



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**PROSTAT BİYOPSİSİ İÇİN ADAY HASTALARDA, YAPAY
ZEKANIN MULTİPARAMETRİK PROSTAT MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDEKİ PI-RADS 3 LEZYON İÇİN
MALİGNİTEYİ ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

Dr. Abdyrazak METINOV

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ankara/2023



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE

ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**PROSTAT BİYOPSİSİ İÇİN ADAY HASTALARDA, YAPAY
ZEKANIN MULTİPARAMETRİK PROSTAT MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDEKİ PI-RADS 3 LEZYON İÇİN
MALİGNİTEYİ ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

Dr. Abdyrazak METİNOV

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cavit CEYLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ankara/2023

TEŞEKKÜR

Ankara Şehir Hastanesi'nde aldığım üroloji uzmanlık eğitiminde bilgi ve deneyimlerinden son derece faydalandığım birbirinden değerli hocalarım; başta Klinik Eğitim ve İdari sorumlumuz Prof. Dr. Öner Odabaş olmak üzere, kendileri ile çalışma şansını yakaladığım hocalarım Prof. Dr. Ercan Yeni ve Prof. Dr. Rüştü Cankon Germiyanoglu'na, Prof. Dr. Cüneyt Özden'e, Prof. Dr. Doğan Ünal'a, Prof. Dr. Prof. Dr. Özdem Levent Özdal'a, ve Doç. Dr. Zeki Ender Güneş'e ve Prof. Dr. Tolga Karakan'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlığım süresince ben ve asistan arkadaşlarımın her daim yanında olan, onunla çalışmaktan ayrı zevk duyduğum, tez hazırlama sürecinde desteklerini ve yardımlarını bir gün dahi esirgemeyen değerli abim ve tez danışmanım Prof. Dr. Cavit Ceylan'a teşekkür ederim.

Cerrahi ve hasta yönetimi anlamında tecrübelerinden yararlandığım ağabeylerim Doç. Dr. Erkan Ölçücüoğlu'na, Doç. Doç. Dr. Sedat Taştemur'a, Doç. Dr. Buğra Bilge Keseroğlu'na, Op. Dr. Yusuf Kasap'a, Op. Dr. Sedat Yahşi'ye, Op. Dr. Selçuk Esengen'e, Op. Dr. Davut Kamacı'ya, Op. Dr. Samet Şenel'e, Op. Dr. Emre Uzun'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren Prof. Dr. Tekin Ahmet Serel'e teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, Op.Dr. Mustafa Karaaslan'a, Op.Dr. Erdem Sobacı'ya, Op.Dr. Bilgi İşler'e, Op. Dr. Hamza Karaman'a, Op. Dr. Çağlar Sarioğlu'na, Dr. Mecit Çelik'e, Dr. Hüseyin Gültekin'e, Dr. Oğuzhan Öztürk'e, Dr. Egemen Öztürk'e, Dr. Kazım Ceviz'e, Dr. Muhammed Emin Polat'a, Dr. Lütfi İhsan Boyacı'ya, Dr. Ömer Buğrahan Özergin'e, Dr. H. Batuhan Arabacı'ya, Dr. Yunus Cenk Güngör'e ve diğer asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ameliyathanede, serviste ve poliklinikte beraber keyifle çalıştığımız Yücel Aktaş, Çiğdem Hazer, Musa Akıl, Orhan Güleç, Şükran Yula, Duygu Çetinkaya, Şerife Şahin ve değerli sekreterimiz Birsen Güneş'e teşekkür ederim.

Hayatım boyunca karşılıksız sevgi ve desteğini esirgemeyen, eğitimim için her türlü fedakarlıkta bulunan değerli annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim. Her zaman yanımda olan ve birlikte olmaktan son derece mutlu olduğum, her türlü zorluğu beraber aştığım kıymetli eşim Dr. Nazgül Zhoroeva'ya teşekkür ederim.

Dr. Abdyrazak METINOV



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA LİSTESİ.....	v
TABLolar	vi
ŞEKİLLER.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	13
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PROSTAT BEZİ EMBRİYOLOJİSİ	3
2.2. PROSTAT BEZİ HİSTOLOJİSİ.....	4
2.3. PROSTAT BEZİ ANATOMİSİ	5
2.4. PROSTAT KANSERİ.....	10
2.4.1. Epidemiyoloji, etiyoloji ve risk faktörleri.....	10
2.4.2. Prostat neoplazmlarının patolojik sınıflaması ve Gleason Skorlama sistemi.	11
2.4.3. Prostat biyopsisinde sık karşılaşılan histolojik tipler.....	14
2.4.4. Prostat kanserinde evreleme ve risk sınıflandırması.....	15
2.4.5. Klinik Olarak Anlamlı Prostat Kanseri (KOAPKa)	17

2.4.6. Prostat kanseri taramasi	17
2.4.7. Prostat kanseri tanısı	18
2.4.8. Prostat kanserinde görüntüleme.....	20
2.4.9. Prostat kanserinde biyopsi	30
2.5 RADYOMİK İLE ANALİZ	36
2.6. YAPAY ZEKA VE MAKİNE ÖĞRENİMİ	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
4. BULGULAR.....	55
5.TARTIŞMA	65
6.SONUÇ	70
7.KAYNAKLAR	71
8.EKLER.....	82
9.ÖZGEÇMİŞ	86

KISALTMA LİSTESİ

ADC	:Görünen Difüzyon Katsayısı
AUC	:Area Under Curve(eğri altı kalan alan)
BMI	:Vücut Kitle İndeksi
BPH	:Benign Prostat Hiperplazisi
DAG	:Diffüzyon Ağırlıklı Görüntü
DHT	:Dihidrotestosteron
ET	:Extra Trees Model
GS	:Gleason Skoru
ISUP	:International Society of Urological Pathology
MP PROSTAT	:Multi Parametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG	
MÖ	:Makine Öğrenimi
PCP	:Prostate Cancer Prevention Trial
PIRADS	:Prostat Imaging Reporting and Data System
PKa	:Prostat Kanser
PRM	:Parmakla Rektal Muayene
PPD	:Pozitif Prediktif Değeri
PSA	:Prostat Spesifik Antijen
PSA-D	:Prostat Spesifik Antijen Dansite
PZ	:Periferik Zon
ROI	:Region of Interest-İlgili bölgeler
T2WI	:T2 Ağırlıklı Görüntü
TRUSG	:Transrektal Ultrasonografi
TZ	:Transizyonel Zon
XGBoost	:Extreme Gradient Boosting

TABLÖLAR

Tablo 1. 2014 y. ISUP sınıflandırılması.	15
Tablo 2. D’Amico Risk sınıflandırılması.	16
Tablo 3. Prostat Raporlama-Görüntüleme ve Veri Sistemi (PI-RADS) skorlama grupları.	26
Tablo 4. Transizyonel ve Periferik zon için DAG değerlendirmesi.....	27
Tablo 5. Periferik zonu T2AG de değerlendirilmesi.....	27
Tablo 6. Transizyonel zonu T2AG de değerlendirilmesi.....	27
Tablo 7. Transizyonel ve periferik zonda DKG değerlendirilmesi.....	28
Tablo 8. Klinik olarak anlamlı prostat kanserin saptanma oranı (EAU 2022 Guidelines).....	30
Tablo 9. Avrupa Üroloji Derneği(EAU) prostat kanseri kılavuzu.....	35
Tablo 10. Radyomiklerin agnostik ve semantik özellikleri.....	38
Tablo 11. Radyomik’in agnostik özellikleri.....	39
Tablo 12. Dinamik Kontrastlı MRG çekim protokolü.....	49
Tablo 13. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme(DAG) MRG çekim parametreler.....	50
Tablo 14. Demografik veriler.....	56
Tablo 15. İki grup arasındaki verilerin dağılımı.....	56
Tablo 16. Prostat lezyonu anatomik bölgesine göre dağılım.....	56
Tablo 17. İki okuyucu tarafından uyumlu bulunan T2WI’da elde edilen özellikler.....	57

Tablo 18. İki okuyucu tarafından elde edilen T2 özelliklerinin ICC (Intraclass Correlation Coefficient) tablosu.	58
Tablo 19. İki okuyucu tarafından elde edilen ADC özelliklerinin ICC(Intraclass Correlation Coefficient) sonuçları	59
Tablo 20. Makine öğrenimim(ML) 14 algoritma tablosu ve kullanılan 2 algoritma.	60



ŞEKİLLER

Şekil 1. Prostat bezinin anterior, lateral ve posterior komşulukları ve nörovasküler demet	6
Şekil 2. Prostat bezi zonal anatomisi.	7
Şekil 3. Prostat bezi arter ve ven sistemi.....	9
Şekil 4. Prostat bezinin inferolateralinde geçen damar-sinir demetleri	10
Şekil 5. Prostat zonlarının 41 sektöre bölünen haritası.	25
Şekil 6. PI-RADS v2.1 genel skorlama şeması.....	28
Şekil 7. Transrektal USG’de hiperekoik görünümlü Pka.....	32
Şekil 8. Transrektal USG’de hipoekoik görünümlü Pka.....	32
Şekil 9. Radyomik veri çalışma şeması (Robert J Gillies,Paul E Kinahan 2016)	37
Şekil 10. PYCARET iş akış şeması (Abdullah, Faisal Bin Iqbal 2021) (123).....	45
Şekil 11. PSA-D gruplar arasındaki dağılım.....	56
Şekil 12. Total PSA gruplar arasındaki dağılımı.	57
Şekil 13. ET (Extra Trees Classifier) sonuçları.	60
Şekil 14. Extra Trees modelinde önemli bulunan özelliklerin sıralaması.....	61
Şekil 15. XGBOOST (Extreme Gradient Boosting) sonuçları.	62
Şekil 16. XGBoost modelinde özelliklerin önemi.	63
Şekil 17. Kolmogorov-Smirnov(KS) Testinde XGBoost modeline göre benign (0-mavi) ve malign (1-yeşil) grup arasındaki kesişim değeri.....	63
Şekil 18. Kombine model. Modeller birleşince alınan sonuç raporu.....	64
Şekil 19. Kombine modelin KS Plot Test sonucu.....	64

ÖZET

Amaç: Prostat biyopsisi için aday hastalarda, yapay zekanın multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntülemeindeki PI-RADS 3 lezyonu için maligniteyi öngörmedeki rolü incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif olarak Mayıs 2019-Şubat 2023 tarihleri arasında çekilen Mp Prostat MRG'de saptanan tek lezyonlu sadece PI-RADS 3 lezyonu olan hastalar belirlendi. Tüm hastaların Total PSA değeri:4-10 ng/ml aralığında olanlar çalışmaya alındı. Kliniğimizde TRUSG Prostat biyopsisi yapılanlar arasından patoloji sonucunda malign olan 50 hasta ve benign olan 50 hasta olarak toplam 100 hasta dahil edildi. Mp Prostat MRG'leri 10 ve 15 yıllık tecrübeye sahip radyologlar tarafından raporlandı. İki okuyucu tarafından 3D SLİCER programı ile MRG'leri yüklenerek T2WI ve ADC görüntülerindeki PI-RADS 3 lezyonlarından segmentasyon yapılarak radiomik özellikleri çıkartıldı. Her hasta için T2WI ve ADC haritaları için toplam 260 tekstür özellik çıkarıldı ve bunun içinde 214 özellik kullanıma dahil edildi. Her iki okuyucu arasındaki uyumlu özellikleri belirlemek için SPSS 22.00 versiyonunda ICC(intraclass correlation coefficient) testi kullanılarak T2WI görüntülemenden 8 özellik uyumlu bulundu ve ICC değeri >0.61 kabul edildi. ADC görüntüleme özelliklerinde ICC <0.45 olduğu için kabul edilmedi. Ortak uyumlu bulunan 3 özellik 0.7 üzerinde bulundu:First Order Grubundan(Mean+Median+Root Mean Squared),5 özellik 0.61 üzerinde bulunduğu için kabul edildi(144,145).Bu 5 özellik:First Order grubundan(10 Percentile ve Minimum),GLDM(Gray Level Non Uniformity),GLRLM(Gray Level Non Uniformity),GLSZM(Gray Level Non Uniformity). Alınan 8 özellekle birlikte Yaş,Total PSA,PSA-Dansitesi,PRM bulguları PYTHON yazılım programında PyCarret kütüphanesinde değerlendirildi ve anlamlı bulunan ET(Extra Trees) ve XGBoost(Extreme Gradient Boosting) algoritma modelleri kullanıldı.ROC analizi,Kolmogorov-Smirnov testi otomatik olarak PYTHON programından alındı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 100 hastanın demografik verileri SPSS 22.00 versiyonunda değerlendirildi. Tüm hastaların ortalama yaş değeri $65,97 \pm 2,52$. Malign grupta : $66,46 \pm 2,32$, benign grupta: $65,46 \pm 2,69$, $p=0,3$ olarak bulundu. Total PSA değeri $6,46 \pm 2,52$, malign grupta: $6,76 \pm 2,32$, benign grupta: $6,17 \pm 2,69$, $p=0,13$. Tüm hastalarda PSA-D: $0,11 \pm 0,07$, malign grubunda PSA-D $0,13 \pm 0,09$ ve benign grubun PSA-D $0,09 \pm 0,05$ olup $p<0,001$ iki grubun arasında anlamlı fark görüldü. Malign grupta 12(%24) hastada Gleason skoru >6 geldi. Diğer 38(%76) hastada Gleason skoru=6 saptandı. PYTHON yazılımı ile PyCarret kütüphanesinde 14 MÖ(makina öğrenme) algoritmasından 2 adet algoritma anlamlı bulundu. 1)ET modelinde AUC:%79, Doğruluk:%72 bulundu, PPD:%82 . 2)XGBoost modelinde AUC:%75, Doğruluk:%72, PPD:%82. Her iki modeli harmanlayınca AUC: %79, Doğruluk: %70 , PPD: %80 olarak bulundu. Bulunan Yapay Zeka sonuçları PI-RADS 3 lezyonlarını RT, PSA, PSA-D yanında non invaziv parametre olarak Prostat Kanserin öngörmede kullanabilirliğini göstermektedir.

Sonuç: PI-RADS 3 lezyonunda prostat biyopsisi için aday hastalarda maligniteyi öngörmede PSA, PRM, PSA-D gibi Yapay Zeka programını non invaziv tanı yöntemi olarak kullanılabilirliği yönünde sonuçlar elde ettik. Böylece ara kategori lezyonlarda gereksiz prostat biyopsilerin azaltılabileceği düşünülebilir. Yeni araştırılan tanı yöntemi olarak belirlenmiş bir konsensus ve radiomik özelliklerin cut-off değerleri henüz oluşmadığı için Yapay Zeka üzerinde fazla çalışmaya ihtiyaç görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme(MP PROSTAT MRG), Makine öğrenimi, Yapay Zeka, Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS)

ABSTRACT

Objective: In patients who are candidates for Prostate Biopsy, the role of artificial intelligence in predicting malignancy for the PI-RADS 3 lesion in multiparametric prostate magnetic resonance imaging was aimed.

Materials and Methods: Patients with single-lease isolated PI-RADS 3 lesions detected by Mp Prostate MRI, which were taken between May 2019-February 2023 in our clinic were retrospectively determined. Patients whose Total PSA values were between 4-10 ng/ml were included in the study. Among those who underwent TRUSG Prostate biopsy in our clinic, a total of 100 patients, 50 patients who were malignant as a result of pathology and 50 patients who were benign were included. Mp Prostate MRIs were reported or evaluated by two radiologists with 10 and 15 years of experience in this department. The two separate evaluators used 3D SLICER program to upload the MRI images and radiomic features were achieved by segmenting the PI-RADS 3 lesions in T2WI and ADC images. For each patient, a total of 260 textures were removed for T2WI and ADC maps and 214 features were included for use. To determine compatible features between both readers, SPSS 22.00 version (intraclass correlation coefficient) test was used and 8 features were found compatible from T2WI imaging and ICC value of >0.61 was accepted. ADC imaging features were not accepted due to ICC value <0.45 . The three common compatible features were found to be over on 0.7: (from the first Order Group (Mean+Median+Root Mean Squared), 5 features were accepted because they were > 0.61 (144,145). These 5 features are: from the First Order group (10 Percentile and Minimum), GLDM (Gray Level Non Uniformity), GLRLM (Gray Level Non Uniformity), GLSZM (Gray Level Non Uniformity).The accepted 8 features in

addition to Age, Total PSA, PSA-Density, DRE findings were evaluated in the PyCarret library in Python software program and the significant ET (Extra Trees) and XGBoost (Extreme Gradient Boosting) algorithm models were used. ROC analysis and Kolmogorov-Smirnov test were automatically taken from the Python program.

Results: Demographic data of 100 patients included in the study were evaluated in SPSS 22.0. The mean age value of all patients was 65.97 ± 2.52 years old. The mean age value was found: 66.46 ± 2.32 years old in the malignant group and 65.46 ± 2.69 years old in the benign group with $p=0.3$. The total PSA value of all patients was 6.46 ± 2.52 , in the malignant group was 6.76 ± 2.32 and in the benign group was 6.17 ± 2.69 . P value is $=0.13$. The total PSA-D value of all patients was 0.11 ± 0.07 , in the malignant group was 0.13 ± 0.09 and in the benign group was 0.09 ± 0.05 . There was a significant difference between the two groups $p < 0.001$. Gleason score was >6 in 12 (24%) patients in the malignant group.

Gleason score $=6$ was detected in the other 38 (76%) patients. With Python software, 2 algorithms from 14 ML (machine learning) algorithms were found to be meaningful in the PyCarret library. 1) ET Model: AUC:79%, Accuracy: 72%, PPD: 82% were found in the model. 2) XGBoost model: AUC: 75%, Accuracy: 72%, PPD: 82%. When blending both models, AUC was found to be 79%, Accuracy: 70%, PPD: 80%. The results show that we can use AI for PI-RADS 3 lesions as a non-invasive parameter in the prediction of Prostate Cancer as well as RT, PSA, PSA-D.

Conclusion: We found that Artificial Intelligence software is non-invasive method such as PSA, DRE, PSA-D can be used to predicting malignancy in candidate patients for prostate biopsy in PI-RADS 3 lesion. Since the cut-off values of the consensus and radiomic properties determined as the newly researched diagnostic method have not been formed yet, more studies on Machine Learning(ML) are needed.

Keywords: Machine Learning(ML), Radiomics, Prostate cancer, Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS) ,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri (Pka) erkeklerde izlenen en sık 2. sırada görülen malignitedir. Tüm kanser olgularının %13'ünü prostat kanseri oluşturmaktadır. Prostat kanserinin saptanma yaşı ortalama 66 olup yaşı ilerlemesiyle kanser görülme riski artmaktadır. Tüm dünyada tarama amaçlı yaygın kullanılan marker Prostat Spesifik Antijenidir (PSA). PSA markerin özgüllük oranı düşük olup %36'dır. Prostat kanserinin kesin teşhisi transrektal ultrason kılavuzunda alınan prostat biyopsisinin patolojik incelemesi ile konulur.

Sistemik biyopsiye %20-30 oranında prostat kanseri gözden kaçabildiği için yakalanmayabilir. Bundan dolayı PSA yüksekliği ile gelen hastalarda kanseri gözden kaçırmamak için alternatif bir yöntem ihtiyacı vardır. Yapılan çalışmalarda multiparametrik (MP) Prostat MRG'nin biyopsiye gözden kaçma ihtimali olan tümörleri yakalayabileceği gösterilmiştir.

Günümüzde rutin olarak PI-RADS (Prostat Imaging-Reporting and Data System) 1 ve 2 lezyonlarında biyopsi önerilmezken, PI-RADS 4 ve 5 lezyonlarda malignite riski yüksek olduğu için biyopsi önerilmektedir. Arada kalan PI-RADS 3 lezyonları için biyopsi kararı vermekte ürologlar arasında kesinleşmiş bir konsensus yoktur. Bunun yanında ek olarak Total PSA ve PSA-Dansitesi (PSA-D) değerleri, PRM (Parmakla Rektal Muayene) bulgusu ve diğer klinik bulguları dikkate alarak biyopsi kararı verilmektedir.

Yapılan çalışmalarda PI-RADS 3 lezyonu olup ve PSA-D değeri <0.10 ng/mL/mL olan hastalara hedefe odaklı biyopsi yapıldığında %4-%9 hastada klinik olarak anlamlı prostat kanseri (KOAK) saptanmış olup PSA-D değeri >0.20 ng/mL/mL olan hastalarda ise %29-%36 KOAK yakalandığı gösterilmiştir. Günümüzde PSA yüksekliği ve PRM'de normal veya şüpheli bulgular saptanan hastalarda çekilen MP prostat MRG sonucunda PI-RADS 3 lezyonu olanlar genellikle prostat biyopsisine yönlendirilmektedirler.

Sonuç olarak PI-RADS 3 grubunda KOAK yakalama ihtimalini diğer parametreler ile birlikte belirlemek gerekir. Yukarıda bahsettiğimiz PSA-D değerini dikkate aldığımızda KOAK tespit etme oranı artmaktadır ve PSA-D değeri düşük olan hastalara gereksiz yere prostat biyopsisi yapılmasından ve biyopsiye bağlı gelişebilecek komplikasyonlardan (kanama, enfeksiyon, hastaneye yatış, ek maliyet, psikolojik yıpranma) kaçınılması mümkün olabilmektedir. Bunun yanında klinik olarak anlamsız kanser saptandığında cerrahın tercihin ve hastanın seçimine bağlı olarak düzenlenen tedavi (aktif izlem, radyoterapi, hormonoterapi ve radikal prostatektomi) gelişebilecek komplikasyon ve yan etkilerini de birlikte getirmektedir.

Bizim çalışmamızda kliniğimize başvuran ve PSA yüksekliği saptanan hastalara yapılan PRM’de normal veya şüpheli bulgusu olanlarda çekilen MP prostat MRG’de PI-RADS 3, 4 ve 5 lezyonlarına sistematik ve kognitif transrektal prostat biyopsi yapılmış olup patoloji sonuçlarında malign veya benign gelen izole PI-RADS 3 ara grubu seçilerek retrospektif olarak MRG görüntülerinden makine öğrenim tabanlı Radyomik verilerini analiz ettik. Bu çalışmada ara kategori olan PI-RADS 3 lezyonlarına biyopsi yapmadan önce non-invazif makine öğrenme tekniği ile bu lezyonlarda malignite öngörebilmeyi mümkün olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT BEZİ EMBRİYOLOJİSİ

Erkek ve kadın genital sistemin gelişmesinde önemli rol oynayan 4 ana yapı mevcuttur: Wolfian ve Müllerian kanalları, ürogenital sinüs ve fetal gonadları. Prostat bezinin hem organogenez, hem kanserogenez sürecinde androjenik hormonlar önemli rol oynamaktadır. Her iki süreç epitel ve stroma (mezenşim) arasındaki parakrin faktörlerin karmaşık mekanizma ile karşılıklı etkileşimi sonucu gelişir(1). Bu nedenle prostat bezinin embriyolojisi ve histolojisi ile ilgili gelişmeler yakından takip edilmektedir.

Memeli embriyogenezinde ürorektal septum allantois ile son barsak arasında transvers bir tümsek şeklinde belirir ve kloakayı sindirim sistemi ve üriner sistemin distal kompartmanları geliştirecek şekilde ikiye böler (2). Ventral kısmından gelişen oluşuma ürogenital sinüs denmektedir. Primitif ürogenital sinüsün kranial kısmından mesane kaudal kısmından ise üretra gelişmektedir. Erkek ve dişi embriyoda 7. haftaya kadar gonadlarda cinsiyete özgü değişiklikler ortaya çıkmamaktadır. Erkek yönde gelişim için Y kromozomun kısa kolunda (SRY bölgesi; Y-kromozomun cinsiyet belirleyen bölgesi) bulunan genler kritik öneme sahiptir. Ürogenital sinüs gelişiminde testosteron'dan sentezlenen DHT (Dihidrotestosteron) önemli rol oynamaktadır (4).

Prostat bezi, gebeliğin 10. haftasında ürogenital sinüsün orta kısmından gelişen epitelyal tomurcukların proliferasyonu ile prostat bezi gelişmektedir. Oluşan tomurcukların her biri prostat bezinin farklı zonların gelişmesi için stereotipik lokalizasyonlara ayrılır (2). Androjenler prostat dokusu için en güçlü mitojendir. Embriyolojik dönemde de prostat gelişiminin androjenler varlığına bağlı olduğu bilinmektedir (3). Fetal dönemde prostat gelişmesi ve büyümesi için fetal testislerden salınan testosteron hormonu önemlidir. 10. haftada endodermal ürogenital sinüs'ten mesane altına doğru epitelyal solid büyümeler gelişmeye başlar ve ilerleyen zamanda burdan prostatın duktal yapıları oluşur.(5) Mezenkimal hücrelerin periferde yoğunlaşması sonucunda prostat dokusunun kapsülü gelişmeye başlar. Prostatın

posterior, anterior, medial ve bilateral lobları ayrı grup halindeki epitelyal tomurcuklardan gelişir.

Anterior lobun tübülleri gelişimi de diğer loblar ile aynı dönemde başlar ama zamanla çoğu küçülür ve kontrakte hale döner. Posterior lobun tübülleri azdır fakat diğer loblara göre geniş ve yaygın dalları mevcuttur. Posterior lob tübülleri büyüyüp, median ve lateral lob arkasına doğru dağılır ve parmakla rektal muayinedeki prostatın arka yüzeyini oluşturmaktadır.(6)

2.2. PROSTAT BEZİ HİSTOLOJİSİ

Prostat bezinin hücresel yapısı iki önemli yapıdan oluşmaktadır: epitel ve stroma dokusu.

Epitel dokusundan gelişen yapılar: epitel hücresi, epitel salgı hücresi, ara hücreler, nöroendokrin hücreler. Stromal doku ise yapısal olarak organa destek sağlamaktadır ve düz kas, bağ dokusu ve fibroblast hücrelerinden oluşur.

Epitel Hücreleri:

Luminal Epitel Hücreleri:

Prostat dokusunun çoğunluğunu luminal epitel hücreleri oluşturmaktadır. Bu hücreler sekresyon ve epitelyal bariyerin bütünlüğünden sorumludur. Bu salgı hücreleri Asit Fosfotaz, 15-lipoxygenase-2, PSA, ve Lösin Aminopeptidaz üretmektedir.

Nöroendokrin Hücreleri:

Nöral uyarı sonucunda hormonal salgı yapan hücrelerdir. Serotonin gibi biyojenik aminleri salgılaması sayesinde düzenleyici aktiviteleri yerine getirir.

Bazal Hücreleri:

Bütün epitel hücrelerin %10'dan azını oluşturur. Bazal membran üzerinde yerleşmiştir. Bileşik ve uzun kolumnar epitelyal hücrelerin tabanında sıkışmış halde

yer almaktadır. Mitoz yapma fonksiyonu çok düşüktür ve PSA, prostat Asit Fosfataz gibi ürünlerin sekresyonunu bu hücreler yapmaktadır.

Prostat Epitel Kök Hücreleri:

Epitel kök hücrelerini tübüllerin proksimal bölümünün bazal kompartmanında yerleştiğini söyleyen teoriler mevcuttur. Özellikle bazal hücreler kök hücre olduğu düşünülmektedir.

Stromal Hücreler :

Stroma olarak adlandırılan prostatın epitelyal olmayan doskusu, esasen düz kas hücreleri ve daha az olarak fibroblast, vasküler ve sinir hücrelerinden oluşur.(7)

2.3. PROSTAT BEZİ ANATOMİSİ

Prostat, mesane ve üretra arasında yerleşmiş olan apeks kısmı dar, bazal kısmı geniş koni şeklinde olan bir organdır. Erişkin bir insanın normal prostat boyutu ortalama 4x3x2 cm boyutunda ve 18-20 gr ağırlıktadır. Prostat bezi; anterior, posterior, sağ ve sol lateral yüzleri olmak üzere 4 duvardan oluşmaktadır. Lateral ve posterior yüzleri kollajen, elastin ve düz kastan oluşan 0,5 mm kalınlığında bir psödokapsül ile sarılmıştır.

