



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERİ TANISINDA PI-RADS
SKORLANMASINA GÖRE LEZYONLARDAN
ALINANACAK İDEAL KOR SAYININ BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Firuz BARAKAEV

**Danışman
Doç. Dr. Gökhan SÖNMEZ**

KAYSERİ - 2024



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERİ TANISINDA PI-RADS
SKORLANMASINA GÖRE LEZYONLARDAN
ALINANACAK İDEAL KOR SAYININ BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Firuz BARAKAEV

**Danışman
Doç. Dr. Gökhan SÖNMEZ**

KAYSERİ - 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve becerilerini paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Atila Tatlışen, Prof. Dr. İbrahim Gülmez, Prof. Dr. Oğuz Ekmekçioğlu ve Prof. Dr. Abdullah Demirtaş'a; geniş klinik tecrübesi ve her yaştan hastaya başarılı müdahaleleri ile mesleki bakış açımı değiştiren, bana büyük deneyim kazandıran Prof. Dr. Deniz Demirci'ye; cerrahi eğitimime katkılarıyla bugünlere gelmemde büyük emeği olan, samimiyeti ve tecrübesiyle eğitim sürecimde bana her zaman destek olan, ameliyatlardaki titizliğiyle cerrahi başarılarını gösteren, tez hazırlık sürecinde de sonuna kadar yardımcı olan, her durumda yanımda olan tez hocam Doç. Dr. Gökhan Sönmez'e; asistanlık dönemimde cerrahi ve akademik eğitimime katkılarıyla bugünkü noktaya gelmemde büyük rol oynayan, hastalar ve asistanlarla olan samimiyetiyle bizleri bir arada tutan ve eğitimime her aşamada katkı sunan değerli hocam Doç. Dr. Numan Baydilli'ye; birlikte çalıştığımız sürede her konuda yardımını esirgemeyen, gerektiğinde bir abi gibi yanımda olan ve desteğini her zaman hissettiğim Dr. Öğr. Üyesi Halil Tosun'a; kliniğimize kazandırdığı Endoüroloji cerrahisiyle mesleki gelişimimize büyük katkı sağlayan, birlikte vakit geçirmekten keyif aldığım, çok şey öğrendiğim ve her zaman desteğini hissedeceğim Doç. Dr. Emre Can Akınsal'a; bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkı sunan değerli hocam Doç. Dr. Şevket Tolga Tombul'a; mesai dışında bile sürekli iletişimde olduğum, fikirlerine çok önem verdiğim ve her zaman yanımda olan değerli arkadaşlarım Dr. Abdullah Gölbaşı, Dr. Kemal Halitgil ve Dr. Ünsal Baş'a; eğitim hayatım boyunca birlikte çalıştığım uzman ve asistan meslektaşlarıma; bana sevgi, saygı ve desteklerini esirgemeyen Erciyes Üroloji personeline; en büyük desteği veren, her zaman yanımda olan, sevgilerini esirgemeyen aileme, ablam ve abime; ve hayatımı paylaştığım, en değerlim olan sevgili eşime ve çocuklarıma sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat Kanseri	3
2.1.1. Epidemiyolojisi, İnsidansı ve Etyolojisi	3
2.1.2. Tanı ve Tarama	5
2.1.3. Parmakla Rektal Muayene	6
2.1.4. Prostat Spesifik Antijen (PSA) ve Diğer Belirteçler	6
2.1.5. Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat İğne Biyopsisi (TRUS-bx)	8
2.1.6. Tekrarlanan Prostat Biyopsisi (Prostat Rebiyopsisi)	10
2.1.7. Saturasyon Prostat Biyopsisi	11
2.1.8. Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Manyetik Rezonans Görüntüleme-Ultrason Füzyon Biyopsi	12
2.1.9. Prostate Imaging Reporting and Data System, version 2.1 (PI-RADS v2.1- Prostat Görüntüleme – Raporlama ve Veri Sistemi)	14
2.1.10. Transizyonel zon (TZ) değerlendirmesi	15
2.1.11. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) skoru	15
2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Eşliğinde Füzyon Biyopsi Teknikleri	18
2.2.1. Direkt-MR (in-bore) Kılavuzluğunda Prostat Biyopsisi:	19
2.2.2. Kognitif MRG-US Füzyon Prostat Biyopsisi:	20
2.2.3. MRG-US Füzyon Prostat Biyopsisi:	20
2.3. Patoloji ve Evreleme	21
2.4. Gleason Skorlama Sistemi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Hasta seçimi ve veri toplama	23

3.2. Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme	24
3.3. Biyopsi öncesi hazırlık ve Füzyon Prostat Biyopsisi.....	24
3.4. Histopatolojik analizler	26
3.5. İstatistiksel analiz.....	26
3.6. Etik konular.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ	36
7. KAYNAKLAR	37
ONAY.....	48



KISALTMALAR

BPH	: Benign prostat hiperplazisi
FB	: MRG-US füzyon prostat biyopsi
GS	: Gleason Skoru
HB	: Hedefe yönelik prostat biyopsi
ISUP GG	: International Society of Urological Pathology Grade Group
KB	: Kombine biyopsi (MRG-US füzyon hedefli + 12 odak standart sistematik biyopsi)
KOR	: prostattan alınan doku örneği
LB	: lezyon biyopsi
mpMRG	: Multiparametrik MR görüntüleme
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
PI-RADS	: Prostat görüntüleme, raporlama ve data sistemi
PKa	: Prostat kanseri
PRM	: Parmakla rektal muayene
PSA	: Prostat spesifik antijen
PV	: Prostat volumü
SB	: 12 odak standart sistematik biyopsi
TRUS	: Transrektal ultrasonografi
TRUS-bx	: Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi
US	: Ultrasonografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Düşük PSA düzeylerine bağlı olarak sistemik PKa biyopsisi ile tespit edilen PKa riski.....	7
Tablo 2.	Rebiyopsileri saturasyon biyopsi olarak uygulanan olguları içeren çalışmaların karşılaştırılması	11
Tablo 3.	ISUP GG'ye ve PI-RADS v2 skorlarına göre malign MRG lezyonlarının oranı	17
Tablo 4.	EAU-2024'ün lokal ve lokal ileri hastalık için biyokimyasal rekürrens risk grupları.....	22
Tablo 5.	ISUP 2014 grade (grup) sistemi.....	22
Tablo 6.	Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların demografik ve klinik verileri.	27
Tablo 7.	PI-RADS skorlarına göre demografik ve klinik verilerin karşılaştırılması.	29
Tablo 8.	Biyopsi yöntemlerine göre PI-RADS skorlarında kanser tespit edilme oranları.	29
Tablo 9.	PI-RADS skorlarına göre örnekleme sayılarının kanser tespit etme oranları	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Transrektal Ultrason eşliğinde Prostat Biyopsisi	10
Şekil 2.	12-kor(A) ve 20-kor(B) biyopsilerde örnek alınan bölgeler. LC, lobe (central). LP, lobe (peripheral). AP, apex (peripheral). AC, apex (central). BC, base (central). BP, base (peripheral). SV, seminal vesicle	12
Şekil 3.	PI-RADS v2.1 Lezyonların derecelendirme algoritması	16
Şekil 4.	PSA'sı 9,1 olan 65 yaşında erkek hastaya çekilen mpMRG'de sağ PZ'deki PI-RADS 5 lezyonun (ok ile işaretli) T2WI(A), DCE(B),DWI(C) VE ADC(D) görüntüleri.....	18
Şekil 5.	MR in-bore prostat biyopsi	19
Şekil 6.	Histopatolojik Gleason Skorlama sistemi	21
Şekil 7.	a. Prostat Biyopsi için kullanılan malzemeler, b. Prostat Biyopsi öncesi hazırlık	25
Şekil 8.	a. Prostat biyopsi öncesi Lokal anestezi, b. MR Görüntüleme-Ultrason eşliğinde Füzyon Prostat Biyopsi.....	25
Şekil 9.	Biyopsi histopatoloji sonuçlarına göre kanser tespit edilme oranları	28
Şekil 10.	Biyopsi türlerine göre tespit edilen ISUP skorları.	28

PROSTAT KANSERİ TANISINDA PI-RADS SKORLANMASINA GÖRE LEZYONLARDAN ALINANACAK İDEAL KOR SAYININ BELİRLENMESİ

ÖZET

Amaç: Füzyon prostat biyopsisinde gereksiz örnekler alınması hastanın işlem sırasında hissedeceği ağrı miktarını artırabileceği gibi, kanama ve enfeksiyon gibi bir çok komplikasyonun ortaya çıkma olasılığını da artıran faktörlerdendir. Bu nedenle hem hekim hem de hasta açısından ideal olan, mümkün olan en az örnek sayısı ile mümkün olan en yüksek doğruluk oranlarını yakalayabilmektir. Bu çalışmanın amacı, prostat kanseri (PKa) tanısında Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) skorlarına göre lezyonlardan doğru histopatolojik tanı elde edebilmek için gerekli olan ideal biyopsi kor sayısını belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu prospektif çalışmaya Erciyes Üniversitesi Üroloji Kliniğinde prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği ve/veya çekilen multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntülemeye (mpMRG) PI-RADS 3, 4 veya 5 lezyonu olup füzyon prostat biyopsisi önerilen hastalar dâhil edilmiştir. Hastalara öncelikle 12-kor standart prostat biyopsisi uygulanmış, ardından rijit yazılımlı füzyon özellikli ultrason ile işaretlenen lezyonlardan 4-kor hedefli biyopsi uygulanmıştır. Lezyon biyopside alınan örnekler ayrı şişelerde alınma sırasına göre numaralandırılmış ve histopatolojik değerlendirmeye gönderilmiştir.

Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası çalışmaya dâhil edilen hastaların PI-RADS skorlarına göre kaçınıcı örnekte kanser tespit edildiğinin belirlenmesi, ikincil sonlanım noktaları ise çalışmaya dâhil edilen hastalarda kanser tespit etme oranlarının, PI-RADS skorlarına göre kanser oranlarının, biyopsi türüne göre (hedefli biyopsi-HB, standart biyopsi-SB, kombine biyopsi -KB) kanser saptama yüzdelerinin belirlenmesidir.

İstatistiksel analizlerde p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı farklılık olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya, yaş ortalaması 63.2 ± 7.7 yıl olan toplam 1301 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların medyan serum PSA değerleri 6.9 (5.7-7.7) ng/mL olarak tespit edilmiştir. MpMRG'de PI-RADS 3, 4 ve 5 lezyon oranları sırasıyla %36.8, %55.3 ve

%7.9 olarak belirlenmiştir ve en sık rastlanan PI-RADS skorunun PI-RADS 4 olduğu tespit edilmiştir.

Tüm hastalarda PKa oranı %45, PI-RADS skorlarına göre PKa tespit oranları ise skor 3,4 ve 5 lezyonlar için sırasıyla; %28.4, %52.7 ve %68.0 olarak tespit edilmiştir. Bunun yanında biyopsi türlerine göre PKa oranları HB için %31, SB için %31.6 ve KB için %45 olarak bulunmuş olup, KB'nin istatistiksel olarak anlamlı şekilde en yüksek PKa tespit oranına sahip yöntem olduğu görülmüştür ($p<0.001$).

HB ile lezyondan kanser tespit edilen hastalarda, PI-RADS 3 lezyonlar için en az dört kor, PI-RADS 4 lezyonlar için en az üç kor ve PI-RADS 5 lezyonlar için en az iki kor alınmasının yeterli olduğunu göstermiştir.

Sonuç: Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, tüm füzyon biyopsilerde lezyondan standart dört örnekleme yapılması yerine, özellikle büyük ve belirgin lezyonlar olarak kabul edilen PI-RADS 5 lezyonlarda iki kor, PI-RADS 4 lezyonlarda ise üç kor örneklemenin, doğru tanıya ulaşmak için yeterli olabileceğini göstermiştir. Bu bulgular, prostat biyopsisi protokollerini optimize etmek için yol gösterici olmakla birlikte daha geniş hasta popülasyonları ve uzun dönem takiplerle desteklenmesi gereken ileri çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Füzyon Prostat Biyopsi, Kor Sayısı

DETERMINATION OF THE IDEAL NUMBER OF CORES TO BE TAKEN FROM LESIONS ACCORDING TO PI-RADS SCORING IN THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

ABSTRACT

Objective: In fusion prostate biopsy, unnecessary sampling may not only increase the level of pain experienced by the patient during the procedure but also elevate the likelihood of various complications such as bleeding and infection. Thus, it is ideal for both the physician and the patient to achieve the highest possible diagnostic accuracy with the least number of samples. The aim of this study is to determine the ideal number of biopsy cores needed to obtain an accurate histopathological diagnosis from lesions based on Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) scores in the diagnosis of prostate cancer (PCa).

Materials and Methods: This prospective study included patients at Erciyes University Urology Clinic who had elevated prostate specific antigen (PSA) levels and/or PI-RADS 3, 4, or 5 lesions detected on multiparametric prostate magnetic resonance imaging (mpMRI) and were recommended for fusion prostate biopsy. Patients initially underwent a 12-core standard prostate biopsy, followed by a 4-core targeted biopsy of marked lesions using rigid software-assisted fusion ultrasound. The biopsy samples from the lesions were numbered in sequence and sent for histopathological evaluation in separate containers.

The primary endpoint of this study was to determine at which biopsy core number cancer was detected based on the PI-RADS scores of the included patients. Secondary endpoints included determining the cancer detection rates in the included patients, the cancer rates based on PI-RADS scores, and cancer detection percentages based on biopsy type (targeted biopsy - TB, standard biopsy -SB, and combined biopsy - CB).

A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant in all analyses.

Results: A total of 1,301 patients, with a mean age of 63.2 ± 7.7 years, were included in the study. The median serum PSA value of the patients was 6.9 (5.7-7.7) ng/mL. The proportions of PI-RADS 3, 4, and 5 lesions on mpMRI were found to be 36.8%, 55.3%, and 7.9%, respectively, with PI-RADS 4 being the most commonly observed score.

The overall PCa detection rate was 45%, while the detection rates for PI-RADS scores 3, 4, and 5 lesions were 28.4%, 52.7%, and 68.0%, respectively. Furthermore, PCa detection rates by biopsy type were 31% for TB, 31.6% for SB, and 45% for CB, with CB showing a statistically significant higher detection rate compared to other methods ($p < 0.001$).

For patients where cancer was detected via TB, it was demonstrated that taking at least four cores was sufficient for PI-RADS 3 lesions, at least three cores for PI-RADS 4 lesions, and at least two cores for PI-RADS 5 lesions.

Conclusion : The results of this study indicate that instead of taking the standard four samples from each lesion in all fusion biopsies, sampling two cores for PI-RADS 5 lesions and three cores for PI-RADS 4 lesions, which are considered larger and more prominent, may be sufficient to reach an accurate diagnosis. These findings serve as a guide for optimizing prostate biopsy protocols but highlight the need for further studies involving larger patient populations and long-term follow-up to support these conclusions.

Keywords: Prostate Cancer, Fusion Prostate Biopsy, Core Number

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri (PKa), günümüzde erkeklerde en sık görülen organ kanserlerinden biridir ve akciğer kanserinden sonra ikinci en sık ölüm nedenidir [1]. Yapılan otopsi çalışmalarına göre, 50 yaşındaki erkeklerde PKa görülme oranı %30-50 arasında iken, bu oran 80 yaşındaki erkeklerde %80'e kadar çıkmaktadır. ABD'de yapılan çalışmalarda, 50 yaş ve üstü her 10 erkekten birinde klinik olarak anlamlı PKa tespit edildiği ve yaş ilerledikçe hastalığın insidansının arttığı gözlemlenmiştir. PKa, özellikle 75 yaş üzeri erkeklerde kanser kaynaklı ölümlerin en yaygın nedenlerinden biridir [2].

