

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

**LAPAROSKOPİK RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILMIŞ HASTALARDA
PRE-OPERATİF PROSTAT MRG'NİN PROSTAT KANSERİNDE
EKSTRAPROSTATİK UZANIMI TESPİT ETME PERFORMANSI VE CERRAHİ
SINIR POZİTİFLİĞİNİ ÖNGÖREBİLİRLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. BURAK KURNAZ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. AHMET BAKİ YAĞCI**

DENİZLİ-2025

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

LAPAROSKOPİK RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILMIŞ HASTALARDA
PRE-OPERATİF PROSTAT MRG’NİN PROSTAT KANSERİNDE
EKSTRAPROSTATİK UZANIMI TESPİT ETME PERFORMANSI VE CERRAHİ
SINIR POZİTİFLİĞİNİ ÖNGÖREBİLİRLİĞİ

UZMANLIK TEZİ
DR. BURAK KURNAZ

DANIŞMAN
PROF. DR. AHMET BAKİ YAĞCI

DENİZLİ-2025

..... Dr. danışmanlığında Dr. tarafından yapılan “.....” başlıklı tez çalışması / / tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Radyoloji uzmanlık eğitimim süresince üzerimde büyük emeği bulunan, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nuran A. Sabir Akkoyunlu ve tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Baki Yağcı olmak üzere, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nın tüm değerli hocalarına;

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma ve radyoloji birimindeki kıymetli personelimize;

Hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim anne, baba ve ağabeyime; bu zorlu süreçte sabırla, sevgisiyle ve desteğiyle her daim yanımda olan sevgili hayat arkadaşım Müşerref Bade Kurnaz'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burak Kurnaz

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT.....	xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Prostat Hakkında Genel Bilgiler	3
2.2 Benign Prostat Hastalıkları.....	6
2.3 Prostat Kanseri.....	10
2.4 “Prostate Imaging Reporting and Data System” (PI-RADS)	19
2.5. Ekstraprostatik Uzanım (EPU).....	27
2.6. Pozitif Cerrahi Sınır (PCS).....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1.Çalışma Grubu	29
3.2.Prostat MRG.....	30
3.3.Radyolojik ve Patolojik Değerlendirme	30

3.4.İstatistiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR.....	42
4.1. Ekstraprostatik Uzanım ile İlişkili Parametreler.....	44
4.2. Pozitif Cerrahi Sınır ile İlişkili Parametreler.....	57
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇLAR.....	86
7. KAYNAKLAR	88

KISALTMALAR

ACR: Amerikan Radyoloji Koleji (“American College of Radiology”)

AD: Apeks Derinliği

ADC: Görünür Difüzyon Katsayısı (“Apparent Diffusion Coefficient”)

AFMS: Anterior Fibromüsküler Stroma

AÜSS: Alt Üriner Sistem Semptomları

BKR: Biyokimyasal Rekürrens

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

bpMRG: Biparametrik Prostat MRG

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DAG: Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

DHT: Dihidrotestosteron

DKG: Dinamik Kontrastlı Görüntüleme

EAA: Eğri Altındaki Alan

EPU: Ekstraprostatik Uzanım

ESUR: Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (“European Society of Urogenital Radiology”)

FDG : Florodeoksiglukoz

GA: Güven Aralığı

GRE: Gradient Eko

HBYS: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (“International Society of Urological Pathology”)

İTV: İndeks Tümör Volümü

LRP: Laparoskoik Radikal Prostatektomi

mpMRG: Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NCI: Ulusal Kanser Enstitüsü (“National Cancer Institute”)

ng/ml: Nanogram/Mililitre

NÖD: Negatif Öngörü Değeri

NVD: Nörovasküler Demet

PACS: Görüntü Saklama ve İletişim Sistemleri (“Picture Archiving and Communication Systems”)

PCS: Pozitif Cerrahi Sınır

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PI-RADS: “Prostate Imaging Reporting and Data System”

PL: Posterolateral

PÖD: Pozitif Öngörü Değeri

PRM: Parmakla Rektal Muayene

PSA: Prostat Spesifik Antijen

PSMA: Prostat Spesifik Membran Antijeni

PZ: Periferik Zon

ROC: “Receiver Operating Characteristic”

RP: Radikal Prostatektomi

RPA: Rektoprostatik Açık

RYRP: Robot Yardımlı Radikal Prostatektomi

SE: Spin Eko

SPA: Simfizis Pubis Açısı

SPSS: “Statistical Package for the Social Sciences”

SPY: Simfizis Pubis Yüksekliği

SV: Seminal Vezikül

SVİ: Seminal Vezikül İnvazyonu

SZ: Santral Zon

T1A: T1 Ağırlıklı

T2A: T2 Ağırlıklı

TE: Eko zamanı (“Echo Time”)

TKTU: Tümör Kapsül Temas Uzunluğu

TNM: Tümör, Lenf nodu, Metastaz (TNM)

TR: Tekrarlama Zamanı (“Repetition Time”)

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

TUR-P: Transüretral Prostat Rezeksiyonu

TZ: Transizyonel Zon

USG: Ultrasonografi

ÜGS: Ürogenital sinüs

VPA: Veziküloprostatik Açısı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hasta Seçim Akış Şeması	29
Şekil 2: Farklı Prediktif Modellerin Patolojik EPU'yu Öngörmedeki Tanısal Performanslarının ROC Eğrisi ile Karşılaştırılması	50
Şekil 3: Farklı Prediktif Modellerin Patolojik EPU Öngörmedeki Tanısal Performansını Gösteren Kalibrasyon Eğrileri	52
Şekil 4: Farklı Prediktif Modellerin Patolojik EPU Öngörmede Sağladığı Klinik Net Faydaların Karar Eğrisi Analizi ile Karşılaştırılması	53
Şekil 5: Her bir T evreleme bulgusunun EPU'ya etkisine ait OO ve %95 GA değerleri....	54
Şekil 6: Erken ve Geç Bulguların Ekstraprostatik Uzanım Öngörüsündeki Ayırt Edici Performansları	56
Şekil 7: İndeks Tümör Volümünün Patolojik Bulgulara Göre Dağılımı	60
Şekil 8: İndeks Tümör Volümüne Göre EPU, PCS ve SVİ Pozitiflik Oranlarının Dağılımı	61

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Prostat Volümünün Hesaplanması	33
Resim 2: PI-RADS Kılavuzuna Göre Sektörler	34
Resim 3: İndeks Tümör Volümünün Hesaplanması	34
Resim 4: Seminal Vezikül İnvazyonu	35
Resim 5: Kurvilineer TKTU Ölçümü	36
Resim 6: Pelvik Anatomik Ölçümler	36
Resim 7: NCI EPU Derecelendirme Sistemi	37
Resim 8: T Evreleme Sistemi	38
Resim 9: PCS Açısından Yüksek Riskli Tümör Lokasyonları	39

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1 : Prostat Kanserinin Klinik TNM Sınıflaması	23
Tablo 2 : Gleason Skorlarına Göre ISUP Gruplandırması	24
Tablo 3 : Kliniğimizdeki MRG Tetkiklerinde Kullanılan Teknik Parametreler	31
Tablo 4: Çalışmaya dahil edilen hastalara ait genel bilgiler	43
Tablo 5: Bağımsız MRG Bulguları, EPU Derecelendirme Sistemi ve ISUP Skorlarının Patolojik EPU'yu Öngörmedeki Tanısal Performans Ölçütleri.....	49
Tablo 6: Patolojik EPU'yu Öngörmede Klinik Değişkenler, MRG Bulguları ve EPU Derecelendirme Sistemine Ait Analiz Sonuçları	51
Tablo 7: T evreleme bulgularının EPU'ya etkisine ait tek parametrelili lojistik regresyon analizi	54
Tablo 8: Risk gruplarına ait hasta sayıları, yüzdeleri ve lojistik regresyon analizi	56
Tablo 9: İndeks Tümör Volümüne Göre Patolojik Bulguların Ayırt Edici Gücü ve Olasılık Oranları	61
Tablo 10: PCS'yi etkileyen faktörlerin toplu tek değişkenli regresyon analizleri	63

ÖZET

LAPAROSKOPIK RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILMIŞ HASTALARDA PRE-OPERATİF PROSTAT MRG'NİN PROSTAT KANSERİNDE EKSTRAPROSTATİK UZANIMI TESPİT ETME PERFORMANSI VE CERRAHİ SINIR POZİTİFLİĞİNİ ÖNGÖREBİLİRLİĞİ

Dr.Burak Kurnaz

Bu retrospektif çalışmanın amacı, laparoskopik radikal prostatektomi (LRP) uygulanan prostat kanseri hastalarında, pre-operatif prostat manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularının patolojik ekstraprostatik uzanım (EPU) ve patolojik spesmenlerde pozitif cerrahi sınır (PCS) öngörüsünü, EPU öngörüsünde kullanılan derecelendirme veya evreleme sistemlerinin tanısal performansını değerlendirmek; EPU öngörüsünde kullanılan, pre-operatif prostat MRG'de saptanabilen bulguların PCS'yi saptayabilmedeki rolünü değerlendirmek, ayrıca lezyon yerleşim yeri, pelvik anatomik ölçümler gibi parametrelerin PCS ile ilişkisini değerlendirmektir.

Yerel etik kurul onayı alındıktan sonra Aralık 2017-Aralık 2024 tarihleri arasında merkezimizde LRP operasyonu yapılan 623 hastadan, PI-RADS v2 asgari teknik şartlarını sağlayan, operasyon öncesi 6 ay içerisinde merkezimizde çekilen prostat MRG'si bulunan, MRG ve/veya operasyon öncesi prostata yönelik tedavi öyküsü bulunmayan 357 hasta dahil edilmiştir.

Radyolojik değerlendirmeler, prostat MRG eğitimi tamamlanmış 4. yıl radyoloji asistanı ve üroradyoloji alanında 27 yıllık deneyime sahip bir radyoloji uzmanı tarafından, histopatolojik sonuçlardan habersiz şekilde, konsensus yoluyla gerçekleştirilmiştir. Klinik bilgilerden serum PSA düzeyi, lezyon biyopsisi sonucu belirlenen ISUP grubu; görüntülemeler üzerinden prostat volümü, PSA dansitesi ölçümleri yapılmıştır. Ardından indeks lezyonlar esas alınarak tümör kapsül temas uzunluğu (TKTU), indeks tümör volümü (İTV), kapsülde bombeleşme, kapsül düzensizliği, nörovasküler demet (NVD) tutulumu, rektoprostatik ve açıda (RPA) obliterasyon, direkt EPU uzanım bulguları gibi parametreler analiz edilmiştir. Serum PSA düzeyi, PSA dansitesi, TKTU, İTV parametreleri için ROC analizi eşliğinde kesme değerleri belirlenmiş, kesme değerlerine göre bulgular kategorize edilip, patolojik EPU ve PCS öngörüsünde olasılık oranları(OO) üzerinden risk analizleri yapılmıştır.

Ardından tüm bulgular için duyarlılık, özgüllük, negatif öngörü değeri (NÖD) ve pozitif öngörü değeri (PÖD) hesaplanmıştır. Patolojik EPU öngörüsünde, EPU derecelendirme sistemi ve T evreleme sistemlerinin tanısal performansları incelenmiştir. T evreleme sistemine ait bulgular, öncelikle erken ve geç dönem bulgular şeklinde sınıflandırılmış; ardından puanlama sistemine dayalı olarak belirlenen kesme değerleri doğrultusunda düşük ve yüksek riskli alt gruplara ayrılmıştır. Elde edilen bu dört alt grubun, patolojik EPU ile olan ilişkisi analiz edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen 357 hastanın medyan değerleri yaş için 62 (aralık, 51-78 yıl), prostat volümü için 44,06 cc (aralık, 13- 201), serum PSA düzeyi için 11,62 ng/ml (aralık, 1,26–96), PSA dansitesi için 0,36 ng/ml/cc (aralık, 0,03–2,8), İTV için 2,06 cc (aralık, 0,03–35,95), TKTU için 15,00 mm (aralık, 0–77) olarak bulunmuştur. Biyopsi ISUP skoru dağılımına bakıldığında, en sık gözlenen grup ISUP 2 (%47,9), ardından ISUP 3 (%17), ISUP 1 (%19), ISUP 4 (%6,1) ve ISUP 5 (%9,8) şeklinde sıralanmıştır. LRP sonrası patolojik spesmenlerde hastaların 199’unda (%55,7) EPU, 59’unda (%16,5) PCS saptanmıştır. Pre-operatif MRG bulgularına göre 206 hastada(%57,7) kapsülde bombeleşme, 171 hastada (%47,8) kapsülde düzensizlik, 97 hastada (%27,1) RPA obliterasyonu, 77 hastada (%21,5) VPA obliterasyonu, 59 hastada (%16,5) direkt EPU bulgusu izlenmiştir. EPU derecelendirme sistemine göre, hastaların 89’u (%24,9) “derece 0”, 84’ü (%23,5) “derece 1”, 125’i (%35) “derece 2” ve 59’u (%16,5) “derece 3” kategorisinde yer almıştır. PCS öngörüsünde anlamlı olabilecek riskli yerleşim lokasyonlarından distal apekte 85 hastada (%23,8), posterolateral kesimde 191 hastada (%53,5), anterior fibromüsküler stromada 40 hastada (%11,2), santral zon-seminal vezikül bileşkesinde 79 hastada (%22,1) lezyon saptanmıştır.

T evreleme sistemine ait erken ve geç dönem bulguları için ROC analizinde sırasıyla eğri altındaki alan (EAA) değerleri 0.801 ve 0.814; EPU derecelendirme sistemi ve klinikle birlikte değerlendirilen EPU derecelendirme sistemi için hesaplanan EAA değerleri sırasıyla 0.829 ve 0.870 olup her iki yöntem de EPU öngörüsünde iyi performans göstermiştir.

Patolojik olarak EPU ve PCS saptanan grupta medyan serum PSA değeri, PSA dansitesi saptanmayan gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. EPU öngörüsüne yönelik ROC analizinde serum PSA düzeyi için EAA değeri 0.669, kesme değeri 9,28 ng/ml, bu kesme değerinde %52,8 duyarlılık, %73,42 özgüllük; PSA dansitesi için EAA değeri

0.719, kesme değeri 0.14 ng/ml/cc, bu kesme değerinde %73,87 duyarlılık %61,15 özgüllük saptanmıştır. PCS öngörüsüne yönelik analizde EAA değeri serum PSA düzeyi için 0.587, kesme değeri 19,72 ng/ml, bu değerde duyarlılık %27,12 özgüllük %91,61; PSA dansitesi için EAA değeri 0.621, kesme değeri 0.264 ng/ml/cc, bu kesme değerinde duyarlılık %44.1, özgüllük %76.8 olarak saptanmıştır

İTV değerleri, patolojik olarak EPU ve PCS saptanan grupta, saptanmayan gruba kıyasla daha yüksek bulunmuş olup EPU öngörüsüne yönelik ROC analizinde performansı değerlendiren EAA değeri 0.758 olarak hesaplanmıştır. Kesme değeri 1.512 cc olarak belirlenmiş olup bu değere ait duyarlılık %67,3 özgüllük ise %70,9 olarak hesaplanmıştır. PCS öngörüsüne yönelik analizde EAA değeri 0,621, en uygun kesme değeri 2,058 cc olarak hesaplanmış olup bu değerde duyarlılık %61, özgüllük ise %62 olarak bulunmuştur.

Medyan TKTU değerleri, EPU bulunmayan hastalara kıyasla (11mm) EPU bulunan hastalarda (20mm) daha yüksek bulunmuştur. PCS bulunan (19mm) ve bulunmayan (12mm) grup arasında da medyan TKTU değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. TKTU ile patolojik EPU arasındaki ilişkiye yönelik ROC analizinde hesaplanan EAA değeri 0.781, en uygun kesme değeri 13 mm olarak belirlenmiştir. Bu kesme değerinde duyarlılık %79.9 özgüllük %63.3 olarak hesaplanmıştır. PCS ile TKTU arasındaki ilişkiye yönelik yapılan analizde de EAA değeri 0.642, en uygun kesme değeri 20mm, bu kesme değerinde duyarlılık %49,15 özgüllük %69.8 olarak hesaplanmıştır.

Pre-operatif MRG’de saptanan bulguların patolojik EPU ile ilişkisi değerlendirildiğinde kapsülde bombeleşme bulgusu için duyarlılık %71, özgüllük %67, PÖD %74, NÖD ise %70 olarak hesaplanmıştır. Kapsülde düzensizlik için duyarlılık %67, özgüllük %76, PÖD %78, NÖD %65 bulunmuştur. Direkt EPU bulgusu için duyarlılık %28, özgüllük %97, PÖD %93 NÖD ise %52 düzeyindedir. RPA obliterasyonu için duyarlılık %37, özgüllük %84, PÖD %75 ve NÖD %51 olarak belirlenmiştir. NVD tutulumu için duyarlılık %21, özgüllük %97, PÖD %91, NÖD ise %50 düzeyindedir.

Patolojik spesmenlerdeki PCS’ye yönelik MRG bulgularının değerlendirilmesinde ise kapsülde bombeleşme bulgusu için duyarlılık %77,9, özgüllük %46,3, PÖD %22,3, NÖD ise %91,4 olarak hesaplanmıştır. Kapsülde düzensizlik bulgusu için duyarlılık %72,9 özgüllük %57,0, PÖD %25,1, NÖD %91,4 olarak bulunmuştur. Direkt EPU bulgusu için duyarlılık

ve PÖD %27,1, özgüllük ve NÖD %85,6 olarak bulunmuştur. NVD tutulumu için duyarlılık %22, özgüllük %88,9, PÖD %28,3, NÖD ise %85,2 olarak hesaplanmıştır. RPA obliterasyonu ile anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Lojistik regresyon analizinde patolojik EPU'yu öngörmeye kesme değerlerinin üzerinde yer alan hastalarda, kesme değerlerinin altında kalan hastalara kıyasla, serum PSA değeri için yaklaşık 2,6 kat (OO:2.621, %95 GA: 1.654-4.715); PSA dansitesi için yaklaşık 4.6 kat (OO: 4.591; %95 GA: 2.708-7.782); İTV için yaklaşık 6,3 kat (OO: 6.303; %95 GA: 3.654-10.873), TKTU için yaklaşık 6.7 kat (OO: 6.704; %95 GA: 4.135-10.870) artmış risk saptanmıştır. MRG bulgularından kapsülde bombeleşme bulunan hastalar için yaklaşık 7 kat (OO:7.363, %95 GA 4.577-11.845); kapsül düzensizliği bulunan hastalar için yaklaşık 8.5 kat (OO: 8.464, %95 GA 5.154-13.899); direkt EPU bulgusu için yaklaşık 26 kat (OO: 25.942, %95 GA 6.219-108.212); RPA obliterasyonu için yaklaşık 2.6 kat (OO:2,633; %95 GA:1,587-4,368) , NVD tutulumu için ise EPU açısından yaklaşık 12 kat artmış risk hesaplandı (OO:11.888, %95 GA 3.611 – 39.136).

PCS'yi öngörmeye yönelik yapılan regresyon analizinde kesme değerlerinin üzerinde yer alan hastalarda, kesme değerlerinin altında kalan hastalara kıyasla, serum PSA değeri için yaklaşık 4,5 kat (OO:4.484, %95 GA:1,995-10.077); PSA dansitesi için yaklaşık 2.5 kat (OO:2.462, %95 GA: 1,381-4.391); İTV için yaklaşık 2,3 kat (OO: 2,31; %95 GA: 1,292-4,121), TKTU için yaklaşık 2 kat (OO:2,035, %95 GA: 1.158-3.575) artmış risk saptanmıştır. MRG bulgularından kapsülde bombeleşme bulunan hastalar için yaklaşık 1,8 kat (OO = 1.836; %95 GA: 1.228-3.343); kapsül düzensizliği bulunan hastalar için yaklaşık 1.9 kat (OO = 1.923; %95 GA: 1.539-2.882); direkt EPU bulgusu için yaklaşık 2 kat (OO: 2.207, %95 GA 1.142-4.264.); NVD tutulumu için ise PCS açısından yaklaşık 2 kat artmış risk hesaplandı (OO: 2.269, %95 GA 1.111-4.). RPA obliterasyonu ile ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

PCS pozitifliği ile tümör yerleşim bölgeleri arasındaki ilişki incelendiğinde, distal apeks yerleşimi PCS açısından en riskli lokasyon olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca AFMS bölgesi ve SZ-SV bileşkesi de PCS riskini artıran diğer lokasyonlardır. Buna karşılık lezyonun posterolateral yerleşiminin PCS riskinde ek bir risk oluşturmadığı bulunmuştur. Distal apeks

yerleşimli lezyonlarda apeks derinliği (AD) ölçümü ve apeks derinliğinin simfizis pubis yüksekliğine (AD/SPY) oranı, PCS oranlarıyla ile birlikte artış gösteren parametrelerdendir. Sonuç olarak, prostat kanserinin lokal evrelemesinde en etkili ve non-invazif görüntüleme yöntemi olan prostat MRG’de hem EPU hem de PCS öngörüsünde değerlendirdiğimiz parametreler, tek başına karar verici olmaktan uzak olmakla birlikte, bu bulgular bir arada yorumlandıklarında önemli klinik fayda sağlayabilirler. NCI EPU derecelendirme sistemi, patolojik EPU’yu öngörmeye iyi bir performans göstermektedir. T evreleme sisteminde kullanılan bulguların tamamı, bizim çalışmamızda da patolojik EPU öngörüsünde istatistiksel olarak anlamlı parametreler olarak bulunmuştur. Bu evreleme sisteminde kullanılan erken ve geç bulgulara ait parametreler, puanlama sistemine göre düşük ve yüksek riskli alt gruplara ayrılacak incelendiğinde, patolojik EPU’yu öngörmeye tanısal performansı yüksek, klinik pratikte uygulanabilir alternatif bir değerlendirme yöntemi sağlamaktadır. Preoperatif MRG’de EPU öngörüsünde kullanılan parametrelerin önemli bir kısmının, daha düşük oranlarla da olsa PCS öngörüsünde de anlamlı bulunması, bu parametrelerin PCS öngörüsünde de dikkate alınması gerektiğini ortaya koymuştur. Ayrıca PCS öngörüsünde AD ve AD/SPY oranı gibi anatomik ölçümlerin de ek fayda sağlayabileceği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Ekstraprostatik Uzanım, Pozitif Cerrahi Sınır, Prostat MRG

ABSTRACT

EVALUATION OF PREOPERATIVE PROSTATE MRI FOR THE DETECTION OF EXTRAPROSTATIC EXTENSION AND PREDICTION OF POSITIVE SURGICAL MARGINS FOLLOWING LAPAROSCOPIC RADICAL PROSTATECTOMY

Burak Kurnaz. MD

The aim of this retrospective study is to evaluate the ability of preoperative prostate magnetic resonance imaging (MRI) findings to predict pathological extraprostatic extension (EPE) and positive surgical margins (PSM) in prostate cancer patients who underwent laparoscopic radical prostatectomy (LRP), to assess the diagnostic performance of grading or staging systems used for EPE prediction, to investigate the role of MRI-detectable features in predicting PSM, and to analyze the relationship between PSM and other parameters such as lesion location and pelvic anatomical measurements.

After obtaining local ethics committee approval, 357 of 623 patients who underwent LRP between December 2017 and December 2024 were included in the study based on the following criteria: having a preoperative prostate MRI obtained at our center within six months before surgery, meeting the minimum technical standards of PI-RADS v2, and no history of prostate-targeted therapy prior to MRI or surgery.

Radiological assessments were performed by a fourth-year radiology resident trained in prostate MRI and a radiologist with 27 years of experience in uroradiology, both blinded to histopathological results, through consensus reading. Clinical data included serum PSA levels and ISUP grade determined by biopsy, while imaging measurements included prostate volume and PSA density. Based on index lesions, parameters such as tumor-capsule contact length (TCCL), index tumor volume (ITV), capsular bulging, capsular irregularity, neurovascular bundle (NVB) involvement, rectoprostatic and angle obliteration (RPA), and direct signs of EPE were analyzed. Cutoff values for PSA, PSA density, TCCL, and ITV were determined through ROC analysis, and these parameters were categorized based on the cutoffs for risk analysis using odds ratios (OR) in predicting pathological EPE and PSM. Sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV), and positive predictive value (PPV) were calculated for each finding. The diagnostic performances of the EPE grading system

and the T staging system were evaluated in EPE prediction. The findings of the T staging system were initially grouped as early or late features, and then classified into low- and high-risk subgroups based on a scoring system. The relationships of these four subgroups with pathological EPE were analyzed.

The median values for the 357 patients included were: age 62 (range, 51–78), prostate volume 44.06 cc (range, 13–201), serum PSA 11.62 ng/ml (range, 1.26–96), PSA density 0.36 ng/ml/cc (range, 0.03–2.8), ITV 2.06 cc (range, 0.03–35.95), and TCCL 15.00 mm (range, 0–77). The most common biopsy ISUP group was ISUP 2 (47.9%), followed by ISUP 3 (17%), ISUP 1 (19%), ISUP 4 (6.1%), and ISUP 5 (9.8%). Pathological examination revealed EPE in 199 patients (55.7%) and PSM in 59 patients (16.5%). MRI findings showed capsular bulging in 206 patients (57.7%), capsular irregularity in 171 (47.8%), RPA obliteration in 97 (27.1%), VPA obliteration in 77 (21.5%), and direct EPE in 59 (16.5%). According to the EPE grading system, 89 patients (24.9%) were classified as grade 0, 84 (23.5%) as grade 1, 125 (35%) as grade 2, and 59 (16.5%) as grade 3. Lesion locations with potentially significant PSM risk included the distal apex (23.8%), posterolateral region (53.5%), anterior fibromuscular stroma (11.2%), and the central zone–seminal vesicle junction (22.1%).

The area under the curve (AUC) values in ROC analysis were 0.801 and 0.814 for early and late T-staging signs, respectively, and 0.829 and 0.870 for the EPE grading system alone and combined with clinical data, respectively, showing good performance in predicting EPE.

Median PSA and PSA density were significantly higher in patients with pathological EPE and PSM. For EPE prediction, the AUC for PSA was 0.669 (cutoff 9.28 ng/ml; sensitivity 52.8%, specificity 73.42%) and for PSA density 0.719 (cutoff 0.14 ng/ml/cc; sensitivity 73.87%, specificity 61.15%). For PSM, the AUC for PSA was 0.587 (cutoff 19.72 ng/ml; sensitivity 27.12%, specificity 91.61%) and for PSA density 0.621 (cutoff 0.264 ng/ml/cc; sensitivity 44.1%, specificity 76.8%).

ITV was significantly higher in patients with EPE and PSM; the AUC for EPE prediction was 0.758 (cutoff 1.512 cc; sensitivity 67.3%, specificity 70.9%), and for PSM prediction it was 0.621 (cutoff 2.058 cc; sensitivity 61%, specificity 62%).

Median TCL was 20 mm in patients with EPE versus 11 mm in those without, and 19 mm in those with PSM versus 12 mm in those without. The AUC for TCCL in predicting EPE was 0.781 (cutoff 13 mm; sensitivity 79.9%, specificity 63.3%) and for PSM it was 0.642 (cutoff 20 mm; sensitivity 49.15%, specificity 69.8%).

For EPE prediction, capsular bulging showed 71% sensitivity, 67% specificity, 74% PPV, and 70% NPV; capsular irregularity 67%, 76%, 78%, and 65% respectively; direct EPE 28%, 97%, 93%, and 52%; RPA obliteration 37%, 84%, 75%, and 51%; NVB involvement 21%, 97%, 91%, and 50%.

For PSM prediction, capsular bulging showed 77.9% sensitivity, 46.3% specificity, 22.3% PPV, and 91.4% NPV; capsular irregularity 72.9%, 57.0%, 25.1%, and 91.4%; direct EPE 27.1%, 85.6%, 27.1%, and 85.6%; NVB involvement 22%, 88.9%, 28.3%, and 85.2%; RPA obliteration was not significantly associated with PSM.

In logistic regression, risks for EPE were significantly higher above the cutoff values: PSA (OR 2.621; 95% CI: 1.654–4.715), PSA density (OR 4.591; 95% CI: 2.708–7.782), ITV (OR 6.303; 95% CI: 3.654–10.873), and TCL (OR 6.704; 95% CI: 4.135–10.870). MRI findings associated with increased EPE risk included capsular bulging (OR 7.363), capsular irregularity (OR 8.464), direct EPE (OR 25.942), RPA obliteration (OR 2.633), and NVB involvement (OR 11.888).

For PSM prediction, increased risks were found for PSA (OR 4.484), PSA density (OR 2.462), ITV (OR 2.31), TCCL (OR 2.035), capsular bulging (OR 1.836), capsular irregularity (OR 1.923), direct EPE (OR 2.207), and NVB involvement (OR 2.269), while RPA obliteration was not significant. Among lesion locations, distal apex was the highest risk site for PSM, followed by the AFMS region and the CZ–SV junction; posterolateral location was not associated with increased risk. In distal apex lesions, apex depth (AD) and the apex depth/symphysis pubis height (AD/SPH) ratio correlated with PSM rates.

In conclusion, although none of the individual MRI parameters evaluated for EPE and PSM prediction are independently decisive, their combined interpretation may provide substantial clinical benefit. The NCI EPE grading system demonstrates good predictive performance, and all T-staging features were statistically significant for EPE prediction. Subgroup analysis

based on early and late T-staging findings and a scoring system offers a clinically applicable and diagnostically strong method. The fact that many EPE-predictive MRI parameters were also associated with PSM, though to a lesser extent, highlights their relevance in PSM prediction. Additionally, anatomical measurements such as AD and AD/SPH ratio may offer supplementary value in predicting PSM.

Keywords: Prostate Cancer, Extraprostatic Extension, Positive Surgical Margin, Prostate MRI

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri (PK), erkeklerde en sık görülen malignitelerden biri olup, hastalığın tanı ve tedavi sürecinde klinik ve görüntüleme temelli risk sınıflamaları büyük önem taşımaktadır. Radikal prostatektomi (RP), lokalize veya lokal ileri evre PK tedavisinde sık tercih edilen yöntemlerden biridir. Ancak bu cerrahi yöntemin başarısı, hastaya fonksiyonel kayıp bırakmadan onkolojik kontrolün sağlanmasıyla ölçülmektedir. Bu bağlamda cerrahi sınırlarda tümör anlamına gelen pozitif cerrahi sınır (PCS) varlığı, biyokimyasal rekürrens ve uzun dönem sağkalım üzerinde önemli bir prognostik faktördür. Cerrahi öncesi ekstraprostatik uzanımın (EPU) varlığının ve yerleşim yerinin belirlenmesi, PCS saptanan hasta oranını azaltabilir ve sinir koruyucu cerrahi uygulanan hasta sayısını artırabilir [1].

Literatürde, tümörün ekstraprostatik alana uzanımının preoperatif dönemde öngörülmesine yönelik çok sayıda araştırma yürütülmüş olup [2], multiparametrik prostat MRG'nin (mpMRG) de yaygın kullanıma girmesiyle birlikte EPU'yu belirlemek için pek çok görüntüleme bulgusu tanımlanmış ve farklı skorlama sistemleri öne sürülmüştür [2][3][4].

PI-RADS v2.1 dokümanında EPU'yu ön görmede tümör-kapsül temas uzunluğu (TKTU), nörovasküler demet (NVD) tutulumu, rektoprostatik açısı (RPA) obliterasyonu, kapsülde bombeleşme, kapsül düzensizliği gibi morfolojik bulgulardan bahsedilmektedir. Ancak bu indirekt bulguların kullanım şekli ile ilgili bir öneri verilmemektedir.

ESUR skoru, Likert skalası, EPU derecelendirme sistemi gibi MRG bulgularına dayanan skorlama sistemlerinin, patolojik olarak belirlenen EPU ile anlamlı ilişkisi bulunmuştur [3], [5]. ESUR skoru ve Likert skalası, kullanıcı deneyimine sübjektif değerlendirme yöntemleridir. Likert skalası, çok sayıda MRG bulgusunu değerlendirerek EPU varlığını tahmin etmek için bir yaklaşım sunar. ESUR skorunda ise farklı parametreler önem sırası gözetilmeden, kademeli bir puanlama sistemi olmadan değerlendirilir. Bu nedenlerle her iki yöntem de, EPU ön görüşünde beklentiyi tam karşılamamaktadır. Buna karşın, ESUR skoru ve Likert skalasına göre daha az sübjektif parametreler içeren, kantitatif

bir ölçüm olan TKTU değerini de dikkate alan bir yöntem olan EPU derecelendirme sisteminin kullanımı önerilmektedir [6].

PCS'ye neden olan en temel etkenlerden biri, tümörün prostat kapsülünü aşarak periprostatik dokuya veya komşu organlara yayılım göstermesi, yani EPU varlığıdır. Ancak literatürde PCS olasılığını öngörmede MRG'nin performansını analiz eden sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. PCS ile ilgili çalışmalar, biyokimyasal rekürrens, cerrahi tekniklerin farklılıkları, tümör lokasyonlarının PCS'ye etkisi veya PCS ile ilişkili olabilecek radyolojik-anatomik ölçümleri içermektedir.

Bu çalışmanın amacı; merkezimizde prostat MRG ve sonrasında laparoskopik radikal prostatektomi (LRP) uygulanan hastalarda, EPU'yu öngörmek amacıyla tanımlanmış radyolojik skorlama sistemlerinin tanısal performansını değerlendirmek, EPU öngörüsüne yönelik tanımlanmış MRG bulgularının PCS varlığını öngörmedeki rolünü belirlemek ve lezyonun yerleşim bölgesi, morfolojik özellikleri ve pelvik anatomik ölçümler gibi yapısal parametrelerin PCS ile ilişkisini analiz etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT HAKKINDA GENEL BİLGİLER

2.1.1. Prostat Embriyolojisi

Prostat, mesanenin tabanında bulunan ve üretranın üst kısmına komşuluk gösteren, ürogenital sinüs (ÜGS) tarafından oluşturulan erkek üreme sisteminin salgı bezidir.. ÜGS, endoderm kökenli olan kloakadan türemiştir. Erkek üreme sistemini oluşturan diğer yapılar olan vas deferens, epididim ve seminal veziküller, kökeni mezoderm olan Wolffian kanallardan türetilir[7]. Prostatın büyümesi ve gelişimi, fetal ÜGS üzerinden prostatik tomurcukların oluşumuyla başlar ve cinsel olgunluğa erişildiğinde tamamlanır. 10.gebelik haftasında başlayan bu süreçte testiküler androjenlerin etkisiyle, prostatik tomurcuklar ÜGS epitelini üzerinden mezenkime doğru büyüyerek belirli bir düzen içerisinde prostatın lobüler bölümlerini oluşturur. Epitel diferansiasyonu ile eş zamanlı olarak, mezenkim hücreleri interfasiyal fibroblastlara ve prostatik düz kaslara çoğalır ve farklılaşır [8]. Testosteron doğrudan androjen reseptörüne bağlanarak ÜGS'deki androjen reseptörlerini aktive edebilirken, daha etkili bir androjen olan dihidrotestosteron (DHT), prostat gelişimde kritik bir rol oynar. DHT, gelişmekte olan ÜGS içinde 5 alfa-redüktaz enzimi tarafından üretilir. 5 α R2 izoformu normal prostat ve erkek dış genital organlarının gelişimi için gereklidir [9].

2.1.2. Prostat Histolojisi

Prostat bezi, lüminal, bazal ve nöroendokrin hücreler tarafından oluşturulan asinüsler ve kanallardan oluşur. Lüminal hücreler kolumnar epitel şeklinde, soluk eosinofilik sitoplazmaya ve yuvarlak çekirdeklere sahiptir. Lüminal hücreler, seminal sıvının oluşumuna katkıda bulunan çeşitli ürünleri lümen içine salgılayan özelleşmiş hücrelerdir. Bu ürünler arasında prostat spesifik antijen (PSA) bulunur.

Bazal hücreler, bazal membrana komşu yerleşimli olup oval çekirdeklere ve dikkat çekmeyen sitoplazmaya sahiptir. Rutin H&E kesitlerinde genellikle seçilebilmekle birlikte, nükleer (p63) ve sitoplazmik (yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler) immünohistokimya yöntemleri ile daha kolay tanımlanabilirler. Nöroendokrin hücreler, ancak kromogranin ve sinaptofizin gibi nöroendokrin işaretleyiciler ile immünohistokimyasal olarak

tanımlanabilirler. Görevleri tam olarak bilinmemekle birlikte parakrin rol oynadıkları düşünülmektedir [10],[11]. Prostat stroması fibromuskülerdir ve fibroblastlar, kan damarları ve sinirlerle karışık bol miktarda düz kas hücresi içerir. Prostat içinde yağ dokusu bulunmaz. İskelet kas lifleri genellikle prostatın dışında bulunur, ancak genellikle prostatın dış kısmına kadar uzanır [5].

2.1.3. Prostat Anatomisi

Prostat, mesane tabanından ürogenital diyaframa kadar ters bir piramit şeklinde uzanan, prostatik üretrayı ve ejakülatuar kanalları saran, yaklaşık 15-20 g ağırlığında, erkek genital sisteminin en büyük ekzokrin bezidir. Seminal veziküller prostatın tabanında bilateral olarak bulunur. Prostat, farklı histolojik bölgelere (periferik, transizyonel ve santral zon) sahip tek bir bezdir. Periferik zon (PZ) prostatın etrafını sarmaktadır. Normal prostat dokusunun yaklaşık %70'ini oluşturur. Transizyonel zon (TZ), prostatik üretrayı çevreler ve çoğu genç erkekte belirgin değildir. Prostatın yaklaşık %5'ini oluşturur. Çoğu ileri yaş erkekte, TZ benign prostat hiperplazisine ikincil önemli ölçüde büyümüştür. Santral zon (SZ), geniş kısmın prostatın baz kesmi ve apeksin ejakülatör kanallar çevresinde bulunduğu konik yapıya sahiptir. [11], [12]

2.1.4. Prostat Vaskülatresi ve İnervasyonu

Prostatın arterial beslenmesi internal iliak arterden köken alan inferior vezikal arterden sağlanır. İnferior vezikal arter, üretral ve kapsüler olmak üzere iki grup dal verir. Üretral damarlar prostatovezikal bileşkeye, esasen saat 5 ve 7 hizasında, girerler. Kapsüler arterler, nörovasküler demetler halinde posterolateral ve inferior seyir gösterip, prostata perforan dallar verirler. En belirgin olarak prostauretral bileşkedeki apikal perforator dal görülür. Bu nokta radikal prostatektomide nörovasküler demet için önemli bir dönüm noktasıdır [13]. Prostat çevresinde belirgin bir ven ağı vardır. Damarlar, prostatın anterolateral yönleri etrafında, arkuat pubik ligamanın arkasında, simfizis pubisin alt kısmında, mesane ve prostatın önünde bir pleksus içine uzanır. Anterior vesikal ven ve prostatik dallar ile birlikte internal iliak venlere boşalır. Bu pleksus ayrıca vertebral venlerle

bağlantılıdır ve “Batson’un venöz pleksusu” özel adını alır. Lenfatik drenaj, primer olarak obturator ve internal iliak lenf bezleriyle sağlanır. Vas deferensten gelen toplayıcı damarlar eksternal iliak bezlere, seminal vezikülden gelenler ise internal ve eksternal iliak bezlere boşalır. Prostat, inferior hipogastrik (pelvik) pleksustan köken alan dallar ile inerve olur. Prostatik kapsül, posterolateralde çok sayıda sinir lifi ve ganglionlarla kaplı olup, kresentik tarzda bir sinir pleksusu oluşturur. En fazla sinir yoğunluğu preprostatik sfinkterde bulunur; anterior fibromusküler stromada (AFMS) daha az lif bulunur ve PZ en az inerve edilen bölgedir. [13], [14]

2.1.5. Seminal Vezikül, Vas Deferens ve Ejakulatör Kanallar

Seminal vezikül(SV), vas deferens ve ejakulatör kanallar, ürogenital sistemin tamamlayıcı organlarıdır. Seminal veziküller, mesanenin ve distal üreterlerin arka kısmında yer alır. Vas deferensin proksimal bölümü, epididim kuyruğu ile devamlılık gösterir ve spermatik kord içinde ilerleyerek inguinal kanaldan geçer. Karın boşluğuna girdikten sonra pelvik yan duvar boyunca arka tarafa yönelir ve mesanenin arkasında, distal üreterlerin medial ve kaudal kısmında ilerler. Seminal vezikül ve vas deferensin distal bölümleri, prostatın hemen üzerinde, ekstrapéritoneal bölgede yer alır. Ekstrapéritoneal konumları nedeniyle, prostat, mesane ve rektum gibi komşu organlardan kaynaklanan hastalıklara sıklıkla maruz kalabilirler. Seminal vezikül ve vas deferensin ampullası birleşerek, prostatın arka ve üst kısmında ejakulatör kanalı oluşturur.

