

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPARAMETRİK PROSTAT
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMESİNİN
PROSTAT BİYOPSİSİNDE MALİGNİTE TAHMİNİNDEKİ
ROLÜ

DR. CEMAL FERHAT ÖNAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BÜLENT AKDUMAN

ZONGULDAK

2021

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPARAMETRİK PROSTAT
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMESİNİN
PROSTAT BİYOPSİSİNDE MALİGNİTE TAHMİNİNDEKİ
ROLÜ

Dr. Cemal Ferhat ÖNAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bülent AKDUMAN

ZONGULDAK

2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve deneyimlerini her daim bizlerle paylaşan, görevini hakkıyla yapan iyi birer hekim ve insanın nasıl olması gerektiğini bizlere gösteren, meslek hayatımız boyunca da rehberliğini bizden esirgemeyeceğini bildiğim başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. N. Aydın MUNGAN olmak üzere, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Bülent AKDUMAN, sayın Dr. Öğr. Üyesi Reha GİRGİN ve sayın Dr. Öğr. Üyesi Önder ÇİNAR hocalarıma;

Tezimdeki radyolojik incelemeler sırasında yardımlarını esirgemeyen Radyoloji anabilim dalından sayın Prof. Dr. Banu ALICIOĞLU'na ve araştırma görevlisi Aykut ALTINOK'a, patolojik incelemeler esnasında desteğine ihtiyaç duyduğum sayın Prof. Dr. Burak BAHADIR'a;

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, uzmanlık eğitimimde bana olan katkılarını her zaman minnetle anacağım kıdemlilerim Uzm. Dr. Engin Denizhan DEMİRKIRAN ve Uzm. Dr. Gökhan ÇEKER'e;

Berber çalışmaktan zevk duyduğum ve ihtisas eğitimimizin başlangıcındaki engebeli yolları birlikte geçtiğimiz dostluğunu ve desteğini sürekli hissettiğim eş kıdemlim Dr. Kamil ERDEM'e

Güzel çalışma günleri geçirdiğimiz de halen de beraber görev yapmakta olduğum Dr. Onur ÖZYAMAN, Dr. İlyas YAZ ve Dr. Furkan ÇAPAR'a;

Görev yaptığım süre boyunca her zaman desteklerini hissettiğim servis, poliklinik ve ameliyathanedeki çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde önemli paya sahip olan benim için tüm fedakarlıkları gözü kapalı yapan annem Serap ÖNAL'a, kişiliği ve akademik kariyeriyle bana her zaman örnek olan babam Ata ÖNAL'a, bebekliğimden beri adeta bir anne şefkatiyle bana sarılan ablam Aslı ÖNAL AKYAR'a; hayatımın önemli anlarında desteğini daima hissettiğim teyzem Sevtap SERT ERTURUN'a;

Zorlu uzmanlık eğitim hayatımı güzelleştiren, bu şehrin bana en güzel katkısı, yaşama sevincim, hayat arkadaşım, yoldaşım Aslı KELEŞ ÖNAL'a,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

06/2021

Dr. Cemal Ferhat ÖNAL

ÖZET

Cemal Ferhat ÖNAL, Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntülemesinin Prostat Biyopsisinde Malignite Tahminindeki Rolü, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2021

Amaç: PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System) v2.1, prostat malignitesinin öngörülmesinde kullanılan bir sınıflamadır. Bu sınıflama sonucunda verilen risk grubu ile prostat biyopsi patolojisi arasında korelasyon olması beklenmektedir. Çalışmamızın amacı merkezimizde yapılan Mp-MRG tetkiklerindeki PI-RADS v2.1 sınıflaması ve alınan prostat biyopsi patolojileri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 2,5 ng/ml üzeri PSA değeri ve/veya kuşkulu parmakla rektal muayene (PRM) bulguları nedeniyle prostat biyopsisi yapılan ve aynı zamanda Mp-MRG uygulanan 138 hasta dahil edildi. Etik kurul onayı ardından Nisan 2018'den başlanarak Nisan 2021 tarihine dek hasta verileri retrospektif olarak tarandı. Prostat biyopsisi sonucuyla, merkezimizin radyoloji kliniğinde çekilen ve raporlanan Mp-MRG görüntülerine ait PI-RADS v2.1 skorları ve lezyon yerleri karşılaştırıldı. PI-RADS v2.1 skoru 1,2 ve 3 olanlar benign; 4 ve 5 olanlar ise malign olarak kabul edildi. Çalışmamızın sonunda hastaların yaşları, serbest PSA, total PSA, serbest/total PSA oranı, prostat volümleri, PSA dansiteleri, biyopsi patolojileri ile Mp-MRG sonuçları mukayese edildi. Malignite saptanan hastalarda yapılan görüntülemeledeki lezyon ile biyopsi alınan kadranın ve tarafın uyumluluğu incelendi. Dağılım normal olduğunda iki gruptaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi ya da nonparametrik karşılığı olan Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Bahsedilen her bir bağımsız değişkenin malignite mevcudiyetiyle nedensel ilişkisinin ve istatistiksel anlamlılığının incelenmesinde rölatif risk hesaplama olanağı da sağlayan iki durumlu lojistik regresyon analizi kullanıldı. İncelenen değişkenlerin malignite tanısını koymadaki başarılarını değerlendirmek ve kesim noktalarını belirlemek için ROC analizinden yararlanıldı. Eğri altı alan (AUC), duyarlılık, seçicilik, pozitif tahmin değeri (PTD), negatif tahmin değeri (NTD) hesaplandı.

Bulgular: Toplamda 138 hasta ile yapılan çalışmamızda Mp-MRG sonuçlarında PI-RADS v2.1 skoru yükseldikçe hastaların patoloji sonuçlarında malignite saptanma oranında artış gözlemlendi. Patolojisi malign olan hastaların sayısı 40 (%29) iken bunların yaş ortalaması ve PSA dansitesi anlamlı olarak malignitesi olmayan hastalardan yüksekti. Uygulanan parmakla rektal muayenelerde şüpheli bulgu veya sertlik saptanma oranı malign patolojisi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Hekime biyopsi öncesinde fikir verecek parametreler parmakla rektal muayene, total PSA değeri, serbest/total PSA oranı, PSA dansitesi ve eğer Mp-MRG uygulandıysa buna ait PI-RADS skorudur. Bu doğrultuda gereklilik halinde prostat biyopsisi uygulanması gerekebilmektedir. Uygulanan analiz sonucunda malignite öngörüsünde diğer bahsedilen parametrelere içinde PSA dansitesi ve PI-RADS skorlamasının katkısı ön plana çıkmaktadır. Mp-MRG'nin malignite saptanmasındaki negatif tahmin değerinin (NTD) %87,37 (%95 Güven Aralığı: %81,05- %91,79), pozitif tahmin değerinin (PTD) ise %65,12 (%95 GA: %52,9-%75,62) olduğu hesaplandı. Çalışmamızda PSA dansitesinin benign ve malign patoloji sonucunu ayırt etme açısından kesim noktası, literatürle uyumlu şekilde 0,15 ng/ml olarak bulundu. PSA dansitesinin PI-RADS v2.1 skoruyla ortak kullanımının klinik açıdan önemli olduğu düşünüldü. PSA dansitesi 0,15 ng/ml² ve üzerinde olan hastalarda Mp-MRG'nin tanısal doğruluk değerinin %80,43'ten %82,54'e arttığı saptandı.

Sonuçlar: Hekime biyopsi öncesinde fikir verecek parametreler parmakla rektal muayene, total PSA değeri, serbest/total PSA oranı, PSA dansitesi ve eğer Mp-MRG uygulandıysa buna ait PI-RADS skorudur. Bu doğrultuda gereklilik halinde prostat biyopsisi uygulanması gerekebilmektedir. Uygulanan analiz sonucunda malignite öngörüsünde diğer bahsedilen parametreler içinde PSA dansitesi ve PI-RADS skorlamasının katkısı ön plana çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, Mp-MRG, PI-RADS v2.1, PSA ve PSA ilişkili değerler, prostat biyopsisi

ABSTRACT

Cemal Ferhat ÖNAL, Role of multiparametric prostate magnetic resonance imaging in malignancy estimation in prostate biopsy, Zonguldak Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine, Thesis in Urology, Zonguldak, 2021

Objective: PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System) v2.1 is a classification used in the prediction of prostate malignancy. It is expected that there will be a correlation between the risk group given as a result of this classification and prostate biopsy pathology. The aim of our study is to reveal the relationship between PI-RADS v2.1 classification and prostate biopsy pathologies in Mp-MRI examinations performed in our center.

Materials And Methods: 138 patients who underwent prostate biopsy and also underwent Mp-MRI due to PSA value over 2.5 ng/ml and/or suspicious digital rectal examination (DRE) findings were included in our study. After ethics committee approval, patient data were retrospectively scanned from April 2018 to April 2021. Prostate biopsy results and PI-RADS v2.1 scores and lesion locations of Mp-MRI images taken and reported in our center's radiology clinic were compared. Those with PI-RADS v2.1 scores of 1,2 and 3 were benign; those 4 and 5 were considered malignant. At the end of our study, patients' ages, free PSA, total PSA, free/total PSA ratio, prostate volumes, PSA densities, biopsy pathologies and Mp-MRI results were compared. The compatibility of the lesion in the imaging performed in patients with malignancy and the biopsy quadrant and side was examined. When the distribution was normal, the independent sample t-test or if it was nonparametric Mann Whitney-U test was used to compare continuous variables in the two groups. The chi-square test was used to compare categorical variables. Binomial logistic regression analysis, which also provides the opportunity to calculate the relative risk, was used to examine the causal relationship and statistical significance of each of the mentioned independent variables with the presence of malignancy. ROC analysis was used to evaluate the success of the examined variables in diagnosing malignancy and to determine the cut-off points. Area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) were calculated.

Results: In our study conducted with 138 patients in total, the rate of malignancy detection in the pathology results of the patients increased as the PI-RADS v2.1 score in Mp-MRI results increased. While the number of patients with malignant pathology was 40 (29%), their mean age and PSA density were significantly higher than patients without malignancy. The rate of suspicious findings or hardness in digital rectal examinations was significantly higher in patients with malignant pathology. Parameters that will give an idea to the physician before biopsy are digital rectal examination, total PSA value, free/total PSA ratio, PSA density and, if Mp-MRI is applied, its PI-RADS score. In this direction, prostate biopsy may be required if necessary. As a result of the analysis, the contribution of PSA density and PI-RADS scoring to the other mentioned parameters in the prediction of malignancy comes to the fore. The negative predictive value (NPV) of Mp-MRI in detecting malignancy was 87.37% (95% Confidence Interval: 81.05% - 91.79%), and the positive predictive value (PPV) was 65.12% (95% CI: 52.9-75.62%) was calculated. In our study, the cut-off point in terms of distinguishing benign and malignant pathology results of PSA density was found to be 0.15 ng/ml, consistent with the literature. The joint use of PSA density with the PI-RADS v2.1 score was considered to be clinically important. It was determined that the diagnostic accuracy of Mp-MRI increased from 80.43% to 82.54% in patients with PSA density of 0.15 ng/ml² and above.

Conclusions: Parameters that will give the physician an idea before biopsy are digital rectal examination, total PSA value, free/total PSA ratio, PSA density and, if Mp-MRI is applied, its PI-RADS score. In this direction, prostate biopsy may be required if necessary. As a result of the analysis, the contribution of PSA density and PI-RADS scoring rather than the other mentioned parameters in the prediction of malignancy stands out.

Keywords: Prostate cancer, Mp-MRI, PI-RADS v2.1, PSA and PSA related values, prostate biopsy

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Prostat ve Seminal Vezikül Anatomisi.....	2
2.1.1. Prostat zonal anatomisi.....	2
2.1.2. Prostat vasküler ve lenfatik anatomisi.....	3
2.1.2.1. Prostatın arterleri.....	3
2.1.2.2. Prostatın venleri.....	3
2.1.2.3. Prostatın lenfatikleri.....	4
2.1.3. Prostat innervasyonu.....	4
2.2. Prostat Embriyolojisi.....	4
2.3. Prostat Fizyoloji ve Histolojisi.....	5
2.4. Prostat Bezinin Benign ve Malign Lezyonları.....	5
2.4.1. Benign prostat hiperplazisi.....	5
2.4.2. Prostatın nonspesifik enfeksiyöz hastalıkları.....	6
2.4.3. Prostat atrofisi.....	7
2.4.4. Nekroz.....	8
2.4.5. Kalsifikasyon.....	8
2.4.6. Hemoraji.....	8
2.5. Prostat Kanseri.....	8
2.5.1. Epidemiyoloji ve tanı.....	8
2.5.1.1. Parmakla rektal muayene (PRM).....	9
2.5.1.2. PSA ve diğer belirteçler.....	9
2.5.1.3. TRUSG eşliğinde sistematik biyopsi.....	11

2.5.1.4. Doğrudan MRG kılavuzluğunda biyopsi (in-bore).....	12
2.5.1.5. MRG-TRUSG füzyon biyopsi	12
2.5.1.6. Kognitif MRG füzyon (görsel tahmin tabanlı) biyopsi	13
2.5.1.7. Template prostate mapping biyopsi	13
2.5.2. Etiyoloji ve risk faktörleri.....	13
2.5.3. Evreleme	14
2.5.4. Prostat Kanseri Patolojisi.....	16
2.5.5. Prostat kanseri lokalize hastalık tedavisi	19
2.5.5.1. Bekle gör (Watchful waiting)	19
2.5.5.2. Aktif izlem (Active surveillance)	19
2.5.5.3. Radikal Prostatektomi.....	20
2.5.5.4. Radyoterapi.....	21
2.5.5.5. Diğer tedaviler	21
2.6. Prostatın Multiparametrik MR ile Görüntülenmesi.....	22
2.7. Prostate Imaging Reporting and Data System, version 2.1	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR.....	48
8. EKLER	56
EK-1: Etik Kurul Onayı	56

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simge/Kısaltma	Açıklamalar
AAD	: Aralıklı Androjen Deprivasyonu
ADC	: Görünen difüzyon katsayısı
ADT	: Androjen Deprivasyon Tedavisi
AJCC	: American Joint Committee On Cancer
ARP	: Açık Radikal Prostatektomi
ASAP	: Atipik Küçük Asiner Proliferasyon
AUA	: American Urological Association
AUC	: Eğri altındaki alan
AÜSS	: Alt Üriner Sistem Semptomları
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
EAU	: European Association of Urology
ERT	: Eksternal Radyoterapi
GA	: Güven aralığı
GG	: Grade Grup
GN	: Gerçek negatif
GP	: Gerçek pozitif
HGPIN	: Yüksek Gradelı Prostatik İntraepitelyal Neoplazm
ISUP	: The International Society of Urological Pathology
KOAK	: Klinik Olarak Anlamlı Kanser
KPAS	: Kronik Pelvik Ağrı Sendromu
LRP	: Laparoskopik Radikal Prostatektomi
Mp-MRG	: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NTD	: Negatif Tahmin Değeri
PAP	: Prostatik Asit Fosfataz
PCa	: Prostat Kanseri

PHI	: Prostate Health Index
PI-RADS v2.1	: Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1
PRM	: Parmakla Rektal Muayene
PRP	: Perineal Radikal Prostatektomi
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PTD	: Pozitif Tahmin Değeri
PZ	: Periferel zon
RaRP	: Robot-Assisted Radikal Prostatektomi
RP	: Radikal Prostatektomi
sPSA	: Serbest PSA
tPSA	: Total PSA
T	: Tesla
TPM	: Template Prostate Mapping
TRUSG	: Transrektal Ultrasonografi
TUR-P	: Transurethral Resection of Prostate
TZ	: Transizyonel zon
WHO	: World Health Organization
YN	: Yalancı negatif
YP	: Yalancı pozitif

TABLolar DİZİNİ

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No:
1	Prostatitin klasik ve güncel sınıflamaları	7
2	Düşük tPSA seviyelerinde prostat kanseri riski	10
3	AJCC prostat kanserinde klinik ve patolojik TNM sınıflandırması	15
4	Prostat Kanseri D'Amico Risk Sınıflandırması	16
5	Prostat kanseri ISUP 2014 sınıflaması	18
6	PI-RADS v2.1 sınıflaması	27
7	Tüm hastaların fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme verileri	31
8	Patoloji sonuçlarına göre ayrılan grupların yaş, Total PSA, Serbest PSA, Serbest/Total PSA oranı, prostat hacmi ve PSA dansitesinin değerleri	32
9	PI-RADS v2.1 skorları ve patolojik ISUP grade grup skorları	34
10	Biyopsinin primer/sekonder oluşuna göre ayrılan grupların Total PSA, Serbest PSA, Serbest/Total PSA oranı, prostat hacmi ve PSA dansitesinin değerleri	35
11	PI-RADS v2.1 skorlaması ile biyopsi patoloji sonuçlarına ilişkin sayısal değerler	36
12	PI-RADS v2.1 skorlamasının biyopsinin benign/malign oluşunu ayırt edişindeki tanısal performans göstergeleri	36
13	Biyopsi ve Mp-MRG sonuçlarının ilişkisi	37
14	PI-RADS v2.1 skorlamasının biyopsinin benign/malign oluşunu ayırt edişindeki tanısal performans göstergeleri (PSA dansitesi $\geq 0,15$ olan hasta grubunda)	38
15	PI-RADS v2.1 skorlamasının biyopsinin benign/malign oluşunu ayırt edişindeki tanısal performans göstergeleri (PSA dansitesi $< 0,15$ olan hasta grubunda)	38
16	İkili lojistik regresyon analizi ile biyopsi patolojileri üzerine PSA parametreleri, PRM ve PI-RADS v2.1 skorlarının etkisinin incelenmesi	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No:
1	Gleason skarlama sisteminin Donald F. Gleason tarafından hazırlanmış şematik çizimi ve sonrasındaki revize edilmiş versiyonu	17
2	Patoloji bölümümüzde değerlendirilen Gleason 3+3 skoruna sahip radikal prostatektomi materyalinden kesitler	18
3	Prostat zonal anatomisinin Mp-MRG imajı	24
4	Prostat bezindeki tümörün Mp-MRG imajı	25
5	Hastaların patoloji sonuçlarının şematik gösterimle yüzdesel dağılımı	33
6	Radyoloji tarafından PI-RADS v2.1 skoru verilen hastaların patoloji sonuçlarının benign/malign oluşuna göre şematik gösterimi	34
7	PSA dansitesi için ROC analizi ve optimal eşik değeri	37

1.GİRİŞ

Prostat kanseri (PCa) dünyada ikinci sıklıkta görülmekte ve kansere bağlı ölüm sebeplerinde ise beşinci sırada gelmektedir. 2012 yılında dünya genelinde yaklaşık 1.1 milyon yeni tanı ve 300.000 ölüm olduğu saptanmıştır. ABD’de ise 1984 yılından beri erkeklerde cilt kaynaklı maligniteler haricinde en sık görülen kanser türü olup şu anda tüm kanser tipleri içindeki oranı %18 olarak saptanmıştır. Amerikan Kanser Derneği 2017 verileri doğrultusunda şu anda yaşayan yaklaşık 8 erkekte birinin PCa teşhisi almakta olup 40 erkekte birinin ise bu hastalıktan ölmesi beklenmektedir (1).

Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı 2016 verileri ışığında erkeklerde akciğer kanserinden sonra 2. sıklıkta görüldüğü saptanmıştır. Yaş ilerledikçe görülme oranı artmaktadır. İnsidans 70-74 yaş arasında en yüksek olmakla birlikte, yeni tanı konulmuş olguların %85’i 65 yaş üzerindedir. 50 yaş altında nadiren görülmekte ve tanı alan hastaların ancak %0.1-0.2’si bu yaş grubunda bulunmaktadır (2).

PCa’dan şüphelenilmesi için hekimi yönlendiren başlıca ölçütlerin parmakla rektal muayene (PRM) ve Prostata Spesifik Antijen (PSA) olduğu bilinmektedir. Eğer PRM’de kuşkulu bir oluşum saptanmışsa ve/veya PSA değerinde yükseklik saptandıysa ileri tetkikler uygulanması gerekmektedir. Mp-MRG (Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme) bu aşamadan sonra bizi yönlendirebilecek bir husustur. EAU kılavuz bilgisi doğrultusunda biyopsi uygulanması planlanan her hasta için öncesinde Mp-MRG yapılması önerilmektedir.

Bahsedilen kriterler olması halinde PCa tanısı konulması için altın standart olarak yapılan işlem transrektal ultrasonografi (TRUSG) eşliğinde alınacak 12 kadran tru-cut sistematik biyopsidir. Öncesinde çekilen Mp-MRG ise bize prostat ile ilgili detaylı bilgi verecektir. Çalışmamızda biyopsi sonucu ile Mp-MRG görüntüsündeki PI-RADS v2.1 (Prostate Imaging Reporting and Data System) risk grubunu karşılaştırıp, Mp-MRG’nin prostat malignitesini öngörmek için tanısal performansının belirlenmesi amaçlandı. Hastaların yaşları, serbest PSA, total PSA, serbest/total PSA oranı, prostat volümleri, PSA dansiteleri, biyopsi patolojileri ile Mp-MRG sonuçları mukayese edildi. Malignite saptanan hastalarda yapılan görüntülemeledeki lezyon ile biyopsi alınan kadranın ve tarafın uyumluluğu incelendi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat ve Seminal Vezikül Anatomisi

Prostat bezi simfisis pubis alt kesiminin posteriorunda, rektum anteriorunda, mesanenin inferiorunda, pelvik diafram ile periton kavitesi arasında subperitoneal kompartmanda yerleşmiş olan, koni şeklinde kestaneye benzeyen üretra proksimal kısmını çepeçevre saran bir organdır (3).

Seminal veziküller mesane posteroinferiorunda yer alan, boyu 5-10 cm, genişliği 3-5 cm olan bir çift glandüler yapıdır. Spermin testisten başlayan yolculuğu epididimde olgunlaşması ardından, duktus deferens ile taşınarak prostat bezi öncesinde ampulla denilen alanda son bulmaktadır. Prostatın her iki tarafında yer alan seminal veziküller, ampullanın prostat girişine açılmaktadır. Hem ampullanın hem de seminal vezikülün içerikleri ortak 2 cm uzunluktaki ejakülator kanalla prostatik üretraya boşalmaktadır. Seminal vezikül sekresyonu total ejakülatın %46-80'nini oluşturur. Prostat bezinden çıkan prostat kanalcıkları da ejakülator kanala açılmaktadır (2, 4).

2.1.1. Prostat zonal anatomisi

Prostat bezi dört ayrı bölgeye ayrılmıştır: Santral zon, transizyonel zon, periferik zon, anterior fibromuskuler stromal zon. Prostat bazisinde konumlanmış olan santral zon, periferik ve transizyonel zonlar arasında kalarak glandüler dokunun %25'ini oluşturmaktadır (3).

Glandüler dokunun %5'ini oluşturan transizyonel zon, benign prostat hiperplazisine (BPH) sebebiyet veren iki lobülden oluşmaktadır. Yüzde 70 ile glandüler dokunun en önemli kısmını oluşturan periferik zon prostatın posterior yüzünde bazisinden apeksine dek uzanmaktadır. Karsinom (yaklaşık %70'i periferik zon kökenli), kronik prostatit, postinflamatuar atrofi gelişimi ağırlıklı olarak bu bölgede görülmektedir (5). Buna karşılık azımsanmayacak bir şekilde malignitelerin %25'i transizyonel zon kaynaklı olabilmektedir (3).

Bezin iç yapısının %70'i tübüloalveoler glandüler epitelden kalan kısmı fibromüsküler stromadan oluşmaktadır. Glandüler bölgelerin ön yüzeyinde kalınca bir tabaka oluşturan anterior fibromusküler stromal zon, glandüler dokudan fakir kollajen fibriller ve düz kastan oluşan bir bölgedir (3).

Anatomik olarak prostatik üretra doğrusal bir tüp olarak seyretmez. Distal ucu (prostatik apeks) ve proksimal ucu (mesane boynu) arasındaki orta noktada 35 derecelik öne doğru bir açı yapmaktadır. Verumontanumun tabanı bu orta noktada posterior üretral duvarla birleşmektedir. Ejekülatör kanalların orifisleri verumontanuma açılmaktadır (6).

2.1.2. Prostat vasküler ve lenfatik anatomisi

2.1.2.1. Prostatın arterleri

Prostatın temel kan akımı internal iliak arterin dalı olan inferior vezikal arterden sağlanmaktadır. Bu yapı alt üretere ve seminal veziküllere dallar verdikten sonra iki ana dala ayrılır. İlk ana dal olan üretral arterler mesane boynuna saat 1-5-7-11 pozisyonunda yaklaşmaktadır. Üretra duvarı ve periüretral bezlerin beslenmesi bu damarlar aracılığıyla olur. Prostatik arterin ikinci ana dalı ise kapsüler arterdir. Bu dal prostatik kapsülün üzerinde dallara ayrılmaktadır. Bu arterin büyük kısmı kavernöz sinirlerle beraber prostatın posterolateralinde seyrederek (nörovasküler oluşum) ve pelvik diyaframda sonlanır. Prostat bezinin büyük bölümünün arteriyel beslenmesini sağlamaktadır. Arteria pudentalis interna ve arteria rektalis media beslenmeye yardımcı diğer arterlerdir (2, 4).

2.1.2.2. Prostatın venleri

Prostatın venöz drenajı prostat kapsülü üzerindeki periprostatik pleksus sayesinde gerçekleşmektedir. Bu yapı presakral, prevertebral ve inferior hipogastrik pleksus ile serbest bağlantılara sahiptir. Penisin derin dorsal veni ile anastomoz yaparak internal iliak venlere drene olur (2).

2.1.2.3. Prostatın lenfatikleri

Lenfatik drenaj primer olarak obturator ve internal iliak nodlara, daha az olarak presakral ya da nadiren eksternal iliak nodlara olmaktadır (1).

2.1.3. Prostat innervasyonu

Prostatın sempatik ve parasempatik innervasyonu pelvik pleksustan kavernöz sinirler aracılığıyla sağlanmaktadır. Kapsüler arterin dallarıyla birlikte seyrettiği gözlenmektedir. Parasempatik sinirler asiner yapılarda sonlanır ve sekresyonu uyarır. Sempatik lifler ise kapsül ve stromadaki düz kasların kasılmasını sağlar. Prostat düz kas relaksasyonu peptiderjik ve nitrik oksit sentezleme özelliği olan sinirler tarafından olmaktadır (1).

2.2. Prostat Embriyolojisi

Prostatın oluşumu, endodermden gelişen ürogenital sinüsten solid epitelyal kordların, onu saran mezenşime doğru büyümesi ile gebeliğin 10-12. haftasında başlamaktadır. Ürogenital sinüs epiteli ve mezenşim arasında indükleyici ve karşılıklı etkileşim gerekmektedir (7).

Prostat epitelinin varlığı mezenşimal hücrelerin periduktal düz kas hücrelerine diferansiyasyonu üzerinde kritik öneme sahiptir. Prostat bezi glandüler ve stromal yapılardan oluşmakta olup epiteli endoderm, stroması ve düz kası ise mezenşim kökenlidir (4).

Verumontanum ürogenital septumun arka duvarında kraniokaudal olarak uzanan bir tepeciktir. Vas deferens ile ejakülatuar kanallar mesodermal mesonefrik (Wolf) kanaldan, prostatik utrikul ise endodermal ürogenital sinüs epitelinden köken almaktadır. Verumontanum mezoderm ve endodermin arayüzü olması nedeniyle eşsiz bir önem taşımaktadır (1).

Puberteye kadar prostat bezinde büyüme yavaş seyirli olur. Doğumdan puberteye dek 1 cc olan boyutundan yalnızca 4 cc'ye dek büyüyen organ, puberte ile birlikte testosteron salınımının etkisi ile puberte sonunda 10 cc hacmine erişir. Bu büyümenin hemen tamamı alveolar sistem ile ilişkilidir (8).

2.3. Prostat Fizyoloji ve Histolojisi

Prostat bezi fibromusküler bir stroma içinde 30-50 adet tubuloalveolar gland içeren sekretuar bir organdır. Glandüler yapıların bazal membranları vardır ve fibromusküler stroma bunları birbirinden ayırmaktadır. 16-32 adet kanal ile verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılmaktadır (2).

Histolojik anlamda prostat bezi fibromusküler stroma ve glandüler yapılardan oluşur. Prostatik bezler temel olarak üç tip hücre içerirler: bazal hücreler, sekretuar hücreler ve az sayıda nöroendokrin hücreler (9). Bazal hücreler sekretuar hücreleri bazal membrandan ayıran, küboidal ya da yassı hücrelerdir. Bazal hücreler, karsinomlarda bulunmadığı için bu hücrelerin biyopsilerde ayırt edilmesi son derece önemlidir. Sekretuar hücreler ise immunhistokimyasal olarak PSA ve prostatik asit fosfataz (PAP) ile pozitif boyanan hücrelerdir (10). Nöroendokrin hücreler, hematoksilen eozin boyası ile zor görülebilen, ancak kromogranin gibi nöroendokrin belirleyiciler ile pozitif boyanan ve görünür hale gelen hücrelerdir (11).

2.4. Prostat Bezinin Benign ve Malign Lezyonları

Prostat bezinin benign lezyonları içinde en sık karşılaşılanı transizyonel zondan gelişen BPH'dir. Ayrıca enfeksiyonlar kistler, kalsifikasyonlar, kanama, atrofi, fibrozis diğer benign lezyonlar arasındadır.

2.4.1. Benign prostat hiperplazisi

Yaşlılarda sık görülen bir hadise olan BPH, alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) önemli sebeplerinden biridir. Bu semptomların ortaya çıkmasında etkili faktör kapsülün bulunmasıdır. Transüretal kapsül insizyonu uygulanan hastalardaki hacim

değişikliği olmaksızın bu bulguların gerilemesi de bunun bir kanıtıdır. BPH bezin malign olmayan büyümesi olup, transizyonel zondaki stromal ve glandüler epitelyal hiperplazisi demektir. Transizyonel zondaki BPH gelişimi ilk kez McNeal tarafından gösterilmiş olup tüm BPH nodülleri transizyonel ve periüretral zonda oluşur. BPH'nin ilk 20 yılında nodüllerin sayısı artarken sonraki aşamada büyüklükleri artar. İlk fazda glandüler nodüller büyükken sonraki fazda stromal nodüller baskın hale geçer. Küçük prostatlarda stroma daha çokken, büyük prostatlarda ise epitelyal nodüller daha fazladır. Histolojik BPH 50-59 yaş erkeklerde %42 görülmekte iken 80 yaşı aşan erkeklerde bu oran %88'leri bulmaktadır. Bu erkeklerin ancak yarısında benign prostat büyümesi gelişirken, dörtte birinde ise AÜSS mevcuttur (4).

2.4.2. Prostatın nonspesifik enfeksiyöz hastalıkları

Prostatit terimi, prostatın akut ve kronik bakteriyel enfeksiyonlarından, prostatın enflame olduğu kronik ağrı sendromlarına dek uzanan ve sebebi hala net anlaşılamamış, pek çok etkene bağlı gelişebilen enflamatuvar hastalık yelpazesini tanımlamaktadır. Semptomlar 3 aydan fazla sürüyorsa kronik olarak tanımlanmaktadır (2)

Yapılan çalışmalarda 20 yaşın üstündeki erkeklerin %2-12'sinin hayatlarının belli bir döneminde prostatit semptomları yaşadığı, %9-16'sına ise tanı konulabildiği saptanmıştır (12). Erkeklerde idrar yolu enfeksiyonlarının %10 kadarında kaynak prostat olmaktadır. Prostatit tiplerinin birbirlerine dönüşüm yatkınlığı mevcuttur. Akut tablodaki hastaların %10 kadarında kronik sürece geçiş olmaktadır. Yine kronik prostatit tanısı hastaların %10'unda kronik pelvik ağrı sendromuna (KPAS) ilerleme olmaktadır (13).

Elli yaş altında en sık, 50 yaş üzerinde ise BPH ve prostat kanseri ardından üçüncü sıklıkta tanı alan üriner sistem hastalığıdır (4). Prostatite ilişkin güncel sınıflamaya Tablo 1'de değinildi.

Tablo 1: Prostatitin klasik ve güncel sınıflamaları

Klasik sınıflama (1978-Drach)	National Institute of Health (NIH) (1999- Krieger)	Tanım
Akut bakteriyel prostatit	Kategori I (%1-5)	Prostatın akut enfeksiyonu
Kronik bakteriyel prostatit	Kategori II (%5-7)	Prostatın kronik bakteriyel enfeksiyonu
	Kategori III (KPAS) (%90-95)	Standart tekniklerle prostatta bakteri varlığı saptanmayan kronik genitoüriner ağrı
Kronik nonbakteriyel prostatit	Kategori IIIA (Enflamatuvar KPAS)	Prostat sekretinde, prostat masajı sonrası işenen idrarda veya semende beyaz küre sayısında anlamlı artış gözükən KPAS
Prostatodini	Kategori IIIB (Non-enflamatuvar KPAS)	Prostat sekretinde, prostat masajı sonrası işenen idrarda veya semende beyaz küre sayısında anlamlı artış gözükmeyen KPAS
	Kategori IV (%1-3) (Asemptomatik enflamatuvar prostatit)	Semptom olmadan prostat biyopsisinde, prostat sekretinde, prostat masajı sonrası işenen idrarda veya semende beyaz küre ve/veya bakteri sayısında anlamlı artış

2.4.3. Prostat atrofisi

Histolojik olarak normal prostat dokusuna nazaran yetersiz sitoplazmaya sahip bir yere toplanmış glandlar ve çapraşık hücre çekirdekleri ile karakterizedir. Tipler arasında basit, kistli sklerotik ve post-atrofik hiperplastik tip bulunmaktadır. Fokal atrofi, özellikle de post atrofik hiperplastik tip, Mp-MRG'de PCa'yı taklit edebilmektedir. İnflamasyon, radyasyon, antiandrojen kullanımı ve kronik pelvik iskemi prostat atrofisine sebep olabilmektedir. Atrofinin diffüz şekli yaşla veya tedaviyle ilişkili iken, fokal atrofi geçirilmiş enfeksiyonlara bağlıdır (14).

2.4.4. Nekroz

Nekroz (koagülasyon nekrozu) enfektif prostatitlerde tedavi sonrasında enflamatuvar değişiklik ve apsenin çözümlmesine bağlı görülebilmektedir. Son dönemde PCA için uygulanan güncel fokal tedavilere bağlı da geliştii aşıkdır (14).

2.4.5. Kalsifikasyon

Prostat bezindeki salgıların yoğunlaşması, kalsifiye corpora amylacea (15), periprostatik venöz pleksustaki flebolit oluşumları nedeniyle görülmektedir. Çoğunlukla asemptomatik seyreder ve insidental olarak saptanır. Görüntülemelerde transizyonel zon ile periferal zon bileşkesinde saptanır (14).

2.4.6. Hemoraji

Hemoraji sıklıkla prostat biyopsisi ardından görülmektedir. Genellikle periferal zondadır (16). Biyopsi ardından oluşan değişiklikler tümörü hem gizleyebilir, hem de tümöre benzeyebilir. Bu nedenle biyopsi ardından Mp-MRG çekilmesi için 6-8 hafta beklenmesi tavsiye edilir (17).

2.5. Prostat Kanseri

2.5.1. Epidemiyoloji ve tanı

Prostat kanseri (PCa), Avrupa Birliği ülkeleri ve ABD’de en sık görülen, Dünyada ve Türkiye’de ise ikinci sıklıkta görülen bir kanserdir (18, 19). Türkiye’de kanser türleri içinde tüm yaş gruplarında ikinci, 70 ve üzeri yaşlarda ise yüzde 19,8 oranı ile birinci sırada yer almaktadır (19).

PCa taramaları, aşırı tanı ve tedaviye neden olmuş, hastanın yaşam kalitesini azaltmış ancak mortalitede anlamlı azalma ne yazık ki elde edilememiştir. Bu nedenle popülasyon bazlı PCa taramalarına şiddetli aksi görüşler olmuştur (20-22). Dernekler de önerilerini bu doğrultuda şekillendirmiştir. Nitekim Avrupa Üroloji Derneği

(EAU); tPSA değeri 40 yaşındayken < 1 ng/mL, 60 yaşındayken < 2 ng/ml ise bir sonraki kontrolün 8 yıl sonra yapılabileceğinden ve PCA nedeniyle metastaz ya da ölüm riskinin çok düşük olduğundan bahsetmektedir (23-25). 75 yaş sonrasında ve bazal tPSA <3 ng/ml olanlarda ise PCa'dan ölüm riski çok düşük olduğundan ilave PSA taraması yapılmamasını önermektedir (26).

Amerika Üroloji Derneği (AUA) de 40 yaşından önce ve hatta risk yoksa 40-54 yaş aralığında PSA taraması yapılmamasını, 55-69 yaş arasındaki erkeklerde de taramaya bazal PSA değerleri ve tercihleri dikkate alınarak hasta ile birlikte karar verilmesini, 70 yaş üzeri veya yaşam beklentisi 10-15 yıldan az olan erkeklerde rutin PSA taraması yapılmamasını, rutin tarama aralığının bazal PSA düzeyine göre belirlenmesini ve bunun en az 2 yıl veya daha fazla olmasını önermektedir (27).

Hastalığın temel tanısı, PRM, PSA ölçümü ve prostat biyopsisi ile konulmaktadır.

2.5.1.1. Parmakla rektal muayene (PRM)

Bu muayene ile prostatın boyutu, kıvamı, hareketliliği ve yüzeyindeki düzensizlikler belirlenmektedir. Muayene bulguları tek başına kanser öngörüsünde yetersiz kalmaktadır (28). Ancak deneyimli hekimlerde daha değerli bilgiler verebilmektedir. PSA seviyesine bakılmaksızın şüpheli tuşe bulguları olan hastaların yaklaşık %18'inde PCa yakalanır (29). tPSA 2 ng/dl'nin üzerine çıktığında ise %5-30 arasında PCa saptanabilmektedir (30).

