



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PATOLOJİ KLİNİĞİ
Eğitim Sorumlusu: Prof.Dr. Murat ALPER

PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA DİJİTAL FOTOĞRAF
FORMATI VE GÖRÜNTÜ SIKIŞTIRMANIN TANI DOĞRULUĞU VE
GLEASON SKORU TEKRARLANABİLİRLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma AKSOY KHURAMI

ANKARA

2017



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIęKAPI YILDIRIM BEYAZIT
EğİTİM VE ARAęTIRMA HASTANESİ
PATOLOJİ KLİNİğİ
Eğitim Sorumlusu: Prof.Dr. Murat ALPER

PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA DİJİTAL FOTOğRAF
FORMATI VE GÖRÜNTÜ SIKIęTIRMANIN TANI DOğRULUğU VE
GLEASON SKORU TEKRARLANABİLİRLİğİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAęTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Fatma AKSOY KHURAMİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Murat ALPER

ANKARA
2017

TEŞEKKÜR

Patoloji asistanlığım süresince, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen, kıymetli hocam Prof. Dr. Murat ALPER'e,

Bilgi ve deneyimlerini paylaşarak eğitimime katkı sağlayan eğitim görevlilerimiz Doç.Dr. Evrim ÖNDER, Doç. Dr. Ünsal HAN ve Doç. Dr. Ata Türker ARIKÖK başta olmak üzere kliniğimizin tüm uzman doktorlarına,

Başlangıçtan beri iyi ve uyumlu bir ekip olarak çalıştığımız, pek çok zorluğu birlikte aştığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Ciddi bir gayret ile çalışan laboratuvar teknisyenlerimiz, sekreterlerimiz ve diğer bölüm çalışanlarımıza,

İyi-kötü her anımda yanımda olan, her zaman ve her konuda desteklerini eksik etmeyen, çok sevgili annem, babam, kardeşim ve eşime,

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
RESİM LİSTESİ	viii
GRAFİK LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PROSTAT BEZİNİN TEMEL ÖZELLİKLERİ	3
2.1.1. Prostat Bezi Embriyolojisi	3
2.1.2. Prostat Bezi Anatomisi	3
2.1.3. Prostat Bezi Histolojisi ve Fizyolojisi	4
2.2. PROSTAT TÜMÖRLERİ	7
2.2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji	7
2.2.2. Yaş Dağılımı, Mortalite ve Etyoloji	9
2.2.3. Histolojik Sınıflama ve Prostatik Adenokarsinom Varyantları	9
2.2.4. Histolojik Derecelendirme	11
2.2.5. Evreleme	15
2.2.6. Prognostik ve Prediktif Faktörler	16
2.3. DİJİTAL PATOLOJİ	17
2.3.1. Dijital Patolojinin Günlük Pratikte Kullanımı	18
2.3.2. Dijital Patolojide Problemler	19
2.3.3. Fotoğraf Formatları ve Fotoğraf Sıkıştırma	19
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	21
3.1. VAKA GRUBUNUN TANIMLANMASI	21
3.2. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME	21
3.3. VAKALARIN FOTOĞRAFLANMASI	22

3.4. FOTOĞRAFLARIN FARKLI FORMATLARA ÇEVİRİLMESİ	23
3.5. FOTOĞRAFLARIN İNCELENMESİ	24
3.6. İSTATİKSEL YÖNTEM	24
3.7. ETİK KURUL ONAYI	25
4. BULGULAR	26
4.1. VAKA GRUBUNUN BAŞLANGIÇ DEMOGRAFİK VERİLERİ ve GRUPSAL DAĞILIMLARI	26
4.1.1. Vaka Grubunun Başlangıç Demografik Verileri	26
4.2. VAKA GRUBUNUN DİJİTAL FOTOĞRAFLAR İLE YAPILAN DEĞERLENDİRME SONUÇLARINA GÖRE GRUPSAL DAĞILIMLARI, GÖZLEMÇİ İÇİ TUTARLILIK	32
4.2.1. TIFF Formatı	32
4.2.2. GIF Formatı	33
4.2.3. BMP Formatı	34
4.2.4. JPEG Formatı	35
4.2.5. PNG Formatı	36
4.2.6. Vakaların 4 Kategorili Sistemde İncelenmesi ile İlk Değerlendirme Sonuçlarının TIFF Formatı Üzerinde Kıyaslanması ve Sonuçlarının Yorumlanması	38
4.2.7. Farklı Fotoğraf Formatlarının Tanı Tekrarlanabilirliği Açısından Kıyaslanması	39
4.3. BELİRGİN GRUPSAL FARKLILIKLARIN İZLENDİĞİ VAKALAR İLE TEKRARLI OLARAK AYNI TANI VERİLEN VAKALAR	41
4.4. GÖZLEMÇİLER ARASI TUTARLILIĞIN İSTATİSTİKSEL OLARAK TEST EDİLMESİ	47
4.5. ARTEFAKT VARLIĞININ TANI TEKRARLANABİLİRLİĞİNE ETKİSİ	48
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	54
KAYNAKLAR	56
EKLER	60
EK 1. ÖZGEÇMİŞ	60



KISALTMALAR LİSTESİ

PSA	: Prostat Spesifik Antijen
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
PSAP	: Prostatik Asit Fosfataz
HMWCK	: Yüksek Molekül Ağırlıklı Sitokeratin
PACS	: Picture Archiving and Communication Systems
BMP	: Bitmap
JPEG	: Joint Photographic Experts Group
GIF	: Graphics Interchange Group
TIFF	: Tagged Image File Format
PNG	: Portable Network Graphics
CCD	: Charge Coupled Device
LWZ	: Lempel-Ziv-Welch algoritması

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	DSÖ 2016 Prostatik Tümörlerin Sınıflandırılması	10
Tablo 2.	Prognostik Grade Grupları	13
Tablo 3.	Prostat adenokarsinomu TNM evrelemesi	15
Tablo 4.	Gözlemcilerin farklı fotoğraf formatlarında kappa değerleri	37
Tablo 5.	Gözlemci 3'ün ışık mikroskobu değerlendirmesinde p değerinin anlamlı bulunduğu kıyaslamalar ve p değerleri	48
Tablo 6.	Gözlemci 3'ün JPEG formatı değerlendirmesinde p değerinin anlamlı bulunduğu kıyaslamalar ve p değerleri	48

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013) 8
- Şekil 2.** ABD’de bölgelere ve cinsiyetlere göre, kanser ve kanser mortalitesi dağılımı 8
- Şekil 3.** Tüm vakaların başlangıçtaki tanılarına göre gruplara dağılımı 27
- Şekil 4.** Çalışmaya dahil edilen vakaların, raporlayan uzmanlara göre dağılım yüzdesi 27
- Şekil 5.** Materyallerin alınış şekillerine ait dağılım 28

RESİM LİSTESİ

Resim 1.	Prostat anatomisi ve horizontal kesit yüzünün görünümü	4
Resim 2.	Kolumnar sekretuar epitel dōşeli, dallanan glandüler yapılar ve çevre stromal doku (HEx100)	6
Resim 3.	Prostatik gland ve duktusların PSAP ile granüler sitoplazmik boyanması(x100)	6
Resim 4.	HMWCK ile bazal hücrelerin boyanma paterni (x100)	7
Resim 5.	Gleason patern 3, düzgün gelişmiş glandüler yapılardan oluşan tümör (HEx100)	12
Resim 6.	Gleason patern 4, kribriform glandular (HEx100)	13
Resim 7.	Gleason patern 5, düzgün bir glandüler yapı oluşturmeyen yer yer tek hücrelerden oluşan tümör (HE x100)	14
Resim 8.	Orijinal ve modifiye Gleason Paternlerinin şematik diagramı	14
Resim 9.	NIS elements programının, fotoğraf çekimleri sırasında ekranda görünümü, sağdaki küçük alanda çekime ilişkin teknik bilgiler yer almakta	23
Resim 10.	Fotoğrafların incelendiği bilgisayarın genel özellikleri	24
Resim 11.	Benign prostatik glandlar (HEx100)	41
Resim 12.	Sıkışmış görünümde prostat glandları (HEx100)	42
Resim 13 ve Resim 14.	Fibrotik stromada küçük gland yapıları (HEx100)	42
Resim 15.	Yer yer bazal hücre hiperplazisi gösteren geniş glandlar (HEx100)	42
Resim 16.	Dallanan geniş kalibreli glandüler yapılar (HEx100)	43
Resim 17.	Olağan prostata ait epitelyel ve stromal doku (HEx100)	43
Resim 18.	Bazal hücre hiperplazisi gösteren geniş duktus yapıları (HEx100)	44
Resim 19.	Düzgün sınırlı, sırt sırta vermiş glandlardan oluşan tümör (HEx100)	44
Resim 20.	Düzgün sınırlı glandların arada stroma bırakmaksızın oluşturduğu tümör (HEx100)	45
Resim 21.	Kribriform yapılardan oluşan tümöral lezyon (HEx100)	45
Resim 22.	Stromayı tek tek infiltre tümör hücrelerinden oluşan solid topluluk (HEx100)	46

- Resim 23.** Tek hücreler, gland yapıları ve füzyon gösteren glandlardan oluşan tümör
(HEx100) 46
- Resim 24.** Glandlar ve kistik boşlukları döşeyen hücrelerden oluşan tümör
(HEx100) 47



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1.	Işık mikroskopik değerlendirmede gözlemciler arası uyum	29
Grafik 2.	Tüm gözlemciler için ışık mikroskopu ile değerlendirmede K değerleri	30
Grafik 3.	Yeni kategorizasyon sonrası gözlemciler arası tutarlılığın değerlendirilmesi	31
Grafik 4.	Yeni kategorizasyondan sonra kappa değerlerinin artışı	32
Grafik 5.	TIFF formatı için gözlemci içi uyum değerleri	33
Grafik 6.	GIF formatı için gözlemci içi uyum değerleri	34
Grafik 7.	BMP formatı için gözlemci içi uyum değerleri	35
Grafik 8.	JPEG formatı için gözlemci içi uyum değerleri	36
Grafik 9.	PNG formatı için gözlemci içi uyum değerleri	37
Grafik 10.	Kategorizasyon Öncesi TIFF Formatı İçin Uyum Yüzdeleri	38
Grafik 11.	Gözlemci 1'in kendi ışık mikroskopu değerlendirmesine göre farklı fotoğraf formatlarında tahminlerinin değerlendirilmesi (underestimate, overestimate)	39
Grafik 12.	Gözlemci 2'nin kendi ışık mikroskopu değerlendirmesine göre farklı fotoğraf formatlarında tahminlerinin değerlendirilmesi (underestimate, overestimate)	40
Grafik 13.	Gözlemci 3'ün kendi ışık mikroskopu değerlendirmesine göre farklı fotoğraf formatlarında tahminlerinin değerlendirilmesi (underestimate, overestimate)	40

ÖZET

Amaç:

Prostat adenokarsinomu erkeklerde en sık kanser türlerinden biri olup 1970’li yıllardan itibaren Donald Gleason’ın geliştirdiği sistem baz alınarak skorlanmaktadır. Literatürde Gleason skorunun gözlemci içi ve gözlemciler arası tekrarlanabilirliğinin incelendiği pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın amacı Gleason skorunun gözlemci içi ve gözlemciler arası tekrarlanabilirliğini farklı fotoğraf formatları kullanarak dijital ortamda test etmektir.

Gereç ve Yöntem:

Literatürdeki çalışmaların bir kısmında, prostat tümörlerinin farklı merkezlerdeki gözlemcilere ulaştırılması için WSI ve/veya bir alandan çekilmiş fotoğrafları kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda 3 farklı gözlemci, 198 vakayı, öncelikle ışık mikroskopunda bireysel olarak değerlendirmişlerdir. Gözlemci 1 inceleme sırasında verdiği skoru temsil eden alanı işaretlemiş olup, diğer gözlemciler bu alanı baz alarak olgulara skor vermişlerdir. Daha sonra gözlemci 2 işaretli alanların fotoğrafını çekerek 5 farklı fotoğraf formatına (TIFF, GIF, BMP, JPEG, PNG) çevirmiştir. Tüm gözlemciler 5 farklı formattaki değerlendirmelerini tamamladıktan gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum yüzdelere bakılmıştır.

Bulgular ve Sonuç:

Değerlendirme tamamlandığında patern 4 nedeniyle uyum yüzdeleri ve kappa değerlerinde belirgin kötüleşme olduğu dikkati çekmiştir. Bu durum metin içinde belirtilen yeni kategorizasyon sistemine geçiş ile elimine edilmiştir.

Maksimum uyum yüzdesi % 94,3 ve minimum uyum yüzdesi %31,4 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca maksimum kappa değeri 0,784 ve minimum kappa değeri 0,624’tür. Yapılan tekrarlı ölçümler arasında anlamlı farklılık tespit edilmiş olup, bu farklılığın Gözlemci 1’in ışık mikroskopunda yaptığı değerlendirme ile BMP formatındaki değerlendirmesi ($p=0,029$) arasında, Gözlemci 3’ün TIFF formatındaki değerlendirmesi ile JPEG formatındaki değerlendirmesi ($p=0,021$) arasındaki anlamlı farklılık sebebiyle olduğu gözlenmiştir. Gözlemci 2’nin ışık mikroskopundaki değerlendirmesi ile formatlar arasında anlamlı farklılık yoktur. Bu skorlamalar dışında gözlemcilerin kendi içlerinde (intraobserver) farklı fotoğraf formatlarındaki

değerlendirmeleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Artefakt varlığı ile tanı tekrarlanabilirliği arası ilişkinin test edildiği değerlendirmede $p=0,722$ olarak hesaplanmıştır. Artefakt varlığının tanı üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı düşünülmüştür. Üç gözlemcide, değişik fotoğraf formatlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmiştir. Bu durum gözlemcilerin kişisel farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Daha geniş gruplarda, WSI görüntüler alınarak, format çeşitliliği artırılarak yapılacak yeni çalışmalar ile fotoğraf formatlarının Gleason skoru tekrarlanabilirliğindeki etkisi araştırılmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: Prostat kanseri, Gleason skoru, Tekrarlanabilirlik, Dijital patoloji

ABSTRACT

Aim:

Prostate cancer that is one of the most common cancer sub-types in males, has been scored with Gleason system since 1970's. It is easy to find so many research in the literature which investigate both inter-observer and intra-observer reproducibility of Gleason scores. The aim of this study is "testing the reproducibility of Gleason scores both intra and interobserver with different digital photograph formats".

Materials and Methods:

In some of the papers in the literature, especially to convey to different centers, observers have already used the WSI and/or field photographs of slides.

In the previous study, 3 observers evaluated 198 cases on their own by light microscope. Observer 1 signed the field that represents his score. Other 2 observers gave their score for this area. Then photos of the 198 field was taken by observer 2. The original photograph format was TIFF and converted to GIF, BMP, JPEG, PNG also. When the observers finished their evaluation for 5 different formats, the accordance ratios have been appreciated.

Results and Conclusion:

The pattern 4 was the cause of low accordance ratios, so that a new categorisation for scoring system that eliminates decrease has been chosen.

Maximum accordance ratio was 94,3% and minimum was 31,4%. Maximum kappa value was 0.784 and minimum kappa value was 0,624. A statistically significant result has been detected between the repeated measures. Light microscope/BMP format for observer 1 and also TIFF/JPEG formats for observer 3 was meaningful. Except these scores there were no significant difference (intraobserver) between other measures. In addition to this, existence of artefact doesn't have any effect on the reproducibility of diagnosis ($p=0,722$). The reason of results which shows there are some groups that have statistically significant difference, can be personal variety. The relationship between photograph formats and reproducibility of Gleason score must be assorted via new trials.

KEY WORDS:

Prostate cancer, Gleason score, Reproducibility, Digital pathology



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türüdür [1]. Günümüzde prostat kanserinin derecelendirilmesinde Gleason sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatürde çok sayıda çalışmada Gleason skorunun prognoz ile direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir [2]. Ancak Gleason skorlamasında gözlemci içi (intraobserver) ve gözlemciler arası (interobserver) tekrarlanabilirlik ve uyum oldukça düşüktür [3]. Prostat kanserinde Gleason derecesi ile prognoz arasında tam bir korelasyondan bahsedebilmek için ise Gleason derecelendirilmesinin baştan en doğru şekilde yapılması gerekmektedir [4].

Günlük patoloji pratiği, ışık mikroskobu başında, dokudan örneklenen tüm bloklardan elde edilen preparatların taranması ve nihai tanıya ulaşılması esasına dayanır. Teknolojik gelişmelerin kaçınılmaz bir sonucu olarak, hazırlanan preparatların dijital görüntüsünün kaydedilmesi, incelemenin bilgisayar ekranında dijital veri ile yapılması günümüzde dijital patoloji (virtual pathology) olarak adlandırılan yeni bir alanın doğmasına neden olmuştur. Tariflenen yöntemde hem hasta materyallerinin işlenerek tanıya ulaşılması hem de eğitim ve konsultasyon amaçlı kullanımlar mümkündür [5]. Dijital patoloji pek çok açıdan var olan yöntemle göre avantajlıdır [6]. Ancak görüntülerin sıkıştırmasız formatlarda saklanması, çok geniş bellek ihtiyacı doğurduğundan dijital arşivde saklama ve maliyet problemi ortaya çıkmaktadır [6].

Bu çalışma prostat kanseri vakalarının dijital ortamda incelenip tanı konması sırasında Gleason skora sonuçlarındaki tutarlılığın saptanması amacıyla yapılmıştır. Dijital inceleme sırasında maliyeti yüksek, veri kaybı olmayan TIFF formatı yanısıra diğer kayıplı sıkıştırma formatlarındaki görüntüler de incelenmiştir. Tez sonunda varılması gereken nokta konvansiyonel mikroskop yerine dijital görüntünün kullanılıp kullanılamayacağını, görüntünün hangi formatlarının kullanılabileceğini, farklı Gleason derecesine sahip prostat adenokarsinomlarının dijital ortamda tanınabilirliği arasında fark olup olmadığı (interobserver agreement) aynı yöntem farklı patologlarla uygulandığında (intraobserver agreement) da tanınabilirliğin değişip değişmediğinin tespit edilmesidir. Bu sayede dijital

patolojiye geçişte aşılması gereken önemli bir basamak olan hafıza ihtiyaı ve maliyet problemine çözüm aranmaya çalışılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT BEZİNİN TEMEL ÖZELLİKLERİ

Prostat bezi oldukça özelleşmiş bir bezdir. Salgısı çok sayıda farklı proteinden oluşur [7]. Seminal vezikül sıvısı ile birlikte sperm hareketi ve fonksiyonu için gereklidir [8].

Her organda olduğu gibi prostat dokusunda da prostat bezini etkileyen benign ve malign her türlü hastalığı neden ve sonuç çerçevesi içinde anlayabilmek için organın embriyolojisi, anatomisi, histolojisi ve fizyolojisi iyi bilinmelidir.

2.1.1. Prostat Bezi Embriyolojisi

Prostat glandı, intrauterin 9. haftada periüretral mezenkimin kondensasyonu ile oluşur. Proximale doğru ilerleyerek prostatik base oluşumunu sağlayan kondensasyon sonucu, prostatik mezenkim ile prostatik üretra arasında bir boşluk (gap) meydana gelir. Ejekülatuar duktuslar bu boşluktan mezenkime penetre olup, ilerleyen günlerde verumontanumu şekillendirirler [9]. Ejekülatuar duktuslar ve seminal veziküller Wolffian duktustan gelişirler. Bu nedenle prostatın embriyonel kökeni dualdır.

10. haftada epitelyel çıkıntılar dallanmalar yapmaya başlar. Bu sayede endodermal hücrelerden köken alan prostatik glandüler epitel ve mezenkimden köken alan prostatik stroma ve düz kaslar gelişir [10].

Doğum sonrasında puberteye dek prostatın boyutu 2 cm'yi aşmaz. Pubertenin sonuna kadar prostat gelişimi devam eder ve 20'li yaşlarda yaklaşık 4x3.5x2.5 cm boyutlara ulaşır [9].

2.1.2. Prostat Bezi Anatomisi

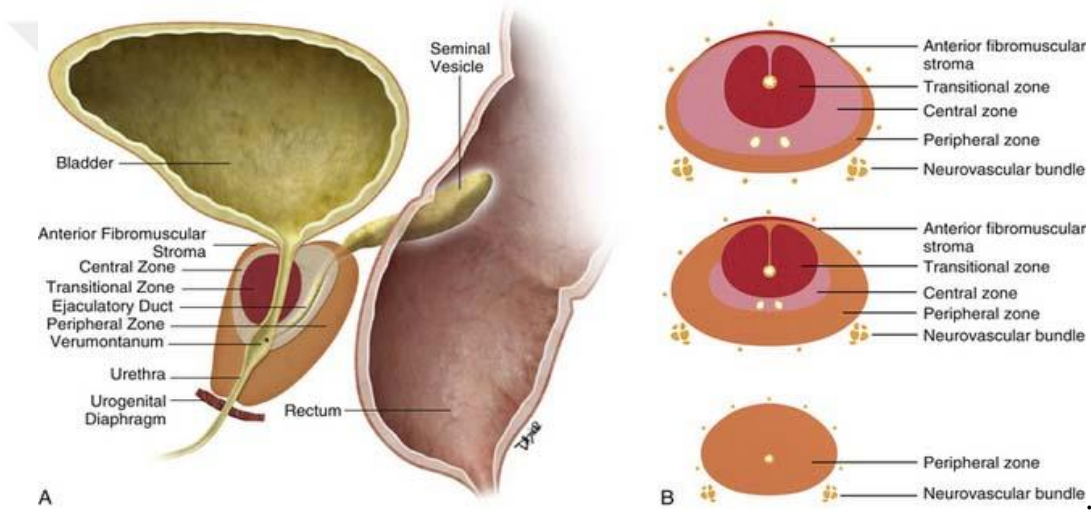
18-20 gr ağırlığındaki prostat glandı, erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Symphysis pubis'in inferiorunda yerleşmiş olup, altta daralmış bir apeksi ve üstte mesane ile devam eden geniş bir tabanı vardır [11]. Arkada ampulla recti ile komşuluğu olup, içerisinden prostatik üretra geçer. (Resim 1).

% 70'i glandüler doku % 30'u fibromüsküler stromadan meydana gelmektedir. Prostatı çevreleyen psödokapsül kollagen, elastin ve düz kastan zengindir [11].

Prostat glandı inferior vezikal arter, pudental internal arter, medial rektal arterden beslenmekte olup, venöz drenajı vezikal ven ve internal iliak ven yapmaktadır.

Prostatı innerve eden sempatik sinirler thorakolumbal L1-L2 seviyesinden, parasempatik sinirler ise sakral S2-S4 seviyesinden köken alır. Prostatın lenfatik drenajı ise temel olarak obturator ve internal iliak lenf nodlarına olur [11].

Prostat kompozit bir organdır. Prostatın 3 farklı glandüler bölge (periferik, santral ve transizyonel zon) ve anterior fibromusküler stromadan meydana gelir [9,12] .



Resim 1. Prostat anatomisi ve horizontal kesit yüzünün görünümü [13]

2.1.3. Prostat Bezi Histolojisi ve Fizyolojisi

Prostat bezinde histolojik özellikler açısından anatomik bölgeler arasında farklılıklar mevcuttur. Temel olarak apeks, medial ve bazal olmak üzere üç farklı bölge tespit edilmiştir.

Apeks: distal üretrayı çevreleyen, anteriorda kas lifleri ile çevrili alandır [9]. Apekte az miktarda periüretral gland bulunabilir. Periferik zon, sağ ve soldan anterior fibromusküler banda doğru ilerleyerek apeksi çevreler ve apekteki glandüler komponentin tama yakını periferik zondan köken alır.

Medial: anatomik belirleyici olarak posterior üretral duvarda yerleşen verumontanumun çevresindeki alan baz alınır. Normal bir prostat bezinde “mid gland” alanının çevresinde de periferik zon bulunur. Ancak benign prostat

hiperplazisi (BPH) gösteren prostat bezinde periferik zon belirgin basıya uğramış olabilir. Bu zonda glandüler doku yoğunluğu fazladır [9].

