

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERİ TANISINDA MR-US FÜZYON GÖRÜNTÜLEME
KILAVUZLUĞUNDA YAPILAN HEDEFLİ PROSTAT BİYOPSİSİNİN
ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ERHAN FIRAT

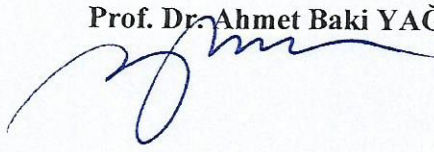
**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AHMET BAKİ YAĞCI**

DENİZLİ-2018

Prof. Dr. Ahmet Baki Yağcı danışmanlığında Dr. Erhan Fırat tarafından yapılan “Prostat kanseri tanısında MR-US füzyon görüntüleme kılavuzluğunda yapılan hedefli prostat biyopsisinin etkinliği” başlıklı tez çalışması 21/11/2018 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

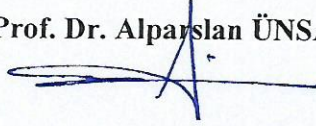
BAŞKAN

Prof. Dr. Ahmet Baki YAĞCI



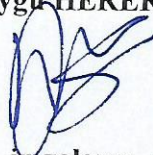
ÜYE

Prof. Dr. Alparslan ÜNSAL



ÜYE

Doç. Dr. Duygu HEREK

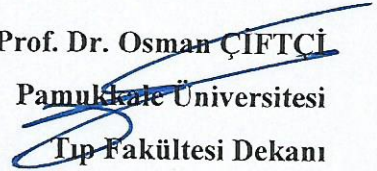


Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı



TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca beni destekleyen, bilgi ve tecrübeleriyle yanımda olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Ahmet Baki Yağcı'ya, tıpta uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Nuran Sabir Akkoyunlu, Doç. Dr. Duygu Herek, Dr. Öğr. Üyesi Ergin Sağtaş, Dr. Öğr. Üyesi Pınar Çakmak, Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Arslan ve Dr. Öğr. Üyesi Furkan Ufuk'a eğitimime yaptıkları katkılar için teşekkür ederim. Tüm çalışma sürecindeki emeği ve desteği için Üroloji AD Başkanı Prof. Dr. Ömer Levent Tuncay ve Tıbbi Patoloji AD Öğr. Üyesi Doç. Dr. Nilay Şen Türk'e, eğitimim süresince birlikte görev yaptığım ve desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, tez çalışmamın istatistik verileri konusunda yardımcı olan Öğr. Gör. Hande Şenol'a teşekkür ederim.

Her konuda hep yanımda olan en değerli varlığım eşim Elif Fırat ile hayatımın her anında varlıklarıyla bana güç veren en büyük desteğim babam Remzi Fırat, annem Nurgün Fırat ve kardeşim Betül Fırat'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	iv
TABLOLAR ÇİZELGESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
PROSTAT ANATOMİSİ	3
PROSTAT KANSERİ	5
Epidemiyoloji ve İnsidans	5
Prostat Kanserinde Sınıflama ve Gleason Skorlaması.....	6
Tanı Yöntemleri.....	10
Biyopsi Şemaları ve Biyopsi Hata Nedenleri	14
Hedefli Biyopsi Yöntemleri.....	27
1-Kognitif füzyon biyopsi	27
2-Gerçek zamanlı MR-US füzyon görüntüleme kılavuzluğunda biyopsi ...	28
3-Direkt-MR kılavuzluğunda biyopsi.....	32
GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
MULTİPARAMETRİK PROSTAT MRG.....	33
BİYOPSİ ÖNCESİ HASTA HAZIRLIĞI.....	34
ULTRASONOGRAFİ VE FÜZYON GÖRÜNTÜLEME	34
BİYOPSİ VE PATOLOJİK DEĞERLENDİRME	37
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	38
BULGULAR.....	39
TARTIŞMA.....	53
SONUÇLAR.....	64
KAYNAKLAR	66

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1. Prostat anatomisi	3
Şekil 2. Prostatın zonal anatomisi	4
Şekil 3. Prostat kanserinde Gleason Skorlaması.....	8
Şekil 4. Endorektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi tekniği	14
Şekil 5. Malign dokudan “Tru-cut” iğne ile örnek alınması	14
Şekil 6. Sistemik biyopsi şemaları.....	16
Şekil 7. Hedefleme hatası şematik görünümü, standart hedefler (yeşil daireler) ve biyopsi alınan noktalar (kırmızı daireler)	16
Şekil 8. Difüzyonda su moleküllerinin hareketlerinin şematik görünümü	20
Şekil 9. Endorektal US probu, elektromanyetik sensörler ve biyopsi iğnesine kılavuzluk eden ataçman	35
Şekil 10. Elektromanyetik verici ve probun konumu	35
Şekil 11. MR-US yan yana füzyon görüntü örneği	36
Şekil 12. Kullanılan standart 12 kadrant biyopsi şeması	37
Şekil 13. Klinik anlamsız kanser, klinik anlamlı kanser ve benign tanılarının yöntemlere göre dağılımı	41

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Tablo 1. Gleason Skorlarına göre ISUP grade gruplaması	10
Tablo 2. PIRADSV2’de önerilen multiparametrik prostat MRG sekansları ve teknik parametreleri	23
Tablo 3. Ülkemizde bulunan MR/TRUS füzyon biyopsi cihazlarının teknik özellikleri.....	31
Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri	39
Tablo 5. HB, SB ve SB+HB yöntemlerinin hastaları patolojik olarak sınıflaması	40
Tablo 6. SB+HB yöntemi referans alındığında; HB yönteminin hasta bazında benign-malign ayrımındaki performansı.....	42
Tablo 7. SB+HB yöntemi referans alındığında; SB yönteminin hasta bazında benign-malign ayrımındaki performansı.....	42
Tablo 8. SB+HB yöntemi referans alındığında; HB yönteminin klinik anlamlı kanseri olan hastaları belirlemedeki performansı	43
Tablo 9. SB+HB yöntemi referans alındığında; SB yönteminin klinik anlamlı kanseri olan hastaları belirlemedeki performansı	43
Tablo 10. SB ve HB yöntemlerinin hastaları patolojik sınıflamaları	44
Tablo 11. HB ile SB'nin hastalarda tanımladıkları Gleason Skoru dağılımları	45
Tablo 12 . Hedef lezyon ve sistematik biyopside bu lokasyona uyan kadranlar göz önüne alındığında; SB ve HB yöntemlerinin lezyonları patolojik sınıflamaları .	46
Tablo 13. Hedef lezyon ve sistematik biyopside bu lokasyona uyan kadranlar göz önüne alındığında; SB+HB yöntemi referans alınarak HB yönteminin lezyonları patolojik olarak sınıflaması.....	47
Tablo 14. Hedef lezyon ve sistematik biyopside bu lokasyona uyan kadranlar göz önüne alındığında; SB+HB yöntemi referans alınarak SB yönteminin lezyonları patolojik olarak sınıflaması	48
Tablo 15. Hedef lezyon ve sistematik biyopside bu lokasyona uyan kadranlar göz önüne alındığında; HB ve SB'nin lezyonlarda tanımladıkları Gleason Skoru dağılımları	49

Tablo 16. Hedef lezyon ve sistematik biyopside bu lokasyona uyan kadranslar göz önüne alındığında; lezyonların PIRADS skorları ile HB yönteminin verdiği Gleason skorlarının dağılımı 50

Tablo 17. Hedef lezyon ve sistematik biyopside bu lokasyona uyan kadranslar göz önüne alındığında; lezyonların PIRADS skorları ile SB yönteminin verdiği Gleason skorlarının dağılımı 50

Tablo 18. Hedef lezyon ve sistematik biyopside bu lokasyona uyan kadranslar göz önüne alındığında; HB ve SB yöntemlerinin lezyonlarda tanımladıkları maksimal pozitif kor uzunlukları 51



KISALTMALAR

ADC: Apparent Diffusion Coefficient

ASAP : Atipik küçük bez proliferasyonu

BPH : Benign prostat hiperplazisi

BT : Bilgisayarlı tomografi

DAG : Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

DICOM : Digital imaging and communication in medicine

EPI : Echoplanar imaging (Eko-planar görüntüleme)

FOV : Field of view (görüntüleme alanı)

GRE : Gradient eko

HB : Hedefli biyopsi

HGPIN : Yüksek gradeli prostatik intraepitelyal neoplazi

ISUP : International Society of Urological Pathology

LGPIN : Düşük gradeli prostatik intraepitelyal neoplazi

Mhz : Megahertz

MPKU : Maksimal pozitif kor uzunluğu

MpMRG : Multiparametrik prostat MRG

MPR : Multiplanar rekonstrüksiyon

MR : Manyetik rezonans

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NEX : Number of excitation (veri toplama sayısı)

ng/ml : nanogram / mililitre

PET : Pozitron emisyon tomografisi

PIN : Prostatik intraepitelyal neoplazi

PIRADS : Prostate Imaging-Reporting And Data System

PRM : Parmakla rektal muayene

PSA : Prostat spesifik antijen

PZ : Periferel zon

RMSD : Root Means Square Deviation

SB : Sistemalik biyopsi

SE : Spin eko

TE : Echo time

TR : Repetition time

TRUS : Transrektal ultrasonografi

TZ : Transizyonel zon

T1A : T1 ağırlıklı

T2A : T2 ağırlıklı

US : Ultrasonografi

ÖZET
PROSTAT KANSERİ TANISINDA MR-US FÜZYON GÖRÜNTÜLEME
KILAVUZLUĞUNDA YAPILAN HEDEFLİ PROSTAT BİYOPSİSİNİN
ETKİNLİĞİ

Dr. Erhan FIRAT

Bu çalışmada; prostat kanseri tanısında MR-US füzyon görüntüleme kılavuzluğunda yapılan hedefli prostat biyopsisinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Standart sistematik biyopsi ve hedefli prostat biyopsisinin, bu iki yöntemin kombine kullanımına göre tanısal performansları ve lezyonları tanımlamaları karşılaştırıldı.

Çalışmamıza serum prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği ve/veya anormal parmakla rektal muayene (PRM) bulguları ile birlikte son 3 ay içerisinde hastanemizde elde olunan multiparametrik prostat MRG (mpMRG)'sinde PIRADS skoru ≥ 3 lezyon tespit edilmesi nedeniyle Üroloji kliniği tarafından Radyoloji Anabilim Dalı'na prostat biyopsisi için refere edilen 126 hasta dahil edildi.

MR'da tespit edilmiş olan her bir lezyondan gerçek zamanlı MR-US füzyon görüntüleme kılavuzluğunda, lezyon başına en az 1 adet hedefli biyopsi alındı. Hedefli biyopsi işlemi tamamlandıktan sonra, füzyon görüntüleme sistemi kapatıldı. Sadece TRUS görüntüleri kılavuzluğunda sistematik olarak 12 kadrandan biyopsi alındı. Konu üzerinde deneyimli bir patolog tarafından benign ve malign bulgular raporlandı. Malignite saptanan her kor için Gleason skoru verildi ve maksimal pozitif kor uzunluğu (MPKU) hesaplandı. Gleason skoru ≥ 7 lezyonlar veya MPKU ≥ 5 mm olan lezyonlar "klinik anlamlı kanser" kabul edildi.

126 hastanın 78'inde (%61,9) prostat kanseri saptandı. Toplam 59 hasta (%46,8) klinik anlamlı kanser tanısı alırken, 19 hasta (%15,1) klinik anlamsız kanser tanısı aldı. 48 hastanın (%38,1) ise patoloji sonucu benign idi. Hedefli biyopsi (HB) ve sistematik biyopsi (SB) yöntemlerinin tek başına hastaları tanımlamaları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,111$). Ancak kanser saptamada iki yöntemin kombine kullanımının, bu yöntemlerin tek başına kullanımına göre anlamlı olarak yüksek

sonuç verdiği bulundu ($p=0,0001$). HB ile hastaların Gleason skorları SB'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,019$).

SB 18 hastada 18 adet hedef dışı malignite yakaladı. Bu hedef dışı lezyonların 13'ü klinik anlamsız kanser iken, 5'i klinik olarak anlamlı kanserdi.

126 hastada toplam 157 şüpheli lezyon değerlendirildi. Hedef lezyon ve sistematik biyopside bu lokasyona uyan kadranlar göz önüne alındığında; HB yöntemi ile yapılan örneklemelerde maksimal pozitif kor uzunluğu ve Gleason skoru, SB yöntemi ile yapılan örneklemelere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Anterior yerleşimli lezyonlarda HB'nin klinik anlamlı kanseri yakalama oranı SB'den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,002$). Transizyonel zon yerleşimli lezyonlarda HB'nin klinik anlamlı kanseri yakalama oranı SB'den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,011$).

Sonuç olarak; çalışmamızda hedefli biyopsi ile daha yüksek Gleason skoru, daha büyük MPKU ve daha fazla klinik anlamlı kanser saptandı. Ayrıca anterior yerleşimli lezyonlarda hedefli biyopsi ile daha fazla klinik anlamlı kanser saptandı. Diğer taraftan sistematik biyopsi ile mpMRG'de saptanan hedef lezyonlar dışında da malign odaklar tespit edildi. Ancak bunların %72,2'si klinik olarak anlamsız kanserdi. Hedefli biyopsi ile sistematik biyopsinin kombine kullanımının, bu yöntemlerin tek başına kullanımına göre prostat kanseri tanısı alan hasta sayısını belirgin artırdığı bulundu. Bu bulgular ışığında, uygun hasta yönetiminin sağlanması için sistematik biyopsiye hedefli biyopsinin eklenmesini önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: MR-US füzyon görüntüleme, prostat, hedefli biyopsi

ABSTRACT
THE EFFICACY OF MR-US FUSION GUIDED BIOPSY FOR
DETECTION PROSTATE CANCER

Dr. Erhan FIRAT

The aim of this study was to evaluate the role of MR-US fusion imaging guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. The standard systematic biopsy and targeted prostate biopsy were compared with each other and combined to investigate their diagnostic performance and lesion characterization.

Our study included 126 patients referred by the urology department for prostate biopsy due to serum prostate specific antigen elevation and/or abnormal digital rectal examination findings and a lesion with PIRADS score ≥ 3 in multiparametric prostate MRI performed in our hospital within the last 3 months.

An MR-US fusion imaging system based on rigid registration was used to obtain at least one core from each lesion detected on MRI. After the targeted biopsy procedure was completed, the fusion imaging system was turned off. TRUS guided 12-core prostate biopsy was performed systematically. Benign and malignant findings were reported by an experienced pathologist. Gleason score was determined and maximal positive core length was calculated for each core detected malignancy. Gleason score ≥ 7 or maximal positive core length ≥ 5 mm lesions were accepted as "clinically significant cancer".

Prostate cancer was detected in 78 (61,9%) of 126 patients. 59 patients (46.8%) were diagnosed with clinically significant cancer and 19 patients (15.1%) were diagnosed with clinically insignificant cancer. The pathology results were benign in 48 patients (38.1%). There was no significant difference between targeted biopsy (TB) and systematic biopsy (SB) methods ($p=0,111$). However, with the combined use of these two methods, significantly more prostate cancer was detected ($p=0,0001$). Gleason scores of patients with TB were significantly higher than with SB ($p=0,019$).

SB detected 18 non-target malignancies in 18 patients. Of these lesions; 13 lesion were clinically insignificant and 5 lesion were clinically significant.

Total of 157 suspicious lesions were evaluated in 126 patients. Maximal positive core length and Gleason score of samples with TB were higher than with SB ($p<0,05$). The clinically significant cancer rate of HB was significantly higher than of SB in anterior lesions ($p=0,002$). In transitional zone lesions, the clinically significant cancer rate of TB was significantly higher than of SB ($p=0,011$).

In conclusion, more clinically significant cancer, higher Gleason score and greater maximal positive core length was detected with TB in our study. More clinically significant cancer was detected with targeted biopsy in anterior lesions. However, SB also detected prostate cancer from extra-target areas (%72 clinically insignificant cancer). The combined use of TB and SB significantly increased the number of patients diagnosed with prostate cancer in comparison to each method alone. We recommend adding targeted biopsy to the standard systematic biopsy to facilitate appropriate patient management.

Key words: MR-US fusion imaging, prostate, targeted biopsy

GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen malignitedir (1). Prostat kanseri organa sınırlı evrede saptandığında, tedavisinde kür şansı daha yüksektir. Bu amaçla erken teşhis için tarama testi olarak prostat spesifik antijen (PSA) ölçümü ve parmakla rektal muayene (PRM) yöntemleri kullanılmaktadır (2). Tanı biyopsi ile konulmaktadır. Prostat biyopsisinde klasik yöntem transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde sistematik sekstant biyopsi (altılı biyopsi) tekniğidir (3). Prostata yönelik genişletilmiş 12'li biyopsi protokolünün kanser saptamada daha etkili olduğu ve gereksiz biyopsi oranını azalttığı gösterilince standart yöntem olarak rutinde TRUS eşliğinde 12-kor sistematik biyopsi kullanılmaya başlanmıştır (4). Ancak günümüzde prostat kanseri tanısında standart kabul edilen 12-kor sistematik biyopsinin de tanı etkinliği sınırlıdır. Otopsi serileri ile karşılaştırılmalı yapılan çalışmalarda prostat biyopsi duyarlılığı %53 olarak bildirilmiştir (5). Bu belirsizlik sebebiyle olguların yaklaşık üçte biri beş yıl içinde tekrar biyopsiye gitmekte ve bunların %13-41'inde tümör tespit edilmektedir. Standart yöntemle kanser saptanma oranları %27-40 arasında olup klinik anlamlı kanserlerin %20-25'i atlanabilmekte ve ciddi oranda da klinik anlamsız kanser saptanabilmektedir (6). Bu sorunların üstesinden gelmek amacıyla önerilen daha çok örnekleme yapıldığı saturasyon biyopsilerde klinik olarak anlamsız tümör yakalanma oranı artmakta ve dolayısıyla da gereksiz tedavi riskinde artış ortaya çıkmaktadır.

TRUS; gerçek zamanlı görüntü vermesi, hastayı ve operatörü radyasyona maruz bırakmaması, ucuz, kolay ve taşınabilir olması nedeni ile prostat biyopsilerinde ilk tercih edilen kılavuz görüntüleme yöntemidir. US'nin bir diğer önemli avantajı da iğnenin ciltten hedeflenen lezyona kadar olan tüm trasesini görmemizi sağlayan multiplanar görüntüleme yeteneğidir. Ancak MR'da kolayca seçilebilen bazı lezyonlar US ile saptanamayabilmektedir (7,8).

MR donanım ve yazılımlarındaki hızlı gelişmeler ve multiparametrik prostat MRG (mpMRG)'nin yaygın kullanılması ile prostat bezindeki lezyonlar daha fazla saptanmaya başlanmıştır. US'de saptanamayan veya çevre yapılardan net ayırt edilemeyen lezyonlar, MRG'nin sağladığı yüksek doku kontrastı ile rahatça seçilebilmektedir. MRG ile malign karakterli lezyonlar saptandıkça bu lezyonlara

yönelik hedefli biyopsi yapılması gündeme gelmiştir. Günümüzde 3 farklı yöntem ile hedefli biyopsi yapılmaktadır. Bunlar; kognitif füzyon biyopsi, gerçek zamanlı MR-US füzyon görüntüleme kılavuzluğunda biyopsi ve direkt-MR kılavuzluğunda biyopsidir.

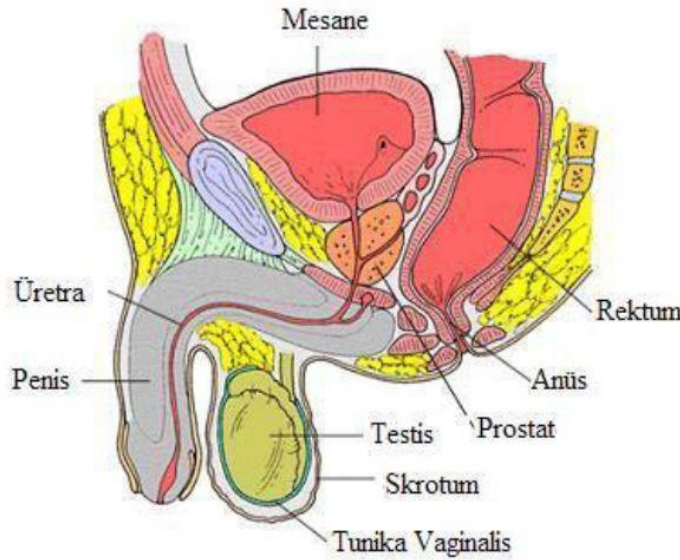
Farklı modalitelerin kombine kullanımı kesin tanıya ulaşmak amacıyla yaygın kullanılan uygulamalardandır. Füzyon görüntüleme, farklı modaliteler arasında aynı anatomiye aynı açılardan gösterme konusunda net bir korelasyon sağlayarak tanı için daha güvenli bir yol oluşturmaktadır. Modaliteler arası güvenli korelasyonu füzyon görüntüleme ile elde etmek doğru lezyonu hedeflemek için önemlidir. MR'ın lezyon saptama ve US'nin gerçek zamanlı görüntüleme avantajlarını kombine eden MR-US füzyon görüntüleme teknikleri son dönemde hızlı gelişme göstermekte ve prostat biyopsilerinde önemli bir kılavuz yöntem olarak kullanımı artmaktadır.

Bu prospektif çalışmada; prostat kanseri tanısında gerçek zamanlı MR-US füzyon görüntüleme kılavuzluğunda yapılan hedefli prostat biyopsisinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Standart sistematik biyopsi ve hedefli prostat biyopsisinin, bu iki yöntemin kombine kullanımına göre tanısal performansları karşılaştırılmıştır. Ayrıca standart sistematik 12-kor biyopsi ile gerçek zamanlı MR-US füzyon kılavuzluğunda yapılan hedefli biyopsinin lezyonları tanımlamaları karşılaştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

PROSTAT ANATOMİSİ

Prostat bezi fibromuskuler ve glandüler dokudan oluşan erkek üreme sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Prostat salgısı sperm aktivasyonunu ve mobilitesini sağlar. Tabanı yukarıda tepesi aşağıda koni şeklindedir. En geniş yeri olan tabanı 4 cm enindedir. Ön arka çapı 2 cm, yüksekliği 3 cm' dir. Ortalama ağırlığı 8 gr'dır (9). Prostatın tabanı mesanenin tabanına oturur. Apeksi ise kısmen ürogenital diafragmayı oluşturan eksternal üretral sfinkterin üzerindedir. Retropubik bölge prostatın önünde yer alır. Bu yapı prostatın venöz pleksusunu (santorini) ve puboprostatik bağı içerir. Prostatın arkasında rektumla bez arasında denonvillier fasiyası vardır. Levator ani kası prostatın yan yüzlerine karışır (Şekil 1) (10).



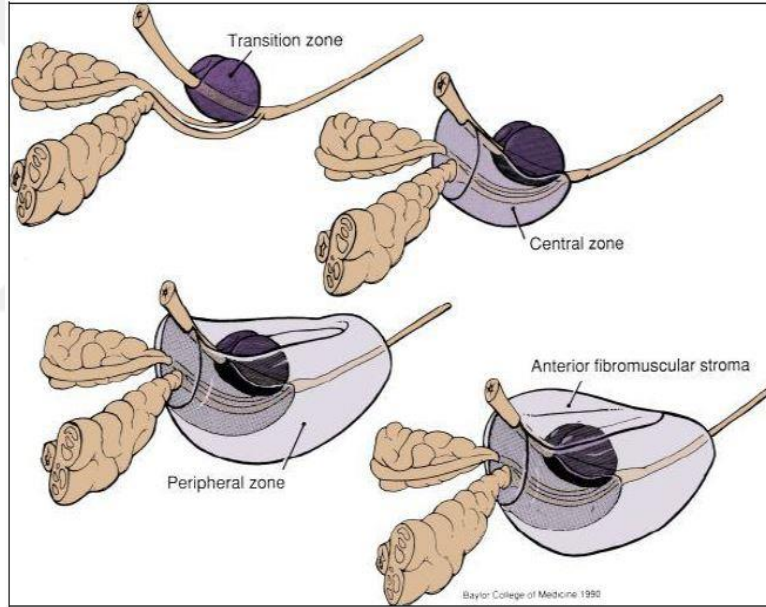
Şekil 1. Prostat anatomisi (10)

Prostatı besleyen arterler internal pudental, inferior vezikal ve orta rektal arterlerdir. Prostatik venler ise lateral ve bazis kesiminde belirgin olan venöz pleksuslardır. Bu venöz pleksus yapısına derin dorsal penil ven de katılır ve bu pleksus internal iliak venlere açılır. Periprostatik venöz ağ vertebral venlerle bağlantılıdır. Prostat kanseri metastazları aksiyel iskelete bu yolla yayılır (11,12).

Lenf drenajı daha çok prostatın posteriorda yerleşimli lenfatiklerle sağlanmaktadır. Prostatın anterior kesiminde ise az miktarda lenf damarı bulunur ve bunlar mesanenin lenfatiklerine karışır.

Prostatın sempatik ve parasempatik innervasyonu pelvik pleksustan sağlanır. Parasempatik lifler asinuslarda sonlanmaktadır ve sekresyondan sorumludur. Sempatik lifler ise prostatik kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonuna neden olur (13).

Prostat %70 glandüler, %30 fibromusküler stromadan oluşur. Prostatın detaylı anatomik araştırılmasından sonra McNeal tarafından prostatın zonal anatomisi tanımlanmıştır (Şekil 2) (14,15).



Şekil 2. Prostatın zonal anatomisi (14)

a. Anterior Fibromusküler Stroma: Stroma tüm prostat dokusunun üçte birini oluşturan ve özellikle anteriorda yer alan kalın konnektif dokudur. Detrüör kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tamamen kaplar. Bu bölge normalde mesane boynundan çizgili sfinktere kadar uzanır. Anterior fibromusküler stroma; prostatik kapsül, anterior visseral fascia ve periprostatik sfinkterin ön kısmı ile devamlılık gösterir ve elastin, kollajen, düz kas ve çizgili kastan oluşmuştur. Anterior fibromuskuler stroma glandüler yapı içermez (15,16).

b. Santral Zon: Glandüler yapılardan oluşur. Glandüler prostat dokusunun %25'lik bölümünü oluşturur. Verumontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Ejekulatuar kanalların içinden geçtiği zondur. Seminal veziküller ve duktus deferensler bu zonda birleşirler ve verumontanumdan üretraya açılırlar. Prostat kanserlerinin yaklaşık %5-10'u santral zondan gelişir.

c. Transizyonel Zon: Distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde üretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir glandüler elemandan oluşmuştur. Cerrahi kapsül adı verilen fibromusküler doku ile santral ve periferel zonlardan ayırımı yapılır. Tüm prostatın %5'inden azını oluşturur. Prostat kanserinin %10-20'si transizyonel zondan çıkar. Transizyonel zon, yaş ile görülme sıklığı artan benign prostat hiperplazisinin (BPH) köken aldığı zondur. BPH'nin tümü buradan kaynaklanır. BPH geliştikten sonra bu zonun kapladığı alan artar.

d. Periferel Zon: Glandüler yapıları içeren prostatın en büyük bölümüdür. Glandüler dokunun %75'i bu zonda yer alır. Periferel zon baziste prostatın posterior bölümünü yapar, apekse doğru anteriora uzanır ve apeks hizasında üretrayı çepeçevre sarar. Periferel zonun glandüler kanalları verumontanum ve distal prostatik üretraya açılır. Prostatik kapsülün apekte ince oluşu ve yer yer olmayışı nedeni ile anatomik olarak apeks zayıftır ve prostat kanserlerinin yayılımı açısından önemli bir anatomik bölgedir (16,17). Prostat karsinomu sıklıkla bu zondan gelişir (%75-80). Kronik prostatitten en fazla bu zon etkilenir (18).

PROSTAT KANSERİ

Epidemiyoloji ve İnsidans

Dünyada erkeklerde cilt kanserleri dışında en sık görülen kanser tipidir. Hastalığın yaşam süresince öngörülebilir riski %16,72 iken ölümle sonuçlanma riski %2,57'dir (19). Erkeklerde kanserden ölümlerin %8'ini, bütün kanserlerin ise %19'unu oluşturmaktadır. 2017 yılında ABD'de 161.360 yeni prostat kanseri vakası ve 26.730 prostat kanseri nedeni ölüm görülmüştür. Erkeklerde kanserden ölümlerin 3. en sık nedenidir (1).

Prostat kanseri insidansı yaş ilerledikçe artmaktadır. Yeni tanı konmuş hastaların %85'i 65 yaşın üzeridir. Prostat kanseri insidansı 70-74 yaşları arasında en yüksektir. 39 yaş altında görülme oranı 1/10.000 iken, 40-59 yaşlar arasında 1/139 ve 60-79 yaşları arasında ise bu oran 1/8'dir (20). Son yıllardaki tarama çalışmalarının etkisi ile prostat kanserine daha erken yaşlarda (50'li yaşlarda) tanı konulmaya başlanmıştır.

İnsidansı ırklar arası farklılık göstermekte olup Çin ve Japonya'da prostat kanseri insidansı dünya geneline göre en düşük orandadır. Prostat kanseri en çok Afrika kökenli Amerikalılarda görülür (21).

Prostat kanserinin biyolojik davranışı çok farklı olup pek çoğu yavaş ilerleyen sessiz kanserlerdir.

Epidemiyolojik çalışmalarda prostat kanserinin etyolojisinde genetik yatkınlık, hormonal etki, çevresel faktörler, diyet ve enfeksiyonun rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Prostat kanseri için kesin risk faktörlerinin yaş, aile hikayesi ve ırk, olası risk faktörlerinin diyetle alınan yağ, hormonlar ve potansiyel risk faktörlerinin ise vaskektomi, kadmium, vitamin A ile vitamin D'nin aşırı kullanımı olduğu ileri sürülmüştür (22,23).

Prostat Kanserinde Sınıflama ve Gleason Skorlaması

Prostat kanserlerinin % 95'ini adenokarsinomlar oluşturmaktadır. İkinci en sık primer prostat tümörü %3'lük oranla periüretral prostatik kanallardan köken alan transizyonel hücreli karsinomdur. Prostat kanseri %85 vakada multifokaldir. Ancak bilateral ya da multifokal tümör olgularında ana tümörden farklı yerde saptanan tümör daha küçük ve klinik olarak önemsiz olduğundan evrelemede prostata sınırlı hastalıkta bilateral ya da unilateral hastalık ayrımının yapılmasının gerekli olmadığı belirtilmektedir (24).

Adenokarsinomun histolojik tespiti hücre yapısına göre yapılır. Prostat adenokarsinomunun morfolojik kriterleri nükleer anaplazi, invazyon ve yapısal bozukluktur (25,26).

Perinöral invazyon teşhis için oldukça iyi bir kriterdir. Sinirlerin yarısından çoğunun etrafında glandüler yapı mevcutsa adenokarsinom teşhisi için yeterlidir.

Mc Neal, prostat adenokanserlerinin %68'inin periferel zondan oluştuğunu belirtmiştir. Transizyonel zonda oluşan kanserler ise genellikle hiperplastik nodüller içerisinde başlayan düşük gradeli ve iyi diferansiye tümörlerdir. Bunlar çoğunlukla transizyonel zonun anterior bölümünden meydana gelir. Bu kısım kalın anterior fibromusküler zon ile sınırlı olduğundan ve ejakülatör kanala uzak olduğundan lenf nodu metastazı, kapsül penetrasyonu veya seminal vezikül invazyonu çok seyrek (24).

Prostatik intraepitelyal neoplazide (PIN) bazal tabaka intakt olmakla birlikte, hücre proliferasyonu, nükleus ve nükleolus hacminde artış gibi sitolojik değişiklikler vardır. PIN, atipik hücrelerle döşeli yapı olarak benign karakterde prostatik asinus ya da duktuslardan oluşur. İyi diferansiye adenokarsinomda ise, mikroasiner yapılarda proliferasyon olmakla beraber lümeni döşeyen hücrelerin bazal tabakası yoktur. PIN düşük ve yüksek gradeli PIN olmak üzere ikiye ayrılır (27).

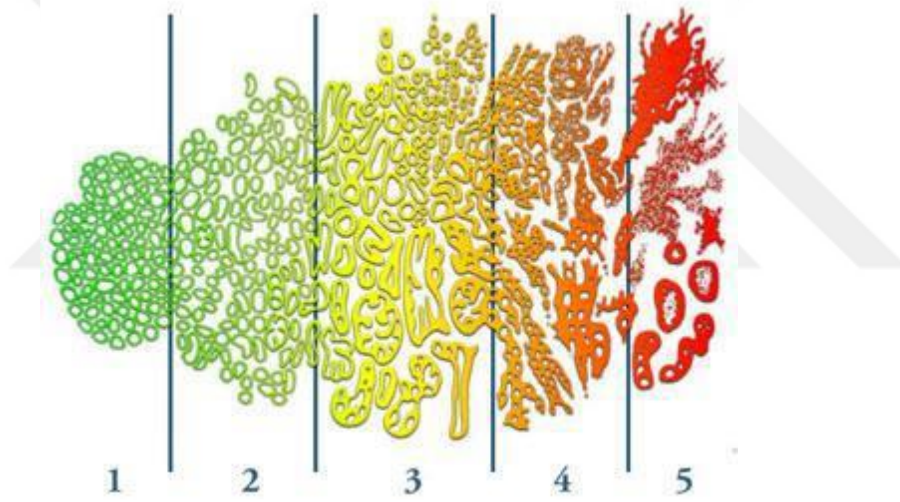
1-Düşük gradeli PIN (LGPIN) çoğu zaman normal prostat dokusundan ayrılamaz. İğne biyopsi sonucu düşük gradeli PIN olarak rapor edilen hastalarda daha sonraki biyopsilerde kanser riski artmamaktadır.

2-Yüksek gradeli PIN (HGPIN) ise stromal invazyon göstermeyen, bazal tabakası korunmuş sitolojik atipi gösteren proliferatif lezyondur. HGPIN alanı ne kadar fazla ise kanser odağı o kadar fazladır. HGPIN, prostat adenokarsinomu gibi daha çok periferel zondan kaynaklanır. HGPIN tesbit edilen hastaların bir yıl sonra yapılan ikinci biyopsilerinde %16-44,6 oranında kanser görülmektedir (28). Yaygın HGPIN saptanmış olgularda PSA seviyesi, ultrasonografi ve digital rektal muayene bulgusu ne olursa olsun rebiyopsi yapılmalıdır.

İğne biyopsilerinde küçük bir alanda az sayıda bezin yapısal/sitolojik özellikleri atipik olmakla beraber kesin adenokarsinom tanısı için yetersiz kalabilir. Bu gibi durumlarda atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) terminolojisi kullanılmaktadır. ASAP tanısı alan olguların önemli bir kısmı tanı konamamış adenokarsinom grubunu içerir. ASAP'ın ilk tanımlandığı yıllarda rebiyopsiye giden hasta oranı %60 iken günümüzde ürologların bu terime adapte olmaları sonucunda,

bu oran %98'lere yükselmiştir (29,30). Atipik tanıyı taklit eden olgularda tekrar biyopsilerde kansere rastlama oranı yüksek olup %35-50 olarak bildirilmektedir (31).

İlk defa 1966 yılında Donald F. Gleason tarafından tanımlanan günümüze kadar birkaç kez revize edilen 2005 yılında son halini alan Gleason derecelendirmesi ve skorlaması prostat adenokarsinom derecelendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İnvazifliği ve prognozunu göstermede hücre diferansiasyon derecesi ve çekirdek anaplazisine bağlı olarak geliştirilmiştir. Sitolojik özellikler tümör derecelendirilmesinde rol oynamaz. Prostat kanseri heterojen bir yapı gösterdiğinden aynı tümörde iki veya daha fazla grade bir arada bulunur. Gleason gradeleme sistemi hücrelerdeki değişikliklerden ziyade tümöral glandların yapısal özelliklerini temel alır (32). Buna göre prostat kanseri 5 grade'e ayrılır.



Şekil 3. Prostat kanserinde Gleason Skorlaması (25)

Patern 1: Uniform, çevre dokudan düzgün sınırla ayrılan birbirine yakın gland kümeleri, benign bezlere benzer yuvarlak orta boy bezlerin oluşturduğu iyi sınırlı nodül

Patern 2: İyi sınırlı, orta boy neoplazik bezlerin yer yer çevreye uzanım gösterdiği çeşitli şekil ve boyutta, benign bezlere benzer orta boy bezler

Patern 3: İnfiltratif, çeşitli boyut ve şekillerde bezler. Patern 1 ve 2'deki bezlerden küçük, büyüklük ve şekillerinde belirgin farklılıklar mevcut olup, düzgün sınırlı küçük kribriform tümör nodüllerinden oluşan patern

Patern 4: İnfiltratif, iç içe geçmiş bezler, kötü sınırlı, lümeni belirli olmayan küçük bezler, düzensiz sınırlı ve geniş kribriform bezlerden oluşan yapılar

Patern 5: Glandüler diferansiasyon olmaksızın solid alanlar, katı plaklar, kordonlar, tek tek hücreler, santralinde nekroz olan solid, kribriform yapılar (33).

Primer (en sık) ve sekonder (ikinci en sık) yapısal patern belirlenir, 1'den 5'e kadar derecelendirilir. En iyi diferansiasyonu 1, en kötü diferansiasyonu 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.

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 adlandırılır. Gleason dereceleme sisteminde herhangi birinin 4 veya üstü olması ya da skorun 7 veya üstü olması durumunda prognoz kötüdür (34,35,36).

Klinik pratikteki değişiklikler, histolojik spektrum ve varyantların daha iyi tanınması ve morfolojik farklılıkların prognostik öneminin belirlenmesi amacıyla 2005 yılında Gleason skorlaması modifiye edilmiştir. Modifiye Gleason skorlamasına göre patern 1 ve 2 kullanılmamalı, iğne biyopsilerinde tersiyer patern varlığında en baskın 2 patern değil, en baskın ve en kötü patern verilmelidir. Ayrıca iki paternden fazla patern varsa (tersiyer) yüksek olanı verilmeli denilmiştir. 2014 yılında Chiago'da 67 patoloğ ve 17 klinisyenin katılımıyla yapılan toplantıda 2005 modifikasyonu sonrası yapılan prognostik çalışmalar da baz alınarak Gleason skor tayini yanısıra ISUP (International Society of Urological Pathology) grade gruplamasının yapılması önerilmiştir (37). Çok sayıda farklı Gleason skoru ISUP grade gruplamasına göre 5 kategoriye indirgenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Gleason Skorlarına göre ISUP grade gruplaması (37)

Gleason skor	Grade Grup
≤ 6	Grade Grup 1
3+4=7	Grade Grup 2
4+3=7	Grade Grup 3
8	Grade Grup 4
≥ 9	Grade Grup 5

ISUP: International Society of Urological Pathology

Bu gruplama ile Gleason 3+4 ile 4+3'ün farkı vurgulanmıştır. Ayrıca Gleason skor 8' in 9-10'dan ayrımı yapılmıştır. Grade grupları, standart Gleason skorlamasıyla karşılaştırıldığında daha iyi bir prognostik risk ayrımı ortaya koymaktadır (38). Bu grupların prognostik değeri, bir dizi çalışmayla doğrulanmıştır (39). Bu kullanımın bir diğer faydası, 1'den 10'a kadar olan skalada intermediyer derece gibi duran Gleason skor 6 kanserin, 1'den 5'e kadar olan gruplamada en düşük kategoriye (1/5) yerleştirilmiş olmasıdır; böylece doktorlar ve hastalara skor 6 prostat kanserinin nispeten selim doğasını yansıtmak mümkün olmaktadır (40).

Tanı Yöntemleri

Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostatın duktal ve asiner epitelinde ve periüretral bezlerde üretilen kallikrein ailesinden bir glikoproteindir. Normalde seminal sıvıda yüksek konsantrasyonda bulunur ve semenin likefaksiyonunda görev alır. İlk kez 1980 yılında serumda ölçülmüş ve daha sonra yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (2).

PSA prostat kanseri taramasında kullanılan en önemli belirteç olmasına rağmen prostat kanserine değil, organa özgüdür. Prostat kanseri dışında birçok faktörün serum PSA seviyesini değiştirebilmesi nedeniyle özgüllüğü düşüktür (41,42). Prostat spesifik antijen; yaşa, ırka ve prostat hacmine göre değişebilir. Yaş ilerledikçe PSA düzeyi artar. Siyah ırkta beyaz ırka göre daha yüksektir. Prostatit, prostat kanseri, BPH, akut üriner retansiyon ve ejakülasyon gibi durumlarda yükselebileceği gibi,

prostat biyopsisi, prostat masajı ve prostata transüretal girişimler PSA düzeyinde geçici yükselmelere neden olabilir. Akut prostatitten 6-8 hafta sonra, biyopsiden 4-6 hafta sonra serum PSA değerinin normale dönmesi beklenir (43).

BPH'si olmayan hastalarda PSA yıllık 0,04 ng/mL artar. Bu artış BPH'si olan hastalarda 0,07 ile 0,27 arasında değişmektedir (44).

Prostat kanserinin çoğunda serum PSA miktarı yükselmekle beraber, organa sınırlı olanların %20-25' inde 4 ng/mL 'nin altında seyreder. BPH'lı hastaların yaklaşık %25' inde ise 4 ng/mL' nin üzerindedir.

Parmakla Rektal Muayene (PRM)

Periferal zonda yerleşen tümörler belli bir boyutta ise bu yöntemle palpe edilebilir. Prostat kanseri riskinin yüksek olması nedeniyle PRM sonucu anormal olan tüm erkeklere, PSA sonuçlarına bakılmaksızın prostat biyopsisi önerilmektedir.

Günümüzde 50 yaş üstü erkeklerde yıllık kontrollerde yapılması gereken bir muayene yöntemi olan parmakla rektal muayenede; endurasyon, nodül, yüzey düzensizlikleri, asimetri, fiksasyon, lateral sulkusun durumu incelenmelidir. PRM'nin subjektif bir değerlendirme oluşu, duyarlılığının yalancı negatiflik nedeniyle düşük oluşu, düşük pozitif prediktivitesi bu yöntemin tek başına bir tanı yöntemi olarak kullanımını sınırlar (45). Ayrıca PRM ile yakalanmış prostat kanserlerinin % 50'den fazlası patolojik olarak ilerlemiş kansere sahiptir (46).

Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

Prostat anatomisinin incelenmesinde TRUS önemli bir görüntüleme yöntemidir. Prostat bezinin ve çevre yapılarının incelenmesinde kullanılan transrektal problar yüksek frekanslıdır (7-10 MHz). Hasta dekübit pozisyonda olmalı ve incelemeden önce rektal tuşe yapılmalıdır. Proba kondom geçirilerek ve jel kullanılarak rektuma yerleştirilmelidir. Prob yerleştirilirken öne ve prostat bezine doğru yönlendirmek gerekmektedir. Prostat bezi taban bölümünden apekse kadar transvers ve longitudinal pozisyonlarda incelenmelidir. İnceleme seminal vezikülleri, prostat bezini, mesane tabanını, periprostatik alanı ve rektum duvarını kapsamalıdır (12,47).

TRUS'ta santral ve periferik zonlar ekojeniteleri açısından birbirinden ayrılamaz. Yerleşim yerleri ile karar verilir. Anterior fibromüsküler stroma bezin ön-üst yüzünde hipoekoik bir alandır. TRUS'un en önemli yararı prostat volümünün doğru ölçülmesi ve prostat biyopsisinin TRUS rehberliğinde yapılmasıdır.

Prostat kanserinin ultrasonografi bulguları spesifik olmayıp periferik zonda sınırları net seçilen veya seçilemeyen hipoekoik nodül olarak görülürken bazen homojen bez içerisinde heterojen küçük bir alan şeklinde de izlenebilir. TRUS'ta periferik zondaki malign lezyonlar hipoekoik görülmesine karşın; BPH, prostatit, hematom, normal doku ve kist de hipoekoik görülebilir. Ayrıca %40'dan fazla oranda izoekoik alanlarda da prostat kanseri görülmesi TRUS'un başarısını sınırlamaktadır. Tüm bu sebeplerden dolayı TRUS tümörün saptanmasında tek başına kullanıldığında yeterince güvenilir değildir. TRUS'un pozitif prediktif değeri %52, negatif prediktif değeri %72 seviyelerinde kalmaktadır (48,49).

TRUS'da kapsüler kabarıklık ve/veya retroprostatik açının kaybı gibi konturda düzensizlik bulguları, rektoprostatik bölgede yağ planlarının obliterasyonu ekstrakapsüler yayılım bulgularıdır. Periferik zonda fokal bir alanda renkli Doppler US ile artmış vaskülarizasyon izlenmesi prostat kanseri yönünden anlamlıdır. Prostat bazalindeki lezyonun seminal vezikül içine uzanması invazyon lehine değerlendirilir (50).

Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Biyopsi

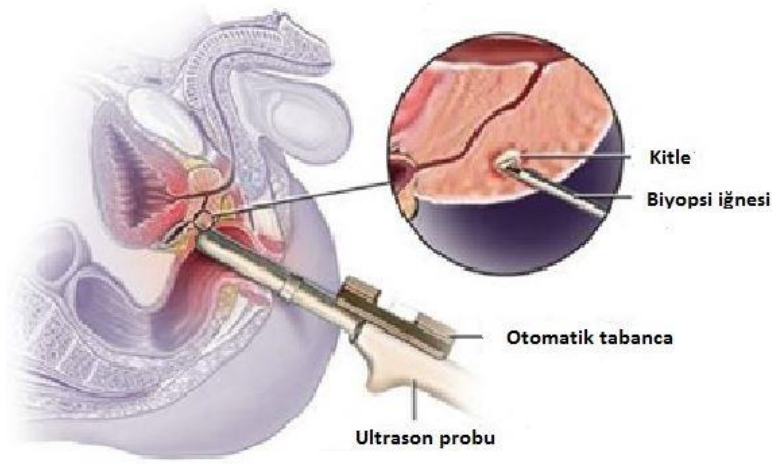
TRUS eşliğinde biyopsi PSA'nın klinik rutin kullanıma girmesi ile parmak kılavuzluğunda yapılan biyopsilerin yerini almıştır. Yüksek PSA düzeylerinin prostat biyopsisi için endikasyon olarak sunulmasından sonra yapılan çalışmalarda PSA seviyesi 4-10 ng/mL arasında olan erkeklerde %20-30 oranında kanser saptanmıştır. Bundan dolayı PSA seviyeleri 4-10 ng/mL arasında olup herhangi bir risk faktörü olmayan hastalara da biyopsi yapılmalı mıdır tartışması başlamış ve PSA'nın 4 ng/mL'den daha fazla olması biyopsi endikasyonu haline gelmiştir (51). Anormal PRM bulgusu olan erkeklere PSA sonucuna bakılmaksızın biyopsi önerilmektedir. Çünkü prostat kanserli hastaların %25'inde PSA değeri 4 ng/mL'den daha düşük değerlere sahiptir (52). Önceleri, TRUS'un prostat kanser taramasında kullanılması önerilmesine rağmen günümüzde sınırlı sensitivite ve spesifitesinin olması ve yüksek

maliyeti nedeniyle bu düşünceden uzaklaşmıştır (53). TRUS eşliğinde biyopsi endikasyonları şu şekilde sıralanabilir;

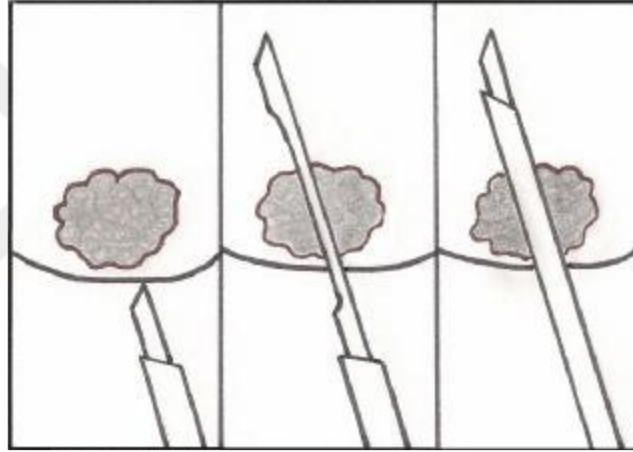
- Semptomatik prostat kanser şüphesi (örn; kemik metastazı, kord basısı)
- Prostat kanseri için tarama yapılan 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan, 50 yaşın üzerinde asemptomatik hastalar
- PSA düzeyine bakmaksızın PRM'de prostatta asimetri veya nodül olması
- PSA'nın yaştan bağımsız 4 ng/mL'den yüksek olması
- 60 yaşın altında PSA 2,5 ng/mL'den yüksek olması
- Artan PSA velositesi (yılda 0.75-1,0 ng/mL'den fazla artış)
- Semptomatik BPH'lı hastalarda girişim öncesi (örneğin; cerrahi tedavi veya 5 alfa redüktaz inhibitörü başlamadan)
- Sistoprostatektomi veya ortotopik üriner diversiyon öncesi
- Yüksek dereceli PIN veya ASAP tanısı sonrası izlem biyopsilerinde (3-6 ay)
- Second-line tedavi öncesi başarısız radyoterapiyi göstermede önerilmektedir (54,55).

Biyopsinin kontrendike olduğu durumlar ciddi koagülopati, ağırlı anorektal durumlar, rektum tümörü, şiddetli immünsüpresyon, akut prostatit ve son 6 hafta içinde geçirilmiş bakteriyel prostatittir. Biyopsinin transrektal yoldan gerçekleştirilemediği şiddetli hemoroid, anal fissür, abdominoperineal rezeksiyon gibi nedenlerle sakıncalı veya imkansız ise, biyopsi transperineal yoldan gerçekleştirilebilir.

Transrektal US probu ile uyumlu 18 Gauge tam otomatik tru-cut biyopsi iğneleri bu işlemde sıklıkla kullanılır. Transrektal US görüntüsü iğnenin ilerlemesi beklenen yolu gösteren kılavuz çizgiyle aynı hizaya getirilmelidir. Biyopsi iğnesi 0,5 cm ilerletilir ve sonrasındaki 1,5 cm'lik dokudan örnek alınır (Şekil 4 ve 5) (56,57)



Şekil 4. Endorektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi tekniği (4)



Şekil 5. Malign dokudan “Tru-cut” iğne ile örnek alınması (57)

Prostat biyopsi işleminin komplikasyonları hematospermi (%37,4), 1 günden fazla süren hematüri (%14,5), 2 günden az süren rektal kanama (%2,2), prostatit (%1), ateş $>38,5^{\circ}\text{C}$ (%0,8), epididimit ve girişim gerektiren rektal kanama (%0,7), üriner retansiyon (%0,2) olarak bildirilmiştir (58).

Biyopsi Şemaları ve Biyopsi Hata Nedenleri

Prostat ultrasonografisi transabdominal, transperineal ya da transrektal yoldan uygulanabilir. Transabdominal ve transperineal yöntemler özel bir cihaza ya da hasta hazırlığına gerek olmaksızın uygulanabilirler. Ancak her iki yöntem de, verdikleri

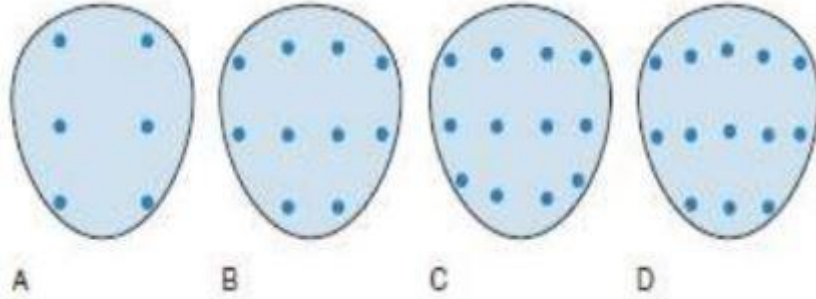
tanısal bilgi açısından TRUS'un gerisinde kalmaktadır. Fakat transabdominal ve transperineal metodlar, hastanın rektumunun olmadığı durumlar, örneğin abdominoperineal rezeksiyon geçirmiş hastalarda kullanılabilir. Ancak bazı araştırmacılar transperineal ultrasonografinin çözünürlüğünün yetersiz olduğunu belirtmişler, genel anestezi altında transüretal ultrasonografi ile prostat biyopsilerinin bu tür hastalarda daha rahat yapılacağını bildirmişlerdir (59).

Prostat biyopsisinde klasik yöntem sistematik sekstant biyopsi (altılı biyopsi) tekniğidir. Bu yöntem 1989 yılında Hodge ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu klasik yöntemde biyopsi parasagittal düzlemde her iki prostat lobunun taban, orta kesim ve apeksinden özellikle periferel zonlara denk gelecek şekilde toplam 6 kadrandan alınmaktadır (3). Bu yöntem hastalar tarafından iyi tolere edildiğinden ve major komplikasyon oranı düşük olduğundan genel kabul görmüş ve rutin olarak kullanılmıştır. Ancak araştırmalar altı kadrana biyopside yanlış negatif sonuç oranının yüksek olduğunu göstermiştir (54,55). Bu yöntemin en önemli dezavantajları periferel zonan yetersiz örneklenmesi ve farklı prostat hacimlerini kompanse edecek esnekliğin olmamasıdır. Altı kadrana biyopsi sisteminin duyarlılığı sadece 2 cm'den büyük kanserler göz önüne alınırsa %83,3, PZ kanserlerinde %71,4, bu ikisi için özgüllüğü ise sırasıyla %97,3 ve %97,2'dir. Oysa TZ kanserlerinde altı kadrana biyopsinin duyarlılığı %33,3'e düşmektedir (60).

Prostat kanseri %70 oranında periferel zondan ve özellikle bu bölgenin posterolateral bölümünden kaynaklanır. Stamey, laterale yönlendirilen biyopsiler ile prostat kanserinin en sık kaynaklandığı PZ'nin daha iyi örneklenebileceğini göstermiştir (61). Prostat kanserinin %21-24'ü TZ'den kaynaklanır. Alınan parça sayısının arttırılması ve TZ biyopsilerinin standart biyopsiye eklenmesi ile kanser saptama oranının artacağı bildirilmiştir (60). Bununla birlikte çoğu yazar negatif altı kadrana biyopsili olguların rebiyopsilerinde TZ biyopsilerinin daha değerli olduğu konusunda hemfikirdir. Sonuç olarak TZ biyopsilerinde kanser saptama oranı literatürde %2-31 arasında değişen farklılık göstermektedir ve güncel yaklaşımda ilk biyopside TZ örneklenmesi önerilmemektedir (62).

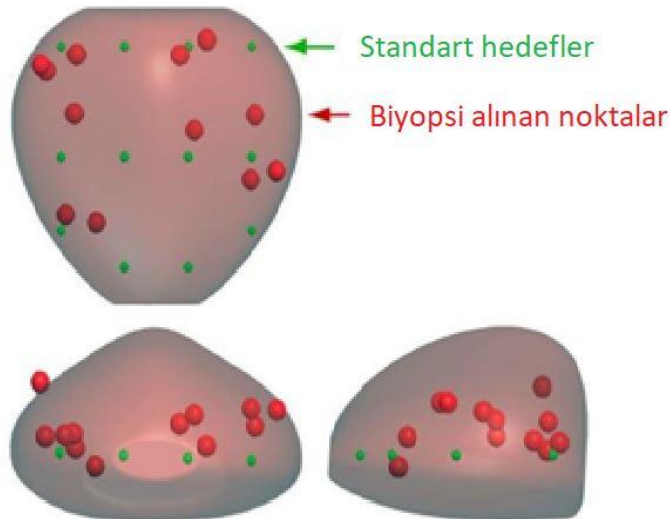
Prostata yönelik genişletilmiş 12-kor biyopsi protokolünün kanser saptamada daha etkili olduğu ve gereksiz biyopsi oranını azalttığı gösterilmiştir. Prostattan

kansere yönelik doğru örnek alabilmek için prostatın lateral bölgelerine yoğunlaşan ve en az 12-kor alınan biyopsi günümüzde kabul gören protokoldür (Şekil 6) (4).



Şekil 6. Sistematik biyopsi şemaları (4) A. Sekstant Biyopsi B. 10 kor Biyopsi C. 12-kor Biyopsi (double sekstant) D. 13 kor Biyopsi (5 bölge biyopsi)

Prostat biyopsisinin kalitesini objektif olarak değerlendirmek zordur. TRUS' un kullanıcı bağımlı olması sonucu biyopsi şemalarının gerçek geometrik lokasyonları ile biyopsi alınan bölgeler farklılık göstermektedir (Şekil 7). Bu nedenle biyopsi şemalarının başarı oranları hastadan hastaya değişebilmektedir. Bazı çalışmalar bunu önlemek için robot destekli biyopsi yaklaşımları önermektedir (63).



Şekil 7. Hedefleme hatası şematik görünümü, standart hedefler (yeşil daireler) ve biyopsi alınan noktalar (kırmızı daireler) (63)

Satürasyon Biyopsi

Literatürde satürasyon biyopsileri için önerilen odak sayıları 14-139 arasında değişmekte olup, temel olarak 20-24 odaklı biyopsiler satürasyon biyopsileri olarak tanımlanmaktadır. Satürasyon biyopsilerinde kanser saptama oranı %34-45 arasındadır. Satürasyon biyopsisinin potansiyel sakıncaları, klinik önemi olmayan kanserlerin de yakalanması ve morbiditenin artmasıdır (64).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Çok kesitli BT' deki teknolojik gelişmelere rağmen, BT' nin prostat kanseri tespiti ve lokal evrelemesindeki rolü sınırlıdır. Bilgisayarlı tomografide; bezin boyutu ve kenar değişiklikleri, kalsifikasyon ve kistik değişiklik saptanır. BT ile normal ve anormal prostat dokusunu birbirinden ayırmak mümkün olmayıp periprostatik yağ planlarında obliterasyon, nörovasküler bandlarda anormal kontrastlanma, mesane ve rektum invazyonu ile lenfadenopati prostat kanserinde periprostatik yayılımı izlenebilen BT bulgularıdır (65).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG, prostat görüntülemesinde gün geçtikçe daha sık kullanılmaktadır. MRG, prostat ve çevre dokuların anatomisini en etkin gösteren tekniktir. Özellikle yüksek tesla gücüne sahip MRG sistemlerinin ve endorektal koil ile pelvik yüzeyel koillerin birlikte kullanılmasıyla prostat bezinin zonal anatomisi ve kapsülü oldukça net değerlendirilebilmektedir. MRG'nin üstün yumuşak doku kontrastı ile multiplanar görüntüleme sağlaması, iyonizan radyasyon yokluğu, zonal anatomiyi daha iyi göstermesi, dinamik incelemeyi mümkün kılması ve metabolik görüntüleme avantajı diğer görüntüleme yöntemlerinden başlıca üstünlükleridir (66).

Normal prostat bezi MRG'de T1A görüntülerde; homojen izointensite ve çizgili kas intensitesine uyur. Prostat zonal anatomisi T1A görüntülerde ayırt edilemez. Bu nedenle pelvik bölgenin aksiyel T1A imajları başlıca intraglandüler hemoraji, kemik metastazları ve lenf nodlarının belirlenmesi için kullanılır. Periprostatik alandaki yüksek sinyal intensiteli yağ dokusu prostatın sınırlarını

belirler. McNeal tarafından tanımlanmış olan zonal anatomi T2A görüntülerde oldukça iyi görüntülenir. Periferik zon müsin içeriğinin yüksek olması nedeniyle T2A'da hiperintensdir. Santral zon ve anterior fibromusküler stroma kompakt yapısı nedeniyle daha düşük sinyal intensitesinde görülür. Transizyonel zon da düşük sinyal intensitesindedir. Periferik zon ince hipointens rim şeklinde görülen anatomik kapsül (gerçek kapsül) ile çevrilidir. Gerçek kapsül 2-3 mm kalınlığında fibromusküler bir tabakadır ve prostatın yüksek sinyal intensiteli periferik zonunu periprostatik yumuşak dokulardan ayırır. Gerçek kapsülün posterolateralinde aksiyel planda her iki tarafta saat 5 ve 7 hizasında nörovasküler demetler bulunur. Seminal vezikül içeriğinin sıvı olması nedeniyle T1A'da hipointens, T2A'da hiperintens görülür (67,68).

Prostatın üzerinde yer alan seminal veziküller, duvarları T1A ve T2A'da düşük sinyal intensitesi veren multipl lobüllerden oluşmuştur. Vas deferensin ampullası seminal veziküllerin medial kısmından geçen 3-4 mm kalınlığında bir çift tübüler yapıdır. Vas deferens prostatik üretraya boşalan ejakülatuar kanalları oluşturmak için seminal vezikülle birleşir.

Tümörün tespiti, yeri ve lokal yayılımının değerlendirilmesinde T2A imajlar kullanılır. Prostat MRG'nin kullanım endikasyonları arasında; prostat kanserinin saptanması, prostat kanseri tanısı alan olgularda tedaviyi planlama ve evreleme yer almaktadır. Ayrıca prostat MRG ile saptanan anormal bölgeler temel alınarak biyopsiye rehberlik etmesi amaçlanmaktadır (69,70).

Prostat kanseri görüntülemesi en az 1,5T MR ile pelvik faz ve/veya endorektal koil kullanarak yapıldığında tümör lokalizasyonu ve evrelemesi için optimal görüntüleme sağlanabilir. Koillerin kombine kullanılması imajlara yüksek uzaysal rezolüsyon sağlamakla birlikte ek olarak bölgesel lenf nodu metastazlarının incelenmesi olanağını sağlamaktadır (71). T1A görüntülerde kanser ayırt edilemezken T2A görüntülerde yüksek sinyal intensiteli normal prostat bezi içerisinde tümör hipointens olarak görülür (72,73). Ekstrakapsüler uzanımın indirekt bulguları; nörovasküler trakt asimetrisi, prostat glandında konturda bozulma, kapsülde silinme veya retraksiyon ile retroprostatik açının obliterasyonudur. Manyetik rezonans görüntülemenin ekstrakapsüler yayılımın gösterilmesinde %13-

95 duyarlılığı ve %49-97 özgüllüğü, seminal vezikül invazyonunun gösterilmesinde %23-80 duyarlılığı ve %81-99 özgüllüğü olduğu raporlanmıştır (74). Prostat kanseri evrelemesinde MRG'nin doğruluk oranı %54'den %93'e kadar değişmektedir (75). Lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde kontrastsız MRG'nin BT'ye üstünlüğü yoktur (76).

Dinamik kontrastlı MR'da; kanserler sıklıkla normal parankimden önce erken nodüler kontrastlanma gösterir (wash-in) ve kontrastı erken bırakırlar (wash-out). Bu patern prostat kanseri için önemli bir bulgudur ancak tanı koydurucu değildir. Ayrıca bazı prostat kanserleri hafif-orta derecede vasküler oldukları için bu metodla saptanamaz. Prostat malignitelerinin tespitinde dinamik kontrastlı MRG'nin duyarlılığı %73, özgüllüğü %81 bildirilmiştir (77).

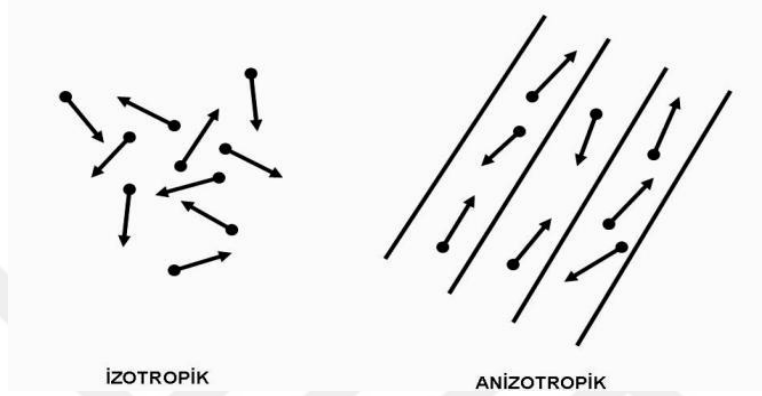
Biyopsi sonrası hemoraji, prostatın değerlendirilmesinde yanılgılara neden olabilir. Bu nedenle biyopsiden 6-8 hafta sonra MRG yapılması önerilmektedir (78).

Difüzyon Ağırlıklı MRG (DAG)

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) suyun mikroskopik hareketine bağlı olarak görüntü kontrastı oluşturan ve bu nedenle kontrast madde kullanımına ihtiyaç göstermeyen, eko planar görüntüleme (EPI) tekniği kullanılarak oldukça kısa sürede görüntü elde edilebilen fonksiyonel bir MRG sekansı olup hücre içi ve hücreler arası suyun mikrodifüzyonundaki değişikliklere duyarlıdır. Konvansiyonel MRG'de su moleküllerinin doku içindeki difüzyon hareketinin elde edilen manyetik rezonans sinyaline katkısı oldukça azdır. DAG'de ise görüntülenecek alana çok güçlü manyetik alan gradientleri uygulanarak biyolojik dokulardaki su moleküllerinin hareketini ölçmek mümkün hale gelmiştir. Bu sayede incelenen dokuda, patolojilerle değişen serbest ya da kısıtlı su molekülünün sinyal özellikleri saptanabilir, tanı ve ayırıcı tanıya önemli katkılar sağlanabilir (79).

Moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı ve ısı bağımlı olarak rastgele ve her yönde oluşan hareketleri demek olan difüzyon temelde Brownian hareketi olarak adlandırılan, su moleküllerinin üç boyutlu ortamda yaptıkları serbest hareketidir. Difüzyon ağırlıklı MRG tekniği hücresel düzeydeki difüzyon ve perfüzyona

duyarlıdır. Hücresel düzeydeki sıvı hareketi izotropik veya anizotropik olabilir. İzotropik hareket her yöne eşit randomize hareket iken anizotropik difüzyon farklı yönlerde farklı oranlarda ortaya çıkar. Hücre içi ve dışındaki su miktarındaki farklılıklar dokulardaki difüzyon özelliklerinin farklılığını meydana getirir. Bu farklılıklar aynı zamanda dokulardaki patolojik olayları açıklamaya kolaylık sağlar (Şekil 8) (80).



Şekil 8. Difüzyonda su moleküllerinin hareketlerinin şematik görünümü (79)

Normal SE sekanslarda moleküllerin difüzyonları görüntülenemez. Difüzyon hareketlerini görüntülemek için herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradientler gereklidir. Bunun için SE sekansında 180 derece radyofrekans pulsu göndermeden önce ve sonra güçlü gradientler uygulanır (81,82).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme tekniğinde protonlar konumlarına göre, uygulanan gradiyent ile farklı faz kaymalarına maruz kalırlar. 180 derecelik geri çevirme pulsunu takiben aynı miktar gradiyent ile hareketsiz protonlar için oluşturulan faz farkı geri döndürülür. Ancak ilk faz kaydırmadan sonra hareket ederek yer değiştirmiş olan serbest su protonlarının faz farkı geri döndürülemez ve sinyal kaybı oluşur. Bu sinyal kaybı brownian harekete bağlı gradiyent uygulanan yöndeki net yer değiştirmeyi gösterir. Böylece, DAG'de gradiyent darbelerinin şiddeti artırıldıkça ya da süresi uzatıldıkça sinyal kaybında artış gözlenmesi görüntülerin karakteristiğini meydana getirmektedir. Gradiyentlerin şiddetinin değiştirilmesi ile genellikle görüntülerde farklı miktarlarda difüzyon ağırlığı elde edilmektedir (83,84).

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde sinyal yoğunluğundaki düşme kontrast oluşumuna neden olmaktadır. Difüzyon ölçümünde uygulanan gradientin gücü, şiddeti ve uygulama süresi “b” değeri ile ifade edilir. “b” değeri gradientin gücü ve süresini yansıtan ve birimi s/mm^2 olan bir parametredir. “b” değeri arttıkça hareketli protonlardaki faz kayması ve dolayısıyla net sinyal kaybı artar. Pratik olarak DAG'da difüzyonun kısıtlandığı alan, çevre normal dokuya göre daha yavaş sinyal kaybına yol açtığı için hiperintens olarak görülecektir. Elde edilecek görüntünün difüzyon ağırlığını, uygulanan ekstra gradientin gücü; yani “b” değeri ve süresi belirlediğinden görüntünün difüzyon ağırlığı arttırılmak isteniyorsa “b” değeri arttırılmalıdır. “b=0” değerli difüzyon görüntüsü sadece T2 ağırlıklı bilgi sağlarken, “b=1000 ve üzeri” değerler saf difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturmaktadır (85,86).

Biyolojik sistemlerde sinyal kaybına difüzyondan başka faktörler de etki eder. İn vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı in vitro ortamdan farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi kan akımı, BOS akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (81,87). Bu nedenle D yerine ADC (Apparent Diffusion Coefficient= Görünürdeki Difüzyon Katsayısı) terimi kullanılır. DAG'dan kantitatif bir parametre olarak hesaplanan ADC, ekstraselüler ekstrasvasküler alandaki kapiller perfüzyon ve su difüzyonu etkilerini birleştirir. ADC haritaları elde etmek için biri difüzyon gradientli diğeri gradientsiz iki görüntü alınır. ADC değeri, bu iki görüntüdeki sinyal oranlarının negatif algoritmasıdır. Böylece her voksel için T2A etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılarak ADC haritası elde edilir. Kısıtlanmış difüzyon, parlak sinyal, düşük ADC değerleri olarak tanımlanır ve ADC haritasında düşük sinyalli alanlar şeklinde görülür. Hızlı difüzyon ise düşük sinyal, yüksek ADC değerleri olarak tanımlanır. ADC haritasında yüksek sinyalli alanlar şeklinde görülür (88,89). Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde T2 parlaması denilen yüksek sinyal bazen tabloyu karıştırır. ADC haritalarında bu etki görülmez.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde prostat kanser lezyonları artmış hücre yoğunluğuna bağlı olarak suyun kısıtlı hareket edebilmesinden ötürü “difüzyonu kısıtlanmış alanlar” olarak tespit edilir. DAG datasından elde olunan ADC haritalarında prostat kanseri lezyonları hipointens odaklar olarak izlenirler. Kanserli dokuda normal periferel zondan düşük ADC değerleri olduğu gösterilmiştir. DAG ile

prostat glandı içersindeki yapısal değışiklikler erken dönemde ortaya çıkarılabilir. Normal ve kanseröz dokular arasındaki ayırım güvenilir bir şekilde gösterilebilir. Bu sekans doku karakteristiğı hakkında bilgiyi noninvazif şekilde vermektedir (90).

Multiparametrik Prostat MRG ve PIRADS

Günümüzde prostat kanserini tespit etmede multiparametrik prostat MRG kullanılmaktadır. MpMRG tetkiklerinde, anatomik sekanslar (T1A ve yüksek çözünürlüklü T2A) ve fonksiyonel sekanslar (yüksek b değeri DAG ve yüksek temporal çözünürlüklü dinamik kontrastlı MR) elde olunarak birlikte değerlendirilmektedir (91).

Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR), prostat MRG değerlendirme ve raporlamayı standardize etmek için 2012 yılında Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS) adlı bir kılavuz yayınlamıştır (92). Yapılan meta-analizde prostat kanseri saptamada duyarlılığı 0,78, özgüllüğü 0,79 olarak bulunmuştur. Negatif prediktif değeri ise 0,58-0,95 arasındadır (93). Ancak klinik ve araştırma sahasındaki hızlı gelişmeler sonrasında birçok sınırlılığı olduğu görülmüş ve 2015 yılında ikinci sürümü (PIRADSv2) yayınlanmıştır. PIRADSv2, mpMRG için asgari parametreler oluşturmak, terminolojide, yorumlamada ve raporlamada standardizasyonu sağlamak için geliştirilmiştir. Ayrıca prostat kanseri şüphesi olan hastalarda lezyonu saptama, lokalize etme, karakterize etme ve risk değerlendirmesinin daha iyi yapılabilmesi amaçlanmıştır. Bu sistemle olguların risk değerlendirme kategorileri oluşturularak biyopsi için hasta seçimi ve gözlem stratejileri belirlenir. PIRADSv2’de önerilen mpMRG sekansları ve teknik parametreleri Tablo 2’de gösterilmektedir (94,95).

Tablo 2. PIRADSV2’de önerilen multiparametrik prostat MRG sekansları ve teknik parametreleri (94)

	Yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme	Dinamik kontrastlı MR
Sekans	2D RARE puls sekansları (FSE, TSE)	Nefes tutmasız SE EPI, spektral yağ baskılı	2D/3D T1 GRE
Kesit kalınlığı	3 mm	≤4 mm	3 mm
Kesit aralığı (gap)	Ø	Ø	Ø
Çözünürlük (faz X frekans)	≤0,7 mm X ≤0,4 mm	≤2,5 mm X ≤2,5 mm	≤2 mm X ≤2 mm
Görüntüleme alanı (FOV)	12-20 cm	16-22 cm	
TR/TE		≥3000 ms / ≤ 90 ms	<100 ms / <5 ms
b değeri		≥1400 sn/mm ²	
Temporal çözünürlük			≤10 sn
Gözlem süresi			>2 dk
Gadolinium bazlı kontrast madde			0,1 mmol/kg @ 2-3 ml/sn
Bütün aksiyal kesitler aynı düzlemde geçecek şekilde planlanmalıdır.			

PIRADSV2 ile mpMRG raporlarını standardize etmek ve klinik-araştırma uygulamalarında patolojik korelasyonu sağlamak için “klinik olarak anlamlı kanser” tanımı yapılmıştır. Patoloji sonucu Gleason skoru 7 ve üstü olan ve/veya 0,5 cc ve üstü hacim ve/veya ekstraprostatik uzanımı olan kanserler klinik anlamlı kanser olarak tanımlanır (94). Düzenlenen skorlama sistemine göre lezyonun klinik anlamlı kanser olma olasılığı hesaplanmaktadır. Prostat glandındaki her lezyona PIRADSV2’de tanımlanan şekilde 1’den 5’e kadar puan verilerek mpMRG’deki T2A, DWI ve dinamik kontrastlı MR görüntüleri incelenerek klinik anlamlı kanser olasılığı araştırılır.

PIRADSv2'de tanımlanan skorlamalar;

PIRADS 1- Klinik olarak anlamlı prostat kanseri olasılığı son derece düşük

PIRADS 2- Klinik olarak anlamlı prostat kanseri olasılığı düşük

PIRADS 3- Klinik olarak anlamlı prostat kanseri olasılığı belirsiz

PIRADS 4- Klinik olarak anlamlı prostat kanseri olasılığı yüksek

PIRADS 5- Klinik olarak anlamlı prostat kanseri olasılığı çok yüksektir.

Buna göre PIRADS 4 ve 5 lezyonlara biyopsi gerekmektedir. PIRADS 2 ve 3 lezyonlara ise laboratuvar bulguları, fizik muayene, klinik hikaye, yönetim tercihi, uzmanlık ve bakım standartlarına göre karar verilir.

Prostat Biyopsisi ve Kılavuz Yöntemler

Perkütan iğne biyopsileri kanser tanı ve tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Kanser dokü tanısı, tümör evrelemesi ve metastaz varlığının araştırılması için iğne biyopsileri gereklidir. Görüntüleme eşliğinde biyopsi, vücudun çeşitli bölgelerinden dokü örneği alabilmek için geliştirilmiş güvenli ve yaygın kullanılan bir yöntemdir. Biyopsilerde floroskopi, US, BT ve MR gibi görüntüleme yöntemlerinin seçimi radyoloğun tercihine, hedef lezyonun büyüklük ve lokalizasyonuna, potansiyel biyopsi güzergahına, lezyonu ayırt edebilme yeteneğine, ekipmanın yeterliliğine ve maliyete göre yapılır. Ayrıca son yıllarda iki yöntemin kombine kullanımını sağlayan füzyon görüntüleme teknikleri de bazı durumlarda tercih edilmektedir (96).

TRUS; gerçek zamanlı görüntü vermesi, hastayı ve operatörü radyasyona maruz bırakmaması, ucuz, kolay ve taşınabilir olması nedeni prostat biyopsilerinde ilk tercih edilen kılavuz görüntüleme yöntemidir (7). US'nin bir diğer önemli avantajı da iğnenin ciltten hedeflenen lezyona kadar olan tüm trasesini görmemizi sağlayan multiplanar görüntüleme yeteneğidir. Ancak MR'da kolayca seçilebilen bazı lezyonlar US ile saptanamayabilmektedir (8).

MRG uyumlu biyopsi gereçlerinin ve hızlı MRG sekanslarının geliştirilmesi ile perkütan biyopsilerde MRG'nin kılavuz yöntem olarak kullanımı giderek artmaktadır

(97,98). MR, US'ye göre daha yüksek yumuşak doku çözünürlüğü sağlamaktadır. US'de saptanamayan veya çevre yapılardan net ayırt edilemeyen lezyonlarda MRG yüksek doku kontrastı nedeniyle lezyonların rahatça seçilebilmesini sağlar. Prostatta lezyon saptamada diğer görüntüleme yöntemlerine olan üstünlükleri nedeniyle MRG, prostata yönelik biyopsilerde tercih edilen bir kılavuz yöntemidir. Ancak MRG eşliğinde prostat biyopsileri için özel olarak geliştirilmiş koiller, biyopsi ekipmanları ve bilgisayar yazılımları içeren sistemler gerekmektedir. Bu sistemlerin çok pahalı ve karmaşık olması sebebiyle kullanımı yaygın ve pratik değildir. Bu yüzden MRG eşliğinde biyopsi işlemleri sadece seçilmiş hastalarda ve belirli merkezlerde yapılabilmektedir. Gerçek zamanlı olarak yapılamayan biyopsi iğnesi takibi ve uzun tetkik süreleri nedeniyle MRG eşliğinde biyopsi tekniğinin kullanımı sınırlıdır.

Füzyon Görüntüleme

Farklı modalitelerin kombine kullanımı kesin tanıya ulaşmak amacıyla yaygın kullanılan uygulamalardandır. US genellikle başlangıçta başvuru alan görüntüleme yöntemidir. Radyolog US ile doğru lezyonu bulduğuna emin değilse, bu durum onu daha farklı modalitelere yönlendirecektir. Eğer US ile diğer modaliteler arasında iyi bir korelasyon sağlanabilirse güvenilir bir tanı koymak mümkün olabilmektedir. Füzyon görüntüleme ise farklı modaliteler arasında aynı anatomiye aynı açılardan gösterme konusunda net bir korelasyon sağlayarak tanı için daha güvenli bir yol oluşturmaktadır. Ayrıca; BT ile MR'ın lezyon saptama ve US'nin gerçek zamanlı görüntüleme avantajlarını kombine eden, BT-US ve MR-US füzyon görüntüleme teknikleri perkütan biyopsilerde önemli bir kılavuz yöntemidir. Modaliteler arası güvenli korelasyonu füzyon görüntüleme ile elde etmek doğru lezyonu hedeflemek için önemlidir.

US ile füzyon görüntüleme her geçen gün daha sık kullanılan bir tekniktir. Teknik, gerçek zamanlı US görüntülerinin, BT, MR veya pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi diğer modalitelerle eşleştirilerek görüntülenebilmesine olanak sağlamaktadır (99,100). US işlemi yapılırken füzyon sistemi sürekli olarak US probunun oblik kesitlerine uygun rekonstrükte BT, MR veya PET görüntülerini oluşturur. Oluşturulan bu görüntüler gerçek zamanlı US kesiti ile "yan-yan" veya

"üst-üste" şeklinde izlenebilmektedir. Bu sayede aynı açıyla diğer referans modalite görüntüsü ile karşılaştırılmakta ve US'nin değerlendirilmesi kolaylaştırılmaktadır.

Füzyon görüntüleme sistemi çalışma prensibi bir manyetik takip sistemi aracılığıyla US probunun hastaya göre lokalizasyonunun belirlenmesine dayanmaktadır. Bunun için de prob ve sistemle bağlantısı bulunan bir elektromanyetik verici hastanın yanına ilgilenilen alana yakın bir yere yerleştirilir. Bu verici probun pozisyonunu algılayarak sisteme iletir ve gerçek zamanlı US kesitlerine uygun BT veya MR reformat görüntüleri oluşturulur. Manyetik takip sistemi yerine optik takip sistemleri de mevcuttur ancak kullanımları yaygın değildir (101). Ayrıca bu takip sistemleri bazı girişimsel işlemlerde iğne navigasyonu ve takibi için de kullanılabilmektedir (Elektromanyetik Takip Sistemi). Böylece US eşliğindeki biyopsilerde iğnenin takibini oldukça kolaylaştırmaktadır (102). Bu da operatörün tecrübesinden bağımsız olarak lezyona daha hızlı ulaşılmasını, biyopsi sürelerinin kısılmasını ve biyopsilerdeki ponksiyon sayılarının azalmasını sağlamaktadır (103).

Sistem kurulduktan ve daha önceden elde olunan BT veya MR görüntüleri sisteme yüklendikten sonra gerçek zamanlı US görüntüleri ile eşleştirme işlemi yapılması gerekmektedir. Değişik modalitelerin eşleştirilmesi için iki modalitenin aynı lokalizasyona uyan kesitleri ekstrinsik veya intrinsik işaretler yardımıyla birbirlerine uzaysal olarak hizalanmalıdır. Ekstrinsik işaretler, hasta üzerine yerleştirilen, bütün modalitelerde kolayca seçilebilen bir materyaldir. Genelde hastaya işlemden önce ve invaziv bir şekilde sabitlenen cisimlerdir. İnvaziv olarak sabitlenmeyen ekstrinsik işaretlerin kullanımında ise doğruluk azalmaktadır. İntersik işaretler hastanın içerisinde bulunan anatomik yapılardır ve günümüzde daha çok kullanılmaktadırlar. Fakat radyolog tarafından işlem sırasında tanımlandıklarından kullanıcı bağımlı olmaları dezavantajlarıdır. İşte bu markırların tanımlanması ve her iki modalitede eşleştirilmesiyle füzyon görüntüleme mümkün hale gelmektedir.

Hedefli Biyopsi Yöntemleri

Günümüzde prostat kanseri tanısında standart kabul edilen transrektal US eşliğinde 10-12 örnekleme sistematiği biyopsinin tanı etkinliği sınırlıdır. Otopsi serileri ile karşılaştırılmalı yapılan çalışmalarda prostat biyopsi duyarlılığı %53 olarak bildirilmiştir (5,104). Bu belirsizlik sebebiyle yaklaşık olguların üçte biri beş yıl içinde tekrar biyopsiye gitmekte ve bunların %13-41'inde tümör tespit edilmektedir (6,105). Standart yöntemle kanser saptanma oranları %27-40 arasında olup klinik önemli kanserlerin %20-25'i atlanır, ciddi oranda da klinik olarak önemsiz kanser saptanır (6,104). Klinik olarak önemli kanseri saptanamayan hastalar gerekli tedaviyi alamaz, klinik olarak önemsiz kanseri saptanan hastalar gereğinden fazla tedavi alıp ciddi komplikasyonlar (inkontinans, impotans) ile karşı karşıya kalabilir. Bu sorunların üstesinden gelmek amacıyla önerilen daha çok örneklemenin yapıldığı satürasyon biyopsilerde klinik olarak anlamsız tümör yakalanma oranı artmakta ve dolayısıyla da gereksiz tedavi riskinde artış ortaya çıkmaktadır (64).

Standart biyopsi ile örneklenmesi genellikle mümkün olmayan özellikle anterior yerleşimli klinik önemli prostat kanserlerinin saptanabilmesi ve lokalize edilebilmesi mpMRG ile yüksek oranda artmıştır. Buna ek olarak biyopsi yöntemlerinin de gelişmesi ile hedefe yönelik biyopsi yapılabilmesi mümkün hale gelmiştir. Bu yöntemler düşük dereceli tümörleri teşhis etmeyi azaltırken, klinik olarak anlamlı kanserleri tespit etmemizi artırmıştır. Günümüzde 3 çeşit hedefli biyopsi yapılmaktadır. Bunlar; kognitif füzyon biyopsi, gerçek zamanlı MR-US füzyon görüntüleme kılavuzluğunda biyopsi ve direkt-MR kılavuzluğunda biyopsidir.

1-Kognitif füzyon biyopsi

Kognitif füzyon biyopside daha önce elde edilmiş mpMRG bilgileri kullanılarak TRUS kılavuzluğunda prostat bezindeki şüpheli alandan hedefe yönelik örnekleme yapılır. Multiparametrik MRG ile saptanan lezyon, aynı lokalizasyonda TRUS ile çevre prostat dokusundan ayırtedilebilir özellikte ise hedeflenmesi basittir. Bu şekilde yüksek doğrulukla hedefe yönelik biyopsi gerçekleştirilir. Ancak bu durum her zaman mümkün değildir. Multiparametrik MRG'de saptanan özellikle

küçük ve ekojenitesi farklı olmayan lezyonların TRUS ile saptanabilmesi her zaman mümkün olamayacağından zonal anatomi, kist, belirgin nodül gibi bilgiler referans alınarak lezyonun lokalizasyonu tespit edilmeye çalışılır ve bu alandan çok sayıda kor biyopsiler alınarak kognitif füzyon biyopsi işlemi gerçekleştirilir.

Kognitif füzyonun en önemli özelliği TRUS ve MR görüntüleri dışında, MR cihazı ve buna uyumlu ekipman ya da özel füzyon cihazı gibi ekstra ekipmana ihtiyaç duyulmamasıdır. Bu sayede daha hızlı ve daha düşük maliyetli olması da önemli avantajlarıdır (106,107). Başarı oranının operatör deneyimine doğrudan bağımlı olması ve standardizasyondaki eksiklikler, diğer hedefli biyopsi yöntemlerine göre önemli dezavantajlarıdır (108,109). Ayrıca MR ve TRUS görüntü planlarının birbirinden farklı olması da kognitif füzyon biyopside sınırlayıcı faktörlerden biridir (109).

2-Gerçek zamanlı MR-US füzyon görüntüleme kılavuzluğunda biyopsi

MpMRG prostat bezindeki tümörün yeri ve büyüklüğü hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. TRUS ise gerçek zamanlı biyopsi kılavuzluğu sağlamaktadır. Böylelikle MR/TRUS füzyon teknolojisinin altında yatan temel amaç; iki görüntünün yazılım kaydını kullanarak MR'ın avantajlarını ultrasonun gerçek zamanlı görüntüleme avantajı ile kombine etmektir (108). MR taramaları ilk önce yapılır ve prostat sınırları ve tümör lokasyonları belirlenir. Cihazdan cihaza yöntemi değişmekle beraber MR görüntüleri US görüntüleri ile birleştirilir.

Sıraya konulan MR ve US veri setleri daha sonra biyopsi numunesi alma sırasında iğne kılavuzu (yönlendirme) için kullanılır. Görüntülerin bağdaştırma algoritmaları sabit (rijit) veya elastik olabilir. Görüntülerin sabit bir biçimde bağdaştırılması için basit rotasyon ve magnifikasyon sonucu elde edilen MR ve US görüntülerinin hizaya konulması gerekir. Elastik kayıt, TRUS prostat konturunu eşleştirmek için MR görüntüsünde değişiklik yapar (108). Elastik görüntü bağdaştırma; prosedür sırasında prostat deformasyonuna izin verir ve dolayısı ile daha iyi füzyon güvenilirliği sağlaması beklenir (110,111,112). Yanlış ayarlanmış veya yanlış bir şekilde yapılan füzyondan kaçınmak için ultrason taramasının üst ve alt tarafının doğru olduğundan emin olunmalıdır. Ultrason ve MR arasındaki

ayarlama; gerçek zamanlı TRUS probunu doğru zamanda yönlendirmeye ve MR görüntüsünün eş rotasyonuna olanak tanır. Bu yaklaşım TRUS operatörünün daha önce prostat MR'ından elde edilen bilgileri kullanarak hedefe yönelik biyopsi yapmasına olanak tanır.

Gerçek zamanlı MR-US füzyon görüntüleme kılavuzluğunda biyopsinin direkt-MR kılavuzluğunda yapılan biyopsiye göre bazı avantajları vardır. MR-US füzyon eşliğinde yapılan biyopsi, hedeften örneklemenin yanısıra sistematik biyopsinin de eklenmesine olanak vermekle birlikte MR cihazının zamanını almaması ile maliyet avantajı sağlar. Ayrıca klinik pratikte uygulanabilirlik ve hasta konforu açısından da direkt-MR kılavuzluğunda biyopsiye üstünlük sağlar.

Son yıllarda bir çok MR/TRUS füzyon platformu geliştirilmektedir ve güncel klinik uygulamada kullanılmaktadır. Mevcut olan MR/TRUS füzyon biyopsi platformları temel olarak sensör tabanlı veya organ tabanlı navigasyon yöntemleriyle çalışmaktadır.

Sensör tabanlı navigasyon

USG probunu GPS benzeri gerçek zamanlı olarak takip eden bu sistemler MR-US imaj örtüşmelerini gerçek zamanlı koordinatları kullanarak sağlarlar. Prospektif olarak gerçek zamanlı hedeften örnek alınması en önemli avantajlarıdır. Harekete duyarlı olmaları ise en önemli dezavantajlarıdır. Artemis (Eigen, Grass Valley,CA) ve UroNav (Invivo, Inc.,Gainesville, FL) sensör tabanlı navigasyon yöntemini kullanan en yaygın cihaz markasıdır (113).

Artemis; robotik kola eklenen mekanik takip yöntemini kullanır. Öğrenme eğrisi genel olarak mekanik kolun kullanımına aşinalık gerektirir. Ayrıca bazı operatörler, mekanik kolu lojistik olarak elverişsiz olarak düşünebilir, başkaları ise kol ile sağlanan probun dengelenmesini faydalı bulabilir.

UroNav; TRUS probuna bağlı iğne trasesine gömülü sensörlerde elektromanyetik takibi kullanır. Sensörlerin lokasyonu, hastaya yakın bir şekilde yerleştirilen küçük bir elektromanyetik alan kaynağı kullanılarak takip edilir. Eksternal elektromanyetik izleme, lojistik olarak mekanik bir kolun birleştirmesinden daha basittir ve potansiyel olarak daha kısa bir öğrenme eğrisine olanak tanır. Ancak

serbest elle gerçekleştirilen bu işlem, robotik kol tarafından sağlanan stabilizasyon ile karşılaştırıldığında daha az stabilizasyon sağlayabilir.

Bu cihazların dışında rutin bir USG cihazına eklenebilen yazılım ve donanım ile yine elektromanyetik takip yöntemini kullanan sensör tabanlı navigasyon yapan farklı firmalara ait MR-US füzyon cihazları mevcuttur (Philips, GE, Toshiba vs).

Organ Tabanlı Navigasyon

Organ temelli navigasyon TRUS probunu takip etmez daha çok prostatin kendisini takip eder. 3 boyutlu prostat şekli TRUS'tan belirlenmiştir ve daha sonra MR füzyon için baz olarak kullanılmıştır. Harekete daha az duyarlı olması en önemli avantajıdır (113). Dezavantajları ise füzyon görüntüler üzerindeki hedeflerin retrospektif olarak gösterilmesi ve hedeflerin gerçek zamanlı olarak izlenememesidir (113). Organ tabanlı navigasyon yöntemini kullanan cihaz FDA onaylı cihaz UroStation'dır (Koelis; LaTronche, France).

Koelis; segmente edilen 3 boyutlu USG ve MRG görüntülerinin füzyonu prostat takibi için kullanılır. İstatistik tabanlı yarı otomatik prostat yüzey çizimi içeren elastik 3 boyutlu füzyon gerçekleştiren yazılım prostat deformasyonunu düzeltebilmektedir. Fakat operatör her defasında hedef lokasyonunu tanımlamak istediğinde sistemin yeni bir 3D ultrason veri setini edinmesi için beklemek zorundadır. Hedef hem sabit, hem de elastik kayıt adımlarını takiben görüntüler üzerinde daha sonra tanımlanır.

Biojet (Geoscan; Lakewood Ranch, FL) ve HI-RVS (Hitachi; Reeuwijk, Hollanda) sistemleri de FDA tarafından onaylanmıştır. İlave sistemler son dönemde gelişim aşamasındadır. Ülkemizde bulunan MR/TRUS füzyon biyopsi cihazlarının teknik özellikleri ile ilgili bilgiler aşağıda tablo olarak verilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Ülkemizde bulunan MR/TRUS füzyon biyopsi cihazlarının teknik özellikleri (113)

Özellikler	UroNav	KOELIS	ARTEMIS	TOSHIBA,PHILIPS,GE
RADYOLOJİ MODÜLÜ				
Radyoloji Yazılımı	Bağımsız nodül	İnternal&External	Bağımsız nodül	Standart
Radyoloji Yazılımı Lokasyonu	Radyoloji Workstation	İnternal&External	Radyoloji Workstation/ Artemis	USG Entegre
Veri Aktarımı	DICOM,CD/DVD, USB, Cloud	CD/DVD, USB,PACS	DICOM,CD/DVD, USB, Cloud	DICOM,CD/DVD, USB
Prostat Gland Segmentasyon (Konturlama)	Otomatik/ Manuel 3D	Manuel 3D	Manuel 3D	Yok
ULTRASON				
Ultrason Sistem Uyumu	Marka Bağımlı Değil	All in One System	Tüm Markalarla Uyumlu	Kendi Ultrason Sistemi
Prob Takip Sistemi	Elektro-Manyetik Navigasyon	Real-Time Organ Takibi	Mekanik Yarı Robotik Navigasyon	Elektro-Manyetik Navigasyon
FÜZYON				
Elastik-Rijit	Her ikisi mümkün	Elastik	Her ikisi mümkün	Rijit
2D-3D Registrasyon	3D	3D	3D	2D
Otomatik-Manuel Registrasyon	Otomatik	Otomatik	Otomatik	Otomatik-Manuel
Axial Açık Düzeltmesi (MR ile USG açıları)	Otomatik	Otomatik	Manuel	Otomatik-Manuel
BİYOPSİ				
Transrektal-Transperineal	Her ikisi	Her ikisi	Her ikisi	Transrektal
Gerçek Zamanlı Biyopsi	Var	Var	Var	Var
Sistemik Biyopsi İmkânı	Navigated 3D US Görüntüleme	Organ-Based 3D US Görüntüleme	Navigated 3D US Görüntüleme	Navigated 2D US Görüntüleme
Retrospektif Füzyon	Mevcut	Mevcut	Mevcut	Yok
Alınan Biyopsilerin Kaydı	Mevcut	Mevcut	Mevcut	Yok

3-Direkt-MR kılavuzluğunda biyopsi

Bu teknik, lezyonlar mpMRG'de tanımlandıktan sonra MR gantrisinde direkt-MR kılavuzluğu altında biyopsi örneklerinin alınmasından oluşmaktadır. Direkt-MR kılavuzlu yaklaşımda; hasta pron pozisyonunda olacak şekilde yerleştirilir ve ilgili MR sekansları hedef lezyonları lokalize etmek için alınır (108). Daha sonra biyopsi iğneleri transrektal veya transperineal bir yaklaşım aracılığı ile hedef lezyonların içine sokulur. Doku örnekleri, biyopsi iğnesinin hedef lezyon içine yerleştirildiği doğrulandıktan sonra alınır (114). Bu yaklaşımın ana avantajı lezyondan kesin bir şekilde örnek almaya olanak tanımasıdır. Çünkü işlem esnasında lezyon görülerek hedefe gidilmektedir.

Direkt-MR kılavuzlu biyopsinin birçok kısıtlaması vardır, örneğin; konumlandırmaya bağlı rahatsızlık, uzun prosedürlere bağlı oluşan artan maliyet (rapor edilen en kısa ortalama prosedür süresi 19 dakikadır) ve özel non-manyetik ekipman ve iğne gereksinimi vardır (115,116). Diğer bir zorluk ise çoğu merkezde MR kapasitesi ve deneyimli uzman sayısının yetersiz olmasıdır. Ayrıca bu yaklaşımda biyopsi MR cihazı içerisinde yapıldığından radyoloji departmanında normal iş akışını engellemektedir (108). Fakat en önemli kısıtlaması temel olarak hedefe yönelik biyopsilerin yanısıra sistematik biyopsi alınmasına olanak tanınamamasıdır (teknik olarak sistematik biyopsinin eklenmesi çok güçtür). Dolayısıyla bazı merkezlerde popüler olmasına rağmen bu teknik, klinik kullanım için geniş çapta benimsenmemiştir (117).

Direkt-MR kılavuzlu biyopsinin en sık görülen majör komplikasyonları; ürosepsis (%0-2) ve üriner retansiyon (%1) iken yaygın minör komplikasyonlar; tüm prostat biyopsilerinde yaygın olan geçici hematüri (%1-24) ve kısa dönemli perirektal kanamadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 28.06.2016 tarih ve 2016/13 sayılı karar ile onay alındı. Haziran 2016-Temmuz 2018 tarihleri arasında PSA yüksekliği ve/veya anormal PRM bulguları ile birlikte son 3 ay içerisinde hastanemizde elde olunan mpMRG’inde PIRADS skoru ≥ 3 lezyon tespit edilmesi nedeniyle Üroloji kliniği tarafından prostat biyopsisi planlanan ardışık 126 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalar işlemin içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirildi ve onayları alındı.

MULTİPARAMETRİK PROSTAT MRG

MR incelemeleri, gradient gücü her ekseninde 45 mT/m ve maksimum “slew rate” değeri 200 mT/m/sn olan, 1,5 Tesla süperiletken magnet (Philips Ingenia; Philips Medical Systems, Best, Hollanda) sistemi ile yapıldı. Hastanın üstüne konan 32 kanallı anterior torso koil ve masa içerisinde yerleşik 44 kanallı posterior koil birlikte kullanılarak görüntüler elde olundu. Endorektal koil kullanılmadı. PIRADSV2 dokümanında önerilen parametrelere ve asgari teknik şartlara uygun şekilde mpMRG tetkikleri gerçekleştirildi (94). Anatomik sekanslar (T1A ve yüksek çözünürlüklü T2A) ve fonksiyonel sekanslar ($b=1800$ sn/mm² değerli DAG ve 7 saniye temporal çözünürlüklü dinamik kontrastlı MR) birlikte elde olunarak prostat görüntülemesinde 10 yıl deneyimli bir radyolog tarafından değerlendirildi. MpMRG’de tespit edilen lezyonlar PIRADSV2’ye göre skorlandı ve bulundukları sektörlere göre lokasyonları kaydedildi.

Füzyon görüntülemeye kullanmak için ek olarak aksiyel planda 3D VISTA (Volume ISotropic Turbo spin echo Acquisition) sekansı ile 3D T2A görüntüler elde edildi. 3D VISTA sekansı için görüntüleme parametreleri: TR 2000 msn, TE 200 msn, FOV 20x20 cm, matriks 224x167, kesit kalınlığı 3 mm ve NEX 1 olarak seçildi.

BİYOPSİ ÖNCESİ HASTA HAZIRLIĞI

Asetil salisilik asit kullanan hastalarda ilaç biyopsiden 5-7 gün önce kesildi. İşlem öncesi tüm hastalara idrar kültürü yapıldı ve kültür sonucu negatif olanlara biyopsi yapıldı. Tüm hastalara işlemden 1 gün önce başlayıp 7 gün kullanmak üzere, oral metronidazol 500 mg 3x1 ve oral siprofloksasin 500 mg 2x1 olacak şekilde antibiyotik profilaksisi yapıldı.

Hastalar işlem sırasında sol lateral dekübit pozisyonunda olacak şekilde yatırıldı. Hastalara biyopsi işlemleri sırasında hareketsiz kalmaları söylendi. Enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla her hastada perirektal bölge povidon iyotla temizlendi. İşlem sırasında oluşacak ağrıyı azaltmak için probun girişinden önce rektum içerisine lidokain içeren kayganlaştırıcı jel ve gerekirse ilaveten prob yerleştirildikten sonra US eşliğinde 22G Chiba iğnesi ile saat 5-7 hizasında periprostatik alanlara 10 ml lidokain verilerek sinir blokajı yapıldı.

ULTRASONOGRAFİ VE FÜZYON GÖRÜNTÜLEME

Görüntüleme kılavuzluğunda alınan tüm biyopsi işlemleri, ultrasonografi cihazı (Logiq E9; GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK) ile 8-10 Mhz endorektal konveks prob kullanılarak yapıldı. Füzyon görüntüleme işlemleri ultrasonografi cihazı ile entegre hacim navigasyon sistemi (V Nav; GE Healthcare) kullanılarak yapıldı. Görüntülerin bağdaştırma algoritması olarak sabit (rijit) yöntem kullanıldı. Hacim navigasyon için, işlem yapılan masanın hemen yanına bir elektromanyetik verici yerleştirildi ve kullanılan proba da elektromanyetik sensörler takıldı (Şekil 9,10). Verici sistemi ve sensörler, ultrasonografi cihazının pozisyon algılama ünitesine (Ascension Technology Corporation, Burlington, USA) bağlandı. Daha önceden elde edilmiş MR görüntüleri "digital imaging and communication in medicine" (DICOM) formatında cihaza yüklendi. Monitörün sağ tarafında yer alan paraaksiyel MR kesitlerinden birisi seçilerek ekran donduruldu ve ekranın diğer tarafında bu kesit ile aynı düzeyden geçen gerçek zamanlı US kesiti belirlendi.

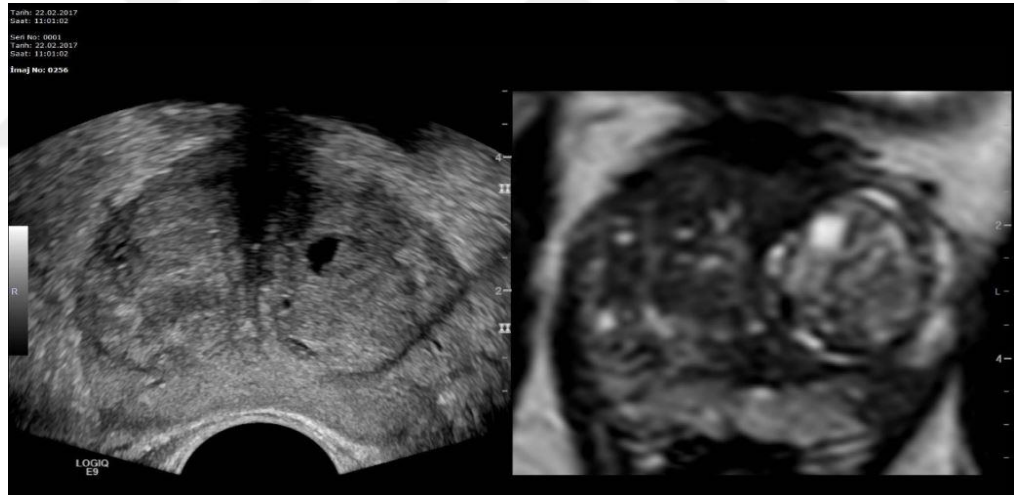


Şekil 9. Endorektal US probu, elektromanyetik sensörler ve biyopsi iğnesine kılavuzluk eden ataçman



Şekil 10. Elektromanyetik verici ve probun konumu

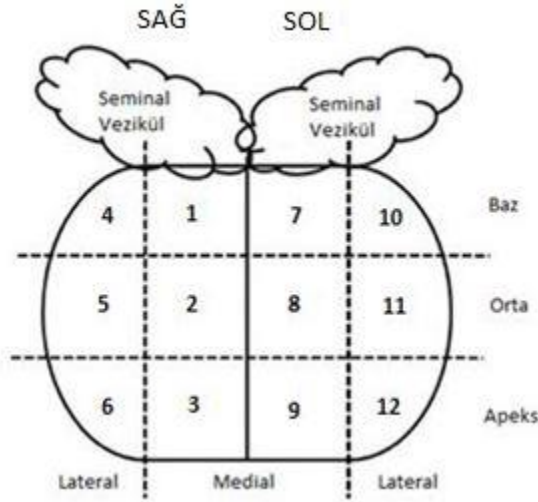
Eşleştirmenin ilk aşaması olarak belirlenen bu kesitlere plan eşleştirmesi yapıldı. İkinci aşama olarak ise, referans noktası olarak hastaya özgü kist, kalsifikasyon, nodül veya diğer ayırteci anatomik noktalar belirlenerek, ekranın sağındaki MR kesitleri ile ekranın solundaki gerçek zamanlı US görüntüsü üzerinde belirlenen referans noktasına karşılık gelen yerlerin nokta eşleştirmesi yapıldı. Bu aşama, daha hatasız bir eşleştirme olması için, uygun olan iki farklı referans noktası için tekrarlandı. Bu işlemin sonunda, US ile MR görüntüsü üzerinde belirlenen eşleştirme noktaları arasındaki ortalama mesafelerin standart sapması olarak cihazın otomatik hesapladığı karekök ortalama sapma (Root Means Square Deviation=RMSD) hata değeri kaydedildi. Pozisyonel eşleştirme sonrası, multiplanar rekonstrüksiyon (MPR) yapılmış MR görüntüleri gerçek zamanlı US görüntüleri ile senkronize olarak ekranda yan yana olacak şekilde izlenebilir hale geldi (Şekil 11). Eşleştirme yapıldıktan itibaren biyopsi işlemi süresince US probu prostatı deforme etmeyecek şekilde yumuşakça hareket ettirilerek kullanıldı.



Şekil 11. MR-US yan yana füzyon görüntü örneği. 62 yaşında ve serum PSA değeri 8,82 ng/mL olan erkek hastada sol periferel zonda MR görüntülerinde T2A hipointens, PIRADS skoru 4 olan lezyon seçilirken US görüntüsünde bu lezyon izoekoik olduğundan seçilemiyor. Ayrıca sol transizyonel zonda MR görüntülerinde T2A hiperintens kist görülürken, US görüntülerinde bu kist anekoik olarak izlenmektedir. Bu kist doğru eşleştirme için kullanılan referans noktalarından biriydi. Hastanın patoloji sonucu Gleason 4+3 prostat adenokarsinomu idi.

BİYOPSİ VE PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

İşlem öncesi MR iş istasyonunda önceden skorlanmış olan hedef lezyonların 3D VISTA kesitleri üzerindeki lokasyonları ve görünüm özellikleri gözden geçirildi. Endorektal prob üzerine steril biyopsi ataçmanı yerleştirildi. Tüm biyopsi işlemleri sırasında otomatik tabanca ve 18G “Tru-cut” iğne kullanıldı. Örnek alma uzunluğu 22 mm olarak ayarlandı. MR-US yanyana füzyon görüntüler üzerinde biyopsi kılavuz çizgileri kullanılarak, MR'da tespit edilmiş olan her bir lezyondan en az 1 adet hedefli biyopsi (HB) alındı. Alınan örnekler “lezyon”, lezyon no ve lokasyonu yazılı etiket ile formol içeren şişelere konuldu. Hedefli biyopsi işlemi tamamlandıktan sonra, füzyon görüntüleme sistemi kapatıldı. Sadece gri skala US görüntüleri kılavuzluğunda, MRG görüntülerine bakılmaksızın, prostattan sağ ve sol, apeks-medial, orta-medial, baz-medial, apeks-lateral, orta-lateral ve baz-lateral olmak üzere, aynı iğne ve otomatik tabanca kullanılarak, 12 kadrandan sistematik biyopsi (SB) alındı (Şekil 12).



Şekil 12. Kullanılan standart 12 kadrant biyopsi şeması

Her kadrandan alınan doku örnekleri, üzerinde kadrant adının kodlu olduğu formol içeren ayrı şişelere konuldu. Hedefli ve sistematik biyopsi örneklerini içeren tüm şişeler birlikte patoloji laboratuvarına gönderildi. Konu üzerinde deneyimli bir patolog tarafından, tüm biyopsi örnekleri ayrı ayrı mikroskopik olarak değerlendirildi, benign ve malign bulgular raporlandı. Malignite saptanan her kor

için Gleason skoru verildi ve maksimal pozitif kor uzunluğu (MPKU) hesaplandı. Her lezyondan veya kadrandan alınan biyopsi örneğindeki en uzun kanserli dokunun uzunluğu MPKU değeri kabul edildi. Gleason skoru 7 ve üzeri lezyonlar "klinik anlamlı kanser" kabul edildi. Gleason skoru 6 olan lezyonlar ise MPKU dikkate alınarak değerlendirildi. $MPKU \geq 5$ mm olan lezyonlar "klinik anlamlı kanser" kabul edilirken, $MPKU < 5$ mm olan lezyonlar "klinik anlamsız kanser" olarak kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL DEğERLENDİRME

Veriler istatistik yazılım programı (SPSS 24 for Windows, Armonk, NY: IBM Corp) kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, en küçük–en bk değerler ve kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak verildi. Bağımlı grup karşılaştırmalarında ise Wilcoxon eşıleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Niteliksel değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare ve McNemar testleri ile yapıldı. $p \leq 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 126 erkek hastada toplam 157 şüpheli lezyon değerlendirildi. Birden fazla lezyonu olan hasta sayısı 25 olup, hasta başına lezyon sayısı 1 ila 3 arasında değişkenlik göstermekteydi. Hastaların yaş ortalaması $64,05 \pm 7,84$ yıl idi (Tablo 4). Hastaların ortalama serum PSA değeri $10,39 \pm 14,49$ ng/mL, ortalama PSA değeri 6,10 ng/mL (aralık; 1,35-135,7 ng/mL), ortalama prostat hacmi $52,68 \pm 25,82$ mm³ iken, hesaplanan ortalama PSA dansitesi $0,22 \pm 0,28$, ortalama PSA dansitesi 0,13 (aralık; 0,02-2,26) idi (Tablo 4). Hastaların 37'sinde (%29,4) daha önceden yapılmış negatif biyopsi öyküsü varken, 89 hastanın (%70,6) prostat biyopsisi öyküsü yoktu.

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

	Ortalama$\pm$SD	Ortanca (Aralık)
Yaş (yıl)	64,05 $\pm$ 7,84	63,5 (45-83)
Prostat hacmi (mm³)	52,68 $\pm$ 25,82	46,5 (19-198)
Serum PSA (ng/mL)	10,39 $\pm$ 14,49	6,10 (1,35-135,7)
PSA dansitesi	0,22 $\pm$ 0,28	0,13 (0,02-2,26)
MpMRG ile biyopsi arası süre (gün)	30,23 $\pm$ 21,04	27,0 (0-98)
RMSD değeri (mm)	2,17 $\pm$ 1,04	2,1 (0,6-4,7)
Hasta başına hedef lezyonlardan alınan kor sayısı	3,61 $\pm$ 1,33	3,0 (1-9)

RMSD: karekök ortalama standart sapma (Root Means Square Deviation) hata değeri

Hastaların mpMRG tetkikleri ile hedefli biyopsi işlemleri arası geçen ortalama süre 30,23 $\pm$ 21,04 gün idi. MR-US füzyon görüntülemeye eşleştirme sonrası kaydedilen ortalama RMSD değeri 2,17 $\pm$ 1,04 mm idi. Hedefli biyopside hasta başına ortalama 3,61 $\pm$ 1,33, ortalama 3 (aralık; 1 - 9) kor örnek alındı (Tablo 4). MR'da tespit

edilmiş olan her bir lezyondan lezyon başına ortalama $2,89 \pm 1,09$, ortanca 3 (aralık; 1 - 6) kor hedefli biyopsi alındı.

Çalışmamızda toplam 126 hastanın 78'i (%61,9) prostat kanseri tanısı alırken, 48 (%38,1) hastanın patolojisi benign olarak sonuçlandı. Prostat kanseri tanısı alan 78 hastanın 59'u klinik anlamlı iken, 19'u klinik anlamsız kanser idi (Tablo 5).

Tablo 5. HB, SB ve SB+HB yöntemlerinin hastaları patolojik olarak sınıflaması

	<u>HB (1)</u> n (%)	<u>SB (2)</u> n (%)	<u>SB+HB (3)</u> n (%)
Benign	61 (%48,4)	69 (%54,8)	48 (%38,1)
Klinik Anlamsız Kanser	17 (%13,5)	23 (%18,3)	19 (%15,1)
Klinik Anlamlı Kanser	48 (%38,1)	34 (%27)	59 (%46,8)
Total Kanser	65 (%51,6)	57 (%45,3)	78 (%61,9)
Toplam	126 (%100)	126 (%100)	126 (%100)
$P(1-2) = 0,111$ $P(2-3) = 0,0001$ $P(1-3) = 0,0001$			

HB: Hedefli biyopsi SB: Sistematis biyopsi

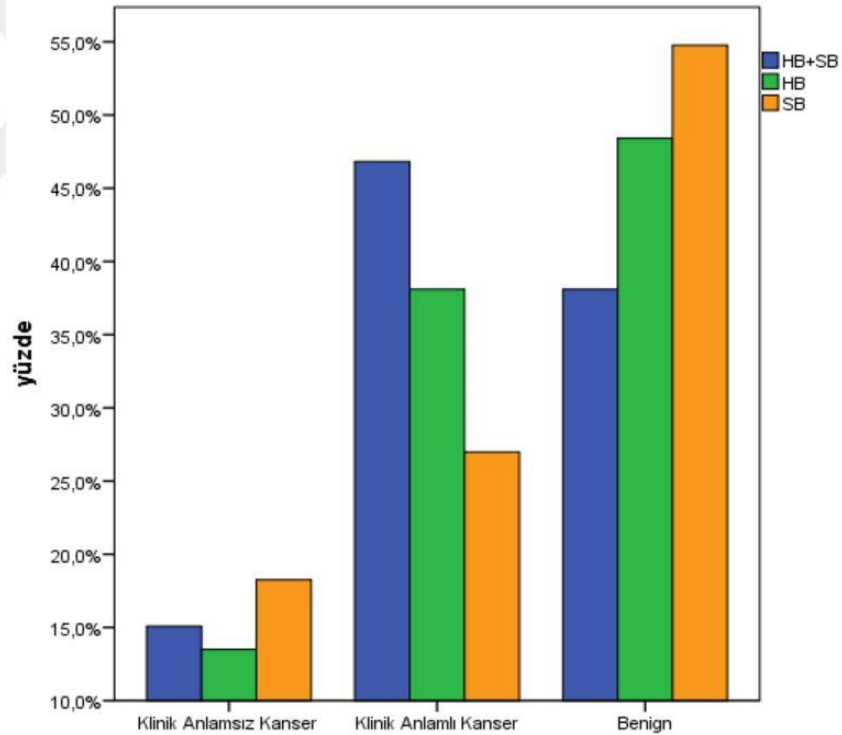
Sadece HB yöntemi kullanıldığında prostat kanseri tanısı alan 65 hastanın 48 (%74)'i klinik anlamlı kanser iken, sadece SB kullanıldığında prostat kanseri tanısı alan 57 hastanın 34 (%60)' ü klinik anlamlı kanser idi. SB ve HB yöntemlerinin hastaları tanımlamaları arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

SB ve SB+HB yöntemleri hastaları istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı tanımlamaktaydı ($p=0,0001$) (Tablo 5). SB yöntemi ile 69 hasta benign tanısı alırken, kombine yöntem kullanıldığında bu sayı 48'e düşmekteydi. Ayrıca SB yöntemi ile 34 hasta klinik anlamlı kanser tanısı alırken, kombine yöntem kullanıldığında bu sayı 59'a yükselmekteydi.

HB ve SB+HB yöntemleri hastaları istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı tanımlamaktaydı ($p=0,0001$) (Tablo 5). HB yöntemi ile 61 hasta benign tanısı alırken, kombine yöntem kullanıldığında bu sayı 48'e düşmekteydi. Ayrıca HB yöntemi ile 48 hasta klinik anlamlı kanser tanısı alırken, kombine yöntem kullanıldığında bu sayı 59'a yükselmekteydi.

SB yönteminin benign sonuç verdiği 21 (%16,6) hasta HB'nin eklenmesiyle kanser tanısı alırken, HB yönteminin benign sonuç verdiği 13 (%10,3) hasta SB'nin eklenmesiyle kanser tanısı aldı.

Hasta bazında klinik anlamlı kanseri saptamada; HB, SB'ye 25 (%19,8) hastada ek fayda sağlarken, tam tersine SB ise HB'ye 11 (%8,7) hastada ek fayda sağladı.



Şekil 13. Klinik anlamsız kanser, klinik anlamlı kanser ve benign tanılarının yöntemlere göre dağılımı

Hasta bazında klinik anlamlı kanseri en fazla yakalayan yöntem SB+HB iken, en az yakalayan yöntem SB idi. Klinik anlamsız kanser tanısını ise en fazla veren

yöntem SB iken, en az veren yöntem HB idi. Hastalara en fazla benign tanısı veren yöntem SB iken, en az benign tanısı veren yöntem SB+HB idi (Şekil 13).

Tablo 6. SB+HB yöntemi referans alındığında; HB yönteminin hasta bazında benign-malign ayrımındaki performansı

		SB+HB		
		Malign	Benign	Toplam
HB	Malign	65	0	65
	Benign	13	48	61
	Toplam	78	48	126

HB: Hedefli biyopsi SB: Sistematiik biyopsi

SB+HB yöntemi referans alındığında; HB yönteminin prostat kanserini saptamada duyarlılığı %83,3 idi. Referans yöntem ile malignite tanısı alan 13 hasta sadece HB ile benign tanısı aldı (Tablo 6).

Tablo 7. SB+HB yöntemi referans alındığında; SB yönteminin hasta bazında benign-malign ayrımındaki performansı

		SB+HB		
		Malign	Benign	Toplam
SB	Malign	57	0	57
	Benign	21	48	69
	Toplam	78	48	126

HB: Hedefli biyopsi SB: Sistematiik biyopsi

SB+HB yöntemi referans alındığında; SB yönteminin prostat kanserini saptamada duyarlılığı %73,1 idi. Referans yöntem ile malignite tanısı alan 21 hasta sadece SB ile benign tanısı aldı (Tablo 7).

Tablo 8. SB+HB yöntemi referans alındığında; HB yönteminin klinik anlamlı kanseri olan hastaları belirlemedeki performansı

		SB+HB		
		Klinik anlamlı kanseri olan hastalar	Klinik anlamsız kanser veya benign tanılı hastalar	Toplam
HB	Klinik anlamlı kanseri olan hastalar	48	0	48
	Klinik anlamsız kanser veya benign tanılı hastalar	11	67	78
	Toplam	59	67	126

HB: Hedefli biyopsi SB: Sistematik biyopsi

SB+HB yöntemi referans alındığında; HB yönteminin klinik anlamlı kanseri saptamada duyarlılığı %81,3 idi. Referans yöntem ile klinik anlamlı kanser tanısı alan 11 hasta sadece HB ile klinik anlamsız kanser veya benign tanısı aldı (Tablo 8).

Tablo 9. SB+HB yöntemi referans alındığında; SB yönteminin klinik anlamlı kanseri olan hastaları belirlemedeki performansı

		SB+HB		
		Klinik anlamlı kanseri olan hastalar	Klinik anlamsız kanser veya benign tanılı hastalar	Toplam
SB	Klinik anlamlı kanseri olan hastalar	34	0	34
	Klinik anlamsız kanser veya benign tanılı hastalar	25	67	92
	Toplam	59	67	126

HB: Hedefli biyopsi SB: Sistematik biyopsi

SB+HB yöntemi referans alındığında; SB yönteminin klinik anlamlı kanseri saptamada duyarlılığı %57,6 idi. Referans yöntem ile klinik anlamlı kanser tanısı alan 25 hasta sadece SB ile klinik anlamsız kanser veya benign tanısı aldı (Tablo 9).

Tablo 10. SB ve HB yöntemlerinin hastaları patolojik sınıflamaları

		SB			
		Benign	Klinik Anlamsız Kanser	Klinik Anlamlı Kanser	Toplam
HB	Benign	48 (%38,1)	7 (%5,6)	6 (%4,8)	61 (%48,4)
	Klinik Anlamsız Kanser	5 (%4)	7 (%5,6)	5 (%4)	17 (%13,5)
	Klinik Anlamlı Kanser	16 (%12,7)	9 (%7,1)	23 (%18,3)	48 (%38,1)
	Toplam	69 (%54,8)	23 (%18,3)	34 (%27)	126 (%100)

HB: Hedefli biyopsi SB: Sistematiik biyopsi

SB yöntemi ile benign tanısı alan 16 (%12,7) hasta HB yöntemi ile klinik anlamlı kanser tanısı aldı. SB yöntemi ile klinik anlamsız kanser tanısı alan 9 (%7,1) hasta HB yöntemi ile klinik anlamlı kanser tanısı aldı. Ayrıca SB yöntemi ile benign tanısı alan 5 (%4) hasta HB yöntemi ile klinik anlamsız kanser tanısı aldı (Tablo 10).

Buna karşın HB yöntemi ile benign tanısı alan 6 (%4,8) hasta SB yöntemi ile klinik anlamlı kanser tanısı aldı. HB yöntemi ile klinik anlamsız kanser tanısı alan 5 (%4) hasta SB yöntemi ile klinik anlamlı kanser tanısı aldı. Ayrıca HB yöntemi ile benign tanısı alan 7 (%5,6) hasta SB yöntemi ile klinik anlamsız kanser tanısı aldı (Tablo 10).

Tablo 11. HB ile SB'nin hastalarda tanımladıkları Gleason Skoru dağılımları

		SB				
		Benign	Gleason 6	Gleason 7	Gleason ≥8	Toplam
HB	Benign	48 (%38,1)	11 (%8,7)	1 (%0,8)	1 (%0,8)	61 (%48,4)
	Gleason 6	6 (%4,8)	14 (%11,1)	3 (%2,4)	1 (%0,8)	24 (%19)
	Gleason 7	10 (%7,9)	6 (%4,8)	16 (%12,7)	0 (%0)	32 (%25,4)
	Gleason ≥8	5 (%4)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%3,2)	9 (%7,1)
	Toplam	69 (%54,8)	31 (%24,6)	20 (%15,9)	6 (%4,8)	126 (%100)
p=0,019						

HB: Hedefli biyopsi SB: Sistematiik biyopsi

Hastalarda HB ve SB'nin tanımladıkları Gleason skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,019). HB 27 (%21,5) hastada Gleason skorunu yükseltirken; SB 17 (%13,5) hastada yükseltti. Hastaların 82 (%65,1)'sinde her iki yöntem de aynı Gleason skoru tanımladı (Tablo 11).

SB ile prostat 12 kadran olarak örneklendiğinden MR'da tanımlanan hedef lezyonlar dışında da malign odaklar bulundu. SB 18 hastada 18 adet hedef dışı malignite yakaladı. Bu 18 hedef dışı lezyon göz önüne alındığında bunların 13'ü klinik anlamsız kanser iken 5'i klinik anlamlı kanserdi. Bu 18 lezyonun 14'ünde Gleason skoru 6 iken, 4'ünde Gleason skoru 7 idi. Ayrıca bu 18 hastanın 4'ünde HB hedef lezyona benign sonuç verdiğinden SB'nin hedef dışı yakaladığı lezyonlar ile hastalar malignite tanısı aldılar. Bu 4 lezyonun 2'si klinik anlamlı kanser iken, 2'si klinik anlamsız kanserdi.

MR'da tanımlanan hedef lezyon ile sistematik biyopside pozitif gelen kadrans aynı lokasyonlarda ise bunlar aynı lezyon kabul edildi. Toplam 157 lezyon bazında yapılan karşılaştırmalarda hedef lezyona uyan lokasyonda SB'nin verdiği sonuç göz önüne alındı.

Tablo 12 . Hedef lezyon ve sistematik biyopside bu lokasyona uyan kadranslar göz önüne alındığında; SB ve HB yöntemlerinin lezyonları patolojik sınıflamaları

		SB			
		Benign	Klinik Anlamsız Kanseri	Klinik Anlamlı Kanseri	Toplam
HB	Benign	71 (%45,2)	9 (%5,7)	5 (%3,2)	85(%54,1)
	Klinik Anlamsız Kanseri	8 (%5,1)	8 (%5,1)	4 (%2,5)	20 (%12,7)
	Klinik Anlamlı Kanseri	23 (%14,6)	7 (%4,5)	22 (%14)	52 (%33,1)
	Toplam	102 (%65)	24 (%15,3)	31 (%19,7)	157 (%100)
p= 0,006					

HB: Hedefli biyopsi SB: Sistematik biyopsi

HB ve SB'nin lezyon tanımlamaları birbirinden anlamlı olarak farklıydı (p=0,006). SB yöntemi ile benign tanısı alan 31 (%19,7) lezyon HB yöntemi ile kanser tanısı aldı. Bu lezyonların 23'ü (%14,6) klinik anlamlı kanser tanısı idi. SB yöntemi ile klinik anlamsız kanser tanısı alan 7 (%4,5) lezyon HB yöntemi ile klinik anlamlı kanser tanısı aldı. Ayrıca SB yöntemi ile benign tanısı alan 8 (%5,1) lezyon HB yöntemi ile klinik anlamsız kanser tanısı aldı (Tablo 12).

Buna karşın HB yöntemi ile benign tanısı alan 14 (%8,9) lezyonun bulunduğu kadrandan SB yöntemi ile kanser tanısı geldi. Bu lezyonların 5 (%3,2)'i klinik anlamlı kanser idi. HB yöntemi ile klinik anlamsız kanser tanısı alan 4 (%2,5) lezyonun bulunduğu kadrandan SB yöntemi ile klinik anlamlı kanser tanısı geldi.

Ayrıca HB yöntemi ile benign sonuçlanan 9 (%5,7) lezyonun bulunduğu kadrardan SB yöntemi ile klinik anlamsız kanser tanısı geldi (Tablo 12).

Tablo 13. Hedef lezyon ve sistematik biyopside bu lokasyona uyan kadranslar göz önüne alındığında; SB+HB yöntemi referans alınarak HB yönteminin lezyonları patolojik olarak sınıflaması

		SB+HB			
		Benign	Klinik Anlamsız Kanser	Klinik Anlamlı Kanser	Toplam
HB	Benign	71 (%45,2)	9 (%5,7)	5 (%3,2)	85(%54,1)
	Klinik Anlamsız Kanser	0 (%0)	16 (%10,2)	4 (%2,5)	20 (%12,7)
	Klinik Anlamlı Kanser	0 (%0)	0 (%0)	52 (%33,1)	52 (%33,1)
	Toplam	71 (%45,2)	25 (%15,9)	61 (%38,9)	157 (%100)
p= 0,0001					

HB: Hedefli biyopsi SB: Sistematik biyopsi

Referans yöntem ile malignite tanısı alan lezyonlardan 14 (%8,9)'ü HB yöntemi ile benign olarak tanımlandı. Bu 14 lezyonun 9'u klinik anlamsız kanser iken, 5'i klinik anlamlı kanserdi. Ayrıca referans yöntem ile klinik anlamlı kanser tanısı alan 4 (%2,5) lezyon ise HB yöntemi ile klinik anlamsız kanser olarak belirlendi (Tablo 13).

Tablo 14. Hedef lezyon ve sistematik biyopside bu lokasyona uyan kadranlar göz önüne alındığında; SB+HB yöntemi referans alınarak SB yönteminin lezyonları patolojik olarak sınıflaması

		SB+HB			
		Benign	Klinik Anlamsız Kanser	Klinik Anlamlı Kanser	Toplam
SB	Benign	71 (%45,2)	8 (%5,1)	23 (%14,6)	102(%65)
	Klinik Anlamsız Kanser	0 (%0)	17 (%10,8)	7 (%4,5)	24 (%15,3)
	Klinik Anlamlı Kanser	0 (%0)	0 (%0)	31 (%19,7)	31 (%19,7)
	Toplam	71 (%45,2)	25 (%15,9)	61 (%38,9)	157 (%100)
p= 0,0001					

HB: Hedefli biyopsi SB: Sistematik biyopsi

Referans yöntem ile malignite tanısı alan lezyonlardan 31 (%19,7)'i SB yöntemi ile benign olarak sonuçlandı. Bu 31 lezyonun 8'i klinik anlamsız kanser iken, 23'ü klinik anlamlı kanserdi. Ayrıca referans yöntem ile klinik anlamlı kanser tanısı alan 7 (%4,5) lezyon ise SB yöntemi ile klinik anlamsız kanser tanısı olarak tanımlanmıştı (Tablo 14).

SB, HB'ye göre lezyonları anlamlı olarak eksik tanımlamaktaydı (p=0,005). SB 157 lezyonun 38 (%24,2)'ini eksik tanımlarken, HB sadece 18 (%11,5)'ini eksik tanımladı (Tablo 13 ve 14).

Tablo 15. Hedef lezyon ve sistematik biyopside bu lokasyona uyan kadranlar göz önüne alındığında; HB ve SB'nin lezyonlarda tanımladıkları Gleason Skoru dağılımları

		SB					
		Benign	Gleason 3+3 Klinik anlamsız kanser	Gleason 3+3 Klinik anlamlı kanser	Gleason 7	Gleason ≥8	Toplam
HB	Benign	71 (%45,2)	9 (%5,7)	4 (%2,5)	0 (%0)	1 (%0,6)	85 (%54,1)
	Gleason 3+3 Klinik anlamsız kanser	8 (%5,1)	8 (%5,1)	2 (%1,3)	1 (%0,6)	1 (%0,6)	20 (%12,7)
	Gleason 3+3 Klinik anlamlı kanser	2 (%1,3)	4 (%2,5)	0 (%0)	1 (%0,6)	0 (%0)	7 (%4,5)
	Gleason 7	14 (%8,9)	3 (%1,9)	1 (%0,6)	16 (%10,2)	0 (%0)	34 (%21,7)
	Gleason ≥8	7 (%4,5)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%2,5)	11 (%7)
	Toplam	102 (%65)	24 (%15,3)	7 (%4,5)	18 (%11,5)	6 (%3,8)	157 (%100)
	p=0,005						

HB: Hedefli biyopsi SB: Sistematik biyopsi

Lezyonun Gleason skorunun belirlenmesinde HB ve SB istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde korelasyon ($p=0,0001$, $r=0,428$) göstermesine rağmen, lezyonun Gleason skorunu tanımlamada HB ve SB anlamlı olarak farklı idi ($p=0,005$). HB, 39 (%24,8) lezyonda Gleason skorunu yükseltirken; SB, 19 (%12,1) lezyonda yükseltti. 99 (%63) lezyonda ise iki yöntem de aynı Gleason skoru tanımladı (Tablo 15).

Tablo 16. Hedef lezyon ve sistematik biyopside bu lokasyona uyan kadranlar göz önüne alındığında; lezyonların PIRADS skorları ile HB yönteminin verdiği Gleason skorlarının dağılımı

	HB				
	Benign	Gleason 6	Gleason 7	Gleason ≥ 8	Toplam
PIRADS-3	19 (%12,1)	5 (%3,2)	1 (%0,6)	0 (%0)	25 (%15,9)
PIRADS-4	60 (%38,2)	13 (%8,3)	19 (%12,1)	2 (%1,3)	94 (%59,9)
PIRADS-5	6 (%3,8)	9 (%5,7)	14 (%8,9)	9 (%5,7)	38 (%24,2)

HB: Hedefli biyopsi

Tablo 17. Hedef lezyon ve sistematik biyopside bu lokasyona uyan kadranlar göz önüne alındığında; lezyonların PIRADS skorları ile SB yönteminin verdiği Gleason skorlarının dağılımı

	SB				
	Benign	Gleason 6	Gleason 7	Gleason ≥ 8	Toplam
PIRADS-3	20 (%12,7)	4 (%2,5)	1 (%0,6)	0 (%0)	25 (%15,9)
PIRADS-4	60 (%38,2)	24 (%15,3)	9 (%5,7)	1 (%0,6)	94 (%59,9)
PIRADS-5	22 (%14)	3 (%1,9)	8 (%5,1)	5 (%3,2)	38 (%24,2)

SB: Sistematik biyopsi

Lezyonların 25 (%15,9)'i PIRADS-3, 94 (%59,9)'ü PIRADS-4, 38 (%24,2)'i PIRADS-5 idi. PIRADS-3 lezyonların, HB'ye göre 6'sı malign, SB'ye göre 5'i malign olarak tanımlandı. PIRADS-4 lezyonların 34'ü hem HB hem SB'ye göre malign olarak tanımlanmıştı. PIRADS-5 lezyonların, HB'ye göre 32'si malign, SB'ye göre 16'sı malign olarak tanımlanmıştı (Tablo 16 ve 17).

Lezyonların PIRADS skorları ile HB'ye göre Gleason skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde korelasyon vardı ($p=0,0001$, $r=0,467$).

Lezyonların PIRADS skorları ile SB'ye göre Gleason skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, düşük düzeyde korelasyon vardı ($p=0,016$, $r=0,192$).

MpMRG değerlendirmesinde PIRADS skoru 3 olan lezyonlar düşük riskli, PIRADS skoru 4 ve 5 olan lezyonlar ise orta-yüksek riskli kabul edildiğinde; düşük riskli lezyonlarda HB'nin kanser saptama oranı %24 (6/25), SB'ninki ise %20 (5/25) bulundu. Yüksek riskli lezyonlarda ise HB'nin kanser saptama oranı %50 (66/132), SB'ninki ise %37,8 (50/132) bulundu. PIRADS skoru 4 ve 5 lezyonları ayrı ayrı değerlendirdiğimizde ise; PIRADS skoru 4 olan lezyonlarda HB ile SB'nin kanser saptama oranı eşit bulundu (%36). PIRADS skoru 5 olan lezyonlarda HB'nin kanser saptama oranı %84 (32/38), SB'ninki ise %42 (16/38) bulundu.

Tablo 18. Hedef lezyon ve sistematik biyopside bu lokasyona uyan kadranslar göz önüne alındığında; HB ve SB yöntemlerinin lezyonlarda tanımladıkları maksimal pozitif kor uzunlukları

Lezyon Maksimal Pozitif Kor Uzunluğu (mm)	Ortalama$\pm$SD	Ortanca (Aralık)
HB	5,13 $\pm$ 4,98	4 (0-22)
SB	2,46 $\pm$ 2,76	1 (0-10)

HB: Hedefli biyopsi SB: Sistematik biyopsi

Hedef lezyon ve sistematik biyopside bu lokasyona uyan kadranslar göz önüne alındığında; lezyonlarda HB'nin tanımladığı maksimal pozitif kor uzunluğu, SB'nin tanımladığı maksimal pozitif kor uzunluğuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti ($p=0,0001$) (Tablo 18).

Tüm lezyonlar anterior ve posterior olarak gruplandırıldığında 29 lezyon anterior, 128 lezyon posterior yerleşimliydi. Anterior lezyonların 12'sinde HB klinik anlamlı kanser yakalarken, SB sadece 2 lezyona klinik anlamlı kanser sonucu verdi. Anterior lezyonlarda HB'nin klinik anlamlı kanseri yakalama oranı SB'den anlamlı olarak yüksekti ($p=0,002$). Posterior lezyonlarda ise HB ve SB'nin klinik anlamlı

kanser yakalama oranları arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca lezyonları apeks, orta ve baz olarak 3 gruba ayırdığımızda 30 lezyon apeks, 80 lezyon orta ve 47 lezyon baz yerleşimliydi. Bu gruplarda da HB ve SB'nin klinik anlamlı kanser yakalama oranları arasında anlamlı fark yoktu.

Tüm lezyonların 18 tanesi transizyonel zon (TZ) yerleşimliydi. TZ yerleşimli lezyonların 9'unda HB klinik anlamlı kanser yakalarken, SB sadece 2 lezyona klinik anlamlı kanser sonucu verdi. TZ yerleşimli lezyonlarda HB'nin klinik anlamlı kanseri yakalama oranı SB'den anlamlı olarak yüksekti ($p=0,011$).

MpMRG'de şüpheli lezyonlar boyutlarına göre 10 mm ve altı, 10 mm üzeri olarak iki gruba ayrıldığında 97 lezyon 10 mm ve altı iken, 60 lezyon 10 mm üzeri grupta yer aldı. 10 mm ve altı grupta her iki yöntem eşit (30/97 malign) sonuç verdi. Ancak 10 mm üzeri grupta HB 42/60 malign, SB 25/60 malign sonuç verdi. Bu grupta HB ile kanser saptama oranı SB'den anlamlı olarak yüksekti ($p=0,01$).

Tüm hastalar prostat volümlerine göre 50 cc altı, 50 cc ve üzeri olarak iki gruba ayrıldığında 70 hasta 50 cc altı grupta, 56 hasta 50 cc ve üzeri grupta yer aldı. 50 cc altı grupta HB 46/70 malign sonuç verirken, SB 41/70 malign sonuç verdi. Aynı grupta HB 33/70 klinik anlamlı kanser sonucu verirken, SB 26/70 klinik anlamlı kanser sonucu verdi. Bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. 50 cc ve üzeri grupta ise HB 19/56 malign sonuç verirken, SB 16/56 malign sonuç verdi. Aynı grupta HB 15/56 klinik anlamlı kanser sonucu verirken, SB 8/56 klinik anlamlı kanser sonucu verdi. Bu oranlar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

TARTIŞMA

Prostat kanseri tüm dünyada erkekler arasında en sık görülen malignite olup tanısı biyopsi ile konulmaktadır. Ultrasonografi, iyonizan radyasyon olmadan görüntüleme yapmaya olanak veren gerçek zamanlı bir görüntüleme yöntemi olup, bu özelliklerinden dolayı girişimsel işlemlere kılavuzluk için oldukça yaygın kullanılan bir yöntemdir (118). Ancak TRUS'un, MR ile karşılaştırıldığında prostatta lezyonları saptamada duyarlılığı %60 olup, 10 mm'den küçük veya izoekoik lezyonların US ile saptanması güçtür (119). TRUS eşliğinde 12-kor sistematik biyopsilerde %30'a varan yanlış negatif sonuçlar bildirilmiştir (120,121). Ayrıca 12-kor sistematik biyopsilerin patolojik sonuçlarının radikal prostatektomi sonrası gelen patolojik sonuçlarla zayıf korelasyon gösterdiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (122).

MRG'nin yüksek çözünürlük ile anatomik yapıları ve ekstraprostatik yayılımı daha iyi göstermesi gibi avantajları mevcut olup, kanser lezyonlarını saptayabilirliği TRUS'a göre daha yüksektir (68,123). Son zamanlarda mpMRG kullanımı ile lezyonların saptanabilirliği artmış olup özellikle PIRADS ile mpMRG çekim protokolü, yorumlanması ve skorlaması standardize edilmiştir. Lezyonların doğru saptanmasıyla bu lezyonlara yönelik hedefli biyopsiler gündeme gelmiş olup günümüzde 3 farklı hedefli biyopsi yöntemi kullanılmaktadır.

Kognitif füzyon biyopsi ile diğer hedefe yönelik biyopsi yöntemlerinin karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışmada, direkt-MR kılavuzluğunda ve MR-US füzyon cihazı kullanılarak yapılan biyopsi işlemlerinde kognitif füzyona göre daha fazla sayıda klinik olarak önemli kanser saptanmıştır (124). Ayrıca küçük lezyonlarda MR-US füzyon cihazı kullanılarak yapılan biyopsi, kognitif füzyona göre daha başarılı bulunmuştur (125).

Overduin ve ark. (115) yapmış oldukları meta-analizde direkt-MR kılavuzlu biyopsi yapılan 10 çalışma (bu çalışmalarda hasta sayısı 12 ila 265 arasında) dahil edilmiştir. Direkt-MR kılavuzlu biyopsilerde rapor edilen prostat kanseri tespit oranları %8-59 arasında değişmektedir (ortanca %42) ve tespit edilen kanserlerin %81-93'ü klinik olarak anlamlı bulunmuştur. Hoeks ve ark. (126)'nın yaptığı PSA

yüksekliği olan ve TRUS kılavuzlu standart sistematik biyopsi sonucu negatif olan 265 olgu içeren çalışmasında; direkt-MR kılavuzluğunda yapılan biyopsilerde hastaların %41'inde prostat kanseri tespit edilmiştir ve tespit edilen kanserlerin çoğunluğu (%87) klinik olarak anlamlıdır. Ancak yüksek maliyeti, manyetik alan içermesi ve görüntülerin gerçek zamanlı olmaması gibi nedenlerle MR cihazı içerisinde biyopsi yapılması pratik değildir. Elde edilen MR görüntüleri ile gerçek zamanlı US görüntülerini birleştirerek her iki modalitenin avantajlarını kombine eden MR-US füzyon görüntüleme kılavuzluğunda hedefli biyopsi tekniği bu probleme bir çözüm yolu sunmaktadır.

Biz de bu prospektif çalışmada prostat bezinde saptanan lezyonlara yönelik US ve MR'ı kombine eden füzyon görüntüleme kılavuzluğunda yapılan biyopsinin etkinliğini araştırdık. Çalışmamızda hastalarda hedefli biyopsi (HB) ile sistematik biyopsinin (SB) kombine edilmesinin, prostat kanseri tanısında sadece sistematik biyopsiye göre anlamlı olarak daha iyi sonuç verdiği bulundu. Sadece HB yöntemi ile hastaların %51,6'sı, sadece SB yöntemi ile hastaların %45,3'ü kanser tanısı alırken her iki yöntem kombine kullanılıncı hastaların %61,9'u kanser tanısı aldı. SB yönteminin benign sonuç verdiği hastaların 21'i HB'nin eklenmesiyle kanser tanısı alırken, HB yönteminin benign sonuç verdiği hastaların ise 13'ü SB'nin eklenmesiyle kanser tanısı aldı. Hasta bazında prostat kanseri saptamada; HB, SB'ye %16,6 ek fayda sağlarken, diğeri taraftan SB ise HB'ye %10,3 ek fayda sağladı. Hasta bazında klinik anlamlı kanseri saptamada; HB, SB'ye %19,8 ek fayda sağlarken, buna karşın SB ise HB'ye %8,7 ek fayda sağladı. Lezyon bazında değerlendirildiğinde ise HB yöntemi ile yapılan örneklemelerde Gleason skoru ve maksimal pozitif kor uzunluğu, aynı lezyona uyan lokasyonda SB yöntemi ile yapılan örneklemelere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca lezyonların PIRADS skorları ile Gleason skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon vardı.

Literatürde prostat bezindeki şüpheli lezyonlara yönelik biyopsilerde füzyon görüntülemenin kılavuz olarak kullanılması üzerine çok sayıda çalışma mevcuttur. 2002 yılında Kaplan ve ark. (127) MR-US füzyon görüntüleme eşliğinde hedefli prostat biyopsilerini ilk yapan araştırmacılar olmuşlar ve tekniğın prostat

biyopsilerinin etkinliğinin artırılması için önemli bir potansiyeli olduğunu öne sürmüşlerdir.

Delongchamps ve ark. (128)'nın yaptıkları 391 hastalık çalışmada; TRUS eşliğinde 12-kor sistematik biyopsi tekniği, kognitif hedefli biyopsi tekniği ve 2 farklı füzyon görüntüleme (rijit ve elastik) eşliğinde hedefli biyopsi tekniklerinin prostat kanseri saptamadaki performansları değerlendirilmiştir. Klinik anlamlı prostat kanseri tanımlamaları çalışmamızla benzerdir. Her hastaya önce TRUS eşliğinde 12-kor sistematik biyopsi, daha sonra ise MR'da görülebilen lezyonları olan hastalara hedefli biyopsi teknikleri uygulanmıştır. Kognitif hedefli biyopsi tekniği ile 12-kor sistematik biyopsi tekniği arasında kanser saptamada anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her iki füzyon tekniğinin de yüksek dereceli kanser saptama oranlarını arttırdığı ve ponksiyon sayısını azalttığı, ancak fokal düşük dereceli kanserleri saptamada 12-kor sistematik biyopsiye göre daha başarısız olduğu bulunmuştur.

Puech ve ark. (106)'nın yaptıkları prospektif çalışmaya MR'da şüpheli prostat lezyonu olan 95 hastayı dahil edilmiştir. Her hastaya 12-kor sistematik biyopsiye ilaveten, 2'si kognitif, 2'si füzyon ile olmak üzere 4 kor hedefli biyopsi yapılmıştır. Hedefli biyopsi tekniklerinin klinik olarak önemli kanser saptadığı hasta sayısı (%67), 12-kor sistematik biyopsiye (%52) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak kognitif (%47) ve füzyon eşliğinde (%53) hedefli biyopsi teknikleri arasında kanser saptama açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Fourcade ve ark. (129)'nın yaptıkları 191 hastanın bulunduğu ve klinik anlamlı prostat kanseri tanımı Gleason skoru ≥ 7 veya MPKU ≥ 4 mm olarak kabul edilen çalışmada 269 şüpheli lezyona yönelik MR-US füzyon hedefli biyopsi yapılmıştır. Bu çalışmada elastik füzyon kullanılmış olup, hastalara MRG bulgularından habersiz bir kişi tarafından 12-kor sistematik biyopsi de yapılmıştır. Kombine yöntem ile hastaların %55,5'inde prostat kanseri saptanırken, %45'inde klinik anlamlı prostat kanseri saptanmıştır. Tek başına hedefli biyopsi ile tek başına sistematik 12-kor biyopsinin prostat kanseri ve klinik anlamlı prostat kanseri saptama oranları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak iki yöntemin kombine kullanımı ile hastaların %45'i klinik anlamlı prostat kanseri tanısı alırken, tek başına 12-kor sistematik

biyopsi kullanımı ile bu oran %33,5 bulunmuştur. Hastaların %12'sinde klinik anlamlı prostat kanseri sadece hedefli biyopsi yöntemiyle saptanırken sistematik biyopsi tarafından bu hastalar kaçırılmıştır. Hastaların %16,8'inde hedefli biyopsi yöntemiyle Gleason skoru artarken, 12-kor sistematik biyopsi yöntemiyle bu oran %13,6 bulunmuştur. Ancak iki yöntemi kombine etmenin, sadece sistematik 12-kor biyopsiye göre Gleason skorunu anlamlı olarak artırdığı bulunmuştur. Lezyonların PIRADS skorları ile Gleason skoru arasında da pozitif yönde korelasyon bulunmuştur. Ayrıca hastalara sadece hedefli biyopsi yapılırsa hastaların %7,3'ünün yanlış tanı alacağı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %61,9'unda prostat kanseri saptanırken, %46,8'inde klinik anlamlı prostat kanseri saptandı. Tek başına hedefli biyopsi ile tek başına sistematik 12-kor biyopsinin prostat kanseri saptama oranları arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak iki yöntemin kombine kullanımı ile hastaların %46,8'i klinik anlamlı prostat kanseri tanısı alırken, tek başına 12-kor sistematik biyopsi kullanımı ile bu oran %27 bulundu. Bu çalışmayla benzer şekilde iki yöntemin kombine kullanımının, sadece sistematik 12-kor biyopsiye anlamlı olarak üstün olduğu bulundu. Hastalarımızın %19,8'inde klinik anlamlı prostat kanseri sadece hedefli biyopsi yöntemiyle saptandı. Hastaların %21,5'inde hedefli biyopsi yöntemiyle Gleason skoru artarken, 12-kor sistematik biyopsi yöntemiyle bu oran %13,5 bulundu. Lezyonların PIRADS skorlaması ile Gleason skoru arasında da pozitif yönde korelasyon bulundu. Ayrıca hastalarımıza sadece hedefli biyopsi yapılsaydı %8,7'sinin yanlış negatif tanı alacağı bulundu. Çünkü SB yöntemi ile prostat 12 kadran olarak örneklendiğinden MR'da tanımlanan hedef lezyonlar dışında da malign odaklar saptandı. SB ile 18 hastada 18 adet hedef dışı malignite bulundu. Bu 18 hedef dışı lezyon göz önüne alındığında bunların 13'ü klinik anlamsız kanser iken, 5'i klinik anlamlı kanserdi. Sonuç olarak Fourcade ve ark.'nın yaptıkları çalışmayla bizim çalışmamız benzer sonuçlar vermektedir.

Valerio ve ark. (112)'nin yaptıkları meta-analizde MR-US füzyon görüntüleme kılavuzluğunda hedefli biyopsi ile TRUS eşliğinde standart sistematik biyopsinin karşılaştırıldığı, 2293 hastayı içeren 15 çalışma değerlendirilmiştir. Bu meta-analizde total prostat kanseri saptama oranları sistematik biyopsi için ortalama değeri %43,4 bulunurken, MR-US füzyon hedefli biyopsi için ortalama %50,5 bulunmuştur. Klinik

anlamli prostat kanseri saptama oranlari ise sistematik biyopsi için ortalanca % 23,6 iken, MR-US füzyon biyopsi için %33,3 bulunmuştur. Tüm çalışmalarda klinik anlamli kanseri saptamada MR-US füzyon biyopsi, standart sistematik biyopsiden daha başarılı bulunmuştur. Klinik anlamli kanseri saptamada iki yöntem arasındaki farkın ortalanca değeri %6,8 (aralık: %0,9–%41,4) bulunmuştur. 4 çalışmada standart biyopsinin daha fazla klinik anlamsız kanseri yakaladığı gösterilmiştir. Ancak çalışmalarda klinik anlamli kanser tanımında bazı tutarsızlıklar tespit edilmiştir. Bir alışma klinik anlamli kanser tanımı yapmazken, diğer tüm çalışmalarda Gleason patern 4 ve üzerinin varlığı klinik anlamli kanser kabul edilmiştir. Bunlara ek olarak 8 çalışmada klinik anlamli kanser tanımı için maksimal pozitif kor uzunluğu (MPKU) eşik değerinin 3 mm ile 10 mm arasında değişmekte olduğu gösterilmiştir. Sistematik biyopsi ile kaçırılan ve hedefli biyopsi ile saptanan klinik anlamli kanserlerin ortalanca değeri %9,1 (aralık: %5-%16,2) bulunmuştur. Tam tersine hedefli biyopsi ile kaçırılan ve sistematik biyopsi ile saptanan klinik anlamli kanserlerin ortalanca değeri ise yalnızca %2,1 (aralık: %0-%12,4) bulunmuştur. Sonuç olarak bu meta-analizde MR-US füzyon hedefli biyopsi yönteminin klinik anlamli kanseri yakalamada standart sistematik biyopsiye anlamli olarak üstünlük sağladığı gösterilmiştir. Klinik anlamli kanser bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde Gleason patern 4 ve üzeri veya MPKU 5 mm ve üzeri olarak tanımlandı. Total kanser saptama oranlarını benzer şekilde bulundu. Hasta bazında total kanser saptama oranlarımız sistematik biyopsi için %45,3, hedefli biyopsi yöntemi için %51,6 bulundu. Klinik anlamli kanser saptama oranlarımız ise 12-kor sistematik biyopsi için %27 iken, hedefli biyopsi yöntemi için %38,1 olup literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Ayrıca hasta bazında klinik anlamli kanseri saptamada iki yöntem arasında hedefli biyopsi yöntemi lehine %11,1 fark bulundu. Sistematik biyopsi yönteminin klinik anlamsız kanseri daha fazla yakaladığı saptandı. Hasta bazında sistematik biyopsi ile kaçırılan ve hedefli biyopsi ile saptanan klinik anlamli kanserler %19,8 bulundu. Tam tersine hedefli biyopsi ile kaçırılan ve sistematik biyopsi ile saptanan klinik anlamli kanserler ise %8,8 bulundu.

Gayet ve ark. (130)'nın yaptıkları meta-analizde MR-US füzyon hedefli biyopsi ile TRUS eşliğinde standart sistematik biyopsinin karşılaştırıldığı, 2626 hastayı

içeren 11 çalışma değerlendirilmiştir. Hasta başına alınan kor sayısının 1,5 ila 8,9 arasında değişmekte olduğu bildirilmiş. Meta-analize dahil edilen 11 çalışmanın 5'inde SB'yi yapan kişi MR bulgularından habersizken, 2 çalışmada SB'yi yapan kişi MR bulgularını biliyormuş. 4 çalışmada ise bu bilgi verilmemiştir. Tüm prostat kanserlerinin tespitinde HB'nin avantajı net olarak gösterilememiştir. Ancak klinik anlamlı kanserlerin tespitinde HB'nin daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Bunun diğer sistematik meta-analizlerle benzer olduğu söylenmiştir. Rutin pratikte sadece HB kullanımı için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu meta-analizde lezyon bazında alt analiz yapılan çalışmalar dikkate alındığında lezyonlar düşük riskli ve orta-yüksek riskli olarak gruplandırılmıştır. MpMRG değerlendirmesinde PIRADS 3 lezyonlar düşük riskli, PIRADS 4 ve 5 lezyonlar ise orta-yüksek riskli kabul edilmiştir. Düşük riskli lezyonlarda HB' nin kanser saptama oranları %26,5-%32,5 arasında bildirilirken, SB'nin kanser saptama oranları %35-%36,8 arasında bildirilmiştir. Yüksek riskli lezyonlarda ise HB'nin kanser saptama oranları %61,5-%76,4 arasında bildirilirken, SB'nin kanser saptama oranları %56,9-%59,7 arasında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da düşük riskli lezyonlarda (PIRADS skoru 3 olan) HB'nin kanser saptama oranı %24 (6/25), SB'ninki ise %20 (5/25) bulundu. Yüksek riskli lezyonlarda (PIRADS skoru 4 yada 5) ise, HB'nin kanser saptama oranı %50 (66/132), SB'ninki ise %37,8 (50/132) bulundu. Özellikle PIRADS skoru 5 olan lezyonlarda HB'nin kanser saptama oranı %84 (32/38), SB'ninki ise %42 (16/38) bulundu.

Mozer ve ark. (131)'nin yaptıkları 152 hastalık çalışmada; klinik anlamlı kanser tanımı Gleason skoru ≥ 7 veya MPKU ≥ 4 mm olarak yapılmıştır. Bu çalışmada biyopsiyi yapan kişi MRG bulgularından habersiz olup 12-kor sistematik biyopsi ile MR-US füzyon görüntüleme eşliğinde hedefli biyopsi karşılaştırılmıştır. 12-kor sistematik biyopsi ile total kanser saptama oranı % 56,6 ve klinik anlamlı kanser saptama oranı %36,9 bulunurken, bu oranlar MR-US füzyon görüntüleme kılavuzluğunda yapılan hedefli yöntem ile sırasıyla %53,9 ve 43,4 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise bu oranlar SB için sırasıyla %45,3 ve %27 bulunurken, HB için sırasıyla %51,6 ve %38,1 bulundu. Bizim oranlarımızın bu çalışmaya göre düşük olma sebebini klinik anlamlı kanser tanımlamamızın (MPKU ≥ 5 mm) daha kısıtlı olmasına bağlayabiliriz. Ayrıca Mozer ve ark.'nın çalışmasında MR-US füzyon ile

hedefli biyopsi yönteminin %9,2 hastada 12-kor sistematik biyopsiye ek fayda sağladığı gösterilmiştir. Bu oran literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla düşük olup ve hasta popülasyonundaki ortalama PSA düzeyinin daha düşük olması (6 ng/ml) ile açıklanmıştır.

Rastinehad ve ark. (132)'nin yaptıkları 105 hastalık çalışmada klinik anlamlı kanser saptama oranları SB için %32,4, HB için ise %44,8 olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada MR-US füzyon görüntüleme kılavuzluğunda hedefli biyopsi yönteminin %16,2 hastada 12-kor sistematik biyopsiye ek fayda sağladığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hasta bazında klinik anlamlı kanser saptama oranları SB için %27 , HB için ise %38,1 olarak bulundu.

Pinto ve ark. (133)'nin MR'da şüpheli prostat lezyonları olan 101 hastayı kapsayan çalışmasında; 12-kor sistematik biyopsi ve MR-US füzyon görüntüleme eşliğinde hedefli biyopsi tekniklerinin kanser saptama performansları karşılaştırılmıştır. Değerlendirilen MR görüntülerinde hasta başına ortalama 2,6 lezyon saptanmış olup füzyon tekniği ile hasta başına ortalama 5,8 kor hedefli biyopsi alınmıştır. Bizim çalışmamızda ise; hasta başına ortalama 1,2 lezyon saptanmış olup, füzyon tekniği ile hasta başına ortalama 3,6 kor hedefli biyopsi alındı. Pinto ve ark.'nın çalışmasında MR-US füzyon görüntüleme kılavuzluğunda hedefli biyopsi tekniğinde kanser saptama oranı (%20.6), hastaların MR'da saptanan lezyonları düşük, orta ve yüksek şüpheli olarak üçe ayrıldığında, tüm şüphe derecelerinde 12-kor sistematik biyopsiye (%11.7) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Şüphe dereceleri ayrı ayrı ele alındığında da, füzyon görüntüleme eşliğinde hedefli biyopsinin kanser saptama performansı, 12-kor sistematik biyopsiden daha iyi olarak saptanmıştır.

Prostat kanserinde, biyopsi sonucu elde edilen Gleason skoruna dayanan patolojik derecelendirme klinik kararlarda önemli rol oynamaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, biyopsiyle elde edilen Gleason skoru ile prostatektomi sonrası patolojik materyalden elde edilen Gleason skoru arasında zayıf korelasyon bildirilmektedir (134,135). Ancak hedefli biyopsilerin Gleason skorunu daha doğru tespit edebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (136).

Baco ve ark. (137)'nin yaptıkları 135 hastanın bulunduğu çalışmada; MR-US füzyon biyopsi ile radikal prostatektomi patoloji sonuçlarının %90 uyduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada standart biyopsi ile radikal prostatektomi patoloji sonuçlarındaki uyumun %70'lerde kaldığı gösterilmiştir.

Robertson ve ark. (138)'nin yaptıkları 107 hastalık çalışmada; 12-kor sistematik biyopsi tekniğinin, prostatektomi sonrası patolojik materyallere göre klinik olarak önemli kanserlerin %24'ünü tespit edebildiği bildirilmiştir. Buna karşın MR-US füzyon görüntüleme eşliğinde 4 kor hedefli biyopsi tekniğinde ise, bu oran %74 olarak bulunmuştur. Ayrıca 4 kor hedefli biyopsi tekniğinde kor başına kanser pozitifliği ve en büyük kanser kor uzunluğu, 12-kor sistematik biyopsi tekniğine oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sonuç kısmında ise bu bulgulara dayanarak, hedefli biyopsi tekniğinin risk tahmininde sistematik bir artışa neden olduğu ve gereksiz tedavilerin önüne geçmek amacıyla risk değerlendirilmesi için hedefli biyopsilere dayanan yeni kriterlere ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. Tüm bu çalışmalara göre; prostat biyopsilerinde MR-US füzyon tekniğinin kullanımının, 12-kor sistematik biyopsi tekniğine göre klinik anlamlı kanser saptama oranlarını ve Gleason skorlarını arttırdığı, yanlış negatif sonuçları ise azalttığı anlaşılmaktadır.

Siddiqui ve ark. (139)'nin yaptıkları çalışmaya; Ağustos 2007 ile Ağustos 2012 yılları arasında prospektif olarak aynı seansta 12-kor sistematik biyopsi ve MR-US füzyon görüntüleme kılavuzluğunda hedefli biyopsi yapılan 582 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada sistematik biyopsiyi yapan kişi MRG bulgularından habersizdir. Bu hastaların 315 tanesine (%54) prostat kanseri teşhisi konulmuştur. Füzyon görüntüleme kılavuzluğunda hedefli biyopsinin dahil edilmesiyle, 81 vakada (%32) 12-kor sistematik biyopsiye oranla Gleason skorunda artış saptanmıştır. Füzyon görüntüleme eşliğinde hedefli biyopsi tekniği ile, 12-kor sistematik biyopsi tekniğine göre %67 daha fazla yüksek dereceli (Gleason $\geq 4+3$) kanser saptanırken, düşük dereceli (Gleason $\leq 3+4$) kanserlerin %36'sının kaçırıldığı belirtilmiştir. Buna karşın 12-kor sistematik biyopsi tekniğinin, füzyon görüntüleme eşliğinde hedefli biyopsi tekniğine göre 67 vakada (%26) Gleason skorunu daha yüksek tespit ettiği, ancak sadece %8 daha fazla yüksek dereceli (Gleason $\geq 4+3$) kanser tespit edebildiği saptanmıştır. Sonuç olarak ise füzyon görüntüleme eşliğinde hedefli biyopsi

tekniklerinin, 12-kor sistematik biyopsi tekniğine göre Gleason skorunda artışa ve buna bağlı olarak tedavi kararında değişikliğe neden olduğu belirtilmiştir. Ayrıca füzyon görüntüleme eşliğinde hedefli biyopsi tekniğinin, 12-kor sistematik biyopsiye göre daha fazla yüksek dereceli kanser tespit edilebildiği ancak düşük dereceli kanserleri ise kaçırdığı sonucuna varılmıştır.

Vourganti ve ark. (140) ile Sonn ve ark. (141)'nin yaptıkları çalışmalarda; füzyon görüntüleme eşliğinde yapılan hedefli biyopsi tekniği ile, daha önceden negatif 12-kor sistematik biyopsi hikayesi olan hastaların sırasıyla, %34 ve %37'sinde prostat kanseri saptandığı ve bu saptanan kanserlerin üçte birinin yüksek dereceli (Gleason $\geq$ 8) olduğu belirtilmiştir.

Baco ve ark. (142)'nin yaptığı randomize kontrollü bir araştırmada daha önce biyopsi yapılmamış hastaların 86'sına hem MR-US füzyon hedefli biyopsi hem de 12-kor sistematik biyopsi yapılırken, 89 hastaya ise sadece 12-kor sistematik biyopsi yapılmıştır. Total prostat kanseri saptama yüzdeleri kombine yöntem ve standart yöntem için sırasıyla %59 ve %54 saptanırken, klinik anlamlı kanser saptama oranları sırasıyla %44 ve %49 bulunmuştur. Total kanser ve klinik anlamlı kanser saptama oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır.

Kuru ve ark. (143)'nin yaptıkları 347 hastalık çalışmada transperineal yolla sistematik biyopsi ve MR-US füzyon eşliğinde hedefli biyopsi karşılaştırılmıştır. Tüm prostat kanserlerini saptamada her iki yöntem eşit sonuçlar vermiştir (sırasıyla %50,6 ve %50,4). Ancak klinik anlamlı kanser, hedefli biyopsi ile %41,1 saptanırken, sistematik biyopsi ile %38 saptanmıştır.

Junker ve ark. (144)'nin bizimle benzer rijid füzyon sistemini kullanarak yaptıkları 50 hastalık çalışmada HB ve SB karşılaştırılmıştır. HB ve SB'nin total kanser saptama oranları sırasıyla %46 ve %36 bulunmuştur. HB'nin sensitivitesi %88,5 (23/26) iken, SB'ninki %69,2 (18/26) bulunmuştur. Hastaların %6'sı sadece SB ile kanser tanısı alırken, %16'sı sadece HB ile kanser tanısı almıştır.

Anterior yerleşimli prostat kanserleri tüm kanserlerin %15-30'unu oluşturmakta olmasına rağmen bu bölge rutin örnekleme yapmak için zor bir alandır. Anterior yerleşimli kanserler genellikle TZ'nin anteromedial ve inferior kısımları ile PZ'nin ön

boynuzlarında yerleşimlidir. TRUS eşliğinde 12-kor standart sistematik biyopsi ile bu bölge genellikle ihmal edilir. Ancak hedefli biyopsilerle bu bölgede yerleşim gösteren kanserler daha fazla yakalanabilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda hedefli biyopsilerin bu bölgedeki kanserlerin saptanmasında başarı oranını artırdığı gösterilmiştir (145,146,147,148). Bizim çalışmamızda da anterior yerleşimli lezyonlarda MR-US füzyon görüntüleme kılavuzluğunda hedefli biyopsi tekniği ile standart sistematik biyopsiye göre daha başarılı sonuçlar elde edildi. Çalışmamızda 29 lezyon anterior yerleşimliydi. Bu lezyonların 12'sinde HB klinik anlamlı kanser yakalarken, SB sadece 2 klinik anlamlı kanser yakalayabildi.

Literatürde küçük lezyonlarda MR-US füzyon görüntüleme kılavuzluğunda yapılan hedefli biyopsinin sistematik biyopsiye ve kognitif füzyona göre daha başarılı sonuçlar verdiğine dair çalışmalar mevcuttur (125,149,150). Çalışmamızda mpMRG'deki şüpheli lezyonları 10 mm ve altı, 10 mm üzeri olarak 2 gruba ayırarak incelediğimizde; küçük lezyonlarda her iki yöntem arasında kanser saptamada anlamlı fark bulunamadı. Büyük lezyonlarda ise hedefli biyopsiyle sistematik biyopsiden daha fazla kanser saptandı. Çalışmamızda büyük lezyonlarda hedefli biyopsiyle daha fazla kanser saptanmış olmasının özellikle anterior yerleşimli lezyonların boyutlarının büyük olması ve anterior yerleşimli lezyonlarda hedefli biyopsinin sistematik biyopsiden daha başarılı sonuçlar vermesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde klinik anlamlı prostat kanseri tanımı birçok farklı şekilde yapılmıştır. Mozer ve ark. (141) ile Sonn ve ark. (131) klinik anlamlı kanser tanımını Gleason skoru $\geq 3+4$ veya MPKU ≥ 4 mm olarak kabul etmişlerdir. Delongchamps ve ark. (128) klinik anlamlı kanser tanımını Gleason skoru $\geq 3+4$ veya MPKU ≥ 5 mm olarak yaparken, Puech ve ark. (106) ise Gleason skoru $\geq 3+4$ veya MPKU ≥ 3 mm olarak yapmışlardır. Fiard ve ark. (151) bu tanımlamayı Gleason skoru $\geq 3+4$ veya MPKU ≥ 10 mm olarak yapmışlardır. Siddiqui ve ark. (139) sadece Gleason $\geq 4+3$ kanserleri klinik anlamlı kanser kabul etmişlerdir. Wysock ve ark. (125) ise Gleason skoru $\geq 3+4$ kanserleri klinik anlamlı kanser kabul etmişlerdir. PIRADSv2'de ise patoloji sonucu Gleason skoru 7 ve üstü olan ve/veya 0,5 cc ve üstü hacim ve/veya ekstraprostatik uzanımı olan kanserler klinik anlamlı

kanser olarak tanımlanır (94). Sonuç olarak klinik anlamlı kanser tanımı için fikir birliği yoktur. Bizim çalışmamızda ise Gleason skoru $\geq 3+4$ veya MPKU ≥ 5 mm olan kanserler klinik anlamlı olarak kabul edildi. Çalışmalardaki klinik anlamlı kanser saptama oranlarındaki farklılığın büyük oranda bu tanımladaki değişikliklere bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Görüntü eşleştirme ve biyopsi işlemi sırasında hasta veya prob hareketlerine bağlı değişiklikler ve görüntülerin bağdaştırma algoritması olarak rijit sistem kullanıldığından prostat deformasyonuna bağlı MR ile US görüntüsü arasında farklılık oluşması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Bunu önlemek için hastalara biyopsi işlemleri sırasında hareketsiz kalmaları söylendi. Ayrıca eşleştirme yapıldıktan sonra biyopsi işlemi sırasında US probu prostatı deforme etmeyecek şekilde yumuşak hareketlerle kullanıldı. 12-kor sistematik biyopsinin hedefli biyopsiden sonra yapılması, sistematik biyopsi yapılırken MR görüntüsü kapalı olmasına rağmen operatörün MR'daki hedef lezyondan haberdar olması limitasyonlarımızdandır. Bunu önlemek için sistematik biyopsi hedefli biyopsiden önce yapılabilirdi. Ancak hedefli biyopsi için görüntülerin eşleştirilmesi süre gerektirdiğinden, hasta konforu ve toleransı gözönüne alınarak hedefli biyopsinin sistematik biyopsiden önce yapılması tercih edildi. Ayrıca prostatektomi yapılan hasta sayımızın azlığı nedeniyle biyopsi ile elde edilen Gleason skoru ve prostatektomi sonrası patolojik materyalden elde edilen Gleason skoru arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak; çalışmamızda hedefli biyopsi ile daha fazla klinik anlamlı kanser, daha yüksek Gleason skoru ve daha büyük MPKU saptandı. Ayrıca anterior yerleşimli lezyonlarda hedefli biyopsi ile daha fazla klinik anlamlı kanser saptandı. Diğer taraftan sistematik biyopsi ile mpMRG'de saptanan hedef lezyonlar dışında da malign odaklar tespit edildi. Ancak bunların çoğu klinik olarak anlamsız kanserdi. Hedefli biyopsi ile sistematik biyopsinin kombine kullanımının, bu yöntemlerin tek başına kullanımına göre prostat kanseri tanısı alan hasta sayısını belirgin artırdığı bulundu. Bu bulgular ışığında, uygun hasta yönetiminin sağlanması için sistematik biyopsiye hedefli biyopsinin eklenmesini önermekteyiz.

SONUÇLAR

1. Çalışmamıza dahil edilen PSA yüksekliği ve/veya anormal PRM bulguları ile birlikte anormal mpMRG bulgularının varlığı (PIRADS skoru $\geq$ 3) nedeniyle biyopsi yapılan toplam 126 hastanın 78'i (%61,9) prostat kanseri tanısı alırken, 48 (%38,1) hastanın patolojisi benign olarak sonuçlandı. Prostat kanseri tanısı alan 78 hastanın 59 (%75,6)'u klinik anlamlı iken, 19 (%24,4)'u klinik anlamsız kanser idi.

2. HB ve SB yöntemlerinin tek başına hastaları tanımlamaları arasında anlamlı fark yoktu. Ancak iki yöntemin kombine kullanımının bu yöntemlerin tek başına kullanımına göre prostat kanseri tanısı alan hasta sayısını belirgin artırdığı bulundu.

3. SB yönteminin benign sonuç verdiği 21 hasta HB'nin eklenmesiyle kanser tanısı alırken, HB yönteminin benign sonuç verdiği 13 hasta SB'nin eklenmesiyle kanser tanısı aldı.

4. Hasta bazında klinik anlamlı kanseri saptamada; HB, SB'ye %19,8 ek fayda sağlarken, tam tersine SB ise HB'ye %8,7 ek fayda sağladı.

5. Hasta bazında klinik anlamlı kanseri en fazla yakalayan yöntem SB+HB iken, en az yakalayan yöntem SB idi. Klinik anlamsız kanser tanısını ise en fazla veren yöntem SB iken, en az veren yöntem HB idi. Hastalara en fazla benign tanısı veren yöntem SB iken, en az benign tanısı veren yöntem SB+HB idi.

6. Hastalarda HB ve SB'nin tanımladıkları Gleason skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HB ile hastaların Gleason skorları daha yüksek bulundu.

7. SB ile 18 hastada 18 adet hedef dışı kadranda malign odak saptandı. Bu hedef dışı lezyonların 13'ü klinik anlamsız kanser iken, 5'i klinik olarak anlamlı kanserdi.

8. 126 hastada toplam 157 şüpheli lezyon değerlendirildi. Hedef lezyon ve sistematik biyopsiye bu lokasyona uyan kadranlar göz önüne alındığında; HB yöntemi ile yapılan örneklemelerde Gleason skoru, SB yöntemi ile yapılan örneklemelere göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

9. Hedef lezyon ve sistematik biyopside bu lokasyona uyan kadrans göz önüne alındığında; lezyonlarda HB'nin tanımladığı maksimal pozitif kor uzunluğu, SB'nin tanımladığı maksimal pozitif kor uzunluğuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu.

10. Lezyonların PIRADS skorları ile HB'ye göre Gleason skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde korelasyon bulundu.

11. Lezyonların PIRADS skorları ile SB'ye göre Gleason skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, düşük düzeyde korelasyon bulundu.

12. Anterior yerleşimli lezyonlarda HB'nin klinik anlamlı kanseri yakalama oranı SB'den anlamlı olarak yüksek bulundu.

13. TZ yerleşimli lezyonlarda HB'nin klinik anlamlı kanseri yakalama oranı SB'den anlamlı olarak yüksek bulundu.

14. MpMRG'de şüpheli lezyonlar boyutlarına göre 10 mm ve altı, 10 mm üzeri olarak iki gruba ayrıldığında; 10 mm ve altı grupta HB ile SB'nin verdiği sonuçlar eşitti. Ancak 10 mm üzeri grupta; HB, kanser saptamada SB'den anlamlı olarak yüksek sonuç verdi.

15. Hastaların prostat volümleri ile biyopsi yöntemine göre patoloji sonuçları arasında anlamlı ilişki yoktu.

KAYNAKLAR

1. Siegel R.L, Miller K.D, Jemal A. Cancer Statistics , 2017. CA CANCER J CLIN 2017;67:7-30.
2. Rao AR, Motiwala HG, Karim OM. The discovery of prostate-specific antigen. BJU Int 2008;101: 5-10.
3. Rodriguez LV. Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: A prospective study and review of the literature. J Urol 1998;160:2115-20.
4. Presti JC Jr. Prostate biopsy strategies. Nat Clin Pract Urol 2007;4: 505- 511.
5. Nevoux P, Ouzzane A, Ahmed HU, Emberton M, Montironi R, Presti JC Jr, et al. Quantitative tissue analyses of prostate cancer foci in an unselected cystoprostatectomy series. BJU Int 2012; 110: 517-23.
6. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. Eur Urol 2006; 50: 49-505.
7. Rickey DW, et. al. A wall-less vessel phantom for Doppler ultrasound studies. Ultrasound Med. Biol. 1995;21:1136-1176.
8. Arellano RS. Non-Vascular Interventional Radiology of the Abdomen. New York: Springer 2011;13-32.
9. Collins KS. An evaluation of the contouring abilities of medical dosimetry students for the anatomy of a prostate cancer patient. Med Dosim. 2012;37(3):245-9.
10. Staubesand J. Sobotta insan anatomisi atlası. 3. Baskı, 2.cilt Münih :Urban&Schwarzenberg, 1990: 216.
11. McNeal JE.The anatomic heterogeneity of the prostate.Prog Clin Biol Res. 1980;37:149-60.

12. Hagen Sl. Küçük organlar. Hagen Sl, eds. Tanısal Ultrasonografi. Beşinci baskı, Güneş Kitabevi, 2005; 359-429.
13. Tanagho. E.A.: Anatomy of the lower urinary tract. hi: Walsh. P.C. Retik. A.B.tamey. T.A. Vaughan (editors) Campbell's Urology. 6. baskı Philadelphia. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1992:40-65.
14. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981; 2: 35-49.
15. John N.K. Retroperiton, Böbrek ve Üreterlerin Cerrahi Anatomisi Walsh PC, eds. Campbell Üroloji. Sekizinci basım, İstanbul, Güneş Kitabevi, Saunders, 2005; 1-40.
16. Stamey T.A, McNeal J.E, Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh. P.C. Retik. A.B.Stamey. T.A.Vaughan (editors): Campbell's Urology. 6.baskı. Philadelphia.W.B. Saunders Company.1992:1159-1221.
17. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: a morphologic study. J Urol 1972; 107: 1008-1016.
18. Boczek J, Messing E, Dogra V. Transrectal sonography in prostate evaluation. Radiol Clin North Am 2006;44: 679-687.
19. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA.Gelişme, moleküler biyoloji, prostat fizyolojisi (çeviri: F. Kılınç, T. Turunç). Yaman Ö (Editör). Campbell-Walsh üroloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2014:257.
20. Stephenson RA, Smart CR, Mineau GP. The fall in incidence of prostate carcinoma. Cancer 1996; 77: 1342-1348.
21. 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(24):2009-17.
22. Vaughan ED, Wein AJ (editors). Campbell's Urology, vol.3., 7.baskı, Philadelphia: W.B. Saunders Company ; 1998: 2489-2496.
23. Pienta KJ. Etiology, epidemiology and prevention of carcinoma of the

- prostate. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (editors). Campbell's Urology, ed 7, vol 3, Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998: 2489-2496.
24. Chen J, Quan CY, Chang JW, Yang YM, Li B, Chang WL, Wang J, Niu YJ. Zhonghua Nan Ke Xue. Prostate cancer with five different histological features: a case report and review of the literature. 2011;17(9):825-8.
 25. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. Hum Pathol 1992;233:273-9.
 26. DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. Lancet 2003;361:955-64.
 27. Ficarra V, Novara G, Zattoni F. The role of the prostate cancer antigen 3 (PCA3) test for the diagnosis of prostate cancer in the era of opportunistic prostate-specific antigen screening. Eur Urol. 2010;58(4):482-5.
 28. Iversen P, Johansson JE, et al. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer. Scand J Urol Nephrol. 2006;40(6):441-52.
 29. Epstein JI. How should atypical prostate needle biopsies be reported? Controversies regarding the term 'ASAP'. Hum Pathol 1999;30(12):1401-2.
 30. Kronz JD, Shaik AA, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. Hum Pathol. 2001;32(4):389-95.
 31. Lee JL, Eun Kim J, Ahn JH, et al. Role of androgen deprivation treatment in patients with castration-resistant prostate cancer, receiving docetaxel-based chemotherapy. Am J. Clin Oncol. 2011;34(2):140-4.
 32. Gleason DF, Mellinger GT. The Veterans Administration Cooperative Urological, Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma and combined histological grading and clinical staging. J Urol 2002 ; 111: 953-958.

33. Epstein JI. What's new in prostate cancer disease assessment in 2006 Curr Opin Urol 2006;16: 146-151.
34. Kunz GM, Epstein JI. Should each core with prostate cancer be assigned a separate gleason score? Hum Pathol 2003;34:911-4.
35. Gleason. D.F.: Classification of prostatic adenocarcinoma. Cancer Chemother. Rep. 50: 125-128. 1966.
36. Baydar ED. Prostat kanserinin Patolojisi Üroonkoloji Kitabı Editör: Özen H. Türkeri L. Üroonkoloji Derneği. Birinci Basım. 2007: 549-570.
37. Egevad L, Delahunt B, Srigley J.R, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer – An ISUP consensus on contemporary grading. APMIS 2016;124: 433–435.
38. Spratt DE, Cole AI, Palapattu GS, Weizer AZ, Jackson WC, Montgomery JS, et al. Independent surgical validation of the new prostate cancer grade-grouping system. BJU Int 2016; 118: 763-9.
39. Rubin MA, Girelli G, Demichelis F. Genomic correlates to the newly proposed grading prognostic groups for prostate cancer. Eur Urol 2016; 69: 557- 60.
40. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 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(2):244-52.
41. Karazanashvili G, Abrahamsson P. Prostate specific antigen and human glandular kallikrein 2 in early detection of prostate cancer. J Urol 2003; 169: 445-457.
42. Partin W, Carter B. Prostat kanserinin tanı ve evrelemesi. Walsh PC, eds. Campbell Üroloji. Sekizinci basım, İstanbul, Güneş Kitabevi, Saunders, 2005; 3055-3080.

43. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007; 18: 581-592.
44. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267(16):2215-20.
45. Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *JAMA* 1996;276: 1309-15.
46. 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: 368-374.
47. 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;24:3973-78.
48. Akin O, Hricak H. Imaging of prostate cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45: 207-222.
49. Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, Blake M. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology* 2000; 223: 282-283.
50. Stamatiou K, Alevizos A, Karanasiou V, Mariolis A, Mihas C, Papathanasiou M, et al. Impact of additional sampling in the TRUS guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Urol Int* 2007; 78: 313-317.
51. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152: 2037-2042.
52. Martha K, Terris MD. Çeviri: Özden E. Prostat Ultrasonografisi ve Biyopsisi. Walsh PC, eds. *Campbell Üroloji*. Sekizinci basım, İstanbul, Güneş Kitabevi, Saunders, 2005; 3038-79.

53. Lee F, Torp-Pederson ST, Mc Leary RD. Diagnosis of prostate cancer by transrectal ultrasound. *Urol Clin North Am* 1989; 16:663-673.
54. Ismail M, Gomella LG. Ultrasound for prostate imaging and biopsy. *Curr Opin Urol* 2001;11: 471-477.
55. Cookson MS. Update on transrectal ultrasound-guided needle biopsy of the prostate. *Mol Urol* 2000;4: 93-97.
56. Derweesh IH. Kupelian PA. Zippe C. Levin HS. Brainard J. Magi-Galluzzi C. Myles J. Reuther AM. Klein EA. Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *Urol Oncol* 2004;22:300-6.
57. Özarı N. Endorektal MRG ile prostat kanserinin yerini belirlemede T2 ağırlıklı ve difüzyon ağırlıklı görüntülemenin rolü (Tıpta uzmanlık tezi). Denizli, Pamukkale Üniversitesi.;2009.
58. Halpern EJ. Cochlin DL. Goldberg BB In: ed Anatomy of the prostate gland. *Imaging of the Prostate*. London: Martin Dunitz; 2002; 3-15.
59. Geramoutsos I. Gyftopoulos K. Perimenis P. Thanou V. Liagka D. Siambilis D. et al. Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndromes in young adults. *Eur Urol* 2004; 45:333-7.
60. Carey JM. Korman HJ. Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. Do enemas decrease clinically significant complications *J Urol* 2001;166:82-5.
61. Hodge KK. McNeal JE. Terris MK. Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71-5.
62. Dehnad H. Nederveen AJ. van der Heide UA. van Moorselaar RJ. Hofman P. Lagendijk JJ. Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation. *Radiother Oncol* 2003;67:295.
63. Han M, Chang D, Kim C, et al. Geometric Evaluation of Systematic

Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy J Urol. 2012;188(6):1-13.

64. Jones JS, Patel A, Schoenfield L, Rabets JC, Zippe CD and Magi-Galluzzi C. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. J Urol 2006; 175: 485.
65. Platt JF, Bree RL, Schwab RE. The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate. AJR Am J Roentgenol 1987; 149: 315-8.
66. Akata D. Prostat Kanserinde Radyolojik Görüntüleme. Editör: Özen H. Türkeri L. Üroonkoloji Kitabı. Ankara: Üroonkoloji Derneği. 2007: 624-644.
67. Fuchsjäger M, Shukla-Dave A, Akin O, Barentsz J, Hricak H. Prostate cancer imaging. Acta Radiol 2008;49: 107-120.
68. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. AJR Am J Roentgenol 2009;192: 1471-1480.
69. Aigner F, Pallwein L, Pelzer A, Schaefer G, Bartsch G, Nedden D, et al. Value of magnetic resonance imaging in prostate cancer diagnosis. World J Urol 2007; 25: 351-359.
70. Ren J. Huan Y. Wang H. Ge Y. Chang Y. Yin H. Sun L Seminal vesicle invasion in prostate cancer: prediction with combined T2-weighted and diffusion-weighted MR imaging. Eur Radiol. 2009;19(10):2481-6.
71. Bonekamp D. Macura KJ. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of the prostate. Top Magn Reson Imaging. 2008;19(6):273-84.
72. Vargas HA. Akin O. Franiel T. Goldman DA. Udo K. Touijer KA. Reuter VE. Hricak H. Normal Central Zone of the Prostate and Central Zone Involvement by Prostate Cancer: Clinical and MR Imaging Implications. Radiology. 2012;262(3):894-902.
73. Yakar D. Hambrock T. Hoeks C. Barentsz JO. Fütterer JJ. Magnetic

- resonance-guided biopsy of the prostate: feasibility technique and clinical applications. *Top Magn Reson Imaging*. 2008;19(6):291-5.
74. McClure TD. Margolis DJ. Reiter RE. Sayre JW. Thomas MA. Nagarajan R. Gulati M. Raman SS. Use of MR Imaging to Determine Preservation of the Neurovascular Bundles at Robotic-assisted Laparoscopic Prostatectomy. *Radiology*. 2012;262(3):874-83.
75. Groenendaal G. van Vulpen M. Pereboom SR. Poelma-Tap D. Korporaal JG. Monninkhof E. van der Heide UA. The effect of hormonal treatment on conspicuity of prostate cancer: Implications for focal boosting radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2012;103(2):233-8.
76. Aydin H. et al. Detection of prostate cancer with magnetic resonance imaging *J Comput Assist Tomogr*. 2012;36(1):30-45.
77. Jung DC. et al. Diffusion-weighted imaging of a prostate cancer xenograft model seen on a 7 Tesla animal MR scanner: comparison of ADC values and pathologic findings. *Korean J Radiol*. 2012;13(1):82-9.
78. Somford DM. Hambrock T. 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. *Invest Radiol*. 2012;47(3):153-8.
79. Runge VM. Difüzyon Görüntüleme. M. Çetin (Çeviren) s.124-125, Ankara, MN Medikal&Nobel Kitapevi, 2008.
80. Metens T. Miranda D. Absil J. Matos C. What is the optimal b value in diffusion-weighted MR imaging to depict prostate cancer at 3T *Eur Radiol*. 2012;22(3):703-9.
81. Oyar O. Gülsoy UK. Manyetik rezonans görüntüleme fiziği. Editör: Oyar O. Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Baskı Rekmay Ltd. Şti. Eylül 2003 5: 277-372.
82. Baur A, Dietrich O, Reiser M. Diffusion-weighted imaging of the spinal

column. Neuroimaging Clin N Am 2002;12: 147-160.

83. Gelal F. Difüzyon Görüntüleme. Balcı P (editör). Temel Radyoloji Fiziği. 1.baskı. İzmir: İnan Basım, 2004: 246–254.
84. Mori S, Barker PB. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. Anat Rec 1999; 257: 102–109.
85. Edelman R, Zlatkin MB, Hesseluk JR. Clinic magnetic resonance imaging. Buxton RB, Lawrence RF, Pottumarthi V.P (editors). In: Principles of Diffusion and Perfusion MR Imaging, 2nd edition, Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 233–249.
86. Ueda H, Togashi K, Konishi I, Kataoka ML, Koyama T, Fujiwara T, et al. Unusual appearances of uterine leiomyomas: MR imaging findings and their histopathologic backgrounds. Radiographics 1999; 19: 131–145.
87. Gray L, MacFall J. Overview of diffusion imaging. Magn Reson Imaging. Clin N Am 1998; 6: 125–138.
88. Patel MR, Siewert B, Warach S, Edelman RR. Diffusion and perfusion imaging techniques. Magn Reson Imaging Clin N Am 1995;3: 425-438.
89. DeLano MC, Cao Y. 1: High b-value diffusion imaging Neuroimaging Clin N Am 2002;12: 21-34.
90. Haider MA. van der Kwast TH. Tanguay J. Evans AJ. Hashmi AT. Lockwood G. et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. AJR Am J Roentgenol 2007;189: 323-328.
91. 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.
92. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol 2012; 22: 746-57.
93. Hamoen EH. et al. 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: 1112-1121.
94. Prostate Imaging and Reporting and Data System: Version 2, PI-RADS Steering Committee, 2014.
 95. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging-Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016; 69: 16-40.
 96. Gupta S, Madoff DC. Image-Guided Percutaneous Needle Biopsy in Cancer Diagnosis and Staging. *Tech Vasc Interventional Rad* 2007;10:88-101.
 97. Hinks RS, Bronskill MJ, Kucharczyk W, et al. MR systems for image guided therapy. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:19-25.
 98. Lufkin RB, Gronemeyer DH, Seibel RM. Interventional MRI: update. *Eur Radiol* 1997;7:187-200.
 99. Trobaugh JW, Richard WD, Smith KR, Bucholz RD. Frameless stereotactic ultrasonography: method and applications. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 1994;18:235-246.
 100. Helck A, D'Anastasi M, Notohamiprodjo M, Thieme S, Sommer W, Reiser M, et al. Multimodality imaging using ultrasound image fusion in renal lesions. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2012;50:79-89.
 101. Wein W, Brunke S, Khamene A, Callstrom MR, Navab N. Automatic CTultrasound registration for diagnostic imaging and image-guided intervention. *Medical Image Analysis* 2008;12:577-585.
 102. Stippel DL, Böhm S, Beckurts TK, Brochhagen HG, Hölscher AH. Experimental evaluation of accuracy of radiofrequency ablation using conventional ultrasound or a third-dimension navigation tool. *Archives of Surgery* 2002;387:303-8.

103. Hakime A, Barah A, Deschamps F, Farouil G, Joskin J, Tselikas L et al. Prospective comparison of freehand and electromagnetic needle tracking for US-guided percutaneous liver biopsy. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1682-9.
104. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, Chandan V, Serio AM, Vickers AJ, et al. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1484-9.
105. 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.
106. Puech P, 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.
107. 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.
108. Brown AM, Elbuluk O, Mertan F, Sankineni S, Margolis DJ, Wood BJ, et al. Recent advances in image-guided targeted prostate biopsy. *Abdom Imaging* 2015; 40: 1788-99.
109. Verma S, Choyke PL, Eberhardt SC, Oto A, Tempany CM, Turkbey B, et al. The current state of MR Imaging –targeted biopsy techniques for detection of prostate cancer. *Radiology* 2017; 285: 343-56.
110. Cornud F, Brolis L, Delongchamps NB, Portalez D, Malavaud B, Renard-Penna R, et al. TRUS-MRI image registration: a paradigm shift in the diagnosis of significant prostate cancer. *Abdom Imaging* 2013; 38: 1447-63.
111. Sonn GA, Margolis DJ, Marks LS. Target detection: magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-guided prostate biopsy. *Urol Oncol* 2014; 32: 903-11.
112. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdai B, Hadaschik BA, Marks LS, 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.
113. Bakır B. Prostat Hedefe Yönelik Biyopsi (Kognitif Dışı) In Bore-Mr Eşliğinde Biyopsi ve Mr/Trus Füzyon Biyopsi. *Trd Sem* 2017; 5: 474-81.
114. Robertson NL, Emberton M, Moore CM. MRI-targeted prostate biopsy: a review of technique and results. *Nat Rev Urol* 2013; 10: 589-97.
115. Overduin CG, Fütterer JJ, Barentsz JO. MRI-guided biopsy for prostate cancer detection: a systematic review of current clinical results. *Curr Urol Rep*. 2013;14:209-213.
116. Hong CW, Amalou H, Xu S, Turkbey B, Yan P, Kruecker J, et al. Prostate biopsy for the interventional radiologist. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 675-84.
117. Pinto F, Totaro A, Calarco A, Sacco E, Volpe A, Racioppi M, et al. Imaging in prostate cancer diagnosis: present role and future perspectives. *Urol Int* 2011; 86: 373-82.
- (118) “Fichtinger G, et al. Transrectal prostate biopsy inside closed MRI scanner with remote actuation, under real-time image guidance. Proceedings of the 5th International Conference and Computer-Assisted Intervention (MICCAI 2002). Tokyo, Japan 2002:p 91-98.”
119. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis–meta-analysis. *Radiology* 2005;237:123–131.
120. Rabbani F, Stroumbakis N, Kava BR, Cookson MS, Fair WR. Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies. *J Urol* 1998;159:1247-1250.
121. Guichard G, Larré S, Gallina A, Lazar A, Faucon H, Chemama S, Allory Y, Patard J, Vordos D, Hoznek A. Extended 21-sample needle biopsy protocol

- for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur Urol* 2007;52:430- 435.
122. Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J et al. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J Urol* 2014; 192: 648–58.
 123. Turkbey B, Pinto PA, Choyke PL. Imaging techniques for prostate cancer: implications for focal therapy. *Nat Rev Urol.* 2009;6:191-203.
 124. Wegelin O, et al. Comparing three different techniques for magnetic resonance imaging –targeted prostate biopsies *Eur Urol* 2017; 71: 517-31.
 125. Wysock JS, et al. A prospective, blinded comparison of MR Imaging-Ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol* 2014; 66: 343-51.
 126. Hoeks CMA, et al. Three- Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with in creased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies. *Eur Urol.*2012;62(5):902-9.
 127. Kaplan I, Oldenburg NE, Meskell P, Blake M, Church P, Holupka EJ. Real time MRI-ultrasound image guided stereotactic prostate biopsy. *Magn Reson Imaging.* 2002;20:295-299.
 128. Delongchamps NB, Peyromaure M, Schull A, Beuvon F, Bouazza N, Flam T et al. Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection:comparison of random and targeted biopsies. *J Urol* 2013;189:493-499.
 129. Fourcade A, Payrard C. et al. The combination of targeted and systematic prostate biopsies is the best protocol for the detection of clinically significant prostate cancer. *Scand. J. Urol.* 2018; 1-6.
 130. Gayet M, Anock A, Beerlage HP. et al. The value of magnetic resonance imaging and ultrasonography (MRI /US) -fusion biopsy platforms in prostate cancer detection : a systematic review *BJU Int.* 2016;117:392-400.

131. Mozer P, Rouppe't M, et al. First round of targeted biopsies with magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion images compared to conventional ultrasound-guided trans-rectal biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. *BJU Int* 2015;115:50–7.
132. Rastinehad AR, Turkbey B, Salami SS, et al. Improving detection of clinically significant prostate cancer: magnetic resonance imaging/ transrectal ultrasound fusion guided prostate biopsy. *J Urol* 2014;191:1749–54.
133. Pinto PA, et al. Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Guided Prostate Biopsy Improves Cancer Detection Following Transrectal Ultrasound Biopsy and Correlates With Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *J Urol* 2011;186:1281-5.
134. Fernandes ET, Sundaram CP, Long R, Soltani M, Ercole CJ. Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate cancer? *Br J Urol* 1997;79:615–617.
135. Carlson GD, Calvanese CB, Kahane H, Epstein JI. Accuracy of biopsy Gleason scores from a large uropathology laboratory: use of a diagnostic protocol to minimize observer variability. *Urology* 1998;51:525–529.
136. Chun FK-H, Steuber T, Erbersdobler A, et al. Development and internal validation of a nomogram predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology. *Eur Urol* 2006;49:820–826.
137. Baco E, Ukimura O, Rud E, et al. Magnetic resonance imaging transectal ultrasound image-fusion biopsies accurately characterize the index tumor: correlation with step-sectioned radical prostatectomy specimens in 135 patients. *Eur Urol*. 2015;67:787–794.
138. Robertson NL, Hu Y, Ahmed HU, Freeman A, Barratt D, Emberton M. Prostate cancer risk inflation as a consequence of image targeted biopsy of the prostate: a computer simulation study. *Eur Urol* 2014;65(3):628-34.

139. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, Stamatakis L, Vourganti S, et al. Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound–Fusion Biopsy Significantly Upgrades Prostate Cancer Versus Systematic 12-core Transrectal Ultrasound Biopsy. *European Urology* 2013;64:713-719.
140. Vourganti S, Rastinehad A, Yerram NK, Nix J, Volkin D, Hoang A 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.
141. Sonn GA, Chang E, Natarajan S, Margolis DJ, Macairan M, Lieu P et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol* 2014;65(4):809-15.
142. Baco E, Rud E, Eri LM, et al. A randomized controlled trial to assess and compare the outcomes of two-core prostate biopsy guided by fused magnetic resonance and transrectal ultrasound images and traditional 12-core systematic biopsy. *Eur Urol*. 2016;69:14.
143. Kuru TH, Roethke MC, Seidenader J et al. Critical evaluation of magnetic resonance imaging targeted, transrectal ultrasound guided transperineal fusion biopsy for detection of prostate cancer. *J Urol* 2013; 190: 1380–6.
144. Junker D, Schafer G, Heidegger I et al. Multiparametric magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion targeted biopsy of the prostate: preliminary results of a prospective single-centre study. *Urol Int* 2015; 94: 313–8.
145. Ouzzane A, Puech P, Lemaitre L et al. Combined multiparametric MRI and targeted biopsies improve anterior prostate cancer detection, staging, and grading. *Urology* 2011; 78: 1356–62.
146. Bannurah L, Kachanov M. et al. Anterior Localization of Prostate Cancer Suspicious Magnetic Resonance Imaging Lesions in Patients Undergoing Initial and Repeat Biopsy. *JURO* 2018;200:1-6.

147. Tavolaro S, Mozer P, Roupret M, Comperat E. et al. Transition zone and anterior stromal prostate cancers : Evaluation of discriminant location criteria using multiparametric fusion-guided biopsy. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2018; 1-9.
148. Baco E. et al. Effect of targeted biopsy guided by elastic image fusion of MRI with 3D-TRUS on diagnosis of anterior prostate cancer. *Urologic Oncology* 2014;32:1300-7.
149. Ukimura O, Desai MM, Palmer S, et al. 3-Dimensional Elastic Registration System of Prostate Biopsy Location by Real-Time 3-Dimensional Transrectal Ultrasound Guidance With Magnetic Resonance / Transrectal Ultrasound Image Fusion *J Urol* 2012;187:1080-6.
150. Osses DF, Asten JJ, Kieft GJ, Tijsterman JD. Prostate cancer detection rates of magnetic resonance imaging-guided prostate biopsy related to Prostate Imaging Reporting and Data System score. *World J Urol* 2016; DOI 10.1007/s00345-016-1874-7.
151. Fiard G, Hohn N, Descotes JL, Rambeaud JJ, Troccaz J, Long JA. Targeted MRI-guided prostate biopsies for the detection of prostate cancer. *Urology* 2013;81:1372-8.