Prostat bezinin arka duvarı yassıdır ve rektum ampullasından psödokapsül ve Denonvilliers fasyası aracılığı ile ayrılmıştır. Prostatın ön yüzü ise rölatif olarak konveks ve dar şekildedir. Aralarındaki gevşek yağ dokuları ve derin dorsal ven pleksusu nedeniyle symphysis pubis 1-2 cm gerisinde kalmaktadır. Prostat kapsülü taban kısmında anterior ve anterolateral duvarında endopelvik fasyasının visseral yaprak uzantısı ile birleşir. Dorsal venin superfisyal dalı endopelvik fasyanın dışında seyrederek ve burayı perfore ederek dorsal ven pleksusu içine dökülür. Endopelvik fasya prostatın ön yüzüne yaklaşıncı inceler ve yerini puboprostatik ligament yer alır ve prostatı pubis kemiğine asar. Prostatın inferolateral yüzü çıkıntı şeklindedir ve levator ani kasının ön parçası ile ilişkilidir. Kavernöz dokuya giden sinirler, parietal pelvik fasyasının içinde olup prostatın posterolateralde seyrederek.

Preprostatik sfinkter

Prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler yapıları bulunmaz. Retrograd ejakulasyondan korumaktadır.(9)

Santral zon

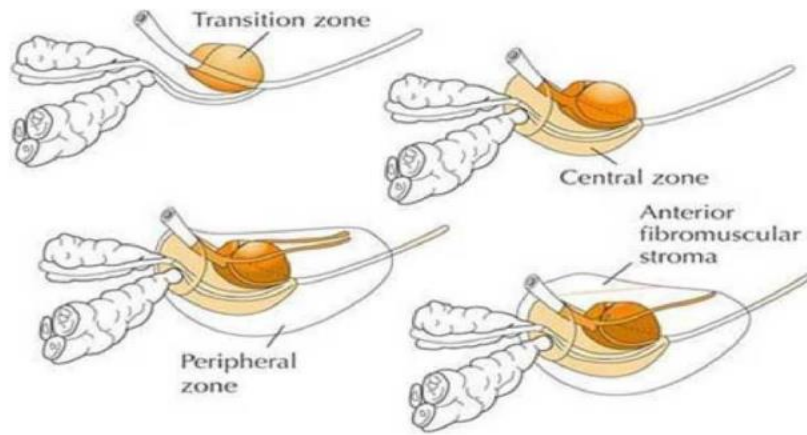
Verumontanum arkasında üretrayı saracak şekilde yerleşmiştir ve glandüler yapıları bulunmaktadır. Makroskobik olarak transizyonel zon ile ayrımını yapmak zordur.(10)

Transisyonel zon

Distal ve proksimal üretranın birleşim yerinin hemen çevresinde yer alır. Tüm prostat dokusunun %5'lik kısmını oluşturur. Benign prostat hiperplazisinin geliştiği zondur.(9,10)

Periferik zon

Glandüler yapıları bulunan prostatın en büyük zonudur. Prostat kansinomun sıklıkla geliştiği zon olarak biliniyor.(10)



Şekil 2. Prostat bezi zonal anatomisi.

PROSTAT BEZİ VASKULER ANATOMİSİ.

Arter sistemi

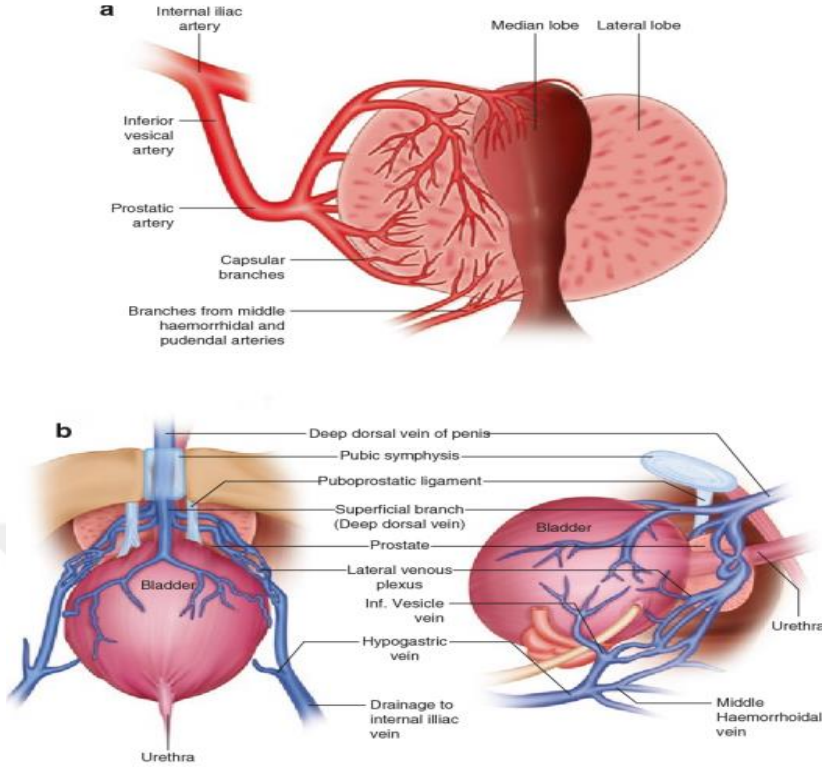
Prostat bezinin kan akımı büyük oranda inferior vezikal arter ile sağlanır. Bu arter hipogastrik arterin anterior parçasının dallarından biridir. Seminal veziküllere dalları verdikten sonra saat 5 ve 7 hizasında prostatın içine girer. Santral dalı ise direkt üretraya doğru uzanır ve periüretral bezleri besler. Periferik dalı ise prostat bezinin diğer bölümüne dağılır. Prostatı besleyen diğer dallar ise art.pudendalis interna ve art.rektalis internadır. (12)

Ven sistemi

Prostatın venöz drenajı arterine genellikle paralel seyretse de genellikle çok sayıdadır. Bunların çoğu kapsülün üzerinde birleşirler ve pleksusu oluşturur. Bu venöz drenaj sistemi presakral, prevertebral ve hipogastrik pleksus ile de bağlantılıdır. Derin dorsal ven pleksusu ile birleştikten sonra iliak vene drene olur. (9,11)

Lenf drenajı

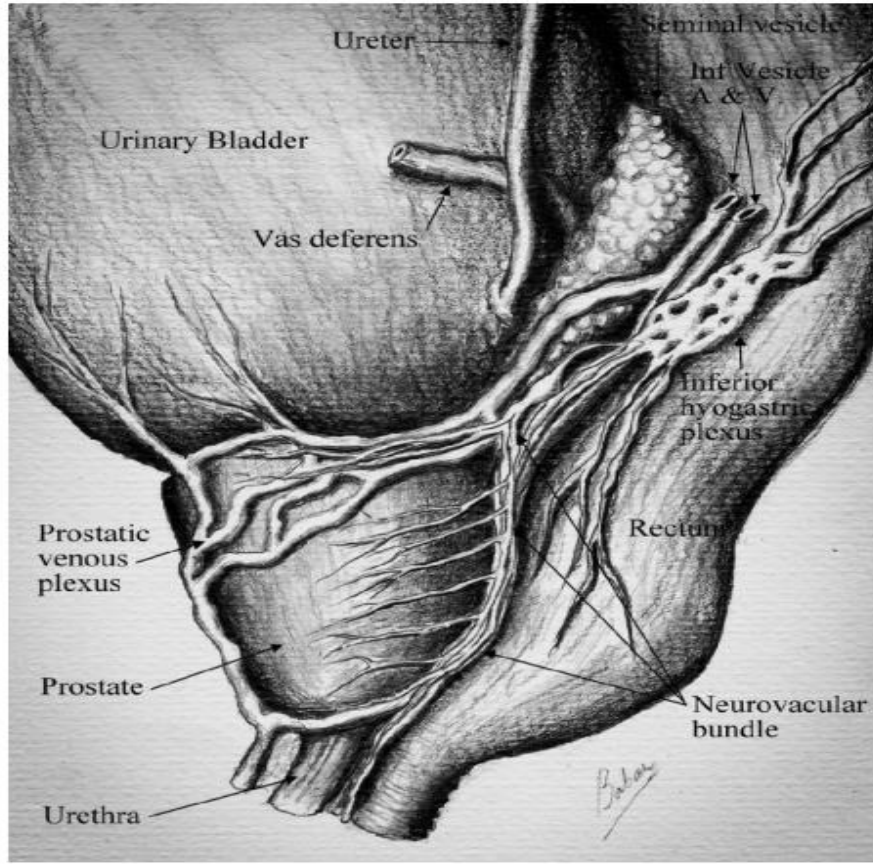
Genellikle prostatın lenfatik drenajı obturator lenf düğüm sistemine açılabilir bazen internal ve eksternal iliak grubuna doğru olabilmektedir. Bu lenf düğümlerinden sonra ilk olarak ana iliak sisteme ve devamında paraaortik sisteme drene olur. (11)



Şekil 3. Prostat bezi arter ve ven sistemi.

PROSTAT BEZİ İNNERVASYONU.

Prostatın sinirleri inferior hipogastrik pleksustan köken almaktadır ve kavernöz sinir yardımıyla da prostata ulaşmaktadır. Prostatı sempatik ve parasempatik olmak üzere otonom sinir sisteminin her ikisi de innerve etmektedir. Sempatik sistem prostatın tüm sekretuar glandları ile birlikte preprostatik sfinkteri de innerve eder. Parasempatik sistem ise prostatın müsküler yapılarına dağılır ve direkt mesane kasları ile beraber devam eder ve preprostatik üretra kası için ana fonksiyonunu sağlar. Prostatın ana ağrı sensör kaynağı pelvik pleksus olup içine verilen lokal anestezi ajanının yardımıyla prostatik blokaj sağlanabilir.



Şekil 4. Prostat bezinin inferolateralinde geçen damar-sinir demetleri(13)

2.4. PROSTAT KANSERİ

2.4.1. Epidemiyoloji, etiyoloji ve risk faktörleri

Prostat kanseri(PKa), erkeklerde 2020 yılında yaklaşık 1.4 milyon tanı ile en sık görülen 2.sıradaki kanser olmakla birlikte, tüm kanserlerin içinden 1/4 oluşturmasıyla önemli sağlık sorunlara sebep olmaktadır. (14) Tüm dünya geneline bakılınca PKa tanı insidansı coğrafik bölgelere göre değişiklik gösteriyor. Kuzey Amerika ve Avustralya/Yeni Zelanda insidans en yüksek bölgeler olarak ön sıradadır. Yaşa göre tanı oranları sırasıyla 100000’de 97,2 ve 111,6 dır. En düşük tanı oranları Güney Asya ve Doğu ülkelerinde izlenmekte olup son yıllarda bu ülkelerde de artış göstermektedir. (14,15) Türkiye genelinde 2014 verilerine göre erkek popülasyonun PKa insidansı 100000’de 32,92’dir. (16)

Prostat kanseri etiyolojisi tam olarak netleşmemiş olmasına rağmen yaş, aile hikayesi, genetik faktörler, metabolik sendrom, çevresel faktörler gibi risk faktörleri ile PKa gelişimi arasında bağlantı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Prostat kanseri için değiştirilemeyen risk faktörleri yaş, Afro-amerikan ırk ve pozitif aile öyküsüdür. 30 yaş altında prostat kanser oranı %5 civarında olup her 10 yılda bu oran 1,7 kat artış göstermektedir.

Aile öyküsünde PKa olan (babasında, amcasında veya kardeşinde) bir kişide, aile öyküsü negatif olan birine göre PKa gelişme riski 2-3 kat daha yüksektir. Eğer ailede kardeşinde ve babasında da PKa saptanırsa PKa gelişme riski 9 kat artmaktadır. (17) PKa gelişiminde rol alan mutasyona uğramış bazı genler şunlardır: ATM, PMS2, MSH6, BRCA1 ve 2, HOXB13, MLH1, MSH2, TP53, NBN, ATM, EPCAM ve diğerleri. (18) Aynı coğrafyada yaşayan Afro Amerikalıların beyaz ırka göre kanser gelişme riski 1,6 kat daha yüksektir. Buna bağlı ölüm oranları da beyaz ırka göre 2,4 kat daha fazladır.(19) PKa ile diyet ürünleri ve vitaminler (D vit, E vit, domates, kırmızı et, süt, alkol, yağ) arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olsa da bu ilişkiyi göstermek için yeterli seviyede kanıt yoktur.(18)

2.4.2. Prostat neoplazmlarının patolojik sınıflaması ve Gleason

Skorlama sistemi.

Prostat kanserlerinin çoğu prostatik asiner hücrelerden gelişen adenokarsinomdur. Adenokarsinomdan sonra sıklıkla transizyonel hücreli kanserler gelmektedir ve %1-5 oranında izlenir. Adenokarsinomun %85'i multifokal olarak yayılmıştır. En sık yayılan bölgeler kemiklerdir ve lenf nodlarıdır. 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) prostat tümörlerinin patolojik sınıflamasını güncellemiştir.

I. Epitelyal tümörler

1. Glandüler Neoplazmlar

a. Asiner Adenokarsinom

i. Atrofik

ii. Psödohiperplastik

iii. Köpüksü

iv. Kolloid

v. Taşlı yüzük hücreli

vi. Onkositik

vii. Lenfoepitelyoma benzeri Karsinom ve spindle hücre differansiasyonu (Karsinosarkom, sarkomatoid karsinom)

b. Prostatik intraepitelyal neoplazi

c. İntraduktal karsinom

d. Duktal Adenokarsinom

i. Kribriform

ii. Papiller

iii. Solid

e. Ürotelyal Karsinom

2. Skuamöz Neoplazi

a. Skuamöz hücreli karsinom

b. Adenoskuamöz karsinom

II. Nöroendokrin tümörler

1. Endokrin differansiasyon gösteren adenokarsinom

2. Karsinoid tümör

3. Küçük hücreli karsinom

4. Paraganglioma

5. Nöroblastom

III. Prostatik stromal tümörler

1. Potansiyeli belirlenemeyen stromal tümör
2. Stromal karsinom

IV. Mezenkimal tümörler

1. Leiomyosarkom
2. Rabdomyosarkom
3. Kondrosarkom
4. Anjiosarkom
5. Malign fibröz histiositom
6. Malign periferel sinir kılıfı tümörü
7. Hemanjiom
8. Kondrom

V. Hematolenfoid tümör

1. Lenfoma
2. Lösemi

VI. Çeşitli tümörler

1. Kistadenom
2. Nefroblastom
3. Rabdoid tümör
4. Germ hücreli tümörler
5. Yolk sak tümörü
6. Seminoma
7. Embriyonel karsinom

VII. Metastatik tümörler

2.4.3. Prostat biyopsisinde sık karşılaşılan histolojik tipler

Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) ve Prostatik İntra-epitelyal Neoplazi PİN.

PİN benign prostat asinlerden veya sitolojik açıdan atipik hücreler ile döşenen kanallardan oluşur. PİN iki gruba ayrılır: HG-PİN (Yüksek Dereceli) ve LG-PİN (Düşük Dereceli). LG-PİN prostatın normal dokusundan ayırt edilmesi zor olduğundan veya ayırd edilip 2.kez yapılan kontrol biyopside kanser saptanma oranı düşük olduğundan genellikle patoloji raporunda rapor edilmez (18)

Yüksek dereceli-PİN, sekretuar epitelin neoplaziye dönüşümüdür ve prostatik adenokarsinomun öncül lezyonu olarak bilinir. İnvaziv karsinomdan farkı ise neoplastik dönüşümün epitele sınırlı kalmasıdır ve bazal tabaka kısmen de olsa korumaktadır. Biyopsilerde 7,6% oranda görülmektedir. Biyopside tek korda HG-PİN saptansa dahi tekrar edilen biyopsilerde kanser riskinde artış olmadığı için rebiyopsi önerilmemektedir. Diğer yandan çoklu odakta yakalanan HG-PİN vakalarında rebiyopsilerde kanser saptanma oranı 2 kat artış göstermiştir. Bundan dolayı multifokal odakta HG-PİN saptandığında rebiyopsi önerilmektedir. (19)

ASAP, prostat biyopsilerinin %5-10'unda saptanmaktadır ve kuvvetli derecede kanser şüphesi uyandırır, ancak net olarak kanserin tanı kriterlerine uymayan patoloji sergiler. Biyopside ASAP saptanan hastaların re-biyopsilerinde 35-50% kanser saptandığı için rutinde tekrar biyopsi yapılmaktadır. (19)

Gleason skorlama.

Prostat kanserin derecelendirilmesinde Gleason skorlaması kullanılır. Bu skorlamanın temelinde mikroskopik büyütme altında tümör dokusunda izlenen glandların yapısal özelliklerine dayanır (asinlerin birbirine olan uzaysal şekil, konum ve boyutlarına göre).

Gleason skorlaması prostat iğne biyopsilerinin ve radikal prostatektomi materyalindeki prostat kanserinin derecelendirmesinde kullanılır. Bu skor sayesinde kanserin metastaz veya invazyon yapma potansiyeli öngörülebilmektedir. Gleason

skorunda en iyi diferansiye olan tümör 1 ve en kötü diferansiasyon gösteren tümör skoru 5 dir. Patern yazılırken primer (en baskın) ve sekonder (2.sırada sık izlenen) olarak yazılır. Primer ve sekonder paternlerin toplanması sonucunda en yüksek 10 ve en düşük 2 olarak Gleason skoru hesaplanır. Radikal prostatektomi materyalinde bazen primer ve sekonder paternlerin yanında tersiyer patern de rapor edilebilir. (20)

Gleason Skorları	ISUP Evresi
Gleason Skor 2-6	ISUP 1
Gleason Skor 3+4	ISUP 2
Gleason Skor 4+3	ISUP 3
Gleason Skor 8	ISUP 4
Gleason Skor 9-10	ISUP 5

Tablo 1. 2014 y. ISUP sınıflandırılması.

2.4.4. Prostat kanserinde evreleme ve risk sınıflandırması

PKa de 2017 TNM (Tümör, Nod, Metastaz) sınıflandırılması kullanılmaktadır. Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzu risk grupları için sınıflandırmada D'Amico'nun PKa sınıflandırma sistemini kullanmamızı önermekte olup, günümüzde gelişmekte olan MP Prostat MRG ve MRG kontrolünde yapılan hedefe yönelik biyopsilerin şu anda kullanılan sınıflandırma sistemlerini değiştirebileceğini öngörmektedir. (14)

Prostat Kanseri TNM Evrelemesi.

T evrelemesi

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

T1: Klinik olarak saptanamayan tümör

T1a: TUR-P spesimeninde $\leq$ %5 insidental tümör görülmesi

T1b: TUR-P spesimeninde > %5 insidental tümör görülmesi

T1c: PSA yüksekliği nedeniyle yapılan biyopside tümör görülmesi

T2: Prostata sınırlı tümör

T2a: Bir lobun yarısı veya azında tümör görülmesi

T2b: Bir lobun yarısından fazlasında tümör görülmesi

T2c: Her iki lobu tutan tümör

T3: Prostat dışına uzanım gösteren tümör

T3a: Tek veya iki taraflı prostat kapsülü dışına uzanan tümör
(Mikroskopik mesane invazyonu dahil)

T3b: Tek veya iki taraflı seminal vezikül invazyonu

T4: Tümör fikse veya seminal vezikül dışı yapılara inazyon: eksternal sfinkter, rektum, levator kasları veya pelvik duvar

N: Bölgesel lenf nodları

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var

M: Uzak metastaz

M1a: Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı

M1b: Kemik metastazı

M1c: Diğer uzak metastaz

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA<10 ng/ml ve ISUP Grade 1 ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml ya da ISUP Grade 2/3 ya da cT2b	PSA >20 ng/ml ya da ISUP Grade 4/5 ya da cT2c	Herhangi bir PSA Herhangi bir ISUP Grade cT3-4 ya da cN+
Lokalize			Lokal-ileri

Tablo 2. D'Amico Risk sınıflandırılması.

2.4.5. Klinik Olarak Anlamlı Prostat Kanseri (KOAPK)

KOAPK tanımı morbidite veya mortaliteye sebep olabilecek prostat kanserini, morbidite veya mortaliteye sebep olmayacak prostat kanserinden ayırt etmektir. Klinik olarak anlamlı olmayan prostat kanseri çok yaygın olduğundan dolayı bu tür hasta grubunda aşırı tedaviden kaçınmak ve tedaviye bağlı gelişebilecek komplikasyon risklerini en aza indirmek için bu tanımın pratikte kullanımı son derece önem taşımaktadır. Ancak klinik olarak anlamlı veya anlamsız tanımını yapmak kolay olmamaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar sonucunda Gleason 3+3 prostat kanser tanılı hastaların ektraprostatik yayılımı çok nadir saptanmış olup, seminal vezikül (SV) veya lenf nodu metastazı hiç izlenmediği tespit edilmiştir. (21,22) Bu çalışmalar sonucunda ISUP grade 1 kanserler histolojik açıdan kanser hücreleri taşısa da klinik olarak kötü prognozlu seyretmediği için klinik açıdan anlamlı kabul edilmemiştir.

KOAPK kabul edilen ISUP grade 1 kanserlerin önemli handikapı bulunmaktadır: biyopsi sonuçlarında alınan materyalin yanlış örneklenmesi sonrası düşük grade saptanması ve ISUP grade 1 doğrulansa bile zaman içinde daha yüksek derece kansere ilerleyebilmesi. KOAPK kabul etmeden önce, biyopsi öncesi hastaya yeterli derecede görüntüleme yapılması ve yeterli kordan biyopsi örnekleme yapılması önemlidir. Son çalışmalar ISUP grade 2 ve üzerini anlamlı kabul etseler de genellikle ortak bir görüş bulunmamaktadır. Bundan dolayı kılavuzun klinik anlamlı kanserin neyi belirtmek istediğinin anlaşılır bir şekilde paylaşılması gerektiği bildirilmiştir (14).

2.4.6. Prostat kanseri taraması

Risk altında olan asemptomatik erkeklerin sistematik muayenesi sonrasında prostat kanseri açısından taranması olarak tanımlanır. PKa de 2 temel amaç ile tarama yapılmaktadır:

a-Erken tanı konularak prostat kanserine bağlı mortaliteyi azaltmak

b-Hastaların hayat kalitesini mümkün olduğunca korumak

Genellikle tarama her zaman faydalı olsa da fazla yapılan işlemler sayesinde hasta sağlığına zarar verilebilir bu nedenle PKa taraması günümüzde halen tartışılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda düşük evrede saptanan PKa oranı artmaktadır(23) . PSA taramaya girdikten sonra yeni tanı alanlarda ortalama %81 oranda lokalize PKa saptanmıştır(24). Yeni PKa tanısı alan erkeklerin %60-75'i non palpabl kanserdir (AJCC evrelemesine göre T1c) (25). Taramada PSA kullanılması da patolojik açıdan evrelemede düşüşe yol açmıştır. PSA'nın erken taramaya girmesiyle kanserin ileri evreye atlamadan yakalanmasına ve buna bağlı hastaların kansere özgü sağkalımının da artmasına sebep olmuştur.(26)

PSA tarama amaçlı kullanımı onayı aldıktan sonra bir çok ülkede kanser taramada PSA'nın etkinliğini değerlendiren çalışmalar başlatılmıştır: PLCO “Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial” ve ERSPC “The European Randomised 20 study of Screening for Prostate Cancer”dir. Bunun dışında farklı ülkelerde farklı çalışmalar devam etmektedir (27,28). ERSPC çalışmasının sonucunda PKa bağlı mortalitede %20 azalma bildirilmiştir ancak PLCO çalışmasında ise gruplar arasında mortalitede azalma görülmemiştir. (29,30)

Prostat kanseri genellikle agresif bir tümör olmadığı için çoğu lokalize hastalıklar klinik anlamlı hastalığa ilerlemeyebilir. Bu durum göz önüne alınınca taramanın gereksiz tanı ve tedaviye yol açarak hastada morbiditede artışa yol açabilir. Ülkemizde tarama, risk taşıyan hastalarda, hastaya yeterli seviyede bilgi verilerek doktor ile hastanın ortak kararı ile yapılması yönündedir. (31)

2.4.7. Prostat kanseri tanısı

Prostat kanseri tanısında PRM(parmakla rektal muayene) ve PSA sonucunda şüphe yaratıyorsa kesin sonuca ulaşmak için prostat iğne biyopsisi sonucunda histolojik inceleme ile son kararı söyleyebilir.

PRM (Parmakla Rektal Muayene)

Ka genellikle %70 perifer zondan geliştiği için PRM ile muayenede hemen rektum girişinde hissedebilir.PRm tek başına kullanıldığında erken evre PKa'ı gözden

kaçırabilir.PSA ile birlikte kullanırsa PKa için pozitif predictif değeri artmaktadır.PRM de anormal bulgu ve PSA değerinde de artış sonrası yapılan biyopside pozitif gelme oranı 2 kat artmaktadır(32).

PSA(Prostat Spesifik Antijen)

Human Kallikrein gen ailesinden olan PSA yüksek konsantrasyonda (mg/ml) seminal sıvıya salgılanır.FDA onayı aldıktan sonra total ve serbest formları kullanılmaya başladı.Serbest PSA da proteolitik aktivite bulunmaz(32).PSA seviyesinde artış PKa yakalama oranını hem de yakalanan PKa nın ileri evre olma ihtimalini artırır.PKa'da PSA her türlü değerlerde olduğu için PKa yı kestirmede belirli PSA seviyesi yoktur.PSA nın serumda kullanımı kendi zamanında bir devrim yaratıyor.PSA,organa spesifik bir hormon olduğu için prostatit,inflamasyon durumunda ve BPH bağlı da yükselebiliyor.PSA en sık BPH da yükselir.

PSA-D (PSA dansitesi)

BPH ve PKa ayırımında önemlidir.Serum Total PSA seviyesini TRUSG de ölçülen Prostat volümüne(ml/cc) ye bölünmesi ile elde edilir.Biyopsi için cut off değeri 0,15ng/ml/cc üzerinde biyopsi önerilir(33).

PSA artış hızı

Serum PSA değerinin yıllık mutlak artışı olarak tanımlanır. Yılda PSA değerinde 75 ng/ml artış olmasında PKa tanısında %72 duyarlılık ve %95 özgüllük saptanır.PSA artış hızında yükselmesi PKa tedavisinden prognostik öneme sahiptir.Son 18 ay içinde bir kaç defa PSA bakıldıysa kullanımı uygun değildir(14).

PSA ikilenme zamanı (PSA doubling time(PSA-dt))

Genellikle tedavi sonrası nüksü değerlendirmede kullanılır.Prognostik önem taşımaktadır.PSA-dt<10 Ay ise metastazsız sağ kalımların daha kötü gideceği saptanmıştır(34).

Serbest PSA/Total PSA oranı

PRM normal olan hastaların PSA değeri:4-10 ng/ml hastalarda anlamlı saptanmıştır.s/T PSA oranı <10% olanlarda PKa saptanma oranı >%50 ve s/T PSA >%25 oranında PKa saptanması %10 oranının altına düşmektedir(35).

2.4.8. Prostat kanserinde görüntüleme

2.4.8.1. Pelvik USG

Prostatın bütün boyut şekilde incelenmesi zor olduğu için detaylı bilgi veremediği için anatomik olarak rektuma yakın olduğundan TRUSG (transrectal USG) de daha detaylı bilgi sahibi olabiliriz.USG de Prostat Kanseri periferik zonda hipoekoik olup,PKa ya spesifik değildir bazen izoekoik veya hipoekoik bulgu da verebilir.Renkli doppler USG ile kontrastlı yi karşılaştıran çalışmalarda tümörün vaskülaritesini saptayabilir ve kanser saptama duyarlılığı yüksek olduğunu göstermiş(36).Sonoelastografi ile malign ve benign dokuların farklı elastik özellikleri ile anormal sertlik alanları tespit edilir.TRUS'nin biyopsi için kılavuzluk dışında tanısal değeri düşük olup brakiterapi uygulamaları için kullanılabilir(37).