Bazal: ejakülatuar duktusların açıldığı, üretranın angüstasyon nedeniyle belirgin olarak anteriorda yerleştiği mesane sonrası ilk kısımdır. Kalın düz kas liflerinden oluşan pre-prostatik sfinkter bu kısımda bulunur. En bazal kısımlarda seminal veziküller ile prostat glandi arasında fibroadipöz bir septa mevcuttur [9].

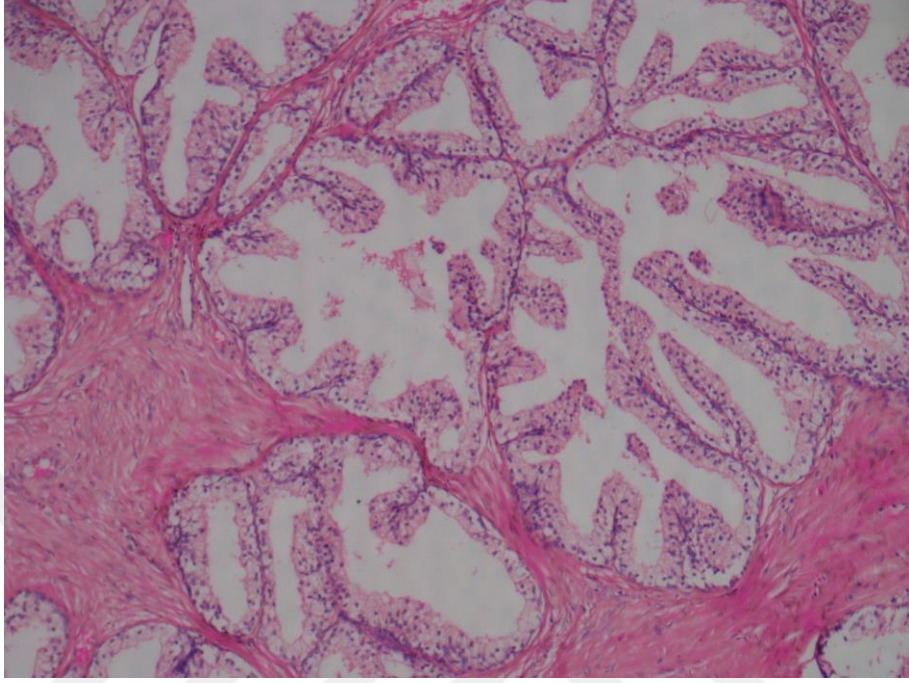
Mikroskopik olarak prostat bezi ile periglandüler kaslar arasında kesin bir geçişi tariflemek zordur. Prostat kapsülü düzgün sınırlı bir anatomik yapı değildir [14]. Anteriorda izlenen anterior fibromusküler stroma ise ürogenital diafram ve levator ani kası ile devamlılık gösterir. Fibromusküler stroma içerisinde kan damarları bulunabilir.

Prostat bezi sürekli ancak yavaş olarak sentezlediği sıvıyı depolayan ve gerektiğinde ekspulsif olarak boşalan bir organdır. Bu nedenle depolama fonksiyonunun iyi olması ve musküler komponent içermesi kaçınılmazdır. Prostatik duktuslar ile glandlar histolojik olarak birbirlerine oldukça benzerler, şekil ve geometri farklılıkları ile ayırım yapmak mümkündür. Üretraya yakın az sayıda ana duktus dışında tüm duktus ve asiniler kolumnar sekretuar epitelyum ile örtülüdür (Resim 2). Prostat spesifik antijen (PSA) ve prostatik asit fosfataz (PSAP) tüm duktus ve asinileri boyar (Resim 3). Periferdeki küçük duktuslar birbirleriyle birleşerek ana duktusları meydana getirirler. Santral zondaki duktus ve asiniler periferik ve transisyonel zondakilerden belirgin olarak büyüktürler.

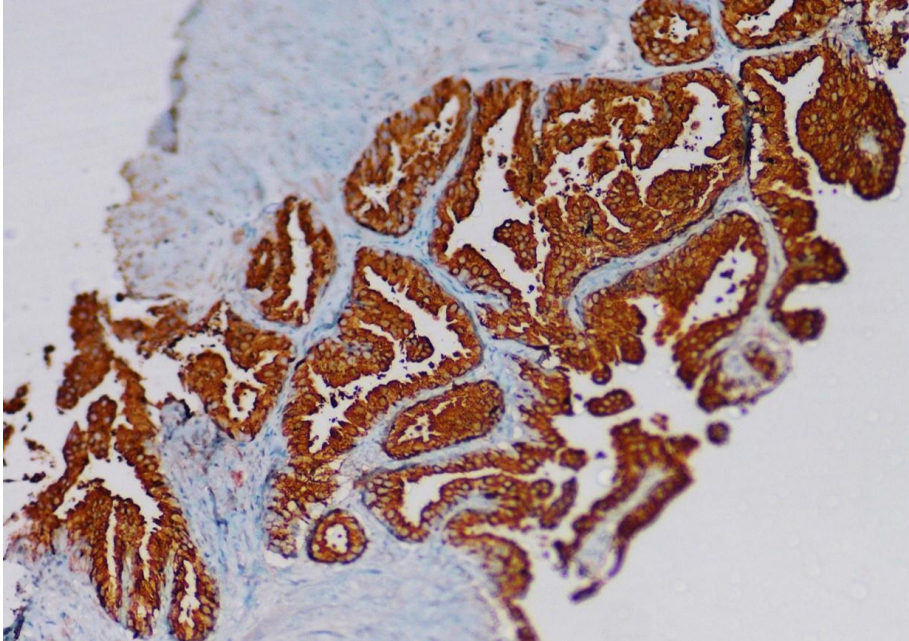
Sekretuar glandları oluşturan kolumnar hücreler bazal membrandan bazal hücre sırasıyla ayrılır. Bazal hücreler genellikle bazal membrana paralel yerleşmiş iğsi, hiperkromatik nükleuslu hücrelerdir. Bazı gland ve duktusları çevreleyen bazal hücreleri seçmek zordur. Bu nedenle yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (HMWCK) ve/veya p63 vb immunohistokimyasal belirteçlerle hücreleri kolay tanınır hale getirmek gerekebilir (Resim 4). Çünkü malign glandlar bazal hücre tabakası bulundurmazlar ve her organ-dokuda olduğu gibi prostatta da patoloğun günlük pratiğindeki çözülmesi gereken en önemli ikilem, malign tümör – benign lezyon ayırıcı tanısıdır.

Prostat içerisine tüm zonlara dağılmış şekilde serotonin ve nöron spesifik enolazdan zengin endokrin-parakrin hücreler bulunur. Endokrin hücrelerin spesifik

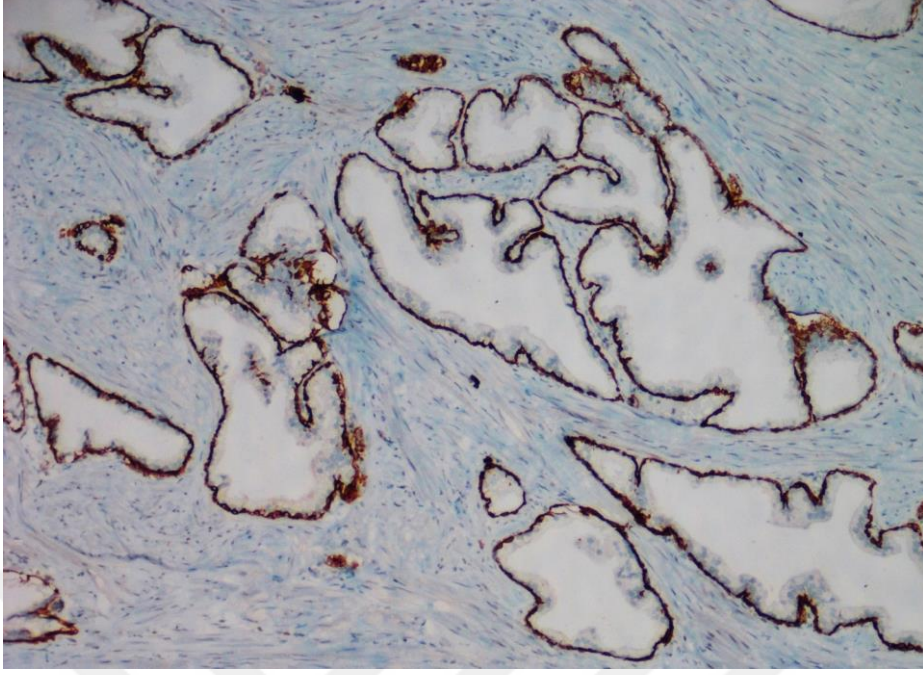
boyamalar olmaksızın tanınması oldukça zordur ve görevleri de tam olarak tanımlanmamıştır [9].



Resim 2. Kolumnar sekretuar epitelle döşeli, dallanan glandüler yapılar ve çevre stromal doku (HEx100)



Resim 3. Prostatik gland ve duktusların PSAP ile granüler sitoplazmik boyanması(x100)

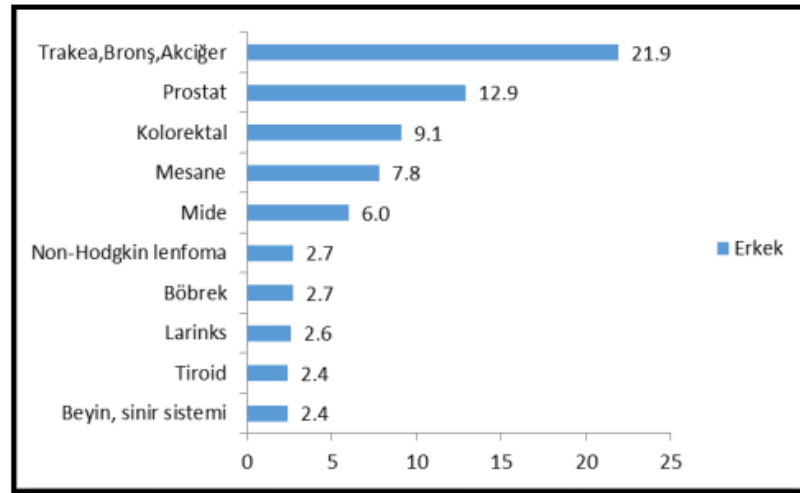


Resim 4. HMWCK ile bazal hücrelerin boyanma paterni (x100)

2.2. PROSTAT TÜMÖRLERİ

2.2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Türkiye’de kanser insidansları gelişmişlik düzeyi daha yüksek ülkelere kıyasla düşük olmakla birlikte her yıl yaklaşık 100.000 erkek hasta kanser tanısı almaktadır [15]. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı tarafından yayınlanan ve en son 2013 yılında güncellenen verilere göre prostat kanseri ülkemizde erkeklerde en sık görülen 2. kanser tipi olarak göze çarpmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013) [16].

Otopsi serilerinde ise Asya ırklarında %10-15 batı ülkelerinde ise %30-40'a varan oranlarda (Şekil 2) prostat kanseri insidansı mevcuttur [17].

Estimated New Cases

			Males	Females			
Prostate	180,890	21%			Breast	246,660	29%
Lung & bronchus	117,920	14%			Lung & bronchus	106,470	13%
Colon & rectum	70,820	8%			Colon & rectum	63,670	8%
Urinary bladder	58,950	7%			Uterine corpus	60,050	7%
Melanoma of the skin	46,870	6%			Thyroid	49,350	6%
Non-Hodgkin lymphoma	40,170	5%			Non-Hodgkin lymphoma	32,410	4%
Kidney & renal pelvis	39,650	5%			Melanoma of the skin	29,510	3%
Oral cavity & pharynx	34,780	4%			Leukemia	26,050	3%
Leukemia	34,090	4%			Pancreas	25,400	3%
Liver & intrahepatic bile duct	28,410	3%			Kidney & renal pelvis	23,050	3%
All Sites	841,390	100%			All Sites	843,820	100%

Estimated Deaths

			Males	Females			
Lung & bronchus	85,920	27%			Lung & bronchus	72,160	26%
Prostate	26,120	8%			Breast	40,450	14%
Colon & rectum	26,020	8%			Colon & rectum	23,170	8%
Pancreas	21,450	7%			Pancreas	20,330	7%
Liver & intrahepatic bile duct	18,280	6%			Ovary	14,240	5%
Leukemia	14,130	4%			Uterine corpus	10,470	4%
Esophagus	12,720	4%			Leukemia	10,270	4%
Urinary bladder	11,820	4%			Liver & intrahepatic bile duct	8,890	3%
Non-Hodgkin lymphoma	11,520	4%			Non-Hodgkin lymphoma	8,630	3%
Brain & other nervous system	9,440	3%			Brain & other nervous system	6,610	2%
All Sites	314,290	100%			All Sites	281,400	100%

Şekil 2. ABD'de bölgelere ve cinsiyetlere göre, kanser ve kanser mortalitesi dağılımı [18].

2.2.2. Yaş Dağılımı, Mortalite ve Etyoloji

Prostat kanserinin çoğu altmış yaşın üzerinde ortaya çıkar [3]. Prostat kanseri dünyada erkeklerde en ölümcül 2. kanserdir. Siyahilerde prostat kanserinden ölüm oranları daha yüksekken Asya ırklarında daha düşüktür [3].

Hayat tarzı ve beslenme alışkanlıklarının prostat kanseri riski üzerine etkileri uzun yıllardır bilinmektedir [19]. Kırmızı et ve hayvansal yağların fazla alımı, yüksek sıcaklıklarda pişirmeye bağlı heterosiklik aromatik aminlerin ortaya çıkması hayvan modellerinde hastalık patogeneziyle ilişkili bulunmuştur [20]. Likopen, omega yağ asitleri, brokoli-karnabahar vb sebzelerin tüketimi de hastalık riskini azaltıcı bulunmuş ve randomize kontrollü çalışmalarda selenyum, E vitamini, kalsiyum ve beta karoten alımının prostat kanseri riskini azalttığı görülmüştür [21]. Seks steroidlerine maruziyette artış, kronik inflamatuvar süreçler ve etyolojisinde yer alan enfeksiyonlar (*T. vaginalis*, *N. gonorrhea*, *C. trachomatis* vb) da prostat kanseri riskini artırabilmektedir [22].

2.2.3. Histolojik Sınıflama ve Prostatik Adenokarsinom Varyantları

Dünya Sağlık Örgütü ürolojik tümörlerin 2016 yılı sınıflamasında, prostat tümörlerini epitelyel tümörler, nöroendokrin tümörler, mezenkimal tümörler, hematolenfoid tümörler, diğer tümörler ve metastatik tümörler olarak 6 gruba ayırmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. DSÖ 2016 Prostatik Tümörlerin Sınıflandırılması [3]

EPİTELİYEL TÜMÖRLER <u>Asiner Adenokarsinom</u> Atrofik Pseudohiperplastik Mikrokistik Köpüksü hücreli Müsinöz (kolloid) Taşlı yüzük hücreli Pleomorfik dev hücreli Sarkomatooid <u>Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyel Hiperplazi</u> <u>İntraduktal Karsinom</u> <u>Duktal Adenokarsinom</u> Kribriform Papiller Solid <u>Ürotelyel Karsinom</u> <u>Skuamöz Neoplaziler</u> Adenoskuamöz Hücreli Karsinom Skuamöz Hücreli Karsinom <u>Bazal Hücreli Karsinom</u> NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER <u>Nöroendokrin Diferansiasyon Gösteren Adenokarsinom</u> <u>İyi Diferansiye Nöroendokrin tümör</u> <u>Küçük Hücreli Nöroendokrin Karsinom</u> <u>Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom</u> MEZENKİMAL TÜMÖRLER <u>Malignite Potansiyeli Belirsiz Stromal Tümör</u> <u>Stromal Sarkom</u> <u>Leiomyosarkom</u> <u>Anjiosarkom</u> <u>Sinovyal Sarkom</u> <u>Osteosarkom</u>	<u>İnflamatuvar Myofibroblastik Tümör</u> <u>Undiferansiye Pleomorfik Sarkom</u> <u>Soliter Fibröz Tümör</u> <u>Malign Soliter Fibröz Tümör</u> <u>Hemanjiom</u> <u>Granüler Hücreli Tümör</u> HEMATOLENFOİD TÜMÖRLER <u>Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma</u> <u>Kronik Lenfositik Lösemi/Lenfoma</u> <u>Foliküler Lenfoma</u> <u>Mantle Hücreli Lenfoma</u> <u>Akut Myeloid Lösemi</u> <u>B Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma</u> DiĞER TÜMÖRLER <u>Kistadenom</u> <u>Nefroblastom</u> <u>Rabdoid tümör</u> <u>Germ Hücreli Tümör</u> <u>Şeffaf Hücreli Adenokarsinom</u> <u>Melanom</u> <u>Paraganglioma</u> <u>Nöroblastom</u> METASTATİK TÜMÖRLER
--	--

Asiner karsinomun histolojik varyantları tanısall zorluklara ve farklılıklara yol açabilir. Atrofik, pseudo-hiperplastik, mikrokistik ve köpüksü hücreli varyantlar zor tanınabilirler. Taşlı yüzük hücreli, pleomorfik dev hücreli ve sarkomatoid varyantlar kötü prognoz ile ilişkili olabilir.

Atrofik varyant: tümöral hücrelerin sitoplazma hacimleri azalır. Radyasyon ya da hormonal tedavi sonrası izlenebilir [3]. Genelde Gleason skoru 3 olan, olağan asiner adenokarsinoma eşlik eder. Atrofik varyant bir adenokarsinom benign atrofik bezleri taklit edebilir.

Pseudo-hiperplastik varyant: benign prostatik hiperplaziyi taklit edebilir. Yapısal patern papiller katlantılar içerir. Gleason skoru 3 olan, olağan asiner adenokarsinoma eşlik etmesi oldukça sıktır.

Mikrokistik varyant: orta boyutta glandlardan oluşan kistik alanlar içeren varyanttır. Glandlar küçük asiner glandların yaklaşık 10 katı büyüklüğünde olurlar. Glandları döşeyen hücreler atrofik görünümde olabileceği için kistik bir atrofiyi taklit edebilir. Genelde Gleason paterni 3 olur.

Köpüksü hücreli varyant: belirgin köpüksü-ksantomatoz sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Nükleuslar genelde piknotik olur. Köpüksü hücreli varyantta en sık saptanan Gleason skoru 7'dir. Prognostik açıdan pek önemli değildir.

Musinöz varyant: en az %25 oranda ekstraselüler müsin içermelidir. Çoğu vaka Gleason skor 7 ya da 8 olur. Musinöz varyantın sağkalıma etkisi yoktur.

Taşlı yüzük hücreli varyant: genelde patern 5 tümörlere eşlik eder. Tek hücre vakuolizasyonları taşlı yüzük hücre olarak algılanabilir. Oldukça agresif bir varyanttır.

Pleomorfik dev hücreli varyant: çok nadirdir. Dev hücreler, bizaar hücreler, anaplastik hücreler içerir. Literatürde az sayıda vaka bildirilmiştir.

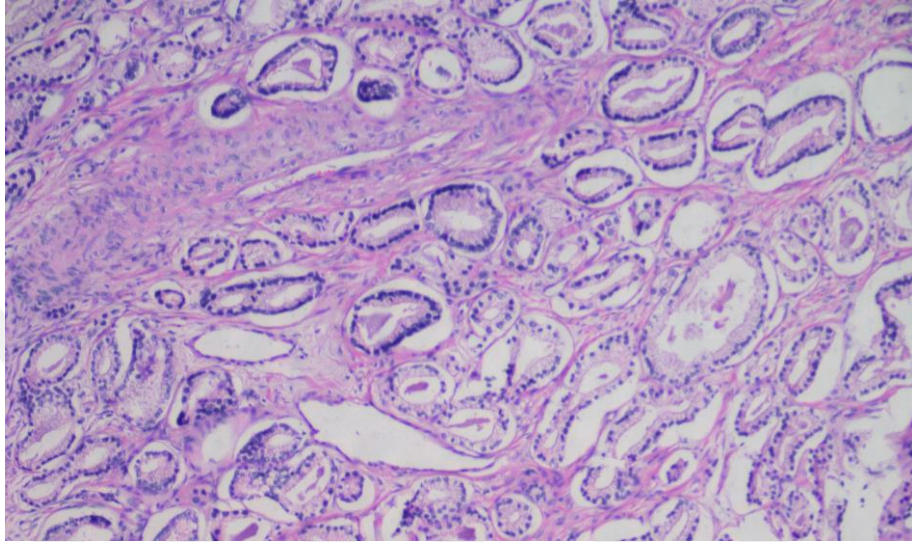
Sarkomatoid varyant: karsinosarkom olarak da adlandırılan bifazik bir tümördür. Gleason skoru yüksek olup, heterolog eleman içerebilir [3].

2.2.4. Histolojik Derecelendirme

1970'lerde Donald Gleason tarafından geliştirilen Gleason derecelendirme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır [23]. Yapısal paterne göre en yaygın izlenen 2 komponentin toplanması ile tümörün Gleason skoru belirlenir. Yapısal paternler 1-5

arasında skorlanır. 1 en iyi diferansiye, 5 en kötü diferansiye paterndir. Doğru skorlama 4'lük ya da 10'luk büyütmede yapılmalıdır [23]. Gleason skorlamanın son revizyonuna göre iğne biyopsilerinde skor 2, 3, 4, 5 bulunmamalıdır [24].

Gleason patern 3: farklı boyutlarda, düzgün gland yapıları izlenir. Bazı kesitlerde tanjansiyel açığa bağlı kötü gelişmiş gland yapıları izlenebilir (Resim 5).



Resim 5. Gleason patern 3, düzgün gelişmiş glandüler yapılardan oluşan tümör (HEx100)

Gleason patern 4: glomeruloid ve kribriform glandlar, birbiriyle birleşen kötü organize glandüler yapılardan oluşan kümeler bu grupta yer alır (Resim 6).

Gleason patern 5: tümörü oluşturan kribriform glandlarda komedonekroz, intraluminal nekroz ve karyoreksis izlenir ya da tabakalar oluşturan tek tek hücreler, kordlar ve solid nestler gözlenir (Resim 7).

İğne biyopsisi ile yeni tanı alan olguların çoğu Gleason skor 6 (3+3) 'dır (1). İğne biyopsisinde ya da radikal prostatektomi yaygın yüksek paternlere eşlik eden düşük paternler < %5 alanı işgal ediliyorsa yok sayılmalıdır [3]. Tam tersine yaygın olarak düşük paternde tümörü olan bir vakada > % 5 alanda ama en yaygın iki komponenti oluşturmayacak şekilde daha yüksek bir patern izlenirse skorlamaya bu yüksek patern dahil edilmelidir [3].

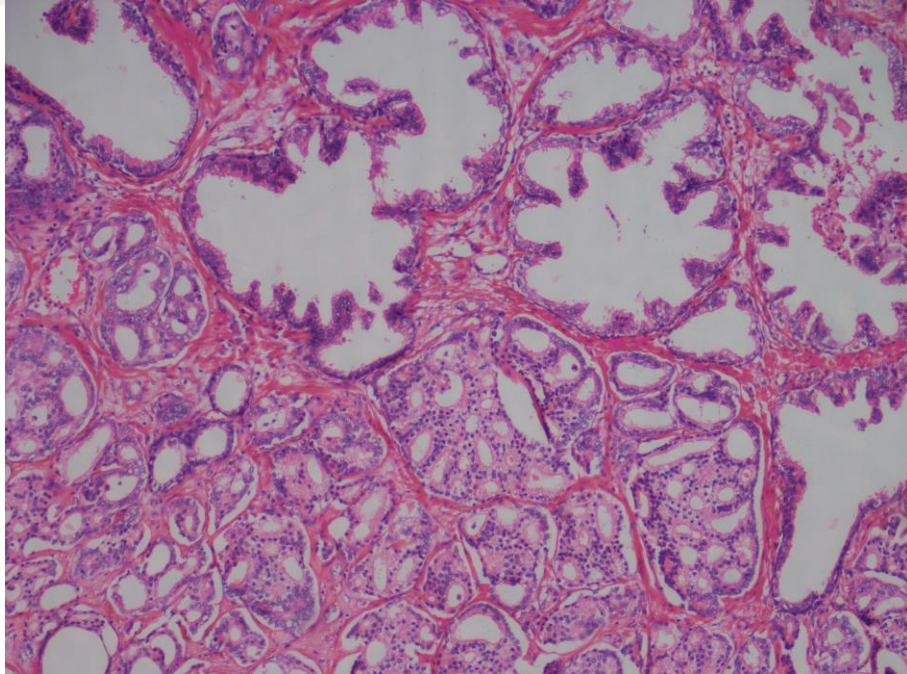
İğne biyopsilerde her kor için Gleason skoru ayrı ayrı verilmelidir.