Histolojik olarak, SV duvarının %80’i kas dokusundan oluşur. Kas tabakasının altında kollajen içeren bir orta katman, en iç tabakada ise çok sayıda kıvrımlara sahip kolumnar epitelden oluşur. Ejakulatör kanal da benzer üç histolojik katmana sahiptir: İç kısımda, bazal hücre tabakası üzerinde psödostratifiye kolumnar epitel, ortada kollajen tabaka ve dışta kas tabakası yer alır. Ejakulatör kanal, prostat içinde arka yüzey boyunca 10-15 mm ilerledikten sonra 75 derecelik bir açıyla öne yönelir ve son 5-8 mm boyunca prostat dokusuna girer. Prostatik segment içinde kanallar birbirine çapraz şekilde yaklaşarak ilerler ve ortak bir bağ dokusu kılıfı ile çevrilirler. Distal ejakulatör kanallar, prostatın merkezi bölgesinde ilerleyerek verumontanuma ulaşır. Verumontanum yakınında kanallar birbirinden ayrılır ve lateral yüzeyde eğimli ağızlar aracılığıyla açılır[15], [16].

2.2. BENİGN PROSTAT HASTALIKLARI

2.2.1. Benign Prostat Hiperplazisi

Benign prostat hiperplazisi (BPH) histolojik bir tanıdır ve TZ'deki düz kas ve epitel hücrelerinin proliferasyonunu ifade eder. BPH'nin etiyolojisi tam olarak anlaşılmamış olsa da, yaşla ilişkili bir fenomen olduğu kabul edilir. Beşinci dekatta tahmini yaygınlığı %20 civarındayken, yedinci dekatta %50-60'a, 70-80 yaşlarındaki erkeklerde ise %80-90'a ulaşmaktadır. BPH genellikle alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile ilişkilidir ve yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Ayrıca akut idrar retansiyonu, hidronefroz, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, mesane taşları, tekrarlayan hematüri ve nihayetinde böbrek fonksiyon bozukluğu gibi komplikasyonlara yol açabilir[17].

BPH'nin histolojik anormalliği, genellikle TZ ve periüretral bezleri içeren nodüller hiperplazi oluşumudur. BPH, hem bez hem de stromal genişleme içerir. BPH için çeşitli faktörler rol oynamaktadır ve bu faktörlerin her biri hastalığın gelişiminde farklı bir mekanizma oluşturur. Monozigot ikizlerinde dizigot ikizlerine kıyasla hastalık uyumu oranı daha yüksek olması BPH'nin genetik bir bileşeni olduğu gösterilmiştir.

Androjenler, özellikle testosteron türevleri, prostatın normal fonksiyonel gelişiminde merkezi bir rol oynar; ancak BPH patogenezindeki rolleri hala tartışılmaktadır. Testosteron, vücutta 5 α -reduktaz enzimi ile DHT'ye dönüşür ve DHT, testosterona göre çok daha güçlü bir şekilde androjen reseptörlerine bağlanır. Bu süreç, prostatın büyümesini sağlar. 5 α -reduktaz enziminde eksiklik olan bireylerde prostat boyutları daha küçük olur çünkü androjenler etki gösteremez. Bundan yola çıkarak 5 α -reduktaz inhibitörleri BPH tedavisinde kullanılır. Yaşla birlikte BPH riski artarken, vücuttaki testosteron seviyeleri genellikle azalır. Ancak, prostattaki DHT seviyeleri diğer dokulara kıyasla daha yüksek oranda bulunduğundan BPH'nin gelişmesinde anlamlı olarak kabul edilebilir.

Genellikle androjenlerle ters etki yaptığı gözlemlenen östrojenlerin, hayvan deneylerinde prostat hiperplazisini indüklediği gözlemlenmiştir. Metabolik disfonksiyonu olan erkeklerde, daha büyük yağ dokusu hacimleri, androjenlerin östrojenlere dönüşümünü artırabilir. Bu, testosteron salgısının azalması ile birleşir, iki cinsiyet hormonu arasındaki dengeyi değiştirir ve bu durum prostat hacmindeki artışı açıklayabilir. Ayrıca, yaşlanan

erkeklerde, serum androjen seviyeleri azalırken, östrojen seviyeleri sabit kalır veya hafifçe azalır, bu da östrojen-androjen oranının artmasına ve BPH gelişimine neden olabilir.

Hiperinsülinemi ve insülin direnci, BPH için bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. İnsülinin prostat üzerindeki etkisi, IGF-1 aracılığıyla gerçekleşir ve IGF-1 reseptörünün BPH vakalarında stromada daha yüksek seviyelerde bulunduğu tespit edilmiştir. IGF-1, BPH'deki stromal hücrelerin çoğalmasını artırırken, aynı zamanda komşu epitel hücrelerinde parakrin bir etkiye sahiptir [18], [19]. Kronik inflamatuvar süreçlerin de büyüme faktörlerinin yönlendirdiği hiperplazi ve bez yeniden şekillenmesi arasında bir bağlantı sağladığı düşünülmektedir. Normal prostat, bağışıklığı sürdürmek için önemli olan bir dizi hücre içerir, çünkü prostat, idrar yolu enfeksiyonlarından birçok patojene maruz kalabilir. BPH dokusu örneklerinde normal dokudan farklı olarak daha yüksek oranda CD4 hücreleri ve CD3 T hücreleri görülür, bu da kronik iltihaplanma tablosunu gösterir. Aktive olmuş T hücreleri, sitokinler ve interlökinler üretir. İnterlökinler büyüme faktörlerinin salınımını indükler. Bu lenfosit aktivasyonu, sitokin salınımı ve büyüme faktörü kaynaklı hiperplazi süreci, kendini sürdüren bir döngü olarak çalışır ve kronik iltihaplanmaya ve prostat hacminin sürekli artmasına yol açar[20], [21].

2.2.2. Prostatitler

Prostatit, genellikle yüksek PSA değerlerinin eşlik ettiği, ancak normal PSA değerlerinde de görülebilen, büyük oranda subklinik seyir gösteren ve bu nedenle tanı koyulması zor bir tablodur. Klinik olarak 4 farklı kategoriye ayrılmıştır: Akut ve kronik bakteriyel prostatitler, kronik pelvik ağrı sendromu ve asemptomatik inflamatuvar prostatit. Manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) prostatit ile uyumlu inflamasyon bulgularının yaygın olmasına rağmen, ağrı veya dizüri bildiren hasta oranı %3'ün altındadır. Bu da en sık olarak asemptomatik inflamatuvar alt tipin görüldüğünü desteklemektedir[22].

Görüntüleme analizi, prostat MRG'deki prostat kanseri ile benzerliği nedeniyle zorlayıcı olabilir. Genellikle düşük T2 ağırlıklı (T2A) sinyal alanları, difüzyon ağırlıklı görüntülemeye (DAG) yüksek ve görünür difüzyon katsayıları (ADC) haritasında düşük sinyal olarak görülür. Morfolojik olarak genellikle bant, kama şeklinde veya difüz alanlar

olarak görünür ve prostat kanserindeki gibi kitle etkisi gösteren, yuvarlak veya düzensiz alanlardan farklıdır. Ayrıca, ADC değeri genellikle prostat kanserinde kıyasla daha yüksektir.

Prostatit ile ilişkilendirilen en yaygın patojenler, özellikle *Escherichia coli* olmak üzere *Enterobacteriaceae* ailesindendir. Kronik prostatit, ayrıca *Mycobacterium tuberculosis* ve *Candida* türleri gibi diğer patojenlerle de ilişkilidir.

Granülomatöz prostatit, kronik bir prostatit formu olup idiyopatik, enfeksiyöz, iyatrojenik, sistemik hastalıklara ikincil olarak görülebilir. İnvaziv olmayan mesane kanseri tedavisi için intravesikal Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) enjeksiyonunun artan sayısı nedeniyle görülme sıklığı son yıllarda artış göstermektedir [17].

2.2.3. Benign Prostat Kistleri

Prostatik konjenital kistler arasında yer alan utriküler ve Müllerian kanal kistleri, prostatik üretranın üst yarısının arkasında orta hatta bulunur.

Utriküler kistler, prostatik utrikülün dilatasyonu sonucu oluşur ve embriyolojik gelişim sırasında bu yapının tam olarak gerilememesiyle ortaya çıkar. Bu kistler en sık 20 yaş altındaki bireylerde görülür ve genel popülasyonda görülme sıklığı %1 ila %5 arasındadır. Utriküler kistler daima verumontanumdan kaynaklanır. Her zaman orta hatta yer alır ve posterior üretra ile iletişim halindedir. Bu özellik, Müllerian kanal kistlerinden ayırımında önemli bir kriterdir. Genellikle prostatın baz kesminin üzerine çıkmaz.

Müllerian kanal kistleri, embriyolojik gelişim sırasında Müllerian kanalının bölgesel olarak gerilememesi ve kesecik şeklinde genişlemesi sonucu oluşur. En sık 20 ila 40 yaş arasındaki bireylerde görülür, ancak infantil dönemde de nadiren rapor edilmiştir. Orta hat boyunca gözlenen gözyaşı şeklinde kistlerdir ve verumontanumdan köken alabilir, ancak genellikle prostatın baz kesmini aşarak yukarı uzanır ve hafif lateral yerleşimli olabilir. Üretra ile iletişimleri yoktur.

Her iki kist de T1 ağırlıklı (T1A) görüntülerde hipointens, T2A sekanslarda hiperintens izlenir. Bununla birlikte kan ürünleri ve yüksek protein içerikli kistler T1A görüntülerde yüksek sinyal özelliği gösterebilir ve içerdiği sıvının bileşenlerine göre kistler

T1A ve T2A görüntülerde değişken sinyal özelliklerine sahip olabilirler. Nadir de olsa Müllerian kanal kistleri ve prostatik utriküler kistlerden karsinom gelişme riski bulunmaktadır[17].

Diğer kistik lezyonlar arasında prostatik retansiyon kistleri, BPH'ye bağlı kistik dejenerasyon ve prostat apseleri bulunur. Bu kistler genellikle orta hattan uzakta yer alır ve prostatın herhangi bir bölgesini etkileyebilir.

BPH'nin kistik dejenerasyonu oldukça yaygındır ve prostat içindeki en sık görülen kistik lezyonlardan biridir. BPH'ye bağlı kistler, TZ'de yer alır ve BPH nodülleriyle birlikte bulunur. Düzensiz şekiller ve farklı boyutlarda olabilirler. Ayrıca içlerinde kanama veya kalsifikasyonlar da bulunabilir. Genellikle BPH nedeniyle gelişen üriner retansiyon semptomlarıyla birlikte görülürler.

Prostat apseleri nadirdir ancak prostatın herhangi bir bölgesinde kistik lezyonlara yol açabilir. Genellikle akut bakteriyel enfeksiyonlara bağlı gelişir ve tanı klinik bulgulara dayanır. Başlıca etken organizma *Escherichia coli* olup, yaşlı ve diyabetik hastalar daha yüksek risk altındadır. Kronik prostatit, kaviter prostatite neden olarak, glandüler duktusların tıkanmasına ve asinilerin genişlemesine yol açabilir[23].

2.2.4. Benign Prostat Tümörleri

2016'da yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre prostat tümörleri, hücresel olarak köken aldıkları dokulara göre epitelyal, nörendokrin, stromal, mezenkimal, hematolenfoid ve aynı anda birçok dokudan köken alanlar olmak üzere alt kategorilere ayrılmıştır. Prostat neoplazilerinin büyük çoğunluğu malign karakterdedir. Benign prostat neoplazileri son derece nadir olup bunlardan en sık görülenleri multiloküler kistadenom, mezenkimal tümörler, leiomyoma, hemanjiyoma, granüler hücreli tümördür. Malignite ile karışma karışabilir ve doğru tanı için histopatolojik inceleme gerektirir [24], [25], [26].

2.3. PROSTAT KANSERİ

2.3.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

PK, erkeklerde en sık tanı alan ikinci kanser türüdür. 2020 yılında dünya genelinde yaklaşık 1,4 milyon yeni vaka tanısı konmuş ve 375.000 kişi prostat kanseri nedeniyle yaşamını yitirmiştir[27] . Dünyadaki ülkelerin yarısından fazlasında, prostat kanseri erkeklerde en sık tanı alan kanser olup, dörtte birinde ise erkeklerde kanser nedenli ölümlerin başlıca sebebidir. Avrupa’da ise prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen kanser türü olmakla birlikte, kanser ilişkili ölümler arasında üçüncü sırada yer almaktadır [28].

Otopside saptanan PK sıklığını inceleyen sistematik derlemelerde, 30 yaş altındaki erkeklerde PK prevalansı %5 olarak bildirilmiştir. Yaş ilerledikçe bu oran artmakta, 79 yaş üzerindeki erkeklerde ise prevalans %59’a kadar yükselmektedir [29] .

PK hem epidemiyolojik hem de genetik açıdan heterojen bir hastalık olup başlıca risk faktörleri arasında yaş, ailesel yatkınlık, genetik ve çevresel faktörler, etnik köken yer almaktadır. Yaşın artmasıyla birlikte risk yükselmektedir. Genetik, çevresel ve sosyal etkileşimler, farklı etnik gruplarda prostat kanseri sağkalım oranlarının değişmesine neden olmakta ve hastalığın farklı ülkelerde farklı epidemiyolojik özellikler göstermesine yol açmaktadır. Aile öyküsü, prostat kanseri için en önemli risk faktörlerinden biri olup ailesinde PK teşhisi konmuş bireyler, hastalığa yakalanma açısından %50 daha yüksek risk taşımaktadır. İkizler ve epidemiyolojik çalışmalar da ailesel geçişin prostat kanseri riskini artırdığını kanıtlamıştır. Androjen biyosentezi, reseptör yolları ve metabolizmasıyla ilgili genetik değişiklikler, PK gelişiminde etkili olabilmektedir. Genom araştırmaları, kromozomal yeniden düzenlenmelerin ve spesifik gen mutasyonlarının kansere yol açtığını ortaya koymuştur. BRCA1, BRCA2, ATM gibi DNA onarım genleri, PK ilişkilendirilmiş ve genetik değerlendirmelerde biyobelirteç olarak kullanılmaktadır[30][31]. PK en fazla Afrika kökenli Amerikalılarda görülürken, insidansın en düşük olduğu ülkeler Çin ve Japonya’dır [32].

2.3.2. Sınıflama ve Evreleme

PK’nin yaklaşık % 95’ini adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Vakaların % 85’inde prostat kanserleri multifokaldir, ancak multifokal tümör olgularında, ana tümörden farklı

lokasyonlarda tespit edilen daha küçük ve klinik anlamsız odaklar şeklindedir. PK'nin yaklaşık % 70'i PZ kaynaklıdır. TZ kanserleri ise genelde anterior yerleşimli ve hiperplastik nodül kökenli olup nispeten düşük dereceli ve iyi differansiye tümörlerdir. TZ'nin anterior kesimi AFMS ile çevrelenmiştir ve ejakulator kanallara uzaktır, bu nedenle de kapsül uzanımı, seminal vezikül invazyonu (SVİ) ve lenf nodu metastazları bu bölge tümörlerinde daha nadir görülür[33] .

PK'nın klinik evrelemesinde 2017 tarihli Uluslararası Kanser Kontrol Birliği 8.baskısında tariflenen tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) şablonu kullanılmaktadır (Tablo 1). Patolojik evreleme (pTNM), histopatolojik doku değerlendirmesine dayanır ve büyük ölçüde klinik TNM sistemiyle paraleldir. Hücre yapısına göre nükleer aplazi, invazyon, yapısal distorsiyon gibi morfolojik kriterler değerlendirilir. RP (radikal prostatektomi) sonrası histopatolojik olarak organla sınırlı PK olguları pT2 olarak evrelendirilir[34] [35].

Gleason Skorlaması ve ISUP Gruplandırması

Mevcut PK derecelendirme sistemi, 1966 ile 1974 yılları arasında Donald Gleason tarafından geliştirilmiştir [36]. Bu sistem, histolojik paternleri 1'den 5'e kadar sınıflandırarak, en yaygın ve ikinci en yaygın paternleri birleştirir. Bu doğrultuda 2 ile 10 arasında bir skor belirler. Skorlamada esas olarak hücre farklılaşma derecesi değerlendirilmekte olup en son 2014'te olmak üzere, birçok güncelleme yapılmıştır[37], [38], [39]

Patern 1: Tamamen sınırlı ve sıkı şekilde birbirine bağlanmış, yuvarlak veya oval şekilli, düzenli ve tekdüze glandlar

Patern 2: Patern 1'e benzer şekilde, sınırlı ve yakın şekilde düzenlenmiş glandlar, glandlar arasında minimal infiltrasyon, daha gevşek ve düzensiz bir yapı

Patern 3: Neoplastik olmayan asinüslerin arasında infiltre tümör hücreleri, sınırlı kribriiform patern, ayırık glandüler yapılar, belirgin şekil varyasyonu, daha küçük boyutlu glandlar

Patern 4: Az diferansiye, sınırları belirsiz, birleşmiş glandlar, geniş kribriiform patern, bazı durumlarda eşlik eden komedonekroz

Patern 5: Glandüler diferansiyasyonu bulunmayan, sıralı veya tek katı hücresel kitleler, komedonekroz

Tablo 1 : Prostat Kanserinin Klinik TNM Sınıflaması [34]

T - Primer Tümör
TX - Primer tümör değerlendirilemez
T0 - Primer tümör yok
T1 - Klinik olarak belirgin olmayan, palpe edilemeyen tümör
T1a - Rezeksiyon dokusunun %5'i veya daha azında rastlantısal histolojik tümör bulgusu
T1b - Rezeksiyon dokusunun %5'inden fazlasında rastlantısal histolojik tümör bulgusu
T1c - İğne biyopsisi ile saptanan tümör (ör. yüksek PSA nedeniyle)
T2 - Palpe edilebilen ve prostat içinde sınırlı tümör
T2a - Bir lobun yarısı veya daha azını tutan tümör
T2b - Bir lobun yarısından fazlasını ama her iki lobu birden tutmayan tümör
T2c - Her iki lobu tutan tümör
T3 - Tümör prostat kapsülünü palpe edilebilir şekilde aşmıştır
T3a - Ekstrakapsüler yayılım (tek taraflı veya çift taraflı)
T3b - Tümör seminal veziküllere invazyon göstermiştir
T4 - Tümör seminal veziküller dışındaki komşu yapılara invaz (ör. dış sfinkter, rektum, pelvik duvar vb.)
N - Bölgesel (Pelvik) Lenf Nodu
NX - Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0 - Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 - Bölgesel lenf nodu metastazı var
M - Uzak Metastaz
M0 - Uzak metastaz yok
M1 - Uzak metastaz var
M1a - Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı
M1b - Kemik metastazı
M1c - Diğer bölgelerde metastaz

Yıllar içerisinde, eskiden kullanılmakta olan Gleason 2–5 skoru alan hastaların raporlaması tamamen sonlanmıştır. Bir dönem, uygulama kolaylığı açısından üç basamaklı bir Gleason gruplaması (Gleason skoru 6, 7 ve 8–10) denenmiştir. Ancak, bu risk grupları içinde de belirgin bir heterojenite izlenmiştir[40]. Örneğin, Gleason skoru 7 olan hastalar orta riskli olarak kabul edilse de, Gleason skoru 7(4+3) olan tümörlerin, Gleason 7(3+4) tümörlere kıyasla daha kötü bir prognoz sunduğu bilinmektedir [41], [42]. Benzer şekilde, Gleason skoru 8–10 olan hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilse de, Gleason patern 5'in varlığı daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [43], [44]. Bu sorunları gidermek amacıyla, 2013 yılında hastaları beş farklı derece grubuna ayıran yeni bir sınıflandırma önerilmiş olup, Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) tarafından da onaylanmıştır

[45]. ISUP gruplama sistemi, Gleason skorlama sisteminin klinik anlamını artırmak ve daha anlaşılır hale getirmek amacıyla geliştirilmiş ve en son 2019 yılında güncellenmiştir. Bu sınıflamada, Gleason skoru ≤ 6 olan hastalar grup 1 olarak değerlendirilir ve bu grup genellikle en düşük agresiflikteki tümörleri temsil eder. Gleason skoru 7 olan hastalar ise tümörün baskın paternine göre iki gruba ayrılır: 7(3+4) skoru grup 2'ye, 7(4+3) skoru ise grup 3'e karşılık gelir. Bu ayrım, tümörün baskın bileşenine göre farklı prognostik özellikler taşıdığını yansıtır. Gleason skoru 8 olan hastalar (4+4, 3+5, 5+3) grup 4 olarak sınıflanırken, en yüksek riskli grup olan 5 ise Gleason 9–10 (4+5, 5+4, 5+5) skoru taşıyan hastaları kapsar. Bu sistem, tedavi kararlarında daha doğru risk değerlendirmesi yapılmasını sağlamayı amaçlamaktadır. Ayrıca yeni derece gruplarının biyokimyasal nüks öngörmede önemli prognostik farklılıklar sunduğunu ve bu sınıflandırmanın alternatif Gleason kategorilerinden biraz daha yüksek prognostik ayırt ediciliğe sahip olduğunu göstermiştir.

Tablo 2 : Gleason Skorlarına Göre ISUP Gruplandırması

Gleason Skor	ISUP Grubu
≤ 6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8	4
≥ 9	5

2.3.3. Tanısal Değerlendirme

Tarama ve Erken Tanı

Tanı süreci, anlamlı PK'yi zamanında saptamayı hedeflerken, önemsiz PK'nin saptanmadan kalmasını amaçlar. Bu süreçte, tanısal doğruluk ile birey ve sağlık hizmeti sağlayıcısı üzerindeki yük arasında bir denge kurulması hedeflenir.

Klinik semptomlar genellikle kanserin doğal seyri içinde geç evrelerde ortaya çıkar ve bu nedenle lokalize PK genellikle asemptomatiktir. Lokal ilerleme; AÜSS, erektil disfonksiyon, idrar retansiyonu, ağrı, hematospermi veya hematüri gibi semptomlara yol açabilir. Kemik metastazları, ağrıya veya omurilik basısına neden olabilir. Bu durumlarda

parmakla rektal muayane (PRM) ve PSA genellikle ilk tanı değerlendirmesinin parçası olur, ardından daha ileri bir tanı algoritması başlatılabilir. Kesin tanı genellikle prostat biyopsi örneklerinde histopatolojik doğrulama ile konur. Ancak malignite şüphesinin yüksek olduğu erkeklerde (örneğin, malign hisli prostat, PSA > 100 ng/mL ve pozitif kemik sintigrafisi), önceden var olan eşlik eden hastalıkların ikinci basamak tedavileri dışlayacağı durumlarda biyopsi yapılmadan tanı konabilir.

Erken tanı, bireysel düzeyde, AÜSS olsun ya da olmasın başlatılabilir. Artan yaş, PK için majör bir risk faktörü olduğundan, tanı değerlendirmesine çok erken başlanmasının anlamı azdır. Başka risk faktörleri bulunmayan erkeklerde, 50 yaş altı dönemde klinik olarak anlamlı PK görülme riski oldukça düşüktür. Bu nedenle, PSA ile erken test 50 yaşından itibaren önerilebilir. Aile öyküsü olan erkekler ve Afrika kökenli erkekler için önerilen PSA testi başlama yaşı 45, BRCA2 mutasyonu taşıyan erkekler içinse 40 yaş olarak belirlenmiştir [46], [47].

Klinik olarak anlamlı prostat kanseri riski düşük olsa da, bazal PSA düzeyi, 12–20 yıl sonraki prostat kanseri mortalitesini öngörmeye kullanılabilir ve bu nedenle takip sıklığını belirlemede yol gösterici olabilir. 60 yaşındaki erkeklerde PSA $\leq$ 1.0 ng/mL ise, 85 yaşına kadar prostat kanserinden ölüm riski $\leq$ %0.2'dir [48]. Erken tanı girişimlerinin ne zaman sonlandırılması gerektiği hâlâ tartışmalıdır. Ancak, bireyin yaşam beklentisi dikkate alınmalıdır. Büyük merkezli çalışmalara göre, yaşam beklentisi 15 yıldan az olan asemptomatik erkeklerin erken tanıdan yarar görme olasılığı düşüktür[49]. Bu bireylerin çoğunda prostat kanseri olmasına rağmen, hastalık hayat boyu ciddi semptomlara neden olmayabilir, bu da aşırı tanı riskini artırır. Dahası, daha büyük bir kısmında PSA yüksekliği BPH'ye bağlıdır ve bu durum gereksiz tetkiklere ve takiplere yol açar. Bu nedenle, yaşam süresi 10–15 yıldan kısa olan erkeklerde semptom veya klinik bulgu yoksa PSA testi yapılmamalıdır.

Tanı Yöntemleri

1-Parmakla Rektal Muayene (PRM)

Tüm PK vakalarının yaklaşık %18'inde, sadece şüpheli bir PRM ile tanı konulmaktadır ve bu PSA düzeyinden bağımsızdır. PSA seviyesi ≤ 4 ng/mL olan hastalarda şüpheli PRM'nin pozitif öngörü değeri (PÖD) %5–30 arasındadır [50]. Anormal PRM, MRG çekimi için bir endikasyon oluşturur veya ekstrakapsüler hastalık şüphesi (T3-4) durumunda doğrudan biyopsi yapılmasına neden olabilir [51]. Anormal PRM, daha yüksek ISUP grubu riskiyle ilişkilidir, aktif izlem altındaki erkeklerde klinik olarak anlamlı prostat kanserini öngörür. Aynı zamanda ileri evre prostat kanserinin güçlü bir belirleyicisidir [52].

2-Prostat Spesifik Antijen(PSA)

PSA, temel işlevi meni pıhtısının sıvılaştırılması olan, kimotripsin benzeri aktiviteye sahip bir serin proteazdır. PSA üretimi neredeyse tamamen prostat epitel hücreleri tarafından gerçekleştirilir ve yüksek derecede androjen tarafından düzenlenir. PSA, organa özgüdür fakat kansere özgü değildir; bu nedenle BPH, prostatit ve diğer malign olmayan durumlarda da yüksek çıkabilir. PSA sürekli değişken bir parametredir; değer yükseldikçe prostat kanseri olasılığı da artar. Bazı erkeklerde PSA düzeyi düşük olmasına rağmen prostat kanseri bulunabilir [53] .

PSA testinin yaygın kabulü ile birlikte, hastalığın ileri evrede teşhis edilme oranı büyük ölçüde azalmıştır. Günümüzde hastaların %70 - 80'i organla sınırlı prostat kanseri tanısı alırken, PSA testi öncesinde bu oran sadece %20 - 30 civarındaydı. Klinik çalışmalar, PSA seviyelerindeki yükselmeye bağlı olarak tespit edilen prostat kanserlerinin, PRM anormalliği nedeniyle tespit edilenlere kıyasla organla sınırlı olma ve potansiyel olarak tedavi edilebilir olma olasılığının çok daha yüksek olduğunu göstermektedir [54]. Tarama amaçlı olarak en sık uygulanan PSA eşiği ≥ 3.0 ng/mL'dir ve tarama yapılan erkeklerin %16.5'inde test sonuçları pozitif çıkmaktadır. Klinik olarak sevk edilmiş erkeklerde prostat kanseri tespiti için PSA'nın (≥ 4.0 ng/mL) tanısal doğruluğunu inceleyen bir derleme ve meta-analiz, duyarlılığı %93, özgüllüğü ise %20 olarak hesaplamıştır [55].

PSA üretimi androjen bağımlıdır ve 5-alfa redüktaz inhibitörleri (örn. finasterid, dutasterid) PSA düzeyini %50 oranında düşürür . Bu tür durumlarda, ileri tetkik kararı vermek için PSA düzeyi düzeltilmelidir [56].

Orta derecede yüksek PSA durumunda, tanı sürecine geçmeden önce birkaç hafta içinde testin tekrarlanması düşünülmelidir. Başlangıç PSA değeri 3–10 ng/mL olan ve palpasyonda şüpheli bir bulgu olmayan erkeklerde 4 hafta sonra ikinci bir PSA testi yapılması önerilir. Eğer PSA normale dönmüşse, bir yıl sonra yeni bir test yapılabilir [57], [58].

PSA testi yalnızca erken teşhis amacıyla değil, tedavi sonrası nüks açısından da anlam taşımaktadır. İlerlemiş prostat kanseri bulunan hastalarda, ameliyat öncesi evreleme için, serum PSA seviyesi, PRM ve Gleason skoruna dayanan bir sınıflama yapılmaktadır. Bu sınıflama, belirli bir klinik evre ve Gleason skoru için, PSA seviyesi arttıkça organla sınırlı hastalık olasılığının azaldığını göstermektedir[59].

3-PSA Dansitesi

PSA dansitesi, serum PSA düzeyinin prostat hacmine bölünmesiyle elde edilir. Ne kadar yüksekse, klinik olarak anlamlı prostat kanseri varlığı o kadar olasıdır. Bu durum özellikle prostat hacminin küçük olduğu hastalarda geçerlidir; zira bu grupta 0.15 ng/mL/cc eşik değeri uygulandığında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir [60]. 0.09 ng/mL/cc altında olan hastalarda, klinik olarak anlamlı PK tanısı alma olasılığı oldukça düşüktür (%4) [61]. MRG tabanlı PI-RADS skoru ile birlikte kullanıldığında da klinik olarak anlamlı PK öngörmede güçlü bir parametre olarak görülmektedir [62].

4-Görüntüleme Yöntemleri

4.1- Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

TRUS, biyopsi rehberliğindeki rolüne ek olarak, yaygın erişilebilirliği ve kullanım kolaylığı nedeniyle prostat kanserinin tespiti ve lokal evrelemesi için yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. TRUS, yüksek frekanslı (5-7,5 MHz) bir probun rektuma yerleştirilerek prostata yakın konumlandırılabilmesi sayesinde, prostat bezinin

görüntülenebilmesini sağlar. İnceleme alanında SV, mesane tabanı, periprostatik alan ve rektum duvarı da dahil edilmeli ve prostat bezi baz kesiminden apekse kadar transvers ve longitudinal en az iki eksen de değerlendirilmelidir[63].

PK en sık PZ'de hipoekoik bir alan olarak görülür. Ancak %40'a kadar izoekoik olabilir ve bu durum TRUS ile tespit edilmelerini sınırlar. PZ'de hipoekoik bir alan bulunması, spesifik bir bulgu değildir ve prostatit veya fokal atrofi gibi benign süreçlerde de görülebilir [64]. TRUS'un kanseri saptamada pozitif öngörü değeri (PÖD) % 52, negatif öngörü değeri (NÖD) % 72 seviyelerinde bildirilmekte olup, TRUS, tümörün saptanmasında tek başına kullanıldığında yeterince güvenilir bulunmamaktadır [63]

TRUS'un en büyük sınırlamalarından biri, yumuşak doku çözünürlüğünün kısıtlı olmasıdır. Doppler incelemeler vasküleriteyi göstermesi sayesinde TRUS'un PK'yi tespit etme yeteneğini artırabilir [65]. TRUS'ta kapsülde bombeleşme ve düzensizlik, EPU açısından fikir verebilir. Ayrıca, SVİ de TRUS ile gözlemlenebilir. TRUS'un prostat kanserinin ekstrakapsüler yayılımını öngörmedeki duyarlılığı %50-%92 ; özgüllüğü ise %58-%86 arasında bildirilmiştir . SVİ teşhisinde ise bildirilen duyarlılık oranları %22 -%60, özgüllük oranları ise yaklaşık %88'dir[66], [67].

4.2- Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Prostat kanserinin lokal evrelemesi için BT'nin değeri düşüktür çünkü kontrastlı inceleme yapılsa bile BT, normal prostat dokusu içinde PK'yi tespit etmek için gerekli yumuşak doku çözünürlüğüne sahip değildir[68].

Direkt EPU olduğunda, periprostatik yağ dokusuna ve komşu yapılara uzanan yumuşak doku BT ile teşhis edilebilir. Seminal vezikül ile prostat tabanı arasındaki yağ planının silinmesiyle birlikte, yumuşak doku dansitesinde tümör nedeniyle tek taraflı seminal vezikül büyümesi, SVİ'yi düşündürür. Ancak yaklaşık %65-67 doğruluk oranına sahip olması nedeniyle BT, prostat kanserinin lokal evrelemesi için klinik açıdan sınırlı bir kullanıma sahiptir. İleri evre hastalığı olan, komşu organ invazyonu ve uzak lenfadenopatisi bulunan hastaların değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Ancak, ileri evre hastalıkla başvuran hastalar giderek daha az görülmektedir [69].

4.3- Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Prostat kanserinin başlangıç evrelemesi için PET kullanımı, çoğu primer PK'nin ,en yaygın kullanılan izotrop olan florodeoksiglukoz (FDG) tarafından tespit edilememesi üzerine, kullanılmaya başlandığı ilk yıllarda etkisiz bulunmuştur. Bununla birlikte, FDG-PET'in lokal nüks veya uzak metastazların tespitinde rol oynayabilceği düşünülmüştür[70].

Sonradan kullanıma giren, PK hücrelerinde normal prostat dokusuna kıyasla 100-1000 kat fazla eksprese edilen bir yüzey reseptörü olan prostat spesifik membran antijeninin (PSMA) kullanıldığı PET-BT, tanı ve evrelemede, lenf nodu ve kemik metastazlarının değerlendirilmesinde, biyokimyasal rekürrens durumlarında giderek daha yaygın kullanılan bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir [71].

4.4- Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG)

mpMRG, PK'nin noninvaziv değerlendirilmesi için en hassas yöntem olarak kabul görmekte olup prostatın zonal anatomisini mükemmel yumuşak doku çözünürlüğü ile gösterir ve hastalığın lokal yayılımını değerlendirmeye olanak tanır [63].

Prostatın yüksek kaliteli görüntülemesi için en az 1.5 T manyetik alan gücüne sahip bir cihaz gereklidir. Tümörün tespiti, lokalizasyonu ve evrelemesi için düşük görüntüleme alanı parametreleri ile ince kesitli sekanslar kullanılmaktadır. mpMRG, T1A ve T2A anatomik görüntüleme ile DAG, dinamik kontrastlı görüntüleme (DKG) gibi fonksiyonel tekniklerinin kombinasyonunu içerir. mpMRG'nin gücü, farklı tekniklerden elde edilen bilgilerin birleştirilmesinden gelir. En önemli klinik endikasyonu PK'nin doğru lokalizasyonunun belirlenmesidir. Kanserinin yerinin doğru bir şekilde tespit edilmesi, daha doğru evreleme ve MRG rehberliğinde biyopsi ile tedavinin daha iyi yönlendirilmesini sağlar [72].

Avrupa Üroloji Derneği 2024 kılavuzuna göre, MRG genellikle PSA ve/veya PRM sonucu prostat kanseri şüphesi olduğunda yapılır; ancak, bazı çalışmalarda ilk değerlendirme aracı olarak kullanımı da analiz edilmiştir [73]. Görüntüleme, yalnızca PK varlığına dair ipuçları sunmakla kalmaz, aynı zamanda hedefe yönelik biyopsiye ve evrelemeye olanak sağlar. Biyopsi yapılmamış erkeklerde, MRG'ye dayalı biyopsi endikasyonu, genel olarak daha az sayıda biyopsi yapılmasına, klinik açıdan önemsiz kanser

tanılarının azalmasına ve daha fazla sayıda klinik anlamlı PK saptanmasını sağlamaktadır [74][75]. Bu durum, daha önce negatif biyopsi yapılan hastalar için de geçerlidir [76].

Düşük ve çok düşük riskli PK’de aktif izlem, gereksiz aşırı tedavinin önüne geçmek için uygulanan bir yöntem olarak öne çıkmakta olup. PSA seviyesi <10 ng/mL, Gleason skoru ≤ 6 ve evre T1-T2a hastalığı olan hastalar, aktif izleme için aday olarak değerlendirilmelidir. Klinik kılavuzlar, PSA testi, PRM ve tekrar prostat biyopsileri ile hastalığın ilerleyişinin yakından izlenmesini önermektedir. MRG, başlangıç aşamasında tanıya yardımcı olduğu kadar aktif izlem altındaki hastaların takibinde de ek biyopsi gerekliliği veya olası ek durumlar için kılavuz görüntüleme olarak tercih edilmektedir[77].

2.4. “PROSTATE IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM (PI-RADS)”

2.4.1. PI-RADS v1 ve PI-RADS v2

2012 yılında Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (ESUR) bünyesindeki prostat MRG uzmanlarından oluşan bir grup tarafından, başta tüm Avrupa ve zamanla Avrupa dışındaki bölgelerde de kullanılmak üzere, literatür bulguları ve uzman görüşleri doğrultusunda bir kılavuz oluşturulmuştur. Bu kılavuzun amaçları MRG görüntülemenin kalitesini ve kanseri saptamadaki tanısallı doğruluğunu artırmak, farklı merkezler arasında ortak bir dil kullanmak olarak sayılabilir [78]. PI-RADS v1, 2012 yılında yayımlandıktan sonra özellikle Avrupa’da belirli bir kabul görmüş ve prospektif, randomize kontrollü çalışmalar ve sistematik analizlerle geçerliliği test edilmiştir. Bir sistematik derleme ve meta-analizde, anlamlı prostat kanserini tespit etme açısından %78 duyarlılık ve %79 özgüllük elde edilmiştir [79].