2.5.1.2. PSA ve diğer belirteçler

Günümüzde PCa tanısında en sık kullanılan belirteç PSA olup ilk kez 1970 yılında dokuda gösterilmiş, 1979 yılında saflaştırılmış ve 1980 yılında serumda ölçülmüştür (31-34). Klinik kullanımı ile PCa insidansı artış göstermiştir ve bu artışın devam etmesi beklenmektedir (35, 36). Prostata spesifik antijen (PSA) prostat bezine özgü olup PCa'ya özgü değildir (37). Benign prostat hiperplazisi (en sık PSA artış nedeni), inflamasyon, enfeksiyon, yaş, ırk, prostat hacmi, prostat masajı, biyopsi alınması, üriner retansiyon, ejakülasyon ve üretral girişimlerden etkilenebilmektedir (38-40).

PSA, prostat dokusundaki kolumnar epitelden üretilen, seminal koagulumda bulunan ve insan doku kallikrein ailesinden bir glikoproteindir. Dokudaki asinus ve duktus lümenindeki seviyeleri, plazma seviyelerinin 10^6 katıdır. Serumda bağlı ya da serbest olarak bulunmaktadır. Serbest formu (sPSA) aktiftir, semenin likefaksiyonundan sorumlu olup hareketli spermatozooları açığa çıkarır (41).

Çoğu çalışmada eşik değer olarak 4 ng/ml belirlenmiş olmasına rağmen bunun yaşa göre belirlenmesi doğrultusunda öneriler de mevcuttur (42). Bu öneriler doğrultusunda PSA aralıkları 40-49 yaşlarında 0-2.5 ng/ml, 50-59 yaşlarında 0-3,5 ng/ml, 60-69 yaşlarında 0- 4,5 ng/ml, 70 yaş üzerinde ise 0-6,5 ng/ml olarak bildirilmiştir (43). Düşük tPSA değerlerindeki malignite riskinden Tablo-2’de bahsedilmiştir (44).

Tablo 2: Düşük tPSA seviyelerinde prostat kanseri riski

tPSA (ng/ml)	Pca riski(%)	ISUP grade grup≥ 2 PCa riski(%)
0-0.5	6.6	0.8
0.6-1	10.1	1.0
1.1-2	17	2.0
2.1-3	23.9	4.6
3.1-4	26.9	6.7

PSA modifikasyonlarından bahsedecek olursak ise bunlar: Serbest/Total PSA, PSA velositesi, PSA dansitesi ve PSA moleküler formlarıdır. Çok merkezli prospektif bir çalışmada serbest/total PSA < 0.10 olanlarda %56 oranda PCa görülürken, Serbest/Total PSA > 0,25 olanlarda %8 oranında PCa saptanmıştır. 14 çalışma inceleyen bir sistematik derleme PSA 4-10 ng/ml aralığında (gri zon) bu oranlamamın %70 duyarlılığa sahip olduğu bulunmuştur. PSA velositesi (ng/ml/yıl) ise bu değerlerin yıllık artış miktarını ifade etmektedir (26). Gri zonda yıllık 0.75 ng/ml artışın PCa öngörüsünde katkısı olabileceğinden bahsedilmiş olmakla birlikte tek başına PSA’dan üstün değildir (45-47). Yine gri zonda faydalanılan, PSA değerinin prostat volümüne bölünmesiyle bulunan PSA dansitesi < 0,15 ng/ml/cc eşik değer alındığında malignite öngörüsünde bize katkı sağlayabilmektedir (41). Ek serum testleri PHI (Prostate Health Index) ve 4K skor testidir. Ek idrar testleri ise PCA3 antijeni, Select MDX,

Michigan Prostate Score (MiPS), ExoDX olarak bilinmektedir. Ancak bu testlerin kullanımları kılavuzlarda zayıf öneri düzeyinde kalmıştır (26).

2.5.1.3. TRUSG eşliğinde sistematik biyopsi

İlk olarak 1930 yılında transperineal daha sonra 1937 yılında parmak kılavuzluğunda transrektal olarak yapılan prostat biyopsileri, 1989 yılında Hodge ve ark. tarafından TRUSG rehberliğinde yapılan biyopsilerin etkinliği gösterilene kadar yaygın olarak kullanılmıştır (48). Prostat bezinin değerlendirilmesindeki en yaygın görüntüleme TRUSG olarak bilinmektedir. Biyopsi alınması için transrektal yaklaşım standart olmakla birlikte rektal ampütasyon gibi bazı durumlarda perineal yaklaşım kullanılabilir. Biyopsiden önce periprostatik blokaj ile lokal analjezinin sağlanması ve öncelikle kinolon grubu olmak üzere profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Biyopsi işlemi, PSA yüksekliği ve şüpheli PRM bulgusu varlığında uygulanmaktadır. Yaşam beklentisi, ek hastalık varlığı ve sonucunda uygulanması gerekebilecek tedaviler göz önünde bulundurularak biyopsi kararı verilmelidir. İlk tespit edilen PSA yüksekliğinde biyopsi uygulaması yerine birkaç hafta beklenerek ejakülasyon, üretral girişimler ve enfeksiyon dışlanarak tekrar bakılan PSA değeriyle biyopsi kararı vermek daha uygun olacaktır (41).

1980'li yıllarda klasik sekstant biyopsi (6 kadran) prostat örneklemesinde yetersiz kaldığından dolayı prostat volümü yaklaşık 30 cc ise en az 8 kor biyopsi alınması önerilmektedir. Prostat boyutu daha da büyükse 10-12 kadran biyopsi alınmalıdır. Standart olarak 12 kordan fazla alınan biyopsi daha anlamlı değildir. Ancak muayene bulgusunda saptanan ya da TRUSG ile şüphelenilen alanlardan da ek biyopsiler alınması gerekebilir (26).

Uygulanan başlangıç biyopsisinde malignite oranı yaklaşık değeri %22 iken tekrarlanan 3 ardışık biyopsideki değerler sırasıyla %10, %5, %4 olarak hesaplanmıştır (49). 3. ve 4. Biyopsilerde daha düşük volümlü ve dereceli karsinom saptandığından sadece kanser şüphesi yüksek olan olgularda bu işlem uygulanmalıdır (50). Artan veya sürekli yüksek kalan PSA değerleri, multifokal HGPN (Yüksek Gradeli Prostatik İntraepitelyal Neoplazm) ve ASAP (Atipik Küçük Asiner Proliferasyon) durumlarında tekrar biyopsi yapılmalıdır. Rebiyopsiye rağmen negatif sonuçlanan biyopsinin

ardından hastaya saturasyon biyopsisi uygulanması gündeme getirilebilir (41). En az 20 kadrandan alınacak saturasyon biyopsisiyle ek olarak %38 PCa yakalama ihtimali mevcuttur (26).

2.5.1.4. Doğrudan MRG kılavuzluğunda biyopsi (in-bore)

Bu teknikte lezyonların Mp-MRG’de tanımlanmasının ardından MR gantrisinde doğrudan MR kılavuzluğunda numune alınmaktadır. Hasta pron pozisyonda yerleştirilir ve ilgili MR sekansları hedeflenen lezyonları tanımlamak için kullanılır. Ardından biyopsi iğnesi ile transrektal veya transperineal yolla hedeflenen lezyonlardan numune alınır. En belirgin avantajı lezyondan kesin olarak doku alınmasına imkan tanınmasıdır. Dezavantajları ise pozisyona bağlı rahatsızlık hissi, uzun işlem süresi (çalışmalardaki ortalama yaklaşık 19 dakika) ve MR için uygun ekipman gereksinimidir. Ayrıca bu tekniğe sistematik biyopsinin eklenmesi de mümkün olmamaktadır (51). Dolayısıyla bazı kliniklerdeki popülaritesine rağmen günlük pratiğe yerleştirilmesi oldukça güç bir teknik olarak bahsedilebilir.

2.5.1.5. MRG-TRUSG füzyon biyopsi

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme, prostat bezindeki tümörün yeri ve boyutu ile ilgili bilgiler vermektedir. Transrektal ultrasonografi ise biyopsi işlemine kılavuzluk etmektedir. Füzyon teknolojisinin amacı iki görüntünün yazılım kaydını kullanarak bunları kombine etmektir. Bu yaklaşım TRUSG operatörünün daha önce Mp-MRG’den elde edilen bilgileri kullanarak hedefe yönelik biyopsi yapabilmesine olanak tanır. Bu yöntemin temel olarak sensör ve organ tabanlı navigasyon olmak üzere iki formu mevcuttur. Sensör tabanlı navigasyonda USG probu, GPS benzeri gerçek zamanlı koordinatlar kullanılarak Mp-MRG ile bağdaştırılır. Harekete duyarlı olması dezavantajıdır. Sıradan bir USG cihazına eklenti olarak yazılım ve donanım yükleyebilen sensör tabanlı navigasyon cihazları mevcuttur. Organ tabanlı navigasyonda 3 boyutlu prostat bezinin şekli TRUSG’tan belirlenmiş olup, sonrasında MR görüntüsü füzyon için baz alınmıştır. Diğer yöntemle kıyasla harekete az duyarlı

olması avantajı iken hedeflerin gerçek zamanlı değil retrospektif olarak gösterilmesi ise dezavantajıdır (51).

2.5.1.6. Kognitif MRG füzyon (görsel tahmin tabanlı) biyopsi

Bu prosedürde herhangi bir ek cihaz ya da programa ihtiyaç duyulmamaktadır. İşlem öncesinde çekilen Mp-MRG ile tanımlanan lezyon yerinden biyopsi uygulayan hekim tarafından numune alınmaya çalışılır. Burada tahmini bir lokalizasyon örneklendiği için gerçekten gerekli alandan doku alındığını anlayabilmek güçtür. Uygulayıcı bağımlı bir tekniktir. Günlük pratikteki erişilebilirliği yöntemi cazip hale getirmektedir. Sonuç olarak son üç başlıkta bahsedilen MR bağımlı yöntemler tümörün ve ayrıca klinik olarak anlamlı kanserin (KOAK) saptanma ihtimalini çoğaltabilmektedir. (KOAK: Gleason ≥ 7 , maksimal kor uzunluğu ≥ 5 mm, volüm $\geq 0,5$ cc, ekstraprostatik yayılım)

2.5.1.7. Template prostate mapping biyopsi

Litotomi pozisyonundaki hastaya çoğunlukla transperineal yoldan ancak TRUSG rehberliğinde uygulanır. Brakiterapide de kullanılan bir şablon yardımıyla her alınan kadran arasında 5 mm mesafe olacak şekilde tüm prostat bezine uygulanan biyopsi tekniğidir. Özellikle transrektal yoldan örneklenmesi zor olan anterior zon için kullanılması gerekebilir ve en az 20 kadran doku alınmalıdır (52, 53). Alınan doku sayısının çokluğundan dolayı yan etkilerin (hematospermi, hematüri, rektal kanama, prostatit, ateş, epididimit, üriner retansiyon) sıklığında artış görülebilir (54).

2.5.2. Etyoloji ve risk faktörleri

Prostat kanseri %70 oranda periferel zondan kaynaklandığından bulgu vermesi için belli boyuta ulaşması gereklidir ve bulgular bu nedenle lokal ileri ya da metastatik evrede görülmektedir. Vakaların yaklaşık %15'lik kısmı transizyonel zondan gelişmekte olup AÜSS'ye yol açarak TUR-P sonrasında tanı alabilmektedir (55).

Etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler rol oynar. Birinci derece akrabaların birinde hastalık bulunması riski 2 kat arttırırken, kişi sayısı iki veya daha fazlaysa risk 5-11 kat artar (1). Obezite, yüksek yağ miktarı, rafine edilmiş tahıl ürünleri, işlenmiş et, kırmızı et, süt ürünleri, B vitamini, kalsiyum ve proteinden zengin beslenmenin artmış PCa riski ile ilişkilendirildiği pek çok çalışma mevcuttur. Ancak bu tip etkiler olmadığını gösteren karşıt görüşlü yayınlar olduğu da gözlenmiştir. Sigara ise hem PCa riskini, hem de bununla ilişkili mortaliteyi arttırmaktadır. Bazı çalışmalar egzersiz, sağlıklı bitkisel yağ, sebze, domates (likopen), kahve, yeşil çay tüketiminin PCa riski ve progresyonunu azaltabileceğinden bahsetmiştir (56-58).

İnsidansı, değişik coğrafi bölgelerde büyük değişim göstermektedir. Avustralya/ Yeni Zelanda ve Kuzey Avrupa'dan en fazla insidans oranları (100.000'de 111 ve 97) bildirilmekle beraber Doğu ve Güney Asya ülkelerinden (100.000'de 4.5-10.5) en düşük oranlar bildirilmektedir. Ülkemizde ise 2008-2009 yılları arası insidans 100.000'de 35 bulunmuştur (4).

2.5.3. Evreleme

Güncel kılavuz bilgileri doğrultusunda düşük risk grubundaki hastalarda evreleme endikasyonu bulunmamaktadır. Orta risk grubunda ise yalnızca ISUP Grade Grup 3 varlığında abdominopelvik BT+kemik sintigrafisi ya da PET/BT ile metastaz taraması ve lokal evreleme için Mp-MRG önerilmektedir. Yüksek riskli lokalize ya da yüksek riskli lokal ileri hastalarda yine ISUP grade 3 grubuna önerilen tetkikler önerilmektedir (26).

PCa evrelemesi açısından önemli olan TNM ve D'Amico sınıflamalarından Tablo 3 ve 4'te bahsedildi.

Tablo 3: AJCC prostat kanserinde klinik ve patolojik TNM sınıflandırması

PRİMER TÜMÖR (T EVRESİ) KLİNİK
TX Primer tümör değerlendirilemez
T0 Primer tümöre ait kanıt yok
T1 Klinik olarak saptanamayan, görüntülemeyen veya palpe edilemeyen tümör
T1a Rezeke edilen dokunun \leq %5 insidental olarak histolojik tumor saptanması
T1b Rezeke edilen dokunun $>$ %5 insidental olarak histolojik tumor saptanması
T1c İğne biyopsisinde tümör saptanması ¹
T2 Prostata sınırlı tümör
T2a Bir lobun yarısını veya daha azını kapsayan tümör
T2b Yalnız bir lobun yarısından fazlasını kapsayan tümör
T2c Her iki lobu kapsayan tümör
T3 Prostat kapsülünü aşmış tümör ²
T3a Tek veya çift taraflı ekstrakapsüler yayılım
T3b Tümör seminal vezikülü(leri) tutmuş
T4 Tümör fikse veya seminal vezikül dışındaki komşu yapılara (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar, pelvik duvar) yayılmış
PRİMER TÜMÖR (T EVRESİ) PATOLOJİK ³
pT2 Organa sınırlı
pT2a Tek taraflı, bir tarafın yarısını veya daha azını kapsayan tümör
pT2b Tek taraflı, bir tarafın yarısından fazlasını kapsayan tümör
pT2c Bilateral tutulum
pT3 Ekstraprostatik yayılım
pT3a Ekstraprostatik yayılım ya da mesane boynu mikroskopik tutulumu ⁴
pT3b Seminal vezikül tutulumu
pT4 Mesane ve rektumun tutulumu
BÖLGESEL LENF NODLARI (N EVRESİ) KLİNİK
NX Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 Bölgesel lenf nod(ları) metastazı var
BÖLGESEL LENF NODLARI (N EVRESİ) PATOLOJİK
pNX Bölgesel nodlar örneklenmedi
pN0 Pozitif bölgesel nod yok
pN1 Bölgesel nod(larda) metastaz var
UZAK METASTAZ (M EVRESİ)
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz mevcut
M1a Bölgesel olmayan lenf nod(ları)
M1b Kemik(ler)
M1c Diğer bölge(ler) ⁵

¹ Tümör tek veya her iki lobda, palpasyon veya görüntüleme ile saptanamamış sadece iğne biyopsisi ile saptanmışsa T1c olarak sınıflandırılır.

² Prostatik apeks invazyonu ve kapsül içersine (ötesine değil) invazyon T3 değil T2 olarak sınıflandırılır.

³ Patolojik T1 sınıflaması yoktur.

⁴ Cerrahi sınır pozitifliği R1 göstergesi (rezidüel mikroskopik hastalık) ile belirtilmelidir.

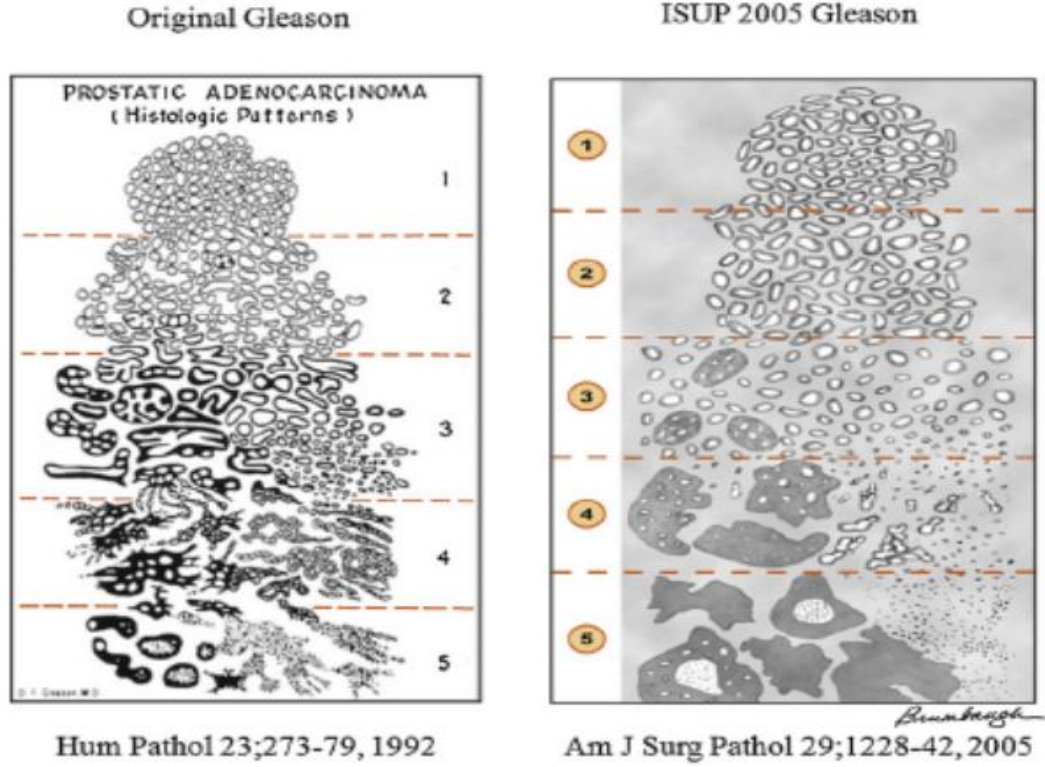
⁵ Birden fazla metastaz tarafı olduğunda, en ileri kategori olarak M1c kullanılmalıdır.

