



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

PROSTATİT VE PROSTAT KANSERİ AYRIMINDA
BİPARAMETRİK, MULTİPARAMETRİK VE PERFÜZYON
MRG'NİN YERİ

Dr. Burak Bahçivan

UZMANLIK TEZİ

Ankara/2021



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

PROSTATİT VE PROSTAT KANSERİ AYRIMINDA
BİPARAMETRİK, MULTİPARAMETRİK VE
PERFÜZYON MRG'NİN YERİ

Dr. Burak Bahçivan
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa Karaoğlanoğlu

Ankara/2021

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince, bilgi, tecrübe ve deneyimlerini paylaşan, hoşgörü ve sabırlarını esirgemeyen, değerli hocalarımdan;

Asistanlığa ilk başladığım yer olan Dr.Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Radyoloji klinik şefim Dr. Dilaver AKDUR'a ve şu an çalışmakta olduğum Ankara Şehir Hastanesi klinik şefim Prof. Dr. Mehmet YURDAKUL'a, tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa KARAOĞLANOĞLU'na, Doç.Dr.Semra DURAN'a, Doç.Dr. Ayşe Banu YAĞMURLU'ya, Prof.Dr.Mehmet Gümüş'e, Uzm.Dr.Lale DAMGACI'ya , Uzm.Dr.Firathan SARIALTIN'a, Doç.Dr.Gökhan YÜCE'ye ve diğer öğretim üyelerine teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Asistan doktorluk sürecimde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde çalışan hemşire, teknisyen ve diğer tüm sağlık personeline teşekkür ederim.

Eğitim sürecimde ve hayatımın her anında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve her daim yanımda olan aileme sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr.Burak BAHÇIVAN

Ankara

KISALTMALAR LİSTESİ

ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
AIF	: Arteriel Input Function
BPH	: Benign Prostat Hipertrofisi
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DKG	: Dinamik Kontrastlı Görüntüleme
DK-MRG	: Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme
DRM	: Dijital rektal muayene
EAA	: Eğri Altında Kalan Alan
EES	: Ekstravasküler Ekstrasellüler Sıvı
ESUR	: Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (European Society of Urogenital Radiology)
FA	: Döndürme Açısı (Flip Angle)
HGPIN	: Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
ISUP	: International Society of Urological Pathology
Ktrans	: Hacim Transfer Sabiti (dk-1)
Kep	: Akım hız sabiti (dk-1)
KOAK	: Klinik olarak anlamlı kanser
L/N oran	: Lezyon/Normal doku oranı
Mp-MRG	: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NVD	: Nörovasküler Demet
PIRADS	: Prostate Imaging and Reporting and Data System
PIRADSv2	: Prostate Imaging and Reporting and Data System version 2
pMRG	: Perfüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme
PSA	: Prostat Spesifik Antijen (Prostate Specific Antigen)
PZ	: Periferel Zon
Sİ	: Sinyal intensitesi
SZ	: Santral Zon
T	: Tesla
TE	: Echo Time

TR	: Repetition Time
TRUS	: Transrektal Ultrason
TTP	: Time To Peak
TZ	: Transizyonel Zon
Ve	: Ekstrasellüler Sıvı Hacim Fraksiyonu
Vp	: Plazma Hacim Fraksiyonu



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
TABLOLAR LİSTESİ	vi
GRAFİKLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	39
7. KAYNAKLAR.....	40
8. EKLER.....	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
2.1. Prostat bezi anatomisi.....	3
2.2. Prostat bezinin zonal anatomisi.....	5
2.3. Gleason paterni.....	7
2.4. Şematik raporlama örneği	16
2.5. Gadolinyum konsantrasyon) - zaman eğrisi.....	19
4.1. Biyopsi ile Gleason 3+4 PCa tanısı almış hastanın Prostat ADC (sol) ve T2A (sağ) görüntüleri	32
4.2. Kep (sol) ve Ktrans (sağ) haritaları	32
4.3. Gleason 3+4 PCa tanısı alan hastanın kontrastlanma-zaman eğrisi.....	33
4.4. PCa hastasının sırasıyla T2A, DWI ve ADC görüntüsü.....	34
4.5. PCa hastasının sırasıyla soldan sağa Ktrans ve Kep haritaları.....	34
4.6. Biyopsi ile prostatit tanısı almış hastanın K trans (sol) ve Kep (sağ) perfüzyon haritaları	35
4.7. Prostatit olgusunun kontrastlanma zaman eğrisi.....	35

TABLolar LİSTESİ

Tablo	Sayfa
2.1. ISUP Derecelendirme	8
2.2. Mp-MRG ile Kanser Saptama Oranları	9
2.3. Prostat Kanseri D'Amico Risk Sınıflaması	11
2.4. PIRADS v2'ye göre Mp-MRG Sekansları ve Teknik Özellikleri.....	13
2.5. PI-RADS Skoru ve KOAK Olasılığı.....	14
2.6. Periferik Zon DAG Skorları ve Bunların Karşılığı PIRADS Skorları	14
2.7. Transizyonel Zon T2A Skorları ve Bunların Karşılığı PIRADS Skorları	15
2.8. PIRADS Skorlarına göre Kanser-KOAK oranları	15
2.9. Prostatit Risk Faktörleri	20
4.1. Hastaların Klinik ve Radyolojik Özellikleri.....	23
4.2. Tüm Hastaların Mp-MRG ve Perfüzyon MRG Ölçüm Değerleri.....	23
4.3. Prostatit ve Kanser Varlığına Göre Ölçümlerin Karşılaştırılması	24
4.4. Prostatit ve Düşük-Yüksek Grade Kanser Varlığına Göre Ölçümlerin Karşılaştırılması	24
4.5. Zonal Ayırım Yapmaksızın Eğri Altında Kalan Alanlar	25
4.6. Zon Ayırımı Yapmaksızın Prostat Lezyonları için Kesme Değerleri	26
4.7. Periferik Zon Lezyonları Ölçümlerinin Karşılaştırılması	26
4.8. Periferik Zon Ölçümleri için Eğri Altındaki Alanlar.....	27
4.9. Periferik Zon Lezyonları için Kesme Değerleri	28
4.10. Transizyonel Zon Lezyonları Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	29
4.11. Transizyonel Zon Ölçümleri için Eğri Altındaki Alanlar	29
4.12. Transizyonel Zon Lezyonları için Kesme Değerleri	30
4.13. Patoloji Skoru ile Kontrastlanma Paterni Arasındaki İlişki	31

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik	Sayfa
4.1. Zon Ayrımı Yapmaksızın Eğri Altında Kalan Alanları Karşılaştırma Grafiği	25
4.2. Periferik Zon Eğri Altında Kalan Alanları Karşılaştırma Grafiği	27
4.3. Transizyonel Zon Eğri Altında Kalan Alanları Karşılaştırma Grafiği.....	30



ÖZET

Giriş: Multiparametrik prostat MRG (MpMRG) prostat kanseri tanısında kullanılan temel görüntüleme yöntemidir, ancak prostatit ve prostat kanseri benzer özellik göstermekte ve ayırımında ciddi zorluklar yaşanmaktadır. Bu çalışmanın amacı MpMRG tetkiki yapılan hastalarda ek olarak Perfüzyon MRG (pMRG) 'nin prostatit ve prostat kanseri ayırımındaki başarısını tespit etmektir.

Yöntem: Mart 2019 ile Aralık 2020 tarihleri arasında MpMRG tetkiki yapılan biyopsi ve/veya prostatektomi sonrası PCa veya Prostatit tanısı almış 108 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların MpMRG, pMRG ve biyopsi sonuçları karşılaştırılmıştır. Prostatit ve prostat kanseri ayırımında lezyon bölgesinde ADC, T2, Ktrans ve Kep değerleri ölçüldü. Lezyonla aynı zondaki normal görünümlü alandan aynı ölçümler yapıldı. Lezyon/Normal (L/N) doku oranları hesaplandı ve prostat kanserini belirlemedeki doğruluğu ROC analizi ile değerlendirildi. Eğri altındaki alanlar hesaplandı. Her ölçüm için periferik ve transizyonel zondaki AUC değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 66.02 ± 7.45 ' idi. Hastaların 52(%48.1)'si prostatit, 56(%51.9)'sı prostat kanseriydi. Prostat kanserini belirlemede ADC L ve Ktrans L/N diğer ölçümlere göre daha yüksek doğruluğa sahip olduğu bulundu. Kanseri belirlemede kesme değerleri ADC L için $\leq 817,5$ (EAA=0,925, Sensitivite % 83,9 spesifisite % 92,3), Ktrans L/N oran için $\geq 2,45$ (EAA:0,924, sensitivite % 89,3, spesifisite % 84,6) olarak bulundu.

Sonuç: Prostat kanseri ve prostatit ayırımında pMRG yüksek doğruluk oranına sahiptir. pMRG bulgularının tanıya olan katkısı nedeniyle, inceleme protokollerine dahil edilmesi faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri, prostatit, MpMRG, perfüzyon MRG

ABSTRACT

Objective : Multiparametric prostate MRI (MpMRI) is the basic imaging method used in the diagnosis of prostate cancer, but prostatitis and prostate cancer have similar characteristics and there are serious difficulties in their differentiation. The aim of this study is to determine the success of Perfusion MRI (pMRI) in the differentiation of prostatitis and prostate cancer in patients undergoing MpMRI examination.

Material and methods: The MpMRI imagings of 108 patients diagnosed with PCa or Prostatitis after biopsy and/or prostatectomy, between March 2019 and December 2020, were analyzed retrospectively. MpMRI, pMRI and biopsy results of the patients were compared. ADC, T2, Ktrans and Kep values were measured in the lesion area to differentiate prostatitis and prostate cancer. The same measurements were made on the normal-appearing area in the same zone with the lesion. The Lesion/Normal (L/N) tissue ratios of the patients were calculated. The accuracy of lesion (L) and lesion/normal tissue Ktans, Kep, ADC and T2 quantitative values in detecting prostate cancer was evaluated by ROC analysis. The areas under the curve were calculated. AUC values in the peripheral and transitional zones were compared for each measurement.

Result: The mean age of the patients was 66.02 ± 7.45 . 52 (48.1%) of the patients were prostatitis and 56 (51.9%) prostate cancer. ADC L and Ktrans L/N were found to have higher accuracy than other measurements in detecting prostate cancer. Cut-off values for detecting cancer were found to be for ADC L ≤ 817.5 (AUC=0.925, Sensitivity 83.9% specificity 92.3%), for Ktrans L/N ratio ≥ 2.45 (AUC:0.924, sensitivity 89.3% specificity 84.6%.)

Conclusion: pMRI has a high accuracy rate in distinguishing between prostate cancer and prostatitis. Because of the contribution of pMRI findings to the diagnosis, it would be beneficial to include them in examination protocols.

Key words: prostate cancer, prostatitis, MpMRI, perfusion MRI

1. GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en çok ölüme neden olan beşinci kanser türü olup dünyada her yıl üç yüz binden fazla hasta prostat kanseri nedeni ile ölmektedir. (1). Prostat kanseri özellikle yaşlı nüfus oranı fazla olan ülkelerde önemli sağlık sorunlarından. Avrupa'da hastalığın insidansı zaman içerisinde artma eğilimi göstermektedir (2). Prostat kanseri organ ile sınırlı olduğunda tedavi başarısı daha yüksek iken ileri evre metastaz yapmış olması durumunda, yüksek morbidite, mortalite ve tedavi maliyetlerinde artışa neden olmaktadır. Prostat Spesifik Antijen (PSA) ile tarama uygulamalarının başlaması ve yaygın bir biçimde kullanılması ile prostat kanserinde erken tanı koymak mümkün olmuş ve prostat kanseri ile ilgili ölümler özellikle 2000 yılından sonra azalmaya başlamıştır (3).

Prostat kanserinde tanı; PSA ölçümü, rektal muayene ve Transrektal Ultrasonografi (TRUS) eşliğinde çoklu biyopsi işlemleri bir arada kullanılarak konulmaktadır (4). TRUS eşliğinde biyopsi histopatolojik tanı konulmasına katkı sağlamakla birlikte bu yöntemin önemli eksikliği prostat dokusunun tamamının görüntülenememesidir. Buna bağlı olarak kanser dokusu gözden kaçabilmekte ve yanlış negatiflik oranı yüksek çıkmaktadır (5).

MpMRG biyopsiye olan ihtiyacı azaltması ve hedefe yönelik biyopsi imkanı sağlaması ile tanıda büyük rol oynamaktadır. Ayrıca MpMRG prostat kanserinin evrelendirilmesinde, lenf bezi metastazlarının ve lokal yayılımın tespit edilmesinde, seçilmiş olgularda aktif izlem ve aktif tedavi uygulamalarına ilişkin kararların verilmesinde de önemli bir role sahiptir (6). MpMRG prostat kanseri tanısındaki katkısına ek olarak prostat dokusu ve prostat kanseri için anatomik ve fonksiyonel bilgilerin de elde edilmesini sağlar (6). Tanı doğruluğunu artırmak için anatomik T1A ve T2A sekanslarına dinamik kontrastlı MRG, Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) ve Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) gibi fonksiyonel sekanslar eklenir. Anatomik sekanslara en az iki fonksiyonel sekansın eklenmesi ile gerçekleştirilen görüntüleme Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (Mp-MRG) olarak adlandırılır (7).

Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti Mp-MRG değerlendirmesi için ve farklı merkezlerde yapılan değerlendirmelerde standart sağlanması amacıyla 2012

yılında Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) adlı bir kılavuz yayınlamıştır (8). Bu kılavuz yıllar içinde eksiklikleri giderilerek en son 2019 yılında ise PI-RADS v2.1 versiyonu olarak revize edilmiştir (9). Mp-MRG sonuçları ve PI-RADS kılavuzunun değerlendirilmesi ile “klinik olarak anlamlı kanser” (KOAK) tanımı yapılmıştır. Bu tanımlamanın amacı merkezler arasında standardizasyon ve klinik uygulama ile patoloji arasında korelasyon sağlamaktır. Bu tanımlamaya göre; Gleason skoru 7 ve üzerinde olan ve/veya 0,5 ml ve üzeri hacimde olan ve/veya prostat bezi dışına uzanımı izlenen kanserler KOAK olarak ifade edilmiştir (8,9). PI-RADS kılavuzunda ayrıca MpMRG’de görülen lezyonun KOAK olma olasılığı da hesaplanmaktadır.

Bazı durumlarda PIRADS skoru ile klinik, labaratuvar ve fizik muayene bulguları uyuşmamaktadır. Periferik ve/veya transizyonel zondaki prostatit odakları veya transizyonel zonda yer alan vaskülarize BPH nodülleri MpMRG’de özellikle düşük grade PCa ile benzer özellik göstermektedir (44, 77, 78). BPH nodülleri kapsül yapısıyla farklılık göstermekle birlikte prostatit ve prostat kanseri ayırımında ciddi zorluklar yaşanmaktadır.

Prostatit’te T2A görüntülerde düşük sinyal yoğunluğu ve DAG’de kısıtlı difüzyon özelliği ön plandadır. Prostat kanserinde, prostatite benzer şekilde T2A ve difüzyon bulguları ile birlikte örtüşen “kontrastlanma paternleri” de görülebilmektedir (72).