2.4.8.2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı Tomografi(BT) prostatın zonal anatomisi ile ilgili detaylı vermeyebilir ama kontruları ve boyutu incelenebilir.Kemik metastazı ve patolojik lenf nodu tutulumu ile ekstraprostatik yayılımda yardımcı olabilir(38).

2.4.8.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG de yüksek kontrast çözünürlüğü sayesinde Prostat anatomisini ve pataolojilerini değerlendirmede başarısı en yüksek olup günümüzde en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemidir(39).MRG prosth kanserlerin biyopsi kılavuzluğunda,tanı,evrelemede ve tedavi sonrası takibinde kullanılıyor.Prostatı detaylı inceleme için en az 1,5-3 Tesla gücünde cihaza ihtiyaç vardır.MAnyetik

alanda güç artması sinyal-gürültü oranında artış yaparak tümör tespiti,nörövasküler demeti ve seminal veziküller gibi anatomik yapıların değerlendirmede kolaylaştırır.Görüntüleme endorektal koil veya vücut koilleri ile yapılır.Vücut koili hasta için iyi tolere edilebilir,tetkik için süre kısadır ve maliyeti düşüktür.Vücut koili ile küçük tümörler atlanabilir(40).Endorectal koil sayesinde mekanik bariyer oluşur ve rektal hareketin artefaktı azalabilir.KOAK tespiti için endorektal koil kullanımı hala tartışmalıdır(41).Film çekiminden 3 gün boyunca ejakülasyonda kısıtlama yapılması ile veziküllere invazyonu daha iyi değerlendirilir(42).Çekimden önce bağırsak hareketi azaltmak için spazm önleyici ilaçlar sayesinde rektum hareket artefaktını azaltılabilir.

2.4.8.3. Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (Mp MRG)

MRG ile Prostat görüntülemesinde fonksiyonel ve metabolik ek teknikler kullanılarak MRG ile prostat kanseri tespitinde önemli hale gelmiştir.ESUR un önerisi yüksek çözünürlüklü T2 sekansına ek olarak en az iki kombine tekniğin de kombine şekilde kullanılan mp MRG ile prostatın değerlendirmesi önerilmektedir.Mp MGR prostat kanserin lokalizasyonunda spesifitesi ve sensitivitesi en yüksek görüntüleme tekniğidir(43).

2022 EAU kılavuzu prostat biyopsisine aday hastalarda işlem öncesi Mp MRG çekilmesini önermektedir.Bizim kliniğimizde de rutin olarak uygun hastalara biyopsi öncesi Mp MRG yapılmaktadır.Sistematik biyopside lezyonları gözden kaçırmamak için Mp MRG kullanıyoruz.Aynı zamanda kanser tanısı alan hastaların lokal evrelemesinde de Mp MRG yapmaktayız.Bazen lokal nüks şüphesi olan hasta gruplarında da Mp MRG çekiyoruz.

Anatomik sekanslar:

T2 ve T1 Ağırlıklı Görüntüleme(AG)

T1 ağırlıklı görüntülemede (T1AG)de prostatın normal parankim dokusu homojen izointens sinyalde saptanır.T1AG prostatın zonal anatomisinin değerlendirilmede ve şüphe uyandıran lezyonu saptamada yetersiz kalmıştır.Temel

amacı ise prostat parankiminde kanama odaklarını saptanmak içindir.T1AG gradient eko ve spin eko sekansları kullanılarak aksiyel düzlemde yağ baskısız veya yağ baskılı olarak yapılmaktadır.Özellikle gadolinyum bazlı kontrast enjeksiyonundan sonra patolojik lenf nodları ve kemik metastazların incelemelerinde kullanılır.Biyopsi sonrası kanamalar en fazla periferik zonlarda ve seminal vezikülde görülmektedir.T2AG de parankimdeki kanama alanları kanser ile benzer hipointens sinyal verir ve T1AG'de hiperintens olarak kanama odağı kanserden ayrılır.Genellikle biyopsiye bağlı kanama ve inflamasyon gibi durumlar yarattığı için MRG görüntülemesi biyopsiden 6-8 hafta geçince yapılmalıdır(44).

T2 AG de prostatın zonal anatomisini,komşu anatomi yapılarını ve lenf nodu değerlendirmede bu sekansta görülür.T2 AG yüksek çözünürlüklü turbo eko veya spin eko sekanslar kullanarak,FOV (Field Of View) 12-20cm,kesitler arasında boşluk bırakmadan,kesitin kalınlığını 3 mm ve çözünürlük $<0,7 \text{ mm(faz)} \times <0,4 \text{ mm(frekans)}$ olacak şekilde aksiyel düzlem yanında sagittal ve/veya koronal düzlem de yapılır(44).Transizyonel zonda stroma zengin olup sıklıkla hipointens ve hipointens BPH nodülleriyle beraber heterojen düşük sinyalde dir.Santral zon ile transizyonel zon arasında fibröz tabaka ise hipointens rim şeklinde izlenir.

Periferik zonda sıvı içeriği yüksek olduğundan homojen ve hiperintens sinyal verir.Seminal vezikül en iyi aksiyel ve koronal boyutta izlenir ve hiperintens sinyal verir.Prostat bezin bilateral posterolateralinde saat 7 ve 5 hizasında nörovasküler demet izlenir.Prostat kanseri genellikle perifer zonda hipointens sinyal verir.Bazen prostat biyopsisi sonrasında skar,kanama ve radyasyon etkisine bağlı kanser olmayan nedenlere bağlı o bölgede benzer bulgu verir(45).

Transizyonel zonda kanser nadir geliştiği için MRG de tanımlamak zordur.Genellikle kanser odağı hipointens sinyalde focal lesion(erased charcoal drawing sign-kömür karası bulgusu),kenarları spiküller veya belirsiz füziform,lentiküler şeklindeki lezyondan oluşur.Bir BPH nodülünde kontur kaybı ve psödokapsül yapısında bozulma durumunda transizyonel zon kanserin düşündürür(46).

Fonksiyonel sekansları:

DAG (Difüzyon ağırlıklı görüntüleme)

DAG da su moleküllerinin doku içerisindeki hareketini yansıtır. Normal durumda su molekülü rastgele harekette bulunur ve bunun adı Brownian hareketi denir veya su serbest halde difüzyon olarak bilinir. DAG duyarlılığı iki nedene bağlıdır: b-değerine (hareket kodlayan gardiyanın zaman ve amplitüd ilişkisine) ve manyetik alanın gücüne bağlıdır(47).

Prostatın DAG si için ,yüksek ve daha düşük olan en az 2 b-değerleri ile TR(Repetition Time) ≥ 3000 msn, TE(Echo Time) ≤ 90 msn ve FOV 16-22 cm ,kesitler arasında boşluk olmadan, kesit kalınlığı ≤ 4 mm, çözünürlüğü $\leq 2,5$ mm (frekans ve faz) olacak şekilde yapılmaktadır(44). Hücrelerin yoğunluğu yüksek ve hücrelerin membranı sağlam dokularda ise kısıtlı difüzyon görülür. Difüzyon kısıtlaması DAG'de hiperintens sinyaldedir. DAG üzerinden nicel bilgi sağlamakta olan ADC haritaları elde edilir. ADC haritası görüntülerdeki her vokselin ADC değerlerini gösterir. Difüzyon kısıtlaması ADC haritasında hipointens sinyal gösterir. ADC değerleri difüzyon kısıtlanma derecesine göre ters orantıda olup birimi mm^2/s 'dir. Normal prostat dokusunun periferik zonu yüksek ADC değerindedir ve DAG'de düşük sinyaldedir. Prostat kanserinde normal dokuya göre yüksek hücre yoğunluğu ve çekirdek/sitoplazma oranına sahip olduğu için ADC değerinde azalma görülür. Prostat kanser hücresinde histolojik derecesi ile ADC değerleri arasında ters ilişki bulunmasına rağmen malign ve benign durumlarda örtüşme gösterir(47). BPH durumunda transziyonel zonunda yüksek ADC değerli alanlarla birlikte düşük ADC değerinde odaklar da izlenir(48). DAG bulguların T1AG, T2AG ve DKG bulgularıyla birlikte değerlendirmek gerek(44).

Dinamik Kontrastlı Görüntüleme (DKG)

Normal prostat dokusu ile kanser dokusunun farklı farmakokinetik özellikler yansıtmasına dayanır. Kanser hücrelerinden üretilen vasküler growth faktörlere bağlı tümörde artmış damarlanma normal dokuya göre daha erken ve daha yüksek seviye ile kontrastlanan, hızlı ve erken yıkanma ile sonuçlanmaktadır(49). DKG'de

Gadolinyum bazlı kontrast madde 0.1 mmol/kg dozunda kullanılır.Kontrastın verilışı2-3 ml/sn hızında bolus enjekte edilir.Kontrast enjeksiyonu öncesinde,devamında ve sonrasında aksiyel planda yağ baskılı T1AG yapılır(44).Bazen küçük boyutlu düşük dereceli tümörlerde kontrast tutulmayabilir.Sadece DKG ile prostat kanserin tespiti zordur.Bazı çalışmalarda prostat kanserinin lokalizasyonunda DKG nin T2AG'ye üstün olduğunu bildirmiştir(50).

Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)

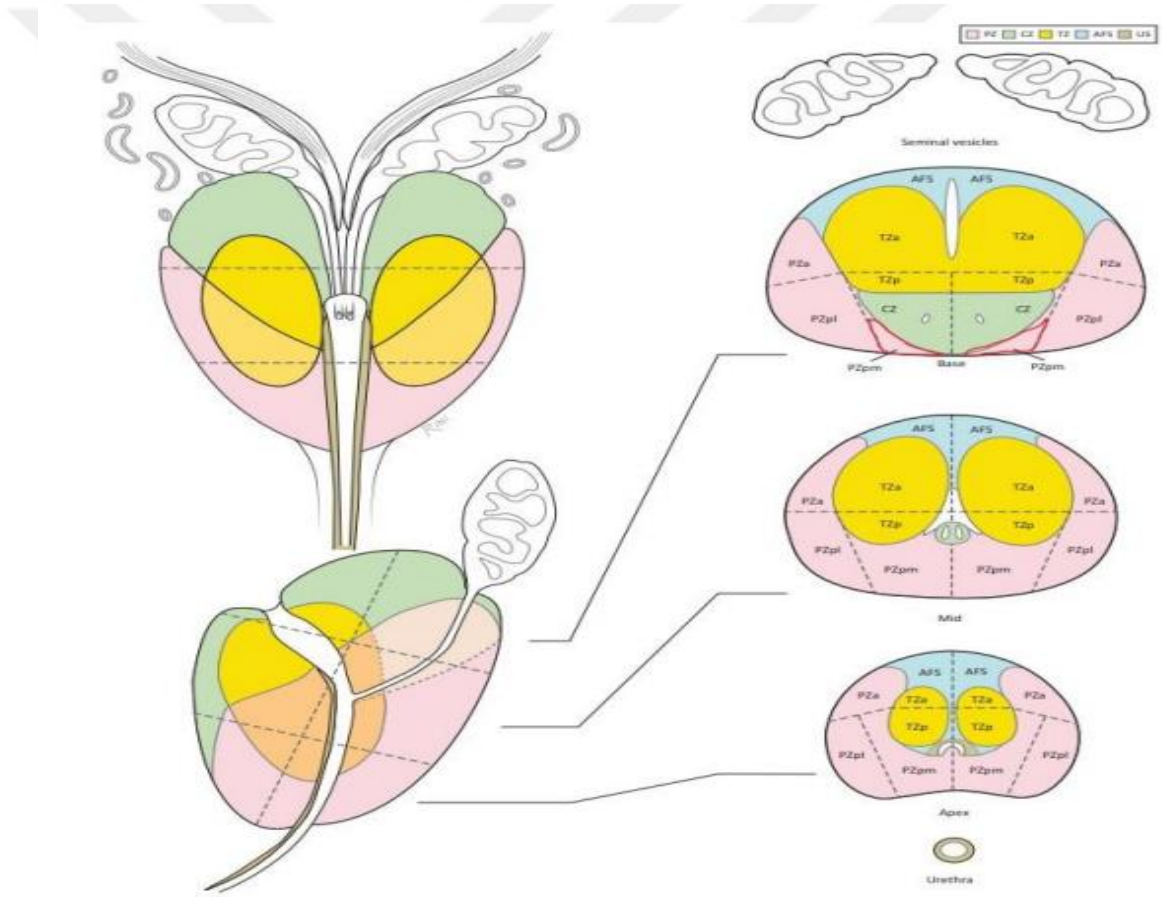
MRS de farklı bileşiklerin proton prosesyon frekansındaki farklılıkların miktarına dayanmaktadır.Bazı spesifik metabolitlere ait olan pikleri ve oranları değerlendirir.Normal prostat epitelinde ve prostatik sıvısında sitrat yüksek konsantrasyonda ve piki 2,6 ppm frekansındadır.Prostat kanserinde sitrat seviyesinin azalması ile karakteristiktir.Kolin hücre membranı ile ilişkili olup piki 3,2 ppm frekansında olup prostat kanseri için genelde artar.Kreatin piki 3.0 ppm frekansında olup prostat kanserinde anlamlı değerde değişmez.Kreatin ve kolin değerlerinin toplamının sitrat oranından yüksek izlenmesi prostat kanserin düşündürür(51).MRS'nin T2AG ile kombinasyonun prostat kanserin tanısında %70-90 oranında doğruluğu mevcut(52).

2.4.8.4. Prostat görüntüleme-raporlama ve veri sistemi

2012 de ESUR tarafından mp MRG endikasyonu ve görüntüleme protokollerini belirleyen kılavuzla PI-RADS v 1 tanımlanmıştır(53). AdMe Tech Foundation ve ACR yardımıyla global standardizasyon için yayınlanan PI-RADS v2 de raporlama ve teknik bilgileri ile birlikte PSA yüksekliğinde biyopsi kararı ve hastalığın yönetiminde KOAK için risk kategoriler belirlenmiştir.Eğer biyopside Gleason Skoru ≥ 7 , hacimi $>0,5$ ml ve ekstraprostatik uzanım bulgularının herhangi biri varlığında KOAK olarak tanımlanır(54).Genellikle PI-RADS v2 dünya çapında kullanılıyor olsa da skorlamada belirsizlikler ve okuyan radyologlar arasında uyum ile sınırlama görülmüş olup 2019 yılında PI-RADS v2.1 olarak güncellenmiştir.PI-RADS v2 ile PI-RADS v2.1'nin genel kapsamında değişiklik olmadan tetkik değerlendirmesinde basitleştirerek okuyan radyologlar arasında değişkenliği

azaltmak amacıyla küçük değişiklikler yapıldı.PI-RADS v2.1 kılavuzunda patolojinin lokasyonu için prostat anatomik zonlarını 41 anatomik sektöre ayırmıştır(Tablo 5).

PI-RADS v2 nin 39 sektoru varken v2.1'in prostat tabanında sağ posterior medial periferik zon ve sol posterior peripherik zon olarak 2 yeni sektör de eklenmiştir.



Şekil 5. Prostat zonlarının 41 sektöre bölünen haritası.

Mp Prostat MRG’de DAG ve T2AG yardımıyla DKG bulguların birleştirilerek KOAK bulunmasını tahmin edebilir. Lezyonun periferik veya transizyonel zondaki yerine göre PI-RADS skorlaması farklı hesaplanır. Değerlendirmeler sonucunda her lezyona özel KOAK bulunma ihtimalini gösteren 1 ve 5 arasında skorlama yapılır (Tablo 6). Genel olarak PI-RADS 4 ve 5 lezyonlar için biyopsi yapılırken, PI-RADS 1 ve 2 lezyonları için biyopsi önerilmez. PI-RADS 3 lezyonu ise ara lezyon olarak kalır.

PI-RADS 1	çok düşük (KOAK bulunma olasılığı oldukça düşük)
PI-RADS 2	düşük (KOAK bulunması muhtemel değil)
PI-RADS 3	orta (KOAK varlığı belirsiz)
PI-RADS 4	yüksek (KOAK varlığı muhtemel)
PI-RADS 5	Çok yüksek (KOAK bulunma olasılığı yüksek)
PI-RADS X	Teknik olarak yetersiz inceleme

Tablo 3. Prostat Raporlama-Görüntüleme ve Veri Sistemi (PI-RADS) skorlama grupları.

DAG temel olarak periferik zonu değerlendirmede kullanılır (Tablo 7). İzole DAG görüntülemesi yetersiz veya eksik kalırsa T2AG bulguları ile birlikte yapılır (Tablo 8). PI-RADS 3 lezyonunda DAG bulgularıyla skorlama grubu yükseltilir (Şekil 5). PI-RADS v2’de izole ADC’de hipointens lezyon skor 2, DAG’de hiperintens ve ADC’de hipointens lezyon skor 3 olarak tanımlanır. PI-RADS v2.1’de skor 2 ve 3 güncellenirken v2’den farklı kama veya lineer şekilli ve fokal lezyon tanımları eklenmiştir (55). PI-RADS sınıflamasında, TZ lezyonlarını yakalamak için T2 AG, PZ lezyonları yakalamak için DWI daha güvenli olduğu belirtilmiştir.

MRG de yakalanan lezyonu PI-RADS ile sınıflandırmak için lezyonun boyutu önemlidir. Vagas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan Radikal Prostatektomi operasyon geçiren hastaların patolojisinde lezyon boyutu 0.5 cc’ den büyük olanlar %96 MRG ile tespit edilmiş olup çoğu PIRADS 4 ve 5 kategoride sınıflandırılmış. Bu çalışmada 0,5 cc’den küçük olanların ise sadece %24 tespit edilmiştir (73).

1	ADC veya DAG'de anormallik yok
2	Lineer ya da kama şekilli, ADC'de hipointensite ve/veya DAG'de hiperintensite
3	Fokal, ADC'de hafif-orta hipointensite ve/veya DAG'de hafif-orta hiperintensite, (her ikisi birden olmadan) ADC'de belirgin hipointensite veya DAG'de belirgin hiperintensite
4	Fokal, ADC'de belirgin hipointensite ve DAG'de belirgin hiperintensite; <1,5 cm
5	4 ile aynı, ancak $\geq 1,5$ cm veya ekstraprostatik yayılım

Tablo 4. Transizyonel ve Periferel zon için DAG değeri

1	Homejen hiperintens normal periferel zon
2	Lineer ya da kama şekilli hipointensite veya genellikle belirsiz kenarlı yaygın hafif hipointensite
3	Heterojen sinyal intensitesi veya sınırlı olmayan, yuvarlak, orta derecede hipointensite; 2, 4 veya 5 olarak nitelendirilmeyen diğer görünüm
4	<1,5 cm ve sınırlı, homojen, orta derecede hipointensite
5	4 ile aynı, ancak $\geq 1,5$ cm veya ekstraprostatik yayılım

Tablo 5. Periferel zonun T2AG de değeri

1	Normal transizyonel zon veya yuvarlak, tamamen enkapsüle tipik BPH nodülü
2	Tama yakın enkapsüle nodül veya kapsülü bulunmayan homojen iyi sınırlı atipik nodül veya nodüller arasında homojen hafif hipointens alan
3	Kenarları belirsiz heterojen sinyal; 2, 4 veya 5 olarak nitelendirilmeyen diğer hipointensite
4	Lentiküler şekilli veya sınırlı olmayan, <1,5 cm, homojen, orta derecede hipointensite
5	4 ile aynı, ancak $\geq 1,5$ cm veya ekstraprostatik yayılım

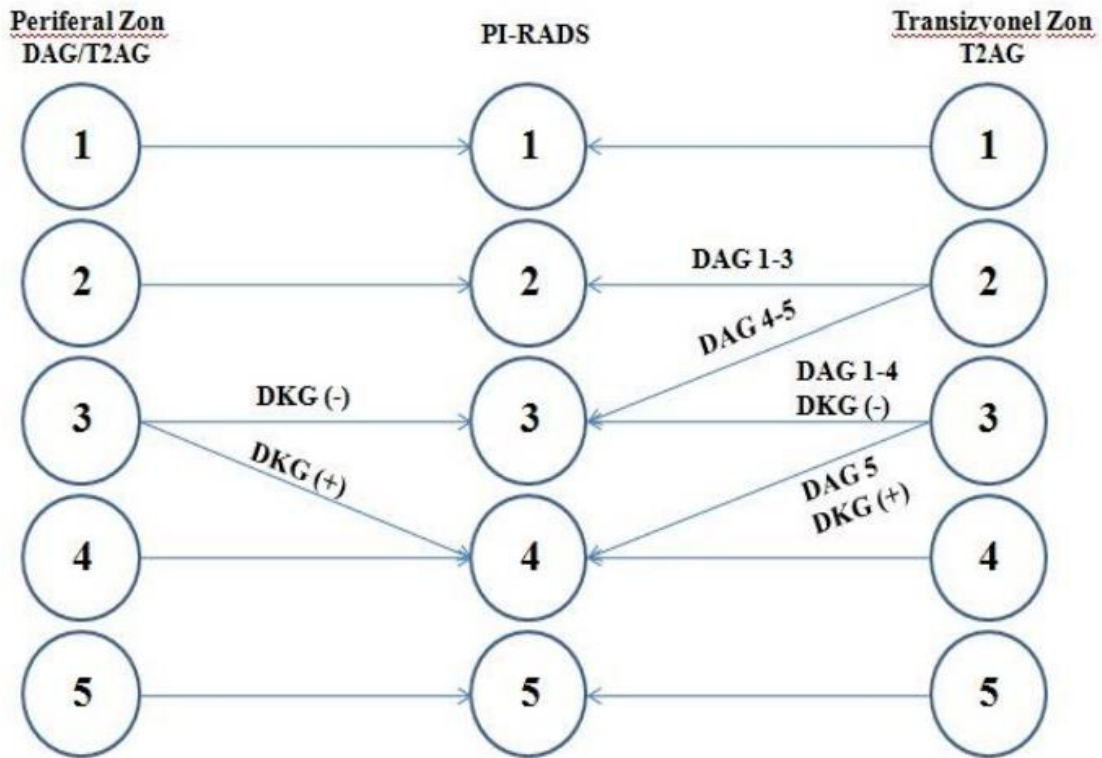
Tablo 6. Transizyonel zonun T2AG de değeri

Transizyonel ve periferik zonda dinamik kontrast tutulumu pozitifliğine veya negatifliğine ilgili DKG bulguları Tablo 10 da gösterilmiştir.

PIRADS v 2.1’de v 2’den farkı negatif skor gruplarına yaygın multifokal tanımı eklendi(55).

Negatif	Erken kontrastlanma yok veya T2A ve/veya DAG'deki bir fokal bulguya karşılık gelmeyen diffüz kontrastlanma ya da T2A görüntüde BPH özellikleri gösteren bir lezyona karşılık gelen fokal kontrastlanma
Pozitif	T2A ve/veya DAG’deki şüpheli odakta komşu normal prostatik dokuların kontrastlanması ile eş zamanlı veya daha erken kontrastlanma

Tablo 7. Transizyonel ve periferik zonda DKG değerlendirmesi



Şekil 6. PI-RADS v2.1 genel skorlama şeması

Günümüzde PI-RADS 1 ve 2 için biyopsi alınması önerilmezken,PI-RADS 4 ve 5 için öneriliyor.Bunların arasında en arada kalanı PI-RADS 3 lezyonudur.Bu kategori hastalar için biyopsi almak için sadece Mp MRG bulguları yetmiyor,PSA değeri,PRM bulguları ve klinik özelliğine bakılarak halen belirlenmiş bir konsensus oluşmadı.Kategori 3i grubunda prostat bezinde yerleştiği zona göre PKa saptanma oranı değişiyor.Periferik zonda %32,Transizyonel zonda %12 bulunmuştur(74). Schoots ve ark. yaptığı çalışma sonucunda PI-RADS 3 lezyonu olan düşük riskli PSAD(<0.10 ng/mL/mL) olan hastalara yapılan biyopside %4(%9) KOAK saptanmışken,PI-RADS 3 lezyonu olup yüksek riskli PSAD(>0.20 ng/mL/mL) grubunda KOAK yakalanma riski %29(%36) olarak saptanmıştır ve füzyon veya sistematik biyopsi yapılması önerilmiştir(78).

PI-RADS 4 lezyonları EPU(ekstraprostatik uzanım) olmayan,15 mm'den küçük ve DWI'de yüksek ,ADC de düşük sinyal gösteren lezyonlar olarak tanımlanıyor.2-14 mm arasında olan tüm şüpheli lezyonlar bu gruba girdiği için PI-RADS 4'ün pozitif öngörme değeri düşmekte.PI-RADS 4 kategoride kanser yakalama oranı %39,KOAK yakalama oranı ise %22 olarak hesaplanmıştır(75).

PI-RADS 5 lezyonların kategori 4'ten farkı ek olarak 15 mm'den büyük boyutta ve EPU bulunması olarak tanımlanır.Lezyonun kapsüle direk uzanımı,tümörün kapsüle ettiği alanın 10 mm'den uzun olması, retroprostatik açının silinmesi,prostat konturu bombeleşir ve NVD asimetrik kapsül uzanımı olarak tanımlanır(75).Eğer bir lezyon kapsül dışına taşıyorsa malign olma ihtimali yüksektir.Bundan dolayı PI-RADS 5 lezyonun tanısal doğruluğu %70-89'dur(76-77).

2019 yılında gelişmiş teşhis performansı gösteren PI-RADS vs2.1 okuyucu tekrarlanabilirliğini iyileştirmek için yayınlandı(192). 2022 EUA klavuzu yeni versiyonun güvenilirliği ve sınırlamaları üzerine çalışmalar yapılmasını önermektedir(168).

2012 yılında başlayan PI-RADS macerası yapılan revizyonlarla birlikte MRG sonuçlarını subjektif olmaktan çıkartmıştır. Bu gelişmeler ışığında MRG sonuçları belli bir standart üzerinden raporlanmaktadır. Böylece PK'yı saptamada MRG'nin

güvenirliği artmaktadır. Günümüzde PI-RADS sınıflaması iyileştirmek için halen çalışmalar devam etmektedir. Bizde kliniğimizde mpMRG görüntülerini yorumlarken PI-RADS vs2 versiyonunu kullanmaktayız.

