

T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**RADİKAL PROSTATEKTOMİLİ OLGULARDA
MULTİPARAMETRİK PROSTAT MR VE PSMA GALYUM
PET-BT SONUÇLARINI KARŞILAŞTIRMA, FÜZYON PSMA
PET- MR'IN TANIYA KATKISINI ARAŞTIRMA**

DR. AYDAN ARSLAN

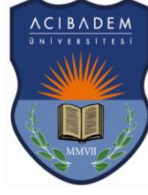
TIPTA UZMANLIK TEZİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ercan Karaarslan

İSTANBUL - 2019



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**RADİKAL PROSTATEKTOMİLİ OLGULARDA
MULTİPARAMETRİK PROSTAT MR VE PSMA GALYUM
PET-BT SONUÇLARINI KARŞILAŞTIRMA, FÜZYON PSMA
PET- MR'IN TANIYA KATKISINI ARAŞTIRMA**

DR. AYDAN ARSLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ercan Karaarslan

İSTANBUL - 2019

TEZ ONAYI

Kurum : Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Proğram : Tıpta Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Radyoloji
Tez Sahibi : Dr. Aydan Arslan
Tez Başlığı : Radikal Prostatektomili Olgularda; Multiparametrik Prostat MR ve PSMA Galyum PET-BT Sonuçlarını Karşılaştırma, Füzyon PSMA PET- MR'ın Tanıya Katkısını Araştırma
Savunma Sınavı Tarihi : 30.05.2019

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Ercan Karaarslan

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. Simay Kara

Sınav Jüri üyeleri:

Prof. Dr. Ercan Karaarslan

Dr. Öğr. Üyesi A. Levent Güner

Sınav Yedek Jüri üyeleri:

Prof. Dr. Özlem Saygılı

Prof. Dr. Feyyaz Baltacıoğlu

Yukarıdaki jüri kararı Üniversite Yönetim Kurulu'nun/... /tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Simay Kara
Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi ve gerekli etik kurul izinlerinin alındığını, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Mayıs 2019

Dr. Aydan ARSLAN

TEŞEKKÜR

En başta ilim ışığında bize yol gösterici Mustafa Kemal Atatürk'e her eğitimli kadın kadar borcum olduğunu biliyor ve kendisini minnetle anıyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her zaman yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Simay Kara olmak üzere; Prof. Dr. Erkin Arıbal'a, Prof. Dr. Alp Dinçer'e, Prof. Dr. Gül Esen İçten'e, Prof. Dr. Füsun Taşkın'a, Prof. Dr. Özlem Saygılı'ya, Prof. Dr. Eşref Kızılkaya'ya, Prof. Dr. Can Çalışkan'a, Doç. Dr. Koray Güven'e, Doç. Dr. Ümit Özcan'a, Dr. Öğr. Üyesi Erdem Yıldız'a, Dr. Öğr. Üyesi Sıla Ulus'a minnetle saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın her aşamasında desteklerini benden esirgimeyen, akademik yönü, mesleki donanımı ve sosyal ilişkileriyle her yönden örnek aldığım, tez asistanı olmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli hocam, Prof. Dr. Ercan Karaarslan' a emekleri için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca değerli katkılarını ve zamanlarını bana harcayan, tezimin şekillenmesinde fazlaca emeği olan Dr. Öğr. Üyesi A. Levent Güner'e, Doç. Dr. Yeşim Sağlıcan'a ve Op. Dr. Mustafa Bilal Tuna'ya çok teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca üzerimde emeği yadsınamaz değerli uzmanlarıma, teknisyen arkadaşlarıma ve çalışma arkadaşlarıma binlerce teşekkür ederim.

Asistanlık hayatımın son kısmında birlikte olsakta ondan çok sey öğrendiğim, hatırladıkça yüzümü güldüren M. Enes Mısır'a çok teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca bana inanan, desteklerini esirgemeyen, elimi hiç bırakmayan biricik aileme en içten sevgi, saygı, şükranlarımı sunarım.

Dr. Aydan ARSLAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Prostat Embriyolojisi, Histolojisi, Fizyolojisi, Anatomisi	7
2.1.1. Prostat Embriyolojisi	7
2.1.2. Prostat Histolojisi	9
2.1.3. Prostat Fizyolojisi	10
2.1.4. Prostat Anatomisi	11
2.2. Prostat Kanseri	14
2.2.1. Epidemiyoloji	14
2.2.2. Etyolojisi	15
2.2.3. Klinik Bulgular	16
2.3. Prostat Kanseri Tarama ve Tanı Yöntemleri	16
2.3.1. Parmakla Rektal Muayene (Rektal Tuşe)	17
2.3.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA)	18
2.3.3. Prostat Biyopsisi	19
2.4. Prostat Kanseri Patolojisi	21
2.4.1. Prostat Kanseri Gleason Skorlaması	23
2.5. Prostat Kanseri Görüntüleme Yöntemleri	24
2.5.1. Transrektal- Transabdominal Ultrasonografi	24
2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	26
2.5.3. Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mp-MRG)	26
2.5.3.1. Görüntülemeye Hazırlık	27
2.5.3.2. T1 ve T2 Ağırlıklı Görüntüler	28
2.5.3.3. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme	29
2.5.3.4. Dinamik Kontrastlı MR Görüntüleme (DkMRG)	31

2.5.3.5. Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Data Sistemi (PI-RADS) v2 Sınıflandırması	31
2.5.4. Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Data Sistemi (PI-RADS) v2.1 Sınıflandırması ve Farklılıklar	34
2.5.5. Ga-68- Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA) PET BT	37
2.5.6. PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) MRG	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Olgu Seçimi	40
3.2. MR Görüntüleme Tekniği	40
3.3. Radyolojik Değerlendirme	42
3.4. Nükleer Tıp Değerlendirmesi	44
3.5. Patolojik Değerlendirme	44
3.6. Füzyon 68 Ga-PSMA PET/MRG Oluşturma ve Değerlendirilmesi	46
3.7. İstatistiksel Analiz	47
4. BULGULAR	48
4.1. Örnek Vakalar	62
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ	77
KAYNAKLAR	78
EKLER	94
Ek 1: Etik Kurul Kararı	94
Ek 2: Özgeçmiş	95

KISALTMALAR VE SİMGELER

ACT	: Antikimotripsin
ADC	: Apparent diffusion coefficient
AFS	: Anterior fibromuskuler stroma
AJCC	: American Joint Committee of Cancer
ASAP	: Atipik asiner proliferasyon
BPH	: Bening prostat hiperplazisi
bpMRG	: Biparametrik MR görüntüleme
CAE	: Bilgisayar destekli değerlendirme
CZ	: Santral zon
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DHT	: Dihidrotestesteron
EANM	: European Association of Nuclear Medicine
EAU	: European Association of Urology
ED	: Ejakulator duktus
ERC	: Endorektal koil
ESTRO	: European Society for Radiotherapy & Oncology
ESUR	: European Society of Urogenital Radiology
fPSA	: Serbest PSA
GH	: Gebelik haftası
HCG	: İnsan koryonik gonodotropin
MG	: Makroglobulin
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NVB	: Nörovasküler demet
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PIN	: Prostat intraepitelyel neoplazi
PI-RADS	: Prostat görüntüleme-raporlama ve data sistemi
PPA	: Pelvic phased array
PSA	: Prostat spesifik antijen
PSMA	: Prostat spesifik membran antijeni
PZ	: Periferik zon
SV	: Seminal vezikül
T	: Tesla
tPSA	: Total PSA
TZ	: Transizyonel zon
U	: Üretra
ÜGS	: Ürogenital sinüs
V	: Vas deferens
VOI	: Volume of interest

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No.
Tablo 2.1. Erken tanı ve taramada 2017 EAU-ESTRO-ESUR-SIOG kılavuzu.....	17
Tablo 2.2. Türk toplumunda yaşa göre serbest ve total PSA düzeyleri.	18
Tablo 2.3. 2017 prostat kılavuzuna göre prostat biyopsisi sonrası komplikasyonlar ve etkilenen hasta yüzdesi.....	20
Tablo 2.4. Whitemore- Jewet sınıflandırması.	22
Tablo 2.5. Prostat kanserinde TNM evrelemesi 2017 güncellemesi.....	22
Tablo 2.7. Gleason Skoru, ISUP 2014 derecelendirilmesi.....	24
Tablo 3.1. Kullanılan sekanslar ve parametreleri.....	41
Tablo 4.1. Multiparametrik prostat MR incelemesiyle görülen klinik anlamlı lezyonların ayrıntılı değerlendirilmesi.....	53
Tablo 4.2. Multiparametrik prostat MR incelemesiyle görülmeyen lezyonların ayrıntılı değerlendirilmesi.....	54
Tablo 4.3. Çalışmamızda intraduktal karsinomun görülebilirliği.	55
Tablo 4.4. Çalışmamızda kribriiform paternin görülebilirliği.....	56
Tablo 4.5. Çalışmamızda müsin komponentinin görülebilirliği.	57
Tablo 4.6. Çalışmamızda MR da ektrakapsüler yayılımın görülebilirliği.....	57
Tablo 4.7. Çalışmamızda PET de ektrakapsüler yayılımın görülebilirliği.	58
Tablo 4.8. Metastatik lenf nodlarının yerleşimi ve boyutları; MR ve PET tarafından görülmesi.	59
Tablo 4.9. Metastatik lenf nodlarını MR'ın görmede duyarlılığı.....	59
Tablo 4.10. Metastatik lenf nodlarını PET in görmede duyarlılığı.	59
Tablo 5.1. Düşük PSA değerlerinde prostat kanser riski.	68

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No.

Şekil 1.1.	Her iki cinsiyet için en yaygın 10 kanser türü ve ölüm dağılımı, 2018.....	3
Şekil 2.1.	Gestasyonun 4-6. haftası.	8
Şekil 2.2.	Gestasyonun 6-7. haftası.	8
Şekil 2.3.	Prostatın histolojik yapısı.	10
Şekil 2.4.	Prostatın zonal anatomisi.	13
Şekil 2.5.	Erkek cinsiyette ülke bazında en sık görülen kanser insidansının global haritası.	14
Şekil 2.6.	Erkek cinsiyette en sık görülen kanser mortalitesinin global haritası.	15
Şekil 2.7.	Gleason skorum sistemi paternleri.	24
Şekil 2.8.	Periferik zonda (PZ) ve Transizyonel zonda (TZ) PI-RADS v2 değerlendirmesi.	32
Şekil 3.1.	PI-RADS v2 e göre 39 sektör prostat haritası.	42
Şekil 4.1.	Çalışmamızda lokalizasyonuna göre prostat kanserleri.	49
Şekil 4.2.	Radikal prostatektomi yapılan olguların PI-RADS v2 ye göre kategorileri.	50
Şekil 4.3.	Çalışmaya katılan olguların gleason skoruması.	50
Şekil 4.4.	Çalışmaya katılan olguların TNM evrelemesi.	51
Şekil 4.5.	Toplam tümör odağı sayısı; kategori I ve II'e göre klinik anlamlı tümör sayısı.	52
Şekil 4.6.	Çalışmamızda MR ile tespit edilen indeks lezyon boyutlarının patoloji sonuçları ile karşılaştırılması.	61
Şekil 4.7.	PET ile tespit edilen tümör hacminin patoloji sonuçları ile karşılaştırılması.	62
Şekil 5.1.	MR da görülmeyen tümör odaklarının gleason skoruması.	73

RESİM LİSTESİ

Sayfa No.

Resim 2.1.	Normal prostat glandın transrektal USG görüntüleri.....	26
Resim 2.2.	Silinmiş karakalem izi (erased charcoal sign) ile karakterize transizyonel zon tümörü.....	29
Resim 2.3.	PI-RADS v2.1’de prostat gland volüm hesaplama yöntemi.	34
Resim 2.4.	PI-RADS v2’de prostat gland volüm hesaplama yöntemi.....	35
Resim 2.5.	Prostat adenokarsinom (gleason skoru 7) nedeniyle prostatektomi (8 yıl önce) ve radyoterapi (3 yıl önce) alan 68 yaşındaki erkek hastada PSA 0.29 ng / ml olması nedeniyle biyokimyasal rekürens olarak kabul edilip, füzyon PET MR görüntülemesi.	39
Resim 3.1.	66 yaş erkek hasta, gleason 3+4, prostat da sınırlı, total patoloji spesmeni değerlendirmesi.	45
Resim 3.2.	62 yaş erkek hasta, gleason 4+3, prostat da sınırlı, total patoloji spesmeni değerlendirmesi.	46
Resim 3.3.	45 yaş erkek hasta, gleason 3+4, mid prostatik düzeyde, solda periferik zon yerleşimli prostat kanseri, T2, ADC ve difüzyon imajlardan füzyon PET MR görüntülemesi ve total patoloji spesmeni değerlendirmesi.	47
Resim 4.1.	Vaka I’in multiparametrik prostat MR ve PSMA Galyum PET - BT incelemeleri.....	62
Resim 4.2.	Gleason 4+3, ekstrakapsüler uzanım gösteren, apex-mid-baziste, sağ da, periferik zon yerleşimli prostat kanseri, T2, ADC ve kalküle difüzyondan yapılan füzyon PSMA Galyum PET MR görüntülemesi ve total patoloji spesmeni değerlendirmesi.	63
Resim 4.3.	Vaka II’nin multiparametrik prostat MR incelemesi (sagittal T2 – aksiyal T2 - difüzyon ve perfüzyon inceleme).	64
Resim 4.4.	Vaka II nin PSMA Galyum PET -BT incelemesi.....	65
Resim 4.5.	Vaka II’nin total patoloji spesmen görüntüsü.	65
Resim 4.6.	Vaka II’nin ADC sekansıyla yapılmış füzyon PSMA Galyum PET MR incelemesi.	66
Resim 4.7.	Vaka II’nin kalküle difüzyon ve T2 aksiyal sekanslarıyla yapılmış füzyon PSMA Galyum PET MR incelemesi	66

ÖZET

Radikal Prostatektomili Olgularda Multiparametrik Prostat MR ve PSMA Galyum PET-BT Sonuçlarını Karşılaştırma, Füzyon PSMA PET-MR'IN Tanıya Katkısını Araştırma

Prostat kanseri erkek popülasyonunda önemli bir sağlık sorunudur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ⁶⁸Ga-PSMA (prostat spesifik membran antijeni) PET BT prostat kanserinin tanı, tedavi planlaması ve tedavi sonrası takibinde kullanılan, noninvaziv modalitelerdir. Çalışmamızın amacı radikal prostatektomi yapılan klinik anlamlı prostat kanserli olgularda, PET ve MR'ın prostat içi lezyon saptama, ekstraprostatik yayılım ve lenf nodu tutulumunu saptama etkinliğini karşılaştırmaktır. PSMA PET- MR füzyon imajlarının tanıya katkısını araştırmaktır. Haziran 2015 ile Nisan 2018 tarihleri arasında radikal prostatektomi yapılan toplam 30 olgu çalışmaya dahil edildi. İndeks lezyon tespitinde multiparametrik prostat MR incelemesi ⁶⁸Ga-PSMA PET-BT'ye göre istatistiksel daha iyi olduğu görüldü. Bilateralite ve multifokalite tespitinde her iki modalite de düşük sensitivite göstermiş olup, bu iki modalite arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. MR inceleme ile göremediğimiz klinik anlamlı tümör odaklarının boyutunun küçük (6mm ve altı) ya da gleason skorunun daha düşük olduğunu gözlemlendi. İntraduktal komponentin ve kribriiform paternin PET ve MR 'da görülüp- görülmemesinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Ekstrakapsüler invazyonun tespitinde PET'in MR'a göre sensitivitesi yüksek iken spesifitesi düşük bulundu. MR ile PET'in metastatik lenf nodlarını göstermede spesifitesi aynı iken, MR'ın duyarlılığı daha yüksek izlendi. Füzyon PSMA PET MR, PSMA PET BT'e göre indeks lezyon tanımlamada sensitivitesini ve multiparametrik prostat MR'ın ise lezyon boyutu tanımlamada duyarlılığını artırmıştır.

Anahtar kelimeler: ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT, PSMA PET MR, Multiparametrik prostat MRG, Prostat kanseri

ABSTRACT

Comparison of Multiparametric Prostate MRI and PSMA Gallium PET-CT Results In cases with Radical Prostatectomy, Fusion PSMA PET-MRI Contribution to Diagnosis Research

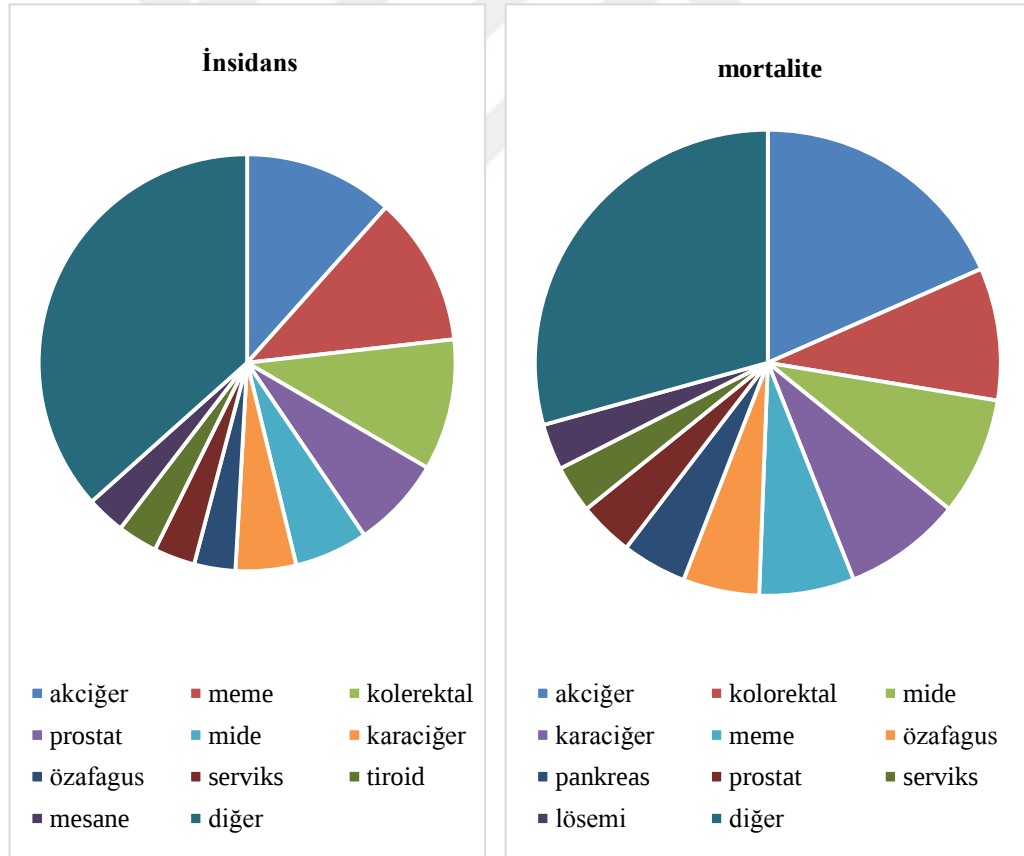
Prostate cancer is a major health problem in the male population. Magnetic resonance imaging (MRI) and ^{68}Ga -PSMA (prostate-specific membrane antigen) PET CT are noninvasive modalities used for the diagnosis and treatment planning of prostate cancer. The aim of our study was to compare the efficacy of PET and MRI in detecting intra-prostatic lesions, lymph node involvement and extraprostatic extension in patients with clinically significant prostate cancer who underwent radical prostatectomy; also to investigate the contribution of PSMA PET-MR fusion images to the diagnosis. Thirty patients who underwent radical prostatectomy between June 2015 and April 2018 were included in the study. Multiparametric prostate MRI was found to be statistically better than ^{68}Ga -PSMA PET / CT for detection of index lesions. Both modality were low sensitivity for detection in bilateral and multifocality, there was no statistically significant difference between these two modalities. It was observed that the size was smaller (6mm or less) or the gleason score was lower which we could not see the clinically significant tumor focus by MRI. It was observed that the clinically significant tumor focus which we could not see by MR, were smaller (6mm or less) or the gleason score was lower. It was observed that detection of the intraductal component and cribriform pattern did not show a statistically significant difference in PET and MRI. PET had high sensitivity and low specificity compared with MRI in detecting extracapsular invasion. The specificity of MRI and PET in demonstrating metastatic lymph nodes was the same but MRI sensitivity was higher. Fusion PSMA PET MRI increased the sensitivity of the index lesion identification according to PSMA PET CT and increased the sensitivity of multiparametric prostate MRI in identifying the lesion size.

Key words: ^{68}Ga -PSMA PET/BT, PSMA PET MRI, Multiparametric Prostate MRI, Prostate Cancer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, dünyada ve toplumumuzda giderek artan bir sağlık problemidir. Önemli oranda sosyoekonomik yüke, maddi-manevi kayıba ve zorluklara yol açmaktadır. GLOBOCAN 2018 verilerine göre, 2018 yılında dünya çapında 18.1 milyon yeni kanser vakası ve 9.6 milyon kanser nedeni ölümün olacağı tahmin edilmektedir (1). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre ülkemizde günde yaklaşık 450 kişi kanser teşhisi almaktadır (2).

Prostat kanseri dünya genelinde insidansı akciğer, meme ve kolorektal kanserinden sonra dördüncü sırada izlenmektedir. Dünyada ve ülkemizde ise erkeklerde akciğerden sonra en sık görülen kanser türüdür (2,3).



Şekil 1.1. Her iki cinsiyet için en yaygın 10 kanser türü ve ölüm dağılımı, 2018 (3).

Birçok yüksek gelirli ülkede olduğu gibi tanısal prosedür ve uygulamaların artışı, prostat ve tiroid kanser insidansını artırmıştır (1). Çoğu malignitede olduğu gibi, prostat kanserinde de erken tanı önemlidir. Tarama için ilk basamak; rektal muayeneye ve serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyinin ölçümüdür (4). Prostat spesifik antijenin yaygın kullanılmadığı 1987 öncesi dönemlerde prostat kanseri daha çok metastatik evrelerde teşhis edilirken, günümüzde daha çok lokalize evrede tanı konmaktadır. Ancak PSA prostat kanserine spesifik bir belirteç değildir. Kesin tanı biyopsi sonrası histopatolojik değerlendirme ile konulur. Prostat kanseri tanısında birinci basamak olarak görülen 10-12 kadran transrektal biyopsinin tanısal değeri sınırlıdır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise son yıllarda prostat kanserinin tanı-tedavi planlaması ve tedavi sonrası takibinde kullanılan, noninvaziv yöntemler arasında en hızlı gelişen modalitedir. Multiparametrik prostat MR, PSA değeri ve rektal muayene bulgularına göre riskli hastaların tümör olasılıklarını belirlemek için standardize edilen prostat MR çekim ve raporlama tekniğidir. Biopsi kararını vermeyi kolaylaştırır. Biopsi kararı verilen olgularda riskli lezyonların işaretlenmesi ve doğru yerden biopsi alınmasına kılavuzluk eder.

Konvansiyonel MR incelemeleri, özellikle T2 ağırlıklı inceleme, prostat kanserini saptamada temel yöntem olmakla birlikte, yüksek sensitiviteye ancak düşük spesifiteye sahiptir. Difüzyon ağırlıklı MR, dinamik MRG, ileri MR görüntüleme yöntemleri ile birlikte sensitivite ve spesifiteyi artmaktadır.

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DAG) biyolojik dokulardaki Brownian hareket de denilen sıvıların her yöne ve serbest hareketini ölçer (5). Tümörlerde artmış selülarite suyun difüzyonunu kısıtlar. Apparent Diffusion Coefficient (ADC), difüzyon değerlerinden hesaplanan kantitatif bir parametredir ve difüzyon kısıtlılığını sayısal bir değer olarak ölçmeye yarar. Prostat kanseri tanılı olgularda yapılan difüzyon ağırlıklı çalışmalarda, kanserli dokularda saptanan ADC değerlerinin normal dokuya göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (5).

Dinamik MRG ile prostat kanserinin kontrastlanma paterni incelenir. Prostat kanserinin dinamik MRG ile kontrastlanma paternini araştıran önceki çalışmalar kanser dokusunun, normal beze oranla erken fazda kontrastlandığını, erken fazda kontrastı bıraktığını göstermiştir (6).

1998 yılında D'Amico ve arkadaşları hastalık progresyonunu ön görmek amacı ile cerrahi veya radyoterapi sonrası klinik TNM evresi, preoperatif PSA skoru ve biyopsi gleason skoru baz alınarak; düşük-orta-yüksek riskli olmak üzere; prostat kanserini 3 kategoriye ayırdılar (7). Günümüzde D'Amico risk sınıflamasına göre orta-yüksek risk grubundaki hastaların evrenmesi torako-abdominal BT ve/veya pelvik MR ve kemik sintigrafisi ile yapılmaktadır. 18F -FDG PET/BT'de kullanılan Flor-18(2-floro-2-deoksi D-glukoz) prostat kanseri tutulumunu az göstermesi veya göstermemesi nedeniyle; görüntülemeye faydalı olamadığından evrelemede kullanılamamaktadır.

Hastalığın evrenmesinde, tedavi planının belirlenmesinde, prognozun değerlendirilmesinde, nüks şüphesi veya biyokimyasal nüks varlığında, mevcut lezyonun lokalizasyonunun tespitinde, verilen tedavi sonrasında tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, prostat kanseri hücrelerine yüksek afinitesi olan galyum-68'e bağlı PSMA (prostat spesifik membran antijeni) kullanılmaktadır.

Lokal ileri evre prostat kanserinin tedavisinde, genç (on yıl üzerinde yaşam beklentisi olan), ek komorbiditesi olmayan ve düşük tümör yükü olan hastalarda radikal prostatektomi ön planda düşünülmektedir. Lokal ileri evre hastalık; fizik muayene veya radyolojik görüntülemeler ile kanıtlanmış ekstrakapsüler yayılımı, seminal vezikül ve komşu organ invazyonu olan ancak uzak metastazı olmayan hastaları kapsamaktadır [8].

Klinik anlamlı prostat tümörü tanımı genel olarak Gleason skoru 7 ve üstü olan (3+4 ve üzeri), ve/veya 0,5 cc ve üstü hacim, ve/veya ekstraprostatik uzanımı olan kanserler şeklinde tanımlanmıştır (9).

Çalışmamızın amacı radikal prostatektomi yapılan klinik anlamlı prostat kanserli olgularda,

- Patoloji spesmeni sonuçlarına göre klinik anlamlı tümör odakları referans alınarak, multiparametrik prostat MR ile PI-RADS (prostat görüntüleme-raporlama ve data sistemi) v2 'ye göre skorelama yapılan hastalarda indeks tümöral lezyon, bilateralite ve multifokalitenin saptanma oranlarını araştırmak,
- PSMA PET (pozitron emisyon tomografisi)- BT ile indeks tümöral lezyon, bilateralite ve multifokalitenin saptanma oranlarını araştırmak,
- PSMA PET- MR füzyon yapıldığında ve diğer modalitenin sonuçları bilinerek nükleer tıp ve radyoloji uzmanıyla tekrar bakıldığında sonuçlara ek katkısı araştırmak,
- MR ile saptanmayan klinik anlamlı tümörlerde ve yalancı negatiflik ya da yalancı pozitiflik olan vakalarda nedenlerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Embriyolojisi, Histolojisi, Fizyolojisi, Anatomisi

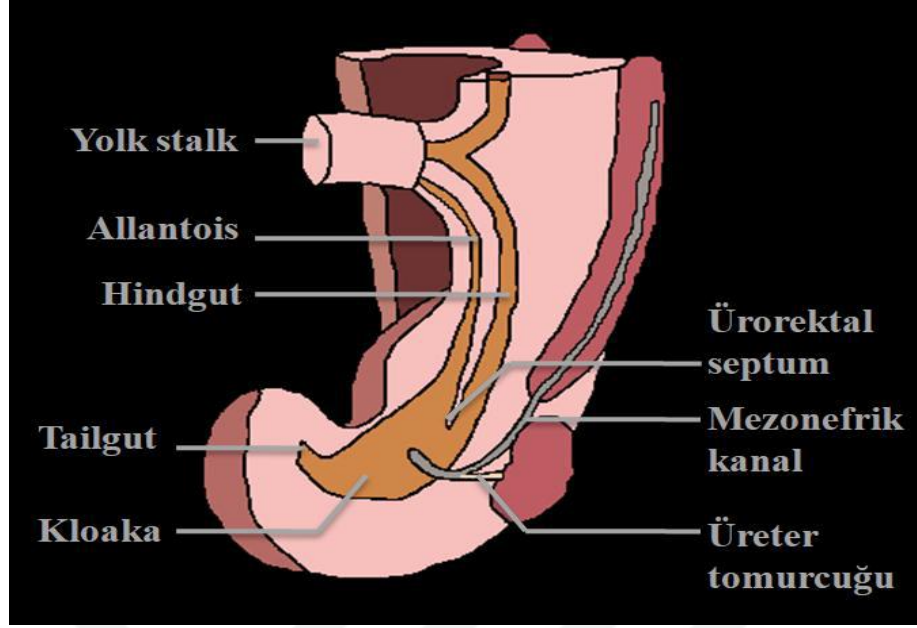
2.1.1. Prostat Embriyolojisi

Memeli embriyosunun erkek veya dişi fenotipe doğru gelişme potansiyeli vardır. Genetik olarak normal bireylerde erkek ve dişi genital organların gelişiminde Wolffian ve Müllerian kanalları, ürogenital sinüs (ÜGS) ve fetal gonad olmak üzere 4 kritik yapı vardır (10).

İnsanlarda Wolffian kanalları 2-3 mm uzunluğunda olup, konsepsiyondan yaklaşık 25-30 gün sonra gelişmeye başlar. Bu kanallar ilk olarak, erken embriyoda böbrek fonksiyonunu yerine getiren mezonefronlar için boşaltım kanalları görevi görür (10).