PKa'nin erken tanısı, hastalığın tedavi edilebilirliği açısından büyük önem taşımaktadır. PKa tanısında parmakla rektal muayene (PRM) uzun yıllardır ilk basamak yöntem olarak kullanılmaktadır [3]. Ancak PRM, kanseri erken evrede tespit etmekte sınırlı kalmaktadır ve genellikle hastalık ileri evrelerde yakalanmaktadır. Bu tanı gecikmesi, tedaviyi daha zor ve bazen imkânsız hale getirmektedir. Tanı sürecinde gecikmeleri önlemek amacıyla, PRM'ye ek olarak tümör belirleyicisi olan prostat spesifik antijen (PSA) ve radyolojik yöntemler, özellikle transrektal ultrasonografi (TRUS), kullanılmaktadır. TRUS, 1952 yılında ilk kez Wild ve Reid tarafından uygulandıktan sonra [4], 1967 yılında Watanabe ve arkadaşları tarafından klinik uygulamaya dâhil edilmiştir ve günümüzde, prostat hastalıklarının tanısında en sık kullanılan radyolojik yöntem haline gelmiştir. TRUS, kolay uygulanabilir olması, biyopsi rehberliği sağlaması ve PKa evreleme ve takibinde etkin bir rol oynaması gibi avantajlara sahiptir [5].

Buna rağmen, hiçbir yöntem PKa'ni tek başına tanımlamada yeterli değildir. Farklı tanısal yöntemlerin kombinasyonu, özellikle PSA düzeyleri ve Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) skorlaması gibi kriterlerle desteklendiğinde kanser tespit oranlarını artırmaktadır[6]. Son yıllarda, multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) ile füzyon biyopsi, PKa tanısında hassasiyeti artıran önemli bir yöntem haline gelmiştir. mpMRG'nin sağladığı detaylı görüntüleme sayesinde, hedeflenen lezyonlardan biyopsi almak ve kanser tespit oranlarını artırmak mümkün olmaktadır [7].

Bu çalışmanın amacı, PI-RADS skorlamasına göre mpMRG eşliğinde yapılan füzyon prostat biyopsisinde ideal atış (kor) sayısını belirlemektir. Çalışmamız, Erciyes Üniversitesi Üroloji Kliniğinde PSA yüksekliği olan ve PI-RADS skoru 3 ve üzeri olan hastalarda füzyon prostat biyopsi yapılarak PKa tespit oranlarını incelemeyi ve bu süreçte alınması gereken ideal kor sayısını ortaya koymayı hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Kanseri

2.1.1. Epidemiyolojisi, İnsidansı ve Etyolojisi

PKa, Avrupa Birliği ülkeleri ve ABD’de en yaygın görülen malignite olup, dünya genelinde ve Türkiye’de ise ikinci en sık rastlanan kanser türüdür [8]. Türkiye’de tüm yaş grupları ve kanser türleri arasında ikinci sırada yer almakta, 70 yaş ve üzerindeki popülasyonda ise %19,8 oranıyla birinci sıraya yükselmektedir [9]. Türkiye’deki erkek nüfusta, yüz binde 37,6 oranıyla en sık karşılaşılan ikinci kanserdir. ProstaTURK verilerine göre, Türkiye’de PKa yüz binde 35 oranında görülmektedir [10, 11]. 2012 yılında, dünya genelindeki tüm kanser vakalarının %15’ini (1.1-1.6 milyon) oluşturarak en sık rastlanan ikinci kanser türü olmuştur [12, 13].

PKa riskinin yaşam boyunca öngörülen oranı %16,72 iken, ölüm riski %2,57’dir [14]. Erkeklerde kanserden ölümlerin %8’ini ve tüm kanser vakalarının %19’unu oluşturmaktadır [15]. Akciğer kanserinden sonra, ölüme yol açan en yaygın ikinci kanserdir. Her yıl ortalama 366.000 erkek PKa nedeniyle hayatını kaybetmektedir [13].

PKa görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Bu kanser türü, en yüksek oranla 70-74 yaş arasında görülmektedir. 39 yaş altındaki erkeklerde görülme oranı 1/10.000 iken, 40-59 yaş aralığında 1/139 ve 60-79 yaş aralığında 1/8 oranında görülmektedir. Yeni tanı alan hastaların %85’i 65 yaş ve üzerindedir [16]. Son yıllarda yapılan tarama

alışmaları sayesinde PKa daha erken yaşlarda, özellikle 50'li yaşlarda teşhis edilmeye başlanmıştır. İnsidans, etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir; örneğin, in ve Japonya'da PKa insidansı dünya ortalamasına göre daha düşüktür. Buna karşın, PKa en çok Afrika kökenli Amerikalılarda görülmektedir [17].

Dünya genelindeki PKa insidansı, otopsi çalışmalarıyla tespit edilen PKa insidansıyla benzerlik göstermektedir [18]. Otopsi serilerine dayanan bir sistematik derlemede, 30 yaş altı PKa görülme sıklığı %5 olarak tespit edilmiş ve her on yılda bir bu oran 1.7 (1.6-1.8) kat artarak, 79 yaş üzerinde %59'a (%48-71) ulaşmıştır [19, 20].

PKa'nin etyopatogenezi çok faktörlü olup, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altında gelişmektedir. Aile yks ve etnik köken, genetik temellere dayalı olarak yüksek PKa insidansı ile ilişkilendirilmiştir [21]. Kalıtsal PKa vakaları, tüm PKa vakalarının %9-10'unu oluşturmaktadır. Kalıtsal PKa, üç veya daha fazla aile bireyinde PKa olması veya iki aile bireyinde erken başlangıçlı (<55 yaş) PKa bulunması şeklinde tanımlanmaktadır [22]. Birinci derece akrabalarından birinde PKa bulunması riski iki kat artırırken, bu sayı iki veya daha fazlaysa risk 5 ila 11 kat artmaktadır [14].

Non-kalıtsal PKa olan hastalar üzerinde yapılan genetik analizlerde, germline mutasyonların varlığı saptanmıştır. DNA tamir genlerindeki mutasyonların metastatik PKa hastalarında görülme sıklığı %11,8 olarak bulunmuştur [23]. Germline mutasyonlar en sık BRCA2 (%5,35), ATM (%1,6), CHEK2 (%1,9), BRCA1 (%0,9) ve PALB2 (%0,4) genlerinde gözlenmiştir. BRCA2 mutasyonu ile agresif PKa arasındaki ilişki, prospektif bir kohort çalışmasında ortaya konmuştur [23].

Obezite, yüksek yağ oranına sahip beslenme, rafine tahıl ürünleri, işlenmiş et, kırmızı et, süt rnleri, B vitamini, kalsiyum ve proteinden zengin diyetlerin, artmış PKa riski ile ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bununla birlikte, bu tür etkilerin olmadığına dair karşıt görüşlü araştırmalar da mevcuttur. Sigara tüketimi ise hem PKa riskini hem de buna bağlı ölüm oranlarını artırmaktadır. Bazı araştırmalar, egzersiz yapmanın, sağlıklı bitkisel yağlar, sebzeler, domates (likopen), kahve ve yeşil çay tüketmenin PKa riskini ve progresyonunu azaltabileceğini ne sürmektedir [24, 25].

Bir meta-analiz çalışmasında, mesleki nedenlerden ötürü yüksek kadmiyum seviyelerine maruz kalan kişilerde PKa insidansının yüksek olduğu tespit edilmiştir [26]. Ayrıca, 30 farklı çalışmada 6313 erkek hasta üzerinde yapılan bir meta-analizde, HPV tip-16 taşıyan erkeklerin PKa'ne yakalanma riskinin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır [27]. Ultraviyole radyasyona (UVR) yüksek düzeyde maruz kalan kişilerde PKa riskinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. UVR'nin PKa'ne karşı koruyucu etkileri halen tartışma konusudur [28].

Ayda 21 kezden fazla ejakülasyonun PKa riskini %20 oranında azalttığı gözlemlenmiştir. Ergenlik döneminde diğerlerine kıyasla daha sık ejakülasyon gerçekleştiren erkeklerin uzun dönem takiplerinde, PKa'ne daha az yakalandıkları belirlenmiştir [29] .

2.1.2. Tanı ve Tarama

PKa taramalarının, aşırı tanıya ve gereksiz tedavilere yol açtığı, bu durumun hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, ancak ölüm oranlarında kayda değer bir azalma sağlanmadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, PKa taramalarına yönelik popülasyon bazlı yaklaşımlara karşı ciddi eleştiriler getirilmiştir [30, 31]. Çeşitli tıbbi dernekler de bu eleştiriler doğrultusunda önerilerini güncellemiştir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU), 40 yaşındaki bireylerde total PSA değerinin <1 ng/mL ve 60 yaşındaki bireylerde <2 ng/mL olması durumunda, bir sonraki taramanın 8 yıl sonra yapılabileceğini ve metastatik PKa ya da ölüm riskinin çok düşük olduğunu belirtmektedir [32, 33]. Ayrıca, 75 yaş ve üzeri bireylerde ve PSA değerinin >3 ng/mL olduğu durumlarda PKa'nden ölüm riskinin oldukça düşük olduğunu ve bu nedenle ek PSA taramalarının yapılmaması gerektiğini önermektedir [34].

Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ise, 40 yaş üzerindeki erkeklerde ve 40-54 yaş aralığındaki düşük riskli bireylerde PSA taraması yapılmaması gerektiğini savunmaktadır. 55-69 yaş grubundaki erkeklerde tarama kararı, bazal PSA seviyeleri ve bireysel tercihler dikkate alınarak hasta ile birlikte verilmelidir. AUA, 70 yaş üzerindeki veya yaşam beklentisi 10-15 yıldan az olan erkeklerde rutin PSA taramasının yapılmamasını, tarama sıklığının bazal PSA seviyelerine göre ayarlanmasını ve bu sürenin en az 2 yıl veya daha fazla olması gerektiğini önermektedir [35].

PKa'nın tanısında esas yöntemler, PRM, PSA ölçümü ve prostat biyopsisidir. Prostat biyopsisi gereksinimi, PSA düzeyleri, diğer biyobelirteçler, şüpheli PRM bulguları ve/veya görüntüleme sonuçlarına dayanarak belirlenir.

2.1.3. Parmakla Rektal Muayene

PRM, prostatın boyutu, kıvamı, hareketliliği ve yüzeyindeki düzensizliklerin değerlendirilmesine olanak tanır. Prostat kanserlerinin büyük çoğunluğu periferel bölgede yer alır ve prostat hacmi 0,2 mL'yi aştığında PRM ile tespit edilebilir. Şüpheli fizik muayene bulgularına sahip olan hastaların, PSA seviyeleri dikkate alınmaksızın, yaklaşık %18'inde PKa tespit edilmektedir [36]. Serum PSA seviyesi 2 ng/dL'nin üzerinde olduğunda, hastaların %5 ila %30'u arasında PKa saptanma olasılığı artar [37]. Anormal PRM bulguları, daha yüksek International Society of Urological Pathology (ISUP) derecesi riski ile ilişkilendirilmektedir ve biyopsi yapılması için bir endikasyon olarak kabul edilmektedir [38, 39].

2.1.4. Prostat Spesifik Antijen (PSA) ve Diğer Belirteçler

PKa tanısında günümüzde en yaygın kullanılan biyo-belirteç PSA'dır. PSA, ilk kez 1970'te dokuda tanımlanmış, 1979 yılında saflaştırılmış ve 1980 yılında serumda ölçülebilir hale getirilmiştir [40]. PSA'nın klinik kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte PKa insidansında artış gözlenmiştir ve bu artışın devam etmesi beklenmektedir [41]. PSA, bağımsız bir gösterge olarak, PKa'nın PRM veya TRUS ile tespitinden daha etkili bir belirteçtir. Ancak PSA, prostat bezine özgü olmasına karşın, sadece PKa'ne özgü değildir [42]. PSA düzeyleri, benign prostat hiperplazisi (BPH), inflamasyon, enfeksiyon, yaş, ırk, prostat hacmi, prostat masajı, biyopsi, idrar retansiyonu, ejakülasyon ve üretral müdahaleler gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir [43, 44].

PSA, prostat dokusundaki kolumnar epitel hücrelerinden üretilen bir glikoprotein olup seminal koagulumda bulunur ve insan doku kallikrein ailesine aittir. Prostat dokusundaki PSA seviyeleri, plazmadaki seviyelerden 106 kat daha yüksektir. Serumda ise PSA, serbest veya bağlı formda bulunur; serbest PSA (sPSA) formu aktif olup semenin likefaksiyonunu sağlar ve hareketli spermatozoidlerin açığa çıkmasından sorumludur [45]. Çoğu çalışmada PSA için eşik değer 4 ng/mL olarak belirlenmiş olsa da, bu değer

yaşıa göre ayarlanması önerilmektedir. Buna göre, PSA aralıkları 40-49 yaş grubunda 0-2.5 ng/mL, 50-59 yaş grubunda 0-3.5 ng/mL, 60-69 yaş grubunda 0-4.5 ng/mL ve 70 yaş üzerinde 0-6.5 ng/mL olarak belirlenmiştir [46]. Düşük PSA düzeylerindeki malignite riski Tablo 1'de gösterilmiştir [47].

Tablo 1. Düşük PSA düzeylerine bağılı olarak sistemik PKa biyopsisi ile tespit edilen PKa riski [47].

PSA level (ng/mL)	Risk of Pca (%)	Risk of ISUP grade ≥ 2 Pca (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Serbest/Total PSA Oranı: SPSA'nın toplam PSA'ya oranıdır. İlk olarak Christensson ve çalışma arkadaşları, kanserli hastalarda serbest PSA oranının daha düşük olduğunu belirtmiştir. Takip eden çalışmalar, serbest PSA oranının kullanımının, PKa ile BPH ayırımında total PSA'dan daha iyi bir gösterge olduğunu ortaya koymuştur. PSA değerleri 4-10 ng/mL arasında olan hastaların biyopsilerinde, serbest/total PSA oranı $<10\%$ olanlarda 56% oranında kanser saptanırken, $>25\%$ oranında olanlarda kanser saptanma oranı 8% 'dir [48, 49]. 14 çalışmayı inceleyen bir sistematik derleme, PSA 4-10 ng/mL aralığında (gri bölge) bu oranlamanın 70% duyarlılık gösterdiğini ortaya koymuştur [50].

PSA Velositesi: PSA velositesi (ng/mL/yıl), PSA seviyesindeki yıllık artış miktarını ifade eder [51]. Gri bölge olarak adlandırılan PSA değerlerinde, yıllık 0,75 ng/mL'lik bir artışın PKa öngörüsüne katkıda bulunabileceğı belirtilmiş, ancak tek başına PSA seviyesinden daha üstün bir gösterge olmadığı vurgulanmıştır [51, 52].

PSA Dansitesi: PSA değerinin prostat hacmine bölünmesi ile hesaplanan PSA dansitesi, $<0,15$ ng/mL/cc eşik değeri alındığında, özellikle gri bölgedeki hastalarda malignite öngörüsüne katkı sağlayabilir [45].

Diğer Belirteçler: Ek serum testleri arasında Prostat Sağlık İndeksi (PHI) ve 4K skoru bulunmaktadır. İdrar testleri ise PKA3 antijeni, Select MDX, Michigan Prostat Skoru (MiPS) ve ExoDX olarak bilinmektedir. Ancak bu testlerin kullanımı kılavuzlarda zayıf öneri düzeyinde kalmıştır [34].