20.000'den fazla olgunun ele alındığı son döneme ait çalışmalarda Gleason skoru için prognoz ile ilişkili beş farklı grup (Tablo 2) tanımlanmıştır [25].

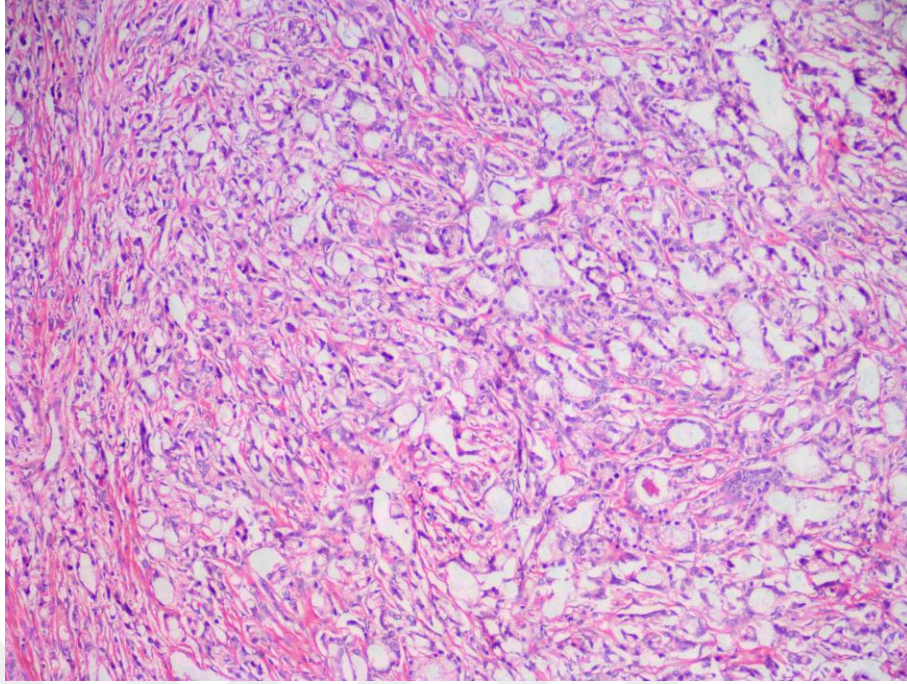
Prognostik gruplar içerisinde patern 4 ayırıcı faktördür. Gleason skor 3+4=7 ve 4+3=7 arasında farklılık olduğu tespit edilmiştir [24].

Tablo 2. Prognostik Grade Grupları [3].

Grade Grup	Gleason Skoru	Histomorfolojik Özellik
Grade Grup 1	Gleason Skoru ≤ 6	Düzensiz glandüler yapılar
Grade Grup 2	Gleason Skoru 3+4=7	Genelde düzensiz glandüler yapılar arada nadir birleşmiş kribriform bezler
Grade Grup 3	Gleason Skoru 4+3=7	Nadiren düzensiz glandüler yapılar genelde nadir birleşmiş kribriform bezler
Grade Grup 4	Gleason Skoru 4+4=8 , 3+5=8, 5+3=8	Kötü glandüler yapılar, birleşen kribriform bezler
Grade Grup 5	Gleason Skoru 9-10	Gland formasyonu yok, nekroz ve/veya kribriform bezler olası

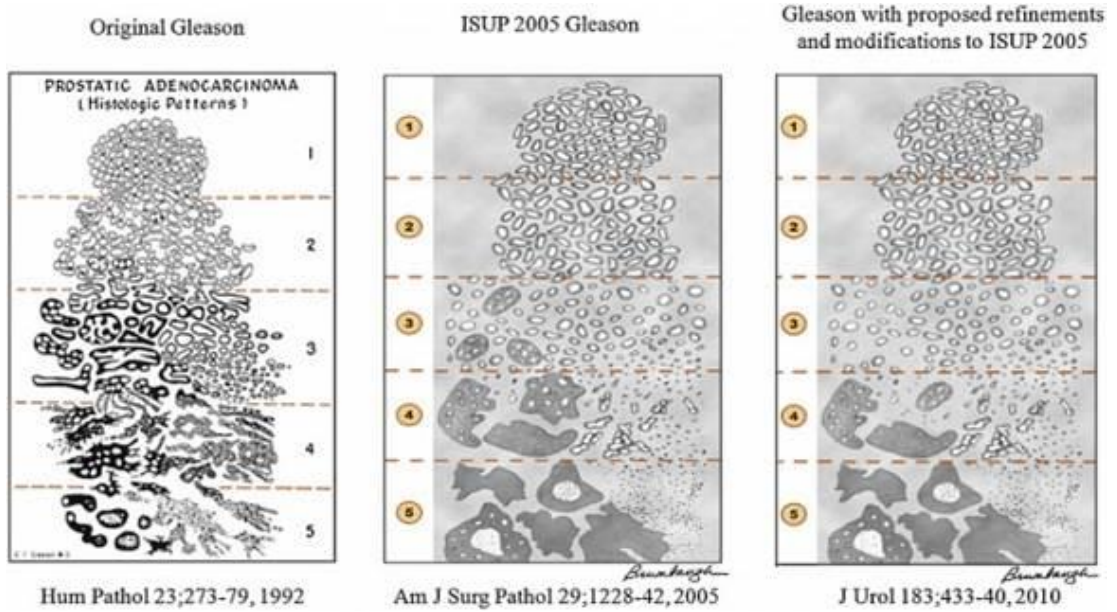


Resim 6. Gleason patern 4, kribriform glandular (HEx100)



Resim 7. Gleason patern 5, düzgün bir glandüler yapı oluşturmeyen yer yer tek hücrelerden oluşan tümör (HE x100)

Gleason paternlerinin yıllar içerisindeki değişimini gösteren şematik diagram resim 8’de paylaşılmıştır. Füzyon gösteren, kribriform glandların tümünün 2010 yılında patern 4’e dahil edildiği dikkati çekmektedir.



Resim 8. Orijinal ve modifiye Gleason Paternlerinin şematik diagramı [26].

2.2.5. Evreleme

Pek çok kanser türünde olduğu gibi prostat kanserinde de klinik ve patolojik evreleme mümkündür. Patolojik evre radikal prostatektomi spesimenlerinde verilebilir. Tam bir patolojik evre için lenf nodu diseksiyonunun yapılmış olması gerekir.

Bazı durumlarda ise radikal prostatektomi yapılmamış olmasına rağmen tümör evresi verilebilir [3]. Rektal biyopside tümör izlenmesi pT4, seminal vezikülde tümör izlenmesi pT3 olarak sınıflandırılır [3].

Klinik evrelemede dijital rektal muayene, radyolojik değerlendirme (genelde transrektal ultrason kullanılır), serum PSA düzeyleri, Gleason skoru ve lenfadenektomi sonucundan yararlanılır [3].

Tablo 3. Prostat adenokarsinomu TNM evrelemesi [3]

Primer Tümör (T)	TX	Primer tümör değerlendirilemiyor	Patolojik Primer Tümör (pT)	pT2	Organa sınırlı Tek taraflı, bir tarafın yarısı veya daha azı Tek taraflı, bir tarafın yarısından fazlası ancak iki taraflı değil İki taraflı hastalık Prostat dışı uzanım Prostat dışı uzanım veya mesane boynunda mikroskopik tutulum Seminal vezikül tutulumu Rektum, levator kas veya pelvis tutulumu
	T0	Primer tümöre ait bulgu yok		pT2a	
	T1	Klinik olarak belirsiz palpe edilemeyen ve görüntülemeyle gösterilemeyen tümör		pT2b	
	T1a	Tümör insidental olarak rezeksiyonunun %5'ten azında mevcut		pT2c	
	T1b	Tümör insidental olarak rezeksiyonunun %5'ten fazlasında mevcut		pT3	
	T1c	Tümör iğne biyopsisinde tespit edilmiş		pT3a	
	T2	Tümör prostata sınırlı		pT3b	
	T2a	Tümör bir lobun yarısında veya daha azında mevcut		pT4	
	T2b	Tümör bir lobun yarıdan fazlasını tutmuş ancak diğer loba geçmemiş			
	T2c	Tümör her iki lobu tutmuş			
Bölgesel ve Klinik Lenf Nodları	T3	Tümör prostat kapsülüne ulaşmış	Metastaz		Uzak metastaz var Bölgesel olmayan lenf nodları Kemikler Kemik metastazı olsun-olmasın diğer bölgeler
	T3a	Ekstrakapsüler tutulum mevcut			
	T3b	Tümör seminal veziküllere invaze			
	T4	Tümör fiksye ya da seminal veziküller dışında dokulara invaze (mesane, levator kasları ve pelvis duvarı)			
	pNX	Bölgesel lenf nodu örneklemesi yok		M0	
	pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok			
	pN1	Bölgesel lenf nodu metastazı var			
	NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş			
	N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok			
	N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var			

Tablo 3’te belirtilen patolojik tümör lenf nodu ve metastaz değerlendirmesi dışında Dünya Sağlık Örgütü’nün Ürolojik Tümörler Sınıflamasında prognostik gruplar başlığı altında TNM ile birlikte PSA ve Gleason skorları da kullanılmıştır [3].

2.2.6. Prognostik ve Prediktif Faktörler

İğne biyopsisi: cerrahi rezeksiyon öncesi hastalık progresyonunu anlamak ve cerrahinin uygun bir karar olup olmadığını belirlemek için önemlidir. İğne biyopsilerinde her kor için ayrı ayrı Gleason derecesi verilmelidir.

Aktif izlem: uygun hastaların belirli aralıklarla serum PSA düzeyleri ve iğne biyopsileri ile takip edilmesidir. Yöntemin başarısı doğru hasta seçimiyle ilişkilidir. Aktif izleme dahil etme kriterleri çalışmalar ve merkezlere göre farklılık göstermektedir.

TUR-açık prostatektomi: Gleason skoru ve patern 4-5 alanların yüzdesi başlı başına prognostik parametredir. Genelde ekstraprostatik yayılımla ilgili fikir vermesi beklenmez çünkü TUR ve açık prostatektomi ile transizyonel zon örneklenir.

Radikal prostatektomi:

Patolojik evre: Gleason skorundan sonra en önemli prognostik parametre patolojik evredir. Ekstraprostatik yayılım, postoperatif dönemde rekürrens riskini belirgin artırır [27].

Cerrahi sınırlar: Bazı çalışmalarda pozitif cerrahi sınırların survival üzerinde bağımsız prognostik bir parametre olduğu gösterilmiştir [28].

Tümör boyutu: radikal prostatektomi materyalinde tümör boyutu prognostik bir parametre olmasına rağmen tek başına bağımsız bir prediktif değeri olduğu gösterilememiştir [29]. Organ içerisinde tümörün kapladığı üç boyutlu hacim tahminleri üzerine çalışmalar sürmektedir.

Perinöral ve lenfovasküler invazyon: ISUP lenfovasküler boşluk tutulumunun belirtilmesini önerirken [30], vakaların %90 kadarında perinöral invazyon mevcut olduğu için perinöral invazyonu belirtmenin bir getirisi yoktur [31].

Metastaz: metastazların prognostik ve prediktif değerleriyle ilgili bilinenler oldukça azdır. Sadece visceral metastazları olan olguların, nodal metastazı olan olgulara göre kötü seyrettiğini bildiren yayınlar vardır [32].

Biomarkerlar: tümörün agresifliği ile ilgili fikir vererek tedavi kararında etkili olabilir [33]. Başlıcaları androjen reseptörü, androjen sinyal yolağı, ERG ve PTEN'dir.

2.3. DİJİTAL PATOLOJİ

Konvansiyonel patolojik incelemede tespit, takip, bloklama, kesit alma, boyama vb işlemlerinden geçirilen materyaller patologlar tarafından ışık mikroskobunda manuel olarak değerlendirilmektedir. Bazı özellikli vakalarda, yeni kesit, farklı boyamalar, farklı doktorlara konsultasyon gibi aşamalardan sonra tanı verilebilmektedir. 9 Ekim 2013 tarihli ve 28790 numaralı Resmi Gazete'de yayınlanan Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği'ne göre laboratuvara ulaşan materyalden hazırlanan blokların 20 yıl, cam preparatların ise en az 10 yıl süreyle saklanması yasal bir yükümlülüktür [34]. Özellikle büyük merkezlerde arşivleme zorunluluğu günlük laboratuvar düzeni içerisinde ciddi bir emek, zaman ve yer kaybına neden olmaktadır.

Teknolojik gelişmelerin sonucu olarak yüksek çözünürlüklü görüntüleme sistemlerinin ulaşılabilir olması, bu teknolojinin tıbbi amaçlı kullanımını da gündeme getirmiştir. PACS sistemi tüm dünyada basılı radyolojik görüntülerin yerine dijital görüntüler kullanılarak olguların değerlendirildiği, radyolojide aktif olarak kullanılan bir sistemdir. Hastaların bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, direkt grafi vb görüntüleri saklanarak incelenebilir, olguların eski görüntülemeleri çağrılabilir, ekranda eş zamanlı görüntüleri açılabilir ve/veya olguya ait tanı, tedavi, evre, laboratuvar sonuçları vb izlenebilir. Benzer bir sistem, patolojik preparatların dijital görüntü haline getirilmesi, lamalar yerine bu dijital görüntülerin değerlendirilmesi ve patoloji arşivlerinin dijital olarak oluşturulması ile patoloji pratiğinde de kullanıma girebilir. Bu alanda çok sayıda çalışma mevcuttur. Hazırlanan preparatların dijital görüntüsünün kaydedilmesi ve arşivin dijitalizasyonu pek çok açıdan var olan yöntemle göre avantajlıdır. Ancak böyle bir sistemin PACS sistemi ile en büyük farkı, renkli ve her bir hasta için çok sayıda preparata ait görüntünün farklı büyütme oranlarında saklanması gerekeceğinden çok daha büyük hafızaya ihtiyaç olmasıdır.

2.3.1. Dijital Patolojinin Günlük Pratikte Kullanımı

Literatürde dijital patoloji (virtual microscopy) alanında özel şirketler tarafından geliştirilen otomatize tanı sistemlerinden faydalanılarak yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Patoloji alanında hedeflenen, hasta adı, biyopsi numarası vb verilerle hastaya ait materyalin preparat görüntüsünün çağrılması ve herhangi bir zaman/mekanda incelenebilmesidir. Otomatize tarama sistemleri ve yazılımlar ABD’de halen geliştirilmesi gereken cihaz kategorisindedir [35]. Ancak Avrupa’da Kuzey İrlanda biobank sistemi gibi bazı kuruluşlar rutin olarak dijital arşivleme yapmaktadırlar [35]. Bir patoloji laboratuvarına otomatize tanı ve arşiv sistemi kurmanın maliyeti, bellek maliyeti hariç 60.000-100.000 Amerikan dolarıdır. Ancak bazı şirketler sistem algoritmalarını araştırmacıların kullanımına açmışlardır, hatta ücretsiz online erişime açık immunhistokimyasal değerlendirmenin yapılabilirdiği programlar mevcuttur. Literatürde, farklı firmalara ait sistemlerle; immunhistokimyasal boya analizi [36], tümörlü alan yüzdesinin hesaplanması [35], kanserli doku – normal dokuda kromatin paterni analizi [35], proteinlerin eksprese oldukları sellüler kompartmanların kıyaslanması [37], tümörlerdeki patern değişiminin analizi [35], tümörde 2 boyutlu kesitlerden 3 boyutlu yapının tahmin edilmesi [38], doku heterojenitesi ve kompleksitesinin tanı ve skorlama üzerine etkisinin araştırılması [39], FISH vb moleküler testlerin otomatize değerlendirilmesi [36] gibi çok çeşitli şekillerde dizayn edilmiş çalışmalara rastlamak mümkündür. Ayrıca kolorektal kanser, lenfoma, H.pylori gastriti vb farklı lezyonlarda morfometrik parametreler ve immunhistokimya değerlendirmenin farklı görüntü formatları ile otomatize sistem tarafından yapıldığı (TIFF & JPEG & JPEG2000) çalışmalar [40] da mevcuttur.

Günümüzde konsultasyon veya eğitim amacıyla bir olgunun farklı bir lokalizasyona aktarımında ya da kongre-sempozyum vb bilimsel ortamlarda paylaşılması sırasında dijital patolojiden faydalanılmaktadır. Dünyada pek çok büyük laboratuvar dijital patoloji dönemine geçmiş ya da geçiş aşamasındadır. Hatta dijital patoloji ve gelişmeler üzerine kongreler düzenlenmektedir [41]. Ancak oturmuş ve genel geçer kullanımı olan güvenli sistemler için bu alanda yeni çalışmalara ve hukuki düzenlemelere ihtiyaç vardır.

2.3.2. Dijital Patolojide Problemler

Dijital patolojiden yararlanmak için teknik açıdan yeterli olanaklara: yazılımı olan mikroskop, yüksek çözünürlük tarama sistemleri, CCD kamera [35] ve değerlendirmeyi yapan patoloğun teknoloji ilgisine [42] gerek vardır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde donanım ve teknik konularda eğitim açısından çeşitli problemlerle karşılaşmak kaçınılmazdır.

Mevcut yazılım ve tarama sistemlerinin çoğu bir preparata ait taramayı (whole slide imaging) 1-3 dakikada yapmaktadır, bu durumda bir gün içerisinde yaklaşık 300 lamın taranıp arşivlenmesi mümkündür. Ancak çok büyük laboratuvarlarda bir gün içerisinde arşivlenmesi gereken lam sayısı 300'ün çok üzerinde olabilir. Sadece seçilen ve tanı için önemli parametrelerin bulunduğu lamların taranarak saklanması bir seçenek olabilir. Diğer yandan eş zamanlı çok sayıda preparatı taramayı olanaklı kalan sistemlerle tüm lamların dijitalize edilerek arşivlenmesi mümkün olabilmektedir [43].

Patoloji pratiğinde amaçlanan, en doğru tanıya, en kısa yol ile en çabuk ve maliyet etkin şekilde ulaşmaktır. Bu nedenle preparatların dijitalizasyonu aşamasında tanıda hatalara yol açabilecek veri kayıpları kabul edilemez. Ancak görüntülerin veri kaybına yol açmayan sıkıştırmasız formatlarda saklanması, çok geniş hafıza ihtiyacı doğurduğundan bu kez de dijital arşivde yer sıkıntısı, saklama ve maliyet problemi ortaya çıkmaktadır. Orta büyüklükte bir merkezin günde 175 gigabyte, ayda ise 5 terabyte hafıza ihtiyacı ortaya çıkacaktır [35]. Dijital depolama alanı ihtiyacı ve maliyeti dijital bir sistemin kurulması karşısında en önemli engellerden birini teşkil etmektedir. Patolojide dijitalizasyon konusunda çalışma yapılan alanlardan biri de hafıza maliyetini azaltmayı sağlayacak ve bilgisayarlı sistemlerin yaygın kullanıma girmesini kolaylaştıracak olan sıkıştırılmış fotoğraf formatlarının güvenilirliğinin test edilmesidir [44].

2.3.3. Fotoğraf Formatları ve Fotoğraf Sıkıştırma

Günümüzde çok sayıda farklı gruba ait, farklı amaçlara hizmet edebilecek, eski ve yeni çok sayıda görüntü formatı bulunmaktadır. Burada sadece fotoğraf formatlarının başlıcalarından bahsedilecektir.

Bitmap: Microsoft'a ait en temel resim formatıdır. BMP, GIF, JPEG, TIFF formatları bu gruptadır.

BMP: 16 adet ya da daha çok sayıda rengi kaydedilebilen, sıkıştırma yapmayan hızlı ve basit bir formattır. Bu formatta resmin içindeki renklerin sayısından ziyade resmin boyutları önemlidir. Paint programında resimler bu formatta işlenir, bilgisayarda Paint programından başka bir görüntü gösteren program bulunmadığı zaman kullanılır [45].

JPEG / JPG [46]: 256 renkten fazla rengi, saklama hacmini azaltarak kullanmak için JPEG (Joint Photographics Experts Group) iyi bir seçenek olabilir. Az renk içeren fotoğraflarda ise JPEG kaliteyi düşürürken, boyutta önemli değişiklik sağlamaması nedeniyle tercih edilmez. Bu formatta ne kadar sıkıştırma istendiği (0-100 arası bir oran) seçilerek ya da 24 bit → 8 bit çevrim yapılarak belirlenir. JPEG çoğunlukla çizgisel veya grafiksel olmayan görüntülerde işe yarar.

GIF (Graphics Interchange Format): BMP hızlı, ancak fazla bir yer kaplayan bir format olduğu için sıkıştırma ihtiyacını karşılamaz. Alternatif bir format olan GIF formatında iyi bir sıkıştırma algoritması vardır (LWZ). Az sayıda renk içeren fotoğraflarda sıkıştırma oranı çok artar. En fazla 256 renk dışında (8 bit) desteklemektedir. Yaygın ve bazen de resimlerin hareketli (animated gif) olarak görülmesi için kullanılır [47].

TIFF [46]: Dosya boyutları oldukça büyük olan bu format genel olarak bilgisayarlardaki tüm programlar tarafından desteklenir. Çok sayıda renk mevcutsa uygun bir tercihtir. Kayıpsız bir formattır.

PNG (Portable Network Graphics): Sıkıştırma olmasına rağmen kayıp istenmeyen durumlarda görüntü saklamak için kullanılabilir. GIF'in gelişmiş bir versiyonu olarak da düşünülebilir. Hareketli resimleri desteklemez. TIFF'ten daha yaygın bir kullanım alanı vardır. İnternet ortamında da çok yaygın olarak kullanılır [48].

Bunlar dışında PDF, RAW, PICT, EPS, WEB-P ve TGA gibi çok sayıda erişime açık fotoğraf formatı mevcuttur. Formatlar üzerinde çalışılacak işe uygun olacak şekilde akılcı seçilmelidir [48].

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. VAKA GRUBUNUN TANIMLANMASI

Çalışmaya Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2013-2015 yılları arasında incelenmiş prostat truçut biyopsi, transüretal rezeksiyon ve radikal prostatektomi materyalleri dahil edilmiştir.

Olguların tümü erkektir. Yaş, Gleason skoru ve biyopsi alınma şekli bakımından heterojen ve rastgele bir grup oluşturulmaya çalışılmıştır

Vakalar seçilirken öncelikle biyopsi alınma şekline (truçut biyopsi, TUR-P, radikal prostatektomi) göre birbirine yakın sayıda öge içeren gruplar oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu kapsamda toplamda 198 olgunun 73 tanesi truçut biyopsi, 48 tanesi TUR-P, 77 tanesi ise radikal prostatektomi materyalidir.

3.2. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME

Olguların tümü biyopsi raporlanma tarihinde kliniğimizde mevcut 12 farklı uzman tarafından 8 farklı kategoride raporlanmıştır. Bu kategoriler benign prostat hiperplazisi, prostatik adenokarsinom Gleason skoru 3+3=6 (Gleason Grade Grup 1), prostatik adenokarsinom Gleason skoru 3+4=7 (Gleason Grade Grup 2), prostatik adenokarsinom Gleason skoru 4+3=7 (Gleason Grade Grup 3), prostatik adenokarsinom Gleason skoru 4+4=8 (Gleason Grade Grup 4), prostatik adenokarsinom Gleason skoru 4+5=9 (Gleason Grade Grup 5), prostatik adenokarsinom Gleason skoru 5+4=9 (Gleason Grade Grup 5), prostatik adenokarsinom Gleason skoru 5+5=10 (Gleason Grade Grup 5)'dur.