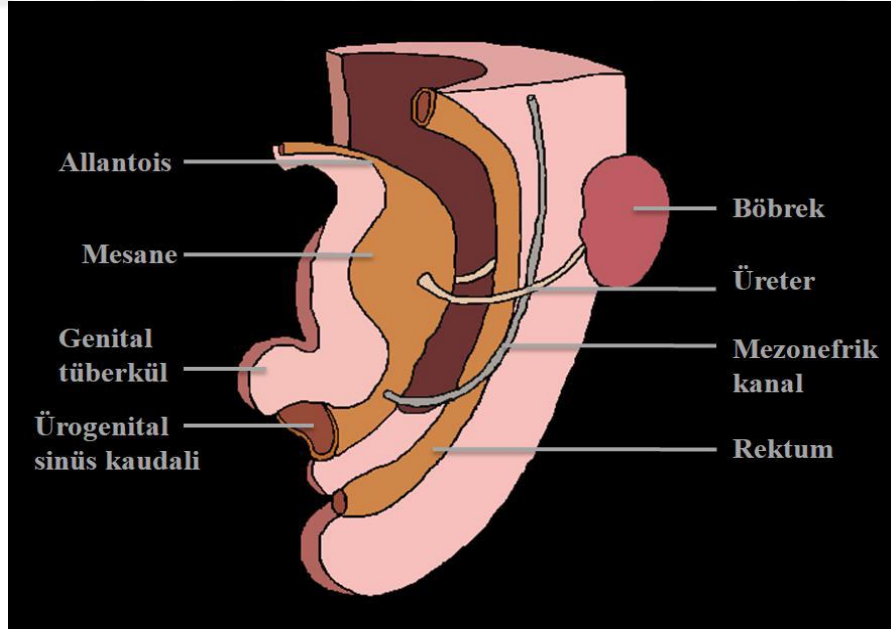
Müllerian kanallar, gebeliğin yaklaşık 6. haftasında Wolffian kanallarından daha sonra gelişir. Ürogenital sırtın gonadal ve mezonefrik bölümleri arasında epitel hücreleri ile kaplı bir yarık oluşur. Bu yapı daha sonra Wolffian kanallarına paralel olarak çevredeki mezenkim boyunca uzanan bir tüp oluşturmak için kapanır. Sekizinci gebelik haftasına kadar, bu dönemde Wolffian kanalları arasında bulunan Müllerian kanalları, müllerian tüberkülünü oluşturan ÜGS'ye ulaşır ancak içine girmez (10). Erkeklerde müllerian kanal involüsyona uğrar.

ÜGS, 7-9 mm'lik embriyoda rektum ve ürorektal septumun oluşumu ile üretilir. ÜGS'nin üst kısmı üretrayı oluştururken, altındaki kısım kadınlarda vajinayı, erkeklerde ise penil üretrayı oluşturur (10).



Şekil 2.1. Gestasyonun 4-6. haftası (11,12).

Ürorektal septum öne doğru ürogenital sinüsü arkaya doğru rektumu ayırır. Embriyonel dönemde başlangıçta genitoüriner, gastrointestinal ve üreme traktlarının hepsinin bir arada olduğu boşluğun adı kloakadır (11,12).



Şekil 2.2. Gestasyonun 6-7. haftası (11,12).

Gestasyonun 6-7. haftası ürogenital sinüsün üst kısmı mesaneyi, alt kısmı penil üretrayı oluşturur. Daha sonra allontois gerileyerek urakusu oluşturur. Mezonefrik

kanal inferior ve mediale doğru göç ederek ejakülator kanalı oluşturur ve ilerleyen zamanda prostatik üretraya katılır (11,12).

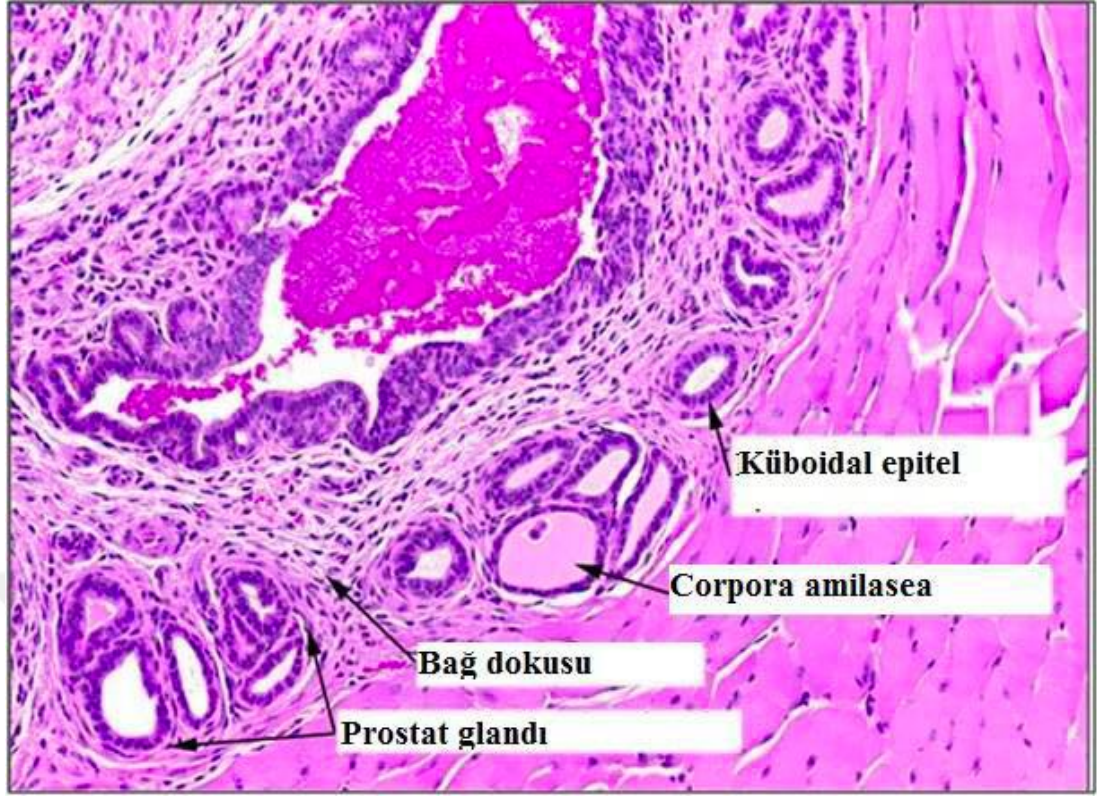
Erkek cinsel farklılaşma süreci, fetal testis tarafından üretilen androjenlerin etkisi altında belirlenir. Bu hormonların ya da uygun reseptörlerin yokluğunda, testis yokluğunda, testis fonksiyon eksikliğinde veya androjen reseptör genindeki bir mutasyon nedeniyle, fetus dişi bir fenotip geliştirir (10).

Erkek cinsel farklılaşmasının ikinci kısmı, fetal testisin Leydig hücreleri tarafından üretilen testosteronun etkisi altında ortaya çıkar. Androjenik uyarı aynı zamanda ÜGS'yi ve dış genital bölgeyi eril hale getirir. Rudimenter prostat 50 mm lik insan embriyosunda, Müllerian tüberkül bölgesinde ÜGS'nin duvarlarından lateral olarak büyüyen epitel tomurcukları olarak ortaya çıkmaya başlar (10).

Prostat bezi gelişimi, 8-12.gh (gebelik haftası) da insan koryonik gonodotropin (HCG) uyarımı sonucu salgılanan testosteron tarafından sağlanır. Prostat epiteli, üretral tomurcuğun endodermal epitelinden köken alırken, çevre mezenşim prostat stroma ve kas kısmını oluşturur. Prostat bezi puberteyle birlikte büyümeye başlar (11-13).

2.1.2. Prostat Histolojisi

Prostat bezi, bağ ve kas dokularından oluşan fibromusküler stroma ve bu yapı ile iç içe geçmiş olan epitelyal glandüler bileşenlerden oluşur. Bez epitelini oluşturan esas hücreler, tek katlı prizmatik özelliktedir. Bez içinde lümene doğru villöz veya papiller uzantılar bulunur. Glandüler yapıların birbirlerinden fibromusküler stroma ile ayrılan belirgin bazal membranları vardır. Bu epitelyal glandüler yapılar, verumontanum ve mesane boynu arasındaki bölgede, prostatik üretra tabanına ekskretuar kanallar vasıtasıyla açılmaktadır (14).



Şekil 2.3. Prostatın histolojik yapısı.

Santral zonda bulunan gland morfolojisi diğer zonları oluşturan glandlardan farklıdır. Santral zon glandları intraluminal papiller çıkıntılar içeren geniş ve kompleks şekilli olup stroması sıkı düz kas liflerinden oluşmakta iken; transizyonel zon ve periferik zon glandları basit, küçük, yuvarlak şekilleri ile birbirlerine benzemektedirler (15, 16).

2.1.3. Prostat Fizyolojisi

Prostat bezi erkeklerde major yardımcı üreme bezidir; bezde asit fosfataz, fibrinolizin ve sitrik asit sentezi, prostat sıvısı sentezi yapılmaktadır. Prostat kapsülü fibroelastik yapıda olup, prostat dokusuna giren septumları ile prostat loblarını oluşturur. Düz kas benzeri elastik doku içeren bu yapılar kontraksiyon ile ejakülasyonun gerçekleşmesini sağlar. Prostat sıvısının yoğunlaşması sonucunda amorf kalsifiye lamellar hale gelmesi ile oluşan kristalize yapılar korpora amilasea (prostat taşı) olarak adlandırılır ve tubüloalveolar bez lümenlerinde bol miktarda bulunur (17).

Prostat, semen sıvısının yaklaşık %30'luk kısmını oluşturur. Semen %60 seminal vezikül %10 sperm içeren vas deferens sıvısından oluşur. Prostat sıvısı süt kıvamında alkali ph'a sahiptir. Bu alkali özelliği ovumun başarılı bir şekilde döllenmesini, asidik vajina salgısı ile kadın genital traktusunda canlı kalabilmesini sağlar (13).

Seminal sıvıda bol miktarda fruktoz, fosfolipidler, proteinler ve diğer besin maddeleri ile birlikte büyük miktarda prostaglandinler, semenogelin ve laktoferin bulunmaktadır. Seminal sıvının sperm motilitesini düzenlemek, bakteriyostatik etki ve enerji için besin kaynağını oluşturmak gibi görevleri vardır (18,19).

Prostat bezi androjen metabolizmasında önemli rol oynayan bir organdır. Plazmadaki serbest testesteron prostatik hücrelere difüzyon yolu ile girdikten sonra, prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testesteronun önemli bir kısmı 5-a redüktaz enzim aracılığı ile önemli prostatik androjen olan dihidrotestesterona (DHT) geri dönüşümsüz olarak çevrilir. DHT prostatın gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir, erkek dış genital organlarının farklılaşmasında etkilidir (20).

PAF (platelet aktive edici faktör)'ın semendeki görevi net olarak bilinmemekle beraber metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır. Prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakulatın seminal plazmasında bulunan bir proteinaz olan PSA'nın molekül ağırlığı 29 kilodalton'dur. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir. PSA, günümüzde prostat kanseri tanı, tedavi ve takibinde kullanılan çok önemli bir marker'dır (21).

2.1.4. Prostat Anatomisi

Prostat bezi fibromusküler ve glandüler bir organ olup mesane tabanında tersine dönmüş bir piramit şeklinde yerleşmektedir, proksimal üretrayı saracak şekilde subperitoneal uzanır. Bazalde mesane ile devamlılık gösterirken, apekte ürogenital

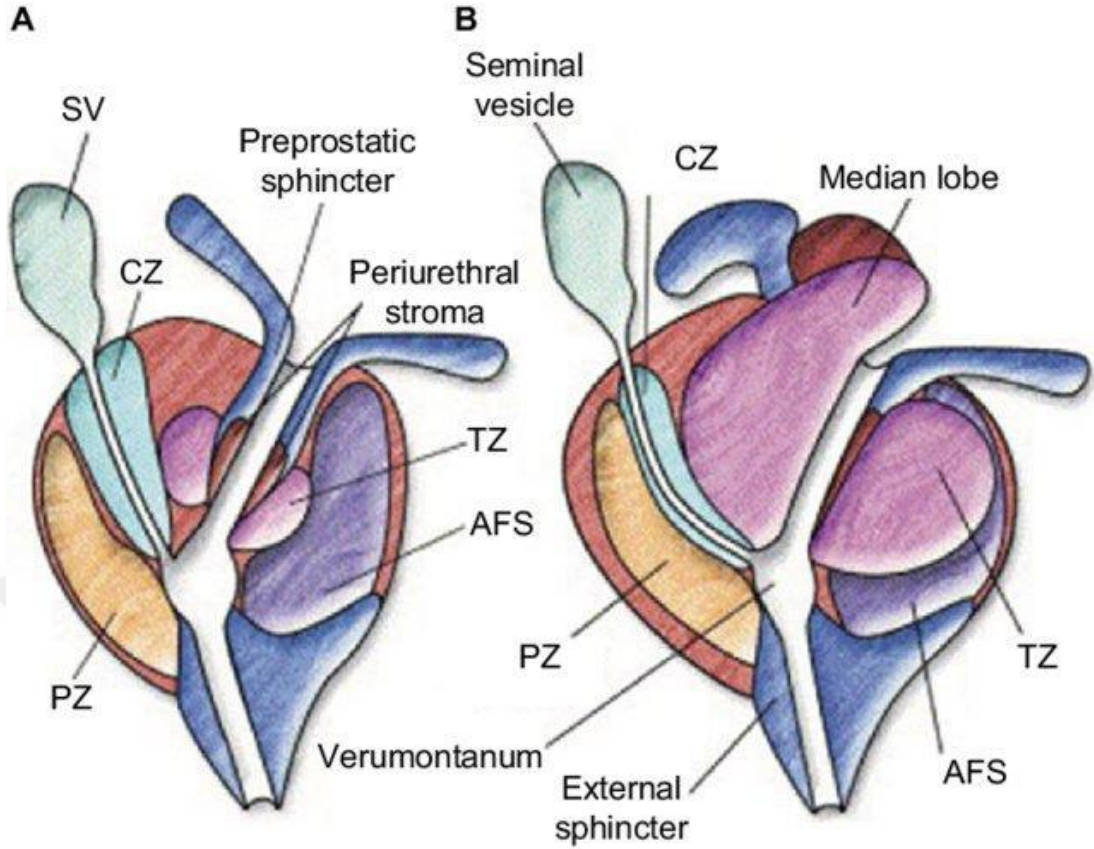
diaframda sonlanır. Anterior yüzeyi retropubik mesafenin ön duvarını oluştururken, posteriorda rektumdan rektovezikal fasya ile ayrılır (22,23,24).

Prostat erkek üreme sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Prostatın arteriyel beslenmesi inferior vezikal ve orta rektal arterler ile oluşmaktadır. Venleri ise prostat kapsülü ve fibröz kılıf arasında oluşan prostatik venöz pleksusu oluşturmaktadır. Drenajı bazen “Batson” vertebral venöz pleksusa da olmaktadır. Prostatik venöz pleksus, penisin dorsal venlerini ve çok sayıda mesane venini alır ve internal iliak venlere drene olur (22-28). Prostatik kapsül apekte ve ejakulatuar kanalların girdiği yerde anatomik defekt içerir.

Prostatik arterler, venler ve kavernöz sinirler nörovasküler demet olarak adlandırılır ve prostatın posterolateralinde saat 5-7 arasında uzanır. Apekte ve bazalde prostat içine dallar verirler. Penetre dalların kapsüle girdiği bu alanlar ekstraprostatik tümör yayılımı için de anatomik bir yol oluşturur (25,26,27,28).

Prostatın pelvik pleksustan olan sempatik ve parasempatik innervasyonu kavernöz sinüsler aracılığıylaadır. Parasempatik sinüsler asinuslarda sonlanırlar ve sekresyonu başlatırlar. Sempatik lifler ise kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonuna neden olur. Sinirleri ise S2-4 parasempatik ve L1-2 sempatik sinir pleksusundan oluşur. Lenfatik drenaj primer olarak obturator ve internal iliak nodlarıdır, bazen eksternal iliak, presakral ve paraaortik, az da olsa ingunal lenf nodlarına da olur (22-28).

Yetişkin prostatı üzerindeki ayrıntılı anatomik ve histolojik çalışmalardan sonra McNeal 1968’de geniş kabul gören zonal anatomi kavramını geliştirmiştir [29]. McNeal’e göre prostat; anterior fibromuskuler stroma, transizyonel zon, santral zon ve periferel zondan oluşmaktadır. Glandüler elemanlar Mc Neal'e göre transizyonel, santral ve periferel zonda yer almaktadır. Nonglandüler elemanlar ise anterior fibromuskuler stroma, preprostatik ve eksternal sfinkterden oluşmaktadır. Glandüler yapının %70–80’i periferel zon yerleşimlidir. Santral zon ve periferel zon glandüler komponentin yaklaşık olarak %95’ini içerirler. Geriye kalan %5–10’luk dilimde; transizyonel zon, komşu üretra ve verumontanum yer almaktadır [29].



CZ, santral zon; SV, seminal vezikül; TZ, transizyonel zon;
AFS, anterior fibromuskuler stroma; PZ, periferel zon.

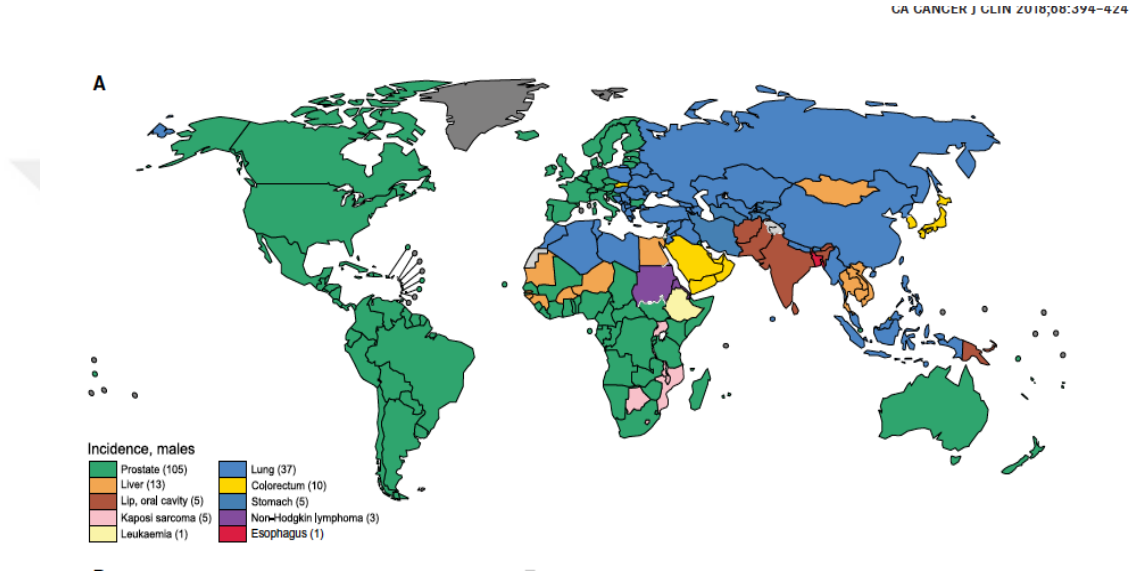
Şekil 2.4. Prostatın zonal anatomisi (30).

Transizyonel zon ejakülator kanalların proksimalinde üretrayı sarar. BPH (benign prostat hiperplazisi)'nın köken aldığı zon olarak tanımlanır. Santral zon ejakülator kanalları sarar ve mesane tabanına doğru projekte olur. Periferel zon, prostatın apikal, posterior ve lateral kısımlarını içerir. Kronik prostatit ve prostat kanserinde etkilenen temel bölge olarak bilinir. Anterior fibromusküler stroma, mesane boynundan üretral sfinktere doğru uzanır ve detrüsr kasından orjin alır. Retrograd ejakülasyonun önlenmesinde görev alır. Fibroz ve müsküler tabakadan oluşmakla birlikte glandüler doku içermez (29).

2.2. Prostat Kanseri

2.2.1. Epidemiyoloji

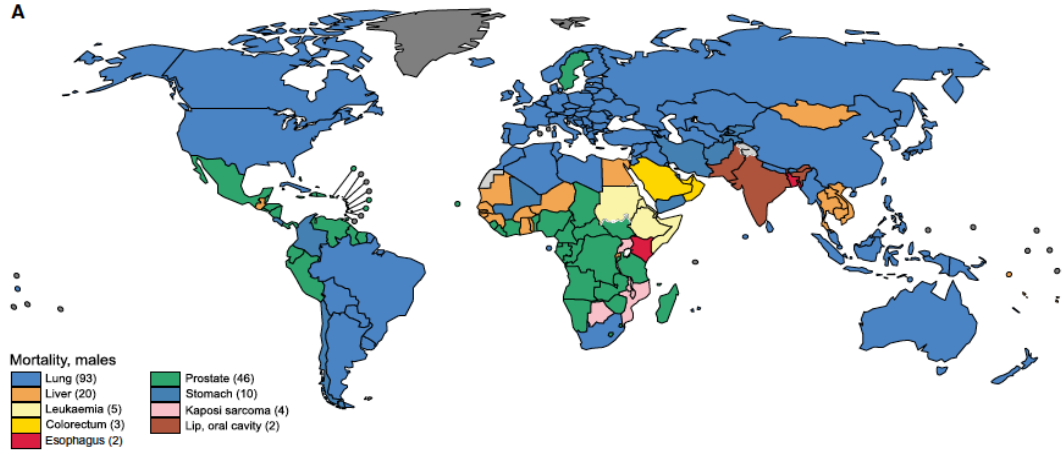
Prostat kanseri dünya genelinde akciğer, meme ve kolorektal kanserden sonra dördüncü sırada izlenmektedir. Erkeklerde dünyada akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür(3).



Şekil 2.5. Erkek cinsiyette ülke bazında en sık görülen kanser insidansının global haritası (3).

Global kanser 2018 istatistik veri sonuçlarına göre, prostat kanseri yeni vaka sayısı açısından akciğer ve memeden sonra 3. sırada gelmektedir. Kanser nedeniyle ölen olgulara baktığımızda ise 8. sırada yer almaktadır (3).

Erkek cinsiyette kanser nedeniyle ölüm oranlarına bakıldığında 93 ülke ile en yüksek ölüm oranına sahip akciğer kanseridir, bunu 46 ülke ile prostat ve 20 ülke ile karaciğer kanseri izlemektedir. En yüksek insidans ve mortalite oranı Guadeloupe ve Barbados’da izlenmektedir (3).



Şekil 2.6. Erkek cinsiyette en sık görülen kanser mortalitesinin global haritası (3).

Türkiye’de prostat kanseri üzerine ilk popülasyon bazlı epidemiyolojik çalışma 2014 yılında Zorlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 100000 olguda 35 vaka olarak insidans belirlenmiş, ortalama yaş 68, ortalama PSA seviyesi 10.0 ng/mL olarak ölçülmüştür (31).

2.2.2. Etiyolojisi

Prostat kanseri insidansı yüksek bir tümör olmasına rağmen etiyolojisi hakkında bilinirlik azdır. Karayipler ve ABD’deki afrika kökenli insanlarda daha yüksek insidansda görülmesi nedeniyle genetik (BRCA 2) ve etnik sebeplerin etiyojide rolü olduğu bilinmektedir (3, 32).

Son yıllarda PSA tarama programının artmasıyla; özellikle prostat kanser insidansında artış izlenmiştir. Vücut yağ oranında prostat kanser risk faktörleri arasında yer almaktadır (33).

Yaş majör risk faktörüdür. Ortalama yaş 72’dir. Aile öyküsü diğer bir önemli risk faktörleri arasındadır (34). Diyet, çevresel faktörler, prostat intraepitelyel neoplazi (PIN) ve coğrafi lokasyon prostat kanserinde diğer risk faktörlerindendir. Özellikle et ve süt ürünlerinin ve yağdan zengin diyetin prostat kanseri riskini insülin benzeri büyüme faktörünü artırarak etkilemektedir (35, 36).

Zhao ve arkadaşlarının çalışmasına göre düşük alkol tüketimi ile başlayan alkol alım düzeyi ile prostat kanseri riski arasında anlamlı bir doz-yanıt ilişkisi olduğu izlenmiştir (37). Yapılan uzun dönemli çalışmaların sonuçlarına göre; alkol ve sigara tüketimini bırakmak, ileri prostat kanserini önlemede etkili olduğu bildirilmiştir(38).

2.2.3. Klinik Bulgular

Prostat kanserli olgu kliniğe genellikle alt üriner sistem hastalık ya da metastaz bulgularıyla başvurur. Kanserler sıklıkla prostat gland periferik zondan geliştiği için; genellikle üretra, nörovasküler bundle ve sfinktere bası yaptığı zaman bulgulara neden olur. Erken evre prostat kanserli olguların çoğu asemptomatiktir (39). Dizüri, idrar akımında yavaşlama, pollaküri ve idrar retansiyonu gibi bulgular prostatit ve BPH semptomları ile karışabilir. Ayrıca ileri dönem metastatik prostat kanserli olgularda tümörün metastaz yaptığı bölgeye göre bası bulgularına ve klinik semptomatolojiye neden olabilir. Kemik metastazlı olgularda yaygın kemik ağrısına, spinal korda bası yapan vertebral metastazlı olgularda kord bası bulgularına neden olabilir.

2.3. Prostat Kanserinde Tarama ve Tanı Yöntemleri

Prostat kanserinde tarama programları, risk altındaki asemptomatik erkeklerin sistematik erken muayenesi olarak tanımlanmaktadır, toplum bazlı ya da küçük gruplarda da tanımlanabilir. Amaç prostat kanserli olgularda mortalite oranını azaltıp beklenen kaliteli yaşam ömrünü artırmaktır. Ayrıca klinik anlamlı tümörü, tedavi edilmesi uygun görülen tümörü, tespit etmektir. Ancak literatüre bakıldığında özellikle fazla tanı ve tedavi riskini artırması nedeniyle tarama programları da tartışmalı hale gelmiştir. Ayrıca tarama programlarının hangi yaşta sonlandırılması da tartışmalıdır (40).

Tablo 2.1. Erken tanı ve taramada 2017 EAU-ESTRO-ESUR-SIOG kılavuzu (40).

Taramada Öneriler	LE	GR
Erkekleri, potansiyel riskler ve faydalar konusunda danışmadan prostat spesifik antijen (PSA) testlerine tabi tutmayın.	3	B
Performansı iyi olan ve en az on ila onbeş yıllık bir yaşam beklentisi olan iyi bilgilendirilmiş bir erkeğe erken teşhis için kişiselleştirilmiş bir riske uyarlanmış strateji sunun.	3	B
Prostat kanser riski yüksek olan erkek hastaya PSA testi önerin. • 50 yaşının üstünde • Aile öyküsü olan > 45 yaş üstü • Afro amerikanlar > 45 yaş üstü • PSA düzeyi > 1 ng/mL 40 yaşında erkek hasta • PSA düzeyi > 2 ng/mL 60 yaşında erkek hasta	2b	A
Başlangıçta risk altındakiler için iki yıllık takip aralıklarıyla, riske uyarlanmış bir strateji sunun (başlangıçtaki PSA seviyesine dayanarak): • PSA düzeyi > 1 ng/mL 40 yaşında erkek hasta • PSA düzeyi > 2 ng/mL 60 yaşında erkek hasta Riski olmayan olgularda 8 yıla kadar takip edebilirsiniz.	3	C
Yaşam beklentisi ve performans durumuna bağlı olarak prostat kanserin erken teşhisinin ne zaman durdurulacağına karar verin. Yaşam süresi 15 yıldan az olan erkeklerin fayda görmesi pek mümkün değildir.	3	A

Prostat kanserin tarama ve tanı yöntemlerine bakıldığında rektal tuşe, serum PSA seviyesi ve transrektal USG ilk basamağı oluşturmaktadır (40). Bu yöntemlerin duyarlılığı yüksek değildir. Kesin tanı USG ya da MR eşliğinde biyopsi veya cerrahi örneklemeye ile konulur.

2.3.1. Parmakla Rektal Muayene (Rektal Tuşe)

Tamamı ilk basamaktır. Prostat bezinin şekli, sertliği ve büyüklüğü kontrol edilir. Çoğu prostat kanseri periferik zonda bulunur ve hacmi 0.2ml yi aştığında rektal muayene ile tespit edilebilir. Şüpheli bir sertlik hissedilmesi, nodül bulunması, yüzey düzensizlikleri, prostatın normal şeklinde bozulma ve asimetri olması prostat kanserinden şüphelendiren bulgulardır. Vakaların yaklaşık %18'i normal PSA düzeylerine rağmen anormal muayene bulguları ile tespit edilir. Anormal rektal muayene bulguları özellikle yüksek gleason skorlu tümörlerle ilişkilendirilmiştir (40-42).

Transizyonel zon tümörleri ve küçük boyutlu tümörler muayene ile tespit edilemeyebilir.

2.3.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA organ için spesifik bir tümör markeridir ancak kanser için spesifik değildir. PSA değeri benign prostat hipertrofisi, prostatit ve diğer malign olmayan prostatı ilgilendiren patolojik durumlarda da artış gösterebilir. Serum PSA yükselmesi prostatik doku bütünlüğünün bozulması sonucu prostattan kana karışan PSA nedeniyle gerçekleşmektedir (40).

Taramada, tedaviye cevabın belirlenmesinde ve hastalığın izleminde önemli bir markerdir. PSA'nin düşük olması da prostat kanserini ekarte ettirmez (40,43,44).

Prostat spesifik antijen (PSA) 19. kromozomun kısa kolunda lokalize (19q13,4) insan doku kallikrein ailesinden 33 kilodalton (kD) ağırlığında glikoprotein yapısında bir serin proteazdır. PSA (hK-3) androjen regülasyonu altında primer olarak prostat asiner hücreler ve duktal epitelinden eksprese olmaktadır. Fizyolojik görevi seminal koagülümün likefaksiyonudur (45,46,47).

Mungan AG. ve arkadaşlarının 2007 yılında Türk toplumunda 898 olguyla yaptığı çalışmada yaşa göre benign ve maligniteli olgularda total ve serbest PSA düzeyleri tablo 2.2'de özetlenmiştir (47).

Tablo 2.2. Türk toplumunda yaşa göre serbest ve total PSA düzeyleri (47).