PI-RADS’ın bu versiyonunda, T2A, DAG, DKG ve spektroskopi bulgularına göre her sekans için 1’den 5’e kadar ayrı bir skora yapıp son karar genel yorumla verilmekteydi. Raporlama şablonunda standardizasyon yeterli olmayıp okuyucular arasında yorum farkı ise fazlaydı. Her bir MRG sekansından elde edilen skorların nasıl birleştirilerek genel bir değerlendirme sonucuna ulaşılacağı net şekilde belirtilmemişti. Bu belirsizlik, uygulamada karışıklıklara yol açmış ve farklı merkezlerde farklı uygulamaların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu gelişmeler ışığında, 2012 yılı başlarında Amerikan Radyoloji

Koleji (ACR) ve ESUR tarafından ortak bir yürütme komitesi, geliştirilmiş bir PI-RADS versiyonunu (PI-RADS v2) Aralık 2014'te çevrimiçi olarak yayımlanmıştır. Yeni versiyonun da amaçları arasında prostat mpMRG için asgari kabul edilebilir teknik parametrelerin belirlenmesi, raporlamada kullanılan terminoloji ve içeriklerin sadeleştirilmesi ve standartlaştırılması, anlamlı PK açısından şüphe veya risk düzeylerini özetleyen değerlendirme kategorilerinin geliştirilmesi, görüntü yorumlamalarındaki değişkenliğin azaltılması, başvuran klinisyenlerle iletişimin ve eğitimin artırılması, takip ve kalite değerlendirmesi için standart veri toplanmasının sağlanması sayılabilir.

PI-RADS v2'de spektroskopik inceleme değerlendirmeden çıkarılmış olup, net bir algoritmaya dayalı skor üretme, 27 sektörlü prostat haritası yerine 39 sektörlü harita kullanma gibi yenilikler ortaya çıkmıştır[80]. PI-RADS v2 ile gelen en önemli farklardan biri, önceki versiyonun aksine lezyon puanlarının toplanmaması, bunun yerine anatomiye göre öncelikli sekansa göre değerlendirme yapılmasıdır. Örneğin PZ lezyonlarında DAG belirleyici sekans kabul edilir. TZ lezyonlarında ise T2A belirleyicidir. DKG, eğer T2A ve DAG görüntü kalitesi yeterliyse, genel değerlendirmeye sadece sınırlı katkı sağlar. Ayrıca PI-RADS v2'de tümör boyutunun da anlamlılık açısından etkili olduğu kabul edilmiştir. Hem PZ hem de TZ'de 1.5 cm boyut eşiği, PI-RADS skorunu 4'ten 5'e ayıran kriter olarak önerilmiştir. Bu, daha büyük tümörlerin klinik olarak daha anlamlı olma ihtimaline dayanmaktadır [81].

PI-RADS v2, mpMRG bulgularının, belirli bir anatomik bölgede klinik olarak anlamlı PK varlığıyla ne derece ilişkili olduğunu gösteren 5 dereceli bir değerlendirme ölçeği kullanır. Mevcut mpMRG teknolojisine göre, klinik olarak anlamlı hastalık; Gleason skoru >7, tümör hacmi >0.5 ml ve/veya EPU bulunması olarak tanımlanır [82], [83].

PI-RADS v2 değerlendirme kategorileri şu şekilde tanımlanmıştır:

- **Kategori 1:** Çok düşük olasılık – Klinik olarak anlamlı PK büyük olasılıkla yoktur.
- **Kategori 2:** Düşük olasılık – Klinik olarak anlamlı PK olması beklenmez.
- **Kategori 3:** Orta olasılık – Klinik olarak anlamlı PK varlığı belirsizdir.
- **Kategori 4:** Yüksek olasılık – Klinik olarak anlamlı PK bulunması olasıdır.
- **Kategori 5:** Çok yüksek olasılık – Klinik olarak anlamlı PK bulunması büyük olasılıkla söz konusudur.

MRG raporlaması sırasında radyologların erişiminde, güncel serum PSA düzeyi, prostat biyopsi tarihi ve sonuçları, önceki prostat tedavileri gibi diğer ilgili klinik bilgiler bulunmalıdır. Rapor, prostat volümü ölçümünü içermelidir. Bu ölçüm ile güncel PSA değerlerine göre PSA dansitesi hesaplanmalıdır. MRG’de görülen şüpheli lezyonların tamamı zonal konumlarına göre sınıflandırılmalı ve sektörel harita üzerinde işaretlenmelidir. Ardından her lezyona genel PI-RADS değerlendirme kategorisi atanmalıdır. PI-RADS değerlendirme kategorisi 3, 4 veya 5 olan bulgular haritada yerleştirilmeli, ayrıca indeks lezyon tanımlanmalıdır. İndeks lezyon, en yüksek PI-RADS skoruna sahip lezyondur; eğer birden fazla lezyon aynı kategoriye sahipse, en büyük olanı indeks lezyon olarak belirlenmelidir.

2.4.2. PI-RADS v2.1

PI-RADS v2, yapılan birçok sayıda çalışma ile değerini doğrulamış, ancak bazı tutarsızlıklar ve sınırlamalar da ortaya koymuştur [84], [85]. Bu sorunlara çözüm getirmek amacıyla, 2019 yılında güncellenmiş bir version olan PI-RADS v2.1 yayımlanmış olup halen kullanımdadır.

Güncellenmiş kılavuzda T2A görüntülerde lezyon kapsülasyonu gibi morfolojik değerlendirmeler açısından her zaman aksiyel düzlemde ve buna ek olarak en az bir ortogonal düzlemde (yani sagittal ve/veya koronal) görüntü alınması önerilmiştir.

ADC haritası hesaplamasında bir düşük b değeri (0–100 s/mm², tercihen 50–100 s/mm²) ve bir orta b değeri (800–1000 s/mm²) kullanılması önerilir. Yüksek b değerine sahip (≥ 1400 s/mm²) DAG de zorunlu olup tercihen ayrı bir çekimle ya da düşük ve orta b değerli görüntülerden hesaplanarak elde edilmelidir.

PI-RADS v2’de , temporal çözünürlüğün ≤ 10 saniye olması hatta <7 saniye tercih edilmesi gerektiği söylenmekle birlikte, daha sonra yapılan araştırmalar bu denli yüksek temporal çözünürlüğün tanısal faydasını ortaya koyamamıştır [86], [87]. Bu nedenle PI-RADS v2.1’de önerilen temporal çözünürlük 15 saniye olarak güncellenmiştir.

PI-RADS v2’de klinik olarak anlamlı PK vakalarının çoğunun TZ ve PZ’den kaynaklandığı belirtilmiş olup ek bir durum yoksa SZ veya AFMS’den bahsedilmesine gerek olmadığı belirtilmiştir. Ancak zaman zaman SZ’den kaynaklandığı veya AFMS’yi içerdiği

izlenimi veren lezyonlarla karşılaşılmakta ve bunlar özel değerlendirme gerektirebilmektedir.

PI-RADS v2.1’de normal SZ’nin T2A ve ADC görüntülerde ejakülatör kanalları çevresinde, prostatın tabanından verumontanuma kadar uzanan, bilateral simetrik düşük sinyal yoğunluklu; yüksek b değerli DAG’de ise hafif hiperintens olarak görüldüğü, DKG’de erken kontrastlanma veya asimetrik sinyal artışı göstermediği belirtilmiştir[88]. SZ kaynaklı PK nadir olup genellikle komşu PZ veya TZ’den uzanım yoluyla görüldüğü bildirilmiştir. T2A, ADC veya yüksek b değerli DAG’de, SZ’ler arasında fokal erken kontrastlanma ve/veya asimetri saptanması, prostat kanseri varlığına işaret edebilir. Ancak yalnızca boyutsal asimetri, özellikle TZ’deki BPH bağlı olarak SZ’nin yer değiştirmesi veya şekil değiştirmesi durumunda, normal varyant olabilir.

Normal AFMS, T2A, ADC ve yüksek b değerli DAG’de, bilateral simetrik hilal şeklinde görünüme, obturator ya da pelvik taban kaslarıyla benzer düzeyde düşük sinyal yoğunluğuna sahiptir. DKG’de erken kontrastlanma göstermez. Pelvik kaslara kıyasla artmış T2A sinyali, yüksek b değerli DAG’de artmış sinyal, ADC’de komşu pelvik kaslara göre düşük sinyal, asimetrik büyüme veya fokal kitle görünümü ile erken kontrastlanma gibi bulgular, AFMS’ye uzanan PK şüphesi uyandırır. PK, primer olarak AFMS’den kaynaklanamayacağı için, AFMS içinde şüpheli bir lezyon raporlanacaksa, lezyonun en olası kökenine, PZ veya TZ, göre değerlendirme kriterleri uygulanmalıdır [89], [90].

BPH, glandüler ve stromal hiperplazi ile karakterize histolojik bir tanıdır ve prostat kanseri değerlendirmesi amacıyla MRG yapılan erkeklerin neredeyse tamamında, TZ’de değişen sayılarda hiperplastik nodüller ve aralarındaki doku ile kendini gösterir[91], [92].

PI-RADS v2.1’de TZ için T2A puanlaması şu şekilde revize edilmiştir:

- 1:** Normal görünümlü TZ (nadir) veya yuvarlak, tamamen kapsüllenmiş nodül (“tipik nodül”)
- 2:** Büyük oranda kapsüllenmiş nodül veya kapsülsüz, homojen, belirgin sınırlı nodül (“atipik nodül”) ya da nodüller arasında yer alan homojen hafif hipointens bölge
- 3:** PI-RADS v2 ile aynı (heterojen sinyal yoğunluğu ve sınır belirsizliği gösteren, 2, 4 veya 5’e uymayan diğer bulgular)

4: PI-RADS v2 ile aynı (lentiküler şekilli veya sınırları belirsiz, homojen, orta derecede hipointens ve en büyük boyutu <1.5 cm olan lezyonlar)

5: PI-RADS v2 ile aynı (4. tanımla aynı, ancak lezyon boyutu ≥ 1.5 cm veya belirgin EPU/invaziv davranış gösteren lezyonlar)

Her ne kadar TZ'de PI-RADS değerlendirme kategorisini esasen T2A skoru belirlese de, difüzyon kısıtlılığı da maligniteyle ilişkili önemli bir özellik olduğundan, T2A skoru 2 olan atipik nodüller, DAG skoru 4 ise PI-RADS değerlendirme kategorisi 3'e yükseltilmelidir. Bu sayede atipik nodüllerin içerisinde gelişebilecek kanserlerin de yakalanması hedeflenmektedir. Ancak hafif/orta derecede difüzyon kısıtlılığı, enkapüle ya da kapsülsüz TZ lezyonlarında sıkça görülür. Bu tür lezyonlar stromal hiperplaziyi temsil edebilir ve difüzyon temel alınarak değerlendirme kategorisi yükseltilmemelidir.

PI-RADS v2'de DAG için 2 ve 3 skorlarının tanımlamalarında belirsizlik ve kullanıcılar arası değişen yorumlara yönelik, PI-RADS v2.1'de ADC'de lineer/kama şeklinde hipointens ve/veya yüksek *b* değerli DAG'de lineer/kama şeklinde hiperintens sinyal değişiklikleri için 2 skoru; fokal (arka plandan farklı ve belirgin) hipointens ADC ve/veya fokal hiperintens yüksek *b* değerli DAG; ikisi aynı anda olmadan ADC'de belirgin hipointens veya yüksek *b* değerli DAG'de belirgin hiperintens alanlar için ise 3 skoru kullanılması önerilmiştir. 1,4,5 skorları için ise ek değişiklik yapılmamıştır.

PI-RADS v2'ye göre, DKG klinik olarak anlamlı prostat kanserinin saptanması amacıyla yapılan mpMRG incelemelerinde zorunlu bir bileşendi; ancak oldukça sınırlı bir rolü vardı ve yalnızca periferik zonda T2A skoru 3–4 olan bulguların değerlendirme kategorisinin yükseltilmesinde kullanılıyordu. DKG'nin sınırlı rolü nedeniyle, kontrast içermeyen MRG incelemeleri olan biparametrik MRG (bpMRG) konusunda giderek artan bir ilgi mevcuttur. Bazı gadolinyum bazlı kontrast maddelere bağlı advers etkilerin ve vücutta gadolinyum birikiminin ortadan kaldırılması, görüntüleme süresinin kısaltılması, maliyetlerin azaltılması ve böylece, biyopsi yapılmamış, prostat kanseri şüphesi taşıyan erkeklerde MRG'ye erişimin ve kullanım oranlarının artması gibi avantajları mevcuttur[93]. Ancak DKG'nin mpMRG duyarlılığını artırdığı bilinmekte olup özellikle belirli endikasyonlar için özellikle DKG'nin bulunduğu incelemeler yapılması önerilmektedir[94], [95]. Bu endikasyonlar arasında önceki biyopsileri negatif çıkan ancak açıklanamayan PSA

yüksekliği bulunan, aktif izlem altında PSA artışı bulunan, önceki bpMRG incelemelerinde şüpheli bulgu saptanmayan ancak klinik şüphesi devam eden, daha önce prostatla alakalı girişim öyküsü veya prostatta morfolojik değişiklik oluşturabilecek ilaç, hormonal tedavi alan , güçlü aile öyküsü bulunan ve genetik yatkınlığı bulunan, kalça protezi nedeniyle DAG görüntülerinde potansiyel artefaktlara sahip olacağı düşünülen hastalar sayılabilir.

Son olarak PI-RADS v2 belgesindeki 39 sektör haritasına, PI-RADS v2.1 ile yapılan güncellemeyle, prostat baz kesminin periferik zonuna sağ ve sol posterior medial bölgeler eklenmesiyle toplam 41 sektöre ulaşılmıştır.

PI-RADS V2.1'e Göre mpMRG Sekansları

1-T1 Ağırlıklı (T1A) ve T2 Ağırlıklı (T2A) Görüntüleme

Prostatın anatomik görüntülemesi, T1A ve T2A dizilerden oluşur. T1A görüntülerde prostat bezinin içi homojen ve orta düzey sinyal intensitesine sahiptir. Bu görüntülerde zonal anatomi net bir şekilde ayırt edilemez. T1A görüntüler, özellikle biyopsi sonrası prostatta gelişen ve seminal veziküller içerisindeki hemorajik alanların tespitinde kullanılır. Ayrıca gadolinyum sonrası lenf nodu ve kemik metastazlarının tespitinde yardımcı olur [96].

T2A görüntüler, prostatın zonal anatomisini ayırt etmek, bez içindeki anormallikleri değerlendirmek ve SVİ, EPU ve nodal tutulum gibi durumları saptamak için kullanılır. T2A görüntülerde, PZ'deki klinik olarak anlamlı kanserler, genellikle yuvarlak ya da belirsiz sınırlı hipointens fokal lezyonlar olarak görülür. Ancak bu görünüm, prostatit, kanama, glandüler atrofi, benign hiperplazi, biyopsi sonrası skar dokusu veya hormon/ablasyon gibi tedaviler sonrasında da izlenebilmektedir. TZ tümörlerinin T2A özellikleri arasında, sınırlı olmayan, homojen, orta derecede hipointens lezyonlar, spiküle kenarlar, lens benzeri şekil, tam hipointens kapsülün yokluğu, üretral sfinkter ve anterior fibromusküler stromaya invazyon yer alır. Bu özelliklerin bir arada bulunması, klinik olarak anlamlı TZ kanseri olasılığını artırır.

TZ kanserlerinin T2A görüntülerde tanımlanması zordur çünkü TZ, genellikle glandüler (T2A-hiperintens) ve stromal (T2A-hipointens) dokuların farklı oranlarda

karişımından oluşur ve bu da heterojen sinyal yoğunluğuna neden olur. Benign stromal öğelerin baskın olduğu alanlar, klinik anlamlı kanseri taklit edebilir ya da maskeleyebilir.

T2A serilerde prostat, seminal veziküller ve eksternal sfinkter görüntüleme alanında yer almalı, kesit kalınlığı ≤ 3 mm ve çözünürlük en az 0.7 mm olmalıdır.

2-Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme(DAG)

DAG, su moleküllerinin rastgele hareketini yansıtır ve mpMRG incelemesinin temel bileşenlerinden biridir. Bu inceleme, bir ADC haritası ile yüksek b değerli görüntüleri içermelidir. ADC haritası, her görüntü vokseli için hesaplanmış ADC değerlerini gösterir. Mevcut klinik uygulamaların çoğunda, ADC hesaplamaları iki veya daha fazla b değeri kullanılarak ve sinyalin artan b değerleri ile orantılı azalması temel alınarak yapılır. Klinik olarak anlamlı prostat kanserlerinin çoğunda, normal dokulara kıyasla difüzyon kısıtlanmıştır.

Yüksek b değerli görüntüler, en az 1400 s/mm^2 b -değeri kullanılarak elde edilir. Bu görüntülerde, difüzyonun kısıtlandığı alanlarda sinyal korunurken, normal dokularda daha büyük difüzyon hareketleri nedeniyle sinyal azalır. Yüksek b değerli görüntüler ya doğrudan yüksek b değerli bir DAG sekansı çekilerek ya da daha düşük b -değeri verilerden ADC haritası hesaplanırken yüksek b değerli görüntülerin sentetik olarak üretilmesiyle elde edilir.

Teknik olarak, serbest solunum sırasında, yağ baskılamasıyla birlikte spin-eko EPI sekansı önerilir. TE değeri 90 ms ya da daha kısa, TR değeri 3000 ms ya da daha uzun olmalıdır. Kesit kalınlığı 4 mm veya daha az olmalı, kesitler arasında boşluk bırakılmamalıdır. Görüntüleme düzlemleri, T2A ve DKG ile uyumlu ya da benzer olmalıdır. Görüntüleme alanı 16–22 cm arasında olmalı; faz ve frekans yönündeki piksel boyutu ise 2.5 mm 'den küçük olmalıdır.

Eğer zaman ya da cihaz kısıtlamaları nedeniyle yalnızca iki b değeri kullanılabilecekse, ADC hesaplaması için bir düşük b değeri seti ($0\text{--}100 \text{ s/mm}^2$, tercihen $50\text{--}100$) ve bir orta b değeri seti ($800\text{--}1000 \text{ s/mm}^2$) kullanılması önerilir. ADC hesaplamasında kullanılan maksimum b -değeri 1000 s/mm^2 'yi geçmemelidir. Yine de, $\geq 1400 \text{ s/mm}^2$ yüksek b değerli bir görüntü seti zorunludur ve tercihen ayrı bir çekimle elde edilmeli ya da düşük ve orta b değerli görüntülerden hesaplanmalıdır. $100\text{--}1000$ arası ek b -değerlerinin kullanımı,

daha doğru ADC hesaplamaları yapılmasına ve sentetik yüksek b değerli görüntülerin daha iyi tahmin edilmesine katkı sağlayabilir.

DAG bulguları her zaman T2A, T1A ve DKG görüntüleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Klinik olarak anlamlı prostat kanserleri, ADC haritasında hipointens görünmeli ve bu görünüm belirgin olmalıdır. Bu nedenle, her cihazda ADC haritalarının, klinik olarak anlamlı prostat kanserlerini açıkça hipointens gösterecek şekilde ayarlanması ve her zaman aynı pencere değerleri ile görüntülenmesi önerilir.

3-Dinamik Kontrastlı Görüntüleme (DKG)

DKG, gadolinyum bazlı kontrast madde uygulamadan önce, uygulama sırasında ve sonrasında hızlı T1A görüntülerin elde edilmesiyle tanımlanır. Diğer birçok malignitede olduğu gibi, enjeksiyonu takiben prostat kanserleri genellikle normal dokulara kıyasla erken kontrastlanma gösterir. Ancak, prostat kanserlerinin kontrastlanma kinetiği oldukça değişken ve heterojendir. Bazı malign tümörler erken kontrast yıkanması gösterirken, bazıları kontrastı daha uzun süre tutar. Ayrıca, yalnızca kontrastlanma varlığı, klinik olarak anlamlı prostat kanseri için kesin bir belirleyici değildir ve erken kontrastlanma olmaması bu olasılığı dışlamaz.

DKG, bazı küçük ve klinik olarak anlamlı kanserlerin saptanmasına yardımcı olabilir. DKG fokal erken kontrastlanma açısından dikkatle incelenmelidir. Böyle bir bulgu varsa, karşılık gelen T2A ve DAG görüntülerinde buna eşlik eden bir anormallik olup olmadığı araştırılmalıdır. Güncel durumda, DKG'nin ek katkısı net biçimde ortaya konmamıştır ve yayınlanmış verilerin çoğu, T2A ve DAG kombinasyonuna ek katkısının sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, DKG temel seksanslar arasında sayılsa da lezyon kategorisini belirlemede rolü ikincildir.

Fokal, komşu normal prostat dokusundan daha erken ya da eş zamanlı kontrastlanma görülmesi durumunda DKG pozitif kabul edilir ve genellikle T2A ve/veya DAG'de şüpheli bir bulguya karşılık gelir. Lezyonların kontrastlanmaları tip 1 (progresif), tip 2 (plato) ve tip 3 (yıkama) kontrastlanma eğrileriyle tariflenir. Ancak, PK'nin kontrastlanma özelliklerinde büyük heterojenlik mevcut olduğundan ve belirli eğri tiplerinin kullanımını destekleyen yeterli literatür kanıtı şu anda yoktur. Alternatif olarak, farmakokinetik analiz ile K^{trans}

(kontrast maddenin vasküler alandan tümöre geçişini gösterir) ve K_{ep} (ekstraselüler alandan plazmaya geri geçişi temsil eder) parametreleri de kullanılabilirse de PI-RADS komitesi bu yöntemin klinik kullanımı için henüz yeterli yayın ve uzman görüşü olmadığını düşünmektedir.

2.5. EKSTRAPROSTATİK UZANIM (EPU)

Tümörün ekstraprostatik alana uzanımı, cerrahi sınır pozitifliği, biyokimyasal rekürrens, metastatik hastalık ve radikal prostatektomi sonrası kanser spesifik sağkalımın azalması ile ilişkilidir [97], [98]

Cerrahi uygulanan hastalarda, preoperatif dönemde EPU'nun varlığının ve lokalizasyonunun değerlendirilmesi, cerrahi stratejiyi doğrudan etkiler. Bu doğrultuda negatif cerrahi sınır elde etme olasılığını artırmak amacıyla daha geniş eksizyonlar planlanabilir [99], [100]. Sonucunda kanser kontrolünde iyileşme sağlansa da, idrar kaçırma ve erektil disfonksiyon oranlarının artması gibi yan etkilere yol açabilir [101]. Bu nedenle, cerrahi öncesinde EPU açısından doğru değerlendirme yapılması, klinik karar sürecinin en iyi şekilde yönetilmesi açısından son derece önemlidir.

PI-RADS v2.1 dokümanına göre, kapsül bombeleşmesi, periprostatik yağ dokusu invazyonu, tümör kapsül temas uzunluğu, rektoprostatik açının silinmesi ve nörovasküler demet asimetrisi gibi parametreler EPU'yu öngörmek için kullanılan parametrelerdendir [102].

Likert değerlendirmesi, klinik anlamlı PK riskini değerlendirmek amacıyla kullanılan 1'den 5'e kadar derecelendirilen subjektif bir skora sistemidir. PI-RADS v2.1 ile benzer terim ve görüntüleme bulgularını kullansa da, ek olarak klinik bilgileri (PSA, yaş, PSA dansitesi, aile öyküsü vb.) ve radyoloğun deneyimini de sürece dahil eder. Tüm sekanslardaki şüpheli bulgular genel skoru etkileyebilir. Lezyon boyutuna bağlı skor ayrımı yapmaz ve sadece lezyon değil, tüm prostat ya da bölgesel sinyal değişikliklerini de değerlendirme kapsamına alır. Ayrıca, yalnızca biyopsi öncesi değil, takip ve tedavi sonrası dönemlerde de kullanılabilir. Tüm bu esnek yapısına rağmen, çalışmalar Likert sisteminin PI-RADS ile benzer düzeyde gözlemciler arası uyum sunduğunu göstermiştir.

Yorumlayıcılar arası deneyim farklılıklarını ve subjektif değerlendirmeleri önlemek adına NCI (“National Cancer Institute”,Ulusal Kanser Enstitüsü) sistematik EPU derecelendirmesini geliştirmiştir[2]. Yalnızca MRG bulgularına dayalı olarak uygulanan toplamda 3 derecede risk sınıflaması bulunan bu sistem, Likert ve PI-RADS’a kıyasla daha objektif bulunmuş ve histopatoloji ile en güçlü korelasyon göstermiştir[6], [103].

Pesapane ve ark. tümörün prostat içerisinden kapsül ve kapsül dışına kademeli ilerleyişini yansıtan aşamalı bir süreç şeklinde değerlendirilmesi gerektiğini öne sürmüştür. Bu doğrultuda EPU’yu yalnızca var/yok şeklinde değerlendirmek yerine, tümörün kapsüle temasından ekstraprostatik alanda belirgin kitle görünümüne kadar geçen süreci anlamaya yönelik yeni bir perspektif sunmuştur [3].

2.6. POZİTİF CERRAHİ SINIR(PCS)

Radikal prostatektomi sonrası PCS varlığı, biyokimyasal rekürrens riskini artıran ve hastaların yakın takibini gerektiren önemli bir prognostik faktördür. PCS oranı literatürde %20–30 arasında bildirilmektedir[104]. Genellikle apeks ve posterolateral kapsül gibi anatomik bölgelerde görülmektedir. Özellikle apikal yerleşimli lezyonların PCS ile daha güçlü ilişkili olduğu, bunun da apeks bölgesinde iyi tanımlanmış bir kapsül bulunmamasından kaynaklandığı öne sürülmüştür[105].

Prostat MRG, tümör lokalizasyonu ve kapsül teması gibi özellikleri saptayarak cerrahi planlamayı yönlendirebilir. Ancak randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler, preoperatif MRG’nin cerrahi sınır pozitifliğini azaltma konusunda sınırlı fayda sağladığını öne sürmektedir. Sonuç olarak, prostat MRG, PCS ile ilişkili risk faktörlerini öngörmede ve cerrahi stratejiyi bireyselleştirmede değerli bir araç olsa da, PCS’yi azaltıcı etkisi henüz netlik kazanmamıştır ve ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır[6].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

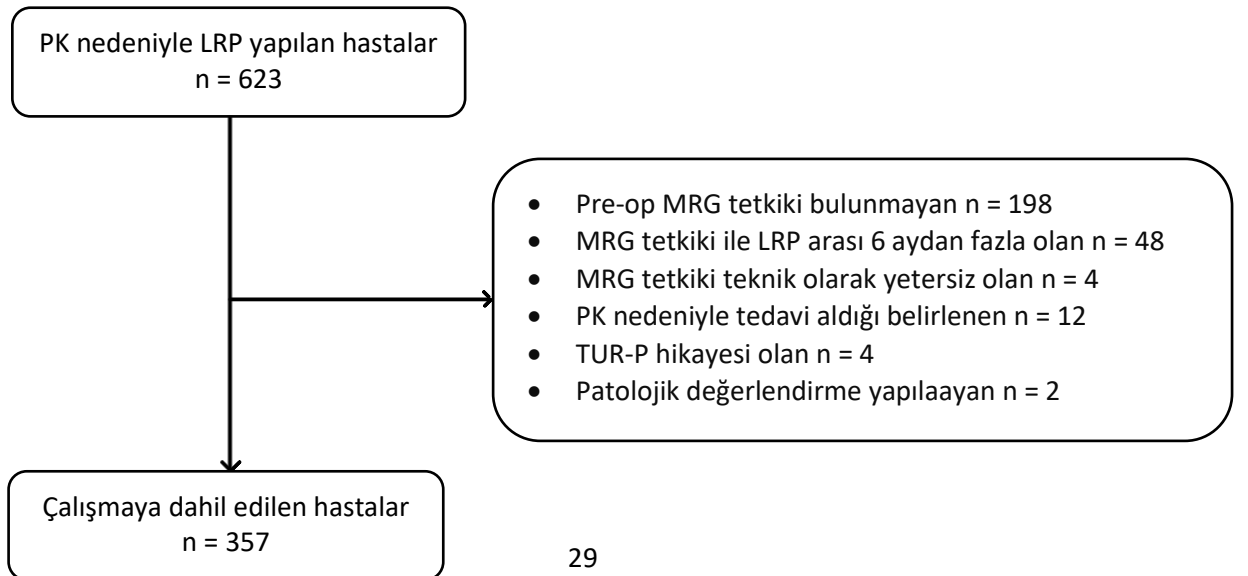
3.1 ÇALIŞMA GRUBU

Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 30.04.2024 tarih ve 02 sayılı karar ile onayı alındıktan sonra retrospektif olarak çalışmaya başlandı. Hastalardan çalışmanın retrospektif olması nedeniyle onam alınmadı. Hastanemiz bilgi yönetim sisteminde (HBYS) yapılan tarama sonucunda Aralık 2017-Aralık 2024 tarihleri arasında Üroloji kliniği tarafından LRP operasyonu yapıldığı tespit edilen 623 hastadan, hastanemizde PACS’ta (Görüntü Saklama ve İletişim Sistemleri , “Picture Archiving and Communication Systems”) kayıtlı preoperatif prostat MRG tetkiki bulunan ve aşağıdaki kriterleri sağlayan 357 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. LRP öncesi 6 ay içerisinde hastanemizde prostat MRG tetkiki bulunan hastalar
2. Prostat MRG tetkiki öncesinde ve/veya LRP öncesinde PK’ye yönelik herhangi bir tedavi (hormonoterapi, radyoterapi,...) almayan hastalar
3. PI-RADS v2 dokümanında belirtilen asgari teknik şartları karşılayan ve değerlendirme için görüntü kalitesi yeterli prostat MRG tetkiki olan hastalar
4. Prostat MRG öncesinde BPH’ye yönelik cerrahi girişim yapılmayan (TUR-P)

Şekil 1 : Hasta Seçim Akış Şeması



3.2. PROSTAT MRG

Kliniğimizdeki rutin uygulamaya göre, prostat MRG tetkikleri öncesinde hastalardan 1 gün süreyle posasız sıvı diyet uygulaması, 6 saat süreyle aç kalması ve işlemin hemen öncesinde rektumun ve mesanenin boşaltılması istendi.

Prostat MRG incelemeleri, gradiyent gücü her ekseninde 45 mT/m ve maksimum “slew rate” değeri 200 mT/m/sn olan, 1,5 Tesla süperiletken magnet (Ingenia; Philips Healthcare, Best, the Netherlands) sistemi ile yapıldı. Hastanın üstüne konan 32 kanallı anterior torso koil ve masa içerisinde yerleşik 44 kanallı posterior koil birlikte kullanılarak görüntüler elde edildi. Endorektal koil kullanılmadı. Elde olunan MRG tetkiklerinde kullanılan teknik parametreler, PI-RADS v2 dokümanında önerilen asgari teknik şartlar ile uyumluydu. Seminal veziküller ve prostatın tamamını kapsayacak şekilde, anatomik sekanslar (yüksek çözünürlüklü T2A) ve fonksiyonel sekanslar ($b=1800$ sn/mm² değerli DAG ve 7 saniye temporal çözünürlüklü dinamik kontrastlı MRG) birlikte elde edildi. DKG’deki prekontrast T1A görüntüler yeterli olduğundan, tetkik süresini uzatmamak için prostata yönelik ayrıca bir T1A sekans alınmadı. Aksiyel diffüzyon ağırlıklı görüntüler, 1800 s/mm² b değeri ile nefes tutturmasız yağ baskılı single shot spin eko planar görüntüleme sekansı kullanılarak gerçekleştirildikten sonra 0 ve 1800 s/mm² b değerleri kullanılarak ADC haritaları cihaz tarafından otomatik olarak oluşturuldu. MpMRG tetkiklerinde pre-kontrast görüntü alındıktan sonra, antekubital ven yoluyla 0.1 mmol/kg (0,2 ml/kg) Gadoterik Asit içerikli kontrast maddenin otomatik enjektör yardımıyla 3 ml/sn hızında bolus olarak verilmesini takiben toplamda 4 dakika süreyle tekrarlayan dinamik görüntüler elde edildi. BpMRG tetkiklerinde kontrast madde verilmedi (Tablo 3).

3.3. RADYOLOJİK VE PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Radyolojik değerlendirmeler, prostat MRG eğitim sürecini tamamlamış 4 yıllık radyoloji asistanı ve üroradyoloji alanında deneyimli 27 yıllık radyoloji uzmanı birlikte, iş istasyonu (Extended MRI Workspace 2.6.3.5, Philips Medical Systems) üzerinde, histopatolojik sonuçlardan habersiz olarak konsensus yoluyla yapıldı.

Tablo 3: Kliniğimizdeki Prostat MRG Tetkiklerinde Kullanılan Teknik Parametreler

Parametre Ayarları	Lokalizer	T2A Aksiyel	DAG	T2A Koronal	T2A Sagital	DKG
TR (ms)	7,7	3122	4000	2500	2290	3,9
TE (ms)	4,6	100	90	100	100	1,8
Görüntüleme Alanı (mm)	450x450	140x140	209x167	140x140	140x140	300x300
Çözünürlük (mm)	1,76x3,52	0,6x0,4	2,5x2,5	0,7x0,4	0,7x0,4	2x2
Matriks	256x128	352x230	84x65	352x196	352x198	152x150
Kesit Kalınlığı (mm)	15	3	3	3	3	6
Kesit Aralığı (mm)	10	0	0	0	0	-3
Tekrarlama Sayısı	1	2	12	1,5	2	1
b değeri (s/mm ²)			1800			
Temporal Çözünürlük (sn)						7

DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme, DKG: Dinamik Kontrastlı Görüntüleme, TR: Tekrarlama Zamanı, TE: Eko zamanı

Prostat volümü, PI-RADS v2.1 kılavuzunda belirtilen şekilde, T2A görüntülerde mid-sagital kesitte ölçülen maksimum ön-arka ve longitudinal çap ile yine T2A aksiyal görüntülerde transvers çap ölçümleri yapıldıktan sonra, elipsoid formülü $[(\text{Ön} - \text{arka çap}) \times (\text{Longitudinal çap}) \times (\text{Transvers çap}) \times 0,52]$ kullanılarak hesaplandı (Resim 1). Prostat MRG dönemindeki serum PSA düzeyleri üzerinden her hasta için PSA dansitesi, serum PSA değerinin prostat volümüne oranlanmasıyla hesaplandı. Lezyonların PI-RADS skorlaması ve sektör haritasındaki lokasyonlarının belirlenmesi, PI-RADS v2.1 kılavuzuna uygun olarak yapıldı (Resim 2). Birden fazla lezyonu bulunan olgularda PI-RADS skoru en yüksek olan lezyon indeks lezyon olarak kabul edildi. PI-RADS skoru en yüksek olan lezyon sayısı birden fazla ise direkt EPU bulgusu gösteren lezyon indeks lezyon olarak değerlendirildi. PI-RADS skoru aynı olan iki lezyondan küçük olanı prostat dışına uzanım gösteriyorsa diğerinin boyutuna bakılmaksızın küçük olan lezyon, indeks lezyon olarak değerlendirildi. İndeks lezyonun volümü, Sugano ve ark.nın [106] yapmış olduğu çalışmada belirtildiği gibi, koronal, sagital veya aksiyel planda, lezyonun en uzun eksen uzunluk, buna dik olan mesafe genişlik ve diğer planda derinlik ölçümlerine elipsoid formül uygulanmasıyla hesaplandı (Resim 3). EPU'yu değerlendirmek amacıyla, indeks lezyon esas alınarak, NVD tutulumu, prostat konturunda bombeleşme, düzensizlik, RPA obliterasyonu, TKTU, kapsül bütünlüğünün bozulmasıyla birlikte doğrudan ekstraprostatik alana tümör uzanımı (Resim 8)

veya seminal veziküle invazyon (Resim 4) bulguları değerlendirildi. TKTU ölçümü, aksiyel, koronal veya sagittal planda, temasın en uzun olduğu lokalizasyonda kurvilineer olarak yapıldı (Resim 5). Mehralivand ve ark.nın[2] çalışmasında belirtildiği gibi, TKTU ölçüm değerine, kapsülde bombeleşme ve düzensizlik varlığına ve direkt EPU varlığına göre yapılan EPU derecelendirme sistemi uygulandı (Resim7).. Bu çalışmada tümör ile kapsül temas uzunluğu 15mm'yi geçmeyen ve kapsülde düzensizlik, bombeleşme bulunmayan hastalar derece 0; tümör ile kapsül temas uzunluğu 15mm'yi geçen veya kapsülde düzensizlik, bombeleşme bulunan hastalar derece 1; tümör ile kapsül temas uzunluğu 15mm'yi geçen ve kapsülde düzensizlik veya bombeleşme bulunan hastalar derece 2; tümörün direkt olarak çevre yapılara uzanması durumunda ise derece 3 olacak şekilde derecelendirme yapıldı.

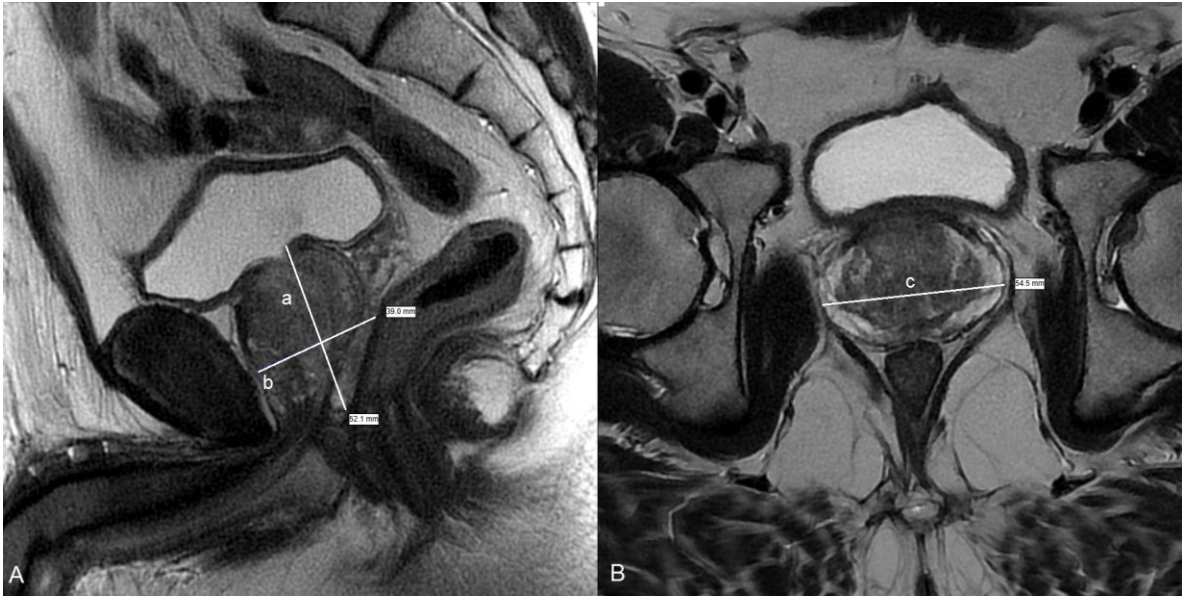
Tümörün lokal evrelemesi amacıyla, Pesapane ve ark.nın [3] çalışmasında belirtildiği şekilde, tümörün prostat kapsülüne teması, kapsüller bozulma, kapsül konturunda belirsizleşme, kapsülde bombeleşme erken bulgular; prostat konturunda düzensizlik, periprostatik yağlı dokunun infiltrasyonu, RPA obliterasyonu, periprostatik tümör varlığı ise geç bulgular olarak tanımlandı (Resim 8) . İlgili kriterin kesin olarak bulunmadığı durumlar için 1 puan, kriterin varlığına dair şüphe bulunan, ancak kesinlik taşımayan durumlar için 2 puan, kriterin kesin olarak mevcut olduğu durumlar için ise 3 puan verildi. Bulguların EPU ile ilişkisini tek tek değerlendirmenin yanı sıra, ilk 4 maddeden oluşan “erken bulgular” ve son 4 maddeden oluşan “geç bulgular” şeklinde, bulguların bir arada puanlanarak değerlendirildiği iki farklı grup oluşturuldu. Her grubun 4 maddeden oluştuğu ve her grubun en az 4, en çok 12 puan aldığı bu sistemde, uygun kesme değerleri ROC analizi ile belirlendi. Kesme değerinin altı düşük riskli, kesme değeri ve üstü ise yüksek riskli olarak alt gruplara ayrıldı. Alt grupların EPU ile ilişkisi ayrıca incelendi. Bu sayede bulguların tek tek değerlendirilmesinin yerine toplam puanlama ile değerlendirilmesinin anlamlı olup olmadığı analiz edildi.