EAU 2024 kılavuzlarına göre, PRM normal olan ve PSA düzeyi 2-10 ng/mL arasında bulunan hastalarda prostat biyopsi kararı verilmeden önce risk hesaplaması yapılması ve prostat görüntüleme yöntemlerine başvurulması kuvvetle önerilmektedir [53].

2.1.5. Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat İğne Biyopsisi (TRUS-bx)

TRUS, prostatın anatomisini incelemek için sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. TRUS ile prostatın santral ve periferik zonları ekojenitelerine göre ayırt edilemez, yerleşim yerlerine göre değerlendirilir. Bu prosedürde kullanılan transrektal prob, prostat ve çevre yapıları incelemek için yüksek frekansta (7-10 MHz) çalışır. Prostatın anterior fibromusküler stroma bölgesi, bezin ön üst yüzeyinde hipoekoik bir alan olarak gözlemlenir. TRUS'un en önemli avantajı, prostatın hacminin doğru bir şekilde ölçülmesi ve biyopsi işlemlerinin TRUS rehberliğinde yapılabilmesidir [54].

PKa ultrasonografi bulguları genellikle spesifik değildir ve periferik bölgede sınırları net ya da belirsiz hipoekoik nodüller olarak görülebilir. Bazen homojen bez içerisinde küçük, heterojen alanlar şeklinde de ortaya çıkabilir. BPH, prostatit, hematoma, normal doku ve kistler de hipoekoik olarak görünebilir. Ayrıca, %40'tan fazla oranda izoekoik alanlarda da PKa bulunabilir. Bu nedenle, TRUS'un tümör saptamadaki tek başına kullanımı yeterince güvenilir değildir. TRUS'un pozitif prediktif değeri %52, negatif prediktif değeri ise %72 düzeyinde kalmaktadır [55].

1930 yılında ilk kez transperineal ve 1937'de parmak kılavuzluğunda transrektal olarak yapılan prostat biyopsileri, 1989 yılında Hodge ve arkadaşlarının TRUS rehberliğinde biyopsinin etkinliğini göstermesine kadar yaygın şekilde kullanılmıştır [56]. Biyopsi, PSA yüksekliği veya şüpheli PRM bulguları olan hastalarda uygulanır. Biyopsi kararı verilirken, yaşam beklentisi, ek hastalıklar ve biyopsi sonucunda gerekebilecek tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır [57]. PSA seviyesinde sınırlı bir artış olduğunda, birkaç hafta bekleyip ejakülasyon, üretral müdahale ve enfeksiyon faktörlerini ekarte ettikten sonra biyopsi kararı almak daha uygun olabilir [58]. Asemptomatik hastalarda PSA düzeyini düşürmek için ampirik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir [59].

Ultrasonografi rehberliğinde biyopsi, günümüzde standart bir yöntem haline gelmiştir. Prostat biyopsisi genellikle TRUS-bx veya transperineal yaklaşımla gerçekleştirilir. Bazı

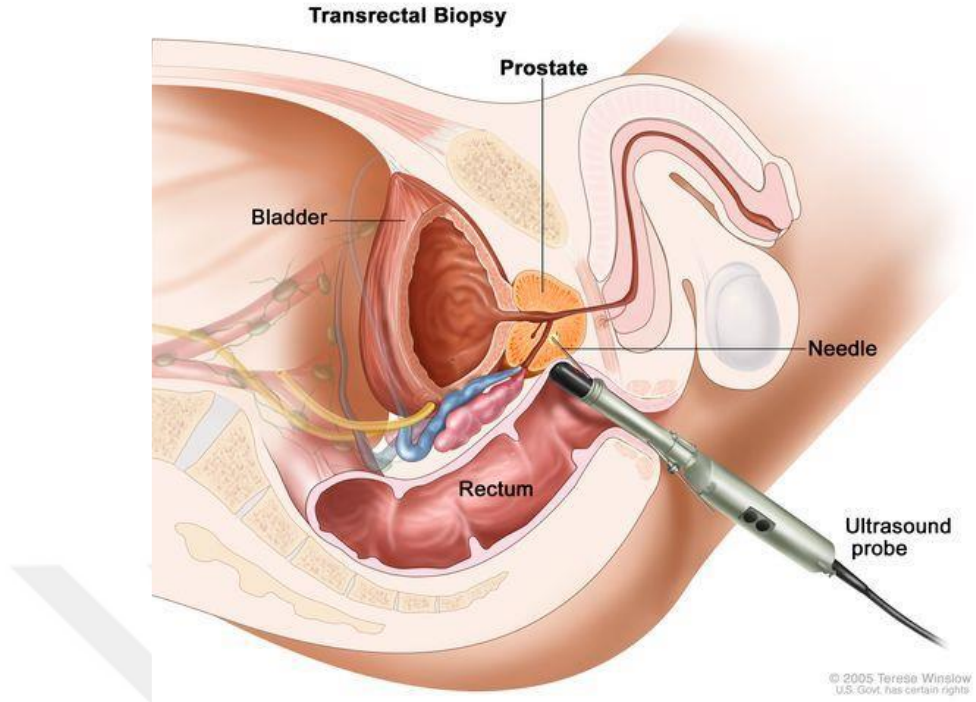
araştırmalar, transperineal biyopsinin enfeksiyon riskini azalttığını göstermektedir [60]. EAU 2024 kılavuzlarına göre, enfeksiyon riskinin daha düşük olması nedeniyle transperineal yaklaşımla prostat biyopsisi yapılması g   l  bir öneridir [61]. Avrupa Komisyonu'nun nihai kararına uygun olarak, prostat biyopsileri için florokinolonların kullanımı önerilmemektedir. Bunun yerine, rektal sürüntü veya dışkı kültürüne dayalı hedef profilaksi, artırılmış profilaksi (iki veya daha fazla farklı antibiyotik sınıfı) veya fosfomisin trometamol, sefalosporin ve aminoglikozit gibi alternatif antibiyotikler önerilmektedir [62]. Ayrıca, TRUS-bx öncesinde povidon-iyot ile rektal temizlik yapılması ve biyopsi öncesinde periprostatik blokaj ile lokal anestezi uygulanması g   l  kanıtlarla önerilmektedir [63].

1980'li yıllarda prostat biyopsisinde kullanılan klasik sekstant biyopsi (6 kadran), prostat  rneklemesinde yetersiz kaldığından, prostat hacmi yaklaşık 30 cc ise en az 8 kor biyopsi alınması önerilmektedir [64]. Daha büyük prostatlar için 10-12 kor biyopsi alınmalıdır. 12 kordan fazla biyopsi alınması genellikle ek bir fayda sağlamaz [65]. Ancak PRM'de veya TRUS'ta şüphelenilen alanlardan ek biyopsiler alınması gerekebilir. TRUS-bx sırasında biyopsi örnekleri, posterior ve lateral olarak periferik bölgelere yönlendirilmelidir [66].

Bu işlem sırasında genellikle transrektal ultrason probu ile uyumlu 18-Gauge tam otomatik tru-cut biyopsi iğneleri kullanılmaktadır. Ultrason görüntüsü, biyopsi iğnesinin ilerleyeceği yolu gösteren kılavuz çizgisi ile hizalanır. Biyopsi iğnesi yaklaşık 0,5 cm ilerletilir ve ardından 1,5 cm'lik doku  rneği alınır [67].

TRUS-bx işleminin komplikasyonları arasında hematospermi (%37,4), bir günden fazla süren hematüri (%14,5), iki günden kısa süreli rektal kanama (%2,2), prostatit (%1), 38,5 C'den yüksek ateş (%0,8), epididimit ve müdahale gerektiren rektal kanama (%0,7) ile üriner retansiyon (%0,2) bulunmaktadır [68].

Standart TRUS-bx ile kanser tespit oranı %27-40 arasında olup, klinik olarak anlamlı kanserlerin %20-25'i atlanabilirken, aynı zamanda klinik açıdan önemsiz kanserler de önemli ölçüde tespit edilebilmektedir [18, 69].



Şekil 1. Transrektal Ultrason eşliğinde Prostat Biyopsisi [70]

2.1.6. Tekrarlanan Prostat Biyopsisi (Prostat Rebiyopsisi)

Prostat tekrar biyopsisi için endikasyonlar aşağıdaki gibidir:

- PSA seviyesinin sürekli olarak yükselmesi veya yüksek kalması,
- Şüpheli PRM bulgusu, %5-30 PKa riski ile ilişkilidir,
- Tek bulgu olarak intraduktal karsinom saptanması, %90'ın üzerinde yüksek dereceli PKa riski taşır,
- Pozitif çok parametrelili manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) bulguları.

Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) ve yaygın yüksek dereceli prostat intraepitelyal neoplazi (HGPIIN) tanısı aldıktan sonra tekrar biyopsi yapılması önerisi, 6-10 kor biyopsi protokolleriyle yapılan sistematik biyopsi çalışmaları temel alınarak oluşturulmuştur. Güncel bir biyopsi serisinde, atipik küçük asiner proliferasyon tanısından sonra takip biyopsisinde klinik açıdan anlamlı PKa bulma olasılığı sadece %6 olarak raporlanmıştır [71].

İlk TRUS-bx işleminde malignite oranı yaklaşık %22 iken, tekrarlanan 3 ardışık biyopside bu oranlar sırasıyla %10, %5 ve %4 olarak hesaplanmıştır [72]. Üçüncü ve

dördüncü biyopsilerde daha düşük hacimli ve dereceli karsinomlar tespit edildiğinden, sadece kanser şüphesi yüksek olan vakalarda bu işlemin yapılması gerekmektedir [73].

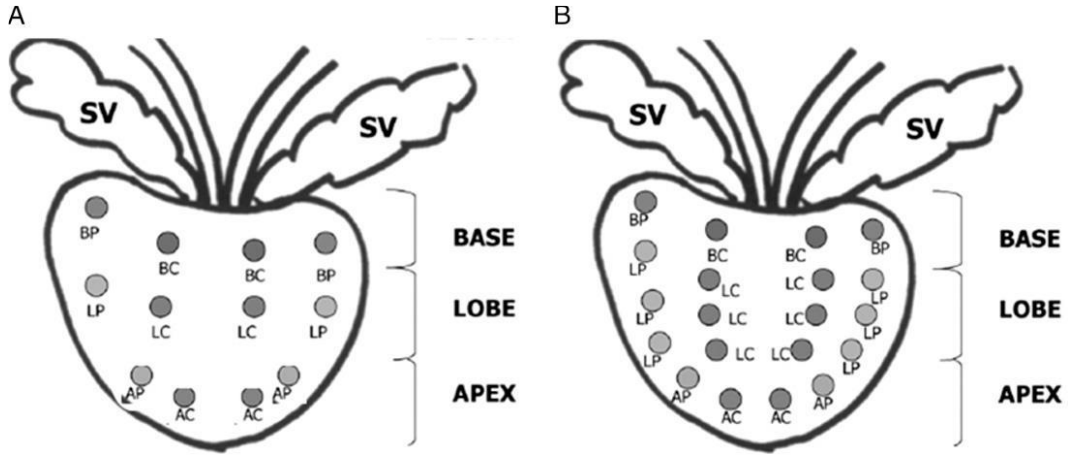
Eğer tekrar biyopsilerde sonuç negatif olursa, 12 kor biyopsi sonrası hastaya saturasyon biyopsisi uygulanması gündeme gelebilir [45].

2.1.7. Saturasyon Prostat Biyopsisi

Saturasyon biyopsisi, ilk olarak Borboroglu ve çalışma arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, en az 20 kor biyopsi alınmasını içermektedir [74]. Bu yöntemle PKa insidansı %30-43 arasında değişmekte olup, daha önceki biyopsilerde alınan kor sayısına bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir [69]. En az 20 bölgeden alınarak transperineal yolla da uygulanabilen saturasyon biyopsisinin, ek olarak %38 oranında PKa saptama ihtimali olduğu rapor edilmiştir. Üriner retansiyon oranı ise %1,2 ile %10 arasında değişkenlik göstermektedir [75, 76]. Saturasyon biyopsilerinde kanser tespit oranı %34-45 arasında kaydedilmiştir. Ancak, bu biyopsinin potansiyel dezavantajları, klinik açıdan önemsiz kanserlerin de tespit edilmesi ve morbiditenin artış riskidir [77].

Tablo 2. Rebiyopsileri saturasyon biyopsi olarak uygulanan olguları içeren çalışmaların karşılaştırılması [78].

Araştırmacı	Yıl	Olgu sayısı	Or. PSA (ngml)	Ort. Odak Sayısı	Kanser Saptama
Borboroğlu ve ark	2000	57	8.6	22.5	%30
Stewart ve ark	2001	224	8.7	23	%34
Fleshner ve ark	2002	37	22.4	32-38	%13.5
Rabets ve ark	2004	116	9.2	22.8	%29
Patel ve ark	2004	100	9.4	20-24	%25
Pinkstaff ve ark	2005	210	13.6	21.2	%37
Walz ve ark	2006	161	9.4	24.2	%41



Şekil 2. 12-kor(A) ve 20-kor(B) biyopsilerde örnek alınan bölgeler. LC, lobe (central). LP, lobe (peripheral). AP, apex (peripheral). AC, apex (central). BC, base (central). BP, base (peripheral). SV, seminal vesicle [79].

2.1.8. Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Manyetik Rezonans Görüntüleme-Ultrason Füzyon Biyopsi

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), PKa tanısında en değerli görüntüleme yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir [80]. 1980'lerden itibaren, yüksek yumuşak doku çözünürlüğü sayesinde prostat görüntüleme kullanılmaya başlanmıştır. MRG, 1,5 Tesla (T) veya 3 Tesla cihazlarla yapılabilir. 3-T MRG cihazları, daha yüksek sinyal gücü ve daha hızlı görüntüleme teknikleriyle üstün görüntü kalitesi sunar [81].

Anatomik detaylar en net şekilde T2 ağırlıklı (T2WI) görüntülerde görülebilir. Bu görüntüler, iç gland ve periferik zon ayrımını netleştirir; ancak, PKa odaklarının tespit edilmesi için sadece T2WI görüntüler yeterli değildir. Bu nedenle, prostat görüntülemeleri için mpMRG incelemesi kullanılır. MpMRG, T2WI gibi morfolojik görüntüleri, diffüzyon ağırlıklı (DWI) ve dinamik kontrastlı perfüzyon (DCE) görüntüleriyle birleştirir, ayrıca spektroskopik görüntüleri (MRSI) de içerir [82, 83].

Anatomik sekanslar (T1WI ve T2WI) ve fonksiyonel sekanslar (yüksek b değeri DWI ve DCE) birlikte değerlendirilerek tanı süreci yönetilir[84]. T1 ağırlıklı görüntüler biyopsi sonrası oluşan kanama bölgelerini hiperintens olarak gösterirken, T2WI görüntüler hafif hipointens bulgular sunar. Biyopsi sonrası sıklıkla gelişen periferik zon

hemorajisi, tümör ile karışarak yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir, bu yüzden biyopsiden en az 6 hafta sonra görüntüleme yapılması önerilir [85].

Normal prostat dokusu MRG'de T1WI görüntülerde homojen izointens görünüm sergiler ve çizgili kas dokusuna benzer yoğunlukta görünür. Zonal anatomi T1WI görüntülerde belirgin değildir, ancak bu görüntüler intraglandüler hemoraji, kemik metastazları ve lenf nodlarını değerlendirmek için kullanılır. Prostatı çevreleyen yüksek sinyal yoğunluğuna sahip periprostatik yağ dokusu prostat sınırlarını belirginleştirir [86].