Age category, years	Total PSA		Free PSA	
	Mean±SD	Median (min-max)	Mean±SD	Median (min-max)
Benign				
30-39	1.6±1.8	1.0 (0.2-7.6)	0.3±0.1	0.2 (0.1-0.6)
40-49	1.7±2.2	1.0 (0-11.8)	0.3±0.2	0.3 (0-1.4)
50-59	3.4±5.3	1.5 (0-41.7)	0.7±0.9	0.4 (0-8.8)
60-69	4.3±5.7	2.0 (0-42.7)	0.8±1.2	0.5 (0-15)
70-89	4.8±6.0	3.8 (0-34.8)	0.9±1.1	0.4 (0-8.9)
PCA				
30-39	*	*	*	*
40-49	*	*	*	*
50-59	11.7±19.7	5.5 (0-71)	1.2±2.2	0.6 (0-8)
60-69	16.3±14.9	11.9 (0.1-67.8)	1.7±1.1	1.5 (0-4.3)
70-89	19.1±16.5	12.4 (1.9-71)	2.5±2.5	1.8 (0.4-11)

PSA dansitesi, serum PSA düzeyinin transrektal USG ile belirlenmiş prostat volümüne oranıdır. Yüksek PSA dansitesinin klinik anlamlı prostat kanseri ile korele olduğu düşünülmektedir (40). Özellikle 0.18 ng/ml/cc cutt of değerinin prostat kanser taramasında sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksek bulunmuştur (48).

PSA serumda serbest ve bağlı formlar olarak bulunmaktadır. Bağlı haldeki PSA'nın büyük kısmı, serumdaki antikomiotripsin (ACT) ve makroglobulin (MG) ile kompleks oluşturur. Serbest PSA (fPSA) nin total PSA (tPSA) ya oranı prostat kanseri ile BPH ayırımında kullanılmaktadır. Kanser varlığında, serumdaki bağlı PSA formları artmakta ve buna bağlı olarak f/t PSA oranı azalmaktadır. Biyopsi ile prostat kanseri tanısı almış olguların; %56 'sında f / t PSA <0.10, sadece %8 inde f / t PSA > 0.25 dir (49).

PSA ilk kez 1980'lerin sonunda prostat kanseri tanısında kullanılmaya başlanmıştır. PSA prostat kanseri izleminde kullanım için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayını 1986 yılında almıştır (50).

Prostat kanser tanısını koyduracak net bir PSA değer aralığı mevcut değildir. Genel olarak PSA düzeyleri 4 ile 10 ng / ml arasında olan hastalarda TRUS veya rektal muayene anormal olduğunda biyopsi yapılmasını önerilir. Prostatit şüphesi olmayan, PSA düzeyi 10 ng / ml'den yüksek olan olgularda kanser tespit oranı yüksek olduğundan, TRUS veya rektal muayenedeki bulgular ne olursa olsun biyopsi yapılması önerilir (51).

2.3.3. Prostat Biyopsisi

Günümüzde prostat kanseri tanısında altın standart yöntem; ultrason eşliğinde alınan biyopsinin histopatolojik değerlendirilmesidir. Bazı ürologlar perineal yaklaşımı tercih etmelerine rağmen çoğu prostat biyopsisinde transrektal yaklaşım kullanılmaktadır.

Mart 2017 prostat kanser kılavuzuna göre; negatif ilk prostat biyopsisinden sonra biyopsiyi tekrar etme endikasyonları şunlardır (40);

- Yükselen PSA değerleri
- Şüpheli rektal muayene bulguları
- Atipik küçük asiner proliferasyon
- Geniş yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (> 3 biyopsi alanı)
- Geniş yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi yakınında birkaç adet atipik gland
- İntraduktal karsinom
- Pozitif multiparametrik prostat MR bulguları

Prostatın her iki tarafından mid, apex, bazis düzeylerinden alınan altılı biyopsi (seksant biyopsi) artık yeterli sayılmaz. 30-40 mL'lik bir prostat hacmi için, 8'den fazla alan örneklenmelidir. On ila on iki kore biyopsisi tavsiye edilir. Ayrıca şüpheli görülen bölgelerden örneklenme yapılmalıdır (40,52). Literatürde 12'den fazla biyopsi örneklenmesinin belirgin tanısal katkı sağladığının gösterilemediğini belirten makaleler de mevcuttur (53). Biyopsi öncesi komplikasyon oranını azaltmak için oral veya IV antibiyoterapi önerilmektedir. Biyopsi komplikasyonları nadir olup tablo 2.3'de ayrıntılı belirtilmiştir (40).

Tablo 2.3. 2017 prostat kılavuzuna göre prostat biyopsisi sonrası komplikasyonlar ve etkilenen hasta yüzdesi (40).

Komplikasyonlar	Etkilenen hasta yüzdesi
Hematospermi	37.4
Hematüri > 1 gün	14.5
Rektal kanama < 2 gün	2.2
Ürosepsis	1-3
Prostatit	1.0
Ateş > 38.5°C	0.8
Epididimit	0.7
Rektal kanama > 2 days +/- cerrahi girişim	0.7
Uriner retansiyon	0.2
Diğer komplikasyonlar	0.3

Seminal vezikül biyopsi endikasyonu net tanımlanmamış olmakla beraber, seçilecek tedavi (radikal prostatektomi veya radyoterapi) üzerinde belirleyici bir etkisi olacağı düşünülmektedir. MR'a üstünlüğü net ortaya konulamamıştır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi uzun süredir önerilmemektedir. Transizyonel zon biyopsisi ilk biyopsi uygulamasında önerilmeyip, tekrar biyopsilerinde yapılması önerilmektedir (40).

Ciddi koagülopati, ağrılı anorektal durumlar, rektum tümörü, şiddetli immun supresyon, akut prostatit (6 hafta içinde geçirilmiş prostatit) biyopsi işleminin kontraendikasyonları arasında yer almaktadır.

2.4. Prostat Kanseri Patolojisi

Prostat glandının primer maligniteleri epitelial ve stromal olmak üzere iki ana başlık altında toplanır. Prostat glandının en sık malign tümörü adenokarsinomdur. Adenokarsinom, saf duktal adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, transizyonel hücreli karsinom, nöroendokrin karsinom epitelial kökenli iken rabdomyosarkom ve leiomyosarkom stromal kökenli tümörlerdir.

Sekonder tümörler nadir görülmekle birlikte en sık mesane, kolon, lenfoma ve hematogen metastazlardır.

Klinik evrelemede muayene ve yardımcı tanı yöntemleri yol göstericidir. Prostat kanserinde prognoz tayini ve tedavi protokolünün belirlenmesinde evreleme önemli rol oynamaktadır. Prostat kanseri klinik evlendirmesinde 2 method bulunmaktadır: TNM sınıflandırması ve Whitemore- Jewet sınıflandırması.

Günümüzde TNM sınıflandırması daha yaygın kullanılmaktadır. TNM sınıflaması, ilk kez 1975 yılında AJCC (American Joint Committee of Cancer) tarafından kabul edilmiştir. 2017 yılında minör değişikliklerle birlikte güncellenmiştir (54,55).

Tablo 2.4. Whitmore- Jewet sınıflandırması (56).

A	Tümör vardır fakat klinik olarak saptanamaz, tesadüfen bulunur
A1	Doku normal dokuya benzer; bir lobdaki birkaç noktada malign hücre bulunur
A2	Daha geniş yayılım vardır
B	Tümör fizik muayene hissedilebilir ancak prostat kapsülü dışına yayılmamıştır
Bin	Tümör hissedilebilir, bir bütün lobu işgal etmez ve normal doku ile çevrilidir
B1	Tümör hissedilebilir ve bir bütün lobu işgal etmez
B2	Tümör hissedilebilir ve bir bütün lobu ya da her ikisi lobu kaplar
C	Tümör kapsül dışına taşmıştır
C1	Tümör kapsül dışına taşmıştır fakat seminal vezikül invazyonu yoktur
C2	Tümör seminal veziküllere yayılmıştır
D	Tümör diğer organlara yayılmıştır

Tablo 2.5. Prostat kanserinde TNM evrelemesi 2017 güncellemesi (54,55).

Kriter		Kriter	
Klinik		Patolojik	
T Kategorisi		T Kategorisi	
Tx	Primer tümör değerlendirilemez	T2	Tümör prostat ile sınırlı
To	Primer tümör bulgusu yok	T3	Kapsül dışı yayılım var
T1	Palpe edilemeyen ve görüntüde saptanamayan tümör	T3a	Kapsül dışı yayılım var; tek veya çift taraf veya mesane boynunda mikroskopik invazyon
T1 a	Tümör TUR ile rezeke edilen dokunun %5 'inden azında	T3b	Seminal vezikül infiltrasyonu; tek veya çift taraf
T1b	Tümör TUR ile rezeke edilen dokunun %5 'inden fazlasında	T4	Tümör fiks, rektum, mesane, eksternal sfinkter, levatör adele ve pelvik duvara infiltrasyon
T1c	İğne biopsiye saptanan tümör var (bir veya iki lobta), palpe edilen tümör yok	N Kategorisi	
T2	Tümör palpe ediliyor, prostat ile sınırlı	NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
T2a	Bir lobun yarısından az	NO	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
T2b	Bir lobun yarısından fazla	N1	Bölgesel lenf nodlarında metastaz var
T2c	Her iki lobta tümör var	M Kategorisi	
T3	Kapsül dışı yayımlı tümör var, fiks değil	M0	Uzak metastaz yok
T3a	Kapsül dışı yayılım; tek veya çift taraf	M1	Uzak metastaz var
T3b	Seminal vezikül infiltrasyonu; tek veya çift taraf	M1a	Bölgesel olmayan lenf nodları
T4	Tümör fiks, rektum, mesane, eksternal sfinkter, levatör adele ve pelvik duvara infiltrasyon	M1b	Kemik metastazı
		M1c	Kemik dışı uzak organ metastazları

2017 kılavuzuna göre, T2a, T2b, T2c için sadece klinik evrelemede kullandığı; patolojik evrelemede sadece T2 olarak raporlanması gerektiği vurgulanmıştır. Prostat

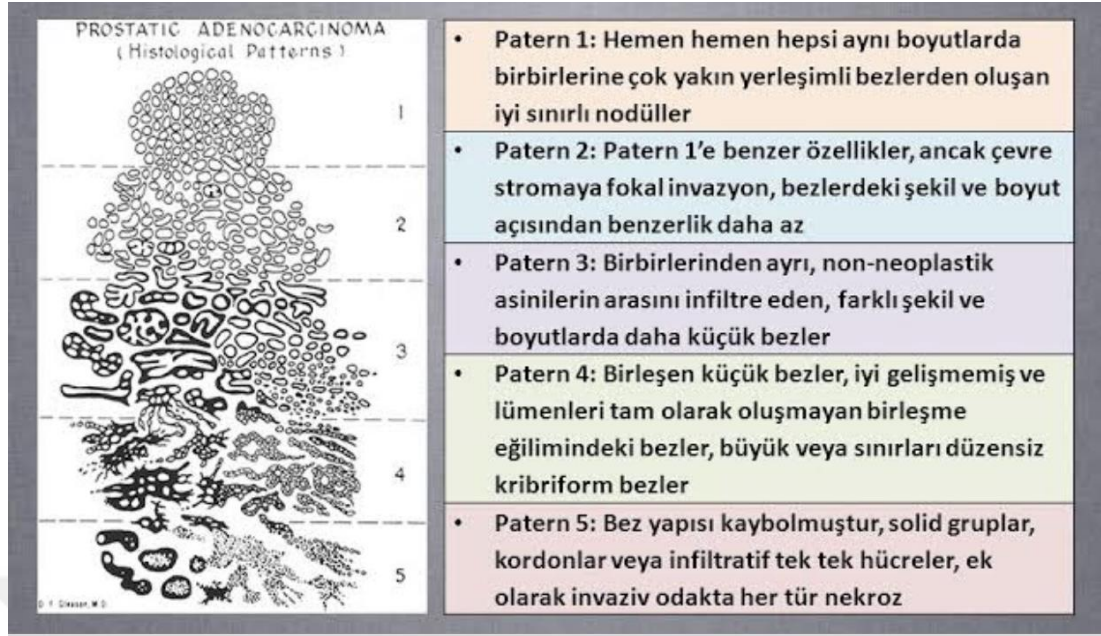
apeksine ve kapsülün içine olan invazyon da T3 değil, T2 olarak raporlanması önerilmektedir.

0.2cm'den küçük metastazlarda pNmi (mikrometastaz) olarak değerlendirilmelidir (54).

2.4.1. Prostat Kanseriinde Gleason Skorlaması

Prostat kanser evrelemesinde diğer kullanılan sistemler Gleason skoru, ISUP (International Society of Urological Pathology) 2014 Grade Grup ve EAU risk grupları sınıflandırmasıdır.

Gleason skorlama sistemi dünyada en çok kabul gören prostat histolojik derecelendirme sistemidir. Tümörün küçük büyütmede tespit edilen glandüler diferansiyasyonu ve büyüme paterninin stroma ile ilişkisine dayanır. Sitolojik özellikler tümör derecelendirilmesinde rol oynamaz. Alınan doku örneklerinde primer (en sık) ve sekonder (ikinci en sık) glandüler patern belirlenir, 1'den 5'e kadar derecelendirilir. En iyi diferansiyasyonu 1, en kötü diferansiyasyonu 5 gösterir. Bulunan iki sayı toplanarak gleason skoru elde edilir. Tümör tek bir paternden oluşuyorsa primer ve sekonder paternlere aynı derece verilir. Gleason skoru, 2'den (1+1), 10'a kadar (5+5) değişir. Skor toplamı 2-4 arasında iyi diferansiyasyon, 5-6 ise orta diferansiyasyon, 7 ise orta-kötü diferansiyasyon, 8-10 arasında ise kötü diferansiyasyon olarak adlandırılır (57).



Şekil 2.7. Gleason skoru sistemi paternleri.

Tablo 2.6. Gleason Skoru, ISUP 2014 derecelendirilmesi (40).

Gleason score	ISUP grade
2-6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4 + 4 or 3 + 5 or 5 + 3)	4
9-10	5

Günümüzde yüksek grade'li prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) premalign lezyon olarak kabul edilmektedir. ASAP (atipik asiner proliferasyon) kanser ile karışabilen benign lezyondur, premalign kabul edilmez. Ancak ASAP varlığında tekrar biyopsilerinde kanser yakalama olasılığı yüksektir. 3-6 ay içinde biyopsi tekrarı önerilir (58).

2.5. Prostat Kanseri Görüntüleme Yöntemleri

2.5.1. Transrektal- Transabdominal Ultrasonografi

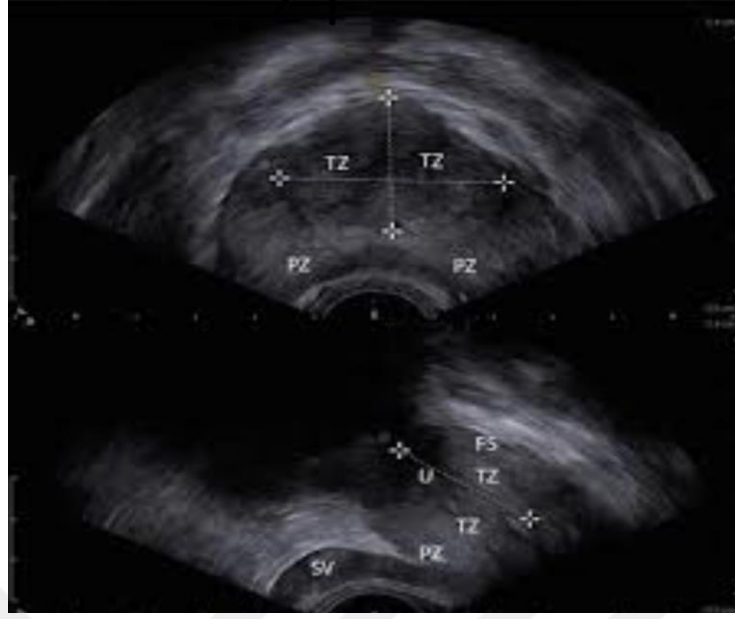
Ultrason standart ilk basamak görüntüleme yöntemidir, ancak sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür. Ultrasonografik incelemede transizyonel zon ve periüretral glandüler dokudaki diffüz genişleme ve nodüler yapılar, prostat gland boyutlarında

artış, rezidü idrar görülebilir. Normalde periferik zon, santral zon ve transizyonel zona göre daha ekojenidir. USG rezolüsyon sınırları dahilinde sağlıklı erişkinlerde santral zon ve transizyonel zon ayırımı güçtür (59). Prostat bezinin ve çevre yapılarının incelenmesinde kullanılan transrektal probalar yüksek frekanslıdır (7-10 MHz).

BPH'da prostat boyutlarında artış, santral zonda genişleme olur. Gland hipoekoik ya da mix ekojenitede izlenebilir. Ayrıca mesane duvarında kalınlaşma, trabekülasyon, rezidü idrar eşlikli diğer bulgulardır. BPH'da transizyonel zonda stromal- glandüler nodüller izlenebilir.

Prostatitlerde periferik zonda fokal hipoekoik alan izlenmekte olup; abse formunu aldığında renkli doppler USG de periferik vaskülarizasyonu artmış anekoik- hipoekoik koleksiyon şeklinde izlenebilir.

Ayrıca biyopsi rehberliğinde transrektal USG kullanılır. Prostat kanseri ağırlıkla periferik zonda hipoekoik ya da izoekoik şüpheli lezyonlar şeklinde kendini gösterir. Ayrıca kitlenin ekstrakapsüler yayılımı, seminal vezikül invazyonu; komşu lenf nodu metastazları da izlenebilir. Kapsülde düzensizlik, bombeleşme, prostatın posteriorunda ve rektoprostatik bölgede yağlı planların obliterasyonu; ekstrakapsüler invazyon lehine bulgulardandır.



PZ, periferal zon; SV, seminal vezikül; TZ, transizyonel zon;
U, üretra; FS fibromusküler stroma

Resim 2.1. Normal prostat glandın transrektal USG görüntüleri (59).

2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT'nin prostatik hastalıklarda yeri oldukça sınırlıdır. Ancak tümörün komşu doku yayılımı (mesane, rektum) ve eşlikli lenf nodlarının değerlendirilmesi amaçlı kullanılabilir.

Aksiyal imajlarda simfizis pubisin üzerini aşan prostat dokusu; BPH açısından şühe uyandırmakla birlikte, kesin tanısal değildir. Radyoterapi planlaması için kullanılmaktadır. Kemik metastazı ve uzak organ yayılımında yol göstericidir.

2.5.3. Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mp-MRG)

Multiparametrik prostat MRG, T2 ağırlıklı, difüzyon ve perfüzyonun (dinamik kontrastlı görüntülemenin) rol aldığı morfolojik değerlendirmedir ve klinik anlamlı prostat kanserinin tespitinde tanısal görüntüleme yöntemidir. Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mp-MRG) klinik olarak anlamlı prostat kanserinin teşhisi, lokalizasyonu, risk sınıflandırması ve evrelemesinde kullanılmaktadır. Multiparametrik prostat MRG, her iki lobdaki hastalığı, ekstrakapsüler yayılımı,

seminal vezikül invazyonunu ve çevre organ invazyonunu diğer radyolojik görüntüleme modalitelerine göre daha yüksek doğrulukla gösterir.

Primer endikasyonu prostat biyopsisi ile prostat kanseri tanısı alan olguda; ekstrakapsüler yayılımı araştırmaktır. Biyopsi negatif gelen, PSA değeri sürekli yükselen olgularda primer tümörü saptamak ve lokalizasyonunu değerlendirmede kullanılmaktadır. Ayrıca TRUS eşliğinde biyopsi sonucu negatif gelen; PSA değerinde artış saptanan olgularda da MR eşliğinde biyopsi önerilmektedir. Diğer bir endikasyonda radikal prostatektomi yapılan olgularda sebat eden PSA yüksekliğinde lokal nüks araştırmaktır (60,61).

EAU (European Association of Urology), EANM (European Association of Nuclear Medicine), ESTRO (European Society for Radiotherapy & Oncology), ESUR (European Society of Urogenital Radiology) prostat kanser kılavuzları 2019 yılında yeni önerilerle tekrar revize edildi. Önceden biyopsi olamamış ya da biyopsi negatif olgularda; ilk basamakta multiparametrik prostat MRG önerildi (62).

2.5.3.1. Görüntülemeye Hazırlık

Görüntülemeye hasta hazırlığı konusunda fikir birliği yoktur. İnce ve kalın bağırsak hareketlerini azaltmak için görüntülemeden önce spazmolitik ajanların (glukagon, skopolamin, bütülbromid, sublingual hiyosiyamin sülfat) verilmesi önerilir. İlacın yan etkisi, bulunabilirliği, maliyet ve hasta toleransına göre seçim yapılmalıdır. Rektum içindeki gaz ve dışkı 3 tesla MR'da periferik zonda difüzyon değerlendirmesini güçleştirebilir. Çekim öncesi rektumun boş olması önerilir.

3T MR'da prostat görüntüleme, yüksek sinyal / gürültü oranından yararlanır. Endorektal bobin (ERC) kullanımı, kanser saptama protokolü için mutlak bir zorunluluk değildir, ancak eski jenerasyon 1.5T 'da görüntü kalitesini artırmak amaçlı tercih edilebilir. ERC kullanımı evreleme amaçlı önerilir, ancak hastaların toleransı zor ve artan maliyetler ERC dezavantajı olmaya devam etmektedir. ERC balonunu şişirmek için hava kullanılabilir, ancak difüzyon görüntülerinin bozulmasına neden olabilir. Koili sıvı ile şişirmek (perflorokarbon veya baryum

süspansiyonu) duyarlılık artefaktını önleyecektir. Genellikle balon distansyonunu sağlamak için yaklaşık 40-60 cc sıvı gerekir (63,64).

Bazı merkezlerde seminal vezikül distansiyonunu önlemek için görüntüleme öncesi 72 saate kadar cinsel perhiz önerilmektedir, ancak bunla ilgili yararlı olduğuna dair yeterli çalışma olmadığından önerilmez (65).

Biyopsi sonrası kanama, enfeksiyon gibi komplikasyonlar genellikle periferik zonda veya seminal veziküllerde olur. Bu değişiklikler multiparametrik MRG'nin yorumlanmasını olumsuz etkileyebilir, bu değişiklikleri minimuma indirmek amacıyla biyopsi ile MRG arasında en az 6 hafta veya daha uzun bir zaman aralığı önerilmektedir. Bu değişiklikler zamanla azalma eğiliminde olduğundan, PIRADS kılavuzunda biyopsi ile MRG arasında en az 6 hafta veya daha uzun bir zaman aralığı önerilmektedir. 2019 yılında EAU prostat kanser kılavuzuna göre MR görüntüleme biyopsi öncesi önerilmektedir (62,66).

2.5.3.2. T1 ve T2 Ağırlıklı Görüntüler

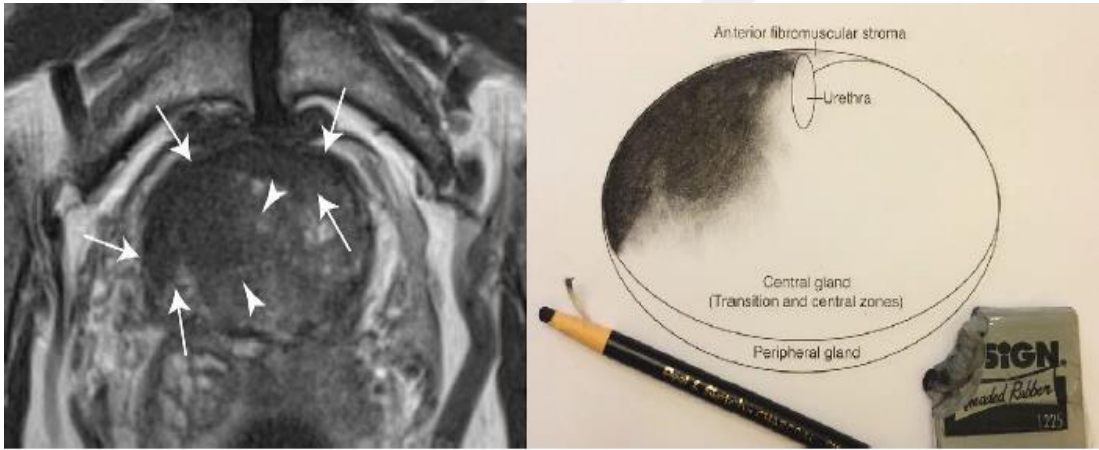
T1 ağırlıklı (T1A) imajlarda prostat zonal anatomisi kesin ayırt edilemez. Bu nedenle pelvik bölgenin aksiyel T1A imajları başlıca intraglandüler hemoraji, kemik metastazları, lenf nodlarının belirlenmesi için kullanılır.

Çoklu düzlemde alınan T2 ağırlıklı (T2A) imajlarda normal ve anormal prostat glandının zonal anatomisi en iyi şekilde görülmektedir. Tümörün belirlenmesi, lokalizasyonu, lokal evreleme, ekstrakapsüler yayılım ve seminal vezikül invazyonu açısından T2A imajlar belirleyicidir.

T2A görüntülerde normal periferik zon müsinde zengin bez içeriği nedeniyle yüksek sinyal intensitesindedir. Santral ve transizyonel zonun sinyal intensitesi periferik zona göre daha düşüktür. Anterior fibromusküler stroma, distal prostatik üretra düşük sinyal intensitesindedir. Proksimal üretra foley kateter olmadan nadiren ayrılabilir (67).

Periferik zonda T2 hipointensitesi tümör için spesifik değildir; akut ve kronik prostatitlerde görülebildiği gibi postinflamatuvar değişiklikler, önceki tedaviye ve kanamaya sekonder değişiklikler lehine de olabilir. Bundan ötürü periferik zonda anahtar sekans difüzyon ağırlıklı görüntülemedir (DAG) (68). Belirgin kitle görünümü olmayan; diffüz tutulum beningnite lehinedir.

Transizyonel zonda durum biraz daha karışıktır. Stromal- glandüler BPH nodülleride T2AG sekanslarda hipointens izlenir ve DAG’de difüzyonu kısıtlayabilir. Bundan ötürü lezyon morfolojisine bakılmalıdır. Düzensiz şekil, silinmiş karakalem izi (bakınız Resim 2.2) veya parmak izi lekesi görünümü, spiküler uzanım, hafif belirsiz hipointensite, lens benzeri görünüm, anterior fibromusküler stroma ve üretra invazyonu malignite lehine düşündüren bulgulardır (69).



Resim 2.2. Silinmiş karakalem izi (erased charcoal sign) ile karakterize transizyonel zon tümörü (69).

2.5.3.3. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak rastgele ve her yönde oluşan hareketlerine difüzyon denir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), su moleküllerinin rastgele brownian hareketini doku vokselinde ölçmeye dayanan bir MR görüntüleme yöntemidir.

Difüzyon görüntülemedeki temel prensip güçlü manyetik gradientler ve hızlı sekanslar kullanılması ile su moleküllerinin hareketidir (70). Difüzyon

görüntülemelerde hızlı ekoplanar sekanslar kullanılır. Kullanılacak sekansta, pulsun önüne ve arkasına olmak üzere iki adet difüzyona hassas gradient eklenir. Eksite edilen protonlar birinci gradient ile defaze, ikinci gradient ile refaze edilir. Bu süreçte protonların hareketi kısıtlıysa güçlü bir sinyal elde edilir. İki gradient arasında ortamdaki protonlar, hareket nedeni ile faz farkları oluşturmuşsa, refaze olan miktarda azalma olur ve sinyal azalır.

Difüzyon bilgisinin dokudan çıkarılma şekli, ilk önce difüzyon sinyali olmadan T2A ağırlıklı bir görüntü elde etmektir. Bu, b₀ görüntü olarak bilinir. Daha sonra, suyun dağılması kolaylığı çeşitli yönlerde değerlendirilir (X, Y ve Z gibi). Difüzyon ağırlığının derecesi, öncelikle difüzyon gradyanlarının altındaki alana (bu sırada gradyanın genliği ve süresi ile ilişkilidir) ve gradyanlar arasındaki süreye bağlıdır. Bu faktörlerin kombinasyonu b değerini oluşturur. B değeri yükseldikçe difüzyona bağlı sinyal kaybı daha belirgindir. Dolayısı ile görüntünün difüzyon duyarlılığı arttırılmak isteniyorsa b değeri arttırılmalıdır (71). B değeri arttıkça T2 etkisi azalır.

ADC (Apparent Diffusion Coefficient) her bir b değerine karşılık gelen sinyal oranlarının negatif logaritmasıdır. Kısıtlanmış difüzyonda düşük ADC değerleri elde edilir (72). ADC haritasında T2 etkisi yoktur ve yön bilgisi içermez.

Prostat kanserinde tümörün selülaritesindeki artış hem doku içi sıvı miktarında azalmaya hem de suyun ekstraselüler ortamda ve hücre membranları arasında serbestçe dolaşımında kısıtlanmaya neden olur. Bu durum prostat kanseri görüntülemelerde difüzyon ağırlıklı görüntülemenin temel prensibini oluşturmaktadır.

Prostat kanseri difüzyon görüntülemelerde yüksek sinyal-gürültü oranı (SNR) oluşturmak için PI-RADS v2' e göre en az 1400 ve üzeri; yüksek b değerleri önerilmektedir (65).

Transizyonel zonda yüksek selüler içerik nedeniyle ve bazı benign BPH nodüllerinin de difüzyonu kısıtlaması nedeniyle ana sekans T2AG dir. Ancak periferik zonda DAG anahtar rol oynamaktadır (65).

2.5.3.4. Dinamik Kontrastlı MR Görüntüleme (DkMRG)

Dinamik kontrastlı MR görüntüleme tümör anjiyogenezisini ortaya koymaya yönelik olup; T2 ve difüzyon görüntülemelerde arada kalınan vakalarda yol göstericidir.

Kontrast madde verilmeden önce, verilme sırasında ve sonrasında kısa aralıklarla T1AG alınır. Normal prostat glandda periferik zonda homojen kontrast tutulumu olurken santral zonda heterojen tutulum izlenir. Prostat kanseri durumunda periferik zonda kontrast tutulumunda heterojenite izlenebilir. Tümörler erken kontrast tutulumu ve wash out (yıkama) gösterir. Ancak normal prostat dokusuyla karşılaştırıldığında benzer kontrastlanma da gösterebilir. Ayrıca dokuda kontrast tutulumu olmaması tümörü ekarte ettirmez. Meme görüntülemesinde olduğu gibi yüksek sensitivite ve spesifite olmasa da kontrastlanma eğrileri kullanılabilir (65).

T2AG görüntülemesinde hipointens olan prostatitli dokunun kontrast tutmama özelliği prostat kanser ayırımında önemli yol göstermektedir. Ancak prostatitli olgularda da diffüz kontrastlanma izlenebilir. BPH nodülleri genellikle hipervaskülerdir (65). Hemorojiye ait sinyal artışını ekarte etmek için subtraction (çıkartmalı) görüntüler önemlidir.

2.5.3.5. Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Data Sistemi (PI-RADS) v2 Sınıflandırması

Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR), prostat MRG değerlendirme ve raporlamayı standardize etmek için 2012 yılında Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) adlı bir kılavuz yayımlamıştır; limitasyonları nedeniyle 2014’de ikinci sürümü yayımlanmıştır (9,73).

PIRADS v2’e göre kinik anlamlı kanser; gleason skoru 7 ve üstü olan (3+4 ve belirgin ancak baskın olmayan Gleason 4 komponentli), ve/veya 0,5 cc ve üstü hacim, ve/veya ekstraprostatik uzanımı olan kanserler olarak tanımlanmıştır (9).

PIRADS v2 skorumla sistemine göre lezyonun klinik anlamlı kanser olma olasılığı hesaplanmaktadır. Prostat glandındaki her lezyona PI-RADS v2’de tanımlanan şekilde 1’den 5’e kadar puan verilerek Mp MR’daki T2A, DAG ve dinamik görüntülemeye göre klinik anlamlı tümör olasılığı araştırılır PI-RADS 4 ve 5 lezyonlarına biyopsi gerekmektedir (9,74).

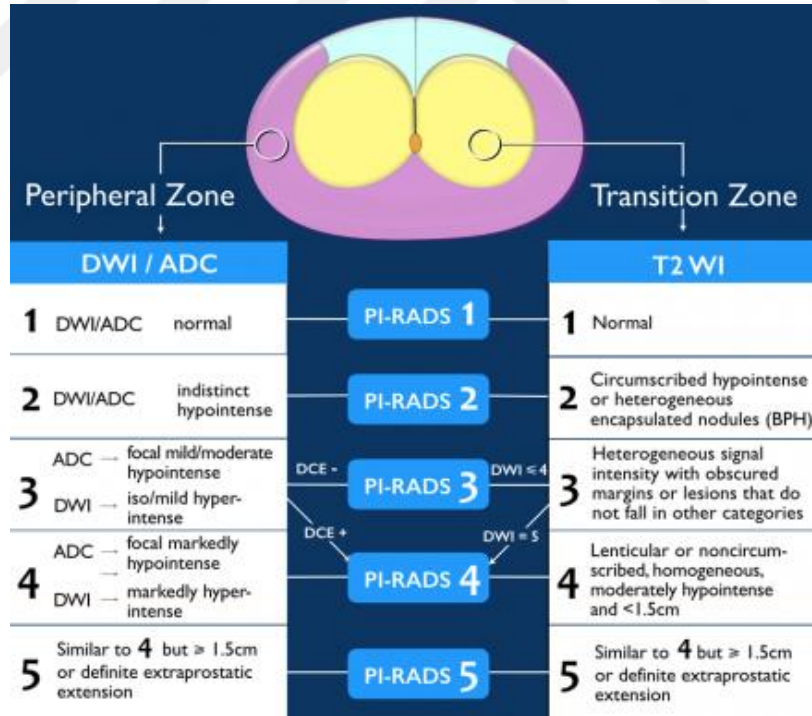
PI-RADS 1- Çok düşük-Klinik olarak anlamlı hastalık yüksek ihtimalle yok

PI-RADS 2- Düşük-Klinik olarak anlamlı kanser muhtemelen yok

PI-RADS 3- Orta-Klinik olarak anlamlı kanser olması şüpheli

PI-RADS 4- Yüksek-Klinik olarak anlamlı kanser olması muhtemel

PI-RADS 5- Çok yüksek-Klinik olarak anlamlı kanser olması kuvvetli ihtimal



Şekil 2.8. Periferik zonda (PZ) ve Transizyonel zonda (TZ) PI-RADS v2 değerlendirmesi (66).

PIRADS v2'e göre periferik zonda dominant sekans difüzyon, transizyonel zonda ise T2 ağırlıklı incelemedir. Periferik zon lezyonlarında ADC' de belli belirsiz hipointensite kategori 2'dir. ADC'de hafif-orta düşük sinyalde iken difüzyon imajlarda izo ya da hafif yüksek sinyalli lezyonlar kategori 3'tür. Kategori 3 lezyonlar, erken arteriyel kontrastlanma gösteriyorsa kategori 4'e yükselir (bir başka deyimle 3+1 olarak nitelendirilirler). Belirgin difüzyon kısıtlayan 15mm'den küçük, prostata sınırlı lezyonlar kategori 4'tür. Kategori 4 kriteri taşıyan ekstrakapsüler uzanım gösterip 15mm üstündeyse kategori 5 kabul edilir (66). Dinamik kontrastlı imajlarda erken arteriyel fokal kontrastlanma pozitif kabul edilir.

PIRADS v2'e göre transizyonel zonda sınırları belirgin hipointens ve heterojen kapsüle nodüler lezyonlar kategori 2 dir. Heterojen sinyalli veya sınırları net çizilemeyen yuvarlak düşük sinyalli veya diğer kategorilere uymayan lezyonlar skor 3 olarak tanımlanır. Bu lezyonların difüzyon özelliği 4 ve altındaysa kategori 3, difüzyon özelliği 5 ise kategori 4 olarak tanımlanır. Sınırları belirsiz, homojen orta derece düşük sinyalli, mercek biçiminde, prostata sınırlı ve 15mm'den küçük lezyonlar skor 4'tür. Sinyal özelliği skor 4 ile uyumlu prostat dışına yayılım bulgusu olan ya da 15mm ve üzeri lezyonlar skor 5'tir (66).

İndeks lezyon (dominant lezyon) PIRADS değerlendirme kategorisi en yüksek lezyondur. Eğer PIRADS değerlendirme kategorisi en yüksek lezyon sayısı birden fazlaysa, ekstrakapsüler uzanım gösteren lezyon indeks lezyon olarak değerlendirilmelidir. Eğer prostat dışına uzanım göstermiyorsa, PIRADS kategorileri aynı lezyonların boyutu büyük olan indeks lezyondur (60,66).

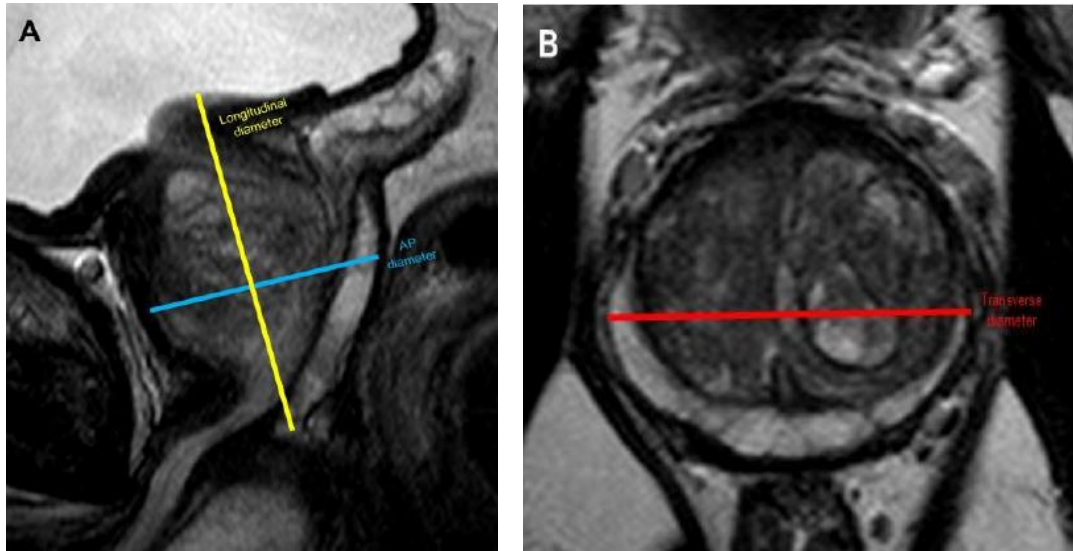
PIRADS v2 kılavuzuna göre MR'ın anormal lenf nodunun değerlendirmede rolü sınırlıdır. Lenf nodunun morfolojisi, şekli, kontrastlanma paterni ve boyutu ayırt etmede yardımcı kriterler olarak kullanılır. Genel olarak kısa aksı 8mm ve üstü olan, santral yağlı hilusu kaybolmuş, yuvarlak şekilli lenf nodları şüpheli olarak değerlendirilmektedir (66).

2.5.4. Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Data Sistemi (PI-RADS) v2.1 Sınıflandırması ve Farklılıklar

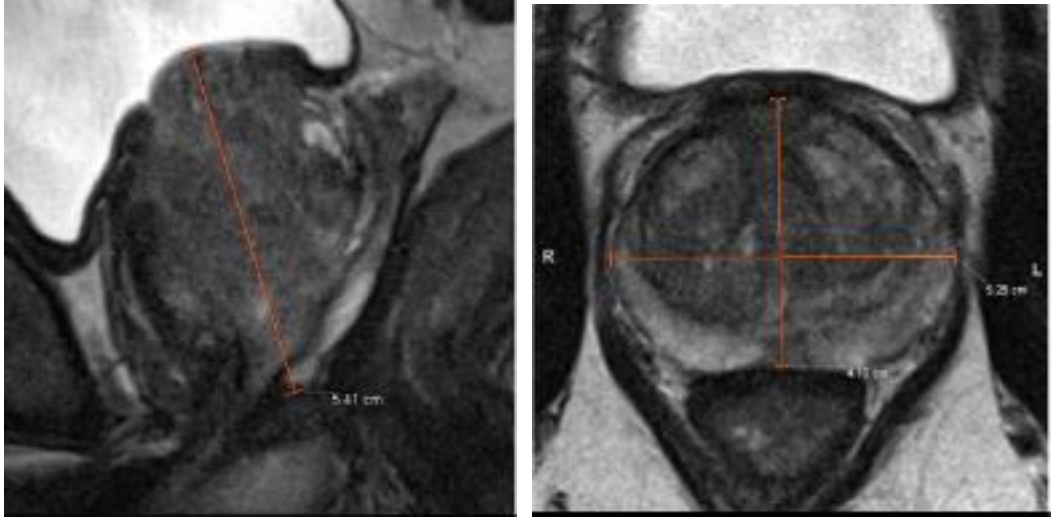
PI-RADS v2 sınıflaması kullanılmaya başlanmasıyla beklenildiği gibi bazı tutarsızlıklar ve limitasyonlar izlendi. PI-RADS yürütme komitesi, birkaç değişiklik yaparak güncel sürümü Mart 2019 da PI-RADS v2.1 olarak adlandırdı (75).

PI-RADS v2'de prostat anatomisi toplam 39 sektör haritası olarak (36 sektör prostat içi, 2 sektör seminal veziküller ve membranöz üretra) belirlenmiştir. PI-RADS v2.1 de prostat anatomisi Avrupa Konsensus Toplantısı ve ESUR Prostat MRI Kılavuzları 2012' den uyarlanarak 41 sektör / bölge kullanılmıştır (prostat için 38 seminal veziküller için 2 ve 1 external üretral sfinkter) (75).

PI-RADS v2.1'de klinik anlamlı tümör ve indeks lezyon tanımlanmasında PI-RADS v2'e göre farklılık izlenmedi. PI-RADS v2.1'de prostat gland volüm hesaplama tekniğinde değişiklik olmuştur. Maksimum AP çapı ve maksimum longitudinal çap ölçümü T2 ağırlıklı sagittal kesitten, maksimum transvers çapı T2AG aksiyal kesitten ölçülmesi önerilmektedir. Şüpheli lezyon boyutu ölçümü ile ilgili PI-RADS v2.1 farklılık izlenmedi (75).



Resim 2.3. PI-RADS v2.1'de prostat gland volüm hesaplama yöntemi.



Resim 2.4. PI-RADS v2’de prostat gland volüm hesaplama yöntemi.

PI-RADS v2.1’de santral zon tümörlerinin nadir olduğundan bahsedilmiş DAG ve ADC görüntülerde asimetrik sinyal ve/veya erken arteriyel kontrastlanma bulgusunun benign-malign doku ayırımında yardımcı olabileceği söylenmiştir (75).

Anterior fibromusküler stroma (AFMS) için pelvik kaslara oranla düşük T2 sinyali, yüksek b değerlerinde difüzyon hiperintensitesi, ADC hipointensitesi, asimetrik büyüme, fokal kitle ve erken arteriyel kontrastlanma tümör açısından uyarıcı olmalıdır diye tanımlanmıştır. AFMS’de şüpheli bir lezyon bildirirken, lezyonun ortaya çıkma olasılığı en yüksek görünen bölgeye bağlı olarak (PZ veya TZ için) PI-RADS kriterler uygulanmalıdır. Bazı olgularda hangi zondan çıkışını net demarke edemeyebiliriz, bu da PI-RADS v2.1’in limitasyonları arasındadır (75).

PI-RADS v2.1’de periferik zon lezyonlarını değerlendirmede farklılık izlenmedi. Ancak transizyonel zonda tipik BPH nodülü (tam kapsüle nodül) skor 1 kategorisine alındı. Çoğunlukla kapsüle bir nodül veya tam kapsül olmadan homojen bir şekilde sınırlanmış nodül “atipik nodül” veya nodüller arasında homojen hafif bir hipointens alan varlığı kategori 2 ye alındı. Kategori 3, 4 ve 5 de farklılık saptanmadı (75).

PI-RADS v2.1’de difüzyon değerlendirmede minör değişiklikler mevcuttur. Difüzyon özelliklerine göre skor 2 lezyon lineer ya da kama şeklinde tanımlanmıştır. Skor 3’ü ise ayrı ve arka plandan farklı difüzyon kısıtlaması olarak ele almış; belirgin

difüzyon hiperintensitesi ya da ADC hipointensitesi olabileceği ancak ikisinin varlığında skor 4 veya 5 olarak tanımlanması gerektiği söylenmiştir. Skor 1,4 ve 5’de belirgin farklılık yoktur. 4. kategorideki “belirgin biçimde” terimi, aynı bölgedeki diğer odaklardan daha belirgin bir sinyal değişikliği olarak tanımlanmaktadır (75).

PI-RADS v2.1’de yenilik olarak bi-parametrik MR görüntüleme (bpMRG) den bahsedildi. Özellikle gadolinyum bazlı kontrast ajanların yan etkilerini ortadan kaldırması, kısa MR süresi ve düşük maliyetler avantajları arasında yer almaktadır. Ancak bazı yayınlarda dinamik incelemenin prostat görüntülenmesinde sensitiviteyi artırdığı söylenmekte ayrıca artefakt ve düşük rezolüsyon nedeniyle değerlendirmenin zor olduğu durumlarda yardımcı bir sekans olarak gösterilmektedir. Halen dinamik inceleme önceki tedaviyi takiben lokal nüksün değerlendirilmesinde esas sekansdır (75).

Özellikle multiparametrik MR önerilen vakalar;

- Önceden negatif biyopsileri olan ve açıklanamayan yüksek PSA değerlerine sahip olgular, PSA iki katına çıkma süresi kısa olan olgular veya klinik / patolojik durumları değişenler
- BpMRG normal olan ancak prostat kanseri açısından şüpheli olgularda klinik anlamlı tümörü atlamamak için
- Prostat glandının morfolojisini değiştirdiği bilinen durumlarda (önceki girişimler, hormon ve ilaç tedavileri) prostat kanserini değerlendirme amaçlı
- Prostat kanseri açısından güçlü aile öyküsü, bilinen genetik yatkınlıklar ve yüksek üriner genomik skorlara sahip erkeklerde değerlendirme amaçlı
- Kalça implantı veya difüzyon incelemede artefakta neden olacak diğer durumlarda multiparametrik prostat MR önerilir (75).

Biparametrik MR değerlendirmesinde transizyonel zonda dinamik inceleme kullanılmadığından değerlendirmede farklılık izlenmez. Periferik zonda ise kategori 3’de farklılık izlenir. Dinamik inceleme olmadığından lezyonlar 3’den 4’e yükseltilemez. Ayrıca PIRADS v2.1’ de T evrelemesinde belirgin farklılık saptanmadı (75).

2.5.5. Ga-68- Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA) PET BT

Ga-68- Prostat spesifik membran antijeni (PSMA) pozitron emisyon tomografisi (PET) BT prostat kanser evrelemesinde gittikçe artan bir öneme sahiptir. Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), prostat kanserinde ve prostatda görülen displastik değişikliklerde normale göre daha fazla üretilen hücre yüzey glikoproteinidir. Proksimal ince barsak, böbrek, tükürük bezi gibi yapılarda da PSMA fizyolojik üretilir (76). Prostat kanseri dışında böbrek berrak hücreli kanserde, tiroid, meme ve kolon kanserinde de PSMA tutulumu gösterilmiştir (77).

Günümüzde çok sayıda PSMA antikor ve enzim inhibitörleri bulunmaktadır. Bunların arasında yapısında Glu-urea-Lys aminoasit dizilimi bulunan ve Ga-68 işaretli üre içeren PSMA inhibitörü (Ga-68- HBED-CC-PSMA veya Ga-68-DKFZ - 11 veya Ga-68 PSMA) prostat kanserinde ya da metastazlarının saptanması ve tedavi planlanmasında tanısal doğruluğu arttıran son yıllarda geliştirilen moleküler görüntüleme yöntemidir. Bununla birlikte, prostat kanserinde PET / BT görüntülemesinde FDG kullanımı, prostat kanserlerinin büyük bir kısmının sınırlı FDG alımı gösterdiği için yeri sınırlıdır (78).

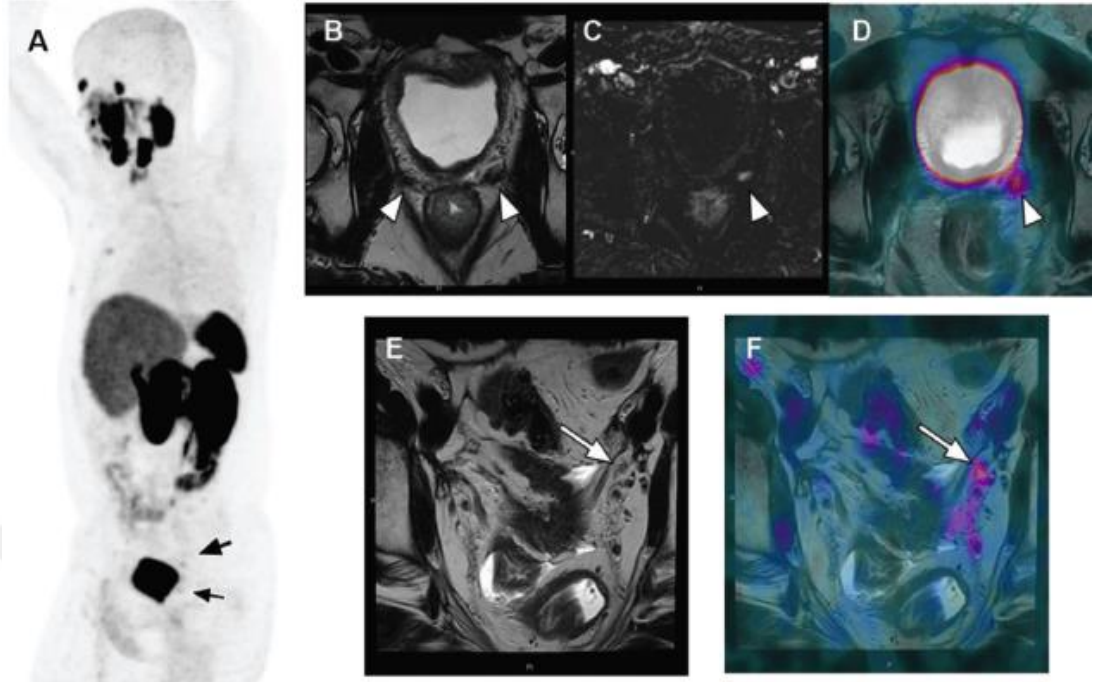
2017 EAU-ESTRO-ESUR-SIOG kılavuzu göre, Ga-68-PSMA PET BT lenf nodu tutulumu değerlendirmesinde, lokal evrelemede, biyokimyasal ve lokal rekürens tayininde ve RT sonrası lokal rekürens tayininde umut verici görülmektedir (40).

2.5.6. PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) MRG

Onkolojik uygulamalarda tanısal amaçlı PET'in multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) ile füzyonunun geliştirilmesini planlanmıştır. MpMRG, ileri düzeyde yumuşak dokuların, primer prostat malignitelerinin "T" evrelemesinde BT ve PET/BT'ye rezolüsyon açısından üstün bulunmuştur (79). Aktif izlem yapılan olgularda tümör agresivitesinin tayinini yapmakta, radyoterapi planlamasında da yol göstermektedir (80).

Yüksek rezolüsyonlu T2AG inceleme, difüzyon ve perfüzyon görüntüleme PET-MR görüntülemenin olmazsa olmazıdır ve inceleme ortalama bir saat sürmektedir (81). MR yumuşak doku tutulumu ve kemik lezyonlarını değerlendirmede, PET ise kanser hakkında biyolojik bilgi sağlamada; rezidü-nüks tümörünü ayırt etmede üstündür. İki modalitenin birleştirilmesi teknik olarak zordur (82). PET-MR cihazları pahalı olması nedeniyle sınırlı sayıda akademik merkezlerde kullanılmaktadır; bunun yerine farklı zamanlarda yapılan füzyon ga 68 PSMA PET-MR imajları yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

PET MR cihazları sadece 3 Tesla MR cihazı bulundurmaktadır; böylece 1.5 Teslanın sağladığı manyetik alan homojenite özelliği daha azalmış ve bu nedenle bu cihazlarda artefaktlar daha fazla izlenmektedir. PET MR görüntülemesini yönetmek tecrübe ve iyi bir mühendislik gerektirmektedir. Özellikle hareket ve artefaktlar nedeniyle düşük görüntü kalitesinde MR sekanslarını tekrarlamak gerekebilir. Bu da PET radyoaktif maddesinin verilmesinin zamanlamasını yönetmede sıkıntılara neden olabilir (82). Ayrıca PET MR raporlamak PET-BT'e göre daha yüksek tecrübe gerektirmektedir.



A-68Ga-PSMA PET MRG füzyon MIP incelemesinde fokal tutulum gösteren 2 patolojik alan izlendi. **B-**T2AG incelemede nonspesifik bilateral hipointens alanlar izlendi. **C-** postkontrast T1AG çıkartmalı imajda soldaki lezyonun belirgin kontrast tuttuğu izlendi. **D-** füzyon PET MR imajda bu bölgede lokal rekürensle uyumlu fokal PSMA uptake i izlendi. **E-** sol external iliak bölgede T2AG imajlarda güçlükle lenf nodu demarke edildi. **F-** füzyon PET MR imajda lenf nodunda pelvik fokal rekürensle uyumlu fokal PSMA uptake'i izlendi.

Resim 2.5. Prostat adenokarsinom (gleason skoru 7) nedeniyle prostatektomi (8 yıl önce) ve radyoterapi (3 yıl önce) alan 68 yaşındaki erkek hastada PSA 0.29 ng / ml olması nedeniyle biyokimyasal rekürens olarak kabul edilip, füzyon PET MR görüntülemesi (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Haziran 2015 ile Nisan 2018 tarihleri arasında Acıbadem Maslak Hastanesinde preoperatif multiparametrik prostat MR ve biyopsi ile verifiye klinik anlamlı prostat kanseri tespit edilen ve radikal prostatektomi yapılan toplamda 163 hasta vardı. Galyum PSMA PET- BT incelemesi olan ve multiparametrik prostat MR incelemesi kliniğimizde standartlara uygun yapılan toplam 30 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınma kriterleri radikal prostatektomi yapılması, klinik anlamlı prostat kanseri tanısı olması, kliniğimizde PIRADS v2 kriterlerine uygun standart multiparametrik prostat MRG olması ve Galyum PSMA PET- BT incelemesi olmasıydı.

Toplamda 163 hastadan PSMA Galyum PET -BT'si olmayan ve MR incelemeleri dış merkezde yapılan olgular çalışma dışı bırakıldı. Neoadjuvan tedavi alan ve daha önce başka malignite tanısı alan hasta grubu çalışmadan dışlandı.

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından (24.01.2019 tarihli 2019-2/8 karar numarası ile) tıbbi etik yönden uygun bulundu.

3.2. MR Görüntüleme Tekniği

Olgularımızın multiparametrik MRG incelemeleri 3T (Siemens Healthineers, Magnetom Skyra, Erlangen, Almanya) manyetik alan gücündeki cihazlar ile, biyopsiden önce MR inceleme yapılmıştır. Görüntüleme öncesi, rektumu gaz ve gaita ile dolu olgulara rektal yoldan gliserol-sodyum sitrat-sorbitol lavman (libalax lavman) yapıldı. Prostat ve seminal veziküllerin değerlendirmesini zorlaştırdığından olguların mesanesinin aşırı dolu olmamasına dikkat edildi.

İncelemede 20 olgu pelvik faz dizilimli koil ile birleştirilmiş endorektal sargı (Coil, Medrad) kullanılarak; 10 olguda endorektal koil kullanılmadan 18 kanallı faz dizilimli pelvic phased array (PPA) koil ile yapıldı. Tek kullanımlık genişleyebilir prezervatif ile kaplanan endorektal sargı, az miktarda anestetik jel ile sıvandıkdan sonra hasta lateral dekübitis pozisyonunda iken rektuma yerleştirildi. 30- 40cc arasında manyetik duyarlılık artefaktı oluşturmeyan protonsuz sıvı (Fluorinert) ile sargının balonu şişirildi. Tetkik başlangıcında 1 kez antiperistaltik ajan (Buscopan ampul 20 mg/ml, Boehringer Ingelheim, Almanya) uygulandı.

PIRADS v2 kılavuzuna uygun parametreler ile aksiyel, koronal, sagittal plan T2 ağırlıklı konvansiyonel sekanslar alınırken sonra, aksiyal plan difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve dinamik T1 ağırlıklı MRG serileri eklendi. Difüzyon ağırlıklı görüntülemeler farklı b değeri kullanılarak (b=0-50-500-1000 s/mm²) toplamda 4 adet aksiyal plan eko-planar görüntüleme (EPI) ile elde olundu. Dinamik prostat görüntüleme antekubital venden otomatik enjektör ile 2ml/sn hızla kontrast madde verilerek yapılmıştır. Kontrast madde olarak Gadovist 0.1mL/kg veya Dotarem, 0.2 mL/kg enjeksiyonu yapılmıştır.

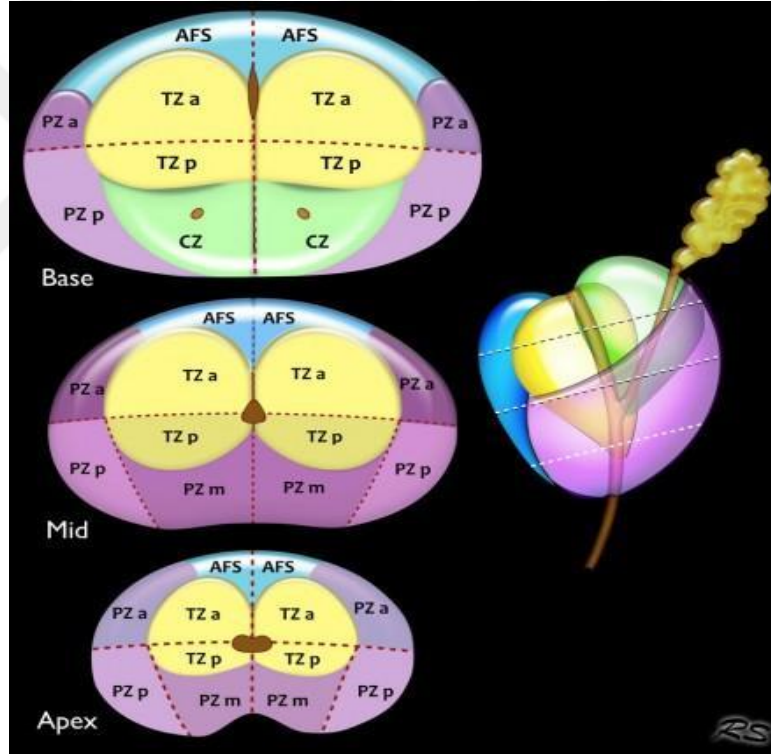
Tablo 3.1. Kullanılan sekanslar ve parametreleri.

Sekanslar	Axial T2 TSE	Sagittal T2 TSE	Coronal T2	Difüzyon	Axial T1 vibe	Axial T1 Dinamik	poskontrast axial T1vibe	poskontrast T1 fs coronal dixon
TR (msec)	5500,00	5040,00	3900	4800	5,72	4,81	5,72	530
TE (msec)	104,00	115,00	117	63	2,46	1,74	2,46	11
BW (hertz/pixels)	200,00	200,00	199	1566	570,00	260	570,00	303
İnterslice gap (%)	0,00	0,80	1,5	0	0,70	0,6	0,70	2,5
Time of acquisition (minutes)	3,21	2,33	3,05	4,02	1,44	2,52	1,44	2,1
FOV (mm)	200,00	220,00	240	200	360,00	260	360,00	380
NEX	2,00	1,00	2	4	1,00	1	1,00	1
NO of slices	24,00	20,00	16	24	88,00	24	88,00	20
Flip angle (FA)	160,00	144,00	160		10,00	15	10,00	140
Voxel size(mm)	0.5x0.5x0.3	0.6x0.6x3	0.5x0.5x0.3	0.9x0.9x3	0.7x0.7x3.5	1.4x1.4x3	0.7x0.7x3.5	1x1x5
PAT mode	grappa	none	none	grappa	caipirinha	grappa	caipirinha	grappa
PAT factor	2,00	0,00	0	2	2,00	2	2,00	2
Slice thickness (mm)	3	3	3	3	3,5	3	3,50	5
Matrix	384x307	384x288	448x291	114x88	512x306	192x138	512x306	384x302

3.3. Radyolojik Değerlendirme

MR rehberliğinde TRUS eşliğinde füzyon biyopsi ile histopatolojik olarak klinik anlamlı prostat kanseri tanısı alan ve radikal prostatektomi yapılan olgular, bu bilgi dışında başka bilgi verilmeden 25 yıllık radyoloji ve prostat MR tecrübesine sahip kıdemli radyolog tarafından PIRADS v2 kılavuzuna göre değerlendirildi.

Tüm olguların PSA değerleri, prostat volümleri ve psa dansiteleri hesaplandı. Olguların prostat kanseri açısından şüpheli görülen lezyonları önce lokalizasyonuna göre kaydedildi. Lezyonların PIRADS v2'nin 39 sektör haritasına göre ayrıntılı lokalizasyonu belirtildi (bakınız Şekil 3.1).



Şekil 3.1. PIRADS v2'ye göre 39 sektör prostat haritası (66).

Prostat glandında şüpheli tariflenen lezyonlar arasında indeks lezyon (dominant lezyon) tarif edildi. İndex lezyon olarak PIRADS değerlendirme kategorisi en yüksek lezyon, en yüksek lezyon sayısı birden fazlaysa ekstrakapsüler uzanım gösteren lezyon, ekstrakapsüler uzanım gösteren lezyon yoksa, boyutu en büyük olan lezyon

kabul edildi. İndex lezyonun en uzun çapı ölçüldü, varsa diğer lezyonlar ayrıca kaydedildi.

Şüpheli lezyon periferik zondaysa ADC, transizyonel zondaysa T2AG sekanstan aksiyal imajlar üzerinden ölçüm yapıldı.

Literatürde klinik anlamlı tümör hakkında kesin bir konsensusa varılamadığından, çalışmamızda 2 ayrı kategoride ele alındı. Kategori I, gleason skoru 7 ve üstü olan (3+4 ve üzeri), ve/veya en uzun çapı 6mm ve üstü, ve/veya ekstraprostatik uzanımı olan kanserler olarak, Kategori II ise gleason skoru 7 ve üstü olan (3+4 ve üzeri), en uzun çapı 4mm ve üstü, ve/veya ekstraprostatik uzanımı olan kanserler olarak değerlendirildi. 2 ayrı kategoride de toplam klinik anlamlı lezyon sayısı kaydedildi ve MR sınırları dahilinde kaç tanesini gördüğümüz kaydedildi.

PIRADS v2'e göre santral ve periferik zon daki tüm lezyonlar için ayrı ayrı PIRADS kategorisi belirlendi. Klinik anlamlı tümör (I. Kategori) baz alınarak multifokalite ve/veya bilateralite varlığı araştırıldı. Transizyonel zon tümörleri için T2AG imajlardan, periferik zon tümörleri için DAG' den en büyük boyutu ölçüldü.

Kapsülde düzensizlik, bombeleşme ve prostatın posteriorunda ve rektoprostatik bölgede yağ planlarının obliterasyonu, seminal vezikül tutulumu, nörovasküler demet tutulumu ve asimetrisi, tümörün komşu dokuya direkt uzanımı, mesane duvar tutulumu; ekstrakapsüler invazyon lehine değerlendirildi. Ekstrakapsüler invazyon açısından şüpheli lezyonlar kaydedildi.

Common femoral, obturator, external ve internal iliak, common iliak, pararektal, presakral, parakaval, paraortik lenf nodları ayrıntılı değerlendirilerek, kontrastlanma, boyut, morfoloji ve şekil açısından şüpheli lenf nodları kaydedildi. Çalışmamızda lenf nodu patolojisini belirlemede morfolojik ve boyut özellikleri kullanıldı (santral yağlı hilusta kayıp, yuvarlak görünüm, transvers aksta boyut artışı, ekstrakapsüler invazyon birlikteliği olması...vb).

3.4. Nükleer Tıp Değerlendirmesi

Merkezimizde çalışma döneminde Ga-68 PSMA PET olmadığından vakalarımızın 3 ayrı dış merkezde çekilen standartlara uygun diyagnostik kalitede olan Ga-68 PSMA PET imajları PACS sistemine yüklenilip, elde edilen ham görüntüler uygun rekonstrüksiyon teknikleri ile işlenilerek yaklaşık 5mm kesit kalınlığında aksiyal, sagittal ve koronal PET, BT VE PET- BT füzyon imajları oluşturuldu.

Yüksek çözünürlüklü monitörlerde 11 yıllık PET tecrübesine sahip nükleer tıp uzmanı tarafından, radyofarmasötiğin fizyolojik dağılımı (lakrimal gland, tükürük bezleri, karaciğer, dalak, bağırsak ve idrar yolu) ve patolojik tutulumları detaylı olarak irdelendi.

Klinik anlamlı prostat kanseri tanısı alan ve radikal prostatektomi yapılan olgular, bu bilgi dışında başka bilgi verilmeden nükleer tıp uzmanı tarafından klinik anlamlı tümör odakları PIRADS v2'deki 39 sektör haritası baz alınarak tariflendi (bakınız Şekil 3.1). İndex lezyon belirlendi. Kategori 1 klinik anlamlı tümör odakları baz alınarak, bilateralite ve/veya multifokalite araştırıldı. Ayrıca tümör volümü ölçülerek, total patoloji spesmenindeki tümör volümü ile karşılaştırıldı. Tümör volümü, prostat bezinde en yüksek aktivite tutulumu çevresine çizilen Voi (volume of interest) içerisinde maksimum aktivitenin %40 ve üzerinde tutulum gösteren alan olarak hesaplandı.

Ekstrakapsüler invazyon açısından şüpheli lezyonlar kaydedildi. Pelvik bölgede yukarıda ayrıntılı tariflenen lenf nodu istasyonlarında şüpheli lenf nodları kaydedildi.

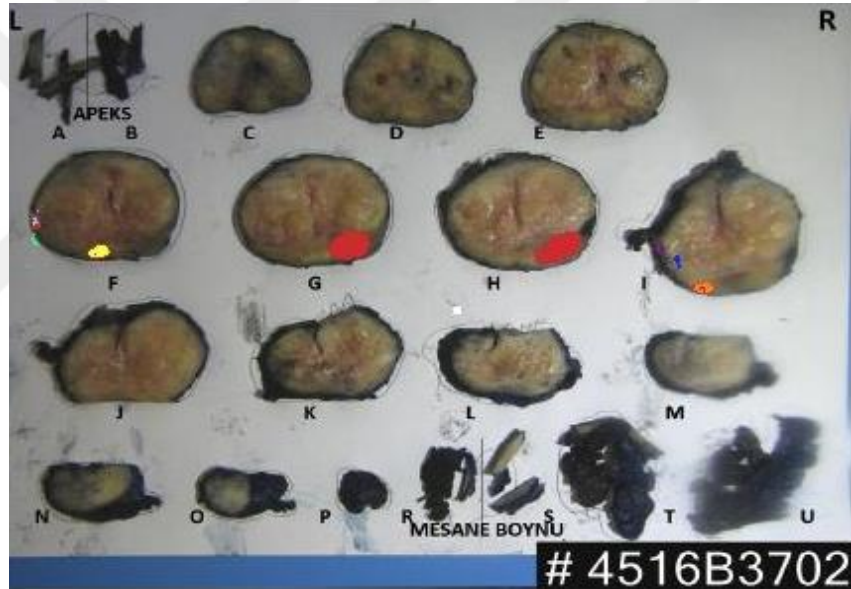
3.5. Patolojik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen 30 olgunun radikal prostatektomi sonrası total patoloji spesmeni 25 yıl ürogenital sistem patolojisi tecrübeli patolog tarafından retrospektif bir kez daha bakıldı.

Tümör odakları total patoloji spesmeni haritasında tek tek çizildi. Her tümör odağının en uzun çapı, gleason skoru, ekstraprostatik invazyon yapıp yapmadığı, yapıyorsa da invazyon derinliği araştırıldı. Vasküler, lenfatik, perinöral invazyon varlığı sorgulandı.

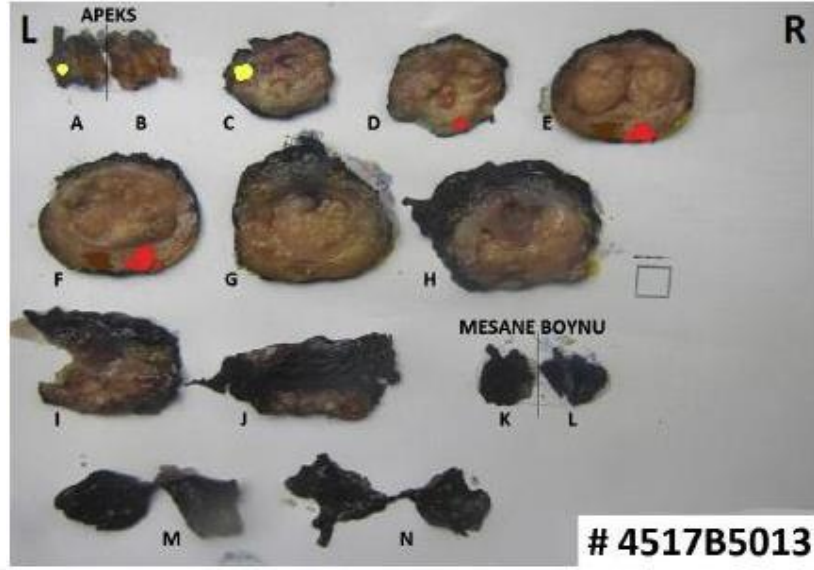
Ayrıca her tümör odağının intraduktal komponenti, müsin komponenti ve kribriform paterni ayrıca tanımlandı. İndex lezyon, multifokalite ve bilateralite incelendi. Total tümör volümü ölçüldü.

Ekstrakapsüler invazyon ve lenf nodu tutulumu değerlendirildi. Her olgunun evrelemesi yapıldı.



Kırmızı lezyon: indeks lezyon, gleason 3+4, 10mm, intraduktal varyantı (+), kribriform paterni (-)
Sarı lezyon: gleason 3+3, 5mm, intraduktal varyantı (-), kribriform paterni (-)
Yeşil lezyon: gleason 3+3, 4mm, intraduktal varyantı (-), kribriform paterni (-)
Turuncu lezyon: gleason 3+3, 3mm, intraduktal varyantı (-), kribriform paterni (-)
Mavi lezyon: gleason 3+3, 1.5mm, intraduktal varyantı (-), kribriform paterni (-)

Resim 3.1. 66 yaş erkek hasta, gleason 3+4, prostat da sınırlı, total patoloji spesmeni değerlendirmesi.



Kırmızı lezyon: indeks lezyon, gleason 4+3, 9mm, intraduktal varyantı (-), kribriform paterni (+)
Sarı lezyon: gleason 3+3, 5mm, intraduktal varyantı (-), kribriform paterni (-)

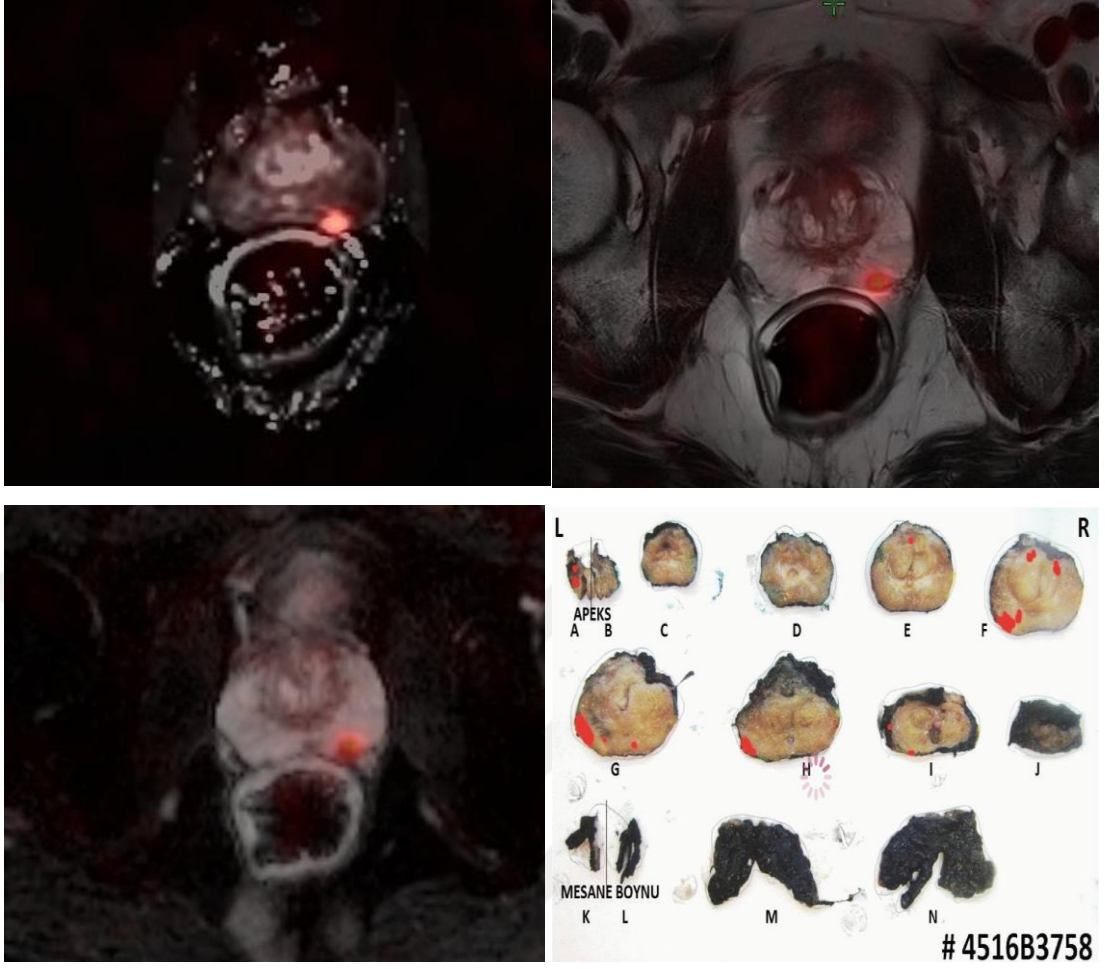
Resim 3.2. 62 yaş erkek hasta, gleason 4+3, prostat da sınırlı, total patoloji spesmeni değerlendirmesi.

3.6. Füzyon 68 Ga-PSMA PET/MRG Oluşturma ve Değerlendirilmesi

Merkezimizde 68 Ga-PSMA PET BT imajlarını MR sekanslarıyla (Syngo.via R11, Siemens Healthineers, Erlangen, Almanya) birleştirilerek füzyon imajlar oluşturuldu. Füzyonu optimal olmayan hastalarda ARIA® Oncology Information System yardımıyla ekstra füzyon imajlar oluşturuldu. Bu program ön- arka, sağ-sol değişik açılarda füzyon görüntü oluşturmaya olanak vermektedir. Her hasta için difüzyon, ADC, aksiyal T2AG ve kTRANS imajları ile PET-BT görüntüleri ayrı ayrı füzyon yapıldı.

Nükleer tıp uzmanıyla sonuçlar bütün hastalar için tekrar değerlendirildi; PSMA PET- MR füzyon yapıldığında ve diğer modalitenin sonuçları bilinerek tekrar bakıldığında görüntülemeye ek katkısı araştırıldı.

Ayrıca radyoloji uzmanıyla PET-MR imajları bilinerek tüm hastalar için tekrar bakıldığı. MR incelemede görülmeyen lezyonların PET MR inceleme bulgularıyla tekrar bakıldığında yeni lezyon görülüp görülemeyeceği ve ek katkısı sorgulandı.



Resim 3.3. 45 yaş erkek hasta, gleason 3+4, mid prostatik düzeyde, solda periferik zon yerleşimli prostat kanseri, T2, ADC ve difüzyon imajlardan füzyon PET MR görüntülemesi ve total patoloji spesmeni değerlendirmesi.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz ve hesaplamalar Python programlama dili ve scikit-learn ile SciPy kütüphaneleri kullanılarak yapılmıştır. Grafikler için Matplotlib kütüphanesi kullanılmıştır.

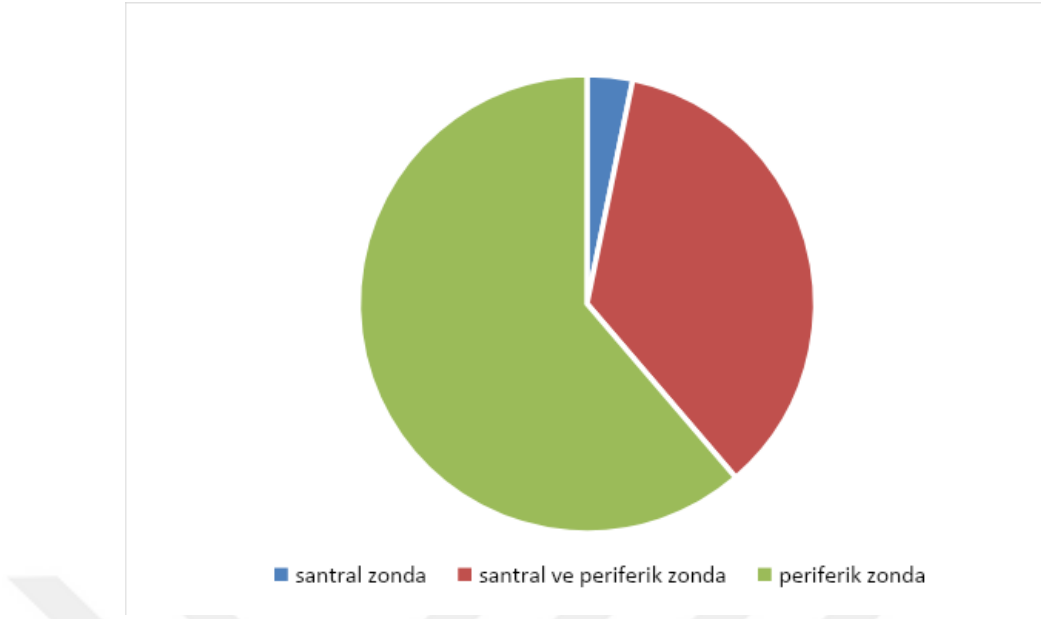
İstatistik testlerinde İki Oran z-testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

TRUS biyopsi ile histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı almış ve daha sonra radikal prostatektomi yapılan, galyum PSMA PET- BT incelemesi olan ve multiparametrik prostat MR incelemesi kliniğimizde standartlara uygun yapılan toplam 30 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş ortalaması 45 ile 79 arasında (ort. 63,2) değişmekteydi.

30 olguda MRG öncesi PSA değerlerine bakıldı. Olguların PSA değeri ortalaması 2.38ng/dl ile 59ng/dl arasında (ort 11,39) değişmekteydi. Tüm olguların prostat MR incelemesinden (CC X ML X AP X 0.52 formülüyle) prostat hacmi hesaplandı. Olguların prostat hacmi 22 ila 121ml arasında olup, ortalama hacim 47.42ml idi. Her olgu bazında PSA dansitesi (PSA/ prostat volümü formülünden) hesaplandı. 0.058 ila 2.185 arasında PSA dansiteleri değişmekteydi. Ortalama PSA dansitesi 0.248 idi.

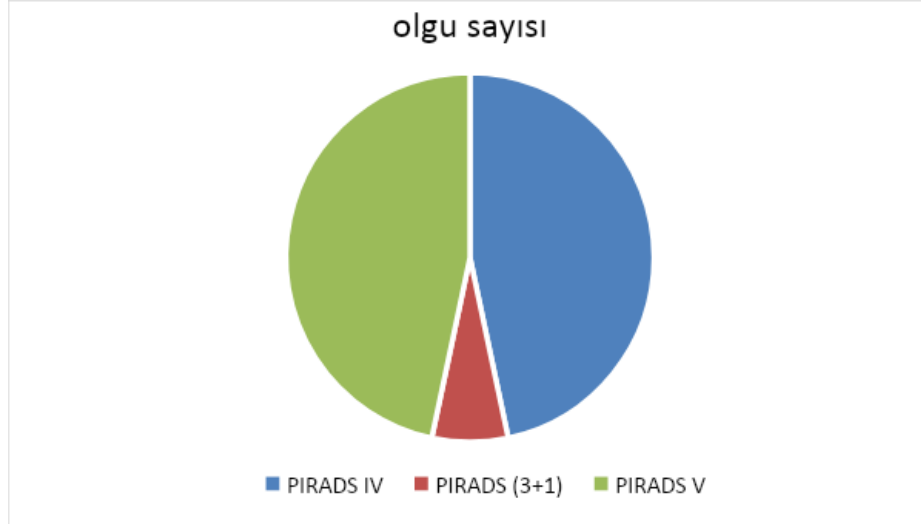
20 hastada pelvik faz dizilimli koil ile birleştirilmiş endorektal koil ile MR incelemesi gerçekleştirilmiş; 10 hastada endorektal koil kullanılmadan sadece yüzeysel faz dizilimli koil kullanılmıştır. Tümörün lokalizasyonuna göre bakıldığında, 30 olgudan sadece 1 tanesinin santral zonda; 11 olguda santral ve periferik zonda, 18 olguda sadece periferik zonda olduğu izlendi.



Şekil 4.1. Çalışmamızda lokalizasyonuna göre prostat kanserleri.

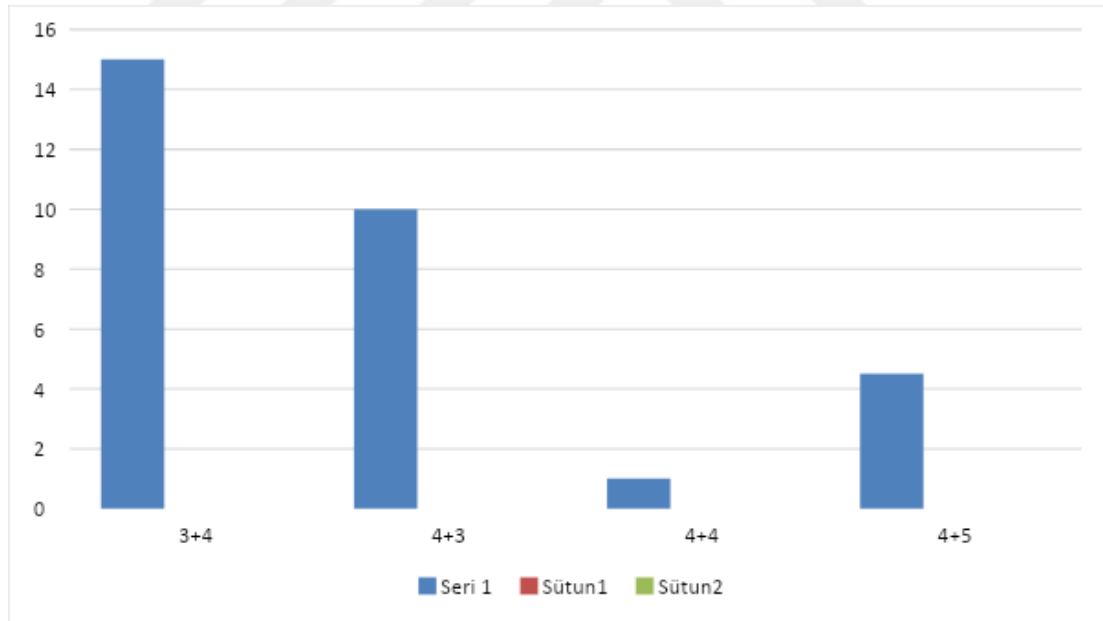
Lezyon- lezyonlar; 5 olguda apexte, 5 olguda mid düzeyde, 2 olguda bazis düzeyinde, 3 olguda apex-mid-bazis düzeyinde, 7 olguda apex- mid düzeyde, 5 olguda mid-bazis düzeyinde, 3 olguda apex-bazis düzeyinde görüldü.

30 olgunun MR incelemelerine bakıldığında 2 olguda PIRADS 4 (3+1), 14 olguda PIRADS 5, 14 olguda PIRADS 4'idi. Çalışmamızda PIRADS skor 4 ve skor 5 lezyonlar ele alınsa da, retrospektif incelendiğinde; toplam 3 olguda tanımlanan PIRADS skor 4 lezyon odağının patoloji incelemesinde tümör odağı izlenmedi. Bir olguda tanımlanan skor 4 lezyon gleason 3+3, 4mm tümör odağına denk geldiği izlendi. PIRADS skor 3 lezyon tanımlanan 3 olgu retrospektif incelendiğinde; bir olguda gleason 3+3, 2mm'lik lezyon bir olguda tanımlanan 2 odaktan gleason 3+3, 3mm ve gleason 3+3, 9mm tümör odakları, farklı bir olguda ise tanımlanan iki odakta gleason 4+4, 3mm 2 ayrı tümör odağı olduğu izlendi.



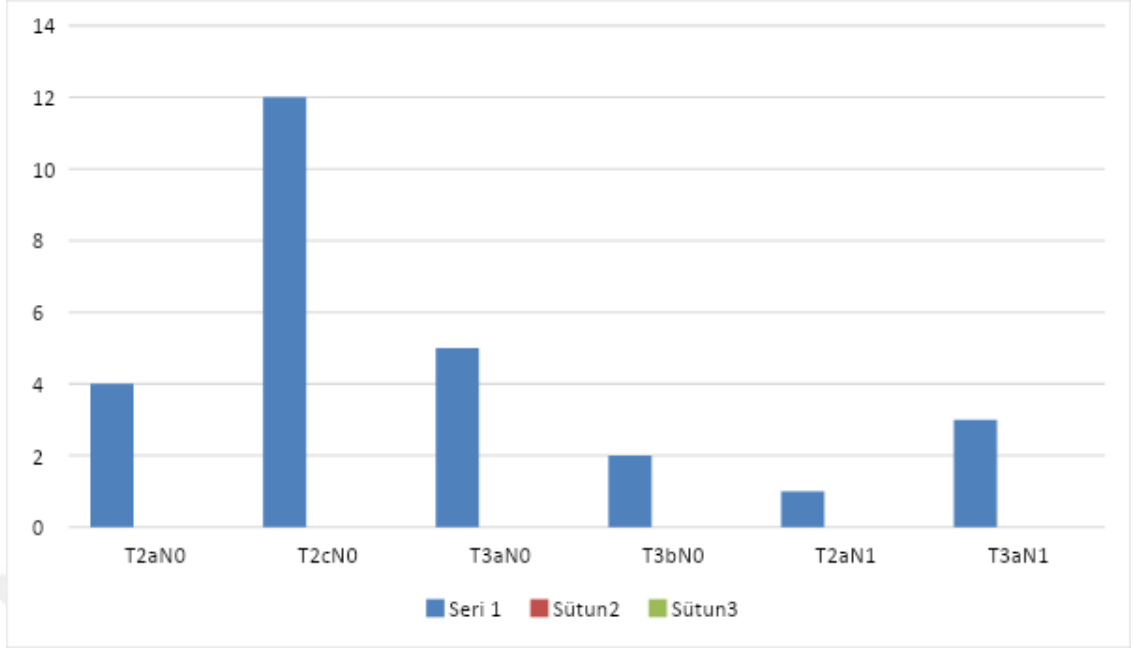
Şekil 4.2. Radikal prostatektomi yapılan olguların PIRADS v2'e göre kategorileri.

Radikal prostatektomi yapılan tüm olguların patoloji spesmeni bakıldığında gleason skoru; 15 olguda (3+4), 10 olguda (4+3), 1 olguda (4+4), 4 olguda (4+5) izlendi (bakınız Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Çalışmaya katılan olguların gleason skorlaması.

Çalışmamıza katılan olgularda evreleme bakıldığında; 4 olgu T2aN0, 12 olgu T2cN0, 5 olgu T3aN0, 3 olgu T3aN1, 1 olgu T2aN1, 3 olgu T3bN1, 2 olgu T3bN0 idi (bakınız Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Çalışmaya katılan olguların TNM evrelemesi.

Tüm olgularda total lezyon sayısı 117 idi. Olgu bazında değerlendirildiğinde; en az tek lezyon en fazla 14 lezyon odağı izlendi. Klinik anlamlı tümör, 2 ayrı kategoride ele alındı. Kategori I; gleason skoru 7 ve üstü olan (3+4 ve üzeri), ve/veya en uzun çapı 6mm ve üstü, ve/veya ekstraprostatik uzanımı olan kanserler olarak, kategori II ise gleason skoru 7 ve üstü olan (3+4 ve üzeri), en uzun çapı 4mm ve üstü, ve/veya ekstraprostatik uzanımı olan kanserler olarak değerlendirildi. Kategori I'e göre klinik anlamlı tümör sayısı 67, kategoriye II'e göre 75 idi.



Şekil 4.5. Toplam tümör odağı sayısı; kategori I ve II'e göre klinik anlamlı tümör sayısı.

Kategori I'e göre klinik anlamlı 67 tümör odağından multiparametrik prostat MR ile 32 tanesi ga68 PSMA PET BT ile 26 tanesi görüldü. 1 olgu hariç tüm vakaların indeks lezyonları multiparametrik prostat MR ile saptandı. 8 olguda ga68 PSMA PET BT ile indeks lezyon tespit edilemedi. Ancak bu 8 olgunun 3'ünde indeks lezyon dışındaki diğer klinik anlamlı tümör odakları tespit edildi. 5 olguda hem indeks lezyon hemde indeks dışındaki satellit lezyonlar ga68 PSMA PET BT ile tespit edilemedi.

İndex lezyon boyutları total patoloji spesmeninde ortalama 18.42mm (7 ila 40 arasında) ölçüldü. İndex lezyon tespit etmede duyarlılığı MR'ın %96.6 iken PET in %73.3 idi. MR, PET'e oranla daha sensitif bulundu. İndex lezyon dışında PET 9 olguda false pozitif tümör odakları söylemiştir. PET ile MR' ın indeks lezyon görme açısından aralarında anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0.05$).

Multiparametrik MR ile indeks lezyonu tespit edilemeyen tek olguyu total patoloji spesmeninden tekrar incelediğimizde; 11mm çapında gleason 3+4 lezyon olduğunu gördük, 4 komponentinin ise %10 dan daha az olduğunu inceledik. İntraduktal komponentinin olduğunu, kribriform paterninin ise olmadığını gördük.

Müsin komponenti izlenmedi. Multiparametrik prostat MR incelemesiyle görülmeyen tüm lezyonlar ve özellikleri Tablo 4.1’de özetlendi.

Tablo 4.1. Multiparametrik prostat MR incelemesiyle görülen klinik anlamlı lezyonların ayrıntılı değerlendirilmesi.

