



**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PROSTAT KANSERİ TANISINDA MULTİPARAMETRİK
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME-TRANSREKTAL
ULTRASON (MRG-TRUS) VE KOGNİTİF FÜZYON HEDEFLİ
PROSTAT BİYOPSİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Kamuran TAVŞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mehmet Kaynar

Konya, 2023

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PROSTAT KANSERİ TANISINDA MULTİPARAMETRİK
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME-TRANSREKTAL
ULTRASON (MRG-TRUS) VE KOGNİTİF FÜZYON HEDEFLİ
PROSTAT BİYOPSİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Kamuran TAVŞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mehmet KAYNAR

Konya, 2023

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim dalında asistanlık eğitimim sürecinde üroloji eğitimime katkıda bulunan her türlü teorik, pratik bilgi ve cerrahi deneyimini bizimle paylaşan, fikir ve görüşleriyle mesleki ve sosyal olarak gelişmemizde büyük payı olan ve bu yolda kıymetli desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, sevgili hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Kaynar'a öncelikle teşekkür ediyor, sevgi ve saygılarımı sunuyorum.

Üroloji kliniğine ilk adımımı attığım andan itibaren bilgi, birikim ve deneyimlerini benimle paylaşan, uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerinden, deneyimlerinden faydalandığım ve bu süreçte desteklerini esirgemeyen, üzerimde büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Serdar GÖKTAŞ, Prof. Dr. Özcan KILIÇ, Doç. Dr. Ali Furkan BATUR, Doç. Dr. Murat GÜL, Dr. Öğr. Üyesi Emre ALTINTAŞ'a şükranlarımı sunuyorum. Tez sürecinde büyük katkıları olan Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Halil ÖZER'e ayrıca teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince omuz omuza çalıştığımız başta asistan arkadaşlarıma üroloji servis, poliklinik ve ameliyathane hemşirelerine, sekreter arkadaşlara ve diğer bölüm çalışanlarına bir gün tekrar birlikte çalışma temennisiyle birlikte teşekkürlerimi sunuyorum.

Dünyaya geldiğim ilk günden beri karşılıksız sevgi ve destekleri ile bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan aileme, hayatıma girdiği ilk andan itibaren her zorlu süreçte yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, en büyük mutluluğum sevgili eşim Güldane Tavşan'a sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Kamuran TAVŞAN

KONYA 2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Prostatın Embriyolojik Gelişimi, Fizyolojisi ve Histolojik Yapısı ..	8
2.1.1. Prostatın Embriyolojik Gelişimi.....	8
2.1.2. Prostatın Histolojik Yapısı	10
2.1.3. Prostatın Fizyolojisi.....	13
2.2. Prostatın Anatomik Yapısı	14
2.2.1. Temel Anatomik İşaretler	14
2.2.2. Zonal Anatomi	16
2.2.3. Prostat Kapsülü	18
2.2.4. Nörovasküler Yapı (Demet).....	19
2.2.5. Seminal Veziküller ve Ejekulatuar Kanallar.....	20
2.2.6. Prostat Bezinin Arterleri	20
2.2.7. Prostat Bezinin Venöz Drenajı.....	21
2.2.8. Prostat Bezinin Lenfatikleri	22
2.2.9. Prostat Bezinin Sinirsel Uyarımı	23
2.3. Prostatik Dokudaki Benign Patolojik Değişiklikler	24
2.3.1. Benign Prostatik Hiperplazi	24

2.3.2. Enflamatuvar Hastalıklar.....	25
2.3.3. Benign Kistik Lezyonlar, Atrofi, Kalsifikasyon ve Hemoraji 27	
2.4. Prostat Bezinin Kanseri	28
2.4.1. Epidemiyolojisi, Prevalansı ve İnsidansı.....	28
2.4.2. Etyopatogenezi ve Kanser Risk Faktörleri	33
2.4.3. Klinik Bulgular ve Semptomlar	39
2.4.4. Prostat Kanserinde Tanı Yöntemleri ve Tarama.....	39
2.4.5. Prostat Kanseri Patolojisi.....	92
2.4.6. Prostat Kanserinde Evreleme	100
2.4.7. Prostat Kanseri Tedavisi	104
3. GEREÇ VE YÖNTEM	110
3.1. Çalışmanın Türü ve Tasarımı	110
3.2. Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri	110
3.3. Çalışmanın Dizaynı	111
3.4. İstatiksel Analiz	116
4. BULGULAR	117
5. OLGU ÖRNEKLERİ.....	203
6. TARTIŞMA	209
7. SONUÇLAR	230
8. KAYNAKLAR.....	233
ÖZET.....	259
SUMMARY.....	260
EKLER.....	261
EK-1: Etik Kurul Onayı.....	261

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Prostatitin klasik ve güncel sınıflaması (84-86).	26
Tablo 2. Düşük tPSA seviyelerinde prostat kanseri riski (15).	43
Tablo 3. Prostat kanseri erken tanı ve tarama önerileri (3).	44
Tablo 4. Negatif prostat biyopsisi sonrası ek araştırma testleri (18).....	50
Tablo 5. PIRADS v2 skorlarına göre MRG lezyonlarının ISUP Grade oranı (378). 72	
Tablo 6. PI-RADS v2.1’de PZ lezyonlarının T2AG’ye göre skorlanması (352).....	74
Tablo 7. PI-RADS v2.1’de TZ lezyonlarının T2AG’ye göre skorlanması (352).	74
Tablo 8. PI-RADS v2.1’de PZ ve TZ lezyonlarının DAG’ye göre skorlanması (352).	76
Tablo 9. PI-RADS v2.1’de PZ ve TZ lezyonlarının DKG’ye göre skorlanması (352).	76
Tablo 10. Füzyon biyopsi cihazları ve temel özellikleri (421).	89
Tablo 11. Dünya Sağlık Örgütü 2016 ve 2004 prostat kanseri sınıflaması (438, 439).	94
Tablo 12. Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2014 grade gruplaması (439, 457).	99
Tablo 13. Prostat kanserinin 2017 klinik TNM sınıflaması (cTNM) (465).	102
Tablo 14. Lokalize ve lokal ileri evre PK’da biyokimyasal nüks için EAU risk grupları (D’Amico risk sınıflaması) (466).	103
Tablo 15. Amerikan Ortak Kanseri Komitesi (American Joint Committee on Cancer, AJCC) PK evreleme sistemi (467).	103
Tablo 16. PK’da risk grubuna göre tedavi seçenekleri (Aİ: Aktif izlem, BRT: Brakiyoterapi, RP: Radikal prostatektomi, RT: Radyoterapi, ABT: Androjen baskılayıcı tedavi, NABT: Neoadjuvan androjen baskılayıcı tedavi, AABT: Adjuvan androjen baskılayıcı tedavi, PL: Pelvik lenfadenektomi)	105
Tablo 17. Aktif izlem (active surveillance) ile bekle gör (watchful waiting) karşılaştırılması (474).....	106
Tablo 18. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar verileri.....	117

Tablo 18 (Devam). Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar verileri.	118
Tablo 19. mpMRG indeks lezyonların boyut ve yerleşim özellikleri.	119
Tablo 20. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda uygulanan farklı biyopsi yöntemlerinin (MRG-TRUS füzyon biyopsi / Kognitif füzyon biyopsi / Sistematik biyopsi) patoloji sonuçları.	122
Tablo 21. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda uygulanan farklı biyopsi yöntemlerine (MRG-TRUS füzyon biyopsi / Kognitif füzyon biyopsi / Sistematik biyopsi) bağlı gelişen komplikasyonlar.	125
Tablo 22. Çalışmaya dahil edilen MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve lezyon özellikleri.	126
Tablo 22 (Devam). Çalışmaya dahil edilen MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve lezyon özellikleri.	127
Tablo 23. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların indeks lezyonların boyut ve yerleşim özellikleri.	130
Tablo 24. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçları.	135
Tablo 24 (Devam). MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçları.	136
Tablo 25. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastalardaki komplikasyonlar.	140
Tablo 26. Çalışmaya dahil edilen biyopsi naiv, MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve lezyon özellikleri.	141
Tablo 26 (Devam). Çalışmaya dahil edilen biyopsi naiv, MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve lezyon özellikleri.	142
Tablo 27. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan biyopsi naiv hastalarda indeks lezyonların boyut ve yerleşim özellikleri.	143
Tablo 27 (Devam). MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan biyopsi naiv hastalarda indeks lezyonların boyut ve yerleşim özellikleri.	144
Tablo 28. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan biyopsi naiv hastaların patoloji sonuçları.	149

Tablo 28 (Devam). MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan biyopsi naiv hastaların patoloji sonuçları.....	150
Tablo 29. Çalışmaya dahil edilen kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve lezyon özellikleri.....	153
Tablo 29 (Devam). Çalışmaya dahil edilen kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve lezyon özellikleri.....	154
Tablo 30. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların indeks lezyonların boyut ve yerleşim özellikleri.....	157
Tablo 31. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçları.....	162
Tablo 31 (Devam). Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçları..	163
Tablo 32. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastalardaki komplikasyonlar	167
Tablo 33. Çalışmaya dahil edilen MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve lezyon özelliklerinin karşılaştırılması.	168
Tablo 33 (Devam). Çalışmaya dahil edilen MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve lezyon özelliklerinin karşılaştırılması.	169
Tablo 34. Çalışmaya dahil edilen MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların indeks lezyonların boyut ve yerleşim özellikleri.....	170
Tablo 35. Çalışmaya dahil edilen MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçları.	173
Tablo 35 (Devam). Çalışmaya dahil edilen MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçları.....	174
Tablo 36. Çalışmaya dahil edilen MRG-TRUS füzyon ve eş zamalı sistematik biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçları.....	174
Tablo 37. Çalışmaya dahil edilen kognitif füzyon ve eş zamalı sistematik biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçları.....	174
Tablo 38. Çalışmaya dahil edilen MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hastalarda gelişen komplikasyonlar.	179
Tablo 39. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında PIRADS 3 lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.....	180

Tablo 39 (Devam). MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında PIRADS 3 lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.....	181
Tablo 40. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında PIRADS 4 lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.....	183
Tablo 40 (Devam). MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında PIRADS 4 lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.....	184
Tablo 41. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında PIRADS 5 lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.....	185
Tablo 41 (Devam). MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında PIRADS 5 lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.....	186
Tablo 42. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hasta grubunda KOAK ve KOAK dışı patoloji saptanan hasta ve lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.....	188
Tablo 43. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta grubunda KOAK ve KOAK dışı patoloji saptanan hasta ve lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.....	189
Tablo 44. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında KOAK saptanan hasta ve lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.....	190
Tablo 44 (Devam). MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında KOAK saptanan hasta ve lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.	191
Tablo 45. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında 10 mm altı ve üstü lezyonlar arasındaki ve prostat hacmi 50 mm ³ altı ve üstü lezyonlar arasındaki KOAK saptama açısından ilişkisinin değerlendirilmesi.	194
Tablo 46. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında 10 mm altı ve üstü lezyonlar arasındaki ve prostat hacmi 50 mm ³ altı ve üstü lezyonlar arasındaki KOAK saptama açısından ilişkisinin değerlendirilmesi.	196
Tablo 47. Kognitif füzyon biyopside lezyonun yerleşimi ile KOAK saptama arasındaki ilişkisinin değerlendirilmesi.....	197
Tablo 48. Kognitif füzyon biyopside lezyonun bölgesel yerleşimi ile KOAK saptama arasındaki ilişkisinin değerlendirilmesi.	198
Tablo 49. MRG-TRUS füzyon biyopside lezyonun yerleşimi ile KOAK saptama arasındaki ilişkisinin değerlendirilmesi.	198
Tablo 49 (Devam). MRG-TRUS füzyon biyopside lezyonun yerleşimi ile KOAK saptama arasındaki ilişkisinin değerlendirilmesi.	199

Tablo 50. MRG-TRUS füzyon biyopside lezyonun bölgesel yerleşimi ile KOAK saptama arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.	200
Tablo 51. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında 10 mm altı ve üstü lezyonlarla KOAK saptama arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.	200
Tablo 52. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında prostat hacmi 50 mm ³ altı ve üstü olan lezyonlarda KOAK saptama arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	201
Tablo 52 (Devam). MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında prostat hacmi 50 mm ³ altı ve üstü olan lezyonlarda KOAK saptama arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	202



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Prostat bezi, çevresindeki mezenkimal doku ve hormonal uyarı ile 4. Ayda büyür.	10
Şekil 2. Erişkin prostat bezindeki hücre tipleri.	11
Şekil 3. Prostat organogenezi sırasında hücre tipleri arasındaki ilişkiler.....	12
Şekil 4. (A-B) Prostat bezinin normal histolojisi; duktuslar ve asinuslar sekretuar, bazal, endokrin (parakrin) hücreleri içerir.	13
Şekil 5. Prostat bezi ve komşulukları.	15
Şekil 6. Prostat bezi süperior-inferior düzlemde; bazal, midgland ve apeks olarak 3 segmente ayrılır (58).	16
Şekil 7. Prostat bezinin Mcneal tarafından tariflenen zonal anatomisi (55).	17
Şekil 8. Prostat bezi kapsülü ve nörovasküler demetin yapısı (64).	19
Şekil 9. Seminal veziküllerin (SV) ve komşu yapıların anatomisi (66).	20
Şekil 10. Prostat bezinin arteriyel beslenmesi (70).	21
Şekil 11. Prostat bezinin venöz drenajı (68).	22
Şekil 12. Prostat bezinin lenfatik drenajı (68).	22
Şekil 13. Prostat bezinin sinirsel innervasyonu (73).	23
Şekil 14. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH). Normal prostat, mesaneden idrar akışını engellemez. Büyümüş prostat mesaneye ve üretraya baskı yapar ve idrar akışını engeller (76).	24
Şekil 15. Dünyada tüm yaş grubundaki erkeklerde yeni tanı konulan kanser vaka sayıları (101).	29
Şekil 16. Dünyada ülke bazında yaşa standardize (0-85+yaş) prostat kanseri insidansları (101).	30
Şekil 17. Dünyada ve Türkiye’de yaşa standardize (0-85+yaş) prostat kanseri insidansı (Türkiye’de insidans yüz binde 42,5/19 444 yeni vaka) (101).	31
Şekil 18. Dünya genelinde ve Türkiye’de son 5 yıllık prostat kanseri prevalansı (2, 101).	32
Şekil 19. 2020 yılında Dünya genelinde erkeklerde kansere bağlı ölüm sayıları (101).	32
Şekil 20. 2020 yılında Türkiye genelinde prostat kanseri mortalitesi (2, 101).	33
Şekil 21. Parmakla rektal muayene (PRM) (191).	41

Şekil 22. a) Sextant biyopsi (6 kadran) b-c) 12 kadran biyopsi ve hedef noktalar (307).	56
Şekil 23. Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat iğne biyopsi tekniği (76).	56
Şekil 24. Malign dokudan “tru-cut” iğne ile örnek alınması (307).	57
Şekil 25. Hedefleme hatası şematik görünümü, standart hedefler (yeşil daireler) ve biyopsi alınan noktalar (kırmızı daireler) (309).	57
Şekil 26. 12-kor (A) ve 20-kor (B) biyopsilerde örnek alınan bölgeler. LC, lobe (central). LP, lobe (peripheral). AP, apex (peripheral). AC, apex (central). BC, base (central). BP, base (peripheral). SV, seminal vesicle (325).	59
Şekil 27. Biyopsi sonrası hemoraji odakları. T1AG’de hiperintens izlenirken, T2AG’de hipointens izlenir ve DAG’de difüzyon kısıtlanması gösterir. (Selçuk üniversitesi tıp fakultesi hastanesi hastane bilgi sisteminden temin edilmiştir.)	61
Şekil 28. Biyolojik dokularda suyun difüzyonu a)Kısıtlanmış difüzyon b)Serbest difüzyon (353, 354).	65
Şekil 29. DAG için örnek vaka:67 yaşında, TRUS eşliğinde biyopsi patolojisi Gleason skoru: 4 + 5=9 PK olan erkek hastanın MRG incelemesinde, (A) aksiyel T2AG’de sol PZ’de hipointens nodüler alan (ok) (B) b = 800 s/mm ² DAG’de ve (C) b = 1600 s/mm ² DAG’de hiperintens, ADC haritasında (D) hipointens izlenmektedir. b değeri arttıkça normal prostat dokusu sinyali baskılanmış ve kanser dokusu daha belirgin hale gelmiştir (272).	67
Şekil 30. PI-RADS v2.1 lezyonların derecelendirme algoritması (381).	73
Şekil 31. PI-RADS v2.1’e göre; TZ’deki nodüllerin özelliklerinin şematik diyagramı ve karşılık gelen skorları. Nodüllerin şekil ve sınırlarının değerlendirilmesi en az iki planda yapılmalıdır. Oval veya küresel şekil ve kistik değişiklikler nodüller içinde kabul edilebilir özelliklerdir (352).	75
Şekil 32. PI-RADS v2.1’de TZ’deki parsiyel enkapsüle veya düzgün sınırlı nodüler lezyonların (T2 Skoru 2) DAG’ye göre skorlanmasının sistematik diyagramı. TZ’de enkapsüle olmayan ve difüzyon skoru 4-5 olan lezyonlar PI-RADS 3 kategorisinde değerlendirilmelidir (352).	75
Şekil 33. PI-RADS v2.1’e göre sektör haritalamasında, 38 adet prostat dokusu, 2 adet seminal vezikül ve 1 adet eksternal üretral sfinkter olmak üzere toplamda 41 sektör tanımlanmıştır (352).	77

Şekil 34. 65 yaşında tPSA'sı 9,1 olan erkek hastaya çekilen mpMRG'de sağ PZ'deki PI-RADS 5 lezyonun (kırmızı ok ile işaretli) T2AG (A), DKG (B), DAG (Yüksek b değerklikli) (C) ve ADC (D) görüntüleri (385).	78
Şekil 35. PI-RADS v2.1'e göre maksimum AP ve longitudinal çaplar sagittal planda (A), transvers çap ise aksiyel planda (B) ölçülmelidir (352, 387).	79
Şekil 36. Rijit kayıt sisteminde; prostat bezindeki deformasyon hesaba katılmadan eşleştirme gerçekleşir. Mesane dolumu, hasta pozisyonu, endorektal koil olup olmaması ve biyopsi sırasındaki kanama gibi durumlar lezyonun örtüşmesini etkileyebilir. Bu da teorik olarak prostat sınırları arasında uyumsuzluğun görüldüğü bir kayıda neden olabilir(414).	88
Şekil 37. Elastik kayıt sisteminde; prostat bezindeki deformasyon hesaplanır. Bu sayede teorik olarak füzyon güvenilirliği artırılmış olur (414).	89
Şekil 38. Prostat kanserinde Gleason skorumlama sistemi (448, 453).	98
Şekil 39. Prostat kanserinde TNM Evrelemesi (76).	104
Şekil 40. Endorektal USG probu, elektromanyetik sensörler ve USG cihazı.	113
Şekil 41. Endorektal USG probu, elektromanyetik sensörler ve biyopsi iğnesine kılavuzluk eden ataçmanın konumları.	114
Şekil 42. MRG-TRUS yan yana füzyon görüntü örneği. 68 yaşında ve serum tPSA değeri 9,18 ng/ml, PRM'de şüpheli bulgu olan erkek hastada sağ midgland periferel zon anteriorda MR görüntülerinde T2A hipointens, PI-RADS skoru 5 olan lezyon seçilirken TRUS görüntüsünde bu lezyon izoekoik olduğundan seçilemiyor. MR görüntülerde referans nokta için herhangi bir kist ya da kalsifikasyon olmadığından görüntü eşleştirme mesane boynu ve median lobdan yapılmıştır. Hastanın patoloji sonucu tümör yüzdesi %40 Gleason skoru 4+3=7 prostat adenokarsinomu olarak gelmiştir.	115
Şekil 43. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların yaş değişkenlerine ait kutu grafiği.	127
Şekil 44. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların total psa değişkenlerine ait kutu grafiği.	128
Şekil 45. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların prostat hacimlerine ilişkin kutu grafiği.	129
Şekil 46. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların PI-RADS lezyonlarına ait kutu grafiği.	131

Şekil 47. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların lezyonların prostatta yerleşimine ait kutu grafiği.	132
Şekil 48. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların lezyonların prostat zonlarına göre yerleşimine ait kutu grafiği.	133
Şekil 49. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların lezyonların prostatın bölgelerine göre yerleşimine ait kutu grafiği.	133
Şekil 50. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların KOAK saptanmasına yönelik kutu grafiği.	137
Şekil 51. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçlarına ait kutu grafiği.	137
Şekil 52. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların ISUP gradelerine ait kutu grafiği.	139
Şekil 53. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastalarda gelişen komplikasyonlara ait kutu grafiği.	141
Şekil 54. Biyopsi naiv MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastalardaki indeks lezyonların PI-RADS sınıflamasına ait kutu grafiği.	145
Şekil 55. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan biyopsi naiv hastaların lezyonların prostatta yerleşimine ait kutu grafiği.	146
Şekil 56. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan biyopsi naiv hastaların lezyonların prostat zonlarına göre yerleşimine ait kutu grafiği.	147
Şekil 57. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan biyopsi naiv hastaların lezyonların prostatın bölgelerine göre yerleşimine ait kutu grafiği.	147
Şekil 58. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan biyopsi naiv hastaların patoloji sonuçlarına ait kutu grafiği.	150
Şekil 59. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan biyopsi naiv hastaların ISUP gradelerine ait kutu grafiği.	152
Şekil 60. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların yaş değişkenlerine ait kutu grafiği.	155
Şekil 61. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların total psa değişkenlerine ait kutu grafiği.	155
Şekil 62. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların prostat hacimlerine ilişkin kutu grafiği.	156

Şekil 63. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların PI-RADS lezyonlarına ait kutu grafiği.	158
Şekil 64. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların lezyonların prostatta yerleşimine ait kutu grafiği.	159
Şekil 65. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların lezyonların prostat zonlarına göre yerleşimine ait kutu grafiği.	160
Şekil 66. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların lezyonların prostatın bölgelerine göre yerleşimine ait kutu grafiği.	160
Şekil 67. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların KOAK saptanmasına yönelik kutu grafiği.	164
Şekil 68. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçlarına ait kutu grafiği.	164
Şekil 69. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların ISUP gradelerine ait kutu grafiği.	166
Şekil 70. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastalarda gelişen komplikasyonlara ait kutu grafiği.	167
Şekil 71. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi grupları biyopsi naiv/negative hastalara ilişkin grafik.	169
Şekil 72. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi grupları PIRADS skorlarına ilişkin grafik.	171
Şekil 73. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi grupları lezyonun prostattaki yerleşimine ilişkin grafik.	171
Şekil 74. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi grupları lezyonun prostat zonlarına yerleşimine ilişkin grafik.	172
Şekil 75. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi grupları lezyonun prostatta yerleşimine ilişkin grafik.	173
Şekil 76. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi grupları KOAK saptanması ile ilişkili grafik.	175
Şekil 77. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi grupları ISUP grade ile ilişkili grafik.	176
Şekil 78. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi grupları total prostat kanseri ile ilişkili grafik.	177

Şekil 79. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi gruplarında eş zamanlı sistematik biyopsi yapılan hastalarda KOAK saptama ile ilişkili grafik.....	177
Şekil 80. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi gruplarında eş zamanlı sistematik biyopsi yapılan hastalarda KOAOK saptama ile ilişkili grafik.....	178
Şekil 81. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi gruplarındaki komplikasyonlara ilişkin grafik.	179
Şekil 82. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında 10 mm altı ve üstü lezyonlar arasındaki KOAK saptama oranı.....	195
Şekil 83. MRG-TRUS yan yana füzyon görüntü örneği 1. 68 yaşında ve serum tPSA değeri 9,18 ng/ml, biyopsi naiv, PRM'de şüpheli bulgu olan erkek hastada sağ midgland periferel zon anteriorda MR görüntülerinde T2A hipointens, PI-RADS skoru 5 olan 20x10 mm lezyon seçilirken US görüntüsünde bu lezyon izoekoik olduğundan seçilemiyor. MRG görüntülerde referans nokta için herhangi bir kist ya da kalsifikasyon olmadığından görüntü eşleştirme mesane boynu ve median lobdan yapılmıştır. Hastanın patoloji sonucu tümör yüzdesi %40 Gleason skoru 4+3=7 prostat adenokarsinomu olarak gelmiştir.	203
Şekil 84. MRG-TRUS yan yana füzyon görüntü örneği 2. 59 yaşında ve serum tPSA değeri 14 ng/ml, biyopsi naiv, PRM'de sağ apekte sertlik olan erkek hastada sağ apeks periferel zon posteromedialde MR görüntülerinde DAG ADC haritalamada hipointens, PI-RADS skoru 5 olan 19x15 mm lezyon seçilirken US görüntüsünde bu lezyon izoekoik olduğundan seçilemiyor. MRG görüntülerde referans nokta için herhangi bir kist ya da kalsifikasyon olmadığından görüntü eşleştirme mesane boynu ve median lobdan yapılmıştır. Hastadan alınan 4 füzyon biyopsinin patoloji sonucu tümör yüzdesi %95 Gleason skoru 4+5=9 prostat adenokarsinomu olarak gelmiştir.	204
Şekil 85. MRG-TRUS yan yana füzyon görüntü örneği 3. 54 yaşında ve serum tPSA değeri 6,4 ng/ml, biyopsi negatif, PRM'de şüpheli bulgu olmayan erkek hastada sağ midgland transizyonel zon anteriorda MR görüntülerinde T2A hipointens, PI-RADS skoru 5 olan 15x10 mm lezyon seçilirken US görüntüsünde bu lezyon izoekoik olduğundan seçilemiyor. MRG görüntülerde referans nokta için herhangi bir kist ya da kalsifikasyon olmadığından görüntü eşleştirme mesane boynu ve median lobdan yapılmıştır. Hastadan alınan 3 füzyon biyopsinin patoloji sonucu tümör yüzdesi %15 Gleason skoru 4+5=9 prostat adenokarsinomu olarak gelmiştir.....	205

Şekil 86. MRG-TRUS yan yana füzyon görüntü örneği 4. 52 yaşında ve serum tPSA değeri 5,5 ng/ml, biyopsi naiv, PRM'de şüpheli bulgu olan erkek hastada sol midgland transizyonel zon anteriorda MR görüntülerinde T2A hipointens, PI-RADS skoru 3 olan 7x6 mm lezyon seçilirken US görüntüsünde bu lezyon izoekoik olduğundan seçilemiyor. MRG görüntülerde referans nokta için herhangi bir kist ya da kalsifikasyon olmadığından görüntü eşleştirme mesane boynu ve median lobdan yapılmıştır. Hastadan alınan 3 füzyon biyopsinin patoloji sonucu tümör yüzdesi %15 Gleason skoru 3+4=7 prostat adenokarsinomu olarak gelmiştir. Radikal prostatektomi spesmeninin patolojisi ise %5 Gleason skoru 3+4=7 prostat adenokarsinomu olarak gelmiştir. 206

Şekil 87. Kognitif füzyon görüntü örneği 1. 68 yaşında ve serum tPSA değeri 9,2 ng/ml, biyopsi negatif, PRM'de şüpheli bulgu olmayan erkek hastada sol midgland transizyonel zon posteriorda MR görüntülerinde T2A hipointens, PI-RADS skoru 3 olan 10x8 mm lezyon seçilirken US görüntüsünde de bu lezyon hipoeikoik seçilmektedir. Okla işaretli resimde atış esnasındaki biyopsi iğnesi görünmektedir. Hastadan alınan 3 füzyon biyopsinin patoloji sonucu tümör yüzdesi %25 Gleason skoru 3+3=6 prostat adenokarsinomu olarak gelmiştir. 207

Şekil 88. Kognitif füzyon görüntü örneği 2. 70 yaşında ve serum tPSA değeri 5,7 ng/ml, biyopsi naiv, PRM'de sol lobda sertliği olan erkek hastada sol midgland periferel zon posteromedialde MR görüntülerinde T2A hipointens, PI-RADS skoru 4 olan 13x10 mm lezyon seçilirken US görüntüsünde de bu lezyon hipoeikoik seçilmektedir. Okla işaretli resimde atış esnasındaki biyopsi iğnesi görünmektedir. Hastadan alınan 3 füzyon biyopsinin patoloji sonucu tümör yüzdesi %40 Gleason skoru 3+4=7 prostat adenokarsinomu iken aynı lokalizasyona uyan sistematik prostat biyopsilerinin patolojisi %60 Gleason skoru 3+3=6 olarak gelmiştir. Radikal prostatektomi yapılmadığı için patoloji sonuçları konfirme edilememiştir. 208

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
ABT: Androjen Baskılama Tedavisi
ACR: Amerikan Radyoloji Derneği
ADC: Görünürdeki Difüzyon Katsayısı
AFMS: Anterior Fibromüsküler Stroma
AJCC: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
Ark: Arkadaşları
ARP: Açık Radikal Prostatektomi
ASAP: Atipik Küçük Asiner Proliferasyon
AUA: Amerikan Üroloji Derneği
AÜSS: Alt Üriner Sistem Semptomları
BPH: Benign Prostat Hiperplazisi
CRP: C Reaktif Protein
DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DKG: Dinamik Kontrastlı Görüntüleme
EAU: Avrupa Üroloji Birliği
EMA: Avrupa İlaç Ajansı
ESUR: Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği
FDA: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
GS: Gleason Skoru
HGPIN: Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
HIFU: Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason
ILGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
ILGFBP: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
IPSS: Uluslararası Prostat Semptom Skoru
ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
İV: İntravenöz
İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KOAK: Klinik Olarak Anlamlı Prostat Kanseri
KOAOK: Klinik Olarak Anlamlı Olmayan Prostat Kanseri

KPAS: Kronik Pelvik Ağrı Sendromu

LGPIN: Düşük Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

LRP: Laparoskopik Radikal Prostatektomi

MiPS: Michigan Prostat Skoru

MPKU: Maksimal Pozitif Kor Uzunluğu

MpMRG: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG-TRUS: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme-Transrektal Ultrason

MRS: MR Spektroskopi

NMKRPK: Metastatik Olmayan Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri

NVD: Nörovasküler Demet

PAP: Prostatik Asit Fosfataz

PCA 3: Prostat Kanseri Antijeni 3

PHI: Prostat Sağlık İndeksi Testi

PIN: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

PI-RADS: Prostat Görüntüleme Raporlama ve Bilgi Sistemi

PK: Prostat Kanseri

PRM: Parmakla Rektal Muayene

PSA: Prostat Spesifik Antijen

PSA-D: PSA Dansitesi

PSA-DT: PSA İkilene Zamanı

PSG: Prostat Spesifik Glutaminaz

PSMA: Prostat Spesifik Membran Antijeni

PZ: Periferik Zon

RaRP: Robotik Radikal Prostatektomi

RF: Radyofrekans Ablasyon

RP: Radikal Prostatektomi

SOC: Standart Bakım

sPsa: Serbest PSA

SV: Seminal vezikül

SZ: Santral Zon

T. PSA: Total PSA

T1AG: T1 Ağırlıklı Görüntüleme

T2AG: T2 Ağırlıklı Görüntüleme

TMPRSS2: Transmembran Proteaz Serin 2

TNM: Tümör, Lenf Nodu ve Metastaz

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

TRUS-BX: Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Sistemik Prostat İğne Biyopsisi

TURP: Prostatın Transüretral Rezeksiyonu

TZ: Transizyonel Zon

WHO: Dünya Sağlık Örgütü



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri (PK); dünya genelinde hem mortalite hem de morbiditenin oldukça önemli sebeplerinden birisidir. Prostat kanseri, 2018 yılında ortalama olarak 1 280 000 yeni tanı konulan kanser hastası sayısı ve yaklaşık olarak 360 000 kansere bağlı ölüm sayısı ile birlikte dünya genelinde erkek popülasyonunda akciğer kanserinden sonra ikinci sırada en sık tanı konulan kanserdir ve kansere bağlı ölüm sebepleri içinde altıncı sırada yer almaktadır. Global olarak prostat kanseri tanısı alan hasta sayısı ve kanser yükünün, diğer risk faktörlerine lüzum olmadan sadece insan nüfusun ve popülasyonun ortalama yaşının artmasına bağlı olarak 21. yüzyılın birinci yarısının sonlarına (2040) kadar yaklaşık 2 350 000 bin yeni tanıya ve 750 000 civarında ölüm sayısına kadar yükselmesi beklenmektedir (1). 2020 yılında 1 414 000 yeni tanı ile erkekler arasında ikinci sıklıkta görülen kanser türüdür (2). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki erkekler arasında en yaygın non kutanöz malignitedir ve kansere bağlı ölümün ikinci sık nedenidir. Avrupa'da ise yetmiş yaş üstü erkek populasyonunda birinci sıradadır (3). Türkiye' de sağlık alanında ilgili bakanlığın verilerine göre insidans yaklaşık 37,5/100 000 olarak saptanmış, 2013 yılında yapılan Protürk çalışmasında da 35/100 000 oranı ile PK erkeklerde ikinci sıklıkta kanser olarak görülmüştür (4). Her 6-7 erkekten 1'inde PK gelişmekte olup 36 erkekten 1'i PK sebebiyle yaşamını yitirmektedir (5). PK, 45 yaşın altındaki erkeklerde çok nadir görülüyor iken, ilerleyen yaşlarda insidans giderek artmaktadır ve yaklaşık 65-70 yaşlarında risk pik yapmaktadır. 30-98 yaş aralığındaki 212 hastaya yapılan bir otopsi çalışmasında PK'nın % 55'i, 70 yaşın üzerindeki erkeklerde bulunmuştur (6). PK insidansı ülkeler ve coğrafi alanlar arasında oldukça fazla değişiklik göstermektedir. En yüksek insidans Yeni Zelanda- Avustralya ile Kuzey Amerika kıtasında (sırası ile 100 000'de 111, 6 ve 100 000'de 97,2) sonrasında Batı ve Kuzey Avrupa'dadır (sırasıyla 100 000'de 94,9 ve 100 000'de 85). Doğu Asya ile Güney Asya'da ise insidans oldukça düşük seyretmektedir (sırası ile 100 000'de 10,5 ve 100 000'de 4,5) ancak giderek artmaktadır (7).

PK, organa lokalize olmasına, ekstraprostatik invazyon göstermesine ya da metastatik olmasına göre hafiften agresif klinik bulgulara kadar değişebilen geniş hastalık spektrumuna sahip olsa da genellikle diğer solid kanserlere göre daha yavaş seyirli büyüme eğilimine sahiptir. PK'da semptomsuz hastalık prevalansı yüksek olup; PK dışındaki sebeplerden ölen 1 055 erkek hastaya uygulanan otopsiler neticesinde yapılan bilimsel çalışmada, 60 ile 79 yaş aralığındaki erkek hastalarda %68 ile %77 arasında değişen oranlarda tanı konulmamış ve semptomatik olmayan PK saptanmıştır. Bu da PK'nin genel olarak yavaş büyüdüğünü ve hastaların PK klinik olarak semptomatik hale gelene kadar başka sebeplerden öldüğünü düşündürmektedir (8). Bu sebeple, yüksek gradeli kanserleri saptamak ve onları yavaş büyüyen düşük gradeli kanserden ayırmak son derece önemlidir. Yaşam beklentisi de değişken olup tanı anında organa lokalize düşük evrede PK olan hastalar tedavisiz izlemde yıllarca yaşayabilirken, metastatik PK olgularında ortalama yaşam süresinin 30 ay olduğu belirtilmektedir (5).

PK tanısındaki ilk fizik muayene parmakla (dijital) rektal muayene (PRM) ve kan testi olarak da total prostat spesifik antijen (PSA) testi iken kesin tanı sıklıkla transrektal yoldan ultrasonografi (TRUS) eşliğinde yapılan prostat iğne biyopsileri ile konulmaktadır. Bu yöntemlerin kombinasyonu ve evreleme, uygun tedavi yöntemini ve hastalık prognozunu belirlemektedir. Ancak PRM ve PSA'nın duyarlılığı ve özgüllüğü optimal değildir (9). PSA'nın yanlış pozitifliği yüksek iken PRM'nin düşük PSA aralıklarında tahmin değeri azdır (10, 11).

PRM'de palpe edilebilen nodüler lezyonların sadece üçte birinde histopatolojik olarak PK tanısı konulabilirken bunlar da çoğunlukla ileri evre tümörlerden oluşmaktadır. Ayrıca periferik zon (PZ) dışında yerleşimli kanserlerin PRM ile saptanması oldukça zordur. Bu nedenlerle PRM'nin tek başına kullanılması yeterli olmayıp diğer tanı yöntemleriyle birlikte kullanılması gerekmektedir.

PSA, 1990'lı yıllarda PK tanı aracı olarak kullanılmaya başlamıştır (12). PSA'nın kullanılmaya başlanmasıyla PK'nın tanı insidansında artış olsa da PK'nın %60'ı düşük gradeli (ISUP Grade $\leq$ 1) ve düşük hacimlidir (13). Bu sebeple PSA tarama testi, mortalite potansiyeli az olan düşük gradeli kanserlerin aşırı tanısına yol açabileceği için eleştirilmektedir (14). Önceki yıllarda prostat biyopsi

endikasyonu için Total PSA cut off değeri 4 ng/ml olarak belirlenmiş olsa da halen kesin tanı koyduracak PSA değeri bulunmamaktadır. 36 316 hastaya yapılan prostat biyopsi sonucunun değerlendirildiği bir çalışmada PK saptama oranı tPSA cut off düzeyi >2,5 ng/ml ile <4,0 ng/ml aralığında olan hasta grubunda %27,48 iken tPSA değeri >4,0 ng/ml ile <10,0 ng/ml aralığında olan hasta grubunda ise %30,08 şeklinde bulunmuştur (11). Çalışma sonuçları neticesinde prostat biyopsi endikasyonu için PSA cut off değerinin özellikle genç bireylerde 2,5 ng/ml'ye düşürülmesinin PK tanısını arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca PSA'nın, benign durumlarda da artabileceği ve PK olgularının yaklaşık %15'inde normal seyredebileceği de unutulmamalıdır (15).

Hastalığın kesin tanısı TRUS eşliğinde yapılan tru-cut iğne biyopsi ile alınan parçaların patolojik incelemesi ile konulmaktadır. 6 kor sekstant prostat biyopsisinin 1989 yılında Hodge ve arkadaşları (ark.) tarafından ilk defa uygulanmasından sonra, PK tanısında altın standart metod olarak TRUS klavuzluğunda prostat iğne biyopsisi yapılmaya başlanmıştır (16). Daha sonraki süreçte ise sekstant 6 kor standart prostat biyopsinin tanısal performansı konusunda şüpheler oluşmuş, tartışılmaya başlanmış ve yerini PK tespit etme oranlarını >%30 oranında yükselttiği vurgulanan alınan kor sayılarının arttırıldığı prostat biyopsi şablonları almıştır (17). Haliyle kanser tespit oranlarını arttıran bu strateji değişimi oldukça yaygınlaşmıştır. Yine de en uygun ve en doğru biyopsi yönteminin hangisi olduğu, tanı doğruluğunu arttırmak için işlem sırasında kaç tane biyopsi kuru alınması gerekliliği hususunda ortak bir karara varılamamıştır. Avrupa Üroloji Birliğinin (EAU) PK kılavuz ilkelerine göre, PK teşhisinin standart yöntemi, prostatın ultrason eşliğinde transrektal (TRUS) veya transperineal lateral yönlendirilmiş 10-12 kor biyopsisidir (18). Bununla birlikte, ortalama olarak, her biyopsi seansında prostat dokusunun %0,05'inden azı örneklenir (19). PK sıklıkla PZ'dan köken aldığı için biyopsiler sıklıkla körlemesine PZ'dan yapılmaktadır. Ancak biyopsi işleminin lezyona spesifik olmaması, kanserlerin %30'dan fazlasının transrektal biyopsi ile genellikle kaçırılan apeks ya da anterior yerleşimli olması nedeniyle ciddi bir dezavantajı mevcuttur (20). Bu nedenlerle TRUS eşliğinde yapılan iğne biyopsilerde %12-28 oranında yalancı negatiflik oranı saptanmıştır (21, 22).

PRM, PSA ve sistematik biyopsi kombinasyonu ile organa sınırlı, dolayısıyla kür sağlanabilen PK oranı artmış olsa da, klinik açıdan önemsiz (anlamli olmayan)

prostat kanseri (KOAOK)'nin aşırı tedavi alıp almadığı tartışması da gündeme gelmiştir. KOAOK ($\leq T1c$, < 3 pozitif kor sayısı, $\leq$ Gleason skor 3+3, $< \%50$ kor içinde tümör oranı) 1994 yılında Epstein tarafından tanımlanmıştır (23). PRM, tPSA ve sistematik biyopsi kombinasyonu ile PK tespit etme yüzdeleri $\%27$ ile $\%40$ aralığında değişmektedir. Ayrıca bu kombinasyonla klinik olarak anlamlı kanser (KOAK)'lerin $\%20$ ile $\%25$ 'i atlanmata iken oldukça yüksek oranda da klinik olarak önemsiz kanser saptanmaktadır (24, 25). Bu durum bir taraftan standart biyopsi alanları dışındaki KOAK olan hastaların tanı ve gerekli tedavisini alamamasına neden olurken diğer taraftan da KOAOK tespit edilen hastaların gereksiz şekilde daha çok tedavi alarak üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon gibi ciddi komplikasyonlar ile karşılaşmasına neden olabilmektedir. Bu sebeple klinik olarak önemli olan ve olmayan kanserleri ayırt etmek ve prostat kanseri tanısında gereksiz biyopsileri azaltmak için yeni tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur.

PK tanısında son yıllarda görüntüleme yöntemleri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Prostatın multiparametrik manyetik rezonans görüntülemesi (mpMRG), PK'yı tespit etmede biyopsi öncesi son yıllarda tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. MpMRG, tanıda görüntüleme yöntemlerinin en ümit verici olduğu dönemde ortaya çıkmıştır. Prostat bezine yönelik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ilk olarak 1982 yılında Steyn ve Smith tarafından yapılmıştır (26). MRG; 1980'lerden beri öncelikle anatomik sekansların yer aldığı protokoller ile biyopsi yapılarak kesin PK tanısı alan hastalarda evreleme amacıyla kullanılmıştır. Ancak MRG teknolojisindeki gelişmelerle morfolojik görüntülemeyle birlikte lezyonlar hakkında hem fonksiyonel hem de fizyolojik açıdan önemli bilgiler saptayabilen difüzyon kısıtlaması ağırlıklı görüntüleme (DAG), kontrastlı dinamik görüntüleme (DKG) ve MRG spektroskopisi (MRS) gibi görüntüleme sekansları da prostat görüntüleme protokolleri arasında yerini almıştır.

Prostata yönelik MRG ile ilgili ilk uluslararası konsensüs toplantısı 2011'de Dickinson ve ark. tarafından düzenlenmiş olup tümörün lokalize edilmesinde, karakterizasyonunda T2AG (T2 ağırlıklı görüntüleme), DAG ve DKG'nin anahtar sekanslar olduğu belirtilmiştir (10). 2012 yılında, Avrupa Ürogenital Radyoloji Topluluğu (ESUR); klinik olarak önemli kanserlerin saptanma oranını arttırmak, tedavi planının yapılmasına yardımcı olmak, tedavi sonrası nüksü saptamak ve raporların standardizasyonunu sağlamak için bir kılavuz hazırlamış olup bu kılavuz

geriye dönük olarak Prostat Görüntüleme Raporlama ve Bilgi Sistemmi (PI-RADS) version 1 olarak tanımlanmıştır. Kılavuzda tüm sekanslarda 1 ile 5 arasında skorlama yapılarak risk sınıflaması standardize edilmiştir. PI-RADS uygulamasının çok merkezli birçok çalışmada hem tanısal katkısı kanıtlanmış, hem de zayıf yönleri saptanmaya çalışılmıştır.

2015 yılında Amerikan Radyoloji Birliği (ACR), Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği ve AdMeTech kuruluşu işbirliği ile kılavuz revize edilmiş ve yeni versiyonu olan PI-RADS version 2 yayınlanmıştır. Bu kılavuzda optimum ve standart MRG protokolleri belirlenmiş, PZ'de DAG ve transizyonel zonda (TZ) T2AG'nin dominant sekanslar olduğu vurgulanmış, DKG'nin ise yorumlanması basitleştirilmiş ve MRS çekim protokolünden çıkarılmıştır. Sungmin Woo ve ark. tarafından yapılan PIRADS versiyon 2'nin PK saptama performansı açısından PIRADS versiyon 1 ile karşılaştırıldığı toplamda 3857 hastadan oluşan metaanalizde; sensitivite sırasıyla (%95 ve %88), spesifite sırasıyla (%73 ve %75) bildirilmiştir (27).

MpMRG ve PI-RADS versiyon 2'nin klinik pratikte çok test edilerek etkinliği ortaya konulmuş olsa da sürümdeki belirsizlikler, tanısal performansının istenilen düzeyde olmaması ve gözlemciler arası uyumun yeterli olmaması gibi problemler sebebiyle revize edilmiştir. Kılavuz; 2019 yılında PI-RADS versiyon 2'deki genel çerçeveyi değiştirmeden birkaç küçük modifikasyon yapılarak PI-RADS version 2.1 ile güncel haline ulaşmıştır. Yeni versiyonda, bir önceki versiyondaki sorunlar ele alınarak yorumlamanın basitleştirilmesi amaçlanmıştır. Jieun Byun ve ark.'nın çalışmasında TZ'de PI-RADS $\geq$ 3 lezyonların saptanmasında PIRADS versiyon 2.1'in sensitivite, spesifite ve okuyucular arası uyum açısından PIRADS versiyon 2'ye kıyasla daha üstün olduğu saptanmıştır (28).

PRM, serum PSA seviyesi ve sistematik biyopsi kombinasyonu ile karşılaştırıldığında; mpMRG, prostat bezindeki farklı lezyonların yerinin, boyutunun ve evresinin doğrudan değerlendirilmesini sağlar. Genellikle "indeks" lezyon şeklinde tanımlanan en agresif PK odağını saptamanın, prostat bezindeki bütün kanser odaklarını tespit etmeyle eşdeğer olduğu şeklinde bir görüş birliği bulunmaktadır (29). PK'nın ikilenme zamanı (doubling time) düşünüldüğünde (hastaların % 79'unda > 24 ay) 0,5 cm³'den küçük tümörlerin klinik olarak önemli olmadığı öne sürülmüştür. Bu bağlamda 'klinik olarak anlamlı kanser' tanımı son derece önem arz etmektedir.

PI-RADS v2'ye göre $GS \geq 7$, hacmi $\geq 0,5 \text{ cm}^3$ ve ektraprostatik uzanımı olan tümörler klinik olarak anlamlı kanser (KOAK) kabul edilmektedir. Çünkü bu tümörler tedavi sonrasında daha yüksek nüks riski taşımaktadır (22).

MpMRG, PK tespiti, evrelemesi ve tedavisi dahil olmak PK yönetiminde giderek daha fazla kullanılmaktadır. MpMRG prostatın zonal anatomisi, fonksiyonel değerlendirilmesi, tümör agresifliği ve ektraprostatik uzanım hakkında birçok bilgi vermektedir (30).

Güncel kılavuzların çoğunda, PK'nın tanısal doğruluğunu arttırmak için biyopsi öncesi mpMRG kullanılabileceği belirtilmektedir. Avrupa Üroloji Birliği (EAU)'nin 2022 yılında yayınlanan yakın zamanlı PK kılavuzunda prostat biyopsi hikayesi olmayan (biyopsi naiv) hastalarda biyopsi öncesi mpMRG çekilimi ve PI-RADS ≥ 3 lezyon var ise hedefli ve sistematik biyopsi kombinasyonu uygulanması güçlü düzeyde önerilmektedir. Negatif biyopsi öyküsü olan hastalarda ise yine biyopsi öncesi mpMRG çekilmesi ve mpMRG negatif (PI-RADS < 3 lezyon) ve PK'nın klinik şüphesi yüksek olanlarda hastayla ortak karar alınarak sistematik biyopsi yapılması önerisi güçlü düzeydedir. Önceki biyopsisi negatif hastalarda çekilen mpMRG'da PI-RADS ≥ 3 lezyon var ise yalnızca hedefli biyopsi yapılması ise düşük öneri düzeyindedir (18).

MpMRG temelli hedefe yönelik biyopsiler üç yöntemle yapılmaktadır. Bu yöntemler ise kognitif (bilişsel) füzyon biyopsi, MRG-TRUS füzyon prostat biyopsisi ile direkt mpMRG kılavuzluğunda prostat biyopsisi (in-bore) şeklinde sınıflandırılmaktadır. MRG-TRUS füzyon biyopsi işleminde; prosedür öncesinde mpMRG çekilip radyolog tarafından prostat anatomisi tanımlanır ve şüpheli lezyonlar işaretlenir. Bu görüntüler USG cihazına yüklenip USG görüntüsü ile eşleştirilir. Daha sonra TRUS eşliğinde standart biyopsi ve/veya hedefe yönelik füzyon biyopsi yapılır (31). Kognitif füzyon biyopside mpMRG görüntüleri öncelikle radyolog tarafından raporlanır ve bu raporlardaki lezyonların lokalizasyonu ile ilgili saptanan veriler kullanılarak operator tarafından TRUS rehberliğinde prostata saptanan lezyonlara denk gelen alanlardan hedefli prostat biyopsisi prosedürü uygulanır (32). Literatür incelendiğinde; bir çalışmada, kognitif füzyon biyopsi ve MRG-TRUS füzyon biyopsinin standart prostat biyopsisine göre klinik önemli PK saptama oranı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuşken tümörün saptanma ve derecelendirmesinde,

kognitif ve MRG-TRUS füzyon biyopsileri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (33). Başka bir çalışmada mpMRG ve kognitif füzyon biyopsinin, daha önce iki negatif sistematik TRUS biyopsisi olan erkeklerde kanser tespit oranını %88'e çıkardığı bulunmuştur (34).

Biz bu çalışmamızda; kliniğimizde prostat kanseri şüphesi olan hastalara rutin olarak uygulanmakta olan mpMRG-TRUS füzyon hedefli prostat biyopsisi ile kognitif füzyon hedefli prostat biyopsisi sonuçlarını karşılaştırarak total PK ve KOAK saptama oranlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçlıyoruz. Her iki biyopsi yönteminde kanser saptama oranını etkileyen mpMRG lezyon boyutu, lezyon lokalizasyonu, prostat boyutu ile işlem öncesindeki PRM bulguları, TPSA, serbest (free) psa, serbest/total psa oranı, psa dansitesi gibi parametreleri ve bu parametrelerin kanser saptama ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçlıyoruz. Ayrıca standart sistematik prostat iğne biyopsisi ve hedefe yönelik füzyon prostat biyopsilerini tanısal performansları açısından birbirleriyle ve iki yöntemin birlikte kullanımıyla tek başına kullanımları arasında fark olup olmasının saptanması açısından karşılaştırmayı amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostatın Embriyolojik Gelişimi, Fizyolojisi ve Histolojik Yapısı

2.1.1. Prostatın Embriyolojik Gelişimi

Prostat bezi, mesanenin hemen altında bulunan ve üretrayı çevreleyen küçük ceviz büyüklüğünde bir organdır. Fibromüsküler stroma ile çevrili psödostratifiye epitel içeren bir kanal sistemi bulundurur. Prostat bezi, ejakülasyona katkıda bulunan sıvılar üreterek ve salgılayarak işlev gören ve böylece erkek fertilitasını önemli ölçüde artıran aksesuar bir bezdir. Prostat bezi; seminal veziküller gibi diğer sekonder seksüel dokulardan önemli ölçüde daha yüksek bir frekansta onkojenik transformasyona duyarlıdır (35).

Prostat bezinin organogenezi, öncelikle androjenlerin varlığı ve daha sonra mezenkimal-epitelyal etkileşimlerin aracılık ettiği oldukça karmaşık bir süreçtir. Prostat bezinin gelişimi, sistemik steroid hormon sinyallerine, lokal parakrin sinyal yollarına ve hücre otonom faktörlerine bağlı olan bir dizi koordine basamak aracılığıyla gerçekleşir (36). PK da dahil olmak üzere malignitelerin, organogenez sırasındaki gelişimsel süreçlerdeki bozukluklar nedeniyle meydana geldiği varsayılmaktadır.

Prostat bezi, embriyonal gelişimin 10-12. haftasında endodermden gelişen ürogenital sinüsten köken almaktadır. Gelişim için ürogenital sinüs epiteli ile mezenşim arasında indükleyici ve karşılıklı etkileşimler gerekmektedir (37). Rudimenter prostat, embriyo 50 mm boyutta iken, Müller tüberkülü bölgesindeki ürogenital sinüs duvarlarından yanal olarak büyüyen epitel tomurcukları olarak görünmeye başlar. Lokal mezenkimal kontrol altında, tomurcuklar doğumda tübül ve alveol ağına yol açan bir lümen geliştirmeye başlayan dallanan kordon yapılarını oluşturur. Lüminal yapı oluştuğça, apikal hücrelerin bazıları yapısal olarak polarize olur ve bir miktar salgılama aktivitesi başlattığı görülür. Prostat epitelinin varlığı mezenşimal hücrelerin periduktal düz kas hücrelerine diferansiyasyonu üzerinde kritik öneme sahiptir. 4. ayda prostat bezi, çevresindeki mezenkimal doku ve hormonal stimülasyonla büyür (Şekil 1). Prostat, büyük oranda düz kas içeren bir stroma geliştirirken, kanallar ve asinüsler düz bazal epitel tabakası ve lümenli uzun sütunlu sekretuar epitel tabakası ile kaplıdır. (38). Bazal ve luminal epitel hücreleri sadece

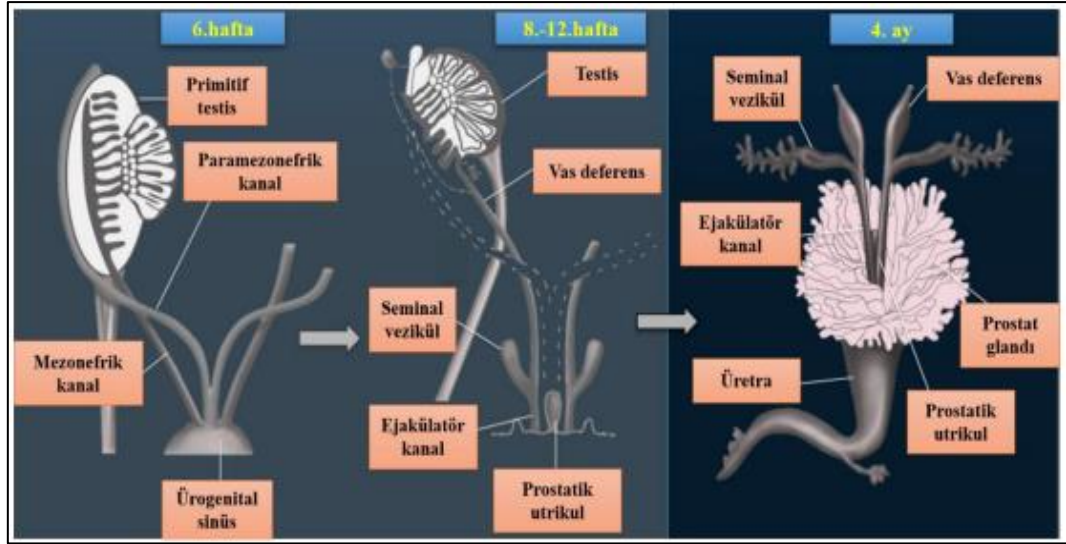
morfoloji temelinde değil, aynı zamanda fonksiyonel olarak ve farklı sitokeratin sınıflarının ekspresyonlarıyla da ayırt edilebilir (39).

Prostat bezi glandüler ve stromal yapılardan oluşmakta olup epiteli endoderm, stroması ve düz kası ise mezenşim kökenlidir (40).

Verumontanum, ürogenital septumun arka duvarında kraniokaudal olarak uzanan bir tepeciktir. Vas deferens ile ejakülatuar kanallar mezodermal mesonefrik (Wolf) kanaldan, prostatik utrikul ise endodermal ürogenital sinüs epitelinden köken almaktadır. Verumontanum mezoderm ve endodermin birleşimi olması nedeniyle eşsiz bir önem taşımaktadır (41).

Fetal 10. haftada ürogenital sinüsteki tomurcuklanma ile başlayan prostatın büyüme ve gelişimi seksüel maturasyon ile tamamlanır. Embriyojenik köken olarak wolf kanalı santral zonü (SZ), ürogenital sinüs ise TZ ve PZ'yi oluşturur (40). Doğumun ardından yaklaşık 7. haftaya kadar prostat dokusunda anneden bebeğe geçen östrojenler nedeniyle duktus epitelinde hiperplazi ve skuamöz metaplazi süregelir.

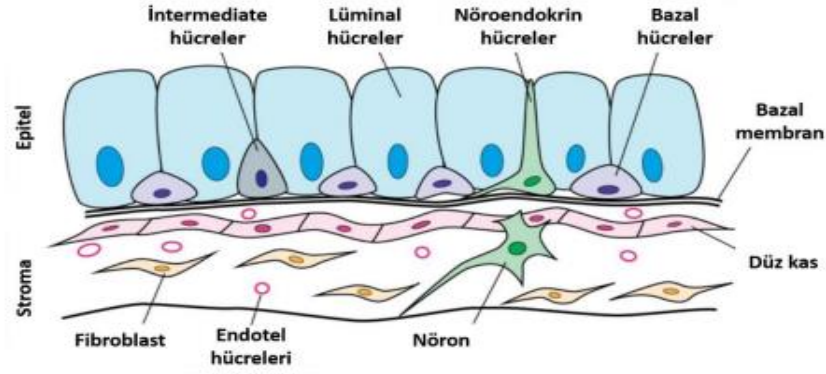
Puberteye kadar prostat bezinde büyüme yavaş seyirlidir. Doğumdan puberteye kadar 1 cc olan boyutundan yalnızca 4 cc'ye dek büyöyen prostat, puberte ile birlikte testosteron salınımının etkisi ile puberte sonunda 10 cc hacmine erişir. Pubertede prostat hacmindeki oldukça hızlı artışın ana sebebi prostat glandlarında testosteron tarafından indüklenen hiperplazidir. Puberte döneminde prostat bezinin hacmi testosteronun indüklemesi nedeniyle yaklaşık 6 ay kadar kısa sürede ikiye katlanır. Prostat bezi yaklaşık 20 gram ağırlığa ulaşır ve kaudokranial/aksiyel/sagittal uzunluğu 4 cm/3 cm/2 cm'e kadar artar (42).



Şekil 1. Prostat bezi, çevresindeki mezenkimal doku ve hormonal uyarı ile 4. Ayda büyür. (Campbell Walsh Wein Üroloji 12. Baskı'dan (2020) uyarlanarak çizilmiştir.)

2.1.2. Prostatın Histolojik Yapısı

Matür prostat dokusu glandüler epitel ile mezenkimal hücrelerden oluşur (Şekil 2). Glandüler oluşumlar kompleks mimari yapıya sahip duktuslar ve asinüslerden oluşurken dört farklı hücre tipini içerir. Bunlar bazal membrane bitişik yerleşen piramidal bazal hücreler, çeşitli protein ve enzimleri salgılayan sekretuar lüminal hücreler, endokrin/parakrin salgıları olan hücreler ve transizyonel çok katlı epitel hücreleridir. Prostat epitelyumun çoğu luminal epitelyal hücreler oluşturur. Bu hücreler epitelin bütünlüğünden ve prostatik sekresyondan sorumludur. Proliferatif indeksleri düşüktür (43).



Şekil 2. Erişkin prostat bezindeki hücre tipleri.

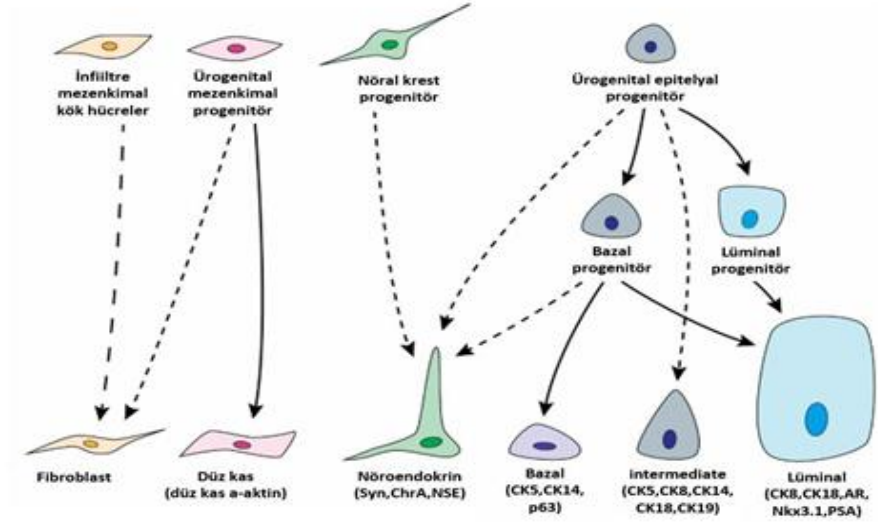
(Campbell Walsh Wein Üroloji 12. Baskı'dan (2020) uyarlanarak çizilmiştir.)

Sekretuar lüminal hücre grupları; PSA, prostatik asit fosfataz (PAP), 15 lipoksijenaz ve lösin aminopeptidaz gibi enzim ve proteinler sentezledikleri için en önemli hücre grubudur. İmmunhistokimyasal olarak PSA ve PAP ile pozitif boyanan hücrelerdir. Ayrıca androjen reseptörleri barındırırlar (44).

Bazal hücreler, sekretuar hücreleri bazal membrandan ayıran, piramid şekilli hücrelerdir. Bazal ve epitelyal hücreler en küçük hücrelerdir. Mitotik indeksleri düşüktür. Bazal hücreler, karsinomlarda bulunmadığı için bu hücrelerin biyopsilerde ayırt edilmesi son derece önemlidir (45). Prostat kanseri hücrelerine olan benzerlikleri, bazal ve luminal hücrelere benzerlikleri nedeniyle, intermediate hücrelerin, neoplastik dönüşümün ilk basamağı olduklarını düşündürmüştür (43).

Nöroendokrin hücreler nöral uyarıya cevap olarak hormon salgırlar. Üretra epitelyumunda ve sekretuar epitelyal hücrelerin arasında bulunur. Bu hücreler, başta serotonin olmak üzere, hormonal polipeptidler salgırlar (46) (Şekil 3). Hücre çekirdeği boyaları (hematoksilen-eozin boyası) ile boyanmaları zor olduğu için görülmeyebilirler, ancak nöroendokrin belirleyiciler olan bazı peptid tümör belirteçleri (kromogranin) ile boyanarak görünür hale gelirler (47).

Prostatik hücreler, bazal membrandaki tip-4 kollajene, ekstrasellüler matriksin glikoprotein yapıdaki laminine tutunur. BPH, prostatik intraepitelyal neoplaziler (özellikle high grade) ve yüksek gleason derecesi olan PK'larda laminin yapısının bozulduğu gösterilmiştir (48).

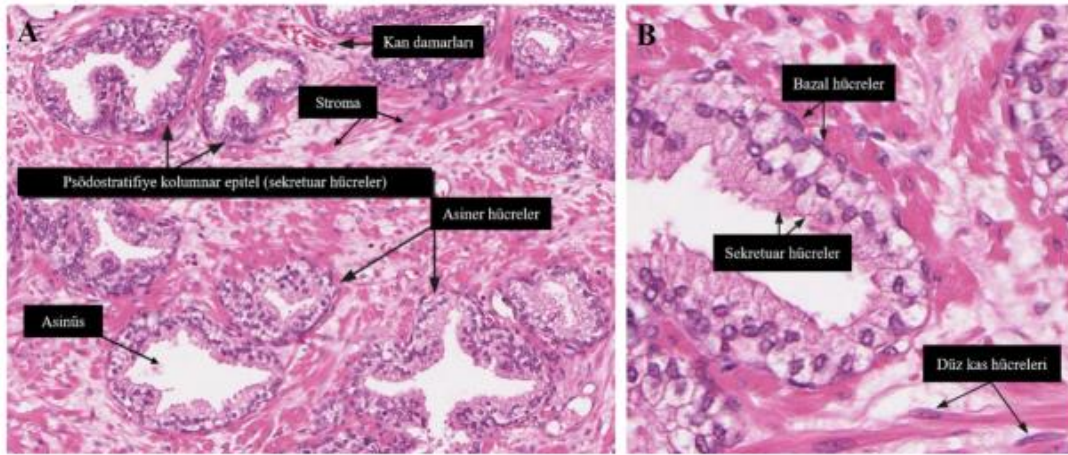


Şekil 3. Prostat organogenezi sırasında hücre tipleri arasındaki ilişkiler.

(Campbell Walsh Wein Üroloji 12. Baskı'dan (2020) uyarlanarak çizilmiştir.)

Prostatın mezenkimal kesimi de farklılaşmış birçok hücre tipini içerir. Örneğin, prostat sıvısının ejakülat içine atılmasını sağlamak için kasılma aktivitesi gösteren düz kas tabakası vardır. Ayrıca yapısal bir ağ tabakası oluşturan ve büyüme faktörü sinyalizasyonuna aracı rol oynayan fibriler proteinler, glikoproteinler ve proteoglikanlardan oluşan, hücre dışı matriks salgılayan fibroblast hücrelerini içerir.

Stromanın diğer bileşenleri arasında kök hücre regülasyonunda ve prostat içindeki malignitelerin oluşumunda rol oynayan kan damarları, lenfatikler, sinirler ve bağışıklık hücreleri bulunur (35) (Şekil 4).



Şekil 4. (A-B) Prostat bezinin normal histolojisi; duktuslar ve asinuslar sekretuar, bazal, endokrin (parakrin) hücreleri içerir.

(Campbell Walsh Wein Üroloji 12. Baskı'dan (2020) uyarlanarak çizilmiştir.)

2.1.3. Prostatın Fizyolojisi

Prostat bezi fibromusküler stroma ve glandüler yapılardan oluşur. Prostat bezi, fibromusküler bir stroma içinde asit fosfataz, fibrinolizin ve sitrik asit sentezleyen 40-50 civarında tubuler-alveolar yapıda bezlerden oluşan sekresyon yapan bir bez yapısındandır. Bez yapılarının intakt bir bazal membranı mevcuttur ve bu glandüler yapılar birbirinden fibromusküler yapıda stroma aracılığıyla ayrılmaktadır. Salgılarını 15-30 civarında kanalsal yapı sayesinde verumontanumun her iki tarafından üretranın prostat ile çevrelenen bölümüne boşaltmaktadır. Prostat salgısı sıvı süt kıvamında, ortalama 2-6 ml hacminde alkali pH'a sahiptir ve semenin %30'unu oluşturur. Vajinanın kendi sekretuar salgıları yapısı nedeniyle düşük pH (asidik) değerindedir (pH: 3,5 – 4,0). Spermatozoidlerin vagina içinde ileri doğru hareket edebilmesi ancak daha alkali (pH: 6,0 – 6,5) olan ortamlarda mümkün olabilmektedir. Prostat sıvısı semene alkali özellik kazandırdığı için döllenme açısından büyük önem taşır. Alkali pH; vajinanın asidik ortamının nötralize edilerek spermin canlı kalmasında önemli rol oynamaktadır. Genel olarak, prostat sekresyonunun temel işlevleri semenin jelleşmesi, koagülasyonu ve likefaksiyonunu sağlamaktır (49). Ejakülât, spermatozoa ve seminal sekresyon plazmasından oluşur. Seminal plazmaya seminal vezikül (1,5-3 ml), prostat bezi (0,4-0,6 ml) katkı yaparlar. Ayrıca aksesuar bezlerden Cowper bezleri (0,15-0,25 ml) de katkı sağlarlar. Seminal sıvıda oldukça fazla miktarda saptanan ve prostat bezi tarafından sekrete edilen prostata spesifik glutaminaz (PSG), çeşitli poliaminler, sitrat, çinko, prostat spesifik antijen, prostata spesifik membran antijeni (PSMA), PAP gibi

enzim, protein ve mineraller bulunmaktadır (50). Ayrıca prostat dolaşımında olan serbest testosteronu hücre içine alarak 5-alfa redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona dönüştürür ve bu sayede erkek dış genitallerin farklılaşmasını ve gelişimini sağlar (51).

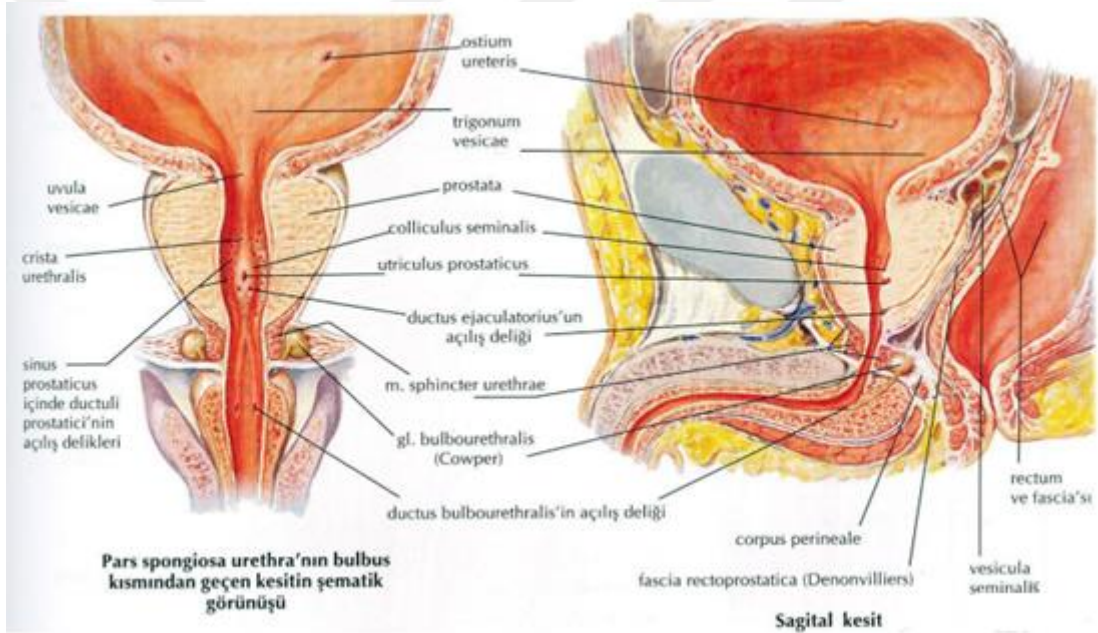
En iyi bilinen prostat salgı proteini, prostat patolojisinin bir göstergesi olduğu için yaygın kullanımı olan PSA'dır. Androjenik uyarı ile lüminal hücrelerde sentezlenen PSA normalde epitelyal bazal membranı geçemez ve yetişkin erkeklerin kan dolaşımında bulunmaz. Ancak, kronik inflamasyon ve kanser gibi normal prostat mimarisinin bozulduğu çeşitli durumlarda PSA, prostatik stromaya sızabilir ve kan dolaşımında saptanabilir. PSA, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3'ü (ILGFBP-3) çeşitli mekanizmalarla parçalar ve lokal olarak ILGF'de artışa yol açarak PSA içeren bir hücreye büyüme avantajı sağlayabilir (52).

2.2. Prostatın Anatomik Yapısı

2.2.1. Temel Anatomik İşaretler

Prostat ortalama olarak ağırlığı 19-20 gr, hacimsel boyutları 4x3x2 cm (aksiyel x anterior-posterior x kraniokaudal) olan kısmi oval (armut gibi) şekli olan prostatik üretrayı çepçevre saran erkek üretrasının proksimal kısmını ve ejakülatör kanalları çevreleyen, kollajenler, elastik lifler ve bol miktarda düz kas liflerinde oluşan kapsül (gerçek kapsül değil-psödo) ile çevrelenen erkeklerde genitelyal sisteminin en büyük ve önemli yardımcı bezidir (53). Prostat bezinin taban kısmı ile mesane boyun kısmı komşudur ve mesane tabanına oturur. Prostat bezinin apikal kısmı ise eksternal üretral sfinkterin hemn proksimal bileşkesinde yerleşimlidir. Prostat bezi anteriordan simfizis pubis, retropubik boşluk (retzius boşluğu), puboprostatik ligamentler ve veziküler venöz pleksus tarafından sınırlandırılır. Simfizis pubis posteriorunda retropubik alan olarak adlandırılan bölge prostat bezinin anteriorunda yerleşimlidir. Retropubik bölgede prostat bezinin venöz damarlarının bulunduğu santorini pleksusu ve puboprostatik pelvik ligamantlar bulunmaktadır. Prostat bezinin arka komşuluğunda bulunan rektovezikal fasya (denonviller) prostat ile rektum duvarı arasında bir sınır görevi yapmaktadır ve bu alanda rektumun ampullası ile sinirsel invazyonu sağlayan periprostatik nöral pleksus bulunmaktadır. Musculus levatör ani ise prostatın lateralinde bilateral yapışık haldedir (54).

Her iki tarafta lateralde simetrik olarak levator ani kasları, pelvik fasyanın paryetal ve visseral tabakaları ve nörovasküler üçgenler vardır. Prostat bezi süperiorunda, mesane boynu ve internal üretral sfinkter yerleşmiştir. İnferior komşuluğunda ürogenital diyafram ve eksternal üretral sfinkter yer almaktadır (Şekil 5). Histolojik olarak prostat gerçek bir kapsül ile çevrili değildir. Prostat venöz pleksus tarafından prostattan ayrılan pelvik fasya yoğunlaşması kapsülü oluşturmaktadır. Bunun dışında periferal zon (PZ) ve santral zon (CZ)'u birbirinden ayıran cerrahi kapsül olarak da bilinen psödokapsülü vardır (55). Prostat bezi anterior posteriorda düzlemde kestaneye benzer şekilde huni görünümündedir. Süperior inferior düzlemde ise prostat bezi sırasıyla; bazal, midgland ve apeks olmak üzere üç segmente ayrılır (Şekil 6).

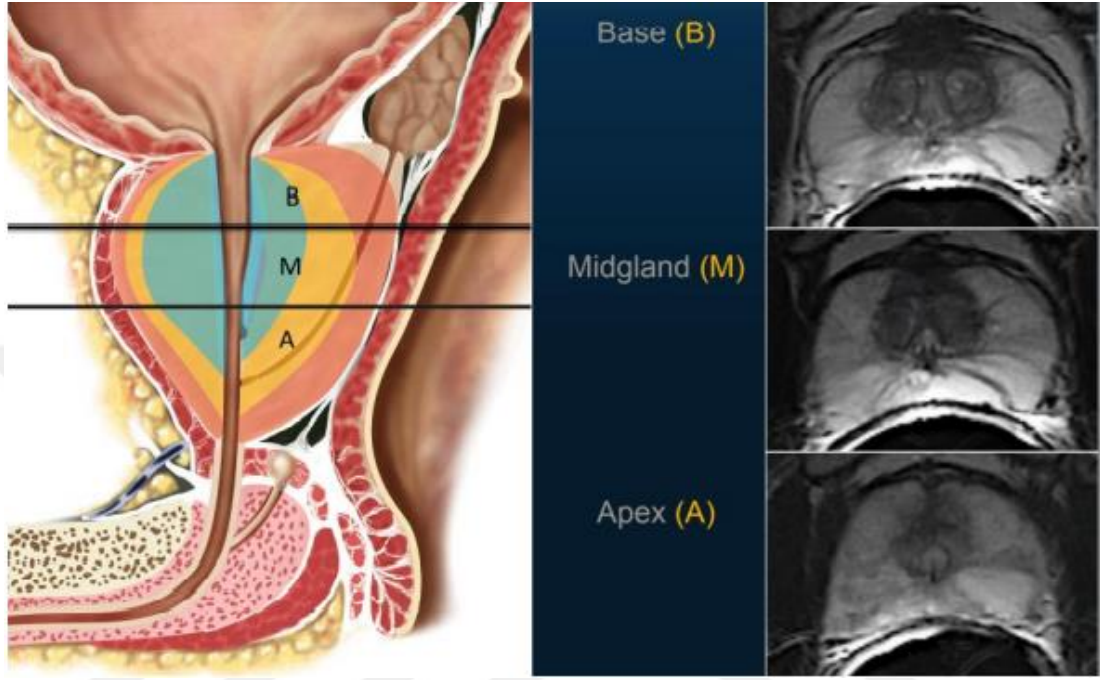


Şekil 5. Prostat bezi ve komşulukları.

(Netter İnsan Anatomi Atlası 7.Baskı'dan (2020) uyarlanarak çizilmiştir.)

Bazal segment, prostatın tabanı olup bezin en büyük bölümüdür. Süperiorda mesane boynu ile komşudur. Üretranın prostatik kısmı bu kesimin içinde yer alır. Mesane duvarından gelen kas lifleri prostatın fibromusküler kapsülüne penetre olarak mesane boynu ve prostat tabanının anterior kısmı arasında güçlü bir bağlantı oluşturur. Prostat tabanının arka bölümünde, ductus deferens ve seminal veziküllerin oluşturduğu ejakulatör kanalların girdiği kısım bulunmaktadır (56). Midgland, prostatın orta 1/3 kısmını oluşturan bölümdür. Prostatik üretrada verumontanumu

içerir. Seminal kollikulus olarak da adlandırılan verumontanum; prostat kanalları ve ejakülatör kanalların prostatik üretraya açıldığı yerdir. Apeks, inferiora ve anteriora doğru uzanarak doğrudan derin perineal boşluk ve muskuler yapılara penetre olur. Prostat apeksi bulbus penis ve bulboüretral bezler ile yakından ilişkilidir (57).



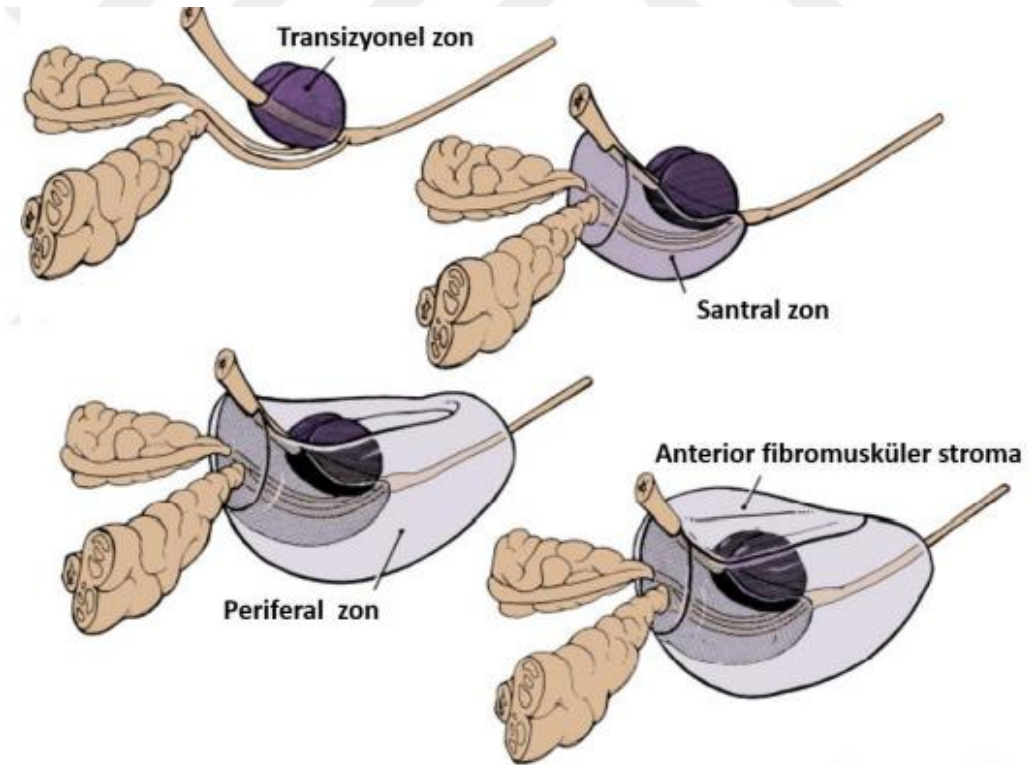
Şekil 6. Prostat bezi süperior-inferior düzlemde; bazal, midgland ve apeks olarak 3 segmente ayrılır (58).

2.2.2. Zonal Anatomi

Prostat bezinin anatomik sınıflaması ilk olarak Lowsley tarafından yapılmıştır ve prostatı ön lob, arka lob, sağ-sol lateral ve ortada yerleşimli median loblar olarak beşe ayırır; prostatın embriyonik gelişiminin ve yapısının daha iyi anlaşılması ve histolojik, embriyolojik, fonksiyonel farklılıklar sebebiyle zonal sınıflama kullanılmaktadır. Günümüzdeki zonal anatomi kavramı, 1968'de McNeal tarafından geliştirilmiştir (55). Prostat %70 glandüler, %30 fibromusküler stromadan oluşur. McNeal tarafından 1968'li yıllarda sonrasında Blacklock ve Boushill tarafından 1977'li yıllarda yetişkin prostat bezinin anatomik yapısının ve histolojisinin saptanması ile ilgili detaylı araştırmaları neticesinde bez yapıları santral (SZ), periferal (PZ) ve transizyonel (TZ) olmak üzere üç zona; bez dışı kısımları da anterior fibromusküler prostatik stroma (AFMS) ve preprostatik intrensek sfinkter şeklinde iki kısma ayırmış ve bu anatomik sınıflama kabul görmüştür (55) (Şekil 7). Bezin

posterior kısmı kranial düzeyde verumontanuma kadar SZ'yi oluştururken, verumontum inferior düzeyinde posterior ve lateral kısımlar PZ'yi, orta median kısım TZ'yi ve anterior kısım ise AFMS'yi oluşturmaktadır.

Periferal Zon (PZ); prostat bezinin en büyük kısmıdır ve genç erkeklerde bezin yaklaşık %70'ini oluşturur. Basit küçük glandlar ve gevşek bir stroması mevcuttur. Prostat kanserlerinin büyük bir kısmı (%70-75) PZ'den gelişmektedir. Kronik prostatitten en fazla bu zon etkilenir (59). Bazal bölgede prostat bezinin arka kısmı PZ'den meydana gelmekte olup prostatın apikal kısmında PZ anteriora yönelir ve apikal seviyede üretranın bu bölümünü çevreler. Prostat kapsülünün apeks bölgesinde ince oluşu ve bazı kısımlarda olmayışı nedeniyle anatomik açıdan prostatın apikal bölgesi nispeten daha güçsüz yapıdadır ve PK'nın periprostatik invazyonu açısından oldukça riskli ve öncelikli bölgedir (60, 61). PZ posteriorda ince bir kapsül ile rektumun anterior duvarından ve medial rektal damarlardan ayrılır. Prostat bezinin rektuma en yakın parçası olup ve PRM sırasında palpe edilen kısmıdır.



Şekil 7. Prostat bezinin McNeal tarafından tariflenen zonal anatomisi (55).

Transizyonel Zon (TZ); prostatın en iç kısmıdır ve genç yetişkinlerde prostatın yaklaşık %5'ini oluşturur. İki lobülden meydana gelir ve ejakulatuar kanalın üretraya açılma yerinin proksimal kısmındaki üretrayı çevreler. Üretranın distali ve proksimalinin kesişim yerinde prostatik üretra kısmının etrafını sarmaktadır. Anteriorunda fibromusküler stroma, bazal posteriorunda SZ, midgland ve apekte ise PZ ile komşudur. Fibromusküler yapıda olan ve cerrahi kapsül olarak adlandırılan doku transizyonel zonun diğer zonlardan (periferel-santral) ayrılmasını sağlar. Basit küçük glandlardan oluşur ve kompakt stromaya sahiptir. Glandüler prostat dokusunun %5'ini oluşturur. Prostat kanserlerinin yaklaşık %25'i TZ'den köken alır. Yaş ilerledikçe daha sık tanı BPH'ın kaynaklandığı zon TZ'dir. Benign prostat hiperplazisi tümüyle TZ'den kaynaklanmaktadır. Benign prostat hiperplazisi olduktan sonra TZ'nin hacimsel olarak büyüklüğü artmaktadır (61, 62).

Santral Zon (SZ); prostat bezinin bazalinde yer alır. Ejakulatör kanalları çevreler ve bu kanalların açıldığı verumontanum düzeyinde daralır. Verumontanumun posteriorunda üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Bilateral SV'ler ile vas deferensler SZ'de birleşerek duktus ejakulatoriusu oluştururlar ve verumontanum seviyesinde bilateral olarak salgılarını üretraya boşaltırlar. Kompleks büyük glandlardan ve kompakt bir stromadan oluşur. Glandüler prostat dokusunun %25'ini oluşturur. Prostat kanserlerinin küçük bir kısmı yaklaşık %5'i SZ'den köken alsa da bu zonda görülen kanserler daha agresif olma eğilimindedir.

Anterior fibromusküler stroma (AFMS); mesanenin boyun bölgesinden çizgisel üretral sfinktere uzanan non-glandüler prostat dokusudur. Prostat bezinin üçte birini oluşturur. Detrusör kasından köken alır ve retrograd ejakülasyonu engeller (56). Prostat bezinin anterior bölgesini oluşturan elastik lifler, kollajenler ve düz-çizgili kas liflerinin meydana getirdiği kompleks bir yapıdadır. PZ'nin anteriordaki eksikliğini doldurduğunu düşünülmektedir. AFMS, puboprostatik ligament ile simfizis pubisin inferioruna bağlanır.

2.2.3. Prostat Kapsülü

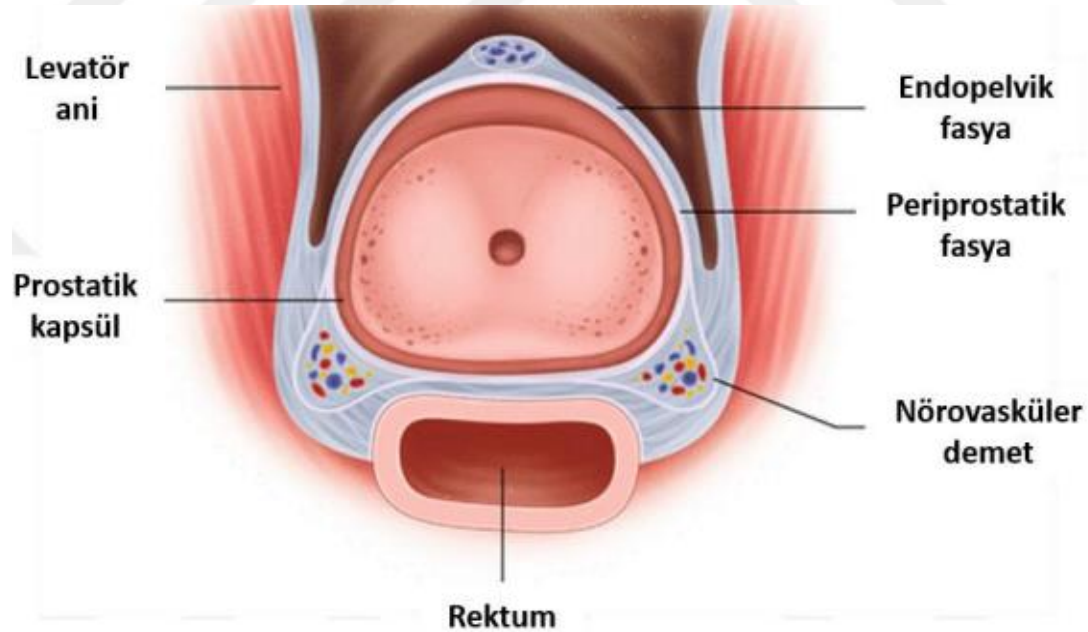
Güncel literatürde kapsül terimi yer almasına rağmen, gerçek bir kapsülün varlığı şüphelidir. Prostat kapsülü; posterior ve lateral kesimde stromal doku ile kaynaşmış düz kas liflerinden oluşmakta olup yaklaşık 0.5 mm kalınlığındadır.

Anteriorda fibromüsküler stroma ile apekte eksternal üretral sfinkter ve bazalde mesanenin detrüsör kaslarıyla ile kompleks haldedir.

Psödokapsül (cerrahi kapsül) ise anterior, posterior ve lateral fasyalar tarafından oluşturulur ve SZ ile PZ'yi birbirinden ayırır. Gerçek kapsül ile cerrahi kapsül arasında prostatik venöz pleksus uzanmaktadır (63).

2.2.4. Nörovasküler Yapı (Demet)

Nörovasküler yapı (NVD), prostat bezinin arka ve lateral bölümünde saat beş ile yedi hizası arasında bulunan içinde prostatik arterlerin, venlerin ve kavernöz sinirlerin bulunduğu fibröz doku ve yağ dokusu ile çevrili oluşumdur (Resim 13). Üçgen şeklindedir ve medial duvarı, prostat kapsülüne sıkı şekilde tutunan prostatik fasya tarafından oluşturulmuştur. Lateral duvarı lateral fasya tarafından, arka duvarı ise Denonvillier fasyası tarafından oluşturulmuştur. Üçgen alan tabana gidildikçe genişler, apekse doğru ise daralır. Prostatik fasyanın ve levator ani kasının fasya tabakaları arasında uzanır ve apeks seviyesinde prostat içine dallar verir. Bu nedenle PK'nın ekstraprostatik uzanımı açısından uygun anatomik yoldur (64).

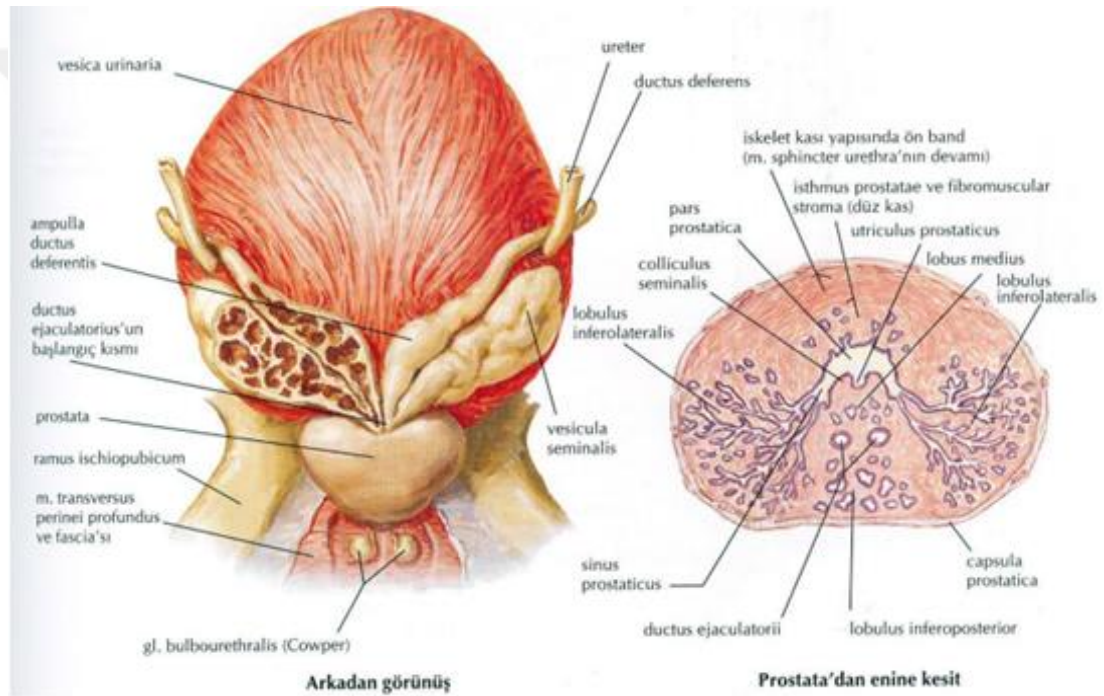


Şekil 8. Prostat bezi kapsülü ve nörovasküler demetin yapısı (64).

2.2.5. Seminal Veziküller ve Ejekulatuar Kanallar

Seminal veziküller (SV), erkek üreme sisteminin bir çift aksesuar glandüler organı olup mesane ile rektum arasında ekstrapéritoneal yerleşimlidir. SV, yaklaşık 6-11 cm uzunluğunda, 4-6 cm genişliğinde ve yaklaşık 12-14 mm³ kadar hacimde bir aksesuar glandüler organdır (65).

Salgı kanalı olan duktus ekskretoryuslar ipsilateral duktus deferensler ile birleşerek duktus ejakülatoryusları oluşturur ve verumontanumda prostatik üretraya açılırlar (Şekil 9).



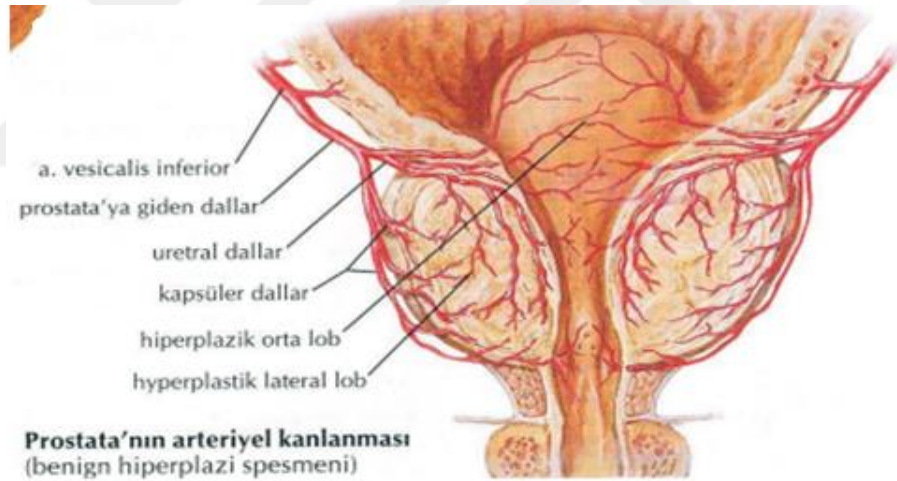
Şekil 9. Seminal veziküllerin (SV) ve komşu yapıların anatomisi (66).

SV'nin asıl fonksiyonu ejakülatın büyük kısmını oluşturan sıvıyı salgılamaktır. Salgılanan sıvıda sperm yoktur ancak; fruktoz, proteinler ve spermilerin beslenmesini sağlayan diğer enzimleri içerir (67).

2.2.6. Prostat Bezinin Arterleri

Prostatın arteriyel beslenmesi; internal iliak arterin dalı olan inferior vezikal arterin dalları, internal pudental arter ve daha az olarak inferior rektal arterin dalları ile olmaktadır. Ayrıca, internal iliak arterin dalı olan medial rektal arter de rektuma

girmeden önce prostat bezine birkaç küçük dal verir. Ana beslenme internal iliak arterin dalı olan inferior vezikal arter tarafından sağlamaktadır. Arteria vesicalis inferior üreterin distal kısmının ve SV'lerin beslenmesi için küçük dallara ayrıldıktan sonra prostata ve üretraya dallar vererek prostat bezinin beslenmesini sağlar. Üretral arterler mesane boynunda saat 1-5-7-11 hizasında seyretmektedir ve üretra duvarı ile periüretral bezleri beslerler. Kapsüler arter prostatik arterin üretral dalından sonraki diğer bir ana dalı olup daha küçük dallara ayrılarak prostat kapsülünün üzerinde seyreder. Prostatik arterin çoğu bölümü prostat bezinin arka lateral kısmında kavernoöz sinirlerle birliktelik (nörovasküler demet) gösterir ve diafragma pelviste sonlanır. Prostat bezinin büyük bölümünün arteriyel beslenmesini sağlamaktadır (68, 69) (Şekil 10). Penil arteriyel yetmezliğinin neden olduğu erektil disfonksiyonu önleyebilmek amacıyla prostatektomi sırasında korpus kavernoöz arteriyel beslenmesinden sorumlu aksesuar veya anormal pudendal arterlerin tanımlanması önemlidir.

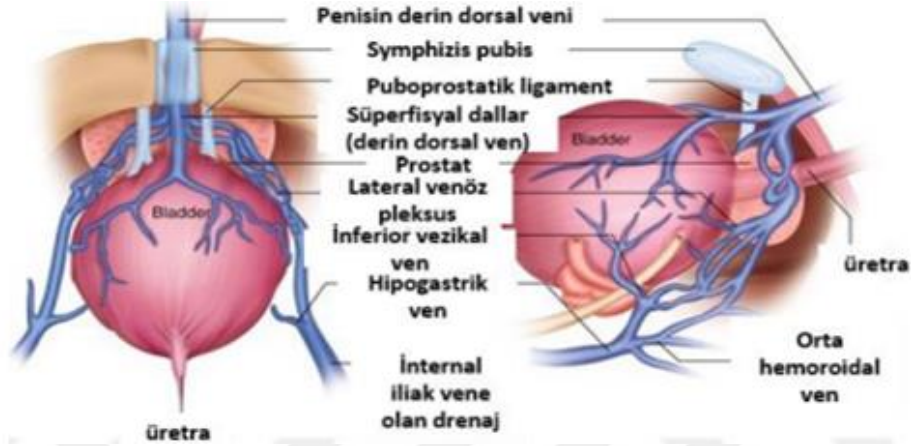


Şekil 10. Prostat bezinin arteriyel beslenmesi (70).

2.2.7. Prostat Bezinin Venöz Drenajı

Prostatın venöz drenajı, prostat bezinin inferolateralinde prostat kapsülü üzerinde bulunan pleksus venosus prostatikus (santorini pleksusu) ile olmaktadır. Bu santorini pleksusu ile inferior hipogastrik venöz pleksus, presakral venöz pleksus ve pre-paravertebral venöz pleksus arasında bağlantı ve devamlılık mevcuttur (68, 71) (Şekil 11). Prostatik pleksus ile presakral paravertebral pleksus (Batson venöz pleksusu) arasında anastomozların olması, PK'nın vertebra kemiklerine erken

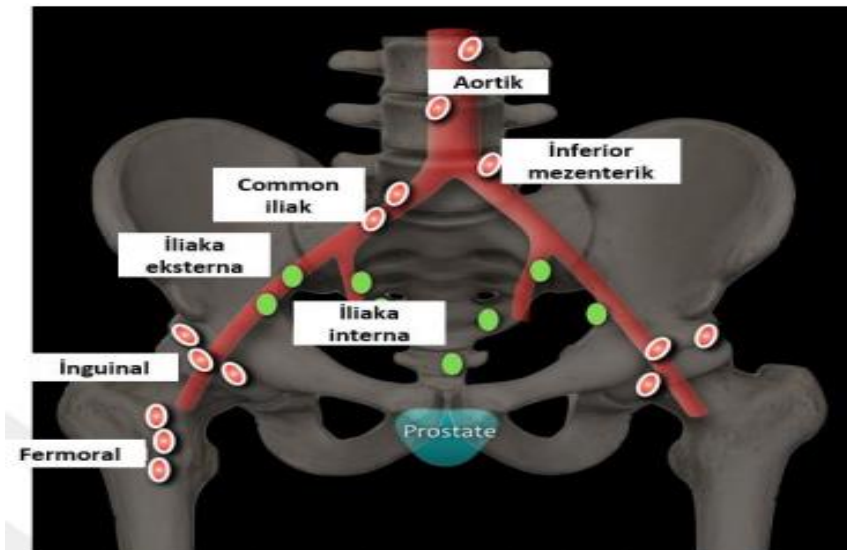
dönemde metastazının sebebi olabilir. Batson pleksusu prostat kanserinin vertebral ve intrakraniyal metastazından sorumludur. Prostatik pleksus, penisin derin dorsal veni ile anastomoz yaparak internal iliak venlere drene olur.