T2WI görüntüleri her üç ortogonal düzlemde 3 mm kalınlığında olmalı ve zonal anatomi, prostat ve çevresindeki dokuları detaylı bir şekilde gösterebilmelidir. Bu görüntüler, transizyonel zon tümörlerini, ekstraprostatik yayılımı ve seminal vezikül tutulumu gibi unsurları değerlendirmek için idealdir. Periferik zon, T2WI görüntülerde müsin içeriği nedeniyle homojen ve hiperintens, transizyonel zon ise ara sinyal yoğunluğunda hiperplastik nodüller içerir [87, 88].

PKa'nın %70'i periferik zondan, %25'i ise transizyonel zondan gelişir. Periferik zon tümörleri T2WI görüntülerde genellikle hipointens izlenir, ancak bu bulgu her zaman duyarlı değildir; bazı malign tümörler izointens de olabilir [89]. MRG ile ektrakapsüler yayılımın gösterilmesinde %13-95 arası duyarlılık, seminal vezikül invazyonunu tespit etmede ise %23-80 arasında duyarlılık bildirilmiştir [90]. PKa evrelemesinde MRG'nin doğruluk oranları %54 ile %93 arasında değişmektedir [91].

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), doku içerisindeki su moleküllerinin hareketini (Brownian hareketi) kontrast maddeye ihtiyaç duymadan ölçen bir tekniktir [88]. Hücre yoğunluğu yüksek tümörlerde, suyun hareketi kısıtlanır ve bu durum DWI'da hiperintens görüntü olarak ortaya çıkar. Difüzyonun kısıtlandığı alanlar, çevre dokulara göre daha az sinyal kaybına neden olur ve bu durum hiperintens görüntü olarak kaydedilir [81].

DWI'dan elde edilen kantitatif bir parametre olan Görünürdeki Difüzyon Katsayısı (ADC), dokudaki su difüzyonunu ve kapiller perfüzyonu birleştirerek analiz eder. Kısıtlanmış difüzyon alanları, ADC haritalarında düşük sinyalli alanlar olarak görülür, bu durum tümörlerin tespitinde önemli bir parametredir [92]. PKa lezyonları, hücre

yoğunluğunun fazla olmasına bağlı olarak "kısıtlı difüzyon alanları" olarak belirlenir; DWI'da hiperintens, ADC haritalarında ise hipointens olarak gözlemlenir [93].

Dinamik kontrastlı MRG (DCE), PKa için belirgin vasküler paternleri ortaya çıkarır. Kanser dokusu genellikle normal dokuya göre daha erken kontrastlanma (wash-in) ve kontrastı erken bırakma (wash-out) eğilimindedir [94]. Bu patern PKa için anlamlı bir bulgudur, ancak kesin tanı için yeterli değildir. Ayrıca bazı prostat kanserleri hafif-orta derecede vasküler olduklarından DCE ile saptanamayabilir. DCE'nin prostat malignitelerini tespit etmedeki duyarlılığı %73, özgüllüğü %81 olarak rapor edilmiştir [95].

MpMRG, klinik önemsiz prostat kanserlerini (Gleason skoru 6, <0,5 cm³ tümör hacmi ve organa sınırlı hastalık) ayırt etmede etkilidir. Özellikle >0,5 cm³ tümörlerde %93 duyarlılık ve %98 negatif prediktif değer ile başarılı sonuçlar vermektedir [96].

2.1.9. Prostate Imaging Reporting and Data System, version 2.1 (PI-RADS v2.1-Prostat Görüntüleme – Raporlama ve Veri Sistemi)

Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR), 2012 yılında prostat MRG değerlendirmelerini standardize etmek amacıyla PI-RADS kılavuzunu yayınlamıştır [85]. Bu kılavuz, PKa tanısında MRG'nin etkinliğini artırmak için kullanılmıştır. Ancak, ilk versiyonun sınırlamaları nedeniyle, 2015 yılında Amerikan Radyoloji Derneği'nin (ACR) katkılarıyla PI-RADS'ın ikinci versiyonu yayınlanmıştır. Son olarak, 2019'da PI-RADS v2.1 güncellenmiş ve teknik gereksinimler ile klinik durumlar yeniden düzenlenmiştir [97].

Her lezyon, DWI (difüzyon ağırlıklı görüntüleme) ve T2WI (T2 ağırlıklı görüntüleme) ile 1-5 arasında bir skorla değerlendirilir, ayrıca dinamik kontrastlı artışın varlığı ya da yokluğu da değerlendirmeye dahil edilir. Periferik zon (PZ) lezyonlarında PI-RADS skoru öncelikle DWI skoruna göre belirlenirken, bazen dinamik kontrast ile yapılan değerlendirmeler bu skoru değiştirebilir. Transizyonel zon (TZ) lezyonlarında ise PI-RADS değerlendirmesi öncelikle T2WI skoruna dayanır ve DWI skorları bu değerlendirmeyi zaman zaman değiştirebilir [98].

Periferal zon (PZ) değerlendirmesi: Bu zonun genel skorlaması şu şekildedir; PI-RADS 1: Tekdüze yüksek sinyal yoğunluğu (normal), PI-RADS 2: Doğrusal veya kama şeklinde hipointensite ya da yaygın hafif hipointensite, genellikle belirsiz sınırlar, PI-RADS 3: Heterojen sinyal yoğunluğu ya da sınırlandırılmamış, yuvarlak, orta düzeyde hipointensite; diğer kategorilere uymayan lezyonlar, PI-RADS 4: Sınırlı, homojen, orta derecede hipointensite ve en büyük boyutu <1,5 cm, PI-RADS 5: 4 ile aynı özelliklerde, ancak en büyük boyutu $\geq 1,5$ cm ya da belirgin ekstraprostatik yayılım/invazyon [99].

Periferal zon lezyonlarında DWI yetersiz olduğunda, T2WI skoru genel PI-RADS değerlendirmesi için kullanılabilir. 3 puan, dinamik kontrast varlığı ile yükseltilebilir.

2.1.10. Transizyonel zon (TZ) değerlendirmesi

Bunun alanın değerlendirme ve puanlama kriterleri ise; PI-RADS 1: Normal TZ görünümü (nadir) veya tamamen kapsüllü bir nodül (benign prostat hiperplazisinin tipik nodülü), 2: Genellikle kapsüllü bir nodül ya da kapsülsüz, homojen sınırlı bir nodül ("atipik nodül") ya da nodüller arasında homojen, hafif hipointens bir alan, 3: Belirsiz sınırları olan heterojen sinyal yoğunluğu; diğer kategorilere uymayan lezyonlar, 4: Lentiküler ya da sınırlı olmayan, homojen, orta derecede hipointens ve en büyük boyutu <1,5 cm, 5: 4 ile aynı özelliklerde, ancak en büyük boyutu $\geq 1,5$ cm ya da belirgin ekstraprostatik yayılım/invazyon.

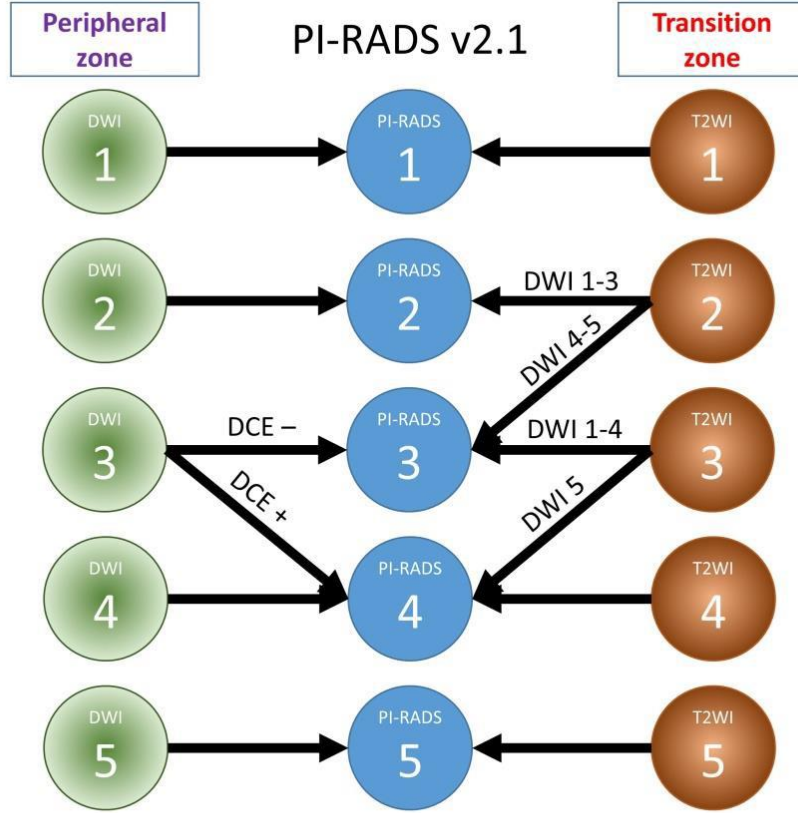
TZ lezyonlarında genel PI-RADS değerlendirmesi genellikle T2WI skoruna dayanır, ancak 2 veya 3 puan, DWI ile yükseltilebilir [97].

2.1.11. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) skoru

Lezyonun sinyal yoğunluğu, aynı bölgedeki normal prostat dokusuyla karşılaştırılarak değerlendirilir.

TZ veya PZ için: 1: ADC ya da yüksek b-değerli DWI'da anormallik yok, 2: ADC'de doğrusal/kama şeklinde hipointensite ve/veya yüksek b-değerli DWI'da hafif hiperintensite, 3: Fokal (belirgin ve arka plandan farklı), ADC'de hafif/orta hipointensite ve/veya yüksek b-değerli DWI'da hafif/orta hiperintensite; belirgin hipointens veya hiperintens olabilir, ancak ikisi birden olmaz, 4: ADC'de fokal, belirgin hipointensite ve

yüksek b-değerli DWI'da belirgin hiperintensite; en büyük boyutu <1,5 cm, 5: 4 ile aynı, ancak en büyük boyutu $\geq 1,5$ cm veya belirgin ekstraprostatik yayılım/invazyon. Bu sınıflandırma, PKa tanısında MRG'nin daha tutarlı ve objektif bir şekilde değerlendirilmesini sağlar [99].



Şekil 3. PI-RADS v2.1 Lezyonların derecelendirme algoritması [100]

Skorlama sisteminin amacı, mpMRG kullanılarak klinik açıdan anlamlı kanseri (Gleason skoru ≥ 7 , hacmi $\geq 0,5$ cm³ veya ekstraprostatik yayılım) yakalamak için kullanılacak kriterleri tanımlamak ve standardize etmektir. Bu değerlendirme için beşli bir skorlama sistemi kullanılır ve skor yükseldikçe klinik olarak önemli bir kanser bulunma olasılığı da artar.

Her lezyona, klinik olarak anlamlı kanser riskini gösteren 1'den 5'e kadar bir puan verilir:

- **PI-RADS 1:** Çok düşük (klinik olarak önemli kanser bulunma olasılığı çok düşük)

- **PI-RADS 2:** Düşük (klinik olarak anlamlı kanser bulunması olası değildir)
- **PI-RADS 3:** Orta (klinik olarak anlamlı kanserin varlığı şüphelidir)
- **PI-RADS 4:** Yüksek (klinik olarak anlamlı kanserin mevcut olma olasılığı yüksektir)
- **PI-RADS 5:** Çok yüksek (klinik olarak anlamlı kanser bulunma olasılığı çok yüksektir)
- **PI-RADS X:** İncelemenin teknik olarak yetersiz ya da tamamlanmamış olması.

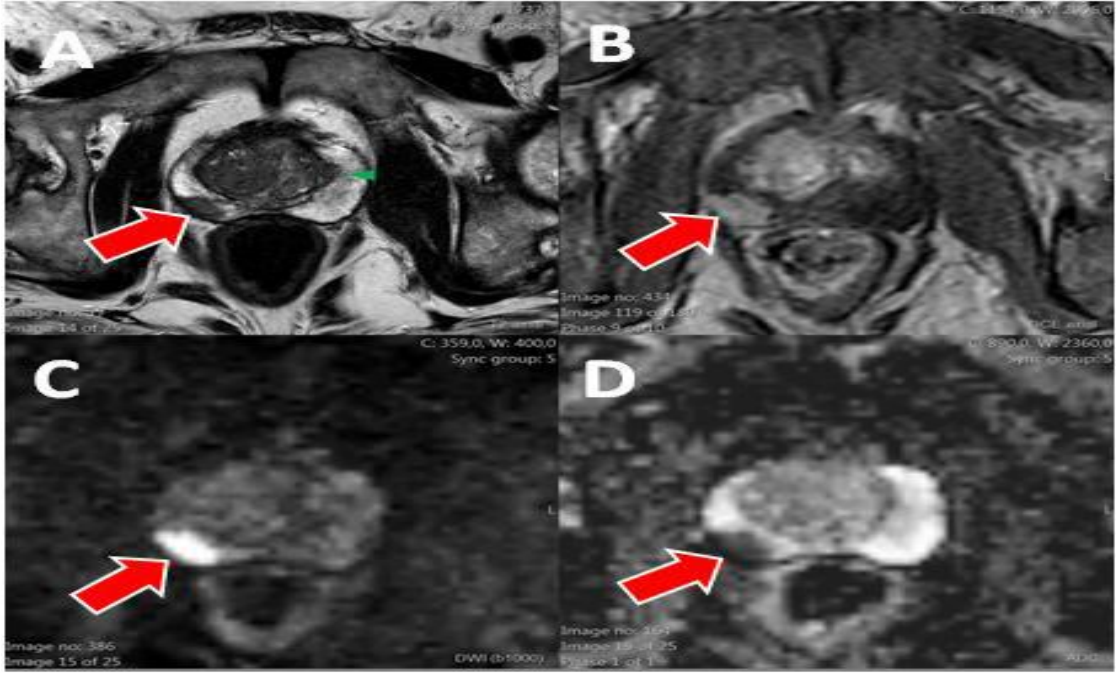
Şüpheli veya biyopsi ile doğrulanmış PKa olan erkekleri içeren 13 çalışmanın bir meta-analizinde, PI-RADS v2 skoru 3, 4 ve 5 olan lezyonların ISUP ≥ 2 kanserler için ortalama pozitif prediktif değerleri sırasıyla %12, %48 ve %72 olarak hesaplanmıştır. Ancak bu çalışmalar arasında önemli heterojenlikler mevcuttu [101]. Yirmi altı akademik merkezde yapılan başka bir retrospektif çalışmada ise, biyopsi ile doğrulanmamış ya da tedavi edilmemiş PKa olan 3.449 erkeğin PI-RADS v2 skorları 3, 4 ve 5 olan lezyonlarının ISUP ≥ 2 kanser için pozitif prediktif değerleri sırasıyla %15, %39 ve %72 olarak bildirilmiştir [102].

Tablo 3. ISUP GG'ye ve PI-RADS v2 skorlarına göre malign MRG lezyonlarının oranı [101].

PI-RADS v2	Total number of lesions	ISUP 1	ISUP 2	ISUP 3	ISUP ≥ 4
3	707	14% (9.4-18.7)	9.3% (4.3-14.1)	1.5% (0.05-3)	0.7% (0-1.6)
4	886	21% (13.0-28.9)	29.7% (13.9-45.5)	7.7 % (3.4-12)	10.8% (5.7-15.9)
5	495	12% (5.3-18.7)	33.5% (8.0-59.0)	15.7 % (6.4-25.1)	23 % (8.2-37.9)

Intervals in parenthesis are 95% CIs.