Tümör yerleşim lokasyonlarının PCS üzerinde bir etkisinin olup olmadığının değerlendirilmesi amacıyla, indeks lezyonun prostatın sektörel haritasındaki lokasyonu ile özellikle prostatın posterolateral kesimi, distal apeks, anterior fibromüsküler stroma, santral zon-seminal zon bileşkesi gibi yüksek riskli lokasyonlardaki tümör varlığı not edildi (Resim

9) [107][108]. Apeks yerleşimli lezyonlarda anatomik faktörlerin PCS'ye etkisini değerlendirmek amacıyla apeks derinliği (AD), simfizis pubis açısı (SPA), simfizis pubis yüksekliği (SPY) iş istasyonunda ölçüldü ve AD/SPY oranları hesaplandı (Resim 6).

Patolojik değerlendirmeler üropatoloji alanında deneyimli 23 yıllık uzman tarafından yapıldı. Radikal prostatektomi spesmeninde indeks tümörün yerleşim yeri, tümörün Gleason skoru, EPU, PCS ve SVİ olup olmadığı değerlendirildi. Patolojik ve radyolojik değerlendirme sonucunda raporlanan indeks lezyonların kadran lokasyonları örtüştüğü takdirde uyumlu kabul edildi. Kadran lokasyonları örtüşmeyen lezyonlar için konsensus yolu ile indeks lezyonlar belirlendi.

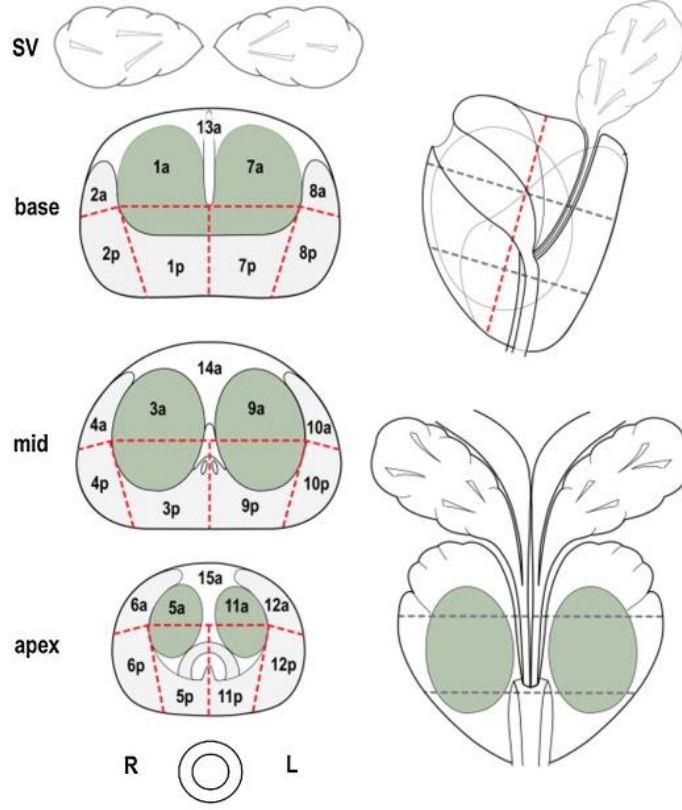
Resim 1: Prostat Volümünün Hesaplanması



A: Sagittal T2A görüntüde midsagittal düzeyde prostat bezinin longitudinal (a) ve ön-arka (b) çaplarının ölçümü

B: Aksiyel T2A görüntüde prostat bezinin en geniş yerinde transvers çapının ölçümü (c)

Resim 2: PI-RADS Kılavuzuna Göre Sektörler[109]



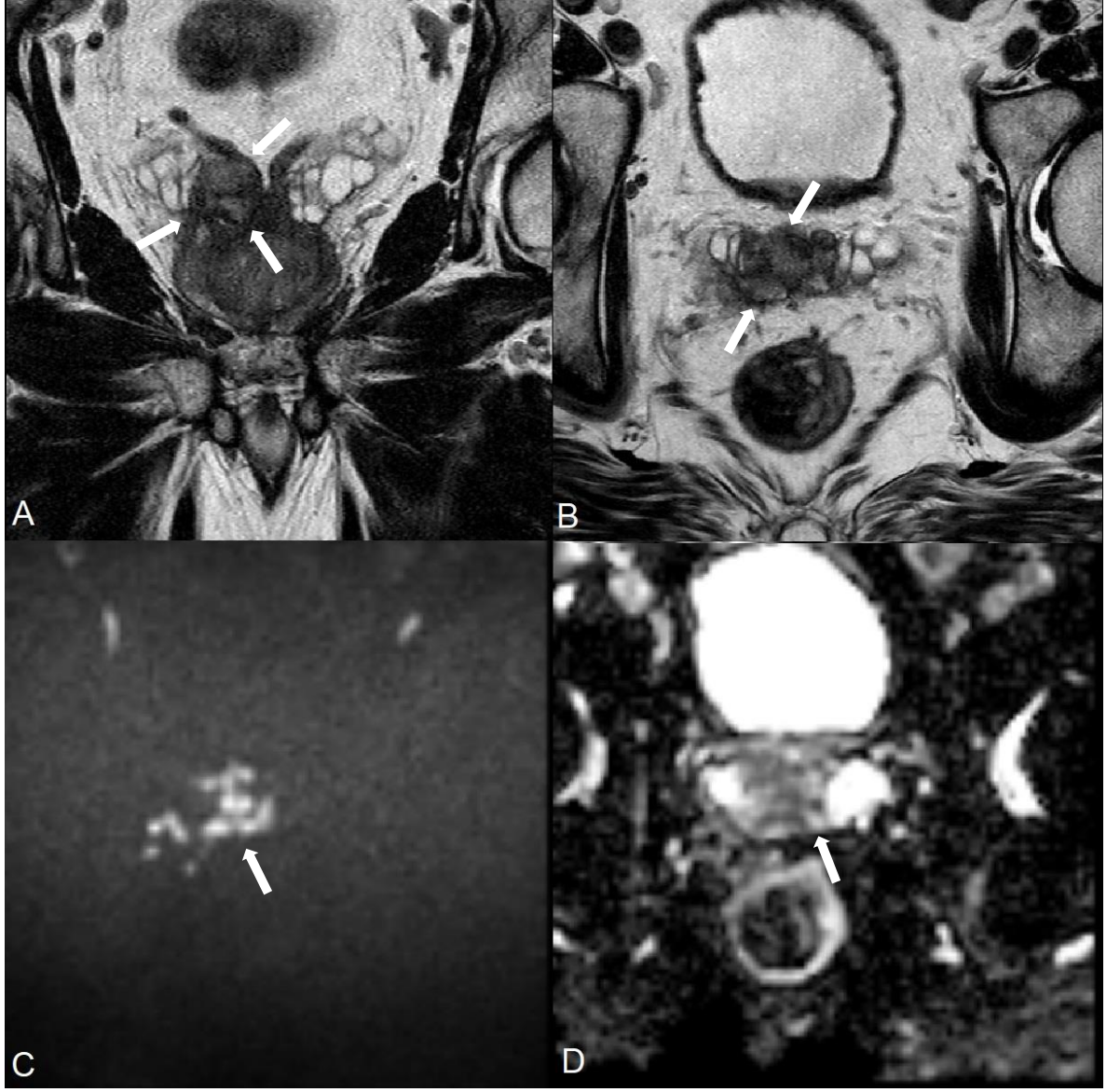
Resim 3: İndeks Tümör Volümünün Hesaplanması



A: Koronal T2A görüntüde lezyonun longitudinal (a) çapının ölçümü

B: Aksiyel T2A görüntüde lezyonun transvers (b) ve ön-arka çaplarının ölçümü (c)

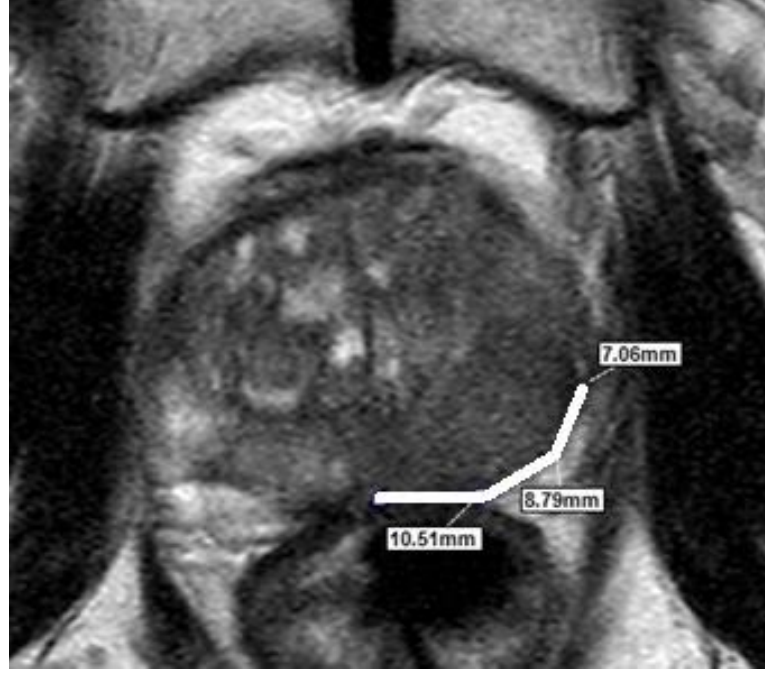
Resim 4: Seminal Vezikül İnvazyonu



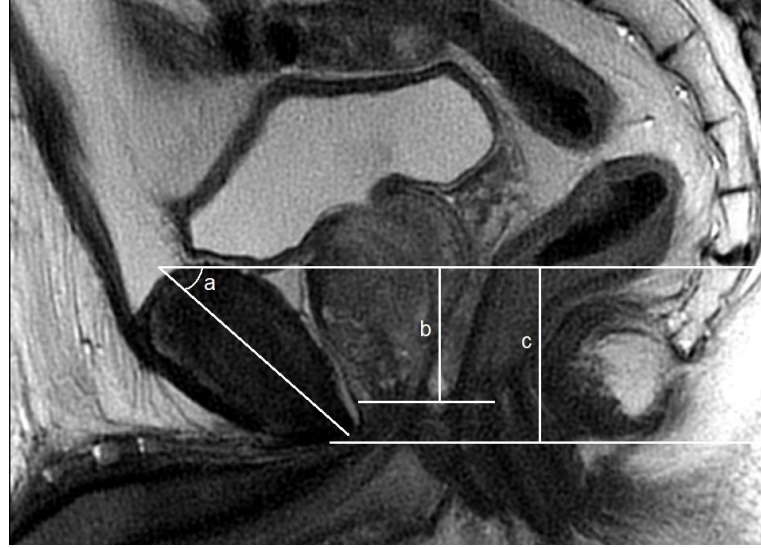
A-B: Koronal (A) ve aksiyel (B) T2A görüntüde her iki seminal veziküle -sağda daha belirgin- invazyon

C-D: Difüzyon ağırlıklı görüntülerde (C) ve “görünür difüzyon katsayısı (ADC)” haritalarında (D) lezyon düzeyinde belirgin difüzyon kısıtlılığı

Resim 5: Kurvilineer TKTU Ölçümü

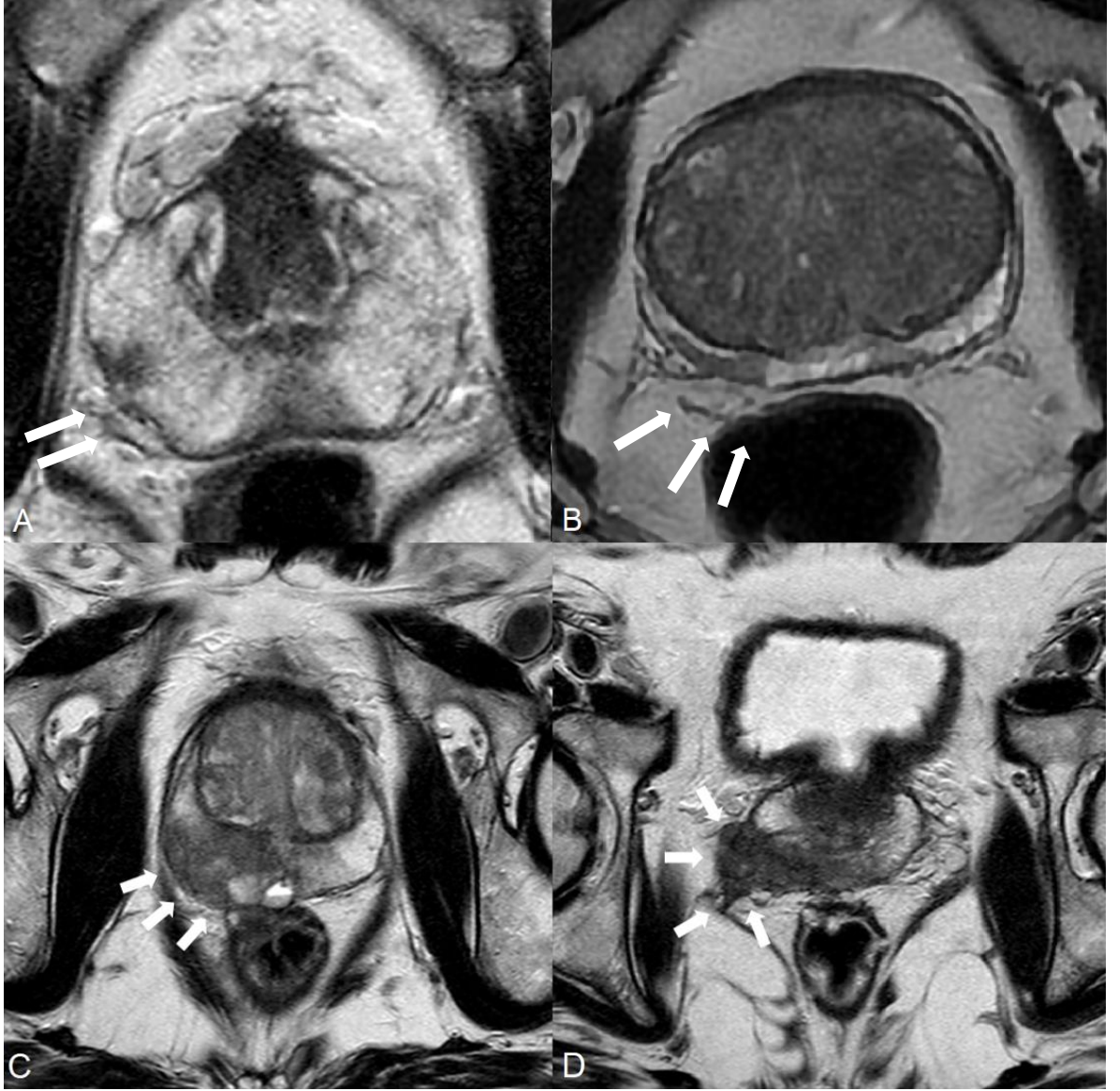


Resim 6: Pelvik Anatomik Ölçümler



- Sagittal T2A görüntüde midsagittal düzeyde simfizis pubis açısı (a), apeks derinliği (b) ve simfizis pubis yüksekliğinin ölçümü (c)

Resim 7: NCI EPU Derecelendirme Sistemi



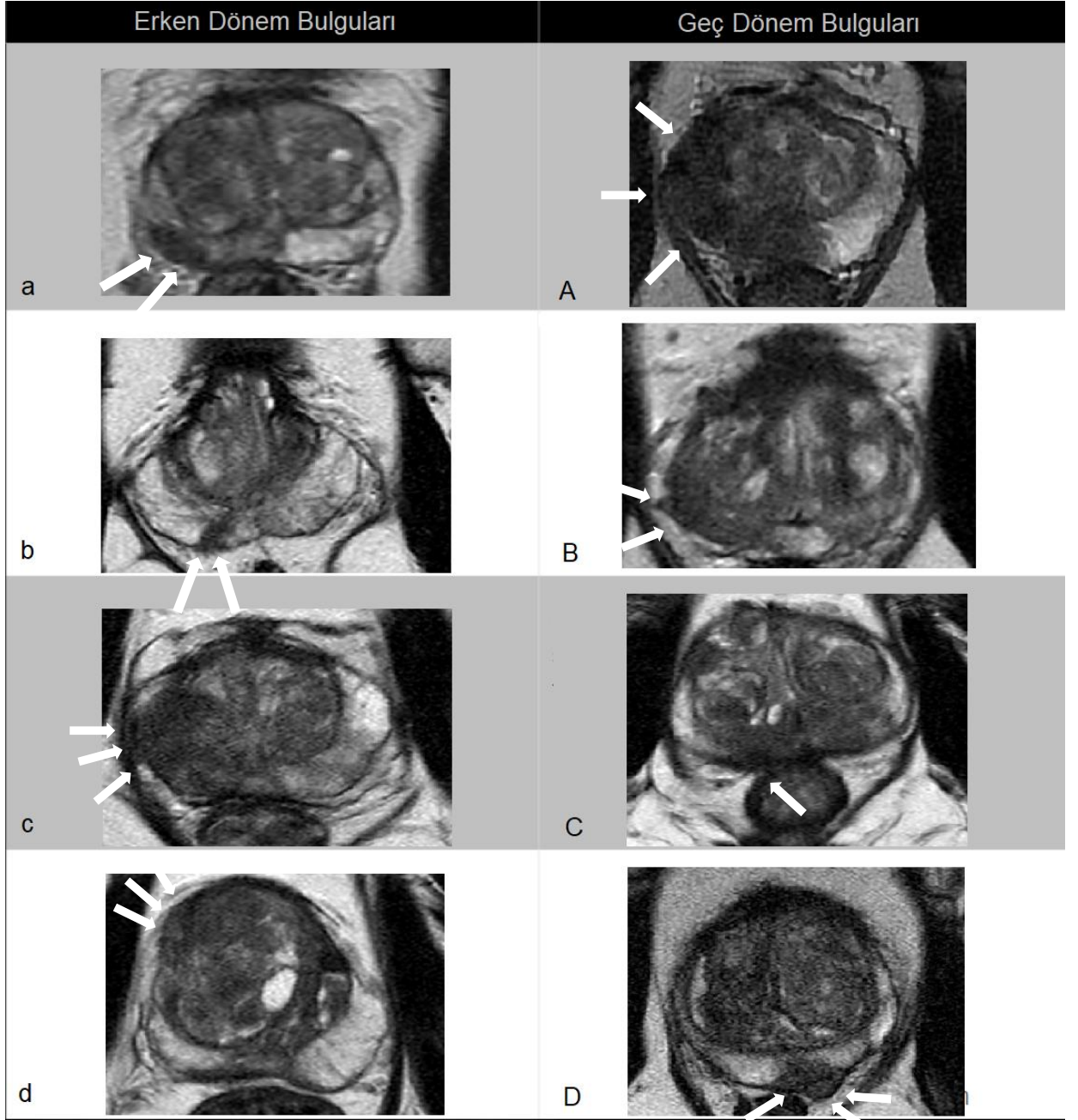
A: Sağ PZ’de TKTU 9 mm ölçülen, kapsül morfolojisi normal olan “Derece 0” lezyon

B: Sağ PZ’de TKTU 20 mm ölçülen, kapsül morfolojisi normal olan “Derece 1” lezyon

C: Sağ PZ’de TKTU 18 mm ölçülen, kapsülde bombeleşme izlenen “Derece 2” lezyon

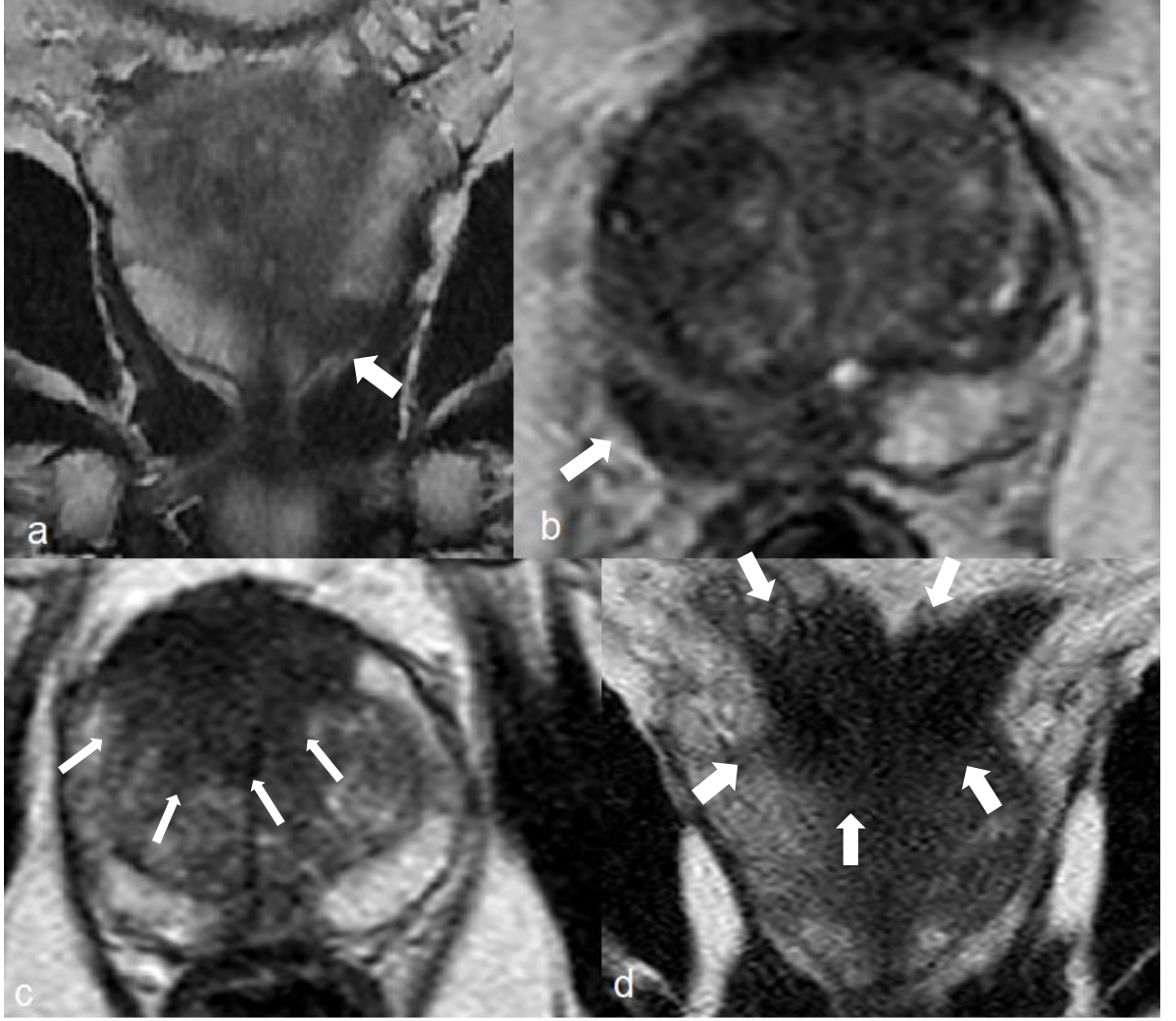
D: Sağ PZ’de TKTU direkt ekstraprostatik alana uzanım bulguları gösteren “Derece 3” lezyon

Resim 8: T Evreleme Sistemi



Erken döneme ait bulgulardan tümörün kapsüle teması(a), kapsülde bozunma (b), kapsül konturunda belirsizlik (c), kapsülde bombeleşme (d); geç dönem bulgulardan kapsül düzensizliği (A), periprostatik yağlı dokuda infiltrasyon (B), rektoprostatik açıda obliterasyon (C), direkt ekstraprostatik alana uzanım bulguları (D).

Resim 9: PCS Açısından Yüksek Riskli Tümör Lokasyonları



- Distal apeksi (a), posterolateral kesim (b), anterior fibromüsküler stroma (c), santral zon-seminal zon bileşkesi (d) düzeylerindeki lezyonlar

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel analizleri R yazılımı (v4.5.0; R Foundation, Viyana, Avusturya) ve IBM SPSS Statistics (v27.0; IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. ROC analizi ve kalibrasyon eğrileri R ortamında yürütülmüş; veri hazırlama ve temel tanımlayıcı istatistikler SPSS üzerinde yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş; parametrik test koşulları sağlanamayan durumlarda iki bağımsız grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

İkili kategorik sonuç değişkenleri ile parametrik olmayan veriler arasındaki ilişkiler hem bağımsız grup testleri hem de regresyon analizleri ile incelenmiştir. Tanı gücünün değerlendirilmesi amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi uygulanmış, her değişken için EAA ve %95 güven aralığı (GA) hesaplanmıştır. ROC analizinde tanısal performans, EAA değeri üzerinden değerlendirilmiştir. EAA değeri 0.5'e yakın olduğunda testin tanısal ayırım gücünün olmadığı kabul edilirken; 0.6–0.7 aralığı zayıf, 0.7–0.8 aralığı orta, 0.8–0.9 aralığı iyi ve 0.9'un üzerindeki EAA değerleri mükemmel tanısal performans olarak yorumlanmıştır. ROC eğrileri arasındaki farklar DeLong testi ile değerlendirilmiştir. Youden indeksine dayalı olarak elde edilen eşik değerler üzerinden duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri ile toplam doğruluk oranları hesaplanarak tanısal performans parametreleri elde edilmiştir. Sonlanım değişkenleri için tek değişkenli lojistik regresyon analizleri yapılmış; anlamlı bulunan parametreler çok değişkenli lojistik regresyon modellerine dahil edilmiştir. Bu modellerde her bir prediktör için olasılık oranı (OO, "Odds Ratio"), %95 GA ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri (p değerleri) raporlanmıştır. Modellerin geçerliliği, Hosmer-Lemeshow uyum testi ve varyans açıklayıcılık ölçütleri (Nagelkerke R^2) ile değerlendirilmiştir. Parametrelerin birbirinden bağımsız katkı sağlayıp sağlamadığı çoklu regresyon analizinde multikolinearite açısından da incelenmiştir (VIF değerleri). Skorlama sistemi değerlendirmelerinde sürekli değişkenler ordinal değişkenlere dönüştürülmüştür ve her kategori için referans değerler belirlenmiştir. Skorlama ve evreleme sisteminin uygunluğu açısından parametrik olmayan kategorik analizler yürütülmüş, puanların ilişkisi Pearson Ki-kare testi ve doğrusal eğilim analizi (Lineer-by-Lineer Association testi)

kullanılarak değerlendirilmiştir. ROC analizi ile skrlama sisteminin ayırt ediciliği gösterilmiş ve EAA değeri raporlanmıştır.

Alt grup analizleri kapsamında, ilgili parametreler değerlendirilmiş; bölgelere zel ROC analizleri, Mann-Whitney U testleri ve kesme değerlerine dayalı lojistik regresyon analizleri yapılmıştır. Ayrıca sürekli değişkenler eşik değerlere göre kategorize edilerek ikili sınıflama oluşturulmuş ve bu gruplar arasında sonuç değişkenlerine göre sıklık karşılaştırılmıştır.

Karar eğrisi analizi, risk temelli karar verme sürecindeki klinik faydayı değerlendirmek amacıyla uygulanmıştır. Analiz, 0 ile 0.7 arasındaki risk eşiği aralığında, 0.01 artımlarla gerçekleştirilmiştir. Her eşik değeri için ilgili net fayda değerleri hesaplanmıştır. Tahminlerin istatistiksel güvenilirliğini artırmak amacıyla her analizde 500 “bootstrap” tekrarı uygulanmış, bu sayede varyansın etkisi azaltılarak daha sağlam sonuçlar elde edilmiştir.

İstatistiksel analizlerin tümünde $p \leq 0.05$ değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

4.1. BULGULAR

Bu çalışmada yer alan medyan ve IQR (çeyrekler arası genişlik, “interquartile range”) değerleri, hasta yaşı 62 yıl (IQR: 6,8; aralık: 51–78 yıl), prostat volümü 44,06 cc (IQR: 22,89; aralık: 13–201 cc), serum PSA düzeyi 11,62 ng/mL (IQR: 10,66; aralık: 1,26–96 ng/mL), PSA dansitesi 0,36 ng/mL/cc (IQR: 0,29; aralık: 0,03–2,8 ng/mL/cc), İTV 2,06 cc (IQR: 3,65; aralık: 0,03–35,95 cc) ve TKTU 15,00 mm (IQR: 12,27; aralık: 0–77 mm) olarak hesaplanmıştır.

Preoperatif biyopsi verilerine ulaşılabilen 282 hastanın ISUP gruplarına göre hastaların 51’i (%18,1) ISUP 1, 140’ı (%49,6) ISUP 2, 52’si (%18,4) ISUP 3, 18’i (%6,4) ISUP 4 ve 21’i (%7,5) ISUP 5 olarak sınıflandırılmıştır. 357 hastanın LRP sonrası patolojik sonucuna göre ise, ISUP 1 grubu 68 hastada (%19), ISUP 2 grubu 171 hastada (%47,9), ISUP 3 grubu 61 hastada (%17), ISUP 4 grubu 22 hastada (%6,1) ve ISUP 5 grubu 35 hastada (%9,8) saptanmıştır. Radikal prostatektomi spesmenlerinin patolojik değerlendirilmesine göre, hastaların 199’unda (%55,7) ekstraprostatik uzanım, 64 hastada (%17,9) seminal vezikül invazyonu, 59 hastada (%16,5) ise cerrahi sınır pozitifliği mevcuttur.

Prostat MRG bulgularına göre, 206 hastada (%57,7) kapsülde bombeleşme görülmüş, 151 hastada (%42,3) kapsülde düzensizlik tespit edilmiştir. Direkt EPU 59 hastada (%16,5) mevcuttur. RPA obliterasyonu 97 hastada (%27,1), veziküloprostatik açığı (VPA) obliterasyonu 77 hastada (%21,5), NVD tutulumu ise 45 hastada (%12,6) saptanmıştır.

EPU derecelendirme sistemine göre ise 88 hasta (%24,6) derece 0, 84 hasta (%23,5) derece 1, 125 hasta (%35) derece 2 ve 60 hasta (%16,8) derece 3 ekstraprostatik uzanım bulguları göstermektedir. Bulgular Tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 4: Çalışmaya dahil edilen 357 hastaya ait genel bilgiler

<i>Değerler</i>	<i>Medyan(IQR; Aralık)</i>
Yaş (yıl)	62 (6,8; 51–78)
Prostat volümü (cc)	44,06 (22,89; 13–201)
PSA (ng/ml)	11,62 (10,66; 1,26-96)
PSA Dansitesi (ng/ml/cc)	0,36 (0,29; 0,03-2,8)
İTV (cc)	2,06 (3,65;0,03–35,95)
TKTU (mm)	15,00 (12,27; 0-77)
<i>ISUP Grupları (LRP – Biyopsi sonucu *)</i>	<i>n(%)</i>
Grup 1	68 (%19) - 51 (%18,1)
Grup 2	171 (%47,9) - 140 (%49,6)
Grup 3	61 (%17) - 52 (%18,4)
Grup 4	22 (%6,1) - 18 (%6,4)
Grup 5	35 (%9,8) - 21 (%7,5)
<i>LRP Patoloji Bulguları</i>	<i>n(%)</i>
EPU	199 (%55,7)
SVİ	64 (%17,9)
PCS	59 (%16,5)
<i>MRG Bulguları</i>	<i>n(%)</i>
Kapsülde Bombeleşme	206 (%57,7)
Kapsülde Düzensizlik	171 (%47,8)
Direkt EPU	59 (%16,5)
RPA Obliterasyonu	97 (%27,1)
VPA Obliterasyonu	77 (%21,5)
NVD Tutulumu	45 (%12,6)
<i>NCI EPU Derecelendirme Sistemi</i>	
Derece 0	89 (%24,9)
Derece 1	84 (%23,5)
Derece 2	125 (%35)
Derece 3	59 (%16,5)

SS: Standart Sapma, **İTV:** İndeks Tümör Volümü **ISUP:** Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği “International Society of Urological Pathology” **LRP:** Laparoskopik Radikal Prostatektomi **EPU:** Ekstraprostatik Uzanım, **SVİ:** Seminal Vezikül İnvasyonu **PCS:** Pozitif Cerrahi Sınır **TKTU:**Tümör Kapsül Temas Uzunluğu, **RPA:** Rektoprostatik Açık, **VPA:** Veziküloprostatik Açık **NVD:** Nörovasküler Demet,

*: Preoperatif biyopsi sonucuna ulaşılabilen 282 hastanın verileri

4.1.1. EKSTRAPROSTATİK UZANIMLA İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Prostat Volümü, PSA Değeri ve PSA Dansitesi

Patolojik olarak EPU bulunan hastalarda, bulunmayanlara kıyasla medyan serum PSA değeri ve PSA dansitesi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (sırasıyla, 9,585 ng/ml'ye karşı 6,82 ng/ml 0.25 ng/ml/cc'ye karşı 0,16 ng/ml/cc, $p < 0.001$). Medyan prostat volümü ise EPU bulunan hastalarda bulunmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulundu (36cc'ye karşı 42cc, $p < 0.001$).

ROC analizinde, prostat volümünün EPU'yu ayırt etme performansına ait EAA değeri 0.411 olup, bu değişken tanısal olarak anlamlı bulunmamıştır. PSA dansitesi için hesaplanan EAA değeri 0.719 olup, bu değer orta düzeyde tanısal ayırt edicilik göstermektedir (%95 GA: 0.669–0.765; $p < 0.001$). Serum PSA için ise EAA değeri 0.669 (%95 GA: 0.617–0.717; $p < 0.001$) olarak hesaplanmış ve EPU öngörüsünde zayıf ayırt edici performans göstermiştir. Serum PSA değeri için belirlenen en uygun kesme değeri 9,28 ng/ml bulunmuş olup bu değerde %52,8 duyarlılık, %73,42 özgüllük saptanmıştır. PSA dansitesi için belirlenen en uygun kesme değeri ise 0.14 ng/ml/cc olarak hesaplanmış olup bu kesme noktasında duyarlılık %73,87 özgüllük %61,15 olarak belirlenmiştir.

Kesme değerleri temel alınarak oluşturulan kategorik değişken ile yapılan analizlerde, serum PSA düzeyi $\geq 9,28$ ng/ml bulunan hastalarda patolojik olarak EPU görülme oranı yaklaşık 2,6 kat (OO:2.621, %95 GA: 1.654-4.715); PSA dansitesi ≥ 0.14 ng/ml/cc olan hastalarda ise patolojik EPU görülme olasılığı yaklaşık 4.6 kat artış göstermektedir (OO: 4.591; %95 GA: 2.708–7.782; $p < 0.001$).

Prostat volümü ile patolojik EPU arasında yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ise iki parametre arasında ters yönlü bir ilişki saptanmış olup, artan prostat hacmi ile EPU riskinin azaldığı görülmüştür (OO: 0.986; %95 GA: 0.976–0.996; $p = 0.005$).

ISUP Gruplandırması

Çalışma grubuna ait 357 hastanın toplamda 282'sinde LRP öncesi biyopsi ile belirlenen ISUP gruplarına ulaşılabilmiş ve istatistiksel analiz bu hasta grubu üzerinden yapılmıştır. 282 hastanın 157'sinde (%55,6) LRP sonrası patolojik EPU tespit edilmiş ve

lezyon biyopsisi sonucuna göre belirlenen ISUP grubu ile patolojik EPU varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p < 0,001$). Patolojik EPU sıklığı ISUP gruplarıyla korele bir artış göstermekte olup, ROC analizinde EAA 0.750 (%95 GA: 0,701-0.794, $p < 0.001$) olarak hesaplanmış, orta düzeyde ayırt edici olduğu görülmüştür. En uygun kesme değeri ise ISUP grup >2 olarak belirlenmiş, bu değerde duyarlılık %48,48 özgüllük %86,62 olarak bulunmuştur.

İndeks Tümör Volümü (İTV)

Patolojik olarak EPU bulunan hasta grubunda medyan İTV , EPU olmayanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (1.405 cc'ye karşı 0.402 cc, $p < 0.001$). Patolojik olarak SVİ bulunan hasta grubunda da medyan İTV bulunmayan gruba göre daha yüksek olarak izlenmiştir (2,692 cc'ye karşı, 0,594cc $p < 0.001$) (Şekil 7).

Pre-operatif MRG'de ölçülen İTV'nin patolojik EPU ile olan ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizinde, İTV'nin EPU'yu öngörme performansını yansıtan EAA değeri 0.758 (%95 GA: 0.711-0.802, $p < 0.001$) olarak hesaplanmıştır. Analize göre kesme değeri 1.512 cc olarak belirlenmiş olup bu değere ait duyarlılık %67,3 özgüllük ise %70.9 olarak belirlenmiştir. <1.512 cc tümör volümüne sahip 242 hastanın 104'ünde (%42.9) patolojik olarak EPU pozitifliği saptanırken, kalan 138 hastada (%57.1) EPU negatif olarak belirlenmiştir. Buna karşı, ≥ 1.512 cc tümör volümüne sahip 115 hastanın 95'inde (%82.6) EPU pozitifliği gözlenmiş, 20 hastada (%17.4) negatiflik tespit edilmiştir. ROC analizi sonucu elde edilen kesme değeri kullanılarak İTV kategorize edilmiş ve kategorik İTV değişkeniyle yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde, ≥ 1.512 cc İTV grubunda riskin yaklaşık 6,3 kat arttığı saptanmıştır (OO: 6.303; %95 GA: 3.654–10.873; $p < 0.001$) (Şekil 8).

İTV'nin patolojik SVİ ile olan ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizinde, İTV'nin SVİ'yu öngörme gücünü yansıtan EAA değeri 0.789 (%95 GA: 0.743-0.830, $p < 0.001$) olarak hesaplanmıştır. ROC analizinde kesme değeri olarak 1,771 cc değeri belirlenmiş, bu kesme değerinde duyarlılık %85.71, özgüllük %63.27 olarak hesaplanmıştır. $<1,771$ cc İTV'ye sahip olan 255 hastanın 25'inde (%10) SVİ izlenirken, 230 hastada (%90) SVİ izlenmemiştir. Buna karşın, $\geq 1,771$ cc tümör volümüne sahip 102 hastanın 39'unda (%39.2) SVİ pozitifliği görülmüş, 63 hastada (%60.8) ise negatiflik saptanmıştır. İTV değeri

1,771 cc eşik değeri baz alınarak iki kategoriye ayrıldıktan sonra yapılan lojistik regresyon analizinde, $ITV \geq 1,771$ cc olan olgularda SVİ görülme olasılığı, $<1,771$ cc olanlara kıyasla yaklaşık 5,7 kat daha fazla izlendi (OO: 5,695; %95 GA: 3,261 – 10,114; $p < 0,001$) (Şekil 8).