Hastane bilgi sisteminden (*AlpData-BilFo*) anahtar kelimeler yardımıyla ulaşılan vakalar arasından biyopsi alınma şekli ve hastalık kategorilerine göre birbirine yakın büyüklükte gruplar oluşturulmuştur. Bu kapsamda 73 truçut biyopsinin 19 tanesi kontrole ait tümörsüz doku, 54 tanesi ise tümörlü dokudur. 48 adet TUR-P materyalinin 7 tanesi kontrole ait tümörsüz doku, 41 tanesi ise tümörlü dokudur. 77 adet radikal prostatektomi materyalinin 27 tanesi kontrole ait tümörsüz doku, 50 tanesi ise tümörlü dokudur. Yani toplamda 53 adet tümörsüz biyopsi, 145 adet tümörlü biyopsi mevcuttur.

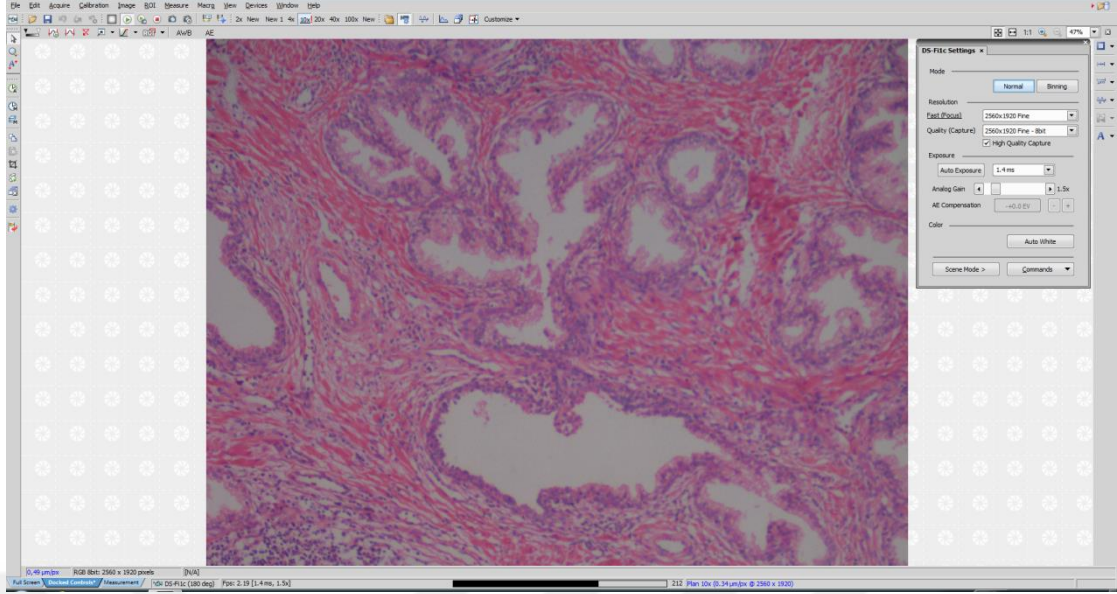
İncelemelerin tümü çift kör (gözlemci ve gözlemciyi asiste eden kişi biyopsinin ilk tanısından haberdar değildir) ve öncelikle x10'luk objektifte Nikon Eclipse Ni-U mikroskopta ışık mikroskopi değerlendirmesi yapılmıştır.

İncelemelerin tümü tecrübe düzeyleri birbirinden farklı, bağımsız üç gözlemci (20 yıllık tecrübeye sahip gözlemci 1, 15 yıllık tecrübeye sahip ve üropatoloji konusunda deneyimli gözlemci 3 ve 4 yıllık tecrübeye sahip gözlemci 2) tarafından farklı zamanlarda gerçekleştirilmiş olup, olguları değerlendirilme sürecinde resim 8'de yer alan orijinal ve modifiye Gleason paternlerinin şematik diagramı gözlemcilerin yanında bulundurulmuştur. İlk oturumda gözlemci 1 skorlamayı yaptığı alanı işaretlemiş ve diğer gözlemciler o alana skor vermiştir. Skorlama sırasında DSÖ 2016 sınıflamasında belirtilen trucut biyopsi ve radikal spesmen değerlendirmedeki farklılıklar göz önünde bulundurulmamıştır, çünkü sadece 10'luk objektife ait bir büyütme alanı fotoğraflanabileceğinden o alanda en sık ve en sık ikinci paternler ile Gleason skoru verilmiştir. Kliniğimizde tüm lamı tarama ve kaydetme (whole slide imaging) işlevi gören bir sistem bulunmadığından ve zaten tek bir alana ait skorlama yapıldığından %5 oranının (trucut biyopsi ve radikal materyalin skorlamasında farklılık oluşturan) pratik anlamda skorlamada farklılık oluşturmayaacağı düşünülmüştür.

3.3. VAKALARIN FOTOĞRAFLANMASI

Işık mikroskopunda yapılan incelemenin ardından gözlemci 2, Nikon Eclipse Ni-U mikroskopta aynı firmaya ait "NIS elements" yazılımını kullanarak ve kullanma kılavuzlarında yer alan adımlar takip ederek [49] x10'luk objektifte aynı ışık, netleme, ışık maruziyeti, oda vb sabit koşullar sağlanarak 198 vakanın mikroskopta işaretlenmiş alanlarından TIFF formatında fotoğraf çekmiştir.

Fotoğraflama esnasında normal modda, 2560*1920 piksel çözünürlükte, RGB 8 bit olacak şekilde, piksel boyutu 12 µm/px iken ışık maruziyet süresi otomatik olarak ayarlanmış halde çekim yapılmıştır (Resim 9).



Resim 9. NIS elements programının, fotoğraf çekimleri sırasında ekranda görünümü, sağdaki küçük alanda çekime ilişkin teknik bilgiler yer almakta

Biyopsinin kendisine ait (tespit-takip artefaktı vb) ya da preparasyona ait (kesit-boyama-kapama artefaktı vb) olumsuz özellikler çekim esnasında not alınmıştır. Çünkü bu tür olumsuz koşulların fotoğraflama sonrası değerlendirme ve skorlamada probleme neden olabileceği düşünülmüştür.

3.4. FOTOĞRAFLARIN FARKLI FORMATLARA ÇEVİRİLMESİ

Kayıpsız ancak oldukça geniş hafıza ihtiyacı doğuran bir format olduğu bilinen TIFF formatında çekilmiş fotoğraflar, temel özelliklerine ilişkin bilgi Resim 10'da mevcut olan gözlemci 2'nin kişisel bilgisayarında ACDSee Free (sürüm 1.1.21) yazılımı ile BMP, JPEG, GIF, PNG formatlarına çevrilmiştir. Literatürde fotoğrafların sıkıştırma ve farklı formatlara çevrilmesi sırasında hem ACDSee [50] ve hem diğer (Photoshop, ImagePro, Plus, Visilog, ACIS) programların [43] kullanıldığı dikkati çekmiştir.



Resim 10. Fotoğrafların incelendiği bilgisayarın genel özellikleri

3.5. FOTOĞRAFLARIN İNCELENMESİ

Fotoğraflar özelliklerine ilişkin bilgi resim 10'da mevcut olan gözlemci 2'nin kişisel bilgisayarında aynı masada, aynı mesafede ve fiziksel koşullarda incelenmiştir. Fotoğrafların inceleme sırası, tanı, format, biyopsi alınma şekli vb açısından rastgele olacak şekilde ayarlanmıştır. Çok sayıda örnek inceleneceğinden tüm incelemenin tamamlanması her gözlemci için 5 farklı oturum sonrasında mümkün olmuştur.

3.6. İSTATİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler "SPSS for Windows Version 15.0" paket programında yapılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve median [Min – Maks] değerler ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlenmiştir.

Kişinin kendi içinde tutarlılığı ve gözlemciler arası tutarlılık değerlendirilmiştir. Dijitalizasyon sonrası fikir birliğinin korunup korunmadığı, hangi lezyonda hangi aşamada ayrı görüşlerin başladığı, malign-benign vb lezyon karakterinin getirdiği kısıtlılıklar olup olmadığı gibi konular aydınlatılmaya

alışılmıştır. Elde edilmek istenen sonuç, dijitalize olarak arşivlenmiş bir preparatın tekrar incelenmek istendiğı durumlarda aynı doğrulukta tanı konabilmesi için hangi formatta ve hangi oranda sıkıştırılabileceğini saptamaktır. Çünkü dijital bir arşivde en önemli nokta tanının doğruluğunda hiçbir değışiklik olmamasıdır.

Bu amaçla gözlemci içi ve gözlemciler arası Cohen's K değeri hesaplanmış olup, yapılan çalışmada ışık mikroskopu ile dijital görüntüler ve/veya farklı fotoğraf formatları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını değerlendirmek için ise anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olacak şekilde bağımlı gruplarda tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA) testinden yararlanılmıştır.

3.7. ETİK KURUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 22.03.2016 tarihinde 27/21 nolu etik kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. VAKA GRUBUNUN BAŞLANGIÇ DEMOGRAFİK VERİLERİ ve GRUPSAL DAĞILIMLARI

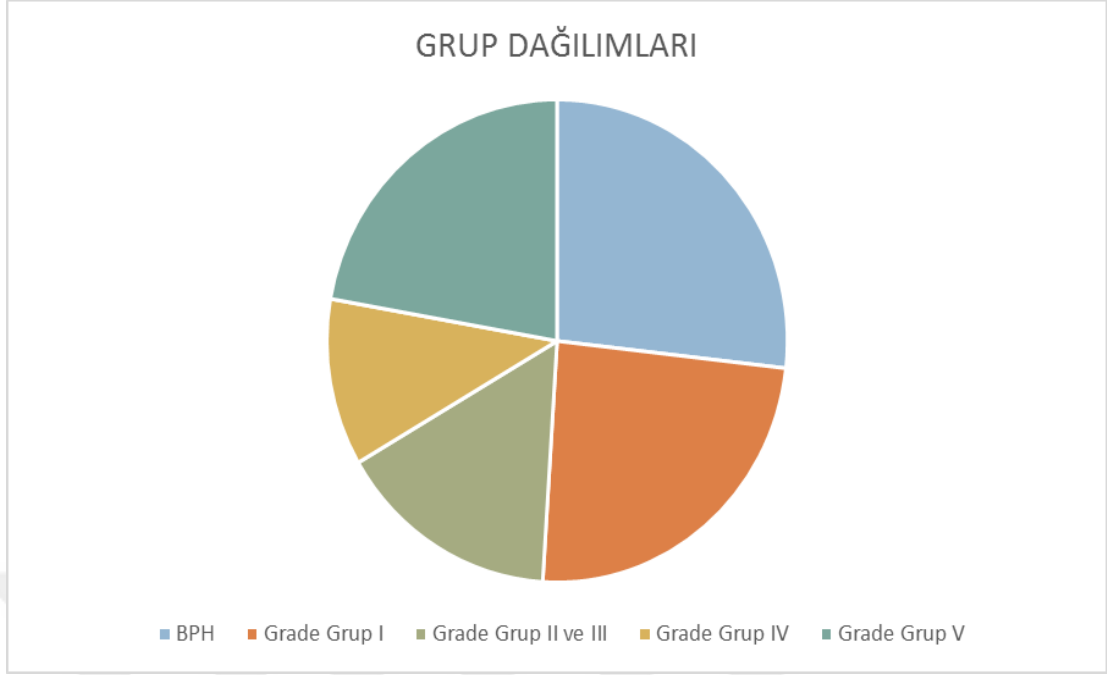
4.1.1. Vaka Grubunun Başlangıç Demografik Verileri

Çalışmaya dahil edilen vakaların tamamı erkektir. En genç vaka 48 en yaşlı vaka 92 yaşındadır. Vaka grubunun yaş ortalaması 67.9 ($\pm$ 9.5) olarak hesaplanmıştır.

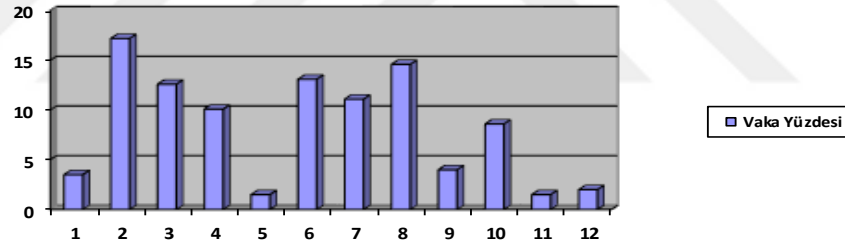
İncelenen olgular benign prostat hiperplazisi vs prostat adenokarsinomu olarak 2 temel gruba ayrılmıştır. Vakaların % 26.8 'i (53 vaka) nontümöral, %73.2'si (145 vaka) tümöraldır.

Tüm vakalar içerisinde % 24.2'lik kısmın (48 vaka) esas raporundaki Gleason skoru 3+3=6 ve grade grup I'dir. 17 vakanın esas raporundaki Gleason skoru 3+4=7, 14 vakanın esas raporundaki Gleason skoru 4+3=7 olup grade grup II ve III vaka sayısı toplamı % 15.6'lık dilimi oluşturmaktadır. 22 vakanın esas raporundaki Gleason skoru 4+4=8 olup grade grup IV vaka sayısı %11.1'lik dilimi oluşturmaktadır. 22 vakanın esas raporundaki Gleason skoru 4+5=9, 15 vakanın esas raporundaki Gleason skoru 5+4=9, 7 vakanın esas raporundaki Gleason skoru 5+5=10 olarak saptanmış olup grade grup V vaka oranı ise %22.2'dir (şekil 3).

Olgular kliniğimizde görev yapan 12 farklı uzman tarafından değerlendirilmiş olup, uzmanlara göre vakaların dağılımı şekil 4'te paylaşılmıştır.



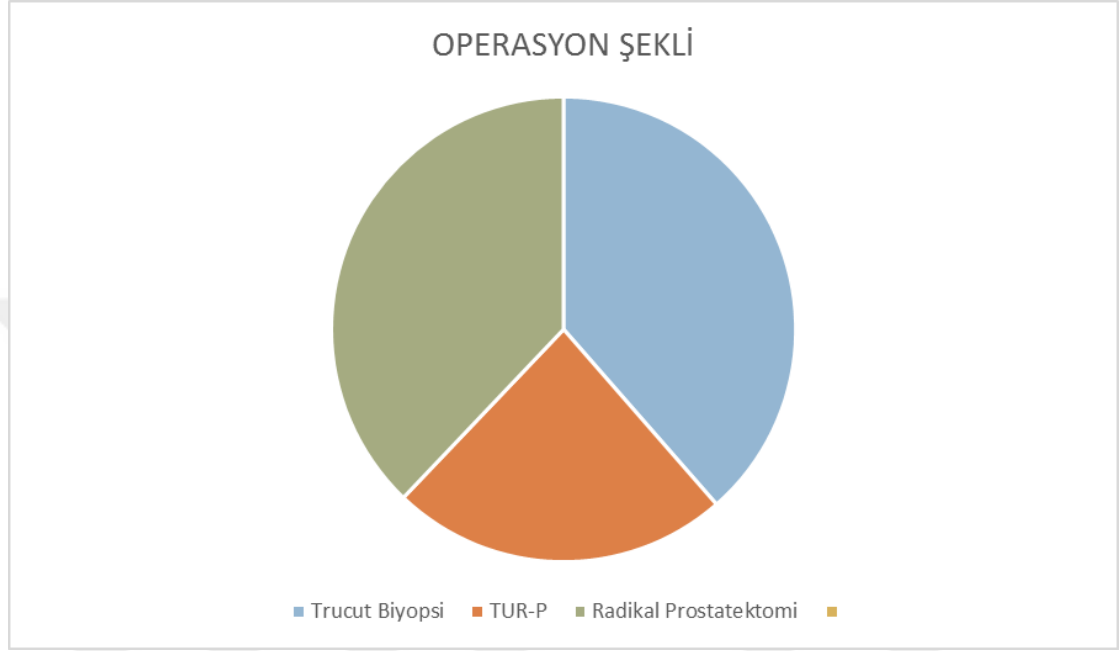
Şekil 3. Tüm vakaların başlangıçtaki tanılarına göre gruplara dağılımı



Şekil 4. Çalışmaya dahil edilen vakaların, raporlayan uzmanlara göre dağılım yüzdesi

Uzmanlara 1-12 arası numaralar verilmiş olup, 1, 5, 9, 11 ve 12 nolu uzmanların beklenenden az oranda vaka yüzdesine olmalarının sebebi vakaların seçildiği tarihlerde çeşitli sebeplerle bölümde aktif olarak çalışmamalarıdır. Seçim sırasında herhangi bir kasıt güdülerek uzman sayı ve yüzdelere dikkat edilmemiştir. Amaçlanan 3 gözlemcinin kendi içlerinde ve aralarındaki tutarlılığı test etmek olduğundan olguların orijinal raporlarındaki tanıları ile kıyaslama kasten yapılmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen biyopsi materyalleri 3 farklı operasyon şekli ile elde edilmiştir. Materyallerin % 36,9'ı (73 vaka) transrektal trucut biyopsi, % 24,2 'si (48 vaka) transüretral prostatektomi ve % 38,9'u (77 vaka) radikal prostatektomi şeklinde kliniğimize ulaştırılmıştır (Şekil 5).



Şekil 5. Materyallerin alınış şekillerine ait dağılım

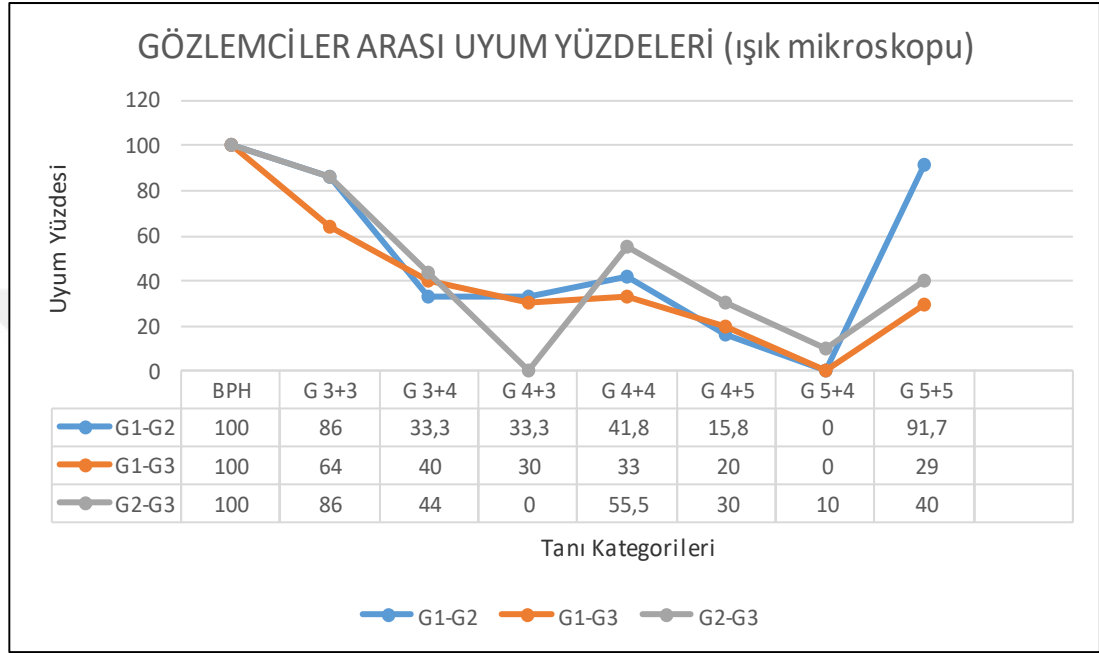
Biyopsi alınış şeklinin bizim çalışmamızda değerlendirmeyi etkilemediği düşünülmektedir. Çünkü tek bir alan işaretleneceğinden doku devamlılığı ve kesitin lam üzerindeki alansal şeklinin (kare, dikdörtgen, şerit vb) Gleason skorlamada bir etkisi olmayacaktır.

Örneklerin 14 tanesinde kapama ve 7 tanesinde boya artefaktı izlenmiştir. Bu artefaktın dijitalizasyon sonrası tanı koymayı zorlaştırabileceği düşünüldüğünden baştan kayıt altına alınmıştır.

4.1.2.1. Vaka Grubunda Işık Mikroskopisi İncelemelerinde Gözlemciler Arası Tutarlılık ve Grupsal Dağılımlar:

Gözlemci 1, gözlemci 2 ve gözlemci 3'ün vakaları ışık mikroskopunda değerlendirdiklerinde temel kategori olarak (malign ve benign) birbirleriyle ve olgunun esas raporundaki değerlendirmeye %100 uyum gösterecekleri şekilde seçim yapılmıştır. Gözlemcilerin temel kategoride uyumsuzluğa düştüğü vakalar çalışmaya

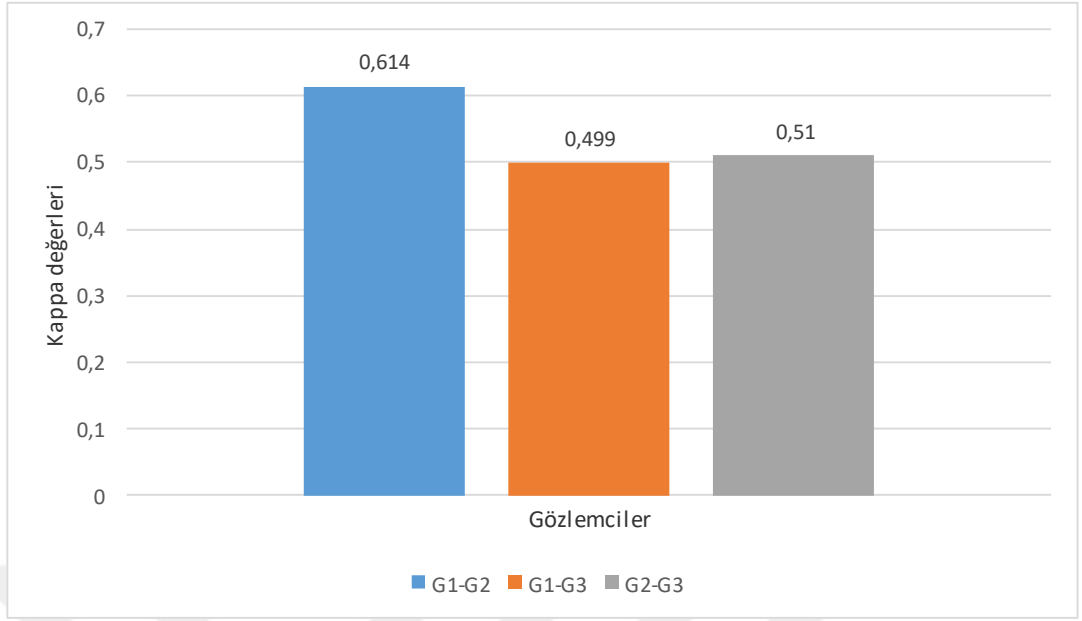
dahil edilmemiştir. Ancak malign kategoride değerlendirilen vakalar arasında Gleason skorları bakımından gözlemciler arası farklılıklar mevcuttur. Gözlemcilerin ışık mikroskopi değerlendirmelerinde gözlemciler arası uyum yüzdeleri grafik 1’de paylaşılmıştır.



Grafik 1. Işık mikroskobik değerlendirmede gözlemciler arası uyum

Işık mikroskobundaki değerlendirmelere ait istatistiklerinden de anlaşılacağı üzere, gözlemciler arası benign-malign ayrımında tam uyum mevcuttur. Gleason skoru 3+3=6 ve 4+4=8 ve 5+5=10 olan grupta gözlemciler arasında belirgin uyum izlenmiştir. Bu durumda tümörlü biyopsi örneğinde sadece tek patern görülüyorsa kişiler arası uyumu sağlamanın daha kolay olduğundan bahsedilebilir. Prognostik gruplamanın yeni DSÖ tümör sınıflamasına girmesiyle Gleason skorunun interobserver ve intraobserver tutarlılığının belirlenmesi skor 3+4=7 ve 4+3=7 gruplar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bizim değerlendirmemizde de literatürdeki ile benzer şekilde bu iki grupta gözlemciler arası uyum düşüktür [51].