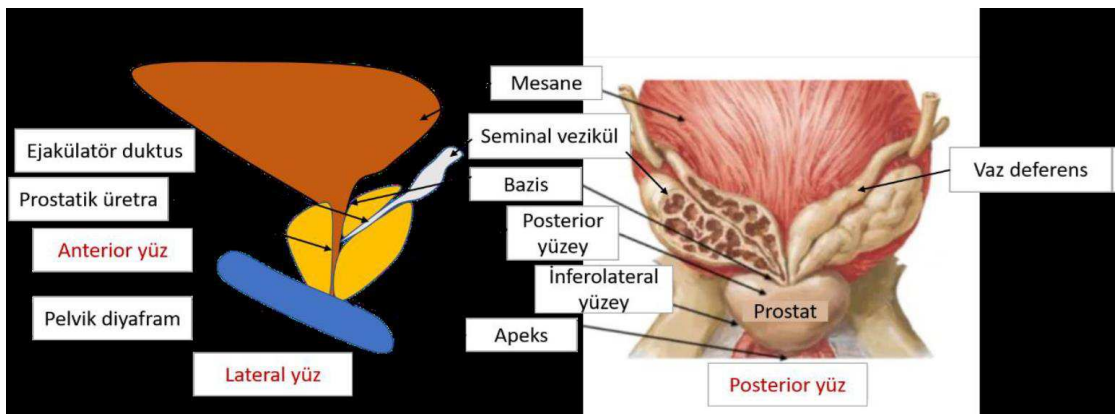
MpMRG tetkiki yapılan hastalarda prostatit ve prostat kanseri ayırımında yaşanan zorluklar göz önüne alındığında tanıya olan katkısı nedeniyle ek olarak Perfüzyon MRG tetkikinin kullanımı tartışılmaktadır. Perfüzyon MRG’de prostatite oranla yüksek Ktrans ve Kep değerleri prostat kanserine yönlendirmektedir (79).

Çalışmamızda MpMRG tetkiki yapılan hastalarda ek olarak Perfüzyon MRG bulgularının prostatit ve prostat kanseri ayırımındaki başarısının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT BEZİ ANATOMİSİ

Prostat bezi ters koniye benzeyen derin pelviste yerleşimli kapsüllü glandüler ve fibromusküler bir organdır. Genç erkeklerde hacmi 20 ml kadardır, 4 cm genişliğinde 3 cm yüksekliğinde ve 2.5 cm kalınlığındadır. Üst kısımda mesaneye, alt kısımda üriner sfinkter ve membranöz üretraya bağlıdır. Mesane ile komşu olan süperior kısmı bazal kısmıdır, apeksi ise inferiordaki kısmıdır. Prostatın dört yüzü vardır. Bunlar posterior yüz, anterior yüz ve iki adet inferolateral yüzdür. Posterior yüzü rektuma komşudur ve rektumdan Denonvilliers fasyası ile ayrılır. Bu fasya prostat kanserinde posterior yayılımı engelleyen bir fonksiyona sahiptir (11). Prostat posterosüperiorunda vas deferens ampullası ve seminal veziküller vardır. Prostatın ön yüzü simfizis pubisin arkasında bulunur ve puboprostatik ligamanlarla buraya bağlanır. Ön yüz ile simfizis pubis arasında kalan boşluğa Retzius boşluğu denmektedir ve bu boşlukta Santorini ven pleksusu, yüzeysel dorsal ven ve yağlı doku bulunur (10). Prostatın tabanı mesaneye komşudur, bundan sonra üretra ve detrusor kası ile devam eder. Mesane boynunda devam eden düz kaslar verumontanum seviyesinde preprostatik sfinkteri oluşturur. Apeks kısmı ise çizgili üretral sfinkter ile devam etmektedir (10). Prostatın içinden ise ejakulatuar kanallar ve üretra geçer (10).



Şekil 2.1. Prostat bezi anatomisi (12).

2.1.1. Zonal Anatomi

Prostat bezi 4 zona ayrılmıştır;

Periferel zon; yaklaşık glandüler dokunun %70'ini oluşturur ve en büyük zondur. Kanselerinde %70'i bu zondan kaynaklanır. Duktal ve asiner komponentler içermektedir ve bu özelliği nedeni ile T2-ağırlıklı (T2A) radyolojik görüntülerde kolayca ayırt edilebilmektedir (13,14).

Santral zon; transizyonel zon ile periferik zon arasında yer alır ve yaklaşık %25'lik bölümü oluşturur. Kanselerinin %5'i bu zondan kaynaklanır. Bu zon ejakulatör duktusları çevreler. SZ sinyali T2A görüntülerde genelde düşük sinyallidir. Yaşla birlikte santral zon hacmi azalır (13,14).

Transizyonel zon; bezin yaklaşık %5-10'unu içerir. Kanselerinin yaklaşık %25'i bu zondan kaynaklanır. Bu zonun hiperplazisi benign prostat hiperplazisine neden olur. T2A görüntülerde elde edilen sinyaller değişkendir; stromada meydana gelen hiperplazi daha fazla musküler ve fibroz yapı içerdiğinden düşük T2A sinyali oluşturur, glandüler bölüm daha fazla duktal ve asiner eleman içerdiğinden T2A'da yüksek sinyalli olarak görülür (13,14).

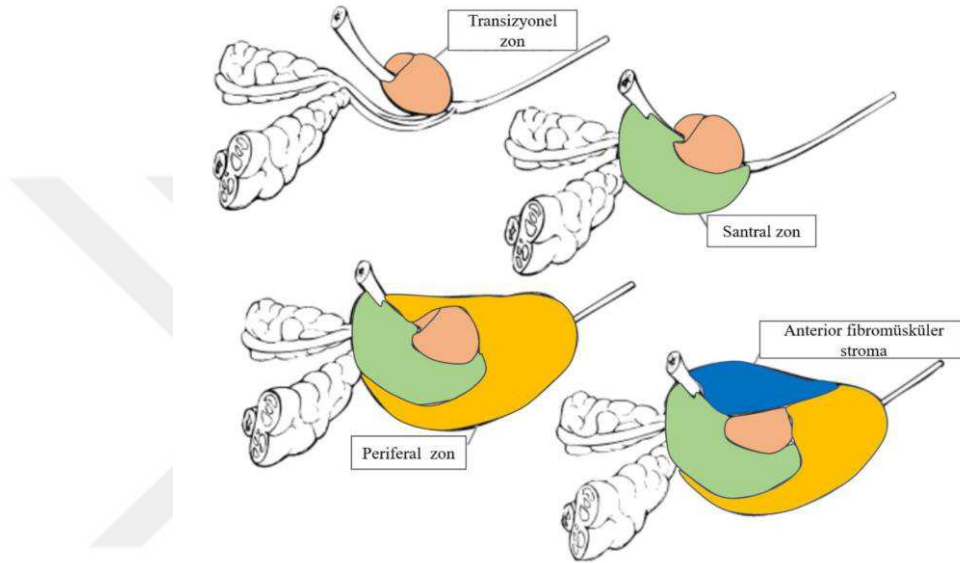
Anterior fibromusküler stroma; glandüler doku yoktur, düz kas hücreleri ve fibröz dokudan oluşur, bundan dolayı T2A'da düşük sinyal ile görüntülenir (13,14) (Şekil 2.2).

Seminal Vezikül; Prostat bazisine komşuluk gösteren, mesane inferiorunda yer alan, papyon şeklinde salgı bezidir. Ejakülasyon hacminin büyük kısmını oluşturur. Sıvı içeriği nedeniyle T2A görüntülerde yüksek sinyalli izlenir. Ejakülasyon durumu ve yaşa bağlı olarak boyutları değişkenlik gösterir (13).

Nörovasküler Demet; Rektumun lateralinde, inferior hipogastrik pleksustan çıkan, parasempatikve sempatik lifler içeren kavernoze sinirin lifleri; seminal vezikülleri, mesaneyi, prostatı ve korpus kavernozumları innervasyonunu sağlamaktadır. Bu pleksus erkekte ejakülasyon, ereksiyon ve idrar kontinansından sorumludur (39-41). Sinir lifleri vasküler yapılar ile Nörovasküler demeti oluşturur (91, 92).

Periprostatik Damarlar ve Lenfatikler; Prostat bezi iliak arterlerin dallarından vasküler beslenmesini alır. Prostatik arter orijin düzeyleri arasında değişiklik bulunmaktadır. Prostat bezinin beslenmesini sağlayan arteryel dallar MpMRG'de ayırt edilemez.

Prostat lenfatikleri sırasıyla obturator, internal iliak, eksternal iliak, ana iliak ve presakral lenf nodlarına drene olmaktadır (93).



Şekil 2.2. Prostat bezinin zonal anatomisi (14)

2.2. PROSTAT KANSERİ

Prostat kanseri bütün dünyada ve ülkemizde erkeklerde sık olarak görülmektedir, Amerika'da 7 erkekten biri hayatı boyunca prostat kanseri tanısı almaktadır (15). Amerika'da prostat kanseri insidansı yüz binde 104 iken ülkemizde yüz binde 35'dir (16). Dünyada farklı coğrafyalarda prevalansı değişiklik göstermektedir, en çok Avustralya, Kuzey Amerika ve Avrupa'nın Batı ve Kuzeyinde görülmektedir. Yapılan otopsi sonuçlarına göre prostat kanseri prevalansı 30 yaş üstü erkeklerde %5 iken, 79 yaş üstünde %59 civarındadır (17). Yaşın dışında önemli olan risk faktörlerine bakıldığında; hormonal faktörlerin, çevresel faktörlerin, metabolik sendromun ve diyetin önemli olabileceği öne sürülmüştür (18). Prostat kanseri erken dönemde genellikle asemptomatiktir, idrar retansiyonu, dizüri, idrar akımında azalma

gibi spesifik olmayan müphem bulgular ile de görülebilir. İleri dönemlerde bazı bulguları veya metastaz yaptığı bölgeye göre semptomlar meydana gelebilir (19).

Tanıda ise ilk yapılacak olan tarama testi olarak direkt rektal muayene (DRM) ve PSA ölçümleridir. Her iki tanı testinin de sensitivitesi düşüktür ve histopatolojik incelemeye ihtiyaç duymaktadır. Anormal rektal muayene bulgusu veya serum PSA yüksekliği saptandığında en çok tercih edilen yöntem TRUS biyopsidir. TRUS-biyopsi, prostatın periferik ve posterolateral kesimlerinin, 10-12 odaktan rastgele örneklenmesidir. Anterior kesim ve distal apeks gibi bölgeler, bu yaklaşımla örneklem dışında kalabilmektedir (20).

PSA ölçümü ve sistematik TRUS biyopsi yavaş ilerleyen kanserlerde gereksiz tedaviye neden olarak hastanın fizyolojik ve psikolojik yönden olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır. Sistematik biyopsilerin bir başka bir başka dezavantajı ise agresif kanserleri atlama olasılığıdır. Prostat kanseri teşhisindeki geleneksel yöntemler yüksek riskli hastaların tanı alamamasına, düşük riskli hastalarda da gereksiz ve/veya fazla tanı almasına neden olabilmektedir (21)

Yeni yöntemlerden MpMRG görüntüleme, PSA taraması ve sistematik biyopsi ile mukayese edildiğinde, görüntü eşliğinde biyopsi yapılması imkanı yanında, farklı yerleşim yerindeki lezyonların tespiti, doğru boyutu ve evrelendirilmesinde kullanılabilir. MpMRG görüntüleme klinik olarak anlamlı kanserleri yüksek sensitivitede tespit etmektedir, küçük ve yavaş seyirli kanserleri tespit etmekte zayıftır (22).

Bütün kanser odaklarının teşhis edilmesinin önemli olmadığı durumlarda indeks lezyon denilen en agresif odağın tespitinin gerekliliği giderek daha çok kabul görmektedir. Bu bağlamda, "klinik anlamlı kanser" kavramı öne sürülmüştür. Gleason skoru 7 ve üstünde veya hacmi 0,5 cm³'ten büyük veya kapsül dışına yayılım göstermiş tümörler klinik olarak anlamlı kanser(KOAK) olarak kabul edilir. Klinik anlamlı kanserlerde tedavi sonrası nüks ve metastaz riski yüksektir (23,24). MpMRG'nin doğru negatiflik oranı %95'tir (22). MpMRG bütün avantaj ve üstün yönlerine rağmen geliştirilmesi gereken bir yöntemdir. Bu nedenle Prostat Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (PI-RADS) olarak bilinen ve mpMRG için standartlaştırılmış puanlama sistemini içeren rehber, "yaşayan bir belge" olarak isimlendirilmiş ve son 8 yılda 3 kez revize edilmiştir (22).

Gleason Skorlama Sistemi

Prostat kanserinin histopatolojik derecelendirilmesinde en çok kullanılan skorlama sistemi Gleason skorlama sistemidir. Gleason skorlama; klinik evre, biyokimyasal rekürrens, hastalık progresyonu, sağkalım ile ilişkilidir. Skorlama sistemine göre histolojik paternler en iyi differansiyeden en kötü diferansiyeye doğru beş kategoriye ayrılır.



Şekil 2.3. Gleason paterni (25)

Gleason skoru hesabı şu şekilde yapılır; en sık ve ikinci sık gözlenen paternler toplanır ve sonuç 2 ile 10 arasında değişen bir değerdir. Eğer tümör tek paternde gözlenmişse o zaman patern iki ile çarpılır ve skora ulaşılır. Patern 4-5 varlığında düşük paternli tümör %5'ten az ise düşük patern derecesi skora dahil edilmez ve yüksek olan patern iki ile çarpılır. Eğer ikiden fazla patern mevcutsa tumoral dokuda en sık izlenen patern ile en yüksek dereceli paternin toplanması ile Gleason skoruna ulaşılır (26,27).

Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği 2014 yılında Gleason skorunda güncelleme yapmıştır, buna göre Gleason skoru prognostik açıdan 5 kategoriye ayrılmıştır; ISUP grade 1-5 (28,29). Çalışmalarda ISUP (Uluslararası Ürogenital

Patoloji Birliği) grade gruplarının standart Gleason skoruna göre prognostik değerinin daha fazla olduğu görülmüştür (30-32). Ayrıca bu sınıflandırmanın başka bir faydası da Gleason skor sisteminde orta sıralarda yer alan Gleason skor 6'nın nispeten daha iyi seyirli olduğunu göstermesidir (29).

Tablo 2.1. ISUP Derecelendirme

Gleason skoru	ISUP evresi
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4, 3+5, 5+3)	4
9-10	5

2.2.1. Prostat Kanserinde Multiparametrik Manyetik Rezonans

Görüntüleme:

Prostat kanserinin tanısı PSA ve DRM bulgularına göre TRUS eşliğinde alınan çok odaklı prostat biyopsisi ile konulur. TRUS biyopsi, daha önce biyopsi yapılmayan hastalarda ilk yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Ancak TRUS biyopsi sonucunun negatif olması tekrar biyopsi yapılmasına neden olabilir (33). Bu durumlar;

- Yükselen ya da yüksek seviyede sebat eden PSA
- şüpheli PRM
- Multipl yüksek derece prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIÑ)(≥3)
- Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP)
- HGPIÑ' e bitişik atipik gland yapılarının olması
- İzole bulgu olarak intraduktal karsinom

Avrupa roloji Derneği'nin güncel kılavuzuna göre tekrar biyopsi endikasyonu durumlarında Mp-MRG yapılmasını önermektedir(kanıt düzeyi; 1a ve öneri düzeyi; A) (33). NCCN (National Comprehensive Cancer Network)'de benzer şekilde prostat kanseri kılavuzu 2017 güncellemesinde de tekrar biyopsi endikasyonu olan hastalarda MpMRG çekilmesi önerilmektedir (34). Mp-MRG prostat kanserinin tanı ve izleminde önemli bir yer almaktadır.