PSA Dansitesi Risk Grubu					
PI-RADS risk kategorisi	Prevalens ISUP ≥ 2 PCa	Düşük	Ara-düşük	Ara-yüksek	Yüksek
		< 0.10 31% (678/2199)	0.10-0.15 28% (612/2199)	0.15-0.20 16% (360/2199)	≥ 0.20 25% 553/2199
Derlenmiş csPCa riski toplamaları					
PI-RADS 1-2	6% (48/839)	3% (11/411)	7% (17/256)	8% (8/104)	18% (12/68)
PI-RADS 3	16% (41/254)	4% (3/74)	13% (11/88)	29% (12/41)	29% (15/51)
PI-RADS 4-5	62% (687/1106)	31% (59/189)	54% (144/286)	69% (148/215)	77% (336/434)
Tüm PI-RADS	35% (776/2199)	11% (73/674)	28% (172/612)	48% (168/360)	66% (363/553)

Tablo 8. Klinik olarak anlamlı prostat kanserin saptanma oranı (EAU Guideline 2022 baskı)

2.4.9. Prostat kanserinde biyopsi

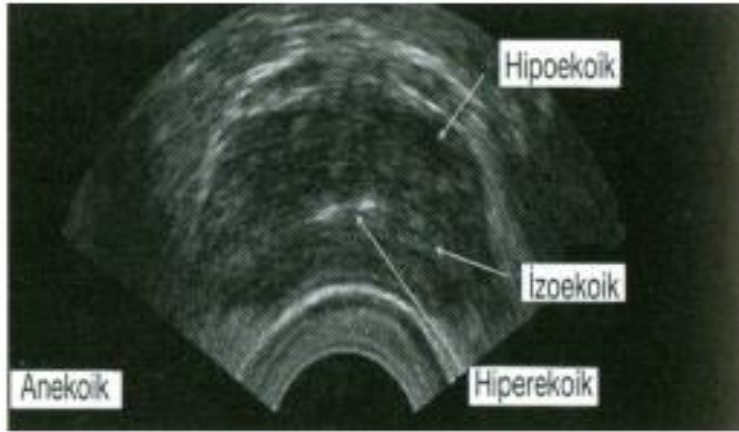
Transrektal ultrason görüntüleme eşliğinde standart biyopsi (TRUSG Standard Prostat Biyopsisi)

Prostat biyopsisinin başlangıcı ilk 1930 yılında transperineal yaklaşım ile daha sonra 1937 yılında parmak eşliğinde transrektal olarak biyopsi yapılmıştır. 1989 da Hodge ve ark. transrektal USG eşliğinde biyopsi yapıldıktan sonra yaygın kullanıma girmiştir. Günümüzde transrektal biyopsi standart olarak kullanılıyor ve bazen rektaş cerrahi geçirmiş hastalar için perineal biyopsi önerilmektedir(56). Biyopsi alınmadan önce kinolon grubundan antibiyotik profilaktik olarak kullanılıp

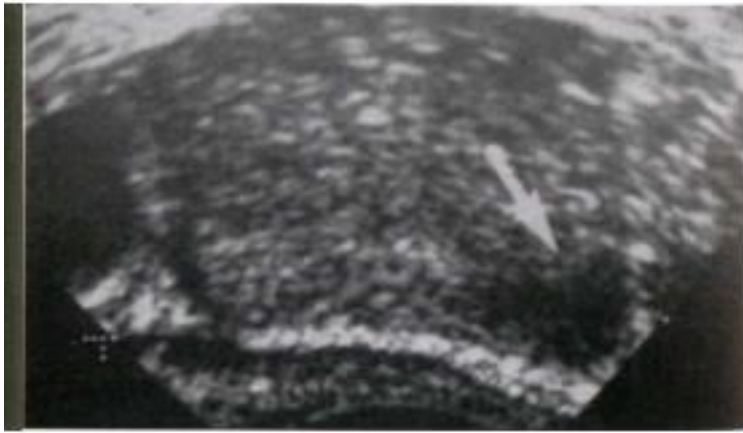
işlem esnasında periprostatik blokaj yapılması önerilmektedir.Biyopsi eğer PSA yüksekliği ve PRM de şüpheli bulgular rastlanırsa yapılmaktadır.Biyopsi yapmadan önce hastanın yaşam beklentisi,ek hastalıkları ve biyopsiden oluşabilecek komplikasyon riskleri anlatarak,biyopsi sonucunda gelen patolojiye göre yapılabilecek tedavi yöntemlerini göz önünde bulundurularak işlem yapılabilir.İlk PSA yüksekliği ile gelen hastaya ejakülasyon süresi,üretal işlem veya olası enfeksiyonu dışlanması için birkaç hafta bekleyerek tekrardan biyopsi kararın değerlendirmek lazım(57).1980 yıllarda klasik sekstant prostat biyopsisinde 6 kadrandan alınan örneklemin yetersiz kaldığından dolayı 30 ml den büyük prostat için en az 8 kor önerilmiştir.Günümüzde standart biyopside 12 kordan fazla alınan örneklemelerin daha anlamlı olmadığı bildirilmiştir.Ama muayenede ek şüpheli bulgular veya TRUSG de şüpheli lezyonlar varsa ek biyopsilerin alınması önerilir(58).

PSA değerinde artış olması veya sürekli yüksek izlenen durumda multifokal HGPİN ve ASAP varlığında tekrar biyopsi önerilir.Re-biyopsi yapılmasına rağmen negatif gelen durumda saturasyon prostat biyopsisi önerilir.Saturasyon biyopsi de en az 20-30 kadrandan alınarak %38 Prostat Ca yakalanma riski mevcut (59).

Prostat kanserleri TRUSG de 10% hiperekoik,%60 hipoekoik ve %30 izoekoik olduğu bildirilmiştir(59).Hipoekoik görünümde kanser hacmi daha büyük saptandığı ve patolojik sonuçların da agresif karakterli olduğu,yüksek Gleason skoru ve prostat dışına yayılma sık olduğu bildirilmiştir(60).diğer yandan hiper veya hipoekoik lezyonların tümü kanser olmadığı çok iyi bilinmektedir.Hipoekoik alanlarda ayırıcı tanısında ;BPH(heterojene yapısına bağlı bazı alanlarda hipoekoik),Prostat kanseri(ödem ve hipervasküler alanlar),prostatit,duktal ektazi,HGPİN ve infarkt alanları yer almaktadır(61).



Şekil 7. Transrektal USG’de hiperekoik görünümlü Pka



Şekil 8. Transrektal USG’de hipoekoik görünümlü Pka

MRG TRUS füzyon biyopsisi

Mp MRG 2000 yıllarında kullanılmaya başlanmıştır ,prostat bezindeki tümör şüpheli lezyonun yerini ve boyutunu belirlemede yardımcı olur,TRUSG ise biyopsi için kılavuzluk işlemin görür.Füzyon biyopsisinin çalışma mantığı her iki cihazın görüntüsünü yazılım olarak kaydederek odak sağlar.

Mp MRG’den alınan bilgiler eşliğinde hedefe doğru biyopsi yapmasına olanak sunar.Bu çalışmanın 2 temel formu mevcut:sensor ve organ tabanlı

navigasyon olan çeşidi mevcut.Sensor tabanlı mekanizmada USG probunda gps benzer o anki gerçek zaman ile koordinatlar kullanımı sayesinde Mp MRG ile koordine bir şekilde hareket eder.Dezavantajı harekete çok duyarlı olmasıdır.Organ tabanlı navigasyon sisteminde 3D boyutunda prostat bezinin şeklinde TRUSG'tan belirlenerek MRG füzyon için baz alınır.Diğer yöntemlere göre harekete az duyarlı olması avantajlı olup ama gerçek zamanlı değil de retrospektif olarak görüntüleri göstermesi dezavantajlıdır(68).Bu yöntem ile Prostat kanser saptama oranı %30-80 arasında değişmektedir.Dezavantajlarından birisi de işlem süresinin uzun olması ve maliyet yüksektir.Bildirilen yayınlara göre en kısıası 19 dakika sürmüştür.

Kognitif Prostat Biyopsisi

Biyopsi öncesi çekilen Mp MRG deki lezyonlara TRUSG eşliğinde odaklanarak biyopsi alınmasıdır.TRUS biyopside kanser saptama oranı %27-40 arasındadır.Bu yöntem ile standart TRUSG biyopsiye göre PKa saptaması %20-25 artabilir.Standart biyopside klinik anlamsız prostat kanseri saptanması yüksektir ve buna bağlı gereksiz tedaviye veya işleme yol açabilir(71).Hoks ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PSA yüksekliği nedeniyle biyopsi yapılmış olup patolojisi benign gelen 265 hasta grubuna MRG eşliğinde hedefe yönelik prostat biyopsisi yapıldığında %41'inde PKa saptandı(72).

Prostat biyopsisi için hazırlık:

Antibiyotik kullanımı

Biyopsi öncesi profilaktik antibiyotik kullanımı artık rutin yapılmaktadır.Kullanımın gerekliliği hakkında literatürde çok sayıda çalışmalar ile kanıtlanmıştır.Yapılan bir çalışmada TRUSG eşliğinde yapılan biyopside 1018 hasta çalışmaya alınmış ve 614 hastaya antibiyotik profilaksisi verilirken 404 hastaya verilmemiş.Alınan sonuçlarda alan grupta %3,7 ,almayan grupta %10,3 olarak saptanmış.Hastaneye yatmasını gerektirecek en sık komplikasyonları sepsis,Fournier gangreni ve septik şok gibi klinik tablolar gelişmiştir(62).Antibiyotik kullanımı konusunda hemfikir olmasına rağmen hangi antibiyotiği ne kadar sürede uygulanması konusunda ortak nokta netleşmedi.

EAU(Avrupa Üroloji Derneği)nun kılavuzuna göre kullanılan profilaktik antibiyoterapi 72 saat geçmemelidir.En sık enfeksiyon etiyolojisi enterobacter olup ,anaerop bakteri grubu tartışmalıdır.Öncelikli tercih florokinolon grubu veya TMP-SMX(trimetoprim-sulfametoxazol) olması olmalı.Kalp kapağı problemi olan hastalara Amerikan Kalp Derneğın önerisi biyopsiden en az 30 dakika önce 2 gramm Ampisilin ve 80 mg Gentamisin parenteral yoldan verilmelidir(63).Penicillin alerjisi olanlara Ampisilin yerine 1 gr Vankomisin önerilir.total eklem değişimi operasyonu olan yüksek riskli hasta grubuna (ameliyat sonrası 2 yıl,immün yetmezliği olan grup,eklemde enfeksiyon geçirenler,kanser veya diyabetli hastalar) Amerikan Üroloji derneği(AUA) ve Amerikan Ortopedik Cerrahlar akademisi'nin ortak önerisi,biyopsiye 1-2 saat kala alan oral Kinolon grubu antibiyotik veya parenteral 2 gr Ampisilin(Penisiline karşı alerjisi olanlarda Vankomisin) kullanılması önerilir(64).

Antikoagölan kullanımı

İleri yaştaki hastalarda biyopsiden önce antikoagulan kullanan hasta grubunda biyopsi öncesi kesilmesi yaygın olarak öneriliyor.Kesilmesinin amacı işlem sonrası gelişme riski olan kanamayı önlemektir.Asetil salisilik asit kullanan hasta grubunda trombosit fonksiyon bozulmasına bağlı 7-10 gün önce kesilmesi önerilirken,Warfarin kullanan hasta grubunda işlemden 72 saat öncesi kesilerek İNR değerin 1,0-1,5 altında olacak şekilde ayarlanarak gerekirse köprü tedavisi(DMAH,Heparin) kullanımı önerilir.Bunların hepsinin kesilmesin primer bu ilaları başlayan hekimine danışmak daha doğru olacaktır(65).ASA ve NSAİİ kesilmeden yapılan biyopsilerin işlem sonrasında kanamayı artırdığını gösteren çalışma yoktur.Tam tersine 75-100 mg Asetilsalisilik asit kullanan hasta grubunda kanamayı artırmadığını gösteren çalışmalar mevcut(66).

Rektum temizlięi

Genellikle çok ürolog tarafından işlem öncesi bağırsak temizlenmesi için Lavman öneriliyor.Öneri amacı:1-boş olan rektum içinde koleksiyon oluşturma

ultrasonun görüntü kalitesini düzeltmek,2-rektumda olan gaita temizliğine yardımcı olarak enfeksiyonu azaltmaktır.Ama ultrason görüntüsünde kaliteyi artırdığını gösteren bir yayın yoktur.Lavman kullanımı enfeksiyonu azalttığını,artırdığını veya değiştirmedini söyleyen yayınları mevcut(67).Bundan dolayı kesin kullanımı gerektiği konusunda net görüş yoktur ve kişiye veya kurumun yaklaşımına kalmış tercihtir.

Prostat biyopsisine bağlı komplikasyonlar

Komplikasyon	Biyopsi Yüzdesi (%)
Hematospermi	37.4
Hematüri (> 1 gün)	14.5
Rektal kanama (< 2 gün)	2.2
Prostatit	1.0
Ateş (>38.5°C)	0.8
Epididimit	0.7
Rektal kanama > 2 gün ± cerrahi gerektiren yatış	0.7
Üriner retansiyon	0.2
Hastaneye yatış gerektiren diğer komplikasyonlar	0.3

Tablo 9. Avrupa Üroloji Derneği(EAU) 2014 prostat kanseri kılavuzu: Prostat biyopsisine bağlı gelişebilecek komplikasyonlar.

Kanama

Prostat biyopsisi sonrası en sık görülür.Organa bağlı hematospermi,hematüri ve rektal kanama şeklinde görülür.Hematospermi en sık görülür ve 4-6 hafta sürebilir.Hematüri hastalarında %1'den azında yatış gerektirebilir.Rekta kanama %1-37 arasında izlenir ve tamponlama ile kontrol altına alınır.Nadir de olsa ağrı rektal kanamada anoskopik değerlendirme gerekebilir(69).

Enfeksiyon

TRUSG prostat biyopsisi sonrasında rektal mukozasında perforasyon olup prostat dokusuna doğru yol oluşur ve rektal floranın prostat dokusuna ekilebilir.Enfeksiyon gelişince genellikle idrar yolu enfeksiyonu ve hafif ateş ile sınırlı kalır.Nadir de olsa bazen sepsise bağlı ölüme yol açabilir.En sık izole edilen bakteriler başta E.Coli ve Enterobacteriaceae ailesi(Klebsiela,Proteus ve Enterobakter) dir.Enterococcus spp. ,Pseudomonas aeruginosa ve Staphylococcus

saprophyticus da sık rastlanır(70).Perineal prostat biyopsi olanlarda transrektal grubuna göre enfeksiyon gelişme riski azdır.

2.5 RADYOMİK İLE ANALİZ

Radyomik, pozitron emisyon tomografi (PET), bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG gibi görüntüleme sistemlerinden insan gözünün saptayamadığı kantitatif verileri, temelinde matematiksel yöntemler ile elde edildikten sonra klinikopatolojik verileri ile bağlantısını inceleyen yeni bir alan.

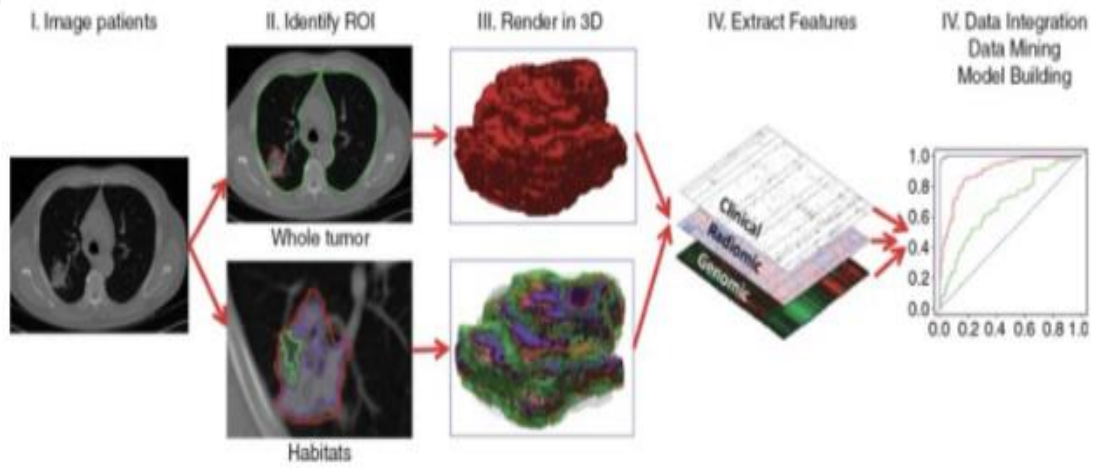
Radyomik değerlendirme şeklin,tekstürün(texture) ve büyüklüğün analizidir.Her maddeye elle ellediğimizde veya çıplak gözle bakınca değerlendirdiğimiz bir dokusu(tekstür) vardır.Radyolojik görüntülere de baktığımızda normal gözle görüp yakalayamadığımız dijital bir tekstürden oluşmaktadır ve radyomik yardımıyla temelde bunu inceler.Radyomik kelimesinin (-omik) ekinin anlamı moleküllerin detaylı incelenmesi anlamı taşımakta(79).

Radyomik kullanımı sonucunda anatomik ve fonksiyonel görüntüleri kullanırız ve moleküller bilgilere ulaşırız.İlk kullanılan alan onkoloji alanında olup şu anda aktif onkoloji üzerinde yoğun kullanılmaktadır.Günümüzde kanseri tedavi etmede bize zorluk yaratan kanserin hücresinin heterojenitesidir.Tümör tanısını,tedavi algoritmasını geliştirmede bir kaç çeşit tıbbi görüntülem tekniklerini kullanmaktayız ve tümör doksuna yapılan biyopside sadece biyopsi iğnesinin uzunluğu ve çapı kadar küçük bir alandan alınır ve tümörün bütün bir dokusundan kapsamlı bilgi vermeyebilir.Tıbbi görüntüleme ve buna yapılan radyomik incelemesi sayesinde tümör dokusunun hepsini kaplayacak şekilde heterojen yapıdaki tümü tarama bilmektedir(80).

ROI (Region of Interest-ROI) tümör içinde bulunan özellikli bölge veya tümör dokusunun tümünden elde edilen görüntü özelliğini kullanır.Tümör hacmi,boyutu,iç yapısı,şekli,pikselin yoğunluğu ve dağılımı gibi dokunun karakterini doku özelliklerine yansıtılmasıdır temel amacı.Tümörün niceliksel karakterini görselleştirip,tümörün prognozunu,agresifliğini ve tedaviye yanıtını tahmini olarak biyopsi alınmadan öngörebilir(81).

Radyomik verileri çıkartılırken 4 basamak üzerinden elde edilir:

- 1-Yüksek çözünürlüğü olan görüntü filmlerinden elde edilir.
- 2-Görüntülerden klinik anlamlı olanları segmente eder
- 3-Segmente edilen görüntü özellikleri çıkarılır ve nitelendirilir.
- 4-Tüm çıkarılan özellikler veritabanına aktarılır(82).



Şekil 9. Radyomik veri çalışma şeması (Robert J Gillies,Paul E Kinahan 2016) (83).

Radyomikler genellikle PET,BT,MRG ile birlikte kullanılır ve gri seviye değerleri,gri seviye sayısı,piksel ve voksel boyutu en önemli parametreler dir. (84).

İlgili bölgeler(ROI) seçilip diğer bölgelerden çıkarılma işlemi segmentasyon diye adlandırılır.Segmentasyon modele,bölgeye,eşik değere ve piksele göre değişmektedir.Radyomiğin en zor kısmı da segmentasyon yapmaktır.BUna sebep de tümör bölgelerin sınırların kesin ve net belli olmamasıdır.Segmentasyonun günümüzde 3 türü mevcuttur:1-manuel,2-yarı otomatik,3-otomatik.Otomatik ve manuelin güven konusu biraz tartışmalıdır.Yarı otomatiğin çalışması bilgisayar

yardımıyla tümörün kenarların işaretlemeye manuel olarak yapılır.Otomatik segmentasyon iskelet sistemi ve organlar gibi patolojik olmayan yapı elemanlarında kullanılmaktadır.Manuel sistem ise tümörün sınırın işaretleyen operatöre göre değişebilir,güvenilirliği konusunda operatörün tecrübesine bağlıdır(85).

Radyomikten alınan nitelik sayısı,ROI alanın gri renk seviyelerinin sayısına ve bölgesine bağlıdır.Özellik çıkarılmasında verileri bir bütün şekilde değil de parça parça değerlendirilmektedir.Uygun görülen veriler otomatik olarak ön plana çıkarılır ve bunun üzerinde işler.Böylece doğru yorumlanır,öğrenme süreci kolaylaştırılır,bilgilendiren ve işe yarayan veriler elde edilmiş olur(86).

Radyomik özelliklerinden elde edilen veriler iki kategori ile incelenir.Semantik özelliklerde ROI tanımı için radyolojik terminoloji olan şekil,boyut ve nekroz özellikleri değerlendirilir.Agnosik özelliklerde ROI alanın heterojenitesini değerlendiren Haralick veya Laws doku nitelikleri,Laplace dönüşümü,Minkowski fonksiyonu ve histogram ile elde edilen kantitatif nitelikler incelenir(87).

Semantik özellikler	Agnosik özellikler
Boyut	Birinci Dereceli İstatistiğe Dayanan
Şekil	İkinci Dereceli İstatistiğe Dayanan
Lokalizasyon	Yüksek Dereceli İstatistiğe Dayanan
Vaskularizasyon	
Spikülasyon	
Nekroz	

Tablo 10. Radyomiklerin agnostik ve semantik özellikleri

Agnosik özellik ,matematiksel olarak çıkarılan nicel özelliklerden oluşur.Radyologlar normalde rapor etmez.Agnosik özellikler 3 türlü istatistiksel çıktı ile elde edilir(86).

Agnostik özellikler	Tanımı	Örnek
Birinci Dereceli İstatistiğe Dayanan	Mekansal ilişkileri dikkate almadan tek tek voksellerin değerlerinin dağılımı	Ortalama, Ortanca, Asimetri, Çarpıklık
İkinci Dereceli İstatistiğe Dayanan	Benzer (veya farklı olmayan) kontrast değerlerine sahip voksel arasındaki istatistiksel ilişkileri açıklar	Haralick Tekstür Özellikleri
Yüksek Dereceli İstatistiğe Dayanan	Tekrarlayan veya tekrar etmeyen desenleri çıkarmak için görüntüyü filtreler uygular	Fraktal Analizi

Tablo 11. Radyomik’in agnostik özellikleri.

Birinci dereceli istatistikte vokseller incelenir ve histogram elde edilmeye çalışılır. Bu kısımda görüntülerin voksel yoğunluğunu tanımlayarak birinci derecedeki histogramlara dayanır. Bu aşamada uniformity(benzerlik) ve entropi(düzensizlik) gibi özellikler girmektedir(88).

İkinci dereceli istatistikte dokunun özellikleri üzerine ve etrafındaki voksellerin birbiriyle olan ilişkisine bakarak çalışılır. En sonunda görüntü filtrelenir ve matematik transformlar yardımıyla agnostik özellikler ortaya çıkar. Bu seviye derin öğrenme algoritmalarıyla yapıldığında konvolüsyonel radyomik olarak adlandırılır(85).

Tüm bu özelliklerde çıkarılan yeterli verimiz oluşursa patofizyolojik durum öngörebilmek için gücümüz olur. Çıkarılan veri özellikleri tabanında diğer veri setleri ile onaylamak için saklı tutulur. Zayıf çalışma tasarımları, teknik karmaşıklık ve sonuçların doğrulanması için eksik standartların olması ve eksik rapor edilmesi günümüzde nükleer tıp ve radyoloji kliniklerinde kullanılmasını kısıtlamaktadır.

Tümörden biyopsi alınmasına veya rezeksiyona uygun olmayan tümörlerde radyomik kullanımı klinik için faydalı bulunmaktadır(85). Neoadjuvan kemoterapi sonrası tedaviye yanıtını değerlendirmek amaçlı MRG’den elde edilen öznel özellikler kullanılıyor(89). Gastrointestinal sistem tümörlerinde tedaviye yanıtı öngörmek için

başarısını değerlendirmede radyomik kullanımın başarılı bulunmuştur(90).Park H ve ark. Meme kanseri hastalarında MRG radyomik kullanarak hastalıksız sağkalımı tahmin edebileceğini göstermişler(91).Böbrek,mesane ve prostat kanserlerin evreleme ve derecelendirmesi için radyomiklerin kullanılmış olup umut verici sonuçlar alınmıştır(92).

Multiparametrik prostat MRG ve Radyomik.

MRG’de çok sayıda görüntü ve çok fazla verileri içermekte.MRG raporlamada okuyucuya göre değişkenlik göstermekte olup hastalarda tedavi seçeneğinde ve takibinde sorunlara yol açmaktadır.Mp MRG’nin otomatik analizi,yorumları ve elde edilen bilgilerin standardize edilmesi günümüzün üro radyologların büyük sorunlarından biridir(93).Bu gibi sorunları ortadan kaldırmak için son 10 yıldır kullanılmakta olan radyomik bir çözüm gibi görünmektedir(94).

Prostat kanseri için radyomik kullanımında Mp MRG’nin DWI,T2W ,DCE görüntüleri alınarak ve ADC hesaplanarak başlamaktadır.Bu elde edilen görüntüler öncelikle açık erişime izin verilen 3D SLICER (<http://slicer.org>) programı gibi birçok görüntüleyen istasyonlara aktarabilmektedir (95).

1999 yılında 3D SLICER programı kullanıma girmiş olup ücretsiz ve özel ekipman gerektirmeyen araştırma platformdur.Klinik araştırmalara katkı sağlamak için geliştirilmiştir (96) Multiple Skleroz, Otizm, Sistemik Lupus Eritematozus, Şizofreni, Huntington, KOAH, Akciğer, Meme kanserlerinde jinekolojik kanserler ve prostat kanseri için medikal araştırma ve uygulamalarda kullanılıyor (97). Bu platformda MRG’de çalışmak için özel tasarlanan Diffusion Tensor İmaging (DTI) modülü mevcut. 3D SLICER programına görüntüleri ortak program olan PACS üzerinden aktarabiliriz veya bağlantı kurulamazsa görüntüleri CD veya flaş belleğe aktararak bu programa yükleyebiliriz.

ROI bölgeleri segmentasyonu bir mRG dizisinde yapıldıysa diğer MRG dizilerinde kesit olarak aktarılabilir(96).Bu işlem için T2 WI MRG dizilerin

kullanılması önerilir.Bu görüntüleri kullanımda dezavantaj hizalamada hatası veya DWI dizilerin görüntüleri bozulur(98).

Bu adımları takip edince ROI bölgelerinden alınan verilerden niceliksel ve niteliksel özellikler elde edilir.Son zamanlarda burdan alınan veriler PYTHON programlama sistemi üzerinden yapılmaktadır(99).

3D SLICER programın diğer programlardan özelliği görüntü kaydı ve segmentasyon programlarını her geçen gün geliştirilmesi ve kullanıma açık ve indirilmesi ve kurulması kolay bir sistemdir.Bu programı geliştirmede Insight Toolkit ile en iyi bir şekilde entegre çalışmaktadır.Bu platformda prostat için özel uzantı hazırlanmış bulunmaktadır(96).

Radyomik özelliğin çıkarılması bu süreçte önemli bir dinamiktir.Özellik çıkarımı 4 kategoride değerlendirilir.1-kategoride T2W görüntüsünden boyut,hacim,şekil gibi tanımlayan bilgiler çıkartılır. 2-kategoride DCE, ADC, T2W dizilerin görüntüleri kullanılarak medyan,ortalama,standart sapma,minimum,maximum,çarpıklık ve basıklık gibi bir hacmin yoğun histogram ile istatistiksel veriler çıkarılır(100).

2.6. YAPAY ZEKA VE MAKİNE ÖĞRENİMİ

AI(Artificial Intelligence-Yapay Zeka) tanımı ilk John Mc Carty tarafından 1956 yılında bilgisayarda akıllı program yapma bilimi ve mühendisliği ile tanımlandı(101).Yapay zeka(YZ) günümüzde zor problemlerde yeni çözüm ve yeni kavramları bulmak için mühendislik alanında kullanılıyor.Yapay zeka geçmişte biriken bilgilerden öğrenir ve bu bilgiler ışığında verilen göreve yorum yaparak sonuçları çıkarabilen insana ait özellikleri bulunduran bilgisayar sistemleridir(102).

Tıp alanında YZ kullanım amacı hastalar için doğru tanı koymada ve tedavi ve takip için ilgi alanı olmuştur(103).1980-90 yıllarında yapay sinir ağları,hibrit akıllı sistemler ve Bayes ağları gibi YZ sistemleri tıpta kullanıma girmiştir(104).2016 yılına geldiğinde YZ kullanımının en fazla sağlık sektöründe olduğu izlenmiştir(105).

Sağlık sektöründe fiziksel ve sanal olarak iki kategoride kullanıma girmiştir(102).Sağlık kayıt sisteminde ve tedavi için karar vermede sinir ağı tabanlı uygulamalar sanal kullanımı oluşturur.Engelli hastalar için kullanılan bazı akıllı protezler ve cerrahi operasyonda kullanılan robotlar fiziksel alanı temsil eder(103).Fiziksel alanda kullanılan örnek 2000 yılında İntuitive Surgical şirketi FDA onayından geçen Da Vinci robotik cerrahi sistemi kullanıma sunulmuştur.Da Vinci sistemi genellikle radikal prostat operasyonu ve jinekolojik onkoloji alanında kullanıma devam ediyor(104).