Tümör Kapsül Temas Uzunluğu (TKTU)

357 hastanın 21'inde(%5.9) tümör ile prostat kapsülünün teması izlenmedi. Patolojik olarak EPU bulunan (n=199, %55.7) ve EPU bulunmayan (n=158, %44.3) hastalar karşılaştırıldığında, EPU bulunan hastaların TKTU değerleri, EPU bulunmayan hastalara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (medyan değerler sırasıyla, 20mm'ye karşı 11mm, $p < 0.001$).

TKTU ile EPU arasındaki ilişki ROC eğrisi ile değerlendirildiğinde hesaplanan EAA değeri 0.781 (95% GA: 0.735–0.823), en uygun kesme değeri 13 mm olarak belirlenmiş olup, bu kesme değerinde duyarlılık %79.9, özgüllük %63.3 olarak hesaplandı. Kesme değerine göre kategorize edilen TKTU değeriyle yapılan lojistik regresyon analizinde, 13 mm ve üzeri temas uzunluğu olan hastalarda EPU görülme olasılığı, 13 mm altı olanlara kıyasla yaklaşık 6.7 kat daha fazla bulunmuştur (OO: 6.704; %95 GA: 4.135–10.870; $p < 0.001$).

Kapsülde Bombeleşme ve Düzensizlik

Prostat MRG'de 357 hastanın 206'sında (%57.7) bombeleşme mevcut iken, 151 hastada (%42.3) bombeleşme saptanmadı. Bombeleşme saptanan 206 hastanın 153'ünde (%74,3) EPU pozitif, bombeleşme saptanmayan 151 hastanın ise 46'sında (%30,4) EPU pozitif olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.001$)

Kapsül düzensizliği ise 171 hastada (%47.8) izlenirken, 186 hastada (%52.1) izlenmemiştir. Kapsül düzensizliği izlenen 171 hastanın 133'ünde (%77,8) EPU izlenmiş, düzensizlik izlenmeyen 186 hastanın 66'sında (%35,4) EPU saptanmıştır. Bu iki grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.001$)

Sonuç olarak kapsül bombeleşmesi bulgusunun EPU'yu öngörmede duyarlılığı %76.9 ve özgüllüğü %66.5, kapsül düzensizliğinin ise duyarlılığı %66.8 ve özgüllüğü %75.9 bulunmuştur.

Kapsülde bombeleşme ve düzensizlik bulgularının patolojik EPU ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla, her iki bulgu için yapılan lojistik regresyon analizinde kapsülde bombeleşme bulunan hastalarda bulunmayan hastalara kıyasla yaklaşık 6,5 kat artmış risk (OO:6.5, %95 GA 4.133-10.507); kapsül düzensizliği izlenen hastalarda ise izlenmeyenlere kıyasla yaklaşık 6.3 kat artmış risk izlendi (OO: 6.364, %95 GA 3.980-10.174).

Direkt Ekstraprostatik Uzanım

MRG’de lezyonun doğrudan prostat kapsülünün dışına uzanımı ile patolojik EPU varlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, direkt ekstraprostatik alana uzanım saptanan 59 hastanın 55’inde (%93,2) EPU pozitifliği izlenmiş olup bu bulgunun izlenmediği 298 hastanın 144 hastada (%48,3) EPU izlendi. Buna göre MRG’de direkt EPU bulgusu saptanan hastalarda patolojik EPU varlığı anlamlı şekilde daha yüksek olarak saptandı ($p < 0.001$). Direkt EPU varlığı için yapılan regresyon analizinde EPU için yaklaşık 14 kat artmış risk bulundu (OO: 14.942, %95 GA 5.219–41.212). Direkt EPU bulgusu için duyarlılık %28 özgüllük %97 doğruluk oranı ise %58,5 olarak hesaplanmıştır.

Rektoprostatik ve Veziküloprostatik Açığı (RPA, VPA) Obliterasyonu

357 hastanın 97’sinde (%27.1) RPA obliterasyonu mevcut iken 260 hastada (%72.9) RPA obliterasyonu saptanmadı. 77 hastada (%21.5) VPA obliterasyonu izlenirken buna karşılık VPA normal olarak izlenen hasta sayısı 280 (%78.5) olarak belirlendi.

RPA obliterasyonu olmayan hastaların 126’sında (%48,4), obliterasyon saptanan hastaların ise 73’ünde (%75,2) patolojik EPU pozitifliği mevcuttu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). VPA obliterasyonu saptanmayan hastaların 131’inde (%46,8) EPU pozitifliği bulunurken, obliterasyon saptanan hastaların 68’inde (%88,3) EPU pozitifliği izlendi. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).

Patolojik verilerde SVİ saptanan 63 hastada (%17.5), VPA obliterasyonu ile SVİ arasında güçlü bir ilişki saptandı. VPA obliterasyonu olan hastaların %61,0’ında SVİ izlenirken, VPA obliterasyonu olmayan grupta bu oran %6,1’dir ($p < 0.001$).

Nörovasküler Demet Tutulumu

MRG’de NVD tutulumu olmayan 312 hastanın 157’sinde (%50.3) patolojik EPU saptanırken, 155 hastada (%49.7) EPU izlenmemiştir. Buna karşın NVD tutulumu bulgusu bulunan 45 hastanın 42’sinde (%93.3) EPU mevcutken, 3’ünde (%6.7) EPU saptanmamıştır. Bu bulgulara göre MRG’de NVD tutulumu saptanan hastalarda EPU varlığı anlamlı şekilde artış göstermektedir ($p < 0.001$). Lojistik regresyon analizinde NVD tutulumu durumunda EPU açısından yaklaşık 12 kat artmış risk hesaplandı (OO:11.888, %95 GA 3.611 – 39.136). NVD tutulumu için duyarlılık %21 özgüllük %97 doğruluk oranı ise %55,1 bulunmuştur.

EPU Derecelendirme Sistemi

MRG bulgularına göre, lezyon ile prostat kapsülünün temas uzunluğu 15mm ve üstü olan 204 hasta, kapsülde düzensizlik veya bombeleşme bulunan 173 hasta, direkt ekstraprostatik uzanım izlenen 59 hasta mevcuttu. Bu kriterlerden herhangi birini sağlamayan 89 hasta “derece 0” olarak değerlendirilmiş olup, bunların 76’sında (%85.3) patolojik EPU saptanmamış ve 13’ünde (%14.7) EPU saptanmıştır. “Derece 1” olarak değerlendirilen 84 hastanın 47’sinde (%55,9) patolojik EPU saptanmamış, 37’sinde (%44.1) EPU saptanmış; “derece 2” olarak değerlendirilen 125 hastanın 31’inde (%24.8) patolojik EPU saptanmamış, 94’ünde (%75.2) saptanmış, “derece 3” olarak değerlendirilen 59 hastanın 4’ünde (%6.7) patolojik EPU saptanmamış, 55’inde (%93.2) EPU saptanmıştır. “Derece ≥ 1 ” saptanan hastalar için duyarlılık %93,4, özgüllük %48,1 ve doğruluk oranı %73,4; “derece ≥ 2 ” saptanan hastalar için duyarlılık %74,8, özgüllük %77,8 ve doğruluk oranı %76,1; “derece 3” saptanan hastalar için ise duyarlılık %27,6, özgüllük %97,5 ve doğruluk oranı %58,5 olarak bulunmuştur (Tablo 5).

Patolojik EPU’yu öngörme becerisini değerlendirmek amacıyla, EPU derecelendirme sistemi, bağımsız MRG bulguları ve klinik değişkenlere (serum PSA düzeyi, PSA dansitesi, biyopside belirlenen ISUP grubu) ayrı ayrı tek değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı. Parmakla rektal muayene bulgularına erişilemediği için klinik değişkenlere dahil edilmedi. Toplamda 282 hastanın operasyon öncesi biyopsi sonuçlarına ulaşılabildiği için klinik ve buna dayalı modellemelerde kullanılan ISUP gruplaması, bu hasta grubu üzerinden yapıldı (Tablo 6).

Tek değişkenli analizdeki tüm değişkenler, patolojik EPU açısından anlamlı olarak bulundu. EPU derecelendirme sistemi için derece 0 grubu referans alındığında, EPU riskinin derece 1’de yaklaşık 2,5 kat, derece 2’de yaklaşık 5,8 kat ve derece 3’te yaklaşık 19,7 kat arttığı saptanmıştır. Bu bulgular, artan skorlama derecesinin patolojik EPU varlığı ile doğrusal bir ilişki gösterdiğini ortaya koymakta, skorlama sisteminin prediktif değerini desteklemektedir. Klinik bulgulardan, serum PSA düzeyi, PSA dansitesi ≥ 0.14 ng/ml/cc ve biyopsi ISUP grubu EPU öngörüsünde anlamlı bulunmuştur. Bağımsız MRG temelli bulgular açısından değerlendirildiğinde; TKTU ≥ 15 mm, kapsülde bombeleşme, kapsülde düzensizlik ve direkt EPU varlığı gibi bulgular istatistiksel olarak anlamlı ve güçlü prediktörler olarak öne çıkmıştır (her biri için, $p < 0,001$) (Tablo 6).

Tablo 5: Bağımsız MRG Bulguları, EPU Derecelendirme Sistemi ve biyopsi ISUP Skorlarının Patolojik EPU’yu Öngörmedeki Tanısal Performans Ölçütleri

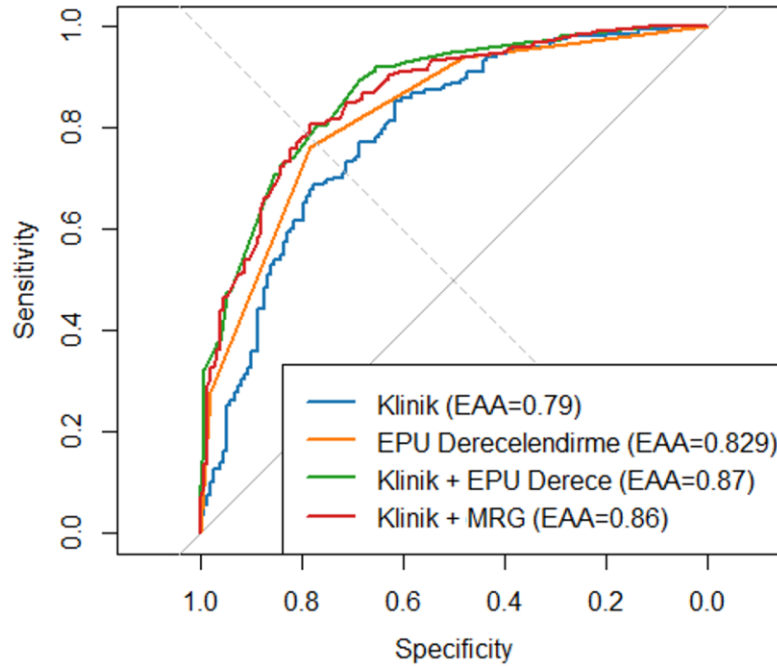
Değişken	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)
<i>Bağımsız MRG Bulguları</i>				
TKTU ≥ 15 mm	151/199 (76)	107/158 (67)	151/202 (75)	107/155 (69)
Kapsülde bombeleşme	153/199 (71)	105/158 (67)	153/206 (74)	105/151 (70)
Kapsülde düzensizlik	133/199 (67)	120/158 (76)	133/171 (78)	120/186 (65)
Direkt EPU	55/199 (28)	154/158 (97)	55/59 (93)	154/298 (52)
RPA obliterasyon	73/199 (37)	133/158 (84)	73/97 (75)	133/260 (51)
VPA obliterasyon	68/199 (34)	149/158 (94)	68/77 (88)	149/280 (53)
NVD tutulumu	42/199 (21)	155/158 (97)	42/46 (91)	155/311 (50)
<i>EPU Derecelendirme Sistemi</i>				
Derece ≥ 1	186/199 (93)	76/158 (48)	186/268 (69)	76/89 (85)
Derece ≥ 2	149/199 (75)	123/158 (78)	149/184 (81)	123/173 (71)
Derece 3	55/199 (28)	154/158 (98)	55/59 (93)	154/298 (52)
<i>ISUP*</i>				
≥ 2	152/161 (94)	42/121 (35)	152/231 (66)	42/51 (82)
≥ 3	73/161 (45)	103/121 (85)	73/91 (80)	103/191 (54)
≥ 4	35/161 (22)	117/121 (97)	35/39 (89)	117/243 (48)
5	19/161 (12)	119/121 (98)	19/21 (91)	119/261 (46)

*: Lezyon biyopsisi verilerine dayalı bulgular

PÖD: Pozitif Öngörü Değeri, **NÖD:** Negatif Öngörü Değeri **EPU:** Ekstraprostatik Uzanım, **TKTU:**Tümör Kapsül Temas Uzunluğu, **RPA:** Rektoprostatik Açık, **VPA:** Veziküloprostatik Açık **NVD:** Nörovasküler Demet **ISUP:** Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği “International Society of Urological Pathology”

Ardından klinik bulgular, EPU derecelendirme sistemi, klinik bulgular ve EPU derecelendirme sistemi birlikte, klinik bulgular ve bağımsız MRG bulguları birlikte olmak üzere dört farklı modelleme üzerinden tanısal performanslar değerlendirildi. ROC analiziyle modellerin EPU'yu ayırt etme güçleri değerlendirildiğinde, tek başına EPU derecelendirme sistemi, klinik parametrelere kıyasla daha yüksek tanısal performans eğilimi gösterdi (EAA: 0,829'a karşı 0,79; $p < 0.001$). EPU derecelendirme sistemi klinik parametrelerle birleştirildiğinde, EAA değeri klinik modele göre anlamlı şekilde yükseldi (yalnızca klinik model için 0,79'den, her ikisinin birlikte kullanıldığı modelde 0,87'e; $p < 0,001$). Klinikle birlikte EPU derecelendirme sistemi ve klinikle birlikte bağımsız MRG bulgularının her ikisi de yalnızca klinik ya da yalnızca EPU derecelendirme modellerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek EAA değerlerine sahip olarak bulundu ($p < 0.001$). Ancak bu iki model arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.185$) (Şekil 2).

Şekil 2: Farklı Prediktif Modellerin Patolojik EPU'yu Öngörmedeki Tanısal Performanslarının ROC Eğrisi ile Karşılaştırılması



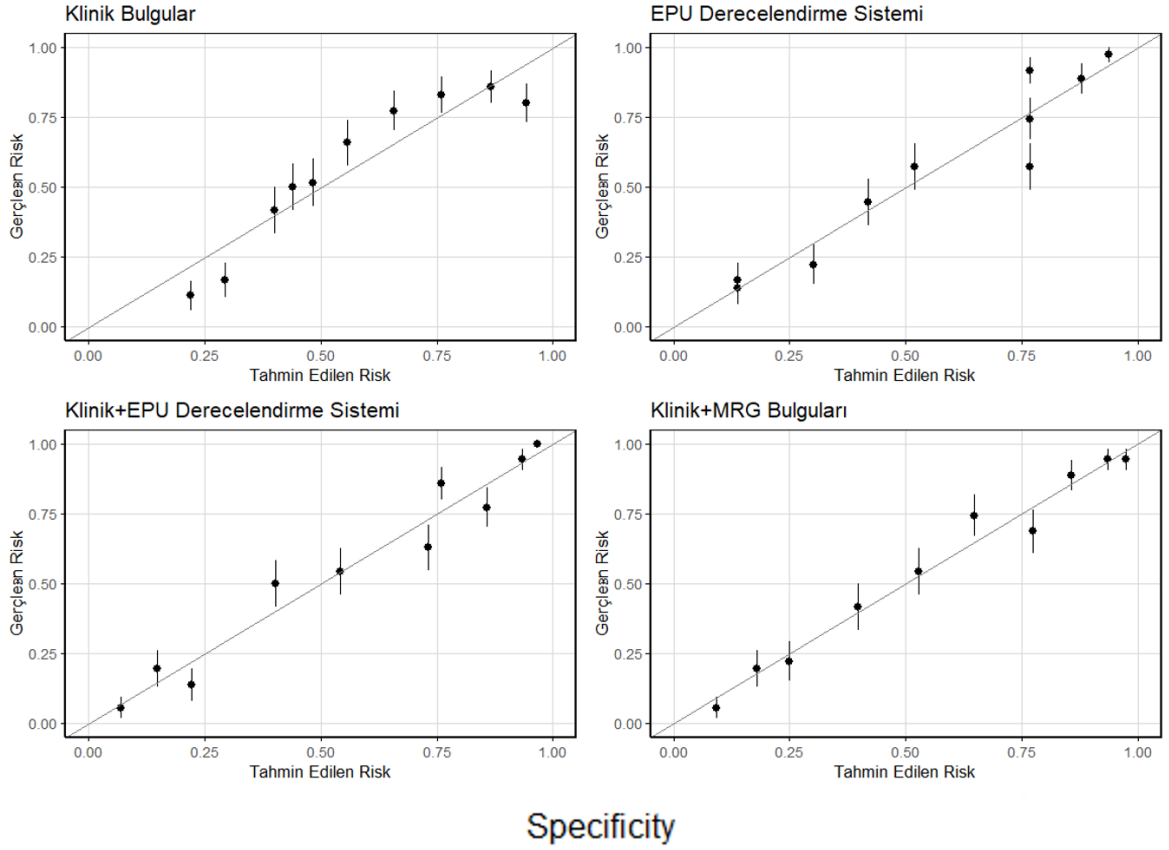
Tablo 6: Patolojik EPU'yu Öngörmeye Klinik Değişkenler, MRG Bulguları ve EPU Derecelendirme Sistemine Ait Analiz Sonuçları

Değişken	ß	OO	%95 GA	p Değeri
Tek Değişkenli Regresyon Analizi				
Klinik Bulgular				
PSA *	1.062	2.621	1.654 – 4.715	<0.001
PSA dansitesi **	1.524	4.591	2.708 – 7.782	<0.001
ISUP †				
1-2	Referans			
3	1.329	3.778	1.439 – 9.920	0.007
4	1.782	5.939	2.942 – 11.991	<0.001
5	2.079	8.000	3.002 – 18.336	<0.001
Bağımsız MRG Bulguları				
TKTU ***	1.887	6.704	4.135 – 10.870	<0.001
Kapsülde bombeleşme	1.885	6.589	4.133 – 10.507	<0.001
Kapsülde düzensizlik	1.851	6.364	3.980 – 10.174	<0.001
Direkt EPU	2.688	14.942	5.219 – 41.212	<0.001
RPA Obliterasyonu	1.104	3.016	1.891 – 5.582	<0.001
VPA Obliterasyonu	2.151	8.594	4.126 – 17.900	<0.001
NVD tutulumu	2.461	11.888	3.611 – 39.136	<0.001
EPU Derecelendirme Sistemi				
Derece 1	1.231	2.506	2.308 – 2.830	0.007
Derece 2	1.840	5.818	4.360 – 6.178	<0.001
Derece 3	2.982	19.734	6.040 – 44.477	<0.001
Çok Değişkenli Regresyon Analizi				
Klinik Bulgular				
PSA *	0.024	0.275	0.993 – 1.057	1.057
PSA dansitesi **	1.141	3.129	1.762 – 5.556	<0.001
ISUP †				
1-2	Referans			
3	1.216	2.818	1.212 – 6.713	0.015
4	1.518	4.395	2.199 – 8.784	<0.001
5	1.698	5.464	3.068 – 14.440	<0.001
Klinikle Birlikte EPU Derecelendirme Sistemi †				
Derece 1	1.675	4.339	2.384 – 8.961	<0.001
Derece 2	2.269	8.698	6.965 – 14.969	<0.001
Derece 3	3.508	26.740	11.816 – 37.430	<0.001
Klinikle Birlikte Bağımsız MRG Bulguları †				
TKTU ***	0.713	2.041	1.126 – 3.699	0.019
Kapsülde bombeleşme	0.941	2.562	1.413 – 4.645	0.002
Kapsülde düzensizlik	0.864	2.420	1.324 – 4.422	0.004
Direkt EPU	0.753	2.123	0.617 – 7.306	0.232
RPA Obliterasyonu	0.279	0.756	0.367 – 1.558	0.449
VPA Obliterasyonu	0.770	2.160	0.905 – 5.156	0.083
NVD tutulumu	0.271	1.311	0.607 – 2.832	0.491

*,**,***: PSA değeri için $\geq 9,28$ ng/ml, PSA dansitesi için ≥ 0.14 ng/ml/cc, TKTU için ise 13 mm değerleri baz alınmıştır. †: Klinik bulgular ve kliniğin dahil edildiği parametrelerdeki ISUP evreleri biyopsi sonuçlarına göre elde edilmiş 282 hastanın verilerini içermektedir.

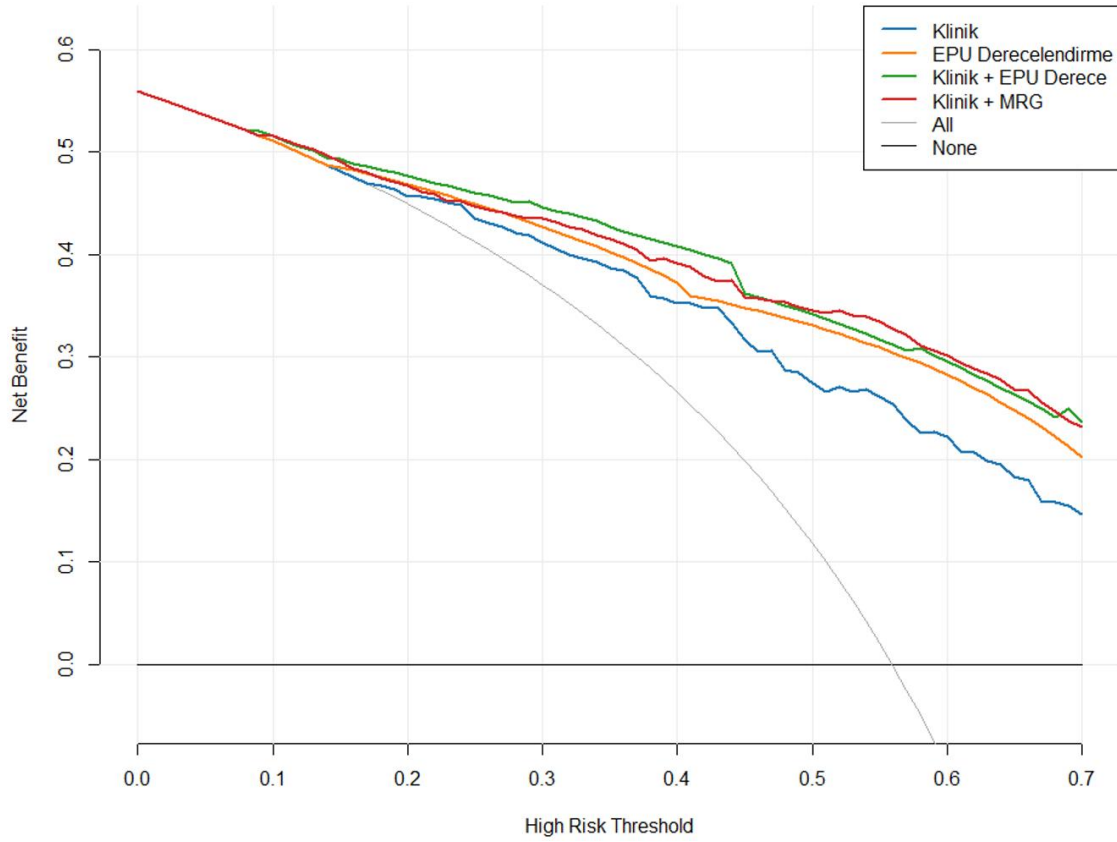
ß: Regresyon katsayısı (EPU riskiyle orantılı olarak artmaktadır.) OO: Olasılık Oranı ("Odds Ratio"), GA: Güven Aralığı

Şekil 3. Farklı Prediktif Modellerin Patolojik EPU Öngörmedeki Tanısal Performansını Gösteren Kalibrasyon Eğrileri



Dört farklı modelin, gerçekleşen riskle tahmin edilen risk oranını gösteren, kalibrasyon eğrileri incelendiğinde, sadece klinik bulgulara dayalı modelde düşük risk gruplarında kabul edilebilir düzeyde bir sapma izlenirken, orta ve yüksek risk gruplarda modelin gerçek riski hafifçe düşük tahmin ettiği dikkat çekti. EPU derecelendirme sistemi ile oluşturulan modelde, tahmin edilen ve gözlenen riskler arasındaki uyumun daha belirgin olduğu ve kalibrasyon çizgisinin referans çizgisine daha paralel seyrettiği gözlemlendi. Klinik ve EPU derecelendirme sisteminin birlikte değerlendirildiği modelde ise kalibrasyon performansının en yüksek düzeyde olduğu, tüm risk gruplarında model tahminlerinin gözlenen değerlerle uyumlu olduğu saptandı. Klinik veriler ile birlikte MRG bulgularının kullanıldığı modelde de genel olarak başarılı bir kalibrasyon eğrisi elde edildi. Tüm modellerde hata çubuklarının dar aralıkta olması, risk tahminlerinin güvenilirliğini desteklemektedir.

Şekil 4: Farklı Prediktif Modellerin Patolojik EPU Öngörmede Sağladığı Klinik Net Faydaların Karar Eğrisi Analizi ile Karşılaştırılması



Karar eğrisi analizi, farklı modellerinin klinik uygulamada sağlayabileceği net faydayı karşılaştırmak amacıyla uygulanmıştır. Bu analizde karşılaştırılan dört model arasında, hem klinik parametreleri hem de MRG bulgularını ve derecelendirme sistemini içeren kombine modellerde net faydanın anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir.

T Evreleme Sistemi

T evrelemesinde kullanılan erken ve geç bulgulara ait sekiz farklı morfolojik bulgunun her biri, EPU ile olan ilişkisini değerlendirmek amacıyla bağımsız olarak analiz edilmiştir. Bu amaçla, EPU bulunan ve EPU bulunmayan gruplarda her bir bulgunun dağılımı karşılaştırılmış ve gruplar arası farkın istatistiksel anlamlılığı incelenmiştir. Analiz sonucunda tüm T evreleme bulgularında EPU ile anlamlı düzeyde fark gözlenmiştir ($p < 0.05$). Ardından her bir T evreleme bulgusunun patolojik EPU öngörüsünü bağımsız olarak değerlendirmek amacıyla sekiz ayrı tek değişkenli lojistik regresyon modeli kurulmuştur.

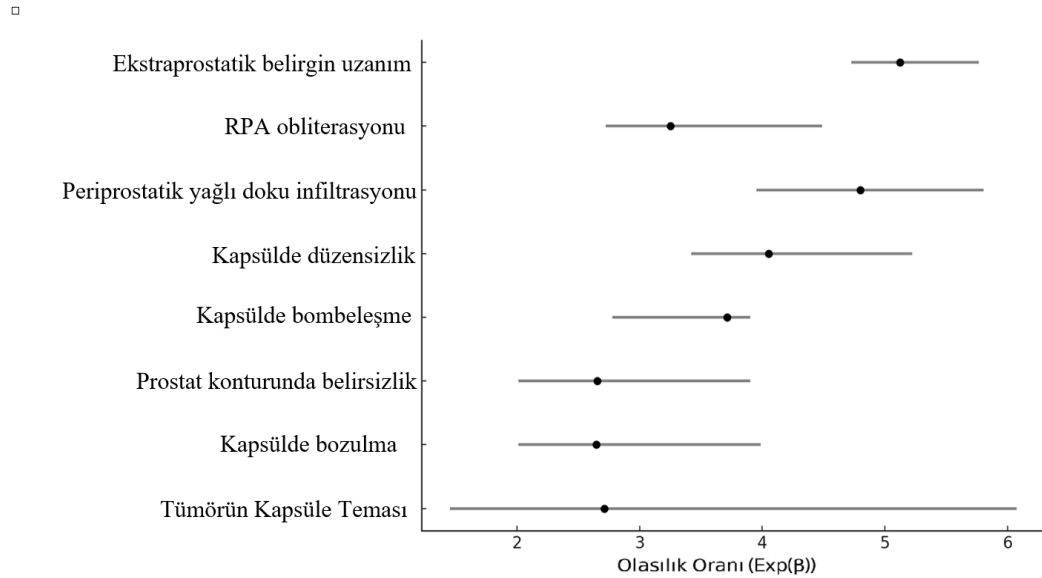
(Şekil 5). Özellikle ekstrakapsüler belirgin uzanım, periprostatik yağlı doku infiltrasyonu ve kapsülde düzensizlik EPU öngörüsünde en yüksek katkıyı sağlayan bulgular olarak tespit edilmiştir. Daha erken evre bulguların nispeten daha düşük risk oranlarıyla katkı sağladığı görülmüştür (Tablo 7).

Tablo 7: T evreleme bulgularının EPU'ya etkisine ait tek parametrelili lojistik regresyon analizi

T Evreleme Bulgusu	Z Değeri	OO	%95 GA	p Değeri
Tümörün Kapsüle Teması	-2.598	2.113	1.451 - 6.074	0.002
Kapsülde bozulma	-4.044	2.647	2.009 - 3.987	<0.001
Prostat konturunda belirsizlik	-4.036	2.654	2.012 - 3.902	<0.001
Kapsülde bombeleşme	-6.765	3.713	2.779 - 3.903	<0.001
Kapsülde düzensizlik	-7.251	4.053	3.421 - 5.223	<0.001
Periprostatik yağlı doku infiltrasyonu	-7.814	4.798	3.951 - 5.803	<0.001
RPA obliterasyonu	-5.179	3.250	2.722 - 4.486	<0.001
Ekstraprostatik belirgin uzanım	-7.376	5.122	4.725 - 5.765	<0.001

OO: Olasılık oranı ("Odds Ratio") , **GA:** Güven Aralığı , **RPA:** Rektoprostatik açığı
Z Değeri: Z skorunun mutlak değeri büyüdükçe istatistiksel anlamlılık artar;
Negatif değerler bulgunun EPU riskini artırıcı yönde etkili olduğunu gösterir.

Şekil 5: Her bir T evreleme bulgusunun EPU'ya etkisine ait OO ve %95 GA değerleri



Erken ve geç dönem bulgulara ait 8 ayrı parametre, “erken bulgular” ve “geç bulgular” olarak 2 gruba bölünerek puanlama sistemi ile değerlendirilmiştir. Bu bağlamda erken evre bulgulara ait tümörün kapsüle teması, kapsülde bozulma, konturda belirsizlik, kapsülde bombeleşme ilk grup; geç evre bulgulara ait kapsülde düzensizlik, periprostatik yağlı doku infiltrasyonu, RPA obliterasyonu, ekstraprostatik belirgin uzanım görünümü ikinci grup olarak ele alınmıştır. ROC analizinde erken bulguların patolojik EPU’yu ayırt etmedeki EAA değeri 0.801 (95% GA: 0.755–0.841), geç bulguların ise EAA 0.814 (95% GA: 0.770–0.853) olarak bulunmuş olup, her iki grubun ayırt edici gücü iyi düzeyde bulunmuştur. Erken ve geç bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p = 0.405$) (Şekil 6).

Ardından ROC eğrisi üzerinden her iki grup için optimal kesme değeri belirlenmiştir. Erken bulgular için kesme değeri ≥ 9 puan olarak belirlenmiş, buna göre 9 puan ve üzeri “yüksek risk”, 9 puan altı “düşük risk”; geç bulgular için kesme değeri ≥ 5 puan olarak belirlenmiş, 5 puan ve üzeri “yüksek risk”, 5 puan altı “düşük risk” olacak şekilde alt gruplara ayrılmıştır. Kesme değerlerine göre erken bulgular %63,32 duyarlılık %84,18 özgüllük ve %66,95 doğruluk; geç bulgular %72,86 duyarlılık %83,54 özgüllük ve %71,71 doğruluk göstermiştir.

Erken bulgular grubunda düşük risk puanına sahip 182 hastanın 71’inde (%39) patolojik olarak EPU saptanırken, 111’nde (%61) EPU saptanmamış; yüksek risk puanlamasına sahip dahil toplam 175 hastanın ise 128’inde (%73,1) patolojik olarak EPU görülürken, 47’sinde (%26,9) EPU görülmemiştir. Erken bulgular grubundaki düşük riskli hastalar referans kabul edildiğinde, yüksek risk puanına sahip olan hastalarda patolojik EPU riski 4,2 kat artış göstermiştir (OO:4,258, %95 GA: 2,721-6,662, $p<0.001$).

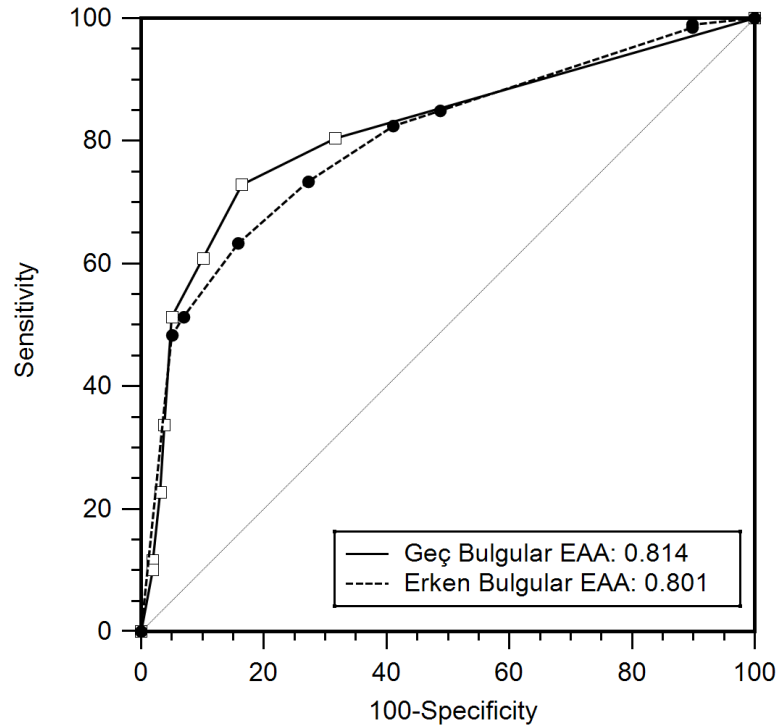
Geç bulgular grubunda düşük risk puanına sahip 171 hastanın 57’sinde (%33,3) patolojik olarak EPU bulunmuşken, 114’ünde (%66,7) EPU saptanmamıştır. Yüksek risk puanlamasına dahil toplam 186 hastanın ise 142’sinde (%76,3) EPU pozitif, 44’ünde (%23,7) EPU negatiftir. Geç bulgular grubundaki düşük riskli hastalar referans kabul edildiğinde, yüksek risk puanına sahip olan hastalarda da EPU riski yaklaşık 6,5 kat artış göstermiştir (OO: 6.455, %95 GA: 4.058-10.267, $p<0.001$) (Tablo 8).

Tablo 8: Risk gruplarına ait hasta sayıları, yüzdeleri ve lojistik regresyon analizi

Risk Grubu	EPU Var n(%)	EPU Yok n(%)	OO (%95 GA)	p Değeri
Erken Bulgular				
Düşük Risk (<9 puan)	71 (%39)	111 (%61)	1 (Referans)	
Yüksek Risk (≥9 puan)	128 (%73.1)	47 (%26.9)	4.258 (2.721-6.662)	<0.001
Geç Bulgular				
Düşük Risk (<5 puan)	57 (%33.3)	114 (%66.7)	1 (Referans)	
Yüksek Risk (≥5 puan)	142 (%76.3)	44 (%23.7)	6.455 (4.058-10.267)	<0.001

EPU: Ekstraprostatik Uzanım, OO: Olasılık Oranı ("Odds Ratio"), GA: Güven Aralığı

Şekil 6: Erken ve Geç Bulguların Ekstraprostatik Uzanım Öngörüsündeki Ayırt Edici Performansları



4.1.2 POZİTİF CERRAHİ SINIRLA İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Ekstraprostatik Uzanım

MRG’de direkt EPU varlığı ile patolojik spesmenlerde PCS arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan analizde, MRG’de direkt EPU bulgusu olmayan 298 hastanın 43’ünde (%14.4) PCS saptanırken, 255 hastada (%85.6) PCS izlenmemiştir. Buna karşın, direkt EPU bulgusu olan 59 hastanın 16’sında (%27.1) PCS saptanmış ve 43 hastada (%72.9) PCS izlenmemiştir. Buna göre MRG’de direkt EPU varlığı durumunda PCS pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur ($p = 0.017$). Lojistik regresyon analizinde direkt EPU saptanan hastalarda PCS varlığı için yaklaşık 2.4 kat artmış risk mevcuttur (OO: 2.407, %95 GA 1.142–4.264).

Seminal Vezikül İnvazyonu

Patolojik SVİ’nin MRG ile öngörüsü değerlendirildiğinde, MRG’de SVİ bulgusu bulunan 52 hastanın 40’ında patolojik olarak da invazyon saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Pre-operatif MRG %89,6 doğrulukla patolojik SVİ’yi saptayabilmiş olup duyarlılık %61.3 özgüllük %95.6 olarak hesaplanmıştır.

MRG’de SVİ bulgusu bulunan 52 hastanın 16’sında (%30,8) patolojik olarak PCS izlenirken, SVİ bulgusu bulunmayan 305 hastanın ise 43’ünde (%14,1) PCS saptanmıştır. MRG’de SVİ bulunan hastalarda PCS oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış göstermiştir ($p = 0,003$).

Lojistik regresyon analizinde, MRG’de SVİ bulgusu bulunması PCS riskini yaklaşık 2.7 kat artıran (OO:2.708, %95 GA: 1,384-5,300) bir risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Prostat Volümü, PSA değeri ve PSA Dansitesi

Patolojik spesmenlerde PCS saptanan hastalarda PSA değeri ve PSA dansitesi, saptanmayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla, 9,9 ng/ml’ye karşı 7,92 ng/ml, $p=0.032$; 0,28 ng/ml/cc’ye karşı 0.20 ng/ml/cc, $p=0.015$). Buna karşılık, prostat volümü açısından iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (sırasıyla, 38cc’ye karşı 39cc, $p=0.539$).

ROC analizine göre, prostat volümünün PCS saptama performansında EAA değeri 0.472 olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.503$). PSA dansitesi için EAA değeri 0.621 ve serum PSA değeri için EAA değeri 0.587 bulunmuş olup PCS varlığını öngörmeye istatistiksel olarak sınırlı ayırım gücü göstermiştir. PSA dansitesi için en uygun kesme değeri 0.264 ng/ml/cc olarak belirlenmiş olup bu kesme noktasında duyarlılık %44.1, özgüllük %76.8 olarak; serum PSA değeri için ise en uygun kesme değeri 19,72 ng/ml olarak hesaplanmış olup bu değerde %91,61 özgüllük %27,12 duyarlılık saptanmıştır.

Lojistik regresyon analizinde kesme değerlerine göre yapılan değerlendirmede, serum PSA değeri 19,72 ng/ml'den büyük olan hastalarda patolojik olarak PCS görülme riski yaklaşık 4,5 kat (OO:4.484, %95 GA: 1,995-10.077); PSA dansitesi 0.264'ten büyük olan hastalarda ise PCS görülme riski yaklaşık 2,5 kat (OO:2.462, %95 GA: 1,381-4.391) artış göstermiştir.

ISUP Gruplandırması

LRP öncesi biyopsi ile belirlenen ISUP gruplarına ulaşılabilen 282 hastanın değerlendirilmesinde, 282 hastanın 43'ünde (%15,2) LRP sonrası PCS tespit edilmiştir. Artan ISUP grubu ile PCS varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p=0,012$). ROC analizinde PCS öngörü performansını değerlendiren EAA değeri 0.597 (%95 GA: 0,517-0.677) olarak hesaplanmış olup ISUP grubu ayırt edici bir parametre olarak değerlendirilmemiştir.