Şekil 11. Prostat bezinin venöz drenajı (68).

2.2.8. Prostat Bezinin Lenfatikleri

Prostatın lenf kanallarının drenajı temelde obturator lenf nodülleri ile internal iliak lenf nodlarına olmaktadır (68, 71). Ayrıca eksternal iliak lenf nodları, common iliak lenf nodları, presakral ve paraaortik lenfatik nodüllere de drenaj olabilir. Lenf nodları venöz pleksuslar boyunca uzanmaktadır (Şekil 12).



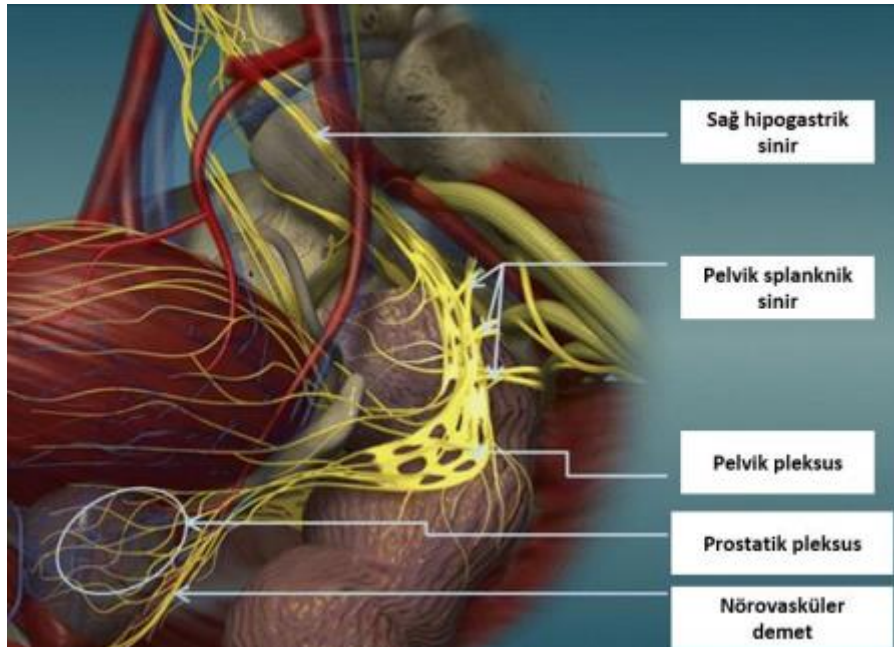
Şekil 12. Prostat bezinin lenfatik drenajı (68).

2.2.9. Prostat Bezinin Sinirsel Uyarımı

Prostatın sinirsel uyarımı sempatik ve para-sempatik sinir liflerinden oluşan pelvik pleksustan (Pleksus hypogastrikus inferior) kavernöz sinirler aracılığıyla sağlanmaktadır. Pelvik pleksus kapsüler arterin dallarıyla birlikte seyretmektedir. S2-4 spinal segmentlerden çıkan preganglionik para-sempatik sinir lifleri, pelvik splenik sinir şeklinde seyrederek pleksus pelvisin birleşenlerinden birisini oluştururlar. Ereksiyonun meydana gelmesi bu parasempatik sinirler sayesinde olmaktadır. Ayrıca parasempatik liflerin asiner yapılarda sonlanarak sekresyonu uyarıcı işlevleri de vardır.

T11-L2 spinal segmentlerden çıkan postganglionik sempatik lifler, hipogastrik sinir ile taşınarak ve pelvik pleksusa katılırlar. Prostat kapsülü ve stromasındaki düz kasların kasılmasını ve ejakülasyonun gerçekleşmesini sağlarlar. Prostatik düz kasların relaksasyonu ise peptiderjik ve nitrik oksit sentezleme özelliği olan sinirler aracılığıyla gerçekleşmektedir.

Özetle pelvik pleksusun ön alt kısmından prostatik pleksus meydana gelir (Şekil 13). Ereksiyon, ejakülasyon ve kontinansın gerçekleşmesi bu prostatik pleksus aracılığıyla olmaktadır (68, 72, 73).

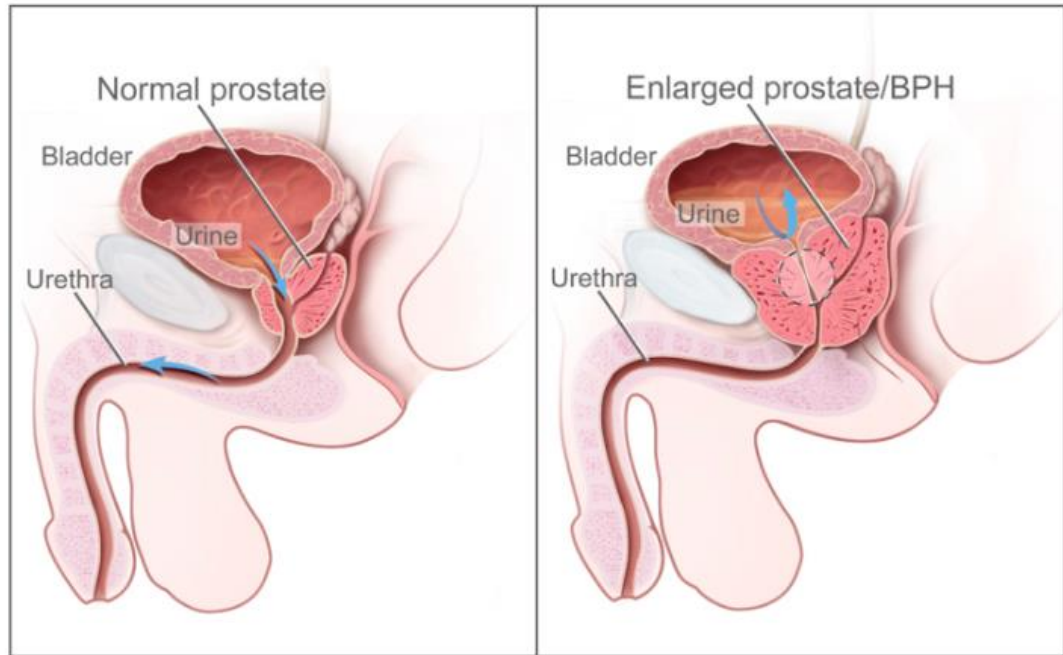


Şekil 13. Prostat bezinin sinirsel innervasyonu (73).

2.3. Prostatik Dokudaki Benign Patolojik Değişiklikler

2.3.1. Benign Prostatik Hiperplazi

Bening prostat hiperplazisi (BPH), prostat transizyonel zonda oluşan nonmalign hem stromal hem de glandüler epitelyal hiperplazi anlamına gelir. Obstrüktif (zayıf idrar akımı, mesaneyi tam olarak boşaltamama, kesik kesik idrar yapma) ve irritatif semptomlardan (ani idrara çıkma isteği, noktüri) oluşan alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile klinik olarak belirti verir (74). Transizyonel zonda BPH oluşumu ilk olarak McNeal tarafından saptanmış olup bütün BPH nodülleri transizyonel ve periüretral zondan gelişir. McNeal'e göre stromal nodüller daha çok periüretral alanda yer almakta iken glandüler nodüller ise genellikle TZ yerleşimlidir (75). BPH'nin yaklaşık ilk 20 yılında nodüllerin sayısı artarken (hiperplazi) sonraki aşamada büyüklükleri (hipertrofi) artar. İlk aşamada glandüler nodüller büyükken daha sonraki aşamada ise stromal nodüller daha belirgin hale gelir.



Şekil 14. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH). Normal prostat, mesaneden idrar akışını engellemez. Büyümüş prostat mesaneye ve üretraya baskı yapar ve idrar akışını engeller (76).

Hiperplazinin sebepleri arasında proliferasyondaki artışın yanında programlanmış hücre ölümü ve apoptozis yollarındaki bozukluklar da etkilidir. Aynı zamanda inflamasyon ve metabolik bozukluklar da BPH gelişimini tetiklemektedir. Metabolik sendrom durumunda ve kronik prostatitli hastalarda uzun süre yüksek

seviyede seyreden C reaktif proteinin (CRP), stromal nodüllerde yüksek miktarda saptanan lenfositler ve proinflatuar sitokinlerin varlığı bunu destekler niteliktedir (77, 78). BPH'ye sekonder olan AÜSS yaşla birlikte artar. Histolojik olarak benign prostat hiperplazisi 49-59 yaş aralığındaki erkek bireylerde ortalama %42 civarında saptanırken >80 yaş erkek bireylerde ise bu oran %88 civarındadır (73, 79).

2.3.2. Enflamatuar Hastalıklar

Prostatit, farklı klinik özelliklerde olabilen prostat bezinin enfeksiyonu ya da enflamasyonu anlamına gelir. Prostatit tanısı klinik olarak konulur. Semptomlar 3 aydan fazla sürüyorsa kronik olarak tanımlanmaktadır (80). Görüntülemeye amaç ise apse olup olmadığını değerlendirmektir. Literatürde 20 yaşın üstündeki erkeklerin yaklaşık %2-12'sinin hayatlarının bir döneminde prostatit semptomları yaşadığı, bunların da %9-16'sına ise tanı konulabildiği saptanmıştır (81). İdrar yolu enfeksiyonu olan erkeklerin yaklaşık %10'unda kaynak prostatittir. Prostatit tipleri birbirlerine dönüşmeye yatkındır. Akut prostatit tablosundaki hastaların yaklaşık %10'unda kronik sürece dönüşüm olabilir. Yine kronik prostatit tanısı olan hastaların %10'unda kronik pelvik ağrı sendromuna (KPAS) progresyon olabilmektedir (82). Prostatitler, <50 yaşta en çok, >50 yaş bireylerde ise BPH ve PK'dan sonra üçüncü sıklıkta tanı konulan üriner sistem hastalığıdır (83). Prostatitler genel olarak akut (kategori 1), kronik (kategori 2) bakteriyel prostatitler, kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS) (inflatuar-non inflamatuvar) (kategori 3) ve asemptomatik inflamatuvar prostatit (kategori 4) olmak üzere dörde ayrılmaktadır (84-86).

Akut bakteriyel prostatit; prostatik üretradan prostatik duktuslara enfekte idrarın reflüsü (asendan üretral enfeksiyon) ya da intestinal sistemdeki enfeksiyöz mikroorganizmaların direkt invazyonu veya lenfatik-hematojen yayılımı ile gelişen prostatit şeklinde tanımlanmaktadır (87). Bakteriyel prostatit ile idrar yolu enfeksiyonu arasında yakın bir ilişki vardır. Semptomlar içinde en sık ani başlangıçlı ateş ve dizüri vardır. Tanı; etyolojideki etkenin prostatik salgı kültüründe saptanması ile konulur.

Tablo 1. Prostatitin klasik ve güncel sınıflaması (84-86).

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

KPAS (inflamatuvar-noninflamatuvar); prostatit sendromu şeklinde de adlandırılır. Geleneksel yöntemler ile hastaların sadece %5-10'unda mikroorganizmanın saptanabilmesi, klinik semptomları prostatit ile uyumlu olan hastaların bir kısmında histolojik olarak bulguların kanıtlanamaması veya prostatit ile uyumlu histolojik bulguları olsa da hastaların bazılarında herhangi klinik belirtinin saptanamaması sebebiyle etyopatogenezi tartışmalıdır (88). Tüm prostatitlerin %90-95'i bu gruptadır. Prostat sekretinde, prostat masajı sonrası işenen idrarda veya semende lökosit varlığına göre inflamatuvar ve noninflamatuvar olmak üzere iki alt gruba ayrılrsa da tedavi aynıdır. En önemli klinik bulgu; üriner sistem enfeksiyonu belirtileri olmadan en sık perineal ve suprapubik bölgede tanımlanan, yaşam kalitesini oldukça fazla bozan pelvik ağrıdır (89).

Asemptomatik inflamatuvar prostatit; semptom olmadan prostat biyopsisinde, prostat sekretinde, prostat masajı sonrası işenen idrarda veya semende inflamatuvar infiltratların saptandığı gruptur. Genellikle PK veya infertilite araştırılırken histolojik olarak insidental lökosit ya da bakteri saptanır (90).

2.3.3. Benign Kistik Lezyonlar, Atrofi, Kalsifikasyon ve Hemoraji

Benign kistik lezyonlar

Prostat bezinin benign kistik lezyonları, prostat içinde kist oluşumuyla seyreden çeşitli patolojik durumları kapsar. Prostat kistleri yaygındır ve görülme oranı yaklaşık olarak %5-8'dir (91). Ancak, infertilite nedeniyle etyoloji araştırması yapılan hastalarda saptanma oranı %20'ye kadar yükselmektedir (91). Prostat bezi kistleri genellikle asemptomatiktir ve seyrek görülen büyük kistler haricinde klinik olarak önemli değildirler. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte BPH, enflamatuvar süreçler, anatomik variant durumlar (utrikul), ejakulator kanal tıkanıklığı ve fokal atrofi gibi patolojik süreçlerle ilgili olduğu düşünülmektedir (92).

Prostat bezi kistlerinin semptomlar, onkoloji, infertilite ya da enfeksiyöz hastalık gibi klinik bulgulara ve embriyolojik kökene göre farklı sınıflandırmaları olsa da özellikle yerleşim bölgelerine göre iki gruba ayrılmaktadırlar (93).

Orta hat yerleşimli kistik lezyonlar; müllerian kanal kistleri, ejakulator kanal kistleri, duktus deferens kistleri ve hipospadias, kriptorşidizm, unilateral renal agenezi gibi genitoüriner sistem anomalileri ile birliktelik gösterebilen prostatik utrikul kistleri olarak sınıflandırılabilirler (94).

Lateral yerleşimli kistik lezyonlar; prostatik retansiyon kistleri ve renal agenezi-disgenezi, ektopik üreter, duktus deferens agenezisi veya Zinner sendromu ile birliktelik gösterebilen seminal vezikül kistleri olarak sınıflandırılabilirler (95).

Prostat bezi atrofisi

Histolojik görüntüsü normal prostat dokusu ile karşılaştırıldığında yetersiz sitoplazması olan bir araya toplanmış gland kümeleri ve çapraşık hücre çekirdekleri şeklindedir. Basit, kistli sklerotik ve post-atrofik hiperplastik olmak üzere farklı tipleri vardır. Fokal prostat atrofisi, özellikle de post-atrofik hiperplastik tipi, mpMRG'de PK ile karışabilmektedir. Tipik olarak T2AG'de, kama şekilli hipointens alanlar olarak görülürken, glandüler doku kaybı nedeniyle ADC haritasında azalmış sinyal yoğunluğu ile karakterizedir. Ancak ADC değerleri sıklıkla kanserdeki kadar düşük değildir. Enflamasyon, radyoterapi uygulamaları, antiandrojen tedavisi ve kronik pelvik iskemi prostat bezi atrofisine yol açabilmektedir. Diffüz yaygın atrofi ileri

yaşla ya da tedavi ile ilişkiliyken, fokal sınırlı atrofi ise geçirilmiş enfeksiyonlara sekonder gelişebilmektedir (96).

Kalsifikasyon

Prostat kalsifikasyonu genellikle prostat bezindeki salgıların yoğunlaşması, corpora amylacea kalsifikasyonu ya da periprostatik venöz pleksusta oluşan flebolitler nedeniyle görülmektedir (97). İdiopatik olabilmesinin yanında etyolojisinde diyabetes mellitus, tüberküloz gibi granümatöz hastalıklar, enfeksiyöz süreçler (bakteriyel prostatit gibi), BPH, prostat kanseri, radyaterapi ya da iatrojenik sebepler yer almaktadır. Kalsifikasyon 50 yaş üstündeki erkeklerde sık tanımlanan bir bulgudur. Tek odak halinde ya da genellikle bilateral posterolateral bölgelerde küme şeklinde saptanır (98). Genellikle asemptomatik seyirlidir ve görüntüleme esnasında insidental olarak saptanır. Görüntülemelerde genellikle transizyonel zon ile periferik zon bileşkesinde saptanır (96).

Hemoraji

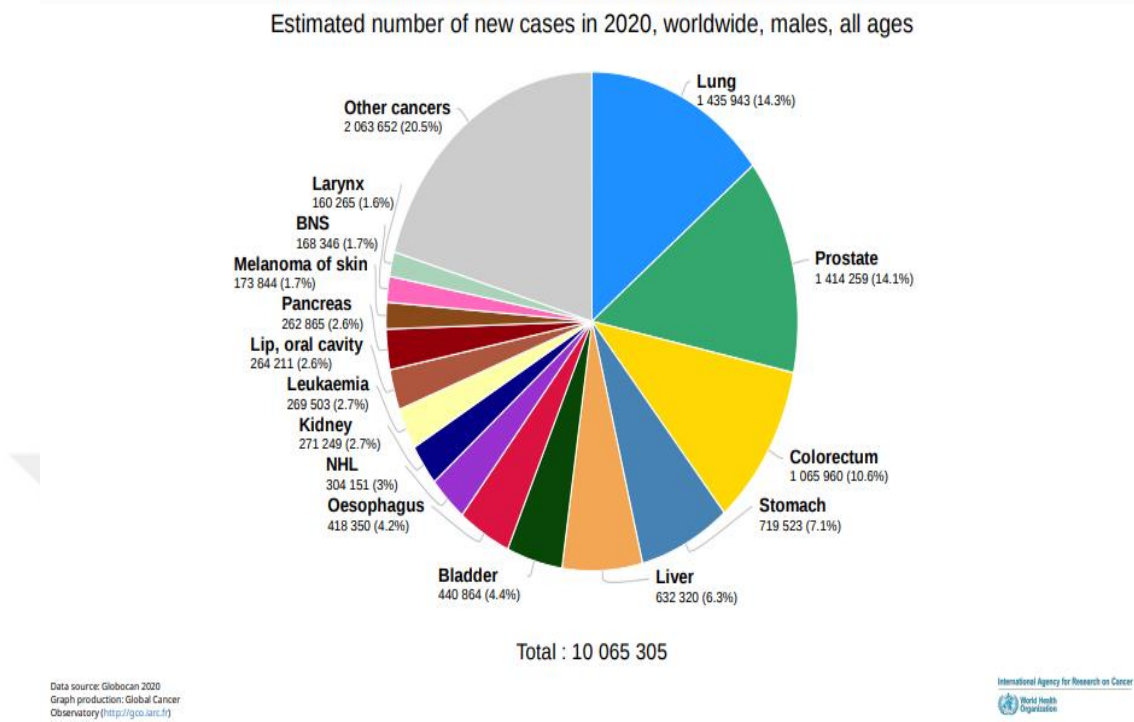
Prostat hemorajisi genellikle prostat biyopsisi sonrasında görülmektedir. Genellikle periferik zonda yerleşimlidir (99). Prostat biyopsisi sonrasında oluşan değişiklikler hem tümörü gizleyebilir, hem de tümöre benzeyebildiği için tümörle karışabilir. Bu nedenle prostat biyopsisi sonrasında mpMRG çekilmesi için en az 6-8 hafta beklenmesi önerilmektedir (100).

2.4. Prostat Bezinin Kanser

2.4.1. Epidemiyolojisi, Prevalansı ve İnsidansı

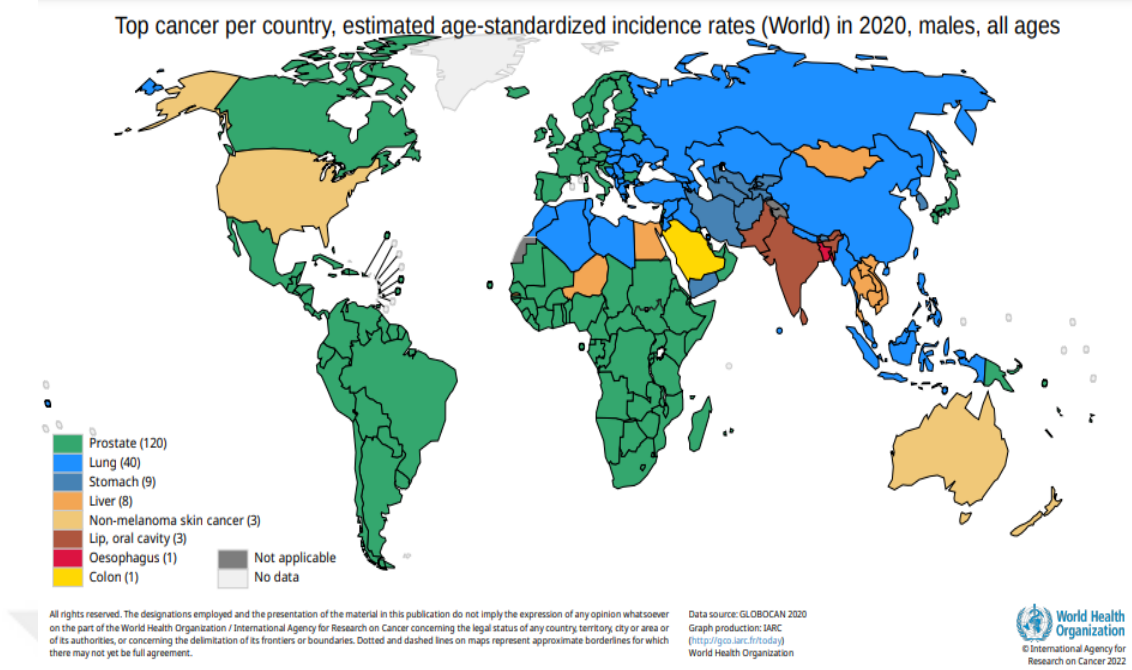
PK, 2020'de dünya çapında tahmini 1,4 milyon yeni vaka tanısı ile erkek bireylerde tüm kanserler içinde ikinci sıklıkta teşhis edilen kanserdir (Şekil 15) (2, 101). Özellikle ileri yaştaki erkekleri daha fazla etkilemektedir. PK'nın yaklaşık olarak %80'i 65 yaşından büyük erkeklerde görülmektedir. Otopsi çalışmalarında saptanan prostat kanseri sıklığı Dünya genelinde yaklaşık olarak aynıdır (102). Otopsi çalışmalarını derleyen sistematik incelemelerde PK prevalansı 30 yaşın altındaki erkeklerde %5 iken (ancak her on yılda bir prevalans 1.7 kat artmakta), 79 yaşından sonra %59 (%48-71)'a çıkmaktadır (103). Ancak PK'da mortalite oranı %10

düzeyindedir. Buna rağmen artan insidans nedeniyle PK küresel bir sağlık problem olarak öne çıkmaktadır (104).



Şekil 15. Dünyada tüm yaş grubundaki erkeklerde yeni tanı konulan kanser vaka sayıları (101).

PK insidansı ve mortalite oranları dünya genelinde oldukça değişkenlik göstermektedir. PK insidansı özellikle coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermekle birlikte Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Kanser Araştırma Birimi (IARC) verilerine göre en yüksek oranda Avustralya/Yeni Zelanda (yüz binde 111,6), Kuzey Amerika (yüz binde 97,2), Batı Avrupa (yüz binde 94,9) ve Kuzey Avrupa (yüz binde 85)'da görülmektedir (Şekil 16) (7). Bu durum belirtilen coğrafi bölgelerde yaygın şekilde PSA tetkiki yapılması ve yaşlı nüfus popülasyonunun oldukça fazla olmasına bağlanmaktadır. İnsidans Doğu Asya (yüz binde 10,5) ve Güney Asya (yüz binde 4,5)'da düşüktür ancak giderek yükselmektedir (101). Dünya genelinde PK mortalite oranları benzer olsa da Karayipler (yüz binde 29)'de ve sahra altı Afrika (yüz binde 14-19)'da göreceli olarak yüksek olduğu raporlanmıştır. Ancak bunun da sağlık hizmetlerinin yetersizliğine bağlı olduğu belirtilmiştir.

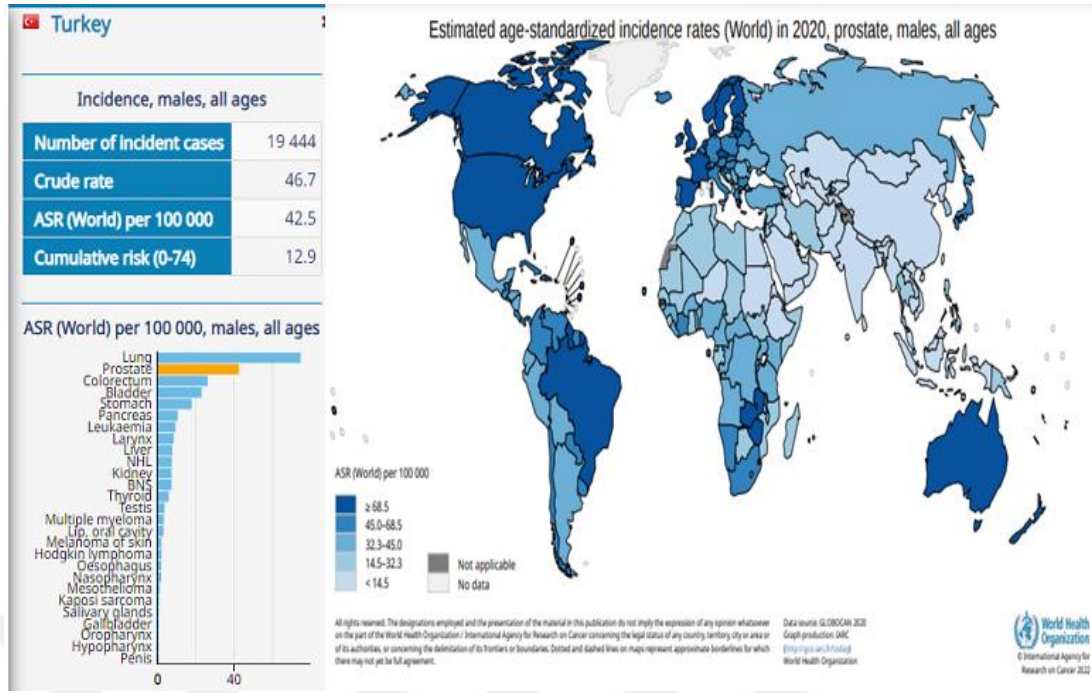


Şekil 16. Dünyada ülke bazında yaşa standardize (0-85+yaş) prostat kanseri insidansları (101).

Ülkemizde insidans oranı ise Prostatürk (2013) çalışmasında 35/100 000 saptanmış olup erkek bireylerde görülen kanserler içinde PK'nın ikinci sıklıkta olduğu belirtilmiştir (105, 106).

2015 yılındaki verilere göre prostat kanseri insidansının yüz binde 37,6 olduğu ve tüm kanserler arasında yaş gruplarında ikinci, 70 yaş ve üzeri grupta ise %19,8 oranı ile birinci sırada olduğu saptanmıştır (107).

2020 yılında ise IARC tarafından saptanan verilerde Türkiye'de erkek bireylerde tüm yaş gruplarında prostat kanseri insidansı yüz binde 42,5 saptanmış olup yeni prostat kanseri tanısı alan hasta sayısı ise 19 444 olarak belirtilmiştir (Şekil 17) (101).



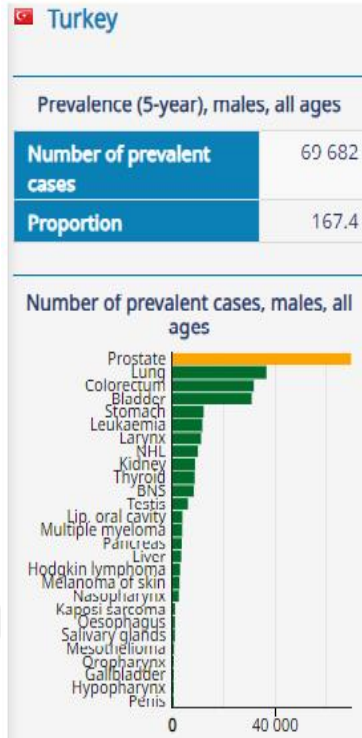
Şekil 17. Dünyada ve Türkiye’de yaşa standardize (0-85+yaş) prostat kanseri insidansı (Türkiye’de insidans yüz binde 42,5/19 444 yeni vaka) (101).

Yine mevcut verilere göre Dünya genelinde son beş yılda 4,9 milyondan fazla hastaya yeni PK tanısı konulmuş olup erkek popülasyonda son 5 yıllık prevalansı (%20) ile en çok tanı konulan kanserdir.

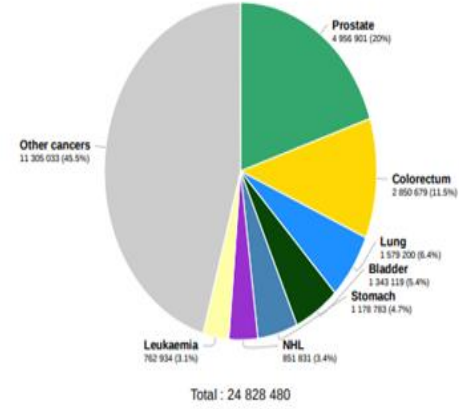
Türkiye’de ise erkek popülasyonunda son beş yılda 69 000’den fazla yeni hasta ile en çok tanı konulan kanser konumundadır (Şekil 18) (2, 101).

Prostat kanseri, IARC tarafından saptanan verilerde Dünya’da 2020’de erkeklerde kansere bağlı 5,5 milyon ölüm arasında 375 000’den fazla ölüm (%6,8) ile beşinci sırada yer almaktadır (Şekil 19) (101).

Türkiye’de ise 2020 yılında prostat kanseri mortalitesi yüz binde 11.3 ve toplamda prostat kanseri nedeniyle 5 400’den fazla ölüm ile tüm kanserler içinde dördüncü sırada olduğu saptanmıştır (Şekil 20) (2, 101).

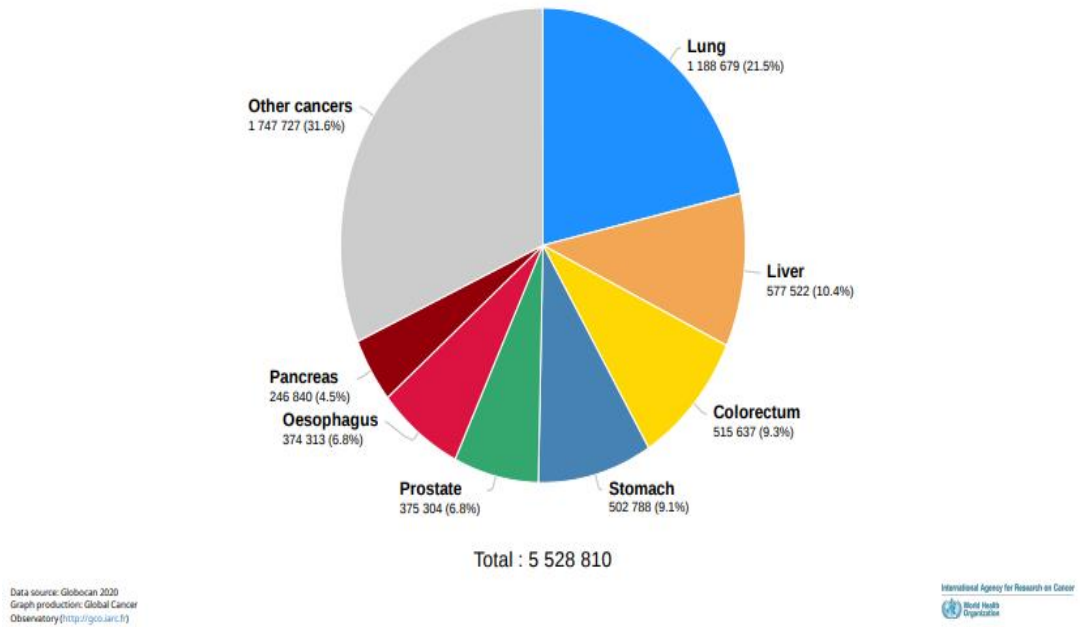


Estimated number of prevalent cases (5-year) in 2020, worldwide, males, all ages

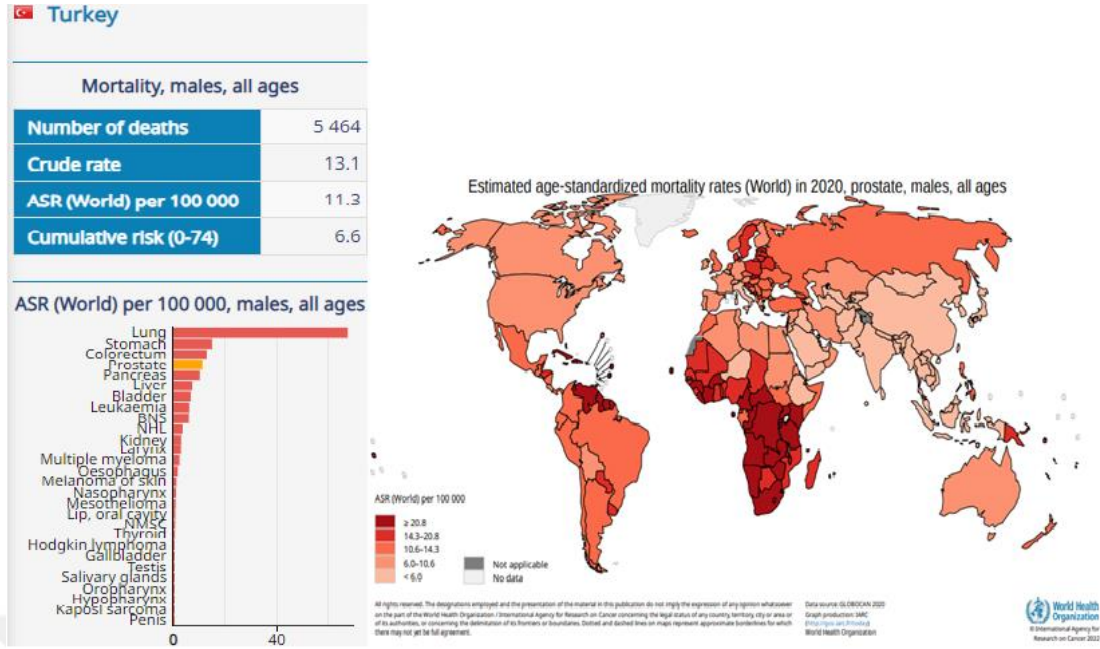


Şekil 18. Dünya genelinde ve Türkiye’de son 5 yıllık prostat kanseri prevalansı (2, 101).

Estimated number of deaths in 2020, worldwide, males, all ages



Şekil 19. 2020 yılında Dünya genelinde erkeklerde kansere bağlı ölüm sayıları (101).



Şekil 20. 2020 yılında Türkiye genelinde prostat kanseri mortalitesi (2, 101).

2.4.2. Etyopatogenezi ve Kanser Risk Faktörleri

PK etyopatogenezi multifaktöriyeldir. Genetik-kalıtsal risk faktörleri ve çevresel risk faktörleri olarak ikiye ayrılabilir. Yapılan bilimsel araştırmalarda PK için en önemli risk faktörleri olarak etnik köken ve ailede prostat kanseri öyküsü öne çıkmaktadır (108-110). Aile hikayesi ve etnik köken genetik temelleri ile yüksek prostat kanseri insidansı ile ilişkilidir (110). Ancak literatürde yapılan çalışmalarda bu risk etmenleri ile birlikte beslenme, cinsel aktivite, kronik prostat inflamasyonu, uv radyasyona maruziyet, alkol ya da sigara içilmesi ve mesleki kimyasallara maruziyet gibi çevresel faktörlerin de PK gelişimine yol açabildiği belirtilmiştir (111).

Yaş, PK için önemli risk faktörlerindendir. 45 yaşın altındaki erkeklerde PK çok nadir görülürken ilerleyen yaşlarda PK insidansı giderek artmakta ve 65-70 yaşlarında risk pik yapmaktadır. Ortalama tanı yaşı ise 68'dir (112).

İrk, diğer bir risk faktörüdür. Afro-amerikanlar en yüksek prostat kanseri insidans oranlarına sahip ırk olup prostat kanserinin en az görüldüğü Çin ile karşılaştırıldığında insidansı 60 kat yüksektir (113, 114). Japonya'da yaşayan erkek bireylerde, Batı Avrupa'da yaşayan erkeklere göre daha düşük PK'ne yakalanma riskinin olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, Japonya'da yaşayan erkekler Japonya'dan Amerika'ya (Kaliforniya) taşındıklarında, prostat kanseri risklerinin

arttığı ve Amerikalı erkeklerinkine yaklaştığı saptanmıştır. Bunun sebebinin de çevresel faktörler ya da beslenme ile ilgili etmenler olabileceğini düşündürmektedir (115, 116). Tüm bu sıralanan risk faktörlerine rağmen, kanıtlanmış hiçbir önleyici beslenme faktörü ya da herhangi bir medikal tedavi yoktur.

Aile öyküsü, prostat kanserinin muhtemelen genetik geçişi ile ilişkili kanser insidansında artış ile ilişkilidir (108, 109). PK için ailesel risk diğer tüm kanserlerden çok daha yüksektir. İsveç Aile Kanseri veritabanına göre, 72 yaşından önce PK tanısı alan erkeklerin % 20,2'sinde baba veya kardeşinde PK öyküsü vardır (117). Aile öyküsü oranı, PK'dan sonra sık görülen meme (% 13,6) veya kolorektal (% 12,8) kanserlerden daha yüksektir. PK'nın bilinen üç epidemiyolojik formu olup bunların yaklaşık %90'lık kısmını sporadik, kalan kısmını ise ailesel ve herediter (kalıtsal) PK oluşturur. Ailesel ve kalıtsal PK tanımlamalarının her ikisi de artmış risk anlamına gelir, ancak eş anlamlı değildir. Ailesel PK'de, hastalığın ailelerdeki kümelenmesini söz konusudur. Herediter prostat kanserinde ise Mendelyan kalıtım yoluyla ilgili geninin geçişi söz konusu olup ailesel PK'nın spesifik bir alt türüdür. Herediter prostat kanseri, tüm prostat kanseri vakalarının %9-10'unu oluşturmaktadır. Herediter prostat kanseri, üç veya daha fazla birinci ya da ikinci derece akrabasında prostat kanseri olması, ardarda üç kuşakta PK varlığı veya en az iki akrabasında erken başlangıçlı (<55 yaş) PK görülmesi olarak tanımlanır (108, 118). Herediter prostat kanseri hastalığın 6-7 yıl daha erken başlaması ile ilişkili olsa da klinik olarak daha agresif seyrettiğine dair kanıt yoktur (108, 119). Yapılan çalışmalarda birinci derece akrabada PK görülmesinin 1,8 kat , kardeş ve babada görülmesinin 5,5 kat, iki erkek kardeşte görülmesinin 7.7 kat göreceli kanser risk artışına sebep olduğu saptanmıştır (120). Bu istatistiksel gözlemler, iki veya daha fazla nesil boyunca üretilen spesifik genetik mutasyonların rolü ile ilgili yeni araştırmaları tetiklemiştir.

İnsan genomu haritalama projesinin tamamlanması sırasında son yıllarda vurgulanan genetik faktörlerin önemli bir rolü olduğu görülmüştür (118). Non-herediter PK olan hastalarda yapılan genetik analizlerde çok sayıda germline mutasyon gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda PK ile ilişkili yüzden fazla gen bölgesi saptanmıştır (121-123). Bu mutant genler daha çok 1, 17 ve X kromozomlarında tanımlanmıştır. DNA tamir genlerindeki mutasyonların evreden bağımsız olarak prostat kanseri hastalarında görülme sıklıkları % 15-17 oranında bulunmuştur (124-126). Giri ve ark. Amerika'da PK'lı hastalarda yaptıkları genetik testlerde hastaların

%15,6'sında BRCA2, CHEK2, ATM, BRCA1 ile HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, NBN ve TP53 gibi kanserojenik mutantların varlığını saptamışlar ve erkek bireylerde prostat kanserli hastaların %10,9 kadarında DNA tamir genlerinde mutajenik varyantların varlığı gösterilmiştir. Germline mutasyonlar sırasıyla en çok BRCA2, CHEK2, ATM, BRCA1 ve PALB2 genlerinde saptanmıştır (sırası ile %4,5, %2,2, %1,8, %1,1, %0,4) (125). BRCA2 ve BRCA1 taşıyıcılarının prostat kanseri riskleri ile BRCA2 ve agresif prostat kanseri arasındaki ilişki prospektif bir kohort çalışmasında ortaya konmuştur (127). Castro ve ark. , PK'lı 2 019 hastanın (18 BRCA1 taşıyıcısı, 61 BRCA2 taşıyıcısı ve 1 940 taşıyıcı olmayan) sonuçlarını analiz etmiştir. Germline BRCA1/2 mutasyonları olan prostat kanseri hastalarının, taşıyıcı olmayan PK'lı hastalara göre tanı anında ISUP > 4, T3/T4 evresi, nodal tutulum ve metastazlar ile daha sık ilişkili olduğu saptanmıştır (128). Yine germline BRCA1/2 mutasyonları bulunan 40-69 yaş arasındaki erkeklerde PSA kullanılarak hedeflenen PK taramasını (yıllık, PSA > 3.0 ng/mL ise biyopsi önerilir) değerlendiren Prostat Kanseri Genetik Yatkınlığı Olan Erkeklerin Belirlenmesi (IMPACT) çalışmasında 3 yıllık taramadan sonra, BRCA2 mutasyon taşıyıcılarının, taşıyıcı olmayanlara kıyasla daha yüksek PK insidansına sahip olduğu, daha genç yaşta PK tanısı aldıkları ve klinik olarak daha önemli tümörler ile ilişkili olduğu saptanmıştır (129). 50 yaşından büyük erkekler (130) veya 45 yaşından büyük olup ailede PK öyküsü olan (131) veya Afrika kökenli olan (131, 132) erkeklerde PK riski daha yüksektir. Afrika kökenli erkeklere daha ileri PK teşhisi konma olasılığı daha yüksek saptanmıştır (133). Bu bilgiler ışığında EAU prostat kanseri klavuzunda 50 yaş üstü olan her erkekte ya da 45 yaş üstü ailede PK öyküsü olan veya Afrika kökenli olan erkeklerde ve BRCA2 mutasyonu taşıyıcısı 40 yaş üstü iyi bilgilendirilmiş erkeklerde tarama amaçlı PSA tetkiki yapılması önerilmektedir (18).

Testosteron takviyesi alan hipogonadal erkeklerde PK riskinde artış yoktur (134). 5-alfa redüktaz aktivitesi düşük olan toplumlarda ve çocukluk dönemlerinde kastre edilmiş erkeklerde PK insidansı düşüktür (135). Oldukça düşük düzeyde testosteron konsantrasyonları (ortalama %10) olan erkekler bireylerin normal popülasyondan daha düşük PK riskine sahip (OR: 0.77) oldukları saptanmıştır (136). Bu nedenlerle testosteron ve aktif metaboliti olan dihidrotestesteronun PK etyolojisinde rolü olduğu düşünülen çalışmalar yapılmıştır (137). Ancak dolaşımdaki androjenlerin rolünü araştıran birçok çalışmanın sadece birkaçında daha yüksek serum

testosteron seviyelerine sahip erkeklerde PK riskinin daha yüksek olduğunu gözlemlenmiştir (138). 5-alfa redüktaz inhibitörleri düşük riskli PK gelişimini geciktirme ve önleme potansiyeline (sadece ISUP 1 PK~%25) sahip gibi görünse de tedaviye bağlı yan etkileri ve yüksek riskli PK’de minimal artışa yol açma riskleri nedeniyle kullanımları tartışmalıdır ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından kemoprevensiyon için onaylanmamışlardır (139, 140).

PK etyolojisinde rol oynadığı düşünülen hormonlardan biri de D vitamindir. PK hücreleri üzerinde D vitamini ve analoglarının güçlü antiproliferatif ve proapoptotik etkileri vardır. Bu durum D vitamininin PK’ya karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir. Ancak serum D vitamini düzeyleriyle ilgili yapılan çalışmaların sonuçları tutarsızdır (141). Hem düşük hem de yüksek D vitamini konsantrasyonlarının U şeklinde artan PK riski ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (142, 143). PK etyolojisinde rol alan diğer bir etmen ise insülin benzeri büyüme faktörleridir (IGF). Özellikle prostat epitel hücreleri üzerinde hem mitojenik hem de anti-apoptotik etkiler gösteren IGF-I/II gibi endokrin hormonlar önemlidir. IGF'lere bağlanıp IGF reseptörünün aktivasyonunu önleyen bilinen en az altı farklı insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) saptanmıştır. PK etyolojisinde insülin benzeri büyüme faktörlerini araştıran çalışmaların çoğu IGF-I ile pozitif yönde ve IGFBP3 ile negatif yönde bir ilişki olduğunu saptamıştır (144, 145).

PK ile diyetle yağ alımı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. Doymuş yağ oranı yüksek (özellikle hayvansal) diyetin androjenlerin üretimini artırarak PK insidansını arttırdığı düşünülmektedir. Bu bağlamda Asyalı erkeklerde ve vejeteryanlarda PK insidansının düşük olmasının sebebinin yağdan fakir ve liften zengin gıda ile beslenme olduğu düşünülebilir (146). Ancak son dönemde yapılan çalışmalarda omega 3 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin diyetle alınması ile PK arasında bir ilişki bulunmamıştır (147). Kızartılmış gıdaların alımı ile PK riski arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir (148).

Yapılan on dört adet prospektif çalışma içeren metaanalizde, total prostat kanseri veya yüksek gradeli prostat kanseri riski ile kanda total kolesterol, yüksek yoğunluklu ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri arasında herhangi bir bağlantı saptanamamıştır (149). REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate

Cancer Events) çalışmasının sonuç verileri de statinlerin prostat kanseri riskini azaltıcı yönde herhangi bir etkilerinin olmadığını göstermektedir (150).

Metformin kullanımı ile PK arasındaki ilişki tartışmalıdır. Nüfus düzeyinde, metformin kullanıcılarının (diğer oral hipoglisemik ajanlar değil) hiç kullanmayanlara oranla prostat kanseri riskinde düşüş olduğu saptanmıştır (OR; 0,84 ve %95 GA; 0,74–0,96) (151). REDUCE çalışmasında yer alan diyabet tanısı olan 541 hastada prostat kanseri ve metformin kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup metformin kullanımı prostat kanserini önlemede tedavi için önerilmemiştir (OR: 1,19, p = 0,50) (152).

Yüksek miktarda alkol tüketimi prostat kanseri tanı riskinde ve kanser ile ilişkili mortalite riskinde artış ile ilişkilendirilse de tamamen alkolden uzak durmayla da benzer şekilde ilişkili saptanmıştır (153). Prostat kanseri ve alkol tüketimi arasındaki doz/yanıt ilişkisi bir metaanaliz çalışmasında gösterilmiştir (1,3 gr-24 gr/gün tüketim PK riskini artırır) (154). Kahve tüketimi PK riskinde azalma ile ilişkilidir (155).

Meta-analizlerde domates tüketiminin (çoğunlukla pişirilmiş) ve likopenlerin PK insidansını azalttığı şeklinde bir etkisi tespit edilmiştir (156, 157). Ancak likopen ile plaseboyu karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalarda, PK insidansında anlamlı bir azalma saptanmamıştır (158).

Yine kırmızı et veya işlenmiş et tüketimiyle ilgili yapılan bir metaanalizde PK ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır (159). Bir metaanalizde fitoöstrojen (soya) alımıyla PK riskinin önemli ölçüde azaldığı (OR: 0,77) saptanmıştır (160).

Serum selenyum ve E vitamini düzeyleri ile PK riski arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Agresif prostat kanseri ile uzun süreli selenyum maruziyetini gösteren tırnaktaki selenyum seviyeleri arasında zıt yönde ilişki saptanmıştır (161, 162). Bu bulgulara rağmen selenyum ve E vitamini takviyesi PK insidansını etkilememekte ve riski azaltmamaktadır (163). Yine süt ürünlerinden yüksek protein alımının PK riskini arttırabileceği yönünde zayıf bir ilişki bulunmuştur (164). Bir meta-analizde mesleki sebeplerle yüksek kadmiyum seviyelerine maruz kalan kişilerde PK insidansı daha yüksek 1,66 (1,10-2,50) bulunmuştur (165).

Beden kitle indeksindeki artış ile PK insidansı korele olup özellikle büyük hacimli tümörlerde ($>5 \text{ cm}^3$) obezitede etkili leptin hormonunun kandaki seviyeleri yükselmiş olarak bulunmuştur (166). REDUCE çalışmasında obezitenin düşük dereceli PK riskini azalttığı (OR; 0,79 ve $p = 0,01$); ancak yüksek dereceli prostat kanseri riskini ise arttırdığı (OR; 1,28 ve $p = 0,042$) saptanmıştır (167). Bu durum beden kitle indeksinin kalıtsal belirleyicilerinden ziyade çevresel faktörlerle açıklanmaktadır (168).

6313 erkek hastayı içeren 30 farklı çalışma taranarak yapılan metaanalizde HPV tip-16 taşıyan erkeklerde PK riski yüksek (OR =1,37) bulunmuştur (169).

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, inflamatuvar barsak hastalığı olan erkeklerde ISUP grade ≥ 2 PK anlamlı derecede daha yüksek (4 kat) bulunmuştur (170). Kellik, daha yüksek PK ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (171). Gonore, artan PK insidansı ile anlamlı şekilde ilişkili saptanmıştır (OR: 1,31, %95 GA: 1,14–1,52) (172). Gece vardiyalı çalışmanın artmış PK riski (%2,8, $p = 0,030$) ile ilişkili olduğunu ortaya koyan bir meta-analiz temelinde mesleki maruziyetin de önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (173). Mevcut sigara içimi, PK'ya bağlı ölüm riskinde artışa (RR: 1,24, %95 GA: 1,18-1,31) ve daha agresif PK'ya ve bıraktıktan sonra bile daha kötü prognozlu PK'ya yol açmaktadır (174, 175).

Yüksek ultraviyole radyasyon maruziyetinin olduğu bölgelerde yaşayanlarda PK riskinin düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak ultraviyole radyasyonun PK'dan koruyucu etkileri tartışmalıdır (176).

Aspirin veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımı ile PK riski ve mortalite riski hakkında çelişkili veriler vardır (177, 178).

Ejakülasyon sıklığının fazla olmasının ($> \text{ayda } 21 \text{ kez}$) PK riskini %20 azalttığı saptanmıştır. Ergenliklerinde daha fazla ejakülasyon gerçekleştiren erkeklerin uzun süreli takiplerinde PK yakalanma olasılıkları daha azdır (179).

Vazektominin PK riskinde artışına yol açmadığına dair güncel bir metaanaliz mevcuttur (180).

2.4.3. Klinik Bulgular ve Semptomlar

Lokalize PK'nın spesifik klinik bulguları olmayıp özellikle TZ'de lokalize tümörlerde BPH'ye benzer şekilde alt üriner sistem semptomları olarak bulgu verebilir. Bazı durumlarda tümör PZ'de olsa bile PRM ile palpe edilemeyecek kadar küçük olabilir ve tanı için genellikle PSA değerlerinin artmasına sekonder yapılan TRUS biyopsilere ihtiyaç olmaktadır. Daha nadir olsa da anteriorda ve periüretral zonda lokalize kanserler BPH tedavisi için yapılan TUR cerrahisi sonrasında insidental olarak saptanabilir.

PK'nın lokal ileri formunda da klinik semptomlar BPH'de görülen alt üriner sistem semptomları ile benzerdir. Nadiren de olsa bu evredeki hastalar; üretra ya da mesane boynu invazyonuna bağlı hematüri, sfinkter invazyonuna bağlı üriner inkontinans, nörovasküler demet invazyonu sonrasında erektil disfonksiyon veya seminal vezikül invazyonuna bağlı olarak ağrılı ejakülasyon gibi semptomlarla başvurabilirler (181).

Bazen PK'nın uzak metastazları, özellikle kemik metastazlarına bağlı ağrı ilk başvuru sebebi olabilir. Lomber, sakral vertebralar ve pelvik kemik metastazları sebebiyle yoğun bel ve kalça ağrıları metastatik PK'da sık karşılaşılan bulgulardandır. Ancak semptomlar uzak metastazın olduğu organa göre farklılık gösterebilir. Sistemik metastazlarda iştahsızlık, aşırı kilo kaybı ve kanamaya ya da hastalığa sekonder anemi gibi nonspesifik bulgular da olabilir (182).

2.4.4. Prostat Kanseri Tanı Yöntemleri ve Tarama

PK'ya yönelik taramalarının, aşırı tanı ve tedaviye neden olduğu (klinik anlamsız kanser tanısı), hastanın yaşam kalitesini azaltmasına rağmen mortalitede anlamlı azalmayı sağlayamadığı düşünülmektedir. Bu nedenle toplum bazlı PK taramalarına karşı görüşler mevcuttur (183, 184). Üroloji dernekleri de önerilerini bu çalışmalarını da dikkate alarak şekillendirmişlerdir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU); total PSA değeri 40 yaşındayken < 1 ng/mL, 60 yaşındayken < 2 ng/dl ise sonraki birkaç on yılda PK nedeniyle ölüm riski ve metastaz riski çok düşük olduğu için bir sonraki kontrolün 8 yıl sonra yapılması gerektiğinden bahsetmekte ve önermektedir (185-187). 75 yaş sonrasında ve bazal total PSA < 3 ng/ml olanlarda ise PK nedeniyle

ölüm riski çok düşük olduğu için ek PSA taraması yapılmaması gerektiğinden bahsetmekte ve yapılmamasını önermektedir (18).

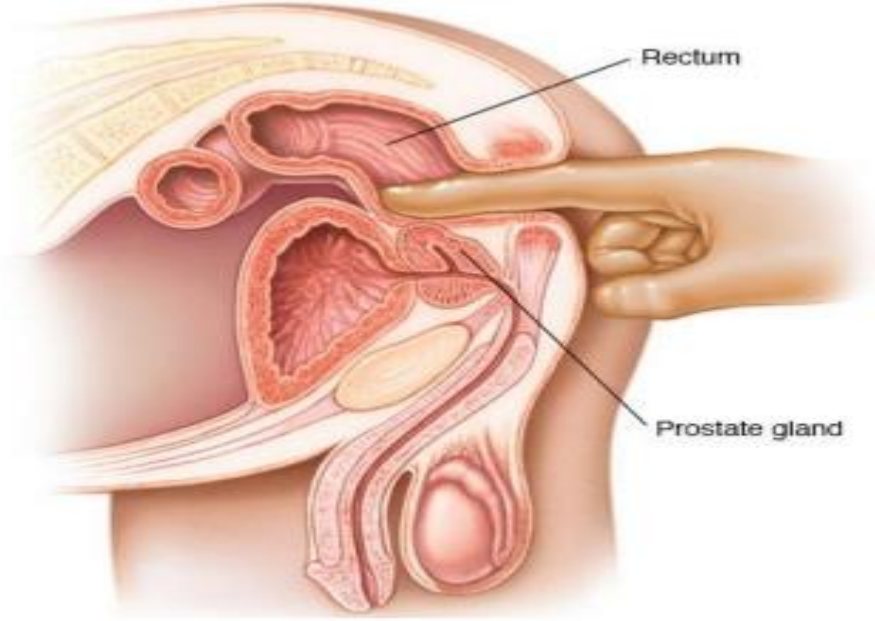
Amerikan Üroloji Derneği (AUA) de 40 yaşından önce ve hatta risk faktörü yoksa 40-54 yaş aralığında total PSA taraması yapılmamasını, 55-69 yaş arasındaki erkeklerde de taramaya bazal total PSA değerleri ve hasta tercihleri dikkate alınarak hasta ile birlikte karar verilmesini, 70 yaş üzeri veya on yıllık yaşam beklentisi düşük olan erkeklerde rutin olarak tpsa taraması yapılmamasını, rutin tarama aralığının bazal total PSA düzeyine göre belirlenmesini ve bunun en az 2 yıl veya daha fazla arayla olmasını önermektedir (188).

Prostat kanserinden PRM’de şüpheli bulgu saptanması ve kanda yüksek total PSA değerleri nedeniyle kuşulanılır ve kanserin ana tanısı ise prostattan yapılan biyopsi neticesinde alınan örneklerde kanser varlığının histopatolojik incelemeler neticesinde gösterilmesi sonucunda konulur. Prostat biyopsisi kararı da şüpheli PRM, yüksek total PSA seviyesi, pozitif kan/idrar biyobelirteçlerine veya şüpheli görüntüleme bulgularına bağlı olarak verilmektedir.

Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin biyopsi kararı verilmesinde önemi giderek artmıştır. PSA taramasında mpMRG'nin rolü iki randomize kontrollü çalışmada incelenmiş olup mpMRG'nin biyopsi protokolüne entegrasyonu ile klinik önemli PK saptama oranının arttığı tam tersine de klinik önemsiz PK saptama oranının ise azaldığı saptanmıştır (189, 190).

Parmakla rektal muayene (PRM)

PRM; PK tanısında kullanılan ilk yapılması gereken en temel, basit ve geleneksel yöntemdir. Bu muayene ile prostatın boyutu, kıvamı, hareketliliği ve yüzeyindeki düzensizlikler, nodüler yapılar olup olmaması, komşu rektum gibi organlar ile arasındaki ilişki saptanabilmektedir (Şekil 21). Yüzeyinde olan düzensizlikler, endürasyon yani ele gelen anormal sertlik, sert kıvamda nodüler yapılar ve yapısal asimetri gibi bulgular parmakla rektal muayenede saptanabilecek prostat kanserini düşündüren anormal bulgulardır.



Şekil 21. Parmakla rektal muayene (PRM) (191).

PK'nın büyük oranda PZ'den köken alması nedeniyle yeterince büyük tümör odakları (hacim $> 0,2$ mL) olduğunda PRM ile tespit edilebilmektedir (192). PRM'nin prediktif değeri; hastanın ırkı, yaşı ve PSA değerleriyle koreledir (193).

PSA seviyesine bakılmaksızın şüpheli tuşe bulguları olan hastaların yaklaşık %18'inde PK saptanmıştır (194). Ayrıca şüpheli bir PRM'nin pozitif prediktif değeri, tPSA 0-1 ng/ml aralığında %5, 1,1-2,5 ng/ml aralığında %14 ve 2,5-4,0 ng/ml aralığında olan erkeklerde ise %30 olarak saptanmıştır (195). Yani total PSA 2 ng/ml'nin üzerine çıktığında %5-30 (PRM pozitif prediktif değeri) arasında PK saptanabilmektedir (195, 196). Aynı zamanda anormal PRM bulgusu eğer hastada prostat kanseri saptanırsa ISUP derecesinin daha yüksek olma olasılığını artırır ve bu nedenle PRM'de saptanan anormal bulgu biyopsi yapılması gerekliliğini doğurmaktadır ve biyopsi için bir prediktör olmaktadır (197). Aktif izlemdeki PK hastalarında anormal PRM bulguları varsa klinik önemli PK riskinin yüksek olduğu anlamına gelmektedir (198) ve bu durum mpMRG ve biyopsi için bir endikasyondur (199, 200).

PK riski nedeniyle, PRM'de anormal bulguları olan tüm erkeklerde tPSA seviyesinden bağımsız olarak biyopsi yapılması önerilmektedir; çünkü PK tanılı hastaların önemli bir kısmında yaklaşık % 25 kadarında tPSA düzeyleri <4 ng/ml olarak saptanmıştır. Ancak, tek başına PRM'nin sensitivitesi ve spesifitesi oldukça düşüktür. Ayrıca PZ dışında yerleşimli tümörlerin PRM ile saptanması zordur. Ayrıca

PRM ile tanı konan kanserler genellikle belirli boyutun üzerinde ve ileri evre kanserler olup kötü prognoza sahiptir (23, 201). PRM özellikle klinik T evresinin bir öngörücüsüdür (cT3 için OR: 11,12 , $p < ,01$ ve cT4 için OR: 5,28 , $p = ,04$) (202).

Sonuç olarak PRM; PK tanısında düşük sensitivite ve spesifitesi nedeniyle tek başına kullanılmamalı, total PSA ve diğer tanı yöntemleri ile birlikte kullanılmalıdır.

Prostat spesifik antijen (PSA) ve diğer belirteçler

Prostat spesifik antijen 19. kromozomda uzun kolda q13.2-q13.4 lokasyonunda bulunmaktadır ve kallikrein gen ailesinden insan kallikrein-3 olarak bilinmekte olup serin proteaz aktivitesine sahip bir glikoproteindir (203).

PSA prostat bezinin kolumnar epitel hücreleri tarafından üretilir ve bazal hücre tabakası, kılcıl damar membranları ve endotelyal hücrelerden geçerek sistemik dolaşıma girer (204).

261 amino asitten oluşan preproPSA olarak sentezlenir. 17 amino asitlik öncü sekansı ayrışarak 244 amino asitten oluşan proPSA 'ya dönüşür. ProPSA'dan, insan kallikrein 2 (hK2) ve insan kallikrein 4 (hK4) uzaklaştırılarak 237 amino asitli matür aktif PSA oluşur (205).

Serumda bağlı ya da serbest olarak bulunmaktadır. Serbest formu (sPSA) aktiftir ve ana görevi seminal sıvıya jel kıvamını veren semenogelin ve fibronektin proteinlerini denature ederek seminal sıvının likefaksiyonunu sağlayarak hareketli spermatozooları açığa çıkarır

Günümüzde PK tanısında en sık kullanılan belirteç PSA olup ilk kez 1970 yılında dokuda gösterilmiş, 1979 yılında saflaştırılmış ve 1980 yılında serumda ölçülmüştür (206-208).

Klinik kullanımı ile PK insidansı artış göstermiştir ve bu artışın devam etmesi beklenmektedir (209). Bağımsız bir değişken olarak PSA, prostat kanserinin PRM veya TRUS'dan daha iyi bir göstergesidir. PSA prostat bezine özgü olup PK'ya özgü değildir (pozitif prediktif değeri %25-40) (210).

PSA esas olarak prostat dokusunda ve seminal sıvıda bulunsa da; paraüretal ve perianal bezlerden, tükürük bezlerinden, pankreastan ve meme dokusundan da salgılandığı bildirilmiştir (211). Dokudaki asinus ve duktus lümenindeki seviyeleri, plazma seviyelerinin bir milyon katıdır.

PSA'nın spesifitesi düşük olup; PK, prostatit, BPH gibi bazal membran bütünlüğünü ve duktal mimariyi bozan durumlarda ya da prostat masajı, ejakülasyon, prostat biyopsisi, üretral kateter kullanımı, sistoskopi ve prostat cerrahisi gibi prostat bezini manipüle eden durumlarda da artar (212-215).

PK tanısında prostat biyopsi endikasyonu için çoğu çalışmada PSA cut off değeri 4 ng/ml olarak belirlense de halen mutlak tanı koyduracak PSA değeri yoktur ve bunun yaşa göre belirlenmesi doğrultusunda öneriler mevcuttur (216). Serum PSA seviyesi düşük olsa da PK riski devam etmektedir (15).

Bu öneriler doğrultusunda normal yani patolojik olmayan tPSA aralıkları; 40 ile 49 yaşları arasında $\leq 2,5$ ng/ml, 50 ile 59 yaşları arasında $\leq 3,5$ ng/ml, 60 ile 69 yaşları arasında $\leq 4,5$ ng/ml, 70 yaşından büyük bireylerde ise $\leq 6,5$ ng/ml olarak bildirilmiştir (217).

PSA değerleri ve malignite arasında net bir görüş birliği olmamakla beraber, yüksek değerlerde daha yüksek oranda ve daha yüksek ISUP dereceli PK saptandığı görülmüştür. Düşük tPSA değerlerindeki malignite riski Tablo 2'de gösterilmiştir (15).

Tablo 2. Düşük tPSA seviyelerinde prostat kanseri riski (15).

PSA seviyesi (ng/ml)	PK riski (%)	ISUP grade ≥ 2 olanlarda PK riski
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Tabloda da görüldüğü gibi düşük tPSA düzeylerinde bile kanser saptanıyor olması tPSA'nın biyopsi endikasyonunu belirlemedeki özgüllük ve duyarlılığının halen tartışılır olmasına neden olmaktadır. Üroloji klavuzlarında da tüm bu sebeplerden dolayı tPSA ile ilgili erken tanı ve tarama için öneriler mevcuttur (Tablo 3) (3). Serum tPSA düzeyi 4-10 ng/ml arasındaki olgularda ise PK saptanma oranı sadece %30'dur (11). Tüm bu sebepler yüzünden güncel literatürde tPSA sensitivitesini artırmak için birçok sayıda çalışma yapılmıştır. Tüm bu araştırmaların temel hedefi prostat biyopsisi için doğru endikasyonları saptayabilmektir.

Bu amaçla, tPSA velositesi, tPSA dansitesi, tPSA ikilenme zamanı, serbest/total PSA oranı ve tPSA'nın kan ve idrarda saptanabilen moleküler formları dahil olmak üzere tPSA'nın spesifitesini arttıracak parametrelerin kullanımı son yıllarda gündemdeki yerini almıştır.

Tablo 3. Prostat kanseri erken tanı ve tarama önerileri (3).

Öneriler	Güç derecesi
Erkekler potansiyel riskler ve faydalar konusunda danışmadan prostata özgü antijen (PSA) testine maruz bırakmayın.	Güçlü
Bilgili bir adama ve en az 10 ila 15 yıllık bir yaşam beklentisine erken teşhis için kişiselleştirilmiş, riske uyarlanmış bir strateji sunun.	Güçsüz
- PCa'ya sahip olma riski yüksek olan iyi bilgilendirilmiş erkekler erken PSA testi sunun: 50 yaşından büyük erkekler; 45 yaşından büyük erkekler ve ailede PCa öyküsü; 45 yaşından itibaren Afrika kökenli erkekler; 40 yaşından itibaren BRCA2 mutasyonları taşıyan erkekler .	Güçlü
- Başlangıçta risk altında olanlar için 2 yıllık takip aralıkları ile riske uyarlanmış bir strateji (ilk PSA seviyesine göre) sunun: 40 yaşında PSA düzeyi > 1 ng/mL olan erkekler; 60 yaşında PSA düzeyi > 2 ng/mL olan erkekler; - Riskli olmayanlarda takibi 8 yıla erteleyin.	Güçsüz
Yaşam beklentisi ve performans durumuna göre PCa'nın erken teşhisini durdurun; Yaşam beklentisi < 15 yıl olan erkeklerin fayda görmesi olası değildir.	Güçlü

Serbest/total PSA oranı; serbest PSA (sPSA) düzeyinin toplam PSA değerine oranıdır. sPSA toplam PSA'nın % 5-40'ını oluşturur. sPSA, serumda antiproteazlı kompleksler oluşturmaz ve kanda bağlanmamış formlarda bulunur. $\% \text{ sPSA} = 100 \times \text{sPSA/tPSA}$ olarak ifade edilen s/tPSA oranı tanıda kullanılır. İlk olarak s/tPSA oranının daha düşük olduğu Christensson ve ark.tarafından kanserli vakalar üzerinde yapılan çalışmada gösterilmiştir. Düşük % sPSA prostat kanseri ile ilişkilendirilmiştir ve birçok çalışma negatif biyopsilerin sayısını azaltmadaki değerini göstermiştir (218). sPSA, PK'de BPH'ye göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (219). Sonrasında, s/tPSA oranının kullanılarak prostat kanseri ve BPH'ı birbirinden ayırt etmek için yapılan çalışmalarda bu oranın kanseri saptamada tPSA değerinden daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. tPSA değerleri 4 ile 10 ng/ml arasında seyreden erkeklerin biyopsilerinde s/tPSA oranı %10'dan küçük olan hastalarda biyopsi ile %56 oranında kanser saptanırken, s/tPSA oranı %25'den büyük olan hastalarda ise %8 civarında prostat kanseri saptanmıştır (219-221). 14 çalışmayı inceleyen bir metanalizde tPSA 4 ile 10 ng/ml aralığında (gri zon) olduğunda s/tPSA oranının PK saptamada %70 sensitiviteye sahip olduğu bulunmuştur (222). Bu sebeple tPSA 4-10 ng/ml aralığında bulunan olgularda s/tPSA'nın, PK ve benign doku ayrımında faydalı olabileceği düşünülmüştür. PSA seviyesi >10 ng/ml olan hastalarda veya bilinen PK'nın takibi sırasında ise klinik kullanımı yoktur.

PSA dansitesi (PSA-D) ; tPSA değerinin TRUS ile ölçülen prostat hacmine bölünmesiyle bulunur (223). Serum tPSA seviyesinin benign ve malign doku ayırt etmede sensitivitesi özellikle 4-10 ng/ml aralığında düşüktür (yaklaşık %25). s/tPSA oranının küçük prostat hacimli hastalarda büyük prostat hacimli hastalara göre daha yüksek spesifite gösterdiğini saptayan bazı araştırmacılar, benign ve malign ayırım kriterleri arasında prostat hacminin de yer alması gerektiğini vurgulamışlardır (224). < 0,15 ng/ml/cc eşik değer (üstündeki değerler malign yönde, altındaki değerler benign yönde) alındığında özellikle gri zon hastalarında (tPSA 4-10 ng/ml aralığında) malignite tahminine katkı sağlayabilmektedir. Özellikle küçük (<50 cc) ve orta (50-75 cc) prostat hacmi olan hastalarda PSA dansitesi cut off değeri 0,15 ng/ml/cc şeklinde alındığında dansite ne kadar yüksekse klinik önemli PK saptama oranı da o kadar yüksektir (225). Birkaç çalışmada ise, 0,10-0,15 ng/ml/cc'nin üzerinde bir PSA-D'nin kanseri öngördüğü bulunmuştur (226, 227). PSA-D'si 0,09 ng/ml/cc'nin altında olan hastalara KOAK tanısı konması olasılığı ise oldukça düşük saptanmıştır (%4) (228).

MpMRG’de saptanan PIRADS 3 lezyonlara yapılan sistematik ve hedefe yönelik prostat biyopsilerinin patoloji sonuçlarının incelendiği 28 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde PSA-D $\geq 0,15$ ng/ml/cc eşik değeri hastalara biyopsi yapılıp yapılmama kararını vermede önemli bir yardımcı faktör olarak önerilmiştir (226).

PSA velositesi (ng/ml/yıl); PK’da tPSA değerlerinin BPH’ye göre daha hızlı yükselmesini temel alır ve bu değerın yıllık artış miktarını (0,75 ng/ml/yıl) ifade etmektedir (18). Gri zonda (serum tPSA seviyeleri 4-10 ng/ml arasında) başlangıç değerine kıyasla yıllık 0,75 ng/ml artışın PK öngörüsünde katkısı olabileceğinden bahsedilmiş olmakla birlikte tek başına tPSA’dan üstün değildir (229, 230). Ancak daha sonra PSA hızında 0,35 ng/ml/yıl artışlar PK mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir (231). Ayrıca en az 6 ay arayla üç tPSA örneğine ihtiyaç duyulması sebebiyle yaklaşık 18-24 ay gibi uzun takip süresi gerektirmesi ve bu sürenin hastanın yaşam kalitesini bozma riskinin yanında hesaplamadaki zorluklar ve yaşa bağlı diğer faktörlerin öngörülememesi sebebiyle pratikte kullanımı yaygınlaşmamıştır (232).

PSA ikilenme zamanı (PSA-DT); PSA değerinin ikiye katlanmasına kadar geçen ay sayısı olarak tanımlanmaktadır. PSA velositesi tümöral dokunun hacmimsel boyutu ile ilişkili iken PSA ikilenme zamanı tümöral hacim yerine tümöral büyüme hızı ile ilişkilidir ve bu hızın hesabını içermekte olup logaritma gerektiren bir analiz ile hesaplanmaktadır. Ancak, PSA-DT hesaplaması için bazı faktörler gereklidir. Bunlar; son 12 ay içinde en az dört hafta arayla ardışık üç tPSA ölçümü gerekmesi, tüm tPSA değerlerinin ≥ 0.20 ng/mL olması ve yükselen bir trend izlemesi gerekliliğidir (233). PSA-DT, PK tanısında prognostik bir öneme sahiptir ancak total prostat hacmi, tPSA hesaplamasındaki farklılıklar gibi nedenlerle PK tanısından ziyade tedavi ve nüks aşamalarında daha önemli olduğu düşünülmektedir (233, 234). Ayrıca yapılan çalışmalarda tek başına tPSA ile karşılaştırıldığında ek bilgi sağlamadığı saptanmıştır (229, 235, 236). PSA-DT, metastatik olmayan KRPK’da (nmKRPK) metastazsız sağkalım ve genel sağkalım ile bağlantılıdır ve yoğunlaştırılmış tedaviden fayda görebilecek yüksek riskli nmKRPK’lı hastaları tanımlamaya faydalı olur (PSA-DT eşiği < 10 ay) (237).

PK tanısına yardımcı olan çeşitli biyobelirteçler mevcuttur. Bunlardan kan bazlı biyobelirteçler; Prostat Health İndeksi (PHI) (serbest ve total PSA ile pro-PSA izoformu [p2PSA]’nu birleştirir), dört kallikrein skor testi (4K skoru) (yaş, PRM ve

önceki biyopsi durumu ile birlikte serbest, intakt ve total PSA ve kallikrein benzeri peptidaz 2 [hK2] ölçümü) ve IsoPSA'dır.

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan PHI ve 4K skoru testi dahil olmak üzere, serum veya plazmada kallikrein panelini ölçen çeşitli testler artık ticari olarak mevcuttur (3). Her iki testin amacı da tPSA yüksekliği olan bireylerde gereksiz prostat biyopsisi yapılması önlemek ve sayısı azaltmaktır. Prospektif çok merkezli bazı bilimsel çalışmalarda, gri zondaki tPSA'sı 2 ile 10 ng/ml arasında olan erkek hastalarda KOAK saptanma açısından PHI ve 4K skor testinin, s/t PSA oranından daha iyi performans gösterdiği saptanmıştır (238-241). Bire bir karşılaştırmada her iki test de KOAK saptaması açısından eşit olarak değerlendirilmiştir (242).

PHI, matematiksel bir denklemdir ve PK olasılığını gösterir. Bu denklem (proPSA) $p2PSA/sPSA/\sqrt{tPSA}$ olarak formüle edilmiştir (243). Daha yüksek PHI değerleri, PK olasılığının artmasıyla ilişkili bulunmuştur. PHI, %33 özgüllük ile s/tPSA'nın yaklaşık 2 kat özgüllüğüne sahiptir (244). Yapılan çalışmalarda PHI ve proPSA'nın p2PSA formu ISUP grade ≥ 2 olan hastalarda ve lokal ilerlemiş hastalığı olanlarda daha yüksek düzeyde saptanmıştır (243).

4K Skor Testi (4 Kallikrein Testi); Prostat sağlık indeksi testine benzer bir skorlama sistemi olup total PSA, serbest PSA, intakt PSA ve insan kallikrein ilişkili peptidaz 2 kullanılarak oluşturulur ve klinik olarak önemli kanserlerle ilişkili olduğu saptanmıştır. Total PSA düzeyleri 2 ile 10 ng/ml aralığında olduğunda KOAK saptama oranının s/t PSA oranıyla karşılaştırıldığında daha üstün olduğu gösterilmiş olup kullanımı önerilmektedir (238).

PSA izoformlarının konsantrasyonuna odaklanan 4K puanı ve PHI'nin aksine, IsoPSA, tPSA'nın yapısına odaklanan yeni bir teknoloji kullanır (245). Sulu iki fazlı bir solüsyon kullanarak, PSA'nın izoformlarını böler ve PSA'daki yapısal değişiklikleri değerlendirir (246).

ProPSA, p2PSA olarak da bilinir ve PSA'nın öncüsü olup 244 amino asitten oluşmaktadır. Hem dokuda hem de serumda bulunur. Hiperplastik dokudan (BPH) ziyade kanserli dokudan (PK) salınmaktadır. Malign prostat hücrelerinde ve yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazilerde (HGPIN) çok miktarda bulunmaktadır.

ProPSA araştırılan çeşitli çalışmalarda tPSA ve sPSA ile arasındaki ilişki ve oranlar değerlendirilmiştir. proPSA'nın prostat kanserinin erken saptanmasında etkili olup olmadığını değerlendiren bir çalışmada tPSA değerlerinin 4 ile 10 ng/ml arasında olduğu durumlarda, gereksiz biyopsilerden kaçınmak için ölçülen pPSA düzeylerinin %90 duyarlılığa ve %44 özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır (247). Yine bir çalışmada s/tPSA ve tPSA/pPSA için sırasıyla %33 ve %75 duyarlılık oranları bildirilmiştir. Histopatolojik çalışmalar klinik olarak agresif prostat kanserlerinin proPSA kullanılarak tespit edilebileceğini ortaya koymuştur (248).

PK tanısına yardımcı olan idrar biyobelirteçleri ise Prostat kanseri geni 3 (PCA3), SelectMDX, Mi Prostat skoru (MiPS) ve ExoDX olarak sınıflanabilirler.

PCA3, parmakla rektal muayene ile prostat masajı yapılmasının ardından hastalardan alınan idrar örneklerinde tespit edilebilen, prostata spesifik over-eksprese edilen uzun kodlamayan mRNA biyobelirtecidir. Artmış kan total PSA düzeyleri olan hastalarda prostat kanseri saptama açısından piyasada mevcut olan PCA3 içeren Progensa idrar testinin sensitivitesinin total PSA ve s/tPSA oranından daha üstün olduğu saptanmıştır (249). PCA3, prostat hacminden, serum prostat spesifik antijen seviyesinden ve önceki biyopsilerin sayısından bağımsızdır. Kantitatif PCA3 skoru, pozitif biyopsi olasılığı ile koreledir. Lojistik regresyon sonuçları, biyopsi sonucunun daha iyi tahmin edilmesi için PCA3 skorunun bir nomograma dahil edilebileceğini göstermektedir. Çalışmaların sonuçları, PCA3'ün PK teşhisi için mevcut yöntemlere ek faydası olduğuna dair daha fazla kanıt sağlar (249-252). PCA3 puanı PK hacmi ile artar, ancak ISUP derecesini bağımsız olarak tahmin edip etmediği konusunda çelişkili veriler vardır (253). Şu anda, Progensa idrar testinin ana endikasyonu, başlangıçta negatif bir biyopsiden sonra tekrar biyopsinin gerekip gerekmediğini belirlemektir, ancak bu amaç için klinik etkinliği belirsizdir (254). Yüksek bir PCA3 puanı (> 60) , yüksek özgüllük (%91) ve %42 duyarlılık göstermekte olup daha önce biyopsi yapılmamış hastalarda ilk prostat biyopsisinin PK yakalama olasılığını arttırabileceğini düşündürmektedir (255).

SelectMDX testi; PCA3 testine benzer şekilde idrardan mRNA biyobelirteçlerinin izole edilmesi ile ilgili bir testtir. Bu mRNA biyobelirteçleri ise HOXC6 mRNA ve DLX1 mRNA'dır. Biyopsi sonrasında prostat kanseri varlığı ve yüksek riskli prostat kanseri riskini tespit etmede kullanılmaktadır. Bu sayede

gereksiz prostat biyopsilerinin azaltılabileceği düşünülmektedir (256). Çok merkezli prospektif bir çalışma, mpMRG PI-RADS skoru <4 veya PI-RADS skoru <3 olan erkeklerde SelectMDX'i değerlendirdi ve bu çalışmada KOAK'ların sırasıyla %6,5 ve %3,2'si kaçırılırken gereksiz biyopsilerin ise sırasıyla %45,8 ve %40'ının önlendiği saptandı (257). Başka bir prospektif çok merkezli çalışmada biyopsi yapılmamış erkeklerde PK tanısında mpMRG ve mpMRG olmadan SelectMDX testinin kullanımı karşılaştırılmış olup SelectMDX stratejisine kıyasla MRG tabanlı biyopsi stratejisinde daha fazla biyopsiden kaçınıldığı ve daha yüksek dereceli PK'ların tespit edildiği bulundu. Her iki test birleştirildiğinde daha fazla Gleason grade > 1 lezyon bulundu, ancak negatif veya düşük dereceli kanser biyopsilerinin sayısı iki katından fazla arttı. Daha önce biyopsi yapılmamış erkekler için bir risk sınıflandırma aracı olarak SelectMDx testi gereksiz biyopsileri %38 oranında önledi, düşük dereceli PK tespitini en aza indirdi ve yalnızca %10 yüksek dereceli PK'yı kaçırdı. Yine de, tüm hastalarda mpMRG kullanmak en yüksek net faydaya sahipti, hastaların %49'unda biyopsiden kaçındı ve yüksek riskli PK'nın %4,9'unu kaçırdı. Ancak, mpMRI kullanılabilirliği sınırlı veya pahalıysa, yalnızca SelectMDx testi pozitif hastalarda mpMRG kullanılması iyi bir alternatif stratejidir (258). Yine tPSA değeri 3-10 ng/ml arasında ve normal PRM bulguları olan erkeklerde MRG ve SelectMDX testini birleştirmek, %93'lük bir negatif prediktif değere (NPV) sahipti ve biyopsinin doğruluğunu arttırdığı saptandı (259).

TMPRSS2-ERG füzyonu, transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) ve ERG geninin bir füzyonudur ve PK'ların %50'sinde saptanabilir (260). TMPRSS2-ERG ve prostat kanseri antijen 3 (PCA3), en gelişmiş idrar bazlı prostat kanseri erken teşhis biyobelirteçleridir. PCA3 ekspresyonuna ve serum PSA'sına (Michigan)Prostat Skoru [MiPS]) idrarda TMPRSS2-ERG tespiti eklendiğinde, PK saptanma olasılığını anlamlı düzeyde arttırmıştır (261). Agresif (yüksek dereceli, Gleason skoru ≥ 7) prostat kanseri tespitini arttırmak ve agresif olmayan PK'lı hastalarda gereksiz biyopsileri azaltmak için prediktif tanısal değer katabilecek yeni tarama yöntemlerine ihtiyaç vardır. Bu, 2-10 ng/ml aralığında şüpheli bir tPSA ile ilk biyopsi için başvuran erkekler için özellikle önemlidir. PCA3 ve ERG, idrarda PK için tahmin değeri ekleyebilen biyobelirteçlerdir; ancak eldesi için PRM gerekmektedir. Kanser hücreleri tarafından salgılanan eksozomlar, yüksek dereceli PK için tanısal mRNA içerebilir.

PRM yapılmadan idrardan türetilen yeni bir moleküler belirteç (EXO106 skoru), gri bölge serum tPSA seviyeleri olan erkekler için ilk biyopside yüksek dereceli PK tanısı için bağımsız, negatif prediktif değer göstermektedir (262). Biyopsi karar sürecinde kullanılması, klinik olarak önemsiz hastalık için daha az prostat biyopsisi yapılması ile sonuçlanabilir. ExoDx Prostat IntelliScore idrar eksozom testinin kullanılması, standart bakım (SOC) ile karşılaştırıldığında gereksiz biyopsilerin %27'sinin önlenmesini sağladı. Ancak şu anda hem MiPS puanı hem de ExoDx testi araştırma amaçlı olarak kabul edilmektedir (263).

PCA3 ve PHI'ni karşılaştıran 6 çalışmadan sadece Seisen ve ark. önemli bir fark buldu. Bu çalışmada PCA3 daha fazla prostat kanseri saptadı, ancak ISUP derecesi ≥ 2 , üçten fazla pozitif çekirdek veya herhangi bir çekirdekte $> \%50$ kanser tutulumu olarak tanımlanan klinik önemli hastalığın saptanmasında PHI'nin daha üstün olduğu kanıtlanmıştır (264).

Yine PHI ve 4K paneli ile ilgili yapılan bir sistematik incelemede her ikisinin de yüksek bir tanısal doğruluğa sahip olduğu ve klinik önemli PK saptanmasını öngörmede benzer performans gösterdikleri öne sürülmüştür (265).

Mevcut kanıtlara dayalı olarak, bazı biyobelirteçler, klinisyenler tarafından halihazırda kullanılan prognostik parametrelere ek katkı olarak agresif ve agresif olmayan tümörler arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabilirler (266). Bununla birlikte, önceden çekilen MRG'nin yukarıda bahsedilen biyobelirteçlerin faydasını da etkilemesi muhtemeldir.

Tablo 4. Negatif prostat biyopsisi sonrası ek araştırma testleri (18).

Test adı	Test substratı	Moleküler	FDA onayı
Progensa	İdrar	lncRNA PCA3	Evet
SelectMDX	İdrar	mRNA HOXC6, DLX1	Hayır
PHI	Serum	Total, free ve p2PSA	Evet
4K Skoru	Serum/plazma	Total, free, intakt PSA, hK2	Hayır
ConfirmMDX	Benign prostat biyopsisi	Metillenmiş APC, RASSF1 ve GSTP1	Hayır

Prostat kanseri riski yüksek olup daha önce yapılan prostat biyopsisi negatif olan hastalarda idrar testleri (Progensa (PCA3) ile SelectMDX), kan testleri (4K skor

testi ve PHI testi) ya da doku temelli epigenetik testin (ConfirmMDx) tekrar biyopsi alıp almama konusunda karar vermede yönlendirici olabileceği düşünülmektedir. Ancak PHI, ProgenSA (PCA3) ve SelectMDX'in daha önce negatif biyopsisi olan erkeklerde tekrar biyopsi alınmasına karar vermedeki rolü belirsizdir ve muhtemelen maliyet etkin değildir (254).

ConfirmMDx testi, bir PK odağının yakınındaki iyi huylu prostat dokusunun belirgin epigenetik değişiklikler gösterdiği konseptine dayanmaktadır. Biyopsi sırasında PK'nın gözden kaçırılması durumunda, iyi huylu dokuda epigenetik değişikliklerin gösterilmesi karsinom varlığını gösterir. ConfirmMDX testi, iyi huylu prostat dokusunda üç genin (Metillenmiş APC, RASSF1 ve GSTP1) promotör bölgelerinin metilasyon seviyesini ölçer. Çok merkezli bir çalışmada, her üç belirteçte de metilasyon olmadığında %88'lik bir NPV bulunmuştur, bu da bu erkeklerde tekrar biyopsiden kaçınılabileceği anlamına gelir (267).

Sınırlı mevcut veriler ve bu verilerde MRG'nin tümör tespitindeki rolünün hesaba katılmadığı gerçeği göz önüne alındığında, özellikle biyopsi öncesi MRG'nin mevcut kullanımı ışığında, ConfirmMDX'in rutin uygulamasına ilişkin herhangi bir öneri yapılamamaktadır.

Prostat Biyopsisi ve Görüntüleme

Transrektal Ultrasonografi (TRUS) ve Transrektal Ultrasonografi Klavuzluğunda Sistemik Prostat İğne Biyopsisi (TRUS-BX)

Transrektal yoldan yapılan ultrasonografi (TRUS), prostatın anatomik yapısını değerlendirmek için kullanışlı ve kolay ulaşılabilir görüntüleme metodudur. TRUS'ta santral zon ile periferik zonun ekojeniteleri benzer olduğu için görüntüleme ile birbirinden ayıramaz. Yerleşim yerleri ile karar verilir. Prostatın anatomik yapısının ve etraf komşu organ ve yapıların değerlendirilmesi için kullanılan transrektal ultrason problemleri genellikle yüksek frekans özelliğine sahiptirler (7 ile 10 MHz). Prostat biyopsisi öncesinde hastaya sol lateral dekübit pozisyon verilmeli ve transrektal ultrason probu yerleştirilmeden önce PRM ile prostat dokusu değerlendirilmelidir. Sonrasında ultrason probuna prezervatif geçirilmeli ve görüntü kalitesini arttırmak için prezervatif içerisine ultrason jeli sıkılmalı sonrasında prob rektuma hassas ve dikkatli

hareketlerler yerleştirilmelidir. Probu rektuma yerleştirirken anteriora ve prostat dokusuna yönlendirecek şekilde pozisyon verilmelidir. Prostat dokusu bazal kesimden başlanarak apekal bölgeye kadar aksiyel ve longitudinal pozisyonlarda değerlendirilmelidir. Prostat bezi dışında bilateral seminal veziküller, mesanenin boyun ve taban kısmı, periprostatik alanlar ve rektumun anterior duvarı da detaylı bir şekilde incelenmelidir (268). AFS prostatın anterior-üst bölümünde bulunan hipoekoik bir alandır. TRUS ile değerlendirmenin en büyük yararı prostatın hacimsel boyutunun oldukça doğru şekilde ölçülmesi ve prostat biyopsisinin TRUS klavuzluğunda yapılabilmesidir.

PK, ultrason görüntüsünde bazen periferik zonda sınırları net ayırt edilebilen ya da edilemeyen hipoekoik nodüler yapıda bazen de homojen görünümde prostat dokusu içinde heterojen görünümde küçük bir odak halinde saptanabilir. Benign prostat hiperplazisi, prostatit gibi inflamatuvar durumlar, kanama odakları, benign kistik lezyonlar da hipoekoik alan görünümde olabilirler. Ayrıca sadece hipoekoik alnlar da değil izoekoik alanların %40'ından fazlasında da PK görülebilmektedir. PK'nın ultrasonografik olarak en çok görülen bulgusu olan hipoekoik nodüllerde bile sadece %35'lik kısmında prostat kanseri saptanabilmiştir (269). Dolayısıyla TRUS güvenilirliği kanser odağının saptanmasında tek başına kullanıldığında yeterli seviyede değildir (270) ve hipoekoik görünümdeki odaklardan alınacak ek biyopsi örneklerinin tanısal faydası ihmal edilebilir (271). TRUS ile prostat kanseri odaklarını saptamada pozitif prediktif değer %51, negatif prediktif değer %71 civarındadır ve yeterli değildir (272, 273). TRUS görüntülerinde saptanan prostat kapsülünde bulging ya da retroprostatik açının silinmesi gibi prostat kenarlarındaki düzensizlik belirtileri ile rektoprostatik alandaki yağlı dokuların obliterasyonu gibi anormallikler kanserin ektrakapsüler invazyonu lehine bulgulardır. Prostatın bazal bölgesinde bulunan lezyonun SV içine doğru uzanım göstermesi de invazyonu gösteren bulgulardandır (274).

Prostat bezindeki kanser hücrelerini tespit etmenin en doğru yolu, tüm bezin cerrahi olarak çıkarılması ve histopatolojik incelemesidir. Bu yaklaşım şüpheli bulguları olan her hasta için klinik olarak uygulanamaz olduğundan, prostat biyopsisi PK'yı tespit etmek için en iyi tanı tekniği olarak kabul edilmektedir.

Prostat biyopsisi ilk olarak parmak rehberliğinde transperineal yoldan (1930 yılları) daha sonraki yıllarda ise transrektal yoldan Astraldi'nin tanımladığı şekilde yapılmaya başlamıştır (275). 1980'li yıllardan itibaren ise USG teknolojilerinin gelişmesi ile birlikte, USG kılavuzluğunda uygulanan biyopsiler parmak kılavuzluğunda uygulanan biyopsilerin yerini almıştır. Özellikle 1989 yılında Hodge ve ark. tarafından TRUSG rehberliğinde yapılan biyopsilerin etkinliğinin kanıtlanmasıyla birlikte zamanla bugün de hala uygulanmakta olan standart prostat biyopsisi kavramı ortaya çıkmıştır (275).

Prostat biyopsisinin yapılması kararı serum total PSA seviyesi, kan ve idrarda saptanabilen çeşitli biyobelirteçler, PRM'de saptanan şüpheli bulgular ve görüntüleme ile saptanan şüpheli alanlar neticesinde kompleks bir değerlendirme yapılarak verilebilir. Yaşam beklentisi, yaş, olası komorbiditeler, ek hastalık varlığı, terapötik sonuçlar ve sonucunda uygulanması gerekebilecek tedaviler de önceden düşünülmeli ve göz önünde bulundurularak biyopsi kararı verilmelidir. Risk sınıflandırması, gereksiz biyopsileri azaltmak için potansiyel bir araçtır (276).

Prostat biyopsisi; düzeltilmemiş ileri derecede koagülopati, fissür ya da hemoroid gibi ağırlı anorektal hastalıklar, prob yerleşimine imkan tanımayacak rektal kanserler, ağır immünsüpresif durumlar, akut prostat enfeksiyonu ya da son 6-8 hafta içinde geçirilmiş bakteriyel prostat enfeksiyonları durumunda yapılamaz ve yapılması kontraendikedir. Prostat biyopsisinin şiddetli derecede hemoroid, anal fissürler, rektal kanser nedeniyle yapılan abdominoperineal cerrahiler gibi sebeplere bağlı olarak transrektal yoldan yapılması riskli veya biyopsi yapılamıyorsa, transperineal olarak güvenli şekilde yapılabilir. Sınırlı tPSA yükselmesi tek başına hemen biyopsi yapılmasını gerektirmemelidir. Tek başına sınırlı tPSA yüksekliğinde hemen biyopsi yapmak yerine 4-6 hafta sonra aynı laboratuvar ortamında, eşdeğer şartlar altında ve aynı tetkik kullanılarak, ejakülasyon, üretral girişimler ve enfeksiyon dışlanarak tekrar bakılan tPSA değeriyle biyopsi kararı vermek daha uygun olacaktır (277, 278). Asemptomatik herhangi bir prostatit semptomları olmayan tPSA yükseliği olan hastalarda tPSA seviyesinin düşürülmesi amacıyla ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanması önerilmemektedir (279).

Ultrasonografi (USG) kılavuzluğunda biyopsi artık standart yöntemdir. Prostat biyopsisi ya transrektal (TRUS-BX) ya da transperineal yaklaşımla yapılır. MRG ile

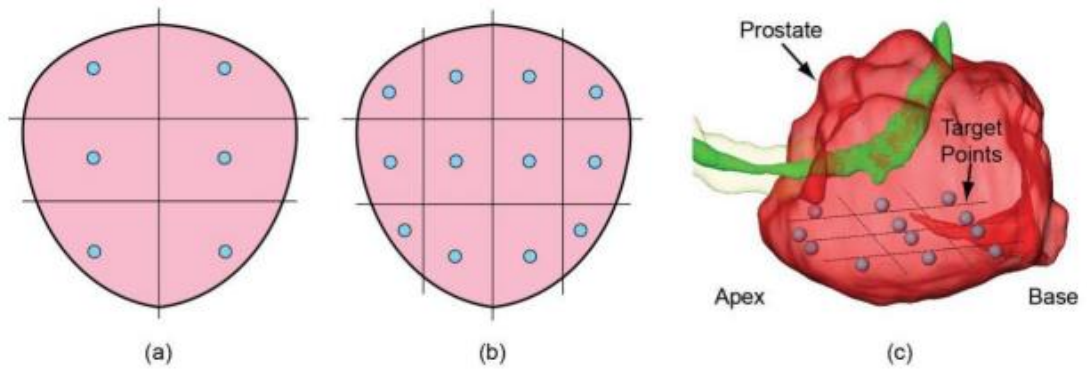
önceden görüntüleme yapılmadan gerçekleştirildiğinde kanser saptama oranları, iki yaklaşım arasında karşılaştırılabilir (280). Ancak bazı kanıtlar transperineal yolla enfeksiyon riskinin azaldığını düşündürmektedir (281, 282). Prostatın transüretral rezeksiyonu (TURP), kanser tespiti için bir araç olarak kullanılmamalıdır (283).

EAU 2022 prostat kanseri kılavuzuna göre enfeksiyöz komplikasyon riskinin daha düşük olması nedeniyle transrektal biyopsilerden ziyade transperineal yaklaşım kullanılarak prostat biyopsisi yapılması güçlü öneri düzeyindedir. Avrupa Komisyonu tarafından alınan EMEA/H/A-31/1452 hakkındaki sonuç kararları ile uyumlu şekilde prostat biyopsisi yapılan hastalarda ampirik tedavi amacıyla florokinolonların kullanımı önerilmemektedir (284). Rektal sürüntü örneği ya da gaita kültürü sonucuna bağlı şekilde hedef ajana yönelik profilaksi verilmesini; yükseltilmiş profilaksi uygulanmasını (multiple (≥ 2) farklı sınıf antibiyotik) veya transrektal yoldan yapılan biyopside antibiyotik profilaksisi amacıyla diğer antibiyotiklerin (örn. fosfomisin sefalosporinler, aminoglikoziler, trometamol) kullanımını önermektedir (285, 286).

1,786 erkek hastayı içeren sekiz randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi, biyopsi öncesi rektal povidon-iyot preparatının kullanılmasının, antimikrobiyal profilaksiye ek olarak, önemli ölçüde daha düşük enfeksiyöz komplikasyon oranı ile sonuçlandığını göstermiştir (RR: 0,55, %95 GA: 0,41-0,72) (287-293). Bu nedenle de EAU 2022 prostat kanseri kılavuzunda TRUS-BX'den önce povidon-iyot ile rektal temizleme güçlü kanıt düzeyinde önerilmektedir. Ayrıca biyopsiden önce periprostatik sinir blokajı ve intrarektal lokal anestezi ile analjezinin yapılmasını önermektedir (294, 295). Lokal anestezi, MRG hedefli ve sistemik transperineal biyopsi için de etkili bir şekilde kullanılabilir (296). PK'nın %70'i PZ'den ve özellikle de periferel zonun posterolateral bölgesinden köken almaktadır. PK'nın en çok köken aldığı periferel zondan özellikle prostatın lateral kesimine doğru yöneltilen biyopsilerle daha iyi örnek alınabileceği gösterilmiştir (16). PK'nın yaklaşık %21 ile 24 kadarı transizyonel zondan köken almaktadır. Biyopsi sırasında alınan kor sayısının yükseltilmesi ve standart biyopsiyle beraber transizyonel zondan da biyopsi alınması ile prostat kanseri tespit oranlarının yükseleceği saptanmıştır (297). Ayrıca 6 kadran alınan biyopsileri negatif gelen hastalara yapılan rebiyopsilerde birçok yazar transizyonel zondan da örnekleme yapılması gerekliliği konusunda fikir birliğindedirler. Neticede güncel literatürde transizyonel zondan alınan biyopsilerde prostat kanseri tespit oranı %2 ile %31 arasında oldukça değişkenlik göstermekte ve şuanki yaklaşımda birinci prostat

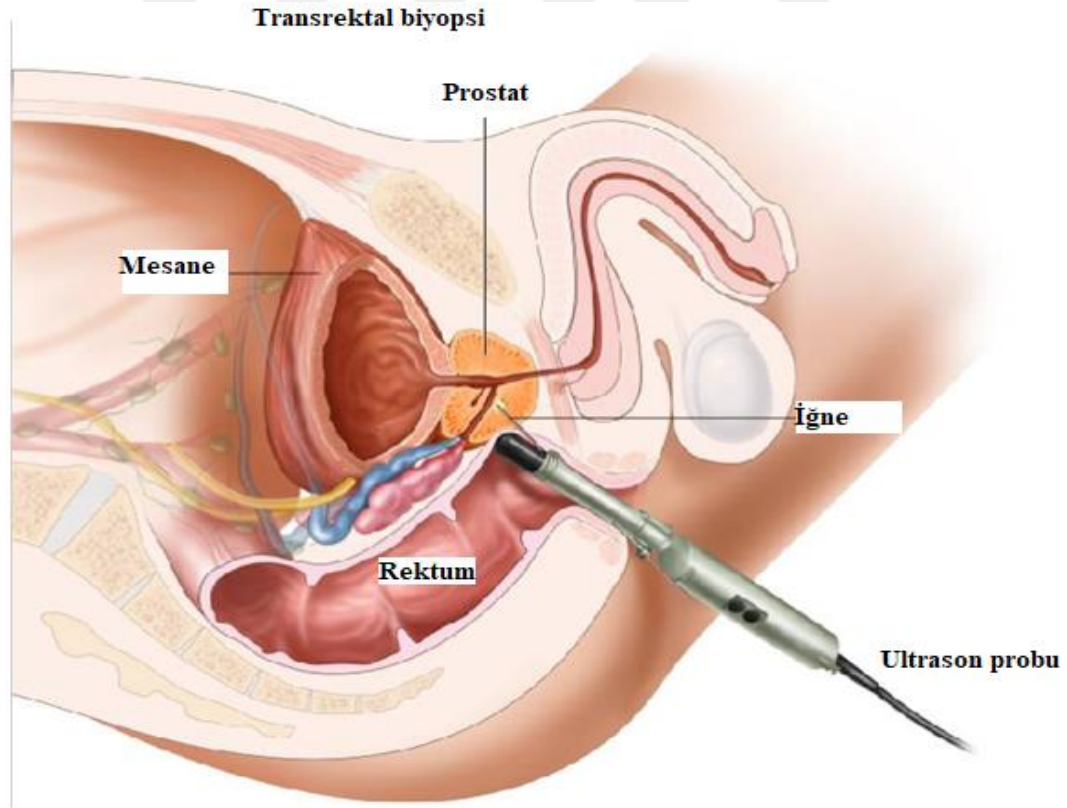
biyopsisinde transizyonel zondan biyopsi alınması tavsiye edilmemektedir (297). Sistemik biyopsiler için örnek bölgeleri, kullanılan yaklaşımdan bağımsız olarak periferik zonda mümkün olduğunca arka ve lateral olmak üzere apekten tabana iki taraflı olmalıdır. Sistemik prostat biyopsisi, klasik olarak Hodge ve ark. tarafından öncelikle sekstant (6 kadran) olarak uygulanmaya başlanmıştır (298). Bu yöntemle göre prostatın her iki lobundan, taban, orta lob ve apeks bölümlerinden paramedian kesimlerden birer kor örnek alınmaktadır. Ancak sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, bu biyopsi metodu ile prostat kanserinin yaklaşık %15-34 civarında atlanabileceği saptanmıştır (17). Yine yapılan çalışmalarda sekstant prostat biyopsisinde kanserin yanlış negatif olarak saptanma olasılığının yüksek seviyede olduğu saptanmıştır (299, 300). Ayrıca sekstant biyopsi metodunda periferik zonun yeterince örneklenememesi ve özellikle büyük prostat hacimlerinde yetersiz kalması, önemli iki dezavantaj olarak gösterilmiştir (301). Sadece hacmi 20 mm'den daha büyük kanserler değerlendirildiğinde sekstant prostat biyopsi yönteminin sensitivitesi %83,3, spesifitesi ise %97,3 sadece periferik zon yerleşimli kanserlerde sensitivitesi %71,4, spesifitesi ise %97,2 olarak saptanmıştır. Ancak transizyonel zon yerleşimli prostat kanserlerinde sekstant biyopsi sensitivitesi oldukça düşük ve %33,3 civarındadır (297). Yapılan bir çalışmada, geleneksel 6 kadran biyopsi tekniğine lateral periferik biyopsilerin eklenmesinin kanser tespit oranını %25,5 oranında artırdığı gösterilmiştir (302). 1980'li yıllarda klasik sekstant biyopsi (6 kadran) prostat örneklemesinde yetersiz kaldığından, güncel literatürde prostat volümü yaklaşık 30 cc ise en az 8 kor biyopsi alınması önerilmektedir (303). Sekstant biyopsinin tüm bu dezavantajları nedeniyle günümüzde en sık kabul gören yaklaşımlar özellikle de prostat boyutu daha da büyükse, anterior kesimlerde PK saptama oranı düşük olsa da PK'nın en sık görüldüğü PZ'ye yoğunlaşan 10-12 kor biyopsi alınmasıdır (20) ve 2022 EAU klavuzlarında da bu yaklaşım önerilmektedir (Şekil 22). Standart olarak 12 kordan fazla alınan biyopsi daha anlamlı değildir (304, 305). Ancak PRM'de saptanan ya da TRUS ile şüphelenilen alanlardan da ek biyopsiler alınması gerekebilir. TRUS-BX'de korlar özellikle posterior ve lateral olarak periferik bölgeye yönlendirilmelidir.

Yine de 10-12 kor biyopsi örneklerinde KOAK saptama oranları hala istenilen seviyede olmayıp sıklıkla KOAOK saptanmakta ve hastalar gereksiz tedavi almaktadır. Bu sebeple günümüzde hedefe yönelik biyopsi seçenekleri yaygınlaşmıştır (306).

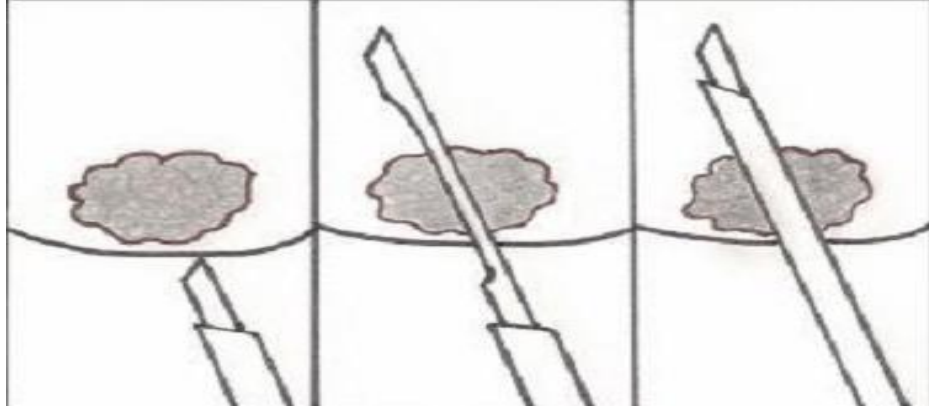


Şekil 22. a) Sextant biyopsi (6 kadran) b-c) 12 kadran biyopsi ve hedef noktalar (307).

Prostat biyopsisi sırasında kullanılan 18-20 Gauge genişliğinde ve 20-25 cm uzunluğundaki tam ya da yarı otomatik tru-cut biyopsi iğneleriyle transrektal USG probu oldukça uyumludur. Biyopsi iğnesinin ilerleyeceği muhtemel yolu gösteren rehber çizgi ile TRUS görüntüsü hizalanmalı ve biyopsi iğnesi yarım santim kadar ilerletilerek prostat kapsülüne ulaştığı hissedilmeli ve yaklaşık olarak 15 mm boyutundaki prostat doku örneği alınmalıdır (Şekil 23 ve Şekil 24) (308).

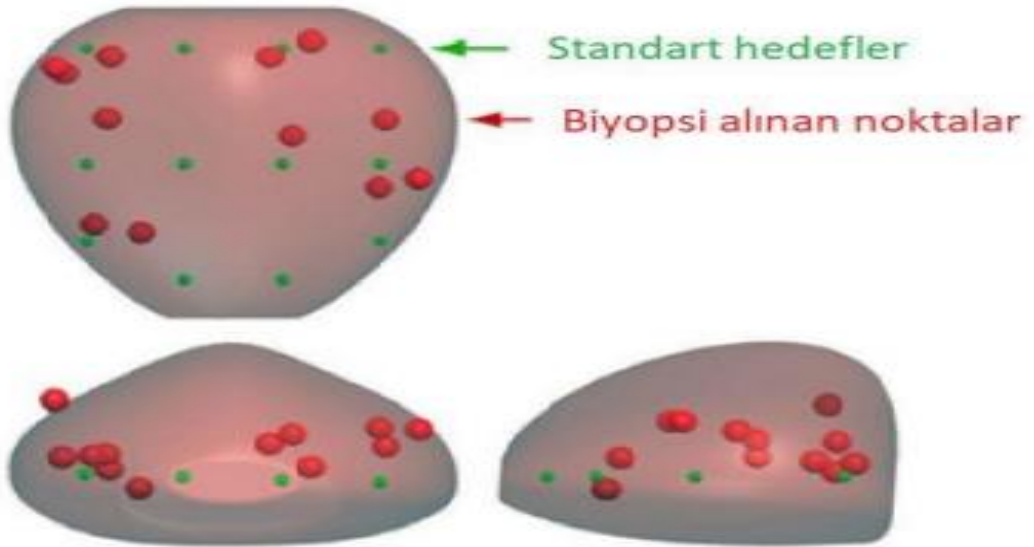


Şekil 23. Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat iğne biyopsi yöntemi (76).



Şekil 24. Kanser dokusunun biyopsi iğnesi ile örnekleme (307).

TRUS biyopsi operator bağımlı olması nedeniyle transrektal biyopsi şablonlarının prostat üzerindeki gerçekte olması gereken hedefleri ile biyopsi örnekleme yapılan alanlar uyuşmayabilir ve birbirinden farklılık gösterebilir (Şekil 25) (309). Bu sebeplerle sistematik prostat biyopsi şablonlarının kanser tespit oranları hastadan hastaya farklılık gösterebilmektedir.



Şekil 25. Biyopsi hedef noktaları (yeşil noktalar) ile biyopsi alınan alanlar (kırmızı noktalar) arasındaki uyum durumu (309).

TRUS-BX sonrasında gelişen komplikasyonlar ise çoktan aza doğru sırasıyla hematospermi (%37,4), >24 saat süreli hematüri (%14,5), <48 saat süreli rektal kanama (%2,2), akut prostatit (%1), 38,5 °C'den yüksek ateş (%0,8), epididimit ve cerrahi müdahale gerektiren rektal kanama (%0,7), üriner retansiyon (%0,2) olarak saptanmıştır (310). Prostat biyopsisinden sonra ölüm son derece nadirdir ve çoğu

sepsisin sonucudur (311). Düşük doz aspirin artık mutlak kontrendikasyon olarak kabul edilmemektedir (312).

Prostat kanseri tespit oranı %27 ile %40 civarında olan standart sistematik prostat biyopsisi ile %20 ile %25 civarında KOAK atlanabilirken yine oldukça fazla oranda KOAK saptanabilmektedir (102, 313).

Tekrarlanan Prostat Biyopsisi (Prostat Rebiyopsisi)

Güncel literatürde daha önce sistematik biyopsisi negatif olan erkeklere öncelikle prostat mpMRG önerilmeli ve PI-RADS ≥ 3 lezyon saptanması durumunda tekrar (hedefli) biyopsi yapılmalıdır. Tekrar biyopsi için ise endikasyonlar şunlardır:

- yükselen ve/veya sürekli olarak yüksek seviyelerde olan total PSA
- PRM'de PK düşündürülen özellik, %5 ile %30 civarı PK olasılığı (194, 195)
- soliter intraduktal karsinom, %90'dan fazla yüksek dereceli kanser olasılığı (314)
- mpMRG neticesinde PI-RADS ≥ 3 lezyon

Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) ya da çok odaklı yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIN) saptandıktan sonra rebiyopsi yapılması gerekliliği, 6 ile 10 adet biyopsi alınması protokolü olan prostat biyopsi çalışmalarının olduğu araştırmalara dayanmaktadır. Güncel bir biyopsi serisinde, ASAP ve HGPIN tanısından sonra takip biyopsisinde KOAK bulma olasılığı sadece %6-8'dir ve bu sonuç negatif biyopsilerden sonra yapılan takip biyopsilerle aynıdır (315, 316).

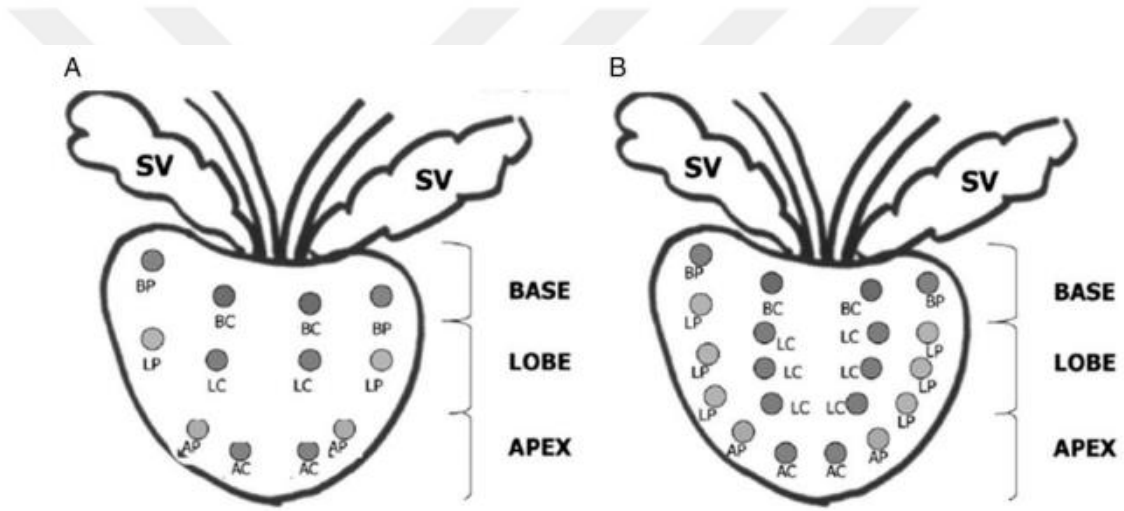
İlk TRUS-BX'de malignite oranı yaklaşık %22 iken tekrarlanan 3 ardışık biyopsideki değerler sırasıyla %10, %5, %4 olarak hesaplanmıştır (317). Üçüncü ve dördüncü biyopsilerde daha düşük volümlü ve dereceli karsinom saptandığı için sadece kanser şüphesi yüksek olan olgularda bu işlem uygulanmalıdır (318).

Tekrar biyopsiye rağmen negatif sonuçlanan 12 kor sistematik biyopsinin ardından hastaya saturasyon biyopsisi uygulanması gündeme getirilebilir (313).

Saturasyon Prostat Biyopsisi

İlk biyopsisi negatif olan ancak tPSA yüksekliği devam eden ve şüpheli PRM bulguları olan hastalarda yeni teknikler üzerinde durulmuş, biyopsi sayısının ve biyopsi yapılacak kadran sayısının arttırılması ile PK tanı oranının artacağı

öngörülmüştür. Bu amaçla Borboroglu ve ark. saturasyon biyopsi tekniğini ilk kez tanımlamışlardır ve bu teknik minimum 20 kadrans biyopsi alınmasını gerektirmektedir (319) (Şekil 26). Saturasyon biyopsisi ile %30 ile %43 civarında prostat kanseri tespit edilebilir ancak eskiden yapılan prostat biyopsilerinde alınan kadrans miktarı ile oran değişebilir (313). En az 20 kadrandan alınan ve transperineal teknikle de yapılabilen saturasyon biyopsisiyle ek olarak %38 PK yakalama ihtimali olduğu bildirilmiştir. Üriner retansiyon oranı büyük ölçüde %1,2-10 arasında değişmektedir (320-323). Saturasyon prostat biyopsisinin önemli dezavantajlarından birisi fazla miktarda KOAOK saptanması ve morbiditede artış olmasıdır (324).



Şekil 26. 12-kor (A) ve 20-kor (B) biyopsilerde örnek alınan bölgeler. LC, lob (santral). LP, lob (periferal). AP, apex (periferal). AC, apex (santral). BC, bazal (santral). BP, bazal (periferal). SV, seminal vesikül (325).

Biyopsi Öncesi Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme (MpMRG)

MRG'nin, PK tanı olasılığı diğer görüntüleme yöntemlerine göre çok daha yüksektir (326). Manyetik rezonans görüntüleme yüksek yumuşak doku çözünürlüğü nedeniyle 1980'den beri prostat kanseri görüntülemesinde kullanılmaktadır. MRG'nin, prostatın değerlendirilmesinde yeri her geçen gün daha fazla artmaktadır. MRG, prostat anatomisini ve komşuluğundaki yapıları en net şekilde değerlendirebilen görüntüleme metodudur. 1,5 veya 3 Tesla (T) cihazlar eşliğinde yapılabilmektedir. 3T MRG cihazları daha yüksek sinyal gücü, daha yüksek sinyal/gürültü oranı (SNR), birçok çalışmada bildirilen daha yüksek sensitivite, spesifite ve doğruluk oranları ve

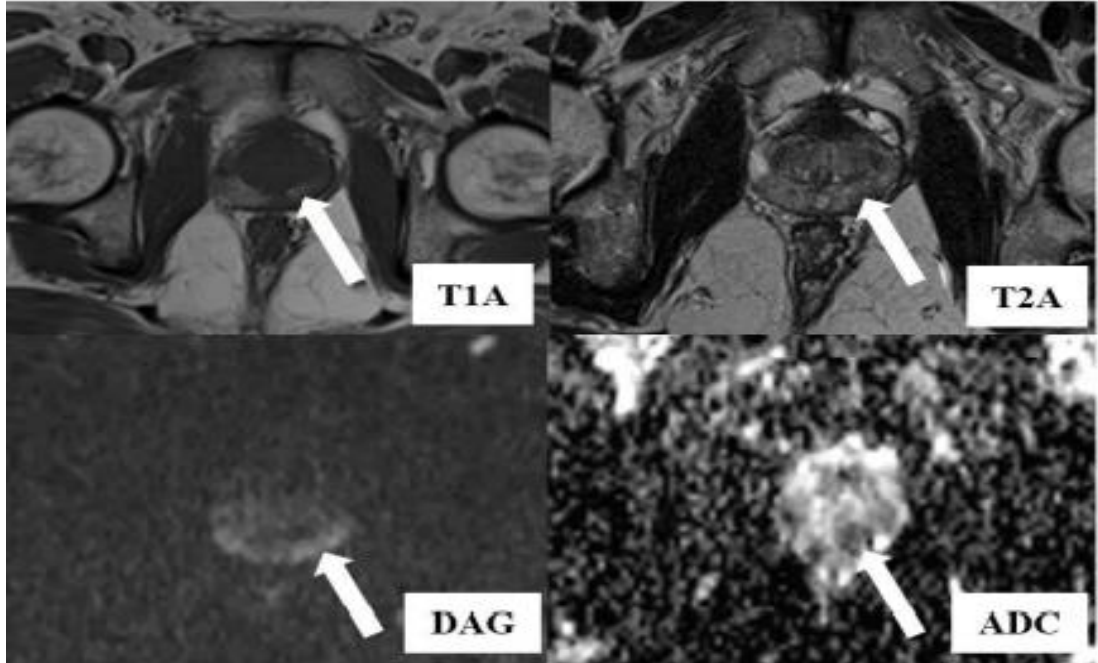
daha hızlı görüntüleme teknikleri sayesinde daha iyi görüntü kalitesine sahiptir (327, 328). Özellikle 3 Tesla MRG cihazlarında endorektal ya da pelvik yüzeyel koillerin de kullanılmasıyla prostatın zonal anatomisi ve kapsülü çok net şekilde görüntülenebilmektedir.

MRG'nin diğer görüntüleme yöntemlerine göre avantajları arasında yumuşak dokuyu net değerlendirme olanağı sağlaması, multiplanar görüntülerin elde edilebilmesi, iyonizan radyasyon maruziyeti olmaması, prostatın zonal anatomisini detaylı göstermesi, eş zamanlı dinamik ve metabolik inceleme imkanı sağlaması sayılabilir (329).

MpMRG anatomik veya fonksiyonel özellikte görüntüler üretebilir. MpMRG'de, anatomik ve fonksiyonel tarama sekansları birlikte bulunmaktadır (330). Prostat bezinin mpMRG'sinde dört ana sekans bulunmaktadır. Bunlar anatomik sekanslar olan T1 ağırlıklı görüntüleme (T1AG) ve T2 ağırlıklı görüntüleme (T2AG) ile fonksiyonel sekanslar olan difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve dinamik kontrastlı görüntüleme (DKG) olarak sınıflanabilirler. Bu sekansların kombine edilerek birlikte değerlendirilmesi sekansların ayrı ayrı değerlendirildiğinde sağladığından çok daha yüksek bir tanı olasılığına imkan sağlamaktadır (331). Prostat ve çevre dokuların anatomik olarak görüntülenmesi en iyi T2A kesitlerle sağlanır. Bu görüntülerde TZ ve PZ çok daha doğru şekilde ayrılarak değerlendirilebilirler. Herşeye rağmen PK şüphesi olan lezyonların saptanmasında sadece bu sekansların değerlendirilmesi şüpheli odakların atlanmasına sebep olabilir. Prostat bezinin görüntülenmesinde sekanslar kombine edilerek birlikte kullanılırlar. Prostatın multiparametrik manyetik rezonans görüntülenmesi, morfolojik özellikleri en iyi yansıtan anatomik sekanslar T2A ve T1A ile fonksiyonel sekanslar DAG, DKG ve spektroskopik görüntülerden en az ikisinin kombinasyonudur (332, 333). Özet olarak T1A ve T2A anatomik sekanslar ile yüksek b değerlikli DAG ve DKG fonksiyonel sekansların kompleks şekilde birlikte ele alınmasıyla prostatın en doğru değerlendirilmesi yapılmış olur (334).

T1A sekanslar zonal anatomiye net belirleyemediği için prostat görüntülenmesinde sınırlı bir değere sahiptir. Biyopsi ile ilişkili kanamalarda tanıya yardımcıdır. T1A sekanslarda biyopsi ardından gelişen kanama odaklarını hiperintens, T2A sekanslarda hafif hipointens olarak görünür (Şekil 27) (335). Biyopsi sonrası

özellikle periferel zonda hemoraji sıklıkla gelişir ve bu durum tümörle karışarak yalancı pozitiflik meydana gelebilir. Prostat biyopsisinin ardından gelişen kanama, prostat lezyonlarının saptanmasına engel olarak yanlış değerlendirme yapılmasına neden olabilirler. Bu durumu önlemek için birçok çalışmada ve ESUR tarafından da biyopsi işleminden sonra en erken 6-8 hafta sonrasında görüntüleme yapılması önerilmektedir (329, 336). T1A sekansı tüm pelvisi kapsayacak şekilde yapıldıysa bölgesel lenf nodları ve kemik metastazları hakkında da fikir verecektir (329). Prostatın mpMRG'sinde T1A sekanslarda benign prostat dokusu normal şartlarda çizgili kasa benzer intensitede homojen izointens olarak görülür. T1A sekanslarda prostat bezinde zonlar arası ayırım yapılamaz ve anatomi net olarak değerlendirilemez. T1A sekanslar temel olarak prostat bezi içindeki hemoraji alanlarının, pelvik bölge kemiklerindeki metastazların ve pelvik lenf nodlarındaki büyümenin saptanabilmesi amacıyla değerlendirilmektedir. Prostat bezinin sınırları periprostatik bölgedeki hiperintens yağ dokusu tarafından oluşturulmakta ve sınır düzensizliği değerlendirilebilmektedir.



Şekil 27. Biyopsi sonrası hemoraji odakları. T1AG'de hiperintens izlenirken, T2AG'de hipointens izlenir ve DAG'de difüzyon kısıtlanması gösterir. (Selçuk üniversitesi tıp fakultesi hastanesi hastane bilgi sisteminden temin edilmiştir.)

T2A sekanslar prostatın mpMRG'sini oluşturan tüm görüntüleme sekansları içinde en yüksek rezolüsyondadır. T2A sekanslar prostatik zonal anatomisinin değerlendirilmesinde, ekstraprostatik yayılımın saptanmasında, kapsül ile

nörovasküler demet invazyonunun belirlenebilmesinde oldukça değerli bilgiler sağlamaktadır. T2A; aksiyel, koronal ve sagittal olmak üzere üç farklı görüntüleme düzleminde 3-4 mm kesit kalınlığında olmalıdır. T2A sekansının yüksek çözünürlüğü zonal anatomiye, prostatı ve prostatın çevresindeki dokuları detaylıca göstererek transizyonel zon tümörlerini, ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül tutulumunu değerlendirmek için kullanılabilir (337). Benign yapıda non-patolojik PZ yoğun konsantrasyonda müsin ihtiva ettiği için (yüksek sıvı içeriği) T2A sekanslarda homojen hiperintens yapıda görülmektedir. Buna karşılık transizyonel zon iyi sınırlı ara sinyal intensitesinde (stromadan zengin) hiperplastik nodüllerden oluşur (338, 339). PK; sıklıkla periferel zonda yerleşim gösteren yuvarlak veya düzensiz sınırlı, T2AG'de hipointens odaklar şeklinde izlenir. Benign lezyonlar olan prostatit, ektrüde BPH nodülleri, glandüler atrofi, biyopsi sonrası hemoraji ve tedavi sonrası değişiklikler de T2AG'de hipointens odaklar şeklinde görülebirlirler. Bu sebeple PZ tümörlerinin değerlendirilmesinde temel sekans olarak DAG öne çıkmakta olup kitle formasyonu göstermeyen diffüz tutulum paternleri benign lehine yorumlanmaktadır (340). Ayrıca santral zon prostatın bazalinde bilateral şekilde verumontanuma dek uzanan, ejakulatuar kanalları saran, T2AG'de hipointens yapılardır ve DAG'de de hipointens görünüme sahiptirler. Bu özellik nedeniyle PK açısından mpMRG'da yalancı pozitifliğin önemli sebeplerindendir (339). Bir çalışmada T2A incelemenin PK'yı tespit etmede sensitivitesinin %57 ile %88 aralığında, spesifitesinin ise %28 ile %94 aralığında değişmekte olduğu gösterilmişken (341), başka bir çalışmada da özellikle PZ tümörlerinin saptanmasında yeterli olmayıp %60 tanısal doğruluğunun olduğu saptanmıştır (342). Bu özelliğinden dolayı fonksiyonel sekanslarla kombine edilmelidir.

TZ; değişken miktarlarda glandüler ve stromal doku içermekte olup glandüler dokular T2A sekanslarda yüksek sinyalli, stromal dokular düşük sinyalli izlenir. PK genellikle düşük T2 sinyali gösterdiğinden, stromal BPH nodülleri malign lezyonları taklit edebilir veya gizleyebilir. TZ kanserlerinin saptanması güç olmakla birlikte, bu tür lezyonların değerlendirilmesi için T2A temel görüntüleme sekansıdır. Yapılan bir çalışmada; tek başına T2A sekansının doğruluğu mpMRG ile karşılaştırmış ve ikisi arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla %66 ile %68) (332). TZ tümörlerinin saptanması için T2A sekansının tanısal doğruluğu %62 ile %81 arasında değişmektedir (343).

Periferal zon genellikle TZ, SZ veya AFMS'ye göre oldukça hiperintens görünmektedir. PZ, oldukça ince hipointens çizgi halinde görüntülenen anatomik gerçek bir kapsül tarafından çevrelenmektedir. "Gerçek kapsül" yaklaşık 3 mm kalınlığı olan kas-bağ doku yapısındadır ve prostatın hiperintens PZ'sinin periprostatik etraf dokulardan izole edilmesini sağlar. Bu kapsül yapısının arka lateral kenarlarında aksiyel kesitte bilateral saat 5 ile 7 arasında NVD yerleşmiştir.

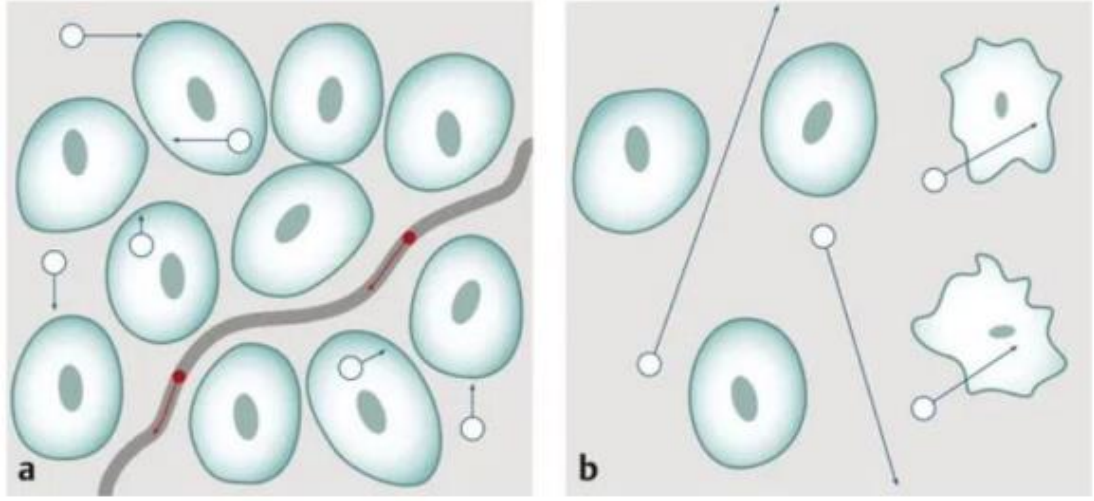
Prostatın bazal komşuluğunda yer alan ve ejakülatuar kanallar aracılığıyla verumontanuma kadar uzanan seminal veziküller (SV), içeriğinin sıvı olması nedeniyle septasyonlarla bölünmüş tübüler yapılar olarak T1A'da hipointens, T2A'da hiperintens görülür (30, 344).

Santral zon kanserlerinin heterojen intensiteye sahip hipertrofik nodüllerden ayrılması zordur. Santral zondan gelişen kanserlerin tespitinde kullanılan ana sekans T2AG'dir.

MpMRG'nin kullanım endikasyonları arasında; PK'nın saptanması, PK olan hastalara yapılacak en uygun tedavinin seçilmesi ve tedavi öncesi metastaz açısından lokal evrelemenin yapılması bulunmaktadır. En önemli işlevi de biyopsiye rehberlik etmesi amacıyla prostat bezindeki şüpheli bölgelerin tespit edilmesidir (345, 346). PK tespitinde tümör lokalizasyonunu saptamak ve kanser evrelemesi yapabilmek amacıyla en düşük 1,5T MRG ve pelvik faz dizilimli endorektal koiller kullanılmalıdır. MRG çekimi esnasında kombine olarak koillerin kullanılması görüntü sekanslarına yüksek anatomik çözünürlük sağlamasının yanında pelvik lenf nodlarının görüntülenmesine ve varsa metastazlarının saptanmasına imkan tanımaktadır (347). Kanser odağının lokalizasyonunun saptanması ve etraf doku ile yayılım ya da invazyon ilişkisinin değerlendirilmesi T2A sekanslar ile yapılmaktadır. T1A sekanslarda kanser odağını normal dokudan ayırt etmek olası değilken T2A sekanslarda sinyal yoğunluğu yüksek olan normal benign prostat dokusu içinde kanser odakları daha hipointens şekilde görülerek ayırt edilebilirler (339, 348). Prostat kanserinin %70'i PZ'den, %25'i TZ'den gelişir. Periferal zondan gelişen PK T2A görüntülerde genelde hipointens izlenir ancak bu sensitif değildir. Bir kısım malign oluşumlar izointens olabilir. Ekstrakapsüler invazyonun görüntülemesindeki direct kitle etkisi dışındaki bulguları; nörovasküler demetlerdeki düzensizlik ve asimetrik görünüm, prostat bezinin konturlarında düzensizlik, prostat kapsülünde düzensizlik ya da rektoprostatik yağlı

planlarda ve rektoprostatik açıda silinmez. MRG'nin yapılan çalışmalarda ekstrakapsüler yayılımı değerlendirmede sensitivitesi %13 ile %95 arasında iken spesifitesi ise %49 ile %97 arasında saptanmış olup seminal veziküllere invazyonu değerlendirmede ise sensitivitesi %23 ile %80 aralığında iken spesifitesi ise %81 ile %99 aralığında tespit edilmiştir (349). PK'nın lokal evrelemesinde MRG doğruluk oranının %54 ile %93 aralığında olduğu saptanmıştır (350). Ancak 3T MRG cihazlarının yaygınlaşması ve okuyucu deneyiminin artması neticesinde duyarlılık ve özgüllüğün arttığı belirtilmektedir. Lenf nodlarına herhangi bir metastatik yayılımın olup olmadığının değerlendirildiği çalışmalarda kontrastsız MRG ile BT arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Düşük duyarlılık ve özgüllük oranları nedeniyle MRG sekanslarını tek başına kullanmak yerine, sekansların birlikte kullanılması PK'nın saptanmasını ve evrelemesini kolaylaştırmaktadır (351).

“Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG)”, mpMRG'deki en önemli fonksiyonel görüntüleme sekansıdır. DAG, su moleküllerinin difüzyon hızındaki farklılıklarına dayanarak görüntü kontrastı oluşturan bir incelemedir. DAG, dokudaki su moleküllerinin difüzyon hareketlerinin (Brownian hareketler) herhangi bir kontrast maddeye ihtiyaç olmaksızın hücre içi ve hücreler arası suyun mikrodifüzyonundaki değişikliklerin ölçülmesini temel alan bir yöntemdir (338). Biyolojik dokularda suyun yayılımı; doku sellüleritesi, ekstrasellüler aralık ya da hücre membranlarının bütünlüğünün devamı şeklinde bazı farklı parametreler ile kısıtlandırılmıştır. Dokularda suyun difüzyonu; dokunun sellüleritesindeki artış ve hücre membran bütünlüğünün tam olması ile ters orantılıdır. Kısıtlanmış difüzyonda; tümör gibi hipersellülerite durumlarında ve hücre membran bütünlüğü korunduğunda ekstrasellüler alan daralarak suyun hareketine engel olmaktadır. Serbest difüzyonda; düşük sellülerite ve hücre membran bütünlüğü kaybında ekstrasellüler alan genişleyerek suyun difüzyonuna engel olmamaktadır (Şekil 28). Hücre yoğunluğunun yüksek olduğu tümörler ekstrasellüler mesafede daralmaya ve su difüzyonunun kısıtlanmasına yol açar. Kısıtlanmış difüzyon sonucunda kontrast oluşur ve DAG'de hiperintens görüntü oluşur (352). DAG; yüksek “b” değerli görüntüler ve görünür difüzyon katsayısı (ADC) haritası olmak üzere iki görüntüden oluşur. “b” değeri; difüzyon ağırlığının gücünü ölçen bir DAG parametresidir. Görünür difüzyon katsayısı ise suyun hareket ettiği mesafenin ve akım hızının ölçümüdür.



Şekil 28. Biyolojik dokularda suyun difüzyonu a) Kısıtlanmış difüzyon b) Serbest difüzyon (353, 354).

Difüzyon miktarının ölçümünde uygulanan difüzyon değişim eğrisinin yani “gradiyentin” güç miktarı ve uygulanan sürenin uzunluğu “b değeri” şeklinde gösterilmektedir. “b değeri” difüzyon değişim eğrisinin güç miktarı ve süre uzunluğunu yansıtır ve birimi s/mm^2 ’dir. “b değeri” arttıkça hareketli sinyal kaybı da artar. Difüzyon kısıtlılığının olduğu bölgede etraftaki normal dokulara göre sinyal kaybı daha yavaş olacağı için daha hiperintens şekilde görülmektedir. “ $b=0$ değerli” difüzyon sekansları ile yalnızca T2A sekanslardaki gibi sadece anatomik veriler elde edilebilirken, “ $b \geq 1000$ değerli” difüzyon sekansları saf DAG sekansları elde edilmesini sağlamaktadır (352, 355, 356). ESUR kılavuzlarında; ADC haritası elde etmek için biri $50-100 s/mm^2$, diğeri $800-1000 s/mm^2$ ila $2000 s/mm^2$ arasında olmak üzere en az iki b değeri gerekli olup, $\geq 1400 s/mm^2$ b değerleri tanısal kesinliği arttırdığı için mutlaka önerilmektedir (354).

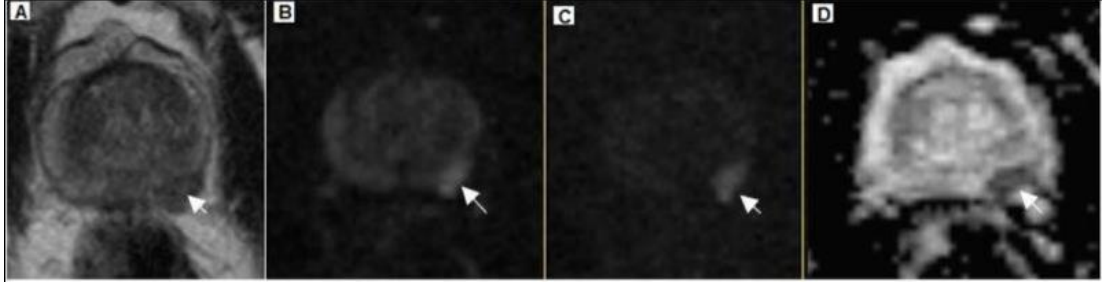
“ADC (Apparent Diffusion Coefficient – Görünürdeki Difüzyon Katsayısı)”, difüzyon ağırlıklı görüntülerden nicel bir değer olarak hesaplanmaktadır ve hücre ve damar haricindeki boşlukta kapillerdeki perfüzyonun ve suyun difüzyon hareketlerinin birleştirilmesi ile elde edilmektedir. Tüm bunların hesaplanması neticesinde “ADC haritası” oluşturulur. Difüzyonun kısıtlanması sonucunda daha parlak özellikte sinyal ve daha “düşük ADC değeri” ortaya çıkar ve durum “ADC haritasında” sinyal derecesi düşük düzeyde alanlar olarak görülmektedir. Difüzyonun hızlı olduğu

durumda düşük dereceli sinyal ve “yüksek ADC değerleri” saptanmakta olup “ADC haritasında” sinyal derecesi yüksek alanlar olarak görülmektedir (352, 357).

Benign nonpatolojik prostat bezinin oluşturduğu sinyalleri en aza indirmek amacıyla “yüksek b değerlerine” ve “ADC haritalarına” ihtiyaç vardır. ADC değerinin 1000 mm²/sn’den büyük olduğu durumlarda daha çok inflamasyon ya da prostat hiperplazisi akla gelirken, ADC değerinin 600 mm²/sn’den küçük olduğu durumlarda daha çok prostat kanseri düşünülmektedir (352).

PK odakları DAG’de hücre yoğunluğunun artışına bağlı olarak suyun hareketlerinin kısıtlanmasına bağlı “difüzyonu kısıtlanmış alanlar” olarak saptanır. DAG’da hiperintens görünen (yüksek b değerleri) PK odakları, ADC haritalarında hipointens alanlar olarak izlenirler. Normal ve kanserli prostat dokuları arasındaki ayrım noninvaziv ve güvenilir bir şekilde saptanabilmektedir(358). Zengin tübüller içeren PZ’nin nonmalign sağlıklı dokusunda, suyun difüzyonuna izin vermesi sebebiyle ADC değerleri yüksektir. PK’da; hiperselülerite, sitoplazma-nükleus oranının azalması ve normal doku yapısının bozulması sebebiyle suyun difüzyon yeteneği azalır. Başka bir deyişle, PK difüzyon kısıtlanması gösterir ve kanser derecesi ne kadar yüksek olursa, kısıtlanma o kadar fazla olur. Kısıtlanmış difüzyon gösteren yapılar DAG’de b katsayısı hesaplandığında parlak, ADC haritasında ise koyu renkli görünecektir. Kanserli dokuda normal PZ’den daha düşük ADC değerleri olduğu saptanmıştır. PZ kanserlerinde DAG dominant sekanstır. Birçok çalışmada PK’da Gleason skoru ile ADC değerleri arasında ters korelasyon olduğu gösterilmiş olup tümör agresifliği hakkında bilgi vermektedir (359). DAG ve ADC haritaları, özellikle PZ yerleşimli kanserlerin saptanmasında, %65-%84 arasında değişen duyarlılığa ve %77-%87 arasında özgüllüğe sahiptir (360).

PI-RADS v2.1 (Prostat Görüntüleme – Raporlama ve Veri Sistemi) raporlama şemasına göre MRG çekimlerinin b değeri en az 1400-2000 s/mm² aralığında olmalı ve çekimde mümkün olan en yüksek değer seçilmelidir. Ancak bu şekilde prostatit gibi benign lezyonların malign lezyonlardan ayrımı yapılabilmektedir (Şekil 29).



Şekil 29. DAG için örnek vaka: 67 yaşında, TRUS eşliğinde biyopsi patolojisi Gleason skoru: 4 + 5=9 PK olan erkek hastanın MRG incelemesinde, (A) aksiyel T2AG'de sol PZ'de hipointens nodüler alan (ok) (B) $b = 800 \text{ s/mm}^2$ DAG'de ve (C) $b = 1600 \text{ s/mm}^2$ DAG'de hiperintens, ADC haritasında (D) hipointens izlenmektedir. b değeri arttıkça normal prostat dokusu sinyali baskılanmış ve kanser dokusu daha belirgin hale gelmiştir (272).

Dinamik kontrastlı görüntüleme (DKG); prostat bezinin kanlanması ve neoangiogeneze hakkında bilgi verir. PK'da tümör lokalizasyonunu belirlemeye ve lokal evreleme yapmaya önemli katkı sağlar. PK durumunda dokuda oldukça düzensiz, yüksek yoğunlukta ve geçirgenlikte angiogeneze artışı ve yeni vaskülarizasyon olmaktadır. DKG sekanslarının elde edilmesi için kontrast madde uygulanmasından önce ve kontrast madde uygulandıktan sonra T1A sekansları elde olunur. PK dokusunun kontrast madde tutulumu oldukça heterojenlik göstermektedir. Kanser dokularında genellikle normal nonpatojenik dokudan daha erken kontrast tutulumu olur (wash-in), daha erken dönemde yüksek konsantrasyona ulaşır ve kontrasttan daha önce arınır (wash-out) (330, 361). Bu özellik PK'nın tanımlama ve saptanmasında önemli olmasına rağmen PK tanısı koydurmaz. Bu sebeple değerlendirme, eşlik eden sekanslarda görülen morfolojik ve fonksiyonel özellikler ile birlikte yapılmalıdır. Anormal kontrastlanma görülen alanda, şüpheli bir lezyonun varlığını veya yokluğunu doğrulamak için diğer sekanslar yakından incelenmelidir. Çalışmalarda DKG'nin, T2A sekanslar ve DAG'ler ile karşılaştırıldığında sınırlı ek faydalar sağladığı düşünülse de, DKG'nin prostat bezindeki lokalizasyonu ve boyutu sebebiyle tespiti zor olan küçük lezyonların saptanmasında ve tedaviye yanıtın öngörülmesinde yardımcı olduğunu ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (342, 362). Anjiyogeneze artışı patolojik evre için bağımsız bir belirteç olduğu ve bunun DKG bulguları ile korele olduğu gösterilmiştir.

DKG ile ilgili ana problem prostat kanserini PZ'deki kronik prostatit alanları ve TZ'deki yüksek damarlanması olan BPH'a bağlı oluşan nodüler alanlardan ayırt etmedeki güçlülüdür (363). Bu nedenlerle PK tespiti için diğer sekanslarla kombine

edilmesi önerilmektedir. Bir çalışmada tek başına DKG'nin PK tanısında sensitivitesi yaklaşık %43 iken, T2A sekanslar ve DAG ile birlikte değerlendirildiğinde sensitivitenin %83'e çıktığını belirtilmiştir (364). Başka bir çalışmada ise PK'nın tespitinde DKG'nin duyarlılığı %73, özgüllüğü %81 olarak bildirilmiştir (365).

Manyetik Rezonans Spektroskopi Görüntüleme (MRS); dokularda bulunan birtakım ölçülebilen kimyasal bileşenlerin saptanmasını temel alan görüntüleme metodudur. Normal benign prostat dokusunda PZ'de daha fazla olmak üzere bol miktarda sitrat bulunur. PK varlığında, sitrat üretiminden sitrat oksidasyon metabolizmasına dönüşüm nedeniyle sitrat seviyesi azalır veya saptanamaz. Kolin bir fosfolipid yapıda hücre membranı bileşeni olup, neoplastik proliferasyon ile ilişkili yüksek hücre zarı döngüsü nedeniyle kanserde artar. Bu nedenle tanı temelde kolin/sitrat oranının yükselmesine dayanır. PK'da dokuda kolin miktarı yükselirken sitrat miktarı azalmaktadır. Kolinin sitrata oranı ile GS arasında doğru yönde korelasyon mevcuttur. Kolin/sitrat oranı normal PZ için ortalama orandan en az 2 standart deviasyon (SD) yüksekse, kanser için şüpheli olarak kabul edilirken, kolin/sitrat oranı ortalama oranın 3 SD'sinden yüksekse kanser için çok şüpheli olduğu düşünülmektedir (366). Deneyimli merkezlerin çalışmaları umut verici sonuçlar bulmuş olsa da (367, 368), diğer araştırmalar belirgin ek fayda sağlamamıştır (369). Fakat manyetik rezonans spektroskopide çekim süresinin daha uzun olması, 1.5T MRG'de daha iyi görüntü elde edebilmek için özellikle endorektal yerleşimli koillerin kullanımına ihtiyaç duyulması ve hem çekim hem de yorumlama esnasında tecrübenin fazla olması ihtiyacı gibi sebeplerle mpMRG protokollerinin devamlı bir parçası olarak kullanımı kısıtlıdır. MRS; PI-RADS v1 protokolünde seçmeli bir parametre olarak yer alsa da PI-RADS v2'de görüntüleme protokolünden çıkarılmıştır (370, 371).

KOAOK, Gleason skoru 6 (ISUP Grade 1), <0,5 cm³ tümör volümü ve organa sınırlı hastalık olarak tanımlanmıştır (221). Multiparametrik MRG'nin >0.5 cm³ kanser odaklarında sensitivitesi %93 ve negatif prediktif değeri %98 olup kanser saptama açısından oldukça üstün görünmektedir (372). Bu oranlar düşük gleason skorlu ve hacimsel boyut olarak ufak olan kanserlerde azalsa da, mpMRG'de KOAOK odaklarının görüntülenmemesinin önemli bir avantaj olduğu düşünülmektedir (373).

Prostat Görüntüleme Raporlama ve Bilgi Sistemi versiyon 2.1 – ‘‘PIRADS version 2.1’’

Prostatın multiparametrik MRG çekilerek incelenmesindeki ana hedef, KOAK ı ifade edebilecek anatomik anomalilik ve değışiklikleri tanımlayarak lokalizasyonlarını belirlemektir. Prostat görüntüleme raporlama ve bilgi sistemi (PIRADS), PK'nın saptanması, lokalize edilmesi, agresivitesinin öngörölmesi için mpMRG sekanslarının elde edilmesi ve raporlarının oluşturulmasında ortak ve değışmeyen koşullar ile radyologlar arasında yorumlanmasında ortak bir standardizasyonun sağlanması için geliştirilmiş rehber niteliğinde bir belgedir.

‘‘Avrupa Ürogenital Radyoloji Birliğı (ESUR)’’, 2012 yılında prostatın multiparametrik MRG'sinin yorumlanmasını ve raporlandırılmasını standart hale getirmek, optimize etmek, tanı, evreleme ve LN/kemik değerdendirmesini sağlamak için minimum ve optimal parametreleri belirlemek amacıyla farklı protokoller içeren MR görüntülerine odaklanılan, T1A, T2A, DAG, DKG ve MRS incelemelerini içeren PI-RADS adlı bir kılavuz yayınlamıştır (329). Bu kılavuz daha sonra geriye dönük ‘‘PI-RADS'ın 1. Versiyonu (PI-RADS v1)’’ olarak adlandırılmıştır. ‘‘PI-RADS v1’’ kullanılarak yayınlanmış 14 çalışmayı değerdendiren bir meta-analizde, %78 duyarlılık ve %79 özğüllük saptanmış olup NPD %58-96, PPD %50-83 arasında bulunmuştur (374). PI-RADS v1 kılavuzunda, genel bir kategori değerdendirmesi elde etmek için her MRG sekansından alınan skorların nasıl birleştirileceğı tam olarak belirtilmemiştir. Bu durum, uygulamada karışıklığa yol açmış ve değışken yaklaşımlar kullanılmıştır.

2015 yılında skorumanın eksikleri nedeniyle Amerikan Radyoloji Derneğı'nin (ACR) de dahil olduğı yeni versiyonu PI-RADS v2 yayınlanmıştır. PI-RADS v2, klinik tecrübe ve bilimsel kanıtların ortaya çıkmasıyla gelişen bir belge olarak tasarlanmıştır (370). PI-RADS v2, mpMRG bulgularının KOAK varlığı ile ilişkili olma olasılığını gösteren 5 noktalı bir değerdendirme ölçeğı kullanır. Gleason skoru ≥ 7 , tümör hacmi ≥ 0.5 ml ya da prostat kapsülü dışına uzanım gösteren prostat kanserleri KOAK şeklinde ifade edilmiştir. PIRADS değerdendirme kategorileri sadece olası histopatolojik bulgularla ilgili olup tPSA veya diğder hasta laboratuvar ve fizik muayene bulguları ile kanser özelliklerini içermemektedir. MpMRG ile yani T2A, DAG ve DKG bulgularının kombinasyonuyla yorumlanan KOAK'ın bulunabileceğı her lezyona, 5 puan üzerinden olasılık tahmini yapılır. T2A ve DAG puanlamasında 5

puanlılık bir ölçek kullanılırken, DKG için 2 puanlık bir ölçek (pozitif veya negatif) kullanılır.

PI-RADS v2'deki önemli değışikliklerden birisi; MRS'nin kılavuzdan çıkarılması iken, diğeri DKG'deki pozitif-negatif ayrımının erken arteryel kontrastlanmaya (wah-in) indirgenmesidir. Her lezyonun lokalizasyonu için 39 sektörlü (36'sı prostatın kendi dokusunda, 2'si seminal veziküllerde, 1 tanesi ise eksternal üretral sfinkterde) bir harita oluşturulmuş ve indeks (dominant) lezyon tanımı ortaya konmuştur. "İndeks (dominant) lezyon", PIRADS skorlamasında en yüksek skoru elde eden lezyon olarak tanımlanmaktadır. Ancak PIRADS skoru en fazla olan birden fazla lezyon varsa, prostat kapsülü dışına uzanımı gösteren lezyon dominant lezyon şeklinde kabul edilmelidir. Ektrakapsüler alana invazyon yoksa, aynı PIRADS skorlarına sahip olan lezyonlardan hacimsel boyut olarak daha büyük olanı dominant lezyon olarak kabul edilmelidir. Ayrıca PI-RADS v2'de lezyonun lokalizasyonuna göre dominant sekans değışmiş olup; TZ lezyonlarında T2A, PZ lezyonlarında ise DAG dominant sekans olarak kabul edilmiştir (375). T2A sekanslar ve DAG yeterli tanı kalitesine sahip olduğunda DKG, PI-RADS değeriendirme kategorisinin belirlenmesinde daha az rol oynar. Diffüz kontrastlanma gösteren ancak T2A ve DAG'de şüpheli bir lezyon alanına uymayan patolojiler arasında; prostatit, HGPIN, ASAP, biyopsi sonrası değışiklikler sayılabilir. Ancak; DKG'nin belirsiz kategori PI-RADS 3 PZ lezyonlarında destekleyici bir rolü vardır. PZ'de DAG skoru 3 olan lezyonlarda pozitif DKG bulgusu, lezyonun klinik olarak anlamlı bir PK'ya karşılık gelme ihtimalini artırır ve böylece değeriendirme kategorisini PI-RADS 4'e yükseltir. Aynı şekilde, TZ'de T2A PI-RADS skoru 3 olan lezyonun, DAG skoru 5 ise değeriendirme kategorisi PI-RADS 4'e yükselir. Son olarak PI-RADS 4 ve 5 ayrımında lezyon boyut sınırı olarak 1,5 cm belirlenmiştir.

Yapılan retrospektif bir çalışmada; PI-RADS v2 kriterlerine göre PI-RADS 3, 4 ve 5 olarak kategorize edilmiş lezyonlarda biyopsi sonucunda sırasıyla %17, %34 ve %67 oranlarında klinik olarak anlamlı kanser saptanmıştır (376). PI-RADS v1 ile PI-RADS v2'nin karşılaştırıldığı 2016 tarihinde yayınlanan bir çalışmada; PI-RADS v2'nin duyarlılığı %87,5- 100 ve özgüllüğü %50-56,3 bulunmuş iken, PI-RADS v1'in ise duyarlılığı %75, özgüllüğü %68,8-75 olarak saptanmıştır (377).

En güncel form olan PI-RADS v2.1 ise 2019 yılında yayınlanmış ve protokollerin standardizasyonu için gereken teknik yorumlama şartları ve dikkat edilecek klinik hususlar belirtilmiştir. PI-RADS v2'nin birçok klinik araştırma ile geniş bir kitle tarafından desteklenmesine rağmen skorlamadaki tecrübe eksikliği ve okuyucular arasındaki farklılıklar sebebiyle ikinci versiyonun genel özellikleri ve kabul şartlarında değişikliğe gidilmeden yorumlamayı ve raporlamayı basitleştirirerek standardize etmek ve radyologlar arası uyumu arttırmak amacıyla bazı küçük düzenlemeler yapılarak PI-RADS v2.1 oluşturulmuştur (352).

Her lezyon DAG ve T2A sekanslarda 1-5 arasında ve ayrıca dinamik kontrast tutulumunun olup olmaması ile puanlanır. PZ için, PI-RADS değerlendirmesi öncelikle DAG skoru tarafından belirlenir ve bazen dinamik kontrast artışının varlığı ile skor artırılabilir. TZ için, PI-RADS değerlendirmesi öncelikle T2A skoru ile belirlenir ve bazen DAG skoru ile değiştirilebilir. Periferik zon lezyonları için, DAG yetersiz veya yoksa, T2A skoru yalnızca genel PI-RADS değerlendirmesi için kullanılır. Periferik zon PI-RADS 3 puan, dinamik kontrast tutulumunun varlığıyla yükseltilebilir. TZ lezyonları için, genel PI-RADS değerlendirmesi genellikle T2A skoru ile olur, ancak PI-RADS 2 veya 3 skorları DAG ile yükseltilebilir. DAG skoru için lezyondaki sinyal yoğunluğu, aynı histolojik bölgede başka bir yerde normal prostat dokusunun ortalama sinyaliyle görsel olarak karşılaştırılır.

Bu skarlama sisteminde amaç mpMRG ile KOAK'I yakalamak için kullanılacak kriterleri belirlemek ve standardize etmektir. Beşli skarlama sistemi kullanılmıştır ve skor arttıkça KOAK olasılığı da artmaktadır. Her lezyona, KOAK olasılığını gösteren 1'den 5'e kadar bir puan verilir (352, 375).

PI-RADS skoru 1: KOAK saptanma olasılığı çok düşük

PI-RADS skoru 2: KOAK saptanması olasılığı düşük

PI-RADS skoru 3: KOAK varlığı şüpheli-orta

PI-RADS skoru 4: KOAK saptanma olasılığı yüksek

PI-RADS skoru 5: KOAK saptanma olasılığı çok yüksek

Prostat kanseri şüphesi olan ya da biyopsi neticesinde prostat kanseri saptanmış olan hastaların dahil edildiği 13 çalışmanın metaanalizinde, PI-RADSv2 skoru 3, 4 ve 5 olan lezyonların ISUP ≥ 2 kanserler için ortalama pozitif prediktif değerleri sırasıyla

%12, %48 ve %72 olarak saptanmıştır. Ancak çalışmalar arasında önemli heterojenlikler bulunmaktadır (378).

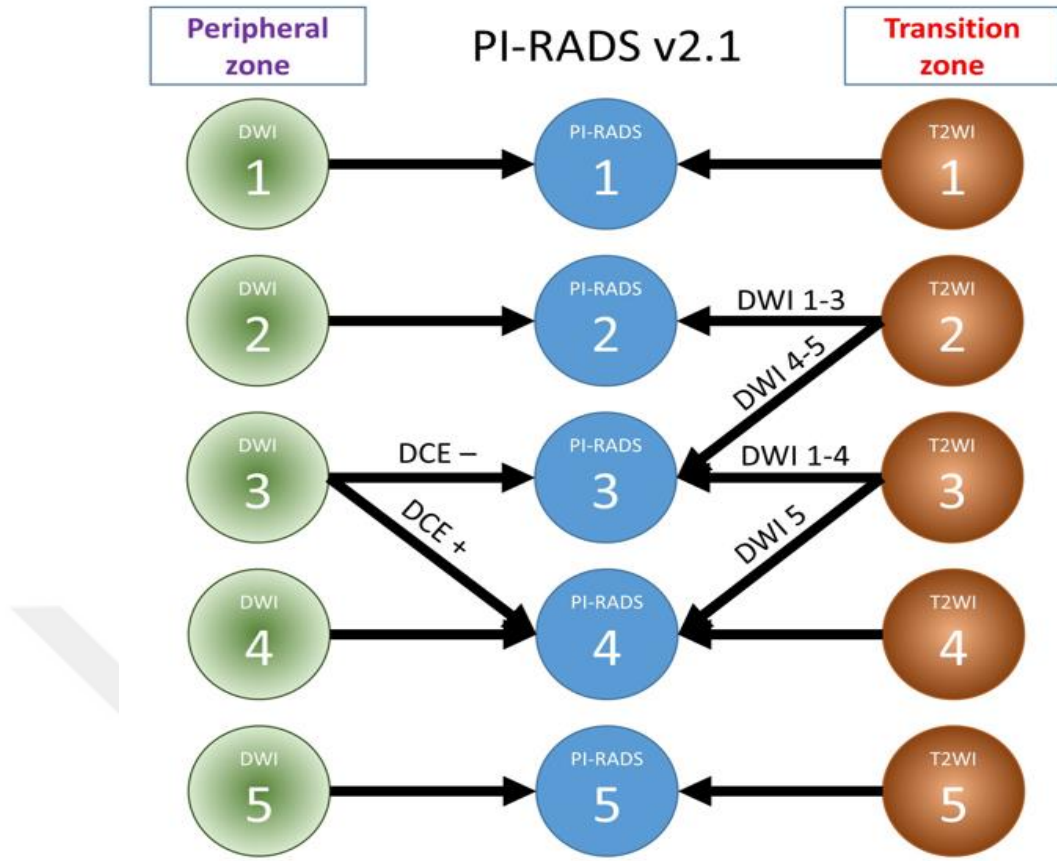
26 akademik merkezde mpMRG çekilen, prostat kanseri şüphesi olan ya da biyopsi neticesinde prostat kanseri saptanmış olan tedavi edilmemiş 3.449 erkek hasta ile yapılan retrospektif çalışmada da, PI-RADS v2 skorları 3, 4 ve 5 olan lezyonların ISUP ≥ 2 kanser için pozitif prediktif değerleri sırasıyla %15, %39 ve %72 olarak saptanmıştır (379).

Tablo 5. PIRADS v2 skorlarına göre MRG lezyonlarının ISUP Grade oranı (378).

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

Intervals in parenthesis are 95% CIs.

17 çalışmada toplam 1268 hasta ve 1946 lezyonun değerlendirildiği güncel bir metaanalizde PIRADS versiyon 2.1 skorları 1-2-3-4-5 olan lezyonların ISUP ≥ 2 prostat kanseri için ortalama pozitif prediktif değerleri sırasıyla %6 (%0-20), %9 (%5-13), %16 (%7-27), %59 (%39-78), %85 (%73-94) olarak saptanmıştır (380).



Şekil 30. PI-RADS v2.1 lezyonların derecelendirme algoritması (381).

PI-RADS v2.1’de T2A görüntüleme, özellikle TZ lezyonlarının değerlendirilmesi ve tümör evrelendirilmesinde hala dominant sekans pozisyonundadır. Yeni versiyonda T2A sekanslarda, TZ’de normal görünen (nadir) ya da yuvarlak enkapsüle nodüller tipik nodül olarak skor 1 kategorisine alınmıştır. Genellikle kapsülü bulunan ya da kapsül yapısı bulunmayan düzgün kenarları olan homojen nodüller atipik nodüller şeklinde skor 2 kategorisinde değerlendirilmektedir. Ayrıca nodüller arasındaki homojen hafif hipointens alanlar da skor 2 kategorisine alınmıştır (352). PI-RADS v2.1’de DAG için yapılan değişikliklerden biri; TZ’da PI-RADS 2 lezyonlarda DAG skoru ≥ 4 ise lezyonun PI-RADS 3 olarak raporlanması gerekliliğidir. Yeni versiyona göre PZ ve TZ’de ADC haritalamada çizgisel ya da kama formundaki hipointens alanlar ile artmış b değerlikli DAG sekanslarda çizgisel veya kama şekilli hiperintens alanlar skor 2 olarak belirtilecektir. Yine ADC’de fokal hipointens ya/ya da yüksek b değerlikli DAG’de hiperintens alanlar skor 3 kategorisindedir. Skor 3 olarak tanımlanan lezyon ADC haritalamada hipointens görünümde ya da b değerlikli DAG neticesinde hiperintens görünümde saptanabilir,

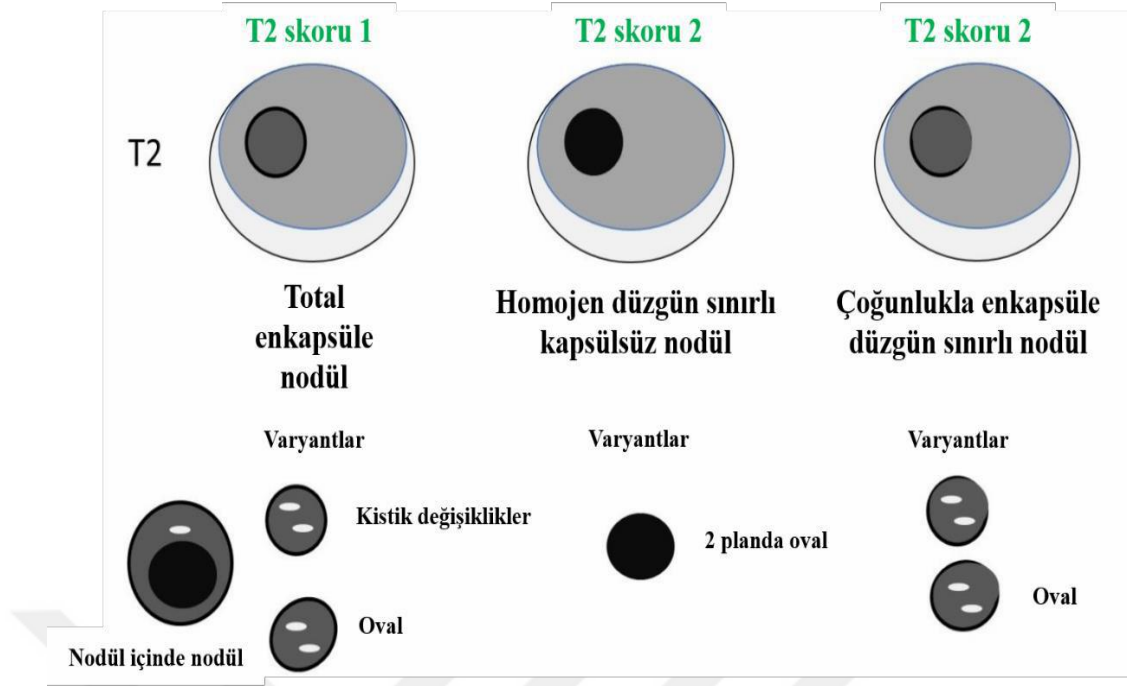
ancak bahsedilen bu iki durum birlikte saptanamaz. Ayrıca ADC haritalarının hesaplanacağı maksimum değerin tanımlanması için daha fazla açıklama yapılmıştır. Artık, daha yüksek b değerlerinde ortaya çıkan ve ADC hesaplamasını etkileyebilecek kurtozis etkilerinden kaçınmak için ADC haritasının sadece 1,000 s/mm² 'ye kadar b değerleri kullanılarak hesaplanması gerektiği daha kuvvetli bir şekilde belirtilmektedir (382). DKG'de negatif kriterlere erken kontrastlanmanın olmaması şartına aynı anda birlikte kontrast tutulumu gerçekleşmemesi de eklenmiştir. Ayrıca T2A görüntüleme sekanslarında ya da DAG sekanslarında lokal tutulumu göstermeyen diffüz multifokal kontrastlanmanın negatif kriterler içerisinde yer alması gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca temporal çözünürlüğün 10 sn'den 15 sn'ye kadar arttırılabileceği önerilmektedir (383, 384).

Tablo 6. PI-RADS v2.1'de PZ lezyonlarının T2AG'ye göre skorlanması (352).

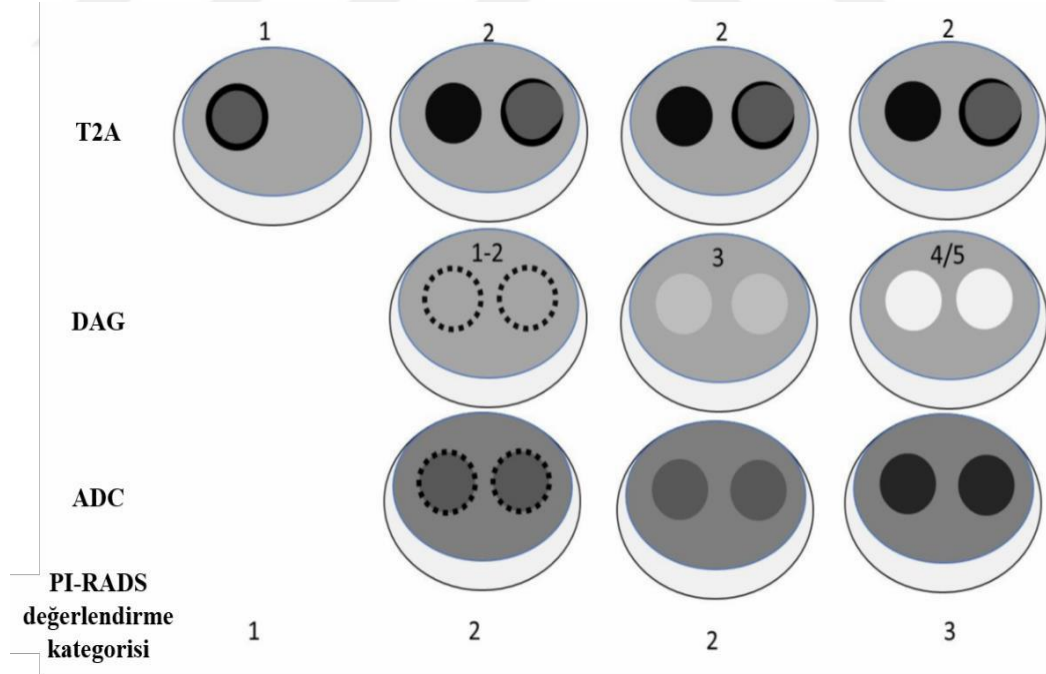
Skor	Periferal Zon (PZ)
1	Uniform hiperintensite (normal)
2	Lineer veya kama şekilli hipointensite veya sıklıkla belirsiz sınırlı diffüz hafif hipointensite
3	Heterojen sinyal intensitesi ya da sınırları net seçilemeyen, yuvarlak, orta hipointensite ve 2, 4 veya 5 olarak nitelenmeyen diğerlerini içerir
4	<1,5 cm, sınırları seçilebilen, homojen ılımlı hipointens odak / prostata sınırlı kitle
5	4 ile aynı fakat en büyük çapı ≥ 1.5 cm ya da kesin ekstraprostatik uzanım gösterme/invaziv davranış

Tablo 7. PI-RADS v2.1'de TZ lezyonlarının T2AG'ye göre skorlanması (352).

Skor	Transizyonel Zon (TZ)
1	TZ'de normal görünen (nadir) ya da yuvarlak tamamen enkapsüle nodül ("tipik nodül")
2	Çoğunlukla enkapsüle nodül ya da enkapsüle olmayan düzgün sınırlı homojen nodül ("atipik nodül") ya da nodüller arasında homojen hafif hipointens alanlar
3	2, 4 veya 5 olarak nitelenmeyen, sınırları net seçilemeyen heterojen sinyal intensitesi
4	En büyük çapı <1.5 cm olan, mercek şeklinde veya sınırları net seçilemeyen homojen ılımlı hipointensite
5	4 ile aynı fakat en büyük çapı ≥ 1.5 cm ya da kesin ekstraprostatik uzanım gösterme/invaziv davranış



Şekil 31. PI-RADS v2.1'e göre; TZ'deki nodüllerin özelliklerinin şematik diyagramı ve karşılık gelen skorları. Nodüllerin şekil ve sınırlarının değerlendirilmesi en az iki planda yapılmalıdır. Oval veya küresel şekil ve kistik değişiklikler nodüller içinde kabul edilebilir özelliklerdir (352).



Şekil 32. PI-RADS v2.1'de TZ'deki parsiyel enkapsüle veya düzgün sınırlı nodüler lezyonların (T2 Skoru 2) DAG'ye göre skorlanmasının sistematik diyagramı. TZ'de enkapsüle olmayan ve difüzyon skoru 4-5 olan lezyonlar PI-RADS 3 kategorisinde değerlendirilmelidir (352).

Tablo 8. PI-RADS v2.1’de PZ ve TZ lezyonlarının DAG’ye göre skorlanması (352).

Skor	Periferal Zon (PZ) veya Transizyonel Zon (TZ)
1	ADC ve yüksek b değerlikli DAG’de anormallik yok
2	ADC’de lineer/kama şekilli hipointensite ve/veya yüksek b değerlikli DAG’de lineer/kama şekilli hiperintensite
3	ADC’de fokal (diskret ve zeminden farklı) hipointens ya/ya da yüksek b değerlikli DAG’de hiperintens; ADC’de belirgin hipointens veya yüksek b değerlikli DAG’de hiperintens olabilir, fakat ikisi birden olamaz.
4	En büyük çapı <1.5cm olan, ADC’de fokal belirgin hipointensite ve yüksek b değerlikli DAG’de belirgin hiperintensite
5	4 ile aynı fakat en büyük çapı ≥1.5cm ya da kesin ekstraprostatik uzanım gösterme/invaziv davranış

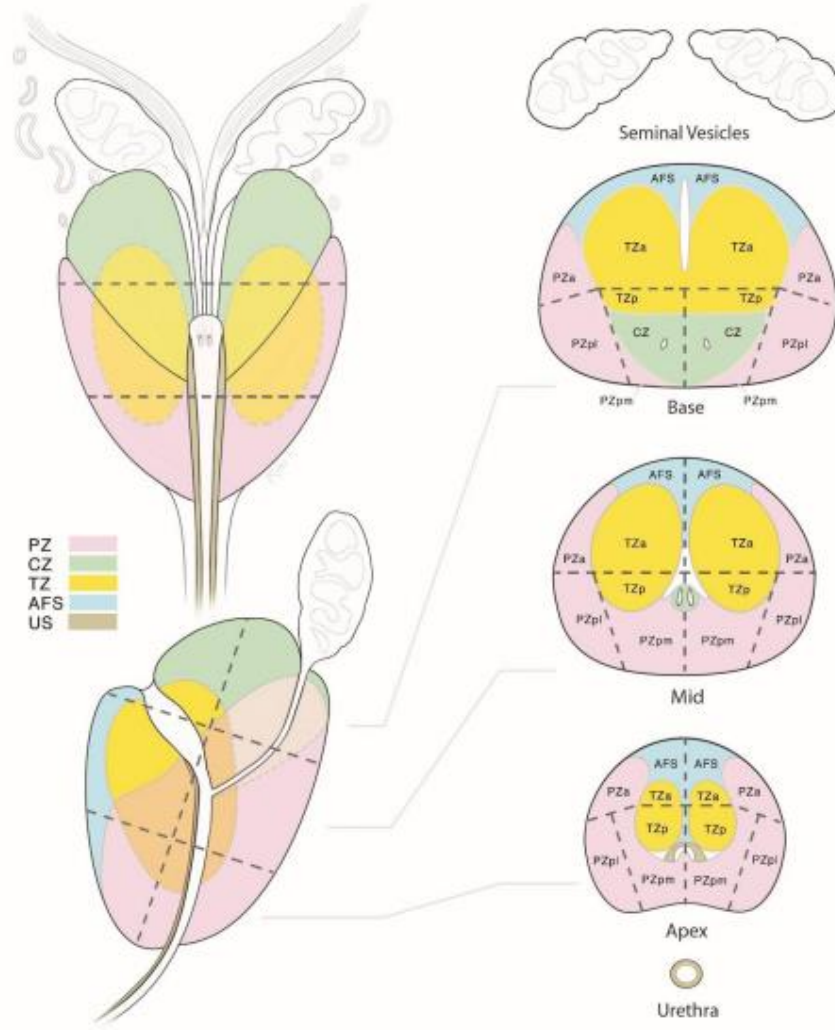
Tablo 9. PI-RADS v2.1’de PZ ve TZ lezyonlarının DKG’ye göre skorlanması (352).

Skor	Periferal Zon (PZ) veya Transizyonel Zon (TZ)
-	Erken ve eş zamanlı kontrastlanma yok, ya da T2A ve/veya DAG’deki fokal bulguya karşılık gelmeyen diffüz multifokal kontrastlanma ya da T2A’da BPH için demonstratif özellikler gösteren lezyona karşılık gelen fokal kontrastlanma (PZ’deki ekstrüde BPH nodülleri dahil)
+	T2A ve DAG’deki şüpheli bulguya karşılık gelen; fokal ve bitişik prostat dokusuna göre erken veya eş kontrastlanma

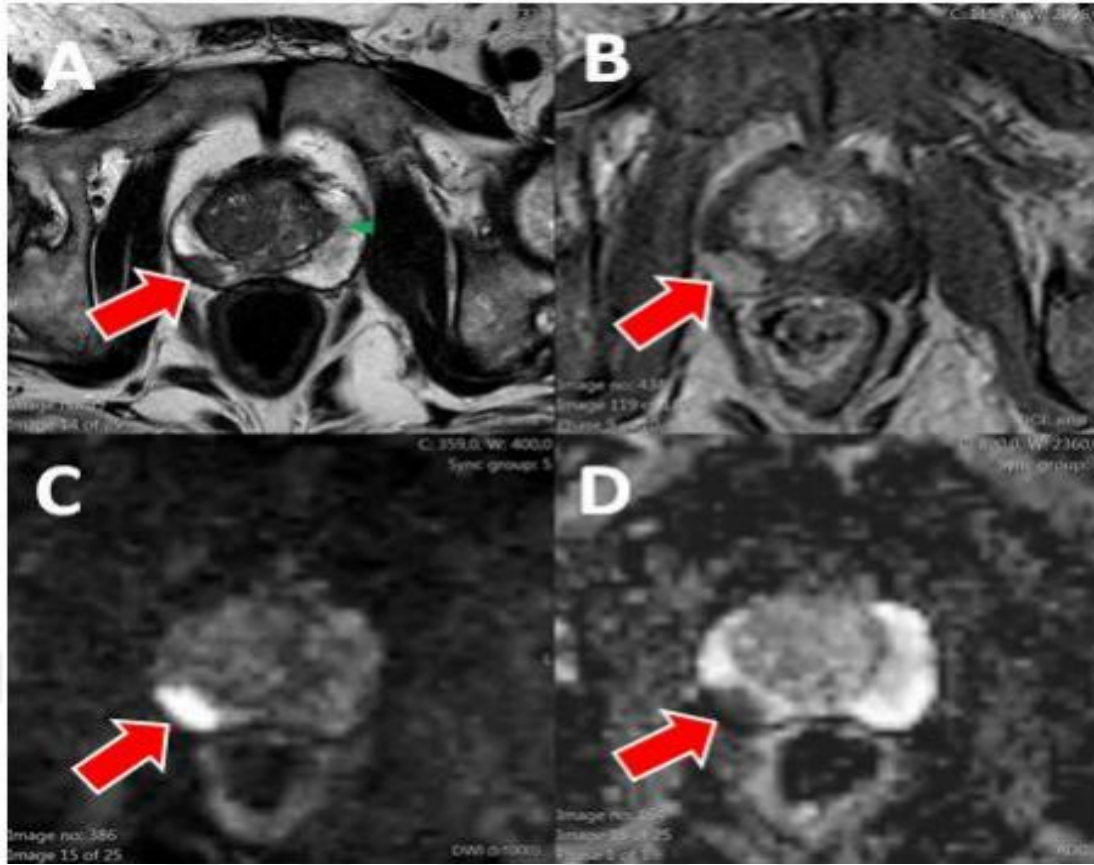
PI-RADS v2’de sektör haritalamasında 39 sektör (36’sı prostat dokusunda, 2’si bilateral seminal veziküllerde, 1 tanesi ise eksternal üretral sfinkterde) tanımlanmıştır.

Ancak “PI-RADS v2.1” güncellemesinde bazal düzeyden geçen kesitlerde PZ’lere bilateral posteromedial sektörlerin eklenmesiyle sektör sayısı 41’e çıkarılmıştır (Şekil 32) (352).

Sector Map



Şekil 33. PI-RADS v2.1'e göre sektör haritalamasında, 38 adet prostat dokusu, 2 adet seminal vezikül ve 1 adet eksternal üretral sfinkter olmak üzere toplamda 41 sektör tanımlanmıştır (352).

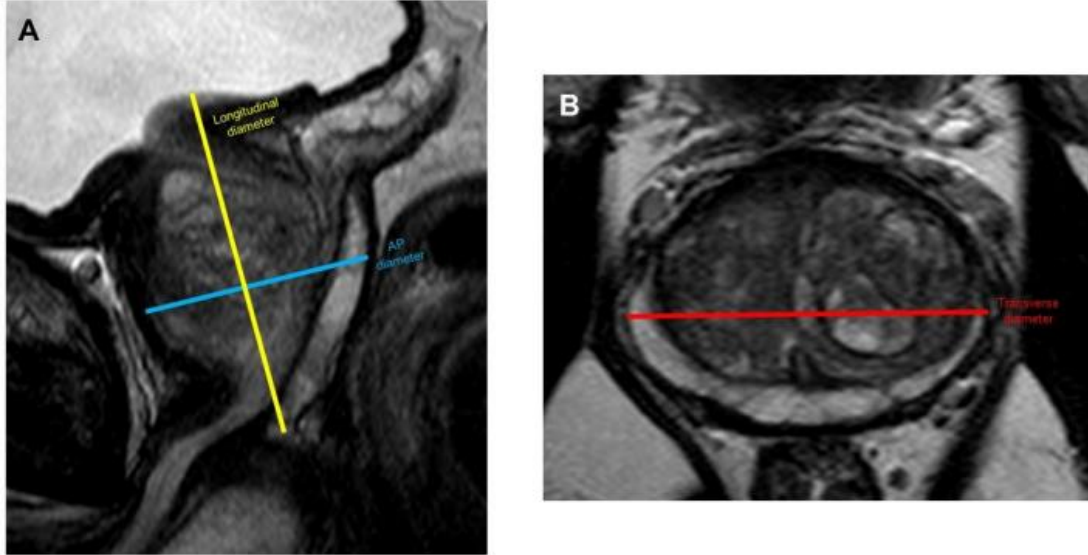


Şekil 34. 65 yaşında tPSA'sı 9,1 olan erkek hastaya çekilen mpMRG'de sağ PZ'deki PI-RADS 5 lezyonun (kırmızı ok ile işaretli) T2AG (A), DKG (B), DAG (Yüksek b değerkli) (C) ve ADC (D) görüntüleri (385).

PI-RADS v2'de yorumlama ve puanlama sistemi PZ veya TZ'den kaynaklanan lezyonlara uygulanmakta olup SZ, AFMS veya lezyon orjininin belirsiz olduğu PZ/TZ arası gibi alanlar hakkında skorlamanın nasıl yapılacağı bilgisi bulunmamaktadır. PI-RADS v2.1'de bu alanlar için öneriler sunulsa da, ayrı puanlama kriterleri yoktur. SZ veya AFMS'de herhangi bir anormallik yoksa, bunların ayrı olarak bildirilmesine gerek olmadığı belirtilmiştir. SZ'nin normalde T2AG'de hafif hipointens, DAG'de hafif hiperintens, ADC'de hafif hipointens görülebileceği, bu görünümün kanser ile karıştırılmaması gerektiği belirtilmiştir. SZ kanserlerinin çok nadir görüldüğü ancak belirgin agresif olduğu, SV invazyonu ve ektrakapsüler yayılım potansiyelinin çok yüksek olduğu belirtilmiş olup kanserin sıklıkla verumontanumun posteriorunda, duktus deferens komşuluğunda kitlesel asimetri şeklinde görülebileceği bildirilmiştir. AFMS'de şüpheli lezyonlar skorlanırken, lezyonun ortaya çıkma olasılığı en yüksek olan komşu prostat zonuna bağlı olarak PI-RADS kriterlerinin uygulanması gerektiği önerilmiştir (352).

PI-RADS v2.1, aksiyel düzlemde ve minimum ek bir düzlemde T2A görüntülerinin elde edilmesi gerektiğini belirtmektedir. İkincil düzlem seçimi tercihi açıkça belirtilmemiştir; ancak prostat bezinin hacminin hesaplamasında longitudinal çapın sagittal düzlemde ölçülmesi gerektiği açıklanmaktadır.

Prostat bezinin hacmi her zaman rapor edilmelidir. Hacim; maksimum AP çapı x maksimum longitudinal boy x maksimum aksiyel çap x 0,52 şeklinde formülize edilir. Ayrıca tPSA / Prostat Hacmi (ng / ml²) formülü ile psa dansitesi hesaplanabilir. Güncel versiyonda prostat hacminin hesaplanmasında kullanılan teknik değiştirilmiş olup maksimum anterior-posterior (AP) ve longitudinal çapların ölçümünün sagittal T2A kesitlerden, maksimum transvers çap ölçümünün ise aksiyel T2A kesitlerden yapılması önerilmiştir (Şekil 33) (352, 386, 387).



Şekil 35. PI-RADS v2.1'e göre maksimum AP ve longitudinal çaplar sagittal planda (A), transvers çap ise aksiyel planda (B) ölçülmelidir (352, 387).

PK sıklıkla multifokaldır ve en büyük tümör odağı genellikle en yüksek Gleason skoruna sahip odaktır. Sektör haritasında PI-RADS kategorizasyonu 3, 4 veya 5 olan en fazla dört lezyon belirlenebilir ve bunların içinde PI-RADS derecesi en fazla olan lezyon “dominant lezyon” olarak adlandırılır. PI-RADS derecesi en fazla olan iki veya daha çok lezyon mevcut ise, indeks lezyon ekstraprostatik uzanım gösteren lezyon olmalıdır. Lezyonların hiçbirinde ekstraprostatik uzanım görülmezse, en yüksek PI-RADS skoru olan lezyonlardan boyutu en büyük olanı indeks lezyon olarak kabul edilmelidir. Dört şüpheli lezyondan daha çok lezyon varsa, sadece KOAK'ı

ifade edebilecek PI-RADS skoru en fazla saptanan dört tanesi rapor edilmelidir (352). Lezyon boyutunun PZ için ADC'de, TZ için T2AG'de aksiyel planda ölçülmesi önerilmektedir. Ancak lezyonun en geniş boyutu sagittal veya koronal planlardaysa ya da diğer sekanslarda daha iyi görüntüleniyorsa bulguların en iyi görüntülendiği plan ve sekansla ölçüm yapılmalı ve bu durum raporda belirtilmelidir.

PI-RADS değerlendirmesi için baskın sekanslar transizyonel zonun değerlendirilmesinde T2A sekanslar ve periferik zonun değerlendirilmesinde ise DAG sekansları olarak ifade edildiği için lezyonun bulunduğu zonun belirtilmesi oldukça önemlidir. Bezin tabanındaki SZ ve PZ'nin ara kısmı ile PZ'nin ön boynuzunun TZ ve AFMS ile olan ara kısmı lezyon zonunun tanımlanmasındaki zor alanlardandır. T2A sekanslar, TZ'deki PI-RADS değerlendirme kategorisindeki dominant sekans olsa da, DAG'de TZ'de ≥ 4 difüzyon skoru olan PI-RADS 2 lezyonları kategori 3'e, 5 difüzyon skoru olan PI-RADS 3 lezyonları kategori 4'e taşır. Ayrıca PZ'de DAG'de difüzyon skoru 3 ve DKG(+) olan lezyonlar PI-RADS 4 kategorisinde değerlendirilmektedir.

PZ veya SZ'de kapsüllü oval yapıdaki nodüler lezyonlar, ADC haritalamada hipointens görünse de, BPH'a sekonder nodüler lezyon olarak değerlendirilmeli ve PI-RADS 2 olarak skorlanmalıdır. Prostat bezi bazalinde posteriora, ejakulator kanalları çevreleyen SZ, T2A sekanslar ve ADC'de bilateral simetrik düşük sinyal intensitesinde görülürken yüksek b değerlikli DAG'de simetrik ve hafif hiperintens izlenir. PK'ların en az geliştiği bu zon kanserleri sıklıkla komşu PZ ve TZ kanserlerinin uzanımı şeklinde görülür. DKG'de fokal erken kontrastlanma ve/veya asimetrik sinyal değişikliğinde kanser varlığından şüphelenilir.

AFMS; T2A sekanslar, ADC ve yüksek b-değerli DAG'de bilateral simetrik hilal şeklinde ve obturator veya pelvik taban kaslarına benzer şekilde düşük sinyal yoğunluğunda izlenir. PK, AFMS'den kaynaklanmadığından, AFMS bölgesinde kanser açısından kuşku uyandıran bir lezyon raporlanırken, şüpheli lezyonun kaynaklanma ihtimalinin en fazla olduğu komşu zona göre periferik ya da transizyonel zon değerlendirme ölçüleri kullanılmalıdır. Lezyonun köken aldığı bölgenin her zaman saptanamamasının, PI-RADS değerlendirme yönteminin kaçınılmaz bir limitasyonu olduğu anlaşılmaktadır (352).

Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG) Temelli Hedefe Yönelik Biyopsiler

Günümüzde PK tespitinde standart olarak kullanılan TRUS klavuzluğunda 10-12 kor sistematik prostat biyopsi prosedürünün tanısal etkinliği yeterli değildir. Otopsi vakaları ile kanser şüphesi olan hastalar üzerinde yapılan çapraz araştırmalarda TRUS-BX sensitivitesinin yaklaşık %53 olduğu saptanmıştır (388, 389). Bu düşük duyarlılık nedeniyle hastaların ortalama olarak üçte bir kadarına sonraki beş yıllık sürede yeniden biyopsi yapılmakta ve rebiyopsi yapılan vakaların yaklaşık %13 ile %41 kadarında kanser saptanmaktadır (313, 390). Standart TRUS-BX yöntemiyle kanser tespit yüzdeleri %27 ile %40 civarında olup KOAK'ların %20 ile %25 kadarı atlanabilir ve yüksek yüzde de KOAK tespit edilebilir (313, 388). KOAK olabilecek ancak bunun saptanamadığı hastalar için lüzum olan tedavi verilemez, KOAK tespit edilen hastalar ise olması gerekenden fazla ve gereksiz tedaviye maruz kalırlar ve tedavinin önemli komplikasyonlarına maruz kalabilirler (üriner inkontinans, erektil disfonksiyon). Bu problemler ile karşılaşmamak için uygulanması tavsiye edilen ve daha fazla kor biyopsinin alındığı satürasyon biyopsilerinde ise KOAK tespit yüzdesi artmakta ve hastaların fazladan lüumsuz tedavi alması ihtimali ile karşı karşıya kalma riski ortaya çıkabilmektedir (324). Standart TRUS-BX ile patoloji örneği alabilme ihtimali genellikle düşük olan özellikle prostatın anterior bölgesinde lokalize olan KOAK ihtimali yüksek lezyonların tespit edilebilmesinde mpMRG sayesinde büyük bir artış yaşanmıştır. Bununla birlikte prostat biyopsi alımındaki tekniklerin ilerlemesi sayesinde şüpheli lezyonlar hedeflenerek prostat biyopsisi yapabilme imkanı oluşmuştur. Bu hedefe yönelik biyopsi yöntemleri sayesinde düşük dereceli kanserlerin tespit edilme oranı azalırken, KOAK tespit oranı ise önemli ölçüde artırmıştır.

Günümüzde, hem EAU hem de AUA tarafından sürekli olarak güncellenen rehber belgelerde PK riski olup daha önceden yapılmış prostat biyopsisi hastalarında sistematik biyopsinin tek başına değil de hedefli füzyon biyopsi teknikleri ile birlikte yapılması gerektiği yüksek kanıt düzeyinde önerilmektedir (391, 392).

EAU 2021 ve güncel 2022 kılavuzlarına göre prostat biyopsi hikayesi olmayan hastalarda biyopsi öncesi mpMRG çekilmesi ve PI-RADS ≥ 3 lezyon varsa hedefli ve sistematik biyopsinin kombine edilerek uygulanması güçlü düzeyde önerilmektedir.

Negatif biyopsi öyküsü olan hastalarda ise yine biyopsi öncesi mpMRG çekilmesinin önerilmesi ve mpMRG negatif (PI-RADS < 3 lezyon) ve PK'nın klinik şüphesi yüksek olanlarda hastayla ortak karar alınarak sistematik prostat biyopsisi yapılması önerisi güçlü düzeydedir. Önceki biyopsisi negatif hastalarda çekilen mpMRG'de PIRADS ≥ 3 lezyon var ise yalnızca hedefli biyopsi yapılması ise düşük öneri düzeyindedir (393).

Günümüzde mpMRG temelli hedefli füzyon prostat biyopsilerinin uygulanması için en önde gelen faktör, önceden yapılmış prostat biyopsisinde kanser saptanmamış yani negatif olup kan sonuçları ve muayene bulguları neticesinde prostat kanseri riskinin halen var olduğu hastalar ile daha önce biyopsisi olmayan yani biyopsi naiv olan ve mpMRG'de pozitif bulgu saptanıp klinik olarak kanser şüphesinin devam ettiği hastalar oluşturmaktadır (271, 326, 394-396).

Hedefli füzyon prostat biyopsilerinin başka uygulanma endikasyonunu ise aktif izlem protokolüne alınan düşük risk grubundaki PK'lı hastalarda rebiyopsi yapılması oluşturmaktadır (397). Prostat kanseri tanısı olup düşük risk grubunda sınıflanan ve aktif izlem protokolüne alınan hastaların rebiyopsilerinin mpMRG temelli hedefli füzyon biyopsiler ile yapılması bu hastalarda risk sınıflamasının yeniden gözden geçirilmesine imkan tanır ve gereksiz rebiyopsilerin yapılmasını engelleyebilir (392).

MRG temelli hedefli füzyon biyopsi teknikleri, klinik olarak anlamlı kanserlerin güvenilir ve etkin şekilde tanımlanmasını arttıran yaklaşımlar olarak ortaya çıkmıştır. Prostat içindeki herhangi bir boyutta ve yerdeki lezyonlar için hedefe yönelik biyopsi yapılabilir. 2012 yılında yapılan mpMRG temelli hedefli biyopsiler ile standart sistematik prostat biyopsilerinin karşılaştırıldığı 50 çalışmayı içeren bir metaanalizde mpMRG temelli biyopsi işlemleri ile mpMRG'de lezyon saptanan hastaların %66'sında (374'ün 248'i) PK saptanmış olup KOAK tespit oranı ise yaklaşık %43 olarak bildirilmiştir. MRG temelli hedefli biyopsilerin etkinliği (klinik olarak anlamlı kanser/biyopsi yapılan erkek sayısı) ise standart yaklaşımla karşılaştırıldığında oranlar sırasıyla %70 ve %40 olarak hesaplanmıştır. Bu da hedefli biyopsilerin gereksiz prostat biyopsi sayısını belirgin şekilde azalttığını göstermektedir (398).

Komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde ise sistematik prostat biyopsisinden farklı değildir. Hematüri ve hematospermi, rektal kanama, nadiren idrar

retansiyonu veya enfeksiyon (prostatik apse ve/veya sepsis) görülebilir. Daha az biyopsi kuru alındığından daha düşük komplikasyon oranları olduğu düşünülmektedir (326).

Hedefli füzyon prostat biyopsi teknikleri üçe ayrılmaktadır. Bunlar hasta doğrudan MR gantry cihazı içerisindeyken aktif MR görüntüsü alımı sırasında prostat biyopsi işleminin yapılması olarak tariflenen direkt MRG kılavuzluğunda (in-bore) biyopsi, MRG'den elde edilen görüntü sekansları ile TRUS görüntüsünün kognitif olarak füzyone edilmesiyle yapılan kognitif füzyon biyopsi ve MRG'den elde edilen görüntü sekansları ile TRUS görüntüsünün çeşitli yazılımlar aracılığıyla füzyone edilmesiyle yapılan MRG-TRUS füzyon biyopsidir (338, 399).

Tüm biyopsi tekniklerinde, işlem öncesi radyolog şüpheli hedefleri multiparametrik MRG ile saptar ve prostat görüntüleme raporlama ve bilgi sistemi (PIRADS)'nde tariflenen kriterlere uygun şekilde skorlar. İşlem öncesi hasta hazırlığında; antimikrobiyal profilaksi tüm TRUS biyopsileri için mecburidir, transperineal veya transgluteal biyopsiler için ise şiddetle tavsiye edilir. Boşaltıcı rektal lavman biyopsi işleminden bir gün önce uygulanabilir, ancak zorunlu değildir. İşlemden önce ciddi kanama diyatezi, şüpheli akut bakteriyel prostatit veya aktif perianal hastalık gibi kontrendikasyonlar belirlenmelidir. Antikoagülan ve antienflamatuar ilaç kullanımı uygun şekilde yönetilmelidir (399).

Direkt MRG (in-bore) kılavuzluğunda prostat biyopsisi; hasta MR görüntüleme portalındayken (gantry), lezyonlar mpMRG'de tanımlandıktan sonra doğrudan MRG kılavuzluğu ile doku örnekleri alınmasını içerir. MRG hedefinin ve iğnenin aynı anda doğrudan görüntülenmesini sağlar. Prostat dokusundan patoloji örnekleri, hedefteki lezyon içerisine yerleştirilen biyopsi iğnesinin konumu doğrulanıp lezyon içinde olduğundan emin olunduktan sonra alınır (400). Kanseri şüphesi olan indeks lezyonların yeri, boyutu, skoru ve diğer özellikleri işlemden önce mpMRG'de radyolog tarafından tanımlanıp raporlanmıştır. MRG cihazının içindeyken, hedeflenen indeks lezyonların görselleştirilebilmesi için tanısal amaçla en az bir MR görüntü sekansı elde edilmelidir (31). En sık tercih edilen biyopsi yaklaşımı transrektal olsa da, transperineal veya transgluteal yaklaşım da kullanılabilir. En önemli avantajı; lezyon görülerek hedefe gidildiği için lezyondan kesin bir şekilde örneklem yapılabilmesidir.

Ek olarak, tüm prostat yerine sadece hedef lezyon biyopsisi yapıldığı için, komplikasyon riski daha düşüktür.

Transperineal yaklaşım, TRUS kılavuzluğunda biyopsileri engelleyen rektumu olmayan hastalar için tek yaklaşım olabilir. Ayrıca, transperineal yolun, transrektal biyopsi ile karşılaştırıldığında çok daha düşük enfeksiyon oranları vardır (401). Ayrıca MRG hedefli transrektal biyopsi ile MRG hedefli transperineal biyopsiyi karşılaştıran ve 8 çalışmayı içeren bir meta-analizde, transperineal yaklaşım kullanıldığında transrektal yaklaşıma göre KOAK'ın saptanması için daha yüksek bir duyarlılık saptanmıştır (%86'ya karşı %73) (402). Bir çalışmada TRUS eşliğinde yapılan standart sistematik biyopsi sonuçları benign olan ancak tPSA yüksekliği devam eden 265 olguya yapılan direkt MRG (in-bore) kılavuzluğunda biyopsi sonucunda, hastaların hastaların %41'inde PK saptanmış olup bunların %87'si KOAK olarak değerlendirilmiştir (403). 2013 yılında yapılan 10 çalışmayı içeren bir metaanalizde ve 2015 yılında yapılan bir prospektif randomize çalışmada direkt MRG kılavuzluğunda prostat biyopsisinde, sistematik TRUS eşliğinde prostat biyopsisi ile karşılaştırıldığında KOAK saptama oranları daha yüksek saptanmıştır (404, 405).

MRG çekiminin prone pozisyonunda yapılmasına bağlı konumlandırma problemleri, prosedürün uzun süresi (literatürde saptanan ortalama olarak en kısa işlem zamanı 19 dakika), uzun prosedürlere bağlı oluşan artan maliyet, deneyim gerektirmesi, iki kez MRG çekilmesi gerekliliği, MRG'ye uyumlu non-manyetik iğne ve ekipman gereksinimi ve ürologlar için lojistik ve ekonomik dezavantajlar tekniğin limitasyonlarını oluşturmaktadır (405, 406). Ayrıca birçok merkezde de bu teknik radyologlar tarafından uygulanmaktadır. Nadir de olsa, prostat bazalindeki uzak lateral lezyonların hastanın pelvik anatomisine veya prostatın büyüklüğüne bağlı olarak transrektal yaklaşım kullanılarak hedeflenmesi imkansız olabilir. Bu hastalarda transperineal yaklaşım tercih edilebilir. Ancak direkt MRG (in-bore) kılavuzluğunda prostat biyopsisinin en önemli kısıtlaması; hedefe yönelik biyopsi ile birlikte sistematik biyopsi yapılamaması olup bu durum tekniğin kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu faktörler ön planda değerlendirildiğinde direkt MRG (in-bore) kılavuzluğunda prostat biyopsisi bazı klinik merkezlerde sıkça uygulanmasına rağmen birçok merkezde rutin uygulama protokolüne dahil edilmemiştir (407).

Kognitif füzyon prostat biyopsisi; önceden edinilmiş mpMRG bilgileri kullanılarak TRUS eşliğinde hedefe yönelik örnekleme işlemidir. Biyopsi öncesi klinisyen tarafından mpMRG görüntüleri üzerinde çalışılır ve şüpheli lezyonlar tanımlanır. Daha sonraki aşamada indeks lezyonların tahmini konumu TRUS görüntüsünde belirlenerek kanser riski olan alanlardan hedefli prostat biyopsileri alınır. Burada tahmini bir lokalizasyon örneklendiği için gerçekten lezyonun bulunduğu gerekli alandan biyopsi alındığını anlayabilmek zordur. Prostat bezinde görüntüleme neticesinde saptanan bir takım referanslar (prostatın benign kistleri, kalsifiye plaklar veya benign prostat hiperplazisine bağlı oluşan nodüller) ile lezyonların lokalizasyonu daha doğru şekilde belirlenebilir. En önemli avantajları; MRG ve TRUS görüntüleri dışında ekstra ekipman gerektirmemesi, hızlı ve düşük maliyetli olmasıdır (32, 33). Günlük pratikteki kolay erişilebilirliği yöntemi cazip hale getirmektedir. Kognitif füzyon prostat biyopsi yöntemi maliyet etkin olmasına rağmen, işlemi yapacak klinisyenin biyopsi tecrübesi ile büyük oranda ilişkilidir. MRG sekanslarında tespit edilen şüpheli lezyon, TRUS görüntülerinde benzer konumda ve etraf benign normal prostat dokusundan görsel olarak ayrımı yapılabilecek durumdaysa lezyonun kognitif olarak hedeflenip biyopsi alınması oldukça kolaydır. Bu sayede yüksek doğruluk seviyesinde şüpheli lezyonlardan hedefli füzyon prostat biyopsisi alınabilir. Buna rağmen bazı lezyonların tam olarak hedeflenmesi mümkün olmayabilir. MpMRG sekanslarında tanımlanan hedef lezyon küçük boyutta ve TRUS incelemede çevre prostat dokusundan kolay ayırtedilemeyecek ekojenite olduğunda biyopsi işlemi zorlaşır. Bu gibi durumlarda zonal anatomi, kist veya nodül gibi yapılar referans alınarak mevcut lezyondan daha doğru şekilde biyopsi işlemi yapılabilir.

Yapılan çalışmalarda kognitif füzyon biyopsileri ile KOAK'ların tespit doğruluğunun, standart biyopsilere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kognitif füzyon biyopsiler ile standart biyopsilerden yaklaşık %16 daha fazla KOAK saptanırken, KOAOK'ların gereksiz tanısının da %13 oranında azaldığı saptanmıştır (408).Yapılan bir çalışmada mpMRG ve kognitif füzyon prostat biyopsisinin, daha önce iki negatif TRUS-BX patolojisi olan erkeklerde kanser tespit oranını %88'e çıkardığı saptanmıştır (34). Kognitif füzyon prostat biyopsisi ile diğer hedefe yönelik biyopsi tekniklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda ve 2017 yılında yapılan 43 çalışmayı içeren bir metaanalizde; in bore ve MRG-TRUS füzyon prostat biyopsi tekniklerinde KOAK saptama oranı yüksek çıksa da yöntemler arasında

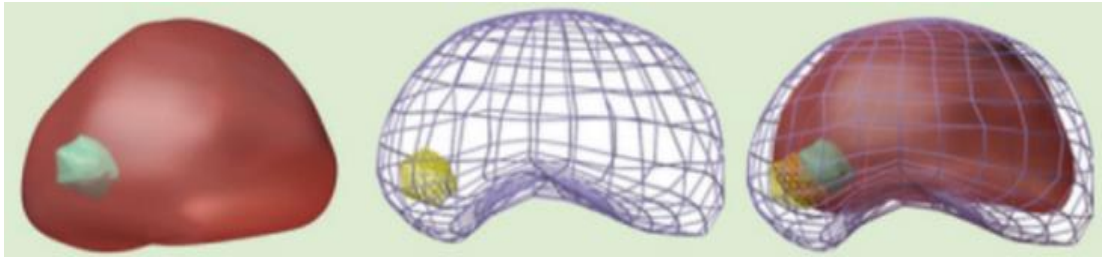
anlamli istatistiksel farklılık saptanmamıştır (33, 409, 410). Sadece küçük lezyonlarda MRG-TRUS füzyon prostat biyopsisi tekniği ile yapılan biyopsiler, kognitif füzyon prostat biyopsisine göre daha sensitif bulunmuştur (410). Ancak, veri toplama protokollerinin değişkenliği, hasta seçimi, sistematik biyopsi şablonlarındaki farklar, MRG çekim protokolleri, operatör performansı ve radyolojik deneyim karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır (411). Mevcut literatür kognitif füzyon biyopsilerinin sistematik TRUS biyopsilerden daha doğru bir şekilde KOAK saptadığını ve çeşitli yazılım programları aracılığıyla hedefli füzyon prostat biyopsi alım platformları olmayan klinik merkezler için kognitif füzyon biyopsi tekniğinin bir alternatif olarak uygulanabileceğini göstermektedir (412).

KOAK saptamada başarı oranının önemli ölçüde operatör deneyimine bağlı olması ve standardizasyon eksikliği ise kognitif füzyon prostat biyopsisinin dezavantajlarıdır (31, 32, 399, 413). Ayrıca MRG ve TRUS ile elde edilen görüntü sekanslarının birbiri ile tam olarak uyuşmaması ve farklılık göstermesi de kognitif füzyon prostat biyopsisindeki dikkat edilmesi gereken sınırlayıcı etmenlerdendir (399).

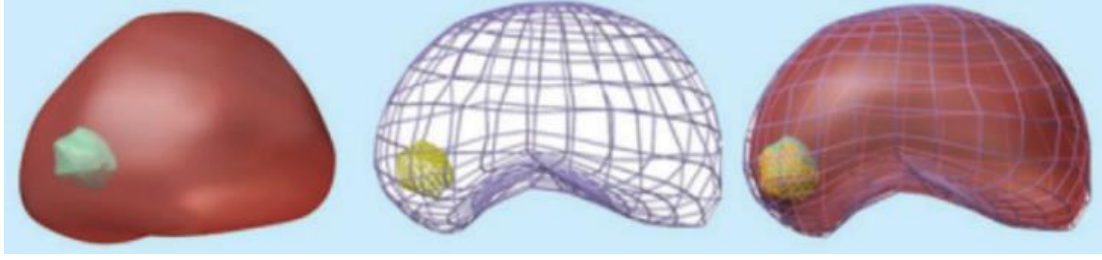
MRG-TRUS füzyon prostat biyopsisi; mpMRG'nin üstün lezyon saptama avantajını TRUS'un gerçek zamanlı görüntüleme özellikleri ile birleştirir. Multiparametrik prostat MRG ile prostat kanserinin lokalizasyonu ve boyutu hakkında değerli veriler elde edilebilmektedir. TRUS ise gerçek zamanlı biyopsi kılavuzluğu sağlamaktadır. MRG-TRUS füzyon prostat biyopsi platformlarının ana hedefi; MR ve ultrason görüntülerinin yazılım kayıtlarını kullanarak MR görüntüleme sekanslarının avantajlarını ultrason platformlarının gerçek zamanlı görüntüleme elde edebilme özelliği ile birleştirerek doğru hedefleme yapabilmektir. Multiparametrik prostat MR görüntü sekansları öncelikle elde edilir ve prostat bezinin uzaysal konumu ve kanserin lokalizasyonu saptanır. TRUS rektal probunun navigasyon mekanizması ve prostat biyopsi iğnesinin konumlandırılmasındaki bir kısım farklılıklar haricinde biyopsi işlem protokolü ve biyopsi tekniğinin prensipleri aynıdır (31). Her füzyon biyopsi platformunda yöntemi değişebilmekle birlikte MR görüntü sekansları ve TRUS görüntüleri birlikte yanyana ya da üst üste füzyone edilir. Sıraya konulan MRG ve TRUS görüntü sekansları biyopsi patoloji örneklerinin alınması esnasında iğne kılavuzluğu ve iğnenin yönlendirilmesi amacıyla kullanılır. Aynı prostat bezinin mpMRG sekanslarındaki görüntüsü ile TRUS görüntüsü birbirlerinden bariz şekilde

farklı görünümündedir. Prostatın MR ve TRUS görüntülerinin üst üst eşleşmesi yani füzyone olabilmesi amacıyla farklı kayıt sistemleri mevcuttur. Bunlar ise rijit (sabit) ve elastik kayıt sistemleri olarak adlandırılmaktadırlar. MR ve TRUS görüntü sekanslarının stabil şekilde eşleştirilebilmesi amacıyla probun bir takım rotasyon ve magnifikasyon hareketleri sayesinde bu görüntü sekansları aynı hizaya getirilmeye çalışılır. Görüntülerin füzyone edilmesi her iki görüntü sekansında kolay bir şekilde tespit edilebilecek ve bu sayede her iki görüntü sekansının sabit ya da elastik kayıt sistemi aracılığıyla aynı hizaya getirilmesine yardımcı olacak lokalizasyon için referans işaretlerin (örneğin; kistler, kalsifikasyonlar) belirlenmesini (navigasyon özelliği) içermektedir. Rijit görüntü kaydında biyopsi alımı prosedürü sırasında multiparametrik MR görüntüleri hastanın pozisyonel hareketlerine ya da TRUS probunun rektal olarak yerleştirilmesi nedeniyle prostat bezinde oluşabilecek muhtemel deformasyonlara bağlı değişiklikler düzenlenip iki görüntü izdüşümü ayarlanmadan TRUS görüntüleri ile eşleştirilir. Prostat bezinin anatomik yapısında, yazılım aracılığıyla görüntüler arasında eşleşme sağlamak amacıyla herhangi bir değişiklik yapılmamıştır (Şekil 35) (413-415). Elastik görüntü kaydındaysa, TRUS görüntüsünde prostat bezinin anatomik olarak konturlarını MR görüntüsü ile eşleştirebilmek için MR görüntüsünde yazılım aracılı düzenlemeler yapılır (Şekil 36) (413-415). Elastik görüntü bağdaştırma; prosedür sırasında prostat deformasyonuna izin verir ve dolayısı ile daha iyi füzyon güvenilirliği sağlaması beklenmektedir (416-418). Tüm bunlarla birlikte elastik görüntü kaydı sisteminin görüntüler arasında daha ideal ve anatomik yapıya uygun eşleşme yani füzyon imkanı tanıdığı hem görüntüler hem de anatomik şekiller üzerinde kanıtlanırsa da bu durumun klinik sonuçlar üzerindeki etkisi istenildiği seviyede olmamıştır. Mevcut füzyon biyopsi platformları görüntü kaydının rijit veya elastik kayıt sistemlerinden hangisi ile yapıldığına bağlı olarak farklılıklar göstermekte ve bu biyopsi platformları arasında en temel ayrımı oluşturmaktadır. TRUS ve MR görüntü sekansları arasındaki eşleştirme düzenlemesi; gerçek zamanlı görüntüler elde eden TRUS probunun uygun alanlara yönlendirilmesine ve MR görüntü sekanslarının ultrason görüntüsü ile birlikte rotasyonuna imkan sağlar. Sonuçta daha önce elde olunan multiparametrik prostat MR görüntü verilerinin yönlendirmesi sayesinde TRUS aracılığıyla hedefli füzyon prostat biyopsisi doğru şekilde yapılabilir. Yapılan çok operatörlü bir fantom vaka çalışmasında, MR ve TRUS görüntü sekanslarında ayırt edilebilen yönlendirici dört referans nokta, bir fantom prostat vaka modeli üzerinde işaretlenmiştir. Bu prostat

modeline MRG çekilmiş ve model üzerindeki referans noktalar MR görüntülerinde işaretlemiştir. Hedefli füzyon prostat biyopsi yöntemi üzerinde deneyimi olan bir klinisyen rijit ya da elastik görüntü kaydının ardından MR görüntülerindeki işaretli alanların ultrason görüntülerindeki karşılıkları olan referans noktalardan hedefli füzyon prostat biyopsileri almış ve biyopsi sonrasında iki kayıt sistemi arasındaki hatalar değerlendirilmiştir. Neticede elastik görüntü kayıt sisteminin, rijit görüntü kayıt sistemine göre kayıt hatalarını istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düzeltmediği saptanmıştır ($p=0,05$). Ayrıca prostat modelinin kenar kısımlarına bitişik alanlardaki işaretli lezyonların örneklemesinde elastik görüntü kayıt sistemi kullanıldığı zaman kayıt hatasının arttığı saptanmıştır. Çalışmanın en önemli detaylarından birisi de biyopsiyi yapan operatörün tecrübesinin görüntü kayıt sistemine bağlı olmaksızın kayıt hatalarının oldukça azalmasını sağladığının saptanmasıdır (419). Füzyon biyopsi yapılan hastalarda kullanılan görüntü kayıt sisteminin rijit ya da elastik olup olmamasının değerlendirildiği yakın zamanlı metaanaliz çalışmasında toplam 21 çalışma (11 çalışmada elastik kayıt / 10 çalışmada rijit kayıt sistemi kullanılmış) analiz edilmiş ve rijit ile elastik görüntü kayıt sistemleri arasında KOAK tespiti açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanamamıştır. Bu metanalizde değerlendirilen çalışmalarda yapılan KOAK tanımlamalarının, multiparametrik MRG çekim protokollerinin ve PI-RADS skorlamasının farklı okuyucular tarafından yapılması nedeniyle olan heterojenitelerin çalışmanın başlıca limitasyonları olduğu belirtilmiştir (420). Neticede, literatür incelendiğinde elastik görüntü kayıt sisteminin rijit kayıt sistemine kıyasla KOAK saptama oranının daha yüksek olduğunu gösteren herhangi bir veri saptanamamıştır.



Şekil 36. Rijit kayıt sisteminde; prostat bezinde görüntüler arasında deformasyona bağlı oluşan farklılıklar düzeltilmeden eşleştirme yapılır. Mesanenin doluluk oranı, hastanın pozisyonel hareketleri, MR görüntülerinin elde edilmesinde endorektal koil kullanılıp kullanılmaması ve biyopsi esnasında oluşan hemorajiler gibi problemlerle iki görüntü arasında indeks lezyonun eşleşmesinde hatalar olabilir. Neticede görüntü kaydı sırasında iki görüntü arasında prostat konturlarının eşleşmesinde uyumsuzluklar meydana gelebilir (414).



Şekil 37. Elastik kayıt sisteminde; prostat bezinde görüntüler arasında deformasyona bağlı oluşan farklılıklar düzeltildikten sonra eşleştirme yapılır. Sonuç olarak füzyonun doğruluğu ve güvenliği arttırılır (414).

Günümüzde geliştirilmiş çok sayıda farklı MRG-TRUS füzyon biyopsi platformları mevcuttur ve bunlar birçok merkezde rutin klinik protokolde biyopsi işlemlerinde kullanılmaktadırlar. Son 20 yılda birçok MRG-TRUS füzyon biyopsi platformu geliştirilmiş ve bu platformlar dünya genelinde hızla yaygınlaşmış ve kullanılmaya başlanmışlardır. Aşağıda günümüzde klinik pratikte kullanılan mevcut MRG-TRUS füzyon biyopsi platformları hakkında bilgiler verilmiştir (421). Türkiye’de ise günümüzde Artemiss, Trinitiy, UroNav, BioJet, LOGIQ E9, Samsung RS85, Smart Fusion, bkFusion ve kendi kliniğimizde de olduğu gibi LOGIQ S8 gibi MRG-TRUS füzyon biyopsi platformları mevcuttur.

Tablo 10. Füzyon biyopsi cihazları ve temel özellikleri (421).

Cihaz	Üretici firma/ülke	FDA onayı	Görüntü kayıt mekanizması	Biyopsi tekniği
UroNav	Invivo-Philips/ USA	2005	Rijit/ elastik	Transrektal/ Transperineal
Artemis	Eigen/ USA	2008	Rijit/ elastik	Transrektal/ Transperineal
LOGIQ E9	GE Healthcare/USA	2008	Rijit	Transrektal
Real-time Virtual Sonography	Hitachi/ Japonya	2010	Rijit	Transrektal/ Transperineal
Smart Fusion	Canon Medical/ Japonya	2011	Rijit	Transrektal
BioJet	DK Technologies/USA	2012	Rijit	Transrektal/ Transperineal
Virtual Navigator	Esaote/ İtalya	2014	Rijit	Transrektal
LOGIQ S8	GE Healthcare/G. Kore	2015	Rijit	Transrektal
Trinity	Koelis/ Fransa	2016	Elastik	Transrektal/ Transperineal
bkFusion	BK Medical/ USA	2017	Rijit with Reslicer (Predictive fusion)	Transrektal/ Transperineal
Samsung RS85	Samsung/ Güney Kore	(-)	Rijit	Transrektal
BiopSee	Pi Medical/ Almanya	(-)	Rijit	Transperineal

Mevcut olan MRG-TRUS hedefli füzyon prostat biyopsi platformlarında kullanılan navigasyon yöntemleri sensör tabanlı veya organ tabanlı olarak ikiye ayrılmaktadır.

Sensör tabanlı navigasyonlar; transektal ultrason probunu “gerçek zamanlı” şekilde takip ederek izlerler ve MRG-TRUS görüntülerinin eşleşmelerini gerçek zamanlı uzaysal konum koordinatlarıyla gerçekleştirirler. Prospektif ve gerçek zamanlı olarak hedef lezyondan biyopsi yapılabilmesi en önemli avantajlarıdır. Hasta ve ultrason probunun hareketlerine bağlı olarak eşleşmelerin bozulabilmesi ise en büyük dezavantajlarıdır. UroNav, Samsung RS85, BioJet, Artemis, bkFusion, LOGIQ E9, Smart Fusion, LOGIQ S8 gibi MRG-TRUS füzyon hedefli prostat biyopsi platformları sensör bazlı navigasyon sistemini kullanmaktadırlar (421, 422).

Organ tabanlı navigasyonlarda; sensör tabanlı navigasyon sistemlerinin aksine TRUSG probunun yerine prostatın kendisi hedef alınıp izlenir. Prostatın üç boyutlu hale getirilen şeması transrektal ultrason görüntüsü temel alınarak oluşturulmuştur ve MRG füzyon biyopsi de bu görüntü şeması yapılmaktadır. Prob yerine prostatı hedef olarak kullanması organ bazlı navigasyon sisteminin harekete daha az duyarlı olmasını sağlar ve bu en büyük avantajını oluşturmaktadır. Diğer navigasyon sistemiyle karşılaştırıldığında eksik yanları ise füzyone edilmiş ultrason görüntülerinde hedeflenen indeks lezyonların prospektif gerçek zamanlı değil de gerçek zamanlı olmayan (retrospektif) şekilde gösterilmesi dolayısıyla indeks lezyonların gerçek zamanlı değerlendirilememesidir. Real-time Virtual Sonography ile Trinitiy MRG-TRUS füzyon hedefli prostat biyopsi platformlarında organ bazlı navigasyon sistemi kullanılarak biyopsi işlemi yapılmaktadır (421, 422).

Bazı füzyon hedefli prostat biyopsi platformlarının önemli işlevi ise TRUS biyopsi probunun lokalizasyonunu uzaysal gerçek zamanlı şekilde izleme ve elde edilen görüntüleri kaydedebilme özelliğinin olmasıdır. Operatörün bu sayede biyopsi iğnesini işaretli indeks lezyonların lokalizasyonuna uygun bölgelere yerleştirebilmesi ve hedef lezyonları görüntüleyebilmesi mümkün hale gelir. Görüntü sekanslarının izlenebilmesi amacıyla halihazırda mevcut olan 3 yöntem vardır. Bunlar GPS benzeri elektromanyetik olarak görüntülerin izlenmesi, robotik kollar yardımıyla konumların kodlanarak görüntülerin izlenmesi ve yazılım temelli olarak görüntülerin izlenmesi şeklinde gruplandırılabilirler.

Elektromanyetik olarak görüntülerin izlenmesi; transrektal ultrason biyopsi probu üzerinde bulunan ufak boyutlardaki alıcı sensörün bir manyetik alandaki uzaysal konumunun sürekli şekilde yazılım aracıyla ekrana aktararak izlenmesidir. Elektromanyetik olarak görüntülerin izlenmesinin en önemli faydası, oldukça geniş alanda transrektal ultrason probunun el ile serbest şekilde manupule edilebilmesidir. Ancak biyopsi iğnesini uygun konuma getirme esnasında operatörün elindeki küçük titremeler ile elin istemsiz hareketleri nedeniyle lezyonların hatalı şekilde odaklanmasına ve yanlış yerden örneklemeye alınmasına ya da lezyonların örneklenememesine neden olma ihtimali ise önemli bir eksikliktir ve bu mekanik hata olarak adlandırılmaktadır. Elektromanyetik olarak görüntülerin izlenmesi yöntemi; UroNav, LOGIQ E9, Real-time Virtual Sonography, Smart Fusion, Virtual Navigator, bkFusion-transrektal, Samsung RS85, LOGIQ S8 gibi MRG-TRUS füzyon hedefli prostat biyopsi platformları tarafından kullanılmaktadır.

Gerçek zamanlı MRG-TRUS füzyon hedefli prostat biyopsisinin doğrudan MRG rehberliğinde yapılan prostat biyopsisine göre birtakım üstünlükleri mevcuttur. MRG-TRUS füzyon hedefli prostat biyopsisinin hedef lezyondan biyopsi yapılabilmesinin yanısıra eş zamanlı olarak sistematik biyopsinin de yapılabilmesine imkan tanımakla birlikte MRG cihazını mekul etmemesi ile maliyet açısından da büyük bir üstünlüğü mevcuttur. Ek olarak da klinik uygulamada işlem kolaylığının olması ve hastanın işlem memnuniyeti yönünden de doğrudan MRG rehberliğinde yapılan füzyon biyopsiye göre oldukça üstündür. MRG-TRUS füzyon biyopsisinin klinikte uygulanması ile ilgili bazı zorluklar mevcuttur. Bu biyopsi yöntemi maliyet ve yüksek operatör deneyimi gerektirir, operatörlerin performansı da deneyim arttıkça yükselir. Örneğin, 22 aylık periyot boyunca transperineal yaklaşım kullanarak MRG-TRUS füzyon biyopsisi yapılan 340 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 70 hastanın ilk ve son grupları arasında kanser tespit oranı %27'den %63'e, negatif prediktif değeri de %67'den %89'a kadar yükselmiştir (423). Bu yöntem, ürolog, patolojik ve radyolog arasında öğrenme periyodunda ve daha sonrasında biyopsi kalitesinin korunmasını sağlamak için aralıklarla patoloji sonuçları ve lezyon özellikleri bakımından sürekli olarak geri bildirim gerektirir. Bir diğer önemli nokta ise MR görüntüleme ve TRUS arasındaki füzyonun yani görüntü eşleştirmenin kalitesidir. MR görüntülerinin veya TRUS görüntülerinin yanlış segmente edilmesi, doğru segmentlere ayrılmış MR

görüntülemenin ve TRUS'un manuel olarak kötü kaydedilmesi gibi yanlış kayıt işlemine sebep olabilir.

“MRG-TRUS füzyon biyopsi”, “kognitif füzyon biyopsi” ile “direkt MRG kılavuzluğunda (in-bore) füzyon biyopsi” gibi MRG temelli hedefli biyopsi yöntemlerinin karşılaştırdığı metanaliz ve prospektif randomize kontrollü çalışmaların da dahil olduğu birçok çalışmada KOAK saptama oranları hedefli biyopsi yöntemlerinde sistematik prostat biyopsisine göre daha yüksekken KOAOK saptama oranlarının ise daha düşük olduğu gösterilmiş olup, KOAK saptama açısından hedefli biyopsi yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (33, 396, 409, 410, 424).

2.4.5. Prostat Kanseri Patolojisi

Prekanseröz lezyonlar

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN)

PIN; hücre bazal membranında belirgin invazyon bulgusuna sebebiyet vermeden duktus ve asinüslerde görülen neoplastik transformasyondur. Bazal tabaka bütünlüğü tam olmasına rağmen, hücrelerin proliferasyonundaki artış, çekirdek ve çekirdekçik hacminde artış gibi birtakım sitolojik farklılaşmalar mevcuttur. Atipik karakterde hücrelerle çevrili, nonmalign yapısal özellikleri olan prostat kanallarından ve de asinüslerden oluşan transformasyona uğramış yapılar PIN için karakteristiktir. Diferansiasyon derecesi yüksek olan prostat adenokarsinomunda asinüslerde proliferasyon artışı olsa da lümeni çevreleyen hücrelerin intakt olmayan yani bütünlüğü bozulmuş bazal tabakaları mevcuttur. PIN; kanserdeki fenotipik, biyokimyasal ve genetiksel değişim ve transformasyonların büyük çoğunluğuna sahip olan, karsinogenezdeki saptanan en erken aşamadır (425). PIN temel olarak düşük ve yüksek dereceli şeklinde iki grupta sınıflandırılmaktadır. “Düşük dereceli PIN (LGPIN)” patolojik açıdan hücre düzeyinde genellikle normal benign prostat hiperplazisinden ayırt edilemez. Prostattan iğne ile alınan biyopsi neticesi “LGPIN” şeklinde raporlanan vakalarda yapılan rebiyopsilerde prostat kanseri tespit riskinin artmadığı saptanmıştır. “LGPIN” sonrasında PK gelişme riski olmadığı için günümüzde PIN denince akla yüksek dereceli PIN (HGPIN) gelmektedir. HGPIN, stromaya invazyonu olmayan ve bazal tabakasının bütünlüğü tam yani intakt olan

sitolojik atipi derecesi yüksek olan proliferatif bir patolojik lezyondur ve varlığı durumunda prostat biyopsilerinin patolojik değerlendirmesinde standart olarak belirtilmesi gereken bir tanıdır. Prostatta “HG PIN” saptanan alan boyutu ve sayısı arttıkça prostat kanseri saptanan odak sayısı da doğru orantılı olarak artmaktadır. “HG PIN”, prostat adenokarsinomuna benzer şekilde daha yüksek oranda olmak üzere prostatın PZ’sinden köken almaktadır. PIN, prostat biyopsilerinin yaklaşık olarak %9’unda saptanabilen prekanseröz lezyonlardandır. PIN; PK gibi sıklıkla PZ’de ve multisentrik saptanır, ancak serum tPSA ve türevlerinin konsantrasyonunu belirgin derecede arttırmaz (426).

HG PIN tanılı hastaların sonraki takip süreci hala tartışmalıdır. Önceki yıllarda PK ile arasındaki güçlü bağlantı nedeniyle PIN tanısı olan hastalara ilk iki yıllık süreçte 3-6 aylık aralıklarla, iki yıldan sonraki süreçte ise ömür boyunca yıllık biyopsi ile kontrol önerilmiştir (427, 428). Epstein’ın görüşü ise, tanıdan sonraki ilk yıl içinde biyopsiyi tekrarlamaya gerek olmadığı ve serum tPSA takibinin yeterli olacağıdır (429). Başka bir çalışmada ise HG PIN tanısı alan hastaların büyük bir kısmında sonraki 3 yıllık süreçte PK geliştiği ve tPSA düzeyindeki değişiklikten bağımsız olarak biyopsinin tekrarlanması gerektiği önerilmiştir (430). Sekstant 6 kadran prostat biyopsisi yapıldığı dönemlerde HG PIN tanısı olan hastalara bir yıl sonrasında yapılan tekrar biyopsilerinde PK saptanma oranı yaklaşık % 16-44,6 (ortalama % 30) saptanmışken (431, 432) güncel çalışmalarda HG PIN tanısından sonra yapılan biyopsilerde KOAK saptama oranlarının sadece % 6-8 olduğu gösterilmiştir (315, 316). Bu nedenlerle ilk biyopside HG PIN saptanması tekrar biyopsi endikasyonları arasından çıkarılmıştır.

Atipik Küçük Asiner Proliferasyon (ASAP)

ASAP; PK’nın kesin tanısını koyabilmek için gerekli olan yeterli sitolojik veya mimari atipinin olmadığı bezlerin bulunması ile karakterize edilir (433). Prostattan iğne biyopsiler ile alınan patoloji örneklerinin incelenmesi sırasında küçük bir bölgede az sayıda asinüsde saptanan yapısal ya da sitolojik atipiler prostat adenokarsinomunun kesin tanısının koyulmasında yeterli olmayabilir. Böyle durumlarla karşılaşıldığında “ASAP” tanımı kullanılmaktadır. İlk etapta dışlama tanısı olarak ortaya çıksa da yapılan çalışmalarda HG PIN’e göre daha yüksek oranda PK ile ilişki olduğu düşünülmektedir (434). Prostattan alınan iğne biyopsileri neticesinde yaklaşık olarak

%5 ile %10 civarında “ASAP” saptanabilmektedir. “ASAP” ilk tanımlandığı yıllarda tanı sonrasında yeniden biyopsi yapılan vakaların yüzdesi %60 civarındayken sonrasında klinisyenlerin ASAP patolojisini ve bu patolojinin yol açabileceği problemleri daha iyi tanımları sonucunda, rebiyopsi yapılan vaka oranı %98'e kadar artmıştır (435, 436). Sekstant prostat biyopsisi yapıldığı dönemlerde “ASAP” tanısı alan vakaların rebiyopsilerinde % 35 ile %50 (ortalama %31) arasında değişen oranlarda PK saptanırken (437) güncel çalışmalarda ASAP tanısından sonra yapılan tekrar biyopsilerde KOAK saptama oranlarının sadece % 6-8 olduğu gösterilmiştir (315, 316).

Prostat Kanseri Histopatoloji ve Gleason Skorlaması

Prostat kanseri tanısı iğne biyopsi sonrasında materyallerin histopatolojik incelenmesi ile konulur. PK; 2016 yılında, histolojik ve moleküler heterojenite ile klinik varyasyonlar nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yeniden sınıflandırılmış olup özellikle moleküler patolojileri konusundaki artan bilgi birikimi sebebiyle, bireyselleştirilmiş tedavilerin uygulanmasını ve daha iyi hasta yönetimini sağlayan karakteristik moleküler alt tiplerine ayrılmıştır (Tablo 11) (438, 439).

Tablo 11. Dünya Sağlık Örgütü 2016 ve 2004 prostat kanseri sınıflaması (438, 439).

2016 DSÖ Sınıflaması	2004 DSÖ Sınıflaması
Glandüler tümörler ➤ Asiner adenokarsinom ➤ İntraduktal karsinom ➤ Duktal adenokarsinom	Glandüler tümörler ➤ Asiner adenokarsinom ➤ Duktal adenokarsinom
Ürotelyal karsinom	Ürotelyal karsinom
Skuamöz tümörler ➤ Adenoskuamöz karsinom ➤ Skuamöz hücreli karsinom	Skuamöz tümörler ➤ Adenoskuamöz karsinom ➤ Skuamöz hücreli karsinom
Bazal hücreli karsinom	Bazal hücreli karsinom
Nöroendokrin tümörler ➤ Nöroendokrin diferansiasyon gösteren adenokarsinom ➤ Küçük hücreli nöroendokrin karsinom ➤ Yeni tanımlanan büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Nöroendokrin tümörler ➤ Endokrin diferansiasyon gösteren adenokarsinom ➤ Küçük hücreli karsinom

2016 yılı ve 2004 yılı WHO sınıflamaları arasındaki en önemli farklar; Gleason derecelendirme sisteminin klinik sonuçları daha doğru gösterecek şekilde yenilenmesi, prostatın intraduktal karsinomu ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomun yeni alt tipler olarak kabul edilmesi, asiner adenokarsinomun histolojik varyantlarının güncellenmesi ve tanı için yararlı olan yeni immünohistokimyasal belirteçlerin tanımlanmasıdır.

Yapılan histopatolojik değerlendirmeye göre, prostatın malign lezyonlarının %95'ini asiner adenokarsinomlar oluşturmaktadır ve bunun yanında düşük oranda duktal, nöroendokrin, küçük hücreli tümörler de görülebilir (440).

2016 WHO prostat kanseri sınıflamasına göre “mikrokistik, pleomorfik dev hücreli, müsinöz, taşlı yüzük benzeri, psödohiperplastik, atrofik, köpüksü ve sarkomatoid varyantlar” asiner adenokarsinom varyantları olarak belirlenmiştir. “İntraduktal karsinom, duktal adenokarsinom, üretelyal karsinom, bazal hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, nöroendokrin diferansiasyon gösteren adenokarsinom, küçük hücreli nöroendokrin karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom” non-asiner adenokarsinom varyantları olarak belirlenmiştir.

Asiner adenokarsinomlar, prostat bezinin sekretuar hücrelerinden temel almaktadır. Tanı mikroskopik olarak yapısal, nükleer, sitoplazmik ve intralüminal özellikleri dikkate alınarak konulmaktadır. Histolojik tanıda en önemli bulgu ise bazal membran bütünlüğünün bozulup bazal membran kaybı ve normal epitel-stroma ilişkisinin bozulduğu anormal yapısal bütünlük olmasıdır. Diferansiasyonu iyi olan kanserlerde neoplastik hücreler genellikle bir arada olmayıp ayrı şekilde tek tek görülebildiği gibi birbirleri ile bitişik gruplar halinde nodüller de oluşturabilir ya da stromal doku içerisinde dağınık infiltrasyon göstererek benign bezlerin arasına ilerleyebilirler. Bir bütün halde yan yana birleşmiş, sık olmasa “kribriiform” veya “glomeruloid” diferansiasyon gösteren bezler ise kötü diferansiye tümörlerde izlenmektedir.

“İndiferansiye prostatik adenokarsinom” ise, solid yapıda tümör tabakaları, tek tek kanser hücreleri ya da hücre dizileri gibi farklı formasyonlarda olup glandların

gösterdiği bu çeşitli paterndeki yapılar, gleason skorlamasının temelini oluşturmaktadır (441).

Primer prostattan kaynaklanan kanserler içinde yaklaşık %3-%4 civarında saptanabilen ve periüretral alandaki prostat kanallarından kaynaklanan ikinci sırada en sık görülen kanser ise duktal adenokarsinomdur. Sıklıkla asiner adenokarsinom ile birlikte görülürken izole duktal adenokarsinom PK'nın sadece %0,2-0,4'ünü oluşturur. Klinik evre genellikle tipik asiner adenokarsinomdan çok daha ileridir. Popülasyon temelli bir çalışmada asiner adenokarsinomlu hastalarda %4 oranında saptanan uzak metastaz, duktal adenokarsinomlu hastaların %12'sinde tespit edilmiştir (442).

Bir diğer glandüler tümör ise intraduktal karsinomdur ve 2016 WHO sınıflandırmasına göre, PK'nın yeni alt tiplerindendir (443). HGPIN 'in bir kısım özelliklerini barındıran ancak çok daha fazla yapısal sitolojik atipi içeren yüksek dereceli PK ilişkili olan intrasiner ve intraduktal neoplastik epitel proliferasyonudur (430). İleri derece PK'nın intraduktal yayılımı olarak değerlendirilebileceği gibi HGPIN'den köken alan preinvaziv bir karsinomu da yansıtabilir (314, 444). Eşzamanlı prostat karsinomu olmayan izole intraduktal karsinom, prostat biyopsilerinin sadece %0,26'sında tespit edilir (445).

McNeal tarafından PK'ların %70'inin PZ'den kaynaklandığı belirtilmiştir. TZ'den kaynaklanan prostat kanserleri genellikle hiperplastik prostat nodülleri içinden köken alan iyi diferansiye düşük dereceli kanserlerdir. Bu TZ kanserleri genellikle TZ'nin “anterior” kısmından köken alırlar. Bu bölüm geniş hacimde AFMS ile çevrelendiği ve duktus ejaculatorius ile arasında mesafe olduğu için prostat kapsülüne ya da seminal veziküllere invaze olabilme veya lenf nodlarına metastaz yapabilme ihtimali oldukça düşüktür (446). PK vakaların %85'inde “multifokal” olarak saptanır. Multifokal tümör odağı olan prostat kanserlerinde primer kanser odağından farklı bölgede tespit edilen kanser daha küçük ve KOAOK olduğu için evreleme sırasında prostata lokalize kanserlerde unifokal ya da multifokal kanser ayrımının herhangi bir yararı olmadığı için ayrım yapılmamalıdır (446).

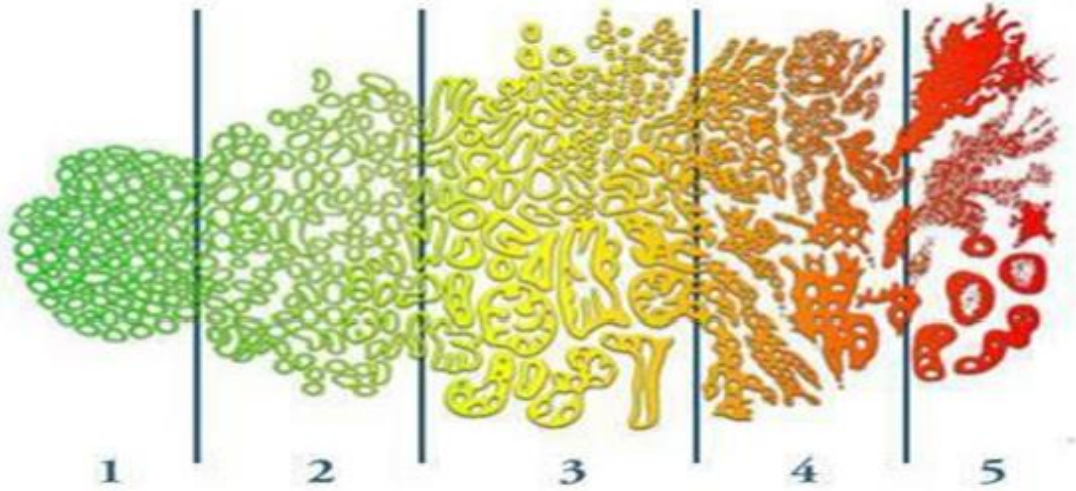
Histopatolojik olarak adenokarsinom tanısı hücrelerin morfolojik incelenmesi sonucunda yapılmaktadır. Prostat adenokarsinomu tanısında saptanan

morfolojik değişiklikler çekirdekte anaplazi varlığı, bazal membrana invazyon olması ve bazal membranın bütünlüğünün bozulmasıdır (447, 448).

Donald F. Gleason tarafından ilk kez 1966 yılında oluşturulan ve sonraki süreçte 1974, 1977 ve 2005 yıllarında revize edilen, 2014 yılında ise son zamandaki prognostik çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) tarafından son revizyonları yapılarak güncel haline gelen Gleason skorlama sistemi PK'yı derecelendirmek için yaygın şekilde kullanılmaktadır (449). Prostat adenokarsinomunun evresinin saptanmasında altın standart Gleason skorlama sistemidir (440, 450). Gleason skorlama sistemi; dünyada prostat adenokarsinomu için önerilen kırktan fazla test içinde en sık kullanılan histolojik değerlendirme şemasıdır. Daha yüksek Gleason skoru daha kötü prognoz ile ilişkilidir (451).

Gleason skorlama sistemi, tümörün yapısal paternine dayanır. Hücrelerin diferansiasyon dereceleri ve nükleer anaplazileri dikkate alınarak kanserin invazivliğini ve prognozunu göstermek için geliştirilen skorlama bir skorlama sistemidir. Tamamen karsinomun hücresel yapısına dayanan bu sistem; klinik evre, biyokimyasal nüks, progresyon ve sağkalım ile yakın ilişkilidir (443). Sitolojik özellikler tümör derecelendirilmesinde değerlendirilmez. PK'nın oldukça heterojen yapısı nedeniyle birden fazla grade aynı tümörde birlikte bulunabilir. Gleason skorlama sistemi “hücrelerdeki değişikliklerden ziyade tümöral bezlerin yapısal özelliklerini” değerlendirir (452). Gleason skorlama sisteminde histolojik paternler, “bez oluşturma becerisi ve stromadaki büyüme şekline göre” en iyi olandan en kötü olana doğru beş farklı diferansiasyon derecesine ayrılmaktadır (Şekil 38) (448, 453).

Gleason 1	Prostat dokusunu andıran, aynı boyut ve şekildeki yuvarlak asinusların oluşturduğu iyi sınırlı nodüller olup iyi diferansiye kanserin karşılığıdır.	
Gleason 2	Şekilleri yuvarlak ve düzgün olsa da hafif heterojen görünümde asinus yapıları izlenirken glandüler yapılar korunmuş görünümündedir, orta diferansiye kanserin karşılığıdır.	
Gleason 3	En sık izlenen patern olup, duktuslar içerisine rastgele dağılmış, irregüler konturlu farklı şekil ve boyuttaki asinuslar ile karakterizedir. Glandüler yapı seçilebilse de düzensiz görünümündedir. Orta diferansiye kanserin karşılığıdır.	
Gleason 4	Abortif bezlerin lümenleri belli belirsiz olup kötü oluşmuştur. Azalmış glandüler yapı ve stromal infiltrasyon ile karakterizedir. Şekil ve boyut gözetmeksizin kribriform veya glomerüloid şekilli tüm bezler bu paternindedir. Kötü diferansiye kanserin karşılığıdır.	
Gleason 5	Hücreler stroma içinde tek tek infiltrasyon gösterirken, solid hücre tabakaları glandüler yapı ve hücre kordonu oluşturmaz. Normal yapılar itilmiştir veya hiç izlenmez. Komedonekroz oluşturan kribriform bezler de bu paternindedir. Anaplastik kanserin karşılığıdır.	



Şekil 38. Prostat kanserinde Gleason skorum sistemi (448, 453).

Tümöral dokuyu oluşturan en sık ve ikinci en sık patern toplanarak 2 ile 10 arasında bulunan rakam Gleason skoru olarak adlandırılır (453, 454). “Primer (en sık) ve sekonder (ikinci en sık) yapısal patern saptanır, 1’den 5’e kadar derecelendirilir. En iyi diferansiasyonu 1, en kötü diferansiasyonu ise 5 gösterir. Gleason skoru her iki paternin toplanmasıyla elde edilir. Dolayısıyla Gleason skoru en düşük 2 (1+1) ve en yüksek 10 (5+5) arasında değişir. Tümör tek bir paternden oluşuyorsa primer ve sekonder paternlere aynı derece verilir.” Ayrıca, patern 4 veya 5 gibi yüksek dereceli patern varlığında, tümör dokusunun %5’inden azı daha düşük gradeli patern tarafından oluşturuluyorsa daha düşük gradeli patern skorum sisteminde belirtilmez. Ancak radikal prostatektomi (RP) olgularında patern 5 tümörün %5’inden azını oluşturuyorsa

skora dahil edilmek yerine tersiyer patern 5 şeklinde raporda ayrıca belirtilir. “Skor toplamı 2-4 arasında iyi diferansiye, 5-6 ise orta-iyi diferansiye, 7 ise orta-kötü diferansiye, 8-10 arasında ise kötü diferansiye” olarak değerlendirilir. “Gleason derecelendirme sisteminde herhangi birinin ≥ 4 ya da toplam skorun ≥ 7 olması durumunda prognoz kötüdür” (455, 456). Klinik uygulamadaki yenilikler, varyant histolojilerin daha belirgin şekilde tanımlanması ve hücrelerin morfolojisinde meydana gelen değişikliklerin prognostik açıdan önemli olup olmadığının saptanması için Gleason gradeleme sistemi 2005 yılında revize edilmiştir. Revize edilen Gleason gradeleme sistemine göre artık derece 1 ve 2 belirtilmemeli, prostat iğne biyopsileri sonucunda tersiyer patern tespit edilmesi durumunda “en sık iki patern değil, en sık ve en kötü patern” belirtilmeli ve raporlanmalıdır. Tümörde ikiden fazla patern varsa (tersiyer) en sık patern ve en yüksek paternin toplanması şeklinde skorlama yapılmalıdır.

Tablo 12. Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2014 grade gruplaması (439, 457).

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

“2014 yılında ABD’de 67 patoloğ ve 17 klinisyenin katılımıyla yapılan toplantıda 2005 modifikasyonu sonrası yapılan prognostik çalışmalar da baz alınarak

Gleason skor tayininin yanısıra ISUP (International Society of Urological Pathology) grade gruplamasının yapılması da önerilmiştir” (457).

2014 yılı ISUP konferansında Gleason skorlarının gruplandırılması konusundaki konsensusa göre; “grade 1 (GS=3+3), grade 2 (GS=3+4), grade 3 (GS=4+3), grade 4 (GS=4+4, 3+5, 5+3) ve grade 5 (GS=4+5, 5+4, 5+5)” şeklinde 5 farklı grade oluşturulmuştur ve bu kategorizasyon WHO tarafından 2016 yılında kabul edilmiştir (Tablo 12) (439, 457).

“Bu gruplama ile Gleason 3+4 (ISUP grade 2) ile 4+3 (ISUP grade 3)'ün farkı vurgulanmıştır. Ayrıca Gleason grade 8'in 9-10'dan ayrımı yapılmıştır”. Bu grup gradeleme sistemi sayesinde, standart Gleason skorlamasına göre prognostik kanser risk sınıflaması daha doğru bir şekilde yapılmaktadır (458). Bu gradeleme sistemindeki grupların kanserin prognostik risk sınıflamasındaki faydası yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (459).

Önemli bir yararı da “1'den 10'a kadar olan skalada orta derece gibi duran Gleason grade 6 PK'nın, 1'den 5'e kadar olan grupta en düşük kategoride (1/5) yer almasıdır”. Sonuç olarak Gleason grade 6 PK'nın nispeten daha selim prognozunu göstermek mümkün olmuştur (439).

2.4.6. Prostat Kanseri Evreleme

PK evrelemesi özellikle KOAK tespit edilmesi ve buna yönelik tedavi planlaması açısından önemlidir. KOAK tanımı morbidite veya ölüme neden olabilen PK'yı, bunlara yol açmayan PK türlerinden ayırt etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır.

KOAK çok yaygın olduğu için bu ayrım özellikle önemlidir (103). Bu ayrım yapılmadığı zaman, bu tür kanserlerin aşırı tedavi edilme riski yüksektir ve tedavinin kendisi hastalara zararlı ciddi yan etki riski taşımaktadır. KOAK'ların aşırı tedavisi, tPSA testinin önemli bir dezavantajı olarak eleştirilmektedir (460). Ancak KOAK ve KOAK ayrımı net değildir. Yakın tarihli makalelerde KOAK yaygın olarak ISUP derece ≥ 2 olarak tanımlanmıştır (271, 326, 394, 461-463).

Tüm bu nedenlerden dolayı PK tanısı olan hastalarda tedavi planlaması ve kanser prognozunu öngörmek için doğru lokal evreleme kritik öneme sahiptir.

MpMRG, PK'nın lokal evrelendirmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemi olup primer amaç, organla sınırlı ve lokal olarak ilerlemiş kanser arasında ayırım yapabilmektir. Avrupa Üroradyoloji Derneği (ESUR) tarafından belirlenmiş PI-RADS v2 standartlarından itibaren inceleme yapmak için en az 1.5T MRG cihazları kullanılmakta olup birçok yayın 3T MRG ve çok kanallı pelvik koil ile endorektal koilin birlikte kullanımını önermektedir (370, 464). MRG'de ekstrakapsüler uzanım, nörovasküler tutulum, SV invazyonu, mesane, rektum, pelvik yan duvar ve lenf nodu tutulumları değerlendirilir. Pelvik anatomiye en net şekilde göstermesi sebebiyle T2AG, PK'nın lokal evrelemesinde en temel görüntüleme sekansı olup DAG ve DKG'nin de dahil edilmesi özellikle LN tutulumunun saptanmasında duyarlılığını daha da arttırmaktadır (329).

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarına göre, lokal evreleme araştırmaları sadece orta ve yüksek riskli hasta grupları için endikedir.

Güncel üroloji kılavuz bilgileri doğrultusunda düşük risk grubundaki hastalarda evreleme endikasyonu bulunmamaktadır. Orta risk grubunda ise yalnızca ISUP Grade 3 varlığında kontrastlı abdominopelvik BT + kemik sintigrafisi ya da PET/BT ile metastaz taraması ve lokal evreleme için mpMRG önerilmektedir. Yüksek riskli lokalize ya da yüksek riskli lokal ileri evre hastalıkta yine ISUP grade 3 grubuna önerilen tetkikler önerilmektedir (393).

PK'nın evrelendirilmesinde en sık ve yaygın olarak kullanılan sistem “Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) tarafından geliştirilen Tümör, lenf Nodu ve Metastaz (TNM) evreleme sistemidir” (Tablo 13) (465).

PK'da rekürrens için risk sınıflamasının değerlendirilmesinde D'Amico'nun PK sınıflandırma sistemine dayanan EAU risk grubu sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo 14) (466). Ek olarak, PK'nın kanser grubu evrelemesi (evre I - IV) TNM, tPSA düzeyleri ve histolojik grade ile belirlenir (Tablo 15) (467).

PK evrelendirmesinde “klinik evrelendirme (cTNM)” ve “patolojik evrelendirme (pTNM)” olmak üzere iki farklı değerlendirme vardır. Klinik evrelendirmedeki T kategorisi sadece PRM bulgusuna göre yapılır, görüntüleme sonuçlarına göre karar verilmez. Prostattan alınan iğne biyopsilerinin patolojisi

evrelendirmede değerlendirmeye alınmaz. “Bu sınıflandırma sadece adenokarsinomlar içindir.”

“Patolojik evreleme (pTNM)” ise alınan prostat iğne biyopsi dokusunun histopatolojik olarak değerlendirmesiyle yapılır ve “klinik evre T1 ve T2 alt evreleri dışında” “klinik TNM” ile oldukça uyuşmaktadır. “Patolojik evreler pT1a/b/c yoktur ve radikal prostatektomi sonrası histopatolojik olarak doğrulanmış organa sınırlı PK’lar patolojik evre pT2’dir.” Patolojik evrelendirme T2’den başlar.

Tablo 13. Prostat kanserinin 2017 klinik TNM sınıflaması (cTNM) (465).

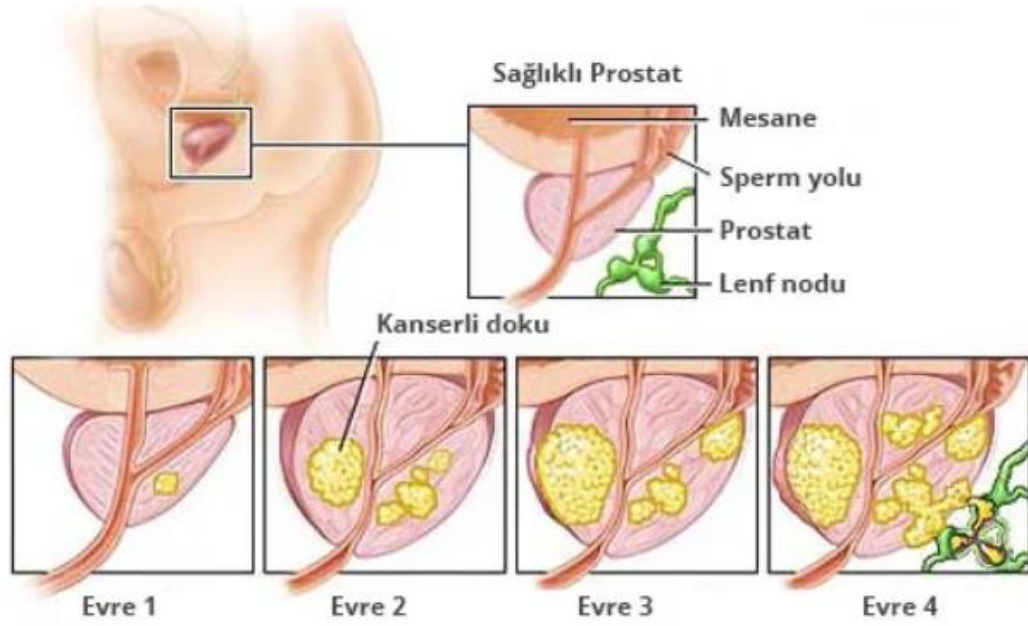
T Evresi
Tx Primer tümör değerlendirilemez
To Primer tümör bulgusu yok
T1 Palpe edilemeyen ve görüntüde saptanamayan tümör
➤ T1a Tümör TUR ile rezeke edilen dokunun %5 ‘inden azında ➤ T1b Tümör TUR ile rezeke edilen dokunun %5 ‘inden fazlasında ➤ T1c İğne biopside saptanan tümör var (bir veya iki lobta), palpe edilen tümör yok
T2 Tümör palpe ediliyor, prostat ile sınırlı
➤ T2a Bir lobun yarısından az ➤ T2b Bir lobun yarısından fazla ➤ T2c Her iki lobta tümör var
T3 Kapsül dışı yayımlı tümör var, fikse değil
➤ T3a Kapsül dışı yayılım; tek veya çift taraf ➤ T3b Seminal vezikül infiltrasyonu; tek veya çift taraf
T4 Tümör fikse, rektum, mesane, eksternal sfinkter, levatör kas ve pelvik duvara infiltre
N Evresi
NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
NO Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 Bölgesel lenf nodlarında metastaz var
M Evresi
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var
M1a Bölgesel olmayan lenf nodları
M1b Kemik metastazı
M1c Kemik dışı uzak organ metastazları

Tablo 14. “Lokalize ve lokal ileri evre prostat kanserinde biyokimyasal nüks için EAU risk grupları (D'Amico risk sınıflaması)” (466).

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

Tablo 15. “Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer, AJCC) prostat kanseri evreleme sistemi” (467).

✓ cT1, N0, M0 ve Grade Grup 1 (GS ≤6) ve PSA <10	1
✓ cT2a, N0, M0 ve Grade Grup 1 (GS ≤6) ve PSA <10	
✓ pT2, N0, M0 ve Grade Grup 1 (GS ≤6) ve PSA <10	
✓ cT1, N0, M0 ve Grade Grup 1 (GS ≤6) ve PSA ≥10 ve <20	2A
✓ cT2a veya pT2, N0, M0 Grade Grup 1 (GS ≤6) ve PSA <20	
✓ cT2b veya cT2c, N0, M0 Grade Grup 1 (GS ≤6) ve PSA <20	
✓ T1 veya T2, N0, M0 Grade Grup 2 (GS 3+4=7) ve PSA <20	2B
✓ T1 veya T2, N0, M0 Grade Grup 3 veya 4 (GS 4+3=7 veya 8) ve PSA <20	2C
✓ T1 veya T2, N0, M0 Grade Grup 1-4 (GS ≤8) ve PSA <20	3A
✓ T3 veya T4, N0, M0 Grade Grup 1-4 (GS ≤8) ve PSA değeri önemsiz	3B
✓ Herhangi bir T, N0, M0 Grade Grup 5 (GS 9 veya 10) ve PSA değeri önemsiz	3C
✓ Herhangi bir T, N1, M0 ve grade ve PSA önemsiz	4A
✓ Herhangi bir T, N1, M1 ve grade ve PSA önemsiz	4B



Şekil 39. Prostat kanserinde TNM Evrelemesi (76).

2.4.7. Prostat Kanseri Tedavisi

PK'da tedavi seçenekleri tümörün evresine ve nüks için yapılan risk grubu değerlendirmesine göre belirlenir. EAU kılavuzunda da yer alan D'Amico risk sınıflamasına ve 2015 yılında yayınlanan ESMO kılavuzuna göre PK lokalize ve lokal ileri evre olmak üzere iki gruba, lokalize PK ise; “düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli” prostat kanseri şeklinde 3 gruba ayrılmıştır.

“Düşük riskli lokalize prostat kanseri grubu kriterleri; T1-T2a, GS<7 ve PSA<10, orta riskli lokalize prostat kanseri grubu kriterleri; T2b ve/veya GS=7 ve/veya PSA 10-20, yüksek riskli lokalize prostat kanseri grubu kriterleri T2c ve/veya GS>7 ve/veya PSA>20 şeklinde tanımlanmıştır” (376, 468).

Prostat kanserinde tedavi hastalığın evresine ve risk gruplarına göre değişmektedir. Lokalize düşük ve orta riskli PK grubunda tedavi seçenekleri; izlem (bekle gör veya aktif izlem), brakiterapi, radikal prostatektomi (RP) ve radyoterapi iken orta risk grubunda ise radyoterapiye ek olarak kısa süreli (3-6 ay) androjen baskılama tedavisi (ABT) seçeneği de bulunmaktadır.

Yüksek risk grubunda ve lokal ileri evre PK'da ise; ABT (uzun süreli-2/3 yıl) + radyoterapi veya RP + pelvik lenfadenektomi tedavisi uygulanmaktadır.

Tablo 16. PK’da risk grubuna göre tedavi seçenekleri (Aİ: Aktif izlem, BRT: Brakiyoterapi, RP: Radikal prostatektomi, RT: Radyoterapi, ABT: Androjen baskılayıcı tedavi, NABT: Neoadjuvan androjen baskılayıcı tedavi, AABT: Adjuvan androjen baskılayıcı tedavi, PL: Pelvik lenfadenektomi)

Lokal hastalık	Düşük riskli	Aİ,BRT,RP,RT
	Orta riskli	Aİ,BRT,RP,RT+ABT
	Yüksek riskli	NABT+RT+AABT+RP+ PL
Lokal ileri evre		NABT+RT+AABT+RP+ PL
Metastatik hastalık		ABT ve KT

Lokal hastalıkta; üriner inkontinans, erektil disfonksiyon ve barsak fonksiyonlarının bozulması gibi hayat kalitesini düşüren yan etkileri azaltmak için “kriyoablasyon, radyofrekans (RF) ablasyon ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU)” gibi organa spesifik tedaviler de uygulanmaktadır (469).

“Fokal tedavi için lezyon prostatın bir lobuna sınırlı olmalı ve kılavuz yöntem ile görüntülenebilir olmalıdır” (470). Ancak fokal tedavilerde nüks ihtimali yüksektir (%20-60) (471). Metastatik hastalıkta tedavi ise ABT ve kemoterapidir (468).

Lokalize PK tedavisinde bekle gör (watchful waiting); başlangıçtan itibaren küratif tedaviye uygun olmadığı düşünülen hastalar için konservatif tedavi anlamına gelir ve semptomaya yönelik tedavi olarak bilinir. 10 yıldan daha az yaşam beklentisi olan, ileri yaşta tüm evrelerdeki hastalara uygulanabilen palyatif tedavidir. Klinik belirtiler oluşana kadar hasta takip edilir, amaç tedaviye bağlı toksisiteyi azaltmaktır. Hastanın yakından izlenerek semptomatik hale gelmesi durumunda ya da asemptomatik ancak klinik olarak progrese olduğunda tedavinin başlatıldığı bir yöntemdir. PK’da progresyonun yavaş olması ve eşlik eden komorbid hastalıklara bağlı mortalite risklerinin de benzer olması bu tedavi seçeneğinin temel tercih nedenidir. Olabildiğince uzun zaman aktif tedavi vermemek ve gerektiğinde palyatif tedavi vermek asıl amaçtır.

Genel kanıtlar (472, 473), asemptomatik, klinik olarak lokalize PK’lı ve komorbiditelere ve/veya yaşa bağlı olarak yaşam beklentisi < 10 yıl olan hastalar için, bekle gör tedavisinin onkolojik sonuçlarının aktif izlem ile benzer olduğunu göstermektedir (474). Özellikle bu hastalarda bekle gör uygundur.

Lokalize PK tedavisinde aktif izlem (Active surveillance); “10 yıldan daha uzun yaşam beklentisi olan düşük ve orta risk grubundaki hastaların” her 3-6 ayda bir PRM ve tPSA ile, her 1-2 yılda bir mpMRG veya prostat biyopsisi ile yeniden değerlendirilmesi timeline dayanır. Bu tedavideki amaç kesin tedavi seçeneğinin kaybedilmemesinin yanında tedavinin mümkün oldukça geciktirilmesidir (475).

Aktif izlem yapılabilmesi için; “klinik evre T1-2a, tPSA<10 ng/ml, ISUP grade grup 1 (Gleason 3+3= 6), en fazla 2 korda tutulum olması, korun %50’sinde ya da daha azında tutulum olması ve 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olması, psa dansitesinin $\leq 0,15$ ng/ml/cc olması” gibi kriterler gerekmektedir (476).

Bu hastalara “3-6 ayda bir PRM ve tPSA testi, her 1-2 yılda bir prostat biyopsisi ve gereklilik halinde mpMRG” önerilmelidir. Bu aktif izlem esnasında yapılan prostat biyopsisinde “Gleason grade 4-5 kanser saptanması, ikiden fazla korda tutulum olması, bir korda %50’den fazla tümör varlığı” durumunda küratif tedavi planlanmalıdır (477).

Tablo 17. “Aktif izlem (active surveillance) ile bekle gör (watchful waiting) karşılaştırılması” (474).

	Aktif izlem	Bekle gör
Tedavideki amaç	Küratif	Palyatif
Takip	Önceden tanımlanmış program	Hastaya özel
Kullanılan markırlar	DRE, PSA, re-biyopsi, mpMRG	Önceden tanımlanmamış
Yaşam beklentisi	>10 yıl	<10 yıl
Amaç	Sağkalımdan ödün vermeden tedaviye bağlı toksisiteyi en aza indirin	Tedaviye bağlı toksisiteyi en aza indirin
Yorumlar	Temelde düşük riskli hastalar	Tüm evrelerde olan hastalara

Radikal prostatektomi (RP); PK için uygulanan ilk tedavi yöntemidir ve yüz yıldan uzun süredir uygulamaktadır. Açık tekniklerdeki iyileştirmeler ve minimal invaziv yöntemlerin adaptasyonu sayesinde son yirmi yılda ciddi gelişme kaydedilmiştir. Özellikle robot yardımcı prosedürler, artmış görüntü kalitesi ve tecrübe

sayesinde mortalite ve morbidite oranlarında iyileşme olmuştur (478). Bu ameliyat cerrahi teknik olarak perineal ya da retropubik yoldan uygulanabilmektedir. Retropubik yoldan yaklaşım cerrahi anatomiye hakim olma, negatif cerrahi sınırların sağlanması, pelvik lenf nodu diseksiyonunun yapılabilmesi ve nörovasküler demet koruyucu operasyon yapılabilmesi, operasyon esnasında rektumda yaralanma riskinin ve sonrasında fekal yoldan inkontinans riskinin oldukça az olması gibi sebeplerle daha fazla tercih sebebidir (479). Açık (ARP), laparoskopik (LRP) ya da robotik (RaRP) yöntemlerle bu ameliyat gerçekleştirilebilir. Laparoskopik yaklaşım bunlar içinde uygulama bakımından en zordur. Laparoskopik radikal prostatektomi deneyimli bir cerrah tarafından yapıldığı zaman üriner inkontinans ve mesane boynu anastomoz darlık riski ARP ile RaRP ABD, Avrupa ve dünyanın diğer bölgelerinde hızla kullanımı artan bir yöntemdir. Özellikle vezikoüretal anastomoz yapımında sütürlerin atılması esnasında teknik rahatlık ve üç boyutlu görüş imkanı nedeniyle RaRP LRP'ye göre oldukça avantajlıdır (480). Radikal prostatektomi hangi teknikle yapılırsa yapılsın primer hedef kanserde negatif cerrahi sınır sağlayarak prostat dokusunun çıkartılması yani onkolojik anlamda başarılı olmaktır. Ardından hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek mesane boynu darlığı ve nörovasküler demet hasarı mümkün olduğunca kaçınılmak istenen durumlardır. Sonuçlar arasındaki farklılık, cerrahi yöntemden ziyade cerrahın deneyimine ve hastane hacmine (yapılan operasyon sayısı) bağlıdır (481, 482).

Radyoterapi (RT); PK kanseri tedavisinde dışardan hüzmeye radyoterapisi (EBRT) veya brakiterapi şeklinde yapılabilir. EBRT, görüntü kılavuzluğunda RT (IGRT) ile yoğunluk ayarlı RT (IMRT) veya hacimsel ark radyasyon tedavisi (VMAT) olarak 2 farklı şekilde uygulanabilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda hem etkinliğinin daha fazla hem de yan etkilerinin daha az olması sebebiyle IMRT artı IGRT, PK tedavisi için daha önde ve standart tedavidir (483-485). Lokalize hastalıkta RP, eksternal radyoterapi (RT) ve interstisyel brakiterapi ile çok iyi lokal knaser kontrolü ve sağkalım elde edilebilmektedir. RT sonrası prostat bezinde atrofi ve fibrozis meydana gelir (486).

1643 düşük ve orta riskli lokalize PK hastasının EBRT, RP ve aktif izlem tedavi gruplarına ayrılarak 10 yıllık zaman diliminde tedavi sonuçlarının izlendiği randomize prospektif ProtecT çalışmasında 10 yıllık takipten sonra kanser spesifik sağkalım, RP yada EBRT ile tedavi edilenlerle aktif izlemde olanlar arasında (sırasıyla %99 ve

%98,8) benzer olarak saptanmıştır (487). Ayrıca genel sağkalım da benzerdir. Tüm bu kanıtlar neticesinde üroloji kılavuzlarında da belirtildiği üzere lokalize hastalıkta RT, cerrahiye alternatif olarak kullanılabilir (18, 488).

Androjen yoksunluğu tedavisi (ABT); lokalize orta ve yüksek riskli PK tedavisinde RT ile kombine olarak neoadjuvan ya da adjuvan şekilde uygulanabilir. Yine lokal ileri evre PK tedavisinde de kullanılabilir (489).

1966-2006 yıllarını kapsayan Cochrane veritabanı analizlerinde lokalize orta ve yüksek riskli PK tedavisinde prostatektomi öncesi neo-adjuvan hormonal tedavinin genel sağkalımı iyileştirmediği saptanmıştır (OR 1,11, %95 GA 0,67 ile 1,85, P = 0,69). Bununla birlikte, pozitif cerrahi sınır oranında (OR 0,34, %95 GA 0,27 ile 0,42, P < 0,00001) anlamlı bir azalma ve lenf nodu tutulumu, patolojik evreleme ve organa sınırlı hastalık oranında önemli bir iyileşme saptanmıştır. Prostatektomiden 6 veya 8 ay önce uzun süreli neo-adjuvan ABT kullanımı, pozitif cerrahi sınırlarda önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir “(OR 0,56, %95 GA 0,39-0,80, p=0,002)”. Bir çalışmada, RT öncesi neo-adjuvan ABT, Gleason 2-6 PK hastaları için genel sağkalımı önemli ölçüde iyileştirmiş; bununla birlikte, iki çalışmada hastalığa özgü sağkalımda bir iyileşme olmamıştır “(OR 0,99, %95 GA 0,75-1,32, p=0,97)”. Ancak hem klinik hastalıksız sağkalımda “(OR 1,86, %95 GA 1,93-2,40, p<0,00001)” hem de biyokimyasal nüksüz sağkalımda “(OR 1,93, %95 GA 1,45-2,56, p< 0,00001)” önemli bir iyileşme olduğu saptanmıştır. Prostatektomiyi takiben adjuvan ABT tedavisi 5 yılda genel sağkalımı önemli ölçüde iyileştirmemiştir “(OR 1,50, %95 GA 0,79-2,85, p=0,2)” ; ancak bir çalışma adjuvan ABT ile hastalığa özgü önemli bir sağkalım avantajı bildirmiştir (p=0,001). Ayrıca, hem 5 yılda “(OR 3,73, %95 GA 2,30-6,03, p< 0,00001)” hem de 10 yılda “(OR 2,06, %95 GA 1,34-3,15, p=0,0009)” hastalıksız sağkalımda önemli bir iyileşme saptanmıştır. Radyoterapiyi takiben adjuvan ABT tedavisi, 5 yılda “(OR 1,46, %95 GA 1,17-1,83, p=0,0009)” ve 10 yılda “(OR 1,44, %95 GA 1,13-1,84, p=0,003)” belirgin bir genel sağkalım avantajı sağlamıştır. Ayrıca 5 yılda hastalığa spesifik sağkalımda “(OR 2,10, %95 GA 1,53-2,88, p=0,00001)” ile hastalıksız sağkalımda “(OR 2,53, %95 GA 2,05-3,12, p<0,00001)” önemli bir iyileşme saptanmıştır. Sonuç olarak RP veya RT ile kombine hormon tedavisi, lokal veya lokal olarak ilerlemiş prostat kanseri olan hastalarda önemli klinik faydalarla ilişkilidir. RP veya RT’den önce verildiğinde hastanın yaşam

kalitesini iyileştirebilecek önemli lokal kontrol sağlanabilir. Ancak güncel EAU kılavuzlarında RP öncesi neoadjuvan ABT tedavisi güçlü öneri düzeyinde önerilmemektedir (18). Bu birincil tedavilere adjuvan verildiğinde, ABT tedavisi sadece lokal kontrol sağlamakla kalmaz, aynı zamanda önemli bir sağkalım avantajı da sağlar. Bununla birlikte, ABT tedavisi, sıcak basması ve jinekomasti gibi önemli yan etkilerin yanı sıra ciddi maliyet ile ilişkilidir. Bu nedenle hormon tedavisi kullanma kararı, klinik faydalar, toksisite ve maliyet dikkate alınarak hasta ve klinisyen özelinde alınmalıdır (490-492).

“Brakiterapi, mesane ve rektum gibi çevre dokular korunarak doğrudan prostat bezi içine, ya da çevre dokuya TRUS eşliğinde çekirdek ve iğne konularak tümöre yüksek dozda verilen tedavi şeklidir. Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) < 12 ve maksimum akış hızı > 15 ml/sn olarak tanımlanan düşük veya uygun orta riskli ve iyi üriner fonksiyonu olan evre cT1-2a, tPSA ≤ 10, GS ≤ 7, prostat volümü ≤ 50 cc hastalara önerilebilmektedir” (493, 494).

Fokal tedavi seçenekleri arasında kriyoablasyon, odaklanmış yüksek yoğunluklu ultrason (HIFU), lazer ablasyon, radyofrekans ablasyon, proton tedavisi (495) sayılabilir. Ancak lokalize tedavilerin tam anlamıyla etkinliği ispatlanmamıştır (496-498). “Daha çok bir klinik araştırma ortamında veya iyi tasarlanmış prospektif kohort çalışması içinde”, yani deneysel çalışmalarda güçlü öneri düzeyinde önerilmektedir (18, 499, 500).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Türü ve Tasarımı

Çalışmamız için “Selçuk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan” 01.11.2022 tarihli ve 2022/455 sayılı karar neticesinde onay alındı.

Çalışmamızda 01 Ocak 2021 ve 01 Eylül 2022 tarihleri arasında “Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniğine” başvuran hastalar değerlendirildi. Yapılan muayene ve tetkikler sonucu “2.5 ng/ml üzeri tPSA değeri ve/veya şüpheli parmakla rektal muayene (PRM)” bulgularıyla birlikte “biyopsi işleminden önceki 3 ay içerisinde hastanemizde çekilen mpMRG’inde PI-RADS skoru ≥ 3 lezyon saptanıp PK şüphesi nedeniyle MRG-TRUS füzyon biyopsi ya da kognitif füzyon biyopsi yapılan” toplam 240 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

3.2. Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların “işlemin içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda” bilgilendirildiğinden ve işlem onaylarının alınmış olduğundan emin olundu. Sadece aydınlatılmış onamı bulunan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya hem daha önce biyopsi yapılmamış ilk defa biyopsi yapılacak hastalar (biyopsi naiv) hem de daha önce biyopsi yapılmış ancak malignite saptanmamış (biyopsi negatif) olup PK şüphesi devam eden hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen mpMRG çekimleri Radyoloji kliniğinde 3T Siemens MRG (Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) cihazında 24 kanallı pelvik faz dizilimli koiller ile tüm prostat bezi ve seminal veziküller görüntüleme alanına girecek şekilde elde edildi. PI-RADS v2.1 lezyon sınıflaması ise alanında deneyimli bir radyolog tarafından yapılmış olup tüm hastaların mpMRG’leri aynı radyolog tarafından raporlanmış ve PI-RADS v2.1 sınıflamasında tariflenen 41 sektör haritalamaya göre lokalizasyonları işaretlenmiştir. “PI-RADS 1-2 lezyonlar benign, PI-RADS 4-5 lezyonlar malign olarak değerlendirilmiştir.” PI-RADS 3 lezyonlar ise ara zon olarak değerlendirilmiştir. Hedefe yönelik biyopsi endikasyon kararı Avrupa Üroloji Birliği (EAU) prostat kanseri klavuzu kriterleri çerçevesinde verilmiş olup çalışmaya retrospektif olarak

taranarak mpMRG yapıpı PI-RADS v2.1 sınıflamasına göre PI-RADS ≥ 3 lezyon saptanmış olan hastalar dahil edilmiştir.

Biyopsi naiv olup mpMRG'sinde PI-RADS skoru ≥ 3 lezyon tespit edilen ve bu lezyonlara yönelik öncelikle hedefe yönelik "MRG-TRUS füzyon biyopsi ya da kognitif füzyon biyopsi" ve ardından 12 kadran sistematik TRUS prostat biyopsisi (TRUS-BX) yapılan hastalar ile biyopsi negatif olup sadece hedefe yönelik MRG-TRUS füzyon biyopsi ya da kognitif füzyon biyopsi yapılan TRUS-BX yapılmayan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hedefe yönelik biyopsilerde her indeks lezyondan 3-5 kor biyopsi alınmış olup tüm hedefe yönelik biyopsi işlemleri alanında deneyimli aynı ürolog tarafından yapılmıştır. TRUSG-BX işlemleri ise hedefe yönelik biyopsi işlemi yapıldıktan sonra gerekli hastalarda, hedefe yönelik biyopsi işlemini gerçekleştiren ürolog tarafından yapılmıştır. Hastalar "MRG-TRUS füzyon biyopsi ve kognitif füzyon biyopsi" gruplarına ayrılmıştır. Her iki grupta da 120'ser hasta olmak üzere toplamda 240 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Çalışmanın Dizaynı

Hastaların biyopsi öncesi yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, parmakla rektal muayene bulguları, "total PSA, serbest PSA, serbest/total PSA oranı", prostat hacmi, PSA dansitesi ile mpMRG bulguları (PI-RADS lezyon derecesi, lezyon boyutu, lezyon lokalizasyonu) kaydedildi. Biyopsi sonrası her hastanın biyopsi odaklarının patolojik değerlendirmesi (adenokarsinom, benign prostat hiperplazisi, kronik inflamasyon, HGPIN, LGPIN, ASAP) ve ISUP sınıflaması ile biyopsi komplikasyonları kaydedildi. Malignite saptanan hastalarda yapılan görüntülemeledeki lezyon ile biyopsi alınan kadranın ve tarafın uyumluluğu incelendi. Gleason skoru 7 ve üstü (ISUP grade ≥ 2) olan kanserler klinik olarak anlamlı kabul edilirken, gleason skoru 6 olan tümörler klinik olarak anlamsız ve tümör dışı patolojiler benign grupta kabul edilmiştir.

Her iki hedefli biyopsi öncesinde hasta hazırlığında ise klinik rutinitimiz uygulanmıştır. Biyopsi kararı verilen hastalardan klinik rutinitimiz dahilinde kanama zamanı, hemogram ve idrar kültürü tetkikleri istenmiştir. Tetkikler kontrol edilerek biyopsi yapılmasına engel durum olup olmadığı değerlendirilmiştir. Biyopsi yapılacak olan hastalara profilaktik olarak biyopsi işleminden 24 saat önce başlanıp toplamda bir hafta kullanılmak üzere siprofloksasin oral tablet 500 mg 2x1 verilmiştir. Alerjisi

olanlara ise işlem öncesi seftriakson 1gr veya gentamisin 120 mg im olarak uygulanmıştır. Biyopsi öncesi sabah rektal temizlik için lavman yapılmıştır. Hastalar kahvaltı sonrası tok karnına işleme alınmıştır. İşlem öncesinde Üroloji polikliniğinde hastanın aydınlatılmış onamı yazılı olarak alınmıştır. İşlem, alanında deneyimli bir üroloji doktoru tarafından, eğitimde 4 yılını tamamlamış bir üroloji asistanı ve bir eğitimli üroloji endoskopi hemşiresi eşliğinde gerçekleştirilmiştir. Hastalar biyopsi alımı esnasında sol lateral dekübit pozisyon verilerek işlem sedyesine yatırılmış ve rektal bölge açıkta kalacak şekilde steril olarak örtülmüştür. Hastalara biyopsi alımı esnasında hareket etmemeleri söylenmiştir. Enfeksiyon olasılığını en aza indirmek için tüm hastalarda perirektal alan “povidon iyotla” temizlenmiştir. “İşlem sırasında oluşacak ağrıyı azaltmak için probun girişinden önce rektum içerisine lidokain içeren kayganlaştırıcı jel ve gerekirse ilaveten prob yerleştirildikten sonra TRUS eşliğinde 22G Chiba iğnesi ile saat 5-7 hizasında periprostatik alanlara 10 ml lidokain verilerek periprostatik sinir blokajı yapılmıştır.” Biyopsi işlemi sonrası hastalar rektal kanama ve hematüri açısından kontrol edilmiştir. Hasta 5-10 dk immobil olarak müşade odasında supin pozisyonda takip edilmiştir. Vital bulguları stabil olan hastalarda miksiyon gözlemlenmiştir. Hematüri ve rektal kanama saptanmayan hastalar önerilerle taburcu edilmiştir. İşlem sonrası enfeksiyon gelişme riski nedeniyle hastalara onam formunda yer alan bilgiler yeniden hatırlatılmış ve geç dönem komplikasyonlar gözlemlenmiştir. İşlem sonrası erken komplikasyon görülen hastalar ise müşaade altında kalmaya devam ederek uygun tedavileri verilmiştir.

Kognitif füzyon biyopsi işlemleri ultrasonografi cihazı (TOSHIBA APLIO 400, 3-8 MHz) ve transrektal konveks prob kullanılarak yapılmıştır. Prostattan sagittal ve transvers ekseninde görüntü sekanslarının alınıp “prostat volümünün ultrason aletindeki elipsoid formülle otomatik olarak” hesaplanmasından sonra mpMRG neticesinde saptanan ve radyolog tarafından PI-RADS v2.1 kriterlerine göre sektör haritalaması yapıp raporlanan lezyonların lokalizasyonundan 25 cm 18G tam otomatik biyopsi iğnesi (ESTACORE automatic biopsy needle, Geotek Medicals) ile literatürde de önerildiği şekilde 3-5 kor kognitif füzyon biyopsiler alınmıştır. Hastanın daha önceki biyopsi durumuna göre gerekli olursa ek olarak standart sistematik 10-12 kor biyopsi örnekleri de alınmıştır.

“MRG-TRUS füzyon görüntüleme kılavuzluğunda alınan tüm biyopsi işlemleri, ultrasonografi cihazı (LOGIQ S8-GE Healthcare, IC5-9-D, 3-10 MHz/G.

Kore) ile transrektal konveks prob kullanılarak yapılmıştır. Füzyon görüntüleme işlemleri ultrasonografi cihazı ile entegre olan hacim navigasyon sistemi (V Nav; GE Healthcare) kullanılarak yapılmıştır. Görüntülerin bağdaştırma algoritması olarak sabit (rijit) eşleştirme sistemi kullanılmıştır. İşlemin çeşitli basamakları vardır. Öncelikle hacim navigasyon için biyopsi işlemi yapılan masanın hemen yanına bir elektromanyetik verici yerleştirilmiş ve kullanılan ultrason probuna da elektromanyetik sensörler takılmıştır’’ (Şekil 40, 41).



Şekil 40. Endorektal USG probu, elektromanyetik sensörler ve USG cihazı.

“Verici sistemi ve sensörler, ultrasonografi cihazının pozisyon algılama ünitesine bağlanılır. Daha önceden elde edilmiş mpMRG görüntüleri "digital imaging and communication in medicine" (DICOM) formatında USG cihazına yüklenir. Monitörün sağ tarafında yer alan aksiyel MRG kesitlerinden birisi (genellikle T2AG) seçilerek ekran dondurulur ve ekranın diğer tarafında bu kesit ile aynı düzlemde ve seviyeden geçen gerçek zamanlı USG kesiti belirlenir. Eşleştirmenin ilk aşaması olarak belirlenen bu kesitlere plan eşleştirmesi yapılmış olur.”

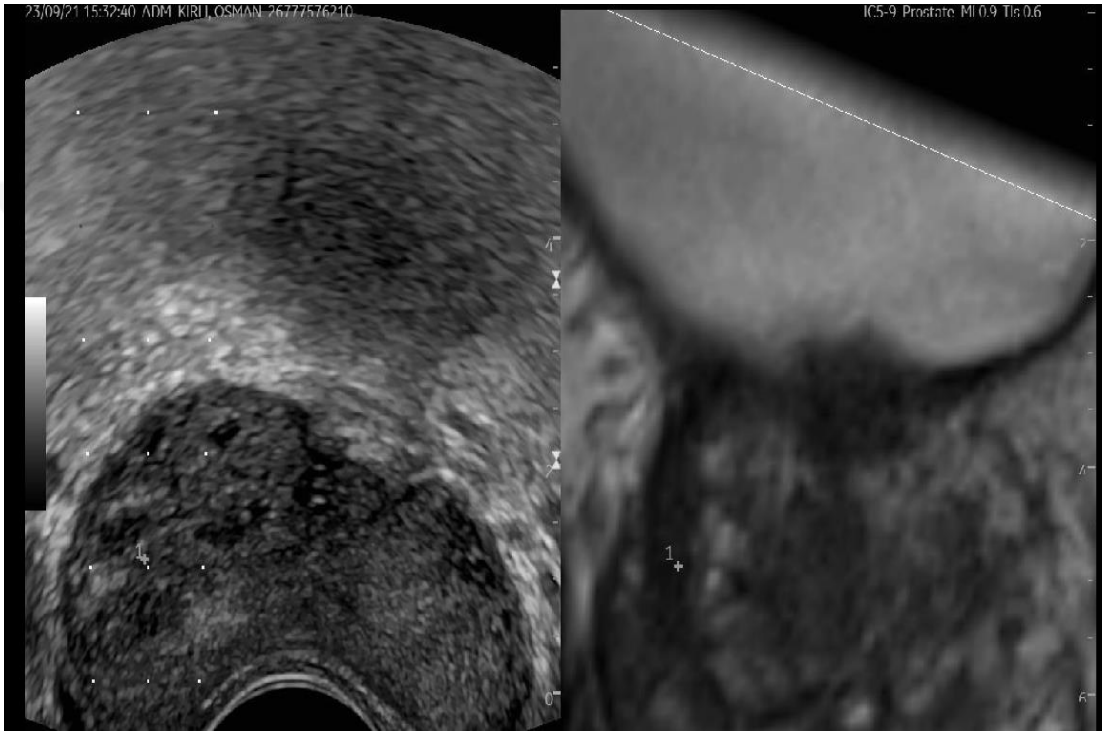


Şekil 41. Endorektal USG probu, “elektromanyetik sensörler ve biyopsi iğnesine kılavuzluk eden ataçmanın konumları.”

“İkinci basamak olarak ise, referans noktası olarak hastaya özgü kist, kalsifikasyon, bph nodülü veya diğer ayırt edici anatomik noktalar belirlenir ve ekranın sağındaki MRG kesitleri ile ekranın solundaki gerçek zamanlı US görüntüsü üzerinde belirlenen referans noktasına karşılık gelen yerlerin nokta eşleştirmesi yapılır. Bu aşama, daha hatasız bir eşleştirme olması için, uygun olan iki farklı referans noktası ile yeniden eşleştirme yapılır. Pozisyonel eşleştirme sonrası, multiplanar rekonstrüksiyon yapılmış mpMR görüntüleri gerçek zamanlı US görüntüleri ile senkronize olarak ekranda yan yana olacak şekilde izlenebilir hale gelir” (Şekil 42).

Eşleştirmenin yapılmasından sonra biyopsi alınması işlemi boyunca TRUS probu prostata basıya seconder deformasyona yol açmayacak şekilde mümkün olduğunca yumuşak şekilde hareket ettirilerek kullanılır. Prostattan sagittal ve transvers ekseninde görüntü sekanslarının alınıp prostat hacminin “ultrason aletindeki elipsoid formülle” otomatik şekilde hesaplanmasından sonra eşleştirilen lezyonların lokalizasyonundan yanyana füzyone edilmiş görüntüler üzerinde biyopsi iğnesi için olan rehber çizgiler yardımıyla 25 cm 18G tam otomatik tru-cut biyopsi iğnesi (ESTACORE automatic biopsy needle, Geotek Medicals) ile literatürde de önerildiği şekilde MRG-TRUS 3-5 kor füzyon biyopsiler alınmıştır.

Alınan biyopsi dokuları biyopsi numunelerinin numarası ve prostat bezinde alındıkları bölgelerin belirtildiği etiket eşliğinde formaldehit içeren ependorf tüplerine konularak patolojiye gönderilmiştir. Hedefli prostat biyopsi işlemi tamamlandıktan sonra, füzyon görüntüleme sistemi kapatılmıştır. Hastanın daha önceki biyopsi durumuna göre gerekli olursa ek olarak sadece USG görüntüleri kılavuzluğunda, MR görüntülerine bakılmaksızın, prostattan aynı otomatik tru-cut biyopsi iğnesi kullanılarak standart sistematik 10-12 kor biyopsi örnekleri de alınmıştır.



Şekil 42. MRG-TRUS füzyon biyopsideki görüntülerin füzyone edilerek yan yana görüntülenmesi. 68 yaşında tPSA'sı 9,18 ng/ml, PRM'de şüpheli bulgu olan erkek hastada sağ midgland periferik zon anteriorda MRG'de T2A sekanslarda hipointens görünümde, PI-RADS 5 kanser şüpheli lezyon izlenirken TRUS'da ise bu şüpheli lezyon izoekoik görünümde olduğu için lokalize edilememiştir. MR görüntülerde referans nokta için herhangi bir kist ya da kalsifikasyon olmadığından görüntü eşleştirme mesane boynu ve median lobdan yapılmıştır. Hastanın patoloji sonucu tümör yüzdesi %40 Gleason skoru 4+3=7 prostat adenokarsinomu olarak gelmiştir.

Bu iki hedefli füzyon biyopsi yöntemi ile oluşturulan hasta gruplarında yaş, VKİ, PRM bulguları, serum total PSA değeri, serum serbest PSA değeri, serbest/total PSA oranları, prostat hacmi, PSA dansitesi, mpMRG bulguları (PI-RADS lezyon derecesi, lezyon boyutu, lezyon lokalizasyonu) ile biyopsi patolojileri (adenokarsinom, benign prostat hiperplazisi, kronik inflamasyon, HGPIN, LGPIN, ASAP), biyopsi ISUP sınıflaması, klinik anlamlı prostat kanseri varlığı ve malign kor sayısı gibi bulgular arasında istatistiksel karşılaştırma yapıldı.

3.4. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen hasta verilerinin analizi “Statistical Package for Social Sciense (SPSS) version 22.0” paket programı kullanılarak yapıldı. Katılımcıları tanımlayan veriler, sürekli değişkenlerde “ortalama±standart sapma/ortanca (minimum-maksimum)” şeklinde, kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde şeklinde gösterildi. Bağımsız iki gruba ait sürekli değişkenlerin dağılımlarının benzer olup olmadığı ve normal dağılıma uygun olup olmadığı Skewness-Kurtosis ile varyasyon katsayılarıyla birlikte “görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov Smirnov testi)” kullanılarak değerlendirildi.

Her iki hedefli biyopsi yönteminde biyopsi patolojisi benign ve malign çıkan hastalar arasındaki yaş, vücut kitle indeksi, parmakla rektal muayene bulguları, serum tPSA değeri, serum serbest PSA değeri, serbest/total PSA oranı, PSA dansitesi, prostat hacmi, mpMRG bulguları (PI-RADS v2.1 lezyon derecesi, lezyon boyutu, lezyon lokalizasyonu), arasında anlamlı fark olup olmadığı incelendi. Bağımsız iki gruptaki sürekli bir değişkenin ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testinde, “parametrik test varsayımlarını yerine getirmesi durumunda Student t-testi, parametrik test varsayımlarını yerine getirmemesi durumunda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.” “Bağımsız iki ve ikiden fazla gruptaki kategorik değişkenler arasındaki farkın incelenmesinde Pearson ki-kare testi kullanıldı.” Bağımlı iki gruptaki sürekli bir değişkenin ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testinde, parametrik test varsayımlarını yerine getirmemesi durumunda Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Bağımsız üç gruptaki sürekli bir değişkenin ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testinde, “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” kullanılmıştır. “ANOVA sonrasında gruplar arasında saptanan anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını saptamak için tamamlayıcı post-hoc analiz testleri yapılmıştır. Varyansların homojen dağılması durumunda Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, homojen dağılmaması durumunda ise Tamhane çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.” Füzyon ve sistematik TRUSG-BX yöntemlerinin prostat kanseri saptama açısından tanısal performansı “McNemar testi” kullanılarak karşılaştırıldı. “Tüm hipotez testlerinde iki yönlü anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlendi ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.”

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 240 erkek hastaya çekilen mpMRG ile biyopsi alımı arasındaki süre ortalama $37,77 \pm 21,39$ gün, ortanca 30 (min-max; 3-90) gündür. Hastaların yaş ortalaması $65,03 \pm 7,11$ yıl, ortanca yaş 66 (min-max; 42-82) yıldır. Hastaların vki ortalaması $27,2 \pm 4,13$, ortanca vki 27 (min-max; 18-51) olarak saptanmıştır. Hastalarda saptanan serum tPSA ortalaması $10,09 \pm 6,17$ ng/ml, ortanca tPSA 8,35 ng/ml (min-max; 0,33-41 ng/ml), total PSA değerinin 4-10 ng/ml gri zonda olması nedeniyle 160 (%67) hastada hesaplanan ortalama s/t PSA oranı $0,19 \pm 0,09$, ortanca s/t PSA oranı 0,18 (min-max; 0,04-0,54) olarak saptanmıştır. Ortalama prostat hacmi $69,31 \pm 36,22$ cm³, ortanca prostat hacmi 60 (min-max; 15-281) cm³ iken, gri zondaki 173(%72) hastada hesaplanan ortalama PSA dansitesi $0,13 \pm 0,08$ ng/ml/cm³, ortanca PSA dansitesi 0,11 (min-max; 0,04-0,61) ng/ml/cm³ olarak saptanmıştır. Toplamda 240 hastanın 138(%58)'inde parmakla rektal muayenede şüpheli bulgu saptanırken 102(%42) hastada parmakla rektal muayene normaldir. Hastaların 24 (%10)'ünde daha önceden yapılmış negatif biyopsi öyküsü (biyopsi negatif) varken 216 (%90) hastada prostat biyopsisi öyküsü yoktu (biyopsi naiv) (Tablo 18).

Tablo 18. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların “demografik özellikleri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar verileri.”

	Ortalama$\pm$SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
MPMRG ile biyopsi arası süre(gün)	37,77 $\pm$ 21,39	30(3-90)	240, (%100)
Yaş	65,03 $\pm$ 7,11	66(42-82)	240, (%100)
Vki	27,2 $\pm$ 4,13	27(18-51)	240, (%100)
Total PSA(ng/ml)	10,09 $\pm$ 6,17	8,35(0,33-41)	240, (%100)
S/T PSA oranı	0,19 $\pm$ 0,09	0,18(0,04-0,54)	160, (%67)
Prostat hacmi(cm3)	69,31 $\pm$ 36,22	60(15-281)	240, (%100)
PSA dansitesi(mg/ml/cm3)	0,13 $\pm$ 0,08	0,11(0,04-0,61)	173, (%72)

Tablo 19 (Devam). Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların “demografik özellikleri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar verileri.”

	Ortalama±SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
Prm(+) lezyon boyutu(mm)	15,05±7,38	14 (4-38)	138, (%58)
Prm(-) lezyon boyutu(mm)	10,31±4,73	10 (3-28)	102, (%42)
Biyopsi naiv lezyon boyutu(mm)	12,26±6,55	11 (3-38)	216, (%90)
Biyopsi negatif lezyon boyutu(mm)	11,29±4,60	12 (5-21)	24, (%10)
Kanser şüpheli lezyon sayısı	1,38±0,59	1 (1-3)	330, (%100)
Hedef lezyon başına alınan biyopsi kor sayısı	3,33±0,71	3 (1-6)	798, (%100)
Hedef biyopsi kanser pozitif kor sayısı	2,61 ± 1,25	3 (1-6)	230, (%29)
Sistematik biyopsi alınan biyopsi kor sayısı	12,10 ± 0,78	12(4-14)	2614, (%100)
Sistematik biyopsi kanser pozitif kor sayısı	4,45±3,26	4(1-14)	436, (%17)

Çalışmaya dahil edilen 240 erkek hastaya çekilen mpMRG neticesinde toplamda 330 kanser şüpheli lezyon saptanmıştır. Toplamda 76 hastada birden fazla lezyon saptanmış olup, hasta başına ortalama lezyon sayısı 1,38±0,59, ortanca lezyon sayısı ise 1 olarak saptanmıştır. Hastalarda mevcut lezyon sayıları ise 1-3 aralığında değişmektedir. Ancak her hastada 1 adet olmak üzere toplamda 240 adet indeks lezyon saptanmıştır. Füzyon biyopsiler ile 240 indeks hedef lezyondan toplamda 798 adet biyopsi alınmıştır. Lezyon ve hasta başına ortalama 3,33±0,71 adet biyopsi, ortanca olarak 3 (min-max;1-6) adet füzyon biyopsi alınmıştır (Tablo 18).

Füzyon biyopsi yöntemleri ile biyopsi alınan toplamda 240 hastadan 88 (%37)’inde, 798 adet biyopsi korundan 230 (%29)’unda kanser saptanmıştır. Biyopsi

naiv olan 216 hastadan toplamda 2614 adet sistematik biyopsi kor alınmış olup bu hastaların 98 (%45)'inde toplamda 436 (%17) adet sistematik biyopsi korunda kanser saptanmıştır (Tablo 18).

Tablo 20. mpMRG indeks lezyonların boyut ve yerleşim özellikleri.

	Ortalama±SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
İndeks lezyon boyutu(mm)	12,41±6,36	11 (3-38)	240, (%100)
PIRADS 3 lezyon boyutu(mm)	9,67±4,70	9 (3-28)	92, (%38)
PIRADS 4 lezyon boyutu(mm)	10,06±3,53	9 (4-18)	89, (%37)
PIRADS 5 lezyon boyutu(mm)	19,81±6,39	19 (10-38)	59, (%25)
Anterior lezyon boyutu(mm)	11,17±4,86	10,5 (3-28)	83, (%35)
Posterior lezyon boyutu(mm)	11,82±6,44	10 (3-38)	130, (%54)
Anteroposterior lezyon boyutu(mm)	17,75±7,46	17 (6-36)	27, (%11)
Periferal lezyon boyutu(mm)	12,37±6,61	10,5 (3-36)	149, (%62)
Transizyonel lezyon boyutu(mm)	11,22±6,14	11 (3-38)	91, (%38)
Bazal lezyon boyutu(mm)	13,29±7,29	13 (4-38)	44, (%18)
Midgland lezyon boyutu(mm)	11,09±5,09	10 (3-30)	114, (%47)
Apeks lezyon boyutu(mm)	10,18±4,37	10 (4-23)	50, (%21)
Bazal+Midgland lezyon boyutu(mm)	16,30±9,06	16,5 (5-27)	9, (%4)
Apeks+Midgland lezyon boyutu(mm)	12,87±7,17	14 (3-23)	14, (%6)
Bazal+Midgland+Apeks lezyon boyutu(mm)	23,50±10,37	25,5(14-36)	9, (%4)

Çalışmaya dahil edilen 240 erkek hastaya çekilen mpMRG neticesinde saptanan 240 indeks lezyondan 92 (%38)'si PIRADS 3, 89 (%37)'u PIRADS 4, 59 (%25)'u PIRADS 5 olarak raporlanmıştır (Tablo 19).

MpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının PIRADS 3, 4, 5 lezyon grupları arasında gösterdiği farklılığın anlamlı olup olmadığını saptamak amacıyla yapılan “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,000$). “Bu anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını ve hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için tamamlayıcı post-hoc analiz testlerine geçilmiştir.” “ANOVA sonrası hangi post-hoc çoklu karşılaştırma testinin kullanılacağına karar vermek için öncelikle Levene’s testi ile grup dağılımlarının varyanslarının homojen olup olmadığı değerlendirilmiş ve lezyon boyutu için varyansların homojen olmadığı saptanmıştır ($p=0,003$).” Bu nedenle varyanslar homojen olmadığı için Tamhane çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. “Lezyon boyutuna göre hangi alt gruplar arasında farklılaştığını belirlemek için yapılan tek yönlü varyans analizi sonrası post-hoc Tamhane testi sonucunda PIRADS 3 ile PIRADS 5 arasında ve PIRADS 4 ile PIRADS 5 arasında PIRADS 5 lehine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,000$).” Bu sonuç da, PIRADS 5 grubundaki hastaların PIRADS 3 ve PIRADS 4 gruplarına göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak PIRADS 3 ve PIRADS 4 grupları arasında lezyon boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,954$).

Prostatın PI-RADS v2.1’e göre yapılan 41 sektör haritalandırması neticesinde indeks lezyonların 83 (%35)’ü prostatın anterior bölgesinde, 130 (%54)’u posterior bölgesinde bulunmakta, 27 (%11)’si ise hem anterior hem posterior bölgesi boyunca uzanmaktadır. Lezyonların 149 (%62)’u periferel zonda, 91 (%38)’i ise transizyonel zonda yerleşimlidir. Bölgesel olarak değerlendirildiğinde 44 (%18) lezyon prostatın bazalinde, 114 (%47) lezyon midglandda, 50 (%21) lezyon apikal bölgede, 32 (%14) lezyon ise birden fazla bölgede yerleşimlidir (Tablo 19).

MpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının lezyonların prostatın anterior bölgesinde, posterior bölgesinde ya da hem anterior hem posterior bölgesi boyunca yerleşimine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,000$). Bu işlemin ardından ANOVA sonrası belirlenen anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını ve hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için tamamlayıcı post-hoc analiz testleri yapılmıştır. ANOVA sonrası hangi post-hoc çoklu karşılaştırma testinin kullanılacağına karar vermek için

öncelikle Levene's testi ile grup dağılımlarının varyanslarının homojen olup olmadığı değerlendirilmiş ve lezyon boyutu için varyansların homojen olduğu saptanmıştır ($p=0,233$). Bu nedenle varyanslar homojen olduğu için Bonferroni çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Lezyon boyutuna göre hangi gruplar arasında farklılaştığını belirlemek için yapılan tek yönlü varyans analizi sonrası post-hoc Bonferroni testi sonucunda anterior yerleşimli lezyonlar ile anteroposterior boyunca yerleşen lezyonlar ve posterior lezyonlar ile anteroposterior boyunca yerleşen lezyonlar arasında anteroposterior boyunca yerleşen lezyonlar lehine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,000$). Bu durum, anteroposterior boyunca yerleşen lezyonlar grubundaki hastaların sadece anterior yerleşimli lezyonlar ve sadece posterior yerleşimli lezyonlar grubundaki hastalara göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak sadece anterior yerleşimli lezyonlar ve sadece posterior yerleşimli lezyonlar grupları arasında lezyon boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=1,000$).

Bağımsız gruplar student t testi ile lezyon boyutu ve lezyonun yerleştiği prostat zonunun karşılaştırıldığı çalışmada periferik ve transizyonel zon yerleşimli lezyonlar arasında lezyon boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,908$).

MpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının lezyonların prostatın bazal bölgesinde, midgland bölgesinde, apeks bölgesinde, bazal ve midgland bölgesinde, apeks ve midgland bölgesinde, bazal-midgland-apeks bölgesinde yerleşimine göre gösterdiği farklılığın anlamlı olup olmadığını saptamak amacıyla yapılan "tek yönlü varyans analizi (ANOVA)" neticesinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,000$). ANOVA neticesinde saptanan anlamlı farkın hangi gruplardan kaynaklandığını ve hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için "tamamlayıcı post-hoc analiz testleri" yapılmıştır. "ANOVA sonrası hangi post-hoc çoklu karşılaştırma testinin yapılacağını saptamak amacıyla öncelikle Levene's testi ile grup dağılımlarının varyanslarının homojen olup olmadığı değerlendirilmiş ve lezyon boyutu açısından varyansların homojen olmadığı saptanmıştır ($p=0,017$). Bu nedenle varyanslar homojen olduğu için Tamhane çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Tamhane testi neticesinde bazal-midgland-apeks bölgesinde yerleşen lezyonlar ile sadece bazal, sadece midgland, sadece apeks, sadece midgland-apeks yerleşimli lezyonlar arasında lezyon boyutu açısından bazal-midgland-apeks yerleşimli lezyonlar

lehine istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (**p=0,004, p=0,002, p=0,001, p=0,006, sırası ile**). Ancak bazal-midgland-apeks yerleşimli lezyonlar ile sadece bazal-midgland yerleşimli lezyonlar arasında lezyon boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,356).

Bu durum, bazal-midgland-apeks boyunca yerleşimli lezyonu olan gruptaki hastaların sadece bazal, sadece midgland, sadece apeks, sadece midgland-apeks yerleşimli lezyonları olan gruplardaki hastalara göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 21. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda uygulanan farklı biyopsi yöntemlerinin (MRG-TRUS füzyon biyopsi / Kognitif füzyon biyopsi / Sistematiik biyopsi) patoloji sonuçları.

	Ortalama±SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
KOAK(≥7)	15,46±7,62	15 (3-38)	71, (%30)
KOAK DIŞI DİĞER	11,08±5,35	10 (4-30)	169, (%70)
KOAOK(<7)	11,58±6,31	12 (4-30)	42, (%17)
BENİGN	10,26 ± 4,70	10 (3-25)	70, (%29)
İNFLAMASYON	11,34±5,51	10 (4-28)	46, (%19)
ASAP	8,90±6,26	8 (6-24)	9, (%4)
HGPIN	10	(6-14)	2, (%1)
ISUP 1	11,58±6,31	12 (4-30)	42, (%17,5)
ISUP 2	10,24±5,20	10(3-17)	20, (%8,5)
ISUP 3	14,82±7,87	14,50(4-38)	22, (%9)
ISUP 4	13,64±7,42	13,50 (6-25)	13, (%5,5)
ISUP 5	21,38±8,93	22 (11-36)	15, (%6)
TOPLAM KANSER	14,03±7,36	14 (3-38)	113, (%47)

“MRG-TRUS füzyon biyopsi”, “kognitif füzyon biyopsi” ile sistematiik biyopsi yöntemlerinin tek başına veya ikisinin kombine edilerek uygulandığı çalışmaya dahil edilen 240 erkek hastanın patoloji sonuçlarının değerlendirilmesinde 71 (%30) hastada KOAK (ISUP grade ≥2) saptanmışken 42 (%17) hastada KOAOK (ISUP<grade 2) saptanmıştır. Neticede toplam prostat kanseri saptanan hasta sayısı

113 (%47)'dür. KOAK saptanmayan hasta sayısı ise 169 (%70)'dur. Bu hastaların 70 (%29)'inin patolojisi benign prostat hiperplazisi, 46 (%19)'sının patolojisi akut/kronik inflamasyon/prostatit, 9 (%4)'unun patolojisi ASAP, kalan 2 (%1)'sinin patolojisi ise HGPIN olarak saptanmıştır (Tablo 20).

MpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının patoloji sonucu benign prostat hiperplazisi, prostat kanseri ya da akut/kronik inflamasyon/prostatit gelen hasta grupları arasında farklılığın anlamlı olup olmadığını saptamak amacıyla gerçekleştirilen “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar karşılaştırıldığında firkin anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,000$). Bu anlamlı farka gruplardan hangilerinin sebep olduğu ve firkin hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için “tamamlayıcı post-hoc analiz testleri” yapılmıştır Post-hoc çoklu karşılaştırma testlerinden hangisinin yapılacağını tespit etmek için öncelikle “Levene’s testi” aracılığıyla gruplar arası dağılımların homojenitesi değerlendirilmiş ve lezyon boyutu için dağılımların homojen olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,001$). Bu nedenle varyanslar homojen olmadığı için Tamhane çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Lezyon boyutunun hangi patoloji grupları arasında farklılık gösterdiğini saptamak amacıyla yapılan “post-hoc Tamhane testi” neticesinde prostat kanseri ve BPH grubu ile PK ve akut/kronik inflamasyon/prostatit grubu arasında PK lehine istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmiştir (**$p=0,000$, $p=0,014$, sırası ile**). Bu durum, prostat kanseri grubundaki hastaların benign prostat hiperplazisi ve akut/kronik inflamasyon/prostatit gruplarına göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak benign prostat hiperplazisi ve akut/kronik inflamasyon/prostatit grupları arasında lezyon boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,644$).

MpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının patoloji sonucu benign prostat hiperplazisi, KOAK, KOAOK ya da akut/kronik inflamasyon/prostatit gelen hasta grupları arasında farklılığın anlamlı olup olmadığını saptamak amacıyla gerçekleştirilen “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar karşılaştırıldığında firkin anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,000$). Bu anlamlı farka gruplardan hangilerinin sebep olduğu ve farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için “tamamlayıcı post-hoc analiz testleri” yapılmıştır Post-hoc çoklu karşılaştırma testlerinden hangisinin yapılacağını tespit etmek için öncelikle “Levene’s testi” aracılığıyla gruplar arası dağılımların homojenitesi değerlendirilmiş

ve lezyon boyutu için dağılımların homojen olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,004$). Bu nedenle varyanslar homojen olmadığı için Tamhane çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Lezyon boyutunun hangi patoloji grupları arasında farklılık gösterdiğini saptamak amacıyla yapılan “post-hoc Tamhane testi” neticesinde KOAK ve BPH grubu arasında KOAK lehine istatistiksel açıdan farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**$p=0,000$**). Bu sonuç, KOAK grubundaki hastaların benign prostat hiperplazisi grubuna göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak KOAK grubu ile akut/kronik inflamasyon/prostatit grubu ve KOAOK grubu arasında lezyon boyutu açısından farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,010$, $p=0,114$, sırası ile). Yine KOAOK grubu ile benign prostat hiperplazisi ve akut/kronik inflamasyon/prostatit grubu arasında lezyon boyutu açısından farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,459$, $p=0,994$, sırası ile).

KOAK (ISUP grade ≥ 2) saptanan 71 (%30) hastanın 20 (%8,5)’sinde ISUP grade 2 prostat kanseri, 22 (%9)’sinde ISUP grade 3 prostat kanseri, 13 (%5,5)’ünde ISUP grade 4 prostat kanseri, 15 (%6)’inde ise ISUP grade 5 prostat kanseri saptanmıştır (Tablo 20).

MpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının lezyonların patoloji sonuçlarının ISUP grade 1, 2, 3, 4, 5 olmasına göre gruplar arasında farklılığın anlamlı olup olmadığını saptamak amacıyla gerçekleştirilen “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,000$). Bu anlamlı farka gruplardan hangilerinin sebep olduğu ve farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için “tamamlayıcı post-hoc analiz testleri” yapılmıştır. Post-hoc çoklu karşılaştırma testlerinden hangisinin yapılacağını tespit etmek için öncelikle “Levene’s testi” aracılığıyla gruplar arası dağılımların homojenitesi değerlendirilmiş ve lezyon boyutu için dağılımların homojen olduğu tespit edilmiştir ($p=0,094$). Bu nedenle varyanslar homojen olduğu için Bonferroni çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Lezyon boyutunun hangi patoloji grupları arasında farklılık gösterdiğini saptamak amacıyla yapılan “post-hoc Bonferroni testi” neticesinde patoloji sonucu ISUP grade 5 olan lezyonlar ile ISUP grade 1, 2, 3, 4 olan lezyonlar arasında ISUP grade 5 lehine farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**$p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,002$, $p=0,003$, sırası ile**).

Bu durum, patoloji sonucu ISUP grade 5 grubundaki hastaların ISUP grade 1, 2, 3, 4 olan hastalara göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.

Ancak patoloji sonucu ISUP grade 1 ile 2, 3, 4 olan hastalar arasında lezyon boyutu açısından farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=1,000, p=0,339, p=1,000, sırası ile). Yine ISUP grade 2 ile ISUP grade 3, 4 olan hastalar arasında lezyon boyutu açısından farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0.082, p=0,657, sırası ile). Ayrıca ISUP grade 3 ile ISUP grade 4 arasında lezyon boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=1,000).

Tablo 22. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda uygulanan farklı biyopsi yöntemlerine (MRG-TRUS füzyon biyopsi / Kognitif füzyon biyopsi / Sistemik biyopsi) bağlı gelişen komplikasyonlar.

	Ortalama±SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
KOMPLİKASYON YOK	12,02±5,82	11 (3-38)	183, (%76)
HEMATOSPERMİ	10,21±4,59	9 (5-20)	14, (%5,9)
HEMATÜRİ	11,50±6,98	10 (4-24)	10, (%4)
REKTAL KANAMA<2 GÜN	15,93±8,68	13 (4-36)	30, (%12,9)
>38 DERECE ATEŞ, PROSTATİT	11,50±2,12	11,5(10-13)	2, (%0,8)
ÜRİNER RETANSİYON	20	20	1, (%0,4)

“MRG-TRUS füzyon biyopsi”, “kognitif füzyon biyopsi” ile sistemik biyopsi yöntemlerinin tek başına veya ikisinin kombine edilerek uygulandığı çalışmaya dahil edilen 240 erkek hastanın 183 (%76)’ünde işlem sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

Toplamda 57 (%24) hastada komplikasyon gelişmiş olup 30 (%12,9) hastada kısa süreli rektal kanama, 14 (%5,9) hastada hematospermi, 10 (%4) hastada hastaneye yatış gerektirmeyen hematüri, 2 (%0,8) hastada prostatit ve buna bağlı ateş yüksekliği, 1 (%0,4) hastada ise sonda takılmasını gerektiren üriner retansiyon olmuştur (Tablo 21).

MpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının komplikasyon türüne göre gruplar arasındaki farklılığın anlamlı olup olmadığını saptamak amacıyla gerçekleştirilen “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar karşılaştırıldığında farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,072).

MRG-TRUS füzyon grubu (biyopsi naiv+negatif)

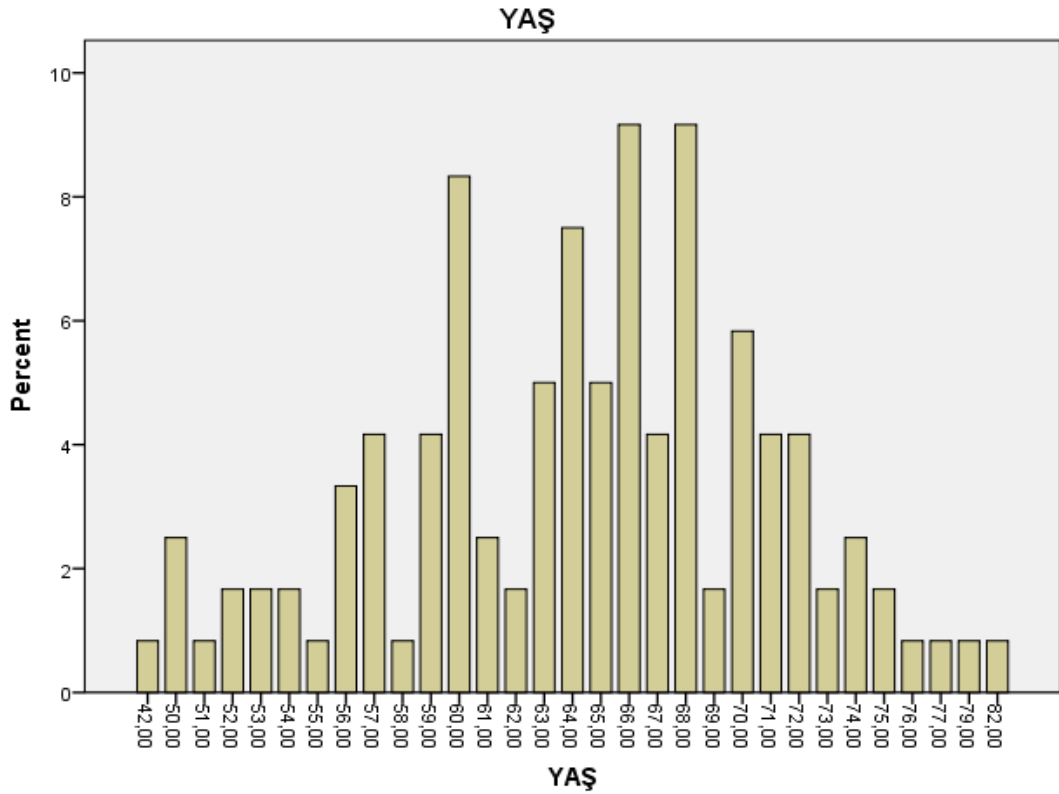
Tablo 23. Çalışmaya dahil edilen MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve lezyon özellikleri.

	Ortalama±SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
mpMRG-biyopsi arası süre(gün)	38,75±22,36	30(0-90)	120, (%100)
Yaş	64,28±6,87	65(42-82)	120, (%100)
Vki	27,10±3,53	27(18-37)	120, (%100)
Total PSA(ng/ml)	9,52±5,48	8,2(1,2-36)	120, (%100)
S/T PSA oranı	0,20±0,10	0,18(0,07-0,5)	77, (%64)
Prostat hacmi(cm3)	70,44±37,77	70,44(15-281)	120, (%100)
PSA dansitesi	0,13±0,06	0,12(0,04-0,3)	90, (%75)
Prm (+) lezyon boyutu(mm)	12,41±6,13	12,5(3-30)	45, (%37,5)
Prm (-) lezyon boyutu(mm)	10,05±5,17	9(3-28)	75, (%62,5)
Biyopsi naiv lezyon boyutu(mm)	11±5,82	10(3-30)	100, (%83)
Biyopsi negatif lezyon boyutu(mm)	10,81±4,72	10(5-21)	20, (%17)
Kanser şüpheli lezyon sayısı	1,43±0,63	1(1-3)	171, (%100)
Hedef lezyon başına alınan biyopsi kor sayısı	3,47±0,90	3(1-6)	417, (%100)

Tablo 24 (Devam). Çalışmaya dahil edilen MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve lezyon özellikleri.

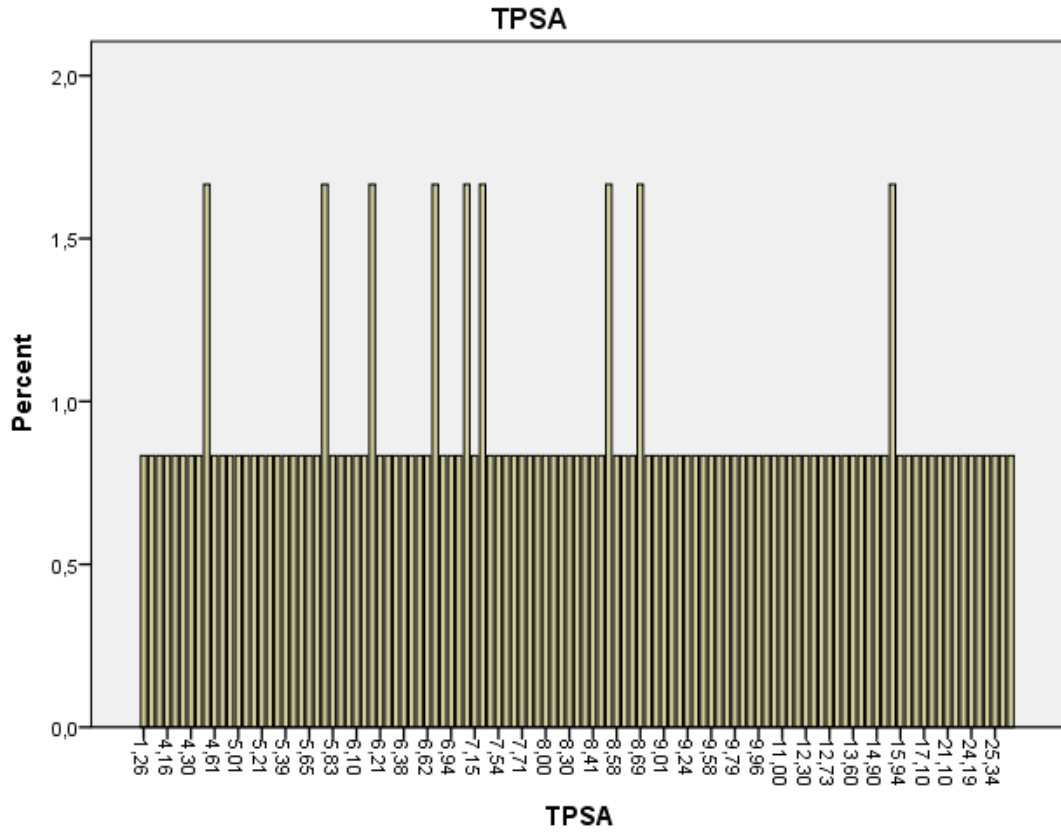
	Ortalama±SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
Hedef biyopsi kanser pozitif kor sayısı	2,51±1,37	2(1-6)	93, (%22)
Sistematik biyopsi alınan biyopsi kor sayısı	12,18±0,66	12(10-14)	1218, (%100)
Sistematik biyopsi kanser pozitif kor sayısı	4,49±3,42	4(1-14)	184, (%15)

Çalışmaya dahil edilen 240 erkek hastadan 120 (%50)'sine MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılmış olup bu hastalara çekilen mpMRG ile biyopsi alımı arasındaki süre ortalama 38,75±22,36 gün, ortanca 30 (min-max; 0-90) gündür. Hastaların yaş ortalaması 64,28±6,87 yıl, ortanca yaş 65 (min-max; 42-82) yıldır (Şekil 43).



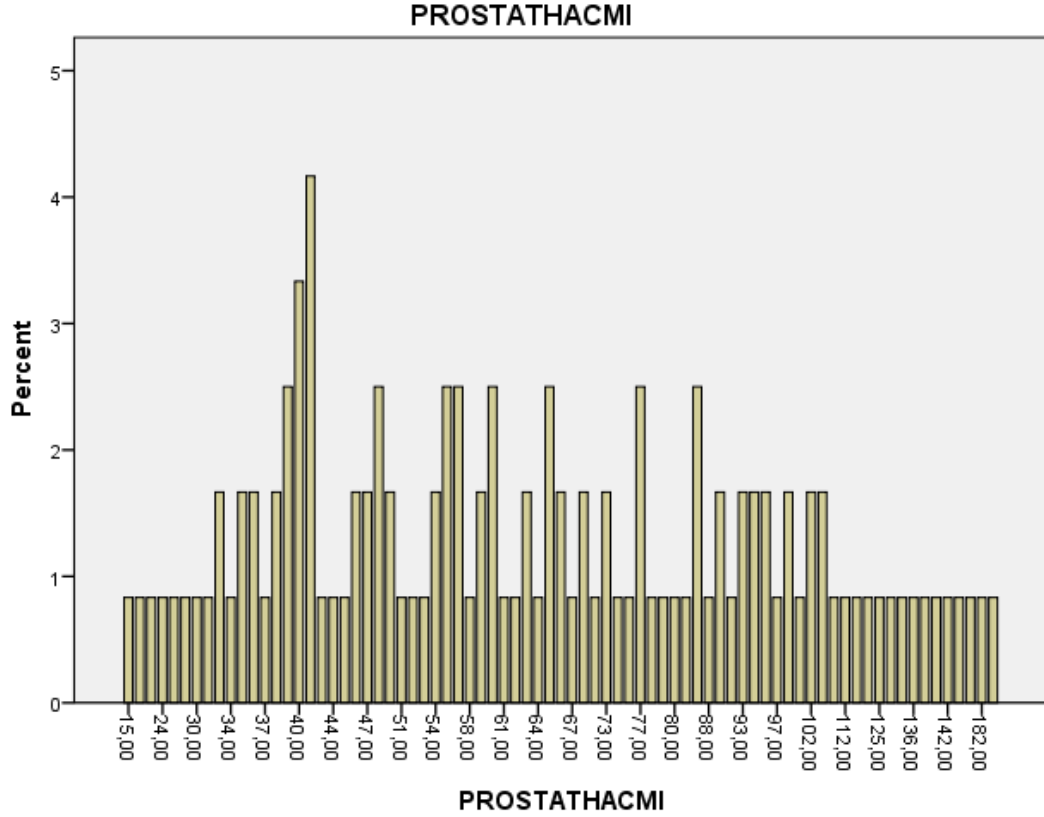
Şekil 43. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların yaş değişkenlerine ait kutu grafiği.

Hastaların vki ortalaması $27,10 \pm 3,53$, ortanca vki 27 (min-max; 18-37) olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama serum total PSA değeri $9,52 \pm 5,48$ ng/ml, serum tPSA ortancası 8,20 ng/ml (min-max; 1,20-36 ng/ml) (Şekil 44), total PSA değerinin 4-10 ng/ml gri zonda olması nedeniyle 77 (%64) hastada hesaplanan s/t PSA oranı ortalama değeri $0,20 \pm 0,10$, ortanca s/t PSA oranı 0,18 (min-max; 0,07-0,50) olarak saptanmıştır.



Şekil 44. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların total psa değikenlerine ait kutu grafiği.

Ortalama prostat hacmi $70,44 \pm 37,77$ cm³, ortanca prostat hacmi 70,44 (min-max; 15-281) cm³ iken (Şekil 45), gri zondaki 90 (%75) hastada hesaplanan ortalama PSA dansitesi $0,13 \pm 0,06$ ng/ml/cm³, ortanca PSA dansitesi 0,12 (min-max; 0,04-0,30) ng/ml/cm³ olarak saptanmıştır. Toplamda 120 hastanın 45 (%37,5)'inde parmakla rektal muayenede şüpheli bulgu saptanırken 75 (%62,5) hastada parmakla rektal muayene normaldir. Hastaların 20 (%17)'sinde daha önceden yapılmış negatif biyopsi öyküsü (biyopsi negatif) varken 100 (%83) hastada prostat biyopsisi öyküsü yoktu (biyopsi naiv) (Tablo 22).



Şekil 45. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların prostat hacimlerine ilişkin kutu grafiği.

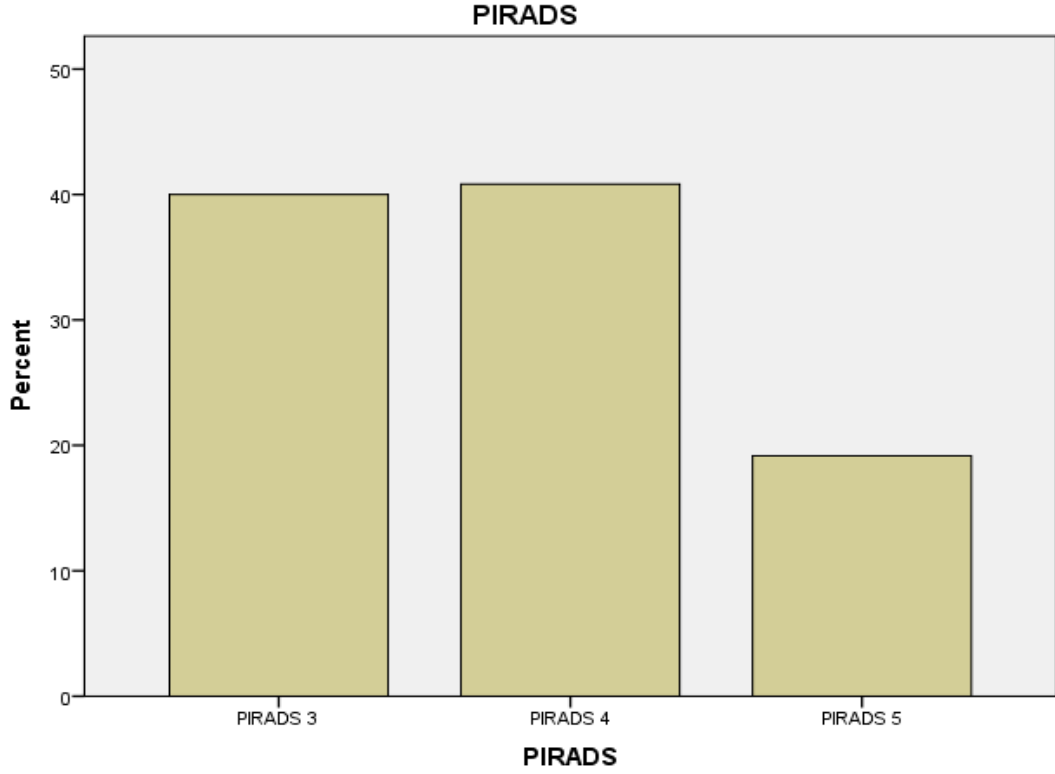
Çalışmaya dahil edilen hastaların 120 (%50)'sine MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılmış olup çekilen mpMRG neticesinde toplamda 171 kanser şüpheli lezyon saptanmıştır. Toplamda 51 hastada birden fazla lezyon saptanmış olup, hasta başına ortalama lezyon sayısı $1,43 \pm 0,63$, ortanca lezyon sayısı ise 1 olarak saptanmıştır. Hastarda tek tek düşündüğümüzde 1 ile 3 civarında değişen şüpheli lezyon sayıları vardır. Ancak her hastada 1 adet olmak üzere toplamda 120 adet indeks lezyon saptanmıştır. MRG-TRUS füzyon biyopsi ile 120 indeks hedef lezyondan toplamda 417 adet biyopsi alınmıştır. Lezyon ve hasta başına ortalama $3,47 \pm 0,90$ adet biyopsi, ortanca olarak 3 (min-max;1-6) adet füzyon biyopsi alınmıştır (Tablo 22).

MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılmış olan toplamda 120 hastadan 37 (%31)'sinde, 417 adet biyopsi korundan 93 (%22)'ünde kanser saptanmıştır. Biyopsi naiv olan 100 hastadan toplamda 1218 adet sistematik biyopsi kor alınmış olup bu hastaların 41 (%41)'inde toplamda 184 (%15) adet sistematik biyopsi korunda kanser saptanmıştır (Tablo 22).

Tablo 25. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların indeks lezyonların boyut ve yerleşim özellikleri.

	Ortalama±SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
İndeks lezyon boyutu(mm)	11,15±5,49	10(3-30)	120, (%100)
PIRADS 3 lezyon boyutu(mm)	9,08±4,82	8(3-28)	48, (%40)
PIRADS 4 lezyon boyutu(mm)	9,32±3,57	9(4-17)	49, (%41)
PIRADS 5 lezyon boyutu(mm)	17,79±5,84	17(12-30)	23, (%19)
Anterior lezyon boyutu(mm)	9,78 ±5,21	8(3-28)	44, (%37)
Posterior lezyon boyutu(mm)	10,63±5,15	10(3-30)	64, (%53)
Anteroposterior lezyon boyutu(mm)	15,92±7,45	15(10-28)	12, (%10)
Periferal lezyon boyutu(mm)	10,94±5,64	10(3-30)	77, (%64)
Transizyonel lezyon boyutu(mm)	11,02±5,66	11(3-28)	43, (%36)
Bazal lezyon boyutu(mm)	14,31±6,93	14(4-28)	16, (%13)
Midgland lezyon boyutu(mm)	10,11±4,99	9(3-30)	61, (%51)
Apeks lezyon boyutu(mm)	9,85±4,30	9(4-19)	32, (%26,7)
Bazal+Midgland lezyon boyutu(mm)	5	5	1, (%0,8)
Apeks+Midgland lezyon boyutu(mm)	10,75±7,09	14(3-20)	7(%6)
Bazal+Midgland+Apeks lezyon boyutu(mm)	16,50±12,48	19(14-28)	3(%2,5)

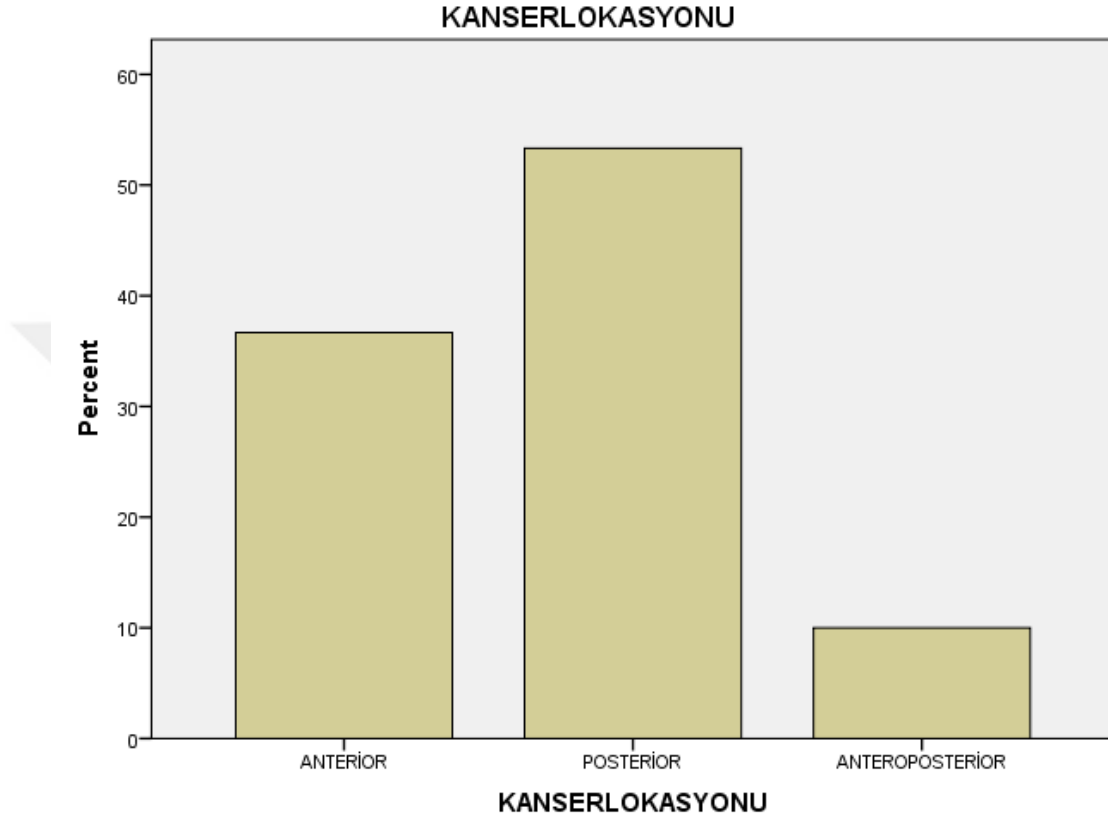
Çalışmaya dahil edilen 240 erkek hastadan 120 (%50)'sine MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılmış olup bu hastalarda çekilen mpMRG neticesinde saptanan 120 indeks lezyondan 48 (%40)'i PIRADS 3, 49 (%41)'u PIRADS 4, 23 (%19)'ü PIRADS 5 olarak raporlanmıştır (Tablo 23) (Şekil 46).



Şekil 46. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların PI-RADS lezyonlarına ait kutu grafiği.

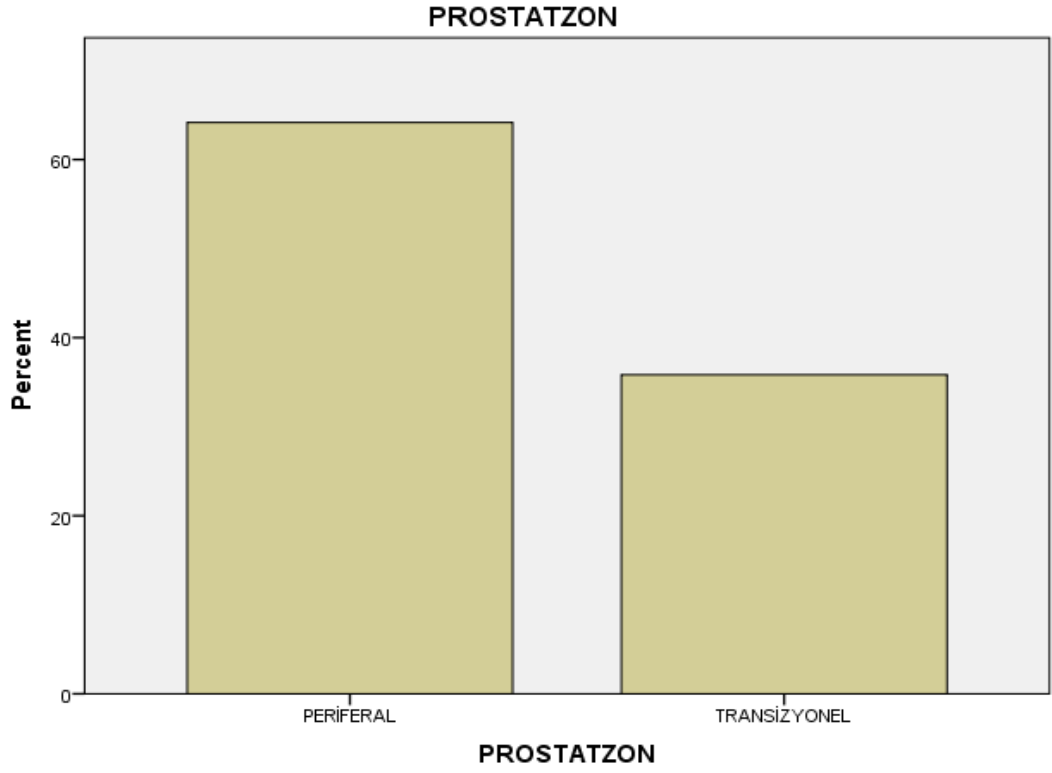
MpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının PIRADS 3, 4, 5 lezyon grupları arasında farklılığın anlamlı olup olmadığını saptamak amacıyla gerçekleştirilen “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,000$). Bu anlamlı farka gruplardan hangilerinin sebep olduğu ve farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için “tamamlayıcı post-hoc analiz testleri” yapılmıştır. Post-hoc çoklu karşılaştırma testlerinden hangisinin yapılacağını tespit etmek için öncelikle “Levene’s testi” aracılığıyla gruplar arası dağılımların homojenitesi değerlendirilmiş ve lezyon boyutu için dağılımların homojen olduğu tespit edilmiştir ($p=0,177$). Bu nedenle varyanslar homojen olduğu için Bonferroni çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Lezyon boyutunun hangi patoloji grupları arasında farklılık gösterdiğini saptamak amacıyla yapılan “post-hoc Bonferroni testi” neticesinde PIRADS 3 ile PIRADS 5 arasında ve PIRADS 4 ile PIRADS 5 arasında PIRADS 5 lehine farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**$p=0,000$**). Bu sonuç, PIRADS 5 grubundaki hastaların PIRADS 3 ve PIRADS 4 gruplarına göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak PIRADS 3 ve PIRADS 4 grupları arasında lezyon boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=1,000$).

Prostatın PI-RADS v2.1'e göre yapılan 41 sektör haritalandırması neticesinde indeks lezyonların 44 (%37)'ü prostatın anterior bölgesinde, 64 (%53)'ü posterior bölgesinde bulunmakta, 12 (%10)'si ise hem anterior hem posterior bölgesi boyunca uzanmaktadır (Tablo 23) (Şekil 47).

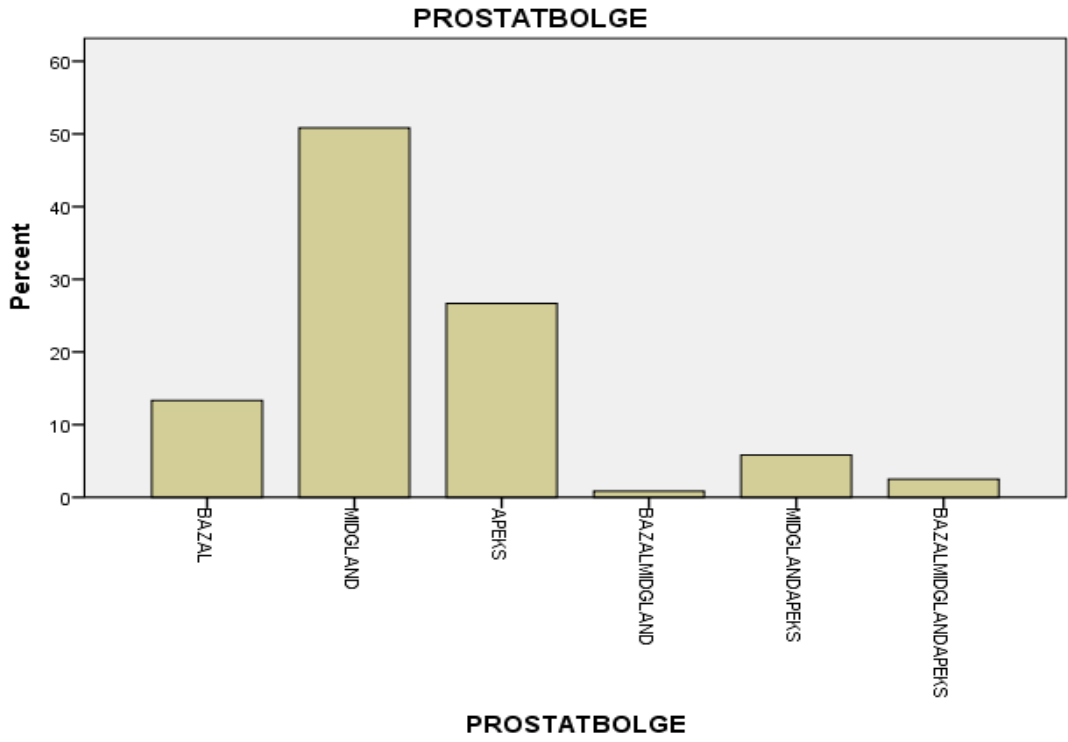


Şekil 47. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların lezyonların prostatta yerleşimine ait kutu grafiği.

Lezyonların 77 (%64)'si periferel zonda, 43 (%36)'ü ise transizyonel zonda yerleşimlidir (Şekil 48).



Şekil 48. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların lezyonların prostat zonlarına göre yerleşimine ait kutu grafiği.



Şekil 49. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların lezyonların prostatın bölgelerine göre yerleşimine ait kutu grafiği.

Bölgesel olarak değerlendirildiğinde 16 (%13) lezyon prostatın bazalinde, 61 (%51) lezyon midglandda, 32 (%26,7) lezyon apikal bölgede, 11 (%9,3) lezyon ise birden fazla bölgede yerleşimlidir (Tablo 23) (Şekil 49).

MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların mpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının lezyonların prostatın anterior bölgesinde, posterior bölgesinde ya da hem anterior hem posterior bölgesi boyunca yerleşimi açısından farklılığın anlamlı olup olmadığını saptamak amacıyla gerçekleştirilen “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,000$). Bu anlamlı farka gruplardan hangilerinin sebep olduğu ve farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için “tamamlayıcı post-hoc analiz testleri” yapılmıştır. Post-hoc çoklu karşılaştırma testlerinden hangisinin yapılacağını tespit etmek için öncelikle “Levene’s testi” aracılığıyla gruplar arası dağılımların homojenitesi değerlendirilmiş ve lezyon boyutu için dağılımların homojen olduğu tespit edilmiştir ($p=0,560$). Bu nedenle varyanslar homojen olduğu için Bonferroni çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır.

Lezyon boyutunun hangi patoloji grupları arasında farklılık gösterdiğini saptamak amacıyla yapılan “post-hoc Bonferroni testi” neticesinde anterior yerleşimli lezyonlar ile anteroposterior boyunca yerleşen lezyonlar ve posterior lezyonlar ile anteroposterior boyunca yerleşen lezyonlar arasında anteroposterior boyunca yerleşen lezyonlar lehine farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,000$).

Bu sonuç, anteroposterior boyunca yerleşen lezyonlar grubundaki hastaların sadece anterior yerleşimli lezyonlar ve sadece posterior yerleşimli lezyonlar grubundaki hastalara göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak sadece anterior yerleşimli lezyonlar ve sadece posterior yerleşimli lezyon grupları arasında lezyon boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=1,000$).

Student t testi ile lezyon boyutu ve lezyonun yerleştiği prostat zonunun karşılaştırıldığı çalışmada periferik ve transizyonel zon yerleşimli lezyonlar arasında lezyon boyutu açısından farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,848$).

“MRG-TRUS füzyon biyopsi” yapılan hastaların mpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının lezyonların prostatın bazal bölgesinde,

midgland bölgesinde, apeks bölgesinde, bazal ve midgland bölgesinde, apeks ve midgland bölgesinde, bazal-midgland-apeks bölgesinde yerleşimi açısından farklılığın anlamlı olup olmadığını saptamak amacıyla gerçekleştirilen “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,000$). Bu anlamlı farka gruplardan hangilerinin sebep olduğu ve farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için “tamamlayıcı post-hoc analiz testleri” yapılmıştır. Post-hoc çoklu karşılaştırma testlerinden hangisinin yapılacağını tespit etmek için öncelikle “Levene’s testi” aracılığıyla gruplar arası dağılımların homojenitesi değerlendirilmiş ve lezyon boyutu için dağılımların homojen olduğu tespit edilmiştir ($p=0,102$). Bu nedenle varyanslar homojen olduğu için Bonferroni çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır.

Lezyon boyutunun hangi patoloji grupları arasında farklılık gösterdiğini saptamak amacıyla yapılan “post-hoc Bonferroni testi” neticesinde bazal-midgland-apeks bölgesinde yerleşen lezyonlar ile sadece midgland ve sadece apeks yerleşimli lezyonlar arasında lezyon boyutu açısından bazal-midgland-apeks yerleşimli lezyonlar lehine farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**$p=0,001$, $p=0,002$ sırası ile**). Ancak bazal-midgland-apeks yerleşimli lezyonlar ile sadece bazal ve midgland-apeks yerleşimli lezyonlar arasında lezyon boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,179$, $p=0,066$, sırası ile).

Bu durum, bazal-midgland-apeks boyunca yerleşimli lezyonu olan gruptaki hastaların sadece midgland, sadece apeks yerleşimli lezyonları olan gruplardaki hastalara göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak bazal yerleşimli lezyonlar ile midgland ya da apeks yerleşimli lezyonlar arasında lezyon boyutu açısından farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,46$, $p=0,87$, sırası ile).

Tablo 26. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçları.

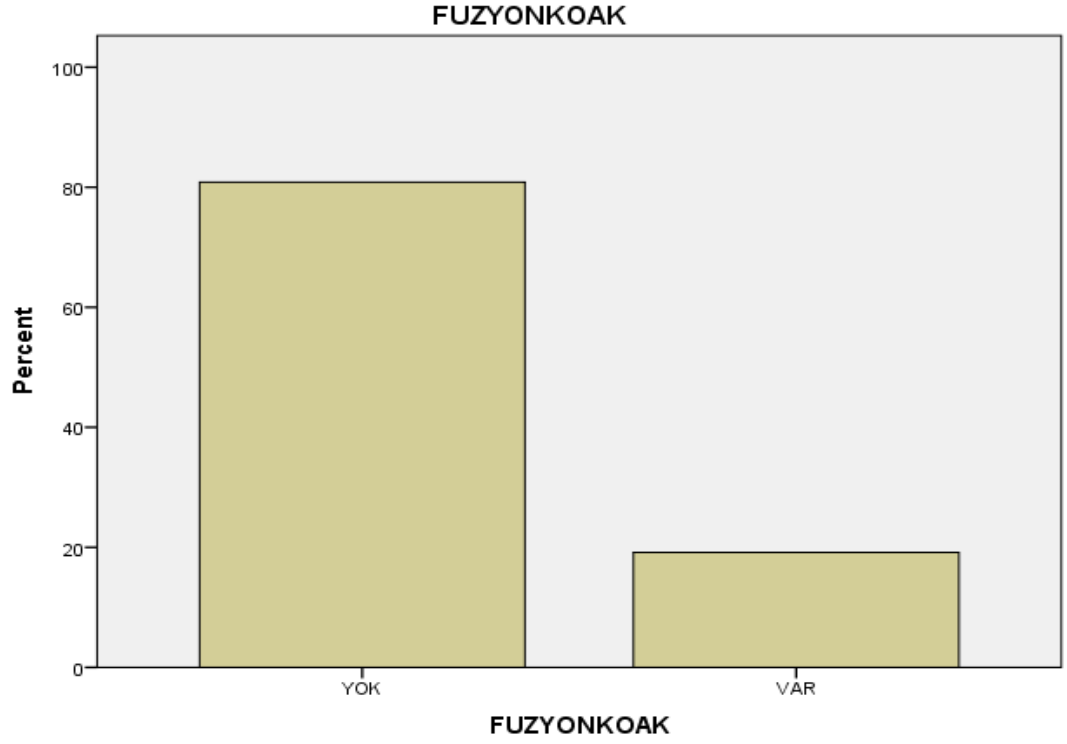
	Ortalama$\pm$SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
KOAK(≥ 7)	12,78 $\pm$ 6,22	13(5-28)	23, (%19)

Tablo 27 (Devam). MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçları.

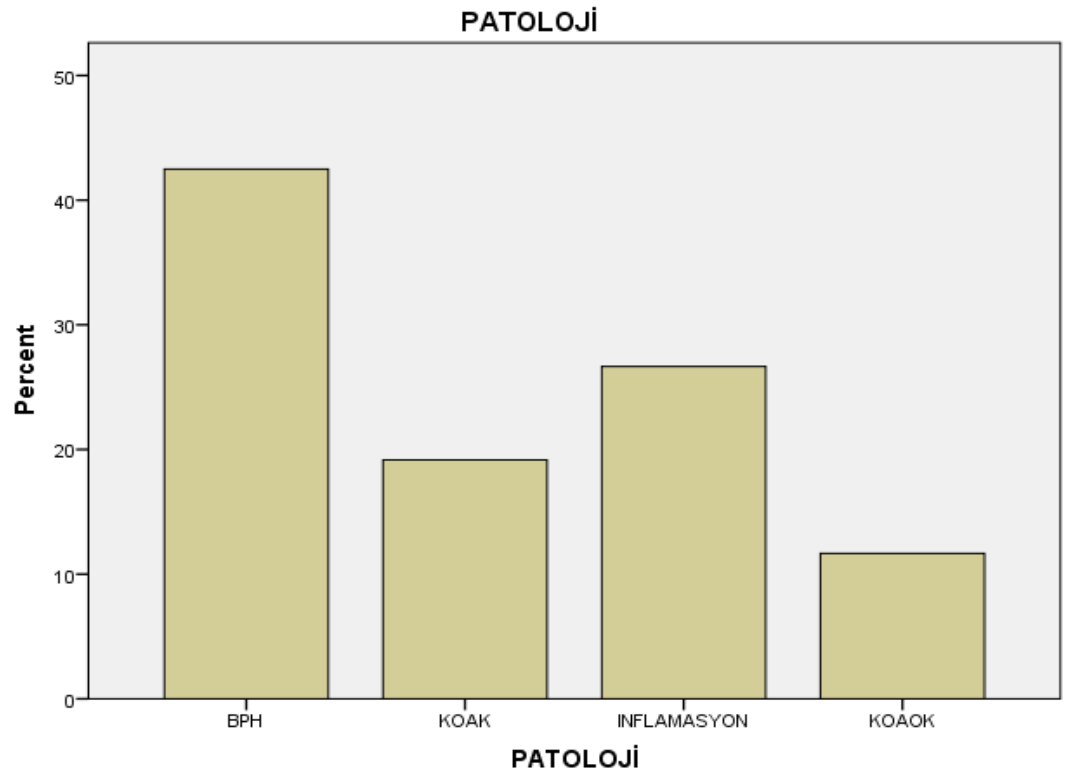
	Ortalama±SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
KOAK DIŞI DİĞER	10,46±5,39	9(3-30)	97, (%81)
KOAOK(<7)	12,27±7,39	13(5-30)	14, (%12)
BENİGN	9,15±4,12	9(3-20)	46, (%38)
İNFLAMASYON	11,47±6,19	10(4-28)	33, (%27,5)
ASAP	3	3	1, (%1)
HGPIN	6±5,89	5(4-14)	3, (%2,5)
ISUP 1	12,27±7,39	14(5-30)	14, (%12)
ISUP 2	9,64±5,03	10(5-17)	10, (%8)
ISUP 3	12,22±6,67	10(8-21)	8, (%7)
ISUP 4	19,33±7,51	15(15-28)	3, (%2,5)
ISUP 5	13±11,27	19,50(19-20)	2, (%1,5)
TOPLAM KANSER	13,08±6,35	13(5-30)	37, (%31)
SİSTEMATİK KOAK(≥7)			21, (%21)
SİSTEMATİK KOAOK(<7)			20, (%20)

MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan 120 erkek hastanın patoloji sonuçlarının değerlendirilmesinde 23 (%19) hastada KOAK (ISUP grade ≥2) saptanmışken 14 (%12) hastada KOAOK (ISUP grade <2) saptanmıştır (Şekil 50).

Neticede toplam prostat kanseri saptanan hasta sayısı 37 (%31)'dir. Eş zamanlı sistematik prostat biyopsisi yapılan 100 hastada sadece sistematik biyopsi sonuçları değerlendirilirse 21 (%21)'inde KOAK (ISUP grade ≥2) saptanmışken 20 (%20) hastada KOAOK (ISUP grade <2) saptanmıştır.



Şekil 50. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların KOAK saptanmasına yönelik kutu grafiği.



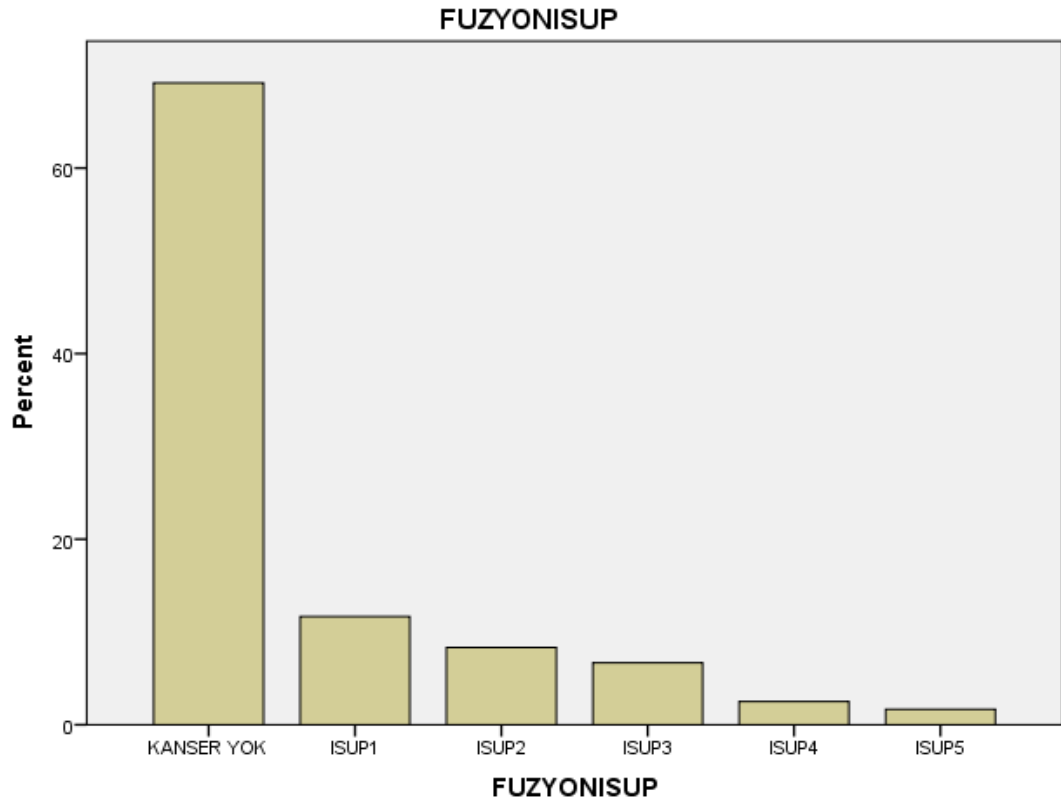
Şekil 51. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçlarına ait kutu grafiği.

KOAK saptanmayan hasta sayısı ise 97 (%81)'dir. Bu hastaların 46 (%38)'sinin patolojisi benign prostat hiperplazisi, 33 (%27,5)'ünün patolojisi akut/kronik inflamasyon/prostatit, 1 (%1) tanesinin patolojisi ASAP, kalan 3 (%2,5)'ünün patolojisi ise HGPIN olarak saptanmıştır (Tablo 24) (Şekil 51).

MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan mpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının patoloji sonucu benign prostat hiperplazisi, prostat kanseri ya da akut/kronik inflamasyon/prostatit gelen hasta grupları arasında farklılığın anlamlı olup olmadığını saptamak amacıyla gerçekleştirilen “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,000$). Bu anlamlı farka gruplardan hangilerinin sebep olduğu ve farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için “tamamlayıcı post-hoc analiz testleri” yapılmıştır. Post-hoc çoklu karşılaştırma testlerinden hangisinin yapılacağını tespit etmek için öncelikle “Levene’s testi” aracılığıyla gruplar arası dağılımların homojenitesi değerlendirilmiş ve lezyon boyutu için dağılımların homojen olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,025$). Bu nedenle varyanslar homojen olduğu için Tamhane çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Lezyon boyutunun hangi patoloji grupları arasında farklılık gösterdiğini saptamak amacıyla yapılan “post-hoc Tamhane testi” neticesinde PK ile BPH grubu arasında PK lehine farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**$p=0,001$**). Bu sonuç, PK grubundaki hastaların BPH grubuna göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak prostat kanseri ile akut/kronik inflamasyon/prostatit grubu arasında ve benign prostat hiperplazisi ile akut/kronik inflamasyon/prostatit grupları arasında lezyon boyutu açısından farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,601$, $p=0,059$, sırası ile).

MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan mpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının patoloji sonucu benign prostat hiperplazisi, KOAK, KOAOK ya da akut/kronik inflamasyon/prostatit gelen hasta grupları arasında farklılığın anlamlı olup olmadığını saptamak amacıyla gerçekleştirilen “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,003$). Bu anlamlı farka gruplardan hangilerinin sebep olduğu ve farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için “tamamlayıcı post-hoc analiz testleri” yapılmıştır. Post-hoc çoklu karşılaştırma testlerinden hangisinin yapılacağını tespit etmek için öncelikle “Levene’s testi” aracılığıyla gruplar arası dağılımların homojenitesi değerlendirilmiş ve lezyon boyutu için dağılımların homojen olduğu

tespit edilmiştir ($p=0,052$). Bu nedenle varyanslar homojen olduğu için Bonferroni çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Lezyon boyutunun hangi patoloji grupları arasında farklılık gösterdiğini saptamak amacıyla yapılan “post-hoc Bonferroni testi” neticesinde KOAK ile BPH grubu arasında KOAK lehine farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**$p=0,005$**). Bu durum, KOAK grubundaki hastaların benign prostat hiperplazisi grubuna göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak KOAK grubu ile akut/kronik inflamasyon/prostatit grubu ve KOAK grubu arasında lezyon boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=1,000$, $p=1,000$, sırası ile). Yine KOAK grubu ile benign prostat hiperplazisi ve akut/kronik inflamasyon/prostatit grubu arasında lezyon boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,069$, $p=1,000$, sırası ile).



Şekil 52. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların ISUP gradelerine ait kutu grafiği.

KOAK (ISUP grade ≥ 2) saptanan 23 (%19) hastanın 10 (%8)’unda ISUP grade 2 prostat kanseri, 8 (%7)’inde ISUP grade 3 prostat kanseri, 3 (%2,5)’ünde ISUP grade 4 prostat kanseri, 2 (%1,5)’sinde ise ISUP grade 5 prostat kanseri saptanmıştır (Tablo 24) (Şekil 52).

MpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının lezyonların patoloji sonuçlarının ISUP grade 1, 2, 3, 4, 5 olması açısından farkın anlamlı olup olmadığını tespit etmek için “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” yerine bazı örneklem sayıları <15 olduğu için bağımsız iki ya da daha fazla örneklemin karşılaştırılmasında kullanılan bu testin yerine alternatifi olan nonparametrik “Kruskal-Wallis H testi” kullanılmıştır.

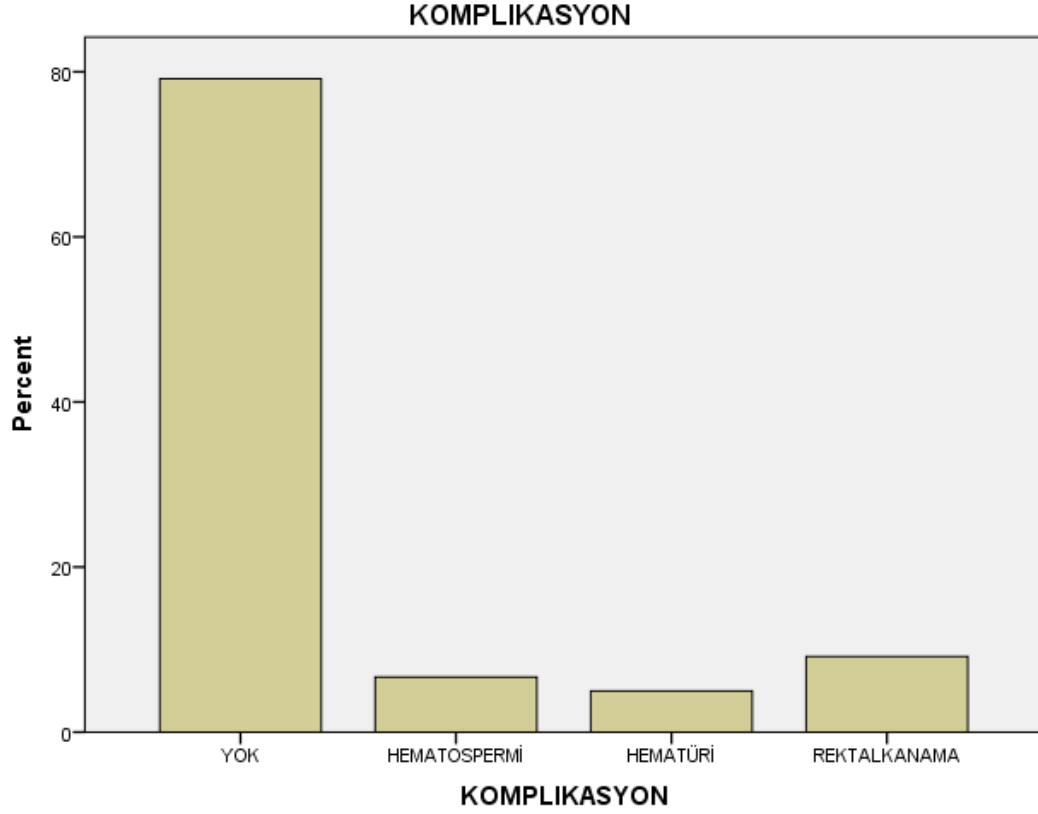
Sonuçta farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,008$). Bu anlamlı farklılık ISUP 5 ile kanser olmayan grup arasında ve ISUP 5 lehinedir ($p=0,030$).

Tablo 28. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastalardaki komplikasyonlar

	Ortalama$\pm$SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
KOMPLİKASYON YOK	10,69 $\pm$ 5,07	10(3-30)	93, (%77,5)
HEMATOSPERMİ	9,40 $\pm$ 5,76	9(5-20)	8, (%6,7)
HEMATÜRİ	9,71 $\pm$ 8,30	6(4-24)	6, (%5)
REKTAL KANAMA<2 GÜN	12,15 $\pm$ 7,86	10(4-28)	11, (%9,2)
>38 DERECE ATEŞ, PROSTATİT	20	20	1, (%0,8)
ÜRİNER RETANSİYON	20	20	1, (%0,8)

MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan 120 erkek hastanın 93 (%77,5)’ünde işlem sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

Toplamda 27 (%22,5) hastada komplikasyon gelişmiş olup 11 (%9,2) hastada kısa süreli rektal kanama, 8 (%6,7) hastada hematospermi, 6 (%5) hastada hastaneye yatış gerektirmeyen hematüri, 1 (%0,8) hastada prostatit ve buna bağlı ateş yüksekliği, 1 (%0,8) hastada ise sonda takılmasını gerektiren üriner retansiyon olmuştur (Tablo 25) (Şekil 53).



Şekil 53. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastalarda gelişen komplikasyonlara ait kutu grafiği.

MpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının komplikasyon türü açısından farkın anlamlı olup olmadığını saptamak için yapılan “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” neticesinde komplikasyon türü açısından lezyon boyutları arasında fark anlamlı değildir ($p=0,443$).

Biyopsi naiv MRG-TRUS füzyon biyopsi grubu

Tablo 29. Çalışmaya dahil edilen biyopsi naiv, MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve lezyon özellikleri.

	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
mpMRG ve biyopsi arası süre(gün)	39,15 $\pm$ 22,47	30(5-90)	100, (%83)
Yaş(yıl)	64,28 $\pm$ 7,15	64,5(42-82)	100, (%83)
Vki(kg/m ²)	27,25 $\pm$ 3,68	27(18-37)	100, (%83)

Tablo 30 (Devam). Çalışmaya dahil edilen biyopsi naiv, MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve lezyon özellikleri.

	Ortalama±SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
Total PSA(ng/ml)	9,33±5,55	8,21(1,26-36)	100, (%83)
S/T PSA oranı	0,20±0,10	0,18(0,07-0,50)	65, (%54)
Prostat hacmi(mm3)	70,21±39,69	60,5(15-281)	100, (%83)
PSA dansitesi (ng/ml/mm3)	0,13±0,06	0,11(0,04-0,30)	75, (%42)
Prm (+) lezyon boyutu(mm)	12,67±6,04	13(3-30)	39, (%32,5)
Prm (-) lezyon boyutu(mm)	10,11±5,35	9(3-28)	61, (%50,5)
Biyopsi naiv lezyon boyutu(mm)	11±5,82	10(3-30)	100, (%83)
Kanser şüpheli lezyon sayısı	1,37±0,61	1 (1-3)	137, (%80)
Hedef lezyon başına alınan biyopsi kor sayısı	3,38±0,85	3(1-6)	338, (%81)
Hedef biyopsi kanser pozitif kor sayısı	2,50±1,44	2(1-6)	80, (%24)
Sistematik biyopsi alınan biyopsi kor	12,18±0,66	12(10-14)	1218, (%100)
Sistematik biyopsi kanser pozitif kor	4,49±3,42	4(1-14)	184, (%15)

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 120'sine MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılmış olup bu hastaların 100 (%83)'ü biyopsi naivdir. Biyopsi naiv hastalarda çekilen mpMRG ile biyopsi alımı arasındaki süre ortalama 39,15±22,47 gün, ortanca 30 (min-max; 5-90) gündür. Hastaların yaş ortalaması 64,28±7,15 yıl, ortanca yaş 64,5 (min-max; 42-82) yıldır. Hastaların vki ortalaması 27,25±3,68, ortanca vki 27 (min-max; 18-37) olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama serum total PSA değeri

9,33±5,55 ng/ml, tPSA ortancası 8,21 ng/ml (min-max; 1,26-36 ng/ml), total PSA değerinin 4-10 ng/ml gri zonda olması nedeniyle 65 (%54) hastada hesaplanan s/t PSA oranı ortalama değeri 0,20±0,10, ortanca s/t PSA oranı 0,18 (min-max; 0,07-0,50) olarak saptanmıştır. Ortalama prostat hacmi 70,21±39,69 cm³, ortanca prostat hacmi 60,5 (min-max; 15-281) cm³ iken, gri zondaki 75 (%42) hastada hesaplanan ortalama PSA dansitesi 0,13±0,06 ng/ml/cm³, ortanca PSA dansitesi 0,11 (min-max; 0,04-0,30) ng/ml/cm³ olarak saptanmıştır. Toplamda 100 hastanın 39 (%32,5)'unda parmakla rektal muayenede şüpheli bulgu saptanırken 61 (%50,5) hastada parmakla rektal muayene normaldir. (Tablo 26).

Çalışmaya dahil edilen biyopsi naiv ve MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastalara çekilen mpMRG neticesinde toplamda 137 (%80) kanser şüpheli lezyon saptanmıştır. Toplamda 37 hastada birden fazla lezyon saptanmış olup, hasta başına ortalama lezyon sayısı 1,37±0,61, ortanca lezyon sayısı ise 1 olarak saptanmıştır. Hastaları tek tek değerlendirdiğimizde 1 ile 3 civarında değişen lezyon sayıları mevcuttur. Ancak her hastada 1 adet olmak üzere toplamda 100 adet indeks lezyon saptanmıştır. MRG-TRUS füzyon biyopsi ile 100 indeks hedef lezyondan toplamda 338 adet biyopsi alınmıştır. Lezyon ve hasta başına ortalama 3,38±0,85 adet biyopsi, ortanca olarak 3 (min-max;1-6) adet füzyon biyopsi alınmıştır (Tablo 26).

MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılmış olan toplamda 100 hastadan 32 (%32)'sinde, 338 adet biyopsi korundan 80 (%24)'ninde kanser saptanmıştır. Biyopsi naiv olan 100 hastadan toplamda 1218 adet sistematik biyopsi kor alınmış olup bu hastaların 41 (%41)'inde toplamda 184 (%15) adet sistematik biyopsi korunda kanser saptanmıştır (Tablo 26).

Tablo 31. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan biyopsi naiv hastalarda indeks lezyonların boyut ve yerleşim özellikleri.

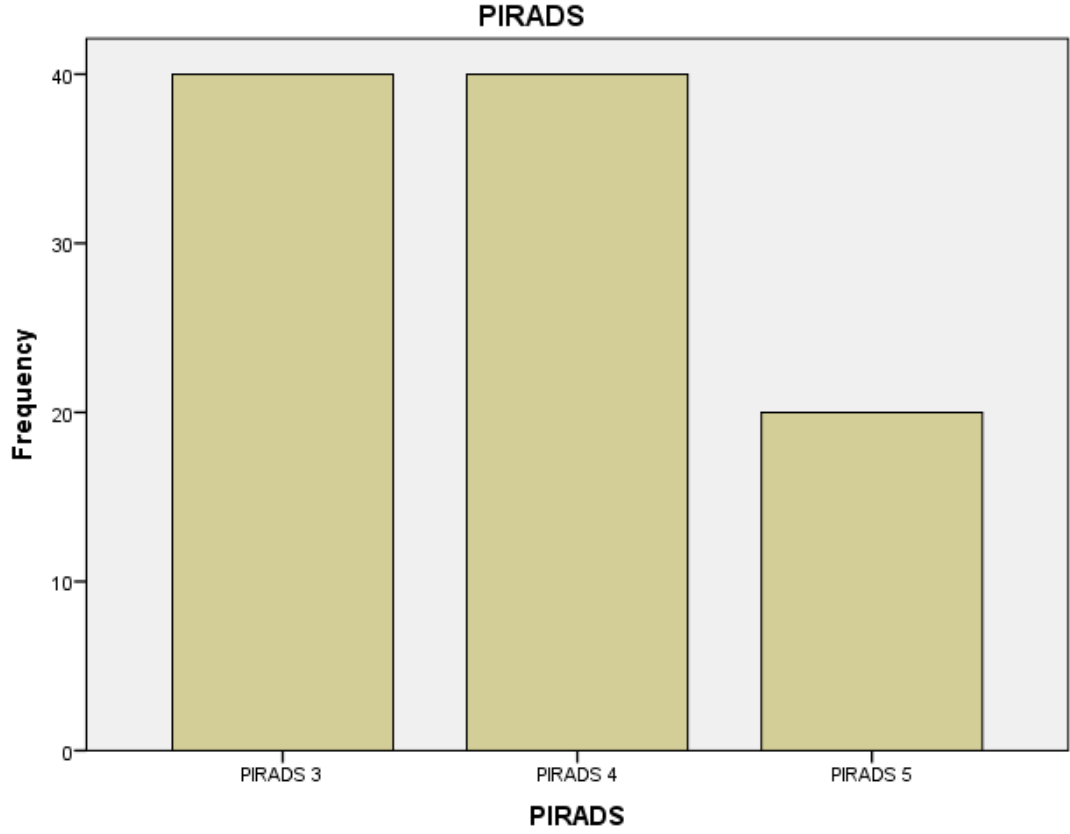
	Ortalama±SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
İndeks lezyon boyutu(mm)	11,11±5,74	10(3-30)	100, (%83)
PIRADS 3 lezyon boyutu(mm)	8,85±4,84	8(3-28)	40, (%40)
PIRADS 4 lezyon boyutu(mm)	9,55±3,40	9(4-17)	40, (%40)
PIRADS 5 lezyon boyutu(mm)	18,89±4,83	19(12-30)	20, (%20)

Tablo 32 (Devam). MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan biyopsi naiv hastalarda indeks lezyonların boyut ve yerleşim özellikleri.

	Ortalama±SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
Anterior lezyon boyutu(mm)	9,42±5,27	8(3-28)	31, (%26)
Posterior lezyon boyutu(mm)	10,74±5,15	10(3-30)	57, (% 47)
Anteroposterior lezyon boyutu(mm)	17,25±5,97	16(10-28)	12, (%10)
Periferal lezyon boyutu(mm)	11,18±5,79	10(3-30)	66, (%55)
Transizyonel lezyon boyutu(mm)	10,97±5,73	10,5(3-28)	34, (%28)
Bazal lezyon boyutu(mm)	14,08±7,69	14(4-28)	12, (%10)
Midgland lezyon boyutu(mm)	10,25±5,08	9(3-30)	52, (%43)
Apeks lezyon boyutu(mm)	10,23±4,05	10(4-19)	26, (%22)
Bazal+Midgland lezyon boyutu(mm)	5	5	1, (%0,5)
Apeks+Midgland lezyon boyutu(mm)	12±6,57	14,5(3-20)	6, (%5)
Bazal+Midgland+Apeks lezyon boyutu(mm)	22±7,21	24(14-28)	3, (%2,5)

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 120'sine MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılmış olup bu hastaların 100 (%83)'ü biyopsi naivdir.

Biyopsi naiv hastalara çekilen mpMRG neticesinde saptanan 100 indeks lezyondan 40 (%40)'ı PIRADS 3, 40 (%40)'ı PIRADS 4, 20 (%20)'si PIRADS 5 olarak raporlanmıştır (Tablo 27) (Şekil 54).



Şekil 54. Biyopsi naiv MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastalardaki indeks lezyonların PIRADS sınıflamasına ait kutu grafiği.

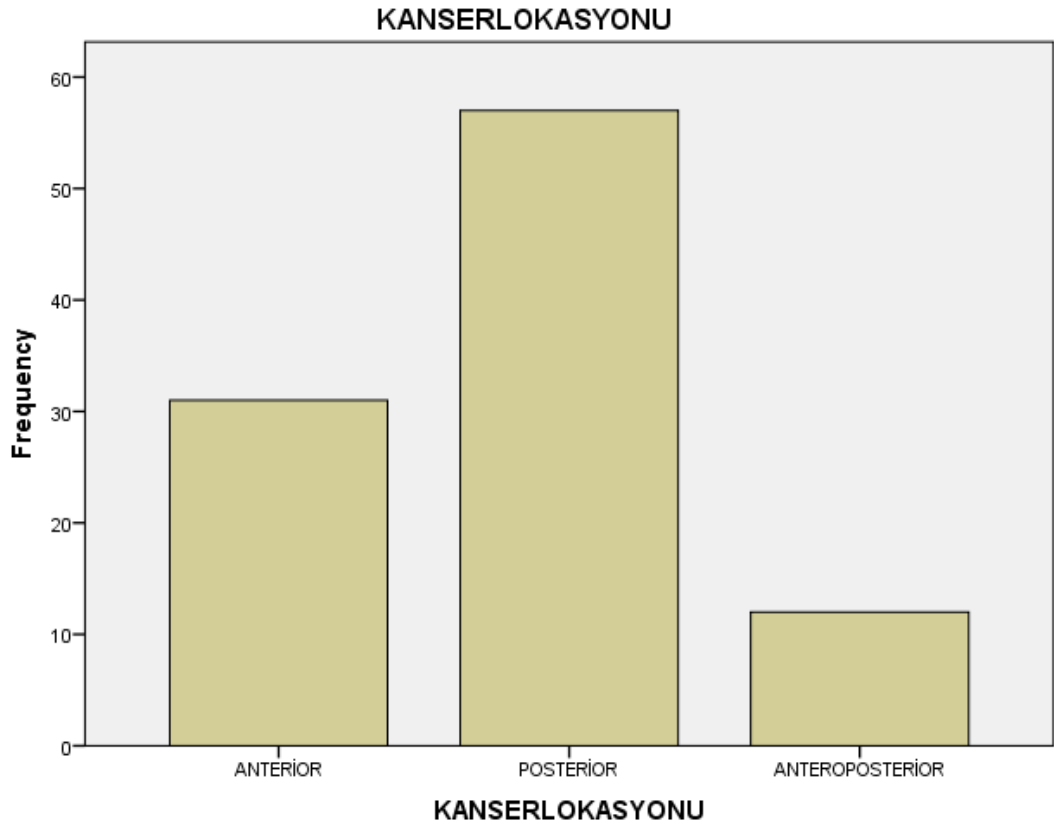
MpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının PIRADS 3, 4, 5 lezyon grupları arasındaki farklılığın anlamlı olup olmadığını saptamak amacıyla gerçekleştirilen “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,000$). Bu anlamlı farka gruplardan hangilerinin sebep olduğu ve farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için “tamamlayıcı post-hoc analiz testleri” yapılmıştır. Post-hoc çoklu karşılaştırma testlerinden hangisinin yapılacağını tespit etmek için öncelikle “Levene’s testi” aracılığıyla gruplar arası dağılımların homojenitesi değerlendirilmiş ve lezyon boyutu için dağılımların homojen olduğu tespit edilmiştir ($p=0,317$). Bu nedenle varyanslar homojen olduğu için Bonferroni çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır.

Lezyon boyutunun hangi patoloji grupları arasında farklılık gösterdiğini saptamak amacıyla yapılan “post-hoc Bonferroni testi” neticesinde PIRADS 3 ile PIRADS 5 arasında ve PIRADS 4 ile PIRADS 5 arasında PIRADS 5 lehine farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**$p=0,000$**). Bu sonuç, PIRADS 5 grubundaki hastaların

PIRADS 3 ve PIRADS 4 gruplarına göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.

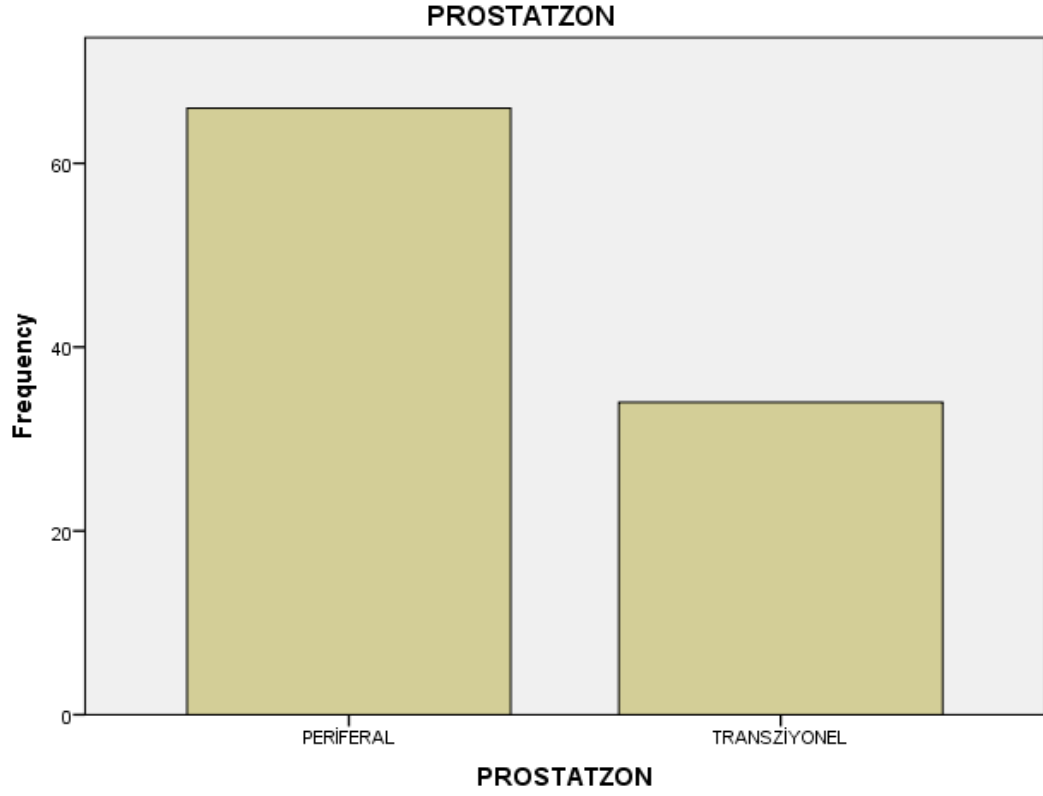
Ancak PIRADS 3 ve PIRADS 4 grupları arasında lezyon boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=1,000$).

Prostatın PI-RADS v2.1'e göre yapılan 41 sektör haritalandırması neticesinde indeks lezyonların 31 (%26)'i prostatın anterior bölgesinde, 57 (% 47)'si posterior bölgesinde bulunmakta, 12 (%10)'si ise hem anterior hem posterior bölgesi boyunca uzanmaktadır (Tablo 27) (Şekil 55).

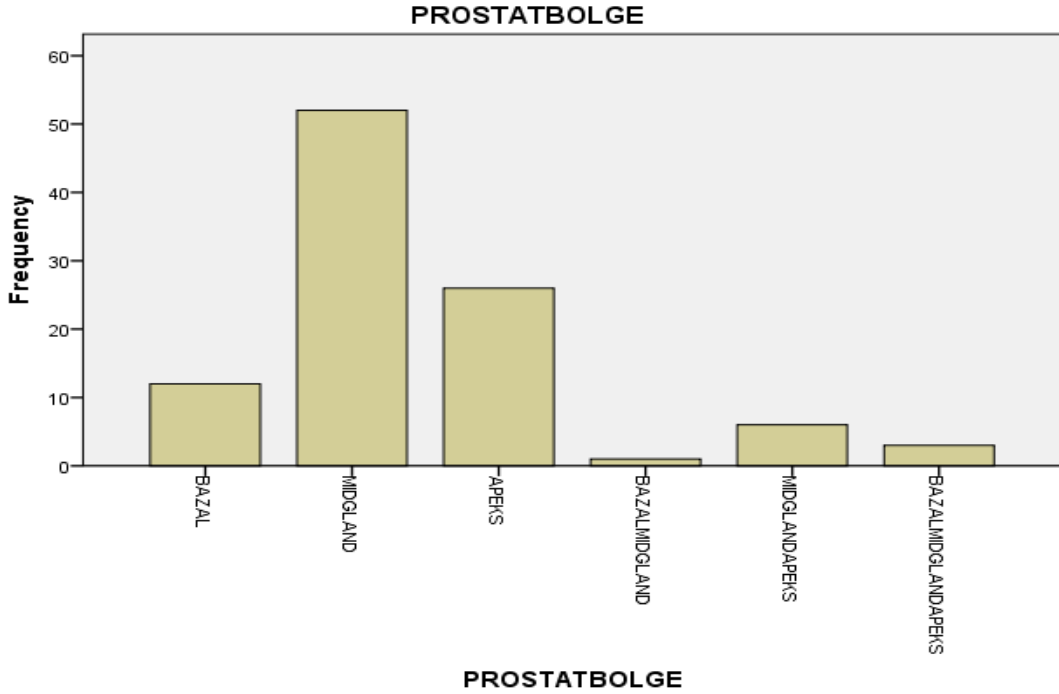


Şekil 55. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan biyopsi naiv hastaların lezyonların prostatta yerleşimine ait kutu grafiği.

Lezyonların 66 (%55)'si periferel zonda, 34 (%28)'ü ise transizyonel zonda yerleşimlidir (Şekil 56).



Şekil 56. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan biyopsi naiv hastaların lezyonların prostat zonlarına göre yerleşimine ait kutu grafiği.



Şekil 57. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan biyopsi naiv hastaların lezyonların prostatın bölgelerine göre yerleşimine ait kutu grafiği.

Bölgesel olarak değerlendirildiğinde 12 (%10) lezyon prostatın bazalinde, 52 (%43) lezyon midglandda, 26 (%22) lezyon apikal bölgede, 10 (%8) lezyon ise birden fazla bölgede yerleşimlidir (Tablo 27) (Şekil 57).

MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastaların mpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının lezyonların prostatın anterior bölgesinde, posterior bölgesinde ya da hem anterior hem posterior bölgesi boyunca yerleşimi açısından farklılığın anlamlı olup olmadığını saptamak amacıyla gerçekleştirilen “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,000$). Bu anlamlı farka gruplardan hangilerinin sebep olduğu ve farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için “tamamlayıcı post-hoc analiz testleri” yapılmıştır. Post-hoc çoklu karşılaştırma testlerinden hangisinin yapılacağını tespit etmek için öncelikle “Levene’s testi” aracılığıyla gruplar arası dağılımların homojenitesi değerlendirilmiş ve lezyon boyutu için dağılımların homojen olduğu tespit edilmiştir ($p=0,631$). Bu nedenle varyanslar homojen olduğu için Bonferroni çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Lezyon boyutunun hangi patoloji grupları arasında farklılık gösterdiğini saptamak amacıyla yapılan “post-hoc Bonferroni testi” neticesinde anterior yerleşimli lezyonlar ve anteroposterior boyunca yerleşen lezyonlar ile posterior lezyonlar ve anteroposterior boyunca yerleşen lezyonlar arasında anteroposterior boyunca yerleşen lezyonlar lehine farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**$p=0,000$, $p=0,001$, sırası ile**). Bu durum, anteroposterior boyunca yerleşen lezyonlar grubundaki hastaların sadece anterior yerleşimli lezyonlar ve sadece posterior yerleşimli lezyonlar grubundaki hastalara göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak sadece anterior yerleşimli lezyonlar ve sadece posterior yerleşimli lezyon grupları arasında lezyon boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,801$).

Student t testi ile lezyon boyutu ve lezyonun yerleştiği prostat zonunun karşılaştırıldığı çalışmada periferik ve transizyonel zon yerleşimli lezyonlar arasında lezyon boyutu açısından farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,863$).

“MRG-TRUS füzyon biyopsi” yapılan hastaların mpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının lezyonların prostatın bazal bölgesinde, midgland bölgesinde, apeks bölgesinde, bazal ve midgland bölgesinde, apeks ve midgland bölgesinde, bazal-midgland-apeks bölgesinde yerleşimi açısından farklılığın

anlamli olup olmadigini saptamak amaciyla gerceklestirilen “tek yonlu varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar karstilasitirdiginda farkin anlamli olduğu tespit edilmiştir (p=0,002). Bu anlamli farka gruplardan hangilerinin sebep olduğu ve farkin hangi gruplar arasinda olduğunu anlamak için “tamamlayici post-hoc analiz testleri” yapılmıştır. Post-hoc çoklu karstilasitirma testlerinden hangisinin yapılacağını tespit etmek için öncelikle “Levene’s testi” aracılığıyla gruplar arası dağılımların homojenitesi değerdendirilmiş ve lezyon boyutu için dağılımların homojen olduğu tespit edilmiştir (p=0,071). Bu nedenle varyanslar homojen olduğu için Bonferroni çoklu karstilasitirma testi yapılmıştır. Lezyon boyutunun hangi patoloji grupları arasında farklılık gösterdiğini saptamak amaciyla yapılan “post-hoc Bonferroni testi” neticesinde bazal-midgland-apeks bölgesinde yerleşen lezyonlar ile sadece midgland ve sadece apeks yerleşimli lezyonlar arasında lezyon boyutu açısından bazal-midgland-apeks yerleşimli lezyonlar lehine farkin anlamli olduğu tespit edilmiştir (p=0,003, p=0,005, sırası ile).

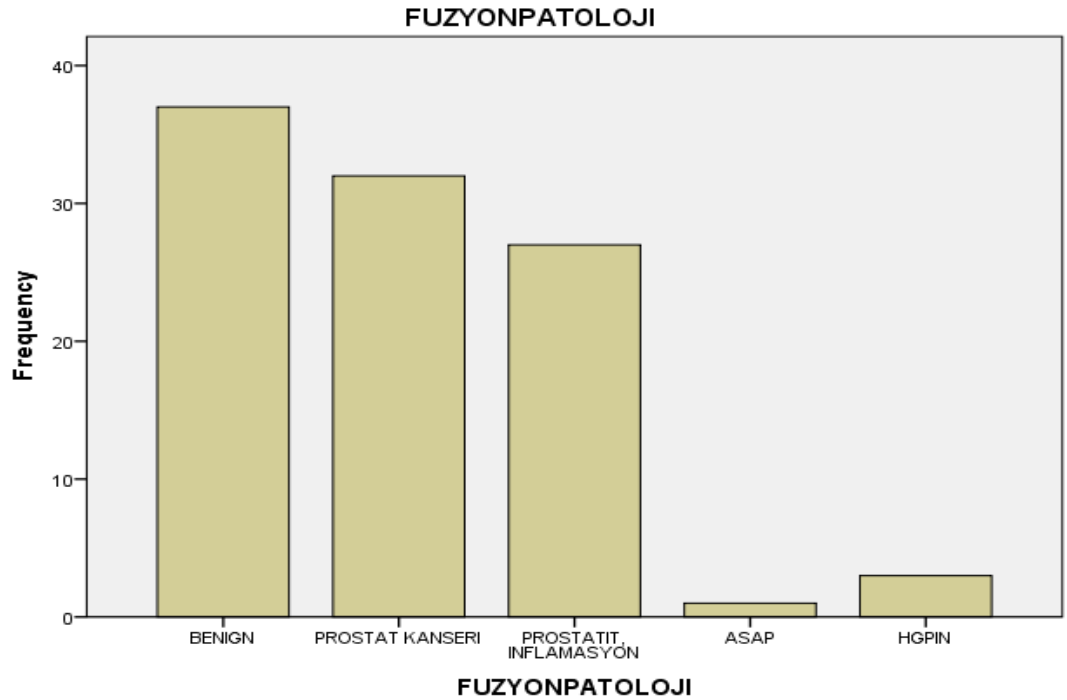
Ancak bazal-midgland-apeks yerleşimli lezyonlar ile sadece bazal ve midgland-apeks yerleşimli lezyonlar arasında lezyon boyutu açısından farkin anlamli olmadığı tespit edilmiştir (p=0,243, p=0,097, sırası ile). Bu durum, bazal-midgland-apeks boyunca yerleşimli lezyonu olan gruptaki hastaların sadece midgland, sadece apeks yerleşimli lezyonları olan gruplardaki hastalara göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak bazal yerleşimli lezyonlar ile midgland ya da apeks yerleşimli lezyonlar arasında lezyon boyutu yönünden farkin anlamli olmadığı tespit edilmiştir (p=0,239, p=0,421, sırası ile).

Tablo 33. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan biyopsi naiv hastaların patoloji sonuçları.

	Ortalama±SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
KOAK(≥7)	13,40±5,76	13(5-28)	20, (%16,5)
KOAK DIŞI DİĞER	10,54±5,63	9(3-30)	80, (%66,5)
KOAK(<7)	13,58±6,92	13,5(5-30)	12, (%10)
BENİGN	8,92±3,85	8(3-20)	37, (%31)
İNFLAMASYON	11,96±6,33	10(4-28)	27, (%22,5)

Tablo 34 (Devam). MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan biyopsi naiv hastaların patoloji sonuçları.

	Ortalama±SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
ASAP	3		1, (%0,5)
HGPIN	8±5,29	6(4-14)	3, (%2,5)
ISUP 1	13,58±6,92	13,5(5-30)	12, (%10)
ISUP 2	10,60±4,09	10(5-17)	10, (%8)
ISUP 3	13±5,20	10(8-20)	5, (%4)
ISUP 4	19,33±7,51	15(15-28)	3, (%2,5)
ISUP 5	19,50±0,71	19,5(19-20)	2, (%2)
TOPLAM KANSER	13,47±6,11	13(5-30)	32, (%26,5)



Şekil 58. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan biyopsi naiv hastaların patoloji sonuçlarına ait kutu grafiği.

MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan biyopsi naiv 100 erkek hastanın patoloji sonuçlarının değerlendirilmesinde 20 (%16,5) hastada KOAK (ISUP grade ≥ 2) saptanmışken 12 (%10) hastada KOAOK (ISUP<grade 2) saptanmıştır. Neticede

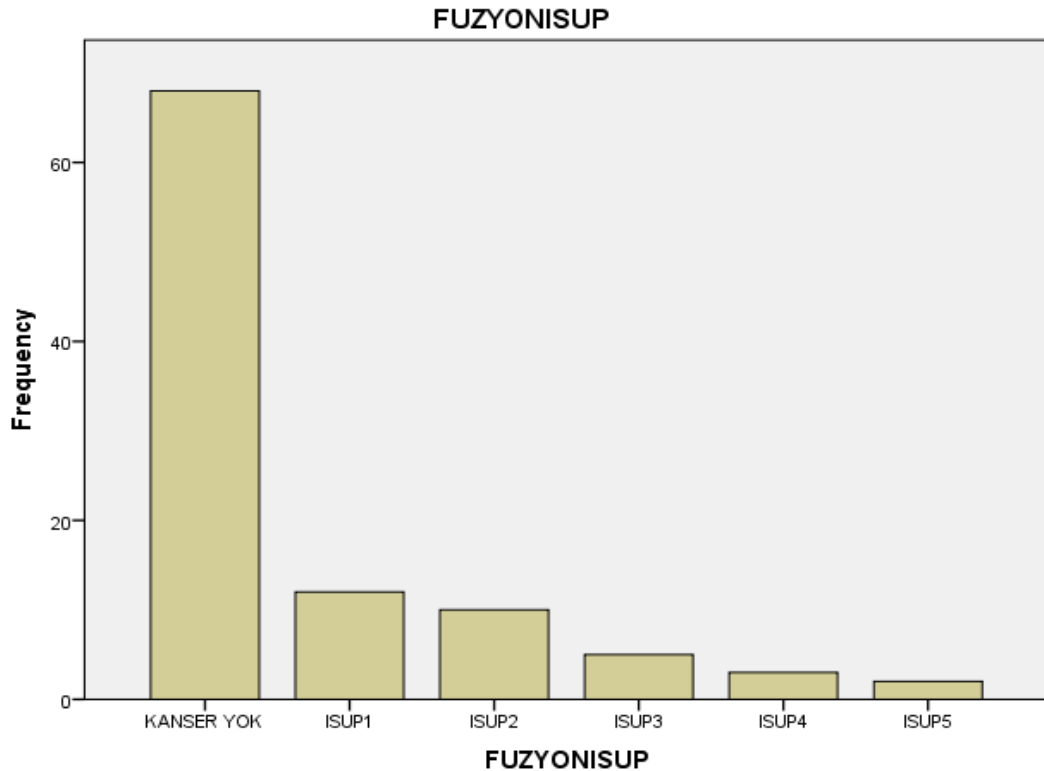
toplam prostat kanseri saptanan hasta sayısı 32 (%26,5)'dir. KOAK saptanmayan hasta sayısı ise 80 (%66,5)'dir. Bu hastaların 37 (%31)'sinin patolojisi benign prostat hiperplazisi, 27 (%22,5)'sinin patolojisi akut/kronik inflamasyon/prostatit, 1 (%0,5) tanesinin patolojisi ASAP, kalan 3 (%2,5)'ünün patolojisi ise HGPIN olarak saptanmıştır (Tablo 28).

MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan mpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının patoloji sonucu benign prostat hiperplazisi, prostat kanseri ya da akut/kronik inflamasyon/prostatit gelen hasta grupları arasında farklılığın anlamlı olup olmadığını saptamak amacıyla gerçekleştirilen “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,003$). Bu anlamlı farka gruplardan hangilerinin sebep olduğu ve farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için “tamamlayıcı post-hoc analiz testleri” yapılmıştır. Post-hoc çoklu karşılaştırma testlerinden hangisinin yapılacağını tespit etmek için öncelikle “Levene’s testi” aracılığıyla gruplar arası dağılımların homojenitesi değerlendirilmiş ve lezyon boyutu için dağılımların homojen olduğu tespit edilmiştir ($p=0,131$). Bu nedenle varyanslar homojen olduğu için Bonferroni çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Lezyon boyutunun hangi patoloji grupları arasında farklılık gösterdiğini saptamak amacıyla yapılan “post-hoc Bonferroni testi” neticesinde prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisi grubundaki hastalar arasında prostat kanseri lehine farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**$p=0,003$**). Bu sonuç, prostat kanseri grubundaki hastaların benign prostat hiperplazisi grubuna göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak prostat kanseri ile akut/kronik inflamasyon/prostatit grubu arasında ve benign prostat hiperplazisi ve akut/kronik inflamasyon/prostatit grupları arasında lezyon boyutu açısından farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=1,000$, $p=0,127$, sırası ile).

MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan mpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının patoloji sonucu benign prostat hiperplazisi, KOAK, KOAOK ya da akut/kronik inflamasyon/prostatit gelen hasta grupları arasında farklılığın anlamlı olup olmadığını saptamak amacıyla gerçekleştirilen “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,004$). Bu anlamlı farka gruplardan hangilerinin sebep olduğu ve farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için “tamamlayıcı post-hoc analiz testleri” yapılmıştır. Post-hoc çoklu karşılaştırma testlerinden hangisinin yapılacağını tespit

etmek için öncelikle ‘‘Levene’s testi’’ aracılığıyla gruplar arası dağılımların homojenitesi değerlendirilmiş ve lezyon boyutu için dağılımların homojen olduğu tespit edilmiştir ($p=0,124$). Bu nedenle varyanslar homojen olduğu için Bonferroni çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Lezyon boyutunun hangi patoloji grupları arasında farklılık gösterdiğini saptamak amacıyla yapılan ‘‘post-hoc Bonferroni testi’’ neticesinde KOAK ve benign prostat hiperplazisi grubundaki hastalar arasında KOAK lehine farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,015$).

Bu sonuç, KOAK patolojisi olan hastaların benign prostat hiperplazisi grubuna göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak KOAK grubu ile akut/kronik inflamasyon/prostatit grubu ve KOAOK grubu arasında lezyon boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=1,000$, $p=1,000$, sırası ile). Yine KOAOK grubu ile benign prostat hiperplazisi ve akut/kronik inflamasyon/prostatit grubu arasında lezyon boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,052$, $p=1,000$, sırası ile).



Şekil 59. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan biyopsi naiv hastaların ISUP gradelerine ait kutu grafiği.

KOAK (ISUP grade ≥ 2) saptanan 20 (%16,5) hastanın 10 (%8)'unda ISUP grade 2 prostat kanseri, 5 (%4)'ünde ISUP grade 3 prostat kanseri, 3 (%2,5)'ünde ISUP grade 4 prostat kanseri, 2 (%1,5)'sinde ise ISUP grade 5 prostat kanseri saptanmıştır (Tablo 28) (Şekil 59).

MpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının lezyonların patoloji sonuçlarının ISUP grade 1, 2, 3, 4, 5 olması açısından farkın anlamlı olup olmadığını tespit etmek için “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” yerine bazı örneklem sayıları <15 olduğu için bağımsız iki ya da daha fazla örneklemin karşılaştırılmasında kullanılan bu testin yerine alternatifini olan nonparametrik “Kruskal-Wallis H testi” kullanılmıştır. Sonuçta farkın anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,013$). Bu anlamlı farklılık ISUP 5 ile kanser olmayan grup arasında ve ISUP5 lehinedir ($p=0,035$).

Kognitif füzyon biyopsi grubu (biyopsi naiv+negatif)

Tablo 35. Çalışmaya dahil edilen kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve lezyon özellikleri.

	Ortalama$\pm$SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
mpMRG ve biyopsi arası süre(gün)	36,37 $\pm$ 19	31,5(3-80)	120, (%100)
Yaş(yıl)	65,78 $\pm$ 7,30	66,5(45-80)	120, (%100)
Vki(kg/m²)	27,46 $\pm$ 4,11	27(19-51)	120, (%100)
Total PSA(ng/ml)	10,65 $\pm$ 6,75	8,55(0,33-41)	120, (%100)
S/T PSA oranı	0,19 $\pm$ 0,09	0,18(0,04-0,54)	84, (%70)
Prostat hacmi(mm³)	68,18 $\pm$ 34,73	60(18-189)	120, (%100)
PSA dansitesi (ng/ml/mm³)	0,14 $\pm$ 0,09	0,14(0,04-0,61)	84, (%70)
Prm (+) lezyon boyutu(mm)	16,93 $\pm$ 8	16(4-38)	56, (%47)
Prm (-) lezyon boyutu(mm)	10,42 $\pm$ 4,37	10(3-21)	64, (%53)

Tablo 36 (Devam). Çalışmaya dahil edilen kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve lezyon özellikleri.

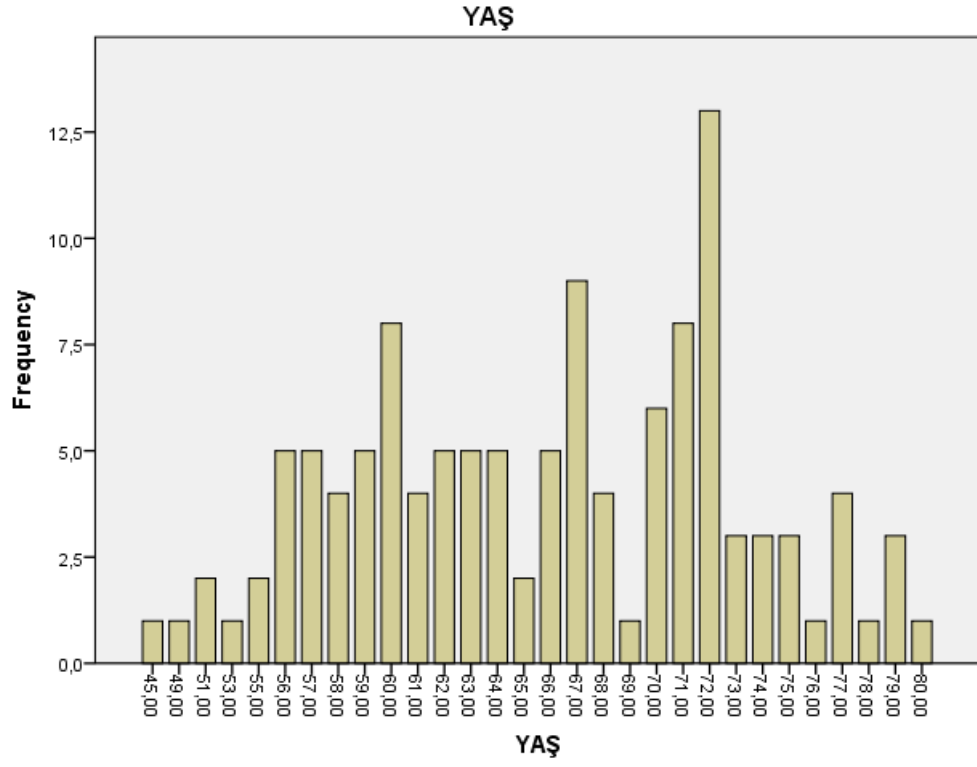
	Ortalama±SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
Biyopsi naiv lezyon boyutu(mm)	13,44±7,01	13,44(3-38)	116(%97)
Biyopsi negatif lezyon boyutu(mm)	13,80±8,96	14(14-25)	4(%3)
Kanser şüpheli lezyon sayısı	1,33±0,55	1(1-3)	159(%100)
Hedef lezyon başına alınan biyopsi kor sayısı	3,27±0,66	3(2-6)	392(%100)
Hedef biyopsi kanser pozitif kor sayısı	2,69±1,17	3(1-6)	137(%35)
Sistematik biyopsi alınan biyopsi kor	12,07±0,9	12(4-14)	1448(%100)
Sistematik biyopsi kanser pozitif kor	4,36±3,14	3(1-12)	257(%18)

Çalışmaya dahil edilen 240 erkek hastadan 120 (%50)'sine kognitif füzyon biyopsi yapılmış olup bu hastalara çekilen mpMRG ile biyopsi alımı arasındaki süre ortalama 36,37±19 gün, ortanca 31,5 (min-max; 3-80) gündür.

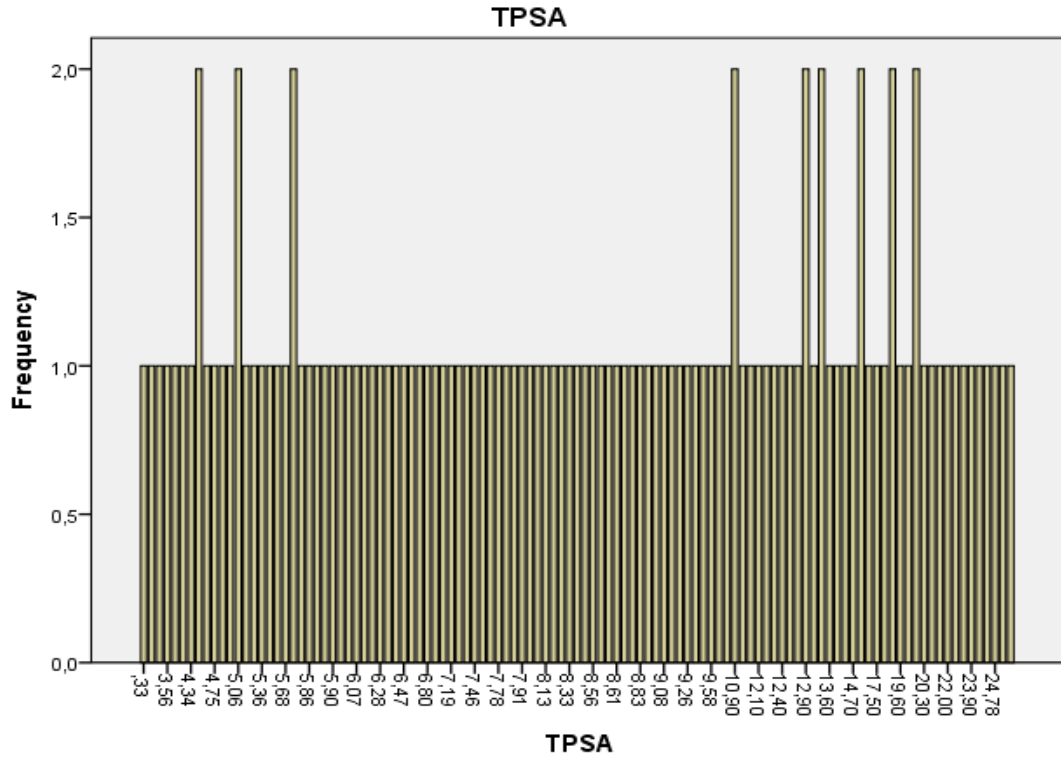
Hastaların yaş ortalaması 65,78±7,30 yıl, ortanca yaş 66,5 (min-max; 45-80) yıldır (Şekil 60).

Hastaların vki ortalaması 27,46±4,11, ortanca vki 27(min-max; 19-51) olarak saptanmıştır.

Hastaların tPSA ortalamaları 10,65±6,75 ng/ml, tPSA ortancası ise 8,55 ng/ml (min-max; 0,33-41 ng/ml) olarak saptanmıştır (Şekil 61).

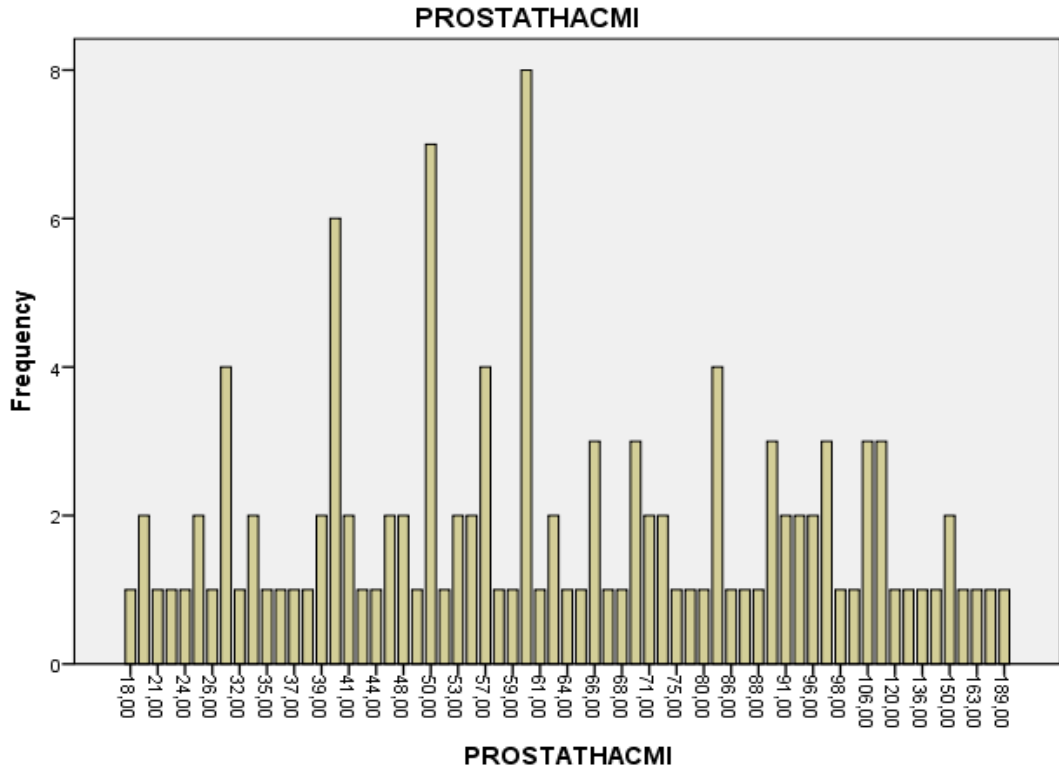


Şekil 60. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların yaş değişkenlerine ait kutu grafiği.



Şekil 61. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların total psa değişkenlerine ait kutu grafiği.

Total PSA değerinin 4-10 ng/ml gri zonda olması nedeniyle 84 (%70) hastada hesaplanan ortalama s/t PSA oranı $0,19 \pm 0,09$, ortanca s/t PSA oranı 0,18 (min-max; 0,04-0,54) olarak saptanmıştır. Ortalama prostat hacmi $68,18 \pm 34,73$ mm³, ortanca prostat hacmi 60 (min-max; 18-189) mm³ iken (Şekil 62), gri zondaki 84(%70) hastada hesaplanan ortalama PSA dansitesi $0,14 \pm 0,09$ ng/ml/mm³, ortanca PSA dansitesi 0,14 (min-max; 0,04-0,61) ng/ml/mm³ olarak saptanmıştır. Toplamda 120 hastanın 56 (%47)'sında parmakla rektal muayenede şüpheli bulgu saptanırken 64 (%53) hastada parmakla rektal muayene normaldir. Hastaların 4 (%3)'ünde daha önceden yapılmış negatif biyopsi öyküsü (biyopsi negatif) varken 116 (%97) hastada prostat biyopsisi öyküsü yoktu (biyopsi naiv) (Tablo 29).



Şekil 62. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların prostat hacimlerine ilişkin kutu grafiği.

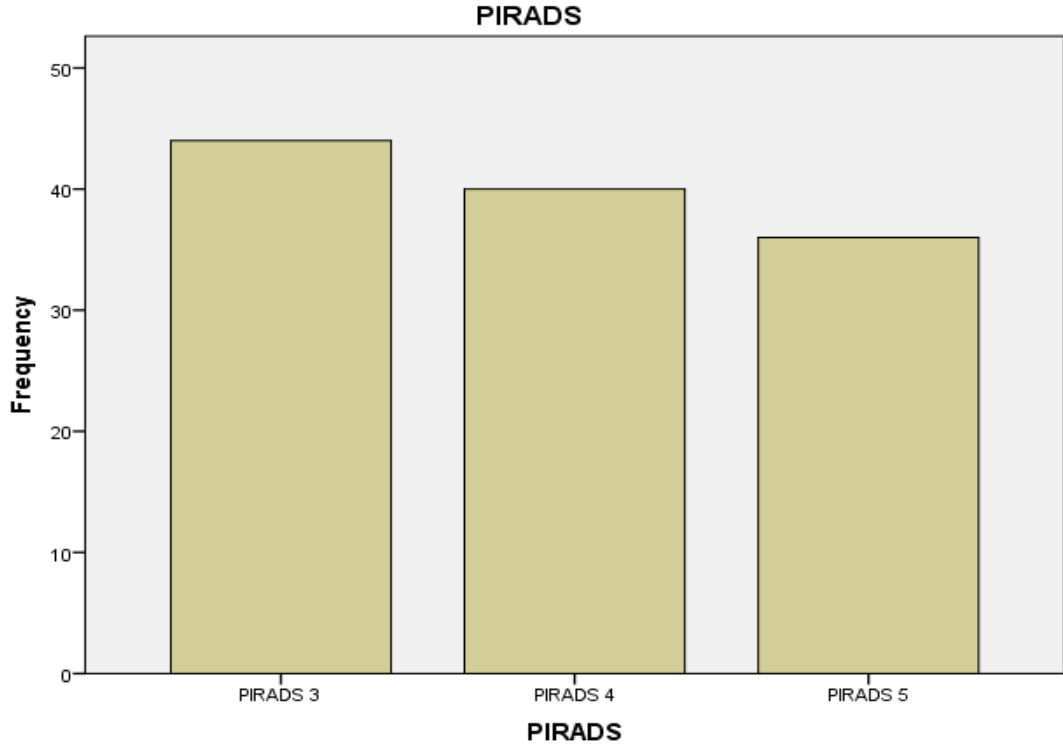
Çalışmaya dahil edilen hastaların 120 (%50)'sine kognitif füzyon biyopsi yapılmış olup çekilen mpMRG neticesinde toplamda 159 kanser şüpheli lezyon saptanmıştır. Toplamda 39 hastada birden fazla lezyon saptanmış olup, hasta başına ortalama lezyon sayısı $1,33 \pm 0,55$, ortanca lezyon sayısı ise 1 olarak saptanmıştır. Hastaları tek tek değerlendirecek olursak 1 ile 3 civarında değişen lezyon sayıları mevcuttur. Ancak her hastada 1 adet olmak üzere toplamda 120 adet indeks lezyon

saptanmıştır. Kognitif füzyon biyopsi ile 120 indeks hedef lezyondan toplamda 392 adet biyopsi alınmıştır. Lezyon ve hasta başına ortalama $3,27 \pm 0,66$ adet biyopsi ,ortanca olarak 3 (min-max;2-6) adet füzyon biyopsi alınmıştır (Tablo 29). Kognitif füzyon biyopsi yapılmış olan toplamda 120 hastadan 51 (%42,5)'inde, 392 adet biyopsi korundan 137 (%35)'sinde kanser saptanmıştır. Biyopsi naiv olan 117 hastadan toplamda 1448 adet sistematik biyopsi kor alınmış olup bu hastaların 57 (%48)'sinde toplamda 257 (%18) adet sistematik biyopsi korunda kanser saptanmıştır (Tablo 29).

Tablo 37. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların indeks lezyonların boyut ve yerleşim özellikleri.

	Ortalama$\pm$SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
İndeks lezyon boyutu(mm)	13,70 $\pm$ 6,92	13(3-38)	120, (%100)
PIRADS3 lezyon boyutu(mm)	10,05 $\pm$ 4,77	10(3-25)	44, (%37)
PIRADS4 lezyon boyutu(mm)	10,46 $\pm$ 4,01	10(4-18)	40, (%33)
PIRADS 5 lezyon boyutu(mm)	20,49 $\pm$ 7,21	20(10-38)	36, (%30)
Anterior lezyon boyutu(mm)	12,45 $\pm$ 5,09	12,50(5-26)	39, (%32,5)
Posterior lezyon boyutu(mm)	12,77 $\pm$ 7,48	10,50(1-38)	66, (%55)
Anteroposterior lezyon boyutu(mm)	18,13 $\pm$ 8,58	18,50(6-36)	15, (%12,5)
Periferal lezyon boyutu(mm)	13,92 $\pm$ 7,24	13(3-36)	72, (%60)
Transizyonel lezyon boyutu(mm)	13,04 $\pm$ 6,61	12(5-38)	48, (%40)
Bazal lezyon boyutu(mm)	12,72 $\pm$ 7,55	12(5-38)	28, (%23)
Midgland lezyon boyutu(mm)	11,91 $\pm$ 5,27	11,50(3-25)	53, (%44)
Apeks lezyon boyutu(mm)	10,26 $\pm$ 4,98	10(5-23)	18, (%15)
Bazal+Midgland lezyon boyutu(mm)	17,56 $\pm$ 8,63	17(11-27)	8, (%7)
Apeks+Midgland lezyon boyutu(mm)	13,38 $\pm$ 8,42	13(6-23)	7, (%6)
Bazal+Midgland+Apeks lezyon boyutu(mm)	24,14 $\pm$ 11,94	27(21-36)	6, (%5)

Çalışmaya dahil edilen 240 erkek hastadan 120 (%50)'sine kognitif füzyon biyopsi yapılmış olup bu hastalarda çekilen mpMRG neticesinde saptanan 120 indeks lezyondan 44 (%37)'ü PIRADS 3, 40 (%33)'ü PIRADS 4, 36 (%30)'sı PIRADS 5 olarak raporlanmıştır (Tablo 30) (Şekil 63).

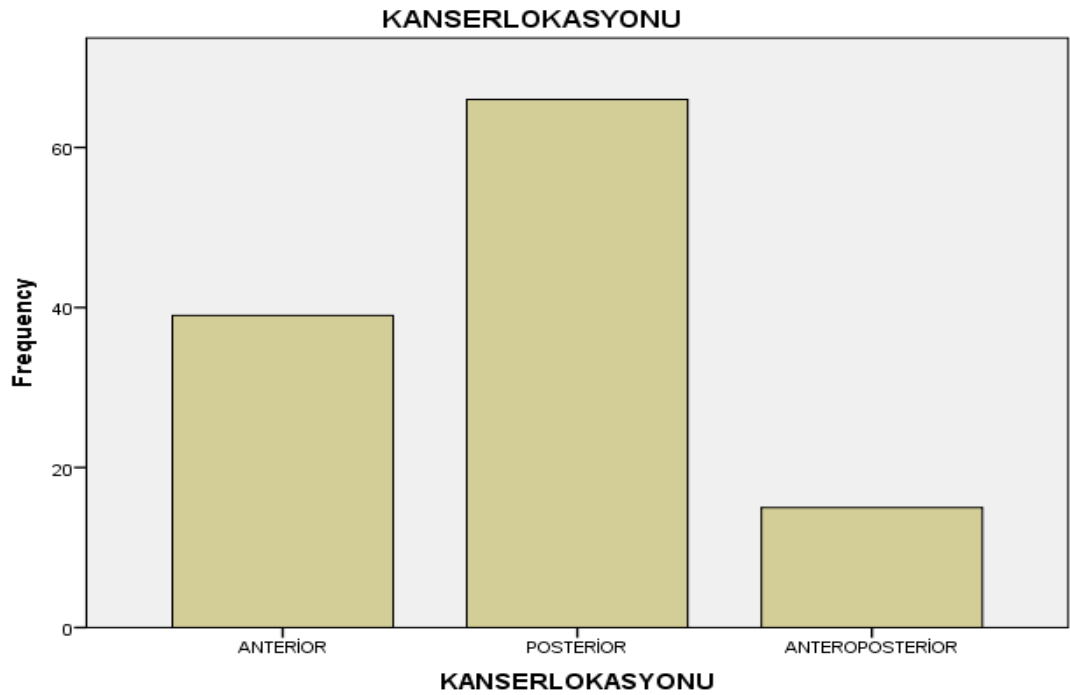


Şekil 63. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların PI-RADS lezyonlarına ait kutu grafiği.

MpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının PIRADS 3, 4, 5 lezyon grupları arasında farklılığın anlamlı olup olmadığını saptamak amacıyla gerçekleştirilen “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,000$). Bu anlamlı farka gruplardan hangilerinin sebep olduğu ve farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için “tamamlayıcı post-hoc analiz testleri” yapılmıştır. Post-hoc çoklu karşılaştırma testlerinden hangisinin yapılacağını tespit etmek için öncelikle “Levene’s testi” aracılığıyla gruplar arası dağılımların homojenitesi değerlendirilmiş ve lezyon boyutu için dağılımların homojen olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,011$). Bu nedenle varyanslar homojen olmadığı için Tamhane’s çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Lezyon boyutunun hangi patoloji grupları arasında farklılık gösterdiğini

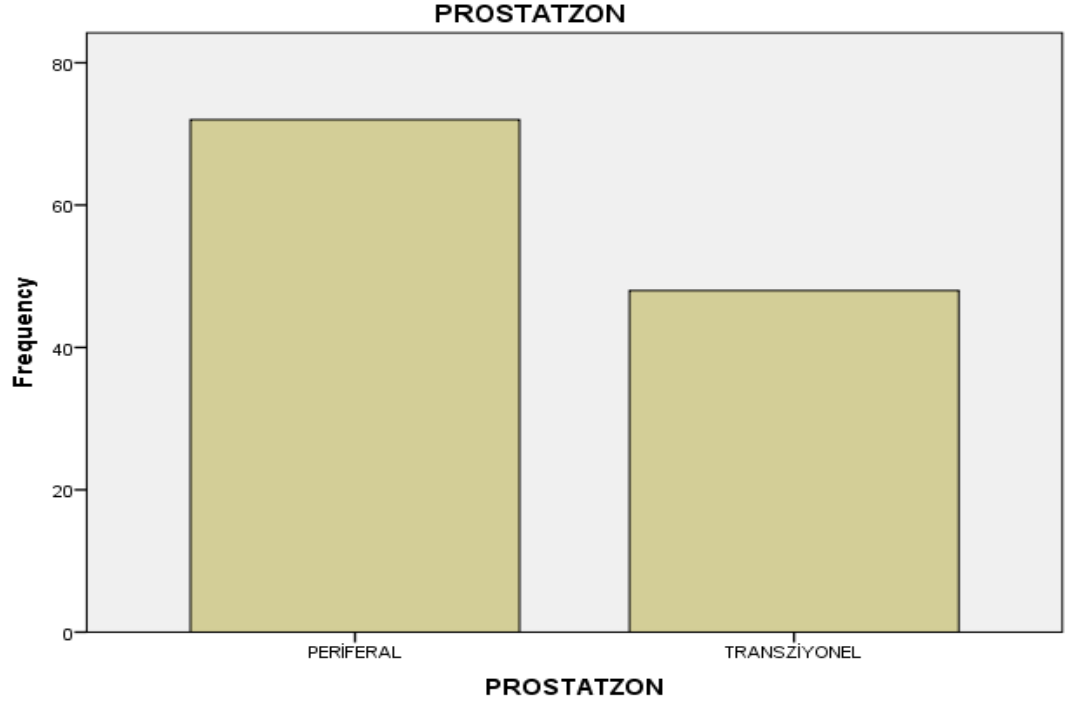
saptamak amacıyla yapılan “post-hoc Tamhane’s testi” neticesinde PIRADS 3 ve PIRADS 5 arasında ve de PIRADS 4 ile PIRADS 5 arasında PIRADS 5 lehine farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**p=0,000,p=0,000, sırası ile**). Bu durum, PIRADS 5 grubundaki hastaların PIRADS 3 ve PIRADS 4 gruplarına göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak PIRADS 3 ve PIRADS 4 grupları arasında lezyon boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,958).

Prostatın PI-RADS v2.1’e göre yapılan 41 sektör haritalandırması neticesinde indeks lezyonların 39 (%32,5)’u prostatın anterior bölgesinde, 66 (%55)’si posterior bölgesinde bulunmakta, 15 (%12,5)’i ise hem anterior hem posterior bölgesi boyunca uzanmaktadır (Tablo 30) (Şekil 64).

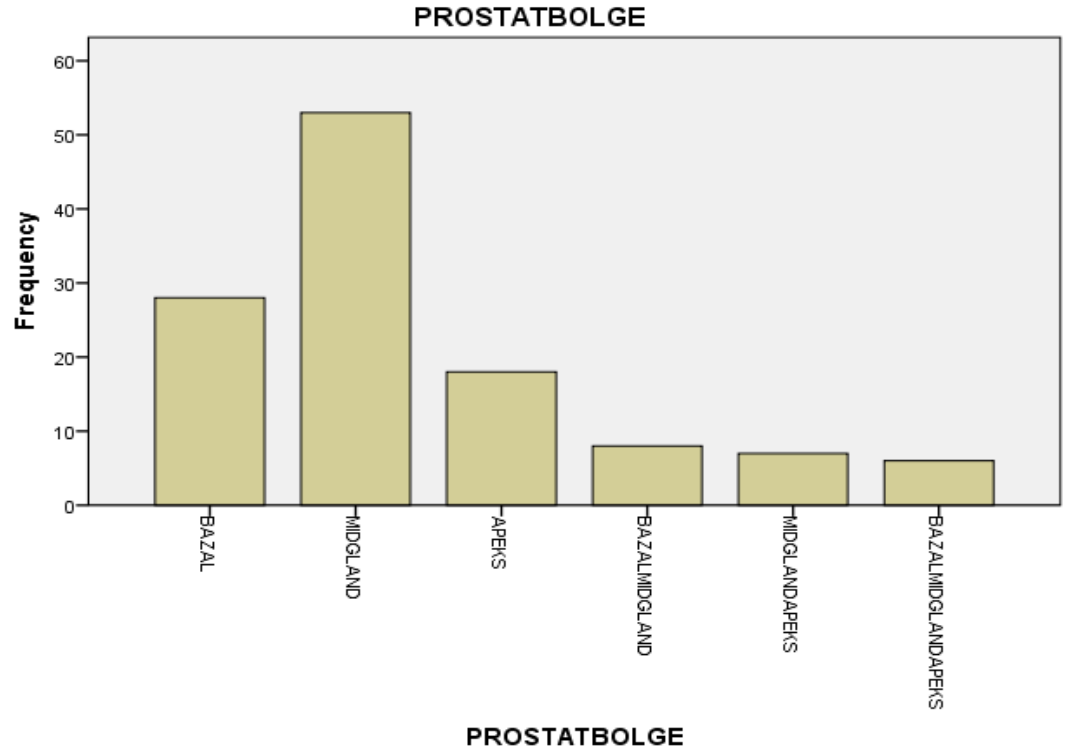


Şekil 64. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların lezyonların prostatta yerleşimine ait kutu grafiği.

Lezyonlardan 72 (%60)’si PZ’de, 48 (%40)’i ise TZ’de yerleşimlidir (Şekil 65).



Şekil 65. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların lezyonların prostat zonlarına göre yerleşimine ait kutu grafiği.



Şekil 66. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların lezyonların prostatın bölgelerine göre yerleşimine ait kutu grafiği.

Bölgesel olarak değerlendirildiğinde 28 (%23) lezyon prostatın bazalinde, 53 (%44) lezyon midglandda, 18 (%15) lezyon apikal bölgede, 21 (%18) lezyon ise birden fazla bölgede yerleşimlidir (Tablo 30) (Şekil 66).

Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların mpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının lezyonların prostatın anterior bölgesinde, posterior bölgesinde ya da hem anterior hem posterior bölgesi boyunca yerleşimi açısından farklılığın anlamlı olup olmadığını saptamak amacıyla gerçekleştirilen “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,003$). Bu anlamlı farka gruplardan hangilerinin sebep olduğu ve farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için “tamamlayıcı post-hoc analiz testleri” yapılmıştır. Post-hoc çoklu karşılaştırma testlerinden hangisinin yapılacağını tespit etmek için öncelikle “Levene’s testi” aracılığıyla gruplar arası dağılımların homojenitesi değerlendirilmiş ve lezyon boyutu için dağılımların homojen olduğu tespit edilmiştir ($p=0,085$). Bu nedenle varyanslar homojen olduğu için Bonferroni çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Lezyon boyutunun hangi patoloji grupları arasında farklılık gösterdiğini saptamak amacıyla yapılan “post-hoc Bonferroni testi” neticesinde anterior yerleşimli lezyonlar ve anteroposterior boyunca yerleşen lezyonlar ile posterior lezyonlar ve anteroposterior boyunca yerleşen lezyonlar arasında anteroposterior boyunca yerleşen lezyonlar lehine farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**$p=0,004$, $p=0,003$, sırası ile**). Bu durum, anteroposterior boyunca yerleşen lezyonlar grubundaki hastaların sadece anterior yerleşimli lezyonlar ve sadece posterior yerleşimli lezyonlar grubundaki hastalara göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak sadece anterior yerleşimli lezyonlar ve sadece posterior yerleşimli lezyon grupları arasında lezyon boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=1,000$).

Student t testi ile lezyon boyutu ve lezyonun yerleştiği prostat zonunun karşılaştırıldığı çalışmada periferik ve transizyonel zon yerleşimli lezyonlar arasında lezyon boyutu açısından farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,640$).

“MRG-TRUS füzyon biyopsi” yapılan hastaların mpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının lezyonların prostatın bazal bölgesinde, midgland bölgesinde, apeks bölgesinde, bazal ve midgland bölgesinde, apeks ve midgland bölgesinde, bazal-midgland-apeks bölgesinde yerleşimi açısından farklılığın

anlamli olup olmadigini saptamak amaciyla gerceklestirilen “tek yonlu varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar karstilasitirdiginda farkin anlamli olduğu tespit edilmiştir (p=0,000). Bu anlamli farka gruplardan hangilerinin sebep olduğu ve farkin hangi gruplar arasinda olduğunu anlamak için “tamamlayici post-hoc analiz testleri” yapılmıştır. Post-hoc çoklu karstilasitirma testlerinden hangisinin yapılacağını tespit etmek için öncelikle “Levene’s testi” aracılığıyla gruplar arası dağılımların homojenitesi değerdendirilmiş ve lezyon boyutu için dağılımların homojen olduğu tespit edilmiştir (p=0,370). Bu nedenle varyanslar homojen olduğu için Bonferroni çoklu karstilasitirma testi yapılmıştır. Lezyon boyutunun hangi patoloji grupları arasında farklılık gösterdiğini saptamak amaciyla yapılan “post-hoc Bonferroni testi” neticesinde bazal-midgland-apeks bölgesinde yerleşen lezyonlar ile sadece bazal, sadece midgland, sadece apeks ya da midgland-apeks yerleşimli lezyonlar arasında lezyon boyutu açısından bazal-midgland-apeks yerleşimli lezyonlar lehine farkin anlamli olduğu tespit edilmiştir (**p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,002 sırası ile**).

Ancak bazal-midgland-apeks yerleşimli lezyonlar ile bazal-midgland yerleşimli lezyonlar arasında lezyon boyutu açısından farkin anlamli olmadığı tespit edilmiştir (p=0,121). Bu durum, bazal-midgland-apeks boyunca yerleşimli lezyonu olan gruptaki hastaların sadece bazal, sadece midgland, sadece apeks ya da midgland-apeks yerleşimli lezyonları olan gruplardaki hastalara göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak bazal yerleşimli lezyonlar ile midgland ya da apeks yerleşimli lezyonlar arasında lezyon boyutu yönünden farkin anlamli olmadığı tespit edilmiştir (p=0,1000, p=0,1000, sırası ile).

Tablo 38. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçları.

	Ortalama±SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
KOAK(≥7)	18,12±8,88	16,50(4-38)	34, (%28)
KOAK DIŞI DİĞER	11,65 ± 5,25	11 (3-27)	86, (%72)
KOAOK(<7)	12,17 ± 6,26	13 (6-27)	17, (%14)
BENİGN	11,24 ± 5,25	10 (3-25)	44, (%36,6)

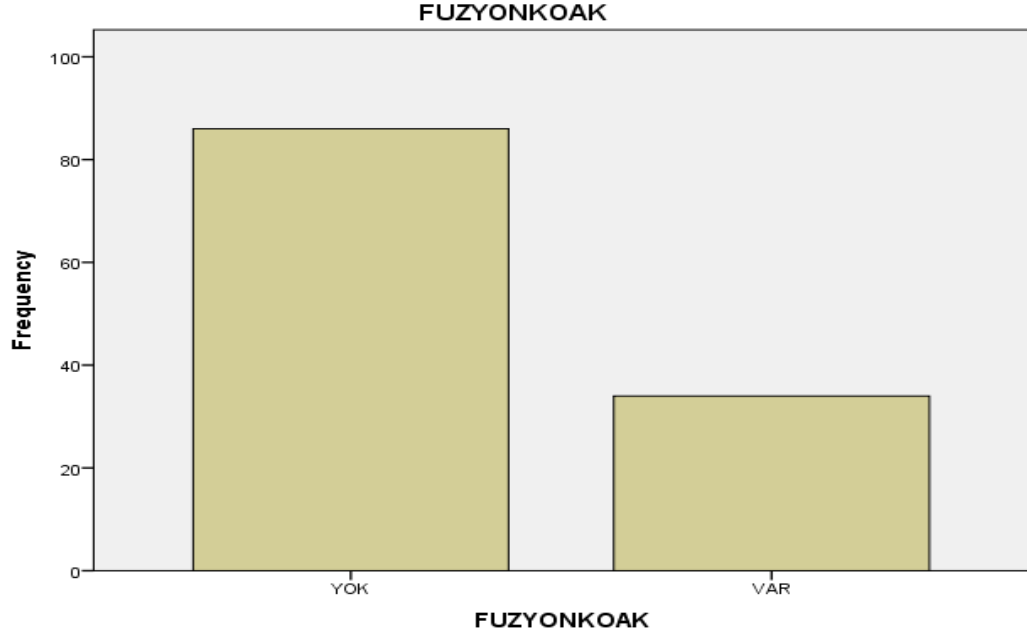
Tablo 39 (Devam). Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçları.

	Ortalama±SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
İNFLAMASYON	10,48 ± 4,73	10 (4-20)	22, (%19)
ASAP	8		1, (%0,8)
HGPIN	13,33 ± 13,01	20 (14-26)	2, (%1,6)
ISUP 1	12,17 ± 6,26	13 (6-27)	17, (%14)
ISUP 2	10,70 ± 6,24	14 (4-17)	9, (%7,5)
ISUP 3	16,67 ± 10,87	17 (9-38)	8, (%6,5)
ISUP 4	17,11 ± 8,22	22 (10-25)	8, (%6,5)
ISUP 5	22,78 ± 11,04	25 (15-36)	9, (%7,5)
TOPLAM KANSER	16,37 ± 8,27	16 (4-38)	51, (%42,5)
SİSTEMATİK KOAK(≥7)			32, (%28)
SİSTEMATİK KOAOK(<7)			20, (%17)

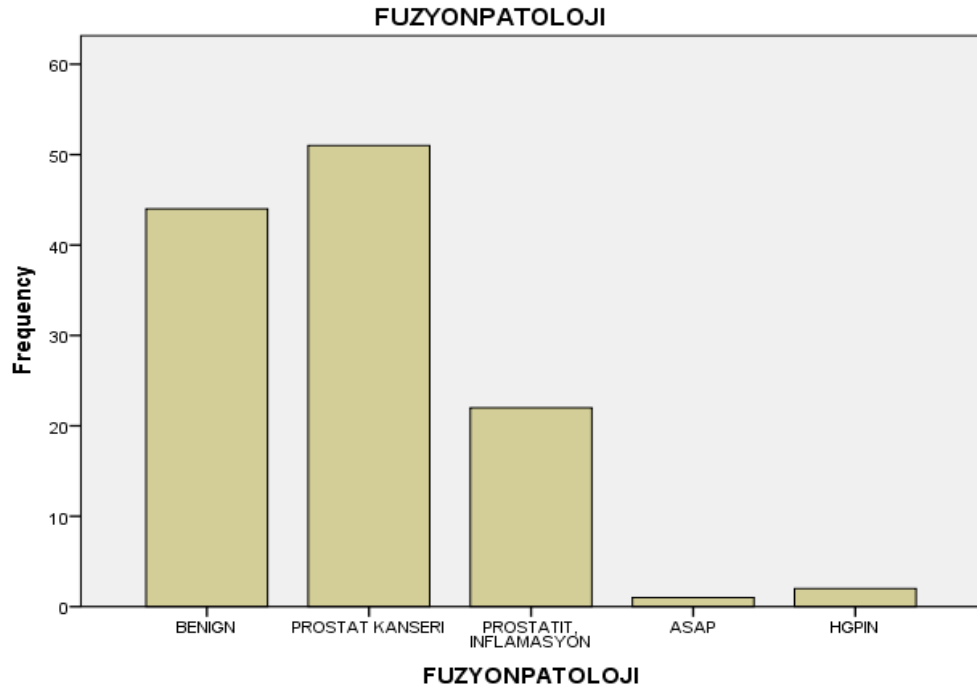
Kognitif füzyon biyopsi yapılan 120 erkek hastanın patoloji sonuçlarının değerlendirilmesinde 34(%28) hastada KOAK (ISUP grade ≥2) saptanmışken 17 (%14) hastada KOAOK (ISUP<grade 2) saptanmıştır (Şekil 67). Neticede toplam prostat kanseri saptanan hasta sayısı 51(%42,5)'dir.

Eş zamanlı sistematik prostat biyopsisi yapılan 100 hastada sadece sistematik biyopsi sonuçları değerlendirilirse 37(%31)'sinde KOAK (ISUP grade ≥2) saptanmışken 20(%17) hastada KOAOK (ISUP<grade 2) saptanmıştır.

KOAK saptanmayan hasta sayısı ise 86 (%72)'dir. Bu hastaların 44 (%36,6)'ünün patolojisi benign prostat hiperplazisi, 22 (%19)'sinin patolojisi akut/kronik inflamasyon/prostatit, 1 (%1) tanesinin patolojisi ASAP, kalan 2 (%1,6)'sinin patolojisi ise HGPIN olarak saptanmıştır (Tablo 31) (Şekil 68).



Şekil 67. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların KOAK saptanmasına yönelik kutu grafiği.



Şekil 68. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçlarına ait kutu grafiği

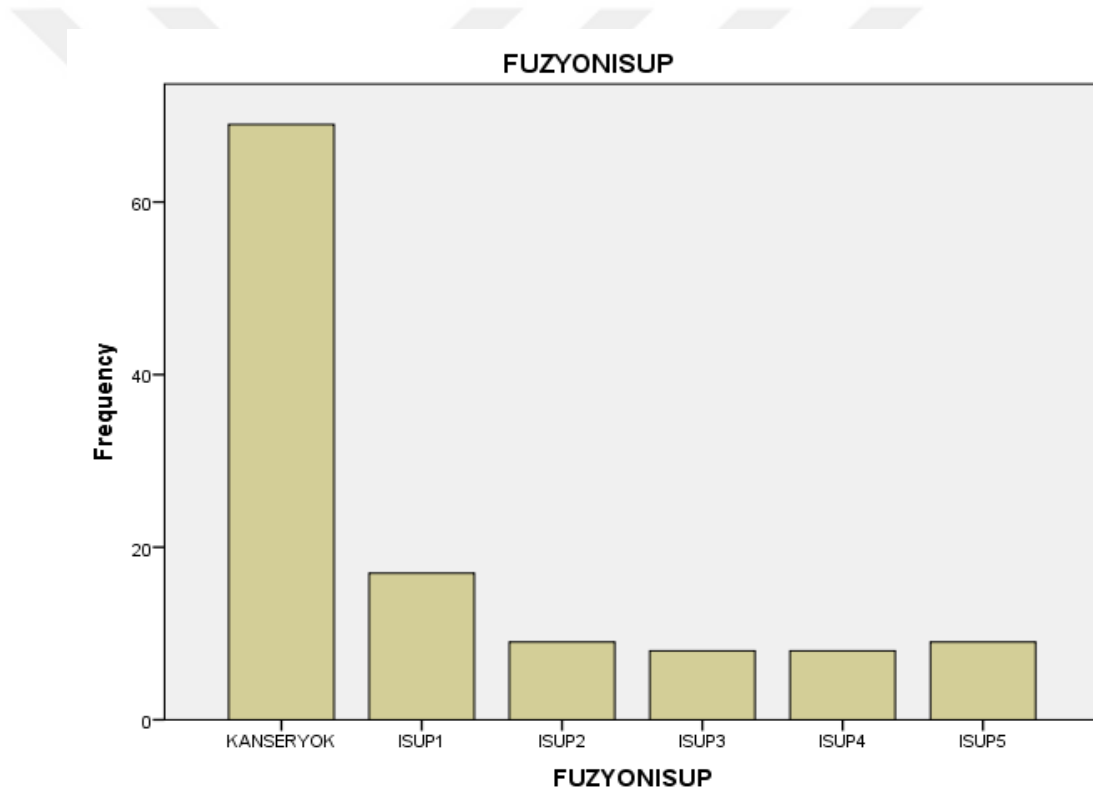
Kognitif füzyon biyopsi yapılan mpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının patoloji sonucu benign prostat hiperplazisi, prostat kanseri ya da akut/kronik inflamasyon/prostatit gelen hasta grupları arasında farklılığın anlamlı olup

olmadığını saptamak amacıyla gerçekleştirilen “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,001$). Bu anlamlı farka gruplardan hangilerinin sebep olduğu ve farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için “tamamlayıcı post-hoc analiz testleri” yapılmıştır. Post-hoc çoklu karşılaştırma testlerinden hangisinin yapılacağını tespit etmek için öncelikle “Levene’s testi” aracılığıyla gruplar arası dağılımların homojenitesi değerlendirilmiş olup lezyon boyutu için dağılımların homojen olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,008$). Bu nedenle varyanslar homojen olmadığı için Tamhane çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Lezyon boyutunun hangi patoloji grupları arasında farklılık gösterdiğini saptamak amacıyla yapılan “post-hoc Tamhane testi” neticesinde prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisi ile inflamasyon grubu arasında prostat kanseri lehine farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**$p=0,002$, $p=0,001$, sırası ile**). Bu durum, prostat kanseri grubundaki hastaların benign prostat hiperplazisi ve inflamasyon grubuna göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak benign prostat hiperplazisi ve akut/kronik inflamasyon/prostatit grupları arasında lezyon boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,867$).

Kognitif füzyon biyopsi yapılan mpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının patoloji sonucu benign prostat hiperplazisi, KOAK, KOAOK ya da akut/kronik inflamasyon/prostatit gelen hasta grupları arasında farklılığın anlamlı olup olmadığını saptamak amacıyla gerçekleştirilen “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” neticesinde gruplar karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,001$). Bu anlamlı farka gruplardan hangilerinin sebep olduğu ve farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için “tamamlayıcı post-hoc analiz testleri” yapılmıştır. Post-hoc çoklu karşılaştırma testlerinden hangisinin yapılacağını tespit etmek için öncelikle “Levene’s testi” aracılığıyla gruplar arası dağılımların homojenitesi değerlendirilmiş olup lezyon boyutu için dağılımların homojen olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,003$). Bu nedenle varyanslar homojen olmadığı için Tamhane çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Lezyon boyutunun hangi patoloji grupları arasında farklılık gösterdiğini saptamak amacıyla yapılan “post-hoc Tamhane testi” neticesinde KOAK ve benign prostat hiperplazisi ile inflamasyon grubu arasında KOAK lehine farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**$p=0,001$, $p=0,000$, sırası ile**). Bu durum, KOAK grubundaki hastaların benign prostat

hiperplazisi ve inflamasyon grubuna göre lezyon boyutu ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak KOAK grubu ile KOAOK grubu arasında lezyon boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,044$). Yine KOAOK grubu ile benign prostat hiperplazisi ve akut/kronik inflamasyon/prostatit grubu arasında lezyon boyutu yönünden farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,983$, $p=0,821$, sırası ile).

KOAK (ISUP grade ≥ 2) saptanan 34 (%28) hastanın 9 (%7,5)'unda ISUP grade 2 prostat kanseri, 8 (%7)'inde ISUP grade 3 prostat kanseri, 8 (%6,5)'inde ISUP grade 4 prostat kanseri, 9 (%7,5)'unde ise ISUP grade 5 prostat kanseri saptanmıştır (Tablo 31) (Şekil 69).



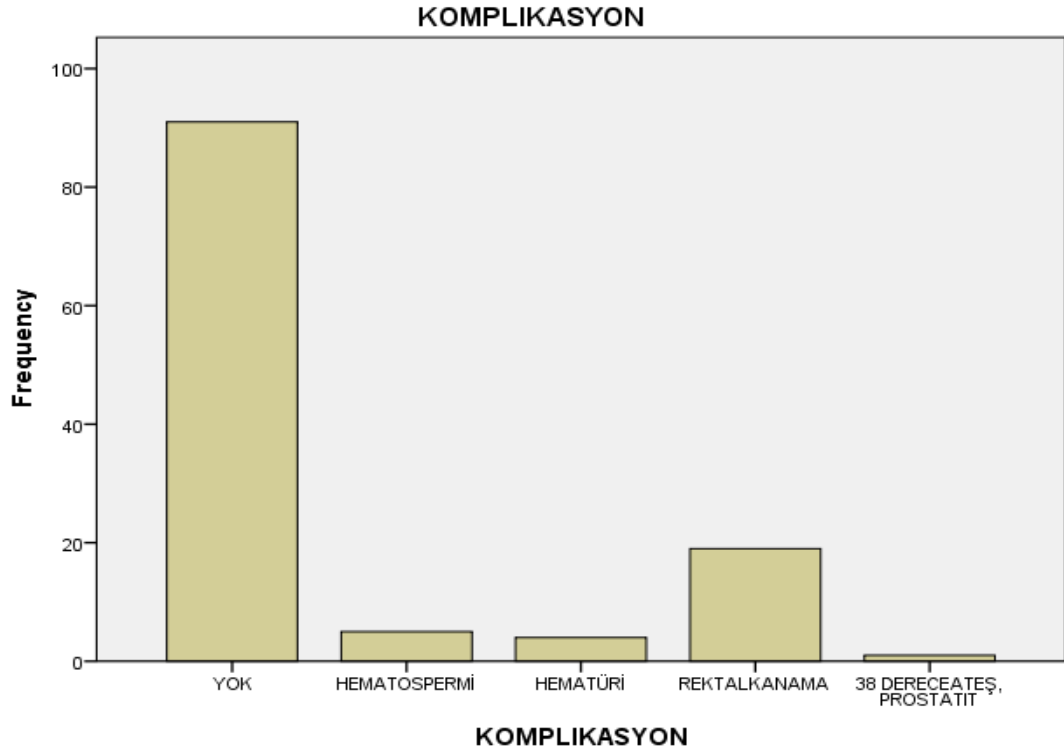
Şekil 69. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların ISUP gradelerine ait kutu grafiği.

MpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamalarının lezyonların patoloji sonuçlarının ISUP grade 1, 2, 3, 4, 5 olması açısından farkın anlamlı olup olmadığı tespit etmek için “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” yerine bazı örneklem sayıları <15 olduğu için bağımsız iki ya da daha fazla örneklemin karşılaştırılmasında kullanılan bu testin alternatifi olan nonparametrik “Kruskal-Wallis H testi” kullanılmıştır. Sonuçta farkın anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,000$). Bu anlamlı

farklılık ISUP 5 ile kanser olmayan grup ve ISUP 1 arasında olup ISUP 5 lehinedir ($p=0,000$, $p=0,003$, sırası ile). ISUP 5 ile ISUP 2, ISUP 3, ISUP 4 arasındaki fark ise anlamlı tespit edilmemiştir ($p=0,010$, $p=0,177$, $p=0,147$). Yine diğer gruplar arasındaki tüm karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 40. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastalardaki komplikasyonlar

	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (min-max)	Sayı(n), yüzde(%)
KOMPLİKASYON YOK	13,03 $\pm$ 6,48	12(3-38)	91, (%76)
HEMATOSPERMİ	8,17 $\pm$ 5,53	8(6-17)	5, (%4)
HEMATÜRİ	9,40 $\pm$ 7,83	10(5-21)	4, (%3)
REKTAL KANAMA<2 GÜN	16,35 $\pm$ 9,59	14(6-36)	19, (%16)
>38 DERECE ATEŞ, PROSTATİT	13		1, (%1)
ÜRİNER RETANSİYON	0	0	0



Şekil 70. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastalarda gelişen komplikasyonlara ait kutu grafiği.

Kognitif füzyon biyopsi yapılan 120 erkek hastanın 91 (%76)'inde işlem sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Toplamda 29 (%24) hastada komplikasyon gelişmiş olup 19 (%16) hastada kısa süreli rektal kanama, 5 (%4) hastada hematospermi, 4 (%3) hastada hastaneye yatış gerektirmeyen hematüri, 1 (%1) hastada prostatit ve buna bağlı ateş yüksekliği gelişmiş olup hiçbir hastada üriner retansiyon olmamıştır (Tablo 32) (Şekil 70). MpMRG lezyon boyutlarının aritmetik ortalamaları arasında komplikasyon türü açısından farkın anlamlı olup olmadığı tespit etmek için “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” yerine bazı örneklem sayıları <15 olduğu için bağımsız iki ya da daha fazla örneklemin karşılaştırılmasında kullanılan bu testin alternatifi olan nonparametrik “Kruskal-Wallis H testi” kullanılmıştır. Sonuçta aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,317).

Tablo 41. Çalışmaya dahil edilen MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve lezyon özelliklerinin karşılaştırılması.

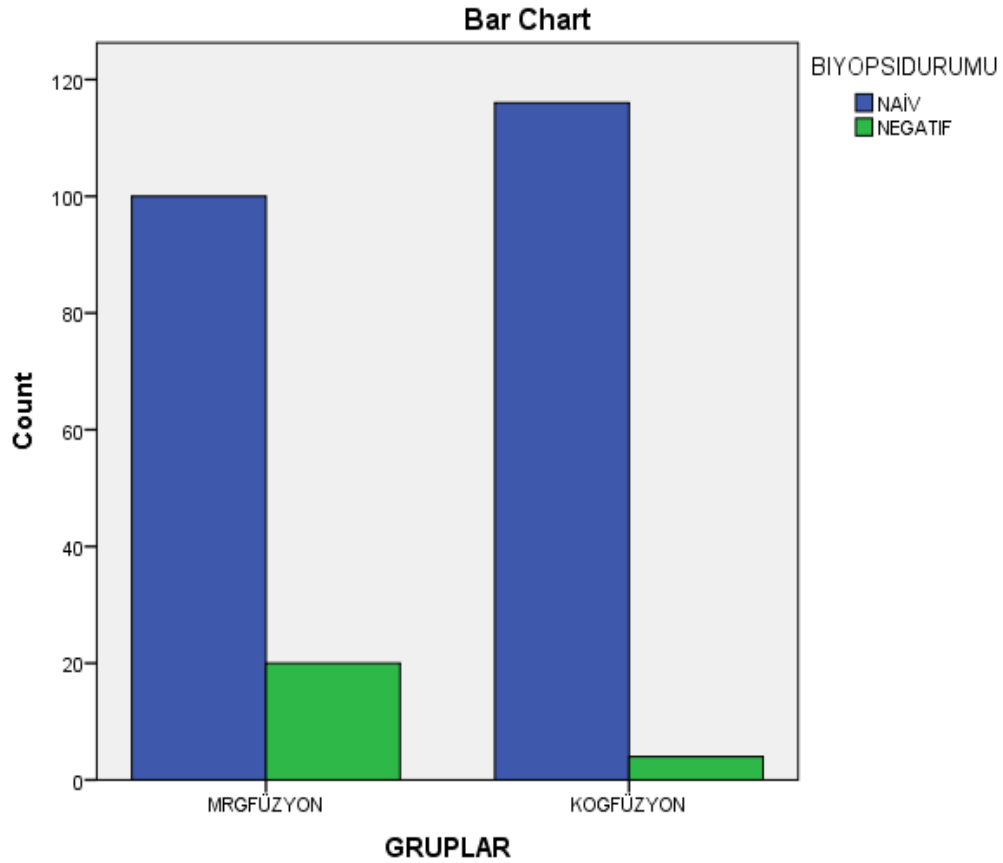
	MRG-TRUS FÜZYON (n=120)	KOGNİTİF FÜZYON (n=120)	P DEĞERİ
MPMRG ile biyopsi arası süre(gün) (ortalama+SD)	38,75±22,36	36,37±19	0,323*
Yaş(yıl)(ortalama+SD)	64,28±6,87	65,78±7,30	0,102*
Vki(kg/cm2)(ortalama+SD)	27,10±3,53	27,46±4,11	0,420*
Total PSA(ng/ml)(ortalama+SD)	9,52±5,48	10,65±6,75	0,293**
S/T PSA oranı (ortalama+SD)	0,20±0,10	0,19±0,09	0,855**
Prostat hacmi (mm3)	70,44±37,77	68,18±34,73	0,722**
PSA dansitesi (ng/ml/mm3)	0,13±0,06	0,14±0,09	0,852**
Prm (+) lezyon sayısı, n, (%)	45(%37,5)	56(%47)	0,150***
Prm (-) lezyon sayısı, n, (%)	75(%62,5)	64(%53)	0,150***
Biyopsi naiv lezyon, n, (%)	100(%83)	116(%97)	0,001***
Biyopsi negatif lezyon, n, (%)	20(%17)	4(%3)	0,001***
Kanser şüpheli lezyon, n, (%)	171(%100)	159(%100)	0,228**
Hedef lezyon başına alınan biyopsi kor, n, (%)	417(%100)	392(%100)	0,188*

* Student's t testi **Mann-Whitney U testi *** Pearson's χ^2 testi

Tablo 42 (Devam). Çalışmaya dahil edilen MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların “demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve lezyon özelliklerinin” karşılaştırılması.

	MRG-TRUS FÜZYON (n=120)	KOGNİTİF FÜZYON (n=120)	P DEĞERİ
Hedef biyopsi kanser pozitif kor, n, (%)	93(%22)	137(%35)	0,040**
Sistemik biyopsi alınan biyopsi kor, n, (%)	1218(%100)	1448(%100)	0,240**
Sistemik biyopsi kanser pozitif kor, n, (%)	184(%15)	257(%18)	0,242**

* Student’s t test **Mann-Whitney U test *** Pearson’s χ^2 testi



Şekil 71. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi grupları biyopsi naiv/negative hastalara ilişkin grafik.

“MRG-TRUS füzyon biyopsi ve kognitif füzyon biyopsi” yapılan hasta grupları mpMRG çekimi ile biyopsi arası geçen süre, yaş, vki, tpsa, prostat hacmi, s/t psa oranı, psa dansitesi, parmakla rektal muayenede anormal bulgu olup olmaması, toplam kanser şüpheli lezyon sayısı, hedef lezyon başına alınan biyopsi kor sayısı,

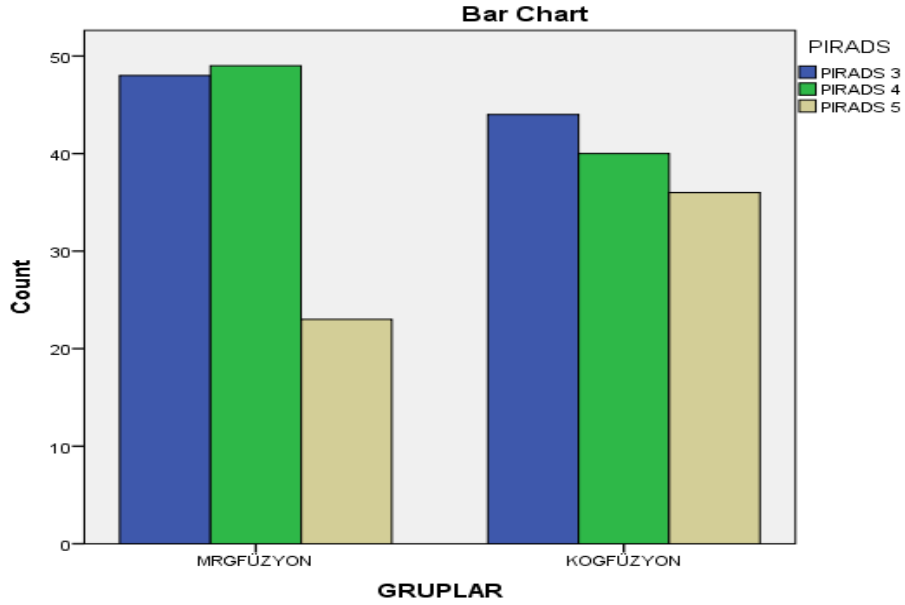
sistematik biyopsi ile alınan kor sayısı ya da sistematik biyopsi kanser pozitif kor sayısı açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 33). “MRG-TRUS füzyon biyopsi ve kognitif füzyon biyopsi” yapılan hasta grupları hastanın biyopsi naiv ya da negatif olması yönünden karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı tespit edilmiştir (**p=0,001**). MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda biyopsi negatif hasta sayısı anlamlı şekilde yüksekken, kognitif füzyon biyopsi grubunda biyopsi naiv hasta sayısı anlamlı şekilde yüksek saptandı (Tablo 33) (Şekil 71). “MRG-TRUS füzyon biyopsi ve kognitif füzyon biyopsi” yapılan hasta grupları hedef biyopsi kanser pozitif kor sayısı yönünden karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**p=0.040**). Hedef lezyon başına alınan kor sayısı iki grup arasında istatistiksel olarak farklı olmamasına rağmen, pozitif saptanan kor sayısı kognitif füzyon biyopsi grubunda istatistiksel olarak daha yüksek saptandı.

Tablo 43. Çalışmaya dahil edilen MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların indeks lezyonların boyut ve yerleşim özellikleri.

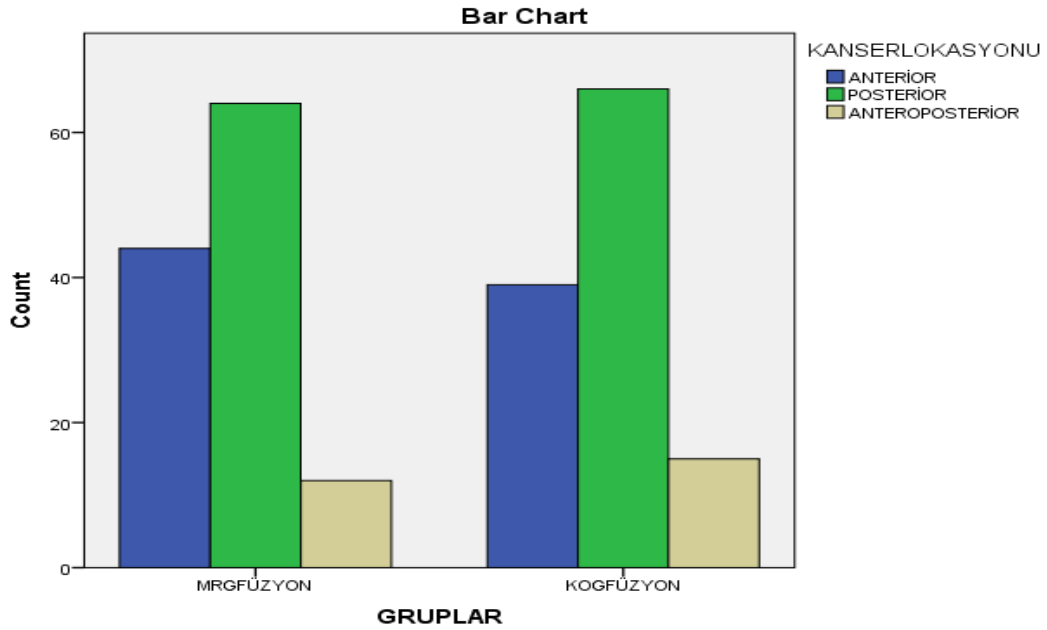
		MRG-TRUS FÜZYON (n=120)	KOGNİTİF FÜZYON (n=120)	P DEĞERİ
İndeks lezyon boyutu(mm) (ortalama+SD)		11,15±5,49	13,70±6,92	0,003**
İndeks lezyon, n,(%)	PIRADS 3	48(%40)	44(%37)	0,677***
	PIRADS 4	49(%41)	40(%33)	0,340***
	PIRADS 5	23(%19)	36(%30)	0,091***
İndeks lezyon yeri, n,(%)	Anterior	44(%37)	39(%32,5)	0,717***
	Posterior	64(%53)	66(%55)	
	Anteroposterior	12(%10)	15(%12,5)	
	Periferal	77(%64)	72(%60)	0,506***
	Transizyonel	43(%36)	48(%40)	0,014***
	Bazal	16(%13)	28(%23)	
	Midgland	61(%51)	53(%44)	
	Apeks	32(%26,7)	18(%15)	
	Bazal+Midgland	1(%0,8)	8(%7)	
	Apeks+Midgland	7(%6)	7(%6)	
	Bazal+Midgland +Apeks	3(%2,5)	6(%5)	

Mann-Whitney U test * Pearson's χ^2 testi

“MRG-TRUS füzyon biyopsi ve kognitif füzyon biyopsi” yapılan hasta grupları PIRADS 3, PIRADS 4 ve PIRADS 5 lezyon sayıları açısından karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,677$, $p=0,340$, $p=0,091$, sırası ile) (Şekil 72).



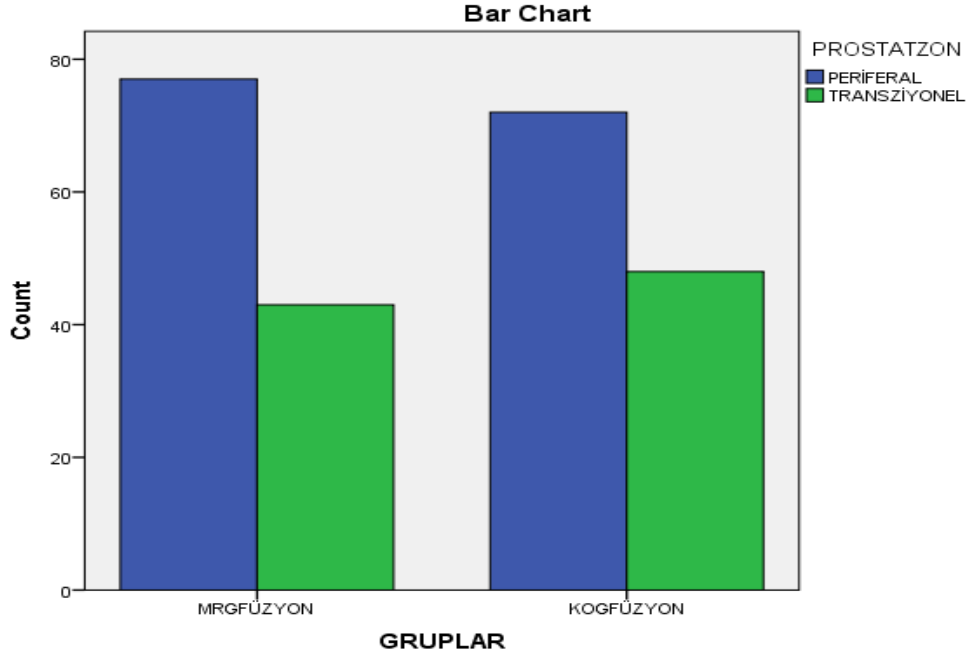
Şekil 72. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi grupları PIRADS skorlarına ilişkin grafik.



Şekil 73. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi grupları lezyonun prostattaki yerleşimine ilişkin grafik.

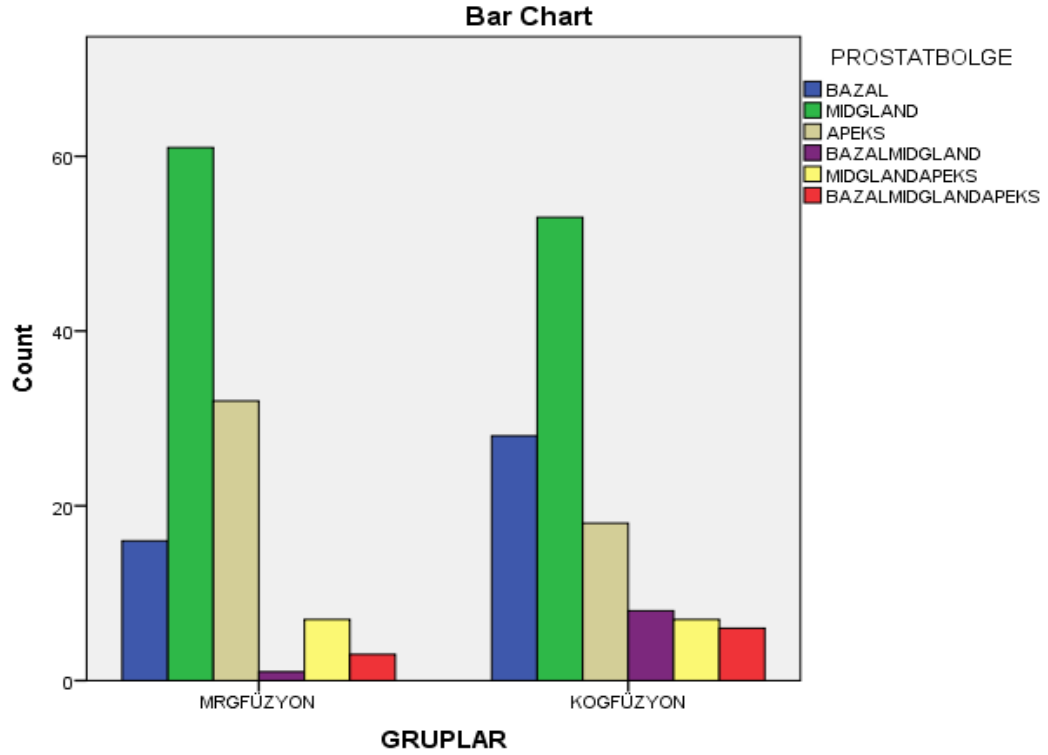
Yine lezyonun anterior ya da posterior yerleşimi yönünden karşılaştırıldıklarında aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,717$) (Şekil 73).

Lezyonların periferik ya da transizyonel zon yerleşimi yönünden karşılaştırıldıklarında aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,506$) (Şekil 74).



Şekil 74. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi grupları lezyonun prostat zonlarına yerleşimine ilişkin grafik.

“MRG-TRUS füzyon biyopsi ve kognitif füzyon biyopsi” yapılan hasta grupları indeks lezyon boyutu yönünden karşılaştırıldığında farkın istatistiksel yönden oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,003$). Kognitif füzyon biyopsi grubunda lezyon boyutları anlamlı olarak daha büyüktü. Lezyonların bazal, midgland ya da apeks yerleşimi açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel açıdan aradaki farkın anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,014$). İki füzyon biyopsi grubunda da midgland yerleşimli lezyon sayısı fazla iken kognitif biyopside MRG-TRUS biyopsiye göre bazal yerleşimli lezyonlar, MRG-TRUS biyopside apeks yerleşimli lezyonlar daha fazla saptandı (Şekil 75).



Şekil 75. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi grupları lezyonun prostatta yerleşimine ilişkin grafik.

Tablo 44. Çalışmaya dahil edilen MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçları.

	MRG-TRUS FÜZYON (n=120)	KOGNİTİF FÜZYON (n=120)	p değeri
KOAK (≥7), n, (%)	23(%19)	34(%28)	0,095***
KOAK (<7), n, (%)	14(%12)	17 (%14)	0,564***
BENİGN, n, (%)	46(%38)	44 (%36,6)	0,323***
İNFLAMASYON, n, (%)	33(%27,5)	22 (%19)	
ASAP, n, (%)	1(%1)	1 (%0,8)	
HGPIN, n, (%)	3(%2,5)	2 (%1,6)	
ISUP 1, n, (%)	14(%12)	17 (%14)	0,590***
ISUP 2, n, (%)	10(%8,5)	9 (%7,5)	0,819***
ISUP 3, n, (%)	8(%6,5)	8 (%6,5)	1,000***
ISUP 4, n, (%)	3(%2,5)	8 (%6,5)	0,132***
ISUP 5, n, (%)	2(%1,5)	9 (%7,5)	0,035***

*** Pearson's χ^2 testi

Tablo 45 (Devam). Çalışmaya dahil edilen MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçları.

	MRG-TRUS FÜZYON (n=120)	KOGNİTİF FÜZYON (n=120)	p değeri
TOPLAM KANSER, n, (%)	37(%31)	51(%42,5)	0,061***
SİSTEMATİK KOAK (≥7), n, (%)	21(%21)/100	32(%28)/116	0,072***
SİSTEMATİK KOAOK (<7), n, (%)	20(%20)/100	20(%17)/116	0,603***

*** Pearson's χ^2 testi

Tablo 46. Çalışmaya dahil edilen MRG-TRUS füzyon ve eş zamalı sistematik biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçları.

	MRG-TRUS FÜZYON	SİSTEMATİK	p değeri
KOAK(≥7), n, (%)	23(%19)/120	21(%21)/100	0,705*****
KOAOK (<7), n, (%)	14(%12)/120	20(%20)/100	0,090*****

****Wilcoxon işaretli sıralar testi

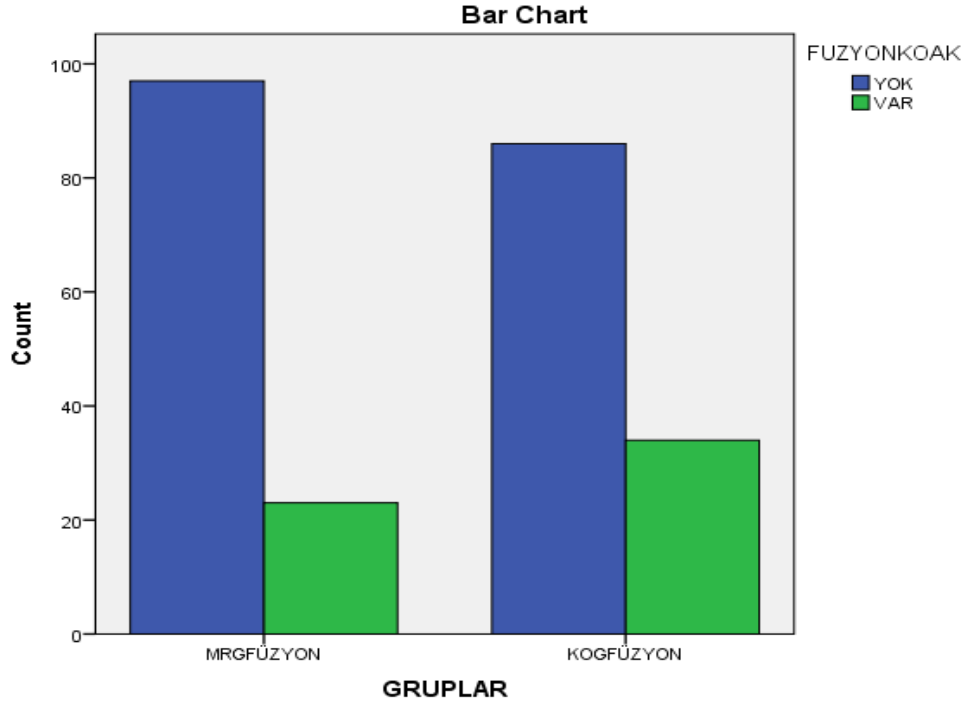
Tablo 47. Çalışmaya dahil edilen kognitif füzyon ve eş zamalı sistematik biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçları.

	KOGNİTİF FÜZYON	SİSTEMATİK	p değeri
KOAK(≥7), n, (%)	34(%28)/120	32(%28)/116	0,366*****
KOAOK (<7), n, (%)	17(%14)/120	20(%17)/116	0,248*****

****Wilcoxon işaretli sıralar testi

“MRG-TRUS füzyon biyopsi ve kognitif füzyon biyopsi” yapılan hasta grupları KOAK (≥7) ve KOAOK (<7) saptama açısından değerlendirildiklerinde aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,095, p=0,564, sırası ile). Ancak MRG-TRUS füzyon biyopsi ile 23 (%19) hastada KOAK saptanırken kognitif füzyon biyopsi ile 34 (%28) hastada KOAK saptanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile kognitif füzyon biyopsi grubunda daha fazla hastada KOAK saptanmıştır. MRG-TRUS füzyon biyopsi ile 14 (%12) hastada KOAOK saptanmışken

kognitif füzyon biyopsi ile 17 (%14) hastada KOAOK saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 35) (Şekil 76).



Şekil 76. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi grupları KOAOK saptanması ile ilişkili grafik.

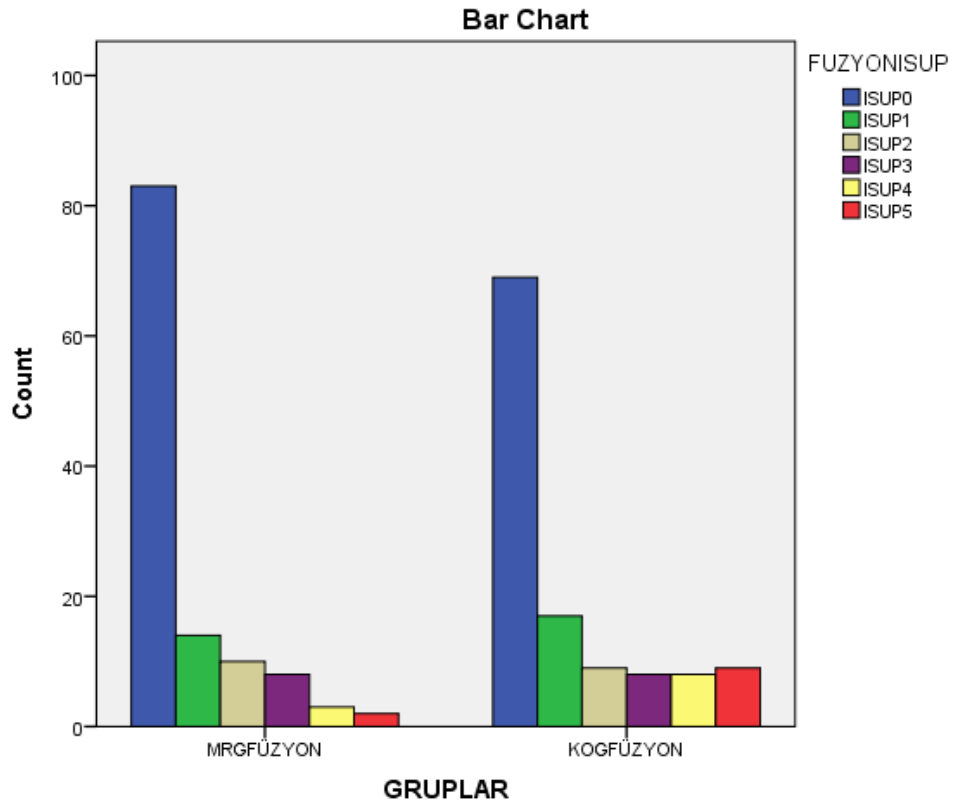
MRG-TRUS füzyon biyopsi ve eşzamanlı sistematik biyopsi yapılan hastalar biyopsi yöntemlerinin KOAK (≥ 7) ve KOAOK (< 7) saptama açısından değerlendirildiklerinde aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,705$, $p=0,090$, sırası ile). Sistematik biyopsi ile sayısal ve oransal olarak daha fazla KOAOK tanısı konulsa da aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 36).

Kognitif füzyon biyopsi ve eşzamanlı sistematik biyopsi yapılan hastalar biyopsi yöntemlerinin KOAK (≥ 7) ve KOAOK (< 7) saptama açısından değerlendirildiklerinde aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,366$, $p=0,248$, sırası ile). Sistematik biyopsi ile sayısal ve oransal olarak daha fazla KOAOK saptansa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 37).

Kanser dışı diğer patolojiler açısından baktığımızda MRG-TRUS füzyon biyopsi ile 46 (%38), kognitif füzyon biyopsi ile 44 (%36,6) hastanın patolojisi benign, MRG-TRUS füzyon biyopsi ile 33 (%27,5) hastanın patolojisi inflamasyon, kognitif füzyon biyopsi ile 22 (%19) hastanın patolojisi inflamasyon olarak saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,323$).

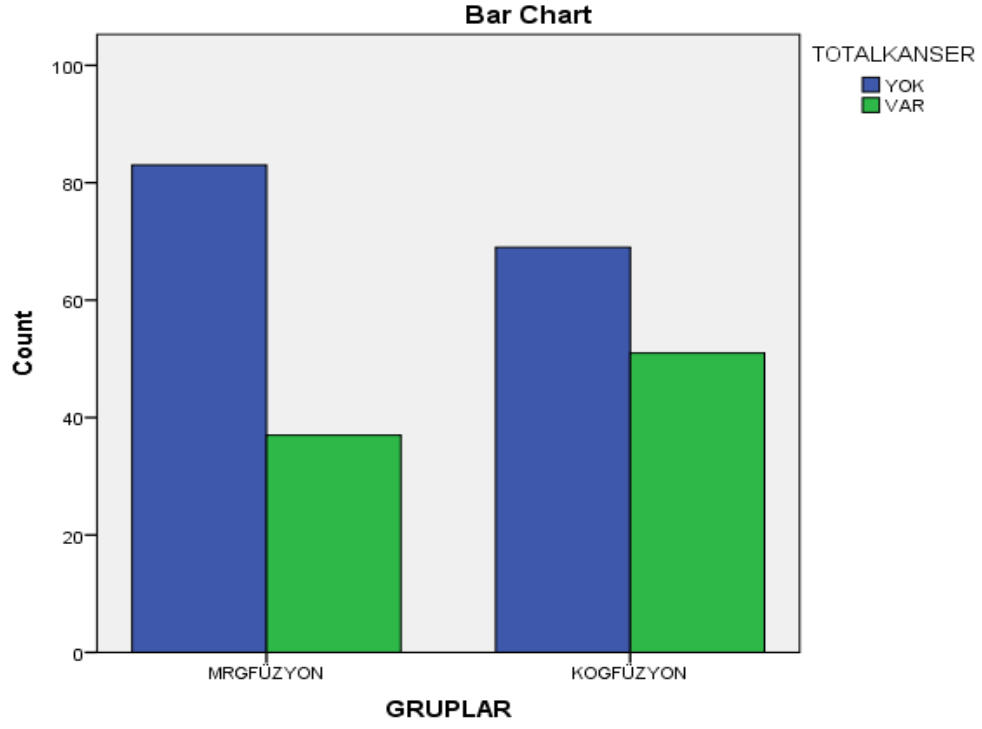
Saptanan kanserleri ISUP gradelerine göre sınıflarsak MRG-TRUS füzyon biyopsi ile 14 (%12) hastada ISUP 1, 10 (%8,5) hastada ISUP 2, 8 (%6,5) hastada ISUP 3, 3 (%2,5) hastada ISUP 4 prostat kanseri saptanmışken kognitif füzyon biyopsi ile 17 (%14) hastada ISUP 1, 9 (%7,5) hastada ISUP 2, 8 (%6,5) hastada ISUP 3, 8 (%6,5) hastada ISUP 4 prostat kanseri saptanmış olup aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,590$, $p=0,819$, $p=1,000$, $p=0,132$, sırası ile) (Şekil 77).

MRG-TRUS füzyon biyopsi ile 2 (%1,5) hastada ISUP 5, kognitif füzyon biyopsi ile 9 (%7,5) hastada ISUP 5 prostat kanseri saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ve kognitif füzyon biyopsi grubunda daha fazla ISUP 5 prostat kanseri saptanmıştır ($p=0,035$).

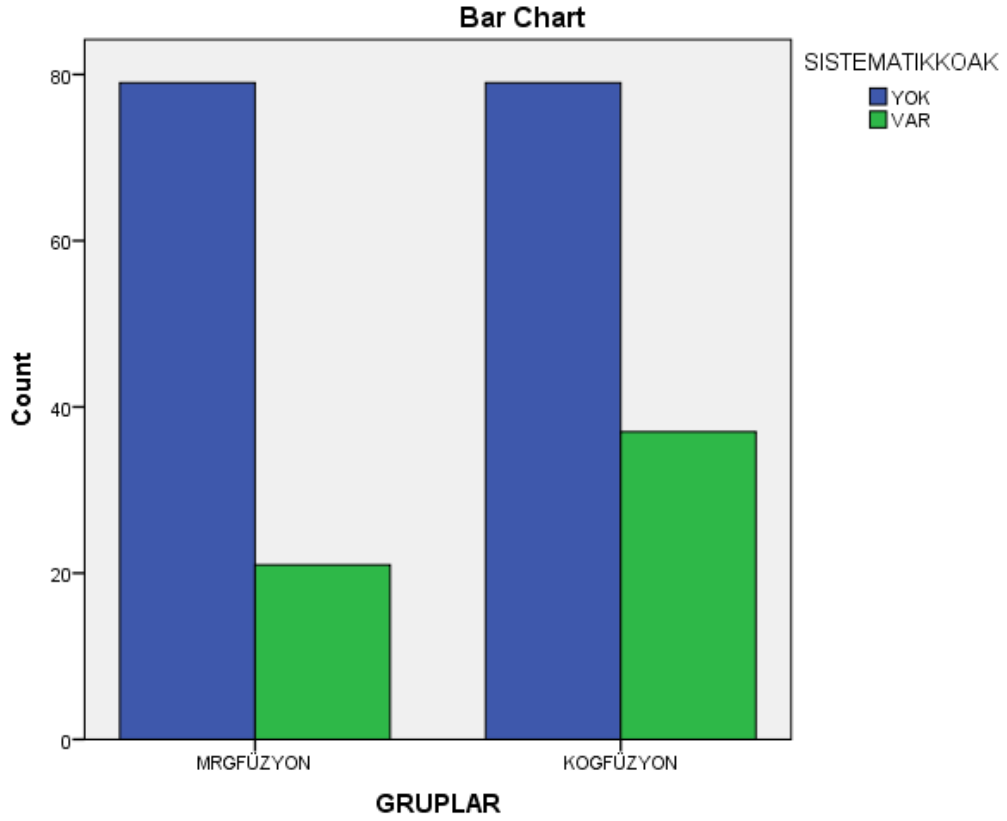


Şekil 77. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi grupları ISUP grade ile ilişkili grafik.

Nihayetinde MRG-TRUS füzyon biyopsi ile 37 (%31) hastada, kognitif füzyon biyopsi ile 51 (%42,5) hastada prostat kanseri saptanmıştır. Kognitif füzyon biyopsi ile sayısal olarak daha fazla prostat kanseri saptanmasına rağmen aralarındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,061$) (Şekil 78).



Şekil 78. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi grupları total prostat kanseri ile ilişkili grafik.

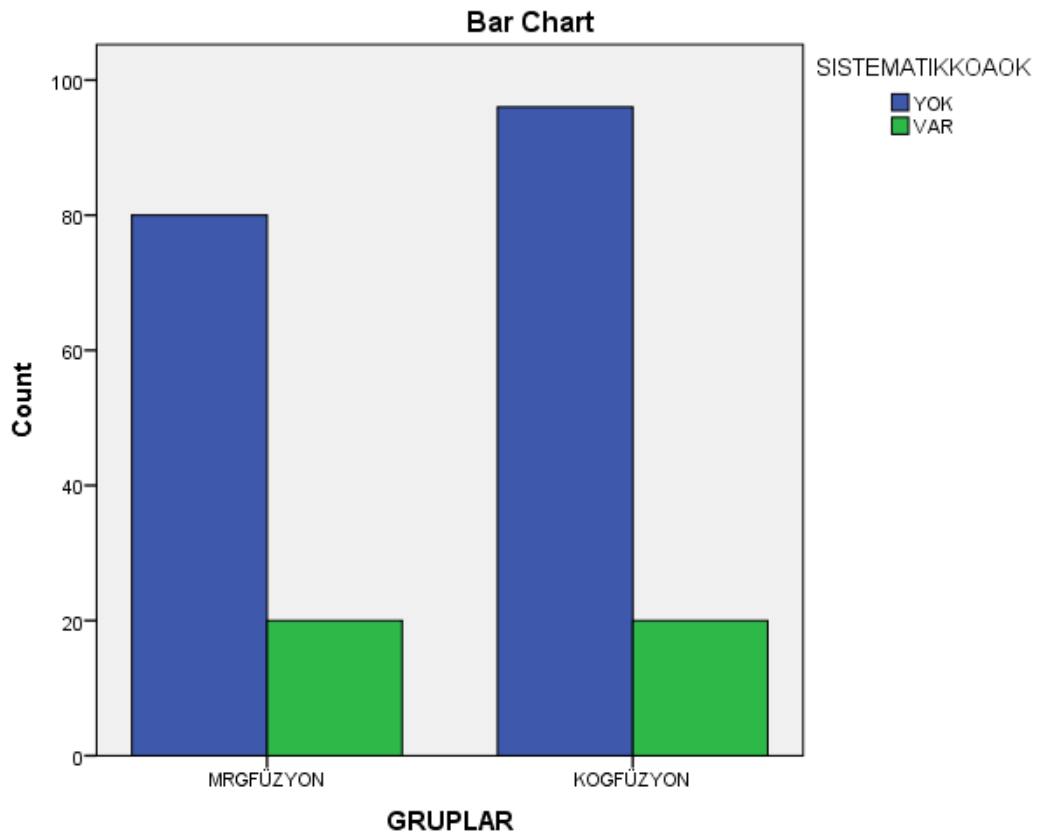


Şekil 79. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi gruplarında eş zamanlı sistematik biyopsi yapılan hastalarda KOAK saptama ile ilişkili grafik.

MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hastalardan biyopsi naiv olan 100 hastaya, kognitif füzyon biyopsi yapılan hastalardan biyopsi naiv olan 116 hastaya eş zamanlı sistematik biyopsi de yapılmıştır.

MRG-TRUS füzyon grubundaki hastalardan 21(%21)/100 hastada, kognitif füzyon biyopsi grubundaki hastalardan 37(%31)/116 hastada KOAK saptanmıştır.

Kognitif füzyon grubunda MRG-TRUS füzyon biyopsi grubuna göre sistematik biyopsi ile hem sayısal hem yüzde olarak daha fazla KOAK saptanmış olsa da aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,072$) (Şekil 79).



Şekil 80. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi gruplarında eş zamanlı sistematik biyopsi yapılan hastalarda KOAK saptama ile ilişkili grafik.

MRG-TRUS füzyon grubundaki hastalardan 20(%20)/100 hastada, kognitif füzyon biyopsi grubundaki hastalardan 20(%17)/116 hastada KOAK saptanmıştır.

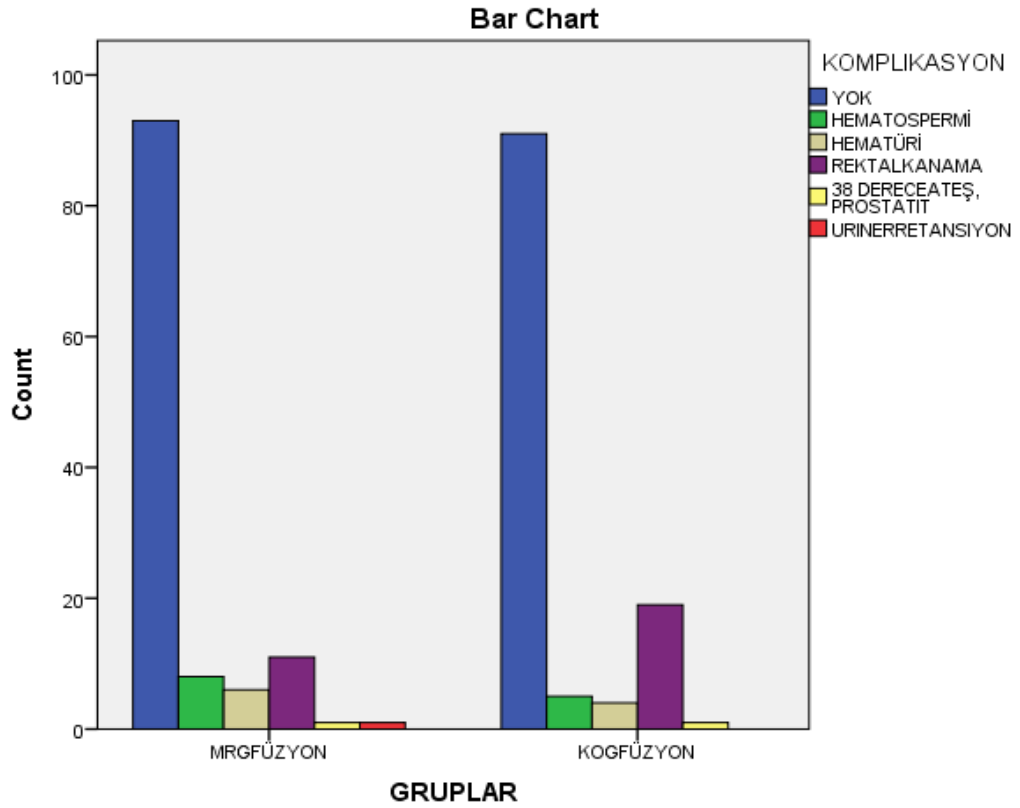
Kognitif füzyon grubunda MRG-TRUS füzyon biyopsi grubuna göre sistematik biyopsi ile oransal olarak daha az KOAK saptansa da aralarındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,603$) (Şekil 80).

Tablo 48. Çalışmaya dahil edilen MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hastalarda gelişen komplikasyonlar.

	MRG-TRUS FÜZYON (n=120)	KOGNİTİF FÜZYON (n=120)	p değeri
Komplikasyon yok, n, (%)	93(%77,5)	91(%76)	0,351***
Hematospermi, n, (%)	8(%6,7)	5(%4)	
Hematüri, n, (%)	6(%5)	4(%3,2)	
Rektal kanama<2 gün, n, (%)	11(%9,2)	19(%16)	
>38 derece ateş, prostatit, n, (%)	1(%0,8)	1(%0,8)	
Üriner retansiyon, n, (%)	1 (%0,8)	0	

*** Pearson's χ^2 testi

“MRG-TRUS füzyon biyopsi ve kognitif füzyon biyopsi” grubu hastalar gelişen komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında aralarındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,351) (Şekil 81).



Şekil 81. MRG-TRUS ile kognitif füzyon biyopsi gruplarındaki komplikasyonlara ilişkin grafik.

Tablo 49. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında PIRADS 3 lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.

		MRG-TRUS FÜZYON	KOGNİTİF FÜZYON	p değeri
PIRADS 3 lezyon, n, (%)		48(%40)	44(%37)	0,677***
Lezyon yeri, n, (%)	Anterior, n, (%)	26(%54,2)	21(%47,7)	0,707***
	Posterior, n, (%)	21(%43,8)	21(%47,7)	
	Anteroposteri or, n, (%)	1(%2)	2(4,6)	
	Periferal, n, (%)	18(%37,5)	17(%38,6)	0,911***
	Transizyonel, n, (%)	30(%62,5)	27(%61,4)	
	Bazal, n, (%)	7(%14,6)	14(%31,8)	0,141***
	Midgland, n, (%)	27(%56,2)	19(%43,2)	
	Apeks, n, (%)	14(%29,2)	11(%25)	
Lezyon boyutu(mm) (ortalama+sd)		9,08±4,82	10,05±4,77	0,212**
Total psa(ng/ml) (ortalama+sd)		9,41±4,92	8,33±4,28	0,348**
S/T psa oranı (ortalama+sd)		0,24±0,11	0,22±0,10	0,454*
Prostat hacmi(mm3) (ortalama+sd)		90,31±44,13	81,34±38,21	0,344**
Psa dansitesi(ng/ ml/mm3) (ortalama+sd)		0,09±0,04	0,11±0,10	0,514**

* Student's t testi **Mann-Whitney U testi *** Pearson's χ^2 testi veya Fisher's exact testi

Tablo 50 (Devam). MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında PIRADS 3 lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.

		MRG-TRUS FÜZYON	KOGNİTİF FÜZYON	p değeri
Patoloji, n, (%)	KOAK(≥ 7) ,n, (%)	3(%6,2)	1(%2,3)	0,317***
	KOAOK(<7) ,n, (%)	0	4(%9,1)	0,049***
	Benign, n, (%)	27(%56,3)	23(%52,3)	0,685***
	İnflamasyon, n, (%)	16(%33,3)	14(%31,8)	
	ASAP, n, (%)	1(%2,1)	1(%2,3)	
	HGPIN, n, (%)	1(%2,1)	1(%2,3)	
	ISUP 1, n, (%)	0	4(%9,1)	0,041***
	ISUP 2, n, (%)	3(%6,3)	0	
	ISUP 3, n, (%)	0	0	
	ISUP 4, n, (%)	0	0	
	ISUP 5, n, (%)	0	1(%2,3)	
Toplam kanseri, n, (%)		3(%6,3)	5(%6,4)	0,385***

* Student's t testi **Mann-Whitney U testi *** Pearson's χ^2 testi veya Fisher's exact testi

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubundaki 120 hastadan 48 (%40)'inde, kognitif füzyon prostat biyopsi grubundaki 120 hastadan 44 (%37)'ünde PIRADS 3 lezyon saptanmış olup lezyon sayıları, ortalama lezyon boyutları, tpsa, s/t psa oranı, prostat hacmi, psa dansitesi açısından iki yöntem değerlendirildiğinde aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,677, p=0,212, p=0,348, p=0,454, p=0,344, p=0,514, sırası ile).

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 3 lezyonlardan 26 (%54,2)'si anteriorda, 21 (%43,8)'i posteriorda yerleşimli iken kognitif füzyon biyopsi grubunda 21 (%47,7)'i anteriorda, 21 (%47,7)'i posteriorda yerleşimlidir ve aradaki fark anlamlı değildir (p=0,707).

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 3 lezyonlardan 18 (%37,5)'i periferel zonda, 30 (%62,5)'u transizyonel zonda yerleşimli iken kognitif füzyon biyopsi grubunda 17 (%38,6)'si periferel zonda 27 (%61,4)'si transizyonel zonda yerleşimlidir ve aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,911$).

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 3 lezyonlardan 7 (%14,6)'si bazalde, 27 (%56,2)'si midglandda, 14 (%29,2)'ü apekte yerleşimli iken kognitif füzyon biyopsi grubunda 14 (%31,8)'ü bazalde, 19 (%43,2)'u midglandda, 11 (%25)'i apekte yerleşimli olup aralarındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,141$).

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 3 lezyonlarda 3 (%6,2) adet KOAK saptanmışken kognitif füzyon biyopsi grubunda ise 1 (%2,3) KOAK saptanmış olup aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,317$).

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 3 lezyonlarda hiç KOAOK saptanmamışken kognitif füzyon biyopsi grubunda ise 4 (%9,1) hastada KOAOK tespit edilmiştir ve aradaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır (**$p=0,049$**).

Prostat kanseri dışı diğer biyopsi patolojileri (benign, inflamasyon, asap, hgpın) değerlendirildiğinde aralarında farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,685$).

“MRG-TRUS füzyon biyopsi” grubunda PIRADS 3 lezyonlarda hiç ISUP 1, ISUP 3, ISUP 4, ISUP 5 prostat kanseri saptanmamışken 3 (%6,3) hastada ISUP 2 prostat kanseri saptanmıştır. Kognitif füzyon biyopsi grubunda ise 4 (%9,1) hastada ISUP 1, 1 (%2,3) hastada ISUP 5 prostat kanseri saptanmışken hiç ISUP 2, ISUP 3, ISUP 4 prostat kanseri saptanmamıştır.

İki biyopsi grubu arasında ISUP 1 prostat kanseri saptama açısından kognitif füzyon biyopsi lehine farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**$p=0,041$**).

Neticede MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 3 lezyonlarda 3 (%6,3) hastada, kognitif füzyon biyopsi grubunda PIRADS 3 lezyonlarda 5 (%6,4) hastada prostat kanseri tespit edilmiş ve aradaki fark anlamlı değildir ($p=0,385$).

Tablo 51. MRG-TRUS ile kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında PIRADS 4 lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.

		MRG-TRUS FÜZYON	KOGNİTİF FÜZYON	p değeri
PIRADS 4 lezyon, n, (%)		49(%41)	40(%33)	0,340***
Lezyon yeri, n, (%)	Anterior, n, (%)	13(%26,5)	14(%35)	0,623***
	Posterior, n, (%)	32(%65,3)	24(%60)	
	Anteroposterior, n, (%)	4(%8,2)	2(%5)	
	Periferal, n, (%)	40(%81,6)	25(%62,5)	0,043***
	Transizyonel, n, (%)	9(%18,4)	15(%37,5)	
	Bazal, n, (%)	5(%10,2)	9(%22,5)	0,047***
	Midgland, n, (%)	28(%57,1)	26(%65)	
	Apeks, n, (%)	16(%32,7)	5(%12,5)	
Lezyon boyutu(mm)		9,32±3,57	10,46±4,01	0,104**
Total psa(ng/ml) (ortalama+sd)		8,37±4,04	10,32±7,11	0,303**
S/T psa oranı (ortalama+sd)		0,16±0,070	0,16±0,067	1,000**
Prostat hacmi(mm3) (ortalama+sd)		57,32±26,30	62,20±27,54	0,416**
Psa dansitesi (ng/ml/mm3) (ortalama+sd)		0,14±0,064	0,14±0,082	0,551**
Patoloji, n, (%)	KOAK(≥7) ,n, (%)	10(%20,4)	10(%25)	1,000***
	KOAOK(<7) ,n, (%)	7(%14,3)	7(%17,5)	0,679***
	Benign, n, (%)	18(%36,7)	18(%45)	0,260***
	İnflamasyon, n, (%)	12(%24,5)	5(%12,5)	
	ASAP, n, (%)	0	0	
	HGPIN, n, (%)	2(%4,1)	0	

Mann-Whitney U testit * Pearson's χ^2 testi veya Fisher's exact testi

Tablo 52 (Devam). MRG-TRUS ile kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında PIRADS 4 lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.

		MRG-TRUS FÜZYON	KOGNİTİF FÜZYON	p değeri
Patoloji, n, (%)	ISUP 1, n, (%)	7(%14,3)	7(%17,5)	0,587***
	ISUP 2, n, (%)	6(%12,2)	5(%12,5)	
	ISUP 3, n, (%)	4(%8,2)	3(%7,5)	
	ISUP 4, n, (%)	0	2(%5)	
	ISUP 5, n, (%)	0	0	
Toplam kanser, n, (%)		17(%35)	17(%42,5)	0,376***

Mann-Whitney U testi * Pearson's χ^2 testi veya Fisher's exact testi

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubundaki 120 hastadan 49 (%41)'unda, kognitif füzyon prostat biyopsi grubundaki 120 hastadan 40 (%33)'ında PIRADS 4 lezyon saptanmış olup gruplar arasında, lezyon sayıları, ortalama lezyon boyutları, tpsa, s/t psa oranı, prostat hacmi, psa dansitesi açısından aradaki fark anlamlı değildir (p=0,340, p=0,104, p=0,303, p=1,000, p=0,416, p=0,551, sırası ile). MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 4 lezyonlardan 13 (%26,5)'ü anteriorda, 32 (%65,3)'si posteriorda yerleşimli iken kognitif füzyon biyopsi grubunda 14 (%35)'ü anteriorda, 24 (%60)'ü posteriorda yerleşimlidir ve aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,623).

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 4 lezyonlardan 40 (%81,6)'ı periferel zonda, 9 (%18,4)'u transizyonel zonda yerleşimli iken kognitif füzyon biyopsi grubunda 25 (%62,5)'i periferel zonda 15 (%37,5)'i transizyonel zonda yerleşimli olup aradaki farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**p=0,043**). MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 4 lezyonlar kognitif füzyon biyopsiye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha çok periferel zonda yerleşimlidir.

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 4 lezyonlardan 5 (%10,2)'i bazalde, 28 (%57,1)'si midglandda, 16 (%32,7)'sı apekte yerleşimli iken kognitif füzyon biyopsi grubunda 9 (%22,5)'u bazalde, 26 (%65)'sı midglandda, 5 (%12,5)'i apekte yerleşimli olup aradaki farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**p=0,047**).

Özellikle MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 4 lezyonların kognitif füzyon biyopsi grubuna göre prostatın apeksinde daha fazla yerleşmiştir.

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 4 lezyonlarda 10 (%20,4) adet KOAK saptanmışken kognitif füzyon biyopsi grubunda da 10 (%25) adet KOAK saptanmıştır ve yüzde olarak kognitif füzyon biyopsi grubunda daha fazla KOAK saptanmış olsa da aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=1,000). MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 4 lezyonlarda 7 (%14,3) adet KOAK saptanmışken kognitif füzyon biyopsi grubunda da 7 (%17,5) hastada KOAK tespit edilmiştir ve aradaki farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır (p=0,679). Prostat kanseri dışı diğer biyopsi patolojileri (benign, inflamasyon, asap, hgpın) değerlendirildiğinde aralarındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,260).

“MRG-TRUS füzyon biyopsi” grubunda PIRADS 4 lezyonlarda hiç ISUP 4 ve ISUP 5 prostat kanseri saptanmamışken 7 (%14,3) hastada ISUP1, 6 (%12,2) hastada ISUP 2, 4 (%8,2) hastada ISUP 3 prostat kanseri saptanmıştır. Kognitif füzyon biyopsi grubunda ise 7 (%17,5) hastada ISUP1, 5 (%12,5) hastada ISUP2, 3 (%7,5) ISUP 3, 2 (%5) hastada ISUP4 prostat kanseri saptanmışken hiç ISUP5 prostat kanseri saptanmamıştır. İki biyopsi grubu arasında ISUP 1, 2, 3, 4, 5 prostat kanseri saptama açısından farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,587).

Neticede “MRG-TRUS füzyon biyopsi” grubunda PIRADS 4 lezyonlarda 17 (%35) hastada, kognitif füzyon biyopsi grubunda PIRADS 4 lezyonlarda da 17 (%42,5) hastada prostat kanseri saptanmış olup yüzde olarak kognitif füzyon biyopsi grubunda oransal olarak daha fazla prostat kanseri saptanmış olsa da aralarındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,376) (Tablo 40).

Tablo 53. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında PIRADS 5 lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.

		MRG-TRUS FÜZYON	KOGNİTİF FÜZYON	p değeri
PIRADS 5 lezyon, n, (%)		23(%19)	36(%30)	0,091***
Lezyon yeri, n, (%)	Anterior, n, (%)	5(%21,7)	4(%11,1)	0,516***
	Posterior, n, (%)	11(%47,8)	21(%58,3)	
	Anteroposterior, n, (%)	7(%30,5)	11(%30,6)	

* Student's t testi **Mann-Whitney U testi *** Pearson's χ^2 testi

Tablo 54 (Devam). MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında PIRADS 5 lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.

		MRG-TRUS FÜZYON	KOGNİTİF FÜZYON	p değeri
Lezyon yeri, n, (%)	Periferal, n, (%)	19(%82,6)	30(%83,3)	0,942***
	Transizyonel, n, (%)	4(%17,4)	6(%16,7)	
	Bazal, n, (%)	6(%26,1)	6(%16,7)	0,409***
	Midgland, n, (%)	10(%43,5)	22(%61,1)	
	Apeks, n, (%)	7(%30,4)	8(%22,2)	
Lezyon boyutu(mm)		17,79±5,84	20,49±7,21	0,111*
Total psa (ortalama+sd)		12,22±8,01	13,84±7,65	0,320**
S/T psa oranı (ortalama+sd)		0,18±0,09	0,17±0,07	0,948**
Prostat hacmi (ortalama+sd)		56,91±24,70	58,75±33,32	0,950**
Psa dansitesi (ortalama+sd)		0,16±0,07	0,15±0,08	0,468**
Patoloji, n, (%)	KOAK(≥7) ,n, (%)	10(%43,5)	23(%63,9)	0,024***
	KOAOK(<7) ,n, (%)	7(%30,4)	6(%16,7)	0,213***
	Benign, n, (%)	1(%4,3)	3(%8,3)	0,296***
	İnflamasyon, n, (%)	5(%21,7)	3(%8,3)	
	ASAP, n, (%)	0	0	
	HGPIN, n, (%)	0	1(%2,8)	
	ISUP 1, n, (%)	7(%30,4)	6(%16,7)	0,447***
	ISUP 2, n, (%)	1(%4,3)	4(%11,1)	
	ISUP 3, n, (%)	4(17,4)	5(%13,9)	
	ISUP 4, n, (%)	3(%13)	6(%16,7)	
	ISUP 5, n, (%)	2(%8,7)	8(%22,2)	
Toplam kanser, n, (%)		17(%73,9)	29(%80,6)	0,077***

* Student's t testi **Mann-Whitney U testi *** Pearson's χ^2 testi

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubundaki 120 hastadan 23 (%19)'ünde, kognitif füzyon prostat biyopsi grubundaki 120 hastadan 36 (%30)'sında PIRADS 5 lezyon saptanmış olup gruplar arasında, lezyon sayıları, ortalama lezyon boyutları, tpsa, s/t psa oranı, prostat hacmi, psa dansitesi açısından aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,091, p=0,111, p=0,320, p=0,948, p=0,950, 0,468, sırası ile).

