcı, M., Başar, H. “Divertikül içi mesanenin primer küçük hücreli nöroendokrin karsinomu: Olgu Sunumu” **27. Ulusal Üroloji Kongresi, 2018, Bafra – KKTC**

#### d. Katıldığı kongreler

1. 2.nd International Uroanatomy, Urotechnology and Urosimulation Congress, 2015, Ankara – Turkey
2. 4th Istanbul Urolithiasis Days, 2015, Istanbul – Turkey
3. 12. Ulusal Endoüroloji Kongresi, 2017, Nevşehir – Türkiye
4. Avrasya Üroonkoloji Bahar Kongresi, 2016, Bursa - Türkiye
5. 25. Ulusal Üroloji Kongresi, 2016, Girne - KKTC
6. 28.Ulusal Üroloji Kongresi, 2019, Antalya – Türkiye

#### VI- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı katıldığı eğitim seminerleri ve kurslar

1. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, 2017
2. Temel ve İleri İstatistik Eğitim Sertifikası, 2017
3. Biyoistatistik Uygulamaları Sertifikası, 2017

4. İleri Uygulamalı Laparoskopik Üroloji Kursu (Domuz Üzerinde), 2018
5. Canlı Cerrahiler Eşliğinde Robot Kursu, 2019
6. Multiparametrik Prostat MR ve MR-TRUS Füzyon Kursu, 2019
7. Robotik Böbrek Nakli ve Böbrek Canlı Cerrahisi Sempozyumu Katılım Sertifikası, 2016
8. Canlı Cerrahiler Eşliğinde Laparoskopik Adrenalektomi Kursu, 2017
9. Multiparametrik Prostat MR ve MR-US Füzyon Çalıştayı, 2019
10. Radyofrekans Ablasyon Kursu, 2016
11. Extreme İnkontinans Kursu, 2016
12. Genitoüriner Protez Cerrahisi Kursu, 2015
13. Retrograd İntrarenal Cerrahi (RIRC) Kursu, 2015
14. Modeller Üzerinde Pratik Uygulama Kursu, Perkütan Nefrolitotomi (PNL), 2015
15. Androlojik Tetkikler Güncelleme Kursu, 2016

## EKLER

### EK-1. Tez Konusu Onay Formu



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığı



Sayı : 48865165-100  
Konu : Dr. Emin Taha KESKİN'in Tez  
Konusu Anabilim Dalı Onayı

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	Emin Taha KESKİN
TC Kimlik No:	39910190518
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Üroloji
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	SBÜ Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

e-İmzalıdır  
Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI  
Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	05.03.2019
Karar No:	2019 / 11
Tez Konusu:	( X ) Uygundur. ( ) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur ( ) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. ( ) Uygun değildir.

Ek:  
1-Tez konusu onay formu  
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

## EK-2. Etik Kurul Onay Formu

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prostat Dokusunun Transrektal Young's Modülü Değerinin Prostat Kanseri Saptanmasındaki Yeri ve Etkinliği
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C SAĞLIK BAKANLIĞI İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ DR.ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	T.C Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman YURTASLAN Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No:56 Yenimahalle-06200/ANKARA
	TELEFON	0 312 336 96 81
	FAKS	0 312 336 96 81
	E-POSTA	cavidetoprak6@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ömer Faruk BOZKURT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Üroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Lütfi DOĞAN  
İmza:

*Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.*

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prostat Dokusunun Transrektal Young's Modülü Değerinin Prostat Kanseri Saptanmasındaki Yeri ve Etkinliği
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	19.12.2018	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
Diğer:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018-12/149	Tarih: 19.10.2018				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Lütfi DOĞAN					

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Lütfi DOĞAN	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Olcay KANDEMİR	Patoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Necati ALKIŞ	Tıbbi Onkoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa ARSLAN	Fizyoloji/Anestezi	Gazi Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nur AKSAKAL	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Tolga Reşat AYDOS	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aşkın Esen HASTÜRK	Bein Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Neriman SARI	Henatoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Eşref Oğuz GÜVEN	Üroloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Merih KIZIL ÇAKAR	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK	Radyoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Op. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz. Dr. Özlem ŞEN	Anestezi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Arzu BATUR ÖZÇETİN	Avukat	Ankara İl Sağlık Md.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Sos. Hiz. Seyit ULUPINAR	Sosyal Hizmet Uzm.	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Lütfi DOĞAN  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

**EK-3. TUEK Onay Formu, SBÜ Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi**



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI KEÇİÖREN EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
18/01/2019 16:50 - 43278876 - 929 - E 525



T.C.  
ANKARA VALİLİĞİ  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ

SBÜ Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği

Sayı : 43278876-929  
Konu : Uzmanlık Tezi (Dr. Emin Taha  
KESKİN)

Sayın: Dr. Emin Taha KESKİN  
Üroloji Kliniği Asistanı

İlgi : SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji EAH'nin 04/01/2019 tarihli ve  
20033663-050.01.04-178 sayılı yazısı.

İlgi sayılı yazı gereği “*Prostat Dokusunun Transrektal Young's Modülü Değerinin Prostat Kanseri Saptanmasındaki Yeri ve Etkinliği*” başlıklı tez çalışmanızı hastanemizde uygulama talebi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulunun 15.01.2019 tarih ve 35 no'lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiş olup, çalışmanın Klinik Araştırmalar Yönetmeliğinin 23. maddesine istinaden Etik Kurul onayı ve Anabilim Dalı Başkanlığının onayı alındıktan sonra başlatılması ve aynı Yönetmeliğin 1. bendi uyarınca bütçesinin sorumlu araştırmacılarca karşılanması hususunda;

Gereğini rica ederim.

e-imzalıdır.  
Prof. Dr. Mehmet GÜLÜM  
Başhekim

Pınarbaşı Mah. Ardahan Sok. No:25 Keçiören/ANKARA

Telefon: 0312 356 9000 Faks No: 0312 356 90 20

e-Posta: harun.hamarat@saglik.gov.tr İnternet Adresi: www.akeah.gov.tr

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden 80b19c7c-b356-45ad-a1f2-9f44b505020e kodu ile erişebilirsiniz.

Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bilgi için: Harun HAMARAT

BÜRO PERSONELİ

Telefon No: 0312 356 9000/1379

**EK-4. TUEK Onay Formu, SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr.Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık  
Uygulama ve Araştırma Merkezi

**TIPTA UZMANLIK ve EĞİTİM KURULU TOPLANTI KARAR TUTANAĞI**

Toplantı Sayısı :60  
Toplantı Tarihi :25.12.2018 Salı  
Saat :14:00

**Sayın Emin Taha KESKİN**

Hastanemiz Üroloji Kliniği asistanlarından Dr. Emin Taha KESKİN'in yürüttüğü "Prostat Dokusunun Transrektal Young's Modülü Değerinin Prostat Kanseri Saptanmasındaki Yeri ve Etkinliği" konulu tez çalışmasının 1. Üroloji Eğitim Programı kapsamında ortak eğitim kliniği olan Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'nde yapılabilmesi hususunun uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

**Prof. Dr. Halil BAŞAR**  
Eğitim Koordinatörü