2.2.1.1. Prostat Kanseri Tanısında Mp-MRG:

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 (35). Yöntemlerin kombinasyonu tanı doğruluğunu artırmaktadır. Prostat biyopsisi alınması gereken hastalarda Mp-MRG'nin klinik olarak anlamlı kanser tanısı için negatif prediktif değeri % 63-98 pozitif prediktif değerleri ise % 34-68 arasında değişmektedir (36). Prediktif değerlerdeki bu geniş aralıkların radyolog tecrübesinden ve inceleme tekniği farklılıklarından kaynaklandığı ifade edilmektedir. Tecrübeli kişi ve merkezlerde Mp-MRG'nin doğruluk oranları artmaktadır. Tecrübeli bir merkezde radikal prostatektomi yapılan 100 hastanın sonuçları Mp-MRG sonuçları ile karşılaştırılmış ve hastalardan alınan 162 örneğin %84'ü Mp-MRG ile doğru olarak tanımlanmıştır (37). Mp-MRG yönteminin prostat kanserini saptama durumu bazı faktörlere göre değişmektedir (38). Bu faktörler;

- Gleason skoru (GS)
- Histolojik tümör volümü
- Histolojik yapı
- Lokasyon

Gleason skorunun 7'nin üstünde tümör hacminin 2 ml'nin üstünde olduğu kanserlerin Radikal prostatektomi (RP) spesmeninde gleason skoru ve tümör boyutuna göre iyi tasarlandığında kanserlerin saptanma oranının %100 olduğu görülmektedir. Farklı tümör boyutu ve Gleason skoru sonuçlarına göre Mp-MRG'nin kanser saptama oranları figür 1'de verilmiştir (38).

Tablo 2.2. Mp-MRG ile Kanser Saptama Oranları (Gleason skoru ve tümör boyutuna göre)

Gleason skoru	Tümör boyutu (ml)		
	< 0.5	0.5-2	> 2
GS: 6	%21-29	%43-54	%67-75
GS: 7	%63	%82-88	%97
GS>7	%80	%93	%100

Başka bir çalışmada ise radikal prostatektomi sonuçları ile Mp-MRG sonuçlarının karşılaştırılmıştır, gleason skoru ve tümör boyutu arttıkça Mp-MRG'nin sensitivitesinin arttığı bulunmuştur. Kanseri saptama açısından en güçlü belirteçlerin tümör durumu ve boyutu olduğu, kanserin multi-fokal olmasına rağmen Mp-MRG'nin indeks lezyonu başarılı şekilde belirleyebildiği rapor edilmiştir (36).

2.2.1.2. Biyopsi Öncesi Mp-MRG:

Teorik olarak biyopsi öncesi Mp-MRG iki farklı strateji ile kullanılabilir (33);

1. KOAK oranlarını artırmak: Pozitif Mp-MRG bulgusu olan tüm hastalara sistemik biyopsi ile birlikte MRG-hedef biyopsi (MRG-HB) yapılır; negatif Mp-MRG bulgusu olan tüm hastalara sistematik biyopsi yapılır.

2. Biyopsi öncesi triyaj testi olarak; Pozitif Mp-MRG bulgusu olanlara sadece MRG-HB yapılır; negatif Mp-MRG bulgusu olan hiç bir hastaya biyopsi yapılmaz.

Biyopsi öncesi Mp-MRG kullanılmasında ilk strateji daha çok kabul görmektedir. Mp-MRG sonucu pozitif olan hastalarda sistematik ve hedefe yönelik biyopsi birlikte yapılmalıdır. Sadece hedefe yönelik biyopsi yapılması durumunda kanserlerin %19'u, KOAK'ların ise %10'u atlanabilir (39). Hedefe yönelik biyopsi ile sistematik biyopsi karşılaştırıldığında; hedefe yönelik biyopsinin daha yüksek klinik olarak anlamlı kanser ve daha düşük anlamsız kanser oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak bu etki öncesinde biyopsi anamnezi olmayan primer hastaların aksine tekrar biyopsi hastalarında anlamlıdır (40,41).

Promis çalışmasında ilk strateji olarak Mp-MRG ve sonrasında en fazla ikiye kadar MRG-hedefli TRUS biyopsi uygulaması ilk TRUS biyopsi strateji ile karşılaştırıldığında daha maliyet etkin olduğu ve daha fazla KOAK saptandığını gösterilmiştir (42). Hiç biyopsi yapılmayan ilk defa yapılacak hastalarda triyaj testi olarak Mp-MRG kullanılmasının gereksiz yere yapılan biyopsileri %25 oranında azaltacağı belirtilmektedir (43). Fakat daha çok kanıt ve bilgiye ihtiyaç vardır.

2.2.1.3. Prostat Kanseri Evrelemesinde Mp-MRG:

Mp-MRG sadece tanı doğruluğunu artırmaz ayrıca kanserin lokal evrelemesinde de önemli faydalar sağlamaktadır. Lokal evreleme için en faydalı olan Mp-MRG sekansı T2A'dır. Mp-MRG'de ekstraprostatik yayılım periprostatik yağ dokusu içerisine ya da seminal veziküllere uzanan düşük sinyal intensitesindeki kitleler şeklinde görülür. D'Amico risk sınıflamasına göre eğer baskın olan Gleason paterni (ISUP 3) orta veya yüksek risk olan hastalara lokal evreleme için Mp-MRG önerilmektedir(kanıt düzeyi: 2b, öneri düzeyi:A) (33).

Tablo 2.3. Prostat Kanserinde D'Amico Risk Sınıflaması (44)

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA < 10 ng/ml	PSA:10-20ng/ml'ya da	PSA > 20 ng/ml'ya da	cT3-4 ya da
GS < 7 (ISUP grade 1)	GS: 7 (*ISUP: 2/3) ya da	GS> 7 (ISUP: 4/5) ya da	cN+
cT1-2a	cT2b	cT2c	
Lokalize			Lokal ileri

2.2.1.4. Mp-MRG sekansları:

Anatomik Sekanslar

T1 ağırlıklı görüntüleme: prostat kanserinde Mp-MRG tümör odağını ve zonal anatomiyi net olarak belirleyemediğinden dolayı T1A görüntülemenin değeri sınırlıdır. T1A ağırlıklı görüntüleme lezyon saptamada kullanılmaz. Biyopsi nedenli kanamaların tanısında kullanılır, kanama odakları T1A incelemede hiperintens olarak görünmektedir (44).

T2 ağırlıklı görüntüleme: T2A görüntüleme yüksek rezolüsyon özelliğinden dolayı prostat anatomisi ve kanserlerin tespitinde kullanılır. T2A görüntüleme zonal anatomisinin, prostatik kapsülün, anterior fibromusküler stromanın, damar-sinir paketinin ve seminal veziküllerin görüntülenmesinde yüksek doku çözünürlüğü sağladığından dolayı Mp-MRG'nin en önemli bileşenidir. Periferik zondaki kanser odakları T2A görüntülemeye hipointens görünür. Bunun yanında kronik prostatit, atrofi, kalsifikasyon ve radyoterapi sonrası gelişen değişikliklerde hipointens görüldüğünden yanlış pozitifliğe neden olabilir. Böyle durumlarda kanser kararı vermek için fonksiyonel sekanslara bakılır. Benign prostat hiperplazisi (BPH)

nodülleri, transizyonel zon ve santral zon kanserleri T2A görüntülemeye kanserleri benzer sinyal özellikleri göstermektedir. Lezyonlarda düzensiz kenarların görülmesi, üretraya invazyon, anterior fibromüsküler stromaya invazyon bulgularının olması kanser lehine yorumlanmaya neden olur. T2A görüntüleme prostat kanserini göstermede veya tanı konulmasında yüksek sensitivite, düşük spesifisiteye sahiptir bundan dolayı fonksiyonel sekanslar ile birlikte değerlendirilerek karar verilmelidir (44).

Fonksiyonel Sekanslar

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme: bu görüntülemeye ekstraselüler ve intraselüler alandaki su moleküllerinin hareketini değerlendirilir. Prostat kanserinde su geçirgenliğinin engellenmesi, intraselüler boşluğun azalması, hücresel elemanların yoğunluğundaki artış nedeni ile su moleküllerinin difüzyonu azalır. Difüzyon kısıtlılığı Mp-MRG' de b değeri (difüzyon ağırlığı miktarı) ve görünür difüzyon katsayısı (Apparent Coefficient Diffusion; ADC) ile ölçülür. ADC su moleküllerinin akımının ve mesafesinin kantitatif ölçümüdür ve bu hareketler parametrik bir harita ile gösterilebilir (ADC haritası). Prostat kanserinde ADC değeri normal dokuya göre düşüktür, b değeri ise normal dokuya göre yüksektir. Düşük ADC değerleri gleason skorları ile korelasyon gösterir. ADC değeri bir ölçüm olsa da tümör saptamada bir kesme değeri bulunmamaktadır. ADC değeri cihazdan cihaza ve bir çok parametreye bağlı değişkenlik gösterebilmektedir (44).

Dinamik kontrastlı görüntüleme: dinamik kontrastlı görüntüleme kanser damarlanması hakkında bilgi sağlar. Prostat kanserinde yüksek geçirgenlikli düzensiz ve fragil neoanjiyogenez oluşmaktadır. Dinamik kontrastlı MRG gadolinyum bazlı kontrast maddelerin uygulanmasından önce ve sonra T1A sekanslarının kullanılması ile elde edilir. Prostat kanserinde kontrast madde dinamiği heterojen bir yapıya sahiptir. Genellikle Dk-MRG' de prostat kanseri normal dokuya göre daha erken kontrastlanma gösterir ve yüksek konsantrasyona ulaşır ve erken kontrasttan arınır. Dk-MRG' nin temel kısıtlılıkları kanserin periferik zonda kronik prostatit ve transizyonel zonda yüksek vaskülarizasyona sahip BPH nodüllerinden ayrımının zor olmasıdır. Ayrıca uygulama ve yorumlanma açısından net bir standardizasyon bulunmamaktadır (44).

MR spektroskopi: bu yöntemin temeli bazı kimyasal metabolitlerin belirlenmesine dayanmaktadır. Prostat kanserinde sitrat düzeyi düşmekte, kolin düzeyi ise artmaktadır. Kolin/sitrat oranı Gleason skoru ile korelasyon göstermektedir. Ancak MRS prostat kanserinde inceleme süresini uzatması, endorektal koil gerektirmesi, tecrübe gerektirmesi gibi kısıtlılıklardan dolayı rutin olarak kullanılmamaktadır (44).

2.2.1.5. Prostat Mp-MRG Değerlendirilmesi ve Raporlandırılması:

Avrupa Ürogenital Radyoloji Birliği tarafından 2012 yılında Mp-MRG değerlendirme ve raporlamayı standardize etmek için ‘Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi’ (Prostate Imaging Reporting and Data System; PI-RADS) adı altında bir kılavuz geliştirilmiştir (45). Hazırlanan ilk kılavuz T2A, DAG, Dk-MRG ve MRS farklı görüntülemelerden oluşan her lezyon için özet bir skora dayanmaktaydı. Bir metanaliz çalışmasını sonuçlarına göre prostat kanserinde PIRADS’ın sensitivitesinin %78, spesifitesinin %79 ve negatif prediktif değerinin %58-%95 olduğu rapor edilmiştir (46). 2014 yılında PI-RADS güncellenmiştir ve PI-RADS version 2 (PI-RADS v2) yayınlanmıştır (47). PIRADS versiyon 2 hem radyolog ve klinisyen arasında ortak bir dil kullanılmasını hem de lezyonu tespit etme, karakterize etme ve risk değerlendirmenin daha iyi yapılabilmesi için geliştirilmiştir. PI-RADS versiyon 2’de KOAK; gleason skoru 7 ve üstü ve/veya 0.5 cc ve üstü tümör hacmi ve/veya ekstraprostatik uzanımı olan kanserler olarak tanımlanmıştır. İlk versiyondan farklı olarak PI-RADS v2’de her bir lezyon Mp-MRG bulgularına dayanan tek bir puana atfedilmiştir. Bunun harici MRS değerlendirmeden çıkarılmış ve Dk-MRG’ye daha az rol belirlenmiştir.

Tablo 2.4. PIRADS v2’ye göre Mp-MRG Sekansları ve Teknik Özellikleri

	Sekans tipi	Slice kalınlığı	Slice sayısı<
T2 aksiyel	TSE	3	80
T2 sagittal	TSE	3	20
T2 koronal	TSE	3	20
DAG	SE-EPI	3	20
T1 Dk-MRG	FFE	0.85	85×6

TSE: Turbo spin echo, SE-EPI: Spin echo-echo planar imaging, FFE: Fast field echo

PI-RADS skorlamada lezyonun klinik olarak anlamlı kanser olma olasılığı verilmektedir. PIRADS skorlamada lezyonlar 1'den 5'e kadar yerleşim yerlerine göre skorlanır ve 4 ve 5 alan lezyonlarda biyopsi önerilir.

Tablo 2.5. PI-RADS Skoru ve KOAK Olasılığı

PI-RADS	Yorum
1	Çok düşük risk-Klinik olarak anlamlı hastalık yüksek ihtimalle yok
2	Düşük risk-Klinik olarak anlamlı kanser muhtemelen yok
3	Orta risk-Klinik olarak anlamlı kanser olması şüpheli
4	Yüksek risk-Klinik olarak anlamlı kanser olması muhtemel
5	Çok yüksek risk-Klinik olarak anlamlı kanser olması kuvvetli ihtimal

PI-RADS v2'de transizyonel zon ve periferik zonun her biri için ayrı ayrı primer belirleme sekansları tanımlanmıştır. DAG periferik zon, T2A sekansı transizyonel zon için primer belirleyici sekanslar olarak kabul edilmiştir (44).

Tablo 2.6. Periferik Zon DAG Skorları ve Bunların Karşılığı PIRADS Skorları

DAG	Özellikler	PIRADS skoru
Skor-1	ADC ve DAG'de anormallik yok	PIRADS 1
Skor-2	ADC'de belli belirsiz hipointensite	PIRADS 2
Skor-3	ADC'de fokal hafif/orta hipointensite ve yüksek b- değerinde izointensite/hafif hiperintensite; • Dk-MRG'de fokal ve erken kontrast tutulumu negatif • Dk-MRG'de fokal ve erken kontrast tutulumu pozitif veya eş zamanlı kontrastlanma pozitif	PIRADS 3 PIRADS 4
Skor-4	ADC'de fokal belirgin hipointensite ve yüksek b- değerinde belirgin hiperintensite; < 1.5 cm	PIRADS 4
Skor-5	Skor 4'e benzer ancak en uzun boyut > 1.5 cm ya da belirgin ekstraprostatik uzanım/invazyon	PIRADS 5

Tablo 2.7. Transizyonel Zon T2A Skorları ve Bunların Karşılığı PIRADS Skorları

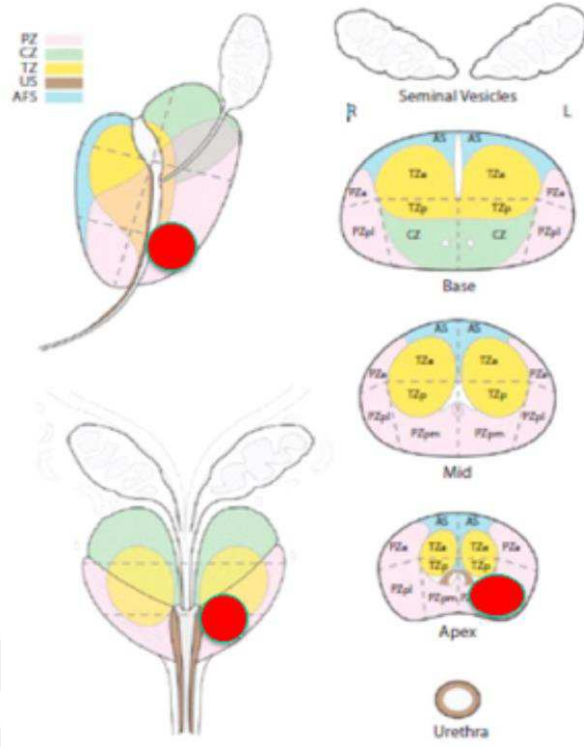
T2A	Özellikler	PIRADS skoru
Skor-1	Homojen orta sinyal intensitesi (normal)	PIRADS 1
Skor-2	Sınırlanmış hipointens ya da heterojen kapsüllü nodüller	PIRADS 2
Skor-3	Skor 2,4,5 e girmeyen, belirsiz sınırları olan heterojen sinyal intensitesi; • DAG' skoru ≤4 • DAG' skoru > 5	PIRADS 3 PIRADS 4
Skor-4	Mercek şeklinde, sınırlanmamış, homojen, orta derecede hipointens lezyon; < 1.5 cm	PIRADS 4
Skor-5	Skor 4'e benzer ancak uzun boyut > 1.5 cm ya da belirgin ekstraprostatik uzanım/invazyon	PIRADS 5

PIRADS skoru ile kanser ve KOAK oranlarında korelasyon vardır, PIRADS arttıkça hem genel prostat kanseri hem de KOAK oranları artmaktadır.