Tablo 4: Prostat Kanseri D'Amico Risk Sınıflandırması

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
tPSA<10 ng/ml ve Gleason Skor<7 ve cT1-2a	tPSA 10-20 ng/ml veya Gleason Skor:7 veya cT2b	tPSA>20 ng/ml veya Gleason Skor>7 veya cT2c	Tüm tPSA ve Gleason Skorları cT3-4 veya cN+
Lokalize Hastalık	Lokalize Hastalık	Lokalize Hastalık	Lokal İleri

2.5.4. Prostat Kanseri Patolojisi

Gleason skorumlama sistemi, Donald F. Gleason tarafından 1966 yılında tanımlanmıştır ve tümörün yapısal paternine dayanır. 2005 yılında International Society of Urological Pathology (ISUP) konferansında gözden geçirilmiş ve 2014 ISUP konferansında son zamandaki çalışmaların prognostik sonuçlarına dayanarak yeni bir skorumlama sistemi belirlenmiştir. (Şekil 1) Yeni skorumlama sisteminde, morfolojik tanımlamalarda bazı değişiklikler yapılmış ve Gleason skorları 1'den 5'e kadar gruplandırılarak skorlanmıştır (4). En sık görülen iki patern skor olarak verilmelidir. İki'den fazla yani tersiyer patern mevcutsa yüksek olanın skorunu vermek uygundur. Tek patern varsa skor ikiyle çarpılmalıdır (Gleason 3+3 gibi). Prostat biyopsilerinde Gleason toplam skor ≤ 5 olan skor verilmemelidir. RP materyalinde tersiyer patern skorunu vermek uygundur (26).

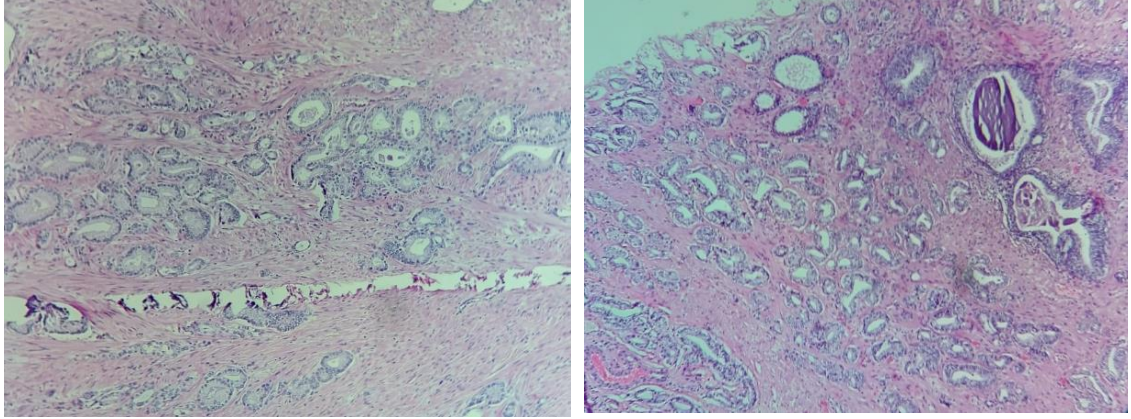


Şekil 1: Gleason skorlama sisteminin Donald F. Gleason tarafından hazırlanmış şematik çizimi ve sonrasındaki revize edilmiş versiyonu

Gleason patern 1: Tanımlanması oldukça güçtür. Biraraya gelerek nodül oluşturmuş ancak birbirinden eşit aralıklarla ayrılmış uniform oval-yuvarlak orta çaplı bezler izlenir. Bezler arası mesafe genellikle eşittir ve bir asinus çapından azdır. Hafif orta dereceli nükleer irileşme, nükleol belirginliği gösteren, soluk şeffaf sitoplazmalı hücreler mevcuttur. Kristaloid içerebilirler. Bu özellikler çok benzer bir lezyon olan adenozeisten ayırıcı tanısında önemlidir (59).

Gleason patern 2: Gleason patern 1'e çok benzer ancak asinusların şekil ve boyutları nispeten heterojendir. Asinuslar daha gevşek dağılıma ve infiltrasyon yapma eğilimindedir. Ancak yine asinuslar arası mesafe 1 asinus boyutunu aşmaz. Sitolojik özellik patern 1 ile benzerdir (60).

Gleason patern 3: En sık izlenen paternidir (Şekil 2). Nodül sınırları bozulmuş ve düzensizdir. Neoplastik bezler normal bezler arasında infiltrasyon gösterir. Asinuslar patern 1 ve 2'ye göre daha küçük boyutta, şekil farklılığı belirgin ve aralarındaki mesafe bir asinus boyutundan fazla olarak izlenir. Bezler daha kıvrımlı uzamış keskin sınırlı olabilir (60).



Şekil 2: Patoloji bölümümüzde değerlendirilen Gleason 3+3 skoruna sahip radikal prostatektomi materyalinden kesitler

Gleason patern 4: En önemli özellik, birleşmiş birbiriyle anastomozlaşan, sınırları belirsiz, lümenleri iyi seçilemeyen mikroasiner bezler izlenmesidir. Düzensiz sınırlı, kribriformite oluturan bez grupları mevcuttur (60).

Gleason patern 5: Bu paternde bez yapısı seçilemez, sadece neoplastik hücreler belirgindir. Tümör ya solid adalar, kordonlar oluşturur ya da stroma içinde tek tek infiltrasyon gösterir (60).

Tablo 5: Prostat kanseri ISUP 2014 sınıflaması

Gleason Skoru	ISUP Grade Grup Derecesi
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10 (4+5 veya 5+4 veya 5+5)	5

Nadir görülen diğer prostat karsinomları: Duktal tip, küçük hücreli, adenoskuamöz, skuamöz, adenoid kistik, bazal hücreli ASAP (Atipik küçük asiner proliferasyon): Prostat biyopsilerinin %4'ünde izlenen ancak tanı eşliğinin altında kalan lezyonlardır. Biyopsinin tekrar alınmasını gerektirir (60). Tekrarlanan numunelerde yaklaşık %31-40 oranında karsinom belirlenmektedir (26).

HGPIN (High grade prostatik intraepitelyal neoplazi): Bu bulgunun patoloji raporunda alınan korların 3 veya daha fazlasında gözlenmesi biyopsinin tekrarlanması endikasyonudur. Tekrarlanan biyopside yaklaşık %30 oranda malignite saptanması riski vardır (26).

2.5.5. Prostat kanseri lokalize hastalık tedavisi

2.5.5.1. Bekle gör (Watchful waiting)

Semptom güdümlü tedavi olarak da bilinir. Hastanın yakın izlenerek semptom geliştirmesi durumunda ya da asemptomatik ancak klinik olarak progrese olan hastalarda tedavinin başlatıldığı bir yöntemdir. Daha çok organa sınırlı hastalığa sahip, yaşam beklentisi 5-10 yıldan az olan ve progresyon semptomları gösterme ya da prostat kanserinden ölme ihtimali zayıf hastalara uygun görülmüştür. Prostat kanserinde progresyonun yavaş olması ve eşlik eden komorbid hastalıklara bağlı mortalite risklerinin de benzer olması bu tedavi seçeneğinin temel tercih nedenidir. Mümkün olan en uzun süre tedaviden uzak durmak ve gerektiğinde palyatif tedavi uygulamak esas hedeftir (61).

2.5.5.2. Aktif izlem (Active surveillance)

Bu tedavideki amaç kesin tedavi seçeneğinin kaybedilmemesi yanında tedavinin mümkün oldukça geciktirilmesidir. Zaman içindeki hastalık progresyonunun takip edildiği proaktif güncel bir yaklaşımdır (62).

Her iki beklemede kalınan tedavi seçeneği için de geçerli olan en büyük sorun biyopsi örneklerindeki prostat kanser riskinin normalde olduğundan daha düşük riskliymiş gibi (underclassification oranı yaklaşık %30-50) gösterilmesidir (63).

Aktif izlem uygulanabilecek hasta grubu: klinik evre T1-2a, tPSA<10 ng/ml, ISUP grade grup 1, 2 kordan az tutulum, korun %50'sinden az tutulum olması. Bu izlem esnasında biyopside gleason 4 ya da 5 saptanması, ikiden fazla kor tutulumu, bir korda %50'den fazla tümör varlığı küratif tedavi seçeneklerini gündeme getirmeyi

gerektirecektir. Bu hastalara 3-6 ayda bir PRM ve PSA testi, her 1-2 yılda bir prostat biyopsisi ve gereklilik halinde Mp-MRG önerilmelidir (4).

2.5.5.3. Radikal Prostatektomi

Bu seçenek PCa için uygulanan ilk tedavi yöntemidir ve 100 yıldan uzun süredir uygulama halindedir. Açık tekniklerdeki iyileştirmeler ve minimal invaziv yöntemlerin adaptasyonu sayesinde son 20 yılda ciddi bir evrim geçirmiştir. Özellikle robot yardımlı prosedürler, artmış görüntü kalitesi ve beceri sayesinde; kan kaybında azalma, sinir ve sfinkter koruyucu disseksiyona imkan sağlamıştır. Postoperatif dönemde genç hastalarda potens ve kontinansın 1 yıl sonunda sağlanabildiği ancak yaşlı hastalarda bu sürenin daha da uzadığı yaşlı hastalara anlatılmalıdır (61).

Bu ameliyat cerrahi teknik olarak perineal ya da retropubik yoldan uygulanabilmektedir. Retropubik yaklaşım cerrahi anatomiye hakimiyet, negatif cerrahi sınır sağlanması, pelvik lenf nodu disseksiyonu ve nörovasküler demet koruyucu cerrahi imkanı tanıması, rektal hasar ve fekal inkontinans oranlarının düşük olması nedeniyle daha fazla tercih edilmektedir. Açık (ARP), laparoskopik (LRP) ya da robotik (RaRP) yöntemlerle bu operasyonu gerçekleştirmek mümkündür. Laparoskopik yaklaşım bunlar içinde en zorudur. Klasik açık cerrahiye nazaran kanamanın, ağrının ve iyileşme süresinin daha az, görüşün daha iyi olduğu ileri sürülmektedir. Ancak hemostaz sütürleri ve klipsleri koymak daha zahmetli olduğundan nörovasküler demette termal hasar oluşturmadan bunu sağlamak daha zordur. LRP tecrübeli bir operatör tarafından yapıldığı zaman inkontinans ve anastomoz darlık oranları ARP ile benzerdir. RaRP ABD, Avrupa ve dünyanın diğer bölgelerinde hızla kullanımı artan bir yöntemdir. Gün geçtikçe yaygınlaşarak lokalize PCa tedavisinde altın standart olan ARP'nin yerini almaya aday hale gelmiştir. Özellikle sütür-vezikoüretal anastomoz esnasında teknik rahatlık ve üç boyutlu görüş imkanı RaRP'nin LRP'ye olan avantajlarından (4).

Radikal prostatektomi hangi teknikle yapılırsa yapılsın öncelikli hedef negatif cerrahi sınır sağlayarak prostat dokusunun çıkartılması yani onkolojik anlamda başarıdır. Ardından hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek mesane boyun kontraktürü, nörovasküler demet hasarı (inkontinans ve erektil disfonksiyon

gibi yan tesirlere yol açabilmekte) mümkün olduğunca kaçınılmak istenen durumlardır. Nihayetinde bahsedilen sonuçlar arasındaki farklılık, cerrahi yöntemden ziyade cerrahi tekniğe ve cerrahın deneyimine bağlıdır.

2.5.5.4. Radyoterapi

Lokalize hastalıkta RP, eksternal radyoterapi (RT) ve interstisyel brakiterapi (BRT) ile çok iyi lokal kontrol ve sağkalım elde edilebilmektedir. Cerrahi ve cerrahi dışı tedavileri karşılaştıran randomize bir çalışma mevcut değildir. Yeni cerrahi teknikleri varlığının yanı sıra yeni RT teknikleri ve farklı fraksiyonasyon çalışmaları ile hedef hacimlere daha yüksek dozlar uygulanabilmekte ve yan etki açısından daha iyi tedaviler uygulanabilmektedir. Lokalize hastalıkta tedavinin temel amacı uygun hastaya uygun tedavi seçimidir. Kılavuzlarda lokalize hastalıkta cerrahiye alternatif olarak RT'nin uygun bir tedavi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (4).

2.5.5.5. Diğer tedaviler

Brakiterapi: Çevre dokular mesane ve rektum korunmak kaydıyla direkt prostat içine, ya da çevre dokuya TRUSG eşliğinde çekirdek ve iğne konularak tümöre yüksek doz verilen tedavi şeklidir. cT1-2a, tPSA \leq 10, GS \leq 7, prostat volümü \leq 50 cc olan hastalara önerilebilmektedir (4).

Proton tedavisi: Radyasyon onkolojisinde yeni bir teknolojidir. Tümörde üstün doz birikimi sağlayabilmesi ve çevre dokulara minimal radyasyon geçişi nedeniyle doğal bir geometrik avantaj sağlamaktadır. Dezavantajı fraksiyonlarda değişiklik durumunda farklı yoğunluklarda dokuları tedavi ederken oluşan belirsizlikler ve doz düşüşüdür (4).

Primer hormonoterapi: Komorbiditesi nedeniyle küratif tedavi yapılamayan uygun hasta grubuna uygulanabilir (4).

Kriyoablasyon: Prostat dokusunun dondurulma yöntemiyle yok edilmesidir. Avantajları; minimal invaziv oluşu, tedavinin tekrarlanabilmesi, potensi korumanın mümkün oluşudur (4).

Radyofrekans ablasyon: Prostat dokusunu 38 derecenin üzerinde ısıtmanın dokuda selektif olmayan yıkıma, daha az ısıtmanın (hipertermi) ise kanser hücresinde selektif yıkıma yol açtığı düşünülmektedir (4).

Yüksek yoğunluk odaklı ultrason (HIFU): Akustik enerji, ultrasonik odaklanma ile birlikte prostat bezinde ısı oluşumu için kullanılabilir. Böylelikle fokal lezyonlar veya tüm bezin ablasyonu gerçekleşir. Tedavi genel anestezi ya da spinal anestezi eşliğinde 1-4 saat arasında gerçekleşir. Prostat hacminin 40 gram üzerinde olmaması gereklidir. Hastaların çoğuna bir süreliğine üretral kateter ya da suprapubik kateterizasyon gerekebilir (4).

Diğer tedavi grubunda bahsedilen seçeneklerde brakiterapi dışındakiler tam anlamıyla etkinliği ispatlanmış ve kılavuzlara girmemiş olduğundan şu aşamada deneysel tedaviler olarak değerlendirilmelidir.

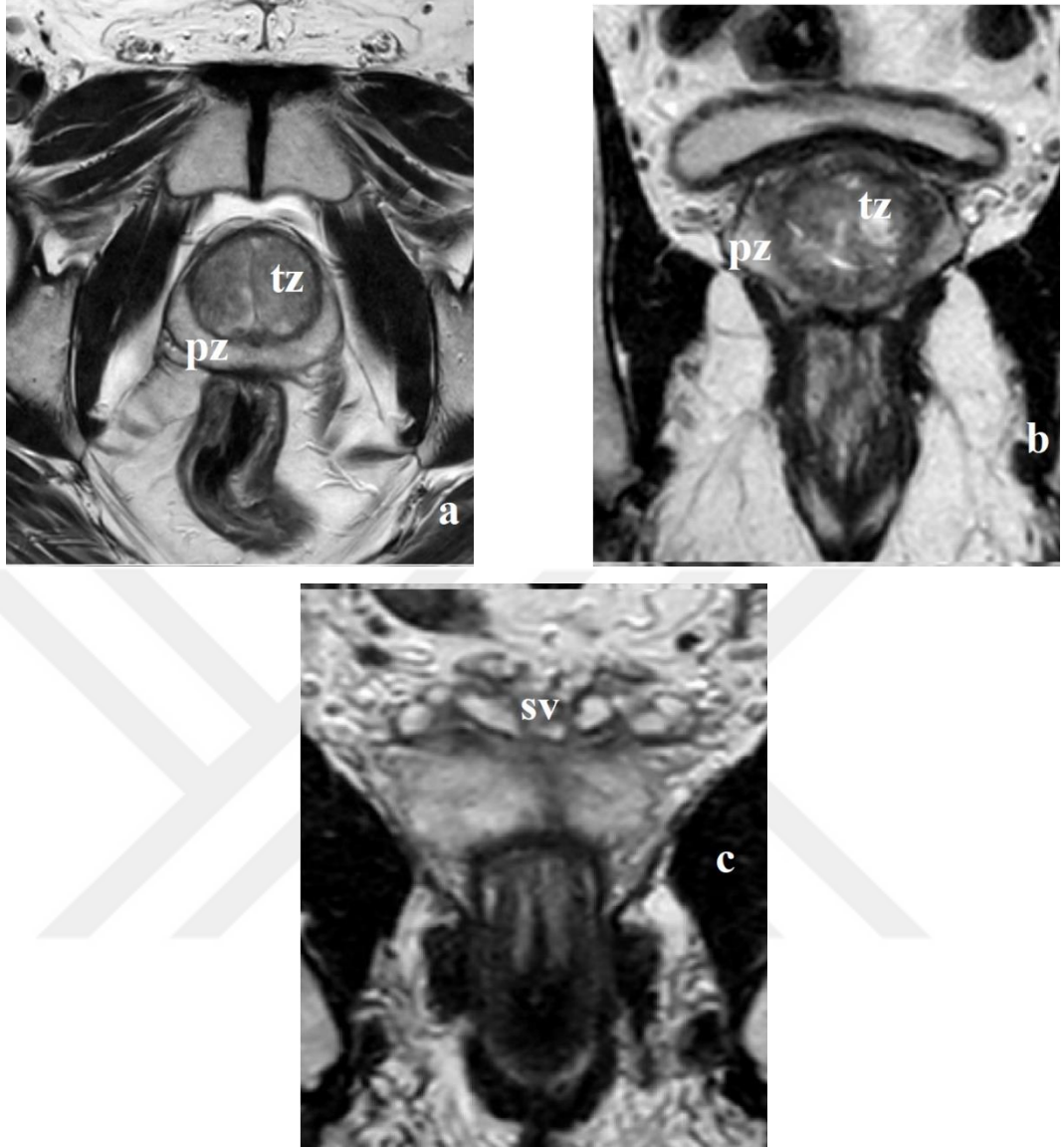
2.6. Prostatın Multiparametrik MR ile Görüntülenmesi

Manyetik rezonans görüntüleme yüksek yumuşak doku çözünürlüğü nedeniyle 1980'den bu yana PCa görüntülemesinde kullanılmaktadır. 1,5 veya 3 Tesla (T) cihazlar eşliğinde yapılabilmektedir. 3-T MR cihazları daha yüksek sinyal gücü ve daha hızlı görüntüleme teknikleri sayesinde 1,5-T'ye göre daha iyi görüntü kalitesine sahiptir (64). Ancak ulaşılabilirlik ve maliyet nedeniyle 1,5-T MR kullanımı daha yaygın olarak görülebilmektedir.