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 5 lezyonlardan 5 (%21,7)'i anteriorda, 11 (%47,8)'i posteriorda yerleşimli iken kognitif füzyon biyopsi grubunda 4 (%11,1)'ü anteriorda, 21 (%58,3)'i posteriorda yerleşimli olup aralarındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,516).

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 5 lezyonlardan 19 (%82,6)'u periferel zonda, 4 (%17,4)'ü transizyonel zonda yerleşimli iken kognitif füzyon biyopsi grubunda 30 (%83,3)'u periferel zonda, 6 (%16,7)'sı transizyonel zonda yerleşimlidir ve aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,942).

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 5 lezyonlardan 6 (%26,1)'sı bazalde, 10 (%43,5)'u midglandda, 7 (%30,4)'si apekte yerleşimli iken kognitif füzyon biyopsi grubunda 6 (%16,7)'sı bazalde, 6 (%16,7)'sı midglandda, 8 (%22,2)'i apekte yerleşimlidir ve aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,409).

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 5 lezyonlarda 10 (%43,5) adet KOAK saptanmışken kognitif füzyon biyopsi grubunda ise 23 (%63,9) adet KOAK saptanmıştır ve hem sayısal hem de yüzde olarak kognitif füzyon biyopsi grubunda daha fazla KOAK saptanmış olup aralarında kognitif füzyon biyopsi lehine aradaki farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**p=0,024**).

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 5 lezyonlarda 7 (%30,4) adet KOAOK saptanmışken kognitif füzyon biyopsi grubunda ise 6 (%16,7) hastada KOAOK tanısı koyulmuştur ve aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,213).

Prostat kanseri dışı diğer biyopsi patolojileri (benign, inflamasyon, asap, hgpın) değerlendirildiğinde aralarında farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,296). “MRG-TRUS füzyon biyopsi” grubunda PIRADS 5

lezyonlarda 7 (%30,4) hastada ISUP 1, 1 (%4,3) hastada ISUP 2, 4 (17,4) hastada ISUP 3, 3 (%13) hastada ISUP 4, 2 (%8,7) hastada ISUP 5 prostat kanseri saptanmıştır. Kognitif füzyon biyopsi grubunda ise 6 (%16,7) hastada ISUP 1, 4 (%11,1) hastada ISUP 2, 5 (%13,9) hastada ISUP 3, 6 (%16,7) hastada ISUP 4, 8 (%22,2) hastada ISUP 5 prostat kanseri saptanmıştır. İki biyopsi grubu arasında ISUP 1, 2, 3, 4, 5 prostat kanseri saptama yönünden farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,447).

Neticede ‘‘MRG-TRUS füzyon biyopsi’’ grubunda PIRADS 5 lezyonlarda 17 (%73,9) hastada, kognitif füzyon biyopsi grubunda PIRADS 5 lezyonlarda 29 (%80,6) hastada prostat kanseri saptanmış olup yüzde olarak kognitif füzyon biyopsi grubunda daha fazla prostat kanseri saptanmış olsa da aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,077).

Tablo 55. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hasta grubunda KOAK ve KOAK dışı patoloji saptanan hasta ve lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.

	KOAK	KOAK DIŞI DİĞER	p değeri
Patoloji, n, (%)	23(%19)	97(%81)	
Lezyon boyutu(mm) (ortalama+sd)	13,60±5,67	10,56±5,30	0,010**
Yaş(yıl) (ortalama+sd)	64,13±8,25	64,30±6,54	0,911*
Total psa(ng/ml) (ortalama+sd)	9,90±4,95	9,87±6,73	0,615*
S/T psa oranı (ortalama+sd)	0,15±0,06	0,20±0,09	0,092**
Prostat hacmi(mm3) (ortalama+sd)	48,60±17,87	75,61±39,42	0,001**
Psa dansitesi (ng/ml/mm3) (ortalama+sd)	0,16±0,07	0,12±0,05	0,020**
Vki(kg/m2) (ortalama+sd)	27,30±3,25	27±3,62	0,618**

* Student's t testi **Mann-Whitney U testi

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubundaki 120 hastadan 23 (%19)'ünde KOAK saptanmasına rağmen 97 (%81) hastada KOAK dışı patolojiler (benign, akut/kronik inflamasyon/prostatit, KOAOK, asap, hgpin) saptanmıştır. KOAK grubu ve KOAK dışı patolojiler grubu olarak karşılaştırma yapacak olursak iki grup arasında yaş, tpsa,

s/t psa oranı, vki yönünden aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,911, p=0,615, p=0,092, p=0,618, sırası ile). MRG-TRUS füzyon biyopsi neticesinde saptanan KOAK grubu ve KOAK dışı patolojiler grubu arasında lezyon boyutu yönünden farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**p=0,010**). KOAK saptanan grupta lezyon boyutu istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha büyüktür. MRG-TRUS füzyon biyopsi neticesinde saptanan KOAK grubu ve KOAK dışı patolojiler grubu arasında prostat hacmi açısından farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**p=0,001**). KOAK saptanan grupta prostat hacmi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha küçüktür. MRG-TRUS füzyon biyopsi neticesinde saptanan KOAK grubu ve KOAK dışı patolojiler grubu arasında psa dansitesi yönünden farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**p=0,020**). KOAK saptanan grupta psa dansitesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir (Tablo 42).

Tablo 56. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta grubunda KOAK ve KOAK dışı patoloji saptanan hasta ve lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.

	KOAK	KOAK DIŞI DİĞER	p değeri
Patoloji, n, (%)	34(%28)	86(%72)	
Lezyon boyutu(mm) (ortalama+sd)	18,44±8,38	11,79±5,15	0,001**
Yaş(yıl) (ortalama+sd)	67,44±7,07	65,11±7,31	0,116*
Total psa(ng/ml) (ortalama+sd)	13,95±7,37	9,34±6,05	0,001**
S/T psa oranı (ortalama+sd)	0,15±0,06	0,20±0,09	0,053**
Prostat hacmi(mm3) (ortalama+sd)	51,02±24,69	74,96±35,87	0,001**
Psa dansitesi (ng/ml/mm3) (ortalama+sd)	0,18±0,08	0,12±0,08	0,001**
Vki(kg/m2) (ortalama+sd)	26,52±3,29	27,82±4,35	0,145**

* Student's t test **Mann-Whitney U test

Kognitif füzyon biyopsi grubundaki 120 hastadan 34 (%28)'ünde KOAK saptanmasına rağmen 86 (%72) hastada KOAK dışı patolojiler (benign, akut/kronik inflamasyon/prostatit, KOAOK, asap, hgpın) saptanmıştır. KOAK grubu ve KOAK dışı patolojiler grubu olarak karşılaştırma yapacak olursak iki grup arasında yaş, s/t psa oranı, vki açısından aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,116,

p=0,053, p=0,145, sırası ile). Kognitif füzyon biyopsi neticesinde saptanan KOAK grubu ve KOAK dışı patolojiler grubu arasında lezyon boyutu açısından farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**p=0,001**).

KOAK saptanan grupta lezyon boyutu istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha büyüktür. Kognitif füzyon biyopsi neticesinde saptanan KOAK grubu ve KOAK dışı patolojiler grubu arasında ayrı ayrı total psa ve prostat hacmi yönünden farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**p=0,001, p=0.001, sırası ile**).

KOAK saptanan grupta total psa, KOAK dışı patolojiler saptanan grupta ise prostat hacmi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha büyüktür. Kognitif füzyon biyopsi neticesinde saptanan KOAK grubu ve KOAK dışı patolojiler grubu arasında psa dansitesi yönünden farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**p=0,020**). KOAK saptanan grupta psa dansitesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazladır (Tablo 43).

Tablo 57. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında KOAK saptanan hasta ve lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.

		MRG-TRUS FÜZYON KOAK	KOGNİTİF FÜZYON KOAK	p değeri
İndeks lezyon, n,(%)	PIRADS 3	3(%6,2)	1(%2,3)	0,317***
	PIRADS 4	10(%20,4)	10(%25)	1,000***
	PIRADS 5	10(%43,5)	23(%63,9)	0,024***
Lezyon yeri, n, (%)	Anterior, n, (%)	7(%30,4)	4(%11,8)	0,366***
	Posterior, n, (%)	13(%56,5)	21(%61,8)	0,170***
	Anteroposterior, n, (%)	3(%13)	9(%26,5)	0,083***
	Periferal, n, (%)	18(%78,3)	29(%85,3)	0,109***
	Transizyonel, n, (%)	5(%21,7)	5(%14,7)	1,000***
	Bazal, n, (%)	1(%4,3)	2(%5,9)	0,564***
	Midgland, n, (%)	14(%60,9)	26(%76,5)	0,058***
	Apeks, n, (%)	8(%34,8)	6(%17,6)	0,593***

* Student's t test **Mann-Whitney U test *** Pearson's χ^2 testi

Tablo 58 (Devam). MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında KOAK saptanan hasta ve lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.

		MRG-TRUS FÜZYON KOAK	KOGNİTİF FÜZYON KOAK	p değeri
Hedef lezyon başına alınan biyopsi kor (ortalama+sd)		3,69±1,22	3,55±0,89	0,533**
Hedef biyopsi kanser pozitif kor (ortalama+sd)		2,82±1,43	2,94±1,22	0,453**
Lezyon boyutu(mm) (ortalama+sd)		13,60±5,67	18,44±8,38	0,019*
Yaş(yıl) (ortalama+sd)		64,13±8,25	67,44±7,07	0,111*
Total psa(ng/ml) (ortalama+sd)		9,90±4,95	13,95±7,37	0,028**
S/T psa oranı (ortalama+sd)		0,15±0,06	0,15±0,06	0,892*
Prostat hacmi(mm3) (ortalama+sd)		48,60±17,87	51,02±24,69	0,929**
Psa dansitesi (ng/ml/mm3) (ortalama+sd)		0,16±0,07	0,18±0,08	0,602**
Patoloji, n, (%)	ISUP 2,n, (%)	10(%43,5)	9(%26,5)	0,819***
	ISUP 3,n, (%)	8(%34,8)	8(%23,5)	1,000***
	ISUP 4,n, (%)	3(%13)	8(%23,5)	0,132***
	ISUP 5,n, (%)	2(%8,7)	9(%26,5)	0,035***
Toplam kanser, n, (%)		23(%19)	34(%28)	0,145***

* Student's t testi **Mann-Whitney U testi *** Pearson's χ^2 testi

Füzyon biyopsiler neticesinde KOAK saptanan hasta grupları karşılaştırmalı değerlendirilmiştir. MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 3 indeks lezyonu olan 48 (%40) hastadan 3 (%6,2) tanesinde, kognitif füzyon prostat biyopsi grubunda PIRADS 3 indeks lezyonu olan 44 (%37) hastadan 1 (%2,3) tanesinde KOAK saptanmış olup aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,317).

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 4 indeks lezyonu olan 49 (%41) hastadan 10 (%20,4) tanesinde, kognitif füzyon prostat biyopsi grubunda PIRADS 4 indeks lezyonu olan 40 (%33) hastadan 10 (%25) tanesinde KOAK saptanmış olup aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=1,000$).

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 5 indeks lezyonu olan 23 (%19) hastadan 10 (%43,5) tanesinde, kognitif füzyon prostat biyopsi grubunda PIRADS 5 indeks lezyonu olan 36 (%30) hastadan 23 (%63,9) tanesinde KOAK saptanmıştır ve aradaki farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,024$). Kognitif füzyon prostat biyopsi grubunda PIRADS 5 indeks lezyonu olan hastalarda MRG-TRUS füzyon biyopsi grubundaki hastalara kıyasla aradaki fark anlamlı olup daha fazla sayıda KOAK tespit edilmiştir.

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda toplamda 120 hastadan 44 (%37)'ünde lezyonlar anterior, 64 (%53)'ünde posterior yerleşimlidir. KOAK saptanan indeks lezyonlardan 7 (%30,4)'si anteriorda (KOAK saptama oranı %16), 13 (%56,5)'ü posteriorda (KOAK saptama oranı %20) yerleşimlidir. Kognitif füzyon biyopsi grubunda toplamda 120 hastadan 39 (%32,5)'unda lezyonlar anterior, 66 (%55)'sında posterior yerleşimlidir. KOAK saptanan indeks lezyonlardan 4 (%11,8)'ü anteriorda (KOAK saptama oranı %10), 21 (%61,8)'i posteriorda (KOAK saptama oranı %32) yerleşimli olup lezyonların yerleşimi ile KOAK saptama açısından aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,366$, $p=0,170$, sırası ile). Ancak her iki biyopsi grubunda posteriordaki indeks lezyonlarda anterior lezyonlara göre KOAK saptama oranı daha yüksektir.

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda toplamda 120 hastadan 77 (%64)'sinde lezyonlar periferel zon, 43 (%36)'ünde transizyonel zon yerleşimlidir. KOAK saptanan indeks lezyonlardan 18 (%78,3)'i periferel zonda (KOAK saptama oranı %23), 5 (%21,7)'i transizyonel zonda (KOAK saptama oranı %12) yerleşimlidir. Kognitif füzyon biyopsi grubunda toplamda 120 hastadan 72 (%60)'sinde lezyonlar periferel zonda, 48 (%40)'inde transizyonel zonda yerleşimlidir. KOAK saptanan indeks lezyonlardan 29 (%85,3)'ü periferel zonda (KOAK saptama oranı %40), 5 (%14,7)'i transizyonel zonda (KOAK saptama oranı %10) yerleşimli olup lezyonların yerleşimi ile KOAK saptama açısından aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,109$, $p=1,000$, sırası ile). Ancak her iki biyopsi grubunda periferel

zondaki indeks lezyonlarda transizyonel zondaki lezyonlara göre KOAK saptama oranı daha yüksektir.

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda toplamda 120 hastadan 16 (%13)'sında lezyonlar prostatın bazalinde, 61 (%51)'inde midglandda, 32 (%26,7)'sinde prostatın apeksinde yerleşimlidir. KOAK saptanan indeks lezyonlardan 1 (%4,3)'i bazalde (KOAK saptama oranı %6), 14 (%60,9)'ü midglandda (KOAK saptama oranı %23), 8 (%34,8)'i apekte (KOAK saptama oranı %25) yerleşimlidir. Kognitif füzyon biyopsi grubunda toplamda 120 hastadan 28 (%23)'inde lezyonlar prostatın bazalinde, 53 (%44)'ünde midglandda, 18 (%15)'inde prostatın apeksinde yerleşimlidir. KOAK saptanan indeks lezyonlardan 2 (%5,9)'si bazalde (KOAK saptama oranı %7), 26 (%76,5)'si midglandda (KOAK saptama oranı %49), 6 (%17,6)'sı apekte (KOAK saptama oranı % 33) yerleşimlidir. İndeks lezyonların bazal, midgland ya da apeks yerleşimi ile KOAK saptama açısından aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,564$, $p=0,058$, $p=0,593$, sırası ile). Ancak her iki biyopsi grubunda midglanddaki indeks lezyonlarda bazal ve apekteki indeks lezyonlara göre saptanan KOAK hasta sayısı daha yüksektir. MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda ve kognitif füzyon biyopsi grubunda KOAK saptanan hastalarda hedef lezyon başına alınan biyopsi kor sayısı, hedef biyopsi kanser pozitif kor sayısı, yaş, s/t psa oranı, prostat hacmi ve psa dansitesi açısından aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,533$, $p=0,453$, $p=0,111$, $p=0,892$, $p=0,929$, $p=0,0602$, sırası ile). MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda ve kognitif füzyon biyopsi grubunda KOAK saptanan hastalar lezyon boyutu açısından karşılaştırıldığında kognitif biyopsi lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (**$p=0,019$**).

Kognitif füzyon biyopsi grubunda KOAK saptanan lezyonlar boyut olarak istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha büyüktür. MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda ve kognitif füzyon biyopsi grubunda KOAK saptanan hastalar total psa seviyeleri açısından karşılaştırıldığında kognitif biyopsi lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (**$p=0,028$**).

Kognitif füzyon biyopsi grubunda KOAK saptanan hastalarda total psa istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda ve kognitif füzyon biyopsi grubunda saptanan KOAK tanımlı lezyonları ISUP gradelerine göre sınıflarsak MRG-TRUS füzyon biyopsi ile 10

(%43,5) hastada ISUP 2, 8 (%34,8) hastada ISUP 3, 3 (%13) hastada ISUP 4 prostat kanseri saptanmışken kognitif füzyon biyopsi ile 9 (%26,5) hastada ISUP 2, 8 (%23,5) hastada ISUP 3, 8 (%23,5) hastada ISUP4 prostat kanseri saptanmış olup aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,819$, $p=1,000$, $p=0,132$, sırası ile). MRG-TRUS füzyon biyopsi ile 2 (%8,7) hastada ISUP 5, kognitif füzyon biyopsi ile 9 (%26,5) hastada ISUP 5 prostat kanseri saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ve kognitif füzyon biyopsi grubunda KOAK tanısı alan hastalarda daha fazla ISUP5 prostat kanseri saptanmıştır (**$p=0,035$**).

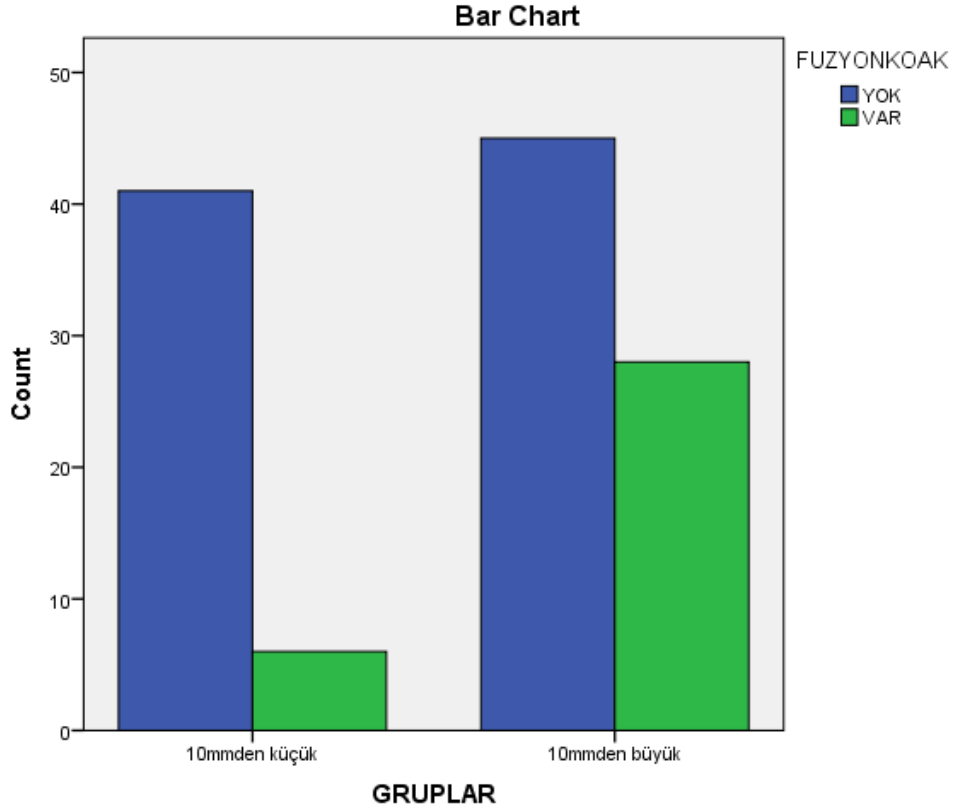
Nihayetinde MRG-TRUS füzyon biyopsi ile 23 (%19) hastada, kognitif füzyon biyopsi ile 34 (%28) hastada KOAK saptanmıştır. Kognitif füzyon biyopsi ile sayısal olarak daha fazla KOAK saptanmasına rağmen aralarındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,145$).

Tablo 59. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında 10 mm altı ve üstü lezyonlar arasındaki ve prostat hacmi 50 mm³ altı ve üstü lezyonlar arasındaki KOAK saptama açısından ilişkinin değerlendirilmesi.

	KOGNİTİF FÜZYON <10 mm lezyon(n=47)	KOGNİTİF FÜZYON >10 mm lezyon(n=73)	p değeri
KOAK (≥ 7), n, (%)	6(%12,8)	28(%38,4)	0,002***
KOAOK (<7), n, (%)	6(%12,8)	11(%15,1)	0,724***
	KOGNİTİF FÜZYON <50 mm³ prostat hacmi(n=44)	KOGNİTİF FÜZYON>50 mm³ prostat hacmi(n=76)	p değeri
KOAK(≥ 7), n, (%)	21(%61,8)	13(%38,2)	0,001***
KOAOK (<7), n, (%)	7(%41,2)	10(%58,8)	0,677***

*** Pearson's χ^2 testi

Kognitif füzyon biyopsi yapılan 120 hastanın 47 (%39)'sinde lezyonlar 10 mm'den küçük, 73 (%61)'ünde lezyonlar 10 mm'den büyüktür. Lezyon boyutuna göre kognitif füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısını değerlendirecek olursak 10 mm'den küçük lezyonlarda sadece 6 (%12,8) hastada KOAK saptanmışken 10 mm'den büyük lezyonlarda 28 (%38,4) hastada KOAK saptanmıştır ve aradaki fark anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,002$) (Şekil 82) (Tablo 45) .



Şekil 82. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında 10 mm altı ve üstü lezyonlar arasındaki KOAK saptama oranı.

Kognitif füzyon biyopsi yapılan 120 hastanın 44 (%37)'ünde prostat hacmi 50 mm³'den küçük, 76 (%63)'sında prostat hacmi 50 mm³'den büyüktür. Prostat hacmine göre kognitif füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısını değerlendirecek olursak prostat hacmi 50 mm³'den küçük hastalarda 21 (%61,8) hastada KOAK saptanmışken prostat hacmi 50 mm³'den büyük hastalarda 13 (%38,2) hastada KOAK saptanmıştır. Prostat hacmi 50 mm³'den küçük hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak çok daha fazla KOAK tespit edilmiştir ($p=0,002$) (Tablo 45).

Tablo 60. MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında 10 mm altı ve üstü lezyonlar arasındaki ve prostat hacmi 50 mm³ altı ve üstü lezyonlar arasındaki KOAK saptama açısından ilişkisinin değerlendirilmesi.

	MRG-TRUS FÜZYON <10 mm lezyon(n=66)	MRG-TRUS FÜZYON >10 mm lezyon(n=54)	p değeri
KOAK(≥ 7), n, (%)	10(%15,2)	13(%24,1)	0,217***
KOAK (<7), n, (%)	5(%7,6)	9(%16,7)	0,123***
	MRG-TRUS FÜZYON <50 mm³ prostat hacmi(n=42)	MRG-TRUS FÜZYON >50 mm³ prostat hacmi(n=78)	
KOAK(≥ 7), n, (%)	12(%28,6)	11(%14,1)	0,055***
KOAK(<7), n, (%)	10(%23,8)	4(%5,1)	0,004***

*** Pearson's χ^2 testi

MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan 120 hastanın 66 (%55)'sında lezyonlar 10 mm'den küçük, 54 (%45)'ünde lezyonlar 10 mm'den büyüktür. Lezyon boyutuna göre MRG-TRUS füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısını değerlendirecek olursak 10 mm'den küçük lezyonlarda 10 (%15,2) hastada KOAK saptanmışken 10 mm'den büyük lezyonlarda 13 (%24,1) hastada KOAK saptanmış olup aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,217) (Tablo 46) .

MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan 120 hastanın 42 (%35)'sinde prostat hacmi 50 mm³'ten küçük, 78 (%65)'inde prostat hacmi 50 mm³'ten büyüktür. Prostat hacmine göre MRG-TRUS füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısını değerlendirecek olursak prostat hacmi 50 mm³'ten küçük hastalarda 12 (%28,6) hastada KOAK saptanmışken prostat hacmi 50 mm³'ten büyük hastalarda 11 (%14,1) hastada KOAK tespit edilmiş olup aradaki farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır (p=0,055) (Tablo 46). Ancak prostat hacmine göre MRG-TRUS füzyon biyopsinin

KOAOK saptamasını değerlendirecek olursak prostat hacmi 50 mm³'ten küçük hastalarda 10 (%23,8) hastada KOAOK saptanmışken prostat hacmi 50 mm³'ten büyük hastalarda 4 (%5,1) hastada KOAOK saptanmıştır. MRG-TRUS füzyon biyopsi prostat hacmi 50 mm³'ten küçük hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla KOAOK saptamıştır (**p=0,004**) (Tablo 46).

Tablo 61. Kognitif füzyon biyopside lezyonun yerleşimi ile KOAK saptama arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

	KOGNİTİF FÜZYON anterior lezyon(n=39)	KOGNİTİF FÜZYON posterior lezyon(n=66)	p değeri
KOAK (≥7), n, (%)	4(%10,3)	21(%31,8)	0,012***
KOAOK (<7), n, (%)	2(%5,1)	14(%21,2)	0,027***
	KOGNİTİF FÜZYON periferik lezyon(n=72)	KOGNİTİF FÜZYON transizyonel lezyon(n=48)	p değeri
KOAK (≥7), n, (%)	29(%40,3)	5(%10,4)	0,001***
KOAOK (<7), n, (%)	16(%22,2)	1(%2,1)	0,002***

*** Pearson's χ^2 testi

Kognitif füzyon biyopsi yapılan 120 hastanın 39 (%32,5)'unda lezyonlar anteriorda, 66 (%67,5)'sında lezyonlar posteriorda yerleşimlidir. Lezyonların yerleşimine göre kognitif füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısını değerlendirecek olursak anterior lezyonlarda sadece 4 (%10,3) hastada KOAK saptanmışken posterior lezyonlarda 21 (%31,8) hastada KOAK saptanmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlı şekilde posterior lezyonlar lehine yüksektir (**p=0,012**) (Tablo 47) .

Kognitif füzyon biyopsi yapılan 120 hastanın 72 (%60)'sinde lezyonlar periferel zonda, 48 (%40)'inde ise transizyonel zonda yerleşimlidir. Lezyonların zonal yerleşimine göre kognitif füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısını değerlendirecek olursak periferel zonda yerleşimli lezyonlarda 29 (%40,3) hastada KOAK saptanmışken transizyonel zonda yerleşimli lezyonlarda sadece 5 (%10,4) hastada KOAK saptanmıştır. Periferel zonda yerleşimli lezyonlarda transizyonel zonda yerleşimli lezyonlara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak çok daha fazla sayıda KOAK tespit edilmiştir (**p=0,001**) (Tablo 47).

Tablo 62. Kognitif füzyon biyopside lezyonun bölgesel yerleşimi ile KOAK saptama arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

	KOGNİTİF FÜZYON bazal (n=28)	KOGNİTİF FÜZYON midgland (n=53)	KOGNİTİF FÜZYON apeks (18)	p değeri
KOAK (≥7), n, (%)	2(%11,1)	10(%55,6)	6(%33,3)	0,079***

*** Pearson's χ^2 testi

Kognitif füzyon biyopsi yapılan 120 hastanın 28 (%23)'inde lezyonlar prostatın bazalinde, 53 (%44)'ünde lezyonlar prostatın midglandında, 18 (%15)'inde ise prostatın apeksinde yerleşimlidir. Lezyonların bölgesel yerleşimine göre kognitif füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısını değerlendirecek olursak lezyonların bazal, midgland ya da apekte yerleşimi ile KOAK saptama yönünden aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,079) (Tablo 48).

Tablo 63. MRG-TRUS füzyon biyopside lezyonun yerleşimi ile KOAK saptama arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

	MRG-TRUS FÜZYON anterior lezyon(n=44)	MRG-TRUS FÜZYON posterior lezyon(n=64)	p değeri
KOAK (≥7), n, (%)	7(%15,9)	13(%20,3)	0,563***
KOAOK (<7), n, (%)	3(%6,8)	9(%14,1)	0,195***

*** Pearson's χ^2 testi

Tablo 64 (Devam). MRG-TRUS füzyon biyopside lezyonun yerleşimi ile KOAK saptama arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

	MRG-TRUS FÜZYON periferal lezyon(n=77)	MRG-TRUS FÜZYON transizyonel lezyon(n=43)	p değeri
KOAK (≥ 7), n, (%)	18(%23,4)	5(%11,6)	0,117***
KOAOK (<7), n, (%)	12(%15,6)	2(%4,7)	0,074***

*** Pearson's χ^2 testi

MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan 120 hastanın 44 (%37)'ünde lezyonlar anteriorda, 76 (%63)'sında lezyonlar posteriorda yerleşimlidir.

Lezyonların yerleşimine göre MRG-TRUS füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısını değerlendirecek olursak anterior lezyonlarda 7 (%15,9) hastada KOAK saptanmışken posterior lezyonlarda 13 (%20,3) hastada KOAK saptanmıştır ancak posterior lezyonlarda sayısal ve oransal olarak daha fazla KOAK saptansa da farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,563$) (Tablo 49) .

MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan 120 hastanın 77 (%64)'sinde lezyonlar periferel zonda, 44 (%36)'ünde ise transizyonel zonda yerleşimlidir.

Lezyonların zonal yerleşimine göre MRG-TRUS füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısını değerlendirecek olursak periferel zonda yerleşimli lezyonlarda 18 (%23,4) hastada KOAK saptanmışken transizyonel zonda yerleşimli lezyonlarda sadece 5 (%11,6) hastada KOAK saptanmıştır. Ancak periferel zon yerleşimli lezyonlarda sayısal ve oransal olarak daha fazla KOAK saptansa da farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,117$) (Tablo 49).

MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan 120 hastanın 16 (%13)'sında lezyonlar prostatın bazalinde, 61 (%51)'inde lezyonlar prostatın midglandında, 32 (%27)'sinde ise prostatın apeksinde yerleşimlidir.

Lezyonların bölgesel yerleşimine göre MRG-TRUS füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısını değerlendirecek olursak lezyonların bazal, midgland ya da apekte yerleşimi ile KOAK saptama yönünden aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,258) (Tablo 50).

Tablo 65. MRG-TRUS füzyon biyopside lezyonun bölgesel yerleşimi ile KOAK saptama arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

	MRG-TRUS FÜZYON bazal (n=16)	MRG-TRUS FÜZYON midgland (n=61)	MRG-TRUS FÜZYON apeks (n=32)	p değeri
KOAK (≥ 7), n, (%)	1(%6,3)	10(%16,4)	8(%25)	0,258***

*** Pearson's χ^2 testi

Tablo 66. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında 10 mm altı ve üstü lezyonlarla KOAK saptama arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

	MRG-TRUS FÜZYON <10 mm lezyon(n=66)	KOGNİTİF FÜZYON <10 mm lezyon(n=47)	p değeri
KOAK (≥ 7), n, (%)	10(%15,2)	6(%12,8)	0,720***
KOAOK (<7), n, (%)	5(%7,6)	6(%12,8)	0,359***
	MRG-TRUS FÜZYON >10 mm lezyon(n=54)	KOGNİTİF FÜZYON >10 mm lezyon(n=73)	p değeri
KOAK (≥ 7), n, (%)	13(%24,1)	28(%38,4)	0,089***
KOAOK (<7), n, (%)	9(%16,7)	11(%15,1)	0,807***

*** Pearson's χ^2 testi

MpMRG’da indeks lezyonların boyutları gözönünde bulundurularak 10 mm ve daha küçük, 10 mm’den daha büyük olmak üzere iki grupta değerlendirildiğinde MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda 66 (%55) lezyon 10 mm ve daha küçükken, 54 (%45) lezyon 10 mm’den daha büyük grupta yer almaktadır.

Kognitif füzyon biyopsi grubunda ise 47 (%39) lezyon 10 mm ve daha küçük, 73 (%61) lezyon 10 mm’den daha büyük grupta yer almaktadır.

10 mm ve daha küçük lezyon grubunda her iki hedefli füzyon biyopsi yöntemi arasında KOAK ve KOAOK saptama yönünden aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,720, p=0,359, sırası ile).

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda hem KOAK saptanan hasta sayısı hem de KOAK saptanan ve saptanmayan hastalar arasındaki oran baz alındığında, kognitif biyopsi grubundan daha fazla KOAK saptansa da aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

10 mm üzeri grupta her iki füzyon biyopsi yöntemi arasında KOAK ve KOAOK saptama açısından aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,089, p=0,807, sırası ile).

Kognitif füzyon biyopsi grubunda hem sayısal olarak hem de oransal olarak belirgin şekilde daha fazla KOAK saptansa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 50).

Tablo 67. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında prostat hacmi 50 mm³ altı ve üstü olan lezyonlarda KOAK saptama arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

	MRG-TRUS FÜZYON <50 mm³ prostat hacmi(n=42)	KOGNİTİF FÜZYON <50 mm³ prostat hacmi(n=44)	p değeri
KOAK(≥7), n, (%)	12(%28,6)	21(%47,7)	0,068***
KOAOK (<7), n, (%)	10(%23,8)	7(%15,9)	0,358***

*** Pearson’s χ^2 testi

Tablo 68 (Devam). MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta gruplarında prostat hacmi 50 mm³ altı ve üstü olan lezyonlarda KOAK saptama arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

	MRG-TRUS FÜZYON >50 mm³ prostat hacmi(n=78)	KOGNİTİF FÜZYON >50 mm³ prostat hacmi(n=76)	p değeri
KOAK(≥7), n, (%)	11(%14,1)	13(%17,1)	0,608***
KOAOK (<7), n, (%)	4(%5,1)	10(%13,2)	0,083***

*** Pearson's χ^2 testi

MpMRG'da indeks lezyonlar boyutlarına göre prostat hacmi 50 mm³ üstü ile 50 mm³ ve altı olarak iki gruba ayrıldığında MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda 42 (%35) hastada 50 mm³ ve altı iken 78 (%65) hastada 50 mm³ üzeri grupta yer almaktadır.

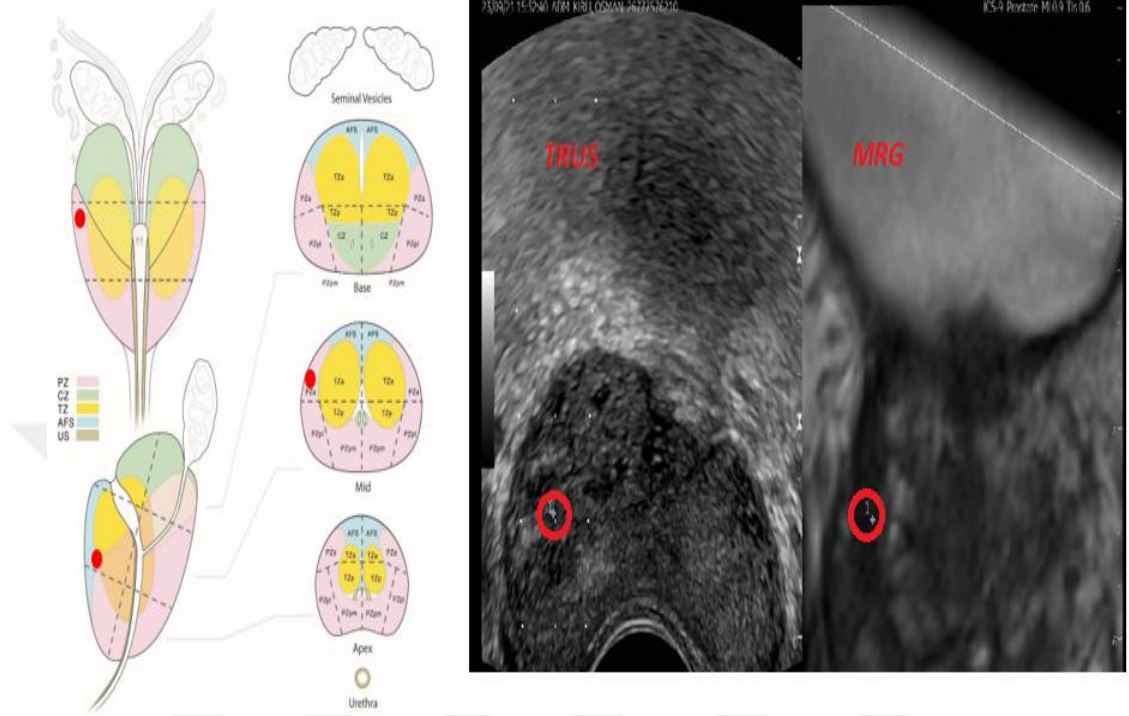
Kognitif füzyon biyopsi grubunda ise 44 (%37) hastada 50 mm³ ve altı iken, 76 (%63) hastada 50 mm³ üzeri grupta yer almaktadır.

Prostat hacmi 50 mm³ ve altı grupta her iki füzyon biyopsi yöntemi arasında KOAK ve KOAOK saptama yönünden aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,068, p=0,358, sırası ile).

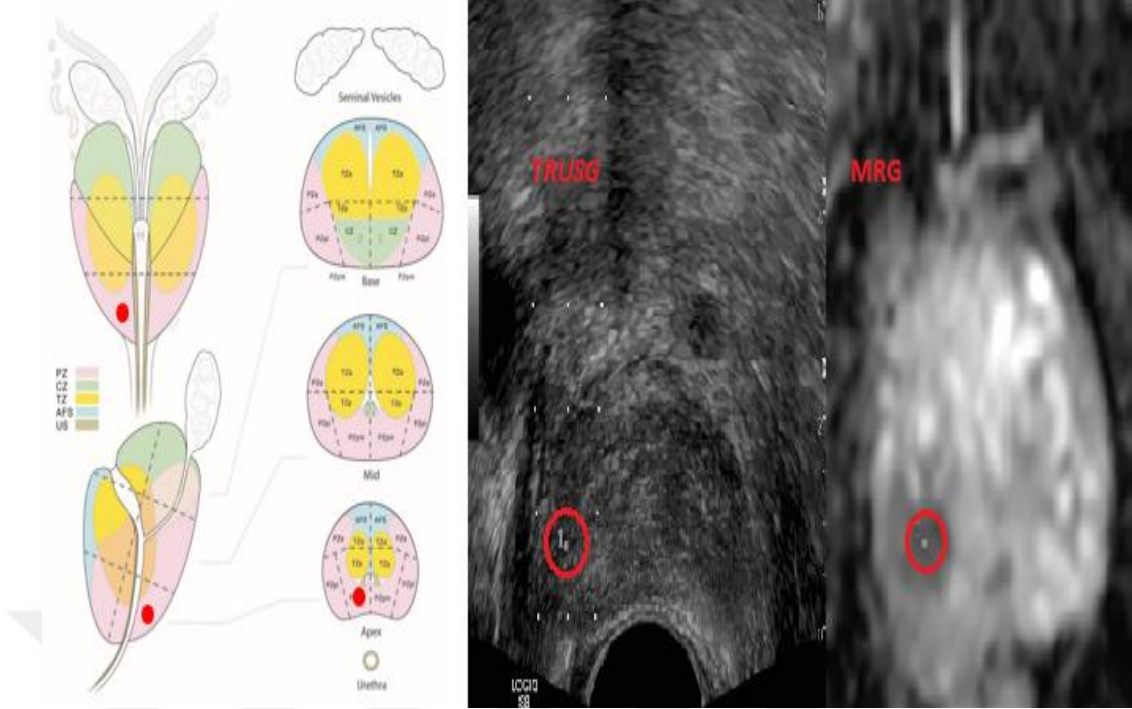
Kognitif füzyon biyopsi grubunda hem KOAK saptanan hasta sayısı hem de KOAK saptanan ve saptanmayan hastalar arasındaki oran baz alındığında, MRG-TRUS füzyon biyopsi grubuna göre daha fazla KOAK saptanmış olsa da aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Prostat hacmi 50 mm³ üzeri grupta her iki füzyon biyopsi yöntemi arasında KOAK ve KOAOK saptama açısından aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,608, p=0,083, sırası ile) (Tablo 52).

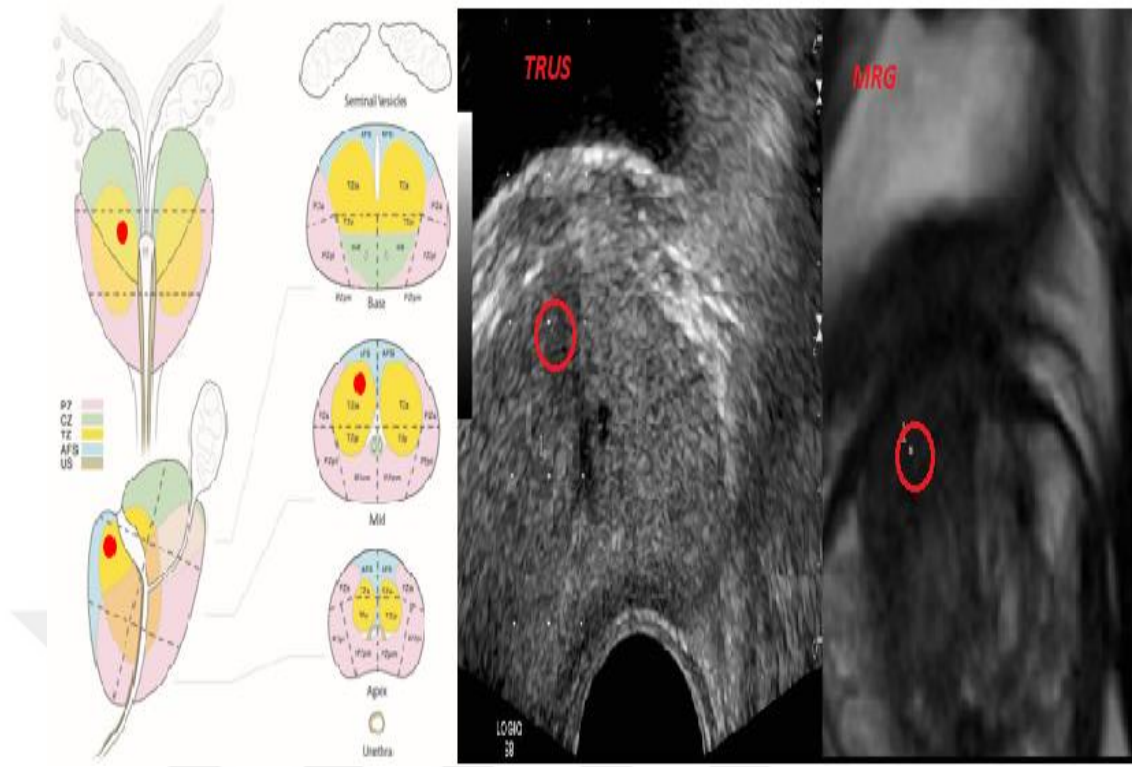
5. OLGU ÖRNEKLERİ



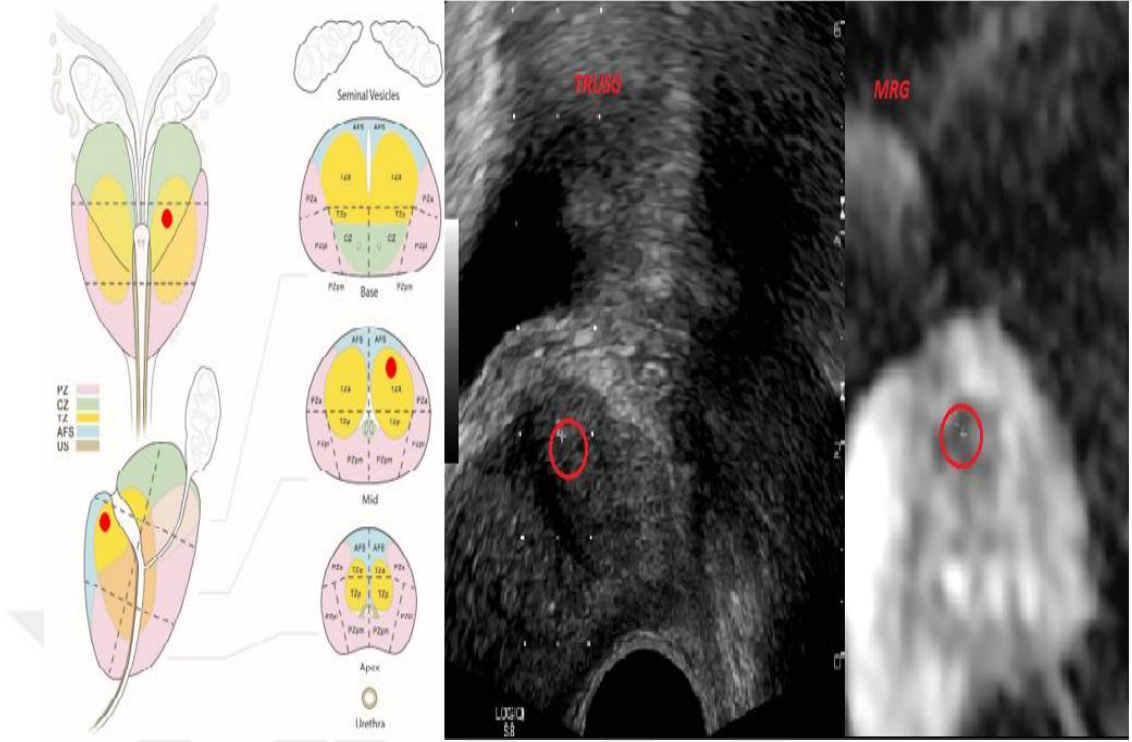
Şekil 83. MRG-TRUS füzyon biyopsideki görüntülerin füzyone edilerek yan yana görüntülenmesi örnek 1. 68 yaşında tPSA'sı 9,18 ng/ml, biyopsi naiv, PRM'de şüpheli bulgu olan erkek hastada sağ midgland periferik zon anteriorda MRG'de T2A sekanslarda hipointens görünümde, PI-RADS 5 20x10 mm kanser şüpheli lezyon izlenirken TRUS'da ise bu şüpheli lezyon izoekoik görünümde olduğu için lokalize edilememiştir. MR görüntülerde referans nokta için herhangi bir kist ya da kalsifikasyon olmadığından görüntü eşleştirme mesane boynu ve median lobdan yapılmıştır. Hastanın patoloji sonucu tümör yüzdesi %40 Gleason skoru 4+3=7 prostat adenokarsinomu olarak gelmiştir.



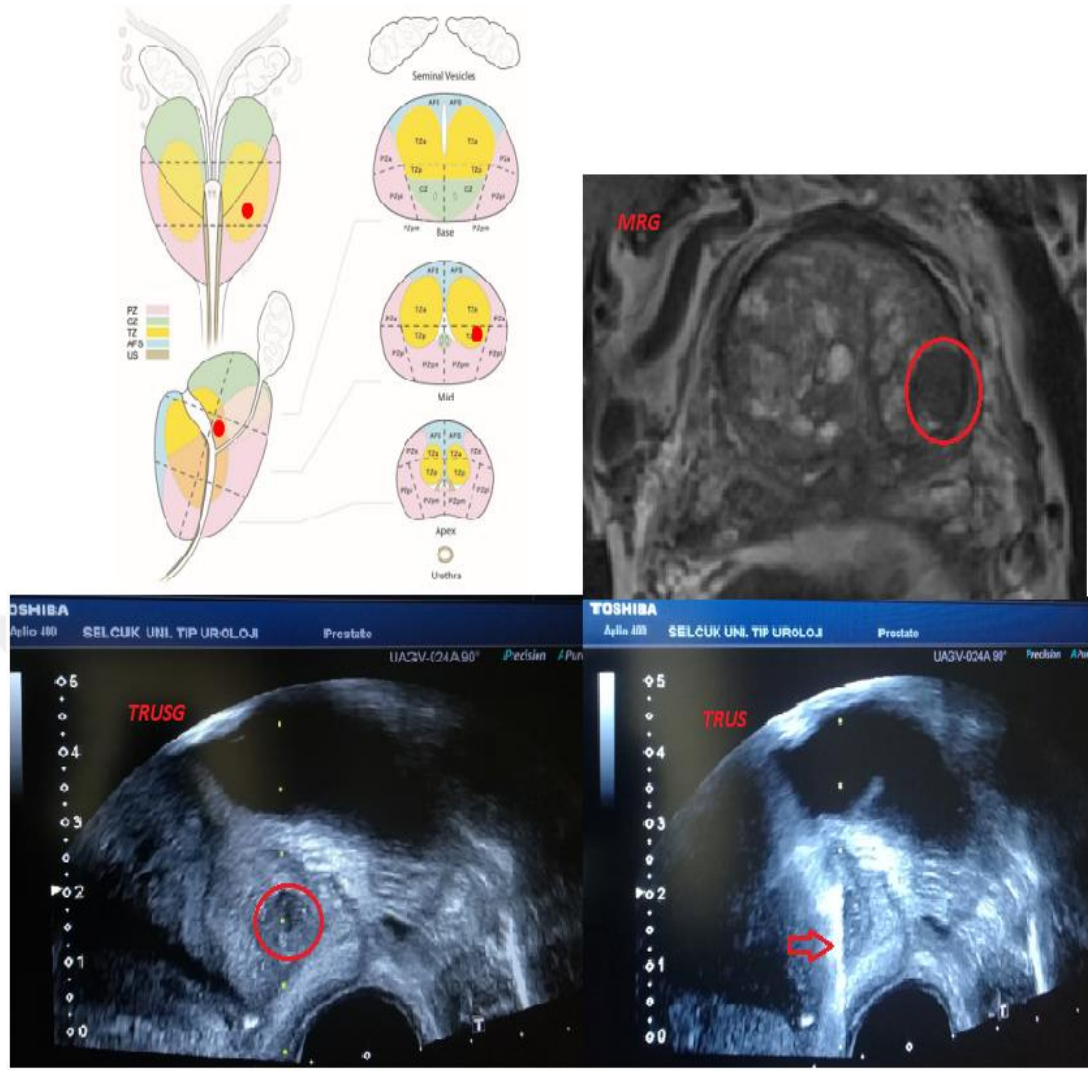
Şekil 84. MRG-TRUS füzyon biyopsideki görüntülerin füzyone edilerek yan yana görüntülenmesi
örnek 2. 59 yaşında tPSA'sı 14 ng/ml, biyopsi naiv, PRM'de sağ apekte sertlik olan erkek hastada sağ apeks periferel zon posteromedialde MRG'de T2A sekanslarda ve DAG ADC haritalamada hipointens görünümde, PI-RADS 5 19x15 mm kanser şüpheli lezyon izlenirken TRUS'da ise bu şüpheli lezyon izoekoik görünümde olduğu için lokalize edilememiştir. MR görüntülerde referans nokta için herhangi bir kist ya da kalsifikasyon olmadığından görüntü eşleştirme mesane boynu ve median lobdan yapılmıştır. Hastadan alınan 4 füzyon biyopsinin patoloji sonucu tümör yüzdesi %95 Gleason skoru 4+5=9 prostat adenokarsinomu olarak gelmiştir.



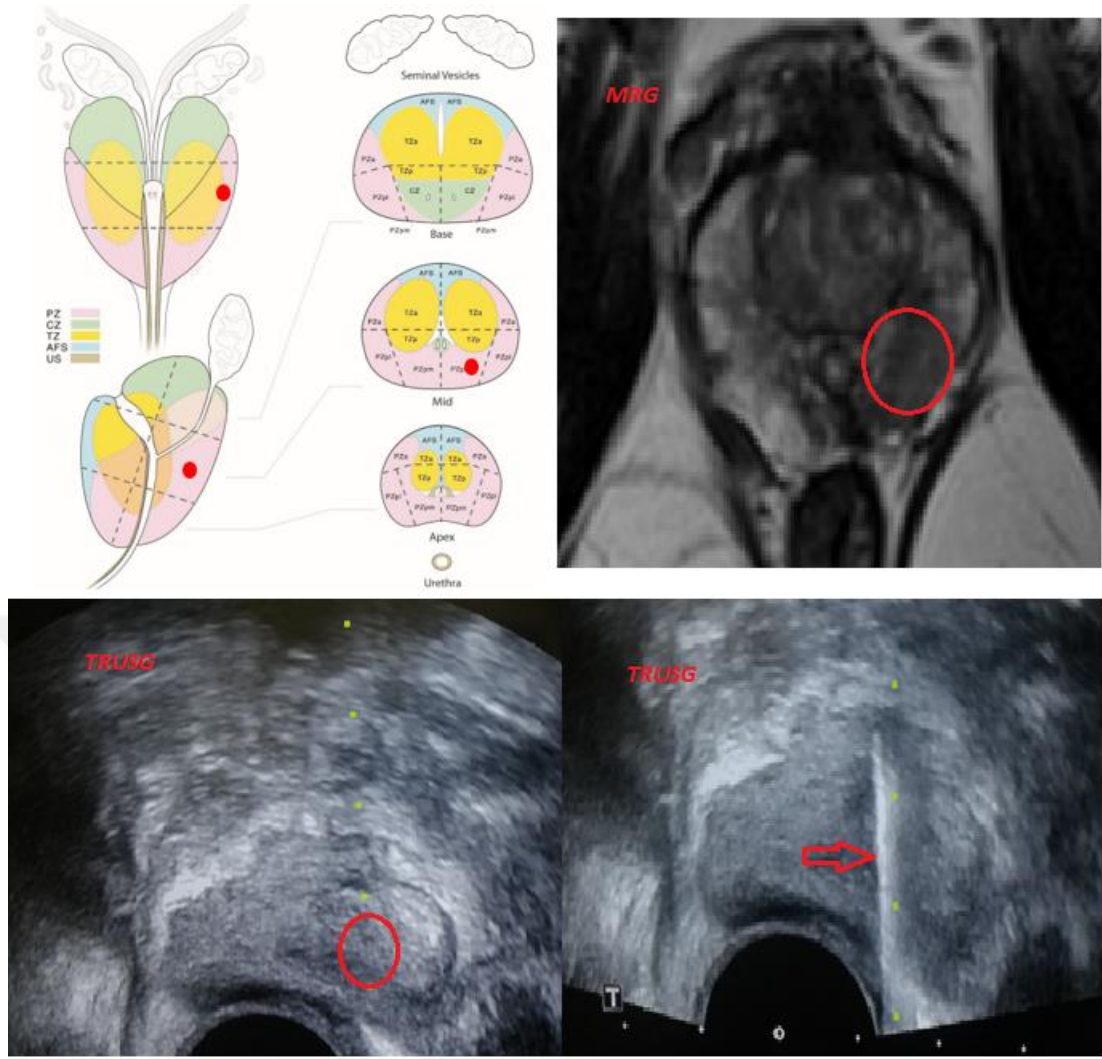
Şekil 85. MRG-TRUS füzyon biyopsideki görüntülerin füzyone edilerek yan yana görüntülenmesi örnek 3. 54 yaşında tPSA'sı 6,4 ng/ml, biyopsi negatif, PRM'de şüpheli bulgu olmayan erkek hastada sağ midgland transizyonel zon anteriorda MRG'de T2A sekanslarda hipointens görünümde, PI-RADS 5 15x10 mm kanser şüpheli lezyon izlenirken TRUS'da ise bu şüpheli lezyon izoekoik görünümde olduğu için lokalize edilememiştir. MR görüntülerde referans nokta için herhangi bir kist ya da kalsifikasyon olmadığından görüntü eşleştirme mesane boynu ve median lobdan yapılmıştır. Hastadan alınan 3 füzyon biyopsinin patoloji sonucu tümör yüzdesi %15 Gleason skoru 4+5=9 prostat adenokarsinomu olarak gelmiştir.



Şekil 86. MRG-TRUS füzyon biyopsideki görüntülerin füzyone edilerek yan yana görüntülenmesi
örnek 4. 52 yaşında tPSA'sı 5,5 ng/ml, biyopsi naiv, PRM'de şüpheli bulgu olan erkek hastada sol midgland transizyonel zon anteriorda MRG'de T2A sekanslarda hipointens görünümde, PI-RADS 3 7x6 mm kanser şüpheli lezyon izlenirken TRUS'da ise bu şüpheli lezyon izoekoik görünümde olduğu için lokalize edilememiştir. MR görüntülerde referans nokta için herhangi bir kist ya da kalsifikasyon olmadığından görüntü eşleştirme mesane boynu ve median lobdan yapılmıştır. Hastadan alınan 3 füzyon biyopsinin patoloji sonucu tümör yüzdesi %15 Gleason skoru 3+4=7 prostat adenokarsinomu olarak gelmiştir. Radikal prostatektomi spesmeninin patolojisi ise %5 Gleason skoru 3+4=7 prostat adenokarsinomu olarak gelmiştir.



Şekil 87. Kognitif füzyon biyopsideki MRG ve TRUS görüntülerin örneği 1. 68 yaşında tPSA'sı 9,2 ng/ml, biyopsi negatif, PRM'de şüpheli bulgu olmayan erkek hastada sol midgland transizyonel zon posterior MRG'de T2A sekanslarda hipointens görünümde, PI-RADS 3 10x8 mm kanser şüpheli lezyon izlenirken TRUS'da bu şüpheli lezyon yine hipoeoik görünümde olduğu için lokalize edilebilmektedir. Okla işaretli resimde atış esnasındaki biyopsi iğnesi görünmektedir. Hastadan alınan 3 füzyon biyopsinin patoloji sonucu tümör yüzdesi %25 Gleason skoru 3+3=6 prostat adenokarsinomu olarak gelmiştir.



Şekil 88. Kognitif füzyon biyopsideki MRG ve TRUS görüntülerin örneği 2. 70 yaşında tPSA'sı 5,7 ng/ml, biyopsi naiv, PRM'de sol lobda sertliği olan erkek hastada sol midgland transizyonel zon posteriorda MRG'de T2A sekanslarda hipointens görünümde, PI-RADS 4 13x10 mm kanser şüpheli lezyon izlenirken TRUS'da bu şüpheli lezyon yine hipoeoik görünümde olduğu için lokalize edilebilmektedir. Okla işaretli resimde atış esnasındaki biyopsi iğnesi görünmektedir. Hastadan alınan 3 füzyon biyopsinin patoloji sonucu tümör yüzdesi %40 Gleason skoru 3+4=7 prostat adenokarsinomu iken aynı lokalizasyona uyan sistematik prostat biyopsilerinin patolojisi %60 Gleason skoru 3+3=6 olarak gelmiştir. Radikal prostatektomi yapılmadığı için patoloji sonuçları konfirme edilememiştir.

6. TARTIŞMA

Prostat kanseri, Dünya’da cinsiyet ayrımı yapılmaksızın bakıldığında tahmini yüz binde 42,5 insidans ve tüm kanserler içinde %8,8’lik görülme oranı ile meme kanserinden sonra en sık saptanan kanserdir. Erkeklerde ise tüm kanserler içinde %17,2’lik oranla en sık tanı alan kanser olup yüz binde 7,7 yaşa göre standardize edilmiş mortalite oranıyla kansere bağlı ölümlerde ilk beş içindedir (101). Avrupa’da ise yetmiş yaş üstü erkek popülasyonda birinci sıradadır (3). Türkiye’de ‘‘sağlık bakanlığı’’ tarafından elde edilen verilerde insidans 37,5/100.000 olarak saptanmış, 2013 yılında yapılan Protürk çalışmasında da 35/100.000 oranı ile PK erkeklerde ikinci sıklıkta kanser olarak görülmüştür (4). Her 6-7 erkekten birinde PK gelişmekte olup 36 erkekten biri PK sebebiyle yaşamını yitirmektedir (5). PK, 45 yaşın altındaki erkeklerde çok nadir görülüyor iken, ilerleyen yaşlarda insidansı giderek artmaktadır ve yaklaşık 65-70 yaşlarında risk pik yapmaktadır. Yaş arttıkça total PSA seviyesinin yükseldiği yapılan birçok çalışmada kanıtlanmıştır (501, 502). 30-98 yaş aralığındaki 212 hastaya yapılan bir otopsi çalışmasında PK’nın % 55’i, 70 yaşın üzerindeki erkeklerde bulunmuştur (6). 2013 yılında yapılan Protürk çalışmasında Türkiye’de median tanı yaşı 68 olarak saptanmıştır (4). Çalışmamıza dahil edilen 240 hastanın yaş ortalaması $65,03 \pm 7,11$ yıl, ortanca yaş 66 (min-max; 42-82) yıldır. Çalışmaya dahil edilen 240 erkek hastadan 120 (%50)’sine MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılmış olup bu hastaların yaş ortalaması $64,28 \pm 6,87$ yıl, ortanca yaş 65 (min-max; 42-82) yıl iken diğer 120 (%50)’sine kognitif füzyon biyopsi yapılmış olup bu hastaların yaş ortalaması $65,78 \pm 7,30$ yıl, ortanca yaş 66,5 (min-max; 45-80) yıldır ve iki füzyon biyopsi grubundaki hastalar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,102$). MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda KOAK saptanan hastaların yaş ortalaması $64,13 \pm 8,25$ yıl, KOAK dışı patolojiler (benign, akut/kronik inflamasyon/prostatit, KOAOK, asap, hgpin) grubunda ise $64,30 \pm 6,54$ yıldır ve neticede aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,911$). Kognitif füzyon biyopsi grubunda KOAK saptanan hastaların yaş ortalaması $67,44 \pm 7,07$ yıl, KOAK dışı patolojiler (benign, akut/kronik inflamasyon/prostatit, KOAOK, asap, hgpin) grubunda ise $65,11 \pm 7,31$ yıldır ve neticede aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,116$). MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda ve kognitif füzyon biyopsi grubunda KOAK saptanan hastalar değerlendirildiğinde iki füzyon biyopsi grubu

arasında hastaların yaş ortalamaları açısından aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,111$).

Özellikle kognitif füzyon biyopsi yapılan ve KOAK saptanan grupta yaş ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da KOAK dışı patoloji saptanan hastalara göre yüksek olması literatür ile uyumludur.

Prostat kanseri kliniği bazı durumlarda farklı seyretse de genellikle yavaş büyüme ve asemptomatik olma eğilimindedir. Özellikle 1990'lı yıllardan itibaren total PSA testinin rutin olarak taramada kullanılmaya başlamasıyla birlikte prostat kanseri tanı oranında belirgin artış olmasına rağmen PK'ya bağlı mortalitede belirgin düşüş saptanmıştır (503). PSA'nın kullanılmaya başlanmasıyla PK'nın tanı insidansında belirgin artış olsa da PK'nın %60'ı düşük gradeli (ISUP Grade $\leq$ 1) ve düşük hacimlidir (13). Bu sebeple tPSA tarama testi, mortalite potansiyeli az olan düşük gradeli kanserlerin aşırı tanısına yol açabileceği için eleştirilmektedir (14). Önceki yıllarda prostat biyopsi endikasyonu için total PSA cut off değeri 4 ng/ml olarak belirlenmiş olsa da halen kesin tanı koyduracak tPSA değeri bulunmamaktadır. 36,316 prostat biyopsi sonucunun değerlendirildiği bir çalışmada PK saptama oranı "tPSA cut off değeri 2,5-4,0 ng/ml olan grupta %27,48 iken tPSA değeri 4,0-10,0 ng/ml olan grupta ise %30,08 olarak bulunmuştur" (11). Çalışma sonuçları neticesinde prostat biyopsi endikasyonu için tPSA cut off değerinin özellikle genç bireylerde 2,5 ng/ml'ye düşürülmesinin PK tanısını arttırdığı saptanmıştır. Çalışmamızda MRG-TRUS füzyon biyopsi grubundaki hastaların total PSA değeri $9,52\pm 5,48$ ng/ml iken kognitif füzyon biyopsi grubundaki hastaların total PSA değeri $10,65\pm 6,75$ ng/ml'dir ve neticede aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,293$). MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda KOAK saptanan hastaların total PSA değeri $9,90\pm 4,95$ ng/ml, KOAK dışı patolojiler (benign, akut/kronik inflamasyon/prostatit, KOAOK, asap, hgpin) grubunda ise $9,87\pm 6,73$ ng/ml'dir ve neticede aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,615$).

Kognitif füzyon biyopsi grubunda KOAK saptanan hastaların total PSA ortalaması $13,95\pm 7,37$ ng/ml, KOAK dışı patolojiler (benign, akut/kronik inflamasyon/prostatit, KOAOK, asap, hgpin) grubunda ise $9,34\pm 6,05$ ng/ml'dir ve neticede aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**$p=0,001$**).

Bu sonuç özellikle kognitif füzyon biyopsi yapılan ve KOAK saptanan gruptaki total PSA ortalamasının klinik olarak anlamlı olmayan kanser ve benign gruptaki total PSA ortalamasından yüksek olduğu gerçeğini ortaya koymakta olup bulgularımız literatür ile uyumludur.

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda ve kognitif füzyon biyopsi grubunda KOAK saptanan hastaların tPSA ortalamaları değerlendirildiğinde iki füzyon biyopsi grubu arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir ve bu fark kognitif füzyon biyopsi lehine belirgin olarak yüksektir (**p=0,028**).

Tanı rutin olarak şüpheli PRM bulguları ve yüksek serum total psa seviyesi olan hastalarda TRUS eşliğinde yapılan sistematik prostat biyopsisi ile konulmaktadır. 2016 yılında Etzioni ve ark. tarafından yayınlanan bir makalede “2012 yılından önceki 20 yılda PRM ve tPSA taramalarının kanser mortalitesini %50 azalttığı gösterilmiştir” (504). Çalışmaya aldığımız hastalarda PRM’ de pozitiflik oranı %42 olup hastaların yarısından fazlasında PRM bulgusu yoktu. Bu durum total PSA’nın taramada hala önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. “PSA düzeyi ≥ 4 ng/ml olan hastalarda biyopsi önerilirken 2.5-4 ng/ml aralığında bireysel risk değerlendirmesi yapılarak biyopsi kararı verilmelidir” (505). Total PSA artışının prostat kanserine spesifik olmaması, benign ya da inflamatur durumlarda, akut veya kronik prostatitte, prostatik manipölasyonlar ve ürolojik girişimler sonrasında, üriner retansiyon durumunda artış gösterebilmesi ve PK olgularının yaklaşık %15’inde normal sınırlarda seyredebilmesi tanıda ciddi bir dezavantaj oluşturmaktadır. Bu durumlarda tanıda spesifiteyi arttırmak gerekmektedir (15). Serum total PSA seviyesi 4-10 ng/ml arasındaki hastalarda PK saptanma oranı yalnızca %30’dur. Bu sebeplerle tPSA’nın spesivitesini yükseltmek için literatürde son yıllarda yapılan fazla sayıda çalışmalar mevcuttur. Tüm bu çalışmalar prostat biyopsisi endikasyonunu doğru bir şekilde belirleyebilmek amacıyla yapılmaktadır. TPSA seviyesinin 4 ile 10 ng/ml arasında olduğu gri zon olarak tariflenen aralıkta spesifitesiyi artırmak için PSA dansitesi, PSA velositesi, PSA ikilenme zamanı, PSA moleküler formları ve serbest/total PSA oranı gibi PSA’nın spesifitesini arttıracak parametrelerin kullanımı son yıllarda gündemdeki yerini almıştır (11). “İlk olarak Christensson ve ark. prostat kanserli hastalarda s/t PSA oranının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.” Düşük s/t PSA oranı prostat kanseri ile ilişkilendirilmiştir ve birçok çalışma negatif biyopsilerin sayısını azaltmadaki değeri gösterilmiştir (218). sPSA, PK’de BPH’ye göre anlamlı

derecede daha düşük bulunmuştur (219). PK tespitinde s/t PSA oranının kullanılması konusunda yapılan araştırmalarda PK ile BPH ayrımının yapılmasında tPSA ile karşılaştırıldığında sensitivite ve spesifitesinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. “Total PSA değerleri 4-10 ng/ml aralığında olan hastaların biyopsilerinde serbest/total PSA oranı $<10\%$ olan hastalarda biyopsi ile 56% oranında PK tespit edilirken, $>25\%$ olanlarda ise 8% oranında PK görülmüştür” (219-221). 14 çalışmayı inceleyen bir metanalizde tPSA 4 ile 10 ng/ml arasında (gri zon) olduğunda s/t PSA oranının PK saptamada 70% sensitiviteye sahip olduğu bulunmuştur (222). Çalışmamızda MRG-TRUS füzyon biyopsi grubundaki hastaların s/t PSA oranı $0,20 \pm 0,10$ iken kognitif füzyon biyopsi grubundaki s/t PSA oranı $0,19 \pm 0,09$ ’dur ve iki füzyon biyopsi grubundaki hastalar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,855$). MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda KOAK saptanan hastaların serbest/total PSA oranı $0,15 \pm 0,06$, KOAK dışı patolojiler (benign, akut/kronik inflamasyon/prostatit, KOAOK, asap, hgpin) grubunda ise $0,20 \pm 0,09$ ’dir ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,092$). Kognitif füzyon biyopsi grubunda KOAK saptanan hastaların serbest/total PSA oranı $0,15 \pm 0,06$, KOAK dışı patolojiler (benign, akut/kronik inflamasyon/prostatit, KOAOK, asap, hgpin) grubunda ise $0,20 \pm 0,09$ ’dir ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,053$). MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda ve kognitif füzyon biyopsi grubunda KOAK saptanan hastaların serbest/total PSA oranları arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,892$).

Bu durum özellikle füzyon biyopsi yapılan ve KOAK saptanan gruptaki serbest/total PSA oranlarının ortalamasının klinik olarak anlamlı olmayan kanser ve benign gruptaki serbest/total PSA ortalamasından daha düşük olduğu gerçeğini ortaya koymakta olup bulgularımız literatür ile uyumludur.

Yine PSA dansitesi için $< 0,15$ ng/ml/mm³ eşik değeri (üstündeki değerler malign yönde, altındaki değerler benign yönde) alındığında özellikle gri zon hastalarında (tPSA 4-10 ng/ml aralığında) malignite tahminine katkı sağlayabilmektedir. Özellikle küçük (<50 mm³) ve orta ($50-75$ mm³) prostat hacmi olan hastalarda PSA dansitesi eşik değeri $0,15$ ng/ml/mm³ şeklinde baz alındığında, PSA-D ne kadar yüksekse klinik önemli PK saptama oranı da o kadar yüksektir (225-228). MpMRG’de saptanan PIRADS 3 lezyonlara yapılan sistematik ve hedefe

yönelik prostat biyopsilerinin patoloji sonuçlarının incelendiği 28 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde PSA-D $\geq 0,15$ ng/ml/cc eşik değeri hastalara biyopsi yapılıp yapılmama kararını vermede önemli bir yardımcı faktör olarak önerilmiştir (226). Çalışmamızda MRG-TRUS füzyon biyopsi grubundaki hastaların PSA dansitesi ortalaması $0,13 \pm 0,06$ ng/ml/mm³ iken kognitif füzyon biyopsi grubundaki PSA dansitesi ortalaması $0,14 \pm 0,09$ ng/ml/mm³'tür ve iki füzyon biyopsi grubundaki hastalar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,852$). MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda KOAK saptanan hastaların PSA dansitesi ortalaması $0,16 \pm 0,07$ ng/ml/mm³, KOAK dışı patolojiler (benign, akut/kronik inflamasyon/prostatit, KOAOK, asap, hgpin) grubunda ise $0,12 \pm 0,05$ ng/ml/mm³'tür ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**$p=0,020$**). Kognitif füzyon biyopsi grubunda KOAK saptanan hastaların PSA dansitesi ortalaması $0,18 \pm 0,08$ ng/ml/mm³, KOAK dışı patolojiler (benign, akut/kronik inflamasyon/prostatit, KOAOK, asap, hgpin) grubunda ise $0,12 \pm 0,08$ ng/ml/mm³'tür ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**$p=0,001$**). MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda ve kognitif füzyon biyopsi grubunda KOAK saptanan hastaların PSA dansitesi ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,602$).

Neticede bu durum özellikle füzyon biyopsi yapılan ve KOAK saptanan gruptaki PSA dansitesi ortalamasının klinik olarak anlamlı olmayan kanser ve benign gruptaki PSA dansitesi ortalamasından daha yüksek olduğu gerçeğini ortaya koymakta olup bulgularımız literatür ile uyumludur.

Prostat bezindeki kanser hücrelerini tespit etmenin en doğru yolu, tüm bezin cerrahi olarak çıkarılması ve histopatolojik incelemesidir. Bu yaklaşım şüpheli bulguları olan her hasta için klinik olarak uygulanamaz olduğundan, prostat biyopsisi PK'yı tespit etmek için en iyi tanı tekniği olarak kabul edilmektedir. "Prostat biyopsisi 1930'lu yıllarda öncelikle parmak kılavuzluğunda transperineal yoldan daha sonra Astraldi tarafından tanımlanması ile birlikte transrektal yoldan uygulanmaya başlanmıştır." 1980'li yıllardan itibaren ise USG teknolojilerinin gelişmesi ile birlikte, USG kılavuzluğunda uygulanan biyopsiler parmak kılavuzluğunda uygulanan biyopsilerin yerini almıştır. Özellikle Hodge ve arkadaşlarının 1989'lu yıllarda TRUSG rehberliğinde gerçekleştirdiği biyopsilerin etkinliğinin kanıtlanmasıyla birlikte zamanla bugün de hala uygulanmakta olan standart prostat biyopsisi kavramı

ortaya çıkmıştır (275). Sistemik prostat biyopsisi, klasik olarak Hodge ve ark. tarafından öncelikle sekstant (6 kadran) olarak uygulanmaya başlanmıştır. Ancak sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, bu yöntemde %15-%34 civarında farklılaşan oranlarda PK tespiti eksik yapılabileceği gösterilmiştir (17). Sekstant biyopsinin tüm bu dezavantajları nedeniyle günümüzde en sık kabul gören yaklaşımlar özellikle de prostat boyutu büyükse, anterior kesimlerde PK saptama oranı düşük olsa da PK'nın en sık görüldüğü PZ'ye yoğunlaşan 10-12 kor biyopsi alınmasıdır ve 2022 EAU kılavuzlarında da bu yaklaşım önerilmektedir (506). Yine de 10-12 kor biyopsi örneklerinde klinik olarak önemli kanser saptama oranları hala istenilen seviyede olmayıp sıklıkla klinik olarak önemsiz kanserler saptanmakta ve hastalar gereksiz tedavi almaktadır. Prostat kanseri tespit oranları %27-40 arasında olan standart 10-12 kor prostat biyopsisi ile KOAK'ların %20-25 kadarı tespit edilemezken önemli oranda da KOAK tespit edilebilmektedir (102, 313). “KOAK olup da saptanamayan hastalar gerekli tedaviyi alamazken, KOAK saptanan hastalar ise gereğinden fazla tedavi alıp ciddi komplikasyonlar (inkontinans, impotans) ile karşı karşıya kalabilirler.” Bu sebeple günümüzde hedefe yönelik biyopsi seçenekleri yaygınlaşmıştır (306). Günümüzde, hem EAU hem de AUA güncel PK kılavuzlarında, “prostat kanseri şüphesi bulunan ve daha önce prostat biyopsisi yapılmamış olan hastalarda sistematik biyopsi ile birlikte hedefe yönelik biyopsi yapılması önerilmektedir” (391, 392). EAU 2021 ve güncel 2022 kılavuzuna göre prostat biyopsi hikayesi olmayan hastalarda biyopsi öncesi mpMRG çekilmesi ve PI-RADS ≥ 3 lezyon varsa hedefli ve sistematik biyopsi kombinasyonu uygulanması güçlü düzeyde önerilmektedir. Negatif biyopsi öyküsü olan hastalarda ise yine biyopsi öncesi mpMRG çekilmesinin önerilmesi ve mpMRG negatif (PI-RADS < 3 lezyon) ve PK'nın klinik şüphesi yüksek olanlarda hastayla ortak karar alınarak sistematik prostat biyopsisi yapılması önerisi güçlü düzeydedir. Önceki biyopsisi negatif hastalarda çekilen mpMRG'de PIRADS ≥ 3 lezyon var ise yalnızca hedefli biyopsi yapılması ise düşük öneri düzeyindedir (507). 2012 yılında yapılan MRG temelli hedefli biyopsiler ile standart sistematik prostat biyopsilerinin karşılaştırıldığı 50 çalışmayı içeren bir metaanalizde MRG temelli biyopsi işlemleri ile MRG'de lezyon saptanan hastaların %66'sında (374'ün 248'i) PK saptanmış olup klinik olarak anlamlı prostat kanseri tespit oranı ise yaklaşık %43 olarak bildirilmiştir. MRG temelli hedefli biyopsilerin etkinliği (klinik olarak anlamlı kanser/biyopsi yapılan erkek sayısı) ise standart yaklaşımla karşılaştırıldığında oranlar sırasıyla %70 ve %40 olarak

hesaplanmıştır. Bu da hedefli biyopsilerin gereksiz prostat biyopsi sayısını belirgin şekilde azalttığını göstermektedir (398). Bizim çalışmamızda ise füzyon biyopsi yapılan hastalarda biyopsi tekniğine göre değişmekle birlikte KOAK saptanan hastaların oranı %24 (%19-28, n=57), sistematik biyopsi yapılan hastalarda ise bu oran %22 (n=53) olarak saptanmıştır. Yine füzyon biyopsi yapılan hastalarda biyopsi tekniğine göre değişmekle birlikte KOAOK saptanan hastaların oranı %13 (%12-14), sistematik biyopsi yapılan hastalarda ise bu oran %19 olarak saptanmıştır. MRG-TRUS füzyon biyopside hedef lezyon başına $3,47 \pm 0,90$ kor biyopsi alınarak toplamda 417 kor biyopsi alınmıştır. Bu korların ortalama $2,51 \pm 1,37$ tanesinde toplamda ise 93 (%22) tanesinde KOAK saptanmıştır. Kognitif füzyon biyopside hedef lezyon başına ortalama $3,27 \pm 0,66$ kor biyopsi alınarak toplamda 392 kor biyopsi alınmıştır. Bu korların ortalama $2,69 \pm 1,17$ tanesinde toplamda ise 137 (%35) tanesinde KOAK saptanmıştır. Sistematik biyopsi yapılan hastalarda ise ortalama $12,12 \pm 0,37$ kor biyopsi alınarak toplamda 2666 kor biyopsi alınmıştır. Bu korların ortalama $4,38 \pm 3,42$ tanesinde toplamda ise 441 (%16) tanesinde KOAK saptanmıştır.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda her iki füzyon biyopsi tekniğinde hem toplam KOAK hem de lezyon başına KOAK saptama açısından sistematik biyopsiden üstün olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda füzyon biyopsiler ile sistematik biyopsiye kıyasla daha az KOAOK saptanmıştır. Bu veriler literatür ile uyumlu olup çalışmamızı destekler niteliktedir.

Hedefli füzyon prostat biyopsi teknikleri üçe ayrılmaktadır. Bunlar hasta doğrudan MR gantry cihazı içerisindeyken aktif MR görüntüsü alımı sırasında prostat biyopsi işleminin yapılması olarak tariflenen direkt MRG kılavuzluğunda (in-bore) biyopsi, MRG'den elde edilen görüntü sekansları ile TRUS görüntüsünün kognitif olarak füzyone edilmesiyle yapılan kognitif füzyon biyopsi ve MRG'den elde edilen görüntü sekansları ile TRUS görüntüsünün çeşitli yazılımlar aracılığıyla füzyone edilmesiyle yapılan MRG-TRUS füzyon biyopsidir (338, 399). Direkt MRG (in-bore) kılavuzluğunda prostat biyopsisi; hasta MR görüntüleme portalındayken (gantri), lezyonlar mpMRG'de tanımlandıktan sonra doğrudan MRG kılavuzluğu ile doku örnekleri alınmasını içerir ve MRG hedefinin ve iğnenin aynı anda doğrudan görüntülenmesini sağlar. Bir çalışmada TRUS eşliğinde yapılan standart sistematik biyopsi sonuçları benign olan ancak total PSA yüksekliği devam eden 265 olguya yapılan direkt MRG (in-bore) kılavuzluğunda biyopsi sonucunda, hastaların %41'inde

PK saptanmış olup bunların %87'si KOAK olarak değerlendirilmiştir (508). Çekimin prone pozisyonunda yapılmasına bağlı konumlama sorunları, prosedürün uzun süresi (ortalama biyopsi süresi en kısa 19 dakika), uzun prosedürlere bağlı oluşan artan maliyet, deneyim gerektirmesi, iki kez MRG çekilmesi gerekliliği, MRG'ye uyumlu non-manyetik iğne ve ekipman gereksinimi ve ürologlar için lojistik ve ekonomik dezavantajlar tekniğin limitasyonlarını oluşturmaktadır (406). Direkt MRG (in-bore) kılavuzluğunda prostat biyopsisinin en önemli kısıtlaması; hedefe yönelik biyopsi ile birlikte sistematik biyopsi yapılamaması olup bu durum tekniğin kullanımını sınırlandırmaktadır. Bazı klinik merkezlerde bu füzyon biyopsi tekniği kullanılmasına rağmen bahsedilen sebepler nedeniyle birçok merkezde uygulanmamaktadır (407). Kliniğimizde bu biyopsi yöntemi uygulanmadığı için bu yöntem çalışmamız dışında bırakılmıştır.

Kognitif füzyon prostat biyopsisi; önceden edinilmiş mpMRG bilgileri kullanılarak TRUS eşliğinde hedefe yönelik örnekleme işlemidir. Biyopsi öncesi klinisyen tarafından mpMRG görüntüleri üzerinde çalışılır ve şüpheli lezyonlar tanımlanır. Daha sonraki aşamada indeks lezyonların tahmini konumu TRUS görüntüsünde belirlenerek kanser riski olan alanlardan hedefli prostat biyopsileri alınır. Burada tahmini bir lokalizasyon örneklendiği için gerçekten lezyonun bulunduğu gerekli alandan biyopsi alındığını anlayabilmek zordur. Prostat bezinde görüntüleme neticesinde saptanan bir takım referanslar (prostatın benign kistleri, kalsifiye plaklar veya benign prostat hiperplazisine bağlı oluşan nodüller) ile lezyonların lokalizasyonu daha doğru şekilde belirlenebilir. En önemli avantajları; MRG ve TRUS görüntüleri dışında ekstra ekipman gerektirmemesi, hızlı ve düşük maliyetli olmasıdır (32, 509). Günlük pratikteki erişilebilirliği yöntemi cazip hale getirmektedir. Bu füzyon biyopsi yöntemi oldukça maliyet etkin olmasına rağmen işlemi yapan klinisyenin tecrübesi sonuçları önemli oranda etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda kognitif füzyon biyopsileri ile KOAK tespit doğruluğunun, standart biyopsilere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kognitif füzyon biyopsiler ile standart biyopsilerden yaklaşık %16 daha fazla KOAK saptanırken, klinik olarak önemsiz kanserlerin gereksiz tanısının da %13 oranında azaldığı saptanmıştır (408). 2014 yılında yapılan bir metaanaliz çekilen mpMRG neticesinde PI-RADS 3 ve üzeri lezyon saptanan aynı hastada yapılan TRUS ve MR hedefli füzyon biyopsi (6 çalışmada; kognitif füzyon+TRUS-BX 541/1526 hasta) sonuçlarını

değerlendiren 16 prospektif çalışma içermektedir. Füzyon biyopsi ile sistematik biyopsi arasında toplam kanser saptama oranları arasında fark saptanmamış (sensivite= 0,85/0,81, sırası ile) olsa da klinik anlamlı kanser saptama oranı füzyon biyopside daha yüksek (sensivite= 0,91/0,76, sırası ile), klinik anlamlı olmayan kanser saptama oranı füzyon biyopside daha düşük (sensivite= 0,44/0,83, sırası ile) saptanmıştır (25). MRG füzyon gruplarına bakıldığında MRG-TRUS füzyon, in-bore füzyon ve kognitif füzyon biyopsilerin KOAK saptama açısından birbirine üstünlüğü olmasa da sistematik biyopsiye göre rölatif sensitivite sırası ile 1,29-1,26-1,03 olması ile en düşük sensitivite kognitif füzyon biyopsi grubunda saptanmıştır (25). Kognitif füzyon prostat biyopsisi ile diğer hedefe yönelik biyopsi tekniklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda ve 2017 yılında yapılan 43 çalışmayı içeren bir metaanalizde; in bore ve MRG-TRUS füzyon prostat biyopsi tekniklerinde kognitif füzyon biyopsiye göre KOAK saptama oranı yüksek çıksa da yöntemler arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır (409). PROFUS çalışmasında Wysock ve ark. tarafından MRG-TRUS füzyon ve kognitif füzyon ile sistematik biyopsinin hepsinin aynı anda uygulandığı biyopsi naiv ve negatif olan 125 hastayı kapsayan füzyon biyopsilerin iki farklı ürolog tarafından yapıldığı prospektif, MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsiyi karşılaştıran bir çalışma yayınlanmıştır. MRG-TRUS füzyon biyopsi histolojik açıdan daha detaylı bilgiler vermesine karşın total kanser tespit oranları açısından kognitif füzyon biyopsi ile arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. MRG-TRUS füzyon biyopsi ve kognitif füzyon biyopsinin total prostat kanseri saptama oranları sırasıyla %32 ve %26,7; ISUP Grade ≥ 2 KOAK saptama oranları ise sırasıyla %20,3 ve %15,1 olarak hesaplanmıştır. Ancak her iki biyopsi yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sadece küçük lezyonlarda MRG-TRUS füzyon prostat biyopsisi tekniği ile yapılan biyopsiler, kognitif füzyon prostat biyopsisine göre daha sensitif bulunmuştur (410). Yine Puech ve ark. tarafından MRG-TRUS füzyon ve kognitif füzyon ile sistematik biyopsinin hepsinin aynı anda uygulandığı 95 hastayı kapsayan füzyon biyopsilerin aynı ürolog tarafından yapıldığı prospektif, multisentrik MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsiyi karşılaştıran bir çalışma yayınlanmıştır. Neticede MRG-TRUS füzyon biyopsi ile prostat kanseri pozitifliği %53 ve kognitif füzyon biyopsi ile prostat kanseri pozitifliği % 47 saptanmış olup aralarında total prostat kanseri ve KOAK saptama açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Lezyonun anterior, posterior yerleşimi ya da 10 mm'den küçük veya büyük olması ile kanser saptama açısından alt

grup analizi yapıldığında her iki füzyon biyopsi yöntemi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (509). Valerio ve ark. tarafından 2015 yılında yayınlanan prospektif çalışmada toplamda 50 hastaya öncelikle MRG-TRUS füzyon biyopsi ardından kognitif füzyon ve sistematik biyopsiler yapılmıştır. Hasta düzeyinde kognitif füzyon biyopside 32 (%64) hastada MRG-TRUSG füzyon biyopside ise 34 (%68) hastada prostat kanseri tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış ($p>0,5$). KOAK saptama yönünden ise MRG-TRUS füzyon biyopside hasta düzeyinde %22, kognitif füzyon biyopside ise %14 kanser tespit edilmiş olup aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,48$) (510). Monda ve ark. tarafından 2018 yılında retrospektif olarak MRG-TRUS füzyon ve kognitif füzyon biyopsinin karşılaştırıldığı bir çalışmada toplamda 510 hastadan 348'ine “MRG-TRUS füzyon biyopsi”, 162'sine ise “kognitif füzyon biyopsi” yapılmış olup total ve KOAK saptama açısından birbirlerine herhangi bir üstünlükleri saptanmamıştır ($p=0,171$, $p=0,106$, sırası ile) (511). Yine Mohammad-Hosseini ve ark. tarafından 2021 yılında yayınlanan başa baş randomize kontrollü bir çalışmada 99 hastaya kognitif füzyon ve 100 hastaya MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılmış. Hasta grupları genel ve KOAK saptama açısından karşılaştırılmış. Kognitif füzyon biyopsi grubunda genel ve KOAK saptama oranları sırasıyla %31 ve %19 saptanmışken MRG-TRUS füzyon biyopside ise %44,4 ve %33,3 olarak saptanmış ve MRG-TRUS füzyon biyopsi grubu lehine aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p = 0,035$ ve $p = 0,016$, sırasıyla). Ancak bu çalışma 2 ayrı merkezde ve her merkezde aynı operator tarafından yapılmış olsa da operatörlerin “MRG-TRUS füzyon biyopsi” ve “kognitif füzyon biyopsi” alanında 5 yıldan daha uzun süreli ve 2000'den fazla vaka deneyimi mevcut olduğu için aradaki fark anlamlı çıkmış olabilir. Ayrıca tüm mpMRG raporları oldukça deneyimli aynı radyolog tarafından yazılmış ve tüm biyopsi kolları aynı patolog tarafından değerlendirilmiş. Daha önce de belirttiğimiz gibi füzyon biyopsilerde operator tecrübesi, mpMRG raporlanmasında radyolog tecrübesi sonuçlar üzerinde oldukça etkili olmaktadır. Ayrıca MRG-TRUS füzyon biyopsi için kullanılan füzyon cihazı, görüntü eşleştirmenin hangi sistemle yapıldığı (elastik ya da rijid), hangi navigasyon sisteminin kullanıldığı, anestezi türü gibi faktörlerin patoloji sonuçları üzerindeki etkileri açısından kesin kanıtlar olmasa da sonuçlar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (512-515). Bu çalışma literatüre karşıt bir çalışma olsa da genel literatür incelendiğinde hedefe yönelik füzyon biyopsi yöntemlerinin total prostat kanseri ve KOAK saptanması açısından birbirlerine bariz üstünlükleri yoktur. Bizim

çalışmamızda da kognitif füzyon biyopsi grubunda KOAK saptama oranı %28 (n=34), KOAOK saptama oranı ise %14 (n=17) olarak hesaplanmış olup eş zamanlı sistematik biyopsi yapılan hastalarda ise %28 (n=31) KOAK, %17 (n=20) KOAOK saptanmış ve iki biyopsi yöntemi arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,366, p=0,248, sırası ile).

Elde edilen verilerde sistematik ve kognitif füzyon biyopsiler arasında KOAK ve KOAOK saptama açısından anlamlı fark saptanmasa da kognitif füzyon biyopside oransal olmasa da sayısal olarak daha fazla KOAK, hem oransal hem sayısal olarak daha az KOAOK saptanmıştır ve literatür ile uyumludur.

MRG-TRUS biyopsi grubunda ise KOAK saptama oranı %19 (n=23), KOAOK saptama oranı ise %12 (n=14) olarak hesaplanmış olup eş zamanlı sistematik biyopsi yapılan hastalarda ise %21 (n=21) KOAK, %20 (n=20) KOAOK saptanmış ve iki biyopsi yöntemi arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,705, p=0,090, sırası ile).

Elde edilen verilerde sistematik ve MRG-TRUS füzyon biyopsiler arasında KOAK ve KOAOK saptama açısından anlamlı fark saptanmasa da MRG-TRUS füzyon biyopside oransal olmasa da sayısal olarak daha fazla KOAK, hem oransal hem sayısal olarak belirgin şekilde daha az KOAOK saptanmıştır ve literatür ile uyumludur.

Güncel literatürde tercih edilecek hedefe yönelik füzyon biyopsi açısından kesin bir fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalar KOAK saptama açısından özellikle MRG-TRUS füzyon ve kognitif füzyon biyopsinin etkinliğini karşılaştırılabilir olarak saptasa da yeterince güçlü kanıtlara sahip değildirler. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsiyi karşılaştıran çalışmaların sonuçları hangi yöntemin daha etkili olduğuna dair kesin kanıt açısından yeterli değildir (25, 409, 410, 509, 516, 517). Özellikle küçük örneklem boyutlarına sahiptirler ve verilerin de tamamen retrospektif olarak toplandığı retrospektif çalışmalardır. En önemli dezavantajları ise MRG-TRUS füzyon ve kognitif füzyon biyopsilerin aynı hastalarda ardışık olarak yapılmasıdır. Bu hedefli biyopsi tekniklerinden herhangi birinin diğerinden hemen önce yapılmasının ultrason artefaktlarına sebep olacağını ve prostat kanserinin tespitinde ikinci yapılan tekniğin kesinliğini belirlemede yanlılığa sebep olacağını düşünüyoruz. Bu sorun, kognitif füzyon biyopsinin doğruluğunun değerlendirilmesinde daha belirgin hale gelecektir

çünkü kognitif füzyon biyopsi MRG-TRUS füzyon biyopsiye göre sonografik bulgulara daha fazla bağımlıdır ve MRG-TRUS füzyon biyopsinin neden olduğu ultrason artefaktları, operatörü lezyonu lokalize etmede kör etmesine rağmen yol açtığı sonografik artefaktlar sebebiyle operatörü lezyona doğru yönlendirebilir. Bu durum hem biyopsiye bağlı hemoraji, doku ödemi gibi komplikasyonlar hem de lezyonun lokalizasyonu ile ilgili operatörler arasında ya da operatörler içinde bias olması gibi sebeplerle kesin kanıtların elde edilmesini zorlaştırmaktadır (409, 509, 510, 518, 519). Diğer taraftan füzyon biyopsilerden önce sistematik biyopsi yapmak da bahsedilen sebeplerle ultrason görüntülerinin ortadan kalkmasına sebep olabilir ve füzyon biyopsilerin doğruluğunu azaltabilir.

Bu nedenle, bu füzyon biyopsi tekniklerini karşılaştırmanın en iyi yöntemi paralel grup tahsisi ile bire bir randomize prospektif ya da verilerin prospektif olarak toplandığı retrospektif bir çalışma olarak görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise biyopsi naiv ve negatif olan MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi gruplarında her iki grupta eşit olmak üzere toplamda ise 240 hastaya; biyopsi naiv hastalara öncelikle füzyon ardından sistematik biyopsiler, biyopsi negatif hastalara ise sadece füzyon biyopsiler yapılmıştır. Biyopsi alanında 10 yıldan uzun süredir tecrübeli ancak füzyon biyopsi alanında ise 2 yıldan az tecrübesi olan tek bir ürolog tarafından önce füzyon biyopsiler yapılmıştır. Sistematik biyopsiler ise mpMRG bulgularına prostat biyopsisi alanında 5 yıldan uzun süredir tecrübeli başka bir ürolog tarafından yapılmış olup hasta ve biyopsi verileri prospektif olarak toplanmıştır ve çalışma retrospektif olarak planlanmıştır. MpMR görüntüleri ise alanında 3 yıldan az tecrübeli bir radyolog tarafından, biyopsi kolları ise birden fazla patolog tarafından raporlanmıştır. Tecrübe konusundaki eksiklikler özellikle kognitif füzyon biyopsinin doğruluğunun azalmasına sebep olabilir. Sadece füzyon biyopsiler değerlendirildiğinde MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda 120 hastadan 37 (%31)'sinde, kognitif füzyon biyopsi grubunda 120 hastadan 51 (%42,5)'inde prostat kanseri saptanmış olup sayı ve oran olarak kognitif füzyon biyopsi grubunda daha fazla kanser saptansa da total prostat kanseri saptama açısından her iki füzyon biyopsi yöntemi arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,061$). KOAK (Gleason skoru ≥ 7 /ISUP grade ≥ 2) saptama açısından değerlendirecek olursak MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda 120 hastadan 23 (%19)'ünde, kognitif füzyon biyopsi grubunda 120 hastadan 34 (%28)'ünde KOAK saptanmış olup yine kognitif füzyon biyopsi grubunda

sayı ve oran olarak daha fazla kanser saptansa da aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,095$). KOAOK (Gleason skoru < 7 /ISUP grade <2) saptama açısından değerlendirecek olursak MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda 120 hastadan 14 (%12)'ünde, kognitif füzyon biyopsi grubunda 120 hastadan 17 (%14)'sinde KOAOK saptanmış olup kognitif füzyon biyopsi grubunda sayı ve oran olarak daha fazla kanser saptansa da aralarındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,564$). Sonuçta bizim çalışmamız sonucunda ulaştığımız veriler literatür ile çok uyumlu olup yukarıda bahsettiğimiz literatür verileri çalışmamızı destekler niteliktedir.

Literatür incelendiğinde KOAK tanımının çok farklı şekillerde yapıldığı görülmektedir. Sonn ve ark. ile Mozer ve ark. füzyon biyopsi ile ilgili yaptıkları çalışmalarda ISUP grade ≥ 2 ya da MPKU ≥ 4 mm olan lezyonları KOAK olarak tanımlamışlardır (520, 521). Puech ve ark. ISUP grade ≥ 2 veya MPKU ≥ 3 mm lezyonları, Delongchamps ve ark. ise ISUP grade ≥ 2 ya da MPKU ≥ 5 mm olan lezyonları KOAK olarak tanımlamışlardır (509, 518). Fiard ve ark. ise ISUP grade ≥ 2 ya da MPKU ≥ 10 mm olan lezyonları KOAK şeklinde tanımlamışlardır (522). Siddiqui ve arkadaşları ise yalnızca ISUP grade ≥ 3 kanserleri KOAK kabul etmişken Wysock ve ark. ISUP grade ≥ 2 kanserleri KOAK olarak kabul etmişlerdir (410, 523). 2019 yılında yayınlanan PIRADS v2.1'de ise "patoloji sonucu ISUP grade ≥ 2 ve/veya tümör hacmi $\geq 0,5$ ml ve/veya ekstraprostatik uzanımı olan kanserler KOAK" şeklinde tanımlanmaktadır (352). Avrupa üroloji derneği klavuzlarında ise ISUP grade ≥ 2 kanserler KOAK olarak kabul edilmektedir (3). Neticede literatürde genel kabul gören ve net bir KOAK tanımı yoktur. Bizim bu çalışmamızda ise klavuzlara uygun olarak ISUP grade ≥ 2 olan kanserler KOAK olarak kabul edilmiştir. Çalışmalardaki KOAK saptama açısından farklılığın yüksek ihtimalle KOAK tanımındaki bu değişikliklere bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Puech ve ark. tarafından tarafından MRG-TRUS füzyon ve kognitif füzyon ile sistematik biyopsinin hepsinin aynı anda uygulandığı 95 hastayı kapsayan füzyon biyopsilerin aynı ürolog tarafından yapıldığı prospektif, çok merkezli MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsiyi karşılaştıran çalışmada lezyonun anterior, posterior yerleşimi ya da 10 mm'den küçük veya büyük olması ile kanser saptama açısından alt grup analizi yapılarak her iki füzyon biyopsi yöntemi karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. MpMRG lezyonları kanser saptanan korların lezyon

uzunlukları açısından da karşılaştırılmış ve kognitif füzyon biyopside 7,22 mm, MRG-TRUS füzyon biyopside 7,30 mm olarak saptanmış olup iki biyopsi grubundaki hastalar arasındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,800$). Gleason skorları ve ISUP gradeleri açısından da iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamış (509). Wenderink ve ark. tarafından yapılan füzyon biyopsilerin karşılaştırıldığı metaanaliz çalışmasında kognitif füzyon biyopsinin büyük lezyonlarda ve özellikle periferik zonda yerleşmiş geniş hacimli lezyonlarda maliyet etkin ve kanser tespit başarısından ödün vermeden oldukça başarılı bir yöntem olduğu belirtilmiştir (517). Mohammad-Hosseini ve ark. tarafından 2021 yılında yayınlanan başa baş randomize kontrollü bir çalışmada 99 hastaya kognitif füzyon ve 100 hastaya “MRG-TRUS füzyon biyopsi” yapılmış. “MRG-TRUS füzyon biyopsi” grubundaki ortalama pozitif kor biyopsi sayısı ($0,13 \pm 0,05$), kognitif füzyon biyopsi grubuna ($0,08 \pm 0,04$) göre daha yüksek saptanmış ($p=0,045$). Ancak lezyonun prostatın bazal-midgland-apex bölgesinde yerleşimi ya da anterior-posterior yerleşimi ile prostat kanseri saptama yönünden aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,752$, $p=0,632$, sırası ile). Yine ISUP gradeleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,546$) (524). Bizim yaptığımız bu çalışmada da KOAK saptanan hastalarda lezyonların anterior-posterior yerleşimi, periferik-transizyonel zon yerleşimi, prostatın bazal-midgland-apex bölgesinde yerleşimi açısından MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsiler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Ancak kognitif füzyon biyopside KOAK saptanan hastalardaki indeks lezyon boyutu ortalama $18,44 \pm 8,38$ mm, MRG-TRUS füzyon biyopside ise $13,60 \pm 5,67$ mm saptanmış olup KOAK saptanan hastalarda lezyon boyutu kognitif füzyon biyopsi lehine istatistiksel olarak anlamlı şekilde çok daha yüksekti (**$p=0,019$**). Bu da kognitif füzyon biyopsinin büyük lezyonlarda etkinliğinin oldukça yüksek olduğunu belirten literatür verileri ile oldukça uyumlu olup mevcut literatür çalışma verilerimizi destekler niteliktedir.

MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsilerde KOAK saptanan hastaların ISUP gradelerini değerlendirdiğimizde iki yöntem arasında ISUP grade 2-3-4 açısından anlamlı fark saptanmasa da kognitif füzyon biyopside MRG-TRUS füzyon biyopsiye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla ISUP grade 5 KOAK saptanmıştır (**$p=0,035$**). Bu sonucun da kognitif füzyon biyopsinin yüksek gradeli kanseri

saptamada etkinliğini göstermesi açısından oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz ve literatüre değerli bir katkı sağladığı görüşündeyiz.

Oderda ve ark. tarafından 2016 yılında yapılan retrospektif karşılaştırmalı çalışmada 25 hastaya elastik MRG-TRUS (Koelis) füzyon, 25 hastaya ise kognitif füzyon biyopsi uygulanmış ve ≤ 10 mm lezyonlarda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p=0,24$) MRG-TRUS füzyon grubunda total kanser tespit oranı %52, kognitif füzyon biyopsi grubunda ise %21 saptanmıştır. Yine PIRADS lezyon bazında değerlendirme yapıldığında özellikle PIRADS 3 ve PIRADS 4 lezyonlarda MRG-TRUS füzyon biyopsi grubu ile kognitif füzyon biyopsi grubu arasında total prostat kanseri saptama açısından fark MRG-TRUS füzyon biyopsi grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir ($p=0,13$, $p=0,05$, sırası ile). Ancak bu çalışmada hasta sayıları oldukça düşük ve lezyon boyutları ile PIRADS lezyonları arasında oldukça fazla heterojenite mevcuttur. Ancak füzyon biyopsiler deneyimli aynı operatör tarafından yapılmıştır (519). 2020 yılında Türkay ve ark. tarafından bir gruba MRG-TRUS füzyon ardından sistematik biyopsi diğer gruba ise kognitif füzyon ardından sistematik biyopsinin uygulandığı 2 grup halinde her grupta 50 hasta olmak üzere toplamda 100 hastayı kapsayan karşılaştırmalı prospektif bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada >5 mm PIRADS 3-4-5 lezyonlar değerlendirilmiş ve MRG-TRUS füzyon ve kognitif füzyon biyopsiler arasında total prostat kanseri ve KOAK saptama açısından fark saptanmamıştır ($p>0,5$). Dahası kognitif füzyon biyopsi daha fazla operator bağımlı olmasına rağmen tecrübeli operatörler için ucuz ve hızlı bir teknik olarak 5 mm'den uzun lezyonların kognitif füzyon biyopsi ile örneklenebileceğini belirtmişlerdir (525). 2018 yılında Wegelin ve ark. tarafından önceden prostat biyopsisi negatif olan hastalarda 3 füzyon biyopsi yönteminin karşılaştırıldığı çok merkezli prospektif bir çalışma yayınlanmıştır. Toplamda 79 hastaya ameliyathane şartlarında (genel/spinal) anestezi altında MRG-TRUS füzyon biyopsi, 78 hastaya ise MRG-TRUS biyopsiyi yapan operatörden farklı operatör tarafından poliklinik şartlarında lokal anestezi altında transrektal kognitif füzyon biyopsi yapılmıştır. MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsiler arasında PIRADS 3-4-5 lezyonlarda KOAK saptama yönünden aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiş ($p=0,4$, $p=0,6$, $p=0,15$, sırası ile). 10 mm'den küçük (<10 mm) lezyonlardan yapılan MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsiler arasında KOAK saptama açısından anlamlı fark saptanmamış ($p=0,6$). Lezyonların prostatın anterior ve posterior bölgesinde yerleşimi

ile KOAK saptama açısından MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsiler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,6$, $p=0,7$, sırası ile). Lezyonların prostatın periferal ya da transizyonel zon yerleşimi ile KOAK saptama açısından MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsiler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,5$, $p>0,9$, sırası ile). Prostat hacminin 50 mm³'den küçük ya da büyük olması ile KOAK saptama açısından MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsiler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,3$, $p=0,3$, sırası ile) (396). PROFUS çalışmasında füzyon biyopsilerin (MRG-TRUS ve kognitif füzyon) sistematik biyopsiye göre prostat hacmi küçüldükçe ve mpMRG şüpheli lezyon boyutu arttıkça kanser tespit oranlarının arttığı saptanmıştır (410). Wenderink ve ark. tarafından yapılan füzyon biyopsilerin karşılaştırıldığı metaanaliz çalışmasında kognitif füzyon biyopsinin büyük lezyonlarda ve özellikle periferal zonda yerleşmiş geniş hacimli lezyonlarda maliyet etkin ve kanser tespit başarısından ödün vermeden oldukça başarılı bir yöntem olduğu belirtilmiştir (517). Çalışmamızda MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaları PIRADS lezyonları açısından değerlendirdik. MRG-TRUS füzyon biyopsi grubundaki 120 hastadan 48 (%40)'inde, kognitif füzyon prostat biyopsi grubundaki 120 hastadan 44 (%37)'ünde PIRADS 3 lezyon saptanmış olup lezyon sayıları, ortalama lezyon boyutları, tpsa, s/t psa oranı, prostat hacmi, psa dansitesi, lezyonların anterior-posterior yerleşimi, periferal-transizyonel zon yerleşimi, prostatın bazal-midgland-apex bölgesinde yerleşimi, KOAK saptama, total kanser saptama açısından iki füzyon biyopsi yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da (0,677, 0,212, $p=0,348$, 0,454, 0,344, 0,514, 0,707, 0,911, 0,141, 0,342, 0,385, sırası ile) kognitif füzyon biyopsi grubunda KOAK saptama oranında MRG-TRUS füzyon biyopsi grubuna göre üstünlük tespit edilmiştir (**$p=0,049$**). MRG-TRUS biyopsi grubunda hiçbir hastada KOAK saptanmamışken kognitif füzyon biyopsi ile 4 (%9,1) hastada KOAK saptanmıştır. İki yöntem arasındaki farkın anlamlı çıkma sebebi KOAK saptanan hasta sayılarının az olması olabilir. MRG-TRUS füzyon biyopsi grubundaki 120 hastadan 49 (%41)'unda, kognitif füzyon prostat biyopsi grubundaki 120 hastadan 40 (%33)'ünde PIRADS 4 lezyon saptanmış olup gruplar arasında lezyon sayıları, ortalama lezyon boyutları, t. psa, s/t psa oranı, prostat hacmi, psa dansitesi, lezyonların anterior-posterior yerleşimi, KOAK ve KOAK, total kanser saptama açılarından iki füzyon biyopsi yöntemi arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (0,340, 0,104, 0,303, 1,000, 0,416, 0,551, 0,623, 0,606, 0,679, 0,376, sırası

ile). MRG-TRUS füzyon biyopsi grubundaki 120 hastadan 23 (%19)'ünde, kognitif füzyon prostat biyopsi grubundaki 120 hastadan 36 (%30)'sında PIRADS 5 lezyon saptanmış olup gruplar arasında, lezyon sayıları, ortalama lezyon boyutları, t. psa, s/t psa oranı, prostat hacmi, psa dansitesi, lezyonların anterior-posterior yerleşimi, periferik-transizyonel zon yerleşimi, prostatın bazal-midgland-apex bölgesinde yerleşimi, KOAK, total kanser saptama açılarından iki füzyon biyopsi yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (0,091, 0,111, 0,320, 0,948, 0,950, 0,468, 0,516, 0,942, 0,409, 0,213, 0,077, sırası ile). MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 5 lezyonlarda 10 (%43,5) adet KOAK saptanmışken kognitif füzyon biyopsi grubunda ise 23 (%63,9) adet KOAK saptanmıştır ve hem yüzde hem sayısal olarak kognitif füzyon biyopsi grubunda daha fazla KOAK saptanmıştır ve füzyon biyopsi grupları arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**p=0,024**). Bu durumun ortaya çıkmasında kognitif füzyon biyopsi grubunda kognitif füzyon biyopsi grubundaki PIRADS 5 hasta sayılarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz (p=0,091).

Çalışmamızda MRG-TRUS füzyon biyopsi neticesinde KOAK saptanan hastalarda (13,60±5,67 mm) KOAK dışı patoloji saptananlara (10,56±5,30) göre lezyon boyutu istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha büyüktür (p=0,010). MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan 120 hastanın 66 (%55)'sında lezyonlar 10 mm'den küçük, 54 (%45)'ünde lezyonlar 10 mm'den büyüktür. Lezyon boyutuna göre MRG-TRUS füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısını değerlendirecek olursak 10 mm'den küçük lezyonlarda 10 (%15,2) hastada KOAK saptanmışken 10 mm'den büyük lezyonlarda 13 (%24,1) hastada KOAK saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,217). Kognitif füzyon biyopsi grubunda MRG-TRUS biyopsi ile karşılaştırıldığında indeks lezyon boyutu daha fazladır ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**p=0,019**).

Kognitif füzyon biyopsi neticesinde KOAK saptanan hastalarda (18,44±8,38 mm) KOAK dışı patoloji saptananlara (11,79±5,15) göre lezyon boyutu istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha büyüktür. Kognitif füzyon biyopsi yapılan 120 hastanın 47 (%39)'sinde lezyonlar 10 mm'den küçük, 73 (%61)'ünde lezyonlar 10 mm'den büyüktür. Lezyon boyutuna göre kognitif füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısını değerlendirecek olursak 10 mm'den küçük lezyonlarda sadece 6 (%12,8) hastada

KOAK saptanmışken 10 mm'den büyük lezyonlarda 28 (%38,4) hastada KOAK saptanmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (**p=0,002**). Bu da lezyon boyutu arttıkça kognitif füzyon biyopsinin kanser tespit oranının arttığını belirten literatür bulguları ile uyumlu olup çalışma verilerimizin literatüre katkısı açısından oldukça önemlidir.

MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsiyi kendi aralarında lezyon boyutunun 10 mm'den küçük ya da büyük olması ile KOAK saptama açısından karşılaştırdığımızda aradaki farkın istatistiksel yönden anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (0,720, 0,089). Sonuç olarak her iki füzyon biyopsi yönteminde de lezyon boyutu arttıkça KOAK saptama oranı da artmaktadır. Özellikle kognitif füzyon biyopside 10 mm lezyon boyutu cut off değer olarak alınırsa >10 mm lezyonlarda KOAK saptama açısından kognitif füzyon biyopsinin başarısı anlamlı şekilde yükselmektedir.

MRG-TRUS füzyon biyopsi neticesinde KOAK saptanan hastalarda ($48,60 \pm 17,87$ mm³) KOAK dışı patoloji saptananlara ($75,61 \pm 39,42$ mm³) göre prostat hacmi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha küçüktür (**p=0,001**). Kognitif füzyon biyopsi neticesinde KOAK saptanan hastalarda ($51,02 \pm 24,69$ mm³) KOAK dışı patoloji saptananlara ($74,96 \pm 35,87$ mm³) göre prostat hacmi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha küçüktür (**p=0,001**). Bu da prostat hacmi küçüldükçe füzyon biyopsilerin kanser tespit oranının arttığını belirten literatür bulguları ile uyumlu olduğunu göstermektedir ve verilerimiz literatüre önemli katkı sunmakta ve literatürü destekler niteliktedir.

MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılan 120 hastanın 42 (%35)'sinde prostat hacmi 50 mm³'den küçük, 78 (%65)'inde prostat hacmi 50 mm³'den büyüktür. Prostat hacmine göre MRG-TRUS füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısını değerlendirecek olursak prostat hacmi 50 mm³'den küçük hastalarda 12 (%28,6) hastada KOAK saptanmışken prostat hacmi 50 mm³'den büyük hastalarda 11 (%14,1) hastada KOAK saptanmıştır. 50 mm³'den küçük prostat boyutuna sahip hastalardaki lezyonlarda oransal olarak daha fazla KOAK saptanmış olsa da aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (0,055). Kognitif füzyon biyopsi yapılan 120 hastanın 44 (%37)'ünde prostat hacmi 50 mm³'den küçük, 76 (%63)'sında prostat hacmi 50 mm³'den büyüktür. Prostat hacmine göre kognitif füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısını değerlendirecek olursak prostat hacmi 50 mm³'den küçük

hastalarda 21 (%61,8) hastada KOAK saptanmışken prostat hacmi 50 mm³'den büyük hastalarda 13 (%38,2) hastada KOAK saptanmıştır. Prostat hacmi 50 mm³'den küçük hastalarda daha fazla sayıda KOAK tespit edilmiştir ve bu istatistiksel açıdan anlamlıdır (**p=0,002**). Yukarıda da bahsedildiği üzere literatürde yapılan çalışmalarda prostat hacminin füzyon biyopsiler arasında KOAK saptama üzerine etkisiyle ilgili olarak anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen kognitif füzyon biyopsiyi kendi içinde değerlendirdiğimizde anlamlı fark saptanmış olup bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatüre önemli bir katkı niteliğindedir.

KOAK saptanan hastalarda MRG-TRUS (48,60±17,87 mm³) ve kognitif füzyon biyopsi (51,02±24,69 mm³) arasında prostat hacmi açısından anlamlı fark saptanmamış olup verilerimiz literatür bulguları ile uyumludur (p=0,929). MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsiyi kendi aralarında prostat hacminin 50 mm³'den küçük ya da büyük olması ile KOAK saptama açısından karşılaştırdığımızda aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (0,068, 0,608). Ayrıca KOAK saptanan hastalarda kognitif füzyon biyopsi yapılanlarda MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılanlara göre total PSA değerleri daha yüksek saptanmış olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı tespit edilmiştir (**p=0,028**).

MRG-TRUS füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısı açısından lezyonların anterior ve posterior yerleşimine göre değerlendirdiğimizde aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,563). Lezyonların periferel ya da transizyonel zonda yerleşimine göre MRG-TRUS füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısı açısından değerlendirdiğimizde aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,117). Lezyonların prostatın bazal-apeks-midgland bölgelerinde yerleşimine göre MRG-TRUS füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısı açısından değerlendirdiğimizde aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,258).

Kognitif füzyon biyopsinin lezyonların yerleşimine göre KOAK saptama başarısını değerlendirecek olursak anterior lezyonlarda sadece 4 (%10,3) hastada KOAK saptanmışken posterior lezyonlarda 21 (%31,8) hastada KOAK saptanmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlı şekilde posterior lezyonlar lehine yüksektir (**p=0,012**). Lezyonların zonal yerleşimine göre kognitif füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısını değerlendirecek olursak periferel zonda yerleşimli lezyonlarda 29 (%40,3)

hastada KOAK saptanmışken transizyonel zonda yerleşimli lezyonlarda sadece 5 (%10,4) hastada KOAK saptanmıştır. Periferel zonda yerleşimli lezyonlarda transizyonel zonda yerleşimli lezyonlara kıyasla daha fazla sayıda KOAK saptanmış olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı tespit edilmiştir (**p=0,001**). Lezyonların prostatın bazal-apeks-midgland bölgelerinde yerleşimine göre kognitif füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısı yönünden aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı tespit edilmemiştir (p=0,079). Çalışma verilerimiz neticesinde kognitif füzyon biyopsinin özellikle periferel zon ve posterior yerleşimli lezyonlarda daha fazla KOAK saptaması literatürde bu konuda yapılan az sayıdaki çalışmayı destekler nitelikte olup literatüre güncel bir katkı sunmaktadır.

Alınan biyopsi kor sayısındaki artış ve işlem süresinin uzaması ile birlikte literatürde komplikasyonların da artacağı düşünülmektedir. MRG-TRUS füzyon ve transrektal sistematik biyopsilerin enfeksiyöz komplikasyonlarının karşılaştırıldığı oldukça fazla sayıda hasta içeren güncel bir retrospektif çalışmada tüm enfeksiyöz komplikasyonların sistematik biyopsilerde MRG-TRUS füzyon biyopsiye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır (526). Wegelin ve ark. tarafından yapılan benzer sayıda biyopsi koru alınan füzyon biyopsilerin komplikasyonlarının karşılaştırıldığı çalışmada ise MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsiler arasında komplikasyonlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır (527).

Bizim çalışmamızda MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsilerde hedef lezyon başına alınan kor sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,188). Her iki füzyon biyopsi sonrası en sık gelişen komplikasyon rektal kanama olup iki biyopsi yöntemi arasında hematospermi, hematüri, rektal kanama, >38 derece ateş ve prostatit, üriner retansiyon gibi komplikasyonlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,351). Çalışma verilerimiz literatür bulguları ile uyumlu ve literatürü destekler niteliktedir.

Literatürde yapılmış olan çalışmalarla bizim çalışmamızı karşılaştırdığımızda literatürdeki birçok çalışmada olduğu gibi çalışmamızda bazı limitasyonlar mevcuttur. Öncelikle verilerimiz prospektif olarak toplansa da retrospektif bir çalışma dizayn edilmiştir ve prospektif randomize kontrollü çalışmalar kadar kanıt düzeyi yüksek olmayabilir. Çalışmamızdaki kognitif füzyon (n=4) ve MRG-TRUS füzyon (n=20) biyopsi gruplarındaki biyopsi negatif hasta sayısının azlığı nedeniyle biyopsi naiv ve

negatif hastaların sonuçları birlikte değerlendirilmiş olup alt grup analizleri yapılamamıştır. Biyopsi patoloji sonuçları kanser saptanan hastaların radikal prostatektomi dışındaki tedavi tercihlerinin fazla olması nedeniyle prostatektomi materyalleri ile karşılaştırma ve doğrulama yapılamamıştır. MRG-TRUS füzyon biyopsi işlemi sırasında MR ve TRUS görüntülerinin eşleştirilmesinde rijit sistem kullanılarak görüntü füzyonu sağlanması nedeniyle prostat bezinin konturlarında meydana gelen düzensizlikler ve deformasyonlara bağlı olarak MR ile TRUS görüntü sekansları arasında farklılık oluşmakta ve görüntüler birebir eşleşmemektedir. Ayrıca sensör bazlı navigasyon sistemi kullanıldığı için prostattan biyopsi alınması esnasında hastanın veya ultrason probunun hareketlerine bağlı olarak hedef lezyonların konumlarında meydana gelebilen değişiklikler hedef lezyonların doğru hedeflenmesini etkilemiş olabilir. Hem kognitif hem de MRG-TRUS biyopsi işlemleri lokal anestezi altında gününbirlik işlem olarak yapıldığı için ağrıya bağlı olarak hasta hareketi nedeniyle lezyonların doğru hedeflenmesini etkilemiş olabilir. Bunları önlemek için hastalara biyopsi işlemleri sırasında hareket etmemeleri söylenmesine ve görüntüler füzyone edildikten sonra prostattan biyopsilerin alınması esnasında TRUS probu mümkün olduğunca prostat konturlarında düzensizlik ve deformasyona yol açmayacak ya da ağrıya sebebiyet vermeyecek şekilde yumuşak hareketlerle kullanılmasına rağmen bu önlemler yeterli olmamış olabilir. Hem füzyon biyopsiler için görüntülerin eşleştirilmesi zaman aldığından hasta konforu ve işlem toleransı düşünüldüğü için hem de sistematik biyopsinin hemoraji, doku ödemi gibi sebeplerle görüntü kalitesini bozup lezyonların hedeflenmesini engelleyeceği için biyopsi naiv hastalarda füzyon biyopsiler sistematik biyopsiden önce yapıldı. Her iki hedefli biyopsi de aynı ürolog tarafından yapılmış ve tüm mpMRG raporları aynı radyolog tarafından yazılmış olsa da biyopsi işleminde operator ve mpMR görüntülerinin raporlanmasındaki radyolog tecrübesi literatürde belirtilenden azdır ve sonuçları önemli şekilde etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Ek olarak literatürdeki benzer çalışmalarla kıyaslandığında her iki grupta 120 olmak üzere toplamda 240 hasta çalışmamıza dahil edilse de hasta sayısının göreceli olarak az olması yapılan istatistiksel analizlerin anlamlı sonuç vermesini engellemiş olabilir.

7. SONUÇLAR

Çalışmamızda füzyon biyopsi yapılan hastalarda biyopsi tekniğine göre değişmekle birlikte KOAK saptanan hastaların oranı %24 (%19-28, n=57), sistematik biyopsi yapılan hastalarda ise bu oran %22 (n=53) olarak saptanmıştır. Aradaki fark istatiksel olarak anlamlı değildir. Yine füzyon biyopsi yapılan hastalarda biyopsi tekniğine göre değişmekle birlikte KOAOK saptanan hastaların oranı %13 (%12-14), sistematik biyopsi yapılan hastalarda ise bu oran %19 olarak saptanmıştır. Füzyon biyopsilerde hedef lezyonlardan alınan korların %28'inde KOAK saptanmışken, sistematik biyopsiye ise korların %16'sında KOAK saptanmıştır. Sonuç olarak bizim çalışmamızda her iki füzyon biyopsi tekniğinin hem toplam KOAK hem de lezyon başına KOAK saptama açısından sistematik biyopsiden üstün olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda füzyon biyopsiler ile sistematik biyopsiye kıyasla daha az KOAOK saptanmıştır.

MRG-TRUS füzyon biyopsi tekniği ile biyopsi alınan 120 hastanın %19 (n=23)'unda, kognitif füzyon biyopsi tekniği ile biyopsi alınan 120 hastanın %28 (n=34)'inde KOAK saptanmıştır. MRG-TRUS füzyon biyopsi tekniği ile biyopsi alınan 120 hastanın %12 (n=14)'sinde, kognitif füzyon biyopsi tekniği ile biyopsi alınan 120 hastanın %14 (n=17)'ünde KOAOK saptanmıştır. MRG-TRUS füzyon biyopsi hastalarının %31 (n=37)'inde, kognitif füzyon biyopsi hastalarının %42,5 (n=51)'inde prostat kanseri saptanmıştır. Sonuç olarak iki füzyon biyopsi tekniğinin total prostat kanseri, KOAK ve KOAOK saptama açısından birbirlerine herhangi bir üstünlüğü tespit edilmemiştir (0,061, 0,095, 0,564, sırasıyla).

Çalışmamızda da MRG-TRUS füzyon biyopsi lezyonların anterior-posterior yerleşimi, periferal-transizyonel zon yerleşimi, prostatın bazal-midgland-apeks bölgesinde yerleşimi ile KOAK saptama arasında fark saptanmasa da kognitif füzyon biyopsiye ise indeks lezyonların prostatın anterior yerine posteriorunda yerleşimli olması (**p= 0,012**), prostatın transizyonel zonu yerine periferal zonunda yerleşimli olması (**p=0,001**) durumunda KOAK tespitinin istatiksel olarak anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. Sonuç olarak kognitif füzyon biyopsi özellikle periferal zon ve posterior yerleşimli indeks lezyonlarda daha fazla KOAK saptanmıştır.

Çalışmamızda hem MRG-TRUS füzyon hem de kognitif füzyon biyopsi yapılan ve KOAK saptanan hastalarda KOAK dışı patoloji saptananlara göre prostat hacmi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha küçüktür (**p=0,001**).

Prostat hacmine göre MRG-TRUS füzyon ve kognitif füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısını değerlendirdiğimizde MRG-TRUS füzyon biyopside prostat hacminin 50 mm³'den küçük ya da büyük olması ile KOAK saptama arasında anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen kognitif füzyon biyopside prostat hacmi 50 mm³'den küçük hastalarda saptanan KOAK sayısı istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (**p=0,002**).

MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsiyi kendi aralarında prostat hacminin 50 mm³'den küçük ya da büyük olması ile KOAK saptama açısından karşılaştırdığımızda aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da kognitif füzyon biyopsi ile 50 mm³'den küçük hacimdeki prostatlarda daha fazla sayıda ve oranda KOAK saptanmıştır (p=0,068). Sonuç olarak prostat hacmi küçüldükçe füzyon biyopsilerin KOAK tespit oranı artmaktadır ve özellikle de kognitif füzyon biyopsisi prostat hacmi 50 mm³'den küçük hastalarda KOAK tespitinde oldukça etkilidir.

Çalışmamızda kognitif füzyon biyopside KOAK saptanan hastalardaki indeks lezyon boyutu MRG-TRUS füzyon biyopside KOAK saptanan hastalardaki indeks lezyon boyutundan daha yüksek saptanmış olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı tespit edilmiştir (**p=0,019**). MRG-TRUS füzyon biyopsi neticesinde KOAK saptanan hastalarda (13,60±5,67 mm) KOAK dışı patoloji saptananlara (10,56±5,30 mm) göre lezyon boyutu istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha büyüktür (p=0,010). Ancak MRG-TRUS füzyon biyopside lezyonun 10 mm'den küçük ya da büyük olması ile KOAK saptama açısından aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (0,217). Kognitif füzyon biyopsi neticesinde KOAK saptanan hastalarda (18,44±8,38 mm) KOAK dışı patoloji saptananlara (11,79±5,15 mm) göre lezyon boyutu istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha büyüktür. Lezyon boyutuna göre kognitif füzyon biyopsinin KOAK saptama başarısını değerlendirecek olursak 10 mm'den küçük lezyonlarda sadece 6 (%12,8) hastada KOAK saptanmışken 10 mm'den büyük lezyonlarda 28 (%38,4) hastada KOAK saptanmıştır ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı tespit edilmiştir (**p=0,002**).

MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsiyi kendi aralarında lezyon boyutunun 10 mm'den küçük ya da büyük olması ile KOAK saptama açısından karşılaştırdığımızda aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da kognitif füzyon biyopsi ile 10 mm'den büyük lezyonlarda daha fazla sayıda ve oranda KOAK saptanmıştır. Sonuç olarak her iki füzyon biyopsi yönteminde de indeks lezyon boyutu arttıkça KOAK saptama oranı da artmaktadır. Özellikle kognitif füzyon biyopside 10 mm lezyon boyutu cut off değer olarak alınırsa >10 mm lezyonlarda KOAK saptama açısından kognitif füzyon biyopsinin başarısı anlamlı şekilde yükselmektedir. Dolayısıyla 10 mm'den büyük lezyonlarda kognitif füzyon biyopsi oldukça güvenli bir yöntem olarak tercih edilebilir.

MRG-TRUS füzyon biyopsi grubunda PIRADS 5 lezyonların %43,5 (n=10)'inde KOAK saptanmışken kognitif füzyon biyopsi grubunda ise %64 (n=23)'ünde KOAK saptanmıştır. Hem yüzde hem sayısal olarak kognitif füzyon biyopsi grubunda daha fazla KOAK saptanmış olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı tespit edilmiştir **(0,024)**.

Neticede kognitif füzyon biyopsi PIRADS 5 lezyonlarda KOAK saptama açısından oldukça etkilidir. MRG-TRUS füzyon biyopsi daha fazla maliyete sebep olduğu ve zaman aldığı için PIRADS 5 lezyonlardan biyopsi alımında daha ucuz ve hızlı bir teknik olarak kognitif füzyon biyopsi oldukça güvenli ve yeterlidir.

MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsilerde KOAK saptanan hastalarda ISUP grade 2-3-4 açısından anlamlı fark saptanmasa da kognitif füzyon biyopside MRG-TRUS füzyon biyopsiye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla ISUP grade 5 KOAK saptanmıştır. Bu sonuç da kognitif füzyon biyopsinin yüksek gradeli kanseri saptamada etkinliğini göstermektedir.

Sonuçta kognitif füzyon biyopsi hasta ve indeks lezyon özelinde değişen faktörlere rağmen KOAK, KOAOK ve total prostat kanseri saptama açısından MRG-TRUS füzyon biyopsiyle eşit etkinliktedir. Dahası elde ettiğimiz veriler kognitif füzyon biyopsinin prostat hacmi 50 mm³'den küçük, indeks lezyon boyutu 10 mm'den büyük, periferik zon ve prostatın posteriorunda yerleşimli PIRADS 3-4 ve özellikle de PIRADS 5 lezyonlarda KOAK saptama açısından oldukça güvenli, etkili, ucuz ve hızlı bir hedefli biyopsi yöntemi olarak uygulanabileceğini göstermektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: international agency for research on cancer 2018;3:2019.
2. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol* 2020;77:38-52.
3. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2021;79:263-82.
4. Ekin RG ZF. Türkiye verilerine göre prostat kanseri taranmalı mı? . *Üroonkoloji eBülten* 2013;12:71-5.
5. Ghai S, Toi A. Role of transrectal ultrasonography in prostate cancer. *Radiol Clin North Am* 2012;50:1061-73.
6. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, van der Kwast TH, Schroder FH. Screening for prostate cancer at low PSA range: the impact of digital rectal examination on tumor incidence and tumor characteristics. *Prostate* 2007;67:154-61.
7. Kimura T, Sato S, Takahashi H, Egawa S. Global Trends of Latent Prostate Cancer in Autopsy Studies. *Cancers (Basel)* 2021;13.
8. Powell IJ, Bock CH, Ruterbusch JJ, Sakr W. Evidence supports a faster growth rate and/or earlier transformation to clinically significant prostate cancer in black than in white American men, and influences racial progression and mortality disparity. *J Urol* 2010;183:1792-6.
9. Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 2006;175:902-6.
10. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 2011;59:477-94.
11. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology* 2005;65:549-53.
12. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-16.
13. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med* 2018;16:149-54.
14. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:605-13.
15. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.
16. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71-4; discussion 4-5.
17. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159:471-5; discussion 5-6.
18. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2021;79:243-62.
19. Fleshner NE, O'Sullivan M, Fair WR. Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1997;158:505-8; discussion 8-9.

20. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000;163:152-7.
21. Kopp RP, Stroup SP, Schroeck FR, et al. Are repeat prostate biopsies safe? A cohort analysis from the SEARCH database. *J Urol* 2012;187:2056-60.
22. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 1999;281:1395-400.
23. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368-74.
24. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993;270:948-54.
25. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68:438-50.
26. Giganti F, Rosenkrantz AB, Villeirs G, et al. The Evolution of MRI of the Prostate: The Past, the Present, and the Future. *AJR Am J Roentgenol* 2019;213:384-96.
27. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2017;72:177-88.
28. Byun J, Park KJ, Kim MH, Kim JK. Direct Comparison of PI-RADS Version 2 and 2.1 in Transition Zone Lesions for Detection of Prostate Cancer: Preliminary Experience. *J Magn Reson Imaging* 2020;52:577-86.
29. Turkbey B, Choyke PL. Decade in review-imaging: a decade in image-guided prostate biopsy. *Nat Rev Urol* 2014;11:611-2.
30. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1471-80.
31. Brown AM, Elbuluk O, Mertan F, et al. Recent advances in image-guided targeted prostate biopsy. *Abdom Imaging* 2015;40:1788-99.
32. Murphy IG, NiMhurchu E, Gibney RG, McMahon CJ. MRI-directed cognitive fusion-guided biopsy of the anterior prostate tumors. *Diagn Interv Radiol* 2017;23:87-93.
33. Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *Radiology* 2013;268:461-9.
34. Panebianco V, Barchetti G, Simone G, et al. Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer: What's Next? *Eur Urol* 2018;74:48-54.
35. Toivanen R, Shen MM. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. *Development* 2017;144:1382-98.
36. Powers GL, Marker PC. Recent advances in prostate development and links to prostatic diseases. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2013;5:243-56.
37. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981;2:35-49.
38. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immunoenzymatic staining and color assisted image analysis. *J Urol* 1992;147:1167-70.
39. Mouli K, McCarthy P, Ray P, Ray V, Rosenthal IM. Persistent mullerian duct syndrome in a man with transverse testicular ectopia. *J Urol* 1988;139:373-5.
40. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2016;43:279-88.
41. Partin AW PC, Kavoussi LR, Dmochowski RR, Wein AJ. Campbell Walsh Wein Urology. . 12. ed. ed2020.
42. Tanagho EA MJ. Embryology of the Genitourinary System. In: Smith's General Urology. . 13th ed. ed1992. 17-29. p.

43. De Marzo AM, Meeker AK, Epstein JI, Coffey DS. Prostate stem cell compartments: expression of the cell cycle inhibitor p27Kip1 in normal, hyperplastic, and neoplastic cells. *Am J Pathol* 1998;153:911-9.
44. Rosai J AL. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9. ed2004.
45. H. G. Prostate cancer epidemiology. *Lancet*.2003. 859-64 p.
46. Noordzij MA, van Steenbrugge GJ, van der Kwast TH, Schroder FH. Neuroendocrine cells in the normal, hyperplastic and neoplastic prostate. *Urol Res* 1995;22:333-41.
47. Montironi R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M. Cervical-type squamous metaplasia and myoepithelial cell differentiation in stromal tumor of the prostate. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1752-4.
48. Umbaugh CS, Diaz-Quinones A, Neto MF, Shearer JJ, Figueiredo ML. A dock derived compound against laminin receptor (37 LR) exhibits anti-cancer properties in a prostate cancer cell line model. *Oncotarget* 2018;9:5958-78.
49. Aumuller G, Seitz J. Protein secretion and secretory processes in male accessory sex glands. *Int Rev Cytol* 1990;121:127-231.
50. Levin RJ. Prostate-induced orgasms: A concise review illustrated with a highly relevant case study. *Clin Anat* 2018;31:81-5.
51. Kavoussi LR PA, Novick AC, Peters CA. . Campbell Üroloji. 2012.
52. Cohen P, Graves HC, Peehl DM, Kamarei M, Giudice LC, Rosenfeld RG. Prostate-specific antigen (PSA) is an insulin-like growth factor binding protein-3 protease found in seminal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1046-53.
53. Bhavsar A, Verma S. Anatomic imaging of the prostate. *Biomed Res Int* 2014;2014:728539.
54. J. S. Sobotta insan anatomisi atlası. 3 ed. 2.cilt Münih :Urban&Schwarzenberg1990.
55. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1968;49:347-57.
56. Baader B HM. Topography of the pelvic autonomic nervous system and its potential impact on surgical intervention in the pelvis. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists* 2003;16(2):119-30.
57. EA. T. Anatomy of the Genitourinary Tract. 14 ed. JE M, editor1995. 1-16 p.
58. Selman SH. The McNeal prostate: a review. *Urology* 2011;78:1224-8.
59. Boczek J, Messing E, Dogra V. Transrectal sonography in prostate evaluation. *Radiol Clin North Am* 2006;44:679-87, viii.
60. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *J Urol* 1972;107:1008-16.
61. Stamey T.A MJE. Adenocarcinoma of the prostate. T.A.Vaughan WPCRABS, editor. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992. 1159-221 p.
62. Amin M, A. Khalid, N. Tazeen and M. Yasoob. Zonal anatomy of prostate. *Annals of King Edward Medical University* 2010;16(3):138-.
63. Yacoub JH OA. MR imaging of prostate zonal anatomy. *Radiologic Clinics* 2018;56(2):197-209.
64. Tewari A PJ, Fischer M, Sarle R, Vallancien G, Delmas V, et al. An operative and anatomic study to help in nerve sparing during laparoscopic and robotic radical prostatectomy. *European urology* 2003;43(5):444-54.
65. Standring S. "Seminal vesicles" *Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice*. 41 ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2016. 1279-80 p.
66. Netter FH. İnsan Anatomisi Atlası. 7 ed. Cumhuriyet PDM, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2020. 372-3 p.
67. Ernst LM RE, Huff DS. Color atlas of fetal and neonatal histology. Springer Science & Business Media 2011.
68. Kaplan Arıncı AE. Anatomi 2. cilt. 4 ed. Ankara, Türkiye: Güneş Kitabevi; 2006. 54-7 p.
69. Yaman Ö KA, Taşçı Aİ. . Güncel Üroloji. 2 ed2018.

70. Netter FH. İnsan Anatomi Atlası. Cumhuriyet PDM, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2020. 373-4 p.
71. Taylor A RA, Reznick RH, Powell ME. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2005;63(5):1604-12.
72. Mauroy B, Demondion X, Drizenko A, et al. The inferior hypogastric plexus (pelvic plexus): its importance in neural preservation techniques. *Surg Radiol Anat* 2003;25:6-15.
73. Partin AW PC, Kavoussi LR, Dmochowski RR, Wein AJ. Campbell Walsh Wein Urology. 12 ed2020.
74. Miller J, Tarter TH. Combination therapy with dutasteride and tamsulosin for the treatment of symptomatic enlarged prostate. *Clin Interv Aging* 2009;4:251-8.
75. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res* 2008;20 Suppl 3:S11-8.
76. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Prostate Cancer Treatment (PDQ®): Patient Version. 2021 Nov 12. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. [Figure, Transrectal biopsy. An ultrasound probe...] Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65915/figure/CDR0000062965_223/.
77. Bierhoff E, Vogel J, Benz M, Giefer T, Wernert N, Pfeifer U. Stromal nodules in benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1996;29:345-54.
78. Kramer G, Steiner GE, Handisurya A, et al. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate* 2002;52:43-58.
79. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132:474-9.
80. Anafarta K AN, Bedük Y. Temel Üroloji. 4 ed2011.
81. Çiftçi H Kİ, Verit A. Prostatit Tanısı ve Sınıflandırılması. *Türkiye Klinikleri J Urology-Ozel Konular* 2012;5(1):109-15.
82. M Ç. Kronik Prostatit/Kronik Pelvik Ağrı Sendromu: Güncelleme. *Endoüroloji Bülteni* 2016;9:72-5.
83. Yaman Ö KA, Taşçı A. Güncel Üroloji. 2 ed2018.
84. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 1998;52:744-9.
85. Alexander RB, Trissel D. Chronic prostatitis: results of an Internet survey. *Urology* 1996;48:568-74.
86. Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt RA. Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. *J Urol* 1999;161:903-8.
87. G D. Microbiological aspects of prostatitis Textbook on prostatitis Oxford: ISIS Medical Media Ltd.; 1999.
88. Erdemir F PB, Uluocak N. Prostatitlerin Patofizyolojisi, tanısı, tedavisi ve değerlendirilmesindeki yenilikler. *Üroloji Bülteni* 2007;18:147-55.
89. Propert KJ, McNaughton-Collins M, Leiby BE, et al. A prospective study of symptoms and quality of life in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort study. *J Urol* 2006;175:619-23; discussion 23.
90. Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liong ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31 Suppl 1:S85-90.
91. Ishikawa M, Okabe H, Oya T, et al. Midline prostatic cysts in healthy men: incidence and transabdominal sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1669-72.
92. Galosi AB, Montironi R, Fabiani A, Lacetera V, Galle G, Muzzonigro G. Cystic lesions of the prostate gland: an ultrasound classification with pathological correlation. *J Urol* 2009;181:647-57.

93. McDermott VG, Meakem TJ, 3rd, Stolpen AH, Schnall MD. Prostatic and periprostatic cysts: findings on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:123-7.
94. Priyadarshi V, Singh JP, Mishra S, Vijay MK, Pal DK, Kundu AK. Prostatic utricle cyst: a clinical dilemma. *APSP J Case Rep* 2013;4:16.
95. Livingston L, Larsen CR. Seminal vesicle cyst with ipsilateral renal agenesis. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:177-80.
96. Kitzing YX, Prando A, Varol C, Karczmar GS, Maclean F, Oto A. Benign Conditions That Mimic Prostate Carcinoma: MR Imaging Features with Histopathologic Correlation. *Radiographics* 2016;36:162-75.
97. Kim WB, Doo SW, Yang WJ, Song YS. Influence of prostatic calculi on lower urinary tract symptoms in middle-aged men. *Urology* 2011;78:447-9.
98. Klimas R, Bennett B, Gardner WA, Jr. Prostatic calculi: a review. *Prostate* 1985;7:91-6.
99. Tamada T, Sone T, Jo Y, et al. Prostate cancer: relationships between postbiopsy hemorrhage and tumor detectability at MR diagnosis. *Radiology* 2008;248:531-9.
100. Ikonen S, Kivisaari L, Vehmas T, et al. Optimal timing of post-biopsy MR imaging of the prostate. *Acta Radiol* 2001;42:70-3.
101. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49.
102. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008;15:3866-71.
103. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015;137:1749-57.
104. Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S, Khan A. Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:9575-8.
105. Müdürlüğü SG. Sağlık istatistikleri yılı 2015. Ankara: Sistem Ofset Basım Yayın; 2016.
106. Zorlu F. Türkiye’de prostat kanseri insidansı: epidemiyolojik bir çalışma. *Üroonkoloji eBülten* 2013;2:71-5.
107. Aydın S, Boz MY. Rapid changes in the incidence of urinary system cancers in Turkey. *Turk J Urol* 2015;41:215-20.
108. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012;30:143-8.
109. Jansson KF, Akre O, Garmo H, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol* 2012;62:656-61.
110. Tan SH, Petrovics G, Srivastava S. Prostate Cancer Genomics: Recent Advances and the Prevailing Underrepresentation from Racial and Ethnic Minorities. *Int J Mol Sci* 2018;19.
111. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* 2012;4:1-11.
112. Fleshner K, Carlsson SV, Roobol MJ. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. *Nat Rev Urol* 2017;14:26-37.
113. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000;85:60-7.
114. Platz EA, Rimm EB, Willett WC, Kantoff PW, Giovannucci E. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:2009-17.
115. Breslow N, Chan CW, Dhom G, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977;20:680-8.

116. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991;63:963-6.
117. Hemminki K, Sundquist J, Bermejo JL. How common is familial cancer? *Ann Oncol* 2008;19:163-7.
118. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993;150:797-802.
119. Randazzo M, Muller A, Carlsson S, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int* 2016;117:576-83.
120. Stewart RW, Lizama S, Peairs K, Sateia HF, Choi Y. Screening for prostate cancer. *Semin Oncol* 2017;44:47-56.
121. Amin AI, Olama A, Dadaev T, Hazelett DJ, et al. Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by fine-mapping of known risk loci among Europeans. *Hum Mol Genet* 2015;24:5589-602.
122. Eeles RA, Olama AA, Benlloch S, et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet* 2013;45:385-91, 91e1-2.
123. Schumacher FR, Al Olama AA, Berndt SI, et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2018;50:928-36.
124. Freedland SJ, Aronson WJ. Commentary on "Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer". Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, Garofalo A, Gulati R, Carreira S, Eeles R, Elemento O, Rubin MA, Robinson D, Lonigro R, Hussain M, Chinnaiyan A, Vinson J, Filipenko J, Garraway L, Taplin ME, AlDubayan S, Han GC, Bightol M, Morrissey C, Nghiem B, Cheng HH, Montgomery B, Walsh T, Casadei S, Berger M, Zhang L, Zehir A, Vijai J, Scher HI, Sawyers C, Schultz N, Kantoff PW, Solit D, Robson M, Van Allen EM, Offit K, de Bono J, Nelson PS. *N Engl J Med*. 2016;375(5):443-53. *Urol Oncol* 2017;35:536-7.
125. Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate* 2019;79:333-9.
126. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol* 2019;5:523-8.
127. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol* 2020;77:24-35.
128. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1748-57.
129. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol* 2019;76:831-42.
130. Carlsson S, Assel M, Ulmert D, et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol* 2017;71:46-52.
131. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate* 2015;75:390-8.
132. Chornokur G, Dalton K, Borysova ME, Kumar NB. Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. *Prostate* 2011;71:985-97.
133. Karami S, Young HA, Henson DE. Earlier age at diagnosis: another dimension in cancer disparity? *Cancer Detect Prev* 2007;31:29-34.
134. Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol* 2015;193:80-6.

135. Hsing AW, Comstock GW. Serological precursors of cancer: serum hormones and risk of subsequent prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:27-32.
136. Watts EL, Appleby PN, Perez-Cornago A, et al. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *Eur Urol* 2018;74:585-94.
137. Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, et al. 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992;339:887-9.
138. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1118-26.
139. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-202.
140. Hu X, Wang YH, Yang ZQ, Shao YX, Yang WX, Li X. Association of 5-alpha-reductase inhibitor and prostate cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Transl Androl Urol* 2020;9:2519-32.
141. Zhao XY, Feldman D. The role of vitamin D in prostate cancer. *Steroids* 2001;66:293-300.
142. Applegate CC, Rowles JL, Ranard KM, Jeon S, Erdman JW. Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2018;10.
143. Kristal AR, Till C, Song X, et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1494-504.
144. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 as predictors of advanced-stage prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1099-106.
145. Chen C, Lewis SK, Voigt L, Fitzpatrick A, Plymate SR, Weiss NS. Prostate carcinoma incidence in relation to prediagnostic circulating levels of insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding protein 3, and insulin. *Cancer* 2005;103:76-84.
146. Hill P, Wynder EL, Garbaczewski L, Garnes H, Walker AR. Diet and urinary steroids in black and white North American men and black South African men. *Cancer Res* 1979;39:5101-5.
147. Alexander DD, Bassett JK, Weed DL, Barrett EC, Watson H, Harris W. Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LComega-3PUFA) and Prostate Cancer. *Nutr Cancer* 2015;67:543-54.
148. Lippi G, Mattiuzzi C. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr* 2015;66:587-9.
149. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2013;36:132-9.
150. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent ME. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health* 2015;15:913.
151. Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol* 2014;66:1012-20.
152. Freedland SJ, Hamilton RJ, Gerber L, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013;16:254-9.
153. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Pukkala E, Mucci LA, Kaprio J. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control* 2016;27:1049-58.
154. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Chikritzhs T. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2016;16:845.
155. Chen X, Zhao Y, Tao Z, Wang K. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11:e038902.
156. Chen P, Zhang W, Wang X, et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1260.

157. Rowles JL, 3rd, Ranard KM, Applegate CC, Jeon S, An R, Erdman JW, Jr. Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;21:319-36.
158. Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas* 2012;72:269-76.
159. Bylsma LC, Alexander DD. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J* 2015;14:125.
160. Zhang M, Wang K, Chen L, Yin B, Song Y. Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. *Andrology* 2016;4:745-56.
161. Allen NE, Travis RC, Appleby PN, et al. Selenium and Prostate Cancer: Analysis of Individual Participant Data From Fifteen Prospective Studies. *J Natl Cancer Inst* 2016;108.
162. Cui Z, Liu D, Liu C, Liu G. Serum selenium levels and prostate cancer risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5944.
163. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301:39-51.
164. Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res* 2014;202:39-46.
165. Ju-Kun S, Yuan DB, Rao HF, et al. Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2708.
166. Chan JM, Giovannucci EL. Dairy products, calcium, and vitamin D and risk of prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:87-92.
167. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Jr., Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:2936-42.
168. Davies NM, Gaunt TR, Lewis SJ, et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes Control* 2015;26:1603-16.
169. Russo GI, Calogero AE, Condorelli RA, Scalia G, Morgia G, La Vignera S. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male* 2020;23:132-8.
170. Burns JA, Weiner AB, Catalona WJ, et al. Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;75:846-52.
171. Zhou CK, Levine PH, Cleary SD, Hoffman HJ, Graubard BI, Cook MB. Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 2016;183:210-7.
172. Lian WQ, Luo F, Song XL, Lu YJ, Zhao SC. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Med Sci Monit* 2015;21:1902-10.
173. Rao D, Yu H, Bai Y, Zheng X, Xie L. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2015;8:2817-26.
174. Brookman-May SD, Campi R, Henriquez JDS, et al. Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *Eur Urol Focus* 2019;5:756-87.
175. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol* 2014;66:1054-64.
176. Lin SW, Wheeler DC, Park Y, et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer* 2012;131:E1015-23.

177. Bhindi B, Margel D, Hamilton RJ, et al. The impact of the use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the risk of prostate cancer detection on biopsy. *Urology* 2014;84:1073-80.
178. Huang TB, Yan Y, Guo ZF, et al. Aspirin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 24 epidemiologic studies. *Int Urol Nephrol* 2014;46:1715-28.
179. Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, Kelly RS, Mucci LA, Giovannucci EL. Reply to Herney Andres Garcia-Perdomo and Ramiro Manzano Nunez's Letter to the Editor Re: Jennifer R. Rider, Kathryn M. Wilson, Jennifer M. Sinnott, Rachel S. Kelly, Lorelei A. Mucci, Edward L. Giovannucci. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol* 2016;70:974-82: Looking Deeper: P-hacking and Some Other Bias. *Eur Urol* 2016;70:e156-e7.
180. Bhindi B, Wallis CJD, Nayan M, et al. The Association Between Vasectomy and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:1273-86.
181. Reiter dJR. Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. *Campbell's Urology* 2002. 3003-24 p.
182. Bardan R, Bucuras V, Dema A, Botoca M. Prostate cancer: epidemiology, etiology, pathology, diagnosis and prognosis.
183. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012;367:595-605.
184. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD004720.
185. Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ* 2014;348:g2296.
186. Gelfond J, Choate K, Ankerst DP, Hernandez J, Leach RJ, Thompson IM, Jr. Intermediate-Term Risk of Prostate Cancer is Directly Related to Baseline Prostate Specific Antigen: Implications for Reducing the Burden of Prostate Specific Antigen Screening. *J Urol* 2015;194:46-51.
187. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ* 2013;346:f2023.
188. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2013;190:419-26.
189. Eklund M, Jaderling F, Discacciati A, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med* 2021;385:908-20.
190. Eldred-Evans D, Burak P, Connor MJ, et al. Population-Based Prostate Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging or Ultrasonography: The IP1-PROSTAGRAM Study. *JAMA Oncol* 2021;7:395-402.
191. JR. Ramey EH, LG. Gomella. Ultrasonography and biopsy of the prostate, Campbell-Walsh urology. 9 ed. AJ. Wein LK, AC. Novick , AW. Partin, CA. Peters editor. Philadelphia: Saunders-Elsevier 2007. 2883-95 p.
192. Jewett HJ. Significance of the palpable prostatic nodule. *J Am Med Assoc* 1956;160:838-9.
193. Schröder FH, Kruger AB, Rietbergen J, et al. Evaluation of the Digital Rectal Examination as a Screening Test for Prostate Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 1998;90:1817-23.
194. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993;42:365-74.
195. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol* 1999;161:835-9.
196. Loeb S, Catalona WJ. What is the role of digital rectal examination in men undergoing serial screening of serum PSA levels? *Nat Clin Pract Urol* 2009;6:68-9.

197. Neuzillet Y, Methorst C, Schneider M, et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevullinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urol Oncol* 2014;32:1135-40.
198. Herrera-Caceres JO, Wettstein MS, Goldberg H, et al. Utility of digital rectal examination in a population with prostate cancer treated with active surveillance. *Can Urol Assoc J* 2020;14:E453-E7.
199. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008;54:581-8.
200. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007;70:1117-20.
201. Thompson IM, Rounder JB, Teague JL, Peek M, Spence CR. Impact of routine screening for adenocarcinoma of the prostate on stage distribution. *J Urol* 1987;137:424-6.
202. Prebay ZJ, Medairos R, Doolittle J, et al. The prognostic value of digital rectal exam for the existence of advanced pathologic features after prostatectomy. *Prostate* 2021;81:1064-70.
203. Schedlich LJ, Bennetts BH, Morris BJ. Primary structure of a human glandular kallikrein gene. *DNA* 1987;6:429-37.
204. Ayyildiz SN, Ayyildiz A. PSA, PSA derivatives, proPSA and prostate health index in the diagnosis of prostate cancer. *Turk J Urol* 2014;40:82-8.
205. Lilja H, Abrahamsson PA. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *Prostate* 1988;12:29-38.
206. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* 1980;40:4658-62.
207. McGrath S, Christidis D, Perera M, et al. Prostate cancer biomarkers: Are we hitting the mark? *Prostate Int* 2016;4:130-5.
208. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-63.
209. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer* 2016;138:1388-400.
210. Wright JL, Lange PH. Newer potential biomarkers in prostate cancer. *Rev Urol* 2007;9:207-13.
211. Makarov DV, Carter HB. The discovery of prostate specific antigen as a biomarker for the early detection of adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 2006;176:2383-5.
212. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21:383-91.
213. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos NJ, et al. Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *Urol Int* 1994;53:186-90.
214. Obort AS, Ajadi MB, Akinloye O. Prostate-specific antigen: any successor in sight? *Rev Urol* 2013;15:97-107.
215. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996;47:511-6.
216. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997;277:1452-5.
217. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-4.
218. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;48:386-99; discussion 98-9.
219. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-

specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991;51:222-6.

220. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, et al. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. *Urology* 1999;54:517-22.

221. Pettersson K, Piironen T, Seppala M, et al. Free and complexed prostate-specific antigen (PSA): in vitro stability, epitope map, and development of immunofluorometric assays for specific and sensitive detection of free PSA and PSA-alpha 1-antichymotrypsin complex. *Clin Chem* 1995;41:1480-8.

222. Huang Y, Li ZZ, Huang YL, Song HJ, Wang YJ. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e0249.

223. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-6.

224. David MK, Leslie SW. Prostate Specific Antigen. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.

225. Omri N, Kamil M, Alexander K, et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate* 2020;80:1444-9.

226. Maggi M, Panebianco V, Mosca A, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System 3 Category Cases at Multiparametric Magnetic Resonance for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2020;6:463-78.

227. Nordstrom T, Akre O, Aly M, Gronberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;21:57-63.

228. Yusim I, Krenawi M, Mazor E, Novack V, Mabjeesh NJ. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. *Sci Rep* 2020;10:20015.

229. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol* 2008;54:976-7; discussion 8-9.

230. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:398-403.

231. Vickers AJ, Brewster SF. PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. *Br J Med Surg Urol* 2012;5:162-8.

232. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997;24:333-8.

233. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008;179:2181-5; discussion 5-6.

234. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993;71:2031-40.

235. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009;27:3591-7.

236. Ramirez ML, Nelson EC, Devere White RW, Lara PN, Jr., Evans CP. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol* 2008;54:291-300.

237. Smith MR, Kabbavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918-25.

238. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.

239. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011;185:1650-5.
240. de la Calle C, Patil D, Wei JT, et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naive Men. *J Urol* 2015;194:65-72.
241. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2014;6:74-7.
242. Wagaskar VG, Levy M, Ratnani P, et al. Clinical Utility of Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer and Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur Urol Open Sci* 2021;28:9-16.
243. Filella X, Gimenez N. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:729-39.
244. Le BV, Griffin CR, Loeb S, et al. [-2]Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol* 2010;183:1355-9.
245. Klein EA, Chait A, Hafron JM, et al. The Single-parameter, Structure-based IsoPSA Assay Demonstrates Improved Diagnostic Accuracy for Detection of Any Prostate Cancer and High-grade Prostate Cancer Compared to a Concentration-based Assay of Total Prostate-specific Antigen: A Preliminary Report. *Eur Urol* 2017;72:942-9.
246. Stovsky M, Klein EA, Chait A, et al. Clinical Validation of IsoPSA, a Single Parameter, Structure Based Assay for Improved Detection of High Grade Prostate Cancer. *J Urol* 2019;201:1115-20.
247. Khan MA, Partin AW, Rittenhouse HG, et al. Evaluation of proprostate specific antigen for early detection of prostate cancer in men with a total prostate specific antigen range of 4.0 to 10.0 ng/ml. *J Urol* 2003;170:723-6.
248. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al. Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J Urol* 2004;171:2239-44.
249. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-92.
250. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8-15; discussion -6.
251. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010;70:10-6.
252. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008;179:1804-9; discussion 9-10.
253. Auprich M, Bjartell A, Chun FK, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:1045-54.
254. Nicholson A, Mahon J, Boland A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19:i-xxxi, 1-191.
255. Wei JT, Feng Z, Partin AW, et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol* 2014;32:4066-72.
256. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol* 2016;70:740-8.
257. Maggi M, Del Giudice F, Falagario UG, et al. SelectMDx and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate for Men Undergoing Primary Prostate Biopsy: A Prospective Assessment in a Multi-Institutional Study. *Cancers (Basel)* 2021;13.

258. Hendriks RJ, van der Leest MMG, Israel B, et al. Clinical use of the SelectMDx urinary-biomarker test with or without mpMRI in prostate cancer diagnosis: a prospective, multicenter study in biopsy-naïve men. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24:1110-9.
259. Lendinez-Cano G, Ojeda-Claro AV, Gomez-Gomez E, et al. Prospective study of diagnostic accuracy in the detection of high-grade prostate cancer in biopsy-naïve patients with clinical suspicion of prostate cancer who underwent the Select MDx test. *Prostate* 2021;81:857-65.
260. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005;310:644-8.
261. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur Urol* 2016;70:45-53.
262. Donovan MJ, Noerholm M, Bentink S, et al. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18:370-5.
263. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, et al. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncol* 2016;2:882-9.
264. Seisen T, Roupret M, Brault D, et al. Accuracy of the prostate health index versus the urinary prostate cancer antigen 3 score to predict overall and significant prostate cancer at initial biopsy. *Prostate* 2015;75:103-11.
265. Russo GI, Regis F, Castelli T, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Prostate Health Index and 4-Kallikrein Panel Score in Predicting Overall and High-grade Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:429-39 e1.
266. Lamy PJ, Allory Y, Gauchez AS, et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* 2018;4:790-803.
267. Partin AW, Van Neste L, Klein EA, et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol* 2014;192:1081-7.
268. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006;24:3973-8.
269. Yamamoto T, Ito K, Ohi M, et al. Diagnostic significance of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in men with prostate-specific antigen levels of 4 NG/ML or less. *Urology* 2001;58:994-8.
270. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int* 2012;110:942-8.
271. Rouviere O, Puech P, Renard-Penna R, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019;20:100-9.
272. Akin O, Hricak H. Imaging of prostate cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45:207-22.
273. Frauscher F, Halpern EJ, Klauser A. Accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers as predictors of prostate carcinoma. *Radiology* 2002;223:282-3; author reply 3-4.
274. Stamatiou K, Alevizos A, Karanasiou V, et al. Impact of additional sampling in the TRUS-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Urol Int* 2007;78:313-7.
275. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994;151:1571-4.
276. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57:79-85.
277. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003;289:2695-700.
278. Stephan C, Klaas M, Muller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006;52:59-64.

279. Eggener SE, Large MC, Gerber GS, et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int* 2013;112:925-9.
280. Penzkofer T, Padhani AR, Turkbey B, et al. ESUR/ESUI position paper: developing artificial intelligence for precision diagnosis of prostate cancer using magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2021;31:9567-78.
281. Pilatz A, Veeratterapillay R, Koves B, et al. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. *Eur Urol Focus* 2019;5:20-8.
282. Roberts MJ, Bennett HY, Harris PN, et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology* 2017;104:11-21.
283. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology* 2003;62:883-7.
284. Agency. EM. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 2018 EMA/175398/2019.
285. Carignan A, Sabbagh R, Masse V, et al. Effectiveness of fosfomycin tromethamine prophylaxis in preventing infection following transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: Results from a large Canadian cohort. *J Glob Antimicrob Resist* 2019;17:112-6.
286. Pilatz A, Dimitropoulos K, Veeratterapillay R, et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol* 2020;204:224-30.
287. Abughosh Z, Margolick J, Goldenberg SL, et al. A prospective randomized trial of povidone-iodine prophylactic cleansing of the rectum before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2013;189:1326-31.
288. Brown RW, Warner JJ, Turner BI, Harris LF, Alford RH. Bacteremia and bacteriuria after transrectal prostatic biopsy. *Urology* 1981;18:145-8.
289. Ghafoori M, Shakiba M, Seifmanesh H, Hoseini K. Decrease in infection rate following use of povidone-iodine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a double blind randomized clinical trial. *Iran J Radiol* 2012;9:67-70.
290. Kanjanawongdeengam P, Viseshsindh W, Santanirand P, Prathombutr P, Nilkulwattana S. Reduction in bacteremia rates after rectum sterilization before transrectal, ultrasound-guided prostate biopsy: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2009;92:1621-6.
291. Melekos MD. Efficacy of prophylactic antimicrobial regimens in preventing infectious complications after transrectal biopsy of the prostate. *Int Urol Nephrol* 1990;22:257-62.
292. Pradere B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, et al. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol* 2021;205:653-63.
293. Sharpe JR, Sadlowski RW, Finney RP, Branch WT, Hanna JE. Urinary tract infection after transrectal needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1982;127:255-6.
294. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol* 2004;22:281-4.
295. von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol* 2002;41:508-14; discussion 14.
296. Bass EJ, Donaldson IA, Freeman A, et al. Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20:311-7.
297. Carey JM, Korman HJ. Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. Do enemas decrease clinically significant complications? *J Urol* 2001;166:82-5.

298. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol* 1989;142:66-70.
299. Cookson MS. Update on transrectal ultrasound-guided needle biopsy of the prostate. *Mol Urol* 2000;4:93-7; discussion 9.
300. Ismail M, Gomella LG. Ultrasound for prostate imaging and biopsy. *Curr Opin Urol* 2001;11:471-7.
301. Terris MK. Transrectal ultrasound appearance of squamous cell carcinoma involving the prostate. *Urol Int* 1999;63:133-5.
302. Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C, et al. An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45:444-8; discussion 8-9.
303. Presti JC, Jr. Prostate biopsy: how many cores are enough? *Urol Oncol* 2003;21:135-40.
304. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006;175:1605-12.
305. Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol* 2008;10:262-80.
306. Presti JC, Jr., O'Dowd GJ, Miller MC, Mattu R, Veltri RW. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J Urol* 2003;169:125-9.
307. Presti JC, Jr. Prostate biopsy strategies. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:505-11.
308. Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C, et al. Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *Urol Oncol* 2004;22:300-6.
309. Han M, Chang D, Kim C, et al. Geometric evaluation of systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2012;188:2404-9.
310. Udeh EI, Amu OC, Nnabugwu, II, Ozoemena O. Transperineal versus transrectal prostate biopsy: our findings in a tertiary health institution. *Niger J Clin Pract* 2015;18:110-4.
311. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol* 2017;71:353-65.
312. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology* 2007;70:501-5.
313. Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006;50:498-505.
314. Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol* 2006;19:1528-35.
315. Ericson KJ, Wenger HC, Rosen AM, et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol* 2017;24:8714-20.
316. Wiener S, Haddock P, Cusano J, Staff I, McLaughlin T, Wagner J. Incidence of Clinically Significant Prostate Cancer After a Diagnosis of Atypical Small Acinar Proliferation, High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia, or Benign Tissue. *Urology* 2017;110:161-5.
317. Djavan B, Remzi M, Schulman CC, Marberger M, Zlotta AR. Repeat prostate biopsy: who, how and when?. a review. *Eur Urol* 2002;42:93-103.
318. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol* 2005;48:916-21; discussion 21.
319. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol* 2000;163:158-62.
320. Ekwueme K, Simpson H, Zakhour H, Parr NJ. Transperineal template-guided saturation biopsy using a modified technique: outcome of 270 cases requiring repeat prostate biopsy. *BJU Int* 2013;111:E365-73.

321. Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol* 2006;176:1376-81; discussion 81.
322. Nakai Y, Tanaka N, Anai S, et al. Transperineal template-guided saturation biopsy aimed at sampling one core for each milliliter of prostate volume: 103 cases requiring repeat prostate biopsy. *BMC Urol* 2017;17:28.
323. Pepdjonovic L, Tan GH, Huang S, et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol* 2017;35:1199-203.
324. Jones JS, Patel A, Schoenfield L, Rabets JC, Zippe CD, Magi-Galluzzi C. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol* 2006;175:485-8.
325. Irani J, Blanchet P, Salomon L, et al. Is an extended 20-core prostate biopsy protocol more efficient than the standard 12-core? A randomized multicenter trial. *J Urol* 2013;190:77-83.
326. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378:1767-77.
327. Augustin H, Fritz GA, Ehammer T, Auprich M, Pummer K. Accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging for the staging of prostate cancer in comparison to the Partin tables. *Acta Radiol* 2009;50:562-9.
328. Ullrich T, Quentin M, Oelers C, et al. Magnetic resonance imaging of the prostate at 1.5 versus 3.0T: A prospective comparison study of image quality. *Eur J Radiol* 2017;90:192-7.
329. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746-57.
330. Hauth E, Hohmuth H, Cozub-Poetica C, Bernand S, Beer M, Jaeger H. Multiparametric MRI of the prostate with three functional techniques in patients with PSA elevation before initial TRUS-guided biopsy. *Br J Radiol* 2015;88:20150422.
331. Jambor I, Kahkonen E, Taimen P, et al. Prebiopsy multiparametric 3T prostate MRI in patients with elevated PSA, normal digital rectal examination, and no previous biopsy. *J Magn Reson Imaging* 2015;41:1394-404.
332. Ghai S, Haider MA. Multiparametric-MRI in diagnosis of prostate cancer. *Indian J Urol* 2015;31:194-201.
333. Greer MD, Brown AM, Shih JH, et al. Accuracy and agreement of PIRADSV2 for prostate cancer mpMRI: A multireader study. *J Magn Reson Imaging* 2017;45:579-85.
334. Mertan FV, Berman R, Szajek K, Pinto PA, Choyke PL, Turkbey B. Evaluating the Role of mpMRI in Prostate Cancer Assessment. *Expert Rev Med Devices* 2016;13:129-41.
335. Rosenkrantz AB, Mussi TC, Hindman N, et al. Impact of delay after biopsy and post-biopsy haemorrhage on prostate cancer tumour detection using multi-parametric MRI: a multi-reader study. *Clin Radiol* 2012;67:e83-90.
336. Somford DM, Hambrock T, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Initial experience with identifying high-grade prostate cancer using diffusion-weighted MR imaging (DWI) in patients with a Gleason score $\leq 3 + 3 = 6$ upon schematic TRUS-guided biopsy: a radical prostatectomy correlated series. *Invest Radiol* 2012;47:153-8.
337. Kirkham AP, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? *Eur Urol* 2006;50:1163-74; discussion 75.
338. Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, Macura KJ. Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. *Radiographics* 2011;31:677-703.
339. Vargas HA, Akin O, Franiel T, et al. Normal central zone of the prostate and central zone involvement by prostate cancer: clinical and MR imaging implications. *Radiology* 2012;262:894-902.
340. Rosenkrantz AB, Taneja SS. Radiologist, be aware: ten pitfalls that confound the interpretation of multiparametric prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202:109-20.
341. De Visschere PJ, Briganti A, Futterer JJ, et al. Role of multiparametric magnetic resonance imaging in early detection of prostate cancer. *Insights Imaging* 2016;7:205-14.

342. Rosenkrantz AB, Kim S, Campbell N, Gaing B, Deng FM, Taneja SS. Transition zone prostate cancer: revisiting the role of multiparametric MRI at 3 T. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:W266-72.
343. Delongchamps NB, Rouanne M, Flam T, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: combination of T2-weighted, dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging. *BJU Int* 2011;107:1411-8.
344. Fuchsjager M, Shukla-Dave A, Akin O, Barentsz J, Hricak H. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol* 2008;49:107-20.
345. Aigner F, Pallwein L, Pelzer A, et al. Value of magnetic resonance imaging in prostate cancer diagnosis. *World J Urol* 2007;25:351-9.
346. Ren J, Huan Y, Wang H, et al. Seminal vesicle invasion in prostate cancer: prediction with combined T2-weighted and diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2009;19:2481-6.
347. Bonekamp D, Macura KJ. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of the prostate. *Top Magn Reson Imaging* 2008;19:273-84.
348. Yakar D, Hambrock T, Hoeks C, Barentsz JO, Futterer JJ. Magnetic resonance-guided biopsy of the prostate: feasibility, technique, and clinical applications. *Top Magn Reson Imaging* 2008;19:291-5.
349. McClure TD, Margolis DJ, Reiter RE, et al. Use of MR imaging to determine preservation of the neurovascular bundles at robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Radiology* 2012;262:874-83.
350. Groenendaal G, van Vulpen M, Pereboom SR, et al. The effect of hormonal treatment on conspicuity of prostate cancer: implications for focal boosting radiotherapy. *Radiother Oncol* 2012;103:233-8.
351. Aydin H, Kizilgoz V, Tatar IG, et al. Detection of prostate cancer with magnetic resonance imaging: optimization of T1-weighted, T2-weighted, dynamic-enhanced T1-weighted, diffusion-weighted imaging apparent diffusion coefficient mapping sequences and MR spectroscopy, correlated with biopsy and histopathological findings. *J Comput Assist Tomogr* 2012;36:30-45.
352. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* 2019;76:340-51.
353. Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho KS. Functional MR imaging of prostate cancer. *Radiographics* 2007;27:63-75; discussion -7.
354. Lim HK, Kim JK, Kim KA, Cho KS. Prostate cancer: apparent diffusion coefficient map with T2-weighted images for detection--a multireader study. *Radiology* 2009;250:145-51.
355. Klotz L, Chin J, Black PC, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy With Systematic Transrectal Ultrasonography Biopsy for Biopsy-Naive Men at Risk for Prostate Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7:534-42.
356. Ueda H, Togashi K, Konishi I, et al. Unusual appearances of uterine leiomyomas: MR imaging findings and their histopathologic backgrounds. *Radiographics* 1999;19 Spec No:S131-45.
357. DeLano MC, Cao Y. High b-value diffusion imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2002;12:21-34.
358. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:323-8.
359. Nagarajan R, Margolis D, Raman S, et al. Correlation of Gleason scores with diffusion-weighted imaging findings of prostate cancer. *Adv Urol* 2012;2012:374805.
360. Wu LM, Xu JR, Ye YQ, Lu Q, Hu JN. The clinical value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging in diagnosing prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:103-10.

361. Hansford BG, Peng Y, Jiang Y, et al. Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Curve-type Analysis: Is It Helpful in the Differentiation of Prostate Cancer from Healthy Peripheral Zone? *Radiology* 2015;275:448-57.
362. Rais-Bahrami S, Siddiqui MM, Vourganti S, et al. Diagnostic value of biparametric magnetic resonance imaging (MRI) as an adjunct to prostate-specific antigen (PSA)-based detection of prostate cancer in men without prior biopsies. *BJU Int* 2015;115:381-8.
363. Sanz-Requena R, Marti-Bonmati L, Perez-Martinez R, Garcia-Marti G. Dynamic contrast-enhanced case-control analysis in 3T MRI of prostate cancer can help to characterize tumor aggressiveness. *Eur J Radiol* 2016;85:2119-26.
364. Verma S, Turkbey B, Muradyan N, et al. Overview of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:1277-88.
365. Jung DC, Lee HJ, Seo JW, et al. Diffusion-weighted imaging of a prostate cancer xenograft model seen on a 7 Tesla animal MR scanner: comparison of ADC values and pathologic findings. *Korean J Radiol* 2012;13:82-9.
366. Males RG, Vigneron DB, Star-Lack J, et al. Clinical application of BASING and spectral/spatial water and lipid suppression pulses for prostate cancer staging and localization by in vivo 3D 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 2000;43:17-22.
367. Gupta RT, Kauffman CR, Polascik TJ, Taneja SS, Rosenkrantz AB. The state of prostate MRI in 2013. *Oncology (Williston Park)* 2013;27:262-70.
368. Zakian KL, Hatfield W, Aras O, et al. Prostate MRSI predicts outcome in radical prostatectomy patients. *Magn Reson Imaging* 2016;34:674-81.
369. Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, et al. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy--results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology* 2009;251:122-33.
370. Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, et al. Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. *Eur Urol* 2016;69:41-9.
371. Zhang L, Tang M, Chen S, Lei X, Zhang X, Huan Y. A meta-analysis of use of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer. *Eur Radiol* 2017;27:5204-14.
372. Villeirs GM, De Meerleer GO, De Visschere PJ, Fonteyne VH, Verbaeys AC, Oosterlinck W. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: a single-institution experience of 356 patients. *Eur J Radiol* 2011;77:340-5.
373. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol* 2013;23:2019-29.
374. Hamoen EHJ, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2015;67:1112-21.
375. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016;69:16-40.
376. Venderink W, van Luijcklaar A, Bomers JGR, et al. Results of Targeted Biopsy in Men with Magnetic Resonance Imaging Lesions Classified Equivocal, Likely or Highly Likely to Be Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2018;73:353-60.
377. Tewes S, Mokov N, Hartung D, et al. Standardized Reporting of Prostate MRI: Comparison of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) Version 1 and Version 2. *PLoS One* 2016;11:e0162879.
378. Barkovich EJ, Shankar PR, Westphalen AC. A Systematic Review of the Existing Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADSv2) Literature and Subset Meta-Analysis of PI-RADSv2 Categories Stratified by Gleason Scores. *AJR Am J Roentgenol* 2019;212:847-54.

379. Westphalen AC, McCulloch CE, Anaokar JM, et al. Variability of the Positive Predictive Value of PI-RADS for Prostate MRI across 26 Centers: Experience of the Society of Abdominal Radiology Prostate Cancer Disease-focused Panel. *Radiology* 2020;296:76-84.
380. Oerther B, Engel H, Bamberg F, Sigle A, Gratzke C, Benndorf M. Cancer detection rates of the PI-RADSv2.1 assessment categories: systematic review and meta-analysis on lesion level and patient level. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2022;25:256-63.
381. Deng DF. PI-RADS v2.1 flowchart. Case study Massachusetts General Hospital 8th Sep 2019 [cited 2022 10 Aug]. Available from: <https://radiopaedia.org/cases/70893>.
382. Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, Lu H, Kaczynski K. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2005;53:1432-40.
383. Othman AE, Falkner F, Weiss J, et al. Effect of Temporal Resolution on Diagnostic Performance of Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Prostate. *Invest Radiol* 2016;51:290-6.
384. Ream JM, Doshi AM, Dunst D, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of the prostate: An intraindividual assessment of the effect of temporal resolution on qualitative detection and quantitative analysis of histopathologically proven prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2017;45:1464-75.
385. Feger DJ. Available from: <https://radiopaedia.org/cases/73014/studies/84218?lang=us>.
386. Brizmohun Appayya M, Adshead J, Ahmed HU, et al. National implementation of multi-parametric magnetic resonance imaging for prostate cancer detection - recommendations from a UK consensus meeting. *BJU Int* 2018;122:13-25.
387. Caglic I, Barrett T. Optimising prostate mpMRI: prepare for success. *Clin Radiol* 2019;74:831-40.
388. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, et al. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1484-9.
389. Nevoux P, Ouzzane A, Ahmed HU, et al. Quantitative tissue analyses of prostate cancer foci in an unselected cystoprostatectomy series. *BJU Int* 2012;110:517-23.
390. Welch HG, Fisher ES, Gottlieb DJ, Barry MJ. Detection of prostate cancer via biopsy in the Medicare-SEER population during the PSA era. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1395-400.
391. Froehner M, Koch R, Graefen M. Re: Nicolas Mottet, Roderick C.N. van den Bergh, Erik Briers, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2021;79:243-62. Comorbidity Measurement in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol* 2021;79:e138.
392. Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Patients with a Prior Negative Biopsy: A Consensus Statement by AUA and SAR. *J Urol* 2016;196:1613-8.
393. van den Bergh RCN, O'Hanlon S, Cornford P, Mottet N, Cancer E-E-E-E-SGPoP. Reply to Michael Froehner, Rainer Koch, and Markus Graefen's Letter to the Editor re: Nicolas Mottet, Roderick C.N. van den Bergh, Erik Briers, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2021;79:243-62. Comorbidity Measurement in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol* 2021;79:e139-e40.
394. van der Leest M, Cornel E, Israel B, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol* 2019;75:570-8.
395. Vourganti S, Rastinehad A, Yerram N, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *J Urol* 2012;188:2152-7.
396. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance

Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol* 2019;75:582-90.

397. Vourganti S, Starkweather N, Wojtowycz A. MR/US Fusion Technology: What Makes It Tick? *Curr Urol Rep* 2017;18:20.

398. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol* 2013;63:125-40.

399. Verma S, Choyke PL, Eberhardt SC, et al. The Current State of MR Imaging-targeted Biopsy Techniques for Detection of Prostate Cancer. *Radiology* 2017;285:343-56.

400. Robertson NL, Emberton M, Moore CM. MRI-targeted prostate biopsy: a review of technique and results. *Nat Rev Urol* 2013;10:589-97.

401. Bennett HY, Roberts MJ, Doi SA, Gardiner RA. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect* 2016;144:1784-91.

402. Tu X, Liu Z, Chang T, et al. Transperineal Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Perform Better Than Transrectal Route in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17:e860-e70.

403. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 2012;62:902-9.

404. Arsov C, Rabenalt R, Blondin D, et al. Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI)-guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol* 2015;68:713-20.

405. Overduin CG, Futterer JJ, Barentsz JO. MRI-guided biopsy for prostate cancer detection: a systematic review of current clinical results. *Curr Urol Rep* 2013;14:209-13.

406. Hong CW, Amalou H, Xu S, et al. Prostate biopsy for the interventional radiologist. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:675-84.

407. Pinto F, Totaro A, Calarco A, et al. Imaging in prostate cancer diagnosis: present role and future perspectives. *Urol Int* 2011;86:373-82.

408. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int* 2011;108:E171-8.

409. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol* 2017;71:517-31.

410. Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol* 2014;66:343-51.

411. Miller ET, Salmasi A, Reiter RE. Anatomic and Molecular Imaging in Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8.

412. Labanaris AP, Engelhard K, Zugor V, Nutzel R, Kuhn R. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13:65-70.

413. Sarkar S, Verma S. MR Imaging-Targeted Prostate Biopsies. *Radiol Clin North Am* 2018;56:289-300.

414. Costa DN, Pedrosa I, Donato F, Jr., Roehrborn CG, Rofsky NM. MR Imaging-Transrectal US Fusion for Targeted Prostate Biopsies: Implications for Diagnosis and Clinical Management. *Radiographics* 2015;35:696-708.

415. Logan JK, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Current status of magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasonography fusion software platforms for guidance of prostate biopsies. *BJU Int* 2014;114:641-52.

416. Cornud F, Brolis L, Delongchamps NB, et al. TRUS-MRI image registration: a paradigm shift in the diagnosis of significant prostate cancer. *Abdom Imaging* 2013;38:1447-63.
417. Sonn GA, Margolis DJ, Marks LS. Target detection: magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-guided prostate biopsy. *Urol Oncol* 2014;32:903-11.
418. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol* 2015;68:8-19.
419. Hale GR, Czarniecki M, Cheng A, et al. Comparison of Elastic and Rigid Registration during Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-Guided Prostate Biopsy: A Multi-Operator Phantom Study. *J Urol* 2018;200:1114-21.
420. Venderink W, de Rooij M, Sedelaar JPM, Huisman HJ, Futterer JJ. Elastic Versus Rigid Image Registration in Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound Fusion Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2018;4:219-27.
421. K Viragh DM. Pre Biopsy MRI and MRI-Targeted Biopsy. *MRI of The Prostate*. New York 2017. p. 113-27.
422. BAKIR B. Prostat Hedefe Yönelik Biyopsi (Kognitif Dışı) In Bore-Mr Eşliğinde Biyopsi ve Mr/Trus Füzyon Biyopsi. *Türk Radyoloji Seminerleri* 2017; 5: 474 - 81.
423. Gaziev G, Wadhwa K, Barrett T, et al. Defining the learning curve for multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) of the prostate using MRI-transrectal ultrasonography (TRUS) fusion-guided transperineal prostate biopsies as a validation tool. *BJU Int* 2016;117:80-6.
424. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD012663.
425. Bostwick DG, Pacelli A, Lopez-Beltran A. Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate* 1996;29:117-34.
426. Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2004;17:360-79.
427. Bostwick DG. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): current concepts. *J Cell Biochem Suppl* 1992;16H:10-9.
428. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol* 1995;154:1295-9.
429. Epstein JI. What's new in prostate cancer disease assessment in 2006? *Curr Opin Urol* 2006;16:146-51.
430. Lefkowitz GK, Taneja SS, Brown J, Melamed J, Lepor H. Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *J Urol* 2002;168:1415-8.
431. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, et al. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:441-52.
432. Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, Epstein JI. Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow-up biopsy. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1079-85.
433. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006;175:820-34.
434. Iczkowski KA. Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:835-43.
435. Epstein JI. How should atypical prostate needle biopsies be reported? Controversies regarding the term "ASAP". *Hum Pathol* 1999;30:1401-2.

436. Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Hum Pathol* 2001;32:389-95.
437. Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. *J Urol* 2001;166:402-10.
438. Eble JN, Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs: Iarc; 2003.
439. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40:244-52.
440. Esfahani M, Ataei N, Panjehpour M. Biomarkers for evaluation of prostate cancer prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:2601-11.
441. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016;70:106-19.
442. Morgan TM, Welty CJ, Vakar-Lopez F, Lin DW, Wright JL. Ductal adenocarcinoma of the prostate: increased mortality risk and decreased serum prostate specific antigen. *J Urol* 2010;184:2303-7.
443. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016;70:93-105.
444. Robinson BD, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings. *J Urol* 2010;184:1328-33.
445. Watts K, Li J, Magi-Galluzzi C, Zhou M. Incidence and clinicopathological characteristics of intraductal carcinoma detected in prostate biopsies: a prospective cohort study. *Histopathology* 2013;63:574-9.
446. Chen J, Quan CY, Chang JW, et al. [Prostate cancer with five different histological features: a case report and review of the literature]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2011;17:825-8.
447. DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 2003;361:955-64.
448. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992;23:273-9.
449. Samaratunga H, Delahunt B, Yaxley J, Srigley JR, Egevad L. From Gleason to International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer. *Scand J Urol* 2016;50:325-9.
450. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004;17:292-306.
451. Bismar TA, Lewis JS, Jr., Vollmer RT, Humphrey PA. Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am J Surg Pathol* 2003;27:432-40.
452. Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Research G. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. 1974. *J Urol* 2002;167:953-8; discussion 9.
453. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol* 2010;183:433-40.
454. Samaratunga H, Delahunt B, Gianduzzo T, et al. The prognostic significance of the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for prostate cancer. *Pathology* 2015;47:515-9.
455. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:125-8.
456. Kunz GM, Jr., Epstein JI. Should each core with prostate cancer be assigned a separate gleason score? *Hum Pathol* 2003;34:911-4.
457. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. *APMIS* 2016;124:433-5.

458. Spratt DE, Cole AI, Palapattu GS, et al. Independent surgical validation of the new prostate cancer grade-grouping system. *BJU Int* 2016;118:763-9.
459. Rubin MA, Girelli G, Demichelis F. Genomic Correlates to the Newly Proposed Grading Prognostic Groups for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016;69:557-60.
460. Moyer VA, Force USPST. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:120-34.
461. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389:815-22.
462. Emmett L, Buteau J, Papa N, et al. The Additive Diagnostic Value of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Computed Tomography to Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Triage in the Diagnosis of Prostate Cancer (PRIMARY): A Prospective Multicentre Study. *Eur Urol* 2021;80:682-9.
463. Thompson JE, Moses D, Shnier R, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: a prospective study. *J Urol* 2014;192:67-74.
464. Turkbey B, Merino MJ, Gallardo EC, et al. Comparison of endorectal coil and nonendorectal coil T2W and diffusion-weighted MRI at 3 Tesla for localizing prostate cancer: correlation with whole-mount histopathology. *J Magn Reson Imaging* 2014;39:1443-8.
465. . 8 ed. James D. Brierley MKG, Christian Wittekind editor: UICC International Union Against Cancer; 2017.
466. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005;173:1938-42.
467. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67:93-9.
468. Parker C, Gillissen S, Heidenreich A, Horwich A, Committee EG. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v69-77.
469. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1358-67.
470. Woodrum DA, Kawashima A, Gorny KR, Mynderse LA. Prostate cancer: state of the art imaging and focal treatment. *Clin Radiol* 2017;72:665-79.
471. Punnen S, Cooperberg MR, D'Amico AV, et al. Management of biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2013;64:905-15.
472. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med* 2018;379:2319-29.
473. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol* 2020;77:713-24.
474. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2015;25:232-7.
475. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;62:976-83.
476. Walton Diaz A, Shakir NA, George AK, et al. Use of serial multiparametric magnetic resonance imaging in the management of patients with prostate cancer on active surveillance. *Urol Oncol* 2015;33:202 e1- e7.
477. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Roder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. *J Surg Oncol* 2014;109:830-5.
478. Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M. [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol* 2012;43:228-30.

479. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128:492-7.
480. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD009625.
481. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002;346:1138-44.
482. Gershman B, Meier SK, Jeffery MM, et al. Redefining and Contextualizing the Hospital Volume-Outcome Relationship for Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Implications for Centralization of Care. *J Urol* 2017;198:92-9.
483. Viani GA, Viana BS, Martin JE, Rossi BT, Zuliani G, Stefano EJ. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer* 2016;122:2004-11.
484. Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, et al. Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:680-9.
485. Zapatero A, Roch M, Buchser D, et al. Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer. *Clin Transl Oncol* 2017;19:1161-7.
486. Sugimura K, Carrington BM, Quivey JM, Hricak H. Postirradiation changes in the pelvis: assessment with MR imaging. *Radiology* 1990;175:805-13.
487. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:272-7.
488. Mohler JL, Antonarakis ES. NCCN Guidelines Updates: Management of Prostate Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:583-6.
489. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:11-25.
490. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD006019.
491. Shelley MD, Kumar S, Coles B, Wilt T, Staffurth J, Mason MD. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2009;35:540-6.
492. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009;35:9-17.
493. Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:315-21.
494. Martens C, Pond G, Webster D, McLean M, Gillan C, Crook J. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2006;5:9-13.
495. Zietman AL, Bae K, Slater JD, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010;28:1106-11.
496. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19:1-490.
497. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol* 2017;71:17-34.
498. van der Poel HG, van den Bergh RCN, Briers E, et al. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol* 2018;74:84-91.

499. Guillaumier S, Peters M, Arya M, et al. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2018;74:422-9.
500. MacLennan S, Williamson PR, Bekema H, et al. A core outcome set for localised prostate cancer effectiveness trials. *BJU Int* 2017;120:E64-E79.
501. Harrison S, Tilling K, Turner EL, et al. Investigating the prostate specific antigen, body mass index and age relationship: is an age-BMI-adjusted PSA model clinically useful? *Cancer Causes Control* 2016;27:1465-74.
502. Pater LE, Hart KW, Blonigen BJ, Lindsell CJ, Barrett WL. Relationship between prostate-specific antigen, age, and body mass index in a prostate cancer screening population. *Am J Clin Oncol* 2012;35:490-2.
503. Van Poppel H, Roobol MJ, Chapple CR, et al. Prostate-specific Antigen Testing as Part of a Risk-Adapted Early Detection Strategy for Prostate Cancer: European Association of Urology Position and Recommendations for 2021. *Eur Urol* 2021;80:703-11.
504. Etzioni R, Gulati R. Recent Trends in PSA Testing and Prostate Cancer Incidence: A Look at Context. *JAMA Oncol* 2016;2:955-6.
505. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2019;69:184-210.
506. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2021;79:263-82.
507. van den Bergh RCN, O'Hanlon S, Cornford P, Mottet N. Reply to Michael Froehner, Rainer Koch, and Markus Graefen's Letter to the Editor re: Nicolas Mottet, Roderick C.N. van den Bergh, Erik Briers, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2021;79:243-62. Comorbidity Measurement in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol* 2021;79:e139-e40.
508. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 2012;62:902-9.
509. Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *Radiology* 2013;268:461-9.
510. Valerio M, McCartan N, Freeman A, Punwani S, Emberton M, Ahmed HU. Visually directed vs. software-based targeted biopsy compared to transperineal template mapping biopsy in the detection of clinically significant prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33:424.e9-16.
511. Monda SM, Vetter JM, Andriole GL, et al. Cognitive Versus Software Fusion for MRI-targeted Biopsy: Experience Before and After Implementation of Fusion. *Urology* 2018;119:115-20.
512. Das CJ, Razik A, Netaji A, Verma S. Prostate MRI-TRUS fusion biopsy: a review of the state of the art procedure. *Abdom Radiol (NY)* 2020;45:2176-83.
513. Görtz M, Nyarangi-Dix JN, Pursche L, et al. Impact of Surgeon's Experience in Rigid versus Elastic MRI/TRUS-Fusion Biopsy to Detect Significant Prostate Cancer Using Targeted and Systematic Cores. *Cancers (Basel)* 2022;14.
514. Sokolakis I, Pyrgidis N, Koneval L, et al. Usability and diagnostic accuracy of different MRI/ultrasound-guided fusion biopsy systems for the detection of clinically significant and insignificant prostate cancer: a prospective cohort study. *World J Urol* 2021;39:4101-8.
515. Venderink W, de Rooij M, Sedelaar JPM, Huisman HJ, Fütterer JJ. Elastic Versus Rigid Image Registration in Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound Fusion Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2018;4:219-27.

516. Chennamsetty A, Kardos S, Chu W, et al. MP03-16 UTILITY OF MULTI-PARAMETRIC MRI/ULTRASOUND FUSION: COGNITIVE NOT INFERIOR TO TARGETED SOFTWARE-BASED PROSTATE BIOPSIES. *The Journal of Urology* 2017;197:e26-e.
517. Venderink W, Bomers JG, Overduin CG, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: What Urologists Need to Know. Part 3: Targeted Biopsy. *Eur Urol* 2020;77:481-90.
518. Delongchamps NB, Peyromaure M, Schull A, et al. Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies. *J Urol* 2013;189:493-9.
519. Oderda M, Faletti R, Battisti G, et al. Prostate Cancer Detection Rate with Koelis Fusion Biopsies versus Cognitive Biopsies: A Comparative Study. *Urol Int* 2016;97:230-7.
520. Mozer P, Rouprêt M, Le Cossec C, et al. First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. *BJU Int* 2015;115:50-7.
521. Sonn GA, Chang E, Natarajan S, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol* 2014;65:809-15.
522. Fiard G, Hohn N, Descotes JL, Rambeaud JJ, Troccaz J, Long JA. Targeted MRI-guided prostate biopsies for the detection of prostate cancer: initial clinical experience with real-time 3-dimensional transrectal ultrasound guidance and magnetic resonance/transrectal ultrasound image fusion. *Urology* 2013;81:1372-8.
523. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol* 2013;64:713-9.
524. Izadpanahi MH, Elahian A, Gholipour F, et al. Diagnostic yield of fusion magnetic resonance-guided prostate biopsy versus cognitive-guided biopsy in biopsy-naïve patients: a head-to-head randomized controlled trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24:1103-9.
525. Turkay R, Inci E, Yildiz O, Ozgur E, Taşci A. Cognitive Versus Magnetic Resonance-Ultrasound Fusion Prostate Biopsy: Which One Is Worthier to Perform? *Ultrasound Q* 2020;36:345-9.
526. Kalalahti I, Huotari K, Erickson AM, Petas A, Vasarainen H, Rannikko A. Infectious complications after transrectal MRI-targeted and systematic prostate biopsy. *World J Urol* 2022;40:2261-5.
527. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, et al. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. *Eur Urol Oncol* 2019;2:617-24.

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Prostat Kanseri Tanısında Multiparametrik Manyetik Rezonans
Görüntüleme-Transrektal Ultrason (MRG-TRUS) ve Kognitif
Füzyon Hedefli Prostat Biyopsisinin Karşılaştırılması
Dr. Kamuran TAVŞAN
Üroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ / KONYA, 2023

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada; kliniğimizde prostat kanseri (PK) şüphesi olan hastalara rutin olarak uygulanmakta olan MRG-TRUS ve kognitif füzyon biyopsi sonuçlarını karşılaştırarak toplam PK ve klinik anlamlı prostat kanseri (KOAK) saptama oranlarını değerlendirmeyi amaçlıyoruz. Her iki biyopsi yönteminde kanser saptama oranını etkileyen mpMRG lezyon boyutu, lezyon lokalizasyonu, prostat boyutu ile işlem öncesindeki total psa, serbest psa, s/t psa oranı, psa dansitesi, rektal tuşe bulguları gibi parametreleri ve bu parametrelerin kanser saptama ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçlıyoruz.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 01 Ocak 2021 ve 01 Eylül 2022 arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Kliniği'ne başvuran, 2.5 ng/ml üzeri total psa ve şüpheli PRM bulgularıyla kanserden şüphelenilen 240 hasta dahil edildi. Hastaların biyopsiden önceki 3 ayda çekilen mpMRG'lerinde PI-RADS ≥ 3 lezyon mevcuttu. PK şüphesiyle MRG-TRUS ya da kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. mpMRG çekimleri 3T MRG cihazında pelvik faz dizilimli koillerle elde edilmiş olup mpMRG'leri aynı radyolog tarafından raporlanmış ve PI-RADS v2.1 sınıflamasındaki 41 sektör haritalamaya göre lokalizasyonları işaretlenmiştir. Biyopsi naiv olup indeks lezyonlara yönelik MRG-TRUS ya da kognitif füzyon biyopsi ve ardından 12 kadrant sistematik TRUS prostat biyopsisi yapılan hastalar ile biyopsi negatif olup sadece MRG-TRUS ya da kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların verileri değerlendirilmiştir.

Bulgular: MRG-TRUSG füzyon biyopside hastaların %31(n=37)'inde, kognitif füzyon biyopside %42,5(n=51)'inde PK saptanmıştır (p=0,061). MRG-TRUS füzyon biyopside hastaların %19(n=23)'unda, kognitif füzyon biyopside %28(n=34)'inde KOAK saptanmıştır (p=0,095). Füzyon biyopsilerde total PK ve KOAK saptama açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Kognitif füzyon biyopside indeks lezyonların anterior yerine posteriorda (p= 0,012), transizyonel yerine periferik zonda yerleşimli (p=0,001), prostat hacminin 50 mm³'den küçük (p=0,002), indeks lezyonların 10 mm'den büyük (p=0,002) olması durumunda kendi içinde ve PI-RADS 5 lezyonlarda MRG-TRUS biyopsiye göre (p=0,024) KOAK tespitinin anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır.

Sonuç: Kognitif füzyon biyopsi KOAK ve total PK saptanmasında MRG-TRUS füzyon biyopsiyle eşit etkinliktedir. Prostat hacmi 50 mm³'den küçük, indeks lezyon boyutu 10 mm'den büyük, periferik zon ve prostatın posteriorunda yerleşimli PI-RADS 3-4 ve özellikle de PI-RADS 5 lezyonlarda KOAK saptama açısından oldukça etkilidir. Bu durumlarda kognitif füzyon biyopsi ucuz ve hızlı hedefli biyopsi yöntemi olarak güvenli şekilde uygulanabilir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri; Prostat füzyon biyopsi; Kognitif füzyon biyopsi; MRG-TRUS füzyon biyopsi

T.R.
SELCUK UNIVERSITY
MEDICAL SCHOOL
**Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-
Transrectal Ultrasound (MRI-TRUS) and Cognitive Fusion Targeted Prostate
Biopsy in the Diagnosis of Prostate Cancer**
Dr. Kamuran TAVŞAN
Department of Urology
MEDICAL SPECIALIZATION THESIS / KONYA, 2023

SUMMARY

Purpose: In this study; we aim to evaluate the detection rates of total prostate cancer (PCa) and clinically significant prostate cancer (csPCa) by comparing MRI-TRUS and cognitive fusion biopsy results routinely applied to patients with suspected PCa in our clinic. We aim to evaluate the parameters such as mpMRI lesion size, lesion localization, prostate size and pre-procedure total psa, free psa, f/t psa ratio, psa density, rectal touch findings, which affect the cancer detection rate in both biopsy methods, and the relationship of these parameters with cancer detection.

Materials and Methods: Our study included 240 patients who were admitted to the Urology Clinic of Selcuk University Medical Faculty Hospital between January 01, 2021 and September 01, 2022, with a total psa greater than 2.5 ng/ml and suspected cancer with suspicious DRM findings. There were PI-RADS ≥ 3 lesions in the mpMRIs of the patients taken 3 months before the biopsy. The data of patients who underwent MRI-TRUS or cognitive fusion biopsy with the suspicion of PCa were evaluated retrospectively. mpMRI images were obtained with pelvic phase array coils on a 3T MRI device, mpMRIs were reported by the same radiologist and their localizations were marked according to 41 sector mapping in the PI-RADS v2.1 classification. The data of biopsy-naive patients who underwent MRI-TRUS or cognitive fusion biopsy for index lesions, followed by 12-quadrant systematic TRUS prostate biopsy, and patients who were biopsy negative and only underwent MRI-TRUS or cognitive fusion biopsy were evaluated.

Results: PCa was detected in 31% (n=37) of the patients in MRI-TRUSG fusion biopsy and 42.5% (n=51) in cognitive fusion biopsy (p=0.061). csPCa was detected in 19% (n=23) of the patients in MRI-TRUS fusion biopsy and in 28% (n=34) in cognitive fusion biopsy (p=0.095). No significant difference was found in terms of total PCa and csPCa detection in fusion biopsies. In cognitive fusion biopsy, index lesions are located posterior instead of anterior (p= 0.012), localized in the peripheral zone instead of transitional (p=0.001), prostate volume is smaller than 50 cm³ (p=0.002), index lesions are larger than 10 mm (p=0.002) csPCa detection was found to be significantly increased in itself and in PI-RADS 5 lesions compared to MRI-TRUS biopsy (p=0.024).

Conclusion: Cognitive fusion biopsy is equally effective with MRI-TRUS fusion biopsy in detecting csPCa and total PCa. It's very effective in detecting csPCa when index lesion size larger than 10 mm, prostate volume less than 50 cm³, located in the peripheral zone and posterior of the prostate in PI-RADS 3-4 and especially PI-RADS 5 lesions. In these cases, cognitive fusion biopsy can be safely performed as an inexpensive and rapid targeted biopsy method.

Key words: Prostate cancer; Prostate fusion biopsy; Cognitive fusion biopsy; MRI-TRUS fusion biopsy

EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 01.11.2022-E.395731



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Yerel Etik Kurulu

Sayı :E-70632468-050.01.04-395731
Konu :Dr. Mehmet KAYNAR (Etik Kurul
Kararı)

01.11.2022

Sayın Doç. Dr. Mehmet KAYNAR

26.10.2022 tarihli "Prostat Kanseri Tanısında Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme-Transrektal Ultrason (MRG-TRUS) ve Kognitif Füzyon Hedefli Prostat Biyopsisinin Karşılaştırılması" başlıklı araştırma projeniz, 01.11.2022 tarihli Yerel Etik Kurul Toplantısında görüşülmüş olup, kurulun konu ile ilgili 2022/455 sayılı kararı ekte sunulmuştur.
Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Kamil Hakan DOĞAN
Etik Kurul Başkanı

Ek:Karar sureti (1 Sayfa)



Toplantı Sayısı: 2022/20

Toplantı Tarihi :01.11.2022

Karar Sayısı 2022/455 S.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mehmet KAYNAR'ın "Prostat Kanseri Tanısında Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme-Transrektal Ultrason (MRG-TRUS) ve Kognitif Füzyon Hedefli Prostat Biyopsisinin Karşılaştırılması" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 26.10.2022 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Doç. Dr. Mehmet KAYNAR'ın "Prostat Kanseri Tanısında Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme-Transrektal Ultrason (MRG-TRUS) ve Kognitif Füzyon Hedefli Prostat Biyopsisinin Karşılaştırılması" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.

Yardımcı Araştırmacılar: Kamuran TAVŞAN, Emre ALTINTAŞ, Halil ÖZER, Murat GÜL, Özcan KILIÇ, Serdar GÖKTAŞ.

NOT: 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Ek 10.madde hükümleri uyarınca; bazı çalışmalar için etik kurul onayı alındıktan sonra, Sağlık Bakanlığı veya bağlı kuruluşlarından (çalışmanın yapılacağı kurum) izin alınması zorunlu olduğundan araştırmacıların bu hususa dikkat etmeleri gerekmektedir.