Yapay zeka veri tabanı ve akış şemasını kullanarak bir hastalığı tanı koymayı öğrenir.Akış şemasını temelini hastalardan alınan anamnez oluşturmakta.Bu yaklaşımı kullanmak çok güvenilir değil bundan dolayı kullanımı sınırlıdır.Bunun sebebi makineler bir hasta karşısında doktorun izleyebileceği ipuçları öğrenme yetkisine sahip değildir(103).Yapay zekada DL(deep learning),ML(Makine öğrenme),CNN(Convolutional Neural network) ve yapay sinir ağı gibi terminolojiler günümüzde aktif kullanımı artıyor(106)

Andre Esteva ve ark. yaptığı çalışmada YZ sisteminin dermatoloji uzmanına göre cilt lezyonuna tanı koymada daha doğru tespit ettiğini göstermişler(107).YZ sistemi çok kısa zaman içinde çok sayıda vakayı değerlendirir ve her vakadan farklı şeyler öğrenir ve yetenekleri daha da gelişir.Bir doktorun hayatı boyunca görebileceği vaka sayısı daha kısıtlıdır ve YZ’da böyle bir kısıtlama yoktur.Son zamanlarda radyoloji alanında zor tanı konulan durumlarda sık kullanılıyor.Radyologların PAAC’de akciğer tüberkülozu tanısı koymada zorlandığı durumda ML yardımıyla %97 hassasiyetle saptayabilir(108).

Makine öğrenimi.

Teknolojinin gelişmesiyle sağlık ve diğer şirketler tarafından üretilen bilgiler bir veri kaynağı(big data) oluşturdu.Bu sağlık ve tıptaki biriken verileri analiz etmek ve yönetmek normal yazılım veya donanımlarla kontrolü imkansız yöne gidiyor(109). Bugüne kadar biriken verileri günümüzde kullanabilmek için verileri analiz ederek,yorumlayarak ve üzerinden sonuçlar çıkartarak kullanışlı hale getiren sistem ML’dır(110).ML’nin önemli görevi verilerden daha fazla tahmin ederek çok

sayıda algoritma üretilir ve bunu üretirken doğrusal olmayan interaktif yollar kullanır(111).Biriken büyük veri uygulamaları halk sağlığında,klinik araştırmalar,klinik operasyonlar,hastaları uzaktan izlemeye ve kanıta dayalı tıp gibi alanlarda kullanılıyor(112).ML tanımı ise değişken verileri arasındaki ilişkileri tanımlayan matematiksel algoritmadır.İlk başta bir olguyu tahmin etmeden önce algoritmalar geliştirilir(bu aşamada makine eğitimi için veriler öğretilir)Makine eğitimi bittikten sonra makineye olguları sunarız ve doğrulanma sürecine geçeriz(113).Belli hastalarda klinik semptom ve radyolojik görüntülerinden anlam üreterek tahmin eden algoritmalar ve ML kullanılan bilgisayara öğretilerek veri tabanına yaklaşmak mümkündür(114).ML sayesinde tümörlü kitlede lezyonun tespiti ve sınıflandırılması mümkün olabilir.

ML algoritmaları denetimli ve denetimsiz öğrenme olarak ikiye bölünür(115).Daha önceden bilgisayara sınıflandırılmış nesnelerin veri kümeleri ve algoritmaları sunulur.BU sınıflandırılan nesnelerden birbirinden ayıran özelliklerin aranması denetimli öğrenme denir.Denetimsiz öğrenme:Önceden sınıflandırılmayan nesneler bilgisayar algoritmasının dahil olmasıyla başlar ve farklı gruptaki nesnelerin etiketlerini belirleme ve uygun bir düzende sınıflara ayırma görevi verilir(98).Denetimsiz öğrenme önceden tanımlanmış sonuçlar içermez ve diğer örnekle bir lezyonda benign veya malign ayırımında kullanılan özellikleri tanımlamak ve bu lezyonu ilgili kategoride sınıflandırmak gibi tanımlayabiliriz(116).Denetimli öğrenmeye örnek verirsek:Sigara içmek,aşırı kilo,boy gibi özelliklere göre 5 sene içinde diyabet gelişme ihtimalini öngörerek algoritmalar üretmek olarak örnek verebiliriz(99).

ML'yi uygulama ve araştırma yaparak geliştiren Tensorflow, MXnet, Torch, Teano, Pycarret ve PyTorch gibi kütüphaneler kullanılmaktadır(117).Bizim çalışmamız için 3D SLICER program dili Python ile uyumlu olduğundan,Python programlama dilini kullanan PYCARET kütüphanesi kullanıldı.

Python programlama 1990 yılında Guido von Rossum tarafından Amsterdam'da geliştirildi.Python ismini İngiliz komedyen grubu Monty Python's Circus adlı gösteriden aldı.Python açık erişimli ve ücretsiz bir programdır.Farklı

platformlarda uyum sağlayarak çalışan program dilidir.Windows,Linux ve Mac OS X gibi sistemlerde rahatça çalışabilmektedir(118).

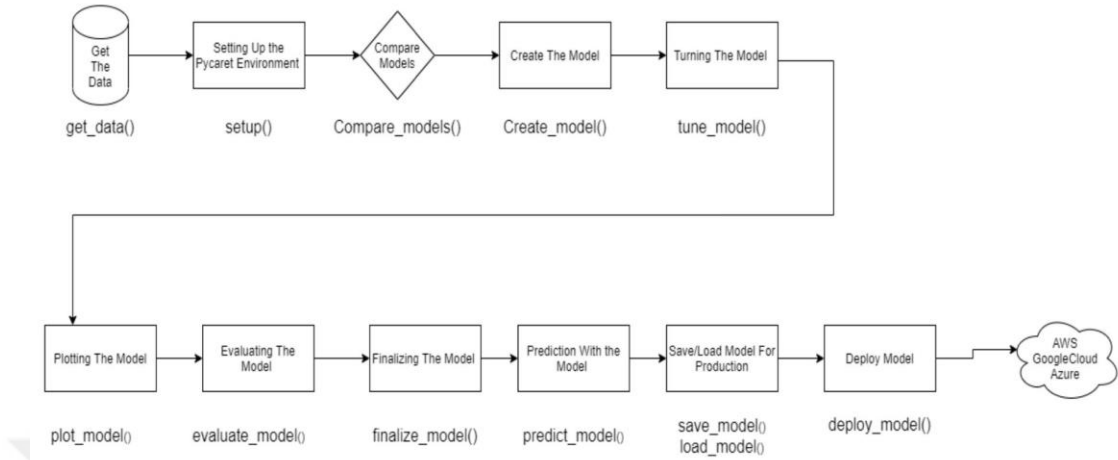
Basit söz dizilimi ve basit diliyle Perl ve Ruby gibi diğer alternatiflerin önüne geçmiştir.Söz dizinin basit olmasından dolayı program yazılışı kolaydı rve yazılan programın da başkaları tarafından okunabilir olmasıdır.NASA,Google,CERN gibi büyük şirketlerde de bu programlama dili kullanılıyor(119).

PYTHON nesne tabanlı bir program dildir.Bundan dolayı uygulamalar parçalara halinde yapılabilir.Program yazarken sınıflar ve bunun altında nesneler kullanılır.Python ile bir nesne oluşturulmasında multaka aynı sınıftan üretilmelidir.Böylece çalışmalar sonucu daha düzgündür.Nesne tabanlı programların avantajı kod blokları istenildiğinde tekrar çağrılarak kullanılabilir ve farklı çalışmalara aktarılır(120).

Programlama dili seviyesine göre düşük ve yüksek diye ayrılır.Operatör diline hangisi en yakınsa o yüksek seviyedir. Python yüksek seviyeli dillerden sayılır.ML öğrenimi için en uygun popüler bir programdır(121).

Python programı makine öğrenimi için otomatikleştirirken açık erişimli PYCARET kütüphanesini kullanıyor.Python dili ile inşa edilerek Scikit-leng,XGBoost ve CatBoost dahil olan çeşitli Makine öğrenme kütüphanelerin içerir.Deneme süreçte katlayarak hızlandırıp,Pycaret kütüphanesinden çok sayıdaki kod satırını bir kaç kod satırına indirmek mümkündür(122).Pycaret kütüphanesinin kuruluşundaki amaç makine öğrenimini kolaylaştırıp profesyonel olmayanlar tarafından da kullanılır hale gelmesini sağlamaktır.Bu özelliği sayesinde diğer Python kütüphanelerinden ayrılmaktadır(123).

Şekil 10. PYCARET iş akış şeması (Abdullah, Faisal Bin Iqbal 2021) (123)



Şekil 10. PYCARET iş akış şeması (Abdullah, Faisal Bin Iqbal 2021) (123)

Prostat Kanseri, MP MRG, RADYOMİK ve Makine Öğrenimi

MRG den elde edilen Radyomik tabanlı Makine öğrenim algoritmaları KOAK tanısında,hastalığın evrelemesi,taramasında,tedavi yanıtında ve onkolojik sonuçları kişiselleştirilmiş tahminlerinde büyük önem taşımaktadır(124).ML yardımıyla prostat kanserinde kullanımıyla ilgili bir çok makale yayınlandı.

Cameron ve ark. Yaptığı çalışmada Mp MRG kullanarak PKa tespitinde nicel bir radyomik model sundu.MAPS(Size,Physiology,Morphology and Asymmetry) olarak adlandırılan bu modelde duyarlılık %86,doğruluk %87,özellik %88 olarak bulundu(125).2018 yılında Khalvati ve ark. Mp MRG de PKa'i tespitine ve lokasyonunda otomatik saptayabilmek için çok ölçekli RADYOMİK çerçeveyi (MPCad) bizlere paylaştı.Çalışmada 30 hasta üzerinde yaparak özelliği %89,doğruluk %86,duyarlılığı %82 olarak tespit etti(126).

2015 yılında Wibmer ve ark.çalışmasında 147 hastada Mp MRG de T2W ve ADC görüntülerini radyomik Haralick doku analizi ile değerlendirildi ve çalışmada periferik bölge tümörlerinde entropinin ve eylemsizliğin daha yüksek olduğunu buldular,Aynı çalışma sonucunda korelasyon,enerji ve homojenliğin PKa'li hastalarda daha düşük gösterildi(86).2021 yılında Niketiah ve ark.Mp MRG de

periferik zon tümörlerini radyomik analizi kullanarak değerlendirildi. Bu çalışmada agresif kanserlerde karmaşıklığın yüksek ve homojenliğin düşük olduğu tespit edildi. Kombine ADC ve T2W dokusal ve yoğunluk özellikleriyle %84 doğruluk elde edilmiştir(127).

Radyomik kullanımının diğer amacı klinik olarak anlamlı ve anlamsız PKa'yı ayırt etmektedir. Buna bağlı birçok çalışmada radyomikleri kullanarak lezyonlarda Gleason skorunu tahmin edebileceği konusunda ve düşük riskli kanseri tespit edileceği yönünde çok çalışmalar yapılmıştır.

Yapılan çalışmalarda radyomik analizi ile PI-RADS sınıflamasında doğruluğu artırdığını bulmuşlar. Wang ve ark. yaptığı çalışmada Pı-RADS sınıflamasına MRG radyomiklerini kullanarak periferik zonda duyarlılığı %74 den %94'e ve TZ'de %73'den %91'e yükseldiğini bulmuşlar(128).

PI-RADS 3 lezyonlarında %20-30 PKa saptanır. PI-RADS 3 lezyonlarında PKa'yı atlamadan ve PKa'lı lezyonlarda yüksek doğrulukla tespit etmek önemlidir. 2019 Giambelluca ve ark. yayınladığı çalışmada Mp MRG radyomik özelliklerini PI-RADS 3 lezyonlarında PKa yı tespit etmede yardımcı olduğunu bulmuşlar(129)

Lokalize PKa'da birinci seçenek radikal prostatektomi dir. Preoperatif dönemde kanserin organa sınırlı olup olmadığını, EPU olmadığını ortaya koymak tedavi seçiminde çok önemlidir(130). EPU tespit etmede MRG'nin güvenilirliği %62-72 olup prostat apeksinde ise %30'a kadar düşmektedir(131). Losnegard ve ark. 2020 yılında yaptığı çalışmada orta ve yüksek riskli PKa'lı vakalarda radyomik kullanımı %79 doğrulukta EPU gösterdi(132).

Radikal prostatektomi vakaların patoloji raporunda lokal ileri PKa (T3-4), cerrahi sınır pozitif ve GS skoru yüksek vakalarda %50 oranda BKN saptanmaktadır(133). BKN olunca elimizde kalan tedavi seçeneklerinde radyoterapi mevcut. Bu tedavi yönteminin çok fazla yan etkisi bulunmaktadır(134). 5 yıllık BKN'siz sağ kalımı tahmin etmek için EPU ve SVI önemli belirteç olarak

kullanılmaktadır.Mp MRG yardımıyla EPU(%70) ve SVI(%60) yüksek doğruluk oranda preoperatif dönemde tahmin edilebilir(135).

Klinik anlamlı prostat kanser sayısı gün ilerledikçe artış göstermektedir ve bu hastalarda biyopsi öncesi veya evreleme amaçlı Mp MRG görüntülenme yapılmasından dolayı radyologlarda işi yükü artmaktadır.Mp MRG'nin yorumlanması kısa sürede,standardize edilmesi ve yüksek doğrulukla tanı alması için günümüzde talep artmaktadır. İş verimliliğini artırmak,rapor süresini kısaltmak,alınan sonuçları minimum değişkenliğe indirmek ve radyologların iş yükünü azaltma gibi isteklerimize karşı elimizdeki veriler yardımıyla radyomik tabanlı yapay zeka uygulamalarıyla mümkündür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 No'lu Etik Kurulu'nun 16.05.2023 tarihli ve E-86241737-100-244068 numaralı onayı sonrası Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Üroloji Kliniğinde retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmamızda bulunan yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Çalışmaya Mayıs 2019 ve Şubat 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Üroloji Kliniğine başvuran ve PSA değeri 4-10 ng/ml saptanan ve PRM'de bulgusu olan veya olmayan tüm hastalara prostat biyopsisi yapılmadan önce çekilen Mp Prostat MRG'de tek odakta sadece PI-RADS 3 lezyonu saptanan hastalar dahil edildi. Bu hastalara transrektal ultrason eşliğinde 12 odak sistematik prostat biyopsisi yapılmış olup patoloji raporunda benign lezyon saptanan 50 hasta ve malign lezyon saptanan 50 hasta olmak üzere toplam 100 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı.

Bu kriterleri karşılamayan; prostatit semptomları olan, idrar kültüründe üremesi olan, son 1 ayda sonda takılan, biyopsi öyküsü olan, hastane sisteminde MRG görüntüleri olmayan, patoloji raporu bulunmayan olan hastalar dışlandı.

PSA değeri 4-10 ng/ml olan tüm hastalara 1 ay içinde Mp Prostat MRG çekilmiştir.

Mp Prostat MRG Görüntülenme tekniği

Hastaların Mp Prostat MRG çekimi 3T Sistemi (Verio, Siemens, Erlangen, Germany) ile çekilmiştir. Görüntüleme bütün hastalarda mesanesi boş iken çekilmiştir. İşlem öncesi bağırsak hareketlerini etkileyeceği için lavman yapılmamıştır. Tetkik çekimi sırasında gerekli görülen hastalara antiperistaltik ilaç (Buscopan amp, 20 mg/ml, BOEHRINGER, ALMANYA) uygulanmıştır. MRG çekim protokolü Tablo 12 ve 13'te gösterildi. DAG dört farklı b değerleri kullanılarak (b=1400-800-400-50 s/mm²) toplam 2 adet Aksiyel plan EPI ile alındı. ADC ölçüleri 50-1400'de elde edilen haritalardan yapıldı. Dinamik kontrastlı görüntüleme çekiminde 0,10-0,20

ml,kg kontrast madde (Gadolinium) otomatik enjektörle 2-2,5ml/sn hızda uygulandı.
Takiben bolus olarak 20 ml serum fizyolojik verildi.

Parametreler	Dinamik Kontrastlı T1 AG VİBE		
	Aksiyel flip2	Aksiyel flip15	Aksiyel dinamik
TR (ms)	3.8	3.8	4.40
TE (ms)	1.50	1.50	1.70
Avarage (NEXT)	8	6	1
Voksel Boyutu (mm)	1.4x1.4x3.5	1.4x1.4x.3.5	1.4x1.4x3.5
Kesit Kalınlığı (mm)	3.5	3.5	3.5
Matriks	192x154	192x154	192x154
Faz Yönü	A>>P	A>>P	A>>P
Turbo faktör (SİL)	17	23	23
Sinyal gürültü oranı (SNR)	1	1	1
FOV (mm)	260	260	260
Bant aralığı (Bandwidth)	390	390	300
Flip angle (Deg)	2	15	12
T2 Ağırlıklı MRG	Aksiyel	Sagital	Koronal
TR (ms)	4650	2960	3200
TE (ms)	128	105	92
Avarage (NEXT)	4	5	4
Voksel boyutu (mm)	0.4x0.4x2.5	0.4x0.4x6	0.7x0.7x3
Kesit kalınlığı (mm)	2.5	6	3
Matriks	320x195	320x172	320x195
Faz yönü	A>>P	A>>P	R>>L
Turbo faktör (SİL)	17	23	23
Sinyal gürültü oranı (SNR)	1	1	1
FOV (mm)	230	230	230
Band Aralığı(Bandwidth)	200	200	200
Flip Angle (deg)	160	160	160

Tablo 12. Dinamik Kontrastlı MRG çekim protokolü

Parametreler	Sekanslar	
	DAG3b	DAG2b
TR (ms)	6000	5600
TE (ms)	84	88
Avarage (NEXT) (B1,b2,b3)	5,7,10	3,6
Voksel boyutu (mm)	1.7x1.7x3.5	0.9x0.9x6
Kesit kalınlığı (mm)	3.5	6
Matriks	112x112	192x128
Faz yönü	A>>P	A>>P
B1,b2 değeri (sn/mm ²)	50,400,1800	50,800
FOV (mm)	190	360

Tablo 13. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme(DAG) MRG çekim parametreler

PI-RADS v 2.1 skarlama sistemi:

1. PI-RADS skoru 1: Çok düşük (klinik olarak anlamlı kanser olasılığı yüksek)
2. PI-RADS skoru 2: Düşük (klinik olarak anlamlı kanser olası değildir)
3. PI-RADS skoru 3: Orta (klinik olarak anlamlı kanser şüphesi)
4. PI-RADS skoru 4: Yüksek (klinik olarak anlamlı kanser olasılığı)
5. PI-RADS skoru 5: Çok yüksek (klinik olarak önemli kanser olasılığı yüksek)

Çalışmaya Mp Prostat MRG görüntüleri 2 tecrübeli radyolog tarafından birbirinden bağımsız raporlandı. Retrospektif olarak HİCAMP hastane veri sistemi

üzerinden raporlar incelenerek tek odakta sadece PI-RADS 3 lezyonu olan hastalar dahil edildi. Aynı anda PI-RADS 3 ve PIRADS 1-4 lezyonları bulunan hastalar dışlandı.

Transrektal USG eşliğinde 12 kor sistematik biyopsi

Prostat biyopsisine aday hasta hazırlığında steril idrar kültürü sonucu dikkate alınmıştır. Antikoagülan/antiagregan ilaç kullanan hastaları ilgili branş doktoruna konsülte edilerek onayı alındıktan sonra ilaç kesilmiştir veya köprü tedavisi verilmiştir. Hastalara biyopsi yapıldıktan sonra gelişebilecek bütün riskler anlatılarak onam belgesi alınmıştır. Tüm hastalara biyopsiden 24 saat önce ve biyopisden sonra 5 gün boyu siprofloksasin 2x500 mg kullanması önerilmiştir. Biyopsi öncesi gece saat 12'den önce ve işlem günü sabah rektal lavman yapılmıştır. Lokal anestezi verilmeden önce parmakla rektal muayene(PRM) bulguları not edilip, transrektal ultrason (MINDRAY, DC-7T) ile prostat volümü hesaplandıktan sonra %1 lidokain HCL 10 ml serum fizyolojik ile karıştırılıp 22 G 25 cm chiba iğnesi (GEOTEK) ile seminal vezikül tabanından başlayarak periprostatik damar sinir paketi trasesi boyunca uygulanmış ve 10 dakika beklenmiştir. Biyopsi işlemi deneyimli araştırma görevlisi doktor tarafından sol lateral dekübit diz göğüs pozisyonunda transrektal USG eşliğinde yapılmıştır. İşlem sonrası hastalara dikkat edilmesi gereken bilgiler verilmiştir.

Çalışma Mayıs 2019 ve Şubat 2023 tarihler arasında hastanemizde 50 yaş üstü prostat biyopsisi yapılan ve benign lezyon saptanan 50 hasta ve malign lezyon saptanan 50 hasta olmak üzere toplam 100 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı. Bu hastaların biyopsi öncesi çekilen Mp Prostat MRG görüntü ve sonuçlarına HICAMP sistemi üzerinden ulaşıldı ve tek odakta sadece PI-RADS 3 lezyonları olan hastalar çalışmaya dahil edildi. 50 yaşın altında olan, PI-RADS 4 ve 5 lezyonu olan, tek odakta sadece PI-RADS 3 lezyonu olmayan, biyopsi öncesi total PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olmayan ve biyopsi sonucuna veya Mp MRG görüntüsüne ulaşamayan hastalar dışlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların,MRG'de prostat hacmi, lezyon lokalizasyonu ve boyutu, biyopsi sonucu ve yapılan radikal prostatektomi sonrası

patolojik sonuçları, preoperatif PSA, PSA-D, Yaş, gibi demografik veriler kaydedildi.

Patoloji Sonuçları

Hasta seçim kriterlerine uygun olan sadece tek odakta izole PIRADS 3 lezyonu olan hastalara yapılan prostat biyopsi sonuçları incelendi ve her grubun hasta sayısı 50 hasta olacak şekilde eşit sayıda malign ve benign grubu oluşturuldu. Benign grubuna patoloji sonucu BPH ve kronik prostat olarak sonuçlanan hastalar da dahil edildi. Malign grubuna patoloji raporu Gleason 3+3 ve üzeri olanlar dahil edildi.

Radyomik Analizi ile lezyon özelliği değerlendirme.

Çalışmada 60 hastanın MRG'si 10 yıllık deneyime sahip radyoloji uzmanı tarafından, 40 hastanın MRG'si 14 yıllık deneyime sahip iki radyoloji uzmanı tarafından yorumlanmıştır. Aksiyel T2w1, yüksek b değerleri 1400s/mm² olan ADC ve DWI haritası üzerinde tüm hastaların Mp MRG'leri raporlanmıştır. Hastaların klinikopatolojik verileri hakkında bilgisi olmadan 3D-SLICER (sürüm 5.2.2 Windows) yazılımı kullanılarak tümör odakları tespit edilerek segmentasyon yapıldı. ADC ve T2WI görüntü dizilerinden 3D hacimli olacak şekilde manuel işaretleme ile segmente edildi. ADC ve T2WI görüntülerinden elde edilen doku özellikleri excell dosyasına ayrı kaydedildi. Her görüntü dizisi için 130 doku özellik hesaplandı ve ADC ve T2WI birlikte her hasta için 260 doku özelliği çıkarıldı. Her görüntüleme sekansından elde edilen 130 özelliğin ilk 23 özelliği lezyonun şekli ve hacmi ile ilgili olduğundan yapay zeka için uyumlu bulunmadığından çalışma dışı bırakıldı ve kalan 107 özellik Makine Öğrenimi için uygun bulundu.

İstatiksel Analiz

Verilerin kodlanması ve istatistiksel analizleri bilgisayarda, SPSS 22 software (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Chicago, IL) paket programında yapıldı.

İki okuyucu tarafından her bir görüntüleme haritası için elde edilen 107 radyomik özelliğin okuyucular arasında ortak uyumlu olanları belirlemek için ICC

1:1 (intraclass correlation coefficients) testi kullanıldı ve ICC değeri 0.61 üstü yüksek uyumlu olarak kabul edildi. (136). Demografik parametrelerin verileri Ki-Kare testi ile elde edildi. Malign ve benign grup arasındaki verilerin dağılımı Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Anlamlı yanılma düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi (137). Ortak bulunan özelliklerin birbiriyle korelasyonu Spearman rho testi ile yapıldı. Yapay Zekanın istatistiksel analizi PYTHON yazılımının PANDAS kütüphanesi kullanılarak yapıldı. Kolmogorov-Smirnov Testi ve ROC analizi PYTHON yazılımında otomatik çıkarıldı.

Veri İşleme ve Makine Öğrenimi

Makine öğrenimi ve veri işleme analizi için PYTHON 3.9.12 (JUPYTER NOTEBOOK, Pycaret Library) kullanıldı(138). Z skor normalizasyonu gerçekleştirildi(139). Radyomik doku özellik verilerin %80'i (n=80) eğitim veri kümesine, %20'i (n=20) test veri kümesine randomize olarak dağıtıldı. Geniş veri kümelerimiz olmadığından güvenilirliğini artırma amaçlı 5 katlı çapraz doğrulama yapıldı (140). Özellik seçim klasifikasyon modelinin performansının optimizasyonu için boyut indirgeme yöntemleri kullanılmıştır (141). Bu çalışmada özellik seçiminde yaygın kullanılan Random Forest klasifikasyonu kullanıldı (142).

Random Forest modelin çalışma stili problemi çözerken hem öznitelik setinden hem de veri setinden yüzlerce alt setleri seçerek bunları eğitir. Bunun sayesinde yüzlerce karar ağacı oluşur ve her bir karar ağacı tahminde yardımcı olur. Bizim çalışmada olduğu gibi problemi sınıflandırmada tahminler arasından en faydalı karar ağacı seçilir (143).

Bizim çalışmamızda kullandığımız karar ağcına örnek verecek olursak. Örneğin tatile gitmek için otellere bakıyorsunuz ve karar veremiyorsunuz. Bu durumda sizi iyi tanıyan arkadaşınıza danışırsınız ve arkadaşınız size geçmişte yaptığınız tercihleri ve sizin nasıl bir tatil yapmak istediğinizi bildiği için (veri seti) tahminde bulunduğu karar ağacı olur. Eğer sizin daha çok arkadaşınız soru setlerinden size soru seçip sizin cevaplarınıza size öneride bulunursa ve siz en çok önerilen oteli seçerseniz bu Random Forest Klasifikasyonu olur(143).

ML algoritmaları anlamlı modelleri belirlemek için kullanıldı. ADC, T2, T2-ADC için ayrı 14 ML algoritmasından prediktif performansı kesinlik, doğruluk, hatırlama, F1 puanları ve AUC (eğri altındaki alan) kullanılarak analiz edildi. ADC, T2, T2-ADC’de en iyi 3 model test seti doğruluk ve AUC(EAA) açısından değerlendirildi. Bir ROC (Receiver Operating Characteristic) ve bir öğrenme eğrisi çizildi. Konfüzyon matrisi ile doğruluk, AUC, hatırlama, F1 puanları ve kesinlik verildi. Voting Classifier Makine öğrenme modeli en iyi iki modeli bir araya getirmek ve çıktığı tahmin edebilen model elde etmek için oluşturuldu.