Tümör odağı	Boyut (mm)	Gleason skoru	İntraduktal varyantı	Kribriform paterni	Ekstraprostatik uzanım	Müsin komponenti
1	14	4+3	1	0	0	0
2	15	4+5	0	1	1	0
3	14	4+5	0	1	1	0
4	20	4+5	0	1	1	0
5	8	3+4	0	1	0	0
6	21	3+4	0	0	0	0
7	7	3+4	1	0	0	0
8	12	3+4	0	1	0	0
9	11	3+4	0	1	0	0
10	18	3+4	1	1	0	0
11	20	3+4	0	0	1	0
12	12	3+4	0	0	0	0
13	17	3+4	0	0	0	0
14	15	4+3	1	1	1	0
15	12	3+4	0	1	0	0
16	20	4+5	1	1	1	0
17	11	4+3	0	1	0	1
18	18	3+4	0	0	0	0
19	33	3+4	1	1	1	0
20	8	4+3	0	1	0	0
21	21	4+3	1	0	0	0
22	12	4+4	1	1	1	0
23	16	4+3	0	0	0	0
24	36	4+3	0	0	1	0
25	40	4+3	0	0	0	0
26	28	4+3	1	1	1	0
27	32	3+4	1	1	1	0
28	18	3+4	0	0	0	0
29	30	4+3	1	1	1	0
30	12	3+4	0	0	0	0
31	20	3+4	0	0	1	0
32	7	3+3	0	0	0	0

^İlk 29 lezyon indeks lezyondur.

1: var 0: yok

Tablo 4.2. Multiparametrik prostat MR incelemesiyle görülmeyen lezyonların ayrıntılı değerlendirilmesi.

Tümör odağı	Boyutu (mm)	Gleason skoru	İntraduktal varyantı	Kribriform paterni	Ekstraprostatik uzanım	Müsin komponenti
1	6	3+3	0	0	0	0
2	1	3+3	0	0	1^	0
3	5	3+4	1	1	0	0
4	8	3+3	0	0	0	0
5	7	3+4	0	1	0	0
6	2	3+4	0	0	0	0
7	1	3+4	0	0	0	0
8	6	3+3	1	0	0	0
9	12	3+4	1	0	0	0
10	12	3+4	0	0	0	0
11	4	3+4	0	0	0	0
12	9	3+3	0	0	0	1
13	5	3+4	0	1	0	1
14	10	3+4	0	0	0	0
15	4	3+4	0	0	0	0
16	2	3+4	0	0	0	0
17	1	3+4	0	0	0	0
18	6	3+3	0	0	0	0
19	7	3+3	0	0	0	0
20	6	3+3	0	0	0	0
21	8	4+4	0	1	0	0
22	3	4+4	0	1	0	0
23	3	4+4	0	1	0	0
24	3	4+5	0	1	0	0
25	2	4+5	0	1	0	0
26	1	4+5	0	1	0	0
27	1	4+5	0	1	0	0
28	0.5	4+5	0	1	0	0
29	0.7	4+5	0	1	0	0
30	1	4+5	0	1	0	0
31	1	4+5	0	1	0	0
32	2	4+5	0	1	0	0
33	2	4+5	0	0	0	0
34	6	3+3	0	0	0	0
35	11	3+4	1	0	0	0

^olgu 2 de perinöral invazyon mevcut.

1: var 0: yok

Tablo 4.2, MR ile görüntülenmeyen lezyonlar ayrıntılı değerlendirildiğinde; 9 tümör odağında gleason 3+3'dü ve ortalama boyutu 6.11mm (1 ila 9mm arasında)'idi. Gleason 3+4 tümör odağı 13 taneydi ortalama çapı 5.84mm'idi. Gleason 4+4 tümör odağı 3 taneydi ve ortalama çapı 4.66mm'idi. Gleason 4+5 tümör

odağı 10 taneydi ve ortalama çapı 1.42mm' idi. Buradan da anlaşılacağı üzere gleason skoru artsa da boyutu küçük lezyonları göremiyoruz; gleason skoru küçük olgularda (mesela 3+3 gibi) büyük boyutta da görme duyarlılığı azalıyor.

MR ile göremediğimiz olgulara bakıldığında bunların %11.4' ünde (4 /35) intraduktal komponenti, 16 /35 olguda (%45.71) kribriform paterni izlendi. Sadece 1 olguda %10 müsin komponenti mevcuttu. Gleason 3+3 1mm çapındaki bir olguda perinöral invazyon yapması nedeniyle klinik anlamlı kabul edildi ve MR ile bu lezyon görülemedi.

Çalışmamızda multiparametrik prostat MR incelemesiyle görülmeyen klinik anlamlı gleason skoru 3+4 ve üzeri ve 6mm' den büyük tümör odaklarını incelediğimizde; toplam 6 olgu olduğunu gördük. Ortalama çapı 10mm (7-11mm aralığında) idi. 5 olguda gleason skoru 3+4, 1 olguda 4+4' dü. Bu olguların 2' sinde intraduktal varyantı pozitif, 2 olguda kribriform paterni pozitif. Bu olguların hiçbirinde müsin komponenti yoktu. Ga68 PSMA PET BT incelemesinde bu 6 lezyonda görülemedi.

Çalışmamızda klinik anlamlı 67 tümör odağından; intraduktal komponenti pozitif olan 15 odağın 11 tanesi MR ile görüldü. Ancak bu 11 odağın boyutu 7mm ve üzerindeydi. 4 odak görülemedi. İntraduktal komponent varlığı indeks tümörün MR ve PET de görülmesinde yahut görülmemesinde istatistiksel anlamlı farklılık yaratmamıştır. Ancak total tümöral lezyonlar açısından bakıldığında MR da görülebilirlik istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 4.3. Çalışmamızda intraduktal karsinomun görülebilirliği.

intraduktal komponent	Var	Yok	Toplam
MR da görüldü	11 (a)	21 (b)	32
MR da görülemedi	4 ©	31 (d)	35
Toplam	15	52	67

- Sensitivite (Duyarlılık): $a / (a+c) \times 100$
- Spesifite (Özgüllük): $d / (b+d) \times 100$
- Pozitif Prediktif Değer (PPD): $a / (a+b) \times 100$

- Negatif Prediktif Değer (NPD): $d / (d+c) \times 100$ formülünü kullanarak hesaplandı.

MR in intraduktal varyantı görme sensitivitesi %73.3, spesifitesi %59.6, PPV %34.3, NPD ise %88.5 izlenmiştir.

MR ile görülmeyen 35 klinik anlamlı tümör odağından 15 tanesinde kribriform patern pozitif 20 tanesinde negatifti. MR ile görülen 32 klinik anlamlı tümör odağından 17'sinde kribriform patern pozitif. Kribriform paterninin varlığı tümörün MR ve PET'de görülmesinde yahut görülmemesinde istatistiksel anlamlı farklılık yaratmamıştır.

Tablo 4.4. Çalışmamızda kribriform paternin görülebilirliği.

Kribriform patern	Var	Yok	Toplam
MR da görüldü	17(a)	15(b)	32
MR da görülemedi	15(c)	20(d)	35
Toplam	32	35	67

Çalışmamızda MR'ın kribriform paterni görme sensitivitesi %53.1, spesifitesi %57.1, PPV %53.1, NPD ise %57.1 izlenmiştir.

Müsin komponenti içeren 3 tümör odağı bulunmaktadır. Bunlar ortalama %10 civarı ekstraselüler müsin komponenti içermektedir. Müsin komponenti içeren 3 tümör odağının gleason skorları, 3+3, 3+4 ve 4+3 tür. Gleason 4+3 11mm çapındaki tümör odağı MR da izlenmiş olup diğerleri görülemedi. Tanımlanan lezyonun T2 hipointens, kalküle difüzyonda belirgin hiperintens olduğu ve artmış perfüzyon bulgusu olduğu izlendi. Müsin komponentli vaka azlığı nedeniyle istatistiksel bir analiz yapılmamıştır.

Tablo 4.5. Çalışmamızda müsin komponentinin görülebilirliği.

Müsin komponenti	Var	Yok	Toplam
MR da görüldü	1	31	32
MR da görülemedi	2	33	35
Toplam	3	64	67

Çalışmamızda MR ın müsin komponentini görme sensitivitesi %33.3, spesifitesi %51.5, PPV %3.12, NPD ise %94.2 izlenmiştir.

Ekstrakapsüler yayılım açısından bakıldığında; tüm vakaların total patoloji spesmeni incelendiğinde 12 vakada ekstrakapsüler yayılım olduğu izlendi. 3 vakada perinöral invazyon şeklinde, 4 vaka seminal vezikül invazyonu, 1 vakada hem seminal vezikül hem de perinöral invazyon şeklinde 4 vakada da ekstraprostatik milimetrik uzanım izlendi. 12 vakanın 5'inde MR uzanımı gördü. 1 vakada şüpheli olduğunu söyledi. Patolojik olarak ekstrakapsüler uzanımı olan 12 olgunun 7'sinde ER koil, 5 olgu pelvik yüzeyel koil ile inceleme yapıldı. MR ile ekstrakapsüler uzanımı bulguları olan 6 olgunun 4' ü ER koil ile saptandı. MR ile ekstrakapsüler uzanımı bulguları olan 2 olgunun pelvik yüzeyel koil ile incelemesi yapıldı. ekstrakapsüler uzanımı görülmeyen 6 olgunun 3'ünde ER koil mevcuttu. ER koil kullanılan ekstrakapsüler invazyonu bulunan olgularda MR görülme oranı %57.14'dür (7 olguda 4 olgu). ER koil kullanılmayan ekstrakapsüler invazyonu bulunan olgularda MR görülme oranı % 40 (5 olguda 2 olgu) dır. Aralarında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. PET ise 9 vakada şüpheli, 6 vakada pozitif.

Tablo 4.6. Çalışmamızda MR da ekstrakapsüler yayılımın görülebilirliği.

Ekstrakapsüler yayılım	Patoloji pozitif	Patoloji negatif	Toplam
MR a göre pozitif	6 (a)	4 (b)	Toplam pozitif 10
MR a göre negatif	6 ©	14 (d)	Toplam negatif 20
Toplam	12	18	30

MR'ın ekstrakapsüler yayılımı göstermedeki sensitivitesi, spesifitesini, PPV ve NPD hesapladık. MR'ın sensitivitesi %50, spesifitesi %77.7, pozitif prediktif değer

(PPD) %60, negatif prediktif değeri (NPD) %70 olarak hesaplandı. Sonuçlara bakıldığında, MR da ekstrakapsüler invazyon olmadığı söylenildiğinde, gerçekte olmama olasılığının (NPD %70) yüksek olduğu izlendi.

Tablo 4.7. Çalışmamızda PET de ekstrakapsüler yayılımın görülebilirliği.

Ekstrakapsüler yayılım	Patoloji pozitif	Patoloji negatif	
PET'e göre pozitif	7 (a)	8 (b)	Toplam pozitif 15
PET'e göre negatif	5 ©	10 (d)	Toplam negatif 15
Toplam	12	18	30

PET in sensitivitesi % 58.3, spesifitesi % 55.5, pozitif prediktif değeri (PPD) %46.6, negatif prediktif değeri (NPD) %66.6 olarak hesaplandı. Buna göre PET in MR a göre sensitivitesi yüksek iken spesifitesi düşük bulundu. PPD ve NPD; MR da daha yüksek bulundu.

Her olguda radikal prostatektomi sırasında en az 20 lenf nodu çıkarıldı. Çıkarılan lenf nodu istasyonları, bilateral external iliak, bilateral obturator, bilateral common iliak, presakral ve periprostatik yağlı dokudandı. Çıkarılan lenf nodları incelendiğinde; toplam 7 olguda 9 lenf nodu metastazı izlendi. Bunlardan 3 lenf nodu MR pozitif, 2 lenf nodu PET pozitif. MR 2 olguda yanlış pozitif, PET de 2 olguda yanlış pozitif.

Metastatik lenf nodlarının en sık yerleşim yeri obturator bölge olduğu izlendi. Bunu external iliak ve presakral bölge izledi.

Çalışmamıza göre MR ve PET'in çapı 4mm nin altındaki metastaz bulunduran lenf nodlarını görmediği izlendi. 4mm ve üstündeki metastaz bulunduran lenf nodlarını görmedeki duyarlılığı MR ve PET in sırasıyla; (%60 ve %40) olarak izlendi.

Tablo 4.8. Metastatik lenf nodlarının yerleşimi ve boyutları; MR ve PET tarafından görülmesi.

Lenf nodu metastazını	Yerleşim yeri	Metastazın çapı (mm)	MR gördü mü?	PET gördü mü?
1	Obturator	3	0	0
2	Obturator	0.5	0	0
3	External iliak	1	0	0
4	Obturator	4	0	1
5	Presakral	6	0	0
6	External iliak	10	1	1
7	Obturator	3	0	0
8	Obturator	4	1	0
9	Obturator	4	1	0

1: görüldü

0: görülmedi.

Tablo 4.9. Metastatik lenf nodlarını MR'ın görmede duyarlılığı.

Lenf nodu tutulumu	Patoloji pozitif	Patoloji negatif	
MR pozitif	3 (a)	2 (b)	Toplam pozitif 5
MR negatif	6 ©	19 (d)	Toplam negatif 25
Toplam	9	21	30

Tablo 4.10. Metastatik lenf nodlarını PET in görmede duyarlılığı.

Lenf nodu tutulumu	Patoloji pozitif	Patoloji negatif	
PET pozitif	2 (a)	2 (b)	Toplam pozitif 4
PET negatif	7 ©	19 (d)	Toplam negatif 26
Toplam	9	21	30

Metastatik lenf nodlarını görmede MR ın duyarlılığı %33.3, özgüllüğü % 90.4, pozitif prediktif değeri (PPD) %60 negatif prediktif değeri (NPD) %76'dır.

Metastatik lenf nodlarını görmede PET in duyarlılığı %22.2, özgüllüğü % 90.4, pozitif prediktif değeri (PPD) %50 negatif prediktif değeri (NPD) %73'dür. MR ile

PET in metastatik lenf nodlarını göstermede spesifitesi aynı iken, MR in duyarlılığı daha yüksek izlendi. MR ve PET in negatif olduğu olgularda metastatik lenf nodu saptanmama oranı oldukça yüksek (%76-%73) izlenmiş olup; negatif öngörü oranı MR ile biraz daha yüksek izlenmiştir.

Bilateralite, her iki 2 tarafta (sağ/sol) tümör odağının saptanması olarak tanımlandı. Tüm vakaların patoloji spesmeni tekrar incelendiğinde klinik anlamlı tümör kategori I baz alınarak bilateralite bakıldığında, 14 vakada bilateralite mevcuttu. MR ile 14 vakanın 6'sında bilateralite izlendi. PET ile 4 vakada bilateralite tespit edildi. MR in duyarlılığı %42.85' idi. PET in duyarlılığı %28.57' idi. MR, PET e oranla daha duyarlı bulundu. Ancak bilateraliteyi saptamada istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir.

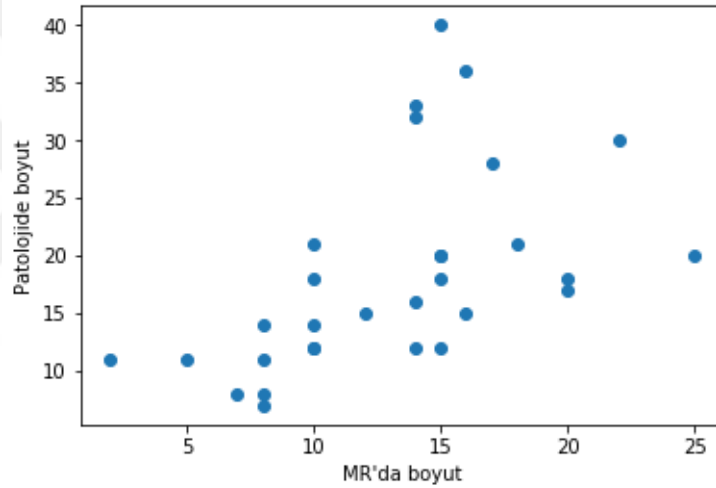
Multifokalite birden fazla tümör odağının olması şeklinde tanımlandı. Klinik anlamlı tümör kategori I baz alındığında; 15 olguda multifokalite saptanmadı. Multifokalite saptanan 15 olgudan 3 olgu MR ile 3 olgu PET ile görüldü. Her iki modalitenin duyarlılığı %20 bulunmuş olup, multifokaliteyi saptamada 2 modalitenin birbirine üstünlüğü istatistiksel olarak saptanmadı.

Nükleer tıp uzmanıyla PSMA PET- MR Füzyon imajları diğer modalitenin sonuçları bilinerek tekrar bakıldı. PSMA PET BT ile izlenen sonuçlara ek olarak, füzyon PSMA PET MR'da, PSMA PET BT'de saptanmayan toplam 8 olgudan 3'ünde indeks lezyon tespit edildi. Ayrıca bir olguda PSMA PET ile görülmeyen obturator bölgedeki 4mm çapındaki metastatik lenf nodu saptandı.

Radyoloji uzmanıyla PET-MR imajları tüm hastalar için tekrar bakıldığında; MR incelemede görülmeyen lezyonların PET MR incelemede; bir olguda apexteki lezyonun MR negatif iken galyum tuttuğu görüldü. Patoloji ile tekrar değerlendirildiğinde; gleason 3+3 2mm çapında; klinik anlamlı olmayan tümör odağı olduğu anlaşıldı. Bir olguda ise MR da apexte sınırlı tanımlanan indeks lezyonun PET MR da apex-mid-baziste daha geniş olduğu görülmüş; patoloji sonucuda apex, mid, bazis ile uyumlu gelmiştir. Bu olguda PET MR lezyon boyutunu daha doğru

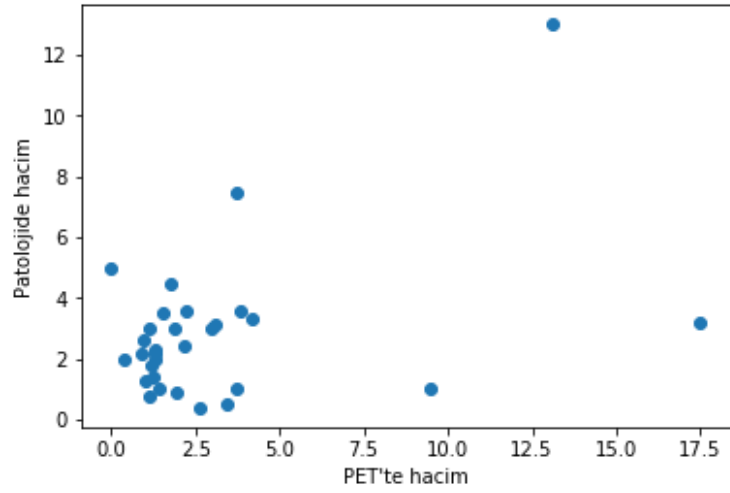
göstermiştir. PET incelemede olan ancak MR karşılığı olmayan aktivite artışları gözardı edildi.

MR da tümör boyu, MR ile tespit edilen tümör boyutunun patoloji sonuçları ile karşılaştırılması yapıldı. Patoloji sonuçlarına göre verideki minimum, medyan, ortalama ve maksimum tümör boyutları sırasıyla 7.0, 16.5, 18.33 ve 40.0 mm' dir. MR ile tespit edilen ile gerçek tümör boyutu arasındaki ortalama mutlak hata (mean absolute error) 6.37 ve R kare skoru -0.11' dir. Minimum, medyan, ortalama ve maksimum göreceli hata (relative error, hatanın gerçek değere bölümü ile elde edilir) değerleri sırasıyla 0.0, 0.25, 0.30, 0.82' idi.



Şekil 4.6. Çalışmamızda MR ile tespit edilen indeks lezyon boyutlarının patoloji sonuçları ile karşılaştırılması.

PET ile tespit edilen tümör hacminin patoloji sonuçları ile karşılaştırılması yapıldı. Patoloji sonuçlarına göre verideki minimum, medyan, ortalama ve maksimum tümör hacimleri sırasıyla 0.4, 2.35, 2.83 ve 13.0 cm³di. PET ile tespit edilen ile gerçek tümör hacmi arasındaki ortalama mutlak hata (mean absolute error) 2 ve R kare skoru -1.12 idi. Minimum, medyan, ortalama ve maksimum göreceli hata (relative error) değerleri sırasıyla 0.0 0.46, 1.25, 8.46' dır.

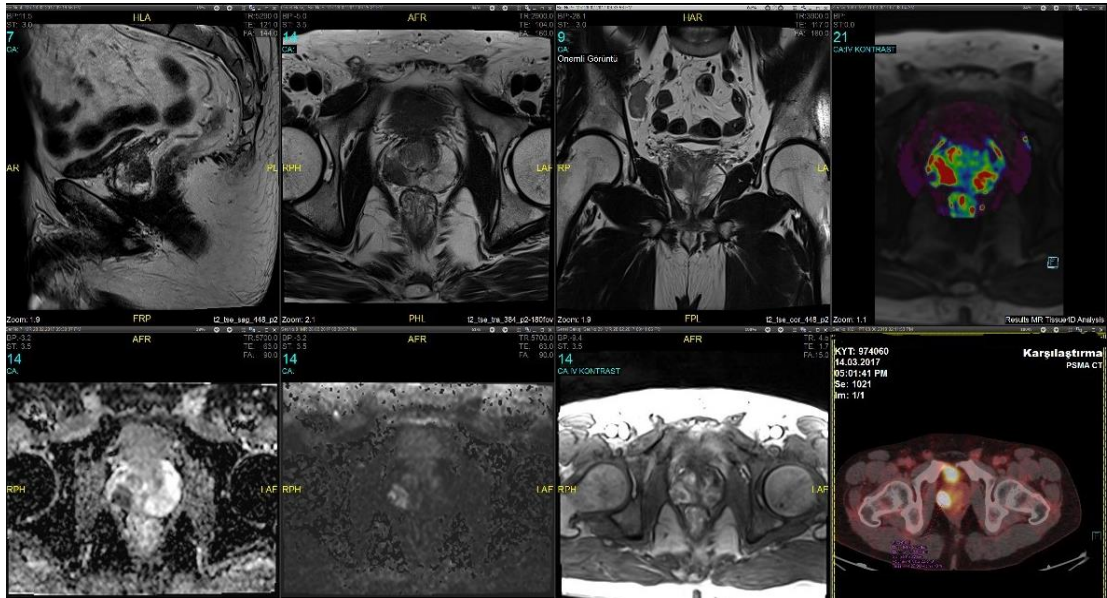


Şekil 4.7. PET ile tespit edilen tümör hacminin patoloji sonuçları ile karşılaştırılması.

4.1. Örnek Vakalar

Vaka 1

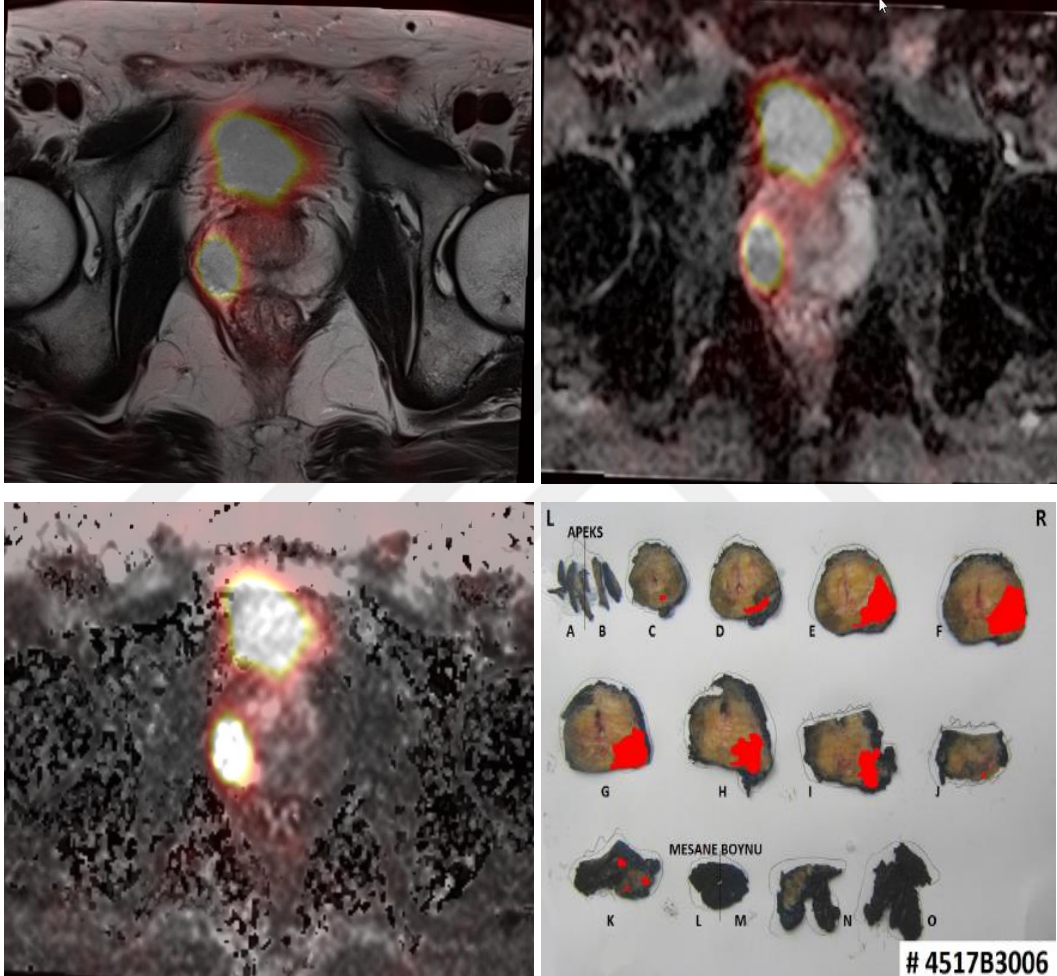
62 yaş erkek hasta PSA: 28ng/dl, psa dansitesi: 0.736,



Resim 4.1. Vaka I'in multiparametrik prostat MR ve PSMA Gallyum PET -BT incelemeleri.

MR'da; prostat periferal zonda, sağda mid prostatik düzeyde ve baziste, 2.2 cm çaplı, belirgin difüzyon kısıtlaması izlenen ekstrakapsüler uzanımlı PIRADS v2'e göre skor V lezyon.

PSMA Galyum PET -BT de sağda mid prostatik düzeyde psma tutulumu gösteren malign özellikte lezyon



Sağda mid-bazis düzeyinde, 30mm çapında indeks lezyon, volümü 3.6cm³, tümör alanı/total yüzey alanı: %9, 5mm*1mm boyutlarında prostat dışı yayılımı izlenen lezyon

İntraduktal varyantı: +

Kribriform paterni: +

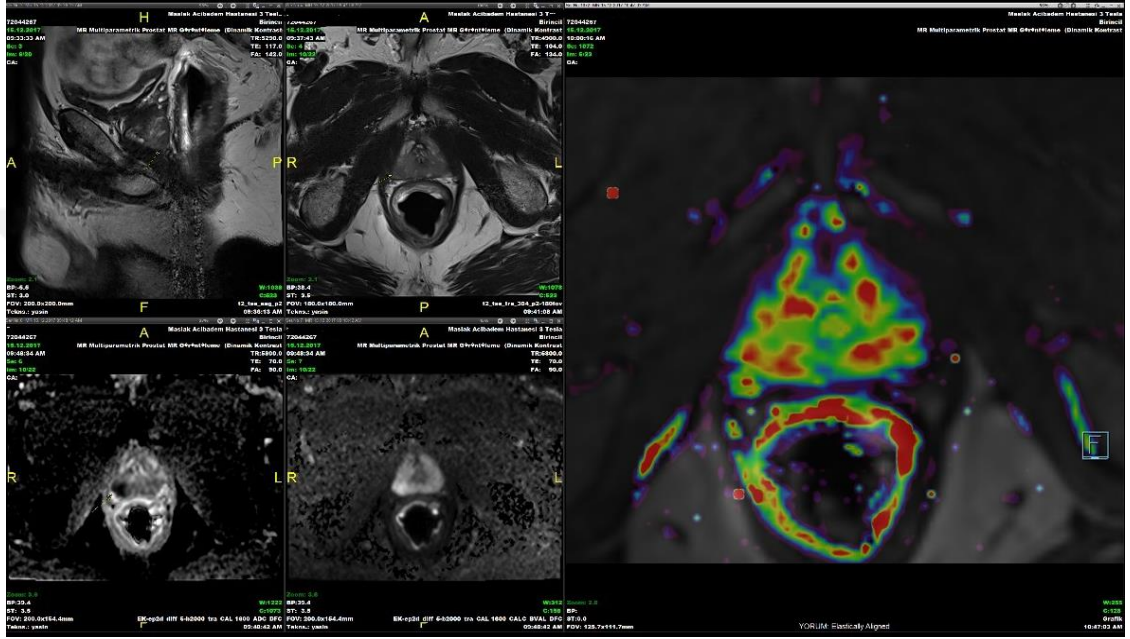
Müsin komponenti: -

Resim 4.2. Gleason 4+3, ekstrakapsüler uzanım gösteren, apex-mid-baziste, sağ da, periferik zon yerleşimli prostat kanseri, T2, ADC ve kalküle difüzyondan yapılan füzyon PSMA Galyum PET MR görüntülemesi ve total patoloji spesmeni değerlendirmesi.

Füzyon PSMA Galyum PET MR incelemesi de patoloji spesmeni ile tam uyumlu gösterilmiştir.