Anatomik sekanslar (T1A ve T2A) ve fonksiyonel sekanslar (yüksek b değerli difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve yüksek temporal rezolüsyonlu dinamik kontrastlı MR) birlikte değerlendirilerek bir sonuca ulaşılmaya çalışılır (65). T1A sekanslar biyopsi ardından gelişen kanama odaklarını hiperintens, T2A kesitler hafif hipointens olarak gösterir. Biyopsi sonrası özellikle periferel zonda hemoraji sıklıkla gelişir ve bu durum tümörle karışarak yalancı pozitiflik meydana gelebilir. Bu nedenle biyopsi işleminden 6 hafta sonrasına görüntüleme planlanması gerekmektedir. Bu sekans tüm pelvisi kapsayacak şekilde yapıldıysa bölgesel lenf nodları ve kemik metastazları hakkında da fikir verecektir (66).

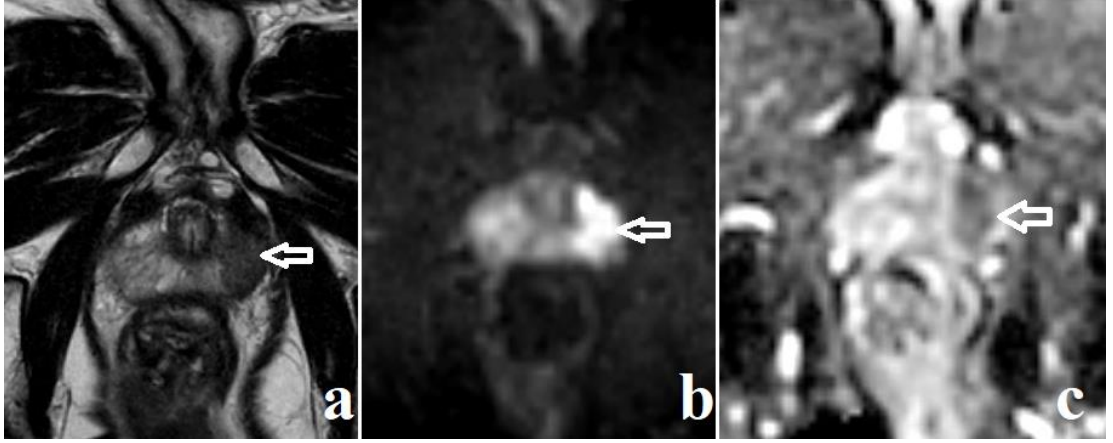
T2 ağırlıklı sekanslar her üç ortogonal düzlemde 3 mm kalınlıkta olmalıdır. Zonal anatomi, prostatı ve prostatın çevresindeki dokuları detaylıca göstererek transizyonel zon tümörlerini, ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül tutulumunu değerlendirmek için kullanılabilir (66). Normal yapıda periferal zon T2A serilerde homojen yüksek sinyal intensitesine sahipken, transizyonel zon iyi sınırlı ara sinyal intensitesinde hiperplastik nodüllerden oluşur (55, 67). Buna karşılık santral zon prostatın bazisinde bilateral şekilde verumontanuma dek uzanan, ejakulatuar duktusları saran, T2A hipointens yapılarıdır ve DAG'ta (difüzyon ağırlıklı görüntüleme) da hipointens görünüme sahiptirler (Şekil 3A, 3B). Bu özellik nedeniyle PCa açısından Mp-MRG'de yalancı pozitifliğin önemli sebeplerindendir (55).

Aksiyal (A) ve koronal (B ve C) T2A kesitlerde periferal zon (PZ) homojen hiperintens, transizyonel zon (TZ) heterojen intensitede ve santral zon ise prostat bazisinde orta hattın her iki yarısında simetrik hipointens yapılar olarak izlenmektedir. Prostat kapsülü bezin posterior ve posterolateralinde ince siyah halka şeklinde periferal zonu sarar. Nörovasküler yolaklar PZ'nin posterolateralinde yerleşim gösterirler. Seminal veziküller (SV) ince septasyonlarla bölünmüş hiperintens tübüler yapılar şeklinde bezin bazal komşuluğunda izlenirler ve ejakulatuar duktuslar aracılığıyla verumontanuma dek uzanırlar. Santral lob tümörlerinin heterojen intensiteye sahip hipertrofik nodüllerden ayrılması zordur. (Şekil 3A-3B heterojen intensitedeki transizyonel zon TZ işaretiyle gösterilmekte) Santral lobdan gelişen tümörlerin tespitinde kullanılan ana sekans T2A'dır (64).



Şekil 3: Prostat zonal anatomisinin Mp-MRG imajı

Prostat kanserinin %70'i periferel zondan, %25'i transizyonel zondan gelişir. Periferel zondan gelişen PCa T2A görüntülerde genelde hipointens izlenir ancak bu sensitif değildir (Şekil 4A okla işaretli). Bir kısım malign oluşumlar izointens olabilir (64).



Şekil 4: Prostat bezindeki tümörün Mp-MRG imajı

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), doku su moleküllerinin difüzyon hareketlerinin (Brownian hareketler) kontrast madde gerekmeksizin mikroskopik düzeyde ölçülmesi esasına dayanan bir yöntemdir (67). Hücre yoğunluğunun fazla olduğu tümörler ekstrasellüler mesafede daralmaya ve su difüzyonunda kısıtlanmaya yol açar. Kısıtlanmış difüzyon DAG'ta hiperintens görüntüye karşılık gelir (68). Görünen difüzyon katsayısı (ADC) ise difüzyonun sayısal göstergesidir ve hücre yoğunluğu ile ters orantılıdır. DAG'ta hiperintens tümöral lezyonlar (Şekil 4B), ADC haritalarında hipointens izlenir (Şekil 4C). ADC hesaplanabilmesi için DAG incelemenin biri düşük (b-değeri 0), diğeri yüksek (b-değeri 800-2000) en az iki farklı b değeri kullanılarak yapılması gereklidir. DAG, periferik zon tümörlerinin saptanmasında santral lob tümörlerine göre daha etkilidir. Biyopsi sonrası oluşan kanama, ADC düşüşüne sebep olur ve tümör tespitinde ADC kullanımını sekteye uğratar. Ancak tümör odaklarının biyopsi sonrası normal prostat dokusunun aksine kanama alanı içermemesi tespitini kolaylaştırır (Şekil 4A). Prostat kanserinde Gleason skoru ile ADC değerleri arasında ters korelasyon mevcut olup tümör saldırganlığı hakkında bilgi verir (64).

Normal prostat dokusunun sinyalini baskılamak, yüksek b değerleri ve T2 etkisini en aza indirmek için de ADC haritaları kullanılması gerekmektedir. ADC $>1000 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ise daha çok inflamasyon veya hiperplazi düşünülürken, ADC $<600 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ise bu durum bize malign lezyon düşündürülebilir (69).

PI-RADS v2.1 dokümanına göre b değeri en az 1400 sn/mm² olmalıdır. Optimum b değeri kullanılan cihazın manyetik alan gücüne ve yazılımına göre farklılıklar gösterebilir. Her merkez kullandığı cihaz için kendi optimum b değerini belirlemeli ve 1400-2000 sn/mm² aralığında mümkün olan en yüksek b değerini seçmelidir. Çünkü b değeri yükseldikçe prostatit gibi benign lezyonlar daha da baskılanırken, malign odaklar parlamaya devam ederler. Ancak, yüksek b değerli DAG'nin en önemli dezavantajı düşük sinyal ve yüksek gürültüdür. 1,5 T cihazlarda bu sorunu aşmak için artan süre pahasına veri toplama sayısı (number of excitation, NEX) yüksek tutularak sinyal/gürültü oranı iyileştirilebilir. Bizim merkezimizde kullanılan 1,5 T cihaz ile DAG için belirlediğimiz optimum b değeri 1400 sn/mm² olup, NEX 4'tür. DAG periferel zon lezyonlarını değerlendirmede dominant sekans konumunda olduğundan, görüntülerin artefaktlı veya çok gürültülü olduğu durumlarda artefakt nedeni çözümlenip sekans mutlaka tekrarlanmalıdır (66).

Dinamik kontrastlı MRG, prostat kanlanması ve neoanjiogenez hakkında fikir verir. PCa'da tümör lokalizasyonunu belirlemeye ve lokal evreleme yapmaya önemli katkı sağlar. PCa, benign dokuya nazaran hızlı kontrast tutar, yüksek pikte kontrastlanma gösterip hızlı kontrast kaybeder yani washout yapar (69). Gadolinyum bazlı kontrast maddenin intravenöz enjeksiyonu öncesinde, sırasında ve sonrasında hızlı T1A gradyent eko sekanslar alınır. Yağ baskılama ve çıkarma önerilir. Görsel değerlendirme erken boyanmayı tanımak için çoğunlukla yeterlidir. Ayrıca basit renkli parametrik haritalar ve sinyal intensitesi - zaman eğrileri bu konuda yardımcı olabilir. Kullanılan 1,5 T cihazın bu hızlı sekansı alabilecek yazılım ve donanıma sahip olması önemlidir (66). Çünkü lezyonun erken boyanmasını yakalayabilmek için temporal çözünürlüğün en çok 10 sn olacak şekilde ayarlanması gereklidir (68).

Lenf nodu metastazı değerlendirmede MR güvenilir değildir çünkü metastatik lenf nodlarının %70'i 8 mm'den küçüktür.(69)

2.7. Prostate Imaging Reporting and Data System, version 2.1 (PI-RADS v2.1)

Mp-MRG'nin değerlendirilmesi güçtür ve zahmetli bir öğrenme eğrisi gerektirir (70). Ayrıca değerlendirmeler raporu yazan gözlemciler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Bunu standardize etmek için 2012 yılında Avrupa Üroradyoloji

Derneği (ESUR) tarafından PI-RADS v1 yayınlanmıştır. Metaanaliz sonucunda duyarlılığı %78, özgüllüğü %79 olarak bulunmuştur (71). Ancak skorlamanın kısıtlılıkları nedeniyle bu kez Amerikan Radyoloji Derneği'nin (ACR) de dahil olduğu ikinci versiyonu 2015 yılında güncellenmiştir. 2019 yılında yayınlanan ve en güncel form olan PI-RADS v2.1 ile protokollerin standardizasyonu için gereken teknik şartlar ve dikkat edilecek klinik durumlar ortaya konulmuştur (68).

Bu skorlama sisteminde amaç Mp-MRG ile klinik olarak anlamlı kanser (KOAK) (Gleason skoru ≥ 7 ve/veya hacmi ≥ 0.5 ml ve/veya EPE olan olgular) kavramını yakalamak için kullanılacak kriterleri belirlemek ve standardize etmektir. Bunun için 5'li skorlama sistemi kullanılmaktadır. Skor arttıkça klinik olarak önemli prostat kanseri çıkma ihtimali de artmaktadır (64).

Tablo 6: PI-RADS v2.1 sınıflaması

PI-RADS 1	Klinik olarak önemli kanser çıkma olasılığı çok düşük
PI-RADS 2	Klinik olarak önemli kanser çıkma olasılığı düşük
PI-RADS 3	Klinik olarak önemli kanser çıkma olasılığı orta
PI-RADS 4	Klinik olarak önemli kanser çıkma olasılığı yüksek
PI-RADS 5	Klinik olarak önemli kanser çıkma olasılığı çok yüksek

PI-RADS skoru oluşturulurken PSA, PRM bulguları ve klinik hikaye bulguları gözlemlenmeden sadece Mp-MRG bulguları kullanılmalıdır. PI-RADS kime biyopsi yapılması gerektiği ile ilgili öneriler içermemektedir. Ancak güncel kılavuz bilgileri doğrultusunda PI-RADS 3,4 ve 5 (Mp-MRG pozitif hasta) için biyopsi yapılması önerilirken PI-RADS 1 ve 2'ye (Mp-MRG negatif hasta) biyopsinin gerekli olup olmadığına diğer bulgular eşliğinde hasta ile ortak bir karar vermek daha uygundur. Günümüzde tüm biyopsi işlemlerinde önce Mp-MRG uygulanması önerilmektedir. Biyopsi öyküsü olmayan kişide MR pozitifse hedefe yönelik+sistemik biyopsi yapılabilirken, MR negatifse ve PCa şüphesi düşükse hasta ile ortak bir karar olması şartıyla biyopsi yapılmaz. Öncesinde biyopsi öyküsü olmayan kişide ise MR pozitifse yalnızca hedefe yönelik biyopsi önerilirken, MR negatifse ancak PCa şüphesi yüksekse hasta ile görüşülerek yine de biyopsi uygulanabilir (26).

PI-RADS v2.1, daha fazla netlik elde etmek için daha önceki puanlama kriterlerini değiştirerek yorumu basitleştirir. Dinamik çekimlerde erken fokal arteriyel kontrastlanma var ya da yok şeklinde ikili değerlendirme yapılmıştır. Kinetik eğriler, farmakokinetik analiz ve kontrast arınma için herhangi bir değerlendirme dahil edilmemiştir. PI-RADS v2 ve v2.1'de PI-RADS v1'den farklı olarak spektroskopi skorlaması bulunmamaktadır. Ayrıca zonal anatomiye dayalı bir sektör haritası oluşturulmuş; prostat için 38 adet, seminal veziküller için 2 adet, membranöz üretra için bir adet sektör kullanılmıştır. PI-RADS v2 ve PI-RADS v2.1'e göre PZ için dominant sekans DAG, TZ için ise T2A'dır (68, 72).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2,5 ng/ml üzeri tPSA değeri ve/veya kuşkulu parmakla rektal muayene (PRM) bulguları nedeniyle prostat biyopsisi yapılan ve aynı zamanda Mp-MRG uygulanan 138 hasta dahil edildi. Etik kurul onayı ardından Nisan 2018'den başlanarak Nisan 2021 tarihine dek hasta verileri retrospektif olarak tarandı. Biyopsi sonrası ilk 6 hafta içinde Mp-MRG çekilen hastalar dışlandı. Enfeksiyon bulgusu, kolonoskopi, üretral girişim, sonda takılması ve üriner retansiyon öyküsüne bağlı olan PSA yüksekliklerine biyopsi uygulanmadığından bu hastalar da çalışma dışında bırakıldı. MR görüntüleri 1,5 Tesla Philips MR sistemi ile çekildi. Biyopsi öncesinde eğer görüntüleme mevcut ise tariflenen lokalizasyona sistematik biyopsiye ek olarak kognitif biyopsi (tanımlanan kadrandan 4-5 adet daha fazla doku alacak şekilde) de yapıldı. Diğer hastalara sistematik olarak TRUSG eşliğinde biyopsi uygulandı.

Prostat biyopsisi sonucuyla, merkezimizin radyoloji kliniğinde çekilen ve raporlanan Mp-MRG görüntülerine ait PI-RADS v2.1 skorları ve lezyon yerleri karşılaştırıldı. Görüntüler deneyimli bir öğretim üyesi tarafından değerlendirildi. PI-RADS v2.1 skoru 1,2 ve 3 şeklinde değerlendirilen hastalar radyolojik olarak benign; 4 ve 5 şeklinde değerlendirilenler ise malign olarak kabul edildi.

Çalışmamızın sonunda hastaların yaşları, serbest PSA, total PSA değerleri ve bu değerlerin oranları, prostat volümleri, Charlson komorbidite skorları, PSA dansiteleri, biyopsi patolojileri ile Mp-MRG sonuçları mukayese edildi. Malignite saptanan hastalarda yapılan görüntülemedeki lezyon ile biyopsi alınan kadranın ve tarafın uyumluluğu incelendi.

Çalışmanın gücü G-Power v3.1.9.4 programı kullanılarak hesaplandığında, p değeri 0,05 altında istatistiksel anlamlılık kabul edildiğinde 138 hasta ile yüzde 95 olarak bulundu. Verilerin analizinde PASW Statistics for Windows, v18.0. Chicago: SPSS Inc. programı kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde, parametrik numerik veriler ortalama ve standart sapma, nonparametrik numerik veriler ise median ve minimum-maksimum (min-max) değerler kullanılarak belirtildi. Normal dağılıma uygunluğu belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi, Skewness-Kurtosis ile varyasyon katsayıları ve diğer grafikleme yöntemleri kullanıldı.

Biyopsi patolojisi benign ve malign çıkan olgular arasındaki yaş, sPSA, tPSA s/t PSA oranları, PSA dansiteleri, prostat volümleri ve PI-RADS v2.1 skorları arasında anlamlı fark olup olmadığı incelendi. Dağılım normal olduğunda iki gruptaki sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında bağımsız örneklem t-testi ya da nonparametrik karşılığı olan Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Bahsedilen her bir bağımsız değişkenin malignite mevcudiyetiyle nedensel ilişkisinin ve istatistiksel anlamlılığının incelenmesinde rölatif risk hesaplama olanağı da sağlayan iki durumlu lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Bu çalışmada biyopsi patolojileri ile PI-RADS v2.1 skorları arasındaki korelasyon ise Spearman analizi ile araştırıldı. Spearman's *rho* değerinin 0-0,2 arasında oluşu önemsiz uyumu, 0,21-0,40 arasında oluşu orta derecede uyumu, 0,41-0,60 arasında oluşu ekseriyetle uyumu, 0,61-0,80 arasında oluşu önemli derecede uyumu, 0,81-1 arasında oluşu ise oldukça önemli derecede uyumu göstermektedir.

İncelenen değişkenlerin malignite tanısını koymadaki başarılarını değerlendirmek ve kesim noktalarını belirlemek için ROC analizinden yararlanıldı. Eğri altı alan (AUC), duyarlılık, seçicilik, pozitif tahmin değeri (PTD), negatif tahmin değeri (NTD) hesaplandı.

4.BULGULAR

Çalışmamıza toplamda 138 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $64,32 \pm 8,04$ olarak bulundu. En genç hastanın yaşı 45 iken en yaşlı hasta 89 yaşındaydı. Charlson skorları ortanca değeri 3 (0-10) idi. Tüm laboratuvar ve görüntüleme bulguları Tablo 7’de verildi.