4. BULGULAR

Bizim çalışmada Mp Prostat MRG’de PI-RADS 3 kategory lezyonu olan toplam 100 hasta seçildi ve 50 hastanın alınan biyopsi raporu grup 1(malign) ve 50 ise grup 2(benign) olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Dahil edilen hastaların ortalama yaşı $65,97 \pm 2,52$ idi. Birinci grubun ortalama yaşı $66,46 \pm 2,32$ ve ikinci grubun ortalama yaşı $65,46 \pm 2,69$ olup gruplar arasında fark izlenmedi. ($p=0,3$). (Tablo 14)

Tüm hastaların ortalama Total PSA değeri $6,46 \pm 2,52$ idi. Birinci grubun ortalama PSA değeri $6,76 \pm 2,32$ iken ikinci grubun ortalama PSA değeri ise $6,17 \pm 2,69$ idi ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,13$). (Tablo 15)

Tüm hastaların PSA-D ortalama değeri $0,11 \pm 0,07$ idi. Birinci grupta ortalama PSA-D değeri $0,13 \pm 0,09$ iken ikinci grupta ise $0,09 \pm 0,05$ idi ve iki grubun arasında anlamlı fark izlendi ($p<0,001$). 34 (%34) hastanın PRM bulgusu sert, 66 (%66) hastada ise yumuşak bulundu. Malign grupta 12 (%24) hastada Gleason skoru >6 iken kalan 38 (%76) hastada Gleason skoru=6 saptandı. (Tablo 15)

Parametreler	Mean $\pm$ SD
Prostat Volüm (cc)	$72,96 \pm 42,7$
Yaş	$65,97 \pm 6,06$
Total PSA	$6,46 \pm 2,52$
PSA-D (PSA-Dansitesi)	$0,11 \pm 0,07$
Patoloji n %	
Malign	50 (%50)
Benign	50 (%50)
TRUS Bx patoloji,n%	
ISUP grup 1	38 (%38)
ISUP grup 2	8 (%8)
ISUP grup 3	3 (%3)
ISUP grup 4	1 (%1)
ISUP grup 5	0
BPH ve Kronik Prostatit	50 (%50)
PRM n (%)	
Pozitif	34(%34)
Negatif	66(%66)

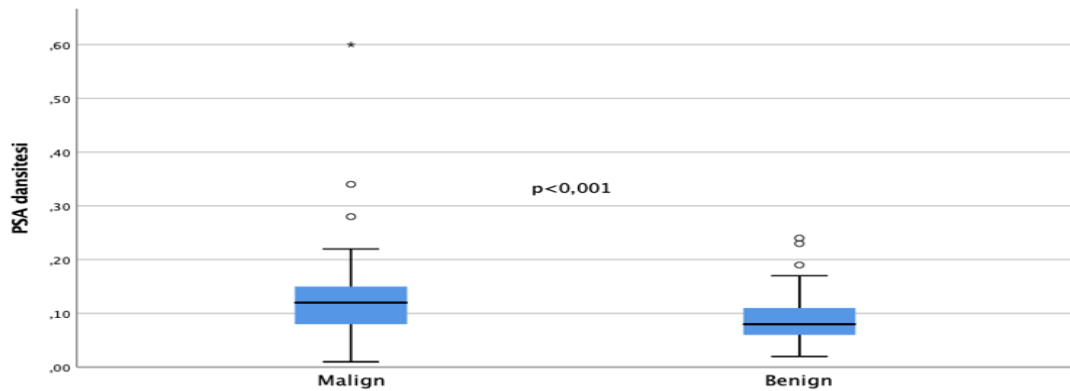
Tablo 14. Demografik veriler tablosu

	Malign(n:50)	Benign(n:50)	p
Prostat Volüm (cc)	63,32 ± 32,74	83 ± 49,54	0,05
Total PSA	6,76 ± 2,32	6,17 ± 2,69	0,13
Yaş	66,46 ± 6,33	65,46 ± 5,77	0,3
PSA-D (PSA-Dansitesi)	0,13 ± 0,09	0,09 ± 0,05	<0,001
PRM n,(%)			0,011
Pozitif	23(46)	11(22)	
Negatif	27(54)	39(78)	

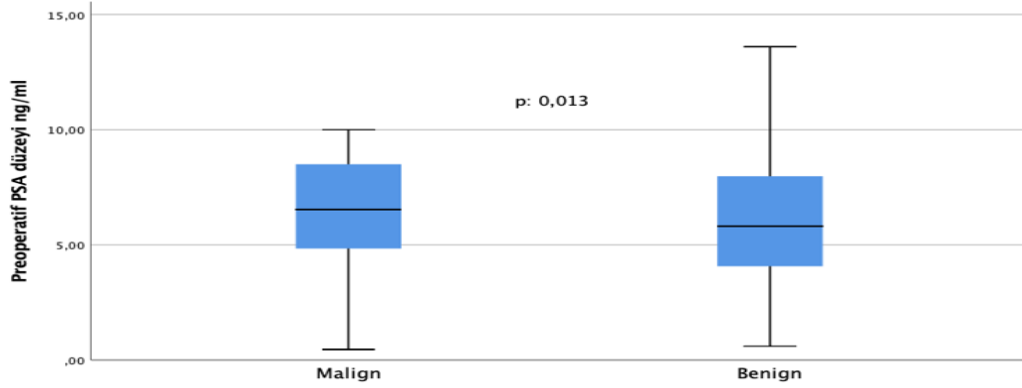
Tablo 15. İki grup arasındaki verilerin dağılımı

	Periferik Zon(PZ),n		Transizyonel Zon(TZ),n	
Benign	25		25	
Malign	31	ISUP grup 1 22 ISUP grup ≥1 9	19	ISUP grup1 16 ISUP grup ≥1 3

Tablo 16. Prostat lezyonu anatomik bölgesine göre dağılım



Şekil 11. PSA-D grupları arasındaki dağılımı.



Şekil 12. Total PSA grupları arasındaki dağılımı.

3D SLICER programı üzerinde 2 okuyucu tarafından okunarak veriler excell dosyasında toplandı. Çalışmada 2 okuyucu arasındaki uyumluluğu araştırmak için her sekansta elde edilen verileri okuyucular arasında SPSS 22.0 sürümü ile ICC1,1 (Intraclass Correlation Coefficient) ile uyumlu özellikler bulundu. T2WI görüntü sekansından elde edilen özellikler arasından sadece 3 özelliğin ICC değeri >0.7 bulundu: First Order Grubu (Mean+Median+Root Mean Squared), 5 özelliğin ICC değeri >0.61 bulundu ve analize dahil edildi. Bu 5 özellik: First Order grubu (10 Percentile ve Minimum), GLDM (Gray Level Non Uniformity), GLRLM(Gray Level Non Uniformity), GLSZM (Gray Level Non Uniformity). (Tablo 17)

First Order	First Order	First Order	First Order	First Order	GLDM	GLRLM	GLSZM
Mean	Median	Root Mean Squared	10 Percentile	Minimum	Gray Level Non Uniformity	Gray Level Non Uniformity	Gray Level Non Uniformity

Tablo 17. İki radyolog tarafından uyumlu bulunan T2WI’da elde edilen özellikler

Ölçüm	ICC			İst. Test	
		Alt	Üst	F	P
Median	,708	,536	,812	3,770	<,001
Mean	,707	,521	,815	3,843	<,001
RootMeanSquared	,700	,492	,815	3,833	<,001
ten_percentile	,677	,521	,783	3,108	<,001
Minimum	,677	,522	,782	3,134	<,001
GrayLevelNonUniformity	,669	,485	,784	3,291	<,001
GrayLevelNonUniformity2	,667	,480	,783	3,279	<,001
ninety_perc	,645	,317	,798	3,517	<,001
GrayLevelNonUniformity3	,604	,413	,734	2,531	<,001
RunLengthNonUniformity	,595	,393	,730	2,616	<,001
SurfaceArea	,547	,113	,747	2,889	<,001

Tablo 18. İki okuyucu tarafından elde edilen T2WI özelliklerinin ICC (Intraclass Correlation Coefficient) tablosu.

İstatistiksel analizde ADC verileri için okuyucular arasında özelliklerin uyumlu dağılımı için ICC (Intraclass Correlation Coefficient) testi sonucunda ICC değerin en yüksek rakamı 0.45 geldi.Okuyucular arasında uyumlu verilerin oranı düşük olduğu için ADC sekansından elde edilen özellikler Yapay Zeka programında yanlış sonuçlar verebilme riskinden dolayı ADC sekansın özellikleri çalışma için kullanılmadı. ADC değerlerinden bazıları örnek olarak Tablo 19’da gösterildi. Makine öğrenme programına sadece T2WI’den elde edilip 2 okuyucu arasında uyumlu bulunan ve ICC değeri 0.6’dan yüksek olan 8 parametre ve demografik veriler dahil edildi.

Ölçüm	ICC			İst. Test	
		Alt	Üst	F	P
Elongation	,141	-,260	,417	1,169	,220
Flatness	,282	-,145	,556	1,892	,001
LeastAxisLength	,307	-,128	,575	1,920	,001
MajorAxisLength	,025	-,397	,328	1,028	,445
Maximum2DDiameterColumn	,364	,019	,585	1,819	,002
Maximum2DDiameterRow	,355	-,054	,599	1,935	,001
Maximum2DDiameterSlice	,304	-,004	,522	1,496	,023
Maximum3DDiameter	,185	-,150	,431	1,265	,122
MeshVolume	,458	,057	,674	2,289	<,001
MinorAxisLength	,436	,052	,653	2,156	<,001
Sphericity	,225	-,090	,458	1,365	,061
SurfaceArea	,444	-,004	,676	2,329	<,001
SurfaceVolumeRatio	,461	,088	,669	2,244	<,001

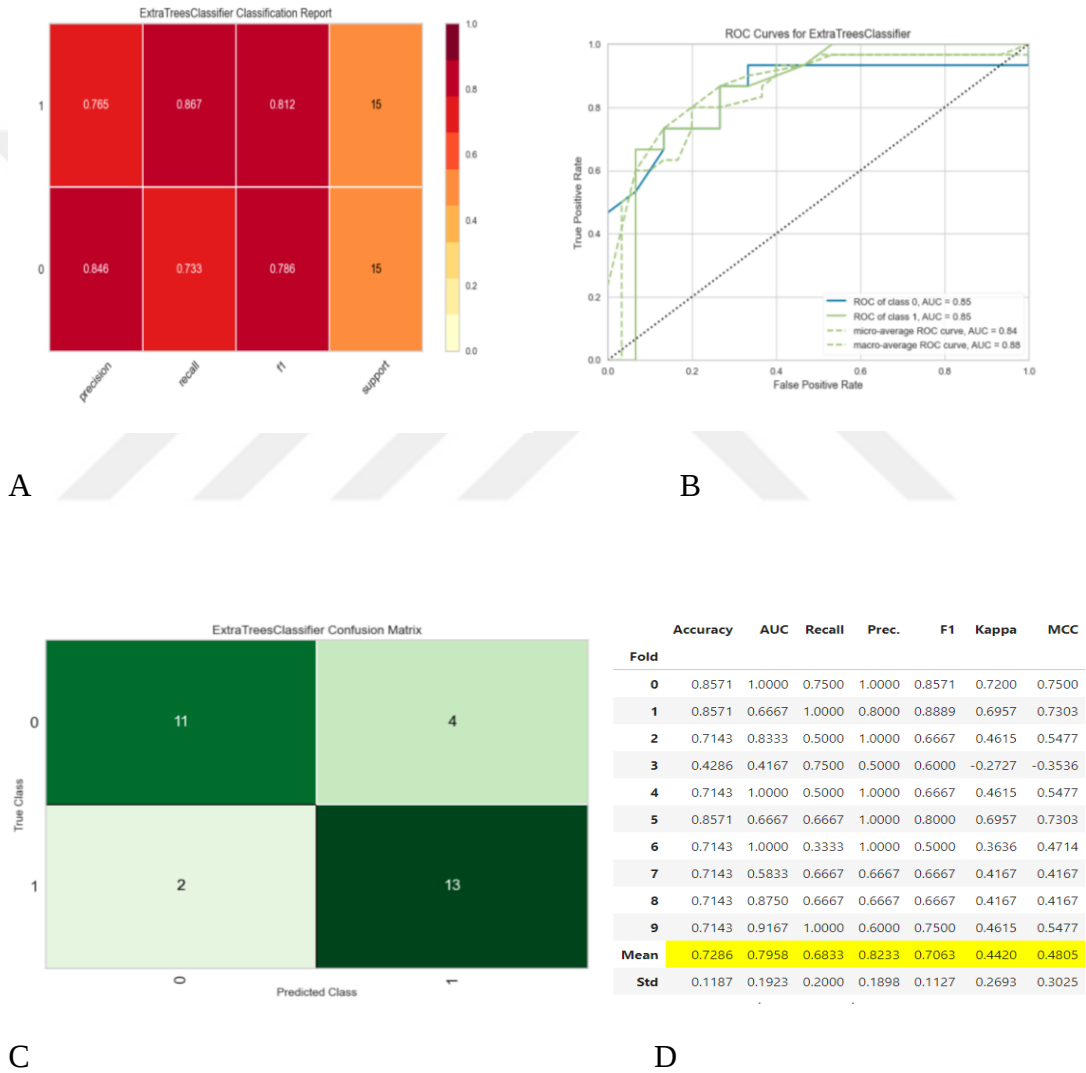
Tablo 19. İki okuyucu tarafından elde edilen ADC özelliklerinin ICC(Intraclass Correlation Coefficient) sonuçları

Özellikler PyCaret makine öğrenme kütüphanesinde 14 MÖ(makine öğrenme) algoritmanın sonucunda 2 algoritmayı değerli buldu ve her iki algoritmayı birleştirip ayrı 3.algoritma olarak tekrar çalışıldı. Algoritma 1: XGBOOST (Extreme Gradient Boosting), algoritma 2: ET(Extra Trees Classifier) kullanıldı. Algoritma 3 : ET ve XGBoost modellerin kombinasyonu değerlendirildi. Verilerin %70'i eğitim için kullanıldı ve kalan %30 veri yapay zekanın karar vermesinde kullanıldı. Confusion Matrixte 1: Malign, 0: Benign olarak makinaya girildi.

	Model	Accuracy	AUC	Recall	Prec.	F1	Kappa	MCC	TT (Sec)
et	Extra Trees Classifier	0.7286	0.7958	0.6833	0.8233	0.7063	0.4420	0.4805	0.1290
xgboost	Extreme Gradient Boosting	0.7286	0.7500	0.6833	0.8267	0.6913	0.4493	0.5122	0.0380
lda	Linear Discriminant Analysis	0.6571	0.7000	0.6917	0.6567	0.6579	0.3089	0.3326	0.0290
lightgbm	Light Gradient Boosting Machine	0.6571	0.7917	0.6167	0.7333	0.6352	0.3097	0.3409	0.1470
lr	Logistic Regression	0.6429	0.6750	0.6750	0.6700	0.6466	0.2845	0.3167	0.6130
knn	K Neighbors Classifier	0.6429	0.7125	0.4917	0.6900	0.5563	0.2843	0.3051	0.0290
svm	SVM - Linear Kernel	0.6429	0.0000	0.7750	0.6617	0.6780	0.2663	0.3146	0.0190
catboost	CatBoost Classifier	0.6429	0.7167	0.6167	0.7167	0.6129	0.2654	0.3137	0.7100
rf	Random Forest Classifier	0.6286	0.7375	0.5917	0.6733	0.5789	0.2526	0.2952	0.1440
dt	Decision Tree Classifier	0.6000	0.6083	0.5500	0.6583	0.5593	0.2067	0.2437	0.0250
ridge	Ridge Classifier	0.6000	0.0000	0.5583	0.5967	0.5369	0.2039	0.2336	0.0240
qda	Quadratic Discriminant Analysis	0.5857	0.7125	0.8917	0.5633	0.6764	0.1694	0.1991	0.0270
gbc	Gradient Boosting Classifier	0.5857	0.6333	0.6000	0.6350	0.5712	0.1660	0.1991	0.0630
ada	Ada Boost Classifier	0.5714	0.5917	0.6167	0.5671	0.5608	0.1354	0.1651	0.0600
nb	Naive Bayes	0.5429	0.6500	1.0000	0.5238	0.6842	0.0808	0.1179	0.0280
dummy	Dummy Classifier	0.4286	0.5000	0.5000	0.2143	0.3000	0.0000	0.0000	0.0290

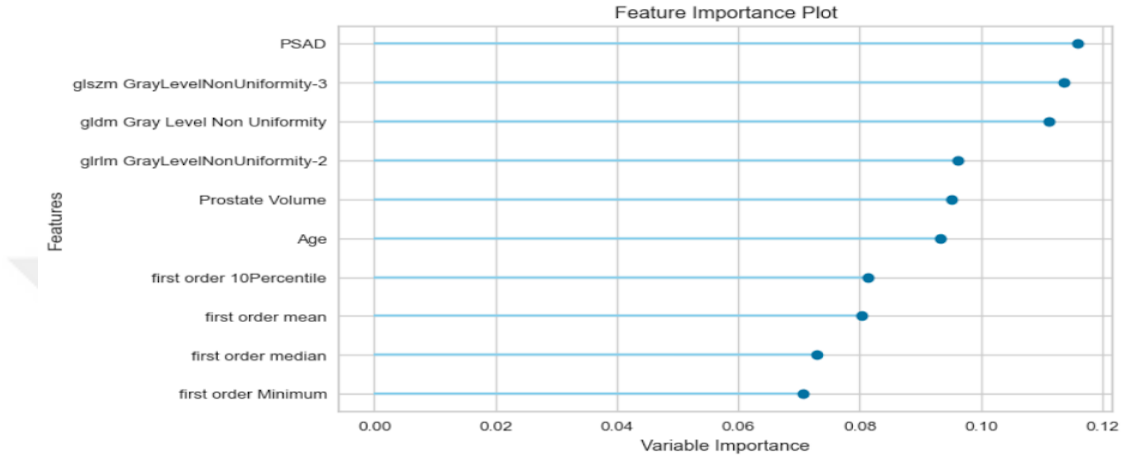
Tablo 20. Makine öğrenimim(MÖ) 14 algoritma tablosu ve kullanılan 2 algoritma.

1) ET (Extra Trees Classifier):Algoritmanın çalışma prensibi bir çok karar ağcından gelen tahminleri birleştirerek karar veren MÖ modelidir.Algoritma sonucunda ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) %79.58, Doğruluk (Accuracy) %72.8, Duyarlılık (Recall) %68.3, PPD (Precision) %82, F-1 Skoru (Harmanlanmış ortalama duyarlılığı) %70.



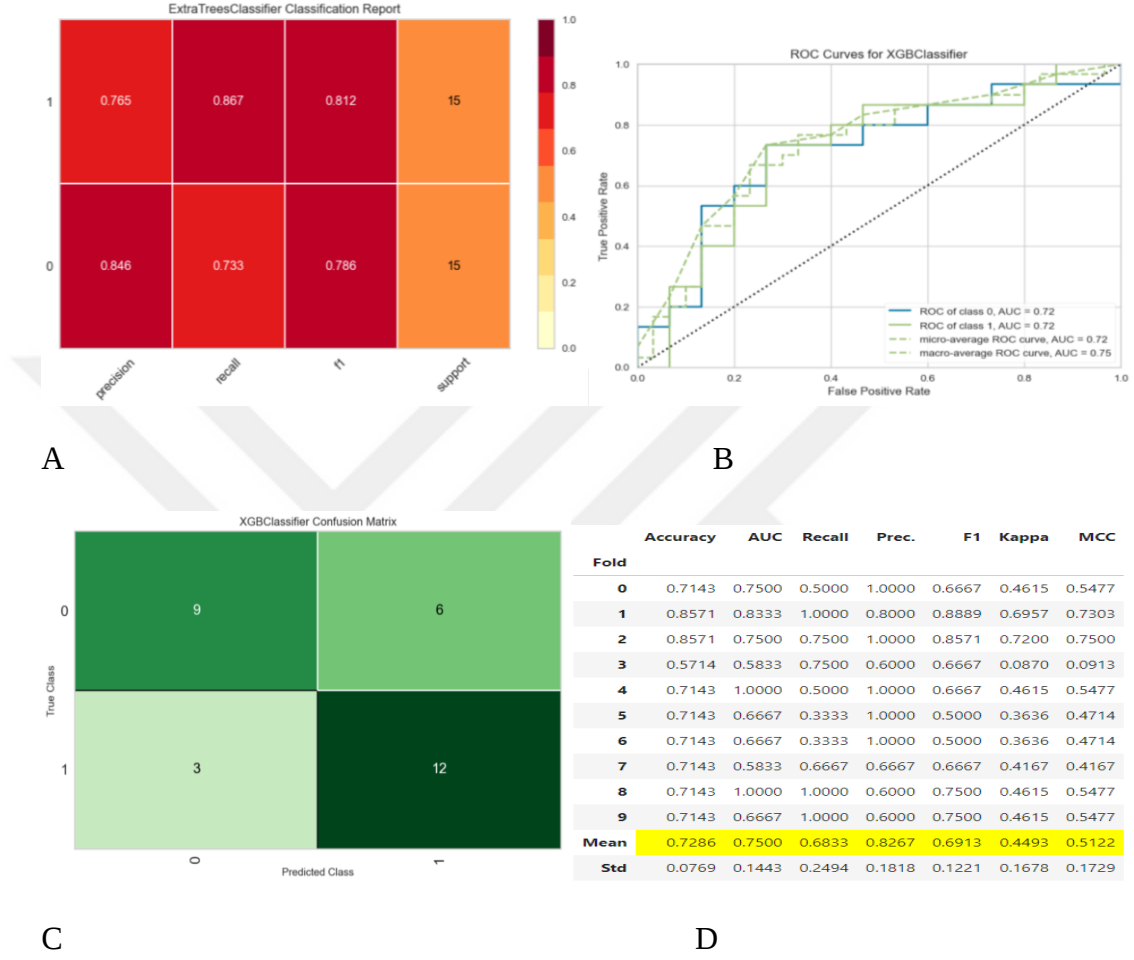
Şekil 13. ET (Extra Trees Classifier) sonuçları. A: Extra Trees Klasifikasyon model sonuç raporu. B: Et Trees Klasifikasyon model ROC eğrisi. C: Extra Trees Klasifikasyonda 30 hasa üzerinde karar vermesi için konfüzyon matrixi. D: Extra trees modelin sonuçlarının ortalama değerleri.

Şekil 13.C’de makina 30 hastanın 11’ini doğru olarak benign saptadı (DN: Doğru negatif), 13 hastayı doğru olarak malign saptadı (DP:Doğru pozitif), 2 hastayı yanlış malign saptadı YP:Yanlış pozitif), 4 hastayı yanlış benign saptadı (YN:Yanlış negatif).



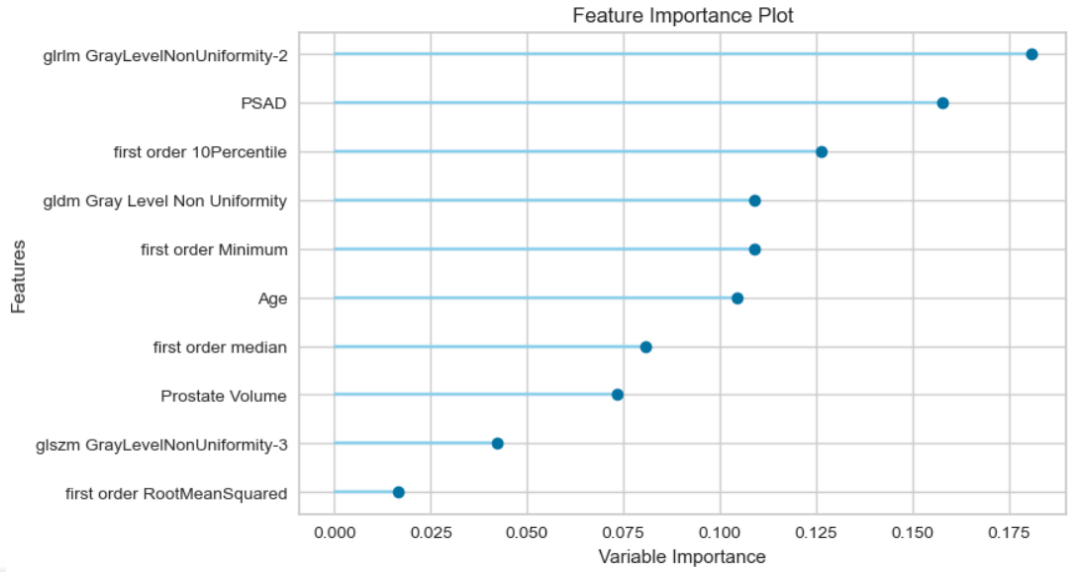
Şekil 14. Extra Trees modelinde önemli bulunan özelliklerin sıralaması. Extra Trees modelinde en önemli ilk 3 özellik: PSA-D, GLSZM-Gray Levevl Non Uniformity 3, GLDM-Gray Levevl Non Uniformity.

2) XGBOOST (Extreme Gradient Boosting):Bu model C++ yazılımıyla kurulmuştur.Temeline hız ve model performansını artırmak için kurulan kütüphanedir.Karar ağcı sıralı biçimde oluşturulur.XGBoost yüksek doğruluk ve kısa çıkarım süresi sağlayabilen modeldir. Bu algoritmada elde edilen sonuçlar: ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) %75.0, Doğruluk (Accuracy) %72.8, Duyarlılık (Recall) %68.3 PPD (Precision) % 82.6, F-1 Skoru (Harmanlanmış ortalama duyarlılığı) %69.1.

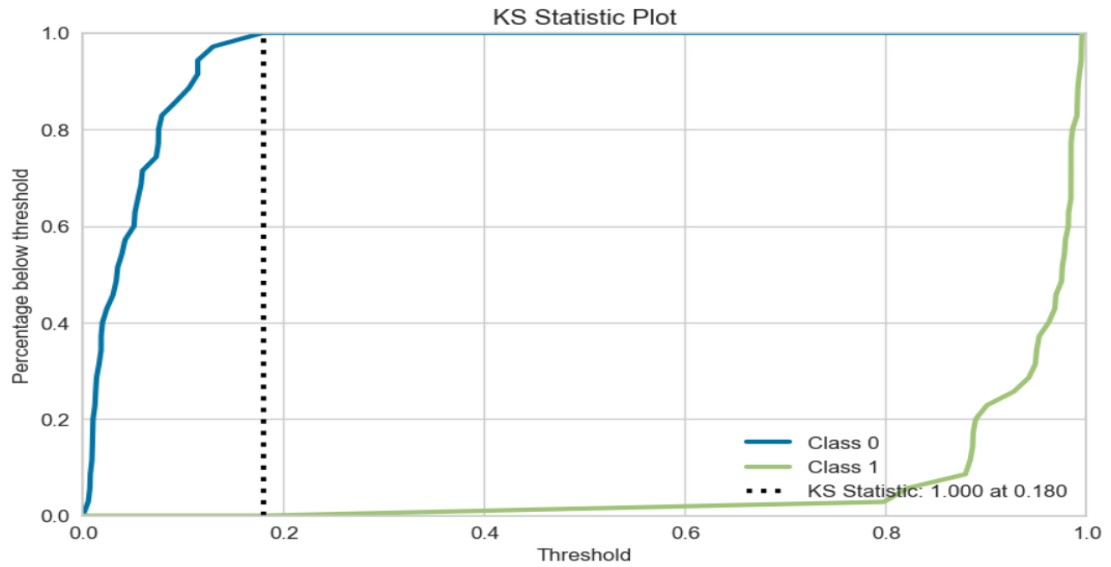


Şekil 15. XGBOOST (Extreme Gradient Boosting) sonuçları. A: XGBoost modeli sonuç raporu. B: XGBoost modeli ROC eğrisi. C: XGBoost modeli 30 hasta üzerinde karar vermesi için konfüzyon matrixi. D: XGBoost modeli sonuçlarının ortalama değerleri.

Şekil 15.C’de makina 30 hastanın 9’unu doğru olarak benign diye saptadı (DN: Doğru Negatif), 12 hastayı doğru olarak malign saptadı (DP: Doğru pozitif), 3 hastayı yanlış olarak malign saptadı (YP: Yanlış pozitif), 6 hastayı yanlış olarak benign saptadı (YN: Yanlış negatif).