Tablo 2.8. PIRADS Skorlarına göre Kanser-KOAK oranları (48)

PIRADS skoru	İhtimal	Açıklama	Genel CA oranı	KOAK oranı
PI RADS 1	Çok düşük	KOAK; yüksek ihtimalle yok	%25	%0
PI RADS 2	Düşük	KOAK; muhtemelen yok	%20.2	%9.6
PI RADS 3	Orta	KOAK; şüpheli	%24.8	%12
PI RADS 4	Yüksek	KOAK; muhtemel	%39.1	%22.1
PI RADS 5	Çok yüksek	KOAK; yüksek ihtimal	%86.9	%72.4

Radyolog lezyonu inceledikten sonra Mp-MRG sonuçlarını bir şematik raporda göstermeli ve lezyonları şematik raporda işaretlemelidir. Bu şematik raporlamanın faydaları; lezyonun yerini daha kolay belirler, patoloji sonucu ile karşılaştırma imkanı verir ve standardizasyon oluşur (44).



Şekil.2.4. Şematik raporlama örneği

2.2.1.6. Prostat Kanserinde Hedefe Yönelik Biyopsi:

Prostat kanseri hastalarında TRUS biyopsi standart yaklaşımdır. Bunun yanında kanserlerin %25-39'unun izoekoik görünmesi, her zaman hedeflenen bölgeden TRUS ile örnek alınamaması veya alınan örneklerin radikal prostatektomi spesmenleriyle uyumsuzluğu gibi nedenlerden dolayı ek yöntemlere ihtiyaç olmaktadır (49). Yapılan bir çalışmada prostat kanseri tanısı alan ve PIRADS kriterlerini taşıyan hastalarda patoloji sonuçları ile TRUS sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre TRUS eşliğinde biyopsinin özgüllüğü %48 bulunmuş ve TRUS biyopsinin prostat kanseri tanısı, tümörün yeri, derecesi ve yaygınlığı ile ilgili yeterli bilgi vermediği ifade edilmiştir (50). Bir başka çalışmada da TRUS biyopsi ile apeks ve orta lob lezyonlarının yakalanamayacağı bildirilmiştir (51). Bu kısıtlılıklarından dolayı konvansiyonel TRUS'a alternatif olarak (high-resolution transrectal ultrasound; HiTRUS) ortaya atılmıştır. HiTRUS'un sensitivite ve spesifitesinin konvansiyonel TRUS'a göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. HiTRUS ve konvansiyonel TRUS sensitivite ve spesifite değerleri sırası ile %65.2' ye %37.7 ve %71.6' ya %65.4'dür. İlerleyen çalışmalar sonrasında

HiTRUS' nin konvansiyonel yöntemle göre kanser tespit etmedeki üstünlüğü ortaya konulacaktır (52).

Konvansiyonel TRUS'un önemli dezavantajlarından biri tekrarlayan biyopsilere ihtiyaç duyulmasıdır. Primer biyopsi sonuçlarının negatif olan hastalarda konvansiyonel TRUS ile tanı konulması oranları şu şekildedir; 2526 hastada tespit edilen 962 prostat kanserinin %77' si 1 biyopsi ile; %91' i 2 biyopsi ile; %97' si 3 biyopsi ile; %99' u 4 biyopsi ile teşhis edilmiştir (53). İlk konvansiyonel TRUS biyopsisi negatif olan hastalarda klinik şüphenin devam etmesi halinde Mp-MRG sonucuna göre yapılacak hedefe yönelik biyopsi saturasyon biyopsisine önemli bir önemli bir alternatif haline gelmiştir (54).

2.3. PERFÜZYON MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Prostat dokusunun kontrastlanması heterojen karakterdedir. Bu özelliğinden dolayı kontrastlı konvansiyonel MRG görüntülemeye kontrast öncesi ve sonrası elde edilen görüntüler kanser tanısı koymak için yeterli değildir (55). Kanserli doku ile normal dokunun görüntülenmesi ve kontrastlanma özelliklerini değerlendirmek için yüksek temporal rezolüsyonlu DkMRG görüntüler gereklidir. DkMRG prostat gland parankimindeki permabilite ve vaskülarite değişikliklerini göstermek için kullanılan bir yöntemdir. DkMRG düşük molekül ağırlıklı intravenöz gadolinyum içeren kontrast maddenin enjeksiyonundan önce, enjeksiyon esnasında ve enjeksiyondan sonra alınan hızlı T1A gradient eko görüntülerdir (47). Bu görüntüyü elde etmek için bazı anatomik ölçümlerden vazgeçilir (56). Diğer dokuların kanserlerinde olduğu gibi prostat kanserinde de gadolinyum içeren kontrast madde normal dokuya göre daha erken tutulur. Erken tutulum kontrast madde verilmesinden sonraki femoral arterde maddenin ilk geçişinden sonraki 10 saniyede görülür. Bu süre çeşitli faktörlere göre değişebilir; enjeksiyon hızı, inceleme kalitesi, çözünürlük, kardiyak performans. Prostat kanserinin kontrast madde tutulum özelliği diğer dokuların tutulum özelliklerine göre daha heterojen ve değişkendir. Bazı maligniteler kontrast maddeyi daha uzun tutarken bazıları erken yıkanma (wash-out) gösterir. Klinik olarak değerlendirdiğimizde ise kontrast tutulumunun olması kanser olduğunu göstermez, olmaması da kanser olmadığını kanıtlamaz. Dinamik kontrastlı MRG'de şüpheli bir lezyon görülürse bu T2A ve DAG'da tekrar değerlendirilmelidir (57). DkMRG prostat

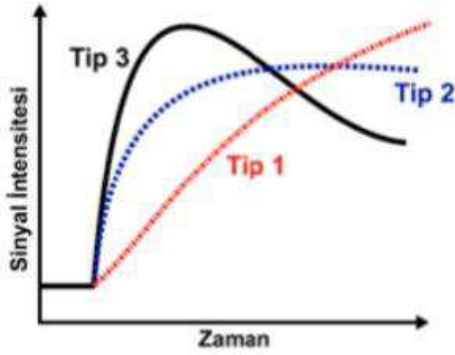
Mp-MRG'nin bileşinlerinden olmasına rağmen PIRADS değerlendirme ve kategori belirlerken T2A ve DAG'a göre ikinci planda yer almaktadır. Maliyet fayda bağlamında değerlendirildiğinde tarama amaçlı yapılan tetkiklerde DkMRG kullanılması tartışılmaktadır. Ancak tedavi sonrasında lokal nüks takibi için dinamik kontrastlı MRG incelemesi önemlidir. Bir lezyon sahasının kontrastlanması kalitatif, kantitatif veya semikantitatif değerlendirilebilir. Dinamik kontrastlı MRG'de en çok tercih edilen her görüntünün ayrı olarak görsel incelenmesinin yapıldığı kalitatif değerlendirilmez (56).

Semikantitatif değerlendirmede gadolinyum konsantrasyon-zaman eğrileri çıkarılır. Bu eğrilere göre wash-out, washin eğrileri, eğrinin altındaki alan, maksimum sinyal intensite oranı ve pik zamanı gibi diğer parametreler değerlendirilir. Bu hesaplamalar günümüzde yazılım programları ile yapılabilir. Bu programlar ile hacim transfer sabiti (K trans) ve ekstraselüler alan ve plazma arasındaki ters reflü hızı (Kep) hesaplaması yapılabilir ve kantitatif değerlendirme imkanı vermektedir. K trans değerlerinin renkli olarak haritalanması kontrastlanmanın daha iyi ayırt edilmesini sağlar (56). Kantitatif ölçümlerin standardizasyon imkanı vermesi mümkün iken farklı yazılım ve MR cihazlarının kullanılması standardizasyon oluşumunu engellemektedir. Bu nedenle çok merkezli çalışmaların güvenilirliği daha azdır (58). Semikantitatif değerlendirmede kontrastlanma dinamiği üç farklı eğri tipi gösterir. Tip 1 dinamik; kontrast sonrasında sürekli intensite artışı gösteren lezyonlarda görülür. Tip 2 dinamik hızlı bir şekilde kontrastlanan ve maksimum seviyeye ulaşan zamanla yoğunluğu değişmeyen plato çizen lezyonlar için kullanılır. Tip 3 ise wash-out gösteren yani hızla kontrastlanıp pik sonrası intensitesi zamanla tekrar düşmeye başlayan lezyonların dinamiğidir. Kanser açısından en olası olan kontrastlanma dinamiği tip 3'tür. Ancak tip 1 ve tip 2 dinamikleri de kanserlerde görülebilir (58).

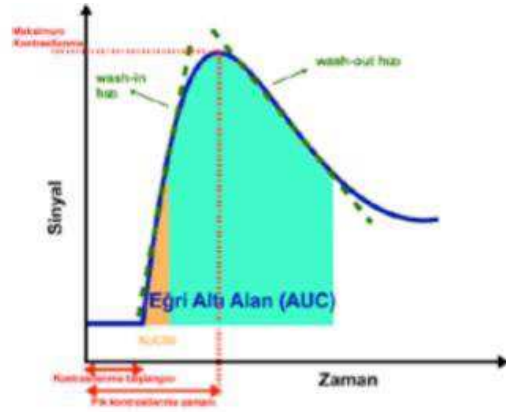
Kantitatif ölçümler ise farmakokinetik teknikler kullanarak kontrast maddenin konsantrasyon değişim paterninin belirlenmesine dayanmaktadır. Yapılan birkaç deneysel çalışmadan sonra birkaç farmakodinamik model ortaya atılmıştır (59-61). Bu modellerin temeli kontrast maddedeki değişimi ölçmeye dayanır. Kantitatif ölçümler için kullanılan birkaç parametre vardır. Bunlardan biri; kontrast maddesinin kandan interstisyel boşluğa transfer edilme hızını ifade eden K trans hacim transfer sabitidir. Bu sabit kanser dokusunun sirkülasyon ve mikrosirkülasyonunu sağlayan yüzey alanını

gösterir. Bir diğer parametre ise reflü sabiti (K_{ep})'dir. K_{ep} kontrast maddenin ekstraselüler ve ekstraselüler alandan intravasküler alana geri dönüş hızını ifade eder.

Ekstraselüler-ekstraselüler sızıntı hacim oranı ($V_e = K_{trans} / K_{ep}$) ağırlıklı olarak ekstraselüler-ekstraselüler alan kontrast madde yüzdesini yansıtır. Eğri altındaki alan (iAUC) kan akışı, perfüzyon ve interstisyel boşluk ile ilişkilidir ve genel tümör kan akışını, genel perfüzyon ve tümör interstisyel boşluk indeksini temsil eder (62).



Şekil 1. Lezyonların kontrastlanma paterni ve eğri tipleri.



Şekil 2. Kinetik kontrastlanma eğrisi.

Şekil 2.5. Gadolinyum konsantrasyon) - zaman eğrisi

2.4. PROSTATİT

Prostatit günlük hasta deneyimleri içinde en can sıkıcı sorunlardan biridir. Bunun nedenleri prostatitin genel kabul görmüş bir tanımlanmasının olmaması, bakteriyel kaynaklılar dışındakilerin tedavisinin olmaması ve tam tanı koydurucu bir özelliğinin olmamasıdır (63). 20 yaş üstündeki erkeklerin; %2–12'si hayatlarının belli bir döneminde prostatit semptomlarına sahip olmaktadır ve bunların da yaklaşık olarak %10'u bakteriyel prostatittir (Akut veya kronik) (64-68). Meares adlı araştırmacı, erkeklerde enfeksiyonların uretraya, prostata veya mesaneye lokalizasyonunu saptamaya yarayan segmente edilmiş kültür tekniklerini geliştirmiştir (69). Bu sınıflamaya göre;

- Kategori I: Akut bakteriyel prostatit,
- Kategori II: Kronik bakteriyel prostatit,
- Kategori III: Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu (CP/CPPS),

- Kategori IV: Asemptomatik inflamatuvar prostatit

Prostatik inflamasyonun; prostatın büyümesini, BPH semptomlarının progresyonunu ve de prostatiti etkileyen önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Kronik inflamasyon/ nöroinflamasyon; kuşattığı nöral dokuları moleküler, yapısal ve fonksiyonel düzeylerde etkileyen immün sistemin doğal, düzensiz akut faz yanıtının bir sonucudur. Klinik gözlemler, BPH ve CP/CPPS ile kronik inflamasyonun korele olduğunu ileri sürmektedir (70).

Tablo 2.9. Prostatit Risk Faktörleri

BPH	Genito-üriner enfeksiyonlar
Uretrit	Uretral striktür
Fimozis	Cinsel yolla geçen hastalık öyküsü
Prostatın manipülasyonu	İmmun sistemin baskılanması
Epididimit	Uretral kateterizasyon
Orşit	Üriner sistem enfeksiyonu
Sistoskopi	TRUSG-prostat biyopsisi
Transuretral cerrahi	Poligamik bir cinsel yaşam

Prostatit tanısında Görüntüleme: Tercihe bağlıdır (2:A), Başlangıçta yeri yoktur (71).

TRUSG veya BT: başlangıç tedavisine dirençli olgularda prostat absesini dışlamak için endikedir (72).

Mesane USG: ciddi obstruktif semptomları veya üriner retansiyon şüphesi olanlarda endikedir (72).

Multiparametrik MRG: Akut prostatit'te T2 ağırlıklı görüntü'de düşük sinyal yoğunluğu ve kısıtlı difüzyon özelliği ön plandadır, ancak prostat kanseri ile örtüşen "enhancement paternleri de görülebilmektedir. Prostat absesi dışında, ayırıcı tanıda klinik bulgular dikkate alınmalıdır (72).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Kategori I prostatitin rezolüsyonunun değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir (72).

Tedavi: Akut bakteriyel prostatit(ABP) tedavi edilirken şu faktörler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır; potansiyel ürosepsis, antimikrobiyal ajanın seçimi, hastaneye yatırılma için risk faktörlerinin olup olmaması, üriner retansiyon gelişimi (%10) (73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Ankara Şehir Hastanesi'nde Radyoloji Anabilim Dalı'nda Mart 2019 ile Aralık 2020 tarihleri arasında MpMRG tetkiki yapılan, biyopsiyle ve/veya prostatektomi sonrası PCa ve/veya Prostatit tanısı almış hastalar retrospektif olarak hastane bilgi sisteminden taranmıştır. Toplamda 130 hastaya ulaşılmış olup artefaktlar nedeni ile görüntü kalitesi değerlendirmeye elverişli olmayan 7 hasta, inceleme protokolü uygun olmayan 6 hasta, böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle kontrast madde verilemeyen 5 hasta ve histopatolojik doku incelemesi merkezimizde yapılmamış olan 4 hasta çıkarılmıştır. Çalışmamıza toplamda 108 hasta dahil edilmiştir. Çalışma için Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurul onayı alınmış olup, hastalardan ayrıca aydınlatılmış onam alınmamıştır.

3.2. PROSTAT MpMRG İNCELEME PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilen hastaların prostat MpMRG incelemeleri, GE Marka SIGNA™ Pioneer 3T (Milwaukee, USA) gücünde MRG cihazında pelvik koil ile multiplanar T2A, aksiyel DAG ($b=1400 \text{ sn/mm}^2$), aksiyel dinamik kontrastlı inceleme ve post-kontrast T1A görüntüleri aortik bifurkasyon düzeyinden itibaren elde olunmuştur. DkMRG'de ise düşük molekül ağırlıklı gadolinyum içeren kontrast maddenin (0,1-0,2 mmol/kg konsantrasyonda ve 2-4 ml/sn'lik bir enjeksiyon hızı ile) intravenöz yoldan verilmesi öncesi, verilmesi sırasında ve sonrasında 5-6 sn'de bir 3 mm kesit kalınlığında aksiyel kesitler tüm prostat dahil edilecek şekilde 270-300 sn süre boyunca hızlı gradient eko T1A sekanslar elde olunmuştur.

3.3. PROSTAT MpMRG ANALİZİ ve GÖRÜNTÜ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların prostat MpMRG'leri iş istasyonu kullanılarak prostat MpMRG konusunda deneyimli iki radyolog tarafından konsensusla değerlendirilmiştir. Gözlemciler T2A, DAG, Perfüzyon ve DkMRG'leri bir arada değerlendirmiştir. Her iki radyolog lezyonları birbirinden bağımsız PI-RADS v2'de yer alan kriterler ile değerlendirmiştir. ADC, T2A ve perfüzyon parametrelerinin kantitatif

değerlendirilmesi için hastaların MpMRG görüntüleri PACS sisteminden MRG iş istasyonuna aktarıldı. ADC, perfüzyon haritaları, DAG, T2A sekanslar korele edilerek lezyon lokalizasyonu belirlendi. MRG'de izlenen lezyon lokalizasyonuna kantitatif değer için yüksek Ktrans değerinin ölçüldüğü lezyon bölgesine, lezyonun %25'inden az olmamak koşulu ile 3-30mm² alana sahip eliptik ROI (Region Of Interest) yerleştirildi. Bu düzeyden 3 ölçüm yapılarak ortalama değerler hesaplandı. Ayrıca lezyon düzeyindeki eliptik ROI kopyalanarak özel yazılımla tüm sekans ve perfüzyon parametrelerine otomatik olarak yerleştirildi. Daha sonra bu düzeyden ADC, T2A, K trans ve Kep'in otomatik kantitatif ölçümleri yapıldı. Lezyonla aynı zondaki normal görünümlü doku alanında ADC değerinin en yüksek çıktığı düzeyden benzer şekilde ölçümler yapılarak hem lezyonun hem de lezyon/normal doku oranının kantitatif değerleri hesaplandı ve bu ölçümlerin ortalama değerleri kaydedildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS22 programı kullanılmıştır. Normal dağılım testi olarak Kolmogrov Smirnow testi kullanılmıştır. Veriler; ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerler olarak sunulmuştur. Analizlerde t testi, Mann Whitney U testi, ROC analizi kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir. Lezyon ve lezyon/normal doku Ktans, Kep, ADC ve T2 kantitatif değerlerinin prostat kanserini belirlemedeki doğruluğu ROC analizi ile değerlendirildi. Her bir ölçüm için ROC eğrileri elde edildi. Eğri altındaki alanlar hesaplandı. Her ölçüm için periferik ve transizyonel zondaki AUC değerleri karşılaştırıldı. Her bir zonda AUC değeri en yüksek olan parametre için yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranlarının en düşük olduğu tanısal değer kesme değeri olarak belirlendi. Belirlenen kesme değeri üzerinden bu parametreler için doğruluk oranları hesaplandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 108 erkek hastanın yaş ortalaması 66.02 ± 7.45 'dir. Hastaların 52(%48.1)'sinin patoloji sonucu prostatit 56(%51.9)'sının prostat kanseriydi. Hastaların klinik ve radyolojik özellikleri Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Klinik ve Radyolojik Özellikleri

Patoloji Gleason Skoru		
Prostatit	52	48,1
Prostat Kanseri (Gleason skor 3+3)	23	21,3
Prostat kanseri (Gleason > 3+3)	33	30,6
PIRADS Skoru		
Çok düşük risk(1)	7	6,5
Düşük risk(2)	19	17,6
Orta risk(3)	19	17,6
Yüksek risk(4)	36	33,3
Çok yüksek risk(5)	27	25,0
Zon		
Periferik zon	63	58,3
Transizyonel zon	45	41,7
Kontrastlanma Tipi		
Tip 1	22	20,3
Tip 2	47	43,5
Tip 3	39	36,1

Hastaların Mp-MRG ve perfüzyon MR ölçüm değerleri Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Tüm Hastaların Mp-MRG ve Perfüzyon MRG Ölçüm Değerleri

Ölçümler	X	S.S.	Median	Min.	Max.
ADC Lezyon(mm ² /s)	826,94	198,47	820,00	400,00	1300,00
ADC PZ oran (L/N)	0,51	0,13	0,51	0,25	0,75
ADC TZ oran(L/N)	0,60	0,14	0,61	0,31	1,04
T2 oran PZ(L/N)	0,55	0,16	0,51	0,22	1,43
T2 oran TZ(L/N)	0,74	0,67	0,68	0,28	7,50
Ktrans oran (L/N)	3,50	3,39	2,59	0,95	24,30
Kep oran(L/N)	2,17	1,72	1,71	0,49	16,55

(X:ortalama,S.S:standart sapma)

Prostatit ve prostat kanseri grupları arasında MRG ölçüm değerleri karşılaştırılmıştır. Prostat kanserinde Ktrans L, Ktrans oran (L/N) ve Kep L, Kep oran (L/N) değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Prostatit vakalarında ise ADC L, periferik zon ADC oran (L/N), transizyonel zon ADC oran(L/N), T2 Lezyon, periferik zon T2 oran (L/N) değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Prostatit ve Kanser Varlığına Göre Ölçümlerin Karşılaştırılması

	Prostatit			Prostat kanseri			p
	X	S.S.	Medyan	X	S.S.	Medyan	
ADC Lezyon	971,35	148,05	977,50	692,84	135,22	700,00	<0.001
ADC PZ oran(L/N)	0,61	0,09	0,61	0,43	0,09	0,42	<0.001
ADC TZ oran(L/N)	0,70	0,11	0,69	0,51	0,11	0,52	<0.001
T2 Lezyon	751,15	120,21	732,50	663,61	122,59	665,00	<0.001
T2 oran PZ(L/N)	0,59	0,13	0,60	0,51	0,17	0,48	0.001
T2 oran TZ(L/N)	0,70	0,13	0,69	0,77	0,93	0,65	0.193
Ktrans oran (L/N)	1,88	0,79	1,68	5,00	4,12	3,37	<0.001
Kep oran(L/N)	1,62	0,75	1,42	2,69	2,17	2,37	<0.001

(ADC: mm²/s, T2 L: ms) (X:ortalama,S.S:standart sapma,L/N: lezyon/normal doku oranı)

Prostatit, Gleason 3+3 ve Gleason >3+3 kanserlere göre ölçüm değerleri karşılaştırıldığında; lezyon ADC, Periferik Zon ADC oran (L/N), Transizyonel Zon ADC oran (L/N), lezyon T2 değeri, Ktrans ve Kep oranı (L/N) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Prostatit ve Düşük-Yüksek Grade Kanser Varlığına Göre Ölçümlerin Karşılaştırılması

	Prostatit			Kanser (Gleason 3+3)			Kanser (Gleason > 3+3)			p
	X	S.S.	Medyan	X	S.S.	Medyan	X	S.S.	Medyan	
ADC L	971,35	148,05	977,50	766,30	107,92	735,00	641,64	129,77	650,00	<0.001
ADC PZ (L/N)	0,61	0,09	0,61	0,45	0,08	0,45	0,41	0,09	0,40	<0.001
ADC TZ (L/N)	0,70	0,11	0,69	0,57	0,08	0,58	0,47	0,10	0,45	<0.001
T2 L	751,15	120,21	732,50	712,17	88,82	715,00	629,76	132,40	615,00	<0.001
T2 PZ (L/N)	0,59	0,13	0,60	0,50	0,11	0,49	0,51	0,20	0,48	0.012
T2 TZ (L/N)	0,70	0,13	0,69	0,69	0,13	0,73	0,83	1,21	0,63	0.881
Ktrans (L/N)	1,88	0,79	1,68	4,45	4,66	2,95	5,37	3,73	3,88	<0.001
Kep (L/N)	1,62	0,75	1,42	2,85	3,13	2,31	2,57	1,15	2,44	0.004

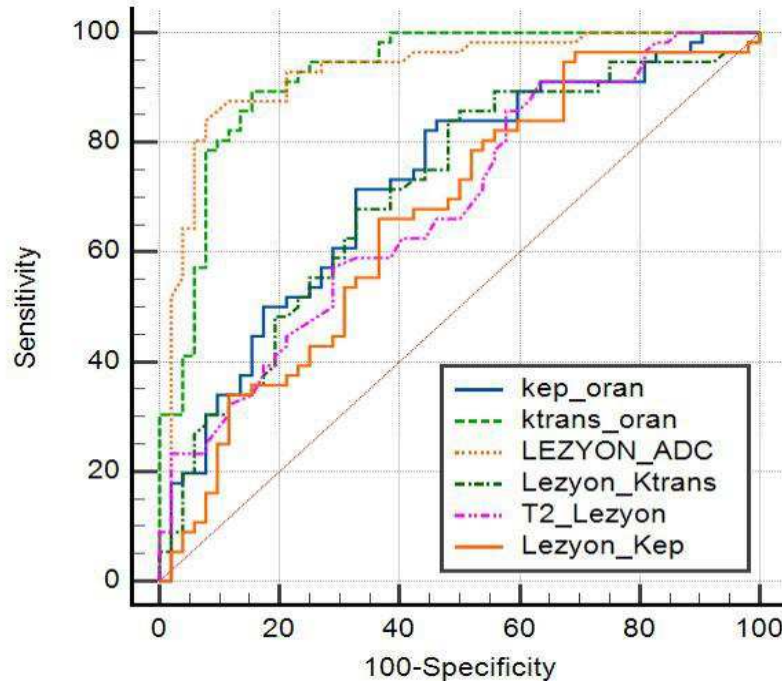
(ADC: mm²/s, T2 L: ms) (X:ortalama,S.S:standart sapma,L/N: lezyon/normal doku oranı)

Zonal ayırım yapmaksızın prostat lezyonlarında prostatit ve PCa tanısı ayırımında karar vermede Mp-MRG ve perfüzyon MRG ölçümleri için ROC analizleri tabloda verilmiştir. ADC L ve Ktrans L/N prostatit ve kanser ayırımında çok iyi tanı testi olduğu ve ADC L için düşük değerlerin , Ktrans L/N oranının ise yüksek değerlerin kanser lehine olduğu saptandı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Zonal Ayırım Yapmaksızın Eğri Altında Kalan Alanlar

Değişkenler	EAA	S.H.	p	%95 C.I	
				Alt sınır	Üst sınır
ADC L	0,925	0,028	0,000	0,871	0,979
T2 Lezyon	0,683	0,051	0,001	0,583	0,782
Ktrans L/N	0,924	0,026	0,000	0,873	0,975
Kep L/N	0,737	0,048	0,000	0,644	0,831

(ADC: mm²/s, T2 L: ms) (X:ortalama,S.S:standart sapma,L/N: lezyon/normal doku oranı)



Grafik 4.1. Zon Ayırımı Yapmaksızın Eğri Altında Kalan Alanları Karşılaştırma Grafiği

ADC L, Ktrans L/N oran için kesme değerleri ve bu kesme değerleri için sensitivite, spesifisite ve olabilirlik oranları tabloda verilmiştir. Optimal kesme

değerleri ADC L için 817,5 (altındaki değerler kanser lehine) (EAA=0,925, Sensitivite=83,9 spesifisite=92,3), Ktrans L/N oran için 2,45 (üstündeki değerler kanser lehine) olarak bulundu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Zon Ayrımı Yapmaksızın Prostat Lezyonları için Kesme Değerleri

	K.D.	Sensitivite	Spesifisite	LR+	LR-
ADC L (mm ² /s)	817,5	83,9	92,3	10,89	0,17
Ktrans L/N oran	2,45	89,3	84,6	5,79	0,12

(L/N oran:Lezyon/Normal Doku oranı, K.D.:Kesme değeri)

Periferik zon lezyonları karşılaştırıldığında, prostatit ve prostat kanseri vakalarında ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bulundu. Periferik zonda bulunan kanser vakalarında Ktrans oran (L/N), Kep oran (L/N) ölçüm değerlerinin prostatit vakalarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Prostatit vakalarında lezyon ADC, ADC oranı (L/N), lezyon T2 değeri ve T2 oranı (L/N) değerlerinin prostat kanserine göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Periferik Zon Lezyonları Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Prostatit (n=19)			Prostat kanseri (n=44)			p
	X	S.S.	Medyan	X	S.S.	Medyan	
ADC L	1035,53	138,73	1045	693,5	142,6	705,00	<0.001
ADC PZ (L/N)	0,63	0,07	0,60	0,43	0,09	0,43	<0.001
T2 L	801,32	139,07	815,00	668,57	127,3	675,00	<0.001
T2 PZ (L/N)	0,58	0,12	0,61	0,52	0,18	0,48	0.026
Ktrans (L/N)	1,67	0,47	1,55	4,83	3,81	3,46	<0.001
Kep (L/N)	1,37	0,49	1,40	2,80	2,38	2,37	<0.001

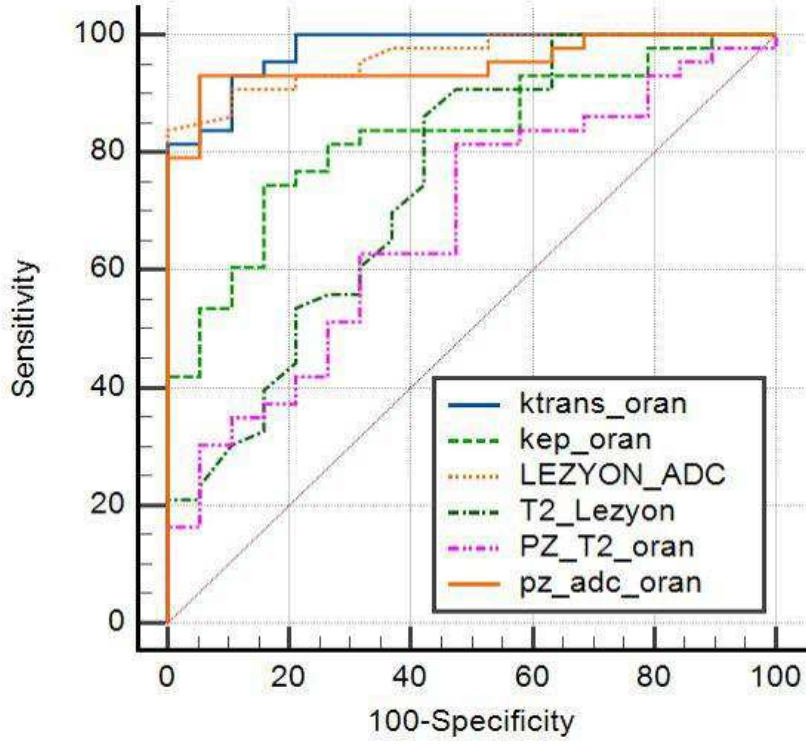
(ADC: mm²/s, T2 L: ms) (X:ortalama,S.S:standart sapma,L/N: lezyon/normal doku oranı)

Periferik zondaki lezyonlarda prostatit ve kanser tanı ayırımında karar vermede Mp-MRG ve perfüzyon MRG ölçümleri için ROC analizleri tablo 4.8’de verilmiştir. ADC L, ADC L/N oranı, Ktrans L/N oranı ve Kep L/N oranının karar vermede çok iyi tanı testleri olduğu bulundu (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Periferik Zon Ölçümleri için Eğri Altındaki Alanlar