EAU 2024 kılavuzuna göre, prostat biyopsi geçmişi olmayan hastalarda biyopsi öncesinde mpMRG yapılması ve PI-RADS skoru ≥ 3 olan lezyonların tespit edilmesi durumunda hedefli ve sistematik biyopsi kombinasyonunun uygulanması güçlü şekilde tavsiye edilmektedir. Daha önce negatif biyopsi geçmişi olan hastalarda da biyopsi öncesi mpMRG yapılması önerilmekte ve mpMRG sonucunda PI-RADS <3 lezyon bulunması durumunda, ancak klinik olarak PKa şüphesi yüksek olan vakalarda hasta ile birlikte karar alınarak biyopsi yapılması güçlü öneri düzeyindedir. Önceki biyopsisi negatif olan hastalarda mpMRG'de PI-RADS skoru ≥ 3 lezyon bulunması halinde ise yalnızca hedefli biyopsi yapılması düşük öneri düzeyi ile tavsiye edilmektedir [53].



Şekil 4. PSA'sı 9,1 olan 65 yaşında erkek hastaya çekilen mpMRG'de sağ PZ'deki PI-RADS 5 lezyonun (ok ile işaretli) T2WI(A), DCE(B),DWI(C) VE ADC(D) görüntüleri [103].

2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Eşliğinde Füzyon Biyopsi Teknikleri

Günümüzde hem EAU hem de AUA kılavuzlarında, PKa şüphesi bulunan ve daha önce negatif biyopsi yapılmış hastalarda, sistematik biyopsi ile birlikte hedefe yönelik biyopsi yapılması önerilmektedir [34, 104]. Özellikle daha önce biyopsi sonucu negatif olan ancak klinik kanser şüphesinin devam ettiği vakalarda, mpMRG destekli hedefe yönelik biyopsiler en önemli kullanım alanını oluşturmaktadır [7].

Hedefe yönelik biyopsilerin bir diğer önemli kullanım alanı, düşük riskli PKa olan ve aktif izlem altındaki hastalardır. Bu tür hastalarda, MRG yardımcı hedefe yönelik biyopsiler, hastalığın yeniden sınıflandırılmasına ve risk değerlendirmesine yardımcı olabilir ve tekrar biyopsi sayısını azaltabilir [104].

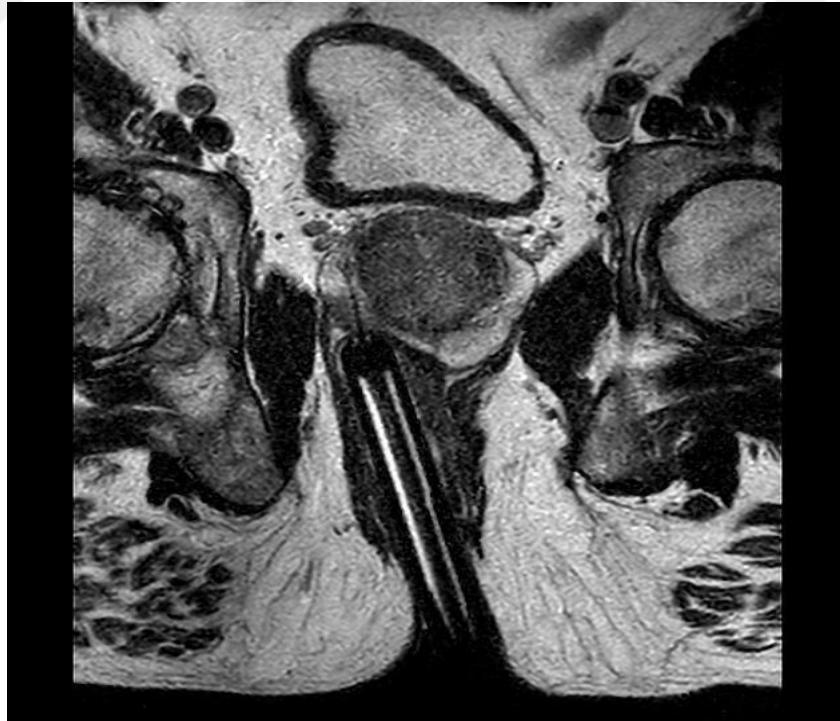
Hedefe yönelik prostat biyopsileri iki ana teknik altında incelenebilir. İlki, hastanın MR cihazı içerisinde bulunduğu sırada doğrudan MR görüntülemesi altında yapılan "in-gantry biyopsi"dir [105]. Diğeri ise, MR görüntüleri ile TRUS görüntülerinin kognitif olarak

veya yazılım destekli platformlarda füzyonu ile gerçekleştirilen MRG eşliğinde füzyon biyopsileridir [106].

Komplikasyonlar, sistematik prostat biyopsilerinden farklılık göstermez. Yaygın görülen komplikasyonlar arasında hematüri, hematospermi, rektal kanama, nadiren idrar retansiyonu veya enfeksiyon (prostatik apse ve/veya sepsis) bulunabilir. Ancak, daha az biyopsi kuru alındığı için komplikasyon oranlarının daha düşük olabileceği düşünülmektedir [80].

2.2.1. Direkt-MR (in-bore) Kılavuzluğunda Prostat Biyopsisi:

Bu teknik, lezyonların mpMRG ile tanımlanmasının ardından MR gantrisinde, doğrudan MR kılavuzluğu altında biyopsi örneklerinin alınmasını içerir. Bu yöntemin en büyük avantajı, lezyondan kesin bir şekilde biyopsi alınmasına imkân tanınmasıdır, çünkü işlem sırasında lezyon doğrudan görüntülenerek hedeflenir. Ancak, bu tekniğin uzun prosedür süresi, yüksek maliyeti ve ekipman teminindeki zorluk gibi çeşitli sınırlamaları bulunmaktadır [107, 108].



Şekil 5. MR in-bore prostat biyopsi [109].

2.2.2. Kognitif MRG-US Füzyon Prostat Biyopsisi:

Bu teknikte, biyopsi öncesinde hekim, mpMRG görüntüleri üzerinde çalışarak şüpheli lezyonları belirler. Ardından, TRUS görüntüleri üzerinde bu lezyonların lokalizasyonunu tahmin ederek şüpheli bölgelerden hedefe yönelik biyopsiler alır. Prostat içerisindeki belirli referans noktaları (örneğin prostat kisti, kalsifikasyon veya BPH nodülleri) lezyonların yerini saptamada kullanılır. Bu yöntemin en büyük avantajı, özel cihaz ve ekipman gerektirmemesi, dolayısıyla hızlı ve düşük maliyetli biyopsi yapılmasına olanak tanımasıdır. Ancak, yöntemin operatörün deneyimine büyük ölçüde bağımlı olması ve standardizasyon eksikliği dezavantajları olarak öne çıkar [110, 111].

2.2.3. MRG-US Füzyon Prostat Biyopsisi:

MRG-US füzyon biyopsi cihazları, TRUS'un gerçek zamanlı görüntüleme avantajını, mpMRG'nin şüpheli lezyonları tanımlama ve lokalize etme yeteneği ile birleştirir. TRUS probunun takip mekanizması ve biyopsi iğnesinin yönlendirilmesindeki bazı farklılıklar dışında, işlem akışı ve prensipleri genellikle aynıdır [111].

Biyopsi sırasında, MRG ve US veri setleri iğne yönlendirmesi için kullanılır. Görüntüleri bağdaştırmak için sabit (rijit) veya elastik algoritmalar kullanılabilir. Sabit bağdaştırmada, MRG ve US görüntülerinin hizalanması basit rotasyon ve büyütme yoluyla elde edilir [111].

MRG-US füzyon biyopsisi, hem hedefe yönelik örneklemeyi hem de sistematik biyopsiyi birleştirerek uygulanabilir. Ayrıca, MRG cihazının kullanım süresini kısaltarak maliyet avantajı sağlar. Klinik uygulamada, direkt-MR kılavuzlu biyopsiye kıyasla hasta konforu ve pratiklik açısından da üstünlük sunar [111].

Bu yöntem için sensör tabanlı veya organ tabanlı navigasyon sistemlerine dayanan birçok platform geliştirilmiştir.

Sensör Tabanlı Navigasyon: Bu sistemler, US probunu GPS benzeri gerçek zamanlı olarak takip ederek, MRG ve US görüntülerini gerçek zamanlı koordinatlarla eşleştirir. TRUS probuna bağlı biyopsi iğnesinin elektromanyetik takibini sağlayan sensörler kullanılır. Sensörlerin konumu, hastanın yakınına yerleştirilen küçük bir elektromanyetik

alan kaynağı ile takip edilir. Artemis (Eigen, Grass Valley, CA), UroNav (Invivo, Inc., Gainesville, FL), Philips, GE ve Toshiba gibi firmalar, sensör tabanlı navigasyon sistemleri geliştiren üreticilerdir [112].

Organ Tabanlı Navigasyon: Bu sistem, TRUS probunu değil, prostatın kendisini izler. TRUS'tan elde edilen 3 boyutlu prostat şekli MRG füzyonuna baz olarak kullanılır. Harekete karşı daha az hassas olması en büyük avantajıdır [112].

Dezavantajları ise füzyon görüntülerindeki hedeflerin retrospektif olarak gösterilmesi ve gerçek zamanlı izlenememesidir. FDA onaylı cihazlar arasında UroStation (Koelis; La Tronche, Fransa), Biojet (Geoscan; Lakewood Ranch, FL) ve HI-RVS (Hitachi; Reeuwijk, Hollanda) sistemleri bulunmaktadır [112].

2.3. Patoloji ve Evreleme

PKa tanısı, biyopsi sonrası yapılan histopatolojik inceleme ile doğrulanır. Histopatolojik değerlendirmelere göre, prostatın malign lezyonlarının %90'ı adenokarsinomdur. Ancak, nadir de olsa duktal, nöroendokrin, küçük hücreli ve yüzük hücreli tümörler de görülebilir [113]. Adenokarsinomlarda tümör evresini belirlemede altın standart, Gleason derecelendirmesidir [113, 114]. Yüksek Gleason skorları genellikle daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir [115].



Şekil 6. Histopatolojik Gleason Skorlama sistemi [116].

Tablo 4. EAU-2024’ün lokal ve lokal ileri hastalık için biyokimyasal rekürrens risk grupları

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

2.4. Gleason Skorlama Sistemi

Gleason skorlama sistemi, ilk olarak 1966 yılında Donald F. Gleason tarafından tanımlanmış olup, tümörün yapısal paternine dayanmaktadır. 2005 yılında, Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) konferansında gözden geçirilmiş ve 2014 ISUP konferansında, son dönemdeki çalışmalardan elde edilen prognostik sonuçlara dayanarak yeni bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu yeni sistemde, morfolojik tanımlamalar üzerinde bazı değişiklikler yapılmış ve Gleason skorları 1’den 5’e kadar gruplandırılarak sınıflandırılmıştır [117].

Tablo 5. ISUP 2014 grade (grup) sistemi

Gleason skoru	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10	5
ISUP- International Society for Urological Pathology	

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi ve veri toplama

Bu prospektif çalışmaya PSA yüksekliği ve/veya şüpheli PRM nedeniyle Erciyes Üniversitesi Üroloji Kliniğinde füzyon prostat biyopsi uygulanan hastalar dâhil edilmiştir.

Çalışmaya PSA değeri 10 ng/mL olan ve çekilen mpMRG’de PI-RADS 3, 4 veya 5 lezyon tespit edilen 40-80 yaş arası erkek hastalar dâhil edilmiştir.

PSA>10 ng/mL olanlar, mpMRG’de lezyonu olmayan veya PI-RADS 1, 2 lezyonu olan hastalar, lezyonundan 4-kordan daha az veya daha fazla örnekleme yapılmış hastalar, 12 kordan daha az ya da daha fazla sayıda SB örnekleme yapılmış hastalar, histopatolojisinde veya yüksek de ASAP veya HGPIN tespit edilenler, kanama diyatezi olanlar, daha önce PKa tanısı olan aktif izlem veya doğrulama biyopsisi hastaları çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların yaş, beden kitle indeksi, ailede PKa öyküsü, daha önce geçirilmiş prostat biyopsi öyküsü gibi demografik verilerinin yanı sıra, prostat büyüklükleri (transizyonel zon ve toplam prostat için ayrı ayrı), serum PSA değerleri, PSA dansiteleri, PI-RADS skorları, histopatolojik değerlendirme sonuçları gibi klinik verileri kayıt edilmiştir.

Birden fazla lezyonu olan hastalarda yüksek PI-RADS skoru ana PI-RADS skoru olarak kabul edilmiştir ve o lezyondan alınan örneklerin histopatolojik değerlendirme sonuçları dikkate alınmıştır.

3.2. Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme

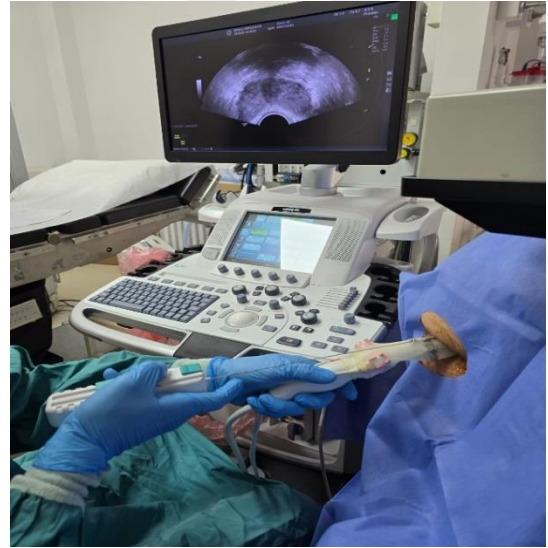
Merkezimizde çekilen mpMRG'ler Siemens Magnetom 1.5 Tesla veya 3.0 Tesla MRG cihazları kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Siemens Medical Solutions, Malvern, ABD). Dış merkezli çekimler ise benzer kalibrasyondaki mpMRG cihazları ile gerçekleştirilmiştir. Çekim protokolleri genel olarak: Kontrastlı T1, T2 ve difüzyon ağırlıklı MRG sekanslarında şüpheli lezyonlar PI-RADS versiyon 2.1'e göre sınıflandırılmıştır.

3.3. Biyopsi öncesi hazırlık ve Füzyon Prostat Biyopsisi

Tüm hastalara biyopsi öncesi steril idrar kültürü testi yapılmıştır. Prosedürden 24 saat önce, 750 mg siprofloksasin veya Seftriakson 400 mg veya Seftibuten 400 mg iki doz halinde 12 saat arayla oral olarak verilmiştir. Hiçbir hastada bağırsak hazırlığı yapılmamıştır. Biyopsi prosedürü, lokal veya genel anestezi altında poliklinik koşullarında gerçekleştirilmiştir. mpMRG görüntüleri, rijit füzyon yazılımı (Logic E9; GE Health, ABD) kullanılarak ultrasonografi (US) sistemine aktarılmıştır. mpMRG ile tespit edilen lezyonlar, ultrasonografik görüntülerle eşleştirildikten sonra işaretlenmiştir. Toplam prostat hacmi, şu formül kullanılarak hesaplanmıştır: yükseklik (H) _ genişlik (W) _ uzunluk (L) _ 0,523. Daha sonra, her iki taraftaki nörovasküler demete 5 mL %2 prilokain hidroklorür (20 mg/mL) enjekte edilerek periprostatik sinir bloğu uygulanmıştır. Periprostatik blok sonrası, PI-RADS ≥ 3 lezyonlardan 4 kor biyopsi alınmıştır ve alınan bu korları ayrı ayrı tüplere konmuştur. Tüm veri transferleri ve işaretlemeler, transrektal prostat US ve biyopsi konusunda deneyimli ürolog tarafından yapılmıştır. Hedef biyopsi tamamlandıktan sonra, aynı seansta her hastaya 12 kor sistematik prostat biyopsisi (SB) yapılmıştır.