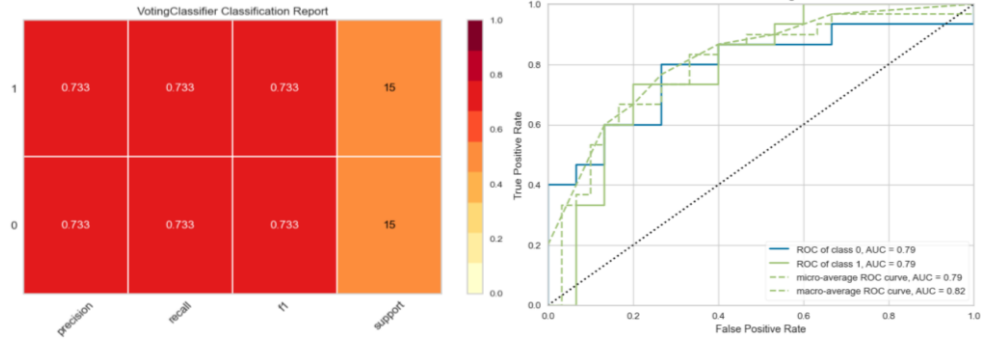


Şekil 16. XGBoost modelinde özelliklerin önemi. Xgboost modelinde en önemli bulunan 3 özellik: Gray Level Non Uniformity-2, PSA-D, first order 10Percentile



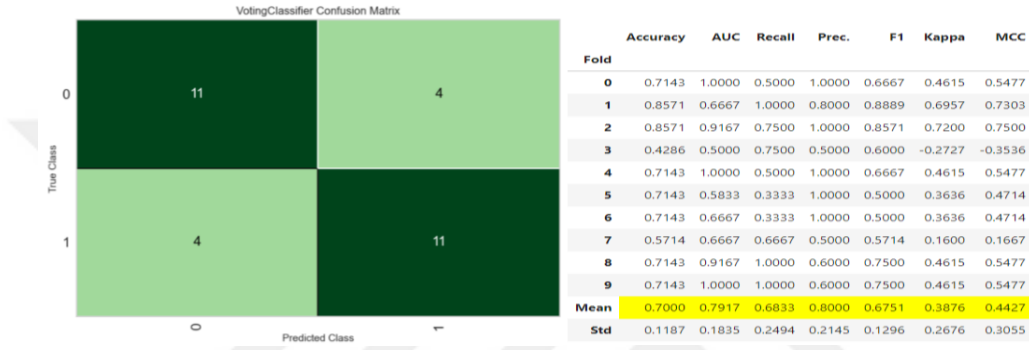
Şekil 17. Kolmogorov-Smirnov(KS) Testinde XGBoost modeline göre benign (0-mavi) ve malign (1-yeşil) grup arasındaki kesişim değeri:0.18.

3) Votting Model. Her iki modeli birleştirilerek optimum sonuçları elde eden model algoritma üretilince elde edilen sonuçlar: ROC eğrisi(AUC) %79.0, Doğruluk (Accuracy) %70.8, Sensitivite (Recall) %68.3 PPD(Precision) %80, F-1 Skoru (Harmonik ortalama duyarlılığı) %67.1.



A

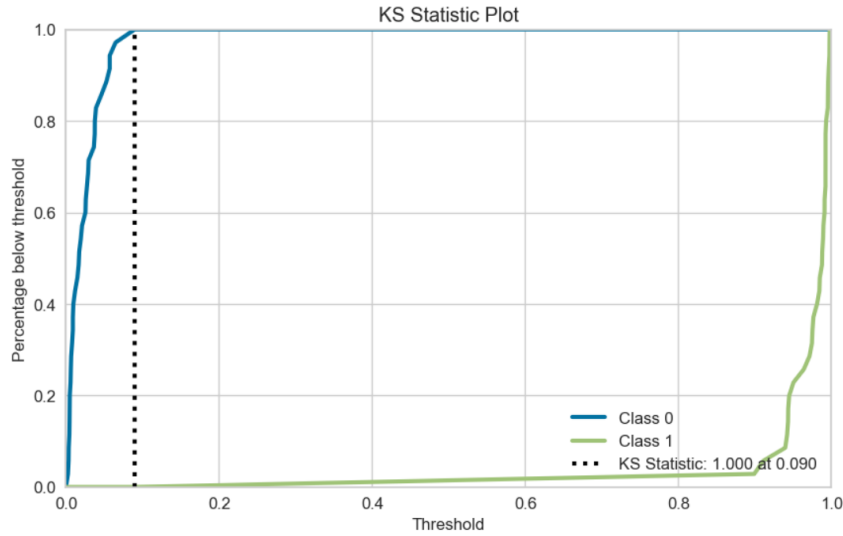
B



C

D

Şekil 18. Kombine model. A: Modeller birleşince alınan sonuç raporu. B: Modeller birleşince alınan ROC eğrisi. C: Modeller birleşince alınan 30 hasa üzerinde karar vermesi için konfüzyon matrixi. D: Modeller birleşince alınan sonuçlarının ortalama değerleri.



Şekil 19. Kombine modelin KS Plot Test sonucu.

Mavi çizgi benign ve yeşil çizgi malign grup ,ikisinin kesiştiği değer: 0.09

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ikinci kanserdir. Her yedi erkekten biri hayatı boyunca prostat kanseri tanısı almaktadır (144). Avrupa üroloji derneğinin yayınladığı sonuçlara göre günümüzde gelişen teknoloji, tarama ve kullanılan laboratuvar sonuçları ile prostat kanseri daha erken yaşlarda tespit edilmeye başlandı. 30 yaş altında prevalansı %5 ve 79 yaş üstünde %60'ın üstünde görülmektedir (145). 1979 yılında Wang ve ark. bulduğu prostat spesifik antijen (PSA) sonrası prostat kanseri için yeni dönem başlamıştır. PSA kullanımı prostat kanserinin taramasında, tanısında ve takibinde kullanılmaktadır. PSA PKa tanısı koymada tek başına parmakla rektal muayene (PRM)'den daha üstündür. PRM tek başına PSA değerinden bağımsız %18 PKa yakalayabilmektedir. PSA değeri 2 ng/ml altında olan hastalarda PKa pozitif prediktif değeri %5-30 arasındadır (146). PRM ve PSA birlikte kullanıldığında pozitif öngörü değeri %60'a kadar yükselmektedir (147). PSA tanımlanmasının ardından üzerinde detaylı çalışmalar sonucunda serbest PSA/Total PSA, PSA dansitesi, PSA ikiye katlanma süresi, PSA artış hızı gibi alt parametreleri günümüz pratiğinde önemini kaybetmeden kullanılmaktadır. 1989 yılında Hodge ve ark. tanımladığı transrektal prostat biyopsisi üroloji pratiğinde rutine girdi (56). Transrektal ultrason prostat kanserinde hem görüntülemeye hem biyopsiye kılavuz görevi görmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme sistemi üriner sistem için kullanılmaya başladıktan sonra PKa tanısında, evrelemede ve nüks saptamada kullanıma girmiştir. Yapılan çalışmalarda Mp Prostat MRG ile radikal prostatektomi (RP) yapılan hastalar karşılaştırıldığında ISUP grade 2 ve üstü PKa yakalamada ve lokasyonu belirlemede MRG'nin anlamlı derecede duyarlı olduğu gösterilmiştir. Özellikle boyutu 10 mm üstünde olan lezyonlar için daha duyarlıdır (149) Cochrane meta analiz sonucunda MRG'nin prostat biyopsisine aday veya re-biyopsi hastaları için sensitivite 0.91 ve spesifite 0.35 olarak tespit edilmiştir (149) ISUP Grade 1 PKa tanısında özellikle RP materyalinde 0.5 cc'den küçük lezyonlar için MRG %30 değerinde duyarlı olduğu gösterilmiştir (148). Yapılan 17 meta analiz sonucunda tanısı doğrulanmış ISUP grade 2'den yüksek PKa için PI-RADS 2.1v skorlamasına göre PI-RADS 3 kategoride %16 (%7-27), PI-RADS 4 kategoride %59 (%39-78), PI-RADS 5 kategoride %85 (%73-94) kanser saptanmıştır (150) MR

füzyon biyopsi sonucunda klinik anlamsız PKa saptanmasında azalma olduğu izlenmiştir. Yapılan çalışmada MR TRUS füzyon biyopsi ile normal sistematik biyopsi ile karşılaştırıldığında sırasıyla %19.5 ve %9 Klinik Anlamlı Prostat Kanseri saptamıştır (151). Diğer bir çalışmada izole PI-RADS 3 lezyonu olan hastalara sistematik ve füzyon biyopsi grubu olarak ISUP 1 grup kanser için anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (OR:0.46,%95 CI:0.33-0.64,p < 0.001), Pİ RADS 3 lezyonlarında ISUP grup 2 kanserleri anlamlı derecede az izlendi (OR:0.81,%95 CI:0.6 ya 1.1) (152).

Avrupa Üroloji Derneğinin son güncel önerisi de prostat biyopsisine aday hastalarda MRG ve PSA-Dansitesini birlikte değerlendirmeyi önermektedir(153) PI-RADS 1-2 kategori gruba rutinde prostat biyopsisi önerilmez. PI-RADS 4-5 kategori %60-85 oranında klinik anlamlı kanser yakalama şansı olduğu için biyopsi önerilir. PI-RADS 3 kategori ise ara grup olduğu için kanser saptanması diğer kategorilere göre düşük kalıp,kanser tanısını alsa da klinik anlamsız kanser görülür. ISUP grade 2 ve üzeri kanser yakalanma oranı %16'dır(150).

Son 30 yılda PKa tarama, tanı ve tedavisinde her geçen gün yeni teknoloji ve tedavi yöntemleri gelişmekte olup hala ucu açıktır. Prostat tanısı,tedavisi ve tedavi başarısını belirlemede yapay zekanın kullanılmaktadır.

Bizim çalışmamızda PSA 4-10 ng/ml olup multiparametrik prostat MRG çekilen ve sonucunda tek odak izole PIRADS 3 kategori hastalarında, biyopsiye aday hastalarda maligniteyi öngörebilme rolü değerlendirildi. Çünkü birçok ürolog ara lezyon olan PI-RADS 3 kategori grubunda biyopsiye karar vermede zorlanmaktadır. Biyopsi yapıldıktan sonra klinik anlamsız kanser yakalanması prostat biyopsi endikasyonları açısından sorgulama gereksinimi doğurmaktadır. Buna bağlı yan etkilerden dolayı sosyo ekonomik problemlere yol açabilir. Hasta için de psikolojik olarak ayrı problem yaratır, bazen aktif izlemde kalması gereken hastalar olur, bazen hasta kendi isteği ile düşük dereceli prostat kanseri olup, aktif izlemde takibi uygun görülse de hasta veya doktor ameliyat kararı alır ve bazen yapılan ameliyata bağlı erektil disfonksiyon, üriner inkontinans ve diğer yan etkiler ile karşı karşıya kalmaktadır.

Wibmer ve ark. (154) 2015 yılında yaptığı Haralik tekstür analizi ile Mp MRG'de prostat dokusunda benign dokuyu ayırt ederek, PKa ile farklı GS derecesinin arasındaki ilişkiyi araştırdılar. Periferik Zon PKa'de T2W1 ve ADC'de kanser olmayan dokuya göre Entropy ve İnertia özelliği yüksek olup, Energy, Correlation ve Homogeneity özellikleri düşük bulundu($p=0.0001$ ve 0.0008), TZ'da ADC'de yukarıdaki 5 özellik hepsi farklı sonuçlandı($p=0.0001$). ADC görüntüde Gleason skoru yüksek Entropy($p=0.022$) ve düşük Energy($p=0.04$) ile ilişkili bulundu. ADC haritasında $GS \leq 3 + 4$ ve $\geq 4 + 3$ kanser arasında Energy ve Entropy'nin anlamlı derecede farklı ilişki gösterdiğini bulmuşlar.

Xiangde Min ve ark(155) çalışmasında Mp Prostat MRG'dan alınan radiomik özellikleri ile makine öğrenme kullanarak klinik anlamlı ve anlamsız kanserleri ayırt etmedeki rolünü değerlendirmişler.MRG de T2W1,ADC,DWI görüntülerinden elde edilen radiomik özelliklerini eğitim ve test grubu olarak iki ayrı grupta çalışmışlar ve sonuçta eğitim grubu: AUC,duyarlılık,özgüllük (0.872 (95% CI: 0.823–0.9212), 0.883, ve 0.753) ve test grubunda AUC,duyarlılık,özgüllük (0.823 (95% CI: 0.669–0.976),0.841, ve 0.727) ve klinik önemli ve önemsiz kanser grubunda radiomik özelliklerinin anlamlı farklı olduğunu bulmuşlar($p < 0.01$).Çalışmalarında T2WI,ADC,DWI 3 sekansın görüntülerinin radiomik özellikleri uyumlu bulmuşlar.Bizim çalışmada sadece T2WI haritasında 2 okuyucu arasında uyumlu bulundu.ADC sekansı ICC değeri 0.45 altında olduğu için uyumlu kabul edilmedi. Biz de çalışmamızda sadece PI-RADS 3 lezyonlarda maligniteyi öngörmedeki rolünü değerlendirdik.Bulduğumuz sonuçlarda malign grupta 50 hastanın 12'sinde(%24) KOAPKa yakaladık ve bu sonuçları PI-RADS 3 hastalarındaki klinik anlamlı kanser oranları ile benzer bulundu.Bizim çalışmanın sonucunda AUC değeri %79 olarak Xiangde Min'in test grubuna yakın bulundu.Bizim çalışmada bu çalışmaya göre duyarlılığı düşük ve PPD(Pozitif Prediktif Değer) yüksek bulundu.

Li ve ark.(156) klinik model ve biparametrik prostat MRG'den elde edilen radiomik özelliklerin yardımıyla klinik anlamlı prostat kanseri tespiti üzerinde yaptığı çalışmasında :klinik model,radiomik model,klinik+radiomik model olarak 3 gruba yaparak ve radiomik özelliklerden:grey-level co-occurrence matrix (GLCM),

run-length matrix (RLM), ve grey-level size zone matrix (GLSZM) anlamlı bulmuşlar ve elde edilen sonuçları: radiomik model (AUC:0.98), klinik+radiomik model(AUC:0.98), klinik model AUC: 0.79 olarak bulmuş ve radiomik özellikler klinik anlamlı PKa'yı öngörmede üstün olduğunu gösterdiler.

Qi ve ark.(157) Biparametrik prostat MRG de elde edilen radiomik özellikleri ile klinik anlamlı prostat kanseri öngörerek gereksiz prostat biyopsilerini azaltmak amaçlı çalışma yapmışlar. Çalışmada 2 gruba ayırmışlar klinik-radiomik ve sadece radiomik özelliği olan gruplar olarak. İki radyolog tarafından değerlendirmişler ve ortalama her hasta için 2104 özellik kullanarak (ADC-T2WI-DCE) haritaları ve gri zon(4-10 ng/ml) PSA olan hastalar dahil edilmiş. Çalışmasının sonucunda radiomik modelde AUC, Sensitivite, Spesifite, PPV değerleri: %94, %80, %96, %91 bulmuşlar. Bizim çalışmada sadece T2 WI de her hasta için 214 özellik kullanıldı. Bizim radiomik özelliklerin sayısının azlığı ve yapay zeka üzerinde fazla tecrübe olmadığı Qi ve arkadaşlarının çalışmasına göre sonuçlarımız düşük değerde bulunmuş olabilir.

2021 yılında Nketiah ve ark.(158) çalışmasında T2WI haritasından elde edilen radiomik özellikler ile periferik zon prostat kanserlerinin agresifliğini makine öğrenme ile değerlendirmişler. Elde edilen radiomik özellikler arasında gray level co-occurrence matrix (GLCM) ve gray level run length matrix (GLRLM) anlamlı bulmuşlar. Bizim çalışmada GLDM, GLSZM yapılmış çalışmadan farklı bulundu ama GLRLM özelliği için Grey level non uniformity Nketiah ve ark. çalışmasına benzer bulundu. Nketiah ve ark. bulduğu bu iki özelliği kendi aralarında korelasyona Spearman testi ile bakılmış ve elde ettikleri sonuç anlamlı derecede ilişkili bulunmuş. Biz de elde ettiğimiz bu 3 parametre arasındaki korelasyonu Spearman rho korelasyonu ile ölçünce aralarında korelasyon sonucu 0.99 ve 0.948 ve $p=0.0001$ olarak anlamlı bulunmuştur. Nketiah çalışmasında angular second moment (ASM) ve entropy'yi anlamlı bulmuş. Bu iki özellik Gleason skor 4+3 patoloji grubunda düşük ASM ve yüksek Entropy değerini anlamlı özellik olarak bulmuşlar.

Giambelluca ve ark.(159) çalışmasında Mp MRG'de PI-RADS 3 lezyonlarında prostat kanser tanısında tekstür analizi kullanımının performansını değerlendirmiş. 43 hastadan toplam 46 PI-RADS 3 lezyon çalışmaya dahil edilmiş ve radiomik özellikleri T2WI ve ADC haritasından alınarak generalized linear model

(GLM) regression ve discriminant analysis (DA) modeli kullanarak, 27 hastası PKa ve 19 hastası benign sonuçlanmıştır. T2WI haritada GLM ve DA modellerin AUC değeri 0.775 ve 0.779, ADC haritada bu iki modelin AUC değeri 0.815 ve 0.821 olarak klinik anlamlı PKa'yı öngörmüştür ve histopatolojik sonuçlar ile korelasyon göstermektedir. Bizim çalışmada yukarıda bahsedilen iki modelden farklı 2 model ile (ET ve XGBoost) T2WI de 8 özellik kullanarak AUC değeri 0.795 ve 0.750 bu çalışmanın sonuçlarına benzer AUC değerleri bulduk ve bizim ADC değerlerimizde iki okuyucu arasında uyumsuz olduğundan çalışmaya dahil edilmedi.

Hektor SJ ve ark.(160) çalışmasında Makine Öğrenme ile sadece PI-RADS 3 lezyonlarında KOAPKa'i öngörmedeki rolünü değerlendirmişler. Çalışmaya 244 hastanın MRG görüntülerinde sadece T2WI haritasından elde edilen radiomik özellikleri ile Makine Öğrenme programından aldıkları sonuçlarda AUC :%76 ve $p < 0.022$ bulmuşlar. Bizim de çalışmada sadece T2WI haritanın radiomik verileri dahil edildi. Bizim aldığımız sonuçlarda AUC :%79 olarak yüksek bulduk.

Yapay Zekanın sağlık sisteminde kullanım alanı son yıllarda artmaktadır. Bu çalışma alanı yeni olduğu için yapılan çalışmalara bakılırsa farklı yazılım, kütüphane ve algoritmalar kullanılmaktadır. Çalışmalar belli bir ölçüye ulaşmadığı için yapılan meta analiz çalışmalar kısıtlı ve fikir birliği henüz oluşmamıştır. Kullanılan algoritmalarda, özelliklerin cut-off değerleri belirlenmediği için farklı çalışmalar farklı yazılımı, algoritma ve özellikleri değerli olarak öne sürmektedir. Aynı özellikleri farklı klinikler tarafından kullanılarak değerli hangi özelliğin değerli olduğunu gösteren çalışmalar mevcut, ancak hangi grup hastalıkta, sistemde, organa özel tekstür özellik kullanılması gerektiği ile ilgili fikir birliği henüz oluşmadı. Prostat kanseri üzerinde yapılacak çalışmalarda YZ yazılımının kullanımı için ortak konsensus belirlenmesi gerekmektedir. Kullanılması gereken algoritmalar, özellikler ve onların cut-off değerleri belirlenmelidir. Çalışmalarda MRG'de prostat füzyon biyopsisi yapılarak, fazla sayıda hasta dahil edilerek, prospektif çalışma yapılması daha değerli sonuçları elde edebilir. YZ kullanımı non invaziv işlem olduğu için prostat kanserini öngörmede önemli rol alacaktır. Gereksiz prostat biyopsilerine bağlı yan etkileri azaltmak ve aşırı tanı ve tedavinin önüne geçmede anlamlı rol alacağı için gelecekte daha fazla çalışmaların yapılmasına gerek görülmektedir.

6. SONUÇ

PSA yüksekliği ile gelen hastalarda prostat biyopsisi yapılmadan önce birçok parametre ve risk hesaplamasına göre biyopsi kararı vermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Mp Prostat MRG yardımıyla prostat kanserini biyopsi almadan tahmin edebilmektedir. MRG sınıflamasında ara kategori olarak bilinen PI-RADS 3 lezyonları için biyopsiye karar vermede bir çok üroloğun zorlandığı ara kategoridir. Ara kategori hastalara gereksiz biyopsi yapılarak ve sonucunda gelişen yan etkiler ve sosyoekonomik zararların önüne geçmek için yeni tanı yöntemleri araştırılmaktadır. Biyopsi yapmadan non invaziv tahlil ve tetkik yöntemleri ile klinik anlamlı prostat kanserin öngörmede yeni teknoloji olarak araştırılması yapılmakta olan Yapay Zeka yazılımları kullanıma girmektedir.

Yapay zeka kavramı yeni dijital dünya göz önüne alındığında her alanda kaçınılmaz hale gelmiştir. Teknolojinin ilerlemesi ile sağlık sektöründe de önemli rol almaktadır.

Bizim çalışmamızda prostat biyopsisi için aday PI-RADS 3 lezyonlarında maligniteyi öngörmede yapay zekanın rolünü araştırdık. Prostat biyopsisi için ara kategori(PI-RADS 3 lezyonları) olduğundan dolayı, hastanın diğer parametreleri ile birlikte değerlendirildiğinde, anlamlı sonuçları elde edilmektedir.İşte bu noktada biz bu ara kategori için ‘Yapay Zekanın’ yardımıyla prostat kanserini biyopsi yapılmadan öngörebilmeyi araştırdık. Çalışmamızda Mp Prostat MRG’den elde edilen radiomik özellikler yardımıyla ara kategori(PI-RADS 3) lezyonlara non invaziv yöntem olarak Yapay Zeka yardımıyla yüksek doğruluk oranda maligniteyi tespit ettik. Çalışmamızı kısıtlayan önemli unsurlar hasta sayısında azlığı ve retrospektif olmasıdır. Bu konuda yapılacak çok merkezli ve hasta sayısı yüksek prospektif yeni çalışmalar sayesinde PI-RADS 3 lezyonlara sahip hasta grubunda Yapay Zeka için bir cut-off değer bulunabileceği kanaatindeyiz.Bizim çalışmamız bu grup hastalarda literatürdeki diğer nadir çalışmalar ile birlikte prostat biyopsisi öncesi hasta değerlendirmesinde ışık tutacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Campbell-Walsh Urology 11th Edition Review - Elsevier eBook on VitalSource, 2nd Edition - 9780323680714 [Internet]. [cited 2023 Apr 11]. Available from: <https://evolve.elsevier.com/cs/product/9780323680714?role=student>
2. Tanagho, E.A. Embryology of the Genitourinary System. In: Smith's General Urology. Tanagho EA, McAninch JW. eds. 13th ed. A.B.D: Appleton-Lange;1992.17-29.
3. Thielen JL, Volzing KG, Collier LS, Green LE, Largaespada DA, Marker PC. Markers of prostate region-specific epithelial identity define anatomical locations 59 in the mouse prostate that are molecularly similar to human prostate cancers. *Differentiation*. 2007;75:49-61.
4. Siiteri PK, Wilson JD. v . J Clin Endocrinol Metab. 1974 Jan;38(1):113-25.
5. Lowsley OS. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. *Am J Anat*. 1912;13:299-346.
7. Tanagho, E.A. and H.T. Nguyen. Ürogenital Sistemin Embriyolojisi, in Smith Genel Üroloji. A.Kadioğlu, A.İ.Taşçı Aİ, editor. Güneş Tıp Kitabevleri: Ankara; 2020.
8. Berman, D.M., R. Rodriguez and RWV. Gelişme, Moleküler Biyoloji ve Prostat Fizyolojisi, in Campbell-Walsh Üroloji. Ö.Yaman, editor. 2014. 2533-68 p
9. Chung, B.I., G. Sommer and JDB. Alt Üriner Sistem ve Erkek Genital Sisteminin Anatomisi, in Campbell-Walsh Üroloji. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara; 2014. 33-70 p
10. Baydınç YC and AB. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı, in Temel Üroloji. K. Anafarta, N. Arıkan and YB, editor. Güneş Tıp Kitabevleri: Ankara; 2011. 11-20 p
11. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol*. 1988 Aug;12(8):619-33.
12. Demir Z. PROSTAT BİYOPSİSİNDE VİYANA NOMOGRAM. T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI; 2013. 7 p
13. Nehikhare O, Kasivisvanathan V, Ellis H, Challacombe B. Anatomy, Physiology and Pathology of the Large Prostate BT - The Big Prostate. In: Kasivisvanathan V, Challacombe
14. Nazir B. Pain during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy and the role of periprostatic nerve block: what radiologists should know. *Korean J Radiol*. 2014;15(5):543-53.
15. 14.Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2022 Feb;79(2):243-62.
16. Kimura T, Sato S, Takahashi H, Egawa S. Global Trends of Latent Prostate Cancer in Autopsy Studies. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan;13(2).
17. Bahiddin YILMAZ DS. Prostat Kanseri İnsidansı ve Risk Faktörleri. *Türkiye Klin J Med Oncol-Special Top*. 2017;10(4):337-42.

18. Giri VN, Beebe-Dimmer JL. Familial prostate cancer. *Semin Oncol.* 2016 Oct;43(5):560–5
19. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol.* 2006 Mar;175(3 Pt 1):820–34.
20. Baltacı, S. and İ. Gökçe. Ürogenital Tümörler, in *Temel Üroloji*. K. Anafarta, N. Arıkan and YB, editor. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara; 2011. 792–820 p
21. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016 Feb;40(2):244–52.
22. Anderson BB, Oberlin DT, Razmaria AA, Choy B, Zagaja GP, Shalhav AL, et al. Extraprostatic Extension Is Extremely Rare for Contemporary Gleason Score 6 Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017 Sep;72(3):455–60.
23. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol.* 2012 Sep;36(9):1346–52.
24. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R, et al. Characteristics of prostate cancers detected in a multimodality early detection program. The Investigators of the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer.* 1993 Sep;72(5):1701–8.
25. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK. Temporal trends in rates of 43 prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol.* 1997 Oct;158(4):1427–30.
26. Gallina A, Chun FK-H, Suardi N, Eastham JA, Perrotte P, Graefen M, et al. Comparison of stage migration patterns between Europe and the USA: an analysis of 11 350 men treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *BJU Int.* 2008 Jun;101(12):1513–8
27. Jhaveri FM, Klein EA, Kupelian PA, Zippe C, Levin HS. Declining rates of extracapsular extension after radical prostatectomy: evidence for continued stage migration. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1999 Oct;17(10):3167–72.
28. Eckersberger E, Finkelstein J, Sadri H, Margreiter M, Taneja SS, Lepor H, et al. Screening for Prostate Cancer: A Review of the ERSPC and PLCO Trials. *Rev Urol.* 2009;11(3):127–33
29. Zhang K, Bangma CH, Roobol MJ. Prostate cancer screening in Europe and Asia. *Asian J Urol.* 2017 Apr;4(2):86–95.
30. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet (London, England).* 2014 Dec;384(9959):2027–35.
31. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, Kramer BS, Black A, Gohagan JK, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer.* 2017 Feb;123(4):592–9.
32. James LJ, Wong G, Craig JC, Hanson CS, Ju A, Howard K, et al. Men's perspectives of prostate cancer screening: A systematic review of qualitative studies. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188258.