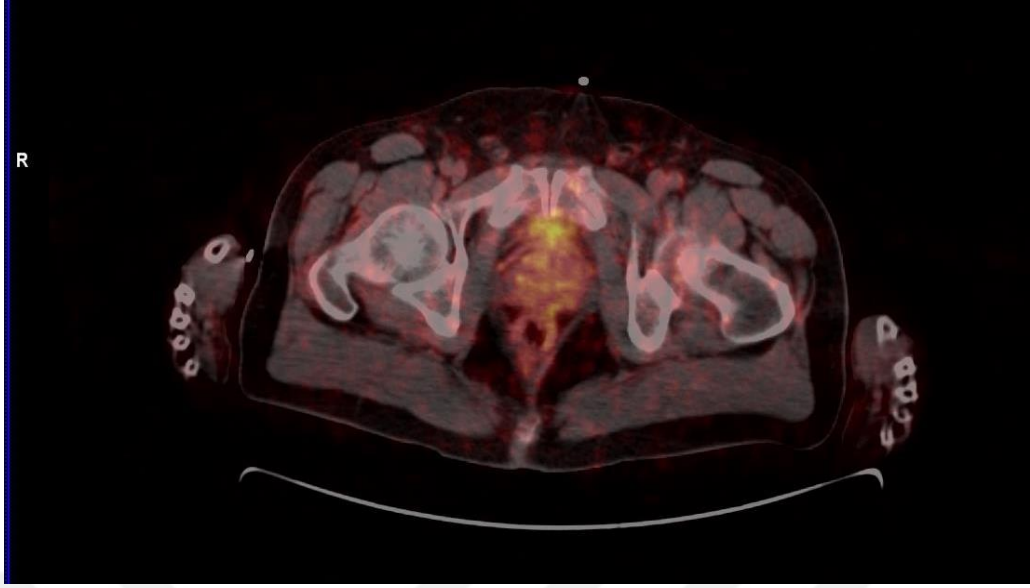
Vaka 2

52 yaş erkek hasta, PSA: 6 ng/dl, psa dansitesi: 0.12,



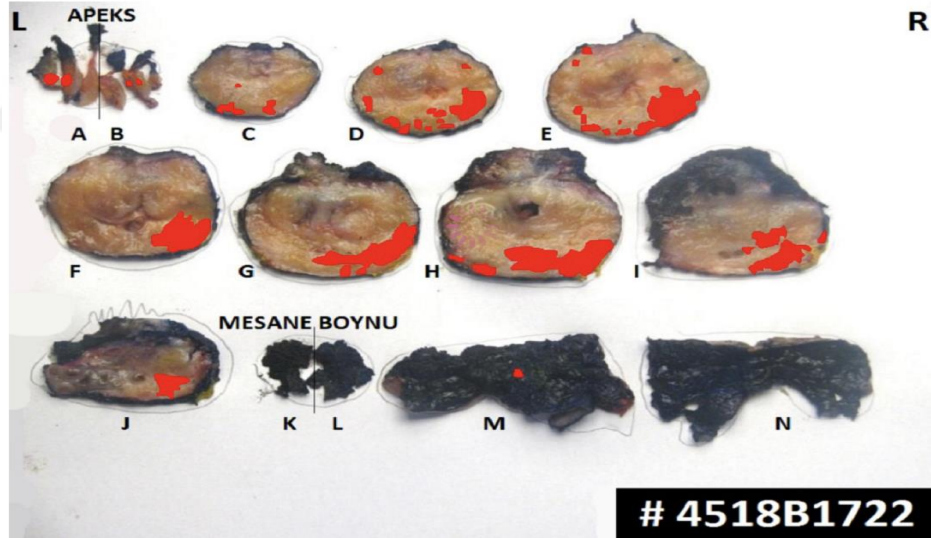
Resim 4.3. Vaka II'nin multiparametrik prostat MR incelemesi (sagittal T2 – aksiyal T2 - difüzyon ve perfüzyon inceleme).

Endorektal koil ile yapılan incelemede Periferik zon sağ apekte 1.4cm çapında, T2 silik sınırlı hipointens, difüzyon kısıtlaması belirgin, hafif artmış perfüzyon bulguları olan PIRADS v2'e göre skor 4 lezyon.

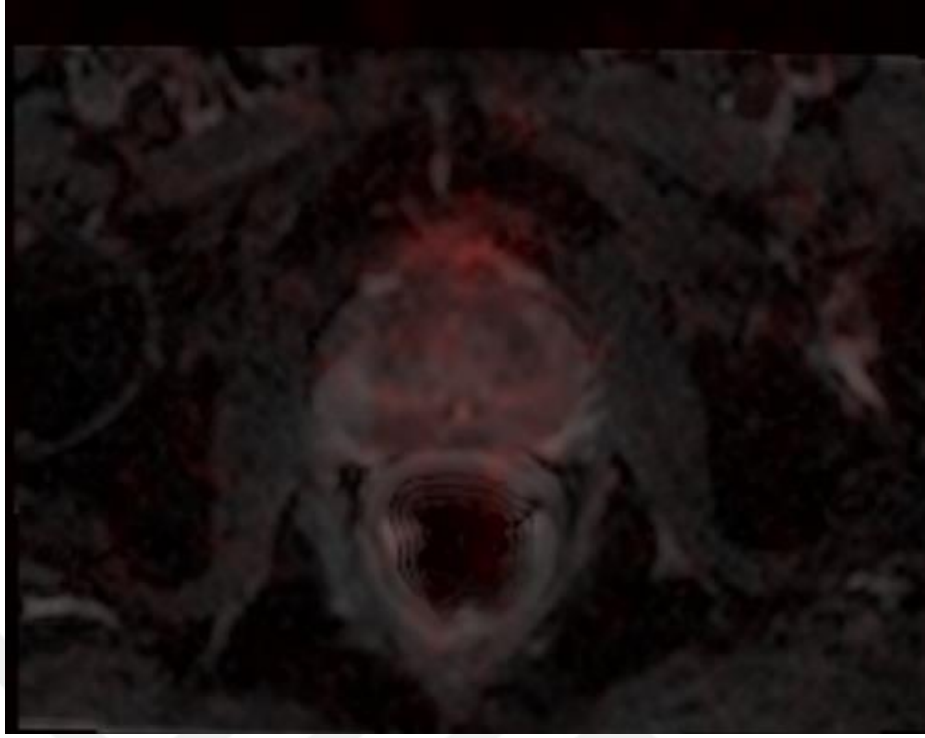


Resim 4.4. Vaka II nin PSMA Galyum PET -BT incelemesi

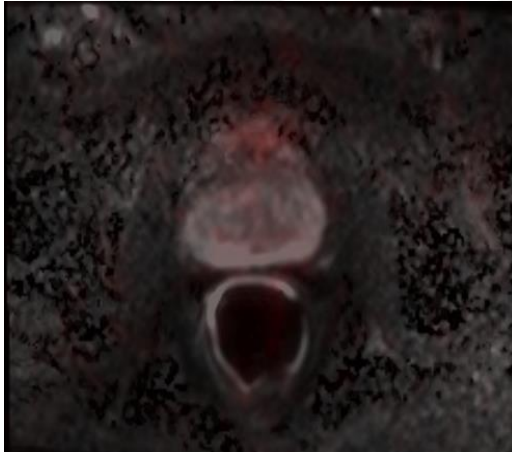
İndeks lezyon demarke edilememiştir.



Resim 4.5. Vaka II'nin total patoloji spesmen görüntüsü.



Resim 4.6. Vaka II'nin ADC sekansıyla yapılmış füzyon PSMA Galyum PET MR incelemesi.



Resim 4.7. Vaka II'nin kalküle difüzyon ve T2 aksiyal sekanslarıyla yapılmış füzyon PSMA Galyum PET MR incelemesi

Füzyon PSMA Galyum PET MR incelemesinde tümör lojunda anormal Galyum artışı izlenmedi.

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri geriatric yaş grubunun gittikçe artması nedeniyle, erkek nüfusunda önemli bir sağlık sorunudur. Genetik ve çevresel faktörler kanser etyolojisinde önemli rol oynamaktadır. 2017 EAU-ESTRO-ESUR-SIOG kılavuzuna göre prostat kanserini önlemede ve progresyonunu yavaşlatmada kesin kanıtlanmış diyet önerisi bulunmamaktadır (40).

Prostat kanserinde tarama programı fazla tanı ve fazla tedavi (over diagnosis-over treatment) açısından hala tartışmalıdır. Taramayı kaç yaşında bitirilmesi gerektiği de ayrı bir tartışma konusudur. PSA ve rektal tuşe prostat kanseri taramasında kullanılmaktadır, ancak optimal PSA aralığı hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir. Hastanın risk faktörlerine göre belirlenmelidir. Tarama, risk altındaki bireylerde 2 yılda bir, risk altında olmayan bireylerde 8/10 yıla uzatılabilir şeklinde önerilmektedir. Taramanın aile hikayesi olanlarda 45 yaş, olmayanlarda 50 yaşında başlatılması kanıt 2b düzeyindedir (40,83,84,85).

2017 EAU-ESTRO-ESUR-SIOG kılavuzuna göre, 2. ve sonraki tekrarlayan biyopsiler öncesi multiparametrik prostat MR çalışmak, sistematik biyopsi ile karşılaştırıldığında daha yüksek tanısal doğruluğa sahiptir ve 1a kanıt düzeyindedir. Ancak ilk biyopsi öncesi MR çalışması 2019 yılında EAU, EANM, ESTRO, ESUR prostat kanser kılavuzlarına girmiştir. İki büyük çok merkezli çalışmada (MRI-FIRST ve PRECISION) ilk biyopsi öncesi, MR çalışmanın tanısal doğruluğu artırdığını göstermiştir (40,86,87,88,89,90).

Kılavuza göre aktif izlem tercih edilen olgularda doğrulayıcı bir biyopsiden önce multiparametrik MR yapmak 2b kanıt düzeyinde belirtilmiştir (40). Ayrıca biyokimyasal rekürens gösteren olgularda PSA> 1 ng/mL ise kolin veya PSMA PET önerisi kanıt 2b kategorisindedir (40).

Çalışmamızda olguların PSA değeri ortalaması 2.38ng/dl ile 59ng/dl arasında (ort 11,39) değişmekteydi. Tüm olguların PSA dansiteleri 0.058 ila 2.185 arasında değişmekteydi. Ortalama PSA dansitesi 0.248 idi.

Eski literatürde yaygın olarak kabul edilen biyopsi için PSA sınır değeri 4ng/dl olsa da bizim çalışmamızda olduğu gibi PSA 4 altında gleason skoru 7 üstü klinik anlamlı tümör 3 olguda (%10) izlendi (51). Bu olguların gleason skoru 4+5, 4+3 ve 3+4 dü. Thompson, I.M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre; düşük PSA düzeylerinde de prostat kanser riski mevcuttur ve Tablo 5.1’de özetlenmiştir (40,91).

Tablo 5.1. Düşük PSA değerlerinde prostat kanser riski.

PSA level (ng/mL)	Risk of PCa (%)	Risk of Gleason $\geq$ 7 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

Nordström T ve arkadaşlarının yaptığı 5291 olgulu çalışmaya göre; PSA dansitesi $\leq 0.07 \text{ ng/ml}^2$ iken, %19.7 biyopsi işlemlerinden kurtarıırken, %6.9 klinik anlamlı prostat kanserini atlar. PSA dansitesi sınırı 0.10 ng/ml^2 ve 0.15 ng/ml^2 kabul edildiğinde sırasıyla (%77-49) klinik anlamlı tümörü (Gleason skor ≥ 7) yakalamaktadır (92). Bizim çalışmamızda; 9 olguda PSA dansitesi 0.10’un altındaydı. 17 olguda 0.15’in altındaydı. Bu sınır değerlere göre duyarlılık sırasıyla (%70- 43.3) dür. Literatürle karşılaştırıldığında çalışmamızda PSAD duyarlılığın minimal düşük olduğu izlenmiş olup, sınır değeri 0.10’a indirmek duyarlılığı anlamlı artırdığı izlenmiştir.

Endorektal koil (ER), manyetik alan gücünden bağımsız SNR’i artırmaktadır. Barış Türkbey ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış olduğu 3T MR cihazında endorektal koil kullanılarak ve endorektal koilsiz yapılan incelemeler T2AG sekanlar ve difüzyon sekanlar karşılaştırılmış; endorektal ile yapılan görüntülemelerde daha çok sayıda tümör odağı saptanmıştır (93). Bizim çalışmamızda 20 olguda ER ile 10 olguda ER koilsiz MRG gerçekleştirdik. Ancak aynı olgular üzerinde hem ER ile hem de ER koilsiz çekim yapamadığımızdan diagnostik kaliteyi karşılaştıramadık.

Ektrakapsüler invazyon TNM evrelemesinde bağımsız bir faktör olarak, en az T3'e yükseltmektedir. Ektrakapsüler invazyon, 7 ve üzeri gleason skor, pozitif cerrahi sınırlar olduğunda 5 yıl içerisinde lokal rekürens oranı %50'den fazladır (94).

Çalışmamızda MR in ektrakapsüler invazyonu gösterme sensitivitesi %50, spesifitesi %77.7, pozitif prediktif değeri (PPD) %60, negatif prediktif değeri (NPD) %70 olarak hesaplandı. PET in sensitivitesi %58.3, spesifitesi %55.5, pozitif prediktif değeri (PPD) %46.6, negatif prediktif değeri (NPD) %66.6 olarak hesaplandı. PET in sensitivitesinin daha yüksek, MR ın ise spesifitesinin daha yüksek olduğu izlendi.

ER koil kullanılan ektrakapsüler invazyonu bulunan olgularda MR görülme oranı %57.14'dür (7 olguda 4 olgu). ER koil kullanılmayan ektrakapsüler invazyonu bulunan olgularda MR görülme oranı % 40 (5 olguda 2 olgu)'dır. ER koilin duyarlılığı hafif artırdığı izlenmektedir ancak istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

2016 yılında de Rooij Maarten ve arkadaşlarının yaptığı 5681 olgulu metaanalize göre; ektrakapsüler invazyonda MR sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %57 ve %91 bulundu. Endorektal koil'in ektrakapsüler invazyon duyarlılığını artırmadığı izlendi. MRG nin yeterli sensitivite yi göstermediği söylendi (95). Bizim çalışmamızda da duyarlılığı düşük izlendi (sensitivitesi %50).

2018 yılında Krishna S ve arkadaşlarının yaptığı 149 olgulu çalışmada, 2 radyolog tarafından okunmuş, ektrakapsüler invazyon değerlendirmesinde MR yüksek spesifitede (%75.4-%91.3) düşük sensitivitede (%43.3-43.6) bulunmuştur (96). Kallur Kumaraswamy G ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmaya göre ektrakapsüler invazyon değerlendirmesinde PET in duyarlılığı %53.2 bulundu (97). Çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde hem PET in hem MR ın yüksek duyarlılık göstermediği izlendi.

Bariş Türkbey ve arkadaşlarının 2014 yılında yayımladıkları makalede; 20 olgunun 5' inde patoloji spesmeninde ektrakapsüler invazyon izlenmiş; ER koil ve ER koilsiz sadece yüzeysel koille eş zamanlı yapılan incelemelerde, ER koille 4

olguda ekstrakapsüler invazyon tespit edilmiş, yüzeysel koille sadece 1 olguda ekstrakapsüler invazyon görülmüştür. Bizim çalışmamızda her olguda eş zamanlı (koil ve koilsiz) inceleme yapılmamıştır (98).

Her iki modalitenin metastatik lenf nodu duyarlılığını incelediğimizde, çalışmamızda lenf nodu içindeki tümör çapı 4mm altı metastatik lenf nodları MR ve PET de görülmedi. 4mm ve üstündeki lenf nodunu görmedeki duyarlılığı ise sırasıyla %60 ve %40 bulundu. Ayrıca tüm metastatik lenf nodlarını görmede MR'ın duyarlılığı %33.3, özgüllüğü % 90.4, pozitif prediktif değeri (PPD) %60 negatif prediktif değeri (NPD) %76 dür; PET'in duyarlılığı %22.2, özgüllüğü % 90.4, pozitif prediktif değeri (PPD) %50 negatif prediktif değeri (NPD) %73'dür.

Huang Shi-ming ve arkadaşlarının prostat kanserinde lenf nodu metastazının tanısında kolin PET/BT ile MR karşılaştırılmasında, kolin PET/BT daha duyarlı izlenmiştir. MR'ın sensitivitesi-spesifitesi sırasıyla %52-87 PET in ise %59-92 bulunmuştur. Ancak bu çalışmada lenf nodu boyutları net şekilde belirtilmemiştir, metaanaliz olduğundan bu konuda soru işareti kalmıştır. Ayrıca kullanılan PET BT radyofarmasötiği kolin olup; çalışmamızdan farklılık içermektedir (99). Çalışmamızda ise MR daha sensitif iken; spesifitesi benzer bulunmuştur. Çalışmamızda her iki modalite bazında spesifite yüksek izlendi.

Zhang Qing ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmaya göre, hem PSMA PET BT hem de mpMR lenf nodu invazyon değerlendirmesinde özellikle orta-yüksek riskli prostat kanserli olgularda önemli yol göstericidir. İki modalitenin de lenf nodu invazyon değerlendirmesinde birbirine istatistiksel anlamlı fark göstermemekle birlikte, MR ın lenf nodu değerlendirmesinde üstünlüğünün olduğu belirtilmiştir (100).

Jessica G Zarzour ve arkadaşlarının yapmış olduğu güncellemede, MR ile görülebilen ortalama pozitif lenf nodu çapını 12mm olarak bildirmiştir. PSMA PET in ise ortalama pozitif lenf nodu çapını 13.6mm olarak söylemiştir. Bu yazıdan da anlaşılacağı üzere küçük lenf nodlarını saptamada her iki modalitenin de duyarlılığı düşüktür (101). Çalışmamızda da benzer sonuçlar izlenmiştir. Ancak PET ve MR

incelemede verilen lenf nodu çapı; en büyük boyutu olup; total patoloji spesmeninde ise lenf nodu içerisindeki metastatik tümörün çapı verilmiştir.

Literatüre baktığımızda klinik anlamlı tümör konusunda net bir konsensus oluşmamıştır. 2017 Lancet’de yayımlanan PROMIS çalışmasında, klinik anlamlı tümör olarak Gleason $\geq 4+3$ ve /veya herhangi bir lokalizasyonda maksimum kanser çapı 6mm ve üstü olan tümörler kabul edildi (102).

2013 yılında Radiology dergisinde yayımlanan Nimalan Arumainayagam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, klinik anlamlı tümör 2 ayrı grupta tanımlanmış. 1. Grupta tümörün maksimum çapı ≥ 6 mm ve/ veya gleason skoru $\geq 4+3$ olarak; 2. Grupta tümörün maksimum çapı ≥ 4 mm ve/ veya gleason skoru $\geq 3+4$ olarak tanımlanmıştır (103).

PIRADS V2’e göre klinik anlamlı tümör; Gleason skoru 7 ve üstü olan (3+4 ve üzeri), ve/veya 0,5 cc ve üstü hacim, ve/veya ekstraprostatik uzanımı olan kanserler şeklinde tanımlandı (66).

Çalışmamızda ise klinik anlamlı tümör 2 ayrı kategoride ele alındı. Kategori I, Gleason skoru 7 ve üstü olan (3+4 ve üzeri) ve/veya en uzun çapı 6mm ve üstü ve/veya ekstraprostatik uzanımı olan kanserler olarak, Kategori II ise Gleason skoru 7 ve üstü olan (3+4 ve üzeri), en uzun çapı 4mm ve üstü, ve/veya ekstraprostatik uzanımı olan kanserler olarak değerlendirildi. Ayrıca multifokalite- bilateralite değerlendirmede kategori I baz alındı.

2013 yılında Sfoungaristos S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük risk prostat kanseri nedeniyle opere edilen bilateral prostat kanserli olgularda; pozitif cerrahi sınır ve ilerlemiş hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Özellikle sinir koruyucu radikal prostatektomi yapılması planlanan olgularda bu gözlem yardımcı olabilir diye belirtilmiştir (104).

Bizim çalışmamızda da bilateralite tespitinde MR ın duyarlılığı %42.85 idi. PET in duyarlılığı %28.57’idi. Duyarlılığın düşük olması görülmeyen lezyonların

muhtemel küçük boyutlu yahut düşük gleason skorlu olmasına bağlanmıştır. Bilateraliteyi saptamada iki modalite arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir. Literatür araştırması yapıldığında bilateral prostat kanserinin MR ve PET duyarlılığı hakkında henüz yapılmış çalışma izlenmedi.

Prostat kanseri genellikle multifokaldır. Bu odaklar indeks ve indeks dışında kalan tümör odakları şeklinde tanımlanmıştır. Çalışmamızda her iki modalitenin duyarlılığı % 20 bulunmuş olup, multifokaliteyi saptamada 2 modalitenin birbirine üstünlüğü saptanmadı ve düşük duyarlılıkta olduğu izlendi.

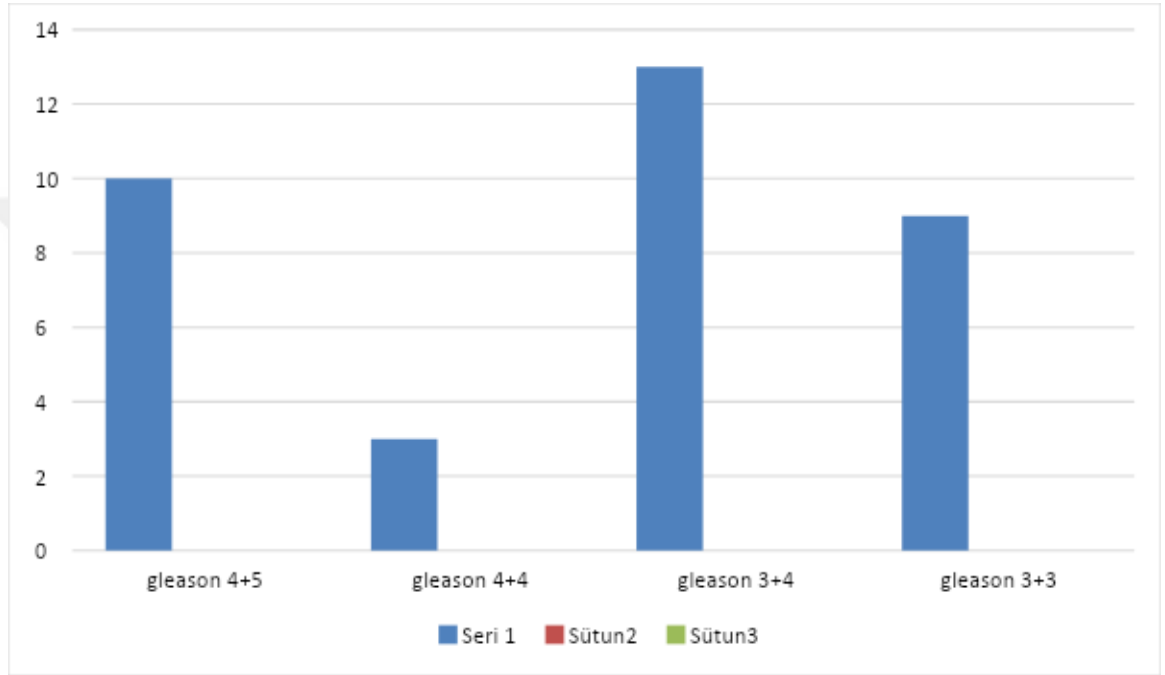
Jesse D. Le ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2015 çalışmasında indeks lezyonların saptanma oranı %80 e ulaşırken, nonindeks lezyonlarda, yüksek grade olsa da, tanınma duyarlılığının zayıf olduğu bildirilmiştir (105).

Çalışmamızda indeks lezyon tespit etmede duyarlılığı MR'ın %96.6 iken PET'in %73.3 idi. MR, PET e oranla istatistiksel olarak daha duyarlı ($p<0.05$) ve sensitivitesinin oldukça yüksek olduğu izlendi. Ortalama indeks lezyon boyutu 18.42 mm ölçüldü.

Andrew B. Rosenkrantz ve arkadaşlarının 2012 yılında yapmış olduğu 51 olgulu çalışmada; prostat 18 bölgeye ayrılmış, 6 radyologa indeks lezyonu işaretlemeleri söylenmiştir ve sonuçlar total patoloji spesmeniyle karşılaştırılmıştır. Ortalama duyarlılık %60.2 (%51.0–63.3) bulunmuştur (106). Modalitelerin duyarlılığı radyolog ve nükleer tıp hekiminin tecrübesiyle yakından ilgilidir. Russo F. ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış olduğu çalışmaya göre klinik anlamlı indeks lezyon saptama oranı %93.3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada da olduğu gibi MR'ın indeks lezyon saptama sensitivitesi oldukça yüksek görülmektedir (107).

Constantinos Zamboglou ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmaya göre; kısıtlı olgu sayılarına rağmen (7 olgu) primer tümörü göstermede PET'in sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla (%75 ve %87) MR'ın (%70 ve %82) olarak belirlenmiştir (108).

Tablo 4.2'deki multiparametrik prostat MR incelemesiyle görülmeyen lezyonlar ayrıntılı değerlendirildiğinde klinik anlamlı tümör olup görülmeyen lezyonların 26 tanesi; 6mm ve altındaydı. 9 tanesi 6mm üzerindeydi. Çalışmamızda MR'ın gleason skoruna bakılmaksızın- 6mm ve altındaki klinik anlamlı tümörleri görmediğini (%100) izledik. Tablo 4.2'ye göre görülmeyen tümör odaklarının 10 olguda gleason 4+5, 3 olguda 4+4, 13 olguda 3+4, 9 olguda 3+3 olduğu izlendi.



Şekil 5.1. MR da görülmeyen tümör odaklarının gleason skorlaması.

Tablo 5.1'den de anlaşılacağı üzere görülmeyen nonindeks tümör odaklarında etken gleason skorundan çok, tümör boyutu olduğu düşünüldü.

Prostat duktal adenokarsinomu, prostatın adenokarsinomunun agresif bir şeklidir. Prostat adenokarsinomu vakalarının %1'inden azını temsil eder ve genellikle yüksek dereceli prostatik asiner adenokarsinomu ile birlikte görülür (109, 111,111).

2016 yılında Nature dergisinde Masashi Kato ve arkadaşlarının yayımlandığı araştırma yazısında, metastatik prostat kanseri olgularında biyopsi örneklerinde intraduktal karsinom varlığı, hem kansere özgü sağkalım hem de genel sağkalım için tek bağımsız kötü prognostik parametre olduğu belirtildi (112).

Curran S. ve arkadaşlarının 2018 Aralık ayında yapmış olduğu çalışmada; 15 duktal karsinomlu gleason skoru 7 olan olgu (4 olgu gleason skor 3+4 ve 11 olgu gleason 4+3), benzer gleason skorlu olgularda ADC değerleri karşılaştırılmış; ADC değerlerinin duktal karsinomlu olgularda daha düşük olduğu tespit edilmiş ($0.741 \pm 0.152 \text{ mm}^2 / 0.888 \pm 0.167 \text{ mm}^2$). Ayrıca Gleason skoru 8/9 olan duktal karsinom içermeyen olguların ADC değerleriyle karşılaştırıldığında, benzer sonuçlar olduğu izlenmiştir (0.705 ± 0.14) (113).

Çalışmamızda klinik anlamlı 67 tümör odağından; intraduktal komponentli 15 tümörün 11 tanesi ile mp-MR ile saptanmıştır. MR'ın intraduktal varyantı görme sensitivitesi %73.3, spesifitesi %59.6, PPV %34.3, NPV ise 88.5 izlenmiştir. İntraduktal komponenti olmayanlarının görülme duyarlılığı %40.38 izlenmiştir. İntraduktal komponent varlığı indeks tümörün MR ve PET de görülmesinde yahut görülmemesinde istatistiksel anlamlı farklılık yaratmamıştır. Ancak total tümöral lezyonlar açısından bakıldığında MR da görülebilirlik istatistiksel olarak anlamlıdır.

ISUP 2014 konsensusunun ardından gleason evreleme sistemindeki son modifikasyonlarla birlikte grade 4; belirsiz sınırlı asiner hücreler, birleşik asiner hücreler, glomerülasyonlar ve kribriform patern olmak üzere heterojen morfolojide tanımlanmıştır. Kribriform patern 'bez içinde bez görünümü' ne sahiptir. Grade 4 tümörlerin morfolojisindeki heterojeniteye ek olarak klinik gidişatta da belirgin heterojenite mevcuttur. Kribriform paterne sahip gleason Grade 4 tümörün mortalite ve prognoz açısından kötü prognostik olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Ancak kribriform patern malignite ile eş anlamlı değildir. Premalign ve benign süreçlerde de izlenir. Ayrıca kribriform patern, intraduktal karsinom ve benign hiperplazi ile birlikteliği sıkça gözlenmektedir (114, 115,116,117).

Kribriform paterninin MR bulgularıyla ilgili literatür araştırması yapıldığında sadece tek yayın izlendi. 2017 yılında Truong M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kribriform paternine sahip tümörlerin tespiti için boyut eşiği, diğer paternlerden daha yüksek olduğu sonucu çıkmıştır (118). Ayrıca 5mm üstü tümörde MR ile saptanabilirlik oranı %36 çıkmıştır.

Çalışmamızda MR'ın kribriform paterni görme sensitivitesi %53.1, spesifitesi %57.1, PPV %53.1, NPD ise 57.1 izlenmiştir. Kribriform paternin, intraduktal karsinoma göre MR tarafından görülebilmesi daha düşük çıkmıştır. Kribriform paternin varlığı tümörün MR ve PET de görülmesinde yahut görülmemesinde istatistiksel anlamlı farklılık yaratmamıştır.

Müsinöz tümörlerde tümörün en az %25'i hücre dışı müsin gölcüklerinden oluşur. Ancak bazı tümörler de %25 den az müsin komponenti bulmakta olup; müsinöz komponent içeren prostat adenokarsinomu veya fokal müsin içeren adenokarsinom şeklinde tanımlanmaktadır (119).

Hemamali Samaratunga ve arkadaşlarının 2017 çalışmasına göre, müsinöz komponent içeren prostat kanserinin yüksek gradeli olduğu ancak nonmüsinöz prostat kanserlerine göre prognozun benzer olduğu bulundu (120).

2019 Şubatta Abdominal Radiology dergisinde yayımlanan Kaori Yamada ve arkadaşlarının yayımladığı 4 olgulu vaka sunumunda, müsinöz adenokarsinomların MR özelliklerini tanımlamışlardır. 4 olguda da T2AG sekanslarda periferel zonda izo-hiperintens sinyalli DAG de hiperintens izlenmiş olup; ADC değerlerinde ise belirgin hipointensite izlenmedi (1.02 , 1.39 , ve $1.66 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). 2 olguda erken arteriyel kontrastlanma 1 olguda ise giderek artan kontrastlanma izlenmiş; diğer olguya dinamik seri yapılamamıştır (121).