Tablo 7: Tüm hastaların fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme verileri

Rektal muayene bulgusu	Hasta sayısı (%)
Özellik yok	111 (%80)
Sertlik/nodül mevcut	27 (%20)
Laboratuvar değerleri	Median değerler (min-max)
Total PSA (ng/ml)	8,46 (2,53-43,50)
Serbest PSA (ng/ml)	1,51 (0,22-20,82)
Serbest/Total PSA oranı	0,18 (0,04-0,43)
Prostat hacmi(ml)	55 (15-314)
PSA dansitesi	0,13 (0,02-0,81)
Patolojik tanımlar	Hasta sayısı (%)
BPH	84 (%61)
ASAP-HGPIN	14 (%10)
Gleason 3+3 (ISUP 1)	29 (%21)
Gleason 3+4 (ISUP 2)	7 (%5)
Gleason 4+3 (ISUP 3)	1 (%1)
Gleason 4+4 (ISUP 4)	3 (%2)
PI-RADS v2.1 skoru	Hasta sayısı (%)
PI-RADS 2	65 (%47,1)
PI-RADS 3	30 (%21,7)
PI-RADS 4	27 (%19,6)
PI-RADS 5	16 (%11,6)

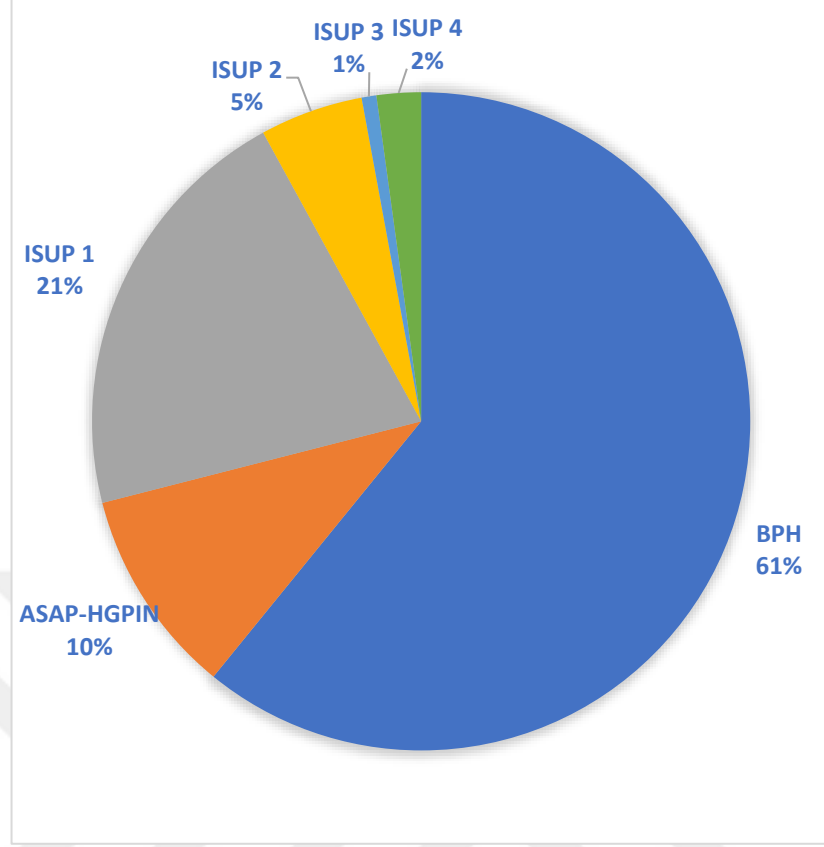
Malignite teşhisi olan hastalara bakıldığında ISUP GG(grade grup) 2 ve üzeri olan hasta sayısının 11 olduğu görüldü. PI-RADS v2.1 değerlendirmesi yapıldığında yalnız bir hasta PI-RADS 3 kategorisindeyken, diğer 10 kişinin ise patolojik PCa tanısı radyolojik olarak doğrulandı. Biyopsi patolojileri benign gelen grubun yaş ortalaması $63,38 \pm 7,46$ iken malign gelen grupta $66,63 \pm 8,98$ şeklinde bulundu (**p:0,048**). Hastaların patolojik anlamda benign ya da malign oluşu ile diğer laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiye Tablo 8’de değinildi.

Tablo 8: Patoloji sonuçlarına göre ayrılan grupların yaş, Total PSA, Serbest PSA, Serbest/Total PSA oranı, prostat hacmi ve PSA dansitesinin değerleri

	Benign grup (n:98)	Malign grup (n:40)	P değerleri
Yaş Ort \pm SS	$63,38 \pm 7,46$	$66,63 \pm 8,98$	0,031
Total PSA (ng/ml) Med (min-max)	8,36 (2,53-43,50)	8,66 (2,58-40)	0,734
Serbest PSA (ng/ml) Med (min-max)	1,53 (0,32-8,62)	1,33 (0,22-20,82)	0,344
Serbest/Total PSA Ort \pm SS	$0,19 \pm 0,08$	$0,17 \pm 0,08$	0,228
Prostat hacmi (ml) Med (min-max)	57 (15-314)	42,5 (15-123)	0,006
PSA dansitesi Med (min-max)	0,12 (0,02-0,69)	0,17 (0,05-0,81)	0,001

N: Hasta sayısı Ort: Aritmetik ortalama Med: Median SS: Standart sapma

Gri zonda (tPSA 4-10) değerlendirilen 70 hastanın 50 kişilik kısmını oluşturan benign grupta Serbest/Total PSA oranı $0,20 \pm 0,08$ iken, 20 kişilik malign gruptaki Serbest/Total PSA oranı $0,17 \pm 0,07$ olarak hesaplandı (p:0,154). PRM’de bulgu saptanmayan 111 hastanın 27’sinde (%24) PCa saptanırken, tuşede şüpheli nodül ya da sertlik palpe edilen 27 hastanın 13’ünde (%48) PCa saptandı (**p:0,014**).



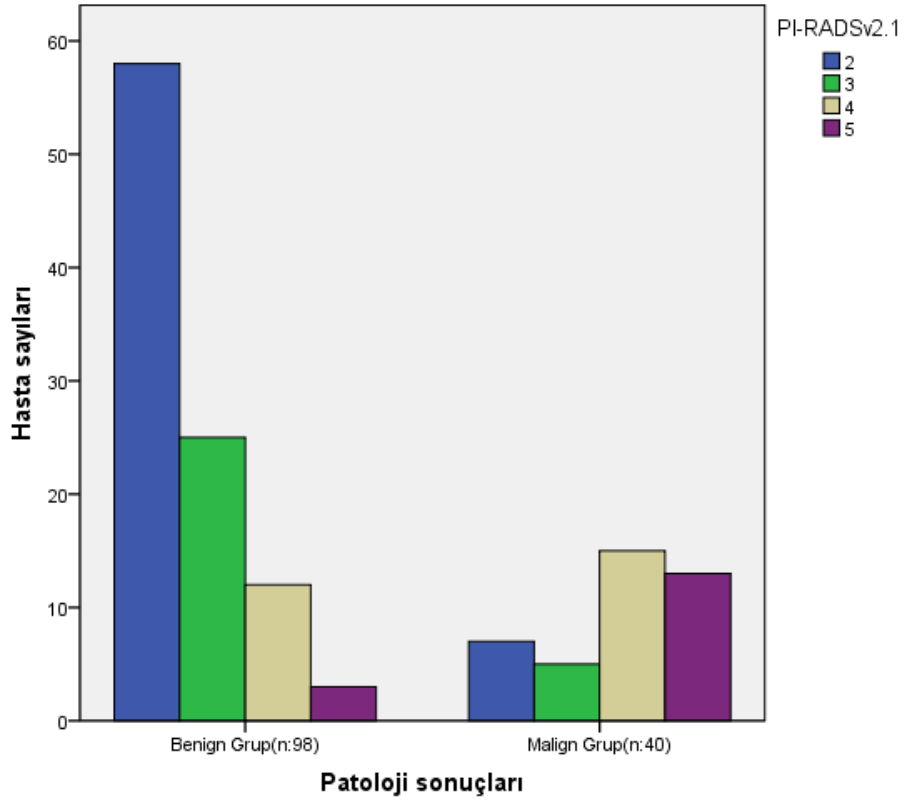
Şekil 5: Hastaların patoloji sonuçlarının şematik gösterimle yüzdesel dağılımı

Şekil 5’de yüzdesel dağılımı verilen olgularımızın sayısal dağılımında BPH tanısı alan hastalar 84 kişi ile çoğunluğu oluşturdu. ASAP-HGPIN grubu 14 kişi iken ISUP 1,2,3 ve 4 grupları sırasıyla 29, 7, 1 ve 3 hastadan oluşuyordu. Bahsedilen patolojik sınıflama ile hastaların PI-RADS v2.1 skorları arasındaki ilişki Tablo 9’da gösterildi ($p<0,001$).

Tablo 9: PI-RADS v2.1 skorları ve patolojik ISUP grade grup skorları

	PI-RADS 2	PI-RADS 3	PI-RADS 4	PI-RADS 5	Toplam
BPH	53 (%81,5)	19 (%63,3)	9 (%33,3)	3 (%18,8)	84 (%60,9)
ASAP-HGPIN	5 (%7,7)	6 (%20)	3 (%11,1)	0	14 (%10,1)
ISUP 1	7 (%10,8)	4 (%13,3)	14 (%51,9)	4 (%25)	29 (%21)
ISUP 2	0	1 (%3,3)	1 (%3,7)	5 (%31,3)	7 (%5,1)
ISUP 3	0	0	0	1 (%6,3)	1 (%0,7)
ISUP 4	0	0	0	3 (%18,8)	3 (%2,2)
Toplam	65 (%100)	30 (%100)	27 (%100)	16 (%100)	138 (%100)

PI-RADS v2.1 skoru 2'den 5'e giderken, malignite görülme olasılığında da artış gözlemlendi. Patoloji sonuçlarında BPH'dan ISUP 4'e olan gidişle, görüntüleme sonuçlarındaki PI-RADS 2'den PI-RADS 5'e olan gidiş arasındaki korelasyonu gösteren analizde Spearman's *rho* değeri 0,536 (ekseriyetle uyum) olarak hesaplandı ($p<0,001$).



Şekil 6: Radyoloji tarafından PI-RADS v2.1 skoru verilen hastaların patoloji sonuçlarının benign/malign oluşuna göre şematik gösterimi

Çalışmamızda 52 hastanın 2 kez, 12 hastanın 3 kez, 3 hastanın 4 kez ve bir hastanın 5 kez biyopsi öyküsü vardı. Hastaların 70'sinin yalnızca bir biyopsi öyküsü olup, toplamda 68 hastaya 2 ya da daha fazla biyopsi uygulandı. 123 hastaya ait tek Mp-MRG tetkiki varken 13 hastaya 2 kez, 2 hastaya ise 3 kez Mp-MRG çekimi uygulandı. Güncel olan görüntüleme bu işleme en yakın tarihli biyopsi işlemiyle birlikte değerlendirmeye alındı.

Bir kez biyopsi uygulanmış olan hastalar primer biyopsi şeklinde tanımlanırken iki ya da daha çok biyopsi uygulanmış hastalar ise sekonder biyopsi şeklinde tanımlandı. Bu hastaların patolojik anlamda benign ya da malign oluşu ile diğer laboratuvar bulguları arasındaki ilişki Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10: Biyopsinin primer/sekonder oluşuna göre ayrılan grupların Total PSA, Serbest PSA, Serbest/Total PSA oranı, prostat hacmi ve PSA dansitesinin değerleri

Laboratuvar değerleri	Primer biyopsi (n:70)	Sekonder biyopsi (n:68)	P değerleri
Total PSA (ng/ml) Med (min-max)	8,40 (2,53-43,50)	8,63 (2,56-29,21)	0,626
Serbest PSA (ng/ml) Med (min-max)	1,63 (0,32-20,82)	1,48 (0,22-6,56)	0,282
Serbest/Total PSA Ort ± SS	0,21±0,08	0,17±0,07	0,010
Prostat hacmi (ml) Med (min-max)	55,5 (15-245)	55 (15-314)	0,538
PSA dansitesi Med (min-max)	0,12 (0,02-0,81)	0,14 (0,03-0,68)	0,371
PI-RADS v2.1 skoru	Primer biyopsi	Sekonder biyopsi	P:0,641
PI-RADS 2	34 (%48,6)	31 (%45,6)	
PI-RADS 3	13 (%18,6)	17 (%25)	
PI-RADS 4	13 (%18,6)	14 (%20,6)	
PI-RADS 5	10 (%14,3)	6 (%8,8)	
Toplam	70 (%100)	68 (%100)	
Biyopsi patolojisi	Primer biyopsi	Sekonder biyopsi	P:0,309
Benign hastalar	47 (%67)	51 (%75)	
Malign hastalar	23 (%33)	17 (%25)	
Toplam	70 (%100)	68 (%100)	

N: Hasta sayısı Ort: Aritmetik ortalama Med: Median SS: Standart sapma

Hastaların biyopsi patolojileri ile görüntüleme sonuçları arasındaki ilişki gözetilerek testin tanısal değeri incelendi. BPH ve ASAP-HGPIN şeklinde patoloji raporu olan hastalar benign kabul edilirken patolojisi PCa şeklinde raporlanan hastalar malign olarak kabul edildi. Görüntüleme bulguları açısından da PI-RADS v2.1 skoru 1,2 ve 3 olanlar benign; 4 ve 5 olanlar ise malign olarak kabul edildi. Bu bulgulara ilişkin sayısal değerlerden Tablo 11’de bahsedildi.

Tablo 11: PI-RADS v2.1 skorlaması ile biyopsi patoloji sonuçlarına ilişkin sayısal değerler

	Benign (Patolojik)	Malign (Patolojik)
Benign (Radyolojik)	83 (GN)	12 (YN)
Malign (Radyolojik)	15 (YP)	28 (GP)

GP: Gerçek pozitif GN: Gerçek negatif YP: Yalancı pozitif YN: Yalancı negatif

Tablo 11’de belirtilen değerler istatistiksel olarak analiz edilerek testin tanısal performans göstergeleri hesaplandı. Bu değerler ise Tablo 12’de belirtildi.

Tablo 12: PI-RADS v2.1 skorlamasının biyopsinin benign/malign oluşunu ayırt edişindeki tanısal performans göstergeleri

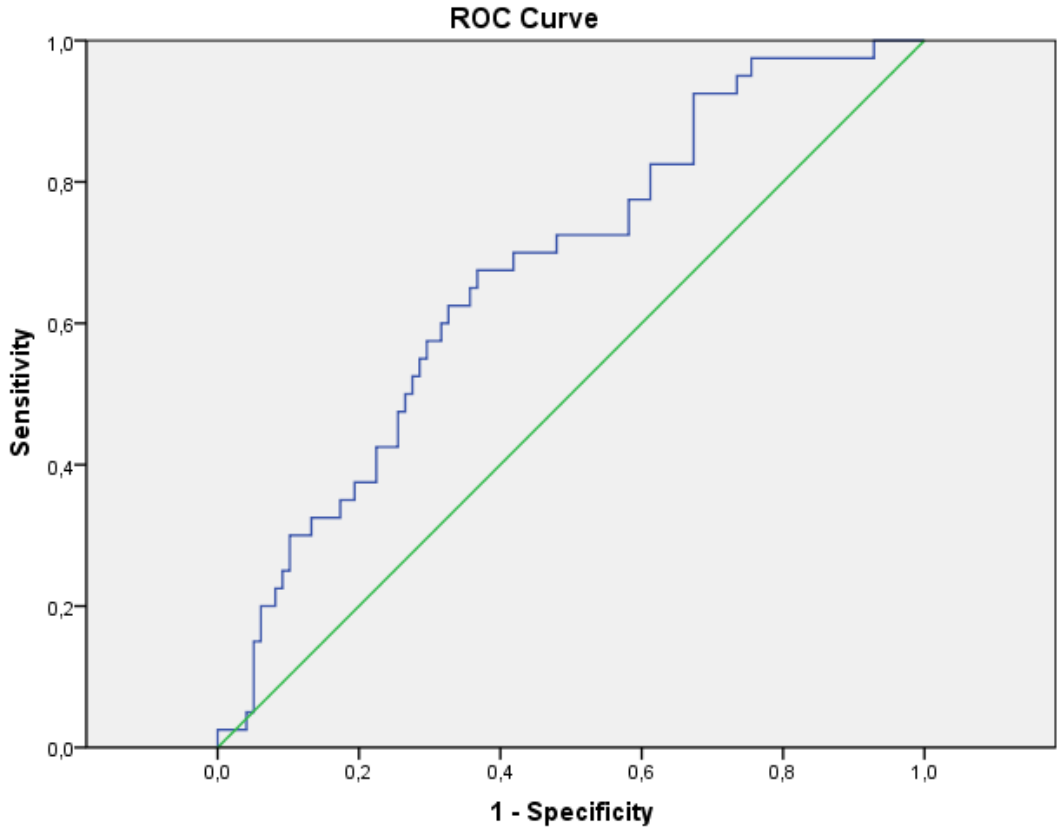
	Sayısal değerler	%95 Güven aralığı
Duyarlılık (GP/GP+YN)	28/40 (% 70)	%53,47-%83,44
Seçicilik (GN/GN+YP)	83/98 (%84,69)	%76,01-%91,17
PTD (GP/GP+YP)	28/43 (%65,12)	%52,9-%75,62
NTD (GN/GN+YN)	83/95 (%87,37)	%81,05-%91,79
Doğruluk	111/138 (%80,43)	%72,83-%86,69

GP: Gerçek pozitif GN: Gerçek negatif YP: Yalancı pozitif YN: Yalancı negatif

Biyopsi ve görüntüleme sonucu arasındaki bağlantı değerlendirildi. PI-RADS v2.1 skoru 4 ve 5 olan hastalarda tariflenen lezyonlar belirlendi. Bu lezyon yeriyile, alınan biyopside hangi odakta malignite saptandığı arasındaki bağlantı incelendi. Bununla ilgili veriler Tablo 13’te verildi.

Tablo 13: Biyopsi ve Mp-MRG sonuçlarının ilişkisi

	Hasta sayıları	%
Biyopsi öncesinde Mp-MRG uygulanan hastalar/Tüm hastalar	80/138	%57
PI-RADS 4-5 lezyon ile malign tutulum mevcut kadran uyuşan hastalar/ PI-RADS 4-5 lezyonu olan hasta sayısı	21/53	%39



Şekil 7: PSA dansitesi için ROC analizi ve optimal eşik değeri

PSA dansitesi için ROC analizinde hesaplanan optimal eşik değeri 0,15 olarak bulunurken duyarlılık %65, seçicilik ise %64 olarak hesaplandı. AUC: 0,673 (%95 Güven Aralığı: 0,577-0,769) şeklinde hesaplandı (p:0,001). ROC analizinin eğrisi Şekil 7’de gösterildi. tPSA ve s/t PSA oranı için uygulanan ROC analizinde anlamlı bir eşik değeri hesaplanamadı (p değerleri sırasıyla: 0,827 ve 0,179).

PSA dansitesi $\geq 0,15$ ve $< 0,15$ şeklinde sınıflandırılan hastaların da biyopsi patolojileri ile görüntüleme sonuçları arasındaki ilişki gözetilerek testin tanısal değeri incelendi. BPH ve ASAP-HGPIN şeklinde patoloji raporu olan hastalar benign olarak kabul edilirken patolojisi PCa şeklinde raporlanan hastalar malign olarak kabul edildi. Görüntüleme bulguları açısından da PI-RADS v2.1 skoru 1,2 ve 3 olanlar benign; 4 ve 5 olanlar ise malign olarak kabul edildi. Bu bulgular doğrultusunda tanısal performans göstergelerinden Tablo 14 ve 15’te bahsedildi.