Tümör Kapsül Temas Uzunluğu (TKTU)

Patolojik spesmenlerde PCS saptanan ve saptanmayan hastaların medyan TKTU değerleri sırasıyla 19mm ve 12mm bulunmuş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0.005$). TKTU'nun PCS'yi öngörme performansını belirlemek amacıyla yapılan ROC analizinde, EAA değeri 0.642 olarak bulunmuştur (%95 GA: 0.535–0.697, $p = 0.0055$). Bu değer, TKTU'nun PCS varlığını belirlemede sınırlı bir ayırt edici güce sahip olduğunu göstermektedir. En uygun kesme değeri 20 mm olarak belirlenmiş olup, bu kesme değerinde duyarlılık %49,15 özgüllük %69.8 olarak hesaplandı. Kesme değerine göre TKTU kategorize edildiğinde, 20mm ve üstü TKTU'ya sahip hastalarda PCS görülme oranı yaklaşık 2 kat artış göstermektedir (OO:2,035, %95 GA: 1.158-3.575, $p=0.013$).

Kapsülde Bombeleşme ve Düzensizlik

Çalışmamızda toplam 357 hastanın 206'sında (%57,7) kapsülde bombeleşme izlenmiş, 151 hastada (%42,3) ise bombeleşme saptanmamıştır. Bombeleşme izlenen 206 hastanın 46'sında (%22,3) PCS saptanırken, bombeleşme izlenmeyen 151 hastanın 13'ünde (%8,6) PCS izlenmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,035$).

Kapsül düzensizliği toplam 357 hastanın 171'inde (%47,9) izlenirken, 186 hastada (%52,1) ise düzensizlik saptanmamıştır. Düzensizlik izlenen 171 hastanın 43'ünde (%25,1) patolojik spesmenlerde PCS saptanırken, düzensizlik izlenmeyen 186 hastanın 16'sında (%8,6) PCS pozitifliği görülmüştür. Bu dağılım da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,030$). Kapsülde bombeleşme bulgusunun PCS öngörüsündeki duyarlılığı %77.9, özgüllüğü %46.3, kapsül düzensizliği için duyarlılık %72.9, özgüllük %57.0 olarak hesaplanmıştır. Lojistik regresyon analizinde kapsülde bombeleşme, PCS riskini yaklaşık 1,8 kat ($OO = 1.836$; %95 GA: 1.228–3.343); kapsülde düzensizlik ise PCS riskini yaklaşık 1.9 kat artıran parametreler olarak belirlenmiştir ($OO = 1.923$; %95 GA: 1.539–2.882).

Rektoprostatik ve Veziküloprostatik Açılar (RPA, VPA)

MRG'de saptanan RPA obliterasyonunun PCS öngörüsü istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.204$). Benzer şekilde, VPA varlığı ile PCS pozitifliği arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir ($p = 0.257$). Lojistik regresyon analizinde RPA için hesaplanan %95 GA değerleri 0.809–2.677 arasında; VPA obliterasyonu için hesaplanan %95 GA değerleri ise 0.763–2.740 arasında olup her iki açı parametresi için de GA ve p değerleri anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak her iki bulgu da PCS öngörüsünde bağımsız prediktörler olarak değerlendirilmemiştir.

Nörovasküler Demet (NVD) Tutulumu

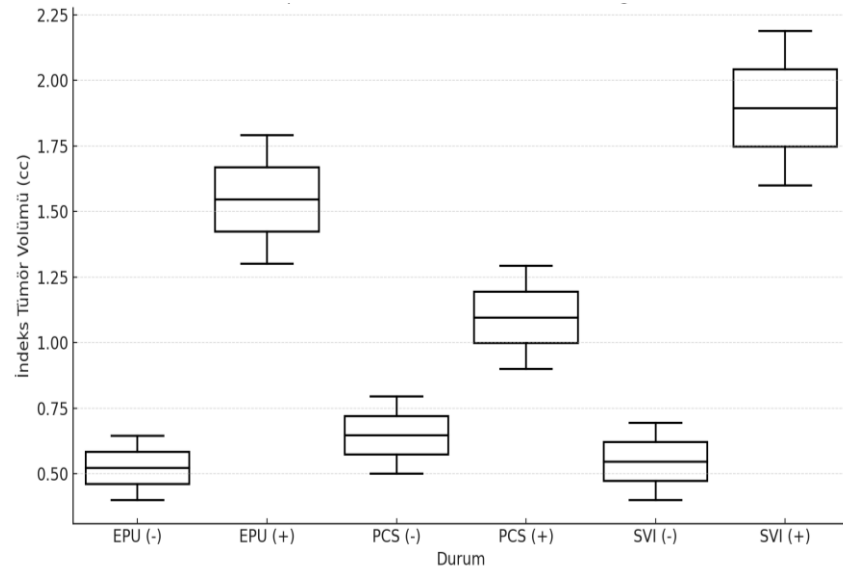
Çalışmamızda NVD tutulumu saptanan 46 hastanın 13'ünde (%28.3) PCS izlenirken, 33'ünde (%71.7) PCS negatif; NVD tutulumu olmayan 311 hastanın ise 46'sında (%14.8) PCS pozitif, 265'inde (%85.2) PCS negatif saptanmıştır. NVD tutulumu varlığının PCS öngörüsünde %22.0 duyarlılık ve %88.9 özgüllüğe sahip olduğu belirlenmiş ve NVD tutulumu ile PCS pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p =$

0.022). NVD tutulumu bulunan hastalarda PCS görölme olasılığı, bu bulgunun izlenmediği hastalara kıyasla yaklaşık 2.5 kat artış göstermiştir (OO: 2.469, %95 GA 1.111–4.635).

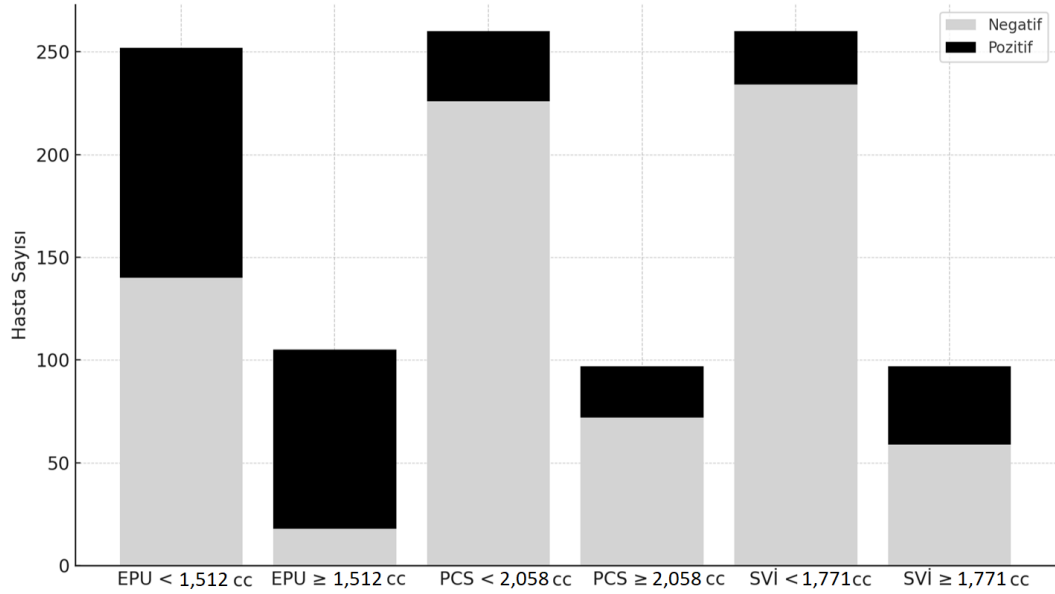
İndeks Tümör Volümü (İTV)

Patolojik olarak PCS bulunan hastalarda medyan İTV değerleri bulunmayan gruba göre daha yüksek olarak izlendi (1.391 cc'ye karşı, 0,702 cc, $p = 0.008$) (Şekil 7). PCS ile İTV arasındaki ilişki, ROC analizi ile değerlendirilğinde İTV'nin PCS varlığını öngörme performansını gösteren EAA değeri 0,621 ($p = 0,005$, %95 GA: 0,569 – 0,710) olarak hesaplanmıştır. En uygun kesme değeri 2,058 cc olarak hesaplanmış olup bu değerde duyarlılık %61, özgüllük ise %62 olarak bulunmuştur. <2,058 cc İTV'ye sahip toplam 260 hastanın 34'ünde (%13.1) PCS pozitifliği saptanmışken, 226 hastada (%86.9) cerrahi sınırlar negatiftir. Diğer yandan, $\geq 2,058$ cc tümör volümüne sahip 97 hastanın 25'inde (%25.8) PCS pozitifliği bulunurken, 72 hastada (%74.2) negatif cerrahi sınır elde edilmiştir. İTV değeri 2,058 cc eşik değeri baz alınarak iki kategoriye ayrıldıktan sonra yapılan lojistik regresyon analizinde, $\geq 2,058$ cc tümör volümüne sahip hastalarda PCS görölme yaklaşık 2,3 kat artmıştır (OO: 2,31; %95 GA: 1,292–4,121, $p < 0,005$) (Şekil 8).

Şekil 7: İndeks Tümör Volümünün Patolojik Bulgulara Göre Dağılımı



Şekil 8: İndeks Tümör Volümüne Göre EPU, PCS ve SVİ Pozitiflik Oranlarının Dağılımı



EPU: Ekstraprostatik Uzanım, PCS: Pozitif Cerrahi Sınır, SVİ: Seminal Vezikül İnvazyonu

Tablo 9: İndeks Tümör Volümüne Göre Patolojik Bulguların Ayırt Edici Gücü ve Olasılık Oranları

	İTV için Kesme değeri(cc)	EAA	p Değeri*	OO	%95 GA
EPU	1,512	0.758	<0.001	6,303	3.654-10.873
PCS	2,058	0.621	0.005	2,31	1,292-4,121
SVİ	1,771	0.789	<0.001	5,695	3,261-10,114

*: Lojistik regresyon testine göre p değeri GA:Güven Aralığı, EPU: Ekstraprostatik Uzanım, PCS: Pozitif Cerrahi Sınır, SVİ: Seminal Vezikül İnvazyonu EAA: Eğri Altındaki Alan, OO: Olasılık Oranı("Odds Ratio")

Tümör Lokasyonları

PCS açısından riskli bölgeler prostatın posterolateral kesmi (PL), distal apeks, AFMS ve santral zon-seminal vezikül (SZ-SV) bileşkesi olarak belirlenmiş olup, PL lezyonu bulunan 191 hastanın 30'unda (%15,7), distal apekte lezyonu bulunan 85 hastanın 25'inde (%29,4), AFMS'de lezyonu bulunan 40 hastanın 8'inde (%20) ve SZ-SV bileşkesinde

lezyonu bulunan 79 hastanın 20'sinde (%25,3) PCS saptanmıştır. PCS pozitifliği ile tümör yerleşim bölgeleri arasındaki ilişki incelendiğinde, apeks yerleşimi en güçlü istatistiksel ilişkiyi göstermiştir ($p < 0.001$). AFMS bölgesi ($p = 0.017$) ve SZ-SV yerleşimi ($p = 0.004$) PCS riskini artıran lokasyonlar olarak belirlenmiştir. Buna karşılık lezyonun posterolateral yerleşimi, genel PCS pozitifliği oranıyla benzer bulunmuş; yapılan istatistiksel analizde PL yerleşim anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.748$) (Tablo 10). Bu sonuçlar posterior yerleşimin PCS pozitifliği açısından ek bir risk oluşturmadığını göstermektedir. Bu riskli bölgelerde herhangi bir lezyon saptanmayan 74 hastanın ise 5'inde (%6,7) PCS izlenmiştir.

Posterolateral yerleşimli tümörlerin cerrahi teknikleri incelendiğinde, 191 hastanın 67'sine (%35,1) sinir koruyucu cerrahi yapıldığı, 113 hastada (%59,1) her iki tarafta, 11 hastada (%5,8) ise yalnızca lezyon tarafında sinirin korunmadığı izlendi. Sinir koruyucu cerrahi yapılan 67 hastanın 10'unda (%14,9), sinir koruyucu cerrahi yapılmayan 124 hastanın ise 20'sinde (%16,1) patolojik spesmenlerde PCS tespit edildi. Cerrahi tekniğe göre iki gruba ayrılan hastalarda PCS varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.725$).

Apeks yerleşimli tümörü olan 84 hastada PCS ile ilişkili olabilecek anatomik ölçümler analiz edilmiştir. Simfizis pubis açısı (SPA), apeks derinliği (AD), simfizis pubis yüksekliği (SPY) ve AD/SPY oranı, PCS bulunan ve PCS bulunmayan gruplarda karşılaştırılmıştır. SPA ($p = 0.436$) ve SPY ($p = 1.000$) PCS ile anlamlı ilişki göstermemiştir. Buna karşın PCS bulunan hastalarda AD ($p = 0.025$) ve AD/SPY oranı ($p = 0.007$) anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. ROC analizinde AD/SPY oranı ve AD ölçümünün, tek başında PCS'yi ayırt etme performansı değerlendirildiğinde. AD ölçümü için EAA 0.642 (%95 0.482-0.755), AD/SPY oranı için ise 0.658 (%95 0.545-0.791) olarak hesaplanmış olup orta derecede ayırt etme gücüne sahip olduğu görülmüştür. PCS bulunan grupta medyan AD değeri 35,9 mm iken bulunmayan grupta ise 30,1 mm olarak ölçülmüştür. AD için en uygun kesme değeri 30,95 mm, bu değerde duyarlılık %80 özgüllük ise %55,9 olarak hesaplanmıştır. AD/SPY oranı için ise en uygun kesme değeri 0.85 olarak belirlenmiş olup, bu değer için %64 duyarlılık, %72,8 özgüllük oranları hesaplanmıştır.

Tablo 10: PCS'yi etkileyen faktörlerin toplu tek değişkenli regresyon analizileri

Değişken	OO	%95 GA	p Değeri
MRG'de Direkt EPU	2.407	1.142 – 4.264	0.017
MRG'de SVİ Bulgusu	2.708	1.384 – 5.300	0.003
Prostat Volümü	0.996	0.983 – 1.009	0.539
PSA*	1.050	1.025 – 1.075	0.032
PSA dansitesi **	2.059	1.170 – 3.261	0.012
İTV ***	2.351	1.315 – 4.203	0.004
TKTU ****	2.035	1.158 – 3.575	0.013
Kapsülde bombeleşme	1.836	1.228 – 3.343	0.035
Kapsülde düzensizlik	1.923	1.539 – 2.882	0.030
RPA Obliterasyonu	1.472	0.809 – 2.677	0.205
VPA Obliterasyonu	1.446	0.763 – 2.740	0.258
NVD tutulumu	2.469	1.111 – 4.635	0.022
PL	1.269	0.723 – 2.227	0.748
Apeks	3.260	1.810 – 5.873	<0.001
AFMS	2.077	1.129 – 3.822	0.017
SZ-SV	2.647	1.333 – 5.258	0.004

*, **, ***, ****: Serum PSA değeri için $\geq 19,72$ ng/ml, PSA dansitesi için ≥ 0.264 ng/ml/cc, İTV için $\geq 2,058$ cc, TKTU için ≥ 20 mm değerleri baz alınmıştır.

OO: Olasılık Oranı, **GA:** Güven Aralığı, **SVİ:** Seminal Vezikül İnvazyonu, **İTV:** İndeks Tümör Volümü, **TKTU:** Tümör Kapsül Temas Uzunluğu, **EPU:** Ekstraprostatik Uzanım, **RPA:** Rektoprostatik Açık, **VPA:** Veziküloprostatik Açık, **NVD:** Nörovasküler Demet, **PL:** Posterolateral, **AFMS:** Anterior Fibromusküler Stroma, **SZ-SV:** Santral Zon Seminal Vezikül Bileşkesi

5. TARTIŞMA

Prostat MRG'nin patolojik EPU ve cerrahi sonrası PCS'yi öngörmedeki performansını değerlendirdiğimiz bu çalışmada; Mehralivand ve ark. tarafından tariflenen NCI EPU derecelendirme sisteminin EPU'yu öngörmeye iyi performans gösterdiğini gözlemledik. Diğer yandan T evreleme sisteminin, prostatın herhangi bir lokalizasyonunda yerleşim gösteren tümörler için de EPU'yu öngörmeye anlamlı olduğunu, ayrıca erken ve geç bulguların, yüksek ve düşük riskli alt gruplara bölünerek değerlendirildiğinde pratik ve öngörü gücü yüksek bir yöntem olduğunu saptadık. PI-RADS v2.1 dokümanında tariflenen kapsülde bombeleşme, kapsül düzensizliği, NVD tutulumu, RPA obliterasyonu, direkt EPU bulgusu parametrelerinin patolojik EPU açısından anlamlı belirteçler olduğunu saptadık. Pre-operatif MRG ile saptanabilen bu parametrelerden kapsülde bombeleşme, kapsül düzensizliği, NVD tutulumu, direkt EPU bulgularının PCS ile de ilişkili olduğunu; ancak RPA obliterasyonunun PCS öngörüsünde katkı sağlamadığını tespit ettik. TKTU, İTV gibi MRG üzerinden yapılabilen ölçümlerin ve PSA, PSA dansitesi, ISUP skoru gibi klinik değerlerin, özellikle kesme değerleri kullanıldığında, patolojik EPU ve PCS öngörüsüne katkı sağladığını tespit ettik. Distal apeks başta olmak üzere, SZ-SV bileşkesi ve AFMS bölgesi gibi tümör yerleşim lokasyonlarının; distal apeks yerleşimli tümörlerde pelvik anatomik ölçümlerden AD'nin ve AP/SPY oranının da cerrahi sonrası görülen PCS üzerinde anlamlı olduğunu bulduk.

Mehralivand ve ark.nın [2] yaptığı 553 hastalık prospektif çalışmada, 2007 ile 2015 tarihleri arasında mpMRG'ler elde edilmiş, EPU tespiti açısından klinik parametrelerin, mpMRG bulgularının ve klinikle kombine mpMRG bulgularının birbiriyle karşılaştırmalı olarak değerlendirmesi yapılmış ve EPU ile ilişkili bulgular üzerinden oluşturulan bir derecelendirme sisteminin patolojik veriler ışığında tanısal performansı değerlendirilmiştir.

Biyopsiyle doğrulanmış, metastatik hastalığı bulunmayan, robotik laparoskopik radikal prostatektomi geçiren hastalar dahil edilmiş ve patolojik değerlendirmeyi etkileyebilecek tedavi öyküsü bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. 3T magnet gücüne sahip MRG cihazıyla endorektal koil kullanılarak görüntülemeler elde edilmiş olup 15 ve 9 senelik tecrübeye sahip uzmanlar tarafından, farklı zamanlara ait hasta grupları, ayrı ayrı yorumlanmıştır. Radikal prostatektomi operasyonu tek cerrah tarafından yapılmış ve patolojik incelemeler de tek uzman tarafından değerlendirilmiştir Patolojik olarak 125 hastada (%22,6) EPU saptanmıştır. Yalnızca klinik değişkenler, yalnızca EPU derecelendirme sistemi, klinik değişkenler ile EPU derecelendirme sistemi kombinasyonu ve klinik değişkenler ile bağımsız mpMRG bulgularının korelasyonu olarak dört model üzerinden yapılmıştır. EPU derecelendirme sistemi, klinik parametrelere kıyasla daha iyi tanısal performans eğilimi göstermiştir (EAA, 0.77'ye karşı 0.71; $P = .05$). EPU derecelendirme sistemi klinik parametrelerle birlikte kullanıldığında EAA değeri artış göstermiştir (yalnızca klinik model için 0.71'den, her ikisi birlikte kullanıldığında 0.81'e; $p < 0.001$). Lezyon ile kapsülün temas uzunluğu, kapsülde bombeleşme ve düzensizlik, direkt olarak lezyonun ekstraprostatik alana uzanımına dayalı yapılan EPU derecelendirme sistemine göre derece 1 olarak derecelendirilen 74 hastanın 18'inde (%24,3), derece 2 olarak derecelendirilen 102 hastanın 39'unda (%38,2) ve derece 3 olarak değerlendirilen 56 hastanın 37'sinde (%66,1) EPU saptanmıştır. Kriterleri sağlamayan evre 0 hastalar ile alakalı bilgi sunulmamıştır. Bizim çalışmamızda 1.5T magnet gücüne sahip MRG cihazıyla endorektal koil kullanmadan görüntülemeler elde olunmuştur. Benzer şekilde operasyonlar tek cerrah tarafından, patolojik değerlendirmeler ise tek patolog tarafından yapılmıştır. Patolojik EPU saptama oranları bizim çalışmamızda, her derecede daha yüksek oranda bulunmuş olup, derece 0 olarak değerlendirilen 13 (%14,7), derece 1 olarak değerlendirilen 37 (%44.1), derece 2 olarak değerlendirilen 94 (%75.2), derece 3 olarak değerlendirilen hastaların 55'inde(%93.2) EPU saptanmıştır. Ayrıca tek başına EPU derecelendirme sistemi ve klinikle

birlikte değerlendirilen EPU derecelendirme sistemleri için yapılan analizde de EAA değerleri daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 0.829'a 0.77 ve 0.87'ye 0.81). Derecelere göre patolojik EPU saptanma oranları arasındaki bu farkın olası nedeni olarak toplam hasta grubunda EPU görülme yüzdesinin, bizim merkezimizde daha fazla olması (199 hasta, %55,7) düşünülebilir.

Pesapane ve ark.nın [3] 2011 ile 2014 yılları arasında, endorektal koil kullanmadan 3T cihazla yaptıkları çalışmada, biyopsi öncesi mpMRG tetkiki bulunan, MRG sonrası 3 ay içerisinde cerrahi geçiren, görüntülemeye tümör saptanan kriterlere uygun 51 hasta, retrospektif olarak incelenmiştir. 8 ve 17 yıllık deneyime sahip uzmanlar tarafından bağımsız olarak değerlendirilen tetkiklerde 21 hastada (%41.2) EPU saptanmıştır. Yalnızca posterolateral kapsülün EPU açısından evrelemesi yapılmıştır. Mesane tabanı, seminal vezikül, prostatın anterior kesimleri veya AFMS'ye yönelik inceleme yapılmamıştır. MpMRG'nin bir parçası olarak DAG ve DKG sekansları elde edilmiş olsa da, evreleme kriterleri yalnızca yüksek çözünürlüklü T2A görüntülere dayandırılmıştır. Çalışmada DAG/DKG'ye dayalı değerlendirme bilinçli şekilde dışlanmış ve bu sekansların düşük çözünürlükleri nedeniyle EPU'ya yönelik yapısal bulguların değerlendirilmesine katkı sağlamadığı ifade edilmiştir. Tümörün intraprostatik alandan başlayarak prostat kapsülüne, burdan da kapsülü aşarak periprostatik yağlı dokuya doğru, mikroskopik bir süreçten makroskopik sürece doğru evrildiğini temel nokta olarak alan bu çalışmada, erken EPU bulguları olan tümör kapsül teması, kapsülde bombeleşme, bozulma ve silikleşme sırasıyla %56,9-14,9-18,6-11,8 oranlarında görülmekte iken geç EPU bulguları olan kontur düzensizliği, periprostatik yağlı doku infiltrasyonu, RPA obliterasyonu ve periprostatik kitle için bu oranlar sırasıyla %8,8-6,9-2,9-2,9 olarak belirtilmiştir. Erken bulgulara ait PÖD değerleri %51,9-75 arasında; geç bulgulara ait PÖD değerleri %85,7-100 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda erken bulgulara ait PÖD değerleri %58 ila %91; geç

bulgulara ait PÖD değerleri %85.2 ila %96.7 aralığında bulunmuştur. İlgili çalışmadan farklı olarak, daha büyük bir hasta grubu ile yaptığımız çalışmada, evreleme sisteminin yalnızca posterior yerleşimli lezyonlar için değil, prostatın herhangi bir lokalizasyonundaki lezyonlar için de uygulanabilir olduğunu gösterdik. Bizim çalışmamızdaki erken bulguların oransal olarak daha fazla olmasına karşın prediktif değerlerinin -daha az sıklıkla görülen geç bulgulara oranla- daha az olması, Pesapane ve ark.nın çalışmasıyla benzer bulunmuştur. Özellikle geç bulgulara ait olan kapsülde düzensizlik, periprostatik yağlı doku infiltrasyonu ve tümörün direkt ekstraprostatik alana uzanımı güçlü prediktif parametreler arasındadır. Ayrıca Pesapane ve ark. farklı olarak, bulguların tek tek değerlendirilmesi yerine, erken ve geç dönem bulgular olarak ikiye ayrıldığı bir değerlendirme sistemi kullandık. İlgili çalışma ile benzer şekilde her bulgu için 1’den 3’e kadar puanlama yapılarak toplamda erken ve geç dönem bulgularının 4 ila 12 arasında puan aldığı sistemde, kesme değerlerine göre, erken bulgular için 9 puanın altını “düşük riskli”, 9 puan ve üstünü “yüksek riskli”; geç bulgular için 5 puanın altını “düşük riskli”, 5 puan ve üstünü “yüksek riskli” olarak incelemeye aldığımızda, geç döneme ait bulgulardan herhangi birinin varlığının görülmesi, patolojik EPU’yu öngörmede hastayı “yüksek riskli” olarak kategorize etmek için yeterli görünmektedir. Erken ve geç dönem bulgularının patolojik EPU’yu öngörmedeki performansı değerlendirildiğinde EAA değerleri sırasıyla, 0.801 ve 0.814 olarak bulunmuş olup, hem erken hem de geç bulguların patolojik EPU’yu iyi düzeyde ayırt ettiği görülmüştür. Sonuç olarak her iki gruba ait eşik değere göre oluşturulan bu risk sınıflaması, EPU ön görüşünde uygulanabilir pratik bir yöntem sağlamıştır. Literatürde bu puanlama sistemini uygulayan benzer bir çalışma bilginiz dahilinde olmamakla birlikte, bu yöntemin performansının daha geniş hasta grubuyla ve prospektif planlanmış ileri çalışmalarla değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Radikal prostatektomi sonrası histopatolojik olarak ölçülen tümör volümünün lokal tümör evresi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [110][111]. Ayrıca

preoperatif mpMRG’de ölçülen tümör volümünün de patolojik spesmenler ile tutarlı olduğu bildirilmiştir [112], [113]. Çalışmamızda patolojik olarak saptanan EPU ve SVİ bulunan hastalarda lokal tümör yükünü gösteren İTV değeri, saptanmayan gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş olup, bu patolojik durumların öngörüsünde değerlendirilebileceği, özellikle sinir koruyucu cerrahi planlamasında, cerrahi sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Sugano ve ark.nın [106] prospektif olarak 2007-2016 yılları arasında 455 hasta üzerinden yaptığı çalışmada, indeks tümör volümünün patolojik EPU, SVİ ile ilişkisi araştırılmıştır. Patolojik EPU toplam 102 hastada (%22,8), SVİ 28 hastada (%6,2) bulunmuştur. Patolojik EPU izlenen grupta medyan İTV değeri bulunmayan hasta grubuna göre (1,302 cc’ye karşı 0,754 cc), çalışmamızla benzer şekilde (1.405 cc’ye karşı 0.402 cc), daha yüksek bulunmuştur. Patolojik SVİ saptanan hasta grubunda da (1,902 cc’ye karşı 0,801 cc) , yine çalışmamızla benzer şekilde (2.692 cc’ye karşı 0.594 cc) medyan İTV değeri, SVİ bulunmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. İlgili çalışmada patolojik EPU veya SVİ’yi öngörmede İTV için bir kesme değeri belirlenmemiştir . Rud ve ark.nın [114] yaptığı çalışmada 199 hasta prospektif olarak incelenmiş, 183 tanesinde indeks lezyon tespit edilebilmiş ve 103’ünde (%51,7) patolojik olarak EPU izlenmiştir. Transizyonel ve periferel zonun ayrı ayrı değerlendirildiği çalışmada, periferel zonun aksine transizyonel zon lezyonlarında artan tümör volümü ile patolojik EPU arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Periferel zon lezyonları için ise tümör volümü önemli bir belirteç olarak belirtilmiştir. Periferel zon lezyonları için 0.9 cc kesme değeri olarak belirlenmiş olup bu değerin üstündeki hastalarda %50 oranında EPU izlendiği ve EPU görülme riskinin yaklaşık 5 kat artırdığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda patolojik EPU için kesme değeri 1.512 cc olarak belirlenmiş olup aradaki farkın transizyonel zon lezyonlarının, periferel zon lezyonlarına göre genellikle daha yüksek volümlere ulaşması ve bizim çalışmamızda lezyon lokalizasyonundan bağımsız ölçüm yapılmasına ikincil olduğu düşünülmüştür. Lim ve ark.nın [115] yaptığı 73 hastalık bir çalışmada 38 hastada

(%52) patolojik EPU izlenmiş, aksiyel kesitlerde manuel olarak tümör sınırları çizildikten sonra yazılımla 3 boyutlu olacak şekilde hacim hesaplaması yapılmıştır. EPU öngörüsü için kesme değeri lezyon lokalizasyonundan bağımsız olarak 2.1 cc olarak belirlenmiş olup aradaki farkın ölçüm yöntemine bağlı olabileceği düşünülmüştür .

Çalışmamızda cerrahi sonrası saptanan PCS ile pre-operatif MRG’de ölçülen İTV arasında ilişki incelendiğinde, PCS bulunan 59 hastada (%16.5), PCS bulunmayan gruba göre medyan İTV anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (1,391 cc’ye karşı 0,702). Sugano ve ark.nın [106] çalışmasında PCS 71 hastada (%15,7) pozitif saptanmış ve PCS bulunan hastalarda medyan İTV, PCS bulunmayan gruba göre kısmen daha yüksek bulunmuş (0.977 cc vs 0.807) ancak diğer patolojik durumların aksine, ölçülen İTV değeri cerrahi sonrası saptanan PCS için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde bildiğimiz kadarıyla preoperatif prostat MRG tetkikleriyle PCS arasındaki ilişkiyi indeks tümör volümleri açısından inceleyen başka çalışma bulunmamakla birlikte patolojik spesmenler üzerinden yapılan ölçümlerle ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Knoedler ve ark.nın [116] 13.000’den fazla hastayı inceleyen büyük serisinde, patolojik örneklerdeki indeks lezyon üzerinden elipsoid formülle tümör volümleri hesaplanmıştır. Çalışmada İTV arttıkça PCS riskinin de anlamlı şekilde arttığı; her iki parametrenin birbiriyle ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Chun ve ark. [117] ise bir başka patolojik çalışmada, artan İTV ile PCS görülme riskinde de korele bir artış olduğunu belirtmiştir . Sugano ve ark.nın çalışmasında toplam 102 hastada (%22,8) patolojik EPU izlenirken, bizim çalışmamızda 199 hastada (%55,7) EPU izlenmiştir. Bu oranlar, bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda lokal ileri hastalığın daha fazla oranda izlendiğini göstermekte olup preoperatif prostat MRG’deki İTV ölçümünün PCS’yi öngörme performansındaki farkın olası nedeni olarak düşünülmüştür. Ayrıca bulgularımız, patolojik çalışmalarla da paralellik göstermektedir.

Tümörün prostat kapsülü ile temas uzunluğunun patolojik EPU ile ilişkisini inceleyen ilk çalışma Ukimura ve ark. [118] tarafından 95 hasta üzerinden yapılmış olup, organ sınırlı ve ekstraprostatik uzanımlı lezyonlar arasında ultrason eşliğinde yapılan ölçümlerde, TKTU arttıkça patolojik olarak da EPU saptanma oranlarında anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur. Sonrasında yapılan birçok çalışma ve metaanalizlerde genel olarak TKTU'nun patolojik EPU'yu saptama konusunda orta düzeyde tanısal performansa sahip olduğu, kesme değerinin tümör lokalizasyonu, klinik senaryo gibi çeşitli faktörlere göre uyarlanması gerektiği bildirilmiştir [119], [120]. Baco ve ark.nın [121] 111 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, prostat MRG ile belirlenen TKTU için en uygun eşik değeri 20 mm olarak bulunmuştur. Bu kesme değerinde patolojik EPU için duyarlılık %79, özgüllük %85, PÖD %76 ve NÖD %88 olarak belirtilmiştir. Kongnyuy ve ark.nın [122] 379 hasta üzerinde yaptığı çalışmada kesme değeri olarak 12.5 mm ele alındığında %77 duyarlılık ve %59 özgüllük elde edilmiştir. Martini ve ark.nın [123] çalışmasında ise 99 kişilik hasta grubunda en uygun kesme değeri 14 mm olarak kabul edilmiş olup bu kesme değerinde duyarlılık %74, özgüllük %68 olarak bulunmuştur. Rosenkrantz ve ark.nın [124] 90 hastayı içeren çalışmasında, TKTU'nun EPU öngörüsünde yüksek duyarlılık sağladığı ve subjektif değerlendirmelere göre daha iyi gözlemciler arası uyum sağladığı gösterilmiştir. Patolojik olarak sadece tek bir odakta EPU olması ve bu odakta en fazla 0.5mm derinlikte uzanım izlenmesinin fokal EPU; birden fazla odakta EPU olması ya da tek odakta 0.5mm'den fazla derinlikte uzanım izlenmesi durumunda fokal olmayan EPU tanımlaması yapılan çalışmada, fokal EPU için T2A görüntüler ve ADC haritalarında sırasıyla 6 mm ve 7 mm; non-fokal EPU için ise T2A ve ADC haritalarda sırasıyla 10 mm ve 7 mm eşik değerleri optimal bulunmuştur. Bu eşiklerle yapılan değerlendirmelerde %80–89 arasında duyarlılık ve %73–75 arasında özgüllük elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca, TKTU ölçümünün klasik MRG bulgularına kıyasla daha tekrarlanabilir ve standartlaştırılabilir bir parametre olduğu vurgulanmıştır. Matsumoto ve ark.nın [125] yaptığı 233 hastayı kapsayan çalışmada, 109 hastada (%47) anterior ve 124

hastada (%53) posterior yerleşimli tümör saptanmış, 10-20 mm arasında TKTU bulunan hastalarda anterior yerleşimli tümörlerde %28, posterior yerleşimli tümörlerde %53 oranında patolojik olarak EPU saptanmış; anterior tümörlerin ekstraprostatik alana yayılma olasılığının daha düşük olduğunu belirlemiştir. Bu nedenle EPU öngörüsü için iki ayrı olasılık eğrisi oluşturulması gerektiğini ileri sürülmüş ancak kesme değerleri net olarak belirtilmemiştir. Ahn ve ark.nın [126] 221 hasta üzerindeki retrospektif çalışmasında, anterior prostat kanserlerinde patolojik EPU'yu öngörmek amacıyla kapsüle ait morfolojik ve kantitatif bulgular analiz edilmiştir. TKTU için 11 mm'lik kesme değeri optimum eşik olarak belirlenmiştir. Bu değerde duyarlılık %77 ve özgüllük %68 olarak belirlenmiştir. Biz de çalışmamızda lezyon lokalizasyonundan bağımsız olarak TKTU'nun patolojik EPU öngörüsünde yüksek ayırım gücüne sahip bir parametre olduğunu tespit ettik. En uygun kesme değeri olan 13 mm'yi baz aldığımızda, duyarlılığı %79.9, özgüllüğü ise %63.3 olarak hesapladık. 13 mm ve üzeri TKTU olan hastalarda patolojik olarak EPU görülme olasılığı, 13 mm altı olanlara kıyasla 6.7 kat daha fazla bulunmuş olup her 1 mm'lik artışın EPU riskini %10.6 oranında artırdığını belirledik. Buna göre TKTU'nun patolojik EPU'yu öngörmeye bir parametre olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda bulduğumuz 13 mm eşik değerinin, Mehralivand ve ark.nın [2] çalışmasında tariflenen NCI EPU derecelendirme sistemine uygulanması halinde, 11 hastanın derece 0'dan derece 1'e yükseldiği, derece 1 olarak belirlenen 7 hastanın da derece 2'ye yükseldiği; ancak TKTU eşik değerinin 13mm olarak belirlenmesinin bizim hasta grubumuz için patolojik EPU öngörü performansında anlamlı değişikliğe yol açmadığını tespit ettik. Cerrahi sonrası görülen PCS öngörüsünde TKTU'nun performansını değerlendirdiğimizde ise kesme değeri bizim hasta grubumuzda 20 mm olarak belirlenmiş olup, bu kesme değerinde duyarlılık %49,15 özgüllük %69.8 olarak hesaplanmıştır. Literatürde direkt PCS öngörüsünde kullanılacak TKTU değeriyle ilgili yeterli çalışma olmamakla birlikte PCS'ye yönelik geliştirilen skorlama sistemlerinde farklı değerler izlenmiştir. Park ve ark.nın [4]

çalışmasında ≤ 14 mm için 0 puan, 15-24 mm için 1 puan ve ≥ 25 mm için 2 puan verildiği; Xu ve ark.nın [127] çalışmasında ise TKTU ölçümünün ≥ 20 mm olup olmamasına göre gruplandığı izlenmektedir.

Kapsülde bombeleşme ve kapsülde düzensizlik, PI-RADS v2.1 kılavuzunda yer alan, patolojik EPU açısından anlamlı olabilecek kriterler arasında sayılan, birçok çalışmada skorlama sistemine dahil olan parametrelerdendir [2], [3], [78], [128], [129]. Ahn ve ark. [126] tarafından retrospektif olarak 221 hasta üzerinde yapılan analizde, kapsül üzerindeki değişiklikler, kantitatif özelliklerle tanısal performans açısından incelenmiştir. Bu çalışmada 5 dereceli sayısal bir ölçeklendirme yapılmış olup normal kapsül 1 puan olarak kabul edildiğinde kapsülde bombeleşme bulgusuna 3 puan verilmiştir. Çalışmanın sonucunda kapsül morfolojisi skoru ≥ 3 olan olguların patolojik EPU tespitindeki duyarlılığı %58, özgüllüğü %85 olarak hesaplanmıştır. Guerra ve ark.nın [129] 169 hasta üzerindeki prospektif çalışmasında patolojik EPU bulunan ve bulunmayan hastalar arasında yapılan değerlendirmede, EPU bulunan 44 hastanın 39'unda (%88.64) kapsülde bombeleşme izlenirken, bulunmayan 125 hastanın 64'ünde (%51.20) kapsülde bombeleşme izlenmiş, iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kapsülde bombeleşmenin patolojik EPU öngörüsündeki duyarlılığı %88.6 özgüllüğü %51.2, kapsül düzensizliği bulgusunun ise duyarlılığı %86.4, özgüllüğü %64.8 olarak bulunmuştur. Ayrıca Mehravand ve ark.nın [2] çalışmasında tariflenen NCI EPU derecelendirme sisteminde, hem derece 1 hem de derece 2'de kapsülde bombeleşme ve/veya düzensizliğin parametreler arasında yer aldığı görülmektedir. Pesapane ve ark.nın [3] çalışmasında tariflenen T evreleme sisteminde ise kapsüller bombeleşmenin erken bulgulara, düzensizliğin ise geç bulgulara ait parametreler arasında yer aldığı izlenmektedir. Çalışmamızda kapsülde bombeleşme ve düzensizlik gibi morfolojik bulguların patolojik EPU ile olan ilişkisi incelendiğinde, EPU bulunan grupta hem kapsülde bombeleşme hem de kapsül düzensizliği bulgularının EPU bulunmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda tespit edildiği görülmüştür. Kapsül

bombeleşmesi bulgusunun patolojik EPU'yu öngörmeye duyarlılığı %76.9 ve özgüllüğü %66.5, kapsül düzensizliğinin ise duyarlılığı %66.8 ve özgüllüğü %75.9 bulunmuştur. Bu bulgular daha önce tanımlanmış çalışmalardaki sonuçlarla uyumludur. Cerrahi sonrası PCS riski açısından yapılan değerlendirmede, kapsülde bombeleşme bulgusunun PCS öngörüsündeki duyarlılığı %77.9, özgüllüğü %46.3, kapsül düzensizliği için duyarlılık %72.9, özgüllük %57.0 olarak hesaplanmıştır. Sonuçlarımıza göre bu bulguların, PCS öngörüsüyle ilgili literatürde yeterli çalışma bulunmamakla birlikte, duyarlılıkları yüksek özgüllükleri ise düşük bulunmuştur.