Literatürde müsin komponentinin MR özellikleriyle ilgili son derece sınırlı çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda MR ın müsin komponentini görme sensitivitesi %33.3, spesifitesi %51.5, PPV %3.12, NPD ise %94.2 izlenmiştir. MR'ın müsinöz komponent içeren prostat adenokarsinomu tespit etmede duyarlılığı düşük bulunmuştur. Müsin komponenti olan tümör odağı sayısı az olması nedeniyle anlamlı istatistiksel çalışma yapılamamıştır. Çalışmamızda MR ile dermarke edilen %10 müsin komponenti içeren tümör odağında, T2AG sekanslarda hipointens, difüzyonda hiperintens, ADC de hipointens ($\min 0.861 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, ortalama ADC $1.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) ve artmış perfüzyon bulgusu (0.36 ml) saptandı. Lezyonun MR özellikleri müsinöz tümörden ziyade adenokanserle benzerlik gösteriyordu. Ayrıca

lezyon galyum PSMA PET’de görülebiliyordu. Bizim olgumuzda müsinoz tümörün radyolojik özelliklerinin görülmemesi, müsinoz yoğunluğunun müsinoz tümörde saptanan asgari % 25 değerinin altında olması ile açıklanabilir.

Hyunjin Park ve arkadaşlarının 2012 yılında yayımlamış olduğu 17 olgulu çalışmada, kolin PET BT ile ADC imajları füzyon yapılmış Gleason $\geq 3 + 4$ tümörlerde, arka plan kontrastını artırdığı için primer prostat kanserinin tanımlanmasında ve lokalizasyonunun tespitinde PET BT ve difüzyon incelemeye göre daha iyi olduğu söylenmiştir (122).

Park SY ve arkadaşlarının 2018 de Radiology dergisinde yayımlanan 33 olgulu çalışmada; ^{68}Ga -PSMA-11 PET/MR in pelvik lenf nodu diseksiyonu öncesinde tanısal bilgi verdiği gösterilmiştir (123). Ayrıca Lütje S ve arkadaşlarının 2017’deki çalışmasına göre; prostat yatağındaki rekürensleri saptamada ^{68}Ga -PSMA-11 PET/MR’ın ^{68}Ga -PSMA-11 PET/BT’e göre üstün olduğu saptanmıştır (124).

Çalışmamızın birtakım limitasyonları mevcuttur. Birincisi çalışmamız retrospektif natürlü olup; kısıtlı hasta sayısı içermekteydi. 30 hastada klinik anlamlı 67 tümör odağına göre değerlendirme yapıldı. PET MR cihazımız olmadığından füzyon PSMA PET MR görüntüler oluşturuldu; bazı olgularda mesane dolumu ya da rektum doluluğu aynı olmamasından kaynaklı yahut endorektal koil nedeniyle; füzyon imajlar optimal kalitede olmadı. PET BT görüntüleri standartlara uygun 3 merkezden elde edilmiştir. PET BT kesit kalınlığı ve voksel boyutu MR’a göre daha yüksek olduğundan volüm çalışmamız patolojiye göre yüksek doğrulukta izlenmedi ve füzyon imajları maksimum kalitede elde edilemedi. Ayrıca patolojide verilen tümör volümü total tümör volümü olup; klinik anlamlı olmayan tümör volümünü de içermekteydi. Daha fazla vakayla çok merkezli prospektif yayınlarla desteklenmeye ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

Prostat kanseri toplumumuzda dünyada olduğu gibi önemli bir sağlık sorunudur. Prostat kanseri tanısında, indeks lezyon tespitinde multiparametrik prostat MR incelemesi ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT e göre istatistiksel daha iyi olduğu görüldü. Ancak bilateralite ve multifokalite tespitinde her iki modalitede düşük sensitivite göstermiş olup, bu iki modalite arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. MR inceleme ile göremediğimiz klinik anlamlı tümör odaklarının boyutunun küçük (6mm ve altı) yahut gleason skorunun daha düşük olduğunu gözlemledik. Pet BT ile MR incelemenin rezolüsyon ve voksel boyut farklılığı mevcuttu.

Intraduktal komponentin ve kribriform paternin indeks lezyon düzeyinde PET ve MR'da görülüp- görülmemesinde istatistiksel anlamlı farklılık yaratmadığını gözlemledik. Ancak total tümöral lezyonlar açısından bakıldığında intraduktal komponentin MR da görülebilirliği istatistiksel olarak anlamlıdır. Ekstrakapsüler invazyonun tespitinde PET'in MR'a göre sensitivitesi yüksek iken spesifitesi düşük bulundu. Çalışmamıza göre MR ve PET'in 4mm 'nin altındaki metastataza sahip lenf nodlarını görmediği izlendi. MR ile PET'in metastatik lenf nodlarını göstermede spesifitesi aynı iken, MR'ın duyarlılığı daha yüksek izlendi. multiparametrik prostat MR incelemesiyle görülmeyen gleason skoru 3+4 ve üzeri ve 6mm' den büyük tümör odaklarını incelediğimizde; toplam 6 olguda 2' sinde intraduktal varyantı pozitif, 2 olguda kribriform paterni pozitif. Bu olguların hiçbirinde müsin komponenti yoktu. Ga PSMA PET BT ve FÜZYON MR incelemelerinde de 6 lezyonun hiçbirini görülememiştir.

Füzyon PSMA PET MR, PSMA PET BT'e göre indeks lezyon tanımlamada sensitivitesini ve multiparametrik prostat MR'ın ise lezyon boyutu tanımlamada duyarlılığını artırmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, Znaor A, Bray F. (2018). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*..
2. Gültekin M, Boztaş G. (2014). *Türkiye kanser istatistikleri*. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 43.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 68(6):394-424.
4. Andriole GL, Levin DL, Crawford ED, Gelmann EP, Pinsky PF, Chia D, Kramer BS, Reding D, Church TR, Grubb RL, Izmirlian G, Ragard LR, Clapp JD, Prorok PC, Gohagan JK; (2005). Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(6), 433-438.
5. Haider MA, Van Der Kwast TH, Tanguay J, Evans AJ, Hashmi AT, Lockwood G, Trachtenberg J. (2007). Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *American journal of roentgenology*, 189(2), 323-328.
6. Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. (2007). Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 25(1), 146-152.

7. D'amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. (1998). Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*, 280(11), 969-974.
8. Faria EF, Chapin BF, Muller RL, Machado RD, Reis RB, Matin SF. (2015). Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: current status. *Urology*, 86(1), 10-15.
9. American College of Radiology. (2016). Prostate Imaging and Reporting and Data System.
10. Aaron L, Franco OE, & Hayward SW. (2016). Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urologic Clinics*, 43(3), 279-288.
11. Hamm Bernd and R.P. R., *Abdominal Imaging*, in *Abdominal Imaging*, P.R.R. Bernd Hamm, Editor. 2013, Springer.
12. Cunha GR, Donjacour AA, Cooke PS, Mee H, Bigsby RM, Higgins SJ, Sugimura Y. (1987). The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocrine reviews*, 8(3), 338-362.
13. Balbay, M.D. (2008). Prostat. *Güneş Kitapevi*, Ankara, 1-4.
14. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. (2013). *Clinically oriented anatomy*. Lippincott Williams & Wilkins.
15. Ross MH and Pawlina W. (2010). *Histology: A Text and Atlas, with Correlated Cell and Molecular Biology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins.
16. Mills SE, *Histology for Pathologists*. 2012: Lippincott Williams & Wilkins.
17. Şeftalioğlu A. (1998). Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. 3ed. Ankara: Tıp&Teknik Yayıncılık.
18. Hayward SW, Cunha GR. (2000). The prostate: development and physiology. *Radiologic Clinics of North America*, 38(1), 1-14.

19. Aumüller G, Riva A. (1992). Morphology and functions of the human seminal vesicle. *Andrologia*, 24(4), 183-196.
20. Montie JE, Meyers SE. (1997). Defining the ideal tumor marker for prostate cancer. *Urologic Clinics* 24, 247-252.
21. Tanagho EA. (2008). Anatomy of the genitourinary tract. *Smith's General Urology*. 17th ed. New York, NY: Mc-Graw Hill, 1-16.
22. Hagen-Ansert SL. (2006). *Textbook of diagnostic ultrasonography* (Vol. 2). Mosby Elsevier.
23. Partin, W. (2005). Carter B. *Prostat kanserinin tanı ve evrelemesi*. Walsh PC, eds. *Campbell Üroloji*. Sekizinci basım, İstanbul, Güneş Kitabevi, Saunders, 3055-3080.
24. Pekindil G. (2017). *Prostatın Radyolojik Anatomisi..*
25. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. (2011). Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 40(3), 565-575.
26. Verma S, Rajesh A. (2011). A Clinically Relevant Approach to Imaging Prostate Cancer: Review. *AJR Am J Roentgenol*, 196: 1-10.
27. Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho KS. (2007). Functional MR imaging of prostate cancer. *Radiographics*, 27(1), 63-75.
28. Villeirs GM, Verstraete K, De Neve WJ, De Meerleer GO. (2005). Magnetic resonance imaging anatomy of the prostate and periprostatic area: a guide for radiotherapists. *Radiotherapy and Oncology*, 76(1), 99-106.
29. McNeal JE. (1968). Regional morphology and pathology of the prostate. *American journal of clinical pathology*, 49(3), 347-357.
30. McLaughlin PW, Troyer S, Berri S, Narayana V, Meirowitz A, Roberson PL, Montie J. (2005). Functional anatomy of the prostate: implications for treatment planning. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 63(2), 479-491.

31. Zorlu F, Zorlu R, Divrik RT, Eser S, Yorukoglu K. (2014). Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(21), 9125-30.
32. Rebbeck TR, Devesa SS, Chang BL, Bunker CH, Cheng I, Cooney K, Eeles R, Fernandez P, Giri VN, Gueye SM, Haiman CA, Henderson BE, Heyns CF, Hu JJ, Ingles SA, Isaacs W, Jalloh M, John EM, Kibel AS, Kidd LR, Layne P, Leach RJ, Neslund-Dudas C, Okobia MN, Ostrander EA, Park JY, Patrick AL, Phelan CM, Ragin C, Roberts RA, Rybicki BA, Stanford JL, Strom S, Thompson IM, Witte J, Xu J, Yeboah E, Hsing AW, Zeigler-Johnson CM (2013). Global patterns of prostate cancer incidence, aggressiveness, and mortality in men of african descent. *Prostate cancer*, 2013.
- 33- Bray Freddie and Lambertus A. Kiemeney. (2017). "Epidemiology of Prostate Cancer in Europe: Patterns, Trends and Determinants." *Management of Prostate Cancer*. Springer, Cham, 1-27.
- 34- Vinjamoori AH, Jagannathan JP, Shinagare AB, Taplin ME, Oh WK, Van den Abbeele AD, Ramaiya NH. (2012). Atypical metastases from prostate cancer: 10-year experience at a single institution. *American journal of roentgenology*, 199(2), 367-372.
35. Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S, Khan A. (2014). Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(22), 9575-8.
36. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Gann PH, Gaziano JM, Giovannucci EL. (2001). Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. *The American journal of clinical nutrition*, 74(4), 549-554.
37. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Chikritzhs T. (2016). Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*, 16(1), 845.

- 38- Sawada N. (2017). Risk and preventive factors for prostate cancer in Japan: The Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Journal of epidemiology*, 27(1), 2-7.
- 39- Hamilton W, Sharp D. (2004). Symptomatic diagnosis of prostate cancer in primary care: a structured review. *Br J Gen Pract*, 54(505), 617-621.
- 40- Mottet, N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P. (2017). EAU-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology*, 146.
- 41- Richie JP¹, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. (1993). Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 42(4), 365-374
- 42- Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. (2007). Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*, 70(6), 1117-1120.
- 43- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, DeKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. (1994). Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of urology*, 151(5), 1283-1290.
- 44- Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, Jones JS, Stephenson AJ, Schröder FH, Klein EA. (2008). Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *The Journal of urology*, 180(1), 150-154.
- 45- Yousef GM, Diamandis EP. (2001). The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. *Endocrine reviews*, 22(2), 184-204.
- 46- Lilja H. (2003). Biology of prostate specific antigen. *Urology*, 62:27-32.

- 47- Mungan AG, Erol B, Akduman B, Bozdogan G, Kiran S, Yesilli C, Mungan NA. (2007). Values for free/total prostate-specific antigen ratio as a function of age: necessity of reference validation in a Turkish population. *Clinical Chemical Laboratory Medicine*, 45(7), 912-916.
- 48- Chen CS, Wang SS, Li JR, Cheng CL, Yang CR, Chen WM, Ou YC, Ho HC, Chiu KY, Yang CK. (2011). PSA density as a better predictor of prostate cancer than percent-free PSA in a repeat biopsy. *Journal of the Chinese Medical Association*, 74(12), 552-555.
- 49- Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. (1998). Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*, 279: 1542.
- 50- Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. (1987). Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*, 317:909-916.
- 51- Men S, Cakar B, Conkbayir I, Hekimoglu B. (2001). Detection of prostatic carcinoma: the role of TRUS, TRUS guided biopsy, digital rectal examination, PSA and PSA density. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, 20(4), 473-480.
- 52- Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, Jewell D, Powell P, Gillatt D, Dedman D, Mills N, Smith M, Noble S, Lane A. (2003). *Prostate testing for cancer and treatment (ProtecT) feasibility study*. Core Research on behalf of the NCCHTA.
- 53- Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. (2006). Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *The Journal of urology*, 175(5), 1605-1612.

- 54- Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, Lin DW (2017). Prostate cancer–major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(3), 245-253.
- 55- Karaarslan, Ercan. (2017). *Prostat Kanseri Evrelemesi*.
- 56- Tanagho EA, Nguyen HT. (1992). Embryology of the Genitourinary System. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. *Smith's General Urology*. 17 ed. USA: Appleton-Lange; p. 17-29.
- 57- Baydar ED. (2007). *Prostat kanserinin Patolojisi Üroonkoloji Kitabı* Editör: Özen H. Türkeri L. Üroonkoloji Derneği. Birinci Basım. 549-570.
- 58- Harvei S, Skjorten FJ, Robsahm TE, Berner A, Tretli S. (1998). Is prostatic intraepithelial neoplasia in the transition/central zone a true precursor of cancer? A long-term retrospective study in Norway. *British journal of cancer*, 78(1), 46.
- 59- Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. (2012). Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *The British journal of radiology*, 85(special_issue_1), S3-S17.
- 60- Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. (2007). Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology*, 243(1), 28-53.
- 61- Thornbury JR, Ornstein DK, Choyke PL, Langlotz CP, Weinreb JC. (2001). Prostate cancer: what is the future role for imaging? *American Journal of Roentgenology*, 176(1), 17-22.
- 62- Drost FJH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, Schoots IG. (2019). Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
- 63- Ghai S Haider MA. (2015). Multiparametric-MRI in diagnosis of prostate cancer. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India*, 31(3), 194.

- 64- Shah ZK, Elias SN, Abaza R, Zynger DL, DeRenne LA, Knopp MV, Jia G. (2015). Performance comparison of 1.5-T endorectal coil MRI with 3.0-T nonendorectal coil MRI in patients with prostate cancer. *Academic radiology*, 22(4), 467-474.
- 65- Barrett T, Turkbey B, Choyke PL. (2015). PI-RADS version 2: what you need to know. *Clinical radiology*, 70(11), 1165-1176.
- 66- Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margolis D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM, Thoeny HC, Verma S. (2016). PI-RADS prostate imaging-reporting and data system: 2015, version 2. *European urology*, 69(1), 16-40.
- 67- Aigner F, Pallwein L, Pelzer A, Schaefer G, Bartsch G, Zur Nedden D, Frauscher F. (2007). Value of magnetic resonance imaging in prostate cancer diagnosis. *World journal of urology*, 25(4), 351-359.
- 68- Rosenkrantz AB, Taneja SS. (2014). Radiologist, be aware: ten pitfalls that confound the interpretation of multiparametric prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol*, 202:109e20.
- 69- Sakala MD, Dyer RB, Tappouni R. (2017). The "erased charcoal" sign. *Abdominal Radiology*, 42(3), 981.
- 70- Mukherji SK, Chenevert TL, Castillo M. (2002). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Journal of neuro-ophthalmology*, 22(2), 118-122.
- 71- Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. (2006). Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics*, 26(suppl_1), S205-S223.
- 72- Tuncel E. (2011). *Klinik Radyoloji 2*. Baskı Bursa: Nobel Tıp Kitabevi; 141-142.
- 73- Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ. (2012). ESUR prostate MR guidelines 2012. *European radiology*, 22(4), 746-757.

- 74- Gençhellaç H, Yılmaz E. (2015). Prostat görüntüleme. *Türk Radyoloji Seminerleri*, 138-148.
- 75- Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, Tempany CM, Choyke PL, Cornud F, Margolis DJ, Thoeny HC, Verma S, Barentsz J, Weinreb JC (2019). Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *European urology*.
- 76- Park SY, Zacharias C, Harrison C, Fan RE, Kunder C, Hatami N, Giesel F, Ghanouni P, Daniel B, Loening AM, Sonn GA, Iagaru A. (2018). Gallium 68 PSMA-11 PET/MR imaging in patients with intermediate- or high-risk prostate cancer. *Radiology*, 288(2), 495-505.
- 77- Lavalaye J, Kaldeway P, van Melick H. (2016). Diffuse bone metastases on 68Ga-PSMA PET-CT in a patient with prostate cancer and normal bone scan. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 43, 1563-1564.
- 78- Eder M, Eisenhut M, Babich J, Haberkorn U. (2013). PSMA as a target for radiolabelled small molecules. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 40:819-823.
- 79- Tripathy S, Parida GK, Kumar R, Jena A. (2017). PET/MR Imaging in Prostate Cancer. *Turkiye Klinikleri Nuclear Medicine-Special Topics*, 3(3), 235-246.
- 80- Eiber M, Nekolla SG, Maurer T, Weirich G, Wester HJ, Schwaiger M. (2015). 68 Ga-PSMA PET/MR with multimodality image analysis for primary prostate cancer. *Abdominal imaging*, 40(6), 1769-1771.
- 81- Barbosa FDG, Queiroz MA, Nunes RF, Marin JFG, Buchpiguel CA, Cerri GG. (2018). Clinical perspectives of PSMA PET/MRI for prostate cancer. *Clinics*, 73.
- 82- Lindenberg L, Ahlman M, Turkbey B, Mena E, Choyke P. (2016). Evaluation of prostate cancer with PET/MRI. *J Nucl Med*, 57(Suppl 3), 111S-116S.

- 83- Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, Han M, Antenor JAV, Yap RL, Catalona WJ. (2006). Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *The Journal of urology*, 175(3), 902-906.
- 84- Gelfond J, Choate K, Ankerst DP, Hernandez J, Leach RJ, Thompson Jr IM. (2015). Intermediate-term risk of prostate cancer is directly related to baseline prostate specific antigen: implications for reducing the burden of prostate specific antigen screening. *The Journal of urology*, 194(1), 46-51.
- 85- Droz JP, Aapro M, Balducci L, Boyle H, Van den Broeck T, Cathcart P, Dickinson L, Efstathiou E, Emberton M, Fitzpatrick JM, Heidenreich A, Hughes S, Joniau S, Kattan M, Mottet N, Oudard S, Payne H, Saad F, Sugihara T. (2014). Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol*, 15: e404.
- 86- Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Ciardi A, Indino EL, Papalia R, Gallucci M, Tombolini V, Gentile V, Catalano C. (2015). Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urol Oncol*, 33: 17 e1.
- 87- Baco E, Rud E, Eri LM, Moen G, Vlatkovic L, Svindland A, Eggesbø HB, Ukimura O. (2016). A randomized controlled trial to assess and compare the outcomes of two-core prostate biopsy guided by fused magnetic resonance and transrectal ultrasound images and traditional 12-core systematic biopsy. *European urology*, 69(1), 149-156.
- 88- Tonttila PP, Lantto J, Pääkkö E, Piippo U, Kauppila S, Lammentausta E, Ohtonen P, Vaarala MH. (2016). Prebiopsy multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis in biopsy-naïve men with suspected prostate cancer based on elevated prostate-specific antigen values: results from a randomized prospective blinded controlled trial. *European urology*, 69(3), 419-425.

- 89- Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, Decaussin-Petrucci M, Dubreuil-Chambardel M, Magaud L, Remontet L, Ruffion A, Colombel M, Crouzet S, Schott AM, Lemaitre L, Rabilloud M, Grenier N; MRI-FIRST Investigators. (2019). Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *The Lancet Oncology*, 20(1), 100-109.
- 90- Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budäus L, Hellawell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggener S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Virdi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA, Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore CM; PRECISION Study Group Collaborators (2018). MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *New England Journal of Medicine*, 378(19), 1767-1777.
- 91- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. (2004). Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine*, 350(22), 2239-2246.
- 92- Nordström T, Akre O, Aly M, Grönberg H, Eklund M. (2018). Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 21(1), 57.

- 93- Turkbey B¹, Merino MJ, Gallardo EC, Shah V, Aras O, Bernardo M, Mena E, Daar D, Rastinehad AR, Linehan WM, Wood BJ, Pinto PA, Choyke PL (2014). Comparison of endorectal coil and nonendorectal coil T2W and diffusion-weighted MRI at 3 Tesla for localizing prostate cancer: correlation with whole-mount histopathology. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 39(6), 1443-1448.
- 94- Hanks GE. (1988). External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: patterns of care studies in the United States. NCI Monogr, 75.
- 95- de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. (2016). Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *European urology*, 70(2), 233-245.
- 96- Krishna S, Lim CS, McInnes MD, Flood TA, Shabana WM, Lim RS, Schieda N. (2018). Evaluation of MRI for diagnosis of extraprostatic extension in prostate cancer. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 47(1), 176-185.
- 97- Kallur KG, Ramachandra PG, Rajkumar K, Swamy SS, Desai I, Rao RM, Patil SG, Sridhar PS, Madhusudhan N, Krishnappa RS, Bhadrasetty V, Kumara HM, Santhosh SD, Ajaikumar BS (2017). Clinical utility of gallium-68 PSMA PET/CT scan for prostate cancer. *Indian journal of nuclear medicine: IJNM: the official journal of the Society of Nuclear Medicine, India*, 32(2), 110.
- 98- Turkbey B, Merino MJ, Gallardo EC, Shah V, Aras O, Bernardo M, Mena E, Daar D, Rastinehad AR, Linehan WM, Wood BJ, Pinto PA, Choyke PL. (2014). Comparison of endorectal coil and non-endorectal coil T2W and DW MRI at 3T for localizing prostate cancer: correlation with whole-mount histopathology. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, 39(6), 1443.

- 99- Huang SM, Yin L, Yue JL, Li YF, Yang Y, Lin ZC. (2018). Direct comparison of choline PET/CT and MRI in the diagnosis of lymph node metastases in patients with prostate cancer. *Medicine*, 97(50).
- 100- Zhang Q, Zang S, Zhang C, Fu Y, Lv X, Zhang Q, Deng Y, Zhang C, Luo R, Zhao X, Wang W, Wang F, Guo H. (2017). Comparison of 68 Ga-PSMA-11 PET-CT with mpMRI for preoperative lymph node staging in patients with intermediate to high-risk prostate cancer. *Journal of translational medicine*, 15(1), 230.
- 101- Zarzour JG, Galgano S, McConathy J, Thomas JV, Rais-Bahrami S. (2017). Lymph node imaging in initial staging of prostate cancer: An overview and update. *World journal of radiology*, 9(10), 389.
- 102- Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C, Emberton M. (2017). Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet*, 389(10071), 815-822.
- 103- Arumainayagam N, Ahmed HU, Moore CM, Freeman A, Allen C, Sohaib SA, Kirkham A, van der Meulen J, Emberton M. (2013). Multiparametric MR imaging for detection of clinically significant prostate cancer: a validation cohort study with transperineal template prostate mapping as the reference standard. *Radiology*, 268(3), 761-769.
- 104- Sfoungaristos S, Perimenis P. (2013). Bilateral cancer in prostate biopsy associates with the presence of extracapsular disease and positive surgical margins in low risk patients: a consideration for bilateral nerve sparing radical prostatectomy decision. *Urology journal*, 10(3), 966-972.

- 105- Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, Huang J, Margolis DJ, Raman SS, Reiter RE. (2015). Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *European urology*, 67(3), 569-576.
- 106- Rosenkrantz AB, Deng FM, Kim S, Lim RP, Hindman N, Mussi TC, Spieler B, Oaks J, Babb JS, Melamed J, Taneja SS (2012). Prostate cancer: multiparametric MRI for index lesion localization—a multiple-reader study. *American Journal of Roentgenology*, 199(4), 830-837.
- 107- Russo F, Regge D, Armando E, Giannini V, Vignati A, Mazzetti S, Manfredi M, Bollito E, Correale L, Porpiglia F. (2016). Detection of prostate cancer index lesions with multiparametric magnetic resonance imaging (mp-MRI) using whole-mount histological sections as the reference standard. *BJU international*, 118(1), 84-94.
- 108- Zamboglou C, Drendel V, Jilg CA, Rischke HC, Beck TI, Schultze-Seemann W, Krauss T, Mix M, Schiller F, Wetterauer U, Werner M, Langer M, Bock M, Meyer PT, Grosu AL. (2017). Comparison of 68Ga-HBED-CC PSMA-PET/CT and multiparametric MRI for gross tumour volume detection in patients with primary prostate cancer based on slice by slice comparison with histopathology. *Theranostics*, 7(1), 228.
- 109- Zhou M. (2013). Intraductal carcinoma of the prostate: the whole story. *Pathology*. 45:533–539.
- 110- Samaratunga H, Duffy D, Yaxley J, Delahunt B. (2010). Any proportion of ductal adenocarcinoma in radical prostatectomy specimens predicts extraprostatic extension. *Human pathology*, 41(2), 281-285.
- 111- Divatia MK, Ro JY. (2016). Intraductal carcinoma of the prostate gland: recent advances. *Yonsei medical journal*, 57(5), 1054-1062.

- 112- Kato M, Tsuzuki T, Kimura K, Hirakawa A, Kinoshita F, Sassa N, Ishida R, Fukatsu A, Kimura T, Funahashi Y, Matsukawa Y, Hattori R, Gotoh M. (2016). The presence of intraductal carcinoma of the prostate in needle biopsy is a significant prognostic factor for prostate cancer patients with distant metastasis at initial presentation. *Modern Pathology*, 29(2), 166.
- 113- Currin S, Flood TA, Krishna S, Ansari A, McInnes MD, Schieda N. (2018). Intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) lowers apparent diffusion coefficient (ADC) values among intermediate risk prostate cancers. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*.
- 114- Siadat F. (2018). Cribriform morphology in prostate pathology. *Diagnostic Histopathology*.
- 115- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. (2016). The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 40(2), 244-252.
- 116- Siadat F, Sykes J, Zlotta AR, Aldaoud N, Egawa S, Pushkar D, Kuk C, Bristow RG, Montironi R, van der Kwast T. (2015). Not all Gleason pattern 4 prostate cancers are created equal: a study of latent prostatic carcinomas in a cystoprostatectomy and autopsy series. *The Prostate*, 75(12), 1277-1284.
- 117- Iczkowski KA, Paner GP, Van der Kwast T. (2018). The new realization about cribriform prostate cancer. *Adv Anat Pathol*, 25: 31e7
- 118- Truong M, Hollenberg G, Weinberg E, Messing EM, Miyamoto H, Frye TP. (2017). Impact of Gleason subtype on prostate cancer detection using multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with final histopathology. *The Journal of urology*, 198(2), 316-321.
- 119- Li J, Wang Z. (2016). The pathology of unusual subtypes of prostate cancer. *Chinese Journal of Cancer Research*, 28(1), 130.

- 120- Samaratunga H, Delahunt B, Srigley JR, Yaxley J, Johannsen S, Coughlin G, Gianduzzo T, Kua B, Patterson I, Nacey JN, Egevad L. (2017). Mucinous adenocarcinoma of prostate and prostatic adenocarcinoma with mucinous components: a clinicopathological analysis of 143 cases. *Histopathology*, 71(4), 641-647.
- 121- Yamada K, Kozawa N, Nagano H, Fujita M, Yamada K. (2019). MRI features of mucinous adenocarcinoma of the prostate: report of four cases. *Abdominal Radiology*, 1-8.
- 122- Park H, Wood D, Hussain H, Meyer CR, Shah RB, Johnson TD, Chenevert T, Piert M. (2012). Introducing parametric fusion PET/MRI of primary prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(4), 546-551.
- 123- Park SY, Zacharias C, Harrison C, Fan RE, Kunder C, Hatami N, Giesel F, Ghanouni P, Daniel B, Loening AM, Sonn GA, Iagaru A. (2018). Gallium 68 PSMA-11 PET/MR imaging in patients with intermediate- or high-risk prostate cancer. *Radiology*, 288(2), 495-505.
- 124- Lütje S, Cohnen J, Gomez B, Grüneisen J, Sawicki L, Rübber H, Bockisch A, Umutlu L, Pöppel TD, Wetter A. (2017). Integrated 68Ga-HBED-CC-PSMAPET/MRI in patients with suspected recurrent prostate cancer. *Nuklearmedizin*, 56(03), 73-81.

EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı



SAYI: ATADEK-2019/2
KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Prof.Dr. Ercan Karaarslan, Dr. Aydan Arslan,

Sorumluluğunu yürüttüğünüz “Radikal prostatektomi yapılan prostat kanserli olgularda; patoloji spesmeninden klinik anlamlı tümör odakları referans alınarak, multiparametrik prostat MR ve PSMA galyum PET-CT sonuçlarını retrospektif karşılaştırma, füzyon PSMA PET- MR in tanıya katkısını araştırma” başlıklı proje 24.01.2019 tarih 2019/2 Sayılı Atadek Toplantısında görüşülmüş olup 2019-2/8 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.



Prof.Dr. İsmail Hakkı Ulus
ATADEK Başkanı

Ek 2: Özgeçmiş

Kişisel Bilgiler

Adı	Aydan	Soyadı	Arslan
Doğum yeri	İstanbul	Doğum tarihi	22.06.1987
Uyruğu	T.C.	T.C. kimlik no	24850353864
E-mail	arslanaydan@gmail.com	Tel	5555925782

Eğitim Düzeyi

	Mezun olduğu kurum adı	Mezuniyet yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek lisans	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi	2019
Lisans	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi	2011
Lise	Çapa Anadolu Öğretmen Lisesi	2005

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Radyoloji Anabilim Dalı	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi	2014-2019
İç Hastalıkları Anabilim Dalı	İstanbul Bilim Üniversitesi	2012-2013
İstanbul 112 Acil Sağlık Hizmetleri	Sağlık Bakanlığı	2011-2012

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	Çok iyi	iyi	iyi