Şekil 7. a. Prostat Biyopsi için kullanılan malzemeler, b. Prostat Biyopsi öncesi hazırlık



Şekil 8. a. Prostat biyopsi öncesi Lokal anestezi, b. MR Görüntüleme-Ultrason eşliğinde Füzyon Prostat Biyopsi

3.4. Histopatolojik analizler

Şüpheli lezyonlardan elde edilen doku örnekleri, önceden etiketlenmiş kaplara ayrı ayrı yerleştirilmiş ve histopatolojik analiz için gönderilmiştir. Tüm incelemeler, 10 yıldan fazla deneyime sahip aynı üropatologlar tarafından yapılmıştır.

3.5. İstatistiksel analiz

Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ve histogram grafikleri kullanılarak analiz edilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler, ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde sunulmuş; normal dağılım göstermeyen değişkenler ise medyan (1. ve 3. çeyrek) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler yüzde (%) olarak sunulmuş ve Pearson'un ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki veya daha fazla grup arasındaki farklar, verilerin normal dağılım göstermesi durumunda tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey testi ile normal dağılım göstermemesi durumunda ise Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. P değeri $<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

3.6. Etik konular

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, çalışma protokolünü onaylamıştır (Karar No: 2022/84). Her hastadan biyopsi öncesi yazılı onam alınmıştır.

4. BULGULAR

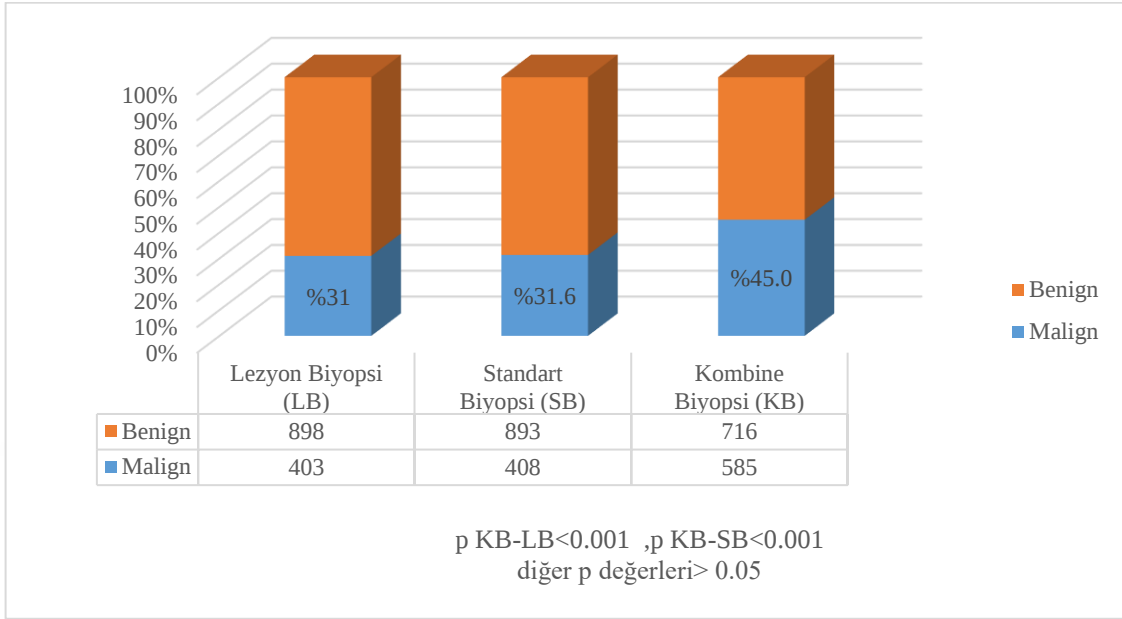
Çalışmaya toplam 1301 hasta dâhil edildi. Bu hastaların yaş ortalaması 63.2 ± 7.7 yıl, ortalama serum PSA değerleri ise 6.9 (5.7-7.7) idi. En sık görülen lezyon PI-RADS 4 (%55.3) idi. Hastalara ait bazı demografik ve klinik veriler Tablo 6’de özetlenmiştir.

Tablo 6. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların demografik ve klinik verileri.

DEĞİŞKEN	DEĞER (n=1301)
Yaş (yıl)	63,2 $\pm$ 7,7
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	27,0 (25,2-29,7)
Serum PSA (ng/mL)	6,9 (5,7-7,7)
PSA dansitesi (ng/mL/mm ³)	0,09 (0,07-0,13)
Transizyonel Zon Hacmi (mm ³)	45,1 (26,0-69,2)
Toplam Prostat Hacmi (mm ³)	72,7 (47,8-89,1)
Ailede Prostat Kanseri varlığı (n, %)	208/1301 (%16,0)
Biyopsi Naif (n, %)	952/1301 (%73,2)
PI-RADS 3 (n, %)	479/1301 (%36,8)
PI-RADS 4 (n, %)	719/1301 (%55,3)
PI-RADS 5 (n, %)	103/1301 (%7,9)

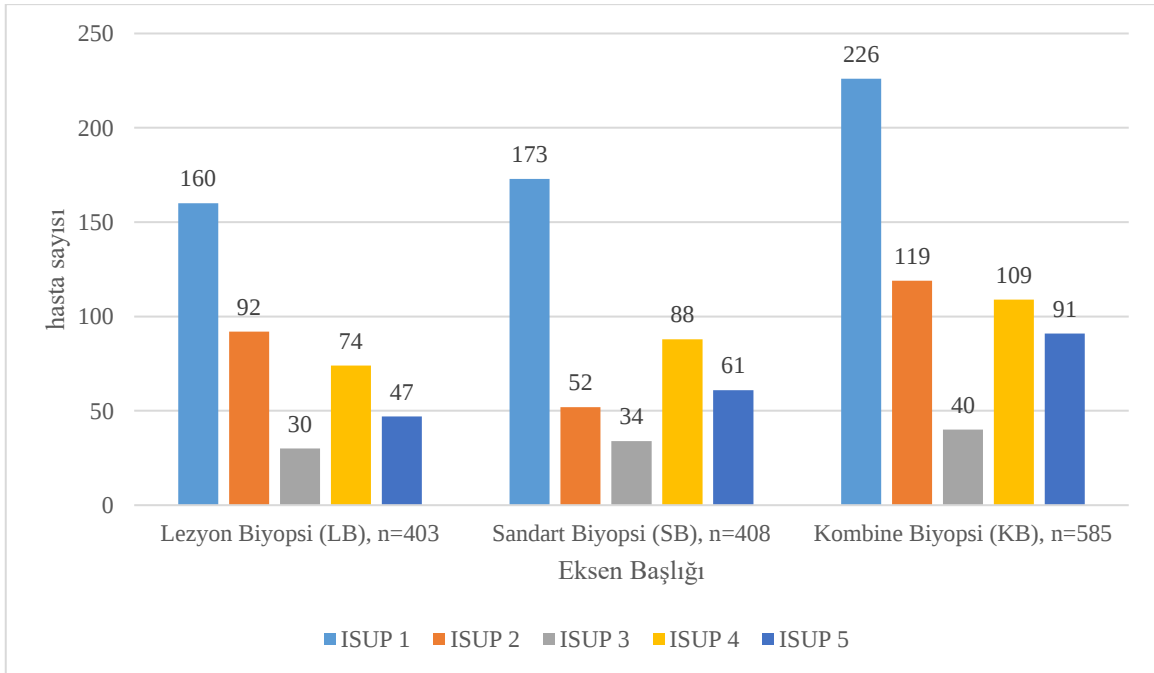
Biyopsi türlerine göre kanser tespit etme oranları karşılaştırıldığında yalnızca lezyondan alınan örnekler (lezyon biyopsi-LB veya hedefli biyopsi-HB) ile %31 oranında, yalnızca 12-kor standart biyopsi (SB) ile %31,6 oranında, her ikisinin birlikte uygulandığı KB ile ise %45 oranında kanser saptandığı tespit edildi. Bu oranlar göz önüne alındığında kanser

tespit etme başarısı LB ve SB için benzer iken, KB en başarılı biyopsi yöntemi olarak belirlenmiştir (bkz. Şekil 11).



Şekil 9. Biyopsi histopatoloji sonuçlarına göre kanser tespit edilme oranları

Kanser tespit edilen hastaların biyopsi türlerine göre ISUP skorları değerlendirildiğinde tüm gruplarda en sık ISUP 1 skoru görüldü. Tüm biyopsi tiplerinde en az rastlanan skor ise ISUP 3 idi. Biyopsi türlerine göre ISUP skorları Şekil 12’de gösterilmiştir.



Şekil 10. Biyopsi türlerine göre tespit edilen ISUP skorları.

Çalışmaya dâhil edilen hastalar PI-RADS skorlarına göre yaş, BMI, serum PSA, PSAD ve prostat hacimleri bakımından karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi (bkz. Tablo 7).

Tablo 7. PI-RADS skorlarına göre demografik ve klinik verilerin karşılaştırılması.

Değişken	Lezyon Skoru			p
	PI-RADS 3 (n=479)	PI-RADS 4 (n=719)	PI-RADS 5 (n=103)	
Yaş (yıl)	63,0 (58,0-69,0)	63,0 (58,0-68,0)	65,0 (58,0-69,0)	0,329
BKI (kg/m ²)	26,9 (25,0-29,4)	27,1 (25,3-29,7)	26,9 (25,2-30,0)	0,449
PSA (ng/mL)	7,0 (6,0-7,8)	6,9 (5,5-7,6)	6,7 (5,6-7,3)	0,062
PSAD (ng/mL/mm ³)	0,10 (0,07-0,14)	0,09 (0,07-0,13)	0,10 (0,08-0,14)	0,103
Prostat Hacmi (mm ³)	70,7 (50,0-87,0)	78,0 (47,5-90,1)	72,4 (49,0-85,0)	0,242

PI-RADS skorları ve biyopsi yöntemlerinin kanser tespit etme oranları analiz edildiğinde, PI-RADS 3 lezyonlarda ve PI-RADS 4 lezyonlarda en başarılı yöntemin KB yöntemi olduğu; PI-RADS 5 lezyonlarda ise LB ve KB'nin benzer oranda kanser saptadığı yani yalnızca lezyondan örnekleme yapılmasının kanser tanısı için yeterli olabileceği sonucuna varıldı (bkz. Tablo 8).

Tablo 8. Biyopsi yöntemlerine göre PI-RADS skorlarında kanser tespit edilme oranları.

Lezyon	Biyopsi Türü			p
	Lezyon Biyopsi (LB)	Standart Biyopsi (SB)	Kombine Biyopsi (KB)	
PI-RADS 3 (n=479)	84 (%17,5) ^a	81 (%16,9) ^a	136 (%28,4) ^b	<0,001
PI-RADS 4 (n=719)	249 (%34,6) ^a	263 (%36,6) ^a	379 (%52,7) ^b	<0,001
PI-RADS 5 (n=103)	70 (%68,0) ^a	64 (%62,1) ^b	70 (%68,0) ^a	0,002

Not: Aynı satırdaki aynı harfler istatistiksel olarak fark olmadığını, farklı harfler ise istatistiksel farklılığı ifade eder.

LB ile kanser tespit edilen 403 hastanın örnekleme sayılarına göre analizleri yapıldığında; lezyondan alınan tek örnekte kanser tespit etme oranı %23,8, iki örneklemede kanser tespit etme oranı %50,4, üç örnek aracılığı ile kanser tespit etme oranı %88 olarak tespit edildi. Yapılan alt-grup analizlerde PI-RADS 3 lezyonlarda lezyondan en az 4 örnekleme, PI-RADS 4 lezyonlarda en az 3 örnekleme, PI-RADS 5 lezyonlarda ise en az 2 örnekleme

yapılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu alt grup analizlere ait ideal örnekleme sayıları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. PI-RADS skorlarına göre örnekleme sayılarının kanser tespit etme oranları

Lezyon Skoru	Örnek-1	Örnek-2	Örnek-3	Örnek-4	p
PI-RADS 3 (n=84)	21 (%25,0) ^a	29 (%34,5) ^b	52 (%61,9) ^c	84 (%100)^d	<0,001
PI-RADS 4 (n=249)	29 (%11,6) ^a	110 (%44,2) ^b	236 (%94,8)^c	249 (%100) ^c	<0,001
PI-RADS 5 (n=70)	46 (%65,7) ^a	64 (%91,4)^b	67 (%95,7) ^b	70 (%100) ^b	<0,001

Not: Aynı satırdaki aynı harfler istatistiksel olarak fark olmadığını, farklı harfler ise istatistiksel farklılığı ifade eder.

5. TARTIŞMA

PKa erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci en sık görülen kanserdir. Yılda 1 milyondan fazla hasta tanı alır ve bunların 300.000'den fazlası ölüm ile sonuçlanır. Erkek ölümlerinin %3,8'inin sebebi PKa'dır. Tanı anındaki yaş ortalaması 65 olup, mortalite yaş ile beraber artar [118]. PKa tanısı, yüksek PSA düzeyi PRM ile başlar. Tanı TRUS eşliğinde yapılan biyopsileri ile konulur. Bu biyopsiler kanserin histopatolojik tanısı ve gleason skoru hakkında bilgi içerir. PSA düzeyi, PRM ve gleason skoruna dayalı nomogramlar tedavi protokolünü ve prognozu belirlemek için kullanılır. Parmakla rektal muayenenin duyarlılığı düşük olup (%37), düşük PSA düzeylerinde düşük pozitif prediktif değere sahiptir. Yüksek PSA'nın PRM'ye göre daha yüksek tespit oranları olsa da, BPH ve enflamasyon nedeniyle özgüllüğü düşüktür (%36) [119]. Önceki yıllarda TRUS kılavuzluğunda yapılan konvansiyonel prostat biyopsisi sistematik ve randomize olarak alınan 12 parça tru-cut örneklemeler ile uygulanmakta idi [120]. Bu tekniğin kanserli dokuyu atlama ihtimali olmasından dolayı, EAU kılavuzu prostat biyopsisi planlanan hastalara işlem öncesi mpMRG çekilmesini önermektedir [121].

MpMRG prostatta lezyonun varlığını ve konumunu gösterir. Böylelikle lezyondan hedefe yönelik biyopsi yapılabilir. MpMRG, prostat biyopsilerinde üç farklı şekilde kullanılmaktadır: ilki kognitif (bilişsel) füzyon biyopsi, ikincisi mpMRG-TRUS füzyon biyopsi, üçüncüsü ise doğrudan mpMRG kılavuzluğunda (in-bore)_yapılan prostat biyopsisidir. Biyopsi işlemi sonrası hematospermî, hematüri, rektal kanama, epididimit, prostatit, idrar yolu enfeksiyonu, ateş, piyüri ve ağrı gibi komplikasyonlar

görülebilmektedir. En sık görülen komplikasyon hematospermidir (%34,7) [122]. Çalışmamızda, biyopsi sırasında oluşabilecek komplikasyonları en aza indirirken aynı zamanda klinik olarak anlamlı prostat kanserlerinin tespitini güvence altına almayı amaçladık. Bu doğrultuda, füzyon prostat biyopsisi sürecinde alınması gereken optimum kor sayısını belirleyerek, tanı doğruluğunu artırmak ve hasta güvenliğini en üst düzeyde tutmak hedeflenmiştir.

Son yıllarda yapılan bazı araştırmalar incelendiğinde, farklı merkezlerde uygulanan hedeflenmiş biyopsilerin PKa tespit etme oranlarına dair önemli bulgular elde edilmiştir. Siddiqui ve ark [123]. 2015 de yapılan bir prospektif cohort çalışmada toplam 1003 hastaya sistematik, hedeflenmiş ve kombine prostat biyopsi yapılarak SB yapılanlarda 469 (%46,7) PKa tespit edildiği, LB yapılan hastalarda 461(%45,9) PKa tespit edildiğini ve arada anlamlı bir fark olmadığını ifade etmiş ancak bu her iki yöntemi kombine olarak kullandığında %22 (221) daha fazla PKa tanısı konduğunu belirtilmiştir. Buna benzer Ahdoot ve arkadaşları [124]. tarafından 2020 yılında yapılan prospektif bir çalışmada, 2103 hastada PKa teşhisinde MRG-hedefli biyopsi, sistematik biyopsi ve bu iki yöntemin kombine kullanımı karşılaştırılmıştır. Çalışmada, sistematik biyopsi uygulanan hastalarda kanser tespit oranının %52,5, MRG-hedefli biyopsi yapılan hastalarda %51,5, kombine biyopsi yapılan hastalarda ise %62,4 olduğu bildirilmiştir. Bu her iki çalışmanın sonuçları, çalışmamızın bulguları ile önemli ölçüde paralellik göstermektedir.

Sonn ve çalışma arkadaşları [125], hedeflenmiş biyopsi uygulanan toplam 105 hasta grubunda PI-RADS 2-3 olanlardan toplam 228 kor PI-RADS 4 lezyonlardan toplam 195 kor ve PI-RADS 5 lezyonlardan toplam 94 kor alınmış olup PKa tespit oranını %34 olarak bildirmiştir. Bu sonuç, PKa tanısında hedeflenmiş biyopsilerin önemini vurgulamakla birlikte, tespit oranlarının hasta özellikleri ve kullanılan biyopsi tekniği gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir. Ancak, bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak, lezyon başına değil, belirli bir PI-RADS sınıfındaki lezyonlar genelinde bir değerlendirme yapılmıştır. Yani, tek bir hastadan alınan biyopsi kor yerine, ilgili sınıftaki tüm hastalardan alınan biyopsi örnekleri analiz edilmiştir.

Boasen ve ark. [126] HB uygulanan hastalarda genel PKa tespit oranının %31 ve PI-RADS 3, 4 ve 5 lezyonları için PKa tespit oranlarının sırasıyla %22,2, %62,7 ve %94,1 olduğunu rapor etti. PI-RADS 5 lezyonlarında sPKa tespit oranı dikkat çekici derecede

yüksekti ve yazarlar ayrıca medyan PSA düzeyinin 12,8 (8,9–19,6) ng/ml olduğunu, bunun da bizim hastalarımızdakinden daha yüksek olduğunu belirttiler. Öte yandan, iki yakın çalışma, Hedeflenmiş biyopsi uygulanan hastalarında genel PKa tespit oranının %38 olduğunu bildirdi [127], Ancak, bu iki çalışma, bizim çalışmamızdan farklı olarak, hasta popülasyonu baktığımızda daha az kapsamlı olması ve sadece PSA düzeyi <10 ng/ml olan hastaları değil, aynı zamanda daha yüksek serum PSA düzeylerine sahip hastaları da içeriyordu; bu da bizim çalışmamız ile bu iki çalışma arasındaki PKa tespit oranlarındaki farkın nedeni olabilir.

2016 yılında Filson ve ark. [128] tarafından yapılan bir başka çalışma, toplamda 1.042 hastayı değerlendirmiş ve biyopsi-naif hastalarda PKa tespit oranını %30, daha önce negatif biyopsi öyküsü olan hastalarda ise %19 olarak rapor etmiştir. Bu çalışmada, MRG ile tespit edilen her bir şüpheli lezyon (ROI) için genellikle her 3 mm uzunluğa 1 kor alınmıştır. Ancak, alınan kor sayısı lezyonun boyutu ve özelliklerine göre değişkenlik gösterdiğinden, çalışmamızdan farklı olarak hangi lezyondan kaç kor alındığı net bir şekilde belirtilmemiştir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, PKa nedeniyle radikal prostatektomi uygulanan hastaların biyopsi sonuçlarını ve kanser odaklarından alınan biyopsi korlarının sayısını ve tespit oranlarını değerlendirdi. Yazarlar, PI-RADS 3, 4 ve 5 lezyonlarında ilk HB korunda PKa tespit oranlarının sırasıyla %67, %79 ve %87 olduğunu bildirdi. Ayrıca, lezyon başına 2 kor almanın doğru histopatolojik sonuçlar elde etmek için yeterli olabileceğini de belirttiler [129]. 2018 yılında yapılan bir çalışmada, Dimitroulis ve ark. [130] şüpheli lezyonlardan alınan birinci ve ikinci biyopsi korlarındaki PKa tespit oranlarını değerlendirdi. Yazarlar, ilk biyopsi korun %89 oranında PKa'yı tespit ettiğini ve lezyon başına birden fazla biyopsi kor almanın PKa tespit oranı üzerinde önemli bir etkisi olmadığını belirtti. Benzer şekilde, 2019 yılında yapılan bir çalışma, 2 kor almanın neredeyse dörtte bir PKa'yı atladığını ve beş biyopsi korun almanın en doğru tanıyı sağlayabileceğini bildirdi. Zattoni ve ark. [131] 2014-2024 yılları arasında gerçekleştirdikleri meta-analiz çalışmasında, beş biyopsi koru alınan hastaların %90'ında PKa'nin tespit edildiği bildirilmiştir. Ancak, bu hastaların %4 ile %20'sinde klinik açıdan önemsiz PKa vakalarının saptandığı ve iki veya daha fazla kor alınması durumunda komplikasyon oranlarının %2 ile %14 arasında arttığı tespit edilmiştir. Çalışmaların

büyük çoğunluğunun retrospektif doğada olması nedeniyle, verilerin geçmişe dayalı olması, kontrol eksiklikleri ve seçim yanlışlığı gibi sınırlamalar ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple, sonuçların dikkatle değerlendirilmesi ve farklı yöntemlerle doğrulanması gerekmektedir. Bu bulgular, şüpheli lezyonlardan alınacak ideal biyopsi kor sayısı konusunda literatürde bir fikir birliği olmadığını ortaya koymaktadır. 2020 yılında kliniğimizde Sönmez ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan ve çalışmamıza benzer bulgular içeren retrospektif bir araştırmada, PI-RADS 4 ve 5 lezyonlarında 2 ila 3 biyopsi korunun yeterli olabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, PI-RADS 3 lezyonlarından doğru histopatolojik sonuçlar elde edilebilmesi için en az 4 biyopsi korunun alınması gerektiği ifade edilmiştir [132]. Ancak, bu çalışmanın geriye dönük tasarımı, sınırlı bir hasta popülasyonunu içermesi ve biyopsi ile elde edilen kor parçalarının ayrı tüplerde saklanmamış olması gibi metodolojik sınırlamalar söz konusudur. Bu sınırlamalar, yanlış negatif sonuçlara ve eksik veya yanıltıcı bulgulara yol açmış olabilir.

Çalışmamız, prospektif tasarımı, daha geniş bir hasta popülasyonu içermesi ve her lezyondan alınan biyopsi korlarının ayrı tüplerde saklanması sayesinde daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Bulgularımız, hedefe yönelik biyopsi uygulamasında şüpheli lezyonlardan alınması gereken ideal biyopsi kor sayısının lezyonların özelliklerine bağlı olduğunu göstermiştir. Buna göre, PI-RADS 3 lezyonlarından 4, PI-RADS 4 lezyonlarından 3 ve PI-RADS 5 lezyonlarından 2 biyopsi kor almanın doğru histopatolojik sonuçlar için yeterli olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuçlar, Sönmez ve arkadaşlarının daha önceki çalışmaları ile uyumlu bulgular sunmaktadır.

Malewski ve çalışma arkadaşları tarafından 2023 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada [133], PI-RADS 5 vakalarında HB ek olarak sistematik biyopsinin gerekliliği araştırılmıştır. Çalışmada, toplamda 225 PI-RADS 5 hastası analiz edilmiş ve tüm hastalara hem HB hem de SB uygulanmıştır. HB sırasında her lezyondan en az 3 biyopsi koru, SB sırasında ise 10-12 biyopsi koru alınmıştır. Kanseri tespit oranları, HB için %48 (108/225), SB için %20,4 (46/225) ve KB için %51,5 (116/225) olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda, PI-RADS 5 lezyonlarından alınan hedefe yönelik biyopsi ile PKa tespit oranı %68, standart biyopsi ile PKa tespit oranı %62,1 ve kombine biyopsi ile PKa tespit oranı %68 olarak saptanmıştır. Her iki çalışmanın sonuçları büyük ölçüde benzerdir.

Ancak, Malewski ve arkadaşları, SB'nin HB'ye sağladığı ek katkının mutlak olarak %6,9 oranında bir artış sağladığını ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğunu ifade etmişlerdir ($p=0,008$). Bununla birlikte, bu farklılığın, yazarların retrospektif bir çalışmaya dayanmış olması, daha az sayıda hasta popülasyonunu içermesi ve hastaların büyük çoğunluğunun PSAD $> 0,17$ ng/mL² olması gibi faktörlerden kaynaklanabileceği ve bu durumun çalışmamıza kıyasla yanlış sonuçlar vermiş olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın birkaç önemli kısıtlaması bulunmaktadır. İlk olarak, histopatolojik sonuçlar radikal prostatektomi gibi kesin bir tanı yöntemi yerine biyopsi sonuçlarına dayanarak değerlendirilmiştir. Bu durum, yanlış negatif sonuçlara yol açarak eksik ya da yanıltıcı bulguların ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir. İkinci olarak, çalışmaya ASAP ve HGPIN tanısı alan hastalar dâhil edilmemiştir ve kısa takip süreleri nedeniyle bu hastaların klinik sonuçları hakkında bilgi elde edilememiştir. Üçüncü olarak, hasta popülasyonunun küçük olması, sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlayan bir başka önemli faktördür. Dördüncü olarak, lezyonlardan yalnızca 4 biyopsi kuru alınmıştır; daha fazla kor alınmış olsaydı farklı sonuçlara ulaşmak mümkün olabilirdi. Son olarak, biyopsi-naif hastalar ile önceki negatif biyopsi öyküsü bulunan hastalar ayrı gruplar halinde analiz edilmemiştir. Bu durum, verilerin yorumlanmasında potansiyel yanlılıklara yol açmış olabilir.

6. SONUÇ

Hedefe yönelik biyopsi yöntemleri, PKa tanısında kanser tespit oranlarını artırmak ve komplikasyon oranlarını en aza indirmek için etkili bir strateji sunmaktadır. Çalışmamız, PI-RADS 3, 4 ve 5 lezyonları için optimize edilmiş biyopsi protokollerinin, doğru histopatolojik sonuçlar elde edilmesinde önemli bir fark yarattığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, mevcut literatürle uyumlu olup, hedefe yönelik biyopsi stratejilerinin klinik uygulamalardaki önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Hedefe yönelik biyopsi sırasında şüpheli her bir lezyondan alınması gereken ideal kor sayısının lezyonların özelliklerine, yani PI-RADS skorlarına, bağlı olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre: Kanser riski yüksek olan PI-RADS 4 lezyonlarında üç örnek, PI-RADS 5 lezyonlarında ise iki biyopsi koru almak yeterli olabilir. Bununla birlikte, doğru histopatolojik sonuçlar elde edebilmek için PI-RADS 3 lezyonlarından en az 4 kor biyopsi alınması gerekmektedir. Gelecekte yapılacak daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalar, bu bulguların daha detaylı bir şekilde doğrulanmasını sağlayarak hedefe yönelik biyopsi protokollerinin etkinliğini daha da netleştirecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin, 2006. **56**(2): p. 106-30.
2. Wingo, P.A., T. Tong, and S. Bolden, Cancer statistics, 1995. CA Cancer J Clin, 1995. **45**(1): p. 8-30.
3. Dinçel, Ç., Üroonkoloji. Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri Bornova İzmir.
4. Wild, J.J. and J.M. Reid, Further pilot echographic studies on the histologic structure of tumors of the living intact human breast. Am J Pathol, 1952. **28**(5): p. 839-61.
5. Watanabe, H., et al., [Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi, 1968. **59**(4): p. 273-9.
6. Weinreb, J.C., et al., PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol, 2016. **69**(1): p. 16-40.
7. Vourganti, S., et al., Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. J Urol, 2012. **188**(6): p. 2152-2157.
8. Jemal, A., et al., Prostate Cancer Incidence Rates 2 Years After the US Preventive Services Task Force Recommendations Against Screening. JAMA Oncol, 2016. **2**(12): p. 1657-1660.
9. Aydın, S. and M.Y. Boz, Rapid changes in the incidence of urinary system cancers in Turkey. Turk J Urol, 2015. **41**(4): p. 215-20.
10. Zorlu, F., Türkiye’de prostat kanseri insidansı: epidemiyolojik bir çalışma (Prostatürk). Erişim Tarihi, 2009. **5**: p. 2009.
11. Müdürlüğü, S.A.G., Sağlık istatistikleri yılı 2015. Ankara: Sistem Ofset Basım Yayın, 2016.
12. Pernar, C.H., et al., The Epidemiology of Prostate Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018. **8**(12).
13. Ferlay, J., et al., Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-86.

14. Wein AJ, K.L., Novick AC, Partin AW, Peters CA. Gelişme, moleküler biyoloji, prostat fizyolojisi (çeviri: F. Kılınç, T. Turunç). Yaman Ö (Editör). Campbell-Walsh üroloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2014:257.
15. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(1): p. 7-30.
16. John M. Park. Chapter 122: Embryology of the Genitourinary Tract. Campbell-Walsh Urology 11th edition EAjW, -.
17. Platz, E.A., et al., Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(24): p. 2009-17.
18. Haas, G.P., et al., The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. Can J Urol, 2008. **15**(1): p. 3866-71.
19. Bell, K.J., et al., Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. Int J Cancer, 2015. **137**(7): p. 1749-57.
20. Bosland, M.C., et al., Prevalence of prostate cancer at autopsy in Nigeria-A preliminary report. Prostate, 2021. **81**(9): p. 553-559.
21. Tan, S.H., G. Petrovics, and S. Srivastava, Prostate Cancer Genomics: Recent Advances and the Prevailing Underrepresentation from Racial and Ethnic Minorities. Int J Mol Sci, 2018. **19**(4).
22. Hemminki, K., Familial risk and familial survival in prostate cancer. World J Urol, 2012. **30**(2): p. 143-8.
23. Pritchard, C.C., et al., Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2016. **375**(5): p. 443-53.
24. Walker, M., et al., Dietary patterns and risk of prostate cancer in Ontario, Canada. Int J Cancer, 2005. **116**(4): p. 592-8.
25. Crowe, F.L., et al., Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Am J Clin Nutr, 2008. **87**(5): p. 1405-13.
26. Ju-Kun, S., et al., Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(6): p. e2708.