Tablo 14: PI-RADS v2.1 skorlamasının biyopsinin benign/malign oluşunu ayırt edişindeki tanısal performans göstergeleri (PSA dansitesi $\geq 0,15$ olan hasta grubunda)

	Sayısal değerler	%95 Güven aralığı
Duyarlılık (GP/GP+YN)	20/27 (%74,07)	%53,72-%88,89
Seçicilik (GN/GN+YP)	32/36 (%88,89)	%73,94-%96,89
PTD (GP/GP+YP)	20/24 (%83,33)	%65,9-%92,82
NTD (GN/GN+YN)	32/39 (%82,05)	%70,51-%89,73
Doğruluk	52/63 (%82,54)	%70,90-%90,95

GP: Gerçek pozitif GN: Gerçek negatif YP: Yalancı pozitif YN: Yalancı negatif

Tablo 15: PI-RADS v2.1 skorlamasının biyopsinin benign/malign oluşunu ayırt edişindeki tanısal performans göstergeleri (PSA dansitesi $< 0,15$ olan hasta grubunda)

	Sayısal değerler	%95 Güven aralığı
Duyarlılık (GP/GP+YN)	8/13 (%61,54)	%31,58-%86,14
Seçicilik (GN/GN+YP)	51/62 (%82,26)	%70,47-%90,80
PTD (GP/GP+YP)	8/19 (%42,11)	%26,79-%59,11
NTD (GN/GN+YN)	51/56 (%91,07)	%83,55-%95,35
Doğruluk	59/75 (%78,67)	%67,68-%87,29

GP: Gerçek pozitif GN: Gerçek negatif YP: Yalancı pozitif YN: Yalancı negatif

tPSA değeri 10 ng/ml'nin altı ve üstü, Serbest/Total PSA oranı 0,2 değerinin altı ve üstü, PSA dansitesi 0,15 değerinin altı ve üstü, PRM bulguları doğal ya da kuşkulu olarak gruplandırıldı. Bu parametrelerin patoloji sonucunun benign ya da malign oluşuna etkilerini gösteren p ve odds değerlerinden Tablo 16'da bahsedildi. Modelin malignite öngörüsü %70,3 olarak hesaplanırken, PI-RADS v2.1 skorlarıyla diğer parametreler birlikte değerlendirildiğinde öngörü %83,3'e yükselmektedir (p<0,001). Diğer bulgulara kıyasla anlamlı olarak PI-RADS v2.1 değerlendirmesinin malignite saptanmasındaki etkisi yüksektir.

Tablo 16: İkili lojistik regresyon analizi ile biyopsi patolojileri üzerine PSA parametreleri, PRM ve PI-RADS v2.1 skorlarının etkisinin incelenmesi

Parametreler	P değeri	Odds değeri	%95 güven aralığı
PRM bulgusu	0,285	1,810	0,610-5,370
Total PSA	0,659	0,802	0,301-2,139
Serbest/Total PSA	0,819	1,222	0,420-2,998
PSA dansitesi	0,008	4,051	1,448-11,334
PI-RADS v2.1	0,000	12,132	4,726-31,147

5.TARTIŞMA

Prostat kanserinin ülkemiz erkeklerinde akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta görüldüğü bilinmektedir. Yaş ilerledikçe görülme oranı artmaktadır ve yeni tanı konulmuş olguların yaklaşık yüzde 85'i 65 yaş üzerindedir (2). ABD'de PSA taramasının yaygın olmadığı dönemde median tanı alma yaşı 70 iken, son yıllarda bu yaş 67'ye kadar inmiştir (73). Çalışmamızda da malignite tanısı alan hastaların yaş ortalaması $66,63 \pm 8,98$ iken benign patolojiye sahip hastalarda ise $63,38 \pm 7,46$ olarak saptandı.

Günümüzde kullanılan laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleriyle hastaların tanı ve tedavi imkanı gelişmektedir. Başlıca testler arasında total PSA değeri, Serbest/Total PSA oranı, PSA dansitesi yer almaktadır. Parmakla rektal muayenenin yeri de tüm ileri tanı yöntemlerine rağmen göz ardı edilmemelidir. PCa tanısı açısından Mp-MRG kullanımının yeri son yıllarda giderek önem kazanmaktadır. Bu görüntüleme yönteminden beklenti ise malignitesi olan ve olmayan hastaları tanınması yani gerçek pozitif ve gerçek negatif ayırımını yapabilmesidir. Bu iki değer tüm popülasyona oranlanmasıyla testin tanısallık değeri ortaya çıkmaktadır. Bu değer bizim çalışmamızda %80,43 olarak hesaplanmıştır. Hastaların yaklaşık %20'si Mp-MRG ile yanlış negatif (n:12) veya yanlış pozitif (n:15) tanı almışlardır. Çalışmamızda PSA dansitesi $0,15 \text{ ng/ml}^2$ ve üzerinde hesaplanan hastalar ayrıca incelendiğinde, Mp-MRG görüntülemesinin tanısallık değerinin %82,54 şeklinde bulunması dikkat çekiciydi.

Wysock ve ark. füzyon, kognitif füzyon ve sistematik biyopsi uygulanan 125 hastayı kapsayan kör ve prospektif, füzyon/kognitif füzyonu karşılaştıran bir çalışma planlamıştır. Füzyon biyopsi histolojik açıdan daha detaylı bilgiler vermesine karşın kanser saptanabilirliğinde kognitif füzyon ile arasında farklılık gözlenmemiştir. Füzyon biyopsi ve kognitif füzyon biyopsinin kanseri saptama oranları %32 ve %26,7; ISUP GG (Grade Grup) ≥ 2 hastalığı saptama oranları %20,3 ve %15,1 olarak hesaplanmıştır. Ancak bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sistematik biyopsi hastaların 28'inde (%41,8) KOAK (Gleason ≥ 7 , maksimal kor uzunluğu $\geq 5 \text{ mm}$, volüm $\geq 0,5 \text{ cc}$, ekstraprostatik yayılım) saptamıştır. Ancak bu çalışmada sistematik biyopsi için kullanılan Artemis üç boyutlu haritalama yazılımı

ile kanser saptama oranının (%55,2) literatürdeki sistematik biyopsi değerlerine göre yüksek olduğu bilinmektedir. Hedefe yönelik biyopsi (füzyon ve kognitif füzyon biyopsi) ise sistematik biyopside saptanan KOAK lezyonlarının %75'ini yakalamıştır (74). Mp-MRG etkin kullanımıyla uygulanan biyopsilerdeki benign, şüpheli(ASAP-HGPIN) ve düşük dereceli kanser tanılarının azalıp klinik anlamlı olan kanser (KOAK) tanısının artması beklenmektedir. Bizim verilerimizde %61 hasta BPH, %10 hasta ise ASAP-HGPIN olarak saptandı. ISUP GG 1 %21, ISUP GG \geq 2 olarak tanımlanan grupta ise %8 hasta bulunmaktaydı. ISUP GG \geq 2 olan 11 hastanın biri PI-RADS 3, biri PI-RADS 4 olarak saptanırken kalan 9 kişi PI-RADS 5 olarak değerlendirildi. ISUP GG \geq 2 patolojisi saptanan hasta sayımız az olsa da %90'ının Mp-MRG tarafından malign kategoride değerlendirilmesi dikkat çekiciydi. Çalışmaya aldığımız hastaların 80'ine (%57) kognitif tarzda biyopsi uygulanmasının, kanser saptama oranındaki görece düşüklüğe sebep olabileceği düşünüldü.

Ahmed ve ark. tarafından 2017 yılında yayınlanan 576 hasta içeren prospektif PROMIS çalışmasında Mp-MRG, TPM (Template Prostate Mapping) biyopsi ve sistematik TRUSG biyopsi sonuçları birlikte değerlendirilmiştir. Birincil KOAK tanımı ISUP GG \geq 3 veya malign kor uzunluğu \geq 6 mm iken ikincil KOAK tanımı ISUP GG \geq 2 veya malign kor uzunluğu \geq 4 mm olarak belirtilmiştir. Bu doğrultuda TPM biyopsi sonuçları referans olarak alınırken birincil KOAK tanımı Mp-MRG sonuçlarıyla ilişkilendirildiğinde duyarlılık %93 (%95 Güven Aralığı 88–96), PTD %51 (46–56), seçicilik %41 (36–46), NTD %89 (83–94) olarak hesaplanmıştır. TRUSG biyopsi sonuçları ile ilişkilendirildiğinde ise birincil KOAK saptanmasındaki duyarlılık %48 (%95 GA 42–55), PTD %90 (83–94), seçicilik %96 (94–98), NTD %74 (69–78) olarak bulunmuştur. TPM biyopsi ile saptanan 230 birincil KOAK tanımına uyan hastanın %48'i TRUSG biyopsi ile saptanabilirken 119 hastanın tanısı atlanmıştır. TPM biyopsi ile Mp-MRG kıyaslamasının, duyarlılık ve NTD açısından TPM-TRUSG biyopsi kıyaslamasına üstünlüğü yani yalancı negatiflik sayısının görece az olduğu görülmektedir (75). Bizim çalışmamızda tüm malign hastalar kullanılarak hesaplanmış olsa da yalancı negatifliği olan hasta sayısı 12 olup duyarlılık ve NTD değerlerinin yüksek oluşu [sırasıyla: %70 (%95 GA: 53,47-83,44); %87,37 (%95 GA: 81,05-91,79)] dikkat çekmektedir.

Van der Leest ve ark. 626 biyopsi öyküsü olmayan, tPSA > 3 ng/ml ölçülen hastaları içeren prospektif çalışmasında Mp-MRG in bore ve standart TRUSG biyopsiyi kıyaslamıştır. Tüm hastalara öncelikle çekilen Mp-MRG ardından 12 kadran TRUSG biyopsi uygulanırken (TRUSG biyopsi yolu), PI-RADS v2 skoru 3-5 olan 317 hastaya (%51) hedefe yönelik 2-4 kadran Mp-MRG in bore biyopsi de uygulanmıştır (Mp-MRG yolu). Mp-MRG in bore biyopsi yolunda hastaların klinik anlamlı ve anlamsız kanser saptanma yüzdeleri sırasıyla %25 ve %14, TRUSG biyopsi yolunda ise %23 ve %25 şeklindedir. Klinik anlamlı kanser tanımı ISUP GG \geq 2 olan hastaları kapsamaktadır. Mp-MRG görüntüsünde lezyonu olmadığından in bore biyopsi uygulanmayan ancak TRUSG biyopsi uygulanan 309 hastanın sadece 10'unda (%3) klinik anlamlı kanser gözlenirken, 63 (%20) kişide ise klinik önemsiz PCa saptanmıştır (76). Bizim çalışmamızda ise PI-RADS 2 skoru olan hastaların 7'sinde (%10,8) ISUP GG=1 PCa saptandı. ISUP GG 2 ve üzeri PCa'nın PI-RADS 2 kategorisinde gözlenmemiş olması, testin negatif tahmin değeri açısından olumlu bir göstergedir (76).

Rouvière ve ark. tarafından MRI-FIRST çalışması ile MR ile gösterilemeyen lezyonlar hakkında prospektif bir araştırma planlanmıştır. Çalışmaya 251 hasta dahil edilmiş olup KOAK yani ISUP GG \geq 2 kanser tanısını saptamak öncelikli sonuç olarak belirlenmiştir. Altı merkez kognitif füzyon tekniği kullanırken, 10 merkez ise MR-USG füzyon tekniğiyle hedefe yönelik biyopsi gerçekleştirmiştir. Mp-MRG ile lezyon saptanan hastalarda (PI-RADS 3,4 ve 5) hem sistematik hem hedefe yönelik biyopsi (hedef lezyondan 3-6 kor daha fazla doku alacak şekilde) alınmış olup, lezyon görülmeyenlerde (PI-RADS 1 ve 2) ise sadece sistematik biyopsi alınmıştır. Klinik anlamlı kanser tanımı ISUP GG \geq 2 olan hastaları kapsamaktadır. KOAK saptanma oranları sistematik biyopside %29,9 iken hedefe yönelik biyopside ise %32,3 olup aralarında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Hedefe yönelik biyopsi uygulanmamış olsa KOAK'ların %7,6'sı, sistematik biyopsi uygulanmamış olsa da %5,2'si atlanmış olacaktı. Bu veriler sonucunda iki tekniğin kombine edilerek kullanımının ve görülen lezyondan alınan biyopsi haricinde sistematik biyopsinin de işleme eşlik etmesinin önemi ortaya çıkmıştır (77). Bizim araştırmamızda da Mp-MRG ile saptanmış lezyon mevcudiyetinde uyguladığımız sistematik biyopsiye ek olarak hedefe yönelik kognitif biyopsi (lezyondan 3-5 adet daha fazla doku alacak şekilde) de işleme eklenmiştir.

Kasivisvanathan ve arkadaşları, daha önce biyopsi uygulanmamış kişileri içeren prospektif Precision çalışmasında 178 hastaya sadece Mp-MRG füzyon biyopsi, 232 hastaya ise sadece klasik 12 kadran TRUSG biyopsi uygulanmıştır. En önemli çıkarımı klinik anlamlı kanser saptama oranları olup; bu oranlar füzyon grubunda %38 iken, klasik biyopside %26 saptanmıştır. Klinik önemsiz kanser bulma oranları ise TRUSG biyopside %22 iken Mp-MRG füzyon biyopside ise sadece %9 şeklindedir. Lezyon görülmeyen yani PI-RADS v2 skoru 1 veya 2 olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Şüpheli olarak en fazla 3 lezyon seçilebilirken, bir lezyondan en çok 4 kadran toplamda ise en çok 12 kadran doku alınmıştır. Füzyon biyopsi uygulanan hastalarda PI-RADS v2 skoru 3,4 ve 5 olanlarda klinik anlamlı kanser saptama oranı sırasıyla %12, %60 ve %83 şeklindedir. Füzyon biyopsi grubunda PI-RADS v2 skoru 3,4 ve 5 olanlarda kanser saptanmama oranı ise sırasıyla %67, %31 ve %6 şeklindedir (78). Bizim çalışmamızda her ne kadar benzer biyopsi yöntemi kullanılmamış olsa da PI-RADS v2.1 skoru 3,4 ve 5 olan hastalarda kanser saptanmama oranları sırasıyla %83, %44 ve %18 şeklinde hesaplandı.

Barkovich ve arkadaşları, yapılan eleme sonrası inceledikleri 13 çalışmaya ait metaanalizde PI-RADSV2 skoru 3 ve üzerinde olan hastalarda klinik anlamlı olarak %45 oranda malignite saptamıştır. PI-RADSV2 skoru 1 veya 2, 3, 4 ve 5 olanlarda ISUP GG \geq 2 hastalık oranları %6, %12, %48 ve %72 olarak bulunmuştur. 8 çalışmada füzyon biyopsi ve saturasyon biyopsisi, üçünde radikal prostatektomi materyalleri, ikisinde MR in bore biyopsi ve birinde ise yalnızca füzyon biyopsi sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Saturasyon biyopsisiyle malignite yakalama oranları fazla olsa da klinik anlamsız hastalık yakalayışı, füzyon biyopsinin KOAK yakalamadaki duyarlılığını ön plana çıkarmaktadır. Toplamda 1738 hastanın yaş ortalaması 60,7 ile 69,6 arasında değişmektedir. tPSA ortalaması ise 6,6-10,9 ng/ml idi. Hastaların yaklaşık %70'inin geçirilmiş prostat biyopsi öyküsü bulunmaktadır (79). Siddiqui ve ark. 1003 hastalık serisinde, füzyon biyopsinin yüksek riskli kanseri daha iyi saptarken, düşük riskli kanseri daha az saptadığını vurgulamıştır. Yüksek risk tanımı ISUP GG \geq 3 olan patoloji sonuçları içerecek şekilde yapılmıştır. Çalışmadaki hastaların yüzde 20'sinde geçirilmiş biyopsi öyküsü yoktur. Füzyon biyopsi ile standart biyopsiye göre %30 daha fazla hastaya yüksek riskli hastalık tanısı koyulurken %17 daha az hastaya düşük riskli hastalık tanısı konulmuştur (80). Mp-

MRG kullanılmadan düzenlenmiş bir başka prospektif çalışmada TRUSG eşliğinde klasik 12 kadran olarak uygulanan başlangıç biyopsisinde malignite oranı yaklaşık değeri %22 iken tekrarlanan biyopsideki değer ise %10 olarak bulunmuştur (81). Mp-MRG'nin amacı gereksiz uygulanan biyopsileri engellemek ve klinik anlamlı olarak saptanabilecek kanser sayısını arttırmaktır. Günümüzde bu testin getirdiği avantajı uygun şekilde kullanmak hastaların yararına olacaktır.

Westphalen ve ark. 3349 hastayı inceledikleri bir çalışmada Mp-MRG'nin ISUP GG \geq 2 PCa için olan PTD'sini %31 olarak saptamıştır (82). Bizim çalışmamızda her ne kadar klinik anlamlı kanser hakkında ayrı tanımlama yapılmamış olsa da PTD %65 olarak bulundu.

Ahdoot ve ark. 2103 hastanın sistematik ve füzyon biyopsi sonuçlarıyla bunların 404'üne uygulanan radikal prostatektomi materyalleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. ISUP GG \geq 3 hastalar klinik anlamlı kanser olarak kabul edilmiştir. Hastaların %62'sinde kombine yöntemle malignite saptanmıştır ve %19,2'si radikal prostatektomi olmuştur. Füzyon biyopsi ile sistematik biyopsi karşılaştırmasında, füzyon biyopsi ISUP GG 1 hastalığı daha az saptarken, ISUP GG \geq 3 hastalığı anlamlı olarak daha çok saptamıştır. Ancak kombine değil de yalnızca füzyon biyopsi yapıldığında ISUP GG \geq 3 olan %8,8 hasta atlanmıştır. Bu nedenle kombine biyopsi seçeneği ön plana çıkmaktadır. Radikal prostatektomi olan 404 hastanın 58 (%14,4)'inde kombine biyopsi sonucuna göre evre yükselmesi mevcuttur. (83). Bizim çalışmamızda radikal prostatektomi ve biyopsi patolojilerinin ilişkilendirildiği veriler yetersiz olduğundan değerlendirmeye alınmamıştır. Ancak gelişmiş Mp-MRG sistemleri ve farklı biyopsi yöntemleri olmasına rağmen prostatektomi materyallerindeki patolojik olarak evre yükselmesi riskine karşı dikkatli davranmak gereklidir. Aktif izlem planlanan hastalarda bu karar hassasiyetle alınmalıdır.