RPA obliterasyonu patolojik EPU öngörüsünde değerlendirilen bir diğer parametredir. Çalışmamızda patolojik EPU öngörüsünde RPA obliterasyonunu, yüksek özgüllüğe (%84) ve düşük duyarlılığa (%37) sahip bir parametre olarak bulduk. Ancak bu bulgu yalnızca posterior yerleşimli lezyonlarda görülmesi nedeniyle prostattaki tüm lezyonlar açısından EPU riskini öngörmeye yetersizdir. Pesapane ve ark.nın [3] çalışmasında tariflenen T evreleme sisteminde, RPA obliterasyonu geç bulgular arasında yer almakta olup tümörün ekstraprostatik alana uzanım sürecindeki sondan bir önceki basamak olarak belirtilmiştir. Mehralivand ve ark.nın [2] yayımladığı prospektif çalışmada, RPA obliterasyonu, EPU öngörmeye anlamlı bir MRG bulgusu olarak değerlendirilmiş ve EPU için 6.7 kat artmış risk ile anlamlı bulunmuştur. RPA obliterasyonunun duyarlılığı %25 özgüllüğü %95 olarak raporlanmıştır. Beyersdorff ve ark.nın [130] yaptığı 24 hastayı içeren 3T MRG çalışmasında RPA obliterasyonunun EPU öngörmedeki duyarlılığı %20 özgüllüğü ise %89 olarak bulunmuştur. Ayrıca, bu bulgu için gözlemciler arası uyumun zayıf olduğu ($\kappa < 0.2$) belirtilmiş, bu da değerlendirmedeki subjektifliği göstermiştir. Gatti ve ark.nın [131] 276 hasta üzerinde yayımladığı çalışmada, RPA obliterasyonu, patolojik EPU'yu öngörmeye çok yüksek özgüllük (%100) fakat çok düşük duyarlılığa (%9) sahip bir bulgu olarak tanımlanmıştır. Bu bulgu çalışmada en yüksek risk kategorisine sahip

bulgularından biri olarak tariflenmiştir. Ancak nadir gözlemlendiği için RPA obliterasyonunun varlığı EPU'yu güçlü şekilde desteklese de, erken tanı açısından sınırlı bir katkı sunduğu belirtilmiştir. Martini ve ark. [123] tarafından yapılan bir çalışmada da RPA obliterasyonu, EPU'yu öngörmede %96 gibi oldukça yüksek bir özgüllük sunarken, duyarlılık oranı %16 olarak belirtilmiştir. Bu durum, RPA obliterasyonunun varlığının patolojik EPU açısından oldukça kuvvetli bir gösterge olduğunu, ancak yokluğunun EPU'yu dışlamada yeterli olmadığını ortaya koymaktadır. Sonuç olarak hem çalışmamızda hem de literatürde RPA obliterasyonu patolojik EPU öngörüsünde özgüllüğü yüksek ancak duyarlılığı düşük bir parametre olarak tariflenmektedir. Bu bağlamda, RPA obliterasyonunun özellikle cerrahi planlama öncesi EPU açısından yüksek riskli olguların belirlenmesinde yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak PCS öngörüsünde bizim hasta grubumuzda istatistiksel anlamlı bir parametre olarak bulunmamıştır.

Prostat MRG'de izlenen direkt EPU bulgusuna yönelik yapılan araştırmalarda ise, Mehralivand ve ark.nın [2] 553 hastalık ve EPU derecelendirme sisteminin tariflendiği çalışmasında, bu bulgu için özgüllük %96 duyarlılık %30 olarak belirtilmiştir. Boesen ve ark.nın [132] 87 prostat kanserli hastayı içeren prospektif çalışmasında, MRG'de doğrudan tümör dokusunun ekstraprostatik alana uzanımı, özgüllüğü yüksek (%96) fakat duyarlılığı düşük (%29) bir bulgu olarak tanımlanmıştır. Bu doğrudan invazyon bulgusu, çalışmada en yüksek risk skoru olan 5 olarak sınıflandırılmış ve 11 hastada izlenmiştir. Bu hastaların 9'unda patolojik EPU doğrulanmıştır. Chen ve ark.nın [133] 353 hastayı içeren retrospektif çalışmasında, mpMRG'de ekstrakapsüler dokuda doğrudan tümör dokusu varlığı en yüksek tanısal özgüllüğe sahip bulgulardan biri olarak tanımlanmıştır. Bu bulguya sahip 26 hastanın 21'inde (%80.8) patolojik EPU doğrulanmıştır. Bu nedenle EPU risk skorunun en yüksek düzeyini temsil eden bu bulgunun, özellikle nörovasküler demet koruyucu cerrahi kararı verilirken dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir. Costa ve ark.nın [134] 80 hastayı içeren

retrospektif çalışmasında, mpMRG’de tümörün doğrudan uzanımı en güçlü pozitif öngörü değerine (%85.5) sahip bulgulardan biri olarak tanımlanmıştır. Bu bulguya sahip 69 hastanın 59’unda patolojik olarak EPU doğrulanmış olup anlamlı ilişki göstermiştir. EAA değeri 0.77 olarak hesaplanmış olup, MRG’de saptandığında EPU lehine kuvvetli kanıt olarak değerlendirilmiştir. Gatti ve ark.nın [131] iki merkezli 276 hastalık retrospektif çalışmasında, mpMRG’de doğrudan ekstrakapsüler tümör invazyonu bulgusu 9 hastada izlenmiştir. Bu hastaların tamamında patolojik EPU doğrulanmış olup, bu bulgu %100 PÖD ve %100 özgüllük göstermiştir. Ancak duyarlılığı %20 olarak bulunmuştur. Onay ve ark.nın 110 hastayı içeren retrospektif çalışmasında, mpMRG’de gözle görülebilir ekstraprostatik yayılımın varlığı EPU’yu öngörmeye yüksek özgüllük (%97) ve düşük duyarlılığa (%23) sahip bir bulgu olarak tanımlanmıştır. Tümörün doğrudan prostat dışına uzanımını göstermesi nedeniyle geç dönem göstergesi olarak kabul edilmiş ve yüksek özgüllüğü nedeniyle varlığı halinde EPU için oldukça güvenilir bir prediktör olarak değerlendirilmiştir [135]. Çalışmamızda tümörün multiparametrik prostat MRG’de doğrudan ekstraprostatik alana uzanımı, 59 hastada izlenmiş olup, bu bulgunun patolojik EPU öngörüsünde yüksek özgüllük (%97) ve PÖD (%93) sağladığı, ancak düşük duyarlılığa (%28) sahip olduğu ve doğruluk oranının %58,5 olduğu gösterilmiştir. Literatürde, direkt EPU bulgusunun PCS öngörüsü açısından duyarlılık ve özgüllük değerlerine dair net veri bulunmamakla birlikte, bizim hasta grubumuzda bu parametrenin PCS öngörüsünde %86 özgüllük ve %27 duyarlılık ile gösterdiği bulunmuştur. EPU derecelendirme sisteminde tek başına 3. derece olarak tanımlanan ve T evreleme sisteminde tümörün ekstraprostatik yayılım sürecinin son basamağını temsil eden bu bulgunun, patolojik EPU öngörüsünde lokal ileri evre hastalığı saptamada ve cerrahi sonrası PCS riskini öngörmeye anlamlı bir parametre olarak dikkate alınması gerektiği kanaatindeyiz. Özellikle, cerrahi teknik modifikasyonu yapılması, hastanın PCS gelişim riski konusunda preoperatif dönemde bilgilendirilmesi ve neoadjuvan tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi açısından doğrudan EPU bulgusunun raporlanması

klirik yönetim için önem arz etmektedir. Bu hasta grubunda cerrahi öncesinde veya cerrahi yerine hormonal tedavi ya da radyoterapi seçeneklerinin gündeme alınması, prognoz ve tedavi planlaması açısından değerlendirilebilir.

Beyersdorff ve ark.nın [130] 24 hastalık prospektif çalışmasında, NVD tutulumunun, EPU'nun değerlendirilmesini sağlayan morfolojik MRG kriterlerinden biri olduğu belirtilmiştir. 1.5 T MRG'de bu bulgunun duyarlılığı %20, özgüllüğü %83; 3.0 T MRG'de ise duyarlılığı %40, özgüllüğü %67 olarak saptanmıştır. NVD tutulumunun, çalışmadaki diğer kriterlerle karşılaştırıldığında, duyarlılığının düşük, zgllğnin ise orta düzeyde olduğu bildirilmiştir. Gatti ve ark.nın [131] geliştirdiği EPU skrolama sisteminde, PI-RADS v2.1 kriterleri ile tanımlanan EPU bulguları nicel bir skrolama sistemine entegre edilerek, EPU varlığını öngörme amaçlanmıştır. EPU ile ilişkili riskli bulgu saptanmaması durumunda 1 puan, direkt EPU varlığında ise 5 puan verilen sistemde, NVD tutulumu 4 puan ile yüksek riskli bulgular arasında değerlendirilmiştir. NVD tutulumu tek başına %96 özgüllük ve %85 PD sağlarken, varlığında EPU riskinin yaklaşık 9 kat arttığı belirtilmiştir. Buna karşın, duyarlılık değeri %24 olarak bulunmuştur. EPU sisteminin genel doğruluğu ise 3 puan ve üzeri skrolarda %82 duyarlılık, %77 zgllk, %74 PD ve %84 ND olarak hesaplanmıştır. Onay ve ark.nın [135] 110 hastalık retrospektif çalışmasında, NVD tutulumu %83 özgüllük ve %41 duyarlılık ile EPU ngrsnde anlamlı bulunmuştur. Bu bulgunun, özellikle geç evre EPU ile ilişkili olabileceği; ancak yüksek özgüllüğüne rağmen tek başına tanıda yeterli olmayabileceği ifade edilmiştir. Valentin ve ark.nın [136] 136 hastayı içeren retrospektif çalışmasında, mpMRG'de NVD tutulumu, patolojik T3a evresi öngörüsünde %100 duyarlılık ve %100 ND ile yüksek dışlama değeri göstermiştir. Ayrıca, pT2 evresinde hiçbir hastada NVD tutulumu saptanmamıştır. Bu bulgular, NVD tutulumu varlığında EPU şüphesini desteklemesi açısından önemli olmakla birlikte, tek başına tanı koydurucu olmadığını ortaya koymaktadır. Yu ve ark.nın [137] 1997 tarihli çalışmasında, MRG

görüntüleme bulgularının EPU öngörüsündeki rolü değerlendirilmiş ve NVD tutulumunun EPU için anlamlı prediktörlerden biri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, NVD tutulumu %95 özgüllük ve %38 duyarlılık ile tanımlanmıştır . Bizim çalışmamızda NVD tutulumu, EPU öngörüsünde %97 özgüllük ve %21 duyarlılığa ve %55,1 doğruluğa sahip bir bulgu olarak tanımlanmıştır. NVD tutulumunun cerrahi sonrası izlenen PCS öngörüsündeki rolüne baktığımızda ise, NVD tutulumu için bizim hasta grubumuzda %22.0 duyarlılık ve %88.9 özgüllük değerleri hesaplanmıştır. Literatürde NVD tutulumunun PCS öngörüsünde kullanılmasına yönelik yeterli veri bulunmamış olup patolojik EPU varlığı açısından bildirilen sonuçlar çalışmamızla uyumludur. Sonuç olarak NVD tutulumunun özellikle ileri evre ya da direkt EPU ile ilişkili olduğunu; bu nedenle değerlendirme sistemlerinde daha çok yüksek riskli veya geç evre göstergesi olarak kabul edilmesi gerektiğini, preoperatif MRG’de tespit edilmesi durumunda PCS açısından da fikir verebileceğini düşünmekteyiz.

Lin ve ark.nın [138] 188 hastalık retrospektif çalışmasında, prostat volümü, serum PSA değerleri ve PSA dansitesinin EPU ile ilişkisi araştırılmıştır. EPU bulunan grupta, bulunmayan gruba göre prostat volümünde anlamlı fark bulunmazken, EPU pozitif grupta PSA ortalama 19.4 ± 18.4 ng/ml iken, organ sınırlı hastalarda 11.5 ± 7.1 ng/ml bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Benzer şekilde, PSA dansitesi de EPU bulunan grupta (0.554 ± 0.381 ng/ml/cm³) ile organ sınırlı gruba kıyasla (0.313 ± 0.274 ng/ml/cm³) anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Heidegger ve ark.nın [139] 197 hastayı içeren retrospektif çalışmasında, aktif izlemdeki düşük riskli prostat kanserli hastalarda PSA düzeyi ve PSAD’nin patolojik kötüleşmeyi öngörmedeki rolü değerlendirilmiştir. İzlem sonucunda cerrahi yapılması gereken olgular çalışmaya dahil edilmiş olup PSAD ≥ 0.15 ng/ml olan hastalarda PCS görülme sıklığı anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur . Guerra ve ark.nın [129] 169 hastalık prospektif çalışmasında, mpMRG özellikleri ile birlikte PSA değeri, PSAD ve prostat volümünün patolojik EPU ile ilişkisi değerlendirilmiştir. EPU

bulunan hastalarda PSA ve PSAD düzeyleri daha yüksek görülmekle birlikte bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p = 0.212$ ve $p = 0.090$). Bu bulgular, PSA veya PSAD tek başına EPU prediktörü olmadığını göstermektedir. Chang ve ark.nın [140] 121 prostat kanserli hastayı içeren retrospektif çalışmasında, PSAD, serum PSA düzeyi ve prostat hacminin EPU ile ilişkisi araştırılmıştır. PSA (7.37 vs 6.32 ng/ml, $p = 0.03$) ve özellikle PSAD (0.43 vs 0.26 ng/ml/cc, $p < 0.001$) EPU pozitif grupta anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Prostat hacmi EPU pozitif grupta daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak sınırda kalmıştır ($p = 0.08$). En uygun PSAD eşik değeri 0.29 ng/ml/cc olarak belirlenmiştir (duyarlılık: %72, özgüllük: %68). Bu bulgular, PSAD'nin EPU tahmininde PSA'dan daha güçlü ve güvenilir bir preoperatif parametre olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda EPU öngörüsünde PSA dansitesi için belirlenen en uygun kesme değeri ise 0.14 ng/ml/cc olarak hesaplanmış olup bu kesme noktasında duyarlılık %73,87 özgüllük %61,15 olarak belirlenmiştir. PCS öngörüsünde ise PSA dansitesi için en uygun kesme değeri 0.264 ng/ml/cc olarak belirlenmiş olup bu kesme noktasında duyarlılık %44.1, özgüllük %76.8 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda PSA dansitesi değerinin, kesme değerlerine göre yüksek riskli hastaları belirlemede fayda sağlayabileceği düşünülmüştür. PSA değerleri hem patolojik EPU hem de cerrahi sonrası PCS saptanan olgularda, saptanmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Prostat volümü ile PCS öngörüsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış olup prostat volümü küçüldükçe patolojik EPU oranında bir miktar artış olduğu dikkati çekmiştir.

PCS açısından literatürdeki çalışmalar büyük oranda biyokimyasal rekürrens, cerrahi yöntemler, tümör lokasyonlarının PCS'ye etkisi veya PCS ile ilişkili olabilecek radyolojik-anatomik ölçümleri içermektedir. Çalışmamızda biyokimyasal rekürrens açısından

hastaların takibinde yeterli veriye ulaşamadığımız için buna yönelik bir değerlendirme yapılmamıştır.

Güncel cerrahi uygulamalarda, robot yardımlı radikal prostatektomi (RYRP), daha düşük komplikasyon oranları ile öne çıkmaktadır. Porcaro ve ark.nın [141] 2013-2017 yılları arasında 732 hastayı içeren retrospektif çalışmasında, robot yardımlı RP geçiren hastalarda ortalama %26,2 PCS bulunmuştur. Tewari ve ark.nın [142] 2002–2010 yılları arasında yapılan çalışmaları içeren meta-analizinde, toplam 57.303 LRP ve 62.389 RYRP uygulanan hasta değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre, RYRP grubunda LRP'ye kıyasla PCS oranı (%16,2'ye karşı %20,4), intraoperatif komplikasyon oranı (%0,4'e karşı %1,6) ve nörovasküler hasar oranı (%0,4'e karşı %2) anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Organa sınırlı hastalarda (pT2) PCS oranı RYRP için %10,7, LRP için %13 olarak bildirilmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak organa sınırlı olmayan olgularda (pT3), PCS oranları RYRP için %37,2, LRP için %39,7 olup fark anlamlı bulunmamıştır. Cao ve ark.nın [143] 2019 tarihli meta-analizinde ise yalnızca organa sınırlı prostat kanseri bulunan hastalar (pT2) dahil edilmiş ve RYRP ile LRP yöntemleri açık radikal prostatektomi ile karşılaştırılmıştır. Bu analizde 8 çalışmada toplam 8.183 RYRP ve 5 çalışmada toplam 554 LRP uygulanmış hasta incelenmiş; RYRP grubunda PCS oranının LRP'ye kıyasla belirgin şekilde daha düşük olduğu (%16,5'e karşı %29,8) rapor edilmiştir. Tan ve ark.nın [144] 2019 yılında yayımladıkları, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü verilerine dayanan, geniş retrospektif kohort analizinde, organa sınırlı hastalarda (pT2), toplamda 8.890 hastaya açık radikal prostatektomi, 1.882 hastaya LRP, 33.347 hastaya ise RYRP yapıldığı belirtilmiştir. PCS oranları açık radikal prostatektomi için %10,6, LRP için %8,5, RYRP için %9,7 belirtilmiştir. Tan ve ark.nın çalışması hem genel PCS oranları açısından hem de LRP'nin RYRP'ye kıyasla daha az oranda PCS ile ilişki göstermesi açısından diğer çalışmalarla farklılık göstermektedir. Bu fark da çalışma içerisinde, seçilen hasta grubundaki farklılıklar

ve cerrahın deneyimine bağılı olarak değerlendirilmektedir. Bizim alışmamızda ise, tüm hastalara tek cerrah tarafından LRP uygulanmış olup cerrahi teknik açısından kıyaslama yapılamamıştır. 357 hastanın ise 59’unda (%16,5) PCS saptanmış olup bu değer literatürdeki LRP verilerine kıyasla genel olarak daha düşük olarak izlenmektedir.

Porcaro ve ark.nın [141] 2019 tarihli çalışmasında, LRP sonrası saptanan PCS ile patolojik verilerde hem EPU (pT3a) hem de SVİ (pT3b) varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Patolojik EPU’nun PCS riskinde yaklaşık 2.7 kat, SVİ’nin de PCS riskinde yaklaşık 2.9 kat artışa neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca PCS oranları tüm kohortta %26.3 olarak bildirilmiş ve EPU gösteren olgularda PCS oranı %60’a ulaşırken, bu oran pT2 evresindeki hastalarda %18.3 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışma, patolojik olarak hem EPU hem de SVİ’nin cerrahi spesmenlerde saptanan PCS için bağımsız ve güçlü risk faktörleri olduğunu ortaya koymaktadır . Cheng ve ark.nın [145] 1999 yılındaki çalışmasında, patolojik spesmenlerde EPU ve PCS durumlarının, radikal prostatektomi sonrası hastalık progresyonu üzerindeki etkisi kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Patolojik EPU ve PCS arasındaki ilişki anlamlı bulunmuş olup PCS saptanan hastaların %34’ünde EPU, PCS saptanmayan hastaların ise %20’sinde EPU tespit edilmiştir. Ayrıca sadece PCS bulunan hastalarda 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %78, yalnızca EPU olanlarda %90, hem PCS hem EPU pozitif olanlarda ise sadece %55 olarak bulunmuştur. Bu bulgular, PCS ve EPU’nun birlikte varlığının hastalık nüksü açısından sinerjistik risk oluşturduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, bu alışma, PCS ve EPU’nun hem ayrı ayrı hem de birlikte, hastalık seyrinde önemli prognostik faktörler olduğunu, özellikle birlikte bulunmaları durumunda progresyon riskinin belirgin biçimde arttığını göstermiştir. Bu nedenle, cerrahi sınırların ve EPU’nun dikkatle değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır . Sonuç olarak hem patolojik EPU hem de SVİ varlığı organ dışına yayılımı gösterme ve böylece cerrahi sınırın negatif bırakılmasını zorlaştırmaları açısından önem taşımaktadır. Bizim alışmamızda da

patolojik spesmenlerde hem EPU hem de SVİ bulunan hastalarda PCS varlığı, bulunmayan gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek oranda izlenmiş olup literatür verileriyle uyumludur. Preoperatif prostat MRG’de direkt EPU bulgusu izlenen hastaların %27.1’inde, SVİ bulgusu izlenen hastaların %30,8’inde patolojik olarak PCS saptanmıştır. Preoperatif MRG tetkiklerinde bu bulguların varlığının belirlenmesi cerrahi planlama ve sonuçları öngörme açısından önem arz etmektedir.

Radikal prostatektomi sonrası izlenen PCS’nin, tümörün anatomik lokalizasyonu ile ilişkisi birçok patolojik ve radyolojik çalışmada değerlendirilmiştir. Hansomwong ve ark.nın [146] 1070 prostat kanserli hastayı kapsayan retrospektif çalışmasında, tümör lokalizasyonu ile PCS arasındaki ilişki araştırılmıştır. Preoperatif MRG’si bulunan ve bulunmayan iki farklı hasta grubu üzerinde yapılan çalışmada, PCS en sık apeks bölgesinde görülmüş (%33.2), bunu posterior (%13.5) ve mesane boynunda(%12.7) yerleşim gösteren lezyonlar izlemiştir. Preoperatif mpMRG yapılan grupta, mpMRG’si olmayan gruba göre, posterior yerleşimli lezyonlardaki PCS oranı anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (sırasıyla, %9.0’a karşı %15.4). Ayrıca cerrahin deneyimi arttıkça PCS oranlarında azalma olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, PCS riskinin yalnızca lokal tümör dağılımına değil, aynı zamanda preoperatif görüntüleme ve cerrahi tecrübeye de bağlı olduğunu ortaya koymakta, MRG’nin özellikle kritik bölgelerde cerrahi planlamaya anlamlı katkı sağladığını göstermektedir . Lian ve ark.nın [147] 2020 yılında yayınladıkları 416 hastalık retrospektif çalışmasında, prostat kanseri hastalarında PCS lokalizasyonunun biyokimyasal rekürrens (BKR) üzerindeki etkisi detaylı şekilde analiz edilmiştir. Çalışmada apekte ve çoklu PCS varlığı, negatif cerrahi sınıra kıyasla BKR için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bu çalışmada apikal PCS’lerin BKR açısından en riskli bölge olduğu vurgulanmıştır. Koizumi ve ark.nın [148] 2018 yılında yayınladıkları retrospektif analiz çalışmasında, 127 açık radikal prostatektomi, 136 LRP ve 187 RYRP yöntemleri sonrası PCS oranları ve anatomik lokalizasyonları karşılaştırılmıştır. En düşük

PCS, RYRP grupta (%15) izlenmiştir. PCS yerleşimi açısından, açık radikal ve laparoskopik gruplarında en yaygın bölge apeks olurken (sırasıyla %44.4 ve %59.1), RYRP grubunda en sık PCS mesane boynunda saptanmıştır. Silberstein ve Eastham [149] tarafından 2014 yılında yayımlanan derleme çalışmasında, PCS'lerin en sık görüldüğü bölgeler apeks ve posterolateral lokalizasyonlar olarak belirtilmiştir. Bu dağılımın anatomik nedenleri arasında apeks bölgesinde kapsül bütünlüğünün az olması ve NVD korunma çabalarının posterolateral alanda disseksiyonu sınırlaması olarak belirtilmiştir. Watson ve ark.nın [150] çalışmasında 215 hasta üzerindeki çalışmada, RP sonrası PCS varlığı, lokalizasyonu ve yaygınlığı ile BKR arasındaki ilişki incelenmiştir. En sık PCS apikal (%40) ve posterolateral (%25) bölgelerde saptanmış olup çalışmaya dahil edilen hastaların %34'ünde PCS saptanmıştır. BKR, PCS bulunan hastalarda anlamlı şekilde daha sık görülmüştür. PCS olanlarda BKR oranı %34 iken, PCS bulunmayanlarda bu oran yalnızca %7 olarak belirlenmiştir. Yossepowitch ve ark. [151] çalışmalarında apeks bölgesindeki disseksiyonu prostat cerrahisinin en zor aşamalarından biri olarak tanımlamış ve bunun nedenini, bölgenin anatomik olarak zor erişilebilir olması, damarlar, sinirler ve üretral sfinkterin varlığı ile belirgin bir prostat kapsülünün bulunmamasına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda PCS oransal olarak en sık distal apeks yerleşimli lezyonlarda (n=25 %29,4) izlenmiş olup bunu SZ-SV bileşkesi (n=20, %25,3) ve AFMS (n=8, %20) düzeyleri takip etmiştir. İstatistiksel olarak en güçlü ilişkinin apeks yerleşimi olduğu tespit edilmiş olup literatürle tutarlı olarak bulunmuştur. PL düzeyinde yerleşim gösteren tümörlerde ise PCS %15,7 (n=30) oranında izlenmiş olup, PL yerleşimin PCS pozitifliği açısından ek bir risk oluşturmadığı saptanmıştır. PL yerleşimli lezyonlara yönelik, sinir koruyucu cerrahi yapılan ve yapılmayan gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Riskli bölgeler hariç prostatın diğer lokalizasyonlarında lezyonu bulunan hastaların ise yalnızca %6,7'sinde (n=5) PCS saptanmıştır. Buna göre bizim hasta grubumuzda tümörün yalnızca yerleşim yerinin posterolateral olmasının tek başına bir risk faktörü sağlamadığını, bu düzeydeki kapsül

morfolojisindeki değişikliklerin veya direkt EPU bulgusu, NVD tutulumu bulgularının olmasının cerrahi sonrası görülen PCS açısından anlamlı olabileceğini göstermiştir.

Apeks düzeyindeki lezyonlara yönelik yapılan çalışmalarda, pelvik anatominin cerrahi teknik üzerinde belirleyici olduğu, özellikle dar ve derin pelvis yapısının daha uzun ameliyat süresi ve artmış kan kaybı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [1]. Benzer şekilde, preoperatif olarak değerlendirilebilen pelvik ölçümlerin PCS gelişimiyle ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir[152][153]. Özellikle, simfizis pubisin en proksimal kesiminden prostat apeksinin en distal noktasına kadar olan mesafeyi ifade eden ve preoperatif dönemde MRG ile ölçülebilen apikal derinlik (AD) değerinin, PCS gelişen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir [108]. Matikainen ve ark.nın[153] çalışmasında PCS pozitif hastalarda medyan AD değeri 32 mm, PCS negatif olanlarda ise 28 mm olarak bildirilmiş; ancak PCS öngörüsünde kullanılabilecek spesifik bir kesme değeri tanımlanmamıştır. Çalışmamızda ise apeks düzeyinde PCS saptanan olgularda medyan AD değeri 35,9 mm, PCS negatif olgularda ise 30,1 mm olarak ölçülmüş ve en uygun kesme değeri 30,95 mm olarak belirlenmiştir. Buna ek olarak, postoperatif üriner inkontinans açısından prognostik öneme sahip olduğu bildirilen[154] simfizis pubis yüksekliği (SPY) ile AD arasındaki oranların da cerrahi planlama açısından anlamlı olabileceği düşünerek yaptığımız analizde, AD/SPY oranının 0,85 ve üstünde olduğu olgularda apeks yerleşimli lezyonlardaki PCS oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını belirledik. Bu doğrultuda, prostat MRG raporlarında özellikle apeks yerleşimli lezyonlarda AD ölçümü ve AD/SPY oranının rutin olarak rapor edilmesi, uygun cerrahi stratejinin belirlenmesine ve preoperatif hasta bilgilendirme sürecine katkı sağlayabilir.

Literatürde preoperatif MRG bulgularına dayalı olarak PCS riskini öngörmeye yönelik bazı skrolama sistemleri öne sürülmüştür Park ve ark.nın [4] 2021 yılında gerçekleştirdiği retrospektif çalışmada (n=430), tümörün apikal veya posterolateral

yerleşimli olması, PI-RADS skoru ve TKTU ölçümleri üzerinden yapılan skarlama sisteminde PCS'yi öngörme performansını için hesaplanan EAA değeri 0.77 bulunmuştur. Xu ve ark.nın [127] 2023 yılında gerçekleştirdiği retrospektif çalışmada (n=229), TKTU ≥ 20 mm, lezyon lokasyonu ve direkt EPU gibi parametrik bulgulara dayalı üçlü risk gruplaması (düşük, orta, yüksek) yapılmış ve PCS'yi öngörme performansını için 0.672 - 0.686 EAA değerleri bildirilmiştir Xu ve ark.nın [155]. 2025 yılında yayınladığı ikinci bir skarlama sisteminde, RYRP uygulanan 396 hastanın 489 tümör lezyonu, lezyon-bazlı olarak, TKTU, lezyon lokasyonu, direkt EPU varlığı ve AD parametreleri analiz edilerek, PCS'yi öngörme performansını için 0.76 - 0.82 EAA değerleri bildirilmiştir Bizim çalışmamızda herhangi bir skarlama sistemi uygulanmamış olmakla birlikte, TKTU ≥ 20 mm, tümörün apeks yerleşimli olması, direkt EPU ve SVİ bulgularının varlığı ve anatomik olarak prostatın apeks derinliği değerinin yüksek olması bulguları, PCS'yi öngörmede anlamlı bulgular olarak ön plana çıkmaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Öncelikle, retrospektif tasarıma sahip olması, veri toplama ve analiz süreçlerinde potansiyel seçim yanlılığı riskini beraberinde getirmektedir. Çalışmada gözlemciler arası uyum değerlendirilmemiş ve özellikle subjektif değerlendirmeye dayalı parametrelerin yorumlanmasında radyologlar arasındaki deneyim düzeyi farklılıklarının sonuçlar üzerindeki etkisi analiz edilmemiştir. Tüm hastalara tek cerrah tarafından sadece LRP yapılan çalışmamızda, cerrahın deneyiminin ve farklı cerrahi yöntemlerinin patolojik sonuçlara etkisi de değerlendirilememiştir. Her ne kadar çalışmamızda, tüm MRG çekimleri güncel PIRADS kılavuzuna uygun standart bir protokolle yapılmış olsa da, kullanılan görüntüleme sisteminin 1.5T manyetik alan gücüne sahip olması ve endorektal koil kullanılmamış olması, 3T cihazların ve endorektal koilin sağladığı daha yüksek sinyal kalitesi ve çözünürlüğe kıyasla özellikle direkt EPU bulgularının tespitinde ve kapsül temas uzunluğu ölçümlerinde sınırlayıcı olabilir.

Sonuç olarak, prostat MRG’de hem EPU hem de PCS öngörüsünde değerlendirdiğimiz parametrelerin -özellikle indirekt MRG bulgularının- performansı tek başına karar verici olmaktan uzak olmakla birlikte, bu bulgular bir arada yorumlandıklarında önemli klinik fayda sağlayabilirler. Her ne kadar tek başına ideal bir öngörücü bulunmasa da, prostat MRG günümüzde prostat kanserinin lokal evrelemesinde elimizdeki en etkili ve non-invazif görüntüleme yöntemi olma özelliğini korumaktadır. NCI EPU derecelendirme sistemi, patolojik EPU’yu öngörmeye iyi bir performans göstermekte olup, günlük pratikte uygulanabilirliği kolay bir yöntem olarak ön plana çıkmaktadır. Diğer taraftan T evreleme sisteminde kullanılan bulguların tamamı, bizim çalışmamızda da patolojik EPU öngörüsünde istatistiksel olarak anlamlı parametreler olarak bulunmuştur. Bu evreleme sisteminde kullanılan erken ve geç bulgulardaki 8 ayrı parametreyi iki gruba ayırarak yaptığımız puanlama sistemine göre düşük ve yüksek riskli alt gruplara ayrılması, patolojik EPU’yu öngörmeye tanısallık performansı yüksek, klinik pratikte uygulanabilir alternatif bir değerlendirme yöntemi olarak kullanılabilir. Bunun yanı sıra, preoperatif MRG’de EPU öngörüsünde kullanılan parametrelerin önemli bir kısmının, daha düşük oranlarla da olsa PCS öngörüsünde de anlamlı bulunması, bu parametrelerin PCS öngörüsünde de dikkate alınması gerektiğini ortaya koymuştur. Ayrıca PCS öngörüsünde AD ve AD/SPY oranı gibi anatomik ölçümlerin de ek fayda sağlayabileceği görülmüştür.

6.SONUÇLAR

1. Mehralivand ve ark. tarafından tariflenen NCI EPU derecelendirme sistemi, bizim merkezimizdeki hastalar üzerinde de patolojik EPU'yu öngörmeye iyi performans göstermiştir. Artan derece ile doğru orantılı olarak EPU öngörüsünde de artış saptanmış ve derece 3 olarak değerlendirilen hastaların %93.2'ünde patolojik olarak EPU saptanmıştır.
2. Pesapane ve ark.nın çalışmasındaki T evreleme sistemindeki bulguların tamamı, bizim çalışmamızda da patolojik EPU öngörüsünde istatistiksel olarak anlamlı parametreler olarak bulunmuştur. Bu bulguların hem erken ve geç bulgular olarak iki grupta incelenmesi hem de bu grupların düşük ve yüksek riskli alt gruplara ayrılması, patolojik EPU'yu öngörmeye güncel, tanısal performansı yüksek, pratik bir uygulama sağlamıştır.
3. PI-RADS v2.1'de tariflenen, indeks lezyonlar temel alınarak incelenen, patolojik EPU ile ilişkilendirilen parametrelerden, prostat konturunda bombeleşme, kontur düzensizliği, TKTU ölçümü, NVD tutulumu, RPA ve VPA obliterasyonu, MRG'de direkt EPU izlenmesi, patolojik EPU'yu öngörmeye anlamlı bulunmuştur.
4. Lezyonun MRG'de direkt EPU bulgularına sahip olması, %97 özgüllük ve %93 PÖD ile çalışmamızda patolojik EPU açısından en güçlü parametre olarak tanımlanmıştır. NVD tutulumu %97 özgüllük ve %91 PÖD, RPA obliterasyonu %84 özgüllük ve %74 PÖD ile yine yüksek prediktif güce sahip parametrelerden olarak saptanmıştır.
5. Patolojik EPU'yu öngörmeye TKTU ölçümü için kesme değeri 13 mm olarak belirlenmiş olup, bu değerinde %75.6 duyarlılık ve %66.9 özgüllük saptanmıştır. LRP sonrası patolojik spesmenlerde PCS varlığını saptamada ise TKTU ölçümü için kesme değeri 20 mm olarak belirlenmiş, bu değerinde duyarlılık 49,15 özgüllük %69.8 olarak saptanmıştır.
6. Patolojik EPU ile ilişkili diğer parametreler olan, kapsülde bombeleşme, kapsül düzensizliği, NVD tutulumu, MRG'de direkt EPU varlığı, PCS ile de ilişkili bulunmuştur. Ancak bu parametrelerin PCS'yi ayırt etme gücünün genel olarak

EPU'ya kıyasla daha zayıf olduğu saptanmıştır. RPA ve VPA obliterasyonu ise PCS'yi öngörmeye anlamsız olarak saptanmıştır. PCS'yi öngörmeye en güçlü parametreler ise preoperatif MRG'de izlenen direkt EPU ve SVİ varlığı olarak bulunmuştur.

7. LRP sonrası cerrahi spesmenlerde PCS oranı %16.5 olarak saptanmıştır. PCS açısından en riskli anatomik lokalizasyonun distal apeks düzeyi olduğu, AFMS ve SZ-SV bileşkeleri de anlamlı diğer lokasyonlar olduğu tespit edilmiştir. PL düzeyindeki yerleşimin ise genel PCS oranıyla benzer olduğu görülmüştür.
8. Pre-operatif MRG ile İTV ölçümleri, hem EPU hem SVİ hem de PCS ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Özellikle kesme değerleri belirlenerek (EPU için 1.512cc, PCS için 2.058cc, SVİ için 1.771 cc) yapılan değerlendirmelerde kesme değerinin üstündeki hastalarda her üç patolojik durum için de riskin belirgin arttığı gözlenmiştir.
9. Klinik parametrelerden, yüksek PSA dansitesi ve serum PSA düzeyi, patolojik EPU ve PCS'yi öngörmeye anlamlı bulunmuş olup, EPU için PSA dansitesi 0.14 ng/ml/cc, PCS için 0.264 ng/ml/cc değerleri kesme noktaları olarak belirlenmiştir. Prostat volümü ile patolojik EPU arasında ters yönlü bir ilişki saptanmış olup, artan prostat hacmi ile EPU riskinin azaldığı görülmüştür. PCS öngörüsünde prostat volümünün anlamlı katkısı saptanmamıştır.
10. ISUP gruplarındaki artış ile hem EPU hem PCS riskinde artış saptanmıştır. ROC analizinde ISUP gruplandırması, EPU öngörüsünde orta düzeyde bir performans gösterirken PCS öngörüsü için yeteri kadar ayırt edici bir parametre olarak saptanmamıştır.
11. Prostat MRG'de saptanan SVİ, patolojik SVİ'yi öngörmeye %70.8 duyarlılık ve %92.5 özgüllük ile güçlü bir prediktör olarak değerlendirilmiştir.
12. Yalnızca distal apeks yerleşimli lezyonlarda kullanılabilecek AD ölçümü ve AD/SPY oranı, distal apeks düzeyindeki lezyonlarda PCS'yi ön görme açısından anlamlı bulunmuş ve AD/SPY oranı PCS öngörüsünde literatürde ilk kez uygulanmıştır.