27. Russo, G.I., et al., Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male*, 2020. **23**(2): p. 132-138.
28. Lin, S.W., et al., Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer*, 2012. **131**(6): p. E1015-23.
29. Rider, J.R., et al., Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol*, 2016. **70**(6): p. 974-982.
30. Heijnsdijk, E.A., et al., Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med*, 2012. **367**(7): p. 595-605.
31. Ilic, D., et al., Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. **2013**(1): p. Cd004720.
32. Carlsson, S., 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**: p. g2296.
33. Gelfond, J., et al., Intermediate-Term Risk of Prostate Cancer is Directly Related to Baseline Prostate Specific Antigen: Implications for Reducing the Burden of Prostate Specific Antigen Screening. *J Urol*, 2015. **194**(1): p. 46-51.
34. Mottet, N., et al., EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*, 2021. **79**(2): p. 243-262.
35. Carter, H.B., et al., Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*, 2013. **190**(2): p. 419-26.
36. Carvalhal, G.F., et al., Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*, 1999. **161**(3): p. 835-9.
37. Loeb, S. and W.J. Catalona, What is the role of digital rectal examination in men undergoing serial screening of serum PSA levels? *Nat Clin Pract Urol*, 2009. **6**(2): p. 68-9.
38. Neuzillet, Y., et al., Assessment of diagnostic gain with hexaminolevullinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urol Oncol*, 2014. **32**(8): p. 1135-40.

39. Draga, R.O., et al., Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol*, 2010. **57**(4): p. 655-60.
40. Wang, M.C., et al., Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*, 1979. **17**(2): p. 159-63.
41. Zhou, C.K., et al., Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer*, 2016. **138**(6): p. 1388-400.
42. Wright, J.L. and P.H. Lange, Newer potential biomarkers in prostate cancer. *Rev Urol*, 2007. **9**(4): p. 207-13.
43. Deliveliotis, C., et al., Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *Urol Int*, 1994. **53**(4): p. 186-90.
44. Obort, A.S., M.B. Ajadi, and O. Akinloye, Prostate-specific antigen: any successor in sight? *Rev Urol*, 2013. **15**(3): p. 97-107.
45. TOK, A. and N.A. MUNGAN, Prostat Kanserinde Tanı, Muayene ve Evreleme. *Türkiye Klinikleri Urology-Special Topics*, 2014. **7**(4): p. 6-15.
46. Oesterling, J.E., et al., Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama*, 1993. **270**(7): p. 860-4.
47. Thompson, I.M., et al., Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*, 2004. **350**(22): p. 2239-46.
48. Pettersson, K., et al., Free and complexed prostate-specific antigen (PSA): in vitro stability, epitope map, and development of immunofluorometric assays for specific and sensitive detection of free PSA and PSA-alpha 1-antichymotrypsin complex. *Clin Chem*, 1995. **41**(10): p. 1480-8.
49. Djavan, B., et al., PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. *Urology*, 1999. **54**(3): p. 517-22.
50. Huang, Y., et al., Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen

- between 4 and 10ng/mL: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018. **97**(13): p. e0249.
51. Heidenreich, A., Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol*, 2008. **54**(5): p. 976-7; discussion 978-9.
 52. Vickers, A.J., et al., Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(3): p. 398-403.
 53. Cornford, P., et al., EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*, 2024. **86**(2): p. 148-163.
 54. Littrup, P.J. and S.E. Bailey, Prostate cancer: the role of transrectal ultrasound and its impact on cancer detection and management. *Radiologic Clinics of North America*, 2000. **38**(1): p. 87-113.
 55. Akin, O. and H. Hricak, Imaging of prostate cancer. *Radiol Clin North Am*, 2007. **45**(1): p. 207-22.
 56. Hodge, K.K., J.E. McNeal, and T.A. Stamey, Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol*, 1989. **142**(1): p. 66-70.
 57. Roobol, M.J., et al., A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol*, 2010. **57**(1): p. 79-85.
 58. Stephan, C., et al., Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem*, 2006. **52**(1): p. 59-64.
 59. Eggener, S.E., et al., Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int*, 2013. **112**(7): p. 925-9.
 60. Pilatz, A., et al., Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. *Eur Urol Focus*, 2019. **5**(1): p. 20-28.
 61. Pilatz, A., et al., Transperineal Is the Way To Go. *Eur Urol Focus*, 2024.
 62. Kaplan-Marans, E., T.R. Zhang, and J.C. Hu, Differing Recommendations on Prostate Biopsy Approach to Minimize Infections: An Examination of the

- European Association of Urology and American Urological Association Guidelines. *Eur Urol*, 2023. **84**(5): p. 445-446.
63. Boesen, L., et al., Office-based Magnetic Resonance Imaging-guided Transperineal Prostate Biopsy Without Antibiotic Prophylaxis: A Real-world Clinical Utility Study. *Eur Urol Open Sci*, 2024. **59**: p. 71-77.
 64. Chancellor, M.B., et al., Prospective comparison of external sphincter balloon dilatation and prosthesis placement with external sphincterotomy in spinal cord injured men. *Arch Phys Med Rehabil*, 1994. **75**(3): p. 297-305.
 65. Shariat, S.F. and C.G. Roehrborn, Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol*, 2008. **10**(4): p. 262-80.
 66. Warlick, C., et al., Beyond transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: available techniques and approaches. *World J Urol*, 2019. **37**(3): p. 419-427.
 67. Derweesh, I.H., et al., Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *Urol Oncol*, 2004. **22**(4): p. 300-6.
 68. Wetton, C., Imaging of the Prostate: By EJ Halpern, DLI Cochlin, BB Goldberg, Martin Dunitz, London, Price£ 99.50. *Clinical Radiology*, 2003. **58**(8): p. 657.
 69. Walz, J., et al., High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol*, 2006. **50**(3): p. 498-505.
 70. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65915/figure/CDR00000629-65_223/.
 71. Ericson, K.J., et al., Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol*, 2017. **24**(2): p. 8714-8720.
 72. Djavan, B., et al., Repeat prostate biopsy: who, how and when?. a review. *Eur Urol*, 2002. **42**(2): p. 93-103.
 73. Pelzer, A.E., et al., Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol*, 2005. **48**(6): p. 916-21; discussion 921.
 74. Borboroglu, P.G., et al., Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol*, 2000. **163**(1): p. 158-62.

75. Nakai, Y., et al., Transperineal template-guided saturation biopsy aimed at sampling one core for each milliliter of prostate volume: 103 cases requiring repeat prostate biopsy. *BMC Urol*, 2017. **17**(1): p. 28.
76. Pepdjonovic, L., et al., Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol*, 2017. **35**(8): p. 1199-1203.
77. Jones, J.S., et al., Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol*, 2006. **175**(2): p. 485-8.
78. Scattoni, V., et al., Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2007. **52**(5): p. 1309-22.
79. Irani, J., et al., Is an extended 20-core prostate biopsy protocol more efficient than the standard 12-core? A randomized multicenter trial. *J Urol*, 2013. **190**(1): p. 77-83.
80. Kasivisvanathan, V., et al., MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, 2018. **378**(19): p. 1767-1777.
81. Augustin, H., et al., Accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging for the staging of prostate cancer in comparison to the Partin tables. *Acta Radiol*, 2009. **50**(5): p. 562-9.
82. Ghai, S. and M.A. Haider, Multiparametric-MRI in diagnosis of prostate cancer. *Indian J Urol*, 2015. **31**(3): p. 194-201.
83. Greer, M.D., et al., Accuracy and agreement of PIRADSv2 for prostate cancer mpMRI: A multireader study. *J Magn Reson Imaging*, 2017. **45**(2): p. 579-585.
84. Mertan, F.V., et al., Evaluating the Role of mpMRI in Prostate Cancer Assessment. *Expert Rev Med Devices*, 2016. **13**(2): p. 129-41.
85. Barentsz, J.O., et al., ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*, 2012. **22**(4): p. 746-57.
86. Hricak, H., et al., MR imaging of the prostate gland: normal anatomy. *AJR Am J Roentgenol*, 1987. **148**(1): p. 51-8.
87. Vargas, H.A., et al., Normal central zone of the prostate and central zone involvement by prostate cancer: clinical and MR imaging implications. *Radiology*, 2012. **262**(3): p. 894-902.

88. Bonekamp, D., et al., Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. Radiographics, 2011. **31**(3): p. 677-703.
89. EROL, C., Prostat Kanserinde Görüntüleme Teknikleri. Türkiye Klinikleri Urology-Special Topics, 2017. **10**(2): p. 121-132.
90. McClure, T.D., et al., Use of MR imaging to determine preservation of the neurovascular bundles at robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. Radiology, 2012. **262**(3): p. 874-83.
91. Groenendaal, G., et al., The effect of hormonal treatment on conspicuity of prostate cancer: implications for focal boosting radiotherapy. Radiother Oncol, 2012. **103**(2): p. 233-8.
92. DeLano, M.C. and Y. Cao, High b-value diffusion imaging. Neuroimaging Clin N Am, 2002. **12**(1): p. 21-34.
93. Haider, M.A., et al., Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. AJR Am J Roentgenol, 2007. **189**(2): p. 323-8.
94. Gençhellaç, H. and E. Yılmaz, Prostat görüntüleme. Türk Radyoloji Seminerleri, 2015. **3**(1): p. 138-148.
95. Jung, D.C., et al., Diffusion-weighted imaging of a prostate cancer xenograft model seen on a 7 Tesla animal MR scanner: comparison of ADC values and pathologic findings. Korean J Radiol, 2012. **13**(1): p. 82-9.
96. Villeirs, G.M., et al., Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: a single-institution experience of 356 patients. Eur J Radiol, 2011. **77**(2): p. 340-5.
97. Turkbey, B., et al., Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. Eur Urol, 2019. **76**(3): p. 340-351.
98. https://radiologyassistant.nl/abdomen/prostate/prostate-cancer-pi-rads-v2-1?utm_source=chatgpt.com.
99. Purysko, A.S., et al., PI-RADS Version 2.1: A Critical Review, From the AJR Special Series on Radiology Reporting and Data Systems. AJR Am J Roentgenol, 2021. **216**(1): p. 20-32.
100. Fernandez-Quilez, A., Deep learning for an improved diagnostic pathway of prostate cancer in a small multi-parametric magnetic resonance data regime. 2022.

101. Barkovich, E.J., P.R. Shankar, and A.C. Westphalen, 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. *AJR Am J Roentgenol*, 2019. **212**(4): p. 847-854.
102. Westphalen, A.C., 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): p. 76-84.
103. <https://radiopaedia.org/cases/73014/studies/84218?lang=us>.
104. Rosenkrantz, A.B., et al., Prostate Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Patients with a Prior Negative Biopsy: A Consensus Statement by AUA and SAR. *J Urol*, 2016. **196**(6): p. 1613-1618.
105. D'Agostino, D., et al., "In-Bore" MRI-Guided Prostate Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis: Results from 140 Consecutive Patients. *Curr Urol*, 2020. **14**(1): p. 22-31.
106. Chang, S.D., et al., MRI Targeted Prostate Biopsy Techniques: AJR Expert Panel Narrative Review. *AJR Am J Roentgenol*, 2021. **217**(6): p. 1263-1281.
107. Hong, C.W., et al., Prostate biopsy for the interventional radiologist. *J Vasc Interv Radiol*, 2014. **25**(5): p. 675-84.
108. Overduin, C.G., J.J. Fütterer, and J.O. Barentsz, MRI-guided biopsy for prostate cancer detection: a systematic review of current clinical results. *Curr Urol Rep*, 2013. **14**(3): p. 209-13.
109. <https://radiopaedia.org/cases/73014/studies/83859?lang=us>.
110. Sarkar, S. and S. Verma, MR Imaging-Targeted Prostate Biopsies. *Radiol Clin North Am*, 2018. **56**(2): p. 289-300.
111. Brown, A.M., et al., Recent advances in image-guided targeted prostate biopsy. *Abdom Imaging*, 2015. **40**(6): p. 1788-99.
112. Bakır, B., Prostat Hedefe Yönelik Biyopsi (Kognitif Dışı) In Bore-Mr Eşliğinde Biyopsi ve Mr/Trus Füzyon Biyopsi. *Türk Radyoloji Seminerleri*, 2017. **5**(3): p. 474-481.
113. Esfahani, M., N. Ataei, and M. Panjehpour, Biomarkers for evaluation of prostate cancer prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015. **16**(7): p. 2601-11.

114. Humphrey, P.A., Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*, 2004. **17**(3): p. 292-306.
115. Bismar, T.A., et al., Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am J Surg Pathol*, 2003. **27**(4): p. 432-40.
116. 2019-10-28., M.G.I.-O.-M.C.N.I.o.H.R.o.
117. Yaman Ö, K.A., Taşçı Aİ. *Güncel Üroloji*. 2 ed, 2018.
118. Rawla, P., Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*, 2019. **10**(2): p. 63-89.
119. Hoeks, C.M., et al., Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology*, 2011. **261**(1): p. 46-66.
120. Omer, A. and A.D. Lamb, Optimizing prostate biopsy techniques. *Curr Opin Urol*, 2019. **29**(6): p. 578-586.
121. Mottet N, v.d.B.R., Briers E, Cornford P, Santis MD, Fanti S, et al. *EAU Prostat Kanseri Rehberi* . Arnhem: Avrupa Üroloji Derneği; (2019). [Google Akademik] [Ref listesi]].
122. Borghesi, M., et al., Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*, 2017. **71**(3): p. 353-365.
123. Siddiqui, M.M., et al., Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Jama*, 2015. **313**(4): p. 390-7.
124. Ahdoot, M., et al., MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, 2020. **382**(10): p. 917-928.
125. Sonn, G.A., et al., Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol*, 2014. **65**(4): p. 809-15.
126. Boesen, L., et al., A Prospective Comparison of Selective Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Fusion-Targeted and Systematic Transrectal Ultrasound-Guided Biopsies for Detecting Prostate Cancer in Men Undergoing Repeated Biopsies. *Urol Int*, 2017. **99**(4): p. 384-391.

127. Fourcade, A., et al., The combination of targeted and systematic prostate biopsies is the best protocol for the detection of clinically significant prostate cancer. *Scand J Urol*, 2018. **52**(3): p. 174-179.
128. Filson, C.P., et al., Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer*, 2016. **122**(6): p. 884-92.
129. Leyh-Bannurah, S.R., et al., Minimum Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy Cores Needed for Prostate Cancer Detection: Multivariable Retrospective, Lesion Based Analyses of Patients Treated with Radical Prostatectomy. *J Urol*, 2020. **203**(2): p. 299-303.
130. Dimitroulis, P., et al., Multiparametric Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Prostate Biopsy-Are 2 Biopsy Cores per Magnetic Resonance Imaging Lesion Required? *J Urol*, 2018. **200**(5): p. 1030-1034.
131. Zattoni, F., et al., Enhancing Prostate Cancer Detection Accuracy in Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsy: Optimizing the Number of Cores Taken. *Eur Urol Open Sci*, 2024. **66**: p. 16-25.
132. Sonmez, G., et al., What is the ideal number of biopsy cores per lesion in targeted prostate biopsy? *Prostate Int*, 2020. **8**(3): p. 112-115.
133. Malewski, W., et al., Prostate Biopsy in the Case of PIRADS 5-Is Systematic Biopsy Mandatory? *J Clin Med*, 2023. **12**(17).

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Firuz Barakaev'a ait " **PI-RADS (Prostate Imaging Reporting & Data System) SKORLANMASINA GÖRE LEZYONLARDAN ALINANACAK İDEAL KOR SAYININ BELİRLENMESİ** " adlı çalışma jürimiz tarafından Üroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:...../...../2024

Danışman :.....

Üye :.....

Üye :.....