Bryant ve ark. iki kohort grubunu inceledikleri bir çalışma planlamıştır. 997 kişilik daha biyopsi öyküsü olmayan ve TRUSG biyopsi uygulanan 1. grup ve 792 kişilik biyopsi öncesinde Mp-MRG çekilen ve lezyon varlığında kognitif füzyon ve sistematik TRUSG biyopsi; lezyon yokluğunda ise sadece sistematik TRUSG biyopsi uygulanan 2. grup incelenmiştir. Grupların PCa yakalama oranları sırasıyla %57,6 ve %56,7 şeklindedir. İkinci grup içinde PI-RADS v2 skoru 1 ve 2 olmasına rağmen %27,3 herhangi derecede PCa, %15,1 ISUP GG \geq 2 PCa ve %2,2 ISUP GG \geq 3 PCa

saptanmıştır. Yine ikinci grupta PSA dansitesi $> 0,15 \text{ ng/ml}^2$ kesim noktası olarak alındığında, ISUP GG ≥ 3 ve/veya $\geq 6 \text{ mm}$ tümörlerin saptanmasında anlamlı bir farklılık oluşmaktadır (84). Bizim çalışmamızda da maligniteyi öngörmemize faydalı olabileceği düşünülen beş parametre olan PRM, PSA, serbest/total PSA oranı, PSA dansitesi ve PI-RADS v2.1 skoru ile patoloji sonuçları birlikte değerlendirildi. Uygulanan analiz sonucunda sonuca en önemli katkı sağlayan parametrelerin PSA dansitesi ve PI-RADS skoru olduğu saptandı. PSA dansitesi $\geq 0,15 \text{ ng/ml}^2$ şeklinde alındığında ise Mp-MRG'nin pozitif tahmin değeri %65'ten %82'ye yükseldi.

Distler ve ark. 1040 hastaya Mp-MRG sonrası transperineal sistematik ve füzyon biyopsi uygulamıştır. 451 hasta (%43) ISUP GG ≥ 2 PCa tanısı alırken 187 hasta (%18) ise ISUP GG ≥ 3 tanısı almıştır. PI-RADS v1 skoru ≤ 3 olan hastalarda PSA dansitesinin $0,15 \text{ ng/ml}^2$ ve altında oluşu, NTD'yi %79'dan %89 değerine yükseltmektedir (85). Oishi ve ark. PI-RADS v2 skoru ≤ 2 olan ve sistematik biyopsi uygulanmış 135 hastayı incelemiştir. ISUP GG ≥ 2 PCa bulunma oranı %18'dir. Mp-MRG'nin NTD %82 iken, PSA dansitesi $< 0,15 \text{ ng/ml}^2$ olan hastalar incelendiğinde bu değer %90 düzeyine yükselmiştir (86). Bizim çalışmamızda PSA dansitesi için belirlediğimiz $0,15 \text{ ng/ml}^2$ kesim noktasının altındaki hastalar ayrıca değerlendirildiğinde Mp-MRG'nin tüm PCa saptanan hastalardaki %87 olan negatif tahmin değerinin %91 düzeyine yükseldiği gözlemlendi.

Washino ve ark. 288 hastaya sistematik 14 kadran TRUSG biyopsi ve Mp-MRG'de lezyon görülmesi halinde 2 kadran kognitif füzyon biyopsi uygulamıştır. Toplamda 159 (%55) hastada PCa saptanmış olup, PI-RADS v2 skoru ≤ 3 olan ve PSA dansitesi $\leq 0,15 \text{ ng/ml}^2$ olan 44 hastada ISUP GG ≥ 2 veya maksimal kor uzunluğu $\geq 4 \text{ mm}$ PCa gözlenmemiştir (87). PI-RADS sisteminin PSA dansitesiyle birlikte kullanımı yanlış negatiflik ihtimalini giderek azaltmakta ve gereksiz biyopsilerin yapılma olasılığını düşürmektedir.

Drost ve ark. toplamda öncelikle 18.286 çalışmayı ve kriterlere göre yapılan eleme sonucu 43 makaleyi bir metaanalizde incelemiştir. MR yolunda Mp-MRG yapılan hastalarda şüpheli lezyon varlığında hedefe yönelik biyopsi uygulanırken; lezyon gözlenmeyen hastaya biyopsi uygulanmamıştır. Hedefe yönelik biyopsi; MR in bore, füzyon veya kognitif füzyon şeklinde uygulanabilirken aralarında KOAK saptanmasında anlamlı bir fark gösterilememiştir. Referans test olarak TPM biyopsi

tekniki kullanılmıştır. 1000 hasta üzerinden varsayım yapıldığında MR yolu 300 KOAK'ın 216'sını yakalamıştır. 700 KOAK olmayan hastanın ise 672'sini tanımlayabilmiştir. Sistemik biyopsi ise 300 KOAK'ın 189'unu yakalamıştır. 700 KOAK olmayan hastanın ise tamamını tanımlayabilmiştir. Daha önce biyopsi öyküsü olmayan hastalarda MR yolu %5 daha iyi tanı koyabilirken, geçmiş negatif biyopsi öyküsü olan hastalarda bu oran %44'e yükselmiştir. Ancak hala MR yolunda bazı klinik anlamlı kanserlerin atlanabileceği gerçeği söz konusudur (88).



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Toplamda 138 hasta ile yapılan çalışmamızda Mp-MRG sonuçlarında PI-RADS v2.1 skoru yükseldikçe hastaların patoloji sonuçlarında malignite saptanma oranında artış gözlemlendi. Patolojisi malign olan hastaların sayısı 40 (%29) iken bunların yaş ortalaması ve PSA dansitesi anlamlı olarak malignitesi olmayan hastalardan yüksekti. Uygulanan parmakla rektal muayenelerde şüpheli bulgu veya sertlik saptanma oranı malign patolojisi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti.

Hekime biyopsi öncesinde fikir verecek parametreler parmakla rektal muayene, total PSA değeri, serbest/total PSA oranı, PSA dansitesi ve eğer Mp-MRG uygulandıysa buna ait PI-RADS skorudur. Bu doğrultuda gereklilik halinde prostat biyopsisi uygulanması gerekebilmektedir. Uygulanan analiz sonucunda malignite öngörüsünde diğer bahsedilen parametrelere içinde PSA dansitesi ve PI-RADS skorlamasının katkısı ön plana çıkmaktadır.

Mp-MRG'nin malignite saptanmasındaki negatif tahmin değerinin (NTD) %87,37 (%95 GA: %81,05- %91,79), pozitif tahmin değerinin (PTD) ise %65,12 (%95 GA: %52,9-%75,62) olduğu hesaplandı. Çalışmamızda PSA dansitesinin benign ve malign patoloji sonucunu ayırt etme açısından kesim noktası, literatürle uyumlu şekilde 0,15 ng/ml olarak bulundu. PSA dansitesinin PI-RADS v2.1 skoruyla birlikte kullanımının klinik açıdan önemli olduğu ve gereksiz biyopsileri engelleyebileceği düşünüldü. PSA dansitesi 0,15 ng/ml² ve üzerinde olan hastalarda Mp-MRG'nin tanısal doğruluk değerinin %80,43'ten %82,54'e arttığı saptandı.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı hedefe yönelik yapılan (kognitif füzyon) biyopsi oranının %57 oluşudur. Biyopsilerin önemli bir kısmı Mp-MRG kılavuzluğunda yapılamamıştır. Ayrıca tekrarlayan biyopsilerdeki standart, saturasyon veya kognitif füzyon biyopsi tanımı çalışmanın retrospektif oluşundan ötürü heterojenite göstermektedir. Klinik olarak anlamlı kanser şeklinde ayrı bir grup tanımı, ISUP grade grup 2 ve üzerindeki hasta sayısının azlığı ve biyopsideki malign kor uzunluğunun tüm hastalarda bilinmemesi nedeniyle yapılamamıştır.

7.KAYNAKLAR

1. Partin AW, Peters CA, Kavoussi LR, Dmochowski RR, Wein AJ. Campbell Walsh Wein Urology. 12 ed, 2020.
2. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Temel Üroloji. 4 ed, 2011.
3. Bhavsar A, Sadhna V. Anatomic imaging of the prostate. Biomed Res Int. 2014.
4. Yaman Ö, Kadiođlu A, Taşçı Aİ. Güncel Üroloji. 2 ed, 2018.
5. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7 ed, 2005.
6. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. The Prostate. 1981;2(1):35-49.
7. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. Urologic Clinics of North America. 2016;43:279-288.
8. Swyer GIM. Post-natal growth changes in the human prostate. Journal of Anatomy. 1944;78(Pt 4):130.
9. Petersen RO, Sesterhenn IA, Davis CJ. Lippincott Williams & Wilkins. 3 ed, 2008.
10. Rosai J, Ackerman LV. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9 ed, 2004.
11. Montironi R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M. Cervical-type squamous metaplasia and myoepithelial cell differentiation in stromal tumor of the prostate. The American Journal of Surgical Pathology. 2011;35(11):1752-1754.
12. Çiftci H, Koçak İ, Verit A. Prostatit Tanısı ve Sınıflandırılması. Türkiye Klinikleri J Urology-Ozel Konular. 2012;5(1):109-115.
13. Çek M. Kronik Prostatit/Kronik Pelvik Ağrı Sendromu: Güncelleme. Endoüroloji Bülteni. 2016;9:72-75.
14. Kitzing YX, Prando A, Varol C, Karczmar GS, Maclean F, Oto A. Benign Conditions That Mimic Prostate Carcinoma: MR Imaging Features with Histopathologic Correlation. Radiographics. 2016;36(1):162-175.
15. Klimas R, Bennett B, Gardner WA Jr. Prostatic calculi: a review. Prostate. 1985;7(1):91-96.

16. Tamada T, Sone T, Jo Y, Yamamoto A, Yamashita T, Egashira N, et al. Prostate cancer: relationships between postbiopsy hemorrhage and tumor detectability at MR diagnosis. *Radiology*. 2008;248(2):531-539.
17. Ikonen S, Kivisaari L, Vehmas T, Tervahartiala P, Salo JO, Taari K et al. Optimal timing of post-biopsy MR imaging of the prostate. *Acta Radiol*. 2001;42(1):70-73.
18. Jemal A, Ma J, Siegel R, Fedewa S, Brawley O, Ward E. Prostate Cancer Incidence Rates 2 Years After the US Preventive Services Task Force Recommendations Against Screening. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1657-1960.
19. Aydın S, Boz MY. Rapid changes in the incidence of urinary system cancers in Turkey. *Turkish journal of urology*. 2015;41(4):215.
20. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(1).
21. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *European urology*. 2013;64(6):876-892.
22. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(7):595-605.
23. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Björk T, Gerdtsson A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *Bmj*. 2013;346.
24. Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, Ulmert D, Hugosson J, Lilja H, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *Bmj*. 2014;348.
25. Gelfond J, Choate K, Ankerst DP, Hernandez J, Leach RJ, Thompson IM. Intermediate-term risk of prostate cancer is directly related to baseline prostate specific antigen: implications for reducing the burden of prostate specific antigen screening. *The Journal of urology*. 2015;194(1):46-51.
26. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2021.

27. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early Detection of prostate cancer: AUA Guidelines. 2018.
28. Longo DL, Fuaci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18 ed, 2012.
29. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *The Journal of urology*. 1999;161(3):835-839.
30. Loeb S, Catalona WJ. What is the role of digital rectal examination in men undergoing serial screening of serum PSA levels? *Nature clinical practice Urology*. 2009;6(2):68-69.
31. McGrath S, Christidis D, Perera M, Hong SK, Manning T, Vela I, et al. Prostate cancer biomarkers: are we hitting the mark? *Prostate international*. 2016;4(4):130-135.
32. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. *Reproduction*. 1970;22(3):573-574.
33. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Investigative urology*. 1979;17(2):159-163.
34. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela L, et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer research*. 1980;40(12):4658-4662.
35. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: an analysis of time trends overall and by age group. *International journal of cancer*. 2016;138(6):1388-1400.
36. Quante AS, Ming C, Rottmann M, Engel J, Boeck S, Heinemann V, et al. Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030. *Cancer medicine*. 2016;5(9):2649-2656.
37. Wright JL, Lange PH. Newer potential biomarkers in prostate cancer. *Reviews in urology*. 2007;9(4):207.
38. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1993;42(3):276-282.

39. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos N, Makrychoritis K, Koutsokalis G, Kiriakakis Z, et al. Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *Urologia internationalis*. 1994;53(4):186-190.
40. Obort AS, Ajadi MB, Akinloye O. Prostate-specific antigen: any successor in sight? *Reviews in urology*. 2013;15(3):97.
41. Tok A, Mungan NA. Prostat Kanserinde Tanı, Muayene ve Evreleme. *Turkiye Klinikleri J Urology-Ozel Konular*. 2014;7(4):6-15.
42. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *Jama*. 1997;277(18):1452-1455.
43. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *Jama*. 1993;270(7):860-864.
44. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(22):2239-2246.
45. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama*. 1992;267(16):2215-2220.
46. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *European urology*. 2008;54(5):976.
47. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(3):398.
48. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *The Journal of urology*. 1989;142(1):66-70.
49. Djavan B, Remzi M, Schulman CC, Marberger M, Zlotta AR. Repeat prostate biopsy: who, how and when?: a review. *European urology*. 2002;42(2):93-103.

50. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppelstätter F, Klauser A, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection?: Results from the Tyrol screening project. *European urology*. 2005;48(6):916-921.
51. Bakır B. Prostat Hedefe Yönelik Biyopsi (Kognitif Dışı) In Bore-Mr Eşliğinde Biyopsi ve Mr/Trus Füzyon Biyopsi. *Türk Radyoloji Seminerleri 2017*:474-481.
52. Kuru TH, Wadhwa K, Chang RTM, Echeverria LMC, Roethke M, Polson A, et al. Definitions of terms, processes and a minimum dataset for transperineal prostate biopsies: a standardization approach of the Ginsburg Study Group for Enhanced Prostate Diagnostics. *BJU international*. 2013;112(5):568-577.
53. Sivaraman A, Sanchez-Salas R, Barret E, Ahallal Y, Rozet F, Galiano M, et al. Transperineal template-guided mapping biopsy of the prostate. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2015;22(2):146-151.
54. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology®: Prostate Cancer Early Detection. 2021.
55. Vargas HA, Akin O, Franiel T, Goldman DA, Udo K, Touijer KA, et al. Normal central zone of the prostate and central zone involvement by prostate cancer: clinical and MR imaging implications. *Radiology*. 2012;262(3):894-902.
56. Wallström P, Bjartell A, Gullberg B, Olsson H, Wirfält E. A prospective study on dietary fat and incidence of prostate cancer (Malmö, Sweden). *Cancer Causes Control*. 2007;18(10):1107-1121.
57. Crowe FL, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Overvad K, Jakobsen MU, et al. Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(5):1405-1413.
58. Walker M, Aronson KJ, King W, Wilson JW, Fan W, Heaton JP, et al. Dietary patterns and risk of prostate cancer in Ontario, Canada. *International journal of cancer*. 2005;116(4):592-598.
59. Epstein J, editor col. ISUP Grading Committee. The 2005 international society of urological pathology (ISUP) consensus 22. Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma 2005: *Am J Surg Pathol*.

60. Taştekin E, Sarıkaş N. Prostat Kanseri Patolojisi. *Türkiye Klinikleri J Urology-Ozel Konular*. 2014;7(4):23-34.
61. Atar A, Tuğcu V. Lokalize Prostat Kanserinde, Aktif İzlem ve Bekle Gör, Cerrahi. *Türkiye Klinikleri J Urology-Ozel Konular*. 2017;10(2):144-149.
62. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *European urology*. 2012;62(6):976-983.
63. Tay KJ, Mendez M, Moul JW, Polascik TJ. Active surveillance for prostate cancer: can we modernize contemporary protocols to improve patient selection and outcomes in the focal therapy era? *Current Opinion in Urology*. 2015;25(3):185-190.
64. Erol C. Prostat Kanserinde Görüntüleme Teknikleri. *Türkiye Klinikleri J Urology-Ozel Konular*. 2017;10(2):121-132.
65. Mertan FV, Berman R, Szajek K, Pinto PA, Choyke PL, Turkbey B. Evaluating the role of mpMRI in prostate cancer assessment. *Expert review of medical devices*. 2016;13(2):129-141.
66. Yağcı AB. 1,5 Tesla ile Prostat MRG. *Türk Radyoloji Seminerleri* 2017:383-392.
67. 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(3):677-703.
68. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1:2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *European Urology*. 2019;76(3):340-351.
69. Gençhellaç H, Yılmaz E. Prostat Görüntüleme. *Türk Radyoloji Seminerleri* 2015:138-148.
70. Yacoub JH, Oto A, Miller FH. MR imaging of the prostate. *Radiologic Clinics*. 2014;52(4):811-837.
71. Hamoen EH, 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. *European urology*. 2015;67(6):1112-1121.

72. Rosenkrantz AB, Oto A, Turkbey B, Westphalen C. Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS), Version 2:A Critical Look. *American Journal of Roentgenology*. 2016;206(6):1179-1183.
73. Brawley OW. Trends in prostate cancer in the United States. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2012;(45):152-156.
74. Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Stifelman MD, Lepor H, Deng F-M, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging–ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *European urology*. 2014;66(2):343-351.
75. Ahmed HU, Bosaily AE-S, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet*. 2017;389(10071):815-822.
76. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naive men with elevated prostate-specific antigen: a large prospective multicenter clinical study. *European urology*. 2019;75(4):570-578.
77. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):100-109.
78. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(19):1767-1777.
79. Barkovich EJ, Shankar PR, Westphalen AC. A systematic review of the existing prostate imaging reporting and data system version 2 (PI-RADSv2) literature and subset meta-analysis of PI-RADSv2 categories stratified by Gleason scores. *American Journal of Roentgenology*. 2019;212(4):847-854.

80. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion–guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Jama*. 2015;313(4):390-397.
81. Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC, et al. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *The Journal of urology*. 2000;163(4):1144-1149.
82. Westphalen AC, McCulloch CE, Anaokar JM, Arora S, Barashi NS, Barentsz JO, et al. Variability of the positive predictive value of PI-RADS for prostate MRI across 26 centers: experience of the society of abdominal radiology prostate cancer disease-focused panel. *Radiology*. 2020;296(1):76-84.
83. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, Mehralivand S, Gomella PT, et al. MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(10):917-928.
84. Bryant RJ, Hobbs CP, Eyre KS, Davies LC, Sullivan ME, Shields W, et al. Comparison of prostate biopsy with or without prebiopsy multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer detection: an observational cohort study. *The Journal of urology*. 2019;201(3):510-519.
85. Distler FA, Radtke JP, Bonekamp D, Kesch C, Schlemmer H-P, Wiczorek K, et al. The value of PSA density in combination with PI-RADS™ for the accuracy of prostate cancer prediction. *The Journal of urology*. 2017;198(3):575-582.
86. Oishi M, Shin T, Ohe C, Nassiri N, Palmer SL, Aron M, et al. Which patients with negative magnetic resonance imaging can safely avoid biopsy for prostate cancer? *The Journal of urology*. 2019;201(2):268-277.
87. Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, et al. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naïve patients. *BJU international*. 2017;119(2):225-233.
88. Drost FJH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(4).

8.EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 05/05/2021
TOPLANTI NO : 2021/09

KARARLAR :

- 13- 16/09/2020 tarih ve 2020/18 sayılı toplantıda uygun bulunan Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın "Multiparametrik Prostat MR'ının Sekonder Biyopsilerde Prostat Kanseri Tanısındaki Rolü" konulu çalışma başlığının "Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntülemesinin Prostat Biyopsisinde Malignite Tahminindeki Rolü" olarak değiştirilmesinin uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S İ L G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günur ÖZBAKIŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı