



T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME KANTİTATİF
BULGULARI İLE PATOLOJİ-GLEASON SKORLAMASI KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ

DR. HAKAN AYYILDIZ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ŞÜKRÜ MEHMET ERTÜRK

PROF. DR. ATADAN TUNACI

İSTANBUL 2022

ÖNSÖZ

Bu çalışma boyunca danışmanım olması yanı sıra fikirleri, bilgisi ve deneyimiyle bana her konuda yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Şükrü Mehmet Ertürk'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyuncaengin bilgi ve tecrübeleri ile bana büyük katkılar sağlayan değerli hocalarım; başta Radyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Serra SENCER olmak üzere; Prof. Dr. Bülent ACUNAŞ, Prof. Dr. Atadan TUNACI, Prof. Dr. Arzu Armağan POYANLI, Prof. Dr. Memduh DURSUN, Prof. Dr. Artür SALMASLIOĞLU, Prof. Dr. Barış Bakır, Doç. Dr. M. Gülbiz KARTAL, Doç. Dr. Ravza YILMAZ, Doç. Dr. Zühal BAYRAMOĞLU, Doç. Dr. Mesut BULAKÇI, ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet BARBUROĞLU'na teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Radyoloji uzmanlık eğitimi gibi zorlu süreci güzel hale getiren, aile gibi olduğumuz değerli asistan arkadaşlarıma sevgilerimi ve şükranlarımı sunuyorum.

Hayatımın her anında sevgisini ve desteğini hissettiğim, gücümü aldığım canım aileme ve her zaman yanımda olan değerli eşim, yol arkadaşım Aylin Ayyıldız'a minnettarım.

Dr. Hakan Ayyıldız

İstanbul 2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	1
İÇİNDEKİLER	2
ŞEKİL LİSTESİ	5
TABLO LİSTESİ	7
KISALTMALAR.....	8
ÖZET.....	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Prostat Gland Embriyolojisi.....	7
2.2. Prostat Gland Histolojisi.....	8
2.3. Prostat Gland Anatomisi.....	9
2.3.1. Prostat Gland Vaskülarizasyonu, Lenfatik Drenajı ve Sinirleri	10
2.3.2. Prostat Gland Kapsülü	12
2.3.3. Prostat Gland Zonları	13
2.3.4. Seminal Vezikül ve Ejekulatuar Duktuslar	14
2.4. Prostat Gland Fizyolojisi.....	14
2.5. Prostat Gland Benign Patolojileri	15
2.5.1. Benign Prostat Hiperplazisi	15
2.5.2. Prostatit.....	15
2.5.3. Granülomatöz Prostatit	16
2.6. Prostat Gland Prekanseroz Lezyonları	17
2.6.1. Atipik Asiner Proliferasyon (ASAP).....	17
2.6.2. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN).....	17
2.7. Prostat Kanseri	17

2.7.1. Epidemiyoloji.....	17
2.7.2. Etiyoloji.....	18
2.7.3. Semptomlar, Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları.....	19
2.7.4. Prostat Kanserinde Evreleme.....	20
2.7.5. Transrektal Ultrasonografi.....	23
2.7.6. Ga-68 PSMA PET-BT.....	23
2.7.7. MpMRG ve PIRADS v2.1	23
2.7.8. Prostat Biyopsi Teknikleri.....	28
2.7.9. Prostat Kanserinde Patoloji ve Gleason Skorlama Sistemi	29
2.8. Radiomics ve Makine Öğrenmesi.....	30
2.8.1. Makine Öğrenmesi	34
3. MATERYAL VE METOD.....	35
3.1. Çalışma Grubu.....	35
3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü	36
3.3. Tekstür(doku) analizi protokolü	38
3.2. Biyopsi Tekniği.....	47
3.4. Özellik Seçme ve Sınıflandırma	47
3.5. İstatistiksel Analiz.....	48
4. BULGULAR.....	48
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	48
4.2. Makine Öğrenmesi Modellerinde Kullanılan Tekstür Özelliklerinin Analizi ve Bulguları	52
4.3. Makine Öğrenmesi Modelleri ile Sınıflandırma ve Model Performans Değerlendirme.....	59
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇ	72

7. **KAYNAKLAR**..... 73
8. **EKLER**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ETİK KURUL KARARIHata! Yer işareti tanımlanmamış.
9. **ÖZGEÇMİŞ**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil I. Prostat Gland Embriyolojisi ⁶	8
Şekil II. Prostat Gland Histolojisi ⁸	9
Şekil III. Prostat Gland Anatomisi ¹¹	10
Şekil IV. Prostat Gland Arteryel Vaskülarizasyonu ¹³	11
Şekil V. Prostat Gland Venöz Vaskülarizasyonu ¹³	12
Şekil VI. Prostat Gland Zonları ¹⁸	14
Şekil VII. Gleason skrolama sistemi paternleri ⁷⁰	30
Şekil VIII. Birinci derece tekstür özellikleri ⁷⁴	31
Şekil IX. GLCM şematik görünümü	32
Şekil X. NGTDM şematik görünümü	32
Şekil XI. GLZSM şematik görünümü	33
Şekil XII. GLRLM şematik görünümü ⁷⁵	33
Şekil XIII. Özniteliklerin çıkarılması ve seçilmesi ⁷⁷	34
Şekil XIV. Magnetom Aera 1.5 Tesla, Siemens Healthcare, Germany	37
Şekil XV. Achieva 3.0 Tesla, Philips Medical Systems, Netherlands	38
Şekil XVI. OLEA Sphere© 3.0 programında aksiyel T2A görüntüleme manuel yöntem ile çizilmiş ROI (“region of interest”)’si	39
Şekil XVII. Aynı hastanın aksiyel T2A, Laplacian of Gaussian 2 mm filtreli görüntüsü	40
Şekil XVIII. Aksiyel T2A, Laplacian of Gaussian 4 mm filtreli görüntüsü	40
Şekil XIX. Aksiyel T2A, Laplacian of Gaussian 6 mm filtreli görüntüsü	41
Şekil XX. ADC görüntüsü	41
Şekil XXI. ADC, Laplacian of Gaussian 2 mm filtreli görüntüsü	42
Şekil XXII. ADC, Laplacian of Gaussian 4 mm filtreli görüntüsü	42
Şekil XXIII. ADC, Laplacian of Gaussian 6 mm filtreli görüntüsü	43
Şekil XXIV. Klinik olarak anlamlı kanser ve klinik olarak anlamsız kanser hasta sayıları	49
Şekil XXV. Her iki grupta hastaların yaşlarının dağılımları	49
Şekil XXVI. Hastalarda lezyon lokalizasyonlarının dağılımı	50
Şekil XXVII. Lezyonların Gleason Skoru dağılımı	50
Şekil XXVIII. Her iki grupta PSA değerleri	51

Şekil XXIX. T2’de radiomics özniteliklerinin Logistic Regression algoritması ROC eğri grafiği	60
Şekil XXX. T2’de radiomics özniteliklerinin Support Vector Machine algoritması ROC eğri grafiği	61
Şekil XXXI. ADC’de radiomics özniteliklerinin Logistic Regression algoritması ROC eğri grafiği	62
Şekil XXXII. ADC’de radiomics özniteliklerinin Support Vector Machine algoritması ROC eğri grafiği.....	63
Şekil XXXIII. Kombine grup radiomics özniteliklerinin Logistic Regression algoritması ROC eğri grafiği.....	64
Şekil XXXIV. Kombine grup radiomics özniteliklerinin Support Vector Machine algoritması ROC eğri grafiği.....	65

TABLO LİSTESİ

Tablo I. Prostat kanseri TNM sınıflaması, T kategorisi ⁵⁴	21
Tablo II. Prostat kanseri TNM sınıflaması, N kategorisi ⁵⁴	22
Tablo III. Prostat kanseri TNM sınıflaması, M kategorisi ⁵⁴	22
Tablo IV. PIRADS Periferik Zon T2 Ağırlıklı Görüntüleme Skolama ⁵⁸	26
Tablo V. PIRADS Transizyonel Zon T2 Ağırlıklı Görüntüleme Skolama ⁵⁸	26
Tablo VI. PIRADS Periferik zon ve Transizyonel Zon DAG – ADC Skolama ⁵⁸	26
Tablo VII. PIRADS Periferik zon ve Transizyonel Zon DKG Skolama ⁵⁸	27
Tablo VIII. Periferik zon nihai PIRADS skoru değerdendirmesi ⁵⁸	27
Tablo IX. Transizyonel zon nihai PIRADS skoru değerdendirmesi ⁵⁸	28
Tablo X. Aynı hastanın, örnek olarak aksiyel T2A görüntüler için OLEA Sphere© 3.0 programından çıkartılan özniteliklerin tablosu	43
Tablo XI. Tanımlayıcı özelliklerin değerdleri	52
Tablo XII. T2A, ADC ve kombine grupta ardışık öznitelik seçim algoritması kullanılarak seçilen özellikler.....	53
Tablo XIII. T2’de kullanılan radiomics özelliklerinin tanımlayıcı istatistikleri.....	54
Tablo XIV. ADC’de kullanılan radiomics özelliklerinin tanımlayıcı istatistikleri	56
Tablo XV. T2, ADC ve Kombine gruplarda belirlenen radiomics özniteliklerinin LR ve SVM makine öğrenmesi modellerinde diagnostik performansları	59

KISALTMALAR

AFS: Anterior Fibromusküler Stroma

ASAP: Atipik Asiner Proliferasyon

AUC: Eğri altında kalan alan

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CZ: Santral Zon

DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

DKG: Dinamik Kontrastlı Görüntüleme

DKİ: Dinamik Kontrastlı İnceleme

İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu

KOAK: Klinik olarak anlamlı kanser

KOAK: Klinik olarak anlamlı olmayan kanser

LR: Logistic Regression

MM: Milimetre

MÖ: Makine Öğrenmesi

MpMRG: Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme

MpMRI: Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR: Manyetik Rezonans

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PIN: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

PIRADS v1: Prostate Imaging–Reporting and Data System Version 1

PIRADS v2.0: Prostate Imaging–Reporting and Data System Version 2.0

PIRADS v2.1: Prostate Imaging–Reporting and Data System Version 2.1

PIRADS: Prostate Imaging–Reporting and Data System

PRM: Parmakla Rektal Muayene

PSA: Prostat Spesifik Antijen

PSMA: Prostat Spesifik Membran Antijen

PZ: Periferik Zon

SVM: Support Vector Machine

T1A: T1 Ağırlıklı

T2A: T2 Ağırlıklı

TA: Tekstür Analiz

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

TZ: Transizyonel Zon

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Prostat kanseri erkeklerde en sık ikinci görülen kanserdir ve sıklığı giderek artmaktadır. Prostat kanseri tanısında görüntüleme önemli rol oynamaktadır. MpMRG prostat kanseri tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. MpMRG raporlarının standardizasyonu için PIRADS farklı versiyonları yayınlanmıştır. Prostat kanseri tedavi yöntemi klinik anlamlı prostat kanseri ve klinik anlamsız prostat kanserinde farklılıklar göstermektedir. Klinik anlamlı ve klinik anlamsız prostat kanseri ayrımı invaziv bir yöntem olan prostat biyopsisi sonucunda histopatolojik verifikasyon ile sağlanmaktadır. Çalışmamızda non-invaziv bir yöntem olan MRG'de T2A ve ADC sekanslarından elde edilen radiomics özelliklerinden oluşturulan makine öğrenmesi algoritmalarının, klinik anlamlı prostat kanseri ve klinik anlamsız prostat kanseri ayrımındaki rolünü göstermeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD: 2016-2022 tarihlerinde merkezimizde MpMRG yapılan, ardından tespit edilen lezyonları sistematik kor biyopsiler ve hedefe yönelik biyopsi ile histopatolojik olarak verifiye edilen hastaların görüntüleri retrospektif olarak taranarak çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda Gleason skoru 7 ve üzerindeki hastalar klinik olarak anlamlı kanser, gleason skoru 6 olan hastalar ise klinik olarak anlamsız kanser olarak kabul edilmiştir. T2A ve ADC görüntüler normalize edildi, aykırı pikseller çıkartıldı, gri seviyeler diskretize edildi. Elde olunan görüntülerin 2,4 ve 6 milimetre Kernel ile Laplacian of Gaussian filtresi çıkartıldı. Bu görüntülerin birbirinde bağımsız iki radyolog tarafından segmentasyonu yapıldı. Ardından radiomics tekstür özellikleri binwidth değeri 0.05 olarak alınarak çıkartıldı.

BULGULAR: Öznitelik seçim aşamasında intra-class correlation (sınıf içi korelasyon) ile eşik değer 0.8 alınarak tekrarlanabilir öznitelikler çıkartıldı. T2A ve ADC birleştirilerek kombine grup adlı yeni bir veri seti elde edildi. Veriler standardize edildikten sonra ardışık algoritmalar ile öznitelikler seçildi. T2A'da 5, ADC'de 5 ve kombine grupta 15 öznitelik seçildi. SVM ve LR algoritmaları ile modeller oluşturuldu. Modellerin 5-fold cross validation tekniği ile optimizasyonu yapıldı. Modellerin diagnostik performansları değerlendirildiğinde kombine grup-SVM eğitim ve test grubunda en yüksek AUC değerini göstermekte idi. SVM-Kombine grup modeli sensitivite ve spesifite değerleri, sırasıyla eğitim grubunda %90, %67; test grubunda %75, %66 idi.

SONUÇ: Çalışmamızda hem transiyonel zon hem de periferik zon tümörleri mevcuttur. Ayrıca 1.5 T ve 3T MRG'den elde edilen görüntüler çalışılmıştır. Bu bağlamda kapsamlı olan çalışmamızda literatür ile benzer AUC değerleri elde edilmiştir. Çalışmamız klinik anlamlı prostat kanseri ve klinik anlamsız prostat kanseri ayrımında radiomics ve makine öğrenmesi algoritmalarının kullanabileceğini göstermektedir. Histopatolojik verifikasyonun yerini alabilmesi için daha fazla sayıda hasta grubunda, çok merkezli, prospektif çalışmalar gereklidir.



SUMMARY

AIM: Prostate cancer is the second most common cancer in men with an increasing frequency. Imaging plays an important role in the diagnosis of prostate cancer. MpMRI is the most commonly used imaging modality for the diagnosis of prostate cancer. Different versions of PIRADS have been published for standardization of MpMRI reports. Prostate cancer treatment modality differs between clinically significant prostate cancer and clinically insignificant prostate cancer. The distinction between clinically significant and clinically insignificant prostate cancer is achieved by histopathological verification as a result of prostate biopsy, which is an invasive method. In our study, we aimed to show the role of machine learning algorithms created from radiomics features obtained from T2A and ADC sequences in MRI, which is a non-invasive method, in distinguishing clinically significant prostate cancer from clinically insignificant prostate cancer.

MATERIALS AND METHODS: The study was carried out by retrospectively scanning the images of patients who underwent MpMRI in our center between 2016-2022 and whose lesions were confirmed histopathologically by systematic core biopsies and targeted biopsy. In our study, patients with a Gleason score of 7 and above were considered clinically significant cancer, and patients with a Gleason score of 6 were considered clinically insignificant cancer. T2W and ADC images were normalized, outlier pixels were removed, gray levels were discretized. Laplacian of Gaussian filter was extracted with Kernel dimensions of 2, 4 and 6 millimeters of the obtained images. These images were segmented by two independent radiologists. Radiomics texture features were extracted with a binwidth value of 0.05

RESULTS: Reproducible features were extracted by taking the threshold value of 0.8 with intra-class correlation during the feature selection stage. T2A and ADC were combined to obtain a new data set called the combined group. After the data were standardized, the features were selected with sequential algorithms. 5 features in T2W, 5 features in ADC, and 15 features in the combined group were selected. Models were built with SVM and LR

algorithms. The models were optimized with the 5-fold cross validation technique. The combined group-SVM showed the highest AUC value in the training and testing group. SVM-Combined group model sensitivity and specificity values were 90%, 67% in the training group, 75% and 66% in the test group, respectively.

CONCLUSION: In our study, there were both transitional zone and peripheral zone tumors. In addition, the images obtained from 1.5 T and 3T MRI were studied. In this context, AUC values similar to those in the literature were obtained in our comprehensive study. Our study demonstrates that radiomics and machine learning algorithms can be used to differentiate clinically significant prostate cancer from clinically insignificant prostate cancer. Multicenter, prospective studies with larger numbers of patients are needed to replace histopathological verification.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri erkeklerde en sık ikinci görülen kanserdir ve tüm kanserlerin %15'ini oluşturmaktadır¹. Batı ülkelerinde ise erkeklerde en sık görülen kanserdir². Prostat kanseri için en güçlü risk faktörü yaştır. Hastaların çoğunluğunu 65 yaş üzeri bireyler oluşturmaktadır. Prostat kanseri progresyonu hızlı değildir, erken evrelerde genellikle semptom vermez. Bu sebeplerle prostat kanseri erken tanısı her zaman mümkün olmamaktır. Ancak prostat kanseri uzak metastaz ve lokal progresyon şeklinde ilerler ve bu bulgularla geç evrelerde semptom gösterir. Bu nedenle prostat kanseri erken tanısı önem arz etmektedir.

PSA testinin tarama olarak kullanılması, PRM ve TRUS'un giderek yaygınlaşması erken evrede teşhis edilebilen prostat kanseri hasta sayısını arttırmıştır. Bununla birlikte PSA testi spesifik değildir. TRUS'la yapılan biyopsilerde ise klinik anlamlı prostat kanseri hastalarının bazıları yakalanamayabilmektedir. Ayrıca tüm bu gelişmeler aşırı teşhis ve dolayısıyla aşırı tedaviye yol açabilmektedir.

Son yıllarda, bahsedilen bu nedenlerden dolayı, lezyonun veya lezyonların yerlerini daha yüksek sensitivite ve spesifite ile belirlenebildiği bir inceleme olan MpMRI, prostat kanseri tanısında ve dolayısıyla tedavisinde giderek daha önemli hale geldi. MpMRI sonrası yapılan biyopsilerde, teşhis oranları arttı ve negatif sonuç sayısı azaldı.

Radiomics; görüntülerden, çıplak gözle görülemeyen, kuantitatif featuresların çıkartılmasıyla elde edilen verilerle oluşturulan, klinik kararda destekleyici olan, nispeten tıbbın yeni bir alanıdır. Prostat biyopsisi, MpMRI ile birlikte her ne kadar gereksiz yapılma sıklığı azalmış olsa da güvenilir bir işlem olarak kabul görmekle birlikte invaziv bir işlemdir. Prostat biyopsisinden sonra çok sayıda komplikasyon tablosu görülebilir. Bu sebeplerden ötürü, son yıllarda MpMRI ile tespit edilen prostat kanserlerinin Gleason skoru, ekstraprostatik ekstensiyon varlığı, tümör tedaviye yanıtı ve prognoz prediksyonlarını belirlemede Radiomics'in rolü üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Bu tez çalışmasında tekstür analizi ve makine öğrenmesinin klinik olarak anlamlı olarak kabul edilen gleason skorlarını, klinik olarak anlamsız kabul edilen gleason skorundan ayırıp ayıramadığının gösterilmesi amaçlanmıştır. Bu sayede invaziv bir yöntem olan prostat biyopsisi sayısının azaltılması, klinik anlamlı olarak kabul edilen gleason skoruna sahip prostat kanserinin non-inaviz olan bu yöntemle tespit edilebilmesi hedeflenmektedir. Son

dekatta radiomics ile ilgili tumoral ve non-tumoral hastalıklarda çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan bazıları genomik prediksyon ve prognoz tahmini üzerine olup, bazıları ise diagnostiktir. Yine son yıllarda yayınlanan çalışmlarda radiomics'in prostat kanseri tanısı ve lokasyonunu yüksek sensitivite ve spesifite ile belirlediği gösterilmiştir³.



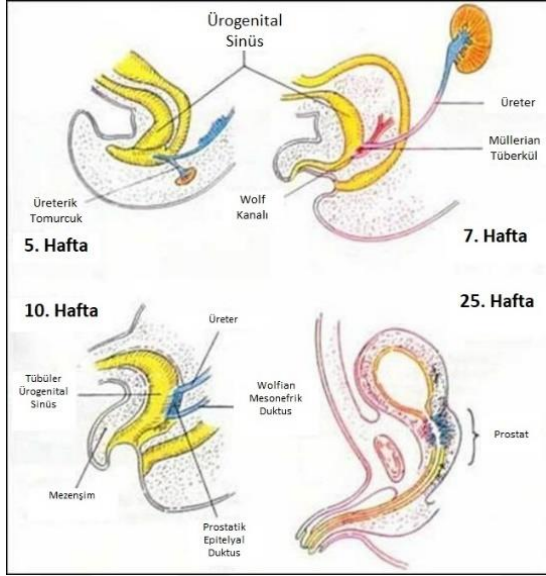
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Gland Embriyolojisi

Prostat gland primitif endoderm aracılığıyla, ürogenital sinüsten gelişir. Ürogenital sinüsün maskülen gelişimi leydig hücrelerinin ürettiği androjenler sayesinde sağlanır. Primitif gut foregut (ön bağırsak), midgut (orta bağırsak) ve hindgut (arka bağırsak) şeklinde kısımlara ayrılır, ardından kauda kısmından kloaka gelişir. Kloaka urorektal septum aracılığıyla bölünür. Ventral kısımdan üriner kısım, dorsal kısımdan ise sindirim kısmı gelişir. Ventral kısım, ürogenital sinüs olarak adlandırılır. Ürogenital sinüs kranial bölümünden mesane, kaudal bölümden üretra gelişir^{4,5}.

Prostat glandı, mesane boyun kaudal bölümünden, ürogenital sinüsün dışarı kısmına uzanan epitel hücrelerinin tomurcuklanması yoluyla gelişim göstermektedir. Bu evre yaklaşık 10. haftada başlar. Epitelyal tomurcuklar verumontanum çevresinde birleşim gösterir. Androjenler sayesinde wolf kanalı gelişim gösterir, sertoli hücrelerinin ürettiği anti müllerian hormon ile de müller kanal gelişimi baskılanır. Prostat gland gelişmesi ise testesterondan 5- α -redüktaz yardımı ile üretilen dihidrotestosteron'a bağımlıdır. Wolf kanallarından ise intraprostatik ejakülatör kanallar gelişim gösterir. Prostatik utrikulus ise rudimenter bir yapı olup, müllerian kanal kalıntısı olarak oluşmaktadır⁵.

Prostat gland gelişimi doğum sonrası maternal hormonların etkisiyle belli bir süre daha devam etse de adolesan çağa kadar prostat gland boyutlarında belirgin artış görülmez. Adolesan çağda prostat glandında boyut artışı meydana gelmektedir.



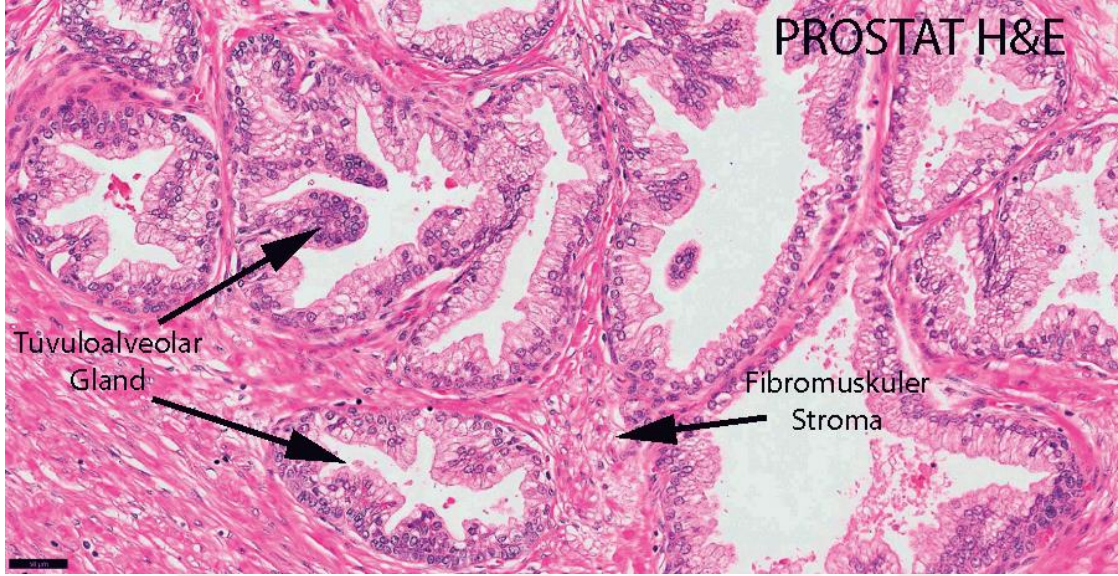
Şekil I. Prostat Gland Embriyolojisi⁶

2.2. Prostat Gland Histolojisi

Prostat glandı tubuloalveoler bezlerden, duktuslardan, ve bu yapıları saran fibromusküler stroma yapılarından oluşmaktadır. Tubuloalveolar bezler ise bazal, sekretuar ve parakrin-endokrin hücreleri içermektedir. Sekretuar hücreler daha soluk hücrelerdir ve sitoplazmaları berraktır. Prostat salgısını sentezlemekte olup, bu salgı içerisinde prostat spesifik antijen (PSA) ve prostatik asit fosfataz (PAP) barındırmaktadır. Bu hücreler PSA veya PAP ile pozitif boyanırlar. Bazal hücreler ise yassı-küp şekilli hücrelerdir. Sitokeratin (+) boyanırlar. Bazal hücreler adenokarsinomlarda gözlenmez, bu nedenle patoloji örneklerinde tanınabilmesi önem gösterir.

Glandların her birinde sekretuar hücreler ve bu hücrelerin altında yerleşimli bazal hücreler izlenir. Nöroendokrin hücreler nöral uyarılarla hormon ekskresyonu yaparlar⁷. Nöroendokrin hücreler ise eozonofilik sitoplazma içerir, nöroendokrin boyalar ile (kromogranin gibi) boyanırlar.

Duktuslar birleşerek veya direkt prostatik üretraya drene olur. Fibromusküler stroma çok sayıda hücre grubundan oluşmaktadır. Fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotel hücreleri gibi hücreler bu grupları oluşturmaktadır.

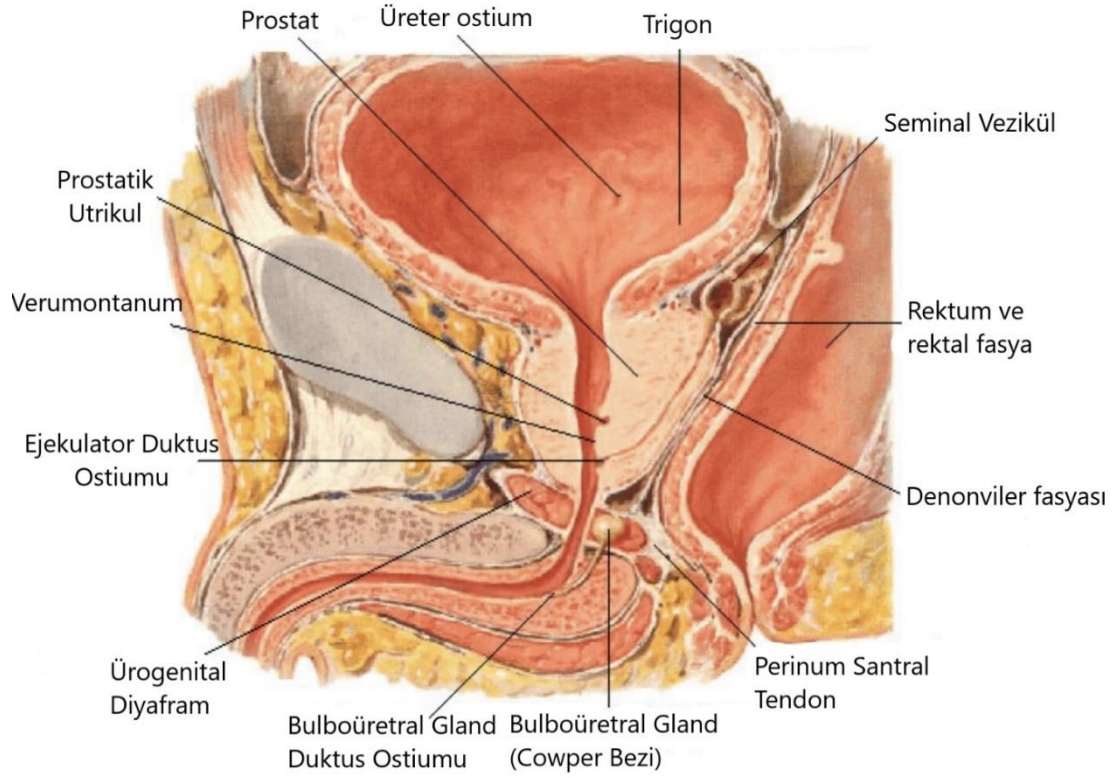


Şekil II. Prostat Gland Histolojisi⁸

2.3. Prostat Gland Anatomisi

Prostat glandı, mesanenin aşağısında yerleşim gösteren, 2/3'ü glandüler yapı ve 1/3'ü fibromusküler stromadan oluşan organdır. Prostat glandı normalde yaklaşık olarak 20 gram olup, ceviz büyüklüğünde ve koni şeklindedir. Genç erkeklerde yaklaşık olarak prostat gland transvers çapı 4 cm, anteroposterior çapı 2 cm, sagittal çapı 3 cm'dir. Yaşla birlikte boyut ve ağırlık artar⁹.

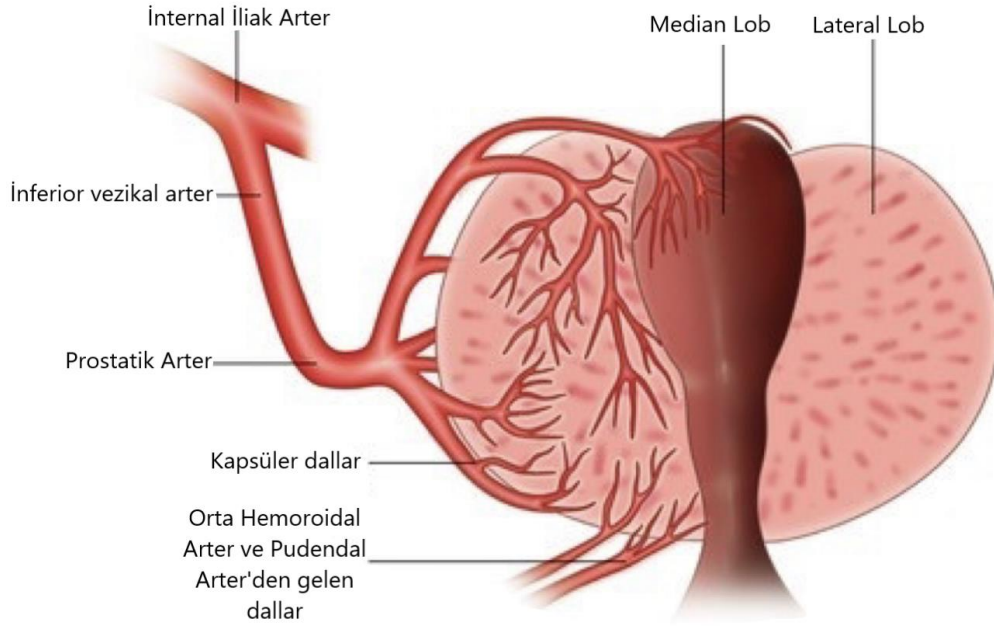
Prostat glandının dört farklı yüzü mevcuttur. Anterior yüz pubis simfizis ile komşuluk göstermektedir. Pubis simfizis ile anterior yüz arasında, venöz bir pleksus olan Santorini pleksusu ve bağ dokusu yer almaktadır. Bu alan Retzius boşluğu olarak adlandırılır. Posterior yüz de Denonvilier fasyası ile rektumdan ayrılmakta olup rektum, seminal veziküller ve duktus deferensler ile komşuluk göstermektedir. Her iki inferolateral yüzler ise levator ani kas ile komşuluk göstermektedir. Levator ani kas ile bu yüz arasından lateral venöz pleksus seyretmektedir¹⁰.



Şekil III. Prostat Gland Anatomisi¹¹

2.3.1. Prostat Gland Vaskülarizasyonu, Lenfatik Drenajı ve Sinirleri

Prostat glandının vaskülarizasyonu varyasyonlar gösterebilmektedir. Esas arteri, genellikle, internal iliak arterin dalı olan inferior vezikal arterdir. İnferior vezikal arterden prostatik dallar çıkar. Bununla birlikte orta rektal arter ve internal pudental arterin bazı dalları arteryel vaskülarizasyonda katkı sağlayabilir¹².

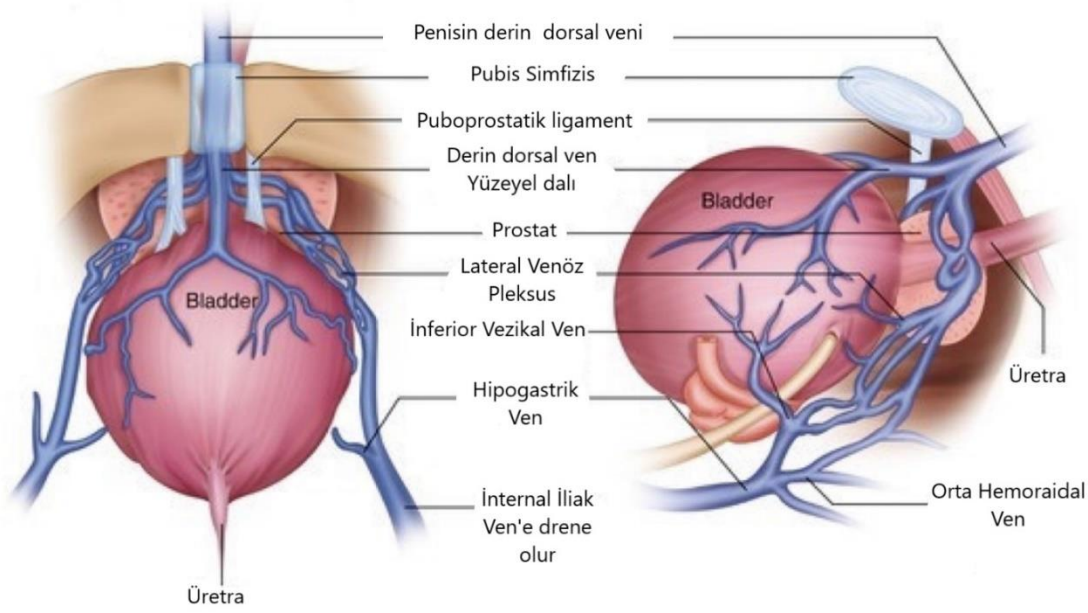


Şekil IV. Prostat Gland Arteryel Vaskülarizasyonu¹³

Prostat venöz pleksusu, prostat glandından çıkan venlerin birleşmesiyle oluşur. Prostatik venöz pleksus, presekral pleksus ile (Batson pleksusu) anastomoz gösterir. Prostat kanseri bu yolla erken vertebral tutulum yapabilmektedir.

Prostat gland lenfatik drenajı temel olarak; internal iliak lenf nodlarına, obturator lenf nodlarına olmaktadır. Daha az bir kesimi ise eksternal iliak lenf nodlarına ve presakral lenf nodlarına olabilmektedir¹⁴.

Prostat glandı sempatik ve parasempatik sinirlerle, zengin bir sinir pleksusuna sahiptir. Hipogastrik pleksusun anterior-inferior alt liflerinden ayrılan prostatik pleksus, prostat gland sinirlerini oluşturur. Sempatik inervasyondan T12-L2 seviyeleri, parasempatik inervasyondan ise S2-S3 seviyeleri sorumludur^{15,16}.



Şekil V. Prostat Gland Venöz Vaskülarizasyonu¹³

Prostat gland sağ ve sol posterior-lateralinde yerleşim gösteren; damar, lenfatikler, nöral yapılar ve periprostatik venöz pleksus bağ dokusu ile sarılır. Bu yapıya nörovasküler demet adı verilir. Periprostatik fasiada yerleşim gösteren bu yapı, ayrıca erektil disfonksiyondan sorumlu sinirleri de içinde barındırır. Prostat glandında göre saat 5 ve 7 kadrantlarında bulunan bu yapı, prostat glandının apikal ve bazal kısımlarında delici dallar aracılığıyla kapsüle girer. Bu alanlar kanser yayılımı için anatomik bir yol oluşturmaktadır, prostat kanserinde invazyon açısından önemlidir¹⁰.

2.3.2. Prostat Gland Kapsülü

Prostat gland hem gerçek hem de yalancı kapsüle (psödokapsül) sahiptir. Gerçek kapsül stromadan ayrılmamaktadır. Kalınlığı yaklaşık olarak milimetrenin yarısı kadardır. Prostat glandının tamamını çevreler.

Psödokapsül anterior, posterior ve lateral olmak üzere üç fascia tarafından meydana gelir. Prostat gland apeks anterior-lateralinde sfinkter kas liflerinin prostat gland ile birleştiği yerde

ve bazal kısımda ejakülator kanalların girişi hizasında kapsülde açıklıklar bulunur. Bu alanlar kanser ekstrakapsüler progresyonu için yol oluşturmaktadır¹⁵.

2.3.3. Prostat Gland Zonları

Prostat glandı dört zondan oluşmaktadır:

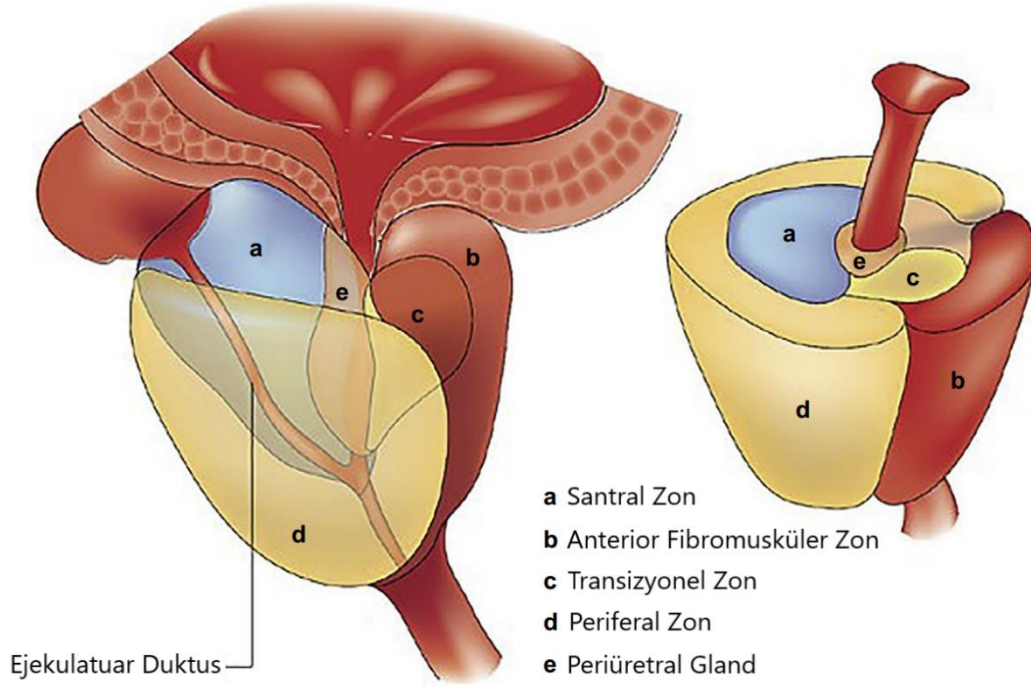
- Periferik Zon (PZ)
- Transizyonel Zon (TZ)
- Santral Zon (CZ)
- Anterior Fibromusküler Stroma (AFS)

Bu zonlar; anatomik, histolojik ve fonksiyonel olarak ayrılmıştır. Periferik zon glandın apeks, posterior ve lateral kısımlarında olup, en büyük hacme sahip olanıdır. Periferik zon'un yaklaşık %70'i glandüler dokudur. Prostat glandında glandüler dokusunun yaklaşık 2/3'ü periferik zondadır. Prostatik ve adenokarsinom gibi patolojiler en sık periferik zonda görülür. Ayrıca periferik zon atrofiye en fazla uğrayan zondur. Bazal bölgeden apekse doğru gidildikçe hacmi artmaktadır. MR incelemede T2A görüntülerde rölatif olarak daha hiperintens izlenir.

Transizyonel zon ise periüretral yerleşimlidir. Prostat glandındaki glandüler yapıların yaklaşık %5'ini oluşturur. Transizyonel zonun çoğunluğunu fibromusküler stroma oluşturmaktadır. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) durumunda en fazla büyümeye uğrayan zondur. BPH ile birlikte periferik zon basıya maruz kalmakta, bunun sonucunda daralmaktadır. Adenokarsinomun periferik zondan sonra ikinci sırada sık izlendiği zondur.

Santral zon prostat bazal kısmında, posteriordan başlayıp, verumontanuma kadar uzanır. Koni şekilli bir yapı olan santral zon ejakulatuar duktusları sarar. Prostat glandüler dokularının yaklaşık 1/3'ünü santral zon barındırır. Transizyonel zon ve periüretral bezle, santral zonun birleşimi Santral gland olarak isimlendirilir¹⁷. Santral gland ve periferik zon arasında, zayıf bir katman bulunmaktadır.

Anterior fibromusküler stroma prostat glandının anteriorunda bulunmaktadır. Periferik zonun olmadığı bu alanda yerleşim gösteren anterior fibromusküler stroma, düz ve çizgili kas dokusundan ve kollajenden meydana gelmektedir. Glandüler doku içermez, prostat glandının yaklaşık %30'unu oluşturur.



Şekil VI. Prostat Gland Zonları¹⁸

2.3.4. Seminal Vezikül ve Ejekulatuar Duktuslar

Seminal veziküller kıvrımlı kanallardan oluşan, mesane posterior-inferiorunda yerleşim gösteren, salgı bezleridir. Ejekulatin büyük kısmını oluşturmaktadır. Boyutları farklılık gösterir, simetrik olmayabilir. Seminal veziküllerin kanalları, vas deferensler (duktus deferens) ile birlikte ejakulatuar duktusları oluşturur. Ejekulatuar duktuslar prostat içerisine girdikten sonra santral zonda uzanırlar. Üretrada verumontanum hizasına açılırlar. Rudimenter bir oluşum olan utrikul da bu hizaya açılmaktadır¹⁰.

2.4. Prostat Gland Fizyolojisi

Prostat gland salgısı semen volümüne ilave edilir. Alkali ve süt renginde bir sıvı olan prostat salgısının, ejakulatta bulunan diğer sıvılarının asiditesini nötralize ettiği tahmin

edilmektedir¹⁹. Prostat salgısı içinde çinko, sitrik asit, kolesterol ve kalsiyum gibi maddeler bulunmaktadır. Ayrıca bu salgı içerisinde Prostatik Asit Fosfataz (PAP) ve Prostat Spesifik Antijen (PSA) de yer almaktadır.

Prostat ejakulata katkıda bulunan diğer organlarla birlikte senkronize bir biçimde kasılır. Ejekulatın yaklaşık olarak dörtte birini oluşturmaktadır²⁰.

2.5. Prostat Gland Benign Patolojileri

2.5.1. Benign Prostat Hiperplazisi

BPH'nın histolojik tanımı malign olmayan prostat doku hiperplazisidir. Genel olarak transizyonel zonda gözükken bu durum, alt üriner sistem semptomlarıyla prezentasyon gösterir²¹. BPH yaşla alakalı olup, genel olarak 4-5. Dekatlarda başlayarak; 8. dekata gelindiğinde yaklaşık olarak beş erkeğin dördünde görülür²².

Histolojik olarak glandüler ve stromal elemanların hiperplazisi ile BPH meydana gelir²³. Bununla birlikte genel olarak fibromuskuler kısımda görülen hiperplazinin BPH'tan sorumlu olduğu düşünülmektedir²⁴. Hiperplazik değişikliklerle birlikte transizyonel zonda çeşitli büyüklüklerde nodüller oluşmaktadır. Bu nodüller BPH nodülleri olarak isimlendirilir. Böylelikle prostat gland volümünde artış meydana gelir. Çok sayıda teori olmasına rağmen halen, BPH etiyojisi net değildir²⁵.

Prostat glandindeki hiperplazi oranı ile semptomların şiddeti korele değildir²⁶. Hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir.

2.5.2. Prostatit

Prostatit anlam olarak prostat glandının inflamasyonudur. Günlük pratikte tam kabul gören bir tarifinin bulunmaması, bakteriyel olanlar haricinde tedavisinin tam olmaması gibi nedenlerden ötürü çokça karışıklığa yol açmaktadır. Fizyopatolojisi de günümüzde halen tam olarak bilinmemektedir²⁷.

Dört farklı grupta klasifiye edilir²⁸:

1. Akut Bakteriyel Prostatit
2. Kronik Bakteriyel Prostatit
3. Kronik Non-Bakteriyel Prostatit
4. Aseptomatik İnflamatuvar Prostatit

Akut bakteriyel prostatit gürültülü bir tabloyla akut başlangıçlı olarak prezente olur. Halsizlik, ateş, üşüme-titrete ve terleme gibi sistemik semptomlar görülür. Dizüri ve diğer obstrüktif-irritatif işeme semptomları ve şiddetli perineal ağrı gibi lokal semptomlar da eşlik edebilir. Parmakla rektal muayenede hassasiyet ve kıvamda yumuşaklık hissedilir. Isı artışı, ödem ve abse tespit edilebilir. Ürosepsis bu tablonun ciddi bir komplikasyonudur.

Kronik bakteriyel prostatit tekrarlayan İYE sonrası veya akut prostatit sonrasında gelişebilir. Tanım olarak semptomlar en az 3 ay sürmelidir. Hastalar genellikle pelvik, suprapubik, testiküler, perineal ağrı ve cinsel fonksiyon bozuklukları ile başvurur²⁹. Uzun süreli antibiyotik tedavisi hastaların çoğunluğunda küratif olabilmektedir³⁰.

Kronik non-bakteriyel prostatit etiyolojik nedenlerin ve tedavinin belirsizliği nedeniyle zor ve sıkıntılı bir gruptur. Diğer adı kronik pelvik ağrı sendromudur. Prostatit hastalarının çoğunluğunu bu grup oluşturmaktadır. Hastalar genellikle alt üriner traktusta ve pelviste ağrı yakınmasıyla başvurur. Ağrı testiste, inguinal bölgede ve kalçada da görülebilir³¹. İdrarda veya prostat gland salgısında üreme görülmez. Kanıtlanmış kesin bir tedavisi ise yoktur^{28,32}.

Aseptomatik inflamatuvar prostatit grubunda ise hastada herhangi bir şikayet olmaksızın, biyopsi sonucu veya prostat salgısında hastada insidental olarak saptanır^{28,32}.

2.5.3. Granülatöz Prostatit

Granülatöz prostatit granülomlar ile karakterize, nadir görülen bir hastalıktır. Operasyon sonrası gelişebilir, sistemik hastalıklarla birlikte ortaya çıkabilir ya da mikobakteriyel ve mantar enfeksiyonuyla görülebilir. Neden belirlenemez ise Non Spesifik Granülatöz Prostatit olarak adlandırılır. Sert fiks nodül oluşturabilir. Ayrıca PSA yüksekliği yapabilir. Bu nedenle parmakla rektal muayenede prostat kanseri ile karışabilir³².

2.6. Prostat Gland Prekanseröz Lezyonları

2.6.1. Atipik Asiner Proliferasyon (ASAP)

ASAP prostat kanseri tanısı koyduracak kadar olmayan atipik gland varlığı durumunu ifade eden terimdir. Prostat iğne biyopsilerinin yaklaşık %1,5-5.5'ini oluşturmaktadır³³. ASAP tanısı olan olguların bir bölümü aslında kanseri olan fakat tanıya ulaşamamış olgulardır. ASAP olgularının ikinci biyopsilerinde prostat kanseri oranı %30-40 arasındadır. Bu hastaların ikinci biyopsilerinde ASAP tanısı alan lokalizasyon haricinde diğer alanlarda kanser oluşabileceğinden; diğer alanlardan da biyopsi alınmalıdır³⁴.

2.6.2. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN)

Prostatik intraepitelyal neoplazi terim olarak atipik hücrelerden oluşan benign gland ve duktuslardan oluşmaktadır. İki grupta incelenir: Düşük grade ve Yüksek grade. Yüksek grade PIN (HGPIN)'in prostat biyopsilerinde görülme oranı %4-6 arasında değişmektedir³⁵. Bunlardan re-biyopsi yapılan olguların %35 ila %60'ı prostat kanseri tanısı alır³⁶. Prostat kanseri açısından öncü lezyon olarak kabul görmektedir.

2.7. Prostat Kanseri

2.7.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri sıklığı gitgide artan bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2020 verilerine göre en sık üçüncü kanserdir. Erkeklerde ikinci en sık görülen kanserdir, en sık görülen ürogenital kanserdir. Kanser sıklığının %15'ini oluşturmaktadır³⁷. Kansere bağlı ölümlerde ise sekizinci sıradaki kanserdir. Afro-amerikalılar yüksek risk grubunda iken, asyalılar düşük risk grubunda yer almaktadır. Türkiye'de ise Prostattürk çalışmasına göre ülkemizde 35/100.000 sıklığında görülmektedir.

Prostat kanseri insidansı yaş arttıkça artmaktadır. 50 yaş üzerindeki erkeklerin hasta sağlığını ciddi şekilde tehdit etmektedir. İnsidans PSA testi ve diğer tarama programlarından

dolayı bölgelere göre farklılıklar içerir. Günümüzde tanı ve tedavi programlarındaki gelişmeler ile birlikte hastalığın mortalitesi azalmıştır³⁸.

2.7.2. Etiyoloji

Prostat kanserinin net bir nedeni olmamakla birlikte çevresel ve genetik nedenlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

Yaş prostat kanserinde en önemli risk faktörüdür³⁹. Hastaların büyük bir bölümü 50 yaş üzerindedir. 40-59 yaş arası erkeklerde prevalans %2.2 iken, 60-79 yaş arası erkeklerde prevalans %13.7'dir⁴⁰.

Prostat kanseri ile ilgili en az dokuz gen tanımlanmıştır. BRCA2 mutasyonu olan erkeklerde daha erken yaşta ve sık görüldüğü gösterilmiştir⁴¹.

Familyal prostat kanseri en az ikisinin erken tanı almış olması koşuluyla iki veya ikiden daha fazla birinci derece yakınında prostat kanseri görülmesi olarak tanımlanır. Familyal prostat kanserinde 1., 17. Kromozom ve X kromozomunda değişiklikler ortaya konmuştur⁴¹.

Prostat kanseri afro-amerikalılarda daha sıktır ve prognozu daha kötüdür. Bu hastalarda, diğer hastalara göre testosteronun %15 daha fazla olduğu ve 5- α -redüktaz enziminin daha aktif olduğu gösterilmiştir⁴².

Prostat glandının gelişimi hormonlara duyarlıdır. Androjen duyarlı olan prostat kanseri pre-puberte kastrasyon yapılan erkeklerde gösterilememiştir. Siroz hastalarında östrojen yüksekliği nedeniyle prostat kanseri insidansı azalmıştır⁴³.

Yağdan zengin diyetle vejetaryenlere göre daha fazla sıklıkta prostat kanseri bildirilmiştir. Bu durum yağdan zengin diyetlerde androjenlerin artmasıyla açıklanır. Metabolik sendromlu hastalarda prostat kanseri sıklığı artmıştır⁴⁴.

Enflamasyonun uzun süre sebat etmesi ve infeksiyonun prostat kanserini arttırdığı düşünülmektedir. Çok eşli hastalarda prostat kanser sıklığı artmıştır⁴⁵. Fakat ejakülasyonun artmasının salgıyla birlikte patojenleri atmada yardımcı olduğu düşünülmektedir ve bu durumun prostat kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir⁴⁵.

Vazektominin prostat kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir⁴⁶. Sigaranın prostat kanseri riskini arttırdığı düşünülse de bununla ilgili net bir ilişki gösterilememiştir.

2.7.3. Semptomlar, Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları

Prostat kanseri sıklıkla yavaş progresyon göstermesi ve periferik zonda odaklar şeklinde meydana gelmesi nedeniyle erken evrelerde semptom göstermez. Semptomlar lokal bulgulara bağlı veya metastatik hastalığa bağlı olarak görülebilir.

Kanserin üretraya, mesaneye veya trigona infiltrasyonu sonucu veya lokal basıya bağlı obstrüktif ve irritatif ürinasyon semptomları görülebilir. Bununla birlikte bu bulgular eşlik eden benign prostat hiperplazisine sekonder de görülebilir. Daha ileri evrelerde lokal progresyona bağlı rektuma invazyon sonucunda rektumda darlık, tıkanıklık veya hemorajiye neden olabilir.

Metastatik hastalıkta, semptomlar metastaz lokalizasyonuna göre farklılık gösterir. Kemik sık görülen metastaz yerlerinden biridir ve kemik metastazı ağrıya neden olabilir. Kemik metastazı vertebrada, pelviste ve kostada, femur ve omuzda daha sıktır. Metastazın olduğu lokalizasyona göre patolojik fraktür gelişebilir. Kemik metastazı olan hastaların onda üçünden daha fazlasında semptom görülmeyebilir. Spinal korda bası durumunda bacakta güçsüzlük, parestezi gibi semptomlar görülebilir. Diğer uzak organ metastazları bulunduğu organa göre farklı semptomlar ile prezente olabilir⁴⁷.

Prostat kanseri için eski bir muayene yöntemi olan parmakla rektal muayene uygulanmaktadır. Prostatta düzensizlik, sertlik ve nodülarite hissedilmesi beklenen bulgulardır. Fakat PRM’de saptanabilen lezyonların yalnız üçte biri prostat kanserine aittir. Diğerleri ise benign patolojilerdir. Transizyonel zonda prostat kanserinin PRM ile tespit edilmesi güçtür⁴⁸.

Prostat kanserinde en etkin laboratuvar bulgusu prostat spesifik antijendir. Pepsidero ve ark. prostat kanserinde PSA değerinin arttığını göstermektedir⁴⁹. Steroid hormonların reseptörlere bağlanması sonucu transkripsiyonu artış gösterir. Prostat duktus ve acinilerinde üretilir ve eksositoz yoluyla salgınır. Lüminal hücrelerden bazal membranlarından ve stromadan vasküler yapılara geçer. Serumda üç farklı şekilde bulunmaktadır:

I. Serbest form

- II. Alfa-2 Makroglobulin'e bağılı form
- III. Alfa anti-kimotripsin'e bağılı form

Kandaki normal PSA düzeyi 0-4 nanogram/mililitre'dir. PSA değerinin >4ng/mL olması prostat kanseri açısından yüksek risk gösterir. Ancak serum PSA değeri 2.5-10 ng/mL arasında olan olguların yaklaşık %30'unda prostat kanseri saptanmıştır. Bu nedenle PSA testinin daha güvenilir olmasını sağlayacak yaş ve ırk gibi yardımcı etkenler, PSA dansitesi ve PSA velositesi gibi değerler kullanılmaktadır.

PSA dansitesi PSA / Prostat Volümü olarak hesaplanabilir. PSA dansitesi değerinin >0.15 ng/mL olması prostat kanseri için yüksek riskli olarak kabul edilmektedir⁵⁰.

PSA velositesi yıllık PSA artışı olarak tanımlanmaktadır. Yıllık artışın >0.75 ng/mL olması prostat kanseri açısından yüksek risk teşkil etmektedir⁵¹. Bununla birlikte güncel çalışmalarda ilk PSA'sı 4 ng/mL veya üzeri olan olgularda daha düşük duyarlılık ve özgüllük değerleri tespit edilmiştir⁵².

Serumda serbest form yaklaşık %5 civarında bulunur. Serbest PSA (sPSA) düzeyi PSA düzeyi yüksek olgularda, spesifite ve sensitiviteyi arttırmak amacıyla kullanılabilir. Prostat kanserinde sPSA düşmektedir ve Bjork ve ark. prostat kanserinde sPSA/total PSA oranının düştüğünü göstermiştir⁵³.

2.7.4. Prostat Kanseri Evreleme

Prostat kanseri evrelemesi T (tümör), N (nod, lenf nodu), M (metastaz) 8 sistemi (TNM 8) ile yapılmaktadır. Kullanılan sınıflama AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından 2017'de yayınlanmıştır⁵⁴. Bu evreleme hastalığın tedavi protokolünde rol oynamaktadır.

Tablo I. Prostat kanseri TNM sınıflaması, T kategorisi⁵⁴

KLİNİK	
T Kategorisi	
T_x	Primer tümör değerlendirilemiyor
T₀	Primer tümör bulgusu izlenmiyor
T₁	Palpabl olmayan veya görüntülemelerde saptanmayan, klinik olarak saptanamayan tümör
T _{1a}	TUR spesimeninde <%5 altında tümör görülmesi
T _{1b}	TUR spesimeninde >%5 altında tümör görülmesi
T _{1c}	PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde tümör görülmesi
T₂	Prostat glandına sınırlı tümör
T _{2a}	Tümör bir lobun yarısı veya daha azında
T _{2b}	Tümör bir lobun yarısından fazlasında
T _{2c}	Her iki lobu tutan tümör
T₃	Tümör ekstrakapsüler yayılımı olan tümör
T _{3a}	Tek veya iki tarafta ekstrakapsüler yayılım
T _{3b}	Tek veya iki taraflı seminal vezikül invazyonu
T₄	Tümör fikse; rektum, mesane, sfinkter, levator kas ve pelvik duvara infiltre tümör

PATOLOJİK	
T Kategorisi	
T₂	Tümör prostat ile sınırlı
T₃	Ekstrakapsüler yayılım mevcut

T3a	Ekstrakapsüler yayılım mevcut, tek veya iki tarafta ya da mesane boynunda mikroskopik invazyon
T3b	Tek veya iki tarafta seminal vezikül invazyonu
T4	Tümör mesane, rektum, levator kas, pelvik duvar veya sfinktere infiltre

Tablo II. Prostat kanseri TNM sınıflaması, N kategorisi⁵⁴

N Kategorisi	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok (Ortak iliak arter bifurkasyon seviyesinin aşağısı)
N1	Bölgesel lenf nodlarında metastaz var

Tablo III. Prostat kanseri TNM sınıflaması, M kategorisi⁵⁴

M Kategorisi	
M0	Uzak organ metastazı yok
M1	Uzak organ metastazı var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı var
M1b	Kemik metastazı
M1c	Kemik dışı uzak organ metastazı

2.7.5. Transrektal Ultrasonografi

Transrektal ultrasonografi prostat kanserinin görüntülemesinde başarısının düşük olmasından dolayı genellikle görüntüleme için değil, biyopsinin yapılması amacıyla kullanılır. Lezyonlar sıklıkla hipoekoik olarak izlenir.

2.7.6. Ga-68 PSMA PET-BT

Prostat spesifik membran antijeni, epitel hücrelerinde membranda bulunan glikoproteindir. Prostat kanserinde, PSMA lümenal yüzeyinde ekspresyon artar ve bu yüzeye geçer. PSMA yalnızca prostat glandında bulunmaz. Lakrimal gland, tükürük bezleri, böbrek, karaciğer, dalak ve ince bağırsaklarda da ekspresyone edilir. Bununla birlikte prostat kanserinde ekspresyonu artar ve bu da diagnostik performansını artırır⁵⁵.

Galyum-68 (Ga-68) radyoaktif maddesiyle PSMA'ya yüksek afinite gösteren ligandların işaretlenmesi ile görüntülemede kullanılır. Ga-68 PSMA PET-BT tetkiki genellikle nüks düşünülen, küratif tedavi yapılan hastalarda yapılmaktadır. Bununla birlikte metastaz taramasında pelvis bilgisayarlı tomografiden ve kemik sintigrafiden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir⁵⁶.

2.7.7. MpMRG ve PIRADS v2.1

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), prostat kanserinde geçmişte evreleme amacıyla ve ekstraprostatik ekstensiyon varlığını belirlemede kullanılmaktaydı. Günümüzde morfolojik ve fonksiyonel sekanslarla birlikte ise prostat kanseri kuşkusu olan olgularda en sık kullanılan görüntülemedir. Multiparametrik Prostat MRG zonal anatomiye daha iyi gösterir, çoklu plan görüntülemesi sağlar, kontrast madde verildikten sonra dinamik incelemeye imkân verir ve multiparametrik prostat MRG'de iyonizan radyasyon maruziyeti yoktur. Temel olarak T2 ağırlıklı görüntüleme, T1 ağırlıklı görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, dinamik kontrastlı inceleme sekanslarını içerir. Klinik pratikte 1.5 Tesla MR ve 3 Tesla MR kullanılmaktadır.

Multiparametrik prostat MRG (MpMRG) tümör tespiti, lokalizasyonu, lokal evrenin belirlenmesi, tedavi sonrası takip, nüks varlığı açısından kullanılmaktadır. Bununla birlikte

hedefe yönelik biyopsi ve fokal tedaviler için de kılavuzluk etmesi bakımından günümüzde önem kazanmıştır⁵⁷.

T2 ağırlıklı görüntüleme (T2A) anatomik sekans olup, lokalizasyon tespitinde önemli rol oynar. Periferik zon genç yaşlarda glandüler dokudan zengin olduğundan T2 ağırlıklı görüntülemede sinyali yüksek olarak izlenir (Hiperintens). Transizyonel ve santral zonun ise sinyali düşüktür (Hipointens). Prostat kanseri normal periferik zona göre daha hipointens olarak izlenmektedir. Transizyonel zonda ise lezyon şekli ve konturu önemlidir. Spiküle uzanım gösteren lezyonlar, sınırları net seçilemeyen, silik sınırlı lezyonlar ve lentiküler şekle sahip lezyonlar prostat kanseri açısından kuşkuludur. Bununla birlikte bazı tümörler T2A görüntülemede prostat glandi ile benzer intensitedir (izointens). Prostat glandinde, atrofi, skar, inflamatuvar süreçler (kronik prostatit gibi), radyasyon maruziyeti ve hormonal tedavi sinyal intensitesini azaltabilir ve kanseri taklit edebilir. Yine biyopsi sonrası çekilen MR'larda biyopsiye sekonder değişiklikler benzer görüntüleme bulgularına yol açabilir⁵⁸.

T1 ağırlıklı görüntüleme (T1A) prostat kanseri tanısında daha kısıtlı bir öneme sahiptir. T1A sekansta kanama hiperintens olarak izlenir ve kanama varlığını belirlemede kullanılır. Bu durum genellikle biyopsi sonrası gözlenir. T2A görüntülemede ise kanama hipointens olarak izlenebilir ve bu durum prostat kanseri şüphesi yaratabilir. Bu durumlarda T1A görüntüleme kanamanın gösterilmesinde faydalıdır. Biyopsi sonrası MpMRG çekimi için 8 haftalık interval bırakılması önerilmektedir⁵⁹. Bununla birlikte kanama miktarının interval ile ilişkili olmadığını ve evrelemenin biyopsi sonrası intervalla ilişkili olmadığını belirten yayınlar mevcuttur⁶⁰.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) difüzyon gradienti ile mikroskopik düzeyde protonların hareketinin voksel içi ve voksel arası uyumun bozulmasıyla, sinyal kaybının ölçülmesiyle elde edilen görüntüleme yöntemidir. Serbest suyun kısıtlandığı, tümörler gibi hücrelerin yoğun olduğu dokularda, difüzyonda kısıtlama görülür. Difüzyon ağırlıklı görüntülemede kantitatif bir b değeri mevcuttur. PIRADS v2.1'de MpMRG'de difüzyon ağırlıklı görüntülemenin b değerinin en az 1400 s/m² olması önerilmektedir⁵⁸.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme T2 ağırlığı içerdiğinden, T2A görüntülemede hiperintens olan bir alan DAG'de hiperintens gözüktüp, difüzyon kısıtlamasını taklit edebilir. Bu etkiye T2 parlama etkisi (T2 shine through) olarak adlandırılır. Bu durumu ekarte etmek için matematiksel yöntemlerle oluşturulan ADC (Apparent Diffusion Coefficient) haritalama yöntemi geliştirilmiştir. DAG, ADC ile birlikte yorumlanır. Periferik zonda bulunan tubuler

yapılarda difüzyon serbest olarak gerçekleşir böylelikle periferik zon DAG'de hipointens olarak izlenir. Tümöral dokuda ise hücresel elemanların daha sık olmasıyla difüzyonun kısıtlanır ve tümör DAG'de hiperintens olarak izlenir. ADC'de ise hipointens olarak izlenir. Transizyonel zonda görülen tümörlerde ise T2A sekansıyla birlikte değerlendirilir, değerlendirmeye yardımcı olmaktadır⁵⁸.

Dinamik kontrastlı görüntüleme (DKG) ise kontrast maddenin intravenöz yolla verilmesinden önce ve sonra alınan gradient eko T1A görüntülerden oluşur. Kontrast madde gadolinyum bazlıdır. Kanser varlığında genellikle kontrast madde kanser dokusuna hızlıca, kontrastlanma gerçekleşir, ardından hızlıca yıkanır⁶¹. Bu durum “wash-out” olarak isimlendirilir. Bununla birlikte bazı prostat tümörleri kontrast maddeyi daha uzun süre barındırabilir. DKG MpMRG'de yer almasına karşın, T2A ve DAG MpMRG'de daha önemli bir yere sahiptir⁵⁸.

PIRADS(Prostate Imaging–Reporting and Data System) v1 Avrupa Ürojenital Radyoloji Derneği tarafından raporların standardizasyonu için yayınlandı⁶². Ardından PIRADS v1'in limitasyonları nedeniyle PIRADS v2.0 2016 yılında yayınlandı⁶³. 2019 yılında ise PIRADS v2.1 duyuruldu⁵⁸.

PIRADS v2.1'de klinik olarak anlamlı kanser (KOAK) aşağıdaki maddelerden en az birini içeren tümör olarak tanımlanır⁵⁸:

- Gleason skoru 3+4 veya daha fazla olması
- Hacim ≥ 0.5 cc olması
- Ekstraprostatik uzanım

PIRADS v2.1'e göre PIRADS 1'den 5'e kadar klinik olarak anlamlı kanser ihtimali için bir puanlama yapılır:

- PIRADS 1: KOAK ihtimali çok az
- PIRADS 2: KOAK ihtimali az
- PIRADS 3: KOAK ihtimali orta derecede
- PIRADS 4: KOAK ihtimali yüksek
- PIRADS 5: KOAK ihtimali çok yüksek

PIRADS'a göre T2 ağırlıklı görüntüler, difüzyon ağırlıklı görüntüler ve dinamik kontrastlı inceleme puanlanarak nihai PIRADS skoru elde edilir. Periferik zon ve transizyonel zon için ayrı skarlama sistemi mevcuttur.

Tablo IV. PIRADS Periferik Zon T2 Ağırlıklı Görüntüleme Skorlama⁵⁸

1	Uniform hiperintens sinyal intensitesi (Normal)
2	Lineer veya kama şekilli hipointens görünüm veya difüz hafif hipointensite, genellikle belirsiz sınırlı
3	Heterojen sinyal intensitesi veya sınırı belli olmayan, yuvarlak şekilli orta düzeyde hipointensite veya Skor 2, 4 veya 5'e uymayan
4	Prostat gland sınırları içinde, en büyük çapı <1.5 cm olan, sınırları belirli, homojen, orta düzeyde hipointens fokus/kitle
5	Skor 4 ile aynı; fakat en büyük çapı ≥ 1.5 cm olması veya ekstraprostatik ekstensiyon veya invazyonu bulunması

Tablo V. PIRADS Transizyonel Zon T2 Ağırlıklı Görüntüleme Skorlama⁵⁸

1	Normal Transizyonel Zon (nadir) veya yuvarlak, tamamen enkapsüle nodül ("tipik nodül")
2	Çoğunluğu enkapsüle nodül veya homojen, sınırları belirli, enkapsüle olmayan nodül ("atipik nodül") veya nodüller arası homojen, orta düzeyde hipointens alan
3	Sınırları net belli olmayan heterojen sinyal intensitesi veya Skor 2, 4 veya 5'e uymayan
4	Lentiküler şekilli veya sınırları belirsiz, homojen, orta düzeyde hipointens, en büyük boyutu <1.5 cm olan lezyon
5	Skor 4 ile aynı; fakat en büyük çapı ≥ 1.5 cm olması veya ekstraprostatik ekstensiyon veya invazyonu bulunması

Tablo VI. PIRADS Periferik zon ve Transizyonel Zon DAG – ADC Skorlama⁵⁸

1	Yüksek b değeri DAG'de ve ADC'de anormal bulgu yok
----------	--

2	ADC'de lineer/kama şekilli hipointensite veya yüksek b değerli DAG'de lineer/kama şekilli hiperintensite
3	ADC'de fokal hipointensite (arka zeminden ayrı ve farklı) veya yüksek b değerli DAG'de fokal hiperintensite; ADC'de belirgin hipointens veya yüksek b değerli DAG'de belirgin hiperintens olabilir fakat ikisi birlikte bulunamaz
4	ADC'de fokal, belirgin hipointens ve yüksek b değerli DAG'de belirgin hiperintens; en büyük boyutu <1.5 cm
5	Skor 4 ile aynı; fakat en büyük çapı ≥ 1.5 cm olması veya ekstraprostatik ekstensiyon veya invazyonu bulunması

Tablo VII. PIRADS Periferik zon ve Transizyonel Zon DKG Skorlama⁵⁸

-	Erken veya eş zamanlı kontrastlanma göstermeyen veya T2A ve/veya DAG'de fokal bulgusu olmayan difüz multifokal kontrastlanma veya T2A'da BPH'ya karşılık gelen fokal kontrastlanma
+	T2A'da veya DAG'de kuşkulu bulgunun eşlik ettiği fokal, erken veya komşuluğundaki prostat dokusu ile eş zamanlı kontrastlanma

Tablo VIII. Periferik zon nihai PIRADS skoru değerlendirmesi⁵⁸

DAG skoru	T2A skoru	DKG skoru	PIRADS
1	1,2,3,4,5	1,2,3,4,5	1
2	1,2,3,4,5	1,2,3,4,5	2
3	1,2,3,4,5	-	3
		+	4
4	1,2,3,4,5	1,2,3,4,5	4

5	1,2,3,4,5	1,2,3,4,5	5
---	-----------	-----------	---

Tablo IX. Transizyonel zon nihai PIRADS skoru deęerlendirmesi⁵⁸

T2A skoru	DAG skoru	DKG skoru	PIRADS
1	1,2,3,4,5	1,2,3,4,5	1
2	1,2,3	1,2,3,4,5	2
	4,5	1,2,3,4,5	3
3	1,2,3,4	1,2,3,4,5	3
	5	1,2,3,4,5	4
4	1,2,3,4,5	1,2,3,4,5	4
5	1,2,3,4,5	1,2,3,4,5	5

2.7.8. Prostat Biyopsi Teknikleri

Prostat kanserinde teŖhis çoğunlukla transrektal ultrasonografi ile birlikte biyopsi sonucunda sağlanmaktadır. Diğer yöntemler ise transperineal yolla uygulanan biyopsiler ve manyetik rezonans görüntüleme ile birlikte uygulanan biyopsilerdir⁶⁴. Fakat bunlar daha nadir olarak kullanılır. Manyetik rezonans görüntüleme eŖlięinde yapılan biyopsilere “in-bore” biyopsi de denilmektedir.

Transrektal ultrasonografi eŖlięinde yapılan biyopsilerde genellikle 18 Gauge boyutunda iğne kullanılır, hasta pozisyonu çoğunlukla sol lateral dekübitus’tur. Biyopsi sırasında hastanın ağrı Ŗikyeti olabilir. Lokal anestezi için jel kullanımı veya nörovasküler yapılara lidokain gibi anestezik maddeler önerilmektedir. Lidokain %1-%2, 5-10 cc nerilmektedir⁶⁵.

Transrektal ultrasonografi ile yapılan biyopsilerde birkaç farklı yöntem bulunmaktadır:

- Kor biyopsi (12’li): Prostat bezinde bazis, orta ve apekten ikiŖer adet biyopsi alınmasıdır. Sağ ve sol olmak üzere toplam 12 örnek alınır.

- Saturasyon biyopsi: Kor biyopsiden farkı daha çok örnek alınmasıdır. 18 ila 28 arası sayıda örnek alınır.
- Kognitif hedefe yönelik füzyon biyopsi: MpMRG'de kanser şüphesi barındıran odakların transrektal ultrasonografi ile tahmin edilerek, bu alanların hedeflenmesi ile örnek alınmasıdır.
- MR ve transrektal ultrasonografi ile hedefe yönelik füzyon biyopsi: MpMRG ve TRUS'ta görüntülerin birleştirilmesiyle, şüpheli odaklar hedef alınarak örnek alınmasıdır.

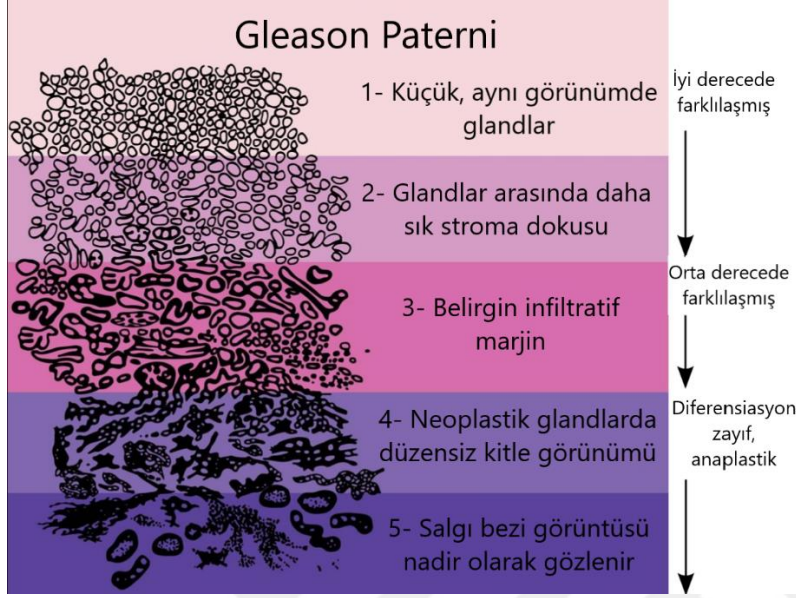
Kor biyopside prostat volümünde artışla birlikte örnekleme alanı yetersiz kalabilmektedir, bu durum da hastalarda eksik tanıya neden olabilmektedir. Ayrıca prostat bez anterior bölgelerinde yetersiz örnek alımı gibi sorunlar görülebilmektedir⁶⁴. Saturasyon biyopsisi prostat volümü daha büyük hastalarda örneklem sayısını arttırmak için önerilebilir⁶⁶. Kognitif hedefe yönelik füzyon biyopsi, bu iki teknikten KOAK'ı yakalamada daha iyi olduğu gösterilmiştir⁶⁷. Bununla birlikte KOAK'ı yakalamada MR ve transrektal ultrasonografi ile hedefe yönelik füzyon biyopsinin ise kognitif biyopsiden daha iyi olduğu belirtilmektedir⁶⁷.

Biyopsiden sonra en sık görülen komplikasyon kanamadır. En ağır komplikasyon ise sepsistir. Bunlar haricinde hematüri, prostatit gibi komplikasyonlar görülebilir. Platelet sayısı, INR (International Normalized Ratio) gibi değerler biyopsi öncesi değerlendirilmelidir. Ayrıca biyopsi öncesi antibiyoterapi ile profilaksi, rektum temizliği önerilmelidir. Üriner trakt infeksiyonu bulunan hastalarda işlem daha sonra yapılmalıdır⁶⁸.

2.7.9. Prostat Kanserinde Patoloji ve Gleason Skorlama Sistemi

Prostat kanseri patolojik incelemesinde glandüler dokuya, çekirdek özelliğine ve bazal membran değerlendirilir. Gleason skorlaması günümüzde prostat kanserinde en çok tercih edilen skorlama sistemidir. Diferensiasyonu daha iyi olan kanserlerde hücreler daha ayrık lokalizasyondadır ve daha homojendir; daha kötü olanlarda ise hücreler birbiri içine girmiş şekilde, heterojen görünüm izlenmektedir. Gleason skorlaması 5 gruptan oluşur. Gruplar diferensiasyon derecesine göre belirlenir. En fazla görülen birinci ve ikinci paternler gleason skorunu oluşturur. Kanserin yalnızca bir paternde izleniyorsa, skor iki ile çarpılarak gleason skoru elde edilir. Bununla birlikte kanserde gleason skoru 4 veya 5 ise (Yüksek derece), diğer

skoru düşük derece ise ve %5'ten daha az bir oranda mevcut ise skora düşük dereceli olan skor dahil edilmez, yüksek derece skoru iki ile çarpılır⁶⁹.



Şekil VII. Gleason skortlama sistemi paternleri⁷⁰

2.8. Radiomics ve Makine Öğrenmesi

Radiomics radyolojik görüntülemelerden kantitatif değerler elde edilmesiyle tanıya katkıda bulunmayı amaçlayan, nispeten daha yeni bir araştırma alanıdır⁷¹. Radiomic birkaç adımdan oluşur. İlk olarak görüntülerin elde edilmesi gereklidir. Sonrasında bu görüntülerde segmentasyon yapılır. Radiomics özellikler segmentasyondan sonra, işaretlenen volümden çıkartılır.

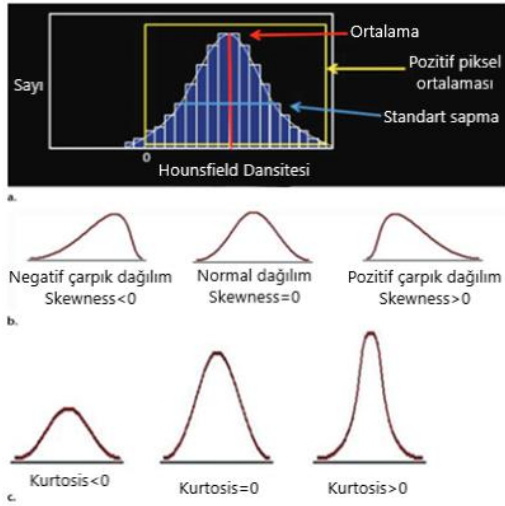
Radiomics için, kurumlarda veya firmalarda çeşitli protokoller veya rekonstruksiyon tekniklerinin bulunması problemlere neden olabilmektedir. Bu sebeple bu aşamalarda standardizasyon gereklidir⁷². Bununla birlikte tüm bu süreçlerde standardizasyonun uygulanması zordur, bu nedenle görüntüler ayrı protokollerle elde olunmuş olsa bile uygulandıklarında stabil olan radiomics modelleri üretilmelidir⁷².

Görüntüler elde olunduktan sonra, ön işleme ("pre-processing")'den geçirilir. Görüntülerde gri seviye sayısı, değer aralığı ya da vokselle-piksel boyutu gibi etkenlerle

radiomics özellikleri değişmektedir. Gri seviye değerinin $\pm 3\sigma$ (sigma) ile normalize edilmesi sıklıkla uygulanan metoddur. Piksellerin tekrar örnekleme ise farklı interpolasyon yöntemleri ile yapılır. Bunlar doğrusal ve kübik B spline interpolasyon olarak sıralanabilir. Sabit kutu boyutu ve numarası (“bin width/size” ve “bin number”) gibi ayırıklaştırma metodları değişik programlarda uygulanabilir.

Segmentasyonda otomatik, yarı-otomatik ve manuel yöntemler bulunmaktadır. Manuel yöntem, ilgili konuda uzman ile yapıldığında altın standart olarak kabul edilmektedir^{71,73}.

Segmentasyon sonrasında radiomics özellikleri çıkartılır. Radiomics özellikleri üç grupta incelenir. Birinci derece özellikler piksel veya vokseller arasındaki ilişkileri saptamaz. Daha çok piksellerin histogramda gri seviye distribüsyon sıklığını ve şekil özelliklerini incelemektedir. Histogram tabanlı olanlar görüntüde minimum ve maksimum değerler, ortalama değer, düzensizlik (“entropy”), basıklık ve çarpıklık (“kurtosis” ve “skewness”) ve homojenlik (“uniformity”) gibi sıralanabilir. Küresellik (“Sphericity”) ve kompaktlık (“Compacity”) ise görüntüde şekil özellikleridir. Varyans (“Variance”), gri seviye dağılım derecesidir, gri seviye yoğunluğun ortalama değerden uzaklığının göstergesidir. Standart sapmanın karesi ile hesaplanabilir.

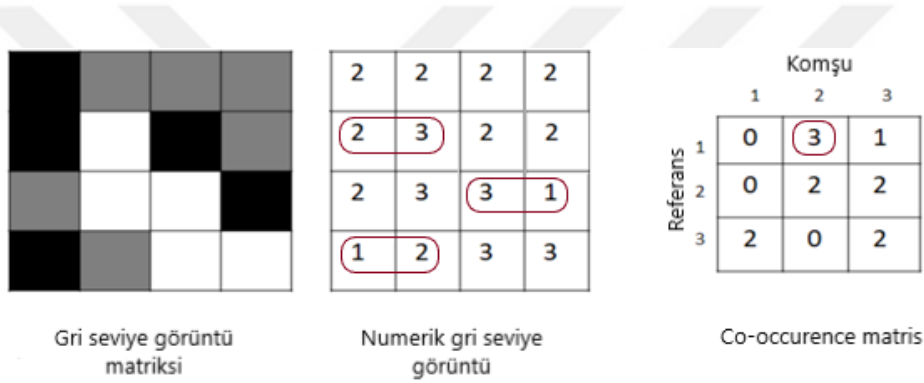


Şekil VIII. Birinci derece tekstür özellikleri⁷⁴

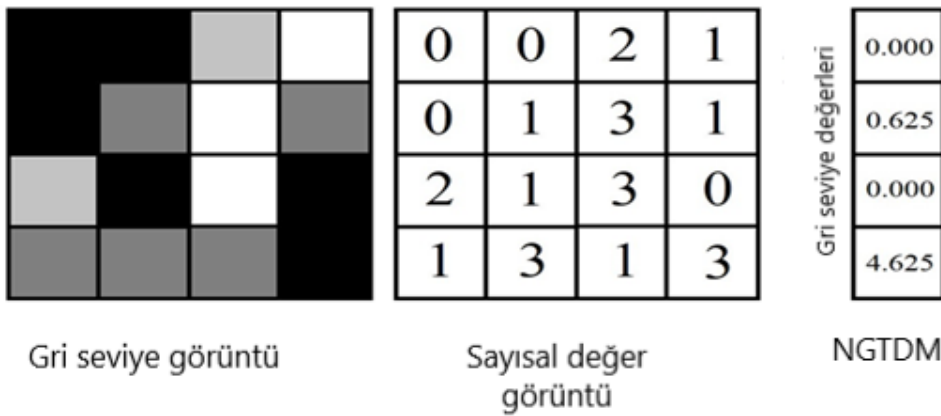
İkinci derece özellikler voksellerin birbiri ile ilişkileri sonucunda üretilen özelliklerdir.

GLCM (“Gray level cooccurrence matrix”) belli intensitede ve belirli uzamsal ilişkide vokseller çiftlerinde sıklık ile ilgilidir. 2 boyutlu incelemede 0-45-90-135 derecedeki açılarla, 3 boyutlu incelemelerde ise 13 ayrı açı ile özellikler çıkartılır. Matris oluşturulur ve voksel çiftlerinde tekrar sayısı ile birlikte matris oluşturulmuş olunur. GLCM matrisiyle ilgilenilen alanda “Homogeneity”, “Correlation”, “Energy”, “Dissimilarity” ve “Contrast” gibi özellikler çıkartılır.

NGLDM (“Neighboring gray level dependence matrix”) veya diğer ismiyle NGTDM (“Neighboring gray level different matrix”) vokselin 3 boyutundaki 26 komşu vokseliyle olan gri seviye farklılıkları ile çıkartılır. Yine benzer şekilde bu matristen “Coarseness”, “Busyness” ve “Contrast” gibi özellikler çıkartılır⁷⁵.



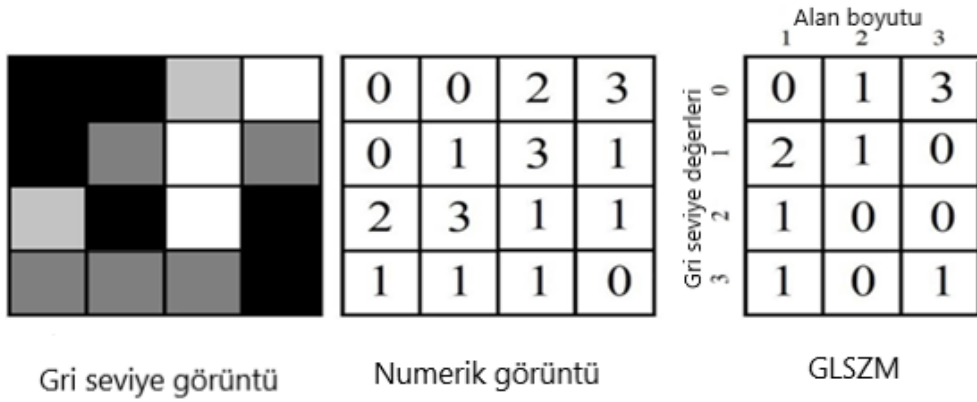
Şekil IX. GLCM şematik görünümü



Şekil X. NGTDM şematik görünümü

Üçüncü derece özellikler ≥ 3 vokselin birbirleri ile bağlantılarını inceleyen özellikler olup; GLRLM (“Gray level run length matrix”), GLZLM (“Gray level zone length matrix”) ve GLSZM (“Gray level size zone matrix”) gibi özellikleri barındırır.

GLRLM, ilgilenilen alanın gri düzeyleri için homojen uzanım uzaklıklarını barındırır. 3 boyutta ayrı uzanımlarda çoğu zaman sekiz ila on üç yönde değişik matrisler oluşturulur. GLSZM (“Gray level size zone matrix”) saptanan yönde, gri düzeyleri özdeş olan voksellerin alanları ile elde olunan matristir. Bu iki matristen ise çok sayıda tekstür özelliği elde edilir.

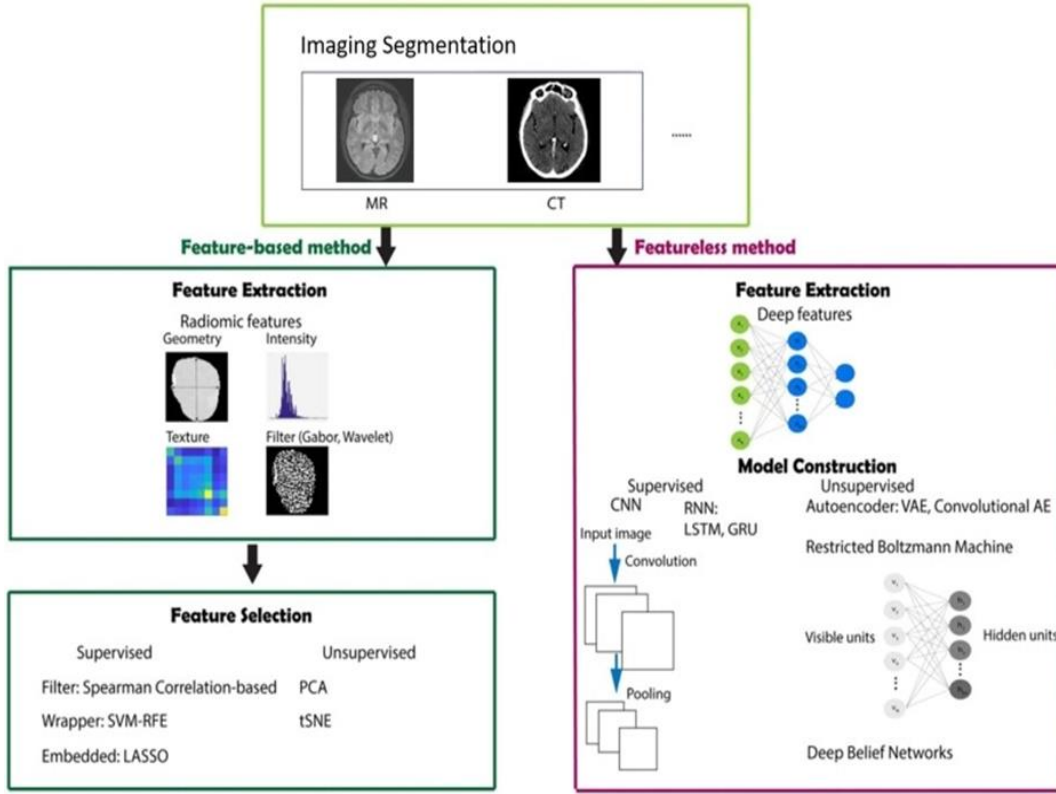


Şekil XI. GLZSM şematik görünümü



Şekil XII. GLRLM şematik görünümü⁷⁵

Radiomics tekstür özellikler, wavelet transfrom ve filtre uygulanan görüntülerden elde olunabilir. Laplacian of Gausssian filtresi spasiyal filtreleme tekniği olup, etraf alan kenar özelliklerini göstermektedir. Böylelikle ilgilenilen alanın etraf dokusunu, dolayısıyla, mikroçevresiyle olan ilişkisini gösterebilir. İlgilenilen alan sınır karakterizasyonu için kantitatif analize imkân verir⁷⁶.



Şekil XIII. Özniteliklerin çıkarılması ve seçilmesi⁷⁷

Radiomics özellikleri çıkartılırken, parametre sayısının fazla olması nedeniyle, özellikle hasta sayısından fazla olduğunda, anlamsız özellikler öğrenme algoritmasında gereksiz olup, yanılgıya sebebiyet verebilir. Öğrenme algoritmasında daha anlamlı bir sonuç elde etmek için özellikler seçilir ve azaltılır. Bu “feature reduction” metodları sayesinde uygulanır. En fazla uygulanan teknik algoritma tabanlı seçme tekniğidir⁷⁸.

2.8.1. Makine Öğrenmesi

Makine öğrenmesi (MÖ), bir tür yapay zeka çalışmasıdır. Denetimli ve denetimsiz tipleri bulunmaktadır.

Denetimli MÖ, bir insan vasıtasıyla etiketlenen veri topluluğuyla algoritmanın eğitilmesi sonrasında, etiketlenmemiş verilerde klasifikasyon yapılmasıdır. Bu yöntemler SVM (“Support vector machine”), naive Bayes, logistic regression, kNN (“k nearest neighborhood”), random forest, neural network olarak sıralanabilir. Bunlardan SVM’de klasifikasyonun yapılması için en iyi olan hiperdüzlem vasıtasıyla, en uygun fonksiyon oluşturulmaya çalışılır. Logistic regression ise ≥ 1 bağımsız değişken barındıran veri topluluğunu değerlendirmek için en uygun eğrinin bulunması amaçlanan metoddur.

Denetimsiz MÖ, derin öğrenmeyi de içinde barındıran ve algoritmaları insanlar tarafından etiketlenmemiş, veri toplulukları için gizli modelleri tarif etmektedir⁷⁹.

Makine öğrenmesi algoritmalarının kullanılması için test edilmeleri ve doğrulanmaları gerekmektedir. Eksternal ve internal validasyon olmak üzere iki tip doğrulamak yöntemi mevcuttur. Farklı bir merkezden alınan verilerle doğrulanma eksternal validasyon olarak isimlendirilir ve internal validasyondan daha değerlidir. İnternal validasyon ise daha küçük boyuttaki çalışmalarda uygulanır. İnternal validasyon metodlarından bazıları k-fold cross validation, leave one out, cross validation olarak örneklendirilebilir⁷⁸.

Modeller oluşturulduktan sonra ROC (“Receiver Operating Characteristic”) eğrisi altında kalan alan (AUC) ile değerlendirmeleri yapılır. Ayrıca veri topluluğunda klasifikasyonda problem var ise AUC değerlendirmede yetersiz kalabilir. Bundan dolayı sensitivite (duyarlılık), spesifite (özellik) gibi çeşitli ölçütlerle performans ölçümleri de yapılmalıdır⁸⁰.

3. MATERYAL VE METOD

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim dalı’nda Akademik kurul ve İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul’dan gerekli izinler çalışma öncesi alınmıştır. (28.05.2021, Karar no: 11). Çalışma kesitsel görüntüler üzerinden olup, İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında 2016-2022 tarihleri arasında çekim yapılan hastaların görüntülerinden retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

3.1. Çalışma Grubu

2016-2022 tarihlerinde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme (MpMRG) yapılan, ardından tespit edilen lezyonları sistematik kor biyopsiler ve hedefe yönelik biyopsiler ile histopatolojik olarak verifiye edilen hastaların görüntüleri retrospektif olarak taranarak çalışma gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda Gleason skoru 7 ve üzerindeki hastalar klinik olarak anlamlı kanser (KOAK), gleason skoru 6 olan hastalar ise klinik olarak anlamsız kanser (KOAsK) olarak kabul edilmiştir.

Araştırma dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak
- Multiparametrik manyetik rezonans görüntülemesi olmak
- Görüntüleme sonrası yapılan biyopside klinik anlamlı prostat kanseri veya klinik anlamsız prostat kanseri tanısı almak

Araştırma dahil edilmeme kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak
- Multiparametrik manyetik rezonans görüntülemesi olmaması
- Görüntüleme sonrası yapılan biyopside klinik anlamlı veya klinik anlamsız prostat kanseri tanısı almamak
- Multiparametrik manyetik rezonans görüntülemesinde görüntülerin işlenmeye uygun olmaması veya artefakt içermesi

3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü

Multiparametrik manyetik rezonans görüntülemeleri; Magnetom Aera 1.5 Tesla, Siemens Healthcare, Germany ve Achieva 3.0 Tesla, Philips Medical Systems, Netherlands cihazları ile yapıldı. Endorektal koil kullanılmadı, rektum boşaltımı sonrası çekimler yapıldı. Hastalara gadolinium bazlı kontrast madde enjeksiyonu yapıldı ancak çalışmada kontrastlı görüntüler kullanılmadı.

Prostata yönelik çekim alanı (field of view) kullanılarak aksiyel ve sagittal T2 ağırlıklı görüntüler, aksiyel T1 ağırlıklı görüntüler, difüzyon ağırlıklı görüntüler (B50-700-1400) ve kontrast verilmesini takiben yağ baskısız dinamik kontrastlı görüntüler alındı ve ADC (Apparent diffusion coefficient) görüntüleri difüzyon ağırlıklı görüntülerden elde edildi. Ayrıca pelvik incelemeye yönelik aksiyel, sagittal T2 ağırlıklı ve aksiyel T1 ağırlıklı görüntüler alındı.

Çalışmamızda prostata yönelik çekim alanında çekilen aksiyel T2A görüntüsü ve B1400'den elde olunan ADC görüntüler kullanıldı.



Şekil XIV. Magnetom Aera 1.5 Tesla, Siemens Healthcare, Germany



Şekil XV. Achieva 3.0 Tesla, Philips Medical Systems, Netherlands

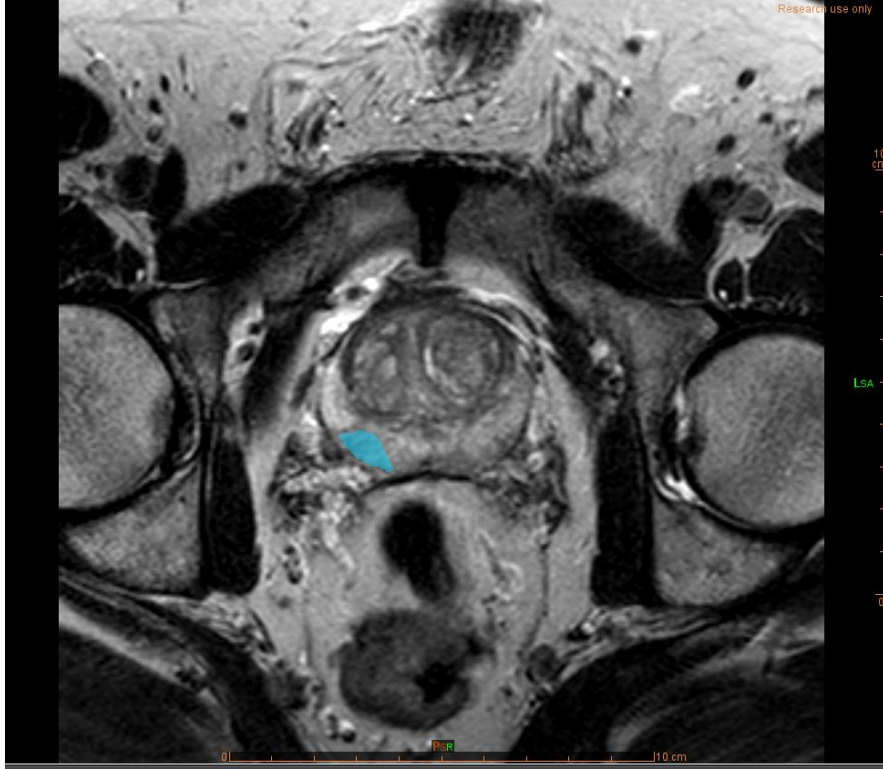
3.3. Tekstür(doku) analizi protokolü

Elde olunan aksiyel T2 ağırlıklı (T2A) görüntüler ve ADC görüntüler Olea Sphere© 3.0 programında volümetrik, üç boyutlu segmentasyonu iki radyolog tarafından birbirinden bağımsız olarak manuel yöntemle yapılmıştır.

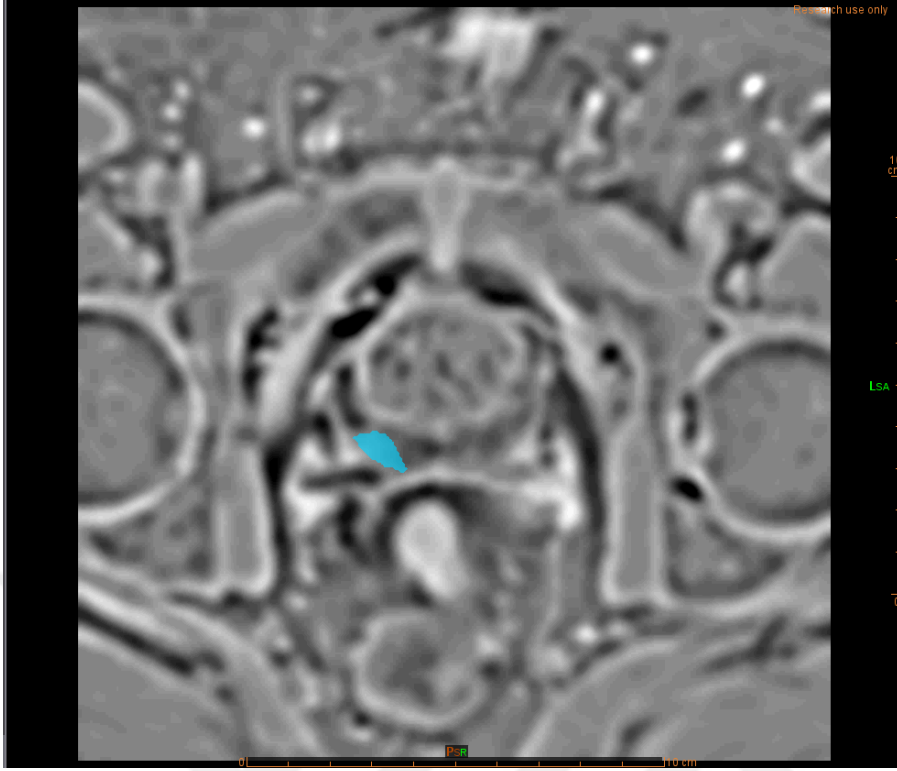
Segmentasyon ilgilenilen lezyonun izlendiği tüm kesitlerde manuel yöntem ile yapılarak üç boyutlu “volume of interest” (VOI)’ler oluşturulmuştur. Ardından görüntüler normalize edildi, aykırı pikseller $\pm 3\sigma$ (sigma) yöntemiyle çıkartıldı. Pikseller yeniden şekillendirildi. Gri seviyeler diskretize edildi. Elde edilen görüntülerin sırayla 2 milimetre (mm), 4 mm ve 6 mm kernel ile Laplacian of Gaussian filtre görüntüleri çıkartıldı. Segmentasyon ve diğer aşamalardan sonra, volümlerden radiomics tekstür özelliklerini çıkarmadan önce; Olea Sphere© 3.0 programında bulunan PyRadiomics tabanlı, Radiomics modülünde resampling başlıklı alanda binwidth değerleri, her görüntüde aynı tutulmak üzere, aksiyel T2 ağırlıklı görüntülerde ve ADC görüntülerde 0.05 olarak uygulandı.

Laplacian of Gaussian (LoG) filtreleri ve diğer bahsedilen aşamalar birlikte veri havuzunun daha fazla boyutta olması ve tekstür özellikleri çıkarımından önce standardizasyonun elde edilmesi hedeflendi.

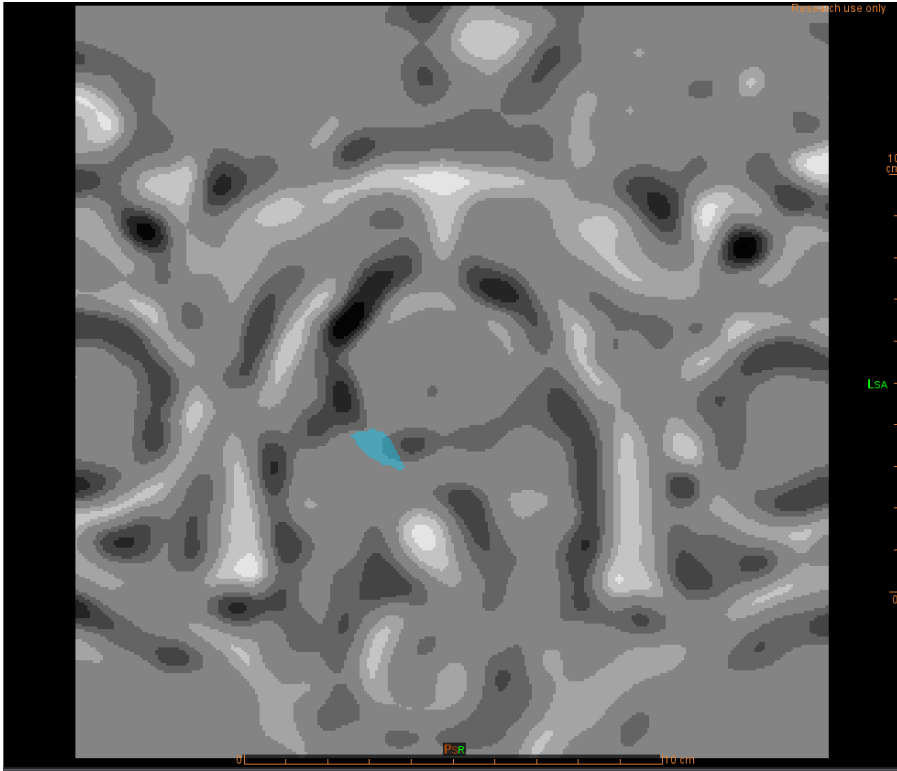
Tekstür özellikleri, segmentasyon volümleriyle histogram eğrisi ve matrisler elde edilerek, birinci derece, ikinci derece ve üçüncü derece istatistik hesaplamasıyla kantitatif olarak çıkartıldı. Aksiyel T2A görüntülerde, ADC görüntülerde ve bu görüntülerin LoG filtreleri görüntüleriyle birlikte her bir görüntüye ait 111 öz nitelik (17 şekil (shape), 19 birinci derece (first order), 24 GLCM, 5 NGTDM, 16 GLRLM, 16 GLSZM, 14 GLDM) elde edildi.



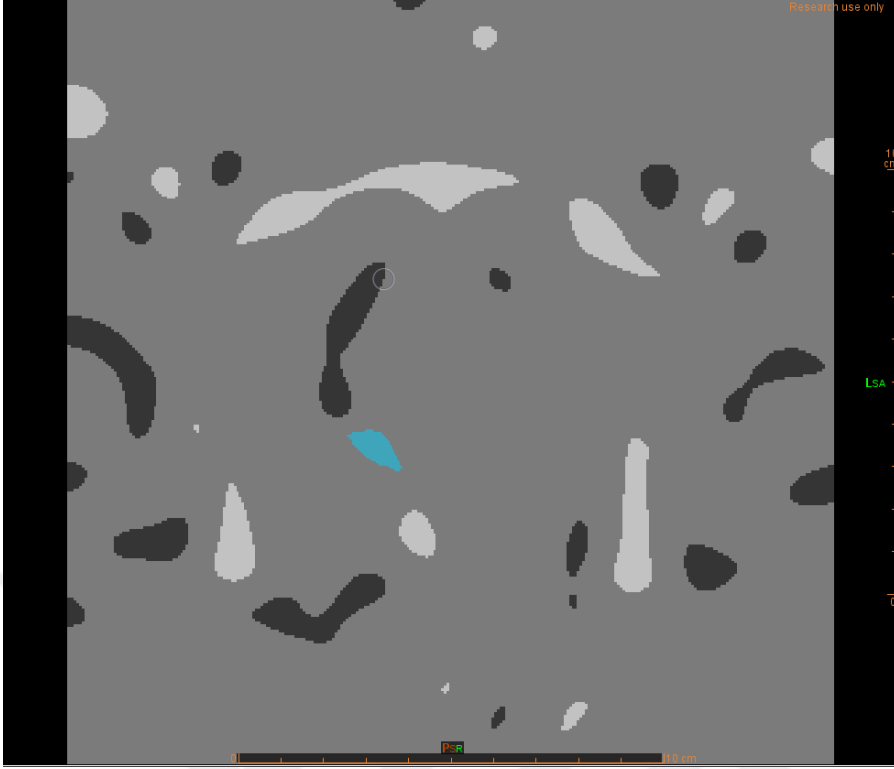
Şekil XVI. OLEA Sphere© 3.0 programında aksiyel T2A görüntülemeye manuel yöntem ile çizilmiş ROI (“region of interest”)’si



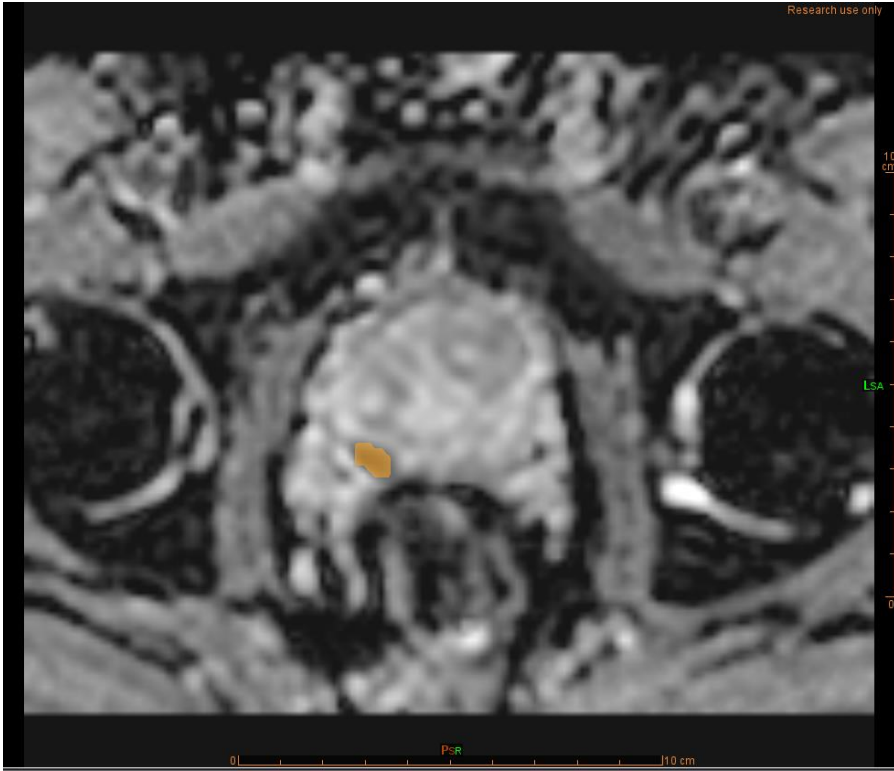
Şekil XVII. Aynı hastanın aksiyel T2A, Laplacian of Gaussian 2 mm filtreli görüntüsü



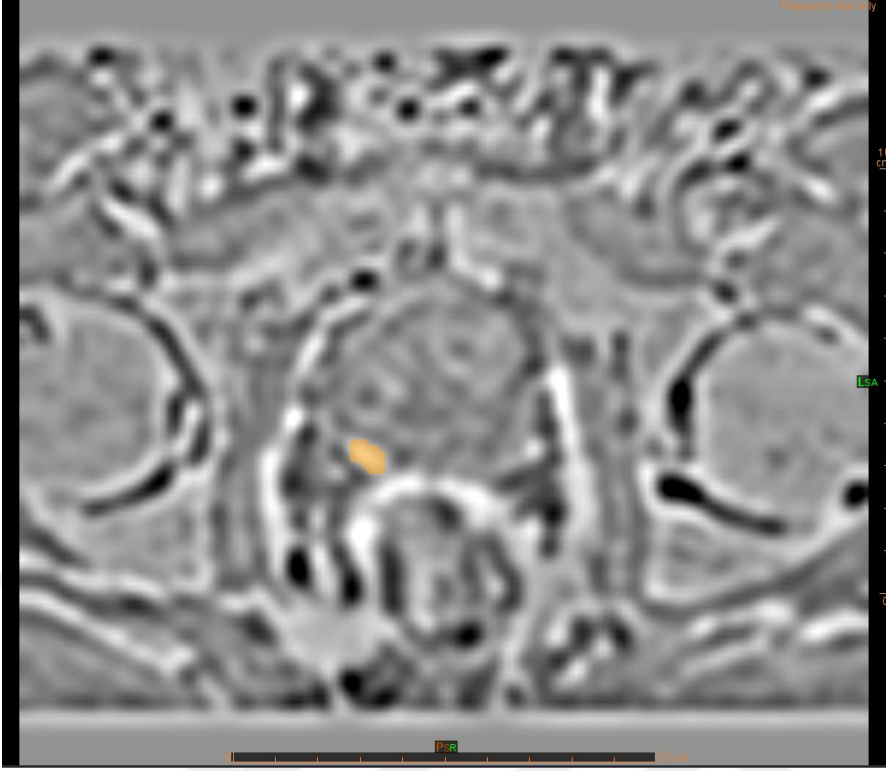
Şekil XVIII. Aksiyel T2A, Laplacian of Gaussian 4 mm filtreli görüntüsü



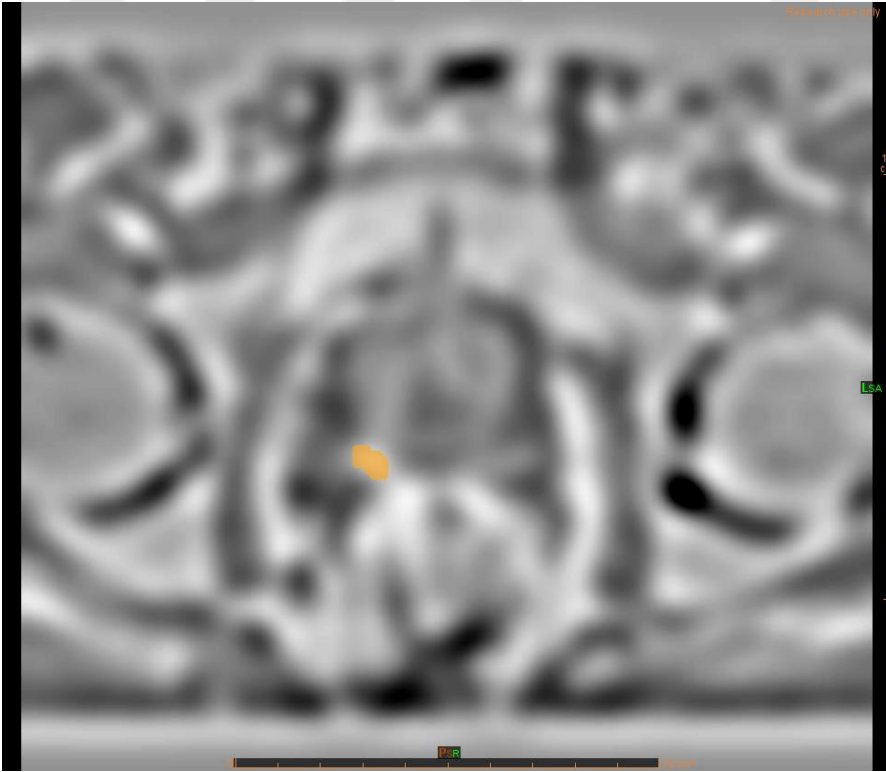
Şekil XIX. Aksiyel T2A, Laplacian of Gaussian 6 mm filtreli görüntüsü



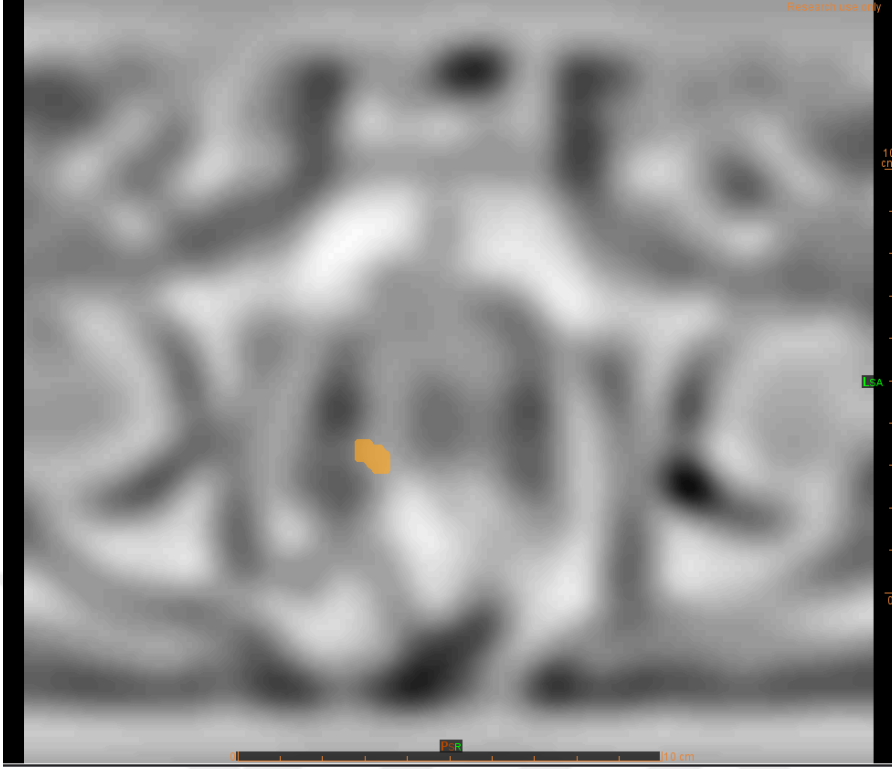
Şekil XX. ADC görüntüsü



Şekil XXI. ADC, Laplacian of Gaussian 2 mm filtreli görüntüsü



Şekil XXII. ADC, Laplacian of Gaussian 4 mm filtreli görüntüsü



Şekil XXIII. ADC, Laplacian of Gaussian 6 mm filtreli görüntüsü

Tablo X. Aynı hastanın, örnek olarak aksiyel T2A görüntüler için OLEA Sphere© 3.0 programından çıkartılan özniteliklerin tablosu

Original Shape Mesh Volume	608.7083333333334
Original Shape Voxel Volume	623.0
Original Shape Surface Area	506.3987898080263
Original Shape Surface Area to Volume Ratio	0.8319235372299699
Original Shape Sphericity	0.6859055183638026
Original Shape Compactness 1	0.03013667414695108
Original Shape Compactness 2	0.32269548633026557
Original Shape Spherical Disproportion	1.4579267453416265
Original Shape Maximum 3D Diameter	21.656407827707714
Original Shape Maximum 2D Diameter Slice	17.0
Original Shape Maximum 2D Diameter Column	14.212670403551895
Original Shape Maximum 2D Diameter Row	11.661903789690601
Original Shape Major Axis Length	17.69077041881334
Original Shape Minor Axis Length	9.483741966065732

Original Shape Least Axis Length	6.037307577290702
Original Shape Elongation	0.5360841694028315
Original Shape Flatness	0.34126877656330307
Original First Order Energy	206.27103876068963
Original First Order Total Energy	206.27103876068963
Original First Order Entropy	4.780496240510556
Original First Order Minimum	-0.5512931809415401
Original First Order 10th Percentile	0.006394369938292484
Original First Order 90th Percentile	0.9558694938260384
Original First Order Maximum	1.4655464456882097
Original First Order Mean	0.4553350098034807
Original First Order Median	0.408112942303264
Original First Order Interquartile Range	0.5120138957432825
Original First Order Range	2.01683962662975
Original First Order Mean Absolute Deviation	0.28674489628498323
Original First Order Robust Mean Absolute Deviation	0.20664886467413476
Original First Order Root Mean Squared	0.5754069517563356
Original First Order Standard Deviation	0.35179992748262756
Original First Order Skewness	0.27465201839873543
Original First Order Kurtosis	2.562045379629406
Original First Order Variance	0.12376318897678201
Original First Order Uniformity	0.041468171664575434
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Autocorrelation	506.694968378832
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Joint Average	21.885089714655326
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Cluster Prominence	53576.96182116289
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Cluster Shade	530.1741223794396
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Cluster Tendency	145.16900010814163
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Contrast	34.33044965346281
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Correlation	0.6152141658332171
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Difference Average	4.4979127914225865
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Difference Entropy	3.5609532793873266
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Difference Variance	13.508906405579467
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Joint Energy	0.0037664518423005987

Original Gray Level Co-occurrence Matrix Joint Entropy	8.360561134103417
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Informal Measure of Correlation 1	-0.22118344096206408
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Informal Measure of Correlation 2	0.9314018254875944
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Difference Moment	0.20242928029906168
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Maximal Correlation Coefficient	0.6858431937490034
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Difference Moment Normalized	0.9818844891197451
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Difference	0.29670176648543917
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Difference Normalized	0.9086297312861956
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Variance	0.2070294298653964
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Maximum Probability	0.010664621234986413
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Sum Average	43.77017942931066
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Sum Entropy	5.490124051467005
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Sum of Squares	44.87486244040111
Original Gray Level Run Length Matrix Short Run Emphasis	0.958141012358158
Original Gray Level Run Length Matrix Long Run Emphasis	1.1863639884143795
Original Gray Level Run Length Matrix Gray Level Non Uniformity	24.20429876230496
Original Gray Level Run Length Matrix Gray Level Non Uniformity Normalized	0.04113092856250389
Original Gray Level Run Length Matrix Run Length Non Uniformity	527.6849528738735
Original Gray Level Run Length Matrix Run Length Non Uniformity Normalized	0.8960751267408161
Original Gray Level Run Length Matrix Run Percentage	0.9445610569206072
Original Gray Level Run Length Matrix Gray Level Variance	50.07668384093973
Original Gray Level Run Length Matrix Run Variance	0.0642124644538224
Original Gray Level Run Length Matrix Run Entropy	5.057579511499967
Original Gray Level Run Length Matrix Low Gray Level Run Emphasis	0.004855142119784169
Original Gray Level Run Length Matrix High Gray Level Run Emphasis	516.008149214568
Original Gray Level Run Length Matrix Short Run Low Gray Level Emphasis	0.004733817626182166
Original Gray Level Run Length Matrix Short Run High Gray Level Emphasis	494.4566237969929
Original Gray Level Run Length Matrix Long Run Low Gray Level Emphasis	0.005384472400627958
Original Gray Level Run Length Matrix Long Run High Gray Level Emphasis	612.9559910954598
Original Gray Level Size Zone Matrix Small Area Emphasis	0.6722130497447004
Original Gray Level Size Zone Matrix Large Area Emphasis	11.46551724137931
Original Gray Level Size Zone Matrix Gray Level Non Uniformity	10.910344827586206
Original Gray Level Size Zone Matrix Gray Level Non Uniformity Normalized	0.03762187871581451

Original Gray Level Size Zone Matrix Size Zone Non Uniformity	121.42068965517241
Original Gray Level Size Zone Matrix Size Zone Non Uniformity Normalized	0.418692033293698
Original Gray Level Size Zone Matrix Zone Percentage	0.4654895666131621
Original Gray Level Size Zone Matrix Gray Level Variance	57.670499405469684
Original Gray Level Size Zone Matrix Zone Variance	6.850428061831154
Original Gray Level Size Zone Matrix Zone Entropy	6.275414855206324
Original Gray Level Size Zone Matrix Low Gray Level Zone Emphasis	0.006822009465471305
Original Gray Level Size Zone Matrix High Gray Level Zone Emphasis	520.5137931034483
Original Gray Level Size Zone Matrix Small Area Low Gray Level Emphasis	0.0057826215390711895
Original Gray Level Size Zone Matrix Small Area High Gray Level Emphasis	351.7160111167076
Original Gray Level Size Zone Matrix Large Area Low Gray Level Emphasis	0.03530004267474624
Original Gray Level Size Zone Matrix Large Area High Gray Level Emphasis	5750.982758620689
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Coarseness	0.014144656271112757
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Contrast	0.21857180855994038
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Busyness	0.10004975138123244
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Complexity	1748.0493403089226
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Strength	6.933205245808215
Original Gray Level Dependence Matrix Small Dependence Emphasis	0.3939703309092497
Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence Emphasis	7.674157303370786
Original Gray Level Dependence Matrix Gray Level Non Uniformity	25.834670947030496
Original Gray Level Dependence Matrix Dependence Non Uniformity	146.3804173354735
Original Gray Level Dependence Matrix Dependence Non Uniformity Normalized	0.23496054146945988
Original Gray Level Dependence Matrix Gray Level Variance	49.67556147569494
Original Gray Level Dependence Matrix Dependence Variance	1.713662210244532
Original Gray Level Dependence Matrix Dependence Entropy	6.7025035089750595
Original Gray Level Dependence Matrix Low Gray Level Emphasis	0.004744188246082565
Original Gray Level Dependence Matrix High Gray Level Emphasis	516.1107544141252
Original Gray Level Dependence Matrix Small Dependence Low Gray Level Emphasis	0.0029395812776275747
Original Gray Level Dependence Matrix Small Dependence High Gray Level Emphasis	205.19030132023383
Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence Low Gray Level Emphasis	0.02329421349318
Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence High Gray Level Emphasis	4022.983948635634

3.2. Biyopsi Tekniği

Tüm hastalarda histopatolojik verifikasyon multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme sonrası, 18 Gauge tam otomatik iğne ile, şüpheli alandan-alanlardan hedefe yönelik biyopsi ve ardından tamamlayıcı biyopsiler yapılarak elde edildi.

3.4.Özellik Seçme ve Sınıflandırma

Tüm hastalarda aksiyel T2 Ağırlıklı (T2A), ADC görüntülerden ve bu görüntülerin Laplacian of Gaussian filtreli görüntülerlerinin bir tanesi için 111 öznitelik çıkartıldı. Filtreli görüntülerle birlikte toplamda 8 seri mevcut idi. Her bir gözlemci için 888, iki gözlemci için toplamda 1776 öznitelik elde edildi. 77 hastada toplamda 136.752 öznitelik içeren veri seti elde edildi.

Öznitelik seçim aşamasında intra-class correlation (sınıf içi korelasyon) analizi, eşik değeri 0.80 alınarak tekrarlanabilir öznitelikler çıkarıldı. T2 ağırlıklı görüntüler ve ADC görüntüler birleştirilerek ayrı bir veri seti elde edildi. Ardından pearson korelasyon analizi sonucunda T2A’da 28, ADC’de 31 ve kombine grupta 50 öznitelik seçildi. Veriler standardize edildi. Bu veri setinden wrapper tabanlı ardışık öznitelik seçim algoritma ile (Backward propagated, 5-fold cross-validation, estimator: logistic regression) öznitelikler seçildi. T2A’da 5, ADC’de 5 ve kombine grupta 15 öznitelik seçildi. Bu gruplarda seçilen özelliklerin 6’sı T2A, 9’u ADC görüntülerden elde edildi.

3.5.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 25.0 programı ile yapılmıştır. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile değerlendirildi. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri (ortalama, median, minimum, maksimum, standart sapma ve standart hata) çalışıldı.

Sayısal değişkenlerde, iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenlerde Student-t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi uygulandı. Student-t testi uygulanmadan önce varyansların homojenliği Levene testi ile birlikte belirlendi.

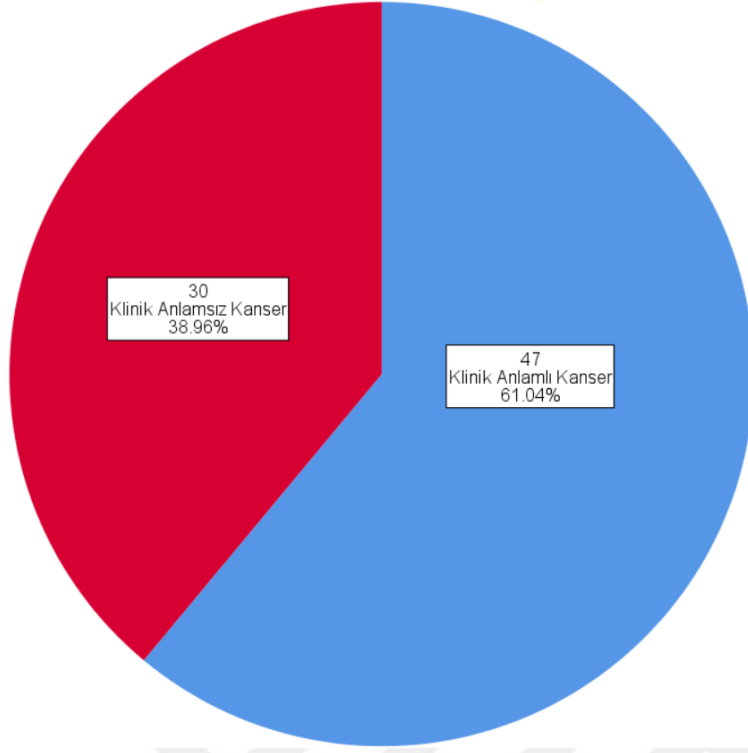
Makine öğrenmesi algortimaları oluşturulurken öznelilikler seçildikten sonra Support Vector Machine (SVM) ve Logistic Regression (LR) algoritmaları kullanılarak modeller oluşturuldu. Modellerin performans farklılıkları Wilcoxon ve Friedman testleri ile değerlendirildi. T2A, ADC ve kombine grupta Support Vector Machine ve Logistic Regression algoritmaları ROC eğrisi, AUC, sensitivite ve spesifiteleri hesaplanmış ve değerlendirilmiştir. Modellerin performans farklılıkları ROC eğrileri ve AUC ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

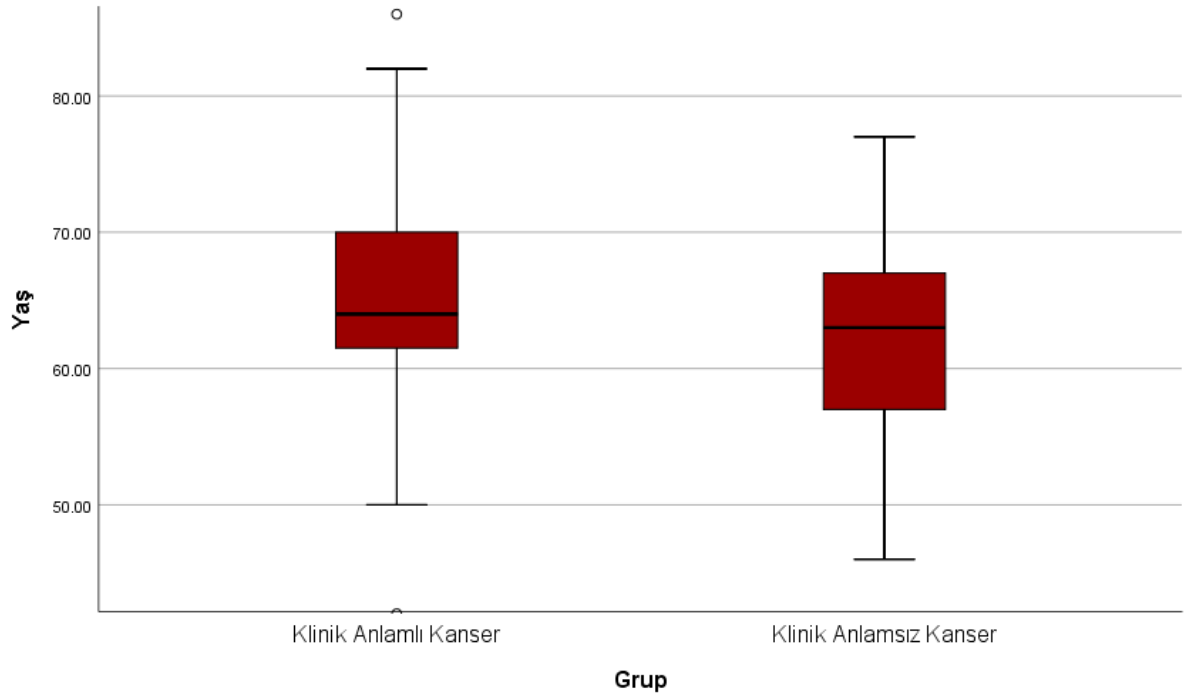
4.1.Tanımlayıcı Bulgular

Çalışmamızda klinik olarak anlamlı kanseri olan hasta sayısı 47, klinik olarak anlamsız kanseri olan hasta sayısı ise 30'dur.

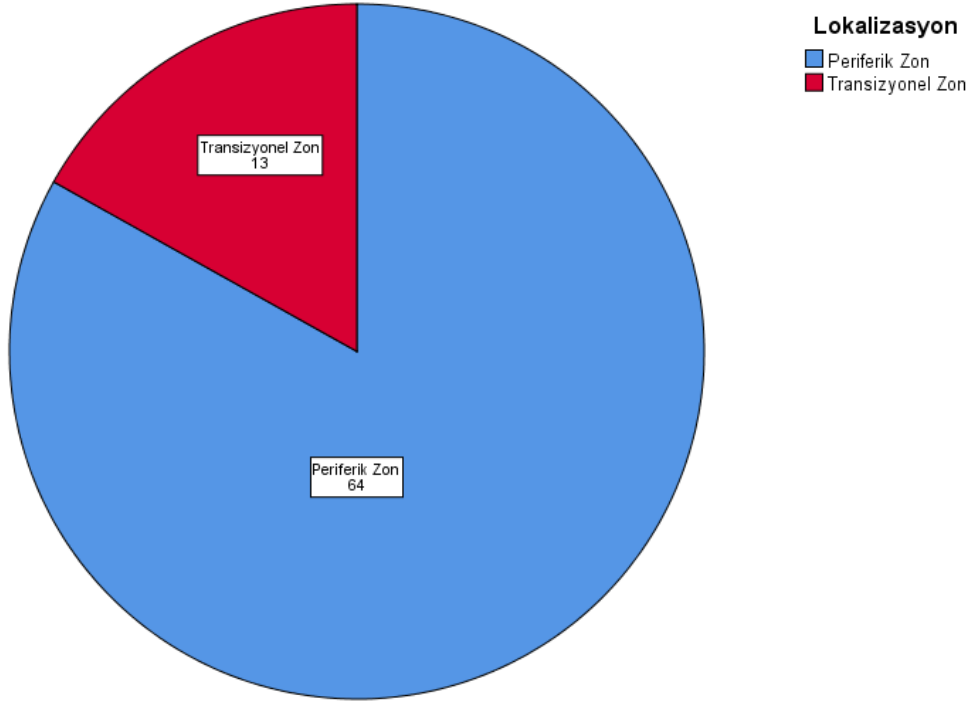
Her iki grupta da hastaların yaşları shapiro-wilk testine göre parametrik dağılım göstermekteydi (Klinik olarak anlamlı prostat kanseri, $p=0.625$, Klinik olarak anlamsız prostat kanseri, $p=0.986$). Hastaların yaşları arasında bağımsız T testine göre anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.086$).



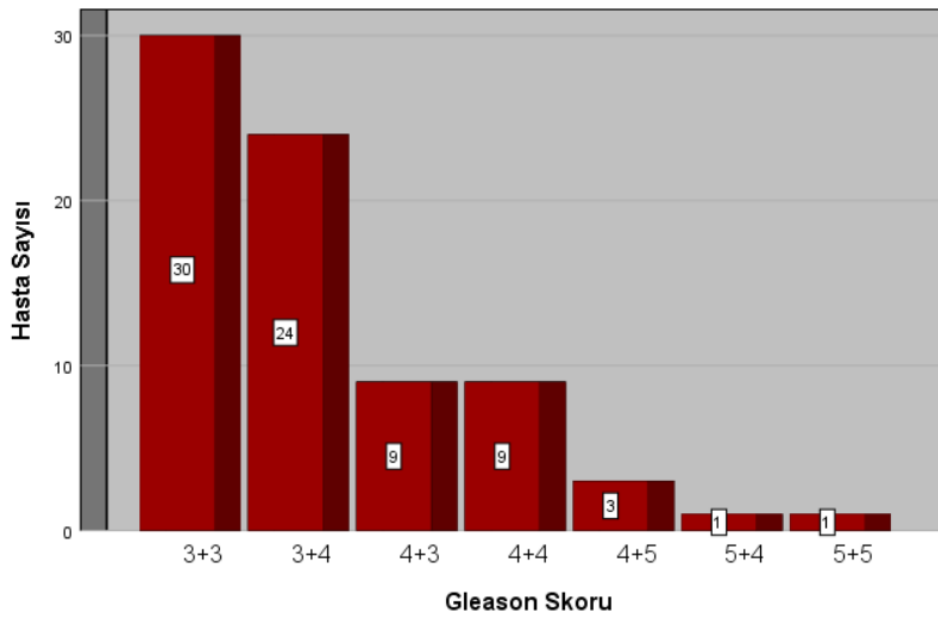
Şekil XXIV. Klinik olarak anlamlı kanser ve klinik olarak anlamsız kanser hasta sayıları



Şekil XXV. Her iki grupta hastaların yaşlarının dağılımları

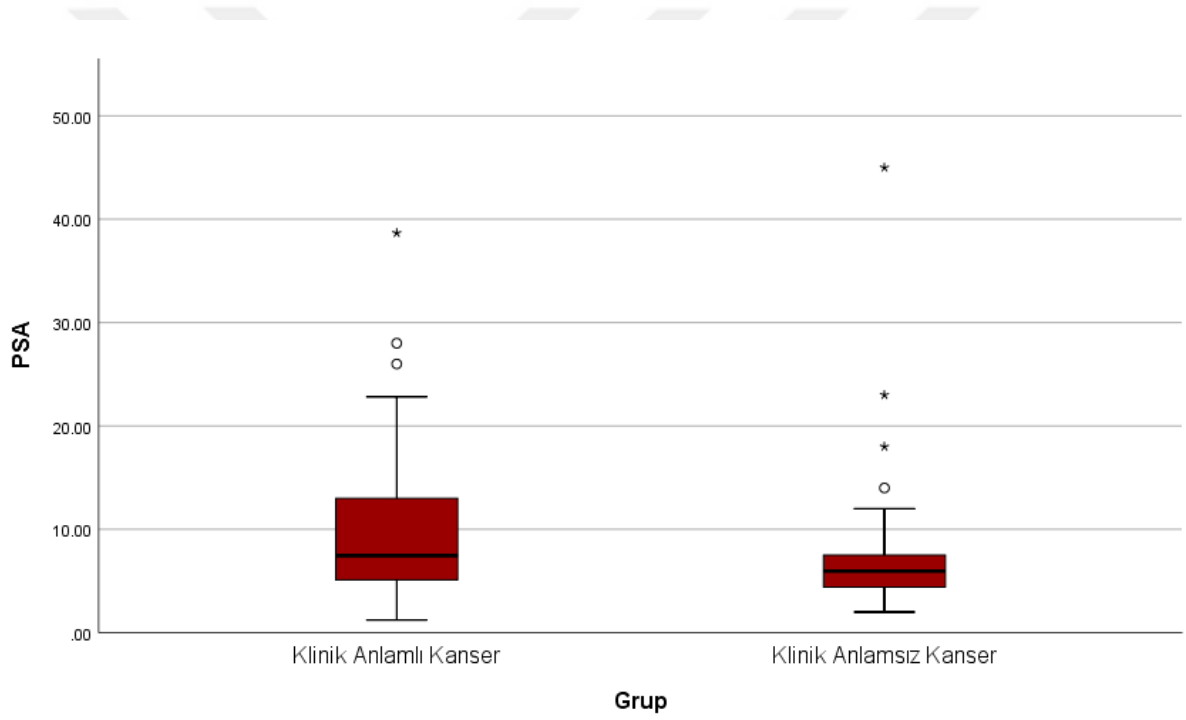


Şekil XXVI. Hastalarda lezyon lokalizasyonlarının dağılımı



Şekil XXVII. Lezyonların Gleason Skoru dağılımı

PSA değerleri ise her iki grupta Shapiro-Wilk testine göre non-parametrik dağılım göstermekteydi (Klinik olarak anlamlı prostat kanseri, $p<0.001$, Klinik olarak anlamsız prostat kanseri, $p<0.001$). PSA değerleri klinik anlamlı prostat kanseri grubunda Mann-Whitney U testine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.44$).