7. KAYNAKLAR

- [1] H. Hricak *et al.*, “The role of preoperative endorectal magnetic resonance imaging in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy,” *Cancer*, vol. 100, no. 12, pp. 2655–2663, Jun. 2004, doi: 10.1002/cncr.20319.
- [2] S. Mehralivand *et al.*, “A Grading System for the Assessment of Risk of Extraprostatic Extension of Prostate Cancer at Multiparametric MRI,” *Radiology*, vol. 290, no. 3, pp. 709–719, Mar. 2019, doi: 10.1148/radiol.2018181278.
- [3] F. Pesapane, C. Standaert, P. De Visschere, and G. Villeirs, “T-staging of prostate cancer: Identification of useful signs to standardize detection of posterolateral extraprostatic extension on prostate MRI,” *Clin Imaging*, vol. 59, no. 1, pp. 1–7, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.clinimag.2019.08.007.
- [4] M. Y. Park, K. J. Park, M. hyun Kim, and J. K. Kim, “Preoperative MRI-based estimation of risk for positive resection margin after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: development and validation of a simple scoring system,” *Eur Radiol*, vol. 31, no. 7, pp. 4898–4907, Jul. 2021, doi: 10.1007/s00330-020-07569-z.
- [5] U. Asfuroğlu *et al.*, “Which one is better for predicting extraprostatic extension on multiparametric MRI: ESUR score, Likert scale, tumor contact length, or EPE grade?,” *Eur J Radiol*, vol. 149, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110228.
- [6] Y. Lin, L. A. Johnson, F. M. Fennessy, and B. Turkbey, “Prostate Cancer Local Staging with Magnetic Resonance Imaging,” *Radiol Clin North Am*, vol. 62, no. 1, pp. 93–108, Jan. 2024, doi: 10.1016/j.rcl.2023.06.010.
- [7] Axel A. Thomson, “Mesenchymal mechanisms in prostate organogenesis. Differentiation, 76(6), 587–598 | 10.1111/j.1432-0436.2008.00296.x”, Accessed: Apr. 28, 2024. [Online]. Available: <https://sci-hub.se/https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1432-0436.2008.00296.x>
- [8] L. T. Aaron, O. E. Franco, and S. W. Hayward, “Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia,” *Urologic Clinics of North America*, vol. 43, no. 3, pp. 279–288, Aug. 2016, doi: 10.1016/J.UCL.2016.04.012.
- [9] G. R. Cunha *et al.*, “Development of the human prostate,” *Differentiation*, vol. 103, pp. 24–45, Sep. 2018, doi: 10.1016/J.DIFF.2018.08.005.
- [10] D. Ertoy Baydar, “Prostat Kanser Patolojisi,” *Türk Radyoloji Seminerleri*, pp. 370–382, May 2018, doi: 10.5152/trs.2017.530.
- [11] M. Ittmann, “Anatomy and histology of the human and murine prostate,” *Cold Spring Harb Perspect Med*, vol. 8, no. 5, May 2018, doi: 10.1101/cshperspect.a030346.

- [12] G. M. Villeirs, K. L. Verstraete, W. J. De Neve, and G. O. De Meerleer, "Magnetic resonance imaging anatomy of the prostate and periprostatic area: A guide for radiotherapists," Jul. 2005. doi: 10.1016/j.radonc.2005.06.015.
- [13] Ginzburg S, *Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice* 41. Edition. 2016 1267-9, 41st ed. 2016.
- [14] Mustafa Secil, "Erkek Genital Sistemi," in *Temel Ultrasonografi ve Doppler*, 2nd ed., . 2013.
- [15] E. Journal Of Urology Copyright, ; American, and I. Ass~ciation, "NORMAL HUMAN EJACULATORY DUCT ANATOMY: A STUDY OF CADAWRIC AND SURGICAL SPECIMENS," 1996.
- [16] B. Kim, A. Kawashima, J. A. Ryu, N. Takahashi, R. P. Hartman, and B. F. King, "Imaging of the seminal vesicle and vas deferens," *Radiographics*, vol. 29, no. 4, pp. 1105–1121, Jul. 2009, doi: 10.1148/rg.294085235.
- [17] C. T. S. Guimaraes, L. J. Sauer, R. F. T. Romano, E. O. Pacheco, and L. K. Bittencourt, "Prostate Benign Diseases," Feb. 01, 2020, *Lippincott Williams and Wilkins*. doi: 10.1097/RMR.0000000000000227.
- [18] L. Song, W. Shen, H. Zhang, Q. Wang, Y. Wang, and Z. Zhou, "Differential expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in benign prostatic hyperplasia," *Bosn J Basic Med Sci*, vol. 16, no. 3, pp. 201–208, Jul. 2016, doi: 10.17305/bjbms.2016.1209.
- [19] C. K. M. Ho and F. K. Habib, "Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH," Jan. 2011. doi: 10.1038/nrurol.2010.207.
- [20] C. M. Devlin, M. S. Simms, and N. J. Maitland, "Benign prostatic hyperplasia – what do we know?," Apr. 01, 2021, *John Wiley and Sons Inc*. doi: 10.1111/bju.15229.
- [21] V. Ficarra *et al.*, "The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy," Dec. 01, 2014. doi: 10.1007/s11934-014-0463-9.
- [22] S. Hemal, L. Thomas, and D. Shoskes, "The Clinical and Pathologic Relevance of a Prostate MRI Diagnosis of 'Prostatitis,'" *Urology*, vol. 154, pp. 233–236, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.urology.2021.01.039.
- [23] H. M. Shebel, H. M. Farg, O. Kolokythas, and T. El-Diasty, "Cysts of the lower male genitourinary tract: Embryologic and anatomic considerations and differential diagnosis," *Radiographics*, vol. 33, no. 4, pp. 1125–1143, Jul. 2013, doi: 10.1148/rg.334125129.
- [24] T. Tuziak, P. E. Spiess, N. A. Abrahams, A. Wrona, S. M. Tu, and B. Czerniak, "Multilocular cystadenoma and cystadenocarcinoma of the prostate," *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 25, no. 1, pp. 19–25, Jan. 2007, doi: 10.1016/j.urolonc.2006.01.011.

- [25] S. Imai, Y. Ayabe, T. Iiyama, H. Muramatsu, Y. Matsuo, and S. Kudo, "Leiomyoma of the prostate: CT and MR findings," *Abdom Imaging*, vol. 27, no. 6, pp. 674–676, Nov. 2002, doi: 10.1007/s00261-001-0150-4.
- [26] P. A. Humphrey, H. Moch, A. L. Cubilla, T. M. Ulbright, and V. E. Reuter, "The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours," *Eur Urol*, vol. 70, no. 1, pp. 106–119, 2016, doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028.
- [27] M. B. Culp, I. Soerjomataram, J. A. Efstathiou, F. Bray, and A. Jemal, "Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates," *Eur Urol*, vol. 77, no. 1, pp. 38–52, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.005.
- [28] O. Bergengren *et al.*, "2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors—A Systematic Review," *Eur Urol*, vol. 84, no. 2, pp. 191–206, Aug. 2023, doi: 10.1016/j.eururo.2023.04.021.
- [29] K. J. L. Bell, C. Del Mar, G. Wright, J. Dickinson, and P. Glasziou, "Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies," *Int J Cancer*, vol. 137, no. 7, pp. 1749–1757, Oct. 2015, doi: 10.1002/ijc.29538.
- [30] V. N. Giri *et al.*, "Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing," *Prostate*, vol. 79, no. 4, pp. 333–339, Mar. 2019, doi: 10.1002/pros.23739.
- [31] M. Sekhoacha, K. Riet, P. Motloun, L. Gumenku, A. Adegoke, and S. Mashele, "Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches," Sep. 01, 2022, *MDPI*. doi: 10.3390/molecules27175730.
- [32] E. A. Platz, E. B. Rimm, W. C. Willett, P. W. Kantoff, and E. Giovannucci, "Racial Variation in Prostate Cancer Incidence and in Hormonal System Markers Among Male Health Professionals," 2000. [Online]. Available: <http://jnci.oxfordjournals.org/>
- [33] A. M. DeMarzo, W. G. Nelson, W. B. Isaacs, and J. I. Epstein, "Pathological and molecular aspects of prostate cancer," *The Lancet*, vol. 361, no. 9361, pp. 955–964, Mar. 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)12779-1.
- [34] J. D. , et al. , Brierley, "TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017. ".
- [35] D. F. Gleason, "Histologic grading of prostate cancer: A perspective," *Hum Pathol*, vol. 23, no. 3, pp. 273–279, Mar. 1992, doi: 10.1016/0046-8177(92)90108-F.
- [36] D. F. Gleason and G. T. Mellinger, "Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging," *Journal of Urology*, vol. 167, no. 2 Part 2, pp. 953–958, Feb. 2002, doi: 10.1016/S0022-5347(02)80309-3.
- [37] J. I. Epstein, "What's new in prostate cancer disease assessment in 2006?," *Curr Opin Urol*, vol. 16, no. 3, pp. 146–151, May 2006, doi: 10.1097/01.mou.0000193389.31727.9b.

- [38] J. I. Epstein, W. C. Allsbrook, M. B. Amin, and L. L. Egevad, "The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 29, no. 9, pp. 1228–1242, Sep. 2005, doi: 10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1.
- [39] J. I. Epstein, L. Egevad, M. B. Amin, B. Delahunt, J. R. Srigley, and P. A. Humphrey, "The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 40, no. 2, pp. 244–252, Feb. 2016, doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.
- [40] D. E. Spratt *et al.*, "Independent surgical validation of the new prostate cancer grade-grouping system," *BJU Int*, vol. 118, no. 5, pp. 763–769, Nov. 2016, doi: 10.1111/bju.13488.
- [41] M. J. Burdick *et al.*, "Comparison of Biochemical Relapse-Free Survival Between Primary Gleason Score 3 and Primary Gleason Score 4 for Biopsy Gleason Score 7 Prostate Cancer," *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, vol. 73, no. 5, pp. 1439–1445, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.07.033.
- [42] M. K. Tollefson, B. C. Leibovich, J. M. Slezak, H. Zincke, and M. L. Blute, "Long-Term Prognostic Significance of Primary Gleason Pattern in Patients With Gleason Score 7 Prostate Cancer: Impact on Prostate Cancer Specific Survival," *Journal of Urology*, vol. 175, no. 2, pp. 547–551, Feb. 2006, doi: 10.1016/S0022-5347(05)00152-7.
- [43] M. H. Stenmark, K. Blas, S. Halverson, H. M. Sandler, F. Y. Feng, and D. A. Hamstra, "Continued Benefit to Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer Patients Treated With Dose-Escalated Radiation Therapy Across Multiple Definitions of High-Risk Disease," *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, vol. 81, no. 4, pp. e335–e344, Nov. 2011, doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.037.
- [44] Z. B. Koloff *et al.*, "Impact of tertiary Gleason pattern 5 on prostate cancer aggressiveness: Lessons from a contemporary single institution radical prostatectomy series," *Asian J Urol*, vol. 2, no. 1, pp. 53–58, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.ajur.2015.04.007.
- [45] J. I. Epstein *et al.*, "A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score," *Eur Urol*, vol. 69, no. 3, pp. 428–435, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.046.
- [46] K. H. Kensler *et al.*, "Prostate cancer screening in African American men: a review of the evidence," *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 116, no. 1, pp. 34–52, Jan. 2024, doi: 10.1093/jnci/djad193.
- [47] E. C. Page *et al.*, "Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers," *Eur Urol*, vol. 76, no. 6, pp. 831–842, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.019.

- [48] A. J. Vickers *et al.*, "Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study," *BMJ*, vol. 341, no. sep14 1, pp. c4521–c4521, Sep. 2010, doi: 10.1136/bmj.c4521.
- [49] J. Hugosson *et al.*, "A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer," *Eur Urol*, vol. 76, no. 1, pp. 43–51, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.009.
- [50] G F Carvalhal, W J Catalona, C Ramos, D E Mager, and D S Smith, "Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less".
- [51] C. Gosselaar, M. J. Roobol, S. Roemeling, and F. H. Schröder, "The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam," *Eur Urol*, vol. 54, no. 3, pp. 581–588, Sep. 2008, doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.104.
- [52] Z. J. Prebay *et al.*, "The prognostic value of digital rectal exam for the existence of advanced pathologic features after prostatectomy," *Prostate*, vol. 81, no. 14, pp. 1064–1070, Oct. 2021, doi: 10.1002/pros.24203.
- [53] I. M. Thompson *et al.*, "Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter," *New England Journal of Medicine*, vol. 350, no. 22, pp. 2239–2246, May 2004, doi: 10.1056/NEJMoa031918.
- [54] D. K. Ornstein and R. S. Pruthi, "Prostate-specific antigen," 2000. [Online]. Available: <http://www.ashley-pub.com>
- [55] S. W. D. Merriel *et al.*, "Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate-specific antigen (PSA) for the detection of prostate cancer in symptomatic patients," *BMC Med*, vol. 20, no. 1, p. 54, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12916-021-02230-y.
- [56] F. K. Habib, M. Ross, R. Tate, and G. D. Chisholm, "Differential effect of finasteride on the tissue androgen concentrations in benign prostatic hyperplasia," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 46, no. 2, pp. 137–144, Feb. 1997, doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.950908.x.
- [57] T. Nordström, J. Adolfsson, H. Grönberg, and M. Eklund, "Repeat Prostate-Specific Antigen Tests Before Prostate Biopsy Decisions," *J Natl Cancer Inst*, vol. 108, no. 12, p. djw165, Dec. 2016, doi: 10.1093/jnci/djw165.
- [58] D. J. Rosario *et al.*, "Contribution of a Single Repeat PSA Test to Prostate Cancer Risk Assessment: Experience from the ProtecT Study," *Eur Urol*, vol. 53, no. 4, pp. 777–784, Apr. 2008, doi: 10.1016/j.eururo.2007.11.064.
- [59] A. W. Partin *et al.*, "Combination of Prostate-Specific Antigen, Clinical Stage, and Gleason Score to Predict Pathological Stage of Localized Prostate Cancer A Multi-institutional Update." [Online]. Available: <http://jama.jamanetwork.com/>

- [60] F. B. Denijs *et al.*, "Risk calculators for the detection of prostate cancer: a systematic review," *Prostate Cancer Prostatic Dis*, vol. 27, no. 3, pp. 544–557, Sep. 2024, doi: 10.1038/s41391-024-00852-w.
- [61] I. Yusim, M. Krenawi, E. Mazor, V. Novack, and N. J. Mabjeesh, "The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer," *Sci Rep*, vol. 10, no. 1, p. 20015, Nov. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-76786-9.
- [62] S. Wang *et al.*, "Diagnostic Performance of Prostate-specific Antigen Density for Detecting Clinically Significant Prostate Cancer in the Era of Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-analysis," *Eur Urol Oncol*, vol. 7, no. 2, pp. 189–203, Apr. 2024, doi: 10.1016/j.euo.2023.08.002.
- [63] O. Akin and H. Hricak, "Imaging of Prostate Cancer," Jan. 2007. doi: 10.1016/j.rcl.2006.10.008.
- [64] O. Gustafsson, P. Carlsson, U. Norming, C. R. Nyman, and H. Svensson, "Cost-Effectiveness Analysis in Early Detection of Prostate Cancer: An Evaluation of Six Screening Strategies in a Randomly Selected Population of 2,400 Men."
- [65] E. Kuligowska, M. A. Barish, H. M. Fenlon, and M. Blake, "Predictors of prostate carcinoma: Accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers," *Radiology*, vol. 220, no. 3, pp. 757–764, 2001, doi: 10.1148/radiol.2203001179.
- [66] T. Lorentzen Henrik Nerstrom, P. Iversen, and S. T. Torp-Pedersen, "Local Staging of Prostate Cancer With Transrectal Ultrasound: A Literature Review," 1992.
- [67] K. Shinohara, T. M. Wheeler, and P. T. Scardino, "The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: Correlation of imaging and pathological examinations," *Journal of Urology*, vol. 142, no. 1, pp. 76–82, 1989, doi: 10.1016/S0022-5347(17)38666-4.
- [68] J. F. Piatt¹, R. L. Bree¹, and R. E. Schwab¹, "The Accuracy of CT in the Staging of Carcinoma of the prostate," 1987. [Online]. Available: www.ajronline.org
- [69] K. K. Yu and H. Hricak, "THE PROSTATE GLAND: A CLINICALLY RELEVANT APPROACH TO IMAGING IMAGING PROSTATE CANCER."
- [70] I. J. Liu, M. B. Zafar, Y.-H. Lai, G. M. Segall, and M. K. Terris, "FLUORODEOXYGLUCOSE POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY STUDIES IN DIAGNOSIS AND STAGING OF CLINICALLY ORGAN-CONFINED PROSTATE CANCER," 2001. [Online]. Available: <http://rsb.ingo.nih.gov/nih-image/>
- [71] A. D. Combes *et al.*, "PSMA PET-CT in the Diagnosis and Staging of Prostate Cancer," Nov. 01, 2022, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/diagnostics12112594.
- [72] C. M. A. Hoeks *et al.*, "Prostate cancer: Multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging," Oct. 2011. doi: 10.1148/radiol.11091822.

- [73] T. Nordström, J. Adolfsson, H. Grönberg, and M. Eklund, "Repeat Prostate-Specific Antigen Tests Before Prostate Biopsy Decisions," *J Natl Cancer Inst*, vol. 108, no. 12, p. djw165, Dec. 2016, doi: 10.1093/jnci/djw165.
- [74] V. Kasivisvanathan *et al.*, "MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis," *New England Journal of Medicine*, vol. 378, no. 19, pp. 1767–1777, May 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1801993.
- [75] F.-J. H. Drost *et al.*, "Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2019, no. 4, Apr. 2019, doi: 10.1002/14651858.CD012663.pub2.
- [76] O. Rouvière *et al.*, "Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study," *Lancet Oncol*, vol. 20, no. 1, pp. 100–109, Jan. 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2.
- [77] J. Kiechle, S. Pahwa, V. Gulani, G. Kanaan, J. Sedelaar, and L. Ponsky, "Magnetic resonance imaging for prostate cancer: what the urologist needs to know.," *Minerva Urol Nefrol*, vol. 67, no. 3, pp. 201–10, Sep. 2015.
- [78] J. O. Barentsz *et al.*, "ESUR prostate MR guidelines 2012," *Eur Radiol*, vol. 22, no. 4, pp. 746–757, Apr. 2012, doi: 10.1007/s00330-011-2377-y.
- [79] E. H. J. Hamoen, M. de Rooij, J. A. Witjes, J. O. Barentsz, and M. M. Rovers, "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*, vol. 67, no. 6, pp. 1112–1121, Jun. 2015, doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.033.
- [80] J. O. Barentsz *et al.*, "ESUR prostate MR guidelines 2012," *Eur Radiol*, vol. 22, no. 4, pp. 746–757, Apr. 2012, doi: 10.1007/s00330-011-2377-y.
- [81] T. Wolters *et al.*, "A Critical Analysis of the Tumor Volume Threshold for Clinically Insignificant Prostate Cancer Using a Data Set of a Randomized Screening Trial," *Journal of Urology*, vol. 185, no. 1, pp. 121–125, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.juro.2010.08.082.
- [82] J. O. Barentsz *et al.*, "Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use," *Eur Urol*, vol. 69, no. 1, pp. 41–49, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.038.
- [83] J. C. Weinreb *et al.*, "PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2," *Eur Urol*, vol. 69, no. 1, pp. 16–40, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.052.
- [84] A. B. Rosenkrantz *et al.*, "Interobserver Reproducibility of the PI-RADS Version 2 Lexicon: A Multicenter Study of Six Experienced Prostate Radiologists," *Radiology*, vol. 280, no. 3, pp. 793–804, Sep. 2016, doi: 10.1148/radiol.2016152542.

- [85] M. D. Greer *et al.*, “Accuracy and agreement of PIRADsv2 for prostate cancer mpMRI: A multireader study,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 45, no. 2, pp. 579–585, Feb. 2017, doi: 10.1002/jmri.25372.
- [86] A. E. Othman *et al.*, “Effect of Temporal Resolution on Diagnostic Performance of Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Prostate,” *Invest Radiol*, vol. 51, no. 5, pp. 290–296, May 2016, doi: 10.1097/RLI.0000000000000234.
- [87] J. M. Ream *et al.*, “Dynamic contrast-enhanced MRI of the prostate: An intraindividual assessment of the effect of temporal resolution on qualitative detection and quantitative analysis of histopathologically proven prostate cancer,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 45, no. 5, pp. 1464–1475, May 2017, doi: 10.1002/jmri.25451.
- [88] H. A. Vargas *et al.*, “Normal Central Zone of the Prostate and Central Zone Involvement by Prostate Cancer: Clinical and MR Imaging Implications,” *Radiology*, vol. 262, no. 3, pp. 894–902, Mar. 2012, doi: 10.1148/radiol.11110663.
- [89] E. Ward *et al.*, “Multi-parametric MR imaging of the anterior fibromuscular stroma and its differentiation from prostate cancer,” *Abdominal Radiology*, vol. 42, no. 3, pp. 926–934, Mar. 2017, doi: 10.1007/s00261-016-0951-0.
- [90] S. Bouyé, E. Potiron, P. Puech, X. Leroy, L. Lemaitre, and A. Villers, “Transition zone and anterior stromal prostate cancers: Zone of origin and intraprostatic patterns of spread at histopathology,” *Prostate*, vol. 69, no. 1, pp. 105–113, Jan. 2009, doi: 10.1002/pros.20859.
- [91] B. Turkbey *et al.*, “Age-related changes in prostate zonal volumes as measured by high-resolution magnetic resonance imaging (MRI): a cross-sectional study in over 500 patients,” *BJU Int*, vol. 110, no. 11, pp. 1642–1647, Dec. 2012, doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11469.x.
- [92] A. L. Chesnais *et al.*, “Differentiation of transitional zone prostate cancer from benign hyperplasia nodules: Evaluation of discriminant criteria at multiparametric MRI,” *Clin Radiol*, vol. 68, no. 6, pp. e323–e330, Jun. 2013, doi: 10.1016/j.crad.2013.01.018.
- [93] K. H. Alver, A. B. Yagci, A. R. Utebey, N. Sen Turk, and F. Ufuk, “Comparison of Multiparametric and Fast MRI Protocols in Detecting Clinically Significant Prostate Cancer and a Detailed Cost Analysis,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 56, no. 5, pp. 1437–1447, Nov. 2022, doi: 10.1002/JMRI.28142.
- [94] S. Krishna *et al.*, “Comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System versions 1 and 2 for the Detection of Peripheral Zone Gleason Score 3 + 4 = 7 Cancers,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 209, no. 6, pp. W365–W373, Dec. 2017, doi: 10.2214/AJR.17.17964.
- [95] A. B. Rosenkrantz, J. S. Babb, S. S. Taneja, and J. M. Ream, “Proposed Adjustments to PI-RADS Version 2 Decision Rules: Impact on Prostate Cancer Detection,” *Radiology*, vol. 283, no. 1, pp. 119–129, Apr. 2017, doi: 10.1148/radiol.2016161124.
- [96] S. D. Heenan, “Magnetic resonance imaging in prostate cancer,” Dec. 2004. doi: 10.1038/sj.pcan.4500767.

- [97] T. M. Wheeler *et al.*, "Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1–2 prostate cancer," *Hum Pathol*, vol. 29, no. 8, pp. 856–862, Aug. 1998, doi: 10.1016/S0046-8177(98)90457-9.
- [98] G. W. HULL, F. RABBANI, F. ABBAS, T. M. WHEELER, M. W. KATTAN, and P. T. SCARDINO, "CANCER CONTROL WITH RADICAL PROSTATECTOMY ALONE IN 1,000 CONSECUTIVE PATIENTS," *Journal of Urology*, vol. 167, no. 2 Part 1, pp. 528–534, Feb. 2002, doi: 10.1016/S0022-5347(01)69079-7.
- [99] A. W. Partin, R. N. Borland, J. I. Epstein, and C. B. Brendler, "Influence of Wide Excision of the Neurovascular Bundle(s) on Prognosis in Men with Clinically Localized Prostate Cancer with Established Capsular Penetration," *Journal of Urology*, vol. 150, no. 1, pp. 142–146, Jul. 1993, doi: 10.1016/S0022-5347(17)35416-2.
- [100] M. C. Roethke *et al.*, "Accuracy of preoperative endorectal MRI in predicting extracapsular extension and influence on neurovascular bundle sparing in radical prostatectomy," *World J Urol*, vol. 31, no. 5, pp. 1111–1116, Oct. 2013, doi: 10.1007/s00345-012-0826-0.
- [101] S. Loeb, N. D. Smith, K. A. Roehl, and W. J. Catalona, "Intermediate-Term Potency, Continence, and Survival Outcomes of Radical Prostatectomy for Clinically High-Risk or Locally Advanced Prostate Cancer," *Urology*, vol. 69, no. 6, pp. 1170–1175, Jun. 2007, doi: 10.1016/j.urology.2007.02.054.
- [102] A. C. Shieh *et al.*, "Extraprostatic extension in prostate cancer: primer for radiologists," *Abdominal Radiology*, vol. 45, no. 12, pp. 4040–4051, Dec. 2020, doi: 10.1007/s00261-020-02555-x.
- [103] U. Asfuroğlu *et al.*, "Which one is better for predicting extraprostatic extension on multiparametric MRI: ESUR score, Likert scale, tumor contact length, or EPE grade?," *Eur J Radiol*, vol. 149, p. 110228, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110228.
- [104] A. Herlemann, J. E. Cowan, P. R. Carroll, and M. R. Cooperberg, "Community-based Outcomes of Open versus Robot-assisted Radical Prostatectomy," *Eur Urol*, vol. 73, no. 2, pp. 215–223, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.eururo.2017.04.027.
- [105] J. A. Eastham *et al.*, "Prognostic Significance of Location of Positive Margins in Radical Prostatectomy Specimens," *Urology*, vol. 70, no. 5, pp. 965–969, Nov. 2007, doi: 10.1016/j.urology.2007.08.040.
- [106] D. Sugano *et al.*, "Index tumor volume on MRI as a predictor of clinical and pathologic outcomes following radical prostatectomy," *Int Urol Nephrol*, vol. 51, no. 8, pp. 1349–1355, Aug. 2019, doi: 10.1007/s11255-019-02168-4.
- [107] R. V. Gottumukkala, L. K. Lee, W. Tu, C. M. Tempany, and F. M. Fennessy, "Local Staging of Prostate Cancer at MRI: What the Urologist and Radiation Oncologist Want to Know," *RadioGraphics*, vol. 43, no. 9, Sep. 2023, doi: 10.1148/rq.220100.

- [108] S. H. McEvoy, M. C. Raeside, J. Chaim, B. Ehdaie, and O. Akin, "Preoperative prostate MRI: A road map for surgery," *American Journal of Roentgenology*, vol. 211, no. 2, pp. 383–391, Aug. 2018, doi: 10.2214/AJR.17.18757.
- [109] P. Puech, A. Villers, A. Ouzzane, and L. Lemaitre, "Prostate cancer: Diagnosis, parametric imaging and standardized report," *Diagn Interv Imaging*, vol. 95, no. 7–8, pp. 743–752, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.diii.2014.06.012.
- [110] P. A. Humphrey and R. T. Vollmer, "Percentage carcinoma as a measure of prostatic tumor size in radical prostatectomy tissues.," *Mod Pathol*, vol. 10, no. 4, pp. 326–33, Apr. 1997.
- [111] R. Yadav *et al.*, "Prostate Volume and the Incidence of Extraprostatic Extension: Is There a Relation?"
- [112] F. Bratan *et al.*, "How Accurate Is Multiparametric MR Imaging in Evaluation of Prostate Cancer Volume?," *Radiology*, vol. 275, no. 1, pp. 144–154, Apr. 2015, doi: 10.1148/radiol.14140524.
- [113] B. Turkbey *et al.*, "Correlation of Magnetic Resonance Imaging Tumor Volume with Histopathology," *Journal of Urology*, vol. 188, no. 4, pp. 1157–1163, Oct. 2012, doi: 10.1016/j.juro.2012.06.011.
- [114] E. Rud, L. Diep, and E. Baco, "A prospective study evaluating indirect MRI-signs for the prediction of extraprostatic disease in patients with prostate cancer: tumor volume, tumor contact length and tumor apparent diffusion coefficient," *World J Urol*, vol. 36, no. 4, pp. 629–637, Apr. 2018, doi: 10.1007/s00345-018-2171-4.
- [115] C. Lim *et al.*, "Evaluation of apparent diffusion coefficient and MR volumetry as independent associative factors for extra-prostatic extension (EPE) in prostatic carcinoma," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 43, no. 3, pp. 726–736, Mar. 2016, doi: 10.1002/jmri.25033.
- [116] J. J. Knoedler, R. J. Karnes, R. H. Thompson, L. J. Rangel, E. J. Bergstralh, and S. A. Boorjian, "The association of tumor volume with mortality following radical prostatectomy," *Prostate Cancer Prostatic Dis*, vol. 17, no. 2, pp. 144–148, 2014, doi: 10.1038/pcan.2013.61.
- [117] F. K. H. Chun *et al.*, "Tumour volume and high grade tumour volume are the best predictors of pathologic stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy," *Eur J Cancer*, vol. 43, no. 3, pp. 536–543, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.ejca.2006.10.018.
- [118] O. UKIMURA, P. TRONCOSO, E. I. RAMIREZ, and R. J. BABAIAN, "PROSTATE CANCER STAGING: CORRELATION BETWEEN ULTRASOUND DETERMINED TUMOR CONTACT LENGTH AND PATHOLOGICALLY CONFIRMED EXTRAPROSTATIC EXTENSION," *Journal of Urology*, vol. 159, no. 4, pp. 1251–1259, Apr. 1998, doi: 10.1016/S0022-5347(01)63575-4.
- [119] T.-H. Kim *et al.*, "The Diagnostic Performance of the Length of Tumor Capsular Contact on MRI for Detecting Prostate Cancer Extraprostatic Extension: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Korean J Radiol*, vol. 21, no. 6, p. 684, 2020, doi: 10.3348/kjr.2019.0842.

- [120] M. de Rooij, E. H. J. Hamoen, J. A. Witjes, J. O. Barentsz, and M. M. Rovers, "Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis," *Eur Urol*, vol. 70, no. 2, pp. 233–245, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.029.
- [121] E. Baco *et al.*, "Predictive Value of Magnetic Resonance Imaging Determined Tumor Contact Length for Extracapsular Extension of Prostate Cancer," *Journal of Urology*, vol. 193, no. 2, pp. 466–472, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.juro.2014.08.084.
- [122] M. Kongnyuy *et al.*, "Tumor contact with prostate capsule on magnetic resonance imaging: A potential biomarker for staging and prognosis," *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 35, no. 1, pp. 30.e1–30.e8, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.urolonc.2016.07.013.
- [123] F. Martini *et al.*, "Extra-prostatic extension grading system: correlation with MRI features and integration of capsular enhancement sign for 'enhanced' detection of T3a lesions," *British Journal of Radiology*, vol. 97, no. 1157, pp. 971–979, May 2024, doi: 10.1093/bjr/tqae065.
- [124] A. B. Rosenkrantz, A. K. Shanbhogue, A. Wang, M. X. Kong, J. S. Babb, and S. S. Taneja, "Length of capsular contact for diagnosing extraprostatic extension on prostate MRI: Assessment at an optimal threshold," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 43, no. 4, pp. 990–997, Apr. 2016, doi: 10.1002/jmri.25040.
- [125] K. Matsumoto *et al.*, "Prediction of extraprostatic extension by MRI tumor contact length: difference between anterior and posterior prostate cancer," *Prostate Cancer Prostatic Dis*, vol. 22, no. 4, pp. 539–545, Dec. 2019, doi: 10.1038/s41391-019-0136-3.
- [126] H. Ahn *et al.*, "Prediction of extraprostatic extension on multi-parametric magnetic resonance imaging in patients with anterior prostate cancer," *Eur Radiol*, vol. 30, no. 1, pp. 26–37, Jan. 2020, doi: 10.1007/s00330-019-06340-3.
- [127] L. Xu *et al.*, "An MRI-based grading system for preoperative risk estimation of positive surgical margin after radical prostatectomy," *Insights Imaging*, vol. 14, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1186/s13244-023-01516-4.
- [128] S. H. Kim *et al.*, "Predictors of Extraprostatic Extension in Patients with Prostate Cancer," *J Clin Med*, vol. 12, no. 16, p. 5321, Aug. 2023, doi: 10.3390/jcm12165321.
- [129] A. Guerra *et al.*, "Early biomarkers of extracapsular extension of prostate cancer using MRI-derived semantic features," *Cancer Imaging*, vol. 22, no. 1, p. 74, Dec. 2022, doi: 10.1186/s40644-022-00509-8.
- [130] D. Beyersdorff *et al.*, "MRI of Prostate Cancer at 1.5 and 3.0 T: Comparison of Image Quality in Tumor Detection and Staging," *American Journal of Roentgenology*, vol. 185, no. 5, pp. 1214–1220, Nov. 2005, doi: 10.2214/AJR.04.1584.
- [131] M. Gatti *et al.*, "mEPE-score: a comprehensive grading system for predicting pathologic extraprostatic extension of prostate cancer at multiparametric magnetic resonance imaging," *Eur Radiol*, vol. 32, no. 7, pp. 4942–4953, Jul. 2022, doi: 10.1007/s00330-022-08595-9.

- [132] L. Boesen, E. Chabanova, V. Løgager, I. Balslev, K. Mikines, and H. S. Thomsen, "Prostate cancer staging with extracapsular extension risk scoring using multiparametric MRI: a correlation with histopathology," *Eur Radiol*, vol. 25, no. 6, pp. 1776–1785, Jun. 2015, doi: 10.1007/s00330-014-3543-9.
- [133] Y. Chen *et al.*, "Development and comparison of a Chinese nomogram adding multiparametric MRI information for predicting extracapsular extension of prostate cancer," 2017. [Online]. Available: www.impactjournals.com/oncotarget
- [134] D. N. Costa *et al.*, "Diagnostic utility of a likert scale versus qualitative descriptors and length of capsular contact for determining extraprostatic tumor extension at multiparametric prostate MRI," *American Journal of Roentgenology*, vol. 210, no. 5, pp. 1066–1072, May 2018, doi: 10.2214/AJR.17.18849.
- [135] A. Onay, G. Ertas, M. Vural, E. Colak, T. Esen, and B. Bakir, "The role of T2-weighted images in assessing the grade of extraprostatic extension of the prostate carcinoma," *Abdominal Radiology*, vol. 45, no. 10, pp. 3293–3300, Oct. 2020, doi: 10.1007/s00261-020-02419-4.
- [136] B. Valentin *et al.*, "Magnetic resonance imaging improves the prediction of tumor staging in localized prostate cancer," *Abdominal Radiology*, vol. 46, no. 6, pp. 2751–2759, Jun. 2021, doi: 10.1007/s00261-020-02913-9.
- [137] K. K. Yu, H. Hricak, R. Alagappan, D. M. Chernoff, P. Bacchetti, and C. J. Zaloudek, "Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis," *Radiology*, vol. 202, no. 3, pp. 697–702, Mar. 1997, doi: 10.1148/radiology.202.3.9051019.
- [138] S. Lin *et al.*, "Prediction of extraprostatic extension in patients with clinically organ-confined prostate cancer," *Urol Int*, vol. 92, no. 3, pp. 282–288, 2014, doi: 10.1159/000353654.
- [139] I. Heidegger *et al.*, "High risk of under-grading and -staging in prostate cancer patients eligible for active surveillance," *PLoS One*, vol. 10, no. 2, Feb. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0115537.
- [140] J. S. Chang *et al.*, "Prostate-specific antigen density as a powerful predictor of extracapsular extension and positive surgical margin in radical prostatectomy patients with prostate-specific antigen levels of less than 10ng/ml," *Korean J Urol*, vol. 52, no. 12, pp. 809–814, Dec. 2011, doi: 10.4111/kju.2011.52.12.809.
- [141] A. B. Porcaro *et al.*, "Surgeon volume and body mass index influence positive surgical margin risk after robot-assisted radical prostatectomy: Results in 732 cases," *Arab J Urol*, vol. 17, no. 3, pp. 234–242, Jul. 2019, doi: 10.1080/2090598X.2019.1619276.
- [142] A. Tewari, P. Sooriakumaran, D. A. Bloch, U. Seshadri-Kreaden, A. E. Hebert, and P. Wiklund, "Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy," Jul. 2012. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.029.

- [143] L. Cao, Z. Yang, L. Qi, and M. Chen, "Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: Perioperative, functional, and oncological outcomes: A Systematic review and meta-analysis," 2019, *Lippincott Williams and Wilkins*. doi: 10.1097/MD.00000000000015770.
- [144] W. S. Tan *et al.*, "Variation in Positive Surgical Margin Status After Radical Prostatectomy for pT2 Prostate Cancer," *Clin Genitourin Cancer*, vol. 17, no. 5, pp. e1060–e1068, Oct. 2019, doi: 10.1016/j.clgc.2019.06.008.
- [145] L. Cheng, M. F. Darson, E. J. Bergstralh, J. Slezak, R. P. Myers, and D. G. Bostwick, "Correlation of Margin Status and Extraprostatic Extension with Progression of Prostate Carcinoma BACKGROUND. The correlation of surgical margins and extraprostatic extension," 1999.
- [146] T. Hansomwong *et al.*, "Role of preoperative magnetic resonance imaging on the surgical outcomes of radical prostatectomy: Does preoperative tumor recognition reduce the positive surgical margin in a specific location? Experience from a Thailand prostate cancer specialized center," *Asian J Urol*, vol. 10, no. 4, pp. 494–501, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.ajur.2022.05.012.
- [147] Z. Lian, H. Zhang, Z. He, S. Ma, X. Wang, and R. Liu, "Impact of positive surgical margin location and perineural invasion on biochemical recurrence in patients undergoing radical prostatectomy," *World J Surg Oncol*, vol. 18, no. 1, Aug. 2020, doi: 10.1186/s12957-020-01977-7.
- [148] A. Koizumi *et al.*, "Incidence and location of positive surgical margin among open, laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy in prostate cancer patients: A single institutional analysis," *Jpn J Clin Oncol*, vol. 48, no. 8, pp. 765–770, Aug. 2018, doi: 10.1093/jjco/hyy092.
- [149] J. Silberstein and J. Eastham, "Significance and management of positive surgical margins at the time of radical prostatectomy," in *Indian Journal of Urology*, Wolters Kluwer Medknow Publications, Oct. 2014, pp. 423–428. doi: 10.4103/0970-1591.134240.
- [150] R. B. Watson, F. Civantos, and M. S. Soloway, "ADULT UROLOGY POSITIVE SURGICAL MARGINS WITH RADICAL PROSTATECTOMY: DETAILED PATHOLOGICAL ANALYSIS AND PROGNOSIS," 1996.
- [151] O. Yossepowitch *et al.*, "Positive surgical margins after radical prostatectomy: A systematic review and contemporary update," Feb. 2014. doi: 10.1016/j.eururo.2013.07.039.
- [152] S. K. Hong *et al.*, "Impact of Variations in Bony Pelvic Dimensions on Performing Radical Retropubic Prostatectomy," *Urology*, vol. 69, no. 5, pp. 907–911, May 2007, doi: 10.1016/j.urology.2007.01.045.
- [153] M. P. Matikainen *et al.*, "The depth of the prostatic apex is an independent predictor of positive apical margins at radical prostatectomy," *BJU Int*, vol. 106, no. 5, pp. 622–626, Sep. 2010, doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09184.x.

- [154] F. Zhang *et al.*, “Preoperative predictive model of early urinary continence recovery after laparoscopic radical prostatectomy,” *World J Urol*, vol. 41, no. 1, pp. 59–65, Jan. 2023, doi: 10.1007/s00345-022-04198-7.
- [155] H. Xu *et al.*, “Lesion-based grading system using clinicopathological and MRI features for predicting positive surgical margins in prostate cancer,” *Abdominal Radiology*, 2025, doi: 10.1007/s00261-025-04808-z.