33. S. Loeb MD, H.B. Carter M. Prostat Kanserinin Erken Tespiti, Tanısı ve Evrelendirmesi. Ö.Yaman, editor. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara; 2014. 2763–70 p
34. Kohestani K, Chilov M, Carlsson S V. Prostate cancer screening-when to start and how to screen? Transl Androl Urol. 2018 Feb;7(1):34–45.
35. Kutlu Ö and İTK. PSA Enkinliğini Artırıcı Çabalar: PSA Dansitesi, PSA Hızı, Yaşa Özgü PSA, Serbest ve Kompleks PSA. Türk Üroloji Semin. 2012;3:55–60.
36. Şenel Ç and AT. Prostat kanser belirteçleri. Türkiye Klibikleri J Urol - Spec Top. 2017;10(2):93–101.
37. Roy C, Buy X, Lang H, Saussine C, Jacqmin D. Contrast enhanced color Doppler endorectal sonography of prostate: efficiency for detecting peripheral zone tumors and role for biopsy procedure. J Urol. 2003;170(1):69-72. doi:10.1097/01.ju.0000072342.01573.8d
38. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. BJU Int. 2012;110(7):942-948. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11072.x
39. G. Pekinel, “Prostatin Radyolojik Anatomisi,” Türk Radyoloji Semin., pp. 361– 369, 2018, doi: 10.5152/trs.2017.538.
40. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective [published correction appears in Radiology. 2007 Oct;245(1):302]. Radiology. 2007;243(1):28-53. doi:10.1148/radiol.2431030580
41. Turkbey B, Merino MJ, Gallardo EC, et al. Comparison of endorectal coil and nonendorectal coil T2W and diffusion-weighted MRI at 3 Tesla for localizing prostate cancer: correlation with whole-mount histopathology. J Magn Reson Imaging. 2014;39(6):1443-1448. doi:10.1002/jmri.24317
42. Fütterer JJ, Scheenen TW, Huisman HJ, et al. Initial experience of 3 tesla endorectal coil magnetic resonance imaging and 1H-spectroscopic imaging of the prostate. Invest Radiol. 2004;39(11):671-680. doi:10.1097/00004424- 200411000-00005
43. Kabakus IM, Borofsky S, Mertan FV, et al. Does Abstinence From Ejaculation Before Prostate MRI Improve Evaluation of the Seminal Vesicles?. AJR Am J Roentgenol. 2016;207(6):1205-1209. doi:10.2214/AJR.16.16278
44. Sciarra A, Barentsz J, Bjartell A, et al. Advances in magnetic resonance imaging: how they are changing the management of prostate cancer. Eur Urol. 2011;59(6):962-977. doi:10.1016/j.eururo.2011.02.034
45. Weinreb JC, Barentz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging-Reporting and Data System, v2.1 [homepage on the Internet]. American College of 40 Radiology; 2019 [cited 2022.08.30]. Available from: <https://www.acr.org/- /media/ACR/ Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2-1.pdf>
46. Bhavsar A, Verma S. Anatomic imaging of the prostate. Biomed Res Int. 2014;2014:728539. doi:10.1155/2014/728539
47. Akin O, Sala E, Moskowitz CS, et al. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. Radiology. 2006;239(3):784-792. doi:10.1148/radiol.2392050949

48. Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. *Radiographics*. 2009;29(6):1797-1810. doi:10.1148/rg.296095521,
49. Ren J, Huan Y, Wang H, et al. Diffusion-weighted imaging in normal prostate and differential diagnosis of prostate diseases. *Abdom Imaging*. 2008;33(6):724- 728. doi:10.1007/s00261-008-9361-2
50. Franiel T, Lüdemann L, Rudolph B, et al. Evaluation of normal prostate tissue, chronic prostatitis, and prostate cancer by quantitative perfusion analysis using a dynamic contrast-enhanced inversion-prepared dual-contrast gradient echo sequence. *Invest Radiol*. 2008;43(7):481-487. doi:10.1097/RLI.0b013e31816b2f63
51. Ocak I, Bernardo M, Metzger G, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3 T: a study of pharmacokinetic parameters. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(4):849. doi:10.2214/AJR.06.1329
52. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ. Threedimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm³) spatial resolution. *Radiology*. 1996;198(3):795-805. doi:10.1148/radiology.198.3.8628874
53. Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, et al. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy--results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology*. 2009;251(1):122-133. doi:10.1148/radiol.2511080409
54. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012;22(4):746-757. doi:10.1007/s00330-011-2377-y
55. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016;69(1):16-40. doi:10.1016/j.eururo.2015.08.052
56. Scott R, Misser SK, Cioni D, Neri E. PI-RADS v2.1: What has changed and how to report. *SA J Radiol*. 2021;25(1):2062. Published 2021 Jun 1. doi:10.4102/sajr.v25i1.2062
57. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *The Journal of urology*. 1989;142(1):66-70.
58. Tok A, Mungan NA. Prostat Kanseri Tanı, Muayene ve Evreleme. *Türkiye Klinikleri J Urology-Ozel Konular*. 2014;7(4):6-15.
59. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2021.
60. Patel U, Rickards D. Handbook of transrectal ultrasound & biopsy of the prostate:. Martin Dunitz Ltd, The Livery House, 7-9 Pratt street, London NW1 O AE. pp 25-35,2002
61. .Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *i Urol*.;142 (1):76-82, 1989
62. Lee F, Torp-Pedersen ST, Carrol JT, et al. Use of transrectal ultrasound and prostate specific antigen in diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology*;24:4-8, 1989
63. Puig J, Darnell A, Bermudez P, et al. Transrectal ultrasoundguided prostate biopsy: is antibiotic prophylaxis necessary? *Eur Radiology*;16 (4):939-43, 2006
64. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *lAMA*.;277 (22):1794-1801, 1997

65. Aos AA. Antibiotic prophylaxis for urological patients with total joint replacements. *J Urol*.;169 (5):1796-1797, 2003
66. Connor SEJ, Wingate JP. Management of patients treated with aspirin or warfarin and evaluation of hemostasis prior to prostatic biopsy: a survey of current practice amongst radiologists and urologists. *Clin Radiol*.;54:598-603, 1999
67. Maan Z, Cutting CW, Patel U, et al. Morbidity of transrectal ultrasonography-guided prostate biopsies in patients after the continued use of low-dose aspirin. *BIU Int*.;91 (9):798-800, 2003
68. Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK. Bacteriemia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*.;164:76-80, 2000
69. Bakır B. Prostat Hedefe Yönelik Biyopsi (Kognitif Dışı) In Bore-Mr Eşliğinde Biyopsi ve Mr/Trus Füzyon Biyopsi. *Türk Radyoloji Seminerleri 2017*:474-481.
70. Rodriguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: A prospective study and review of the literature. *J Urol* 1998;160(6 Pt 1):2115-20.
71. Ekici S, Cengiz M, Turan G, Alış EE. Fluoroquinolone-resistant acute prostatitis requiring hospitalization after transrectal prostate biopsy: effect of previous fluoroquinolone use as prophylaxis or long-term treatment. *Int Urol Nephrol*. 2011 .
72. Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *Radiology*. 2013 Aug;268(2):461-9.
73. Hoeks CMA, Schouten MG, Bomers JGR, Hoogendoorn SP, Hulsbergen-van de Kaa CA, Hambroek T, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol*. 2012 Nov;62(5):902-9.
74. Vargas HA, Hötter AM, Goldman DA, Moskowitz CS, Gondo T, Matsumoto K, et al. Updated prostate imaging reporting and data system (PIRADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *Eur Radiol*. 2016 Jun;26(6):1606-12.
75. Kuhl CK, Bruhn R, Krämer N, Nebelung S, Heidenreich A, Schrading S. Abbreviated Biparametric Prostate MR Imaging in Men with Elevated Prostate-specific Antigen. *Radiology*. 2017 Nov;285(2):493-505.
76. Mehralivand S, Bednarova S, Shih JH, Mertan FV, Gaur S, Merino MJ, et al. Prospective Evaluation of PI-RADS™ Version 2 Using the International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Grade Group System. *J Urol*. 2017 Sep;198(3):583-90.
77. Muller BG, Shih JH, Sankineni S, Marko J, Rais-Bahrami S, George AK, et al. Prostate Cancer: Interobserver Agreement and Accuracy with the Revised Prostate Imaging Reporting and Data System at Multiparametric MR Imaging. *Radiology*. 2015 Dec;277(3):741-50.
78. Rosenkrantz AB, Babb JS, Taneja SS, Ream JM. Proposed Adjustments to PI-RADS Version 2 Decision Rules: Impact on Prostate Cancer Detection. *Radiology*. 2017 Apr;283(1):119-29.

79. Schoots, I.G., et al. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int*. 2021. 127: 175.
80. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Dec;14(12):749–62.
81. Zhang J, Späth SS, Marjani SL, Zhang W, Pan X. Characterization of cancer genomic heterogeneity by next-generation sequencing advances precision medicine in cancer treatment. *Precis Clin Med*. 2018 Jun;1(1):29–48.
82. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015 Oct 1;137(7):1749–57.
83. Scardino PT. Early detection of prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 1989 Nov;16(4):635–55.
84. Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Oct;108(10):djw110.
85. Başkanlığı İÜBİ. Radyomiks Tanımı, Tarihçesi, Kullanım Alanları Ve İş Akışı [Internet]. [cited 2023 Apr 13]. Available from: <https://iupress.istanbul.edu.tr/tr/book/tip-bilisimi/chapter/radyomiks-tanimi-tarihcesi-kullanim-alanlari-ve-is-akisi>
86. Tagliafico AS, Piana M, Schenone D, Lai R, Massone AM, Houssami N. Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication. *Breast*. 2020 Feb;49:74–80.
87. Wibmer A, Hricak H, Gondo T, Matsumoto K, Veeraraghavan H, Fehr D, et al. Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores. *Eur Radiol*. 2015 Oct;25(10):2840–50.
88. Gillies RJ, Anderson AR, Gatenby RA, Morse DL. The biology underlying molecular imaging in oncology: from genome to anatome and back again. *Clin Radiol*. 2010 Jul;65(7):517–21.
89. Parekh V, Jacobs MA. Radiomics: a new application from established techniques. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*. 2016;1(2):207–26.
90. Conti A, Duggento A, Indovina I, Guerrisi M, Toschi N. Radiomics in breast cancer classification and prediction. *Semin Cancer Biol*. 2021 Jul;72:238–50.
91. Wesdorp NJ, Hellingman T, Jansma EP, van Waesberghe JHTM, Boellaard R, Punt CJA, et al. Advanced analytics and artificial intelligence in gastrointestinal cancer: a systematic review of radiomics predicting response to treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Jun;48(6):1785–94.
92. Park H, Lim Y, Ko ES, Cho HH, Lee JE, Han BK, et al. Radiomics Signature on Magnetic Resonance Imaging: Association with Disease-Free Survival in Patients with Invasive Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2018 Oct 1;24(19):4705–14.
93. Liu L, Yi X, Lu C, Qi L, Zhang Y, Li M, et al. Applications of radiomics in genitourinary tumors. *Am J Cancer Res*. 2020;10(8):2293–308.

94. 93.Stoyanova R, Takhar M, Tschudi Y, Ford JC, Solórzano G, Erho N, et al. Prostate cancer radiomics and the promise of radiogenomics. *Transl Cancer Res.* 2016 Aug;5(4):432–47.
95. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, Bussink J, Monshouwer R, Haibe-Kains B, Rietveld D, Hoebers F, Rietbergen MM, Leemans CR, Dekker A, Quackenbush J, Gillies RJ, Lambin P. Decoding tumour phenotype by noninvasive - Search Results.
96. Rubin DL, Rodriguez C, Shah P, Beaulieu C. iPad: Semantic annotation and markup of radiological images. *AMIA Annu Symp Proc.* 2008 Nov 6;2008:626–30.
97. Komura D, Ishikawa S. Machine Learning Methods for Histopathological Image Analysis. *Comput Struct Biotechnol J.* 2018;16:34–42.
98. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015 May 28;521(7553):436–44.
99. Komura D, Ishikawa S. Machine Learning Methods for Histopathological Image Analysis. *Comput Struct Biotechnol J.* 2018;16:34–42.
100. Chaddad A, Kucharczyk MJ, Niazi T. Multimodal Radiomic Features for the Predicting Gleason Score of Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2018 Jul 28;10(8):249.
101. Haralick R. Haralick RM. Statistical and structural approaches to texture. *Proc IEEE* 67:786-804. *Proceedings of the IEEE.* 1979 Jun 1;67:786–804.
102. WHAT IS ARTIFICIAL INTELLIGENCE? [Internet]. [cited 2023 Apr 13]. Available from: <http://www-formal.stanford.edu/jmc/whatisai/>
103. Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. *Metabolism.* 2017 Apr;69S:S36–40.
104. Amisha null, Malik P, Pathania M, Rathaur VK. Overview of artificial intelligence in medicine. *J Family Med Prim Care.* 2019 Jul;8(7):2328–31.
105. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. *N Engl J Med.* 2019 Apr 4;380(14):1347–58.
106. Healthcare Remains The Hottest AI Category For Deals [Internet]. CB Insights Research. 2017 [cited 2023 Apr 13]. Available from: <https://www.cbinsights.com/research/artificial-intelligence-healthcare-startups-investors/>
107. George RS, Htoo A, Cheng M, Masterson TM, Huang K, Adra N, et al. Artificial intelligence in prostate cancer: Definitions, current research, and future directions. *Urol Oncol.* 2022 Jun;40(6):262–70.
108. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2017 Feb 2;542(7639):115–8.
109. Lakhani P, Sundaram B. Deep Learning at Chest Radiography: Automated Classification of Pulmonary Tuberculosis by Using Convolutional Neural Networks. *Radiology.* 2017 Aug;284(2):574–82.
110. Kankanhalli A, Hahn J, Tan S, Gao G. Big data and analytics in healthcare: Introduction to the special section. *Inf Syst Front.* 2016 Apr 1;18(2):233–5.
111. Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the Future - Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. *N Engl J Med.* 2016 Sep 29;375(13):1216–9.

112. Mullainathan S, Spiess J. Machine Learning: An Applied Econometric Approach. *Journal of Economic Perspectives*. 2017 May;31(2):87–106.
113. Supriya M, Deepa AJ, Supriya M, Deepa AJ. Machine learning approach on healthcare big data: a review. *BDIA*. 2020;5(1):58–75.
114. Jordan MI, Mitchell TM. Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. *Science*. 2015 Jul 17;349(6245):255–60.
115. Wang S, Summers RM. Machine learning and radiology. *Med Image Anal*. 2012 Jul;16(5):933–51.
116. Goldenberg SL, Nir G, Salcudean SE. A new era: artificial intelligence and machine learning in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2019 Jul;16(7):391–403.
117. Deep Learning in Radiology - PubMed [Internet]. [cited 2023 Apr 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29606338/>
118. Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline T, Philbrick K. Toolkits and Libraries for Deep Learning. *J Digit Imaging*. 2017 Aug;30(4):400–5.
119. Sözlükler — Yazbel Python Belgeleri [Internet]. [cited 2023 Apr 13]. Available from: <https://python-istihza.yazbel.com/sozlukler.html>
120. C H S. A Byte of Python [Internet]. Swaroop C H; 2013 [cited 2023 Apr 13]. Available from: <http://oer.just.edu.jo/xmlui/handle/123456789/348>
121. Overview — Python 3.5.1 documentation [Internet]. [cited 2023 Apr 13]. Available from: <https://docs.python.org/release/3.5.1/>
122. Bogdanchikov A, Zhaparov M, Suliyeu R. Python to learn programming. *J Phys: Conf Ser*. 2013 Apr;423(1):012027.
123. MMA. PyCaret ve Flask ile arkaplanında bir Makine Öğrenmesi Modeli bulunan bir web uygulaması oluşturmak [Internet]. Mustafa Murat ARAT. 2022 [cited 2023 Apr 13]. Available from: https://mmuratarat.github.io/turkish/turkish/2022-01-12/webapp_with_PyCaret_and_Flask
124. Performance Analysis of Intrusion Detection Systems Using a Feature Selection Method on the UNSW-NB15 Dataset | *Journal of Big Data* | Full Text [Internet]. [cited 2023 Apr 13]. Available from: <https://journalofbigdata.springeropen.com/articles/10.1186/s40537-020-00379-6>
125. Tebbit CL, Zhai J, Untch BR, Ellis MJ, Dressman HK, Bentley RC, et al. Novel tumor sampling strategies to enable microarray gene expression signatures in breast cancer: a study to determine feasibility and reproducibility in the context of clinical care. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Dec;118(3):635–43.
126. Cameron A, Khalvati F, Haider MA, Wong A. MAPS: A Quantitative Radiomics Approach for Prostate Cancer Detection. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2016 Jun;63(6):1145–56.
127. MPCaD: a multi-scale radiomics-driven framework for automated prostate cancer localization and detection - PubMed [Internet]. [cited 2023 Apr 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29769042/>

128. Nketiah GA, Elschot M, Scheenen TW, Maas MC, Bathen TF, Selnæs KM, et al. Utility of T2-weighted MRI texture analysis in assessment of peripheral zone prostate cancer aggressiveness: a single-arm, multicenter study. *Sci Rep*. 2021 Jan 22;11(1):2085.
129. Wang J, Wu CJ, Bao ML, Zhang J, Wang XN, Zhang YD. Machine learning-based analysis of MR radiomics can help to improve the diagnostic performance of PI-RADS v2 in clinically relevant prostate cancer. *Eur Radiol*. 2017 Oct;27(10):4082–90.
130. Giambelluca D, Cannella R, Vernuccio F, Comelli A, Pavone A, Salvaggio L, et al. PI-RADS 3 Lesions: Role of Prostate MRI Texture Analysis in the Identification of Prostate Cancer. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2021;50(2):175–85.
131. Roethke MC, Lichy MP, Kniess M, Werner MK, Claussen CD, Stenzl A, et al. Accuracy of preoperative endorectal MRI in predicting extracapsular extension and influence on neurovascular bundle sparing in radical prostatectomy. *World J Urol*. 2013 Oct;31(5):1111–6.
132. Ma S, Xie H, Wang H, Yang J, Han C, Wang X, et al. Preoperative Prediction of Extracapsular Extension: Radiomics Signature Based on Magnetic Resonance Imaging to gf
133. Losnegård A, Reisæter LAR, Halvorsen OJ, Jurek J, Assmus J, Arnes JB, et al. Magnetic resonance radiomics for prediction of extraprostatic extension in non-favorable intermediate- and high-risk prostate cancer patients. *Acta Radiol*. 2020 Nov;61(11):1570–9.
134. Dotan ZA, Bianco FJ, Rabbani F, Eastham JA, Fearn P, Scher HI, et al. Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23(9):1962–8.
135. Bourbonne V, Fournier G, Vallières M, Lucia F, Doucet L, Tissot V, et al. External Validation of an MRI-Derived Radiomics Model to Predict Biochemical Recurrence after Surgery for High-Risk Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Mar 28;12(4):814.
136. Dinis Fernandes C, Dinh CV, Walraven I, Heijmink SW, Smolic M, van Griethuysen JJM, et al. Biochemical recurrence prediction after radiotherapy for prostate cancer with T2w magnetic resonance imaging radiomic features. *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2018 Jul;7:9–15.
137. Chia, K. S. 1997. Significant-it is-An obsession with the P-value. *Scanadavian Journal of Public Health* 23, 152-154.
138. Gwet, K.L. (2014, [ISBN:978-0970806284](#)). “*Handbook of Inter-Rater Reliability*,” 4th Edition. Advanced Analytics, LLC
139. Python Release Python 3.9.12 [Internet]. Python.org. [cited 2023 Apr 13]. Available from: <https://www.python.org/downloads/release/python-3912/>
140. Patro SGK, Sahu KK. Normalization: A Preprocessing Stage [Internet]. arXiv; 2015 [cited 2023 Apr 13]. Available from: <http://arxiv.org/abs/1503.06462>
141. Varma S, Simon R. Bias in error estimation when using cross-validation for model selection. *BMC Bioinformatics*. 2006 Feb 23;7(1):91.
142. Mwangi B, Tian TS, Soares JC. A review of feature reduction techniques in neuroimaging. *Neuroinformatics*. 2014 Apr;12(2):229–44.
143. Yiu T. Understanding Random Forest [Internet]. Medium. 2021 [cited 2023 Apr 13]. Available from: <https://towardsdatascience.com/understanding-random-forest-58381e0602d2>

144. Simsek HK. Makine Öğrenmesi Dersleri 5a: Random Forest (Sınıflandırma) [Internet]. Veri Bilimi Türkiye. 2020 [cited 2023 Apr 13]. Available from: <https://medium.com/data-science-tr/makine-%C3%B6%C4%9Frenmesi-dersleri-5-bagging-ve-random-forest-2f803cf21e07>
145. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016 Jun;15(2):155-63. doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012. Epub 2016 Mar 31. Erratum in: *J Chiropr Med*. 2017 Dec;16(4):346. PMID: 27330520; PMCID: PMC4913118.
146. Spahn, M., S. Joniau, P. Gontero, S. Fieuws, G. Marchioro, B. Tombal, et al., Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *European urology*, 2010. 58(1): p. 1-7
147. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, CHU TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979 Sep;17(2):159-63.
148. Bell, K.J., et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 2015. 137: 1749.
149. Carvalhal, G.F., et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*, 1999. 161: 835.
150. Bratan, F., et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*, 2013. 23: 2019.
151. Drost, F.H., et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 4: CD012663.
152. Oerther, B., et al. Cancer detection rates of the PI-RADSv2.1 assessment categories: systematic review and meta-analysis on lesion level and patient level. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2022. 25: 256.
153. Kasivisvanathan, V., et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, 2018. 378: 1767.
154. Oerther, B., et al. Cancer detection rates of the PI-RADSv2.1 assessment categories: systematic review and meta-analysis on lesion level and patient level. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2022. 25: 256.
155. Wibmer, A.; Hricak, H.; Gondo, T.; Matsumoto, K.; Veeraraghavan, H.; Fehr, D.; Zheng, J.; Goldman, D.; Moskowitz, C.; Fine, S.W.; et al. Haralick texture analysis of prostate MRI: Utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores. *Eur. Radiol*. 2015, 25, 2840–2850. [CrossRef]
156. Min X, Li M, Dong D, Feng Z, Zhang P, Ke Z, You H, Han F, Ma H, Tian J, Wang L. Multi-parametric MRI-based radiomics signature for discriminating between clinically significant and insignificant prostate cancer: Cross-validation of a machine learning method. *Eur J Radiol*. 2019 Jun;115:16-21. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.03.010. Epub 2019 Mar 15. PMID: 31084754.
157. Li M, Chen T, Zhao W, Wei C, Li X, Duan S, Ji L, Lu Z, Shen J. Radiomics prediction model for the improved diagnosis of clinically significant prostate cancer on biparametric MRI. *Quant Imaging Med Surg*. 2020 Feb;10(2):368-379. doi: 10.21037/qims.2019.12.06. PMID: 32190563; PMCID: PMC7063275.

158. Qi, Y.F.; Zhang, S.T.; Wei, J.W.; Zhang, G.M.Y.; Lei, J.; Yan, W.G.; Xiao, Y.; Yan, S.; Xue, H.D.; Feng, F.; et al. Multiparametric MRI-Based Radiomics for Prostate Cancer Screening with PSA in 4-10 ng/mL to Reduce Unnecessary Biopsies. *J. Magn. Reson Imaging* 2020, 51, 1890–1899. [CrossRef]
159. Nketiah, G.A.; Elschot, M.; Scheenen, T.W.; Maas, M.C.; Bathen, T.F.; Selnæs, K.M. PCa-MAP Consortium. Utility of T2-weighted MRI texture analysis in assessment of peripheral zone prostate cancer aggressiveness: A single-arm, multicenter study. *Sci. Rep.* 2021, 11, 2085. [CrossRef]
160. Giambelluca, D.; Cannella, R.; Vernuccio, F.; Comelli, A.; Pavone, A.; Salvaggio, L.; Galia, M.; Midiri, M.; Lagalla, R.; Salvaggio, G. PI-RADS 3 Lesions: Role of Prostate MRI Texture Analysis in the Identification of Prostate Cancer. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2019.
161. Hectors SJ, Chen C, Chen J, Wang J, Gordon S, Yu M, Al Hussein Al Awamlh B, Sabuncu MR, Margolis DJA, Hu JC. Magnetic Resonance Imaging Radiomics-Based Machine Learning Prediction of Clinically Significant Prostate Cancer in Equivocal PI-RADS 3 Lesions. *J Magn Reson Imaging*. 2021 Nov;54(5):1466-1473. doi: 10.1002/jmri.27692. Epub 2021 May 10. PMID: 33970516.

8. EKLER

Evrak Tarih ve Sayısı: 19.04.2023-236566



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü

Sayı :E-46418926-100--236566
Konu :Tez Konusu Hk. (Dr. ABDYRAAK
METINOV)

19.04.2023

GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Hastanemizde Üroloji Kliniği Asistanlarından Dr. Dr. ABDYRAAK METINOV'un "Prostat Biyopsisi için aday hastalarda, yapay zekanın multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntülenmedeki PI-RADS 3 lezyon için maligniteyi öngörmedeki rolü " tez konusu olarak belirlenmiş olup, yazımız ekinde sunulmuştur. Uygunluğu hususunda;

Gereğinize arz ederim. D

Dr. Öğr. Üyesi Aziz Ahmet SUREL
SUAM Müdürü

Ek:

- 1- Dilekçe (1 Sayfa)
- 2- Tez Konusu Onay Formu (6 Sayfa)
- 3- Hakem Değerlendirme Formu (4 Sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSR5J780R0* Pin Kodu : 61732

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres: Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Kampüsü, Tıbbiye Cad. No:38 Seimiye
Telefon: 216 346 36 38 Faks: 216 346 36 40
Web: <http://sbu.edu.tr>
Kep Adresi: sbu@bs01.kep.tr

Bilgi için: Aziz Ahmet SUREL
Unvanı: SUAM Müdürü



Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE

Hastanenizde Üroloji Kliniğinde asistan doktor olarak görev yapmaktayım. Tez konum belirlenmiş olup, tez konusu onay formum, klinik eğitim sorumlumca hakem olarak belirlenen Prof.Dr Cüneyt Özden ve Doç.Dr Erkan Ölçücüoğlu Hocalarım tarafından değerlendirilmiş ve uygunluk almıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı ile gerekli yazışmaların yapılması hususunda;

Gereğinize arz olunur.



EKLER:

1. Tez Konusu Onay Formu (1 Adet)
2. Tez Konusu Hakem Değerlendirme Formu (2 Adet)

UYGUNDUR

Üroloji Kliniği Eğitim Sorumlusu

Prof.Dr Öner ODABAŞ



TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Abdyrazak Metinov
Kurumu	Ankara Şehir Hastanesi
Uzmanlık Alanı	Üroloji
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	UYGUNDUR
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	UYGUNDUR
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	UYGUNDUR
3-Araştırma amacı (Objectives)	UYGUNDUR
4-Hipotez (Hypothesis)	UYGUNDUR
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	UYGUNDUR
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	UYGUNDUR
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	UYGUNDUR
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	UYGUNDUR
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	UYGUNDUR
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	UYGUNDUR
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	UYGUNDUR
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	UYGUNDUR



9. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Bu bölümde belirtilen tüm iletişim bilgilerinin güncel ve ulaşılabilir olması gerekmektedir.

Adı Soyadı	ABDYRAZAK METINOV
Akademik unvan/pozisyon	Tıp Doktoru/Araştırma Görevlisi
Görev yeri	Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği
Telefon numarası	
E-posta adresi	

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

*Bu bölümde mezun olunan üniversite ve sonrasındaki eğitim bilgilerinizi yazınız.
Derece bölümü Uzmanlık, Doktora, Yüksek Lisans vb. şekilde belirtilmelidir.*

Yı l	Bölüm	Kurum	Derece
2009-2015	Tıp Fakültesi	KIRGIZİSTAN İ.K.AHUNBAEV KIRGIZ DEVLET TIP AKADEMİSİ	Yüksek Lisans
2018-2019	Üroloji	Konya Selçuk Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği	Tıpta Uzmanlık
2019-	Üroloji	Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği	Tıpta Uzmanlık

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığınız kurum/kuruluşları tarih sırasına göre yazınız.

Tarih Aralı ğı	Kurum	Görev
2017-2018	Adana Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Ve Damar Cerrahisi Kliniği	Araştırma Görevlisi
2018-2019	Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği	Araştırma Görevlisi
2019-Halen	Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği	Araştırma Görevlisi

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Bu bölümdeki bilgileri tarih sırasına göre yazınız.

1. İ yi Klinik Uygulamaları (İ KU) ve klinik araştı rma konuları nda alı nan eğitim/sertifika bilgileri:
Aldığınız eğitime dair bir sertifika varsa lütfen bir kopyasını ekleyiniz.

Eğitim/sertifika adı ve eğitim yeri	Tarih

2. Görev alı nan klinik araştı rma bilgileri:
Görev olarak Sorumlu Araştırmacı, Yardımcı Araştırmacı, Koordinatör, Saha Görevlisi, İzleyici(Monitör), Eczacı vb. olarak belirtilmelidir.
Bu bölümdeki bilgileri tarih sırasına göre yazınız.

Klinik araştı rma	Tarih Aralı ğı	Görev

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

Yukarı da beyan ettiğim bilgilerin doğru ve güncel olduğunu kabul ve beyan ederim.

Ad Soyadı	ABDYRAZAK METINOV
Tarih (gün/ay/yı l olarak)	11.07.2023
imza	