Değişkenler	EAA	S.H.	p	% 95 C.I.	
				Alt sınır	Üst sınır
ADC L	0,962	0,020	<0,001	0,923	1,000
ADC PZ L/N	0,951	0,026	<0,001	0,900	1,000
T2 Lezyon	0,748	0,071	0,002	0,609	0,888
T2 L/N	0,678	0,072	0,026	0,537	0,820
Ktrans L/N	0,976	0,016	<0,001	0,946	1,000
Kep L/N	0,833	0,051	<0,001	0,732	0,933

(ADC: mm²/s, T2 L: ms) (EAA:Eğri altında kalan alan,S.H:standart hata)



Grafik 4.2. Periferik Zon Eğri Altında Kalan Alanları Karşılaştırma Grafiği

Periferik zon lezyonlarında ADC L, ADC L/N, Ktrans L/N oranının prostatit ve kanser ayırımında çok iyi tanı testi olduğu görülmektedir. ADC L ve ADC L/N oran için düşük değerlerin, Ktrans L/N oran ve Kep L/N oranı için ise yüksek değerlerin kanser lehine yorumlanabileceği görülmektedir. ADC L, ADC L/N, Ktrans L/N oran ve Kep L/N oranı için kesme değerleri ve bu kesme değeri için sensitivite, spesifisite ve olabilirlik oranları tablo 4.9'da verilmiştir. Optimal kesme değerleri ADC L için 887,5 (altındaki değerler kanser lehine), ADC L/N oran için 0,5638 (altındaki değerler kanser lehine), Ktrans L/N oran için 2,39 (üstündeki değerler kanser lehine) ve Kep L/N oran için 1,65 (üstündeki değerler kanser lehine) olarak bulundu. Bu ölçüm değerleri içinde yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranlarının en düşük olduğu tanısal değer ADC L/N oranıdır (Sensitivite % 93,2 spesifisite % 94,7). Pozitif olabilirlik oranı (doğru pozitif/yanlış pozitif) 17,58 , negatif olabilirlik (yanlış negatif/doğru negatif) oranı ise 0,07'dir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Periferik Zon Lezyonları için Kesme Değerleri

	K.D.	Sensitivite	Spesifisite	LR+	LR-
ADC L (mm ² /s)	887,5	90,9	89,5	8,65	0,10
ADC L/N oran	0,56	93,2	94,7	17,58	0,07
Ktrans L/N oran	2,39	93,2	89,5	8,87	0,07
Kep L/N oran	1,65	75,0	84,2	4,74	0,29

(L/N oran:Lezyon/Normal Doku oranı, K.D.:Kesme değeri)

Transizyonel zon lezyonları karşılaştırıldığında, prostatit ve prostat kanseri vakalarında ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı. Transizyonel zonda bulunan kanser vakalarında Ktrans oran (L/N) ölçüm değerinin prostatit vakalarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Prostatit vakalarında lezyon ADC, ADC oran (L/N) ve lezyon T2 değerlerinin prostat kanserine göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Transizyonel Zon Lezyonları Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Prostatit (n=33)			Prostat kanseri (n=12)		
	X	S.S.	Medyan	X	S.S.	Medyan
ADC L (mm ² /s)	934,39	142,31	970,00	690,42	109,16	690,00
ADC TZ (L/N)	0,67	0,10	0,68	0,51	0,09	0,53
T2 L (ms)	722,27	98,99	705,00	645,42	106,08	622,50
T2 TZ (L/N)	0,68	0,12	0,68	0,65	0,12	0,61
Ktrans (L/N)	2,00	0,91	1,88	5,59	5,27	3,09
Kep (L/N)	1,76	0,84	1,54	2,26	1,08	2,33

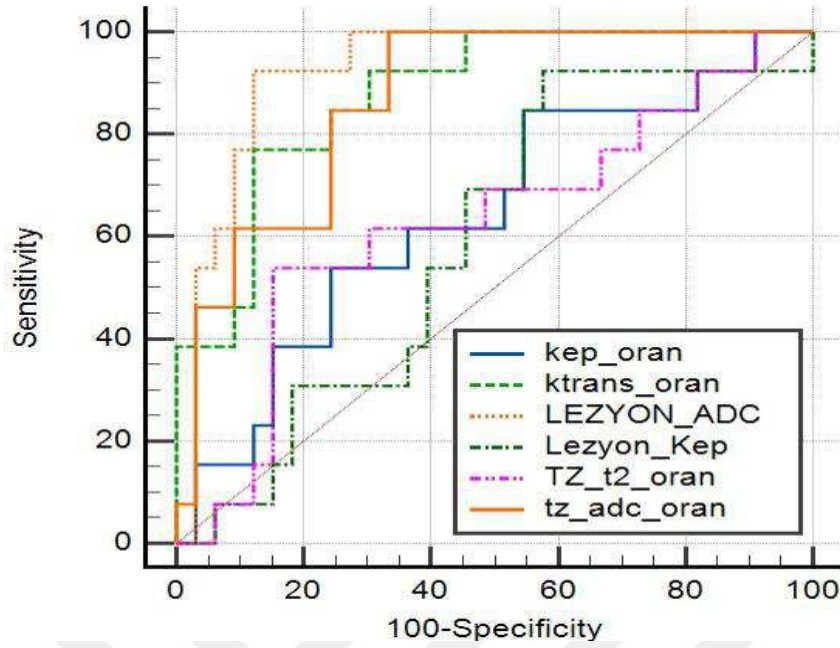
(X:ortalama,S.S:standart sapma,L/N: lezyon/normal doku oranı)

Transizyonel zondaki lezyonlarda prostatit ve kanser tanı ayırımında karar vermede Mp-MRG ve perfüzyon MRG ölçümleri için ROC analizleri tablo 4.11’de verilmiştir. ADC L, ADC L/N oranı, Ktrans L/N oranının karar vermede çok iyi tanı testleri olduğu bulundu (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Transizyonel Zon Ölçümleri için Eğri Altındaki Alanlar

Değişkenler	EAA	S.H.	p	%95 C.I.	
				Alt sınır	Üst sınır
ADC L	0,929	0,039	<0,001	0,852	1,000
ADC TZ L/N	0,876	0,052	<0,001	0,774	0,978
T2 Lezyon	0,729	0,092	0,020	0,548	0,909
Ktrans L/N	0,869	0,054	<0,001	0,762	0,975

(ADC: mm²/s,T2 L: ms) (EAA:Eğri altında kalan alan,S.H:standart hata)



Grafik 4.3. Transizyonel Zon Eğri Altında Kalan Alanları Karşılaştırma Grafiği

Transizyonel zon lezyonlarında ADC L ve ADC L/N oranının prostatit ve kanser ayırımında çok iyi tanı testi olduğu ve düşük değerlerin kanser lehine, Ktrans L/N oranı için ise yüksek değerlerin kanser lehine olduğu saptandı. ADC L, ADC L/N, Ktrans L/N oranı için kesme değerleri ve bu kesme değeri için sensitivite, spesifisite ve olabilirlik oranları tablo 4.12’de verilmiştir. Optimal kesme değerleri ADC L için 825 (altındaki değerler kanser lehine), ADC L/N oran için 0,6155 (altındaki değerler kanser lehine), Ktrans L/N oran için 2,83 (üstündeki değerler kanser lehine) olarak bulundu. Bu ölçüm değerleri içinde yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranlarının en düşük olduğu tanısal değer ADC L’dir. Pozitif olabilirlik oranı 7,57 ,negatif olabilirlik oranı ise 0,09’dur (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Transizyonel Zon Lezyonları için Kesme Değerleri

	K.D.	Sensitivite	Spesifisite	LR+	LR-
ADC L (mm ² /s)	825	91,7	87,9	7,57	0,09
ADC L/N	0,61	83,3	75,8	3,44	0,22
Ktrans L/N	2,83	75	87,9	6,19	0,28

(L/N oran:Lezyon/Normal Doku oranı, K.D:Kesme değeri)

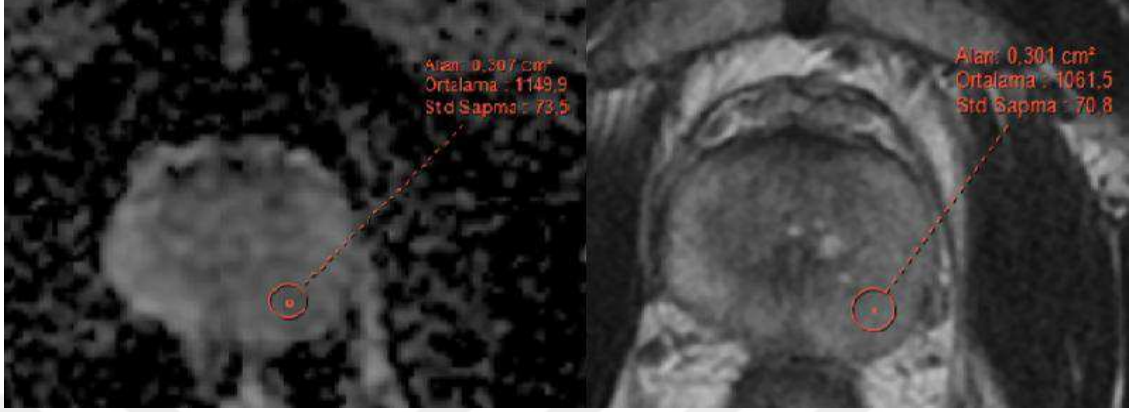
Patoloji skoruna göre kontrastlanma paterni sonuçları karşılaştırıldığında Tip 1 kontrastlanma paterninin prostatitlerde, Tip 3 kontrastlanma paterninin ise prostat kanserlerinde anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Patoloji Skoru ile Kontrastlanma Paterni Arasındaki İlişki

		Patoloji	
		Prostatit	Gleason 3+3
Kontrastlanma Tipi	Tip 1	18	4
		34,6	17,39
Tip 2		25	10
		48	43,4
Tip 3		9	9
		17,3	39,13

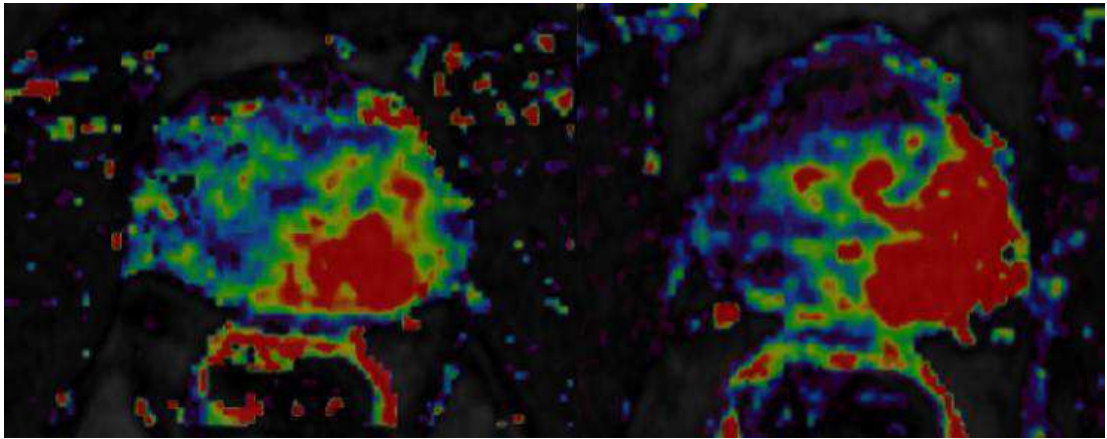
4.1. OLGU ÖRNEKLERİ

1. Olgu (Prostat Kanseri)



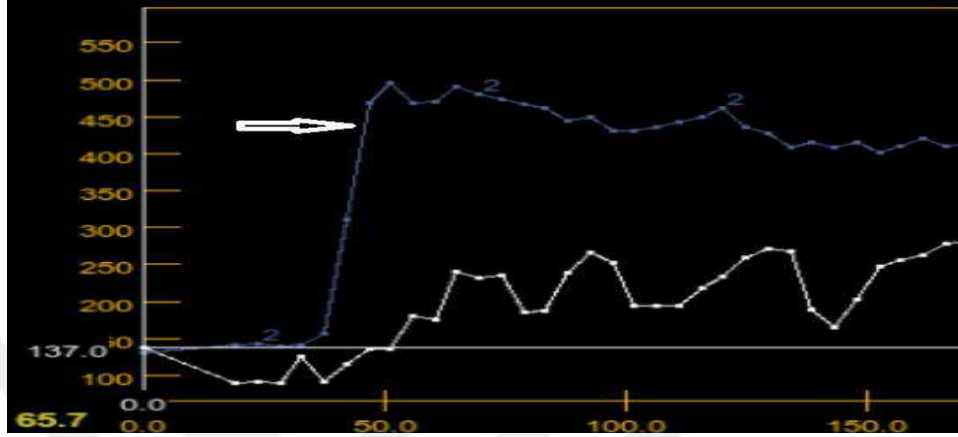
Şekil 4.1. Biyopsi ile Gleason 3+4 PCa tanısı almış hastanın Prostat ADC (sol) ve T2A (sağ) görüntüleri

55 yaşındaki hastanın Prostat ADC ve T2A görüntüleri. 30 mm² alana sahip ROI'ler ile yapılan ölçümlerde ADC değeri :1,149x 10⁻³ mm²/s ,T2A değeri:1061 ms ölçülmüştür. Hastanın PSA'sı 5.4 ng/ml'dir. Belirgin kısıtlı difüzyon bulgusu izlenmemekle birlikte hastada midgland sol periferel zondaki asimetrik kalınlık artışı ve PSA yüksekliği olası malignensi açısından şüphe uyandırmaktadır. Belirgin sınır veren kitle formasyonu izlenmemektedir.



Şekil 4.2. Kep (sol) ve Ktrans (sağ) haritaları

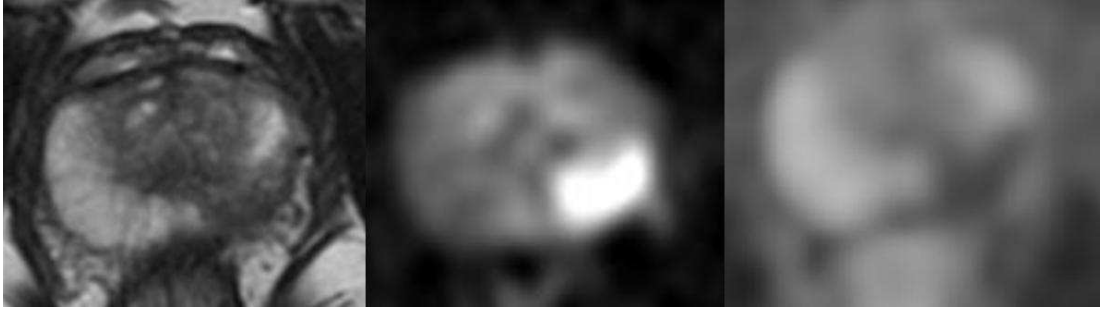
Hastanın farmakokinetik incelemesinde, Kep ve Ktrans haritalarında artmış değerler kırmızı ile gösterilmektedir. 30 mm²'lik alana sahip ROİ'ler ile lezyon düzeyinden ve simetriğindeki normal zondan yapılan ölçümlerde K trans Lezyon/Normal doku oranı:9.48, Kep L/N doku oranı:4.62 ölçülmüştür.



Şekil 4.3. Gleason 3+4 PCa tanısı alan hastanın kontrastlanma-zaman eğrisi

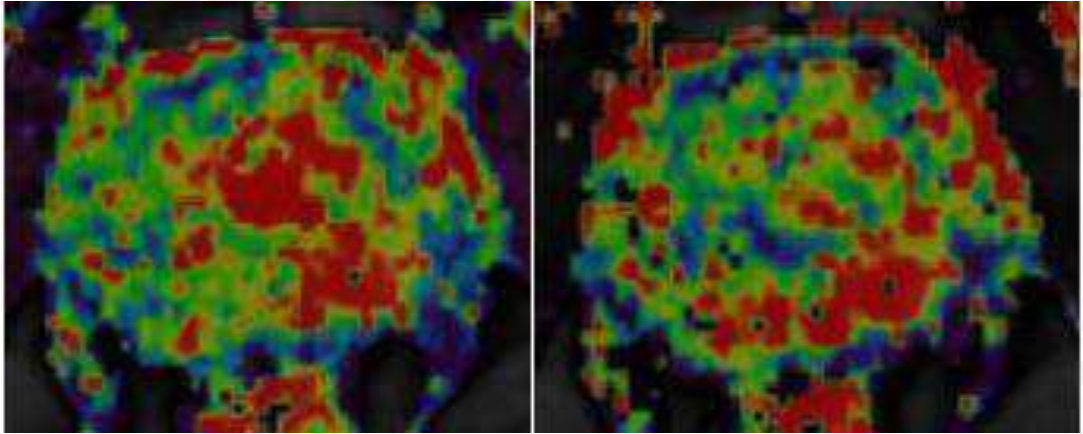
Lezyon lokalizasyonuna ait ölçümlerde (beyaz ok), lezyonun erken kontrastlanması ve akabinde yıkanma gösterdiği dikkati çekmektedir (Tip 3 kontrastlanma paterni).

2.Olgu (Prostat Kanseri)



Şekil 4.4. PCa hastasının sırasıyla T2A, DWI ve ADC görüntüsü

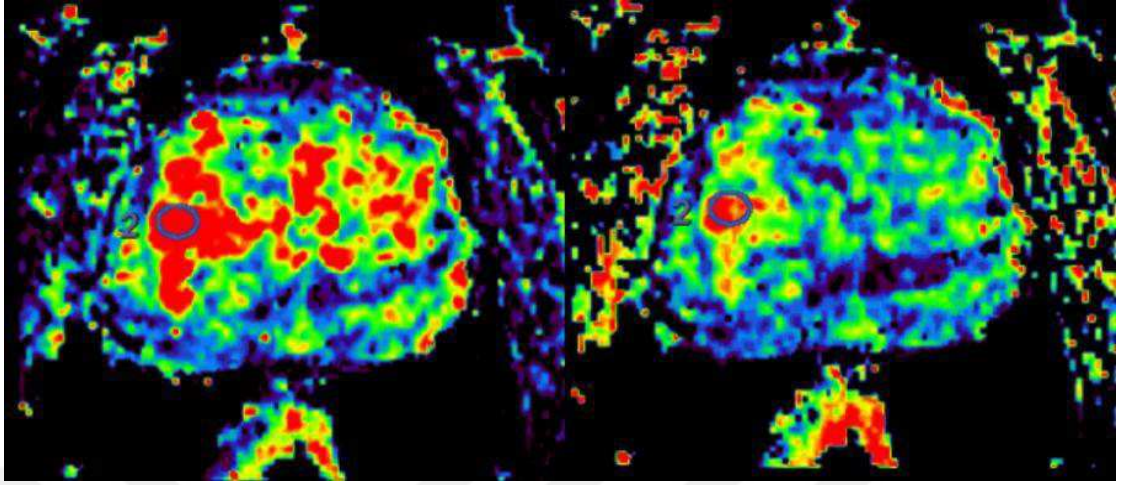
Biyopsi ile Gleason 4+3 tanısı almış 56 yaşındaki hastanın prostat MRG'sinde sol Pzp'de T2A ve ADC görüntülerinde hipointens, DWI'de hiperintens lezyon alanı izlenmektedir.



Şekil 4.5. PCa hastasının sırasıyla soldan sağa Ktrans ve Kep haritaları

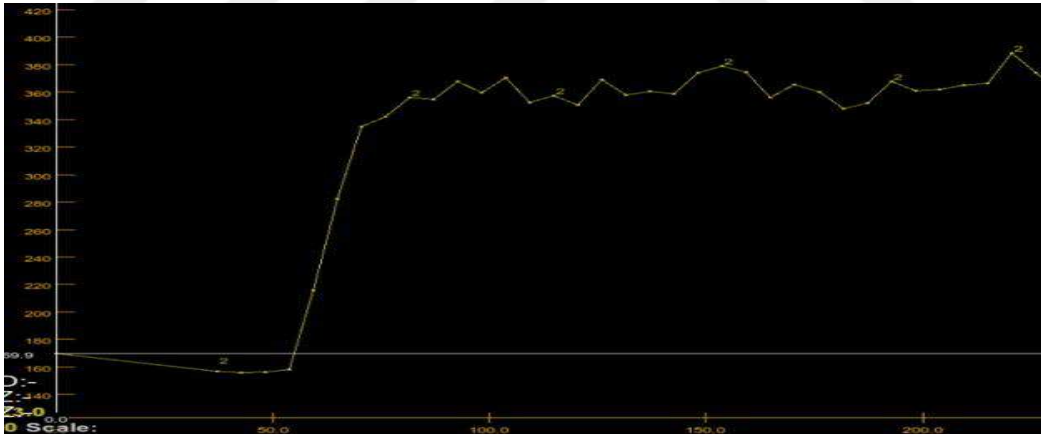
Sol Pzp'de PIRADS 4 olarak değerlendirilen lezyonun Ktrans L/N oranı:2,92, Kep L/N oranı: 1,78 olarak ölçülmüştür.

3. Olgu(Prostatit)



Şekil 4.6. Biyopsi ile prostatit tanısı almış hastanın K trans (sol) ve Kep (sağ) perfüzyon haritaları

Lezyon sağda transizyonel zonu tutmaktadır. PIRADS 3 olarak değerlendirilen hastanın Ktrans Lezyon/Normal doku oranı: 1.94 ölçülmüştür.



Şekil 4.7. Prostatit olgusunun kontrastlanma zaman eğrisi

Lezyon düzeyinden yapılan ölçümlerde erken kontrastlanma paterni gösterdiği sonrasında belirgin yıkanmanın olmaması dikkati çekmektedir(Tip 2 kontrastlanma paterni).

5. TARTIŞMA

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) prostat kanserinin evrelendirilmesinde, lenf bezi metastazlarının ve lokal yayılımın tespit edilmesinde önemli bir role sahiptir; ancak MRG'de prostatit ve prostat kanseri benzer özellik göstermekte ve ayırımında ciddi zorluklar yaşanmaktadır (77-78). Bu çalışmada hem lezyondan hem de aynı zondaki normal görünümlü prostat dokusundan elde edilen parametreler (ADC, T2, Ktrans ve Kep L/N) kullanılarak prostat kanseri ve prostatit ayrımının yapılması amaçlandı.

Çalışmamızda zonal ayırım yapılarak MpMRG ve perfüzyon MRG'nin periferik ve transizyonel zon lezyonlarının ayırımındaki başarısı incelenmiş ve periferik zon lezyonlarını belirlemede daha başarılı bulunmuştur. Transizyonel zonda periferik zona oranla yaygın olarak BPH nodülleri bulunmaktadır. BPH nodülleri kapsül yapısı ile farklılık göstermekle birlikte prostatit odakları ve PCa gibi erken kontrastlanmakta ve DAG'larda kısıtlamaya neden olabilmektedir (44, 77, 78). Bu durum transizyonel zonda, periferik zona oranla lezyonların ayırımındaki başarı oranını düşürmektedir.

Kontrast maddenin (Gadolinium) uygulanmasından sonra dokuların sinyal yoğunluğu değerlendirilerek, incelenen alanın neovaskülarizasyonu ve bu düzeydeki mikrovasküler değişiklikler hakkında bilgi edinilebilmektedir. Bunun için sinyal intensitesi zaman eğrileri tipi ve bu eğrilerden elde edilen kantitatif parametreler kullanılmaktadır. Prostatitte inflamasyona bağlı gelişen geçirgenlik ve vaskülarite artışı nedeniyle, prostat kanserinde ise neovaskülarizasyona bağlı kan akımındaki ve vasküler geçirgenlikteki artışa bağlı olarak erken kontrastlanma izlenebilmektedir, ancak kanser lezyonlarında izlenen hızlı kontrast yıkanması genel olarak prostatitlerde izlenmemektedir (58, 95). Bizim çalışmamızda 56 prostat kanseri lezyonunun 52'si, 52 prostatit lezyonunun 34'ü erken kontrastlanma paterni gösterirken, kanser lezyonlarının 30'unda, prostatit lezyonlarının ise sadece 9'unda yıkanma izlenmiştir.

Çalışmamızda prostat kanseri olgularında prostatit olgularına göre Ktrans L, Ktrans oran (L/N), Kep L ve Kep oran (L/N) değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Kanser dokusunda Ktrans ve Kep değerlerindeki artışın; tümöral anjiogeneze bağlı

olarak kan akımındaki artışa, mikrovasküler yoğunluğun ve vasküler geçirgenliğin artmasına bağlı olduğu belirtilmiştir (94).

“Sureka ve arkadaşları” (79) tarafından prostat kanserini kronik prostatitten ayırt etmek için yapılan çalışmada ADC L/N, Ktrans L/N, Kep L/N oran değerleri hesaplanmıştır. Çalışmalarına biyopsi ile kanıtlanmış 14 prostat kanseri ve 18 kronik prostatit vakası dahil etmişlerdir. Perfüzyon MRG parametrelerinden Ktrans oran (L/N), Kep L ve Kep oranı (L/N) PCa'yı prostatitten ayırt etme konusunda umut verici olarak belirtmişlerdir. Ktrans oranı (L/N) için optimum kesme değeri; 1.49 (sensitivite % 85.7, spesifisite % 61.1), Kep L için optimal kesme değeri 0.86 (sensitivitenin % 85.7, spesifisitenin % 66.7) ve Kep oranı (L/N) için kesme değeri ise 1.34 birim (sensitivitenin % 78.6, spesifisitenin % 66.7) olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda PZ'de Ktrans oran (L/N) için kesme değeri 2.39 (sensitivite: % 93,2, spesifisite 89,5), Kep oran (L/N) için kesme değeri 1,65 (sensitivite: % 75, spesifisite: % 84,2) birim bulundu. “Uysal ve arkadaşları” (83) çalışmalarına toplam 138 hastayı (94 PCa ve 44 prostatit) dahil etmişlerdir. Çalışmalarında ADC, Ktrans ve Kep lezyon/normal doku oranlarının kanser ve prostatit dokusunda istatistiksel olarak önemli düzeyde farklı olduğu bulunmuştur. Bulunan sonuçlar ADC L/N için EAA=0,879, Ktrans L/N için EAA=0,673 ve Kep L/N için EAA=0,920'dir. Çalışmamızda PZ'de ADC L/N için EAA: 0,951, Ktrans L/N için EAA: 0,976 ve Kep L/N için EAA: 0,833 saptandık. Bizim çalışmamızda her iki çalışmaya göre daha yüksek doğruluk oranlarına ulaşılmıştır. Bu farklılığın zonal ayrımın yapılmış olmasından ve ölçüm tekniğindeki farklılıklardan kaynaklandığını düşünüyoruz.

“Wei ve arkadaşları” tarafından yapılan çalışmada normal prostat ve kanser (Gleason score \geq 3+3) dokusundan yapılan kantitatif ölçümlerin önemli derece farklı olduğu belirtilmiştir (81). Prostat kanseri ayırımında pMRG parametrelerinden Ktrans ve Kep değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da Ktrans ve Kep değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ancak bizim kesim noktalarımız daha yüksek saptandı. Bu durumun bizim çalışmamızda kanser ve prostatit ayrımı yapılmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

“Nagel ve arkadaşlarının” çalışmasında 116 hastanın sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir ve ADC'nin kanser ve prostatit ayırımındaki yerine bakılmıştır. Prostatit, düşük grade PCa (Gleason 2-3) ve yüksek grade PCa (Gleason 4-5)'inde

ADC değerleri sırasıyla 1.22, 1.08 ve 0.88×10^{-3} mm²/s olarak bulunmuştur. Prostatit dokularında ADC medyan değerleri, düşük ve yüksek grade prostat kanserlerine göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (80). Bizim çalışmamızda da prostatit ve PCa'da benzer ADC değerleri saptandı.

Genel olarak çalışmamızda benzer diğer çalışmalara göre kesim noktaları ve bulunan kesim noktalarına göre sensitivite, spesifisite ve doğruluk oranları daha yüksek bulundu. Bu durumun lezyon düzeyinden yapılan ölçümlerde daha küçük alana sahip ROI kullanılarak, ADC değeri düşük, Ktrans değeri en yüksek olan lokalizasyonun belirlenmesinden ve zonal ayırımın yapılmış olmasından kaynaklandığını düşünüyöruz. ROI kullanımı ve boyutları ile çeşitli çalışmalar literatürde yer almaktadır. DAG'de benign ve malign lezyonların ayırımında, küçük ROI kullanımının büyük ROI' ye oranla daha başarılı sonuçlar elde ettiği bildirilmiştir (96, 97). ROI alanının lezyonunun tamamını kaplaması durumunda, lezyonun içediği hemorajik, kistik ve/veya nekrotik komponentine bağlı olarak ADC normalden yüksek, Ktrans ve Kep değerleri ise normalden daha düşük çıkabilmektedir.

Oran (L/N) ölçümü için lezyonla aynı zondaki normal doku alanı seçilirken; MRG'de ADC değeri en yüksek olan lokalizasyon belirlenmiştir. Bunun nedeni olarak PCa'ya ileri yaşı grubunda genel olarak kronik prostatit eşlik etmektedir (64, 68). Bu durum göz önüne alındığında, lezyonla aynı zondaki normal doku alanı seçiminde; ADC değerinin en yüksek olduğu lokalizasyon prostatit şüphesi açısından en düşük olasılıklı alan olarak değerlendirilmiştir. Ölçümlerle alakalı olarak belirtilen bu durumlar dikkate alınmadığında doğruluk oranları beklenenden daha düşük çıkabilmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından ilki, hastaların seçilmiş grup içerisinde retrospektif olarak taranmasıdır. İkinci olarak hastalarımızın büyük bir kısmını TRUS rehberliğinde yapılan biyopsiler oluşturmaktadır. TRUS biyopside yanlış negatiflik oranının yüksekliği göz önüne alındığında MRG füzyon biyopsi veya gold standart prostatektomi sonrasında yapılacak incelemelerde patoloji sonuçları arasında farklılıklar olabilmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçlarına göre prostat kanseri ve prostatit ayırımında pMRG yüksek doğruluk oranına sahiptir. Ayrıca lezyonlar kontrastlanma paterni ile birlikte değerlendirildiğinde daha doğru sonuçlar vermektedir. Bunun yanında Biparametrik MRG inceleme süresinin kısa olması ve kontrast madde maruziyetinin olmamasıyla ön plana çıksa da çalışmamızın sonuçları ve diğer çalışmalar göz önüne alındığında tanıya olan katkısı nedeniyle DkMRG ve pMRG kullanımı gerekmektedir. Burdaki asıl problem özellikle farmakokinetik çalışmaların sonuçlarındaki farklılık ve buna bağlı olarak ortaya çıkan yorumlamadaki standardizasyon gerekliliğidir.

Sonuç olarak prostatit ve prostat kanseri ayırımında perfüzyon MRG bulgularının tanıya olan katkısı nedeniyle, inceleme protokollerine dahil edilmesi faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1- 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. *Int J Cancer* 2015;136: E359-86.
- 1- Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2013;13:842-843.
- 2- Turkbey B, Bernardo M, Merino MJ, et al. MRI of localized prostate cancer: coming of age in the PSA era. *Diagn Interv Radiol* 2012;18:34-45.
- 3- Ketelsen D, R othke M, Aschoff P, et al. De-tection of bone metastasis of prostate cancer-comparison of wholebody MRI and bone scin-tigraphy [in German]. *Rofo* 2008;180:746-752.
- 4- Levine MA, Ittman M, Melamed J, et al. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159:471-475.
- 5- Turkbey B, Pinto PA, Choyke PL. Imaging techni-ques for prostate cancer: implications for focal therapy. *Nat Rev Urol* 2009;6:191-203.
- 6- Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology* 2011;261:46-66.
- 7- Mason, B. R., Eastham, J. A., Davis, B. J., Mynderse, L. A., Pugh, T. J., Lee, R. J., & Ippolito, J. E. (2019). Current Status of MRI and PET in the NCCN Guidelines for Prostate Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 17(5), 506-513.
- 8- Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2, Baris Turkbey , Andrew B. Rosenkrantz, *Eur Urol* (2019)
- 9- Kirby R, Montorsi F, Gontero P, Smith JA. Radical prostatectomy :From open to robotic.London:Informa: 2007: 1-11
- 10- Villers A, Mcneal JE, Freiha FS, et al. Invasion of Denonvillers’s fascia in radical prostatectomy specimens. *J urol* 1993; 149:793
- 11- Netter FH. Atlas of Human Anatomy. Elsevier Inc.; 2003.
- 12- Bhavsar A, Verma S. Anatomic Imaging of the Prostate. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
- 13- Yacoub JH, Oto A. MR Imaging of Prostate Zonal Anatomy. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2018;56(2):197–209.
- 14- Mertan F V., Berman R, Szajek K, Pinto PA, Choyke PL, Turkbey B. Evaluating the Role of mpMRI in Prostate Cancer Assessment. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13(2):129–41.
- 15- Zorlu F, Divrik RT, Eser S, Yorukoglu K. Prostate cancer incidence in Turkey: An epidemiological study. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2014;15(21):9125–30.
- 16- Mottet N, Bergh RCN Van Den, Vice-chair PC, Santis M De, Gillessen S, Govorov A, et al. EAU-ESUR-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer/ Guias Europeas. *Eur Assoc Urol* 2018 [Internet]. 2018;1–145. Available from: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
- 17- Barry MJ, Simmons LH. Prevention of Prostate Cancer Morbidity and Mortality: Primary Prevention and Early Detection. Vol. 101, *Medical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 787–806.
- 18- Hamilton W, Sharp D. Symptomatic diagnosis of prostate cancer in primary care: a structured review. *British Journal of General Practice*. 2004.
- 19- Arumainayagam N, Ahmed HU, Moore CM, Freeman A, Allen C, Sohaib SA, et al. Multiparametric MR imaging for detection of clinically significant prostate cancer: A validation

- cohort study with transperineal template prostate mapping as the reference standard. *Radiology*. 2013 Sep;268(3):761–9.
- 20- Brown AM, Elbuluk O, Mertan F, Sankineni S, Margolis DJ, Wood BJ, et al. Recent advances in image-guided targeted prostate biopsy.
 - 21- Appayya MB, Johnston EW, Punwani S. The role of multi-parametric MRI in loco-regional staging of men diagnosed with early prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2015 Nov 11;25(6):510–7.
 - 22- Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, Carroll PR, Wirth M, Grimm MO, et al. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur Urol*. 2011;60(2):291–303.
 - 23- Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *J Am Med Assoc*. 1999;281(15):1395–400.
 - 24- <https://www.drozdogan.com/gleason-skoru-nedir-prostat-kanserinde-gleason-dereceleri-nasil-hesaplanir/>
 - 25- Epstein JI. An Update of the Gleason Grading System. *Journal of Urology*. 2010;183(2):433-440.
 - 26- Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB, Egevad LL, Bjartell A. Words of wisdom. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Eur Urol*. 2006; 49(4):758-9.
 - 27- Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016; 70(1):106-119.
 - 28- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-252.
 - 29- Spratt DE, Jackson WC, Abugharib A, Tomlins SA, Dess RT, Soni PD, et al. Independent validation of the prognostic capacity of the ISUP prostate cancer grade grouping system for radiation treated patients with long-term follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19(3):292.
 - 30- Spratt DE, Cole AI, Palapattu GS, Weizer AZ, Jackson WC, Montgomery JS, et al. Independent surgical validation of the new prostate cancer grade grouping system. *BJU Int*. 2016; 118(5):763-769.
 - 31- Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016; 69(3):428-435.
 - 32- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017;71:618-629.
 - 33- NCCN Guidelines Version 2. Prostate Cancer. 2017.
 - 34- Hoeks CM, Barentsz JO, Hambroek T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SW, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology*. 2011;261:46-66.
 - 35- Le JD, Tan N, Shkoliar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, Huang J, Margolis DJ, Raman SS, Reiter RE. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol*. 2015;67:569-76.
 - 36- Borofsky S, George AK, Gaur S, Bernardo M, Greer MD, Mertan FV, Taffel M, Moreno V, Merino MJ, Wood BJ, Pinto PA, Choyke PL, Turkbey B. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology*. 2018;286:186-195.
 - 37- Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, Colombel M, Rouviere O. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013;23:2019-29.

- 38- Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, Bosch JLHR, Reitsma HB, Barentsz JO, et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol.* 2017;71:517-531.
- 39- Van Hove A, Savoie PH, Maurin C, Brunelle S, Gravis G, Salem N, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol.* 2014;32:847-58.
- 40- Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;68:438-50.
- 41- Faria R, Soares MO, Spackman E, Ahmed HU, Brown LC, Kaplan R, et al. Optimising the Diagnosis of Prostate Cancer in the Era of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Cost-effectiveness Analysis Based on the Prostate MR Imaging Study (PROMIS). *Eur Urol.* 2018;73:23- 30.
- 42- Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C, Emberton M; PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017;389:815-822.
- 43- Bakır, B., Tuğcu, V., Binbay, M., Özden, E., Erbin, A., Özgör, F., & Türkay, R. (2018). Prostat Kanserinde Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Ve Hedefe Yönelik Biyopsi Kılavuzu.
- 44- Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012;22:746-57.
- 45- Hamoen EHJ, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;67:1112-1121.
- 46- Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016;69:16-40.
- 47- Mehralivand S, Bednarova S, Shih JH, Mertan FV, Gaur S, Merino MJ, Wood BJ, Pinto PA, Choyke PL, Turkbey B. Prospective Evaluation of PI-RADS™ Version 2 Using the International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Grade Group System. *J Urol.* 2017;198:583-590.
- 48- Shaw GL, Thomas BC, Dawson SN, Srivastava G, Vowler SL, Gnanapragasam VJ, et al. Identification of pathologically insignificant prostate cancer is not accurate in unscreened men. *Br J Cancer* 2014;110:2405–11.
- 49- Lacetera V, Galosi AB, Cantoro U, Catanzariti F, Mazzaferro D, Cantoro D, Quaresima L, Conti A, Raquban R, Montironi R, Muzzonigro G. Transrectal ultrasound (TRUS) and TRUS-biopsy accuracy in potential candidates for PRIAS active surveillance protocol. *Archivio italiano di urologia, andrologia: organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica.* 2012;84:272-5.
- 50- Krughoff K, Eid K, Phillips J, Stoimenova D, Smith D, O'Donnell C, Crawford ED, Barqawi A. The accuracy of prostate cancer localization diagnosed on transrectal ultrasound-guided biopsy compared to 3-dimensional transperineal approach. *Advances in urology.* 2013;2013: 249080.
- 51- Pavlovich CP, Cornish TC, Mullins JK, Fradin J, Mettee LZ, Connor JT, Reese AC, Askin FB, Luck R, Epstein JI, Burke HB. High-resolution transrectal ultrasound: pilot study of a novel technique for imaging clinically localized prostate cancer. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2014 Jan 1 (Vol. 32, No. 1, pp. 34-e27). Elsevier.
- 52- Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *The Journal of urology.* 2002;167:2435-9.


- 53- Le JD, Stephenson S, Brugger M, Lu DY, Lieu P, Sonn GA, Natarajan S, Dorey FJ, Huang J, Margolis DJ, Reiter RE. Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion biopsy for prediction of final prostate pathology. *The Journal of urology*. 2014;192:1367-73.
- 54- McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology*. 1981;17(Suppl 3):11-6
- 55- Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SW, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology*. 2011;261(1):46-66
- 56- Shaish H, Taneja SS, Rosenkrantz AB. Prostate MR Imaging: An Update. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(2):303-20.
- 57- Verma S, Turkbey B, Muradyan N, Rajesh A, Cornud F, Haider MA, et al. Overview of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(6):1277-88.
- 58- SS K. The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev*.3:1-41.
- 59- Tofts PS, Wicks DA, Barker GJ. The MRI measurement of NMR and physiological parameters in tissue to study disease process. *Prog Clin Biol Res*. 1991;363:313-25.
- 60- Brix G, Semmler W, Port R, Schad LR, Layer G, Lorenz WJ. Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 1991;15(4):621-8.
- 61- Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*. 1999;10(3):223-32.
- 62- Stamey TA. Prostatitis. *J Royal Soc Med* 1981;74:22–40.
- 63- Schaeffer AJ, Wendel EF, Dunn JK, Grayhack JT. Prevalence and significance of prostatic inflammation. *J Urol* 1981;125:215–9.
- 64- Clemens JQ, Meenan RT, O’Keeffe Rosetti MC, Gao SY, Calhoun EA. Incidence and clinical characteristics of National Institutes of Health type III prostatitis in the community. *J Urol* 2005;174:2319–22
- 65- Krieger JN, Riley DE, Cheah PY, Liong ML, Yuen KH. Epidemiology of prostatitis: new evidence for a world-wide problem. *World J Urol* 2003;21:70–4. [CrossRef]
- 66- Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. Prevalence of prostatitislike symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. *J Urol* 2001;165:842–5.
- 67- Khan FU, Ihsan AU, Khan HU, Jana R, Wazir J, Khongorzul P, et al. Comprehensive overview of prostatitis. *Biomed Pharmacother* 2017;94:1064–76.
- 68- Krieger JN. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999;282:236–7.
- 69- Nickel JC, Downey JA, Nickel KR, Clark JM. Prostatitis-like symptoms: one year later. *BJU Int* 2002;90:678–81.
- 70- Gill BC, Shoskes DA. Bacterial prostatitis. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29:86–91.
- 71- Sağlığı, Erkek Üreme. "Akut ve kronik bakteriyel prostatit olgularında tedavi yaklaşımları." (2019).
- 72- Neal DE Jr, In: Nickel JC, editor. *Textbook of Prostatitis*. Oxford: ISIS Medical Media; 1999. p.279–84.
- 73- Globocan. iarc. fr. GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: prostate cancer. 2012. Available from: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/prostate-new.asp>..
- 74- Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, Macura KJ. Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. *Radiographics* 2011; 31: 677–703

- 75- Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016; 69: 16–40.
- 76- Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. European Society of urogenital radiology. ESUR prostate Mr guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22: 746–57.
- 77- Rodriguez-Nieves JA, Macoska JA. Prostatic fibrosis, lower urinary tract symptoms, and BPH. *Nat Rev Urol* 2013; 10: 546–50.
- 78- Sureka B, Elhence P, Khera PS, Choudhary GR, Pandey H, Garg PK, Yadav K, Goel A. Quantitative contrast-enhanced perfusion kinetics in multiparametric MRI in differentiating prostate cancer from chronic prostatitis: results from a pilot study. *Br J Radiol*. 2019 Aug;92(1100):20190181.
- 79- Nagel KN, Schouten MG, Hambroek T, Litjens GJ, Hoeks CM, ten Haken B, Barentsz JO, Fütterer JJ. Differentiation of prostatitis and prostate cancer by using diffusion-weighted MR imaging and MR-guided biopsy at 3 T. *Radiology*. 2013 Apr;267(1):164-72.
- 80- Wei C, Jin B, Szewczyk-Bieda M, Gandy S, Lang S, Zhang Y, Huang Z, Nabi G. Quantitative parameters in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the detection and characterization of prostate cancer. *Oncotarget*. 2018 Mar 23;9(22):15997-16007. doi: 10.18632/oncotarget.24652.
- 81- Kozłowski P, Chang SD, Jones EC, Berean KW, Chen H, Goldenberg SL. Combined diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer diagnosis--correlation with biopsy and histopathology. *J Magn Reson Imaging*. 2006 Jul;24(1):108-13.
- 82- Uysal A, Karaosmanoğlu AD, Karcaaltincaba M, Akata D, Akdoğan B, Baydar DE, Özmen MN. Prostatitis, the Great Mimicker of Prostate Cancer: Can We Differentiate Them Quantitatively With Multiparametric MRI? *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Nov;215(5):1104-1112.
- 83- Li P, Huang Y, Li Y, Cai L, Ji GH, Zheng Y, Chen ZQ. [Application evaluation of multi-parametric MRI in the diagnosis and differential diagnosis of early prostate cancer and prostatitis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016 Oct 11;96(37):2973-2977.
- 84- Genç H, Klinik Olarak Prostat Ca Şüphesi Olan Olgularda Multiparametrik Prostat MRG'nin Tanıda Etkinliği 2019; Uzmanlık Tezi, Elazığ
- 85- Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, Marconi L, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev VB, van der Poel HG, De Santis M, Schoots IG, Wiegel T, Yuan CY, Cornford P, Mottet N, Lam TB, Rouvière O. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2017 Aug;72(2):250-266.
- 86- Vos EK, Litjens GJS, Kobus T, Hambroek T, Kaa CAH Van De, Barentsz JO, et al. Assessment of prostate cancer aggressiveness using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging at 3 T. *Eur Urol*. 2013 Sep 1;64(3):448–55.
- 87- Moradi M, Salcudean SE, Chang SD, Jones EC, Buchan N, Casey RG, et al. Multiparametric MRI maps for detection and grading of dominant prostate tumors. *J Magn Reson Imaging*. 2012;35(6):1403–13.
- 88- Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, et al. Prostate cancer: Value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection - Histopathologic correlation. *Radiology*. 2010 Apr;255(1):89–99.
- 89- Verma S, Turkbey B, Muradyan N, Rajesh A, Cornud F, Haider MA, Choyke PL, Harisinghani M. Overview of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Jun;198(6):1277-88.
- 90- Tewari A, Peabody JO, Fischer M, Sarle R, Vallancien G, Delmas V, et al. An operative and anatomic study to help in nerve sparing during laparoscopic and robotic radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2003;43(5):444- 454.

- 91- Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy Related to Optimization of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy. *European Urology*. 2010;57(2):179-192.
- 92- Carnevale FC, Soares GR, de Assis AM, Moreira AM, Harward SH, Cerri GG. Anatomical Variants in Prostate Artery Embolization: A Pictorial Essay. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2017;40(9):1321-37.
- 93- Sung YS, Kwon HJ, Park BW, Cho G, Lee CK, Cho KS, et al. Prostate cancer detection on dynamic contrast-enhanced MRI: computer-aided diagnosis versus single perfusion parameter maps. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;197(5):1122-9.
- 94- Kim SH, Choi MS, Kim MJ, Kim YH, Cho SH. Role of semi-quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging in characterization and grading of prostate cancer. *European journal of radiology*. 2017;94:154-9.
- 95- Arponent O, Sudah M, Masarwah A (2015) Diffusion-weighted imaging in 3.0 Tesla breast MRI: diagnostic performance and tumor characterization using small subregions vs. whole tumor regions of interest. *PLoS One* 10:e0138702
- 96- Min Q, Shao K, Zhai L et al (2015) Differential diagnosis of benign and malignant breast masses using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *World J Surg Oncol* 13:32

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

Sayı : E.Kurul -E1-21-1729

1729-no'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Radyoloji Kliniği'nde yapılması planlanan "Prostatit ve prostat kanseri ayırımında biparametrik multiparametrik ve perfüzyon prostat MRG'nin yeri" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

14/04/2021

Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; Etik Kurul EKadıoğlu
Tel: 0 (312) 552 66 00