Mevcut gruplarla çalışma tamamlandıktan sonra gözlemci içi ve gözlemciler arası tutarlılığı test etmek için kappa değerleri (Grafik 2) hesaplanmış olup, bazı gruplar için kappa değerlerinin 0,5’ten düşük olduğu dikkati çekmiştir.



Grafik 2. Tüm gözlemciler için ışık mikroskopu ile değerlendirmede K değerleri

Literatürde K değeri için mükemmel uyum ($>0,7$), iyi uyum ($0,4-0,7$) ve kötü uyum ($<0,4$) şeklinde sınıflandırmalar mevcuttur [52]. Tariflenen gruplarda TIFF, GIF, PNG, JPEG ve BMP formatları için gözlemci içi ve gözlemciler arası tekrarlanabilirlikler hesaplandıktan (fotoğraf formatları için sadece yeni gruplandırmaya ait veriler paylaşılmıştır) sonra tüm K değerlerinin iyi grupta yer alması ve birden fazla paternden oluşan tümörlerde korelasyonun oldukça düşük olması (zaman zaman % 0) nedeniyle yeniden bir gruplama ihtiyacı doğmuştur.

Ülkemizden yapılan yayınlarda dünyadaki aksine [53,54] genellikle Gleason skoru $3+3=6$ / Grup Grade 1 olgular aktif izleme alındığından [55], yeni bir kategorizasyon ile istatistiklerin yeniden hesaplanmasının klinik açıdan da belirgin bir farklılık oluşturmayacağı düşünülmüştür.

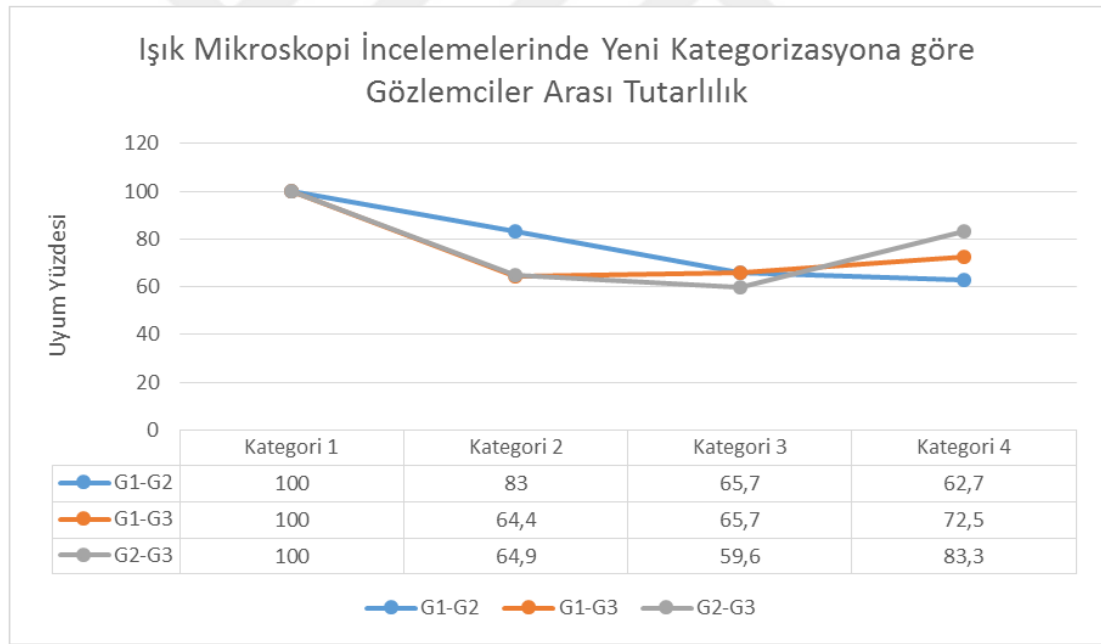
Fotoğraf formatları ile tanı koyma ve tanı tekrarlanabilirliğinin hem gözlemci içi hem de gözlemciler arası test edildiği bu çalışmada önerimiz olguları aşağıda belirtildiği şekilde 4 temel gruba ayırmaktır.

KATEGORİ I	Benign prostat hiperplazisi grubu		
KATEGORİ II	Gleason skor $3+3=6$		
KATEGORİ III	Gleason skor $3+4=7$	Gleason skor $4+3=7$	Gleason skor $4+4=8$
KATEGORİ IV	Gleason skor $4+5=9$	Gleason skor $5+4=9$	Gleason skor $5+5=10$

Bu kategorizasyon ile benign prostat dokusu ile tümörlü doku, aktif izleme aday hasta ile aday olmayan, orta prognoz ile kötü prognoz grubu birbirinden ayrılabilir. Bu aşamadan sonraki tüm istatistiksel hesaplamalar için veriler bu kategorilere göre yeniden gruplandırılmıştır ve tüm hesaplamalarda yeni data esas alınmıştır.

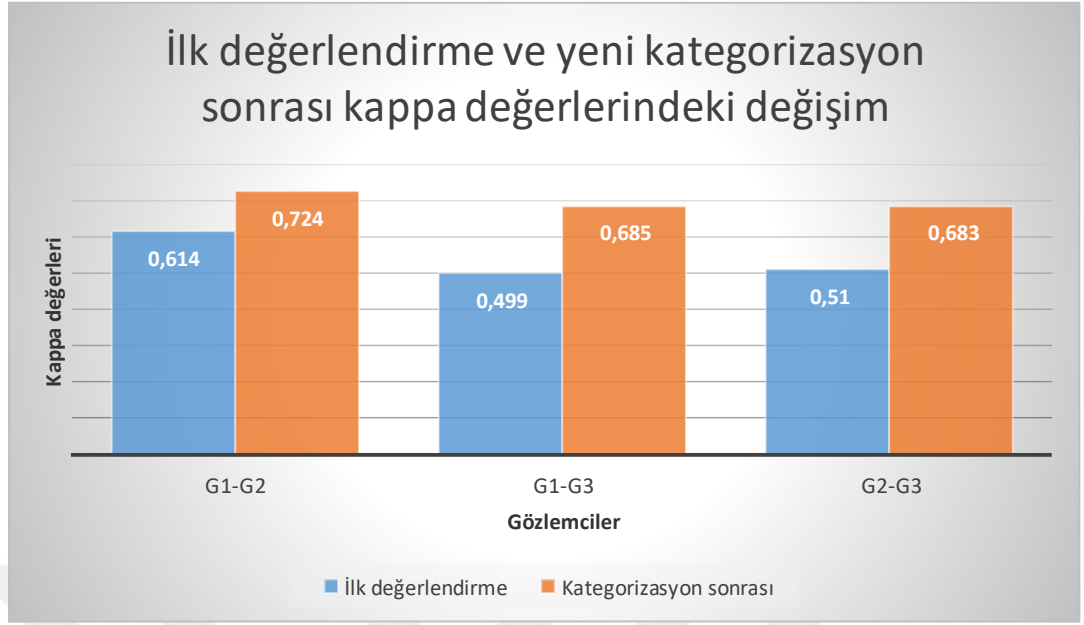
4.1.2.2. Vaka Grubunda Işık Mikroskopi İncelemelerinde Yeni Kategorizasyona göre Gözlemciler Arası Tutarlılık ve Grupsal Dağılımlar:

Verilerin öncü değerlendirmesinden sonra alınan yeni kategorizasyon kararıyla gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumun belirgin iyileşme gösterdiği tespit edilmiştir. Bazı gruplarda uyum % 0 iken yeni kategorilerden sonra tüm gruplarda % 50 ve üzeri uyuma ulaşıldığı dikkati çekmektedir (Grafik 3).



Grafik 3. Yeni kategorizasyon sonrası gözlemciler arası tutarlılığın değerlendirilmesi

Tüm gözlemciler için ışık mikroskopu ile değerlendirmede yeni kategorizasyonda K değerlerindeki değişim grafik 4’te gösterilmiştir.

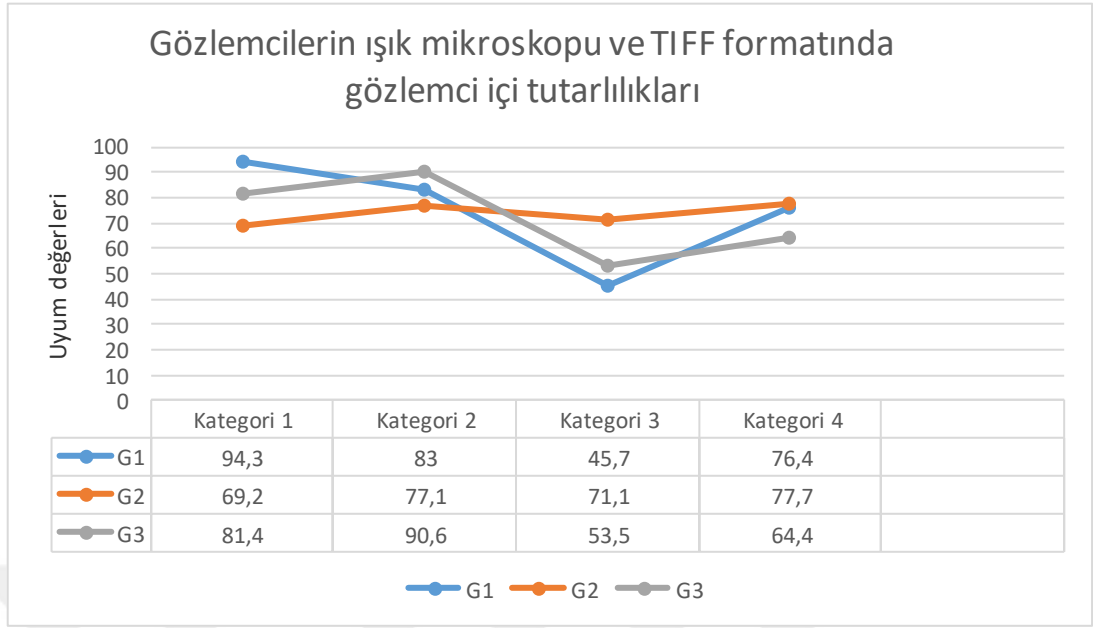


Grafik 4. Yeni kategorizasyondan sonra kappa değerlerinin artışı

4.2. VAKA GRUBUNUN DİJİTAL FOTOĞRAFLAR İLE YAPILAN DEĞERLENDİRME SONUÇLARINA GÖRE GRUPSAL DAĞILIMLARI, GÖZLEMÇİ İÇİ TUTARLILIK

4.2.1. TIFF Formatı

Gözlemci 1, 2 ve 3'ün ışık mikroskopundaki değerlendirmeleriyle TIFF formatındaki fotoğrafları değerlendirmeleri sonucu elde edilen gözlemci içi uyumluluk değerleri genel olarak yüksektir. Ancak yeni kategorilere göre sınıflamadan önce olduğu gibi her 3 gözlemci için de kategori 3 (Gleason skoru $3+4=7$, $4+3=7$ ve $4+4=8$) en kötü uyum değerlerine ulaşılmıştır. Grafik 5'te her üç gözlemci için de kategori 3'te uyumdaki düşme net olarak izlenmektedir.



Grafik 5. TIFF formatı için gözlemci içi uyum değerleri

Tüm gözlemciler için ışık mikroskopi ve TIFF formatında değerlendirmede yeni kategorizasyonda K değeri ;

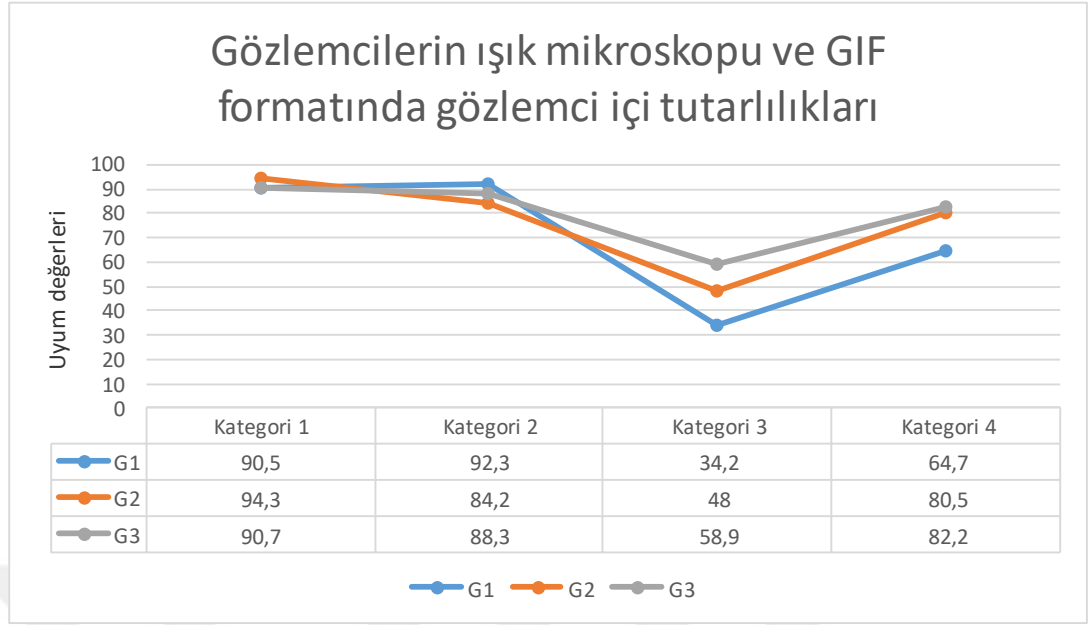
G1 için 0,698

G2 için 0,720

G3 için 0,624 olarak hesaplanmıştır.

4.2.2. GIF Formatı

GIF formatında da TIFF ile benzer şekilde kategori 3'te diğer kategorilere kıyasla oldukça düşük gözlemci içi uyum elde edilmiştir. Grafik 6'da GIF formatına ait uyum yüzdeleri paylaşılmıştır.



Grafik 6. GIF formatı için gözlemci içi uyum değerleri

Tüm gözlemciler için ışıık mikroskopyu ve GIF formatında değerlendirmede yeni kategorizasyonda K değeri ;

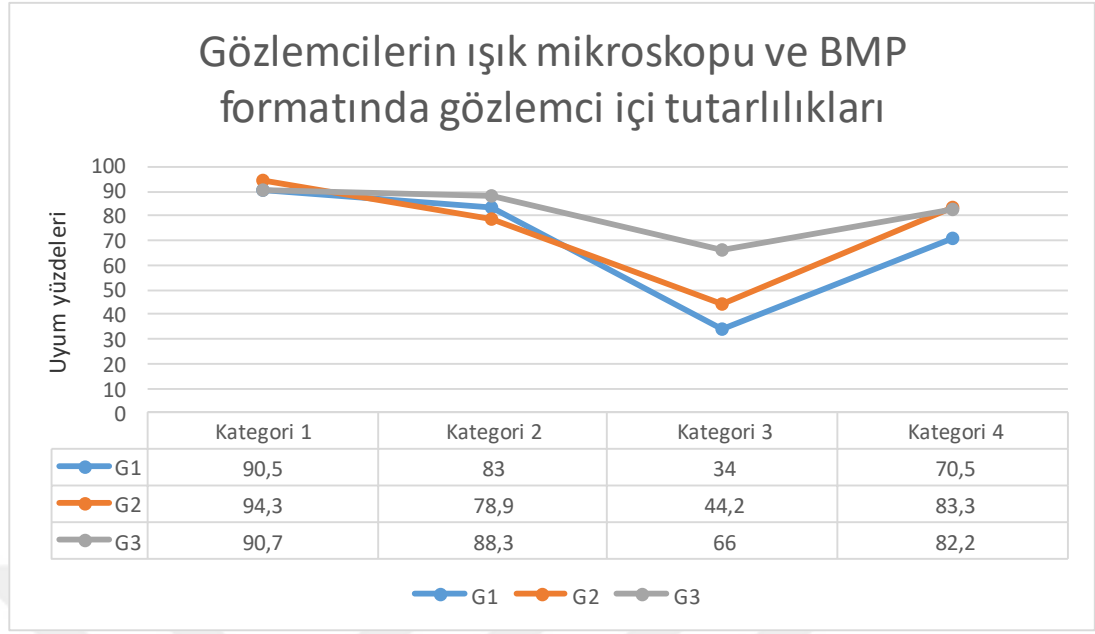
G1 için 0,656

G2 için 0,686

G3 için 0,724 olarak hesaplanmıştır.

4.2.3. BMP Formatı

BMP formatında da daha önce TIFF ve GIF formatlarında belirtildiği gibi kategori 3, her üç gözlemci için uyumun belirgin düşük olduğu kategoridir. Hatta kategori 3 dışına tüm uyum yüzdelerinin %70'in üzerinde olduğu göze çarpmaktadır (Grafik 7).



Grafik 7. BMP formatı için gözlemci içi uyum değerleri

Tüm gözlemciler için ışık mikroskopu ve BMP formatında değerlendirmede yeni kategorizasyonda K değeri ;

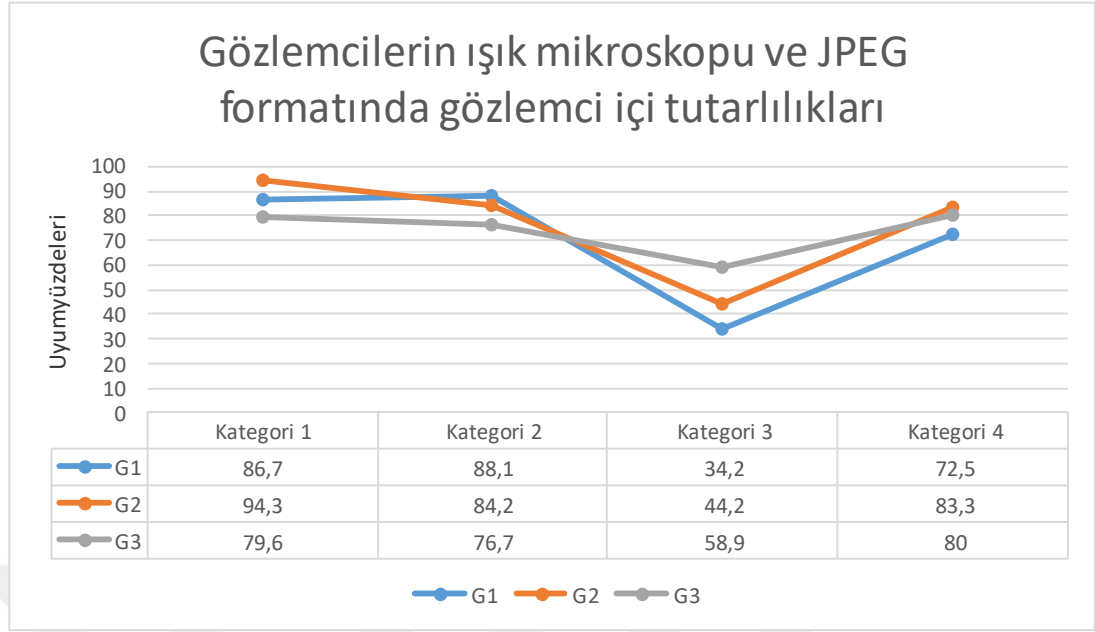
G1 için 0,635

G2 için 0,660

G3 için 0,751 olarak hesaplanmıştır.

4.2.4. JPEG Formatı

JPEG formatındaki değerlendirmelerde en yüksek uyum gözlemci 2 için kategori 1’de %94,3 olduğu, en düşük uyumun ise gözlemci 1 için kategori 3’te %34,2 olduğu dikkati çekmiştir. Grafik 8’de gözlemciler için farklı kategorilerde JPEG formatındaki uyum yüzdeleri ele alınmıştır.



Grafik 8. JPEG formatı için gözlemci içi uyum değerleri

Tüm gözlemciler için ışık mikroskopu ve JPEG formatında değerlendirmede yeni kategorizasyonda K değeri ;

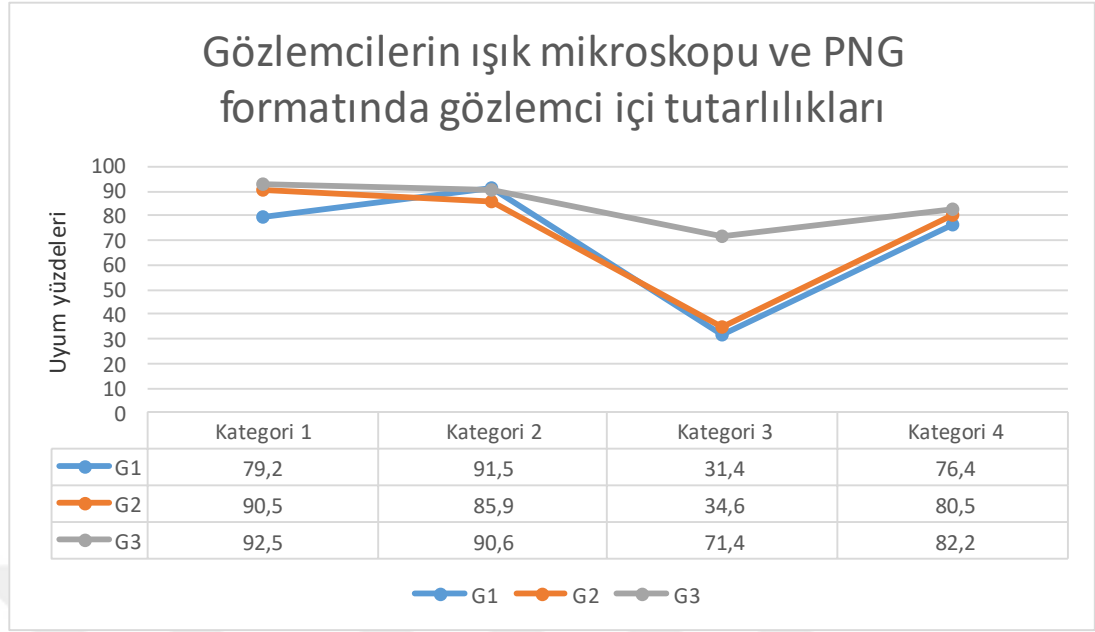
G1 için 0,649

G2 için 0,680

G3 için 0,643 olarak hesaplanmıştır.

4.2.5. PNG Formatı

PNG formatında gözlemci 3 için tüm kategorilerde %70 ve üzeri uyum mevcut iken gözlemci 2 ve gözlemci 1'in yine kategori 3'te düşük uyum yüzdelerine ulaştığı dikkati çekmiştir. Grafik 9'da gözlemcilerin kendi içlerindeki uyum yüzdelerini PNG formatı için verilmiştir.



Grafik 9. PNG formatı için gözlemci içi uyum değerleri

Tüm gözlemciler için ışık mikroskopi ve PNG formatında değerlendirmede yeni kategorizasyonda K değeri ;

G1 için 0,641

G2 için 0,633

G3 için 0,784 olarak hesaplanmıştır.

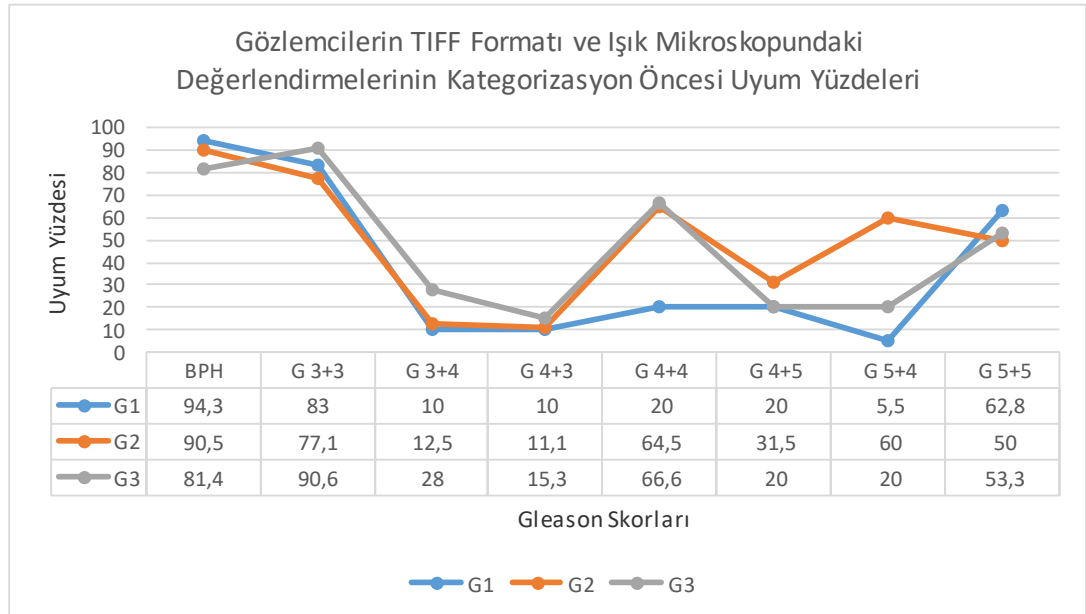
Tüm formatlar için her üç gözlemciye ait farklı formatlardaki kappa değerleri tablo 4’te mevcuttur. Minimum kappa değeri 0,624 ve maksimum kappa değeri 0.784’tür.

Tablo 4. Gözlemcilerin farklı fotoğraf formatlarında kappa değerleri

KAPPA DEĞERLERİ					
Fotoğraf Formatı X Gözlemci	TIFF	GIF	BMP	JPEG	PNG
G1	0,698	0,656	0,635	0,649	0,641
G2	0,720	0,686	0,660	0,680	0,633
G3	0,624	0,724	0,751	0,643	0,784

4.2.6. Vakaların 4 Kategorili Sistemde İncelenmesi ile İlk Değerlendirme Sonuçlarının TIFF Formatı Üzerinde Kıyaslanması ve Sonuçlarının Yorumlanması

Grafik 10'da olguların değerlendirilmesinde orijinal verilere ait uyum yüzdeleri paylaşılmıştır. Grafikten de kolaylıkla görülebileceği gibi özellikle Gleason skor 3+4=7, 4+3=7, 4+5=9 ve 5+4=9 gruplarında %30'un altında tekrarlanabilirlik mevcuttur. TIFF formatının fotoğraf verisinin ham, kayıpsız hali olduğu düşünüldüğünde diğer formatlarla TIFF'ekine yakın veya daha kötü sonuçlar elde edilmesi kaçınılmazdır. Patolojideki tüm amacın tanı doğruluğu olduğu düşünüldüğünde %30'ların altındaki bu sonuçlar kabul edilebilir değildir. Bu nedenle tekrarlanabilirlik ve uyumu kabul edilebilir düzeylere ulaştırmak için birkaç farklı gruplama sistemi denenmiştir. Uygulanan formüller arasında en iyisi benign prostat hiperplazisinin kategori 1, Gleason 3+3 tümörlerin kategori 2, Gleason 3+4, 4+3, 4+4 tümörlerin kategori 3 ve Gleason 4+5, 5+4, 5+5 tümörlerin kategori 4 olarak adlandırıldığı yeni bir sistem olmuştur. Bu kategorizasyon sonrası uyum yüzdelerinde oluşan değişikliğin grafik 5 ve grafik 10'un kıyaslanması ile anlaşılması mümkündür. Ayrıca ışık mikroskopu değerlendirmelerinde kappa değerlerinde oluşan değişim de grafik 4'ten anlaşılabilmektedir.

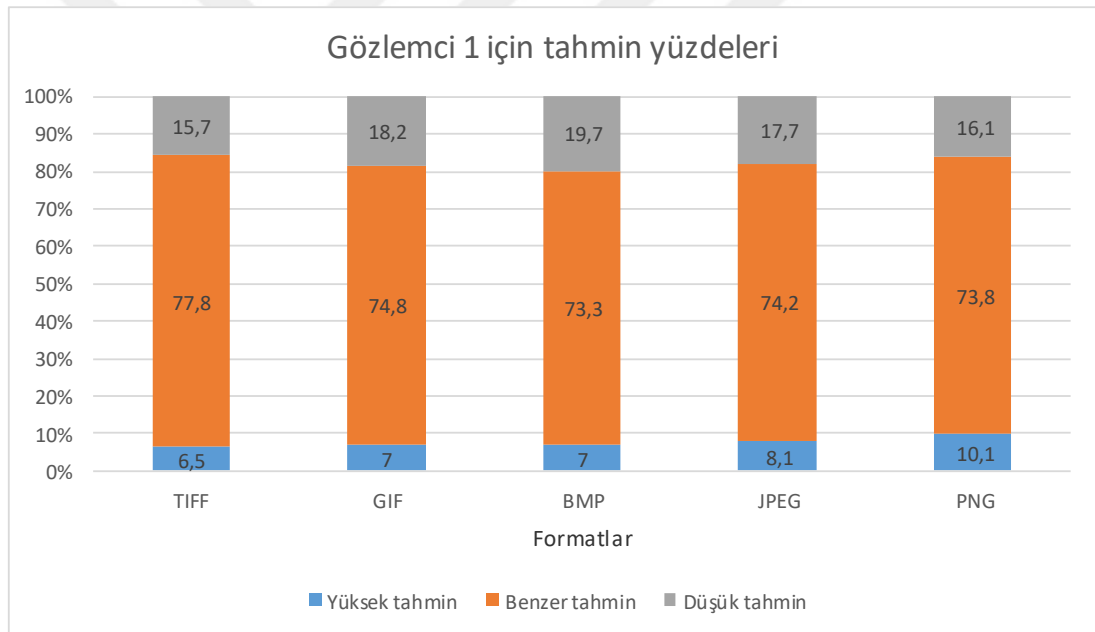


Grafik 10. Kategorizasyon Öncesi TIFF Formatı İçin Uyum Yüzdeleri

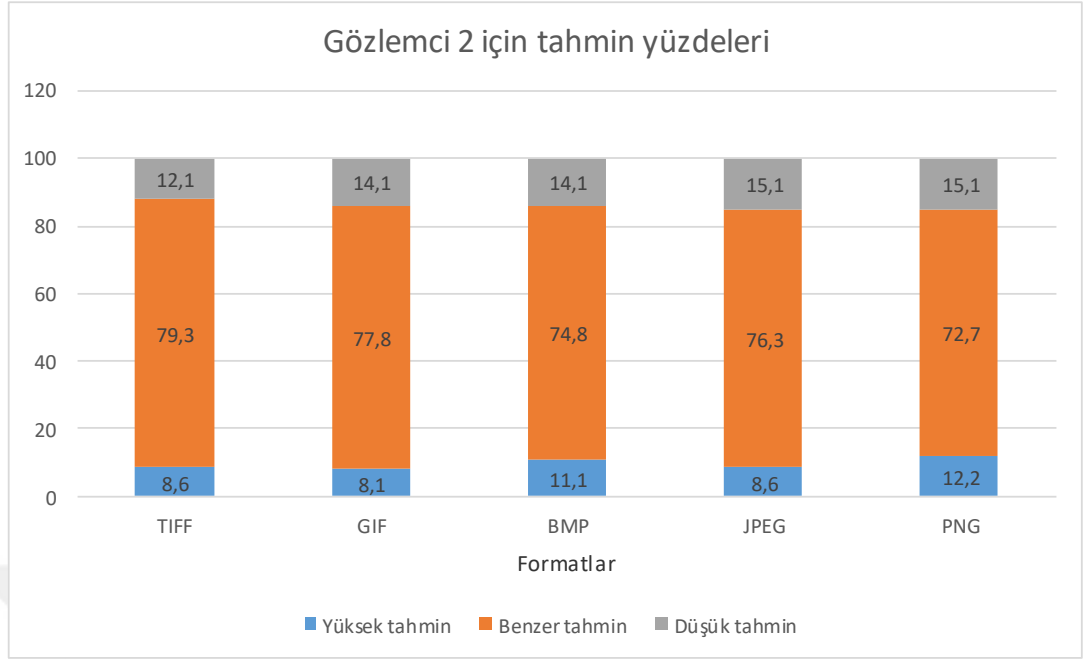
4.2.7. Farklı Fotoğraf Formatlarının Tanı Tekrarlanabilirliği Açısından Kıyaslanması

Gözlemciler ışık mikroskopi değerlendirmeleri sonrasında farklı formatlardaki fotoğrafları değerlendirmişlerdir. Her bir gözlemcinin kendi ışık mikroskopik değerlendirmesi ile 5 formata verdiği skorlar kıyaslanmış olup gözlemci 1 ve 2 için en iyi sonuç TIFF, gözlemci 3 için en iyi sonuç PNG formatında elde edilmiştir. Genel olarak ise tüm formatlarda ve tüm gözlemciler için biyopsinin olduğundan yüksek skorda tahmin edilmiş olma ihtimali, düşük skorda tahmin edilmiş olma ihtimalinden düşüktür.

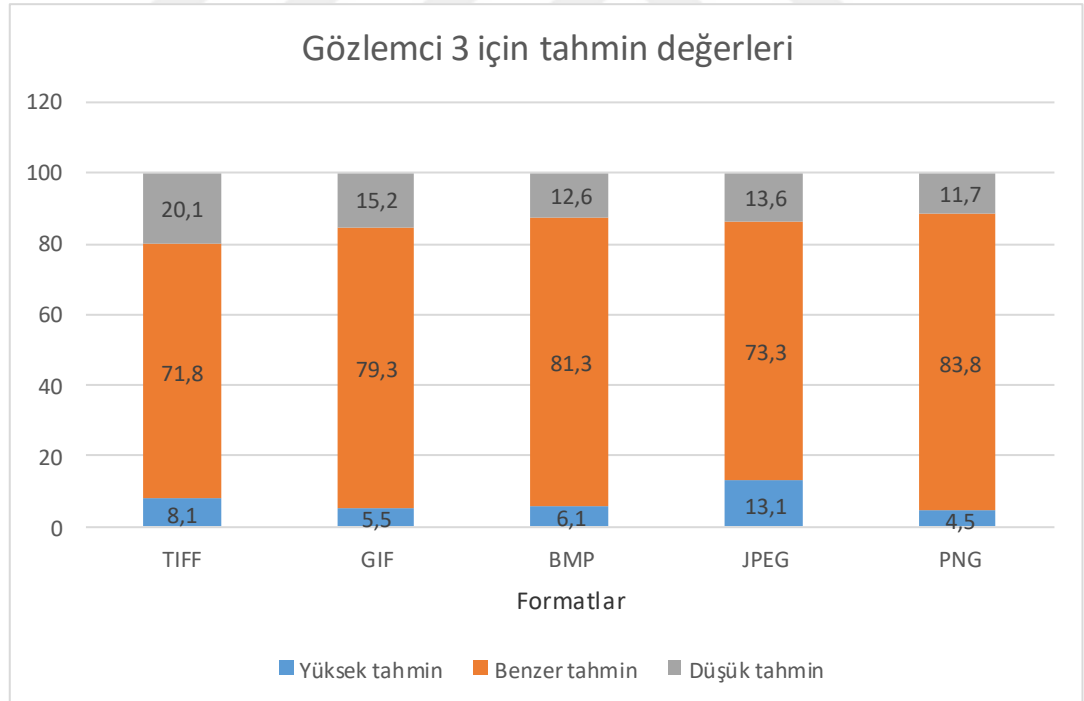
Grafik 11’de gözlemci 1 için, grafik 12’de gözlemci 2 için, grafik 13’de ise gözlemci 3 için skor tahminlerinin yüksek ve düşük tahmin yüzdeleri paylaşılmıştır.



Grafik 11. Gözlemci 1’in kendi ışık mikroskopi değerlendirmesine göre farklı fotoğraf formatlarında tahminlerinin değerlendirilmesi (underestimate, overestimate)



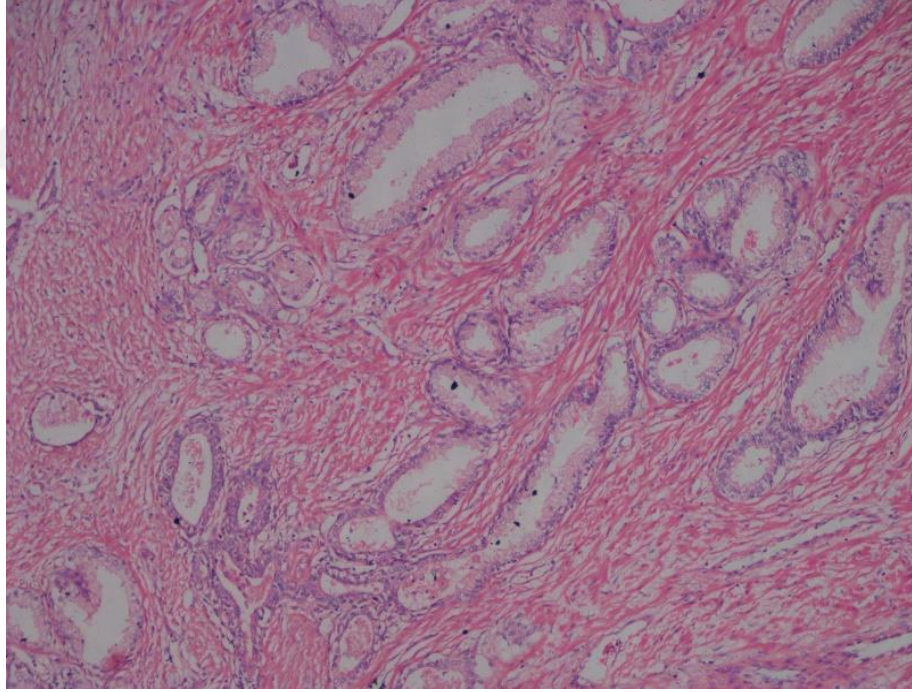
Grafik 12. Gözlemci 2'nin kendi ışık mikroskopi değerlendirmesine göre farklı fotoğraf formatlarında tahminlerinin değerlendirilmesi (underestimate, overestimate)



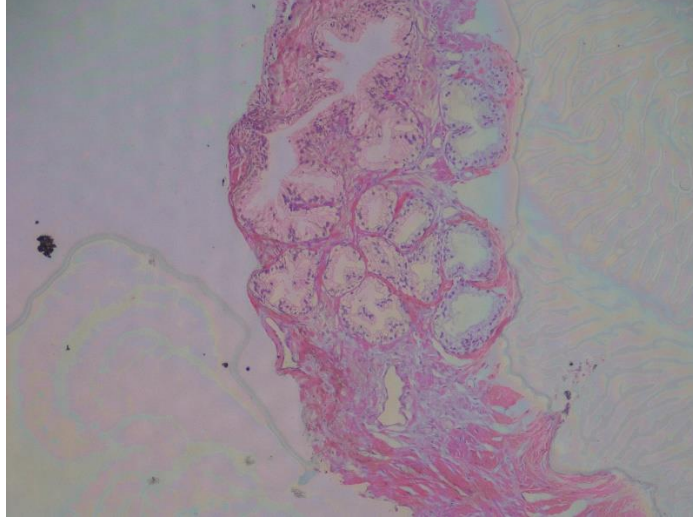
Grafik 13. Gözlemci 3'ün kendi ışık mikroskopi değerlendirmesine göre farklı fotoğraf formatlarında tahminlerinin değerlendirilmesi (underestimate, overestimate)

4.3. BELİRGİN GRUPSAL FARKLILIKLARIN İZLENDİĞİ VAKALAR İLE TEKRARLI OLARAK AYNI TANI VERİLEN VAKALAR

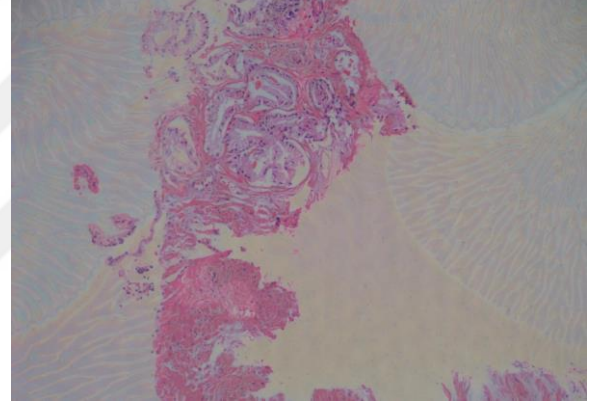
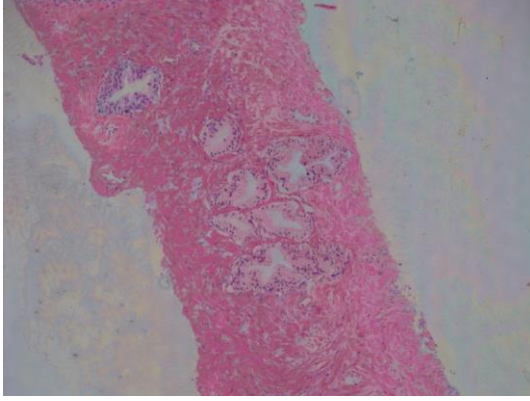
53 adet tümörsüz vakanın 10 tanesine (2,16,19,26,30,40,45,48,50,51 nolu fotoğraflar) farklı gözlemciler ve farklı formatlarda dikkat çekici bir şekilde tekrarla tümör tanısı (genellikle skor 3+3=6) verilmiştir. Tanıda yanılgıya sebep olan fotoğraflar (resim 11-16) aşağıda paylaşılmıştır. Resim 11’da bir alanda glandların sıkışık görünümüne sahip olması, resim 12,13 ve 14’te belirgin kapatma artefaktı varlığının da katkısı düşünüldüğünde glandların hafif sıkışık görünümde oluşu ve diğer büyük glandların uzantısı olma olasılığının ihmal edilmesi nedeniyle olgular yanlışlıkla tümör tanısı almış olabilir. Resim 15’te bazal hücre hiperplazisi /PIN tablosu olguya tümör tanısı verdirmiş olabilir. Resim 16’te ise olağan glandların arasında bulunan küçük kalibreli glandların tümör olduğu düşünülmüştür.



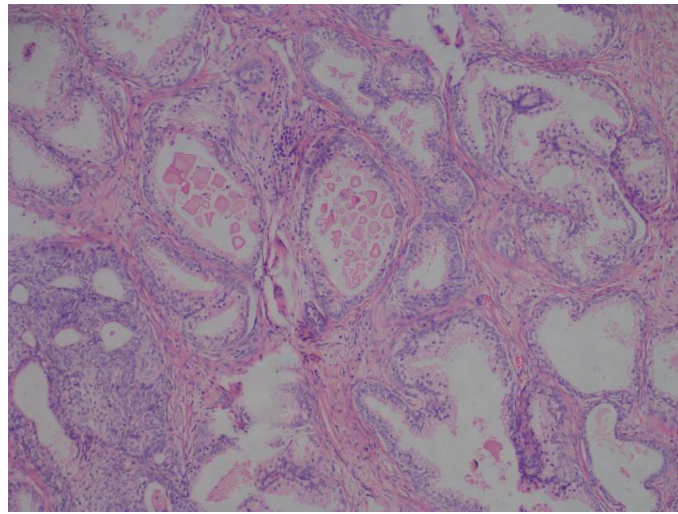
Resim 11. Benign prostatik glandlar (HEx100)



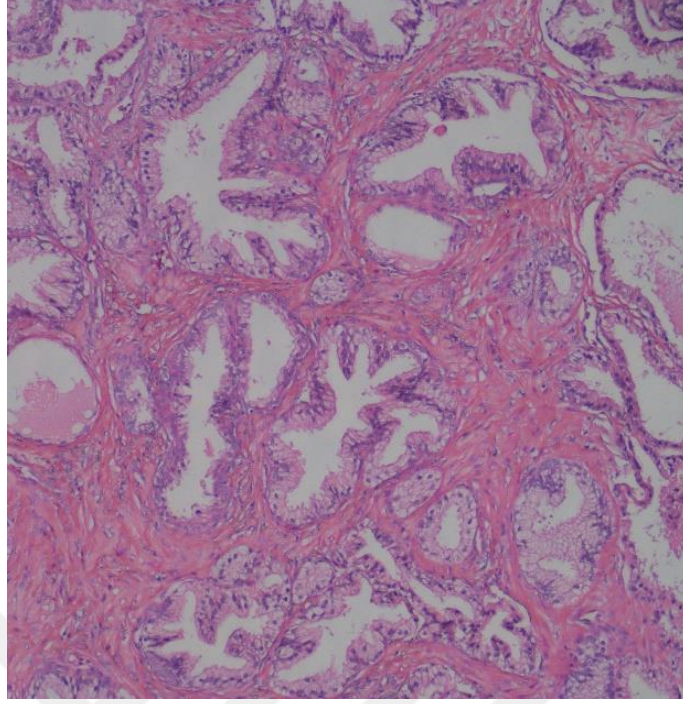
Resim 12. Sıkışmış görünümde prostat glandları (HEx100)



Resim 13 ve Resim 14. Fibrotik stromada küçük gland yapıları (HEx100)

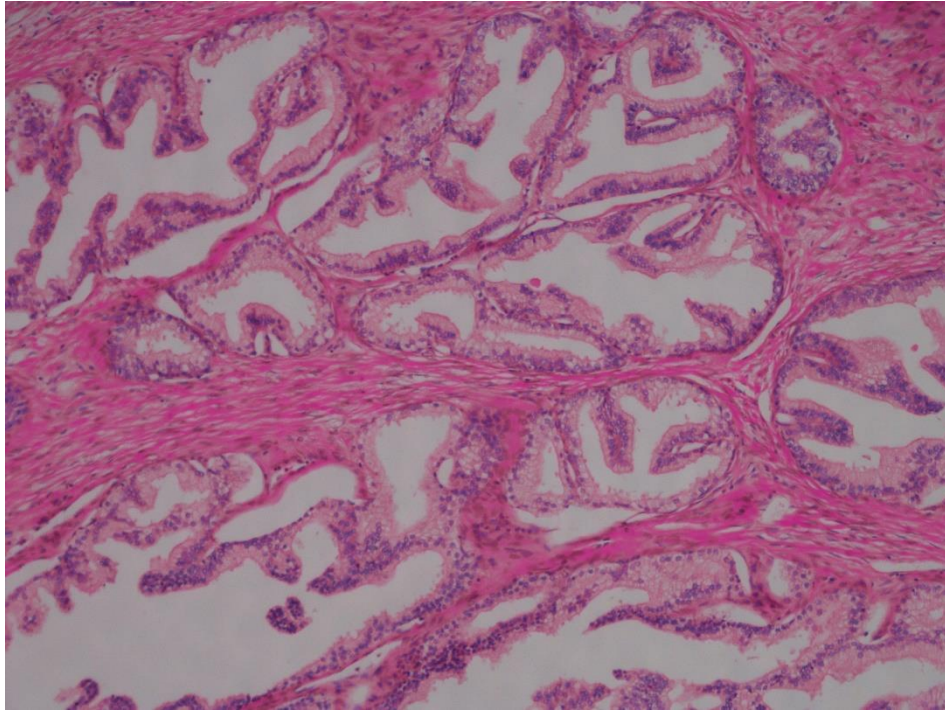


Resim 15. Yer yer bazal hücre hiperplazisi gösteren geniş glandlar (HEx100)

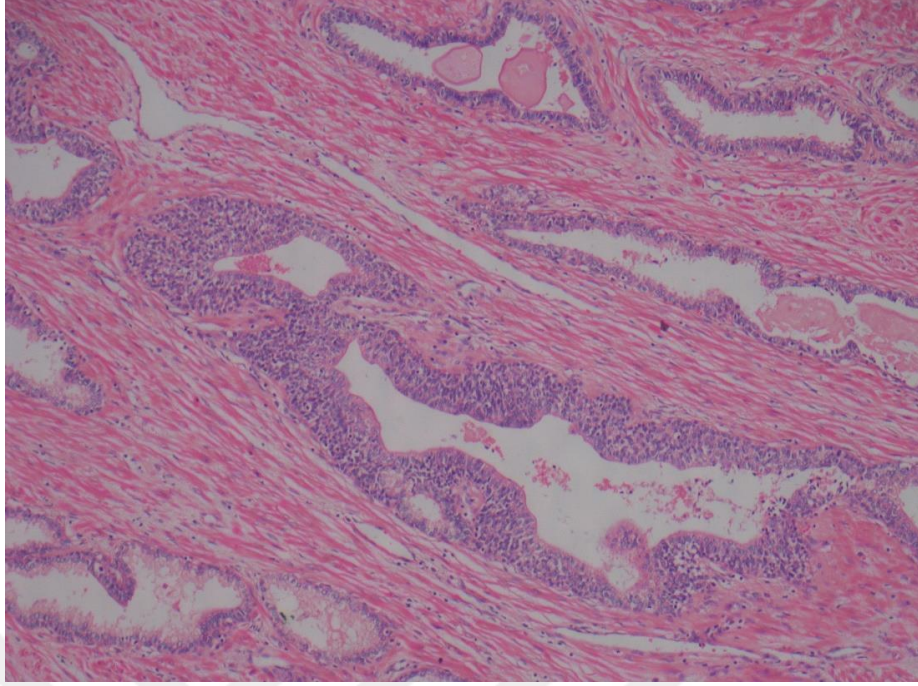


Resim 16. Dallanan geniş kalibreli glandüler yapılar (HEx100)

Her değerlendirmede istikrarlı şekilde benign kategoride değerlendirilen olgulara örnek resim 17 ve 18’de verilmiştir.

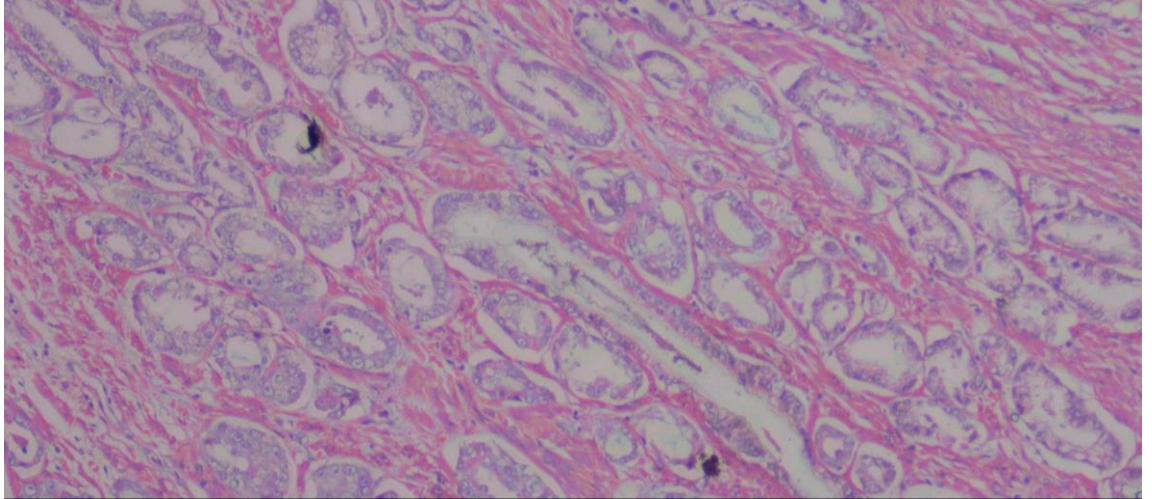


Resim 17. Olağan prostata ait epitelyel ve stromal doku (HEx100)

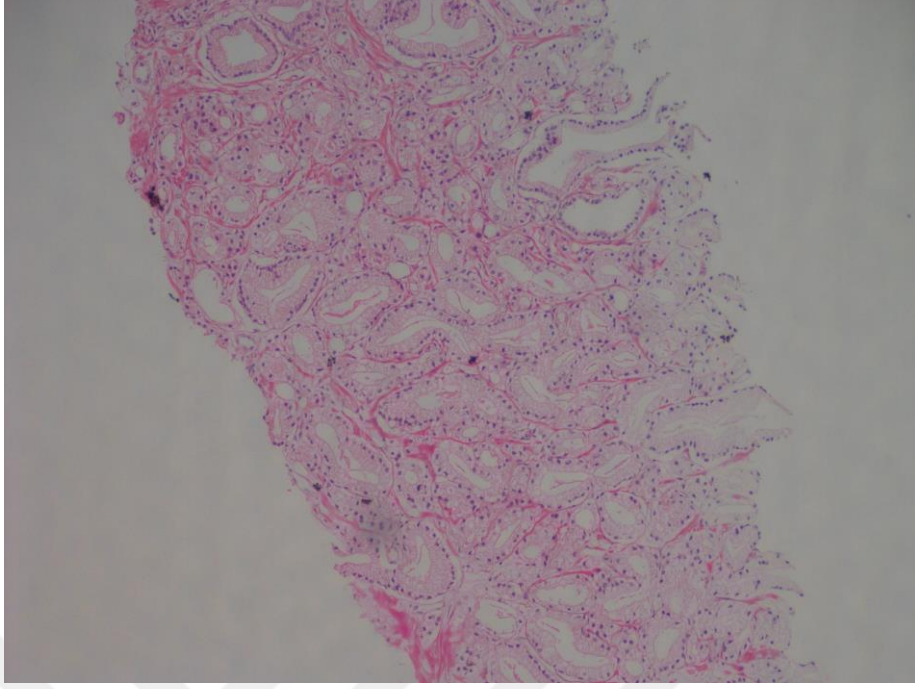


Resim 18. Bazal hücre hiperplazisi gösteren geniş duktus yapıları (HEx100)

Benzer şekilde bazı vakaların tekrarlı değerlendirmelerde (toplam 18 kez inceleme yapılmıştır) Gleason skor $3+3=6$ olarak tanı aldığı dikkati çekmiştir. Resim 19 ve resim 20’de bu vakalara örnek verilmiştir.

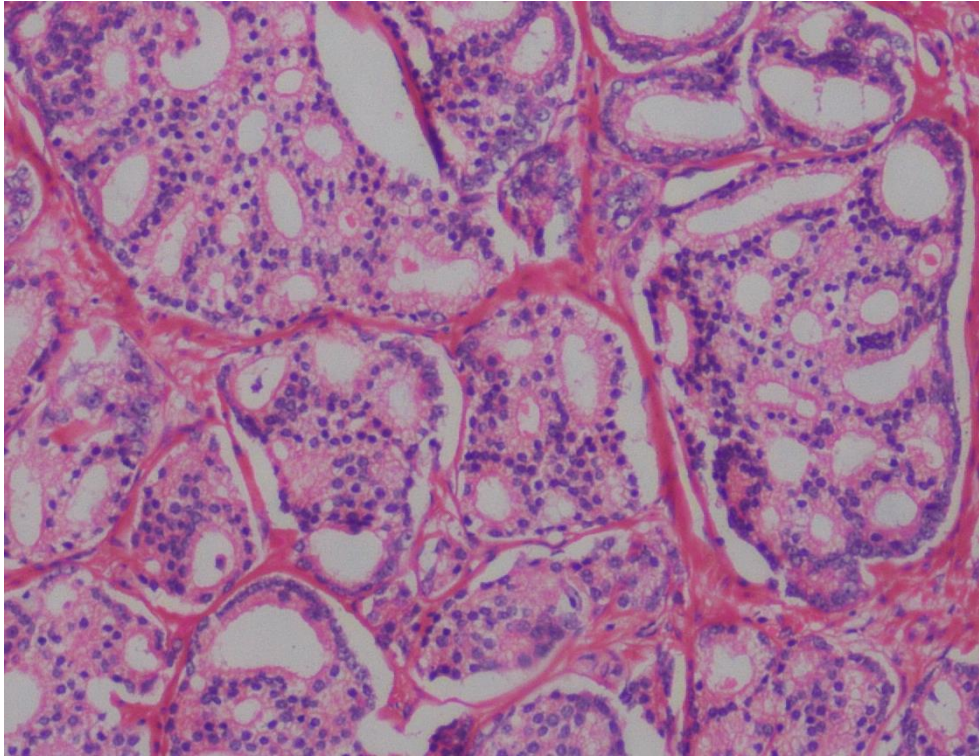


Resim 19. Düzgün sınırlı, sırt sırta vermiş glandlardan oluşan tümör (HEx100)

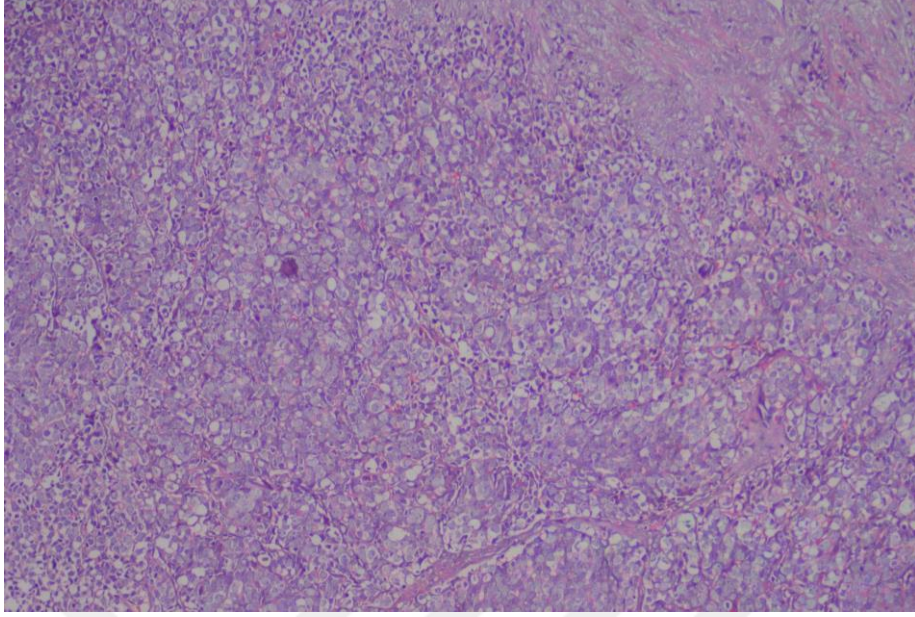


Resim 20. Düzgün sınırlı glandların arada stroma bırakmaksızın oluşturduğu tümör (HEx100)

İstikrarlı olarak Gleason skoru $4+4=8$ ve Gleason skoru $5+5=10$ tanısı alan vakalara örnek ise resim 21 ve resim 22’de paylaşılmıştır.

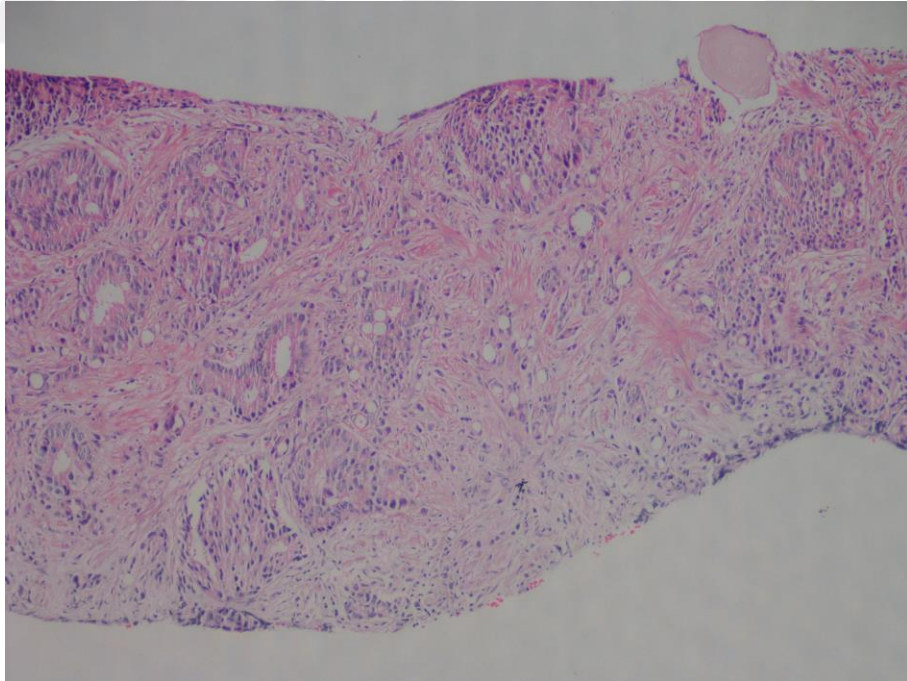


Resim 21. Kribriform yapılardan oluşan tümöral lezyon (HEx100)

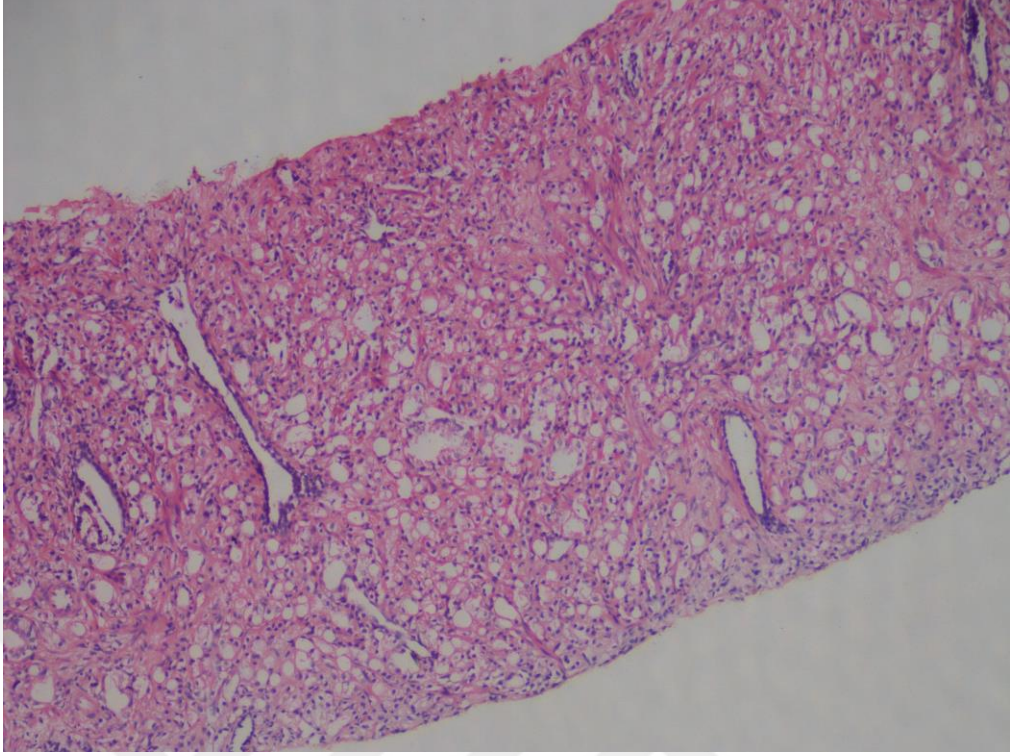


Resim 22. Stromayı tek tek infiltre tümör hücrelerinden oluşan solid topluluk (HEEx100)

Bazı vakaların ise hem gözlemci içi hem de gözlemciler arası değerlendirmede sürekli farklı skorlar aldığı gözlenmiştir.



Resim 23. Tek hücreler, gland yapıları ve füzyon gösteren glandlardan oluşan tümör (HEEx100)



Resim 24. Glandlar ve kistik boşlukları döşeyen hücrelerden oluşan tümör (HEx100)

Resim 23 dikkatli incelendiğinde skor 3 olarak değerlendirilebilecek glandüler yapılar yanı sıra, fotoğrafın özellikle üst kısımlarında füzyon gösteren kribriform benzeri oluşumlar yapan glandlar ve arada tek hücre infiltrasyonu ile uyumlu alanların bir arada bulunduğu gözlenebilir. Bu durumda gözlemcilerin farklı zamanlarda hakim komponentleri değişik değerlendirerek farklı skorlama yapmış olmaları olağandır.

Resim 24'te ise yer yer lümen yaptığı izlenimi veren yer yer de tek tek hücrelerden oluşuyor hissi veren tümör hücrelerinin varlığı tanının tekrarlanabilirliğini etkilemiştir.

4.4. GÖZLEMCİLER ARASI TUTARLILIĞIN İSTATİSTİKSEL OLARAK TEST EDİLMESİ

Gözlemci 1, gözlemci 2 ve gözlemci 3 toplamda altışar kez (1 kez ışık mikroskopunda ve 5 farklı görüntü formatında) 198 vakalık seti değerlendirmişlerdir. Yani bağımlı 2'den çok grup mevcut olup toplamda 18 tekrarlı ölçüm yapılmıştır. Bu nedenle tekrarlı ölçümlerde tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Test ile 18 farklı

ölçümün ikili gruplar şeklinde kıyaslanmasında 153 adet ikili kıyaslama yapılmıştır. Test sonucuna göre p değeri 0,05'ten ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur. Bu sonucun elde edilmesinin hangi gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklandığı incelendiğinde ise 153 kıyaslamadan 20 tanesi istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır. Tüm sonuçlarda dikkat çeken; istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçların çoğunun (%80), gözlemci 3'ün ışık mikroskopi değerlendirmesi ve gözlemci 3'ün JPEG formatındaki değerlendirmelerinin diğer 16 değerlendirme ile farklı kombinasyonları oluşudur.

Gözlemci 1 için ışık mikroskopi değerlendirme ile BMP formatı arası değerlendirme sonuçları anlamlıdır (p=0,029).

Gözlemci 1 için ışık mikroskopi değerlendirme ile Gözlemci 2'nin GIF formatı arası değerlendirme sonuçları anlamlıdır (p=0,022).

Gözlemci 1 için ışık mikroskopi değerlendirme ile Gözlemci 2'nin JPEG formatı arası değerlendirme sonuçları anlamlıdır (p=0,034).

Gözlemci 3 için TIFF formatı ile JPEG formatı arasındaki değerlendirme sonuçları anlamlıdır (p=0,021).

Gözlemci 2 için GIF formatı ile Gözlemci 3'ün BMP formatı arasındaki değerlendirme sonuçları anlamlıdır (p=0,011).

Tablo 5. Gözlemci 3'ün ışık mikroskopi değerlendirmesinde p değerinin anlamlı bulunduğu kıyaslamalar ve p değerleri

P değerleri	G1 TIFF	G1 GIF	G1 BMP	G2 TIFF	G2 GIF	G2 BMP	G2 JPEG
G3 IM	0,028	0,007	0,002	0,025	0,000	0,041	0,003

Tablo 6. Gözlemci 3'ün JPEG formatı değerlendirmesinde p değerinin anlamlı bulunduğu kıyaslamalar ve p değerleri

P değerleri	G1 TIFF	G1 GIF	G1 BMP	G1 JPEG	G2 TIFF	G2 GIF	G2 BMP	G2 JPEG	G3 TIFF
G3 JPEG	0,041	0,001	0,000	0,015	0,012	0,000	0,022	0,000	0,021

4.5. ARTEFAKT VARLIĞININ TANI TEKRARLANABİLİRLİĞİNE ETKİSİ

Artefakt varlığı ile tanı tekrarlanabilirliği arası ilişkinin test edildiği değerlendirmede p=0,722 olarak hesaplanmıştır. Bu nedenle artefakt varlığının tanı

üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı iddia edilebilir. Ancak bu testin zayıf yönü 21 adet artefaktlı vaka ile 177 adet artefaktsız vaka kıyaslandığı için grup sayılarının birbirine yakın olmamasıdır.



5. TARTIŞMA

Öncelikle çalışmanın doğasından kaynaklanan bazı kısıtlılıkları belirtmekte fayda görülmüştür.

Çalışma dizaynında sadece alan fotoğraflama yapılmasından dolayı literatürde pek çok çalışmada belirtildiği gibi biyopsi alanlarındaki tümörlü bölgelerin yüzdesi ve/veya mm cinsinden kapladıkları alanları belirtmek mümkün olamamıştır. Çalışmanın eksik yanlarından biri olarak değerlendirilebilir.

Fotoğraflama işleminin tek kesit üzerinde işaretli bir alandan yapılmış olması, multilevel bir tarama yapılamaması ve sadece x100lük büyütmede fotoğrafların var olması kısıtlayıcı bir faktördür, ancak literatürde mevcut çalışmalarda da 10'luk objektifle 1024x1360 piksel tarama [56] esas alındığından ve Gleason skoru belirlenirken x4 ya da x10 objektifte değerlendirme önerildiğinden 10'luk objektifte, 2560x1920 pikselde fotoğraflama tercih edilmiştir.

Gözlemcilerin ışık mikroskopu değerlendirmelerindeki uyum yüzdelerinin çok yüksek olmaması (özellikle patern 4 içeren vakalarda %0-30 arasında) çalışmanın bir başka eksik yanıdır. Çünkü bu durumda meydana gelen farklılığı tamamen fotoğraf formatlarına atfetmek mümkün olamayacaktır. Zaten fotoğraf bazlı değerlendirme ve/veya formatın değiştirmesinin oluşturacağı etki dışında gözlemciler arası farklılık mevcuttur.

Literatürde zor vakaların WSI görüntülerinin dört deneyimli üropatolog tarafından değerlendirildiği bir çalışmada oldukça iyi kappa değerleri (0,65-0,73 arasında) elde edilmiştir [52]. Yine bu çalışmada vakaları 3 gruba ayırdıklarında (Gleason skor ≤ 6 , 7, 8-10) uyumun güçlendiği ancak sonucun istatistiksel anlam ifade etmediği bildirilmiştir[52].

Çok merkezli bir çalışmada Oyama ve ark Gleason paternini 2-4, 5-6, 7 ve 8-10 olarak yeniden gruplayarak genel patoloğlar için kappa değerini 0,49 ve üropatoloğlar için kappa değerini 0,68 olarak hesaplamışlardır [57]. Türkiye'den yapılan bir çalışmada kappa değeri 0,45 bulunmuştur [58]. Literatürde kappa değerlerinin 0,15 ile 0,68 arasında değiştiği dikkati çekmektedir.

Literatürde bir başka çalışmada da Gleason skor 7 tümörlerde, paternlerin yüzdeleri ve dağılım şekillerinin belirlenmesinde (saçılmış, küme şeklinde vb) patern

4 arada dağılmış ise gözlemciler arası tekrarlanabilirliğin azaldığı gözlenmiştir[51]. Ayrıca pek çok çalışmada patern 4 tümör varlığının gözlemciler arası tanı tekrarını zorlaştırdığı belirtilmektedir.

Bizim çalışmamızda da uyum yüzdelerini temsil eden grafikler incelendiğinde, patern 4 varlığının gözlemciler arası uyum yüzdesini ve kappa değerlerini azalttığı dikkati çekecektir. Hatta araştırmacıları yeni bir kategorizasyon arayışına iten de bu olmuştur.

Sunulan çalışmada ışık mikroskopu için başlangıç kappa değerleri 0,499-0,614 arasında iken yeni kategorizasyon sonrasında 0,683-0,724 arasında yer almıştır. Fotoğraf formatları için kappa değerleri 0,624 ile 0,784 arasında tespit edilmiştir.

Çalışmamızda üropatolojiyle özel olarak ilgilenen patoloğun (gözlemci 3) genel olarak tüm uyum yüzdelerinin ve kappa değerlerinin diğer iki gözlemciden iyi olduğu fark edilmektedir. Bazı yayınlarda üropatologlar arası uyumun genel patologlar arası uyumdan iyi olduğu bildirilmiştir[59].

Literatürde bilgisayar destekli analiz yöntemleri ile Gleason skoru değerlendirmeye yönelik farklı yazılımlarda yapıyı, nükleer özellikleri, glandları ve nükleus+glandı esas alan 4 farklı algoritma bulunmaktadır[58]. Yine bu yazılımların analize başlamadan önce biyopsileri boyanma, zemin ışığı vb durumlar açısından normalize ettikleri bilinmektedir. Çünkü her ne kadar aynı merkezde standart prosedürlerden geçseler de iki farklı biyopside nükleer, sitoplazmik, stromal boyamanın birbirinden çok farklı olduğu izlenmektedir [58]. Bizim çalışmamızda da zemin özellikleri standardize edilmiştir, ancak preparatların boyama, kesit-kapama artefaktlarının elimine edilmesi için ek işlem yapılmamıştır.

23 üropatoloğun 60 vakanın dijital görüntüsünü skorladıkları bir çalışmada olguların fotoğraflarında izlenen hakim patern belirtilmiştir. Gleason skor 4 tümörler için füzyon gösteren gland, kötü gelişmiş gland, kribriform ve glomeruloid yapıların varlığı belirtilmiştir. Gözlemciler arası %80 ve üzeri uyum konsensus kabul edilmiştir[60]. Gözlemcilerin tümü oldukça tecrübeli üropatologlar olmalarına rağmen patern 4 için özellikle paterni oluşturan yapı füzyon gösteren glandlar ve kötü gelişmiş glandlar ise gözlemciler arası uyum % 0-25 arasında izlenmiştir[59].

Zhou ve ark tarafından yapılan başka bir çalışmada ise kötü gelişmiş glandlardan oluşan patern 4 prostatik adenokarsinomlarda gözlemciler arası kappa değeri 0,34 olarak hesaplanmıştır[61]. Bu durum bizim çalışmamızda da patern 4 alanlar içeren tümörlerde gözlemciler arası uyumun düşmesiyle örtüşmektedir. Ancak literatürde maksimum konkordansın grade grup 4'te (Gleason skor 4+4=8) olduğu bildirilen yayınlar da mevcuttur[62].

Tanı sıkıntısı oluşturan ve uyumun düşük olabileceği bir diğer grup ise benign duktus-asinüs yapılarıyla Gleason patern 3 alanların ayrımıdır[56]. Mevcut çalışmada da özellikle fotoğrafları paylaşılan bazı vakalarda benign grupta yer almalarına rağmen Gleason skor 3+3=6 olarak tanı verilmiştir. Olguların tanıyı yansıttığı düşünülen bir alanından fotoğraf çekilip bu fotoğraf değerlendirildiği için, çoklu seviye ve/veya WSI inceleme mümkün olmamıştır. Literatürdeki bazı çalışmalarda da olduğu gibi[63] bu durum bir eksiklik oluşturmuştur.

Gözlemciler arası tutarlılığın eğitim ile çok belirgin değişebildiği bilinmektedir. Literatürde 2 gözlemci arası kappa değerinin 0,24'ten 0,65'e yükseldiği bir çalışmada bu farkı oluşturan tek faktör web tabanlı bir materyali gözden geçirmek olmuştur[64]. Bu nedenle merkezlerin kendi iç tutarlılıklarını artırmak ve/veya denetimi sağlamak amacıyla düzenli aralıklarla eğitime devam etmeleri oldukça faydalı olacaktır.

Literatürde ekspert bir üropatolog ile 4 yan dal asistanı arasında Gleason paterni 4 vakalarda tümörün kordaki yüzdesi, patern 4 glandların kümelenmiş-saçılmış olması, tümöral glandların kesintili-devamlı olması ve glandların morfolojisinin (kribriform, glomerüloid vb) tekrarlanabilirliği araştırılmıştır. Bu çalışmada literatürdeki diğer yayınların aksine patern 4 tümörlerde kappa değerinin 0,67 gibi yüksek bir değerde hesaplanması aynı yerde, aynı kişiden eğitim almaya bağlanmıştır[65].

Prostat biyopsilerinde dijital görüntünün tanı ve konsültasyon amaçlı yaygın kullanımının gelecekte (alışkanlık arttıkça) kolay ve tercih edilen bir yöntem olacağı (ulaşım, arşiv ve lamaların organizasyonu kolay olduğu için) son yıllarda yapılan yayınlarda belirtilmektedir[52]. Ayrıca bu yöntemin maliyet engeli aşıldıktan sonra vakanın konsültasyon için dolaşma süresinin kısaltacağı (turnaround time), alanında

uzman kişilere danışma imkanı sunacağı ve modern cerrahi patoloji laboratuvarlarında istenilen bir özellik olacağı belirtilmektedir.

Günümüzde hala dijital patolojiye tam geçişi kısıtlayan en önemli faktörlerden biri, oluşan hafıza ihtiyacıdır. Örneğin 14 kor içeren tek kişiye ait bir prostat tru-cut biyopsi materyalinde 14 parafin blok, her blok için 3'er lam ve her bir lam üzerinde 3'er kesit ile inceleme yapıldığı düşünülürse [52], sadece tek bir hasta için 84 WSI görüntü elde edilecektir. Günde 5 farklı hastadan TRUS eşliğinde biyopsi yapılırsa 420 WSI görüntü elde edilecektir. Kaldı ki bu kayıtlar farklı büyütme yapan objektifler için tek tek yapılabilir. Sirkülasyonu hızlı bir laboratuvar da bahsedilen koşullarda sadece prostat tru-cut biyopsi materyallerinin taranıp saklanması bile sistemi bloke etmeye yetmektedir. Günlük vaka sayısının 300-400'e ulaştığı düşünülürse oluşacak yük ortadadır.

Çalışmamızın literatüre destek olmasını beklediğimiz yönü; yukarıda tariflenen hafıza yükünden kurtulmak için umut vaad etmesidir. Sadece Gözlemci 1'in ışık mikroskopunda yaptığı değerlendirme ile BMP formatındaki değerlendirmesi ($p=0,029$) arasında, Gözlemci 3'ün TIFF formatındaki değerlendirmesi ile JPEG formatındaki değerlendirmesi ($p=0,021$) arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Gözlemci 2'nin ışık mikroskopundaki değerlendirmesi ile formatlar arasında anlamlı farklılık yoktur. Tespit edilen farklılıklar kişisel değerlendirmelerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür, çünkü aynı sonuç 3 farklı gözlemci tarafından tekrarlanmamıştır.

Artefakt varlığı ile tanı tekrarlanabilirliği arası ilişkinin test edildiği değerlendirmede $p=0,722$ olarak bulunmuş olup, sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Unutulmaması gereken bir diğer husus ise aynı çalışmayı, format sayısı, vaka sayısı, gözlemci sayısını artırarak ve WSI görüntü alan bir sistem kullanarak tekrarlama ihtiyacıdır.

Bu çalışmadan çıkarılacak nihai sonuç, prostat biyopsi arşivi dijitalize edilmek istenirse; arşiv sahibi merkezin yeni kategorizasyonu (kategori 1→BPH, kategori 2→3+3, kategori 3→3+4/4+3/4+4, kategori 4→4+5/5+4/5+5) yeterli bulması halinde TIFF, BMP, GIF, PNG ve JPEG formatlarından herhangi birinde kayıt mümkün görünmektedir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmaya 198 vaka dahil edilmiştir.
- En genç vaka 48 en yaşlı vaka 92 yaşındadır. (Ortalama 67.9 ± 9.5).
- Vakaların % 26.8 'i (53 vaka) nontümöral, %73.2'si (145 vaka) tümöraldır.
- Işık mikroskobundaki değerlendirmelerde gözlemciler arası benign-malign ayırımında tam uyum mevcuttur. Gleason skoru $3+3=6$ ve $4+4=8$ ve $5+5=10$ olan grupta gözlemciler arasında belirgin uyum ($>60\%$) izlenmiştir. Skor $3+4=7$, $4+3=7$, $4+5=9$ ve $5+4=9$ vakalarda uyum yüzdesi daha düşüktür.
- Işık mikroskopunda gözlemciler arası uyumun test edildiği kapp değerleri sırasıyla 0,614 , 0,499 ve 0,510 olarak hesaplanmıştır.
- Dört kategorili sisteme geçildikten sonra uyum yüzdeleri belirgin olarak artmış olup ışık mikroskopunda gözlemciler arası kapp değerleri de 0,724 , 0,685 ve 0,683 olarak değişmiştir.
- Dört kategorili sisteme geçiş sonrası tüm fotoğraf formatları için minimum uyum yüzdesi % 31,4 ve maksimum uyum yüzdesi %94,3'tür. Benzer şekilde minimum kapp değeri 0,624 ve maksimum kapp değeri 0,784'tür.
- Her bir gözlemcinin kendi ışık mikroskobik değerlendirmesi ile 5 formata verdiği skorlar kıyaslanmış olup gözlemci 1 ve 2 için en iyi sonuç TIFF, gözlemci 3 için en iyi sonuç PNG formatında elde edilmiştir.
- Tüm formatlarda ve tüm gözlemciler için biyopsinin olduğundan yüksek skorda tahmin edilmiş olma ihtimali, düşük skorda tahmin edilmiş olma ihtimalinden düşüktür.
- Bağımlı grupta, tekrarlı ölçümlerde eşler arası farkın anlamlılığını değerlendiren test sonucuna (one way ANOVA testi) göre p değeri 0,05'ten ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur. Bu farkı oluşturan en önemli ölçümler ise gözlemci 3'ün ışık mikroskobu değerlendirmesi ve gözlemci 3'ün JPEG formatındaki değerlendirmesidir.
- Gözlemci 1 için ışık mikroskobu değerlendirme ile BMP formatı arası değerlendirme sonuçları anlamlıdır ($p=0,029$).
- Gözlemci 3 için TIFF formatı ile JPEG formatı arasındaki değerlendirme sonuçları anlamlıdır($p=0,021$).

- Gözlemci 2'nin ışık mikroskopu ve fotoğraf değerlendirmeleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- Artefakt varlığı ile tanı tekrarlanabilirliği arası ilişkinin test edildiği değerlendirmede $p=0,722$ olarak hesaplanmıştır. Bu nedenle artefakt varlığının tanı üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı düşünülmüştür.



KAYNAKLAR

- 1- Kumar V, Abbas A, Aster J ve ark. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 9th edition, 2015, s 276
- 2- Matoso A , Epstein JI. Grading of Prostate Cancer: Past, Present, and Future. Curr Urol Rep. 2016 Mar;17(3):25.
- 3- Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM ve ark. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 4th edition, Lyon, 2016, s 152
- 4- Helpap B, Ringli D, Tonhauser J ve ark. The Significance of Accurate Determination of Gleason Score for Therapeutic Options and Prognosis of Prostate Cancer.
- 5- Madrigal E, Prajapati S, Hernandez-Prera JC. Introducing a Virtual Reality Experience in Anatomic Pathology Education, Am J Clin Pathol. 2016 Oct;146(4):462-8.
- 6- Al-Janabi S, Huisman A, Van Diest PJ. Digital pathology: current status and future perspectives, Histopathology. 2012 Jul;61(1):1-9.
- 7- Carter DB, Resnick MI. High resolution analysis of human prostatic fluid by two-dimensional electrophoresis. Prostate. 1982;3(1):27-33.
- 8- Drake RR, White KY, Fuller TW ve ark. Clinical collection and protein properties of expressed prostatic secretions as a source for biomarkers of prostatic disease, J Proteomics. 2009 Aug 20;72(6):907-17.
- 9- Mills SE. Histology for Pathologists, 4th edition, 2012, s 987-1001
- 10- Moore KL, Persaud TVD. İnsan Embriyolojisi, 6. baskıdan çeviri, 2002, s 329-330
- 11- <http://emedicine.medscape.com/article/1923122-overview#a4>
- 12- McNeal JE. Normal histology of the prostate, Am J Surg Pathol. 1988 Aug;12(8):619-33
- 13- <http://clinicalgate.com/prostate-cancer-4/>
- 14- Ayala AG, Ro JY, Babaian R ve ark. The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol 1989; 12:897-906
- 15- http://kanser.gov.tr/Dosya/2016_Haberler/KANSER_iNSiDANSLARi_2013_kisa_rapor.pdf
- 16- http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/ANA_rapor_2013v01_2.pdf
- 17- Breslow N, Chan CW, Dhom G ve ark. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas, The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. Int J Cancer. 20:680-8
- 18- Rebecca L. S., Kimberly D. M., Ahmedin J. Cancer Statistics, 2016, CA Cancer J Clin 2016;66:7-30
- 19- Coffey DS. Similarities of prostate and breast cancer: Evolution, diet and estrogens. Urology. 2001, 57(4):31-8
- 20- Knize MG, Salmon CP, Mehta SS ve ark. Analysis of cooked muscle meats for heterocyclic aromatic amine carcinogens, Mutat Res. 1997, 376(1-2):129-34
- 21- Chan JM, Gann PH, Giovannuci EL. Role of diet in prostate cancer development and progression, J Clin Oncol. 2005, 23: 8152-60

- 22- Elkahwaji JE. The role of inflammatory mediators in the development of prostatic hyperplasia and prostate cancer, *Res Rep Urol*. 2012, 5:1-10
- 23- Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*, 1974, 111:58-64
- 24- Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD ve ark. A contemporary prostat cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol*, 2015, S0302-2838(15)0057-6
- 25- Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW ve ark. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013, 111:753-60
- 26- <http://www.humpath.com/spip.php?article18060>
- 27- Jeon YS, Chalfin HJ, Lee SB ve ark. The relationship between the extent of extraprostatic extension and survival following radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2015, 67:342-6
- 28- Chalfin HJ, Dinizo M, Trock BJ ve ark. Impact of surgical margin status on prostate cancer specific mortality. *BJU Int*, 2012, 110:1684-9
- 29- Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA ve ark. ISUP Prostate Cancer Group, Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol*, 2011, 24:16-25
- 30- Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA ve ark. ISUP Prostate Cancer Group, Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol*, 2011, 24:26-38
- 31- Merrilees AD, Bethwaite PB, Russel GL ve ark. Parameters of perineural invasion in radical prostatectomy specimens lack prognostic significance. *Mod Pathol*, 2008, 21:1095-100
- 32- Pond GR, Sonpavde G, de Wit R ve ark. The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2014, 65:3-6
- 33- Kristiansen G. Diagnostic and prognostic molecular biomarkers for prostate cancer. *Histopathology*, 2012, 60:125-41
- 34- <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/10/20131009-11.htm>
- 35- Hamilton PW, Bankhead P, Wang Y ve ark. Digital pathology and image analysis in tissue biomarker research, *Methods*, 2014, 70(1):59-73
- 36- Mulrane L, Rexhepaj E, Penney S ve ark. Automated image analysis in histopathology: a valuable tool in medical diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn*, 2008, 8(6):707-25
- 37- Kumar A, Rao A, Bhavani S ve ark. Automated analysis of immunohistochemistry images identifies candidate location biomarkers for cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(51):18249-54
- 38- Selinummi J, Ruusuvaari P, Lehmussola A ve ark. Tree dimensional digital image analysis of immunostained neurons in thick tissue sections. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2006;1:4783-6
- 39- Belhomme P, Toralba S, Plancoulaine B ve ark. Heterogeneity assessment of histological tissue sections in wholeslide images. *Comput Med Imaging Graph*. 2015, 42:51-5.

- 40- Nicolosi JS, Yoshida AO, Sarian LO ve ark. Image compression impact on quantitative angiogenesis analysis of ovarian epithelial neoplasm. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2012, 20(1):91-5
- 41- Yagi Y, Rojo MG, Kayser K ve ark. The First Congress of the International Academy of Digital Pathology: digital pathology comes of age. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2012;35(1):1-2.
- 42- Kayser G, Kayser K. Quantitative pathology in virtual microscopy: history, applications, perspectives. *Acta Histochem*. 2013, 115(6):527-32
- 43- Nederlof M, Watanabe S, Burnip B ve ark. High throughput profiling of tissue and tissue model microarrays: combined transmitted light and 3 color fluorescence digital pathology. *J Pathol Inform*. 2011, 2:50
- 44- López C, Lejeune M, Escrivà P. Effects of image compression on automatic count of immunohistochemically stained nuclei in digital images. *J Am Med Inform Assoc*. 2008, 15(6):794-8
- 45- [https://msdn.microsoft.com/tr-tr/library/system.drawing.bitmap\(v=vs.110\).aspx](https://msdn.microsoft.com/tr-tr/library/system.drawing.bitmap(v=vs.110).aspx)
- 46- <http://www.rideau-info.com/photos/filetypes.html>
- 47- <https://techterms.com/definition/gif>
- 48- <https://www.sitepoint.com/gif-jpg-png-whats-difference/>
- 49- http://www.well.ox.ac.uk/_asset/file/niselements-v4-0-manual.pdf
- 50- López C, Martínez J.J., Lejeune M ve ark. Roundness variation in JPEG images affects the automated process of nuclear immunohistochemical quantification: correction with a linear regression model *Histochem Cell Biol* (2009) 132:469–477
- 51- Meliti A , Sadimin E, Diolombi M ve ark. Accuracy of Grading Gleason Score 7 Prostatic Adenocarcinoma on Needle Biopsy: Influence of Percent Pattern 4 and Other Histological Factors. *Prostate*. 2017 May;77(6):681-685
- 52- Paula A. Rodriguez-Urrego, Angel M. Cronin, Hikmat A. Al-Ahmadie ve ark. Interobserver and intraobserver reproducibility in digital and routine microscopic assessment of prostate needle biopsies, *Human Pathology* (2011) 42, 68–74
- 53- Laurence Klotz. Active surveillance for low-risk prostate cancer, *F1000 Medicine Reports* 2012, 4:16 (doi:10.3410/M4-16)
- 54- Ian M. Thompson and Laurence Klotz. Active Surveillance for Prostate Cancer, *JAMA*. 2010 December 1; 304(21): 2411–2412. doi:10.1001/jama.2010.1761
- 55- Göksel Bayar, Kaya Horasanlı, Hüseyin Acinikli ve ark. The importance of active surveillance, and immediate re-biopsy in low-risk prostate cancer: The largest series from Turkey, *Turk J Urol* 2016; 42(3): 140-4
- 56- Jian Ren, Evita T. Sadimin, Daihou Wang ve ark. Computer aided analysis of prostate histopathology images Gleason grading especially for Gleason score 7, *The Institute of Electrical and Electronics Engineers* 2015, 978-1-4244-9270-1/15

- 57- Oyama T, Allsbrook WC Jr, Kurokawa K ve ark. A comparison of interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma in Japan and the United States. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1004–10.
- 58- Ozdamar SO, Sarıkaya S, Yıldız L ve ark. Interobserver and interobserver reproducibility of WHO and Gleason histologic grading systems in prostatic adenocarcinomas, *Int Urol Nephrol*, 1996;28:73-7
- 59- W. Allsbrook, K. Mangold, M. Johnson ve ark. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologists, *Human pathology*, vol. 32, no. 1, pp. 7480, 2001.
- 60- Charlotte F Kweldam, Daan Nieboer, Ferran Algaba ve ark. Gleason grade 4 prostate adenocarcinoma patterns: an interobserver agreement study among genitourinary pathologists, *Histopathology* 2016 DOI: 10.1111/his.12976
- 61- Ming Zhou, Jianbo Li, Liang Cheng ve ark. Diagnosis of “Poorly Formed Glands” Gleason Pattern 4 Prostatic Adenocarcinoma on Needle Biopsy An Interobserver Reproducibility Study Among Urologic Pathologists With Recommendations, *Am J Surg Pathol* 2015;39:1331–1339
- 62- Tayyar A. Ozkan, Ahmet T. Erucar, Oguz O. Cebeci ve ark. Interobserver variability in Gleason histological grading of prostate cancer, *Scandinavian Journal Of Urolog*, 2016 Vol: 50, No: 6, 420–424
- 63- Rajal B. Shah, Jianbo Li, Liang Cheng ve ark. Diagnosis of Gleason Pattern 5 Prostate Adenocarcinoma on Core Needle Biopsy An Interobserver Reproducibility Study Among Urologic Pathologists, *Am J Surg Pathol* 2015;39:1242–1249
- 64- Alireza Abdollahi, Sara Sheikhabaei, Alipasha Meysamie. Inter-Observer Reproducibility before and after Web-Based Education in the Gleason Grading of the Prostate Adenocarcinoma among the Iranian Pathologists, *Acta Medica Iranica*, 2014;52(5):370-374
- 65- Evita T. Sadimin, Francesca Khani, Mairo Diolombi ve ark. Interobserver Reproducibility of Percent Gleason Pattern 4 in Prostatic Adenocarcinoma on Prostate Biopsies, *Am J Surg Pathol* 2016;40:1686–1692

EKLER

Ek 1. ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

ADI, SOYADI:	FATMA AKSOY KHURAMİ
DOĞUM TARİHİ ve YERİ:	05.12.1989 AYDIN
HALEN GÖREVİ:	
DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ PATOLOJİ BÖLÜMÜ ASİSTAN DOKTOR	
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİYOFİZİK ABD, MD-PHD BÜTÜNLEŞİK PROGRAMI DOKTORA ÖĞRENCİSİ	
YAZIŞMA ADRESİ:	
Ev: HACETTEPE MAH.DUMLUPINAR CAD. NO:33-3 ALTINDAĞ ANKARA	
İş: ŞEHİT ÖMER HALİSDEMİR CAD. NO:12 DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ PATOLOJİ BÖLÜMÜ ASİSTAN DOKTOR ODASI DIŞKAPI- ALTINDAĞ	
TELEFON:	
Cep: 0507 338 73 11	
İş: 0312 596 27 12	
E-MAIL:	
fatmaaksoy_89@yahoo.com	

2. EĞİTİM

YILI	DERECESİ	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
2007-2013	Lisans	Hacettepe Üniversitesi	Tıp Fakültesi
2011-halen	Doktora	Hacettepe Üniversitesi	Biyofizik
2013-halen	Tıpta Uzmanlık	Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH	Patoloji

3. AKADEMİK DENEYİM

GÖREV DÖNEMİ	ÜNVAN	BÖLÜM	ÜNİVERSİTE
-	-	-	-

4. ÇALIŞMA ALANLARI

ÇALIŞMA ALANI	ANAHTAR SÖZCÜKLER
-	-

5. SON BEŞ YILDAKİ ÖNEMLİ YAYINLAR

Kitap Bölümü:

- 1- Murat Alper and Fatma Aksoy Khurami (2017). Histopathologic Evaluation of Acneiform Eruptions: Practical Algorithmic Proposal for Acne Lesions, Acne and Acneiform Eruptions, Dr. Selda Pelin Kartal (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/65494.

Vaka Takdimleri:

- 1- Primary umbilical endometriosis: Menstruating from the umbilicus, Mustafa Taner Bostancı, Mehmet Alperen Avcı, Fatma Aksoy Khurami*, Mehmet Ali Çaparlar, Ahmet Seki, Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology 2017;51:101-3, DOI: 10.4274/turkderm.00243
- 2- Two subsequent metachronous diseases:Granuloma annulare and colon adenocarcinoma, Hatice Atas, Fatma Aksoy Khurami, Müzeyyen Gönül, Murat Alper , Journal of Cancer Research and Therapeutics
- 3- Therapy-Related Spontaneous Pectoral Muscle Hematoma: A Case Report and Review of the Literature, Hayrettdin Koklu, Nimet Oge Koklu, Fatma Aksoy Khurami, Elif Duman , Aytac Meral, Journal of the American Geriatrics SocietyVolume 64, Issue 5, Version of Record online: 25 may 2016
- 4- Generalized follicular mucinosis treated with narrow band ultraviolet B radiation, Can Ergin, Serpil Çorum Şirin, Müzeyyen Gönül, Fatma Aksoy Khurami, Kaohsiung Journal of Medical Sciences (2016) 32, 434e435
- 5- Lupus Vulgaris, Doç. Dr. Filiz Canpolat, Dr. Göknur Bilen, Doç. Dr. Selda Pelin Kartal Durmazlar, Dr. Fatma Aksoy Khurami, Doç. Dr. Müzeyyen Gönül, doi: 10.15624.dermatoz16074o4

EK 2. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi



T.C. Sağlık Bakanlığı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR TARİHİ: 22.03.2016

KARAR NO : 27/21

Patoloji Kliniğinden Dr. Fatma AKSOY KHURAMİ' ye ait "Farklı Histolojik Derecelerdeki Prostat Adenokarsinomlarında Işık Mikroskopunda Verilen Gleason Skoru ile Farklı Format ve Sıkıştırma Oranlarındaki Digital Görüntülerden Verilen Gleason Skorlarının Karşılaştırılması" konulu çalışma amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. Güleser SAYLAM
Başkan

Doç.Dr. S.İbrahim AKDAĞ
Başkan Yard.

Uz. Dr. S. Dincer YETİŞ
Üye

Doç. Dr. Ö. Taylan AKKAYA
Üye

Uz. Dr. Ali YALÇINDAĞ
Üye

Prof. Dr. Bahadır KÜLAH
Üye

Prof. Dr. Sibel ÖRSEL
Üye

Uz. Dr. Can ERGİN
Üye

Prof. Dr. E. Pelin KELİCEN UĞUR
Üye

Yard.Doç. Dr. Zeynep SEÇKİN AKKILIK
Üye

Dr. Ferda ALPAŞTAN BİNARLI
Üye

Av. Harun KOZAN
Üye

Uz. Dr. Burcu KÜÇÜK BİÇER
Üye

Hülya BALA
Üye