Şekil XXVIII. Her iki grupta PSA değerleri

Tablo XI. Tanımlayıcı özelliklerin değerleri

		<i>Klinik Olarak Anlamlı Kanser</i>	<i>Klinik Olarak Anlamsız Kanser</i>
Hasta sayısı		47	30
Yaş (yıl)	<i>Ortalama ± Standart sapma</i>	65.19 ± 8.75	61.9 ± 6.9
	<i>Median (Min- Maks)</i>	64 (42-86)	63 (46-77)
PSA değeri	<i>Ortalama ± Standart sapma</i>	10.29 ± 7.65	8.59 ± 8.35
	<i>Median (Min- Maks)</i>	7.46 (1.22-38.67)	5.95 (2-45)

4.2.Makine Öğrenmesi Modellerinde Kullanılan Tekstür Özelliklerinin Analizi ve Bulguları

Makine öğrenmesi modellerinde çalışılmak üzere ardışık algoritmalar sonrasında T2’de 5, ADC’de 5 Kombine modelde ise 6’sı T2, 9’u ADC olmak üzere 15 öznelik seçildi. Kombine modelde kullanılan özneliklerin 3’ü T2’de kullanılanlarla, 1’i ADC’de kullanılan ile aynıydı.

Tablo XII. T2A, ADC ve kombine grupta ardışık öznitelik seçim algoritması kullanılarak seçilen özellikler

Seçilen Öznitelikler		
Aksiyel T2 ağırlıklı	ADC	Kombine
Original Shape Surface Area to Volume Ratio	Original Shape Mesh Volume	T2- Original Shape Surface Area to Volume Ratio
Original Shape Sphericity	Original Shape Surface Area to Volume Ratio	T2- Original Shape Sphericity
Original First Order Root Mean Squared	Original First Order Entropy	T2- Original Shape Elongation
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Correlation	Original First Order Skewness	T2- Original Shape Flatness
LOG4 Original Gray Level Co-occurrence Matrix Informal Measure of Correlation 1	LOG4 Original First Order Kurtosis	T2- Original Gray Level Co-occurrence Matrix Correlation
		T2- LOG2 Original First Order 90th Percentile
		ADC- Original First Order Entropy
		ADC- Original First Order Minimum
		ADC- Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Variance
		ADC- Original Gray Level Size Zone Matrix Small Area Emphasis

		ADC- Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence Low Gray Level Emphasis
		ADC- LOG4 Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Variance
		ADC- LOG6 Original Gray Level Co-occurrence Matrix Informal Measure of Correlation 1
		ADC- LOG6 Original Gray Level Co-occurrence Matrix Maximal Correlation Coefficient
		ADC- LOG6 Original Gray Level Size Zone Matrix Zone Variance

Tablo XIII. T2’de kullanılan radiomics özelliklerinin tanımlayıcı istatistikleri

T2-Radiomics			1.gözlemci		2.gözlemci	
		n	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma
Original First Order Root Mean Squared	KOAK	47	0.4099	0.18014	0.4176	0.17268
	KOAsK	30	0.3922	0.15964	0.4084	0.15694

Original Gray Level Co-occurrence Matrix Correlation	KOAK	47	0.3908	0.18261	0.4143	0.14526
	KOAsK	30	0.3006	0.20248	0.3439	0.21508
Original Shape Elongation	KOAK	47	0.6172	0.15428	0.6380	0.15716
	KOAsK	30	0.5726	0.16349	0.6098	0.15683
Original Shape Flatness	KOAK	47	0.3666	0.16886	0.3850	0.17336
	KOAsK	30	0.2884	0.23519	0.3087	0.24538
Original Shape Sphericity	KOAK	47	0.6492	0.10469	0.6420	0.10170
	KOAsK	30	0.7335	0.06503	0.7316	0.05963
Original Shape Surface Area to Volume Ratio	KOAK	47	1.1002	0.42914	1.0318	0.35925
	KOAsK	30	1.4639	0.45003	1.3520	0.42236
LOG2 Original First Order 90th Percentile	KOAK	47	0.9478	0.56703	0.9534	0.51653
	KOAsK	30	0.8566	0.59419	0.9293	0.61117

LOG4 Original Gray Level Co- occurrence	KOAK	47	-0.4155	0.14380	-0.4045	0.11686
Matrix Informal Measure of Correlation 1	KOAsK	30	-0.4303	0.19126	-0.4060	0.19122

Tablo XIV. ADC’de kullanılan radiomics özelliklerinin tanımlayıcı istatistikleri

ADC- Radiomics		n	1.gözlemci		2.gözlemci	
			Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma
Original First Order Entropy	KOAK	47	4.2605	0.76123	4.2594	0.81069
	KOAsK	30	3.6885	0.65163	3.8070	0.55377
Original First Order Minimum	KOAK	47	-0.0165	0.63753	-0.0716	0.75991
	KOAsK	30	0.5195	0.57425	0.4711	0.61872
Original First Order Skewness	KOAK	47	-0.1393	2.94510	0.0255	1.72591
	KOAsK	30	0.2558	0.50328	0.2499	0.50853

Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Variance	KOAK	47	0.2663	0.07745	0.2582	0.07572
	KOAsK	30	0.2918	0.08924	0.2766	0.07147
Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence Low Gray Level Emphasis	KOAK	47	0.3351	0.68828	0.3428	0.79393
	KOAsK	30	0.4370	0.50224	0.3583	0.45227
Original Gray Level Size Zone Matrix Small Area Emphasis	KOAK	47	0.6451	0.07606	0.6445	0.07854
	KOAsK	30	0.7011	0.11617	0.7167	0.10471
Original Shape Mesh Volume	KOAK	47	762.7399	1065.01078	893.8007	1289.48885
	KOAsK	30	129.6380	124.75952	157.8517	165.58547
Original Shape Surface Area to Volume Ratio	KOAK	47	1.1189	0.29632	1.0601	0.31608
	KOAsK	30	1.5134	0.39035	1.3718	0.28721
LOG4 Original First Order Kurtosis	KOAK	47	2.5196	0.98316	2.5170	0.95502
	KOAsK	30	3.0111	2.45759	3.0942	2.18725

LOG4 Original Gray Level Co- occurrence Matrix Inverse Variance	KOAK	47	0.1882	0.07504	0.1889	0.07366
	KOAsK	30	0.2088	0.09532	0.2066	0.09360
LOG6 Original Gray Level Co- occurrence Matrix Informal Measure of Correlation 1	KOAK	47	-0.4234	0.15553	-0.4190	0.16462
	KOAsK	30	-0.5008	0.17647	-0.4902	0.18765
LOG6 Original Gray Level Co- occurrence Matrix Maximal Correlation Coefficient	KOAK	47	0.9328	0.04880	0.9341	0.04413
	KOAsK	30	0.8920	0.13420	0.8821	0.17953
LOG6 Original Gray Level Size Zone Matrix Zone Variance	KOAK	47	46.6044	87.27780	60.5424	129.16705
	KOAsK	30	14.5741	30.49983	18.2721	38.62726

4.3.Makine Öğrenmesi Modelleri ile Sınıflandırma ve Model Performans Değerlendirme

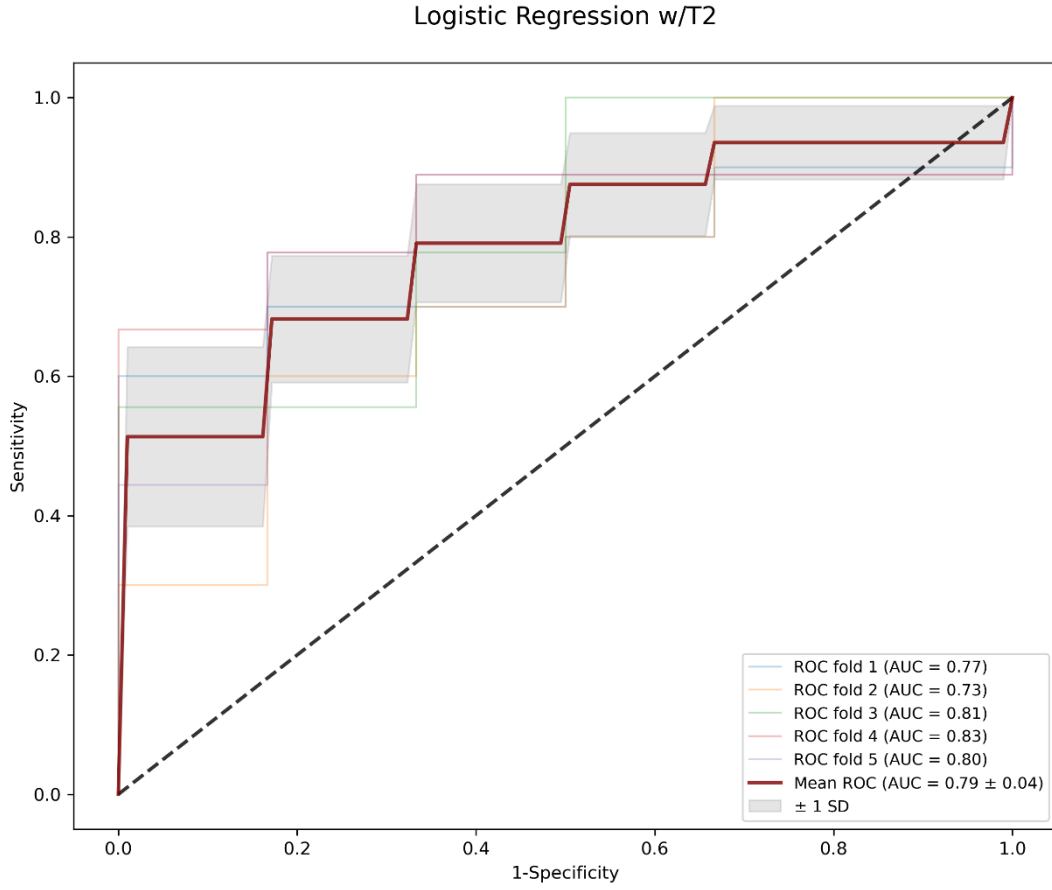
Prostat kanserlerinde klinik anlamlı kanseri non-invaziv olarak multiparametrik manyetik rezonan görüntülerde aksiyel T2A (T2) ve ADC görüntülerdeki radiomics özelliklerinden intra-class correlation sonrasında T2A’da 418, ADC’de 401 özellik seçildi. T2 ve ADC grubu kombine edilerek kombine grup adlı üçüncü bir grup oluşturuldu. Pearson korelasyon analizi sonrasında T2’de 28, ADC’de 31 ve kombine grupta 50 öznelik seçildi. Veriler standardize edildikten sonra wrapper tabanlı ardışık algoritmalar (backward propagated, 5-fold cross validation, estimator: Logistic regression) kullanılarak T2’de 5, ADC’de 5 öznelik seçildi. Kombine grupta ise 6’sı T2 ve 9’u ADC olmak üzere totalda 15 öznelik seçildi.

Ardından Support Vector Machine (SVM) ve Logistic Regression (LR) algoritmaları kullanılarak modeller oluşturuldu. Modeller çift katmanlı 5-fold cross validation tekniği ile modellerin optimizasyonu sonrasında validasyonu yapıldı.

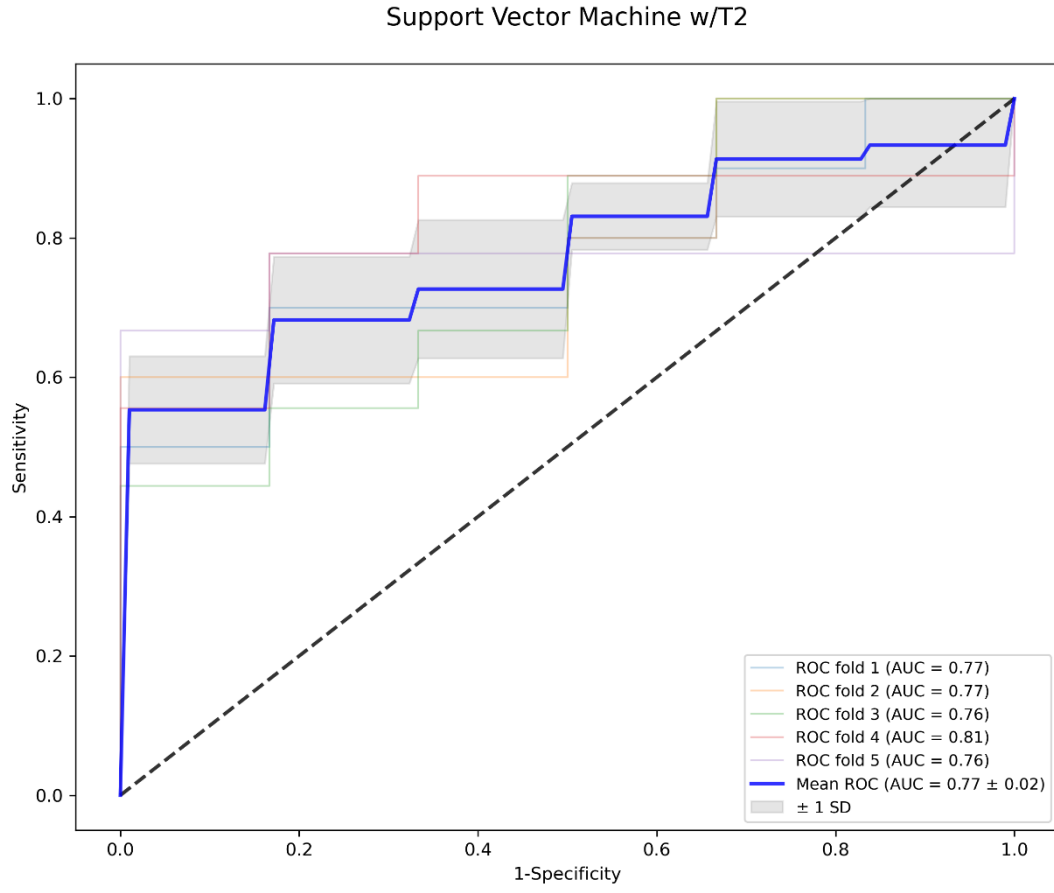
Tablo XV. T2, ADC ve Kombine gruplarda belirlenen radiomics özneliklerinin LR ve SVM makine öğrenmesi modellerinde diagnostik performansları

		Doğruluk	Sensitivite	Spesifite	Recall	F1	AUC (95% CI)
LR-T2	Eğitim	74%	77%	57%	84%	0.8	0.83 (0.82-0.83)
	Test	70%	76%	56%	79%	0.76	0.79 (0.78-0.80)
SVM-T2	Eğitim	75%	77%	52%	85%	0.81	0.75 (0.74-0.76)
	Test	64%	69%	46%	75%	0.71	0.64 (0.62-0.65)
LR-ADC	Eğitim	84%	85%	69%	90%	0.87	0.89 (0.88-0.89)
	Test	79%	82%	67%	87%	0.84	0.86 (0.84-0.88)
SVM-ADC	Eğitim	85%	85%	65%	90%	0.88	0.89 (0.88-0.89)
	Test	76%	80%	63%	85%	0.82	0.86 (0.85-0.88)

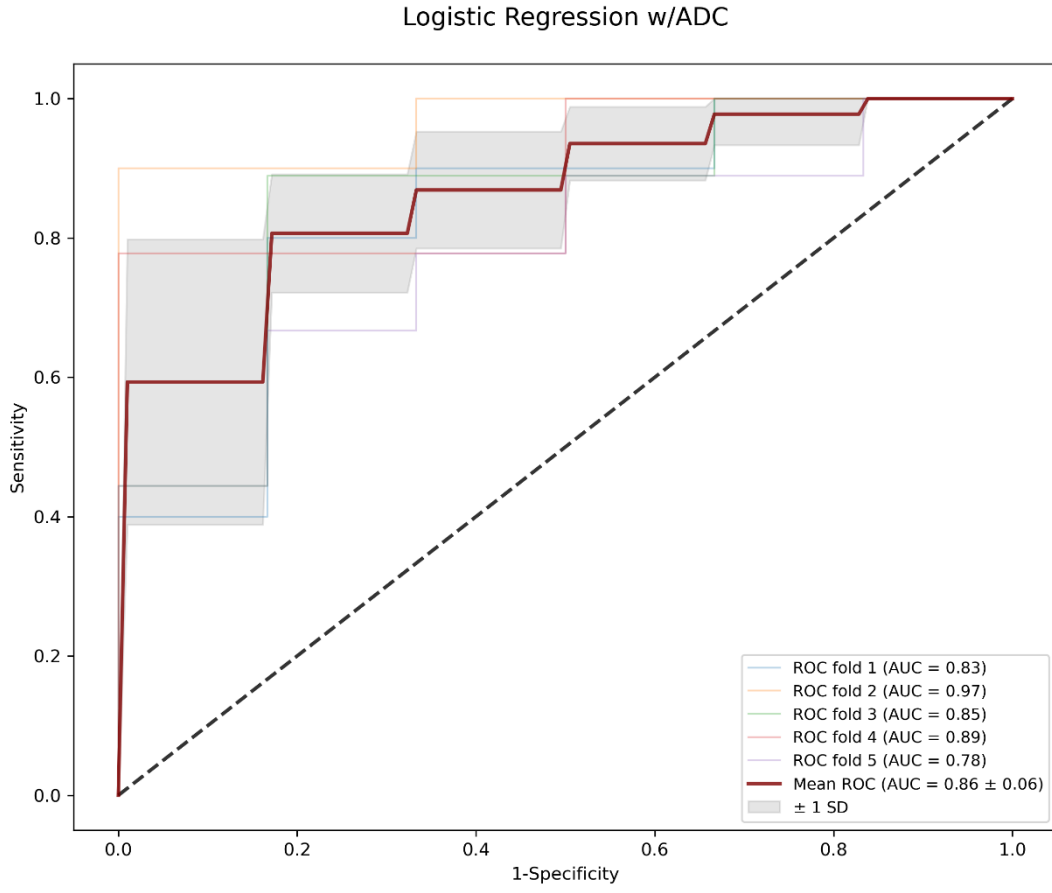
LR-Kombine	Eğitim	86%	89%	73%	95%	0.92	0.95 (0.94-0.95)
	Test	77%	85%	70%	81%	0.8	0.85 (0.83-0.87)
SVM-Kombine	Eğitim	91%	90%	68%	95%	0.93	0.95 (0.95-0.96)
	Test	72%	75%	66%	75%	0.75	0.86 (0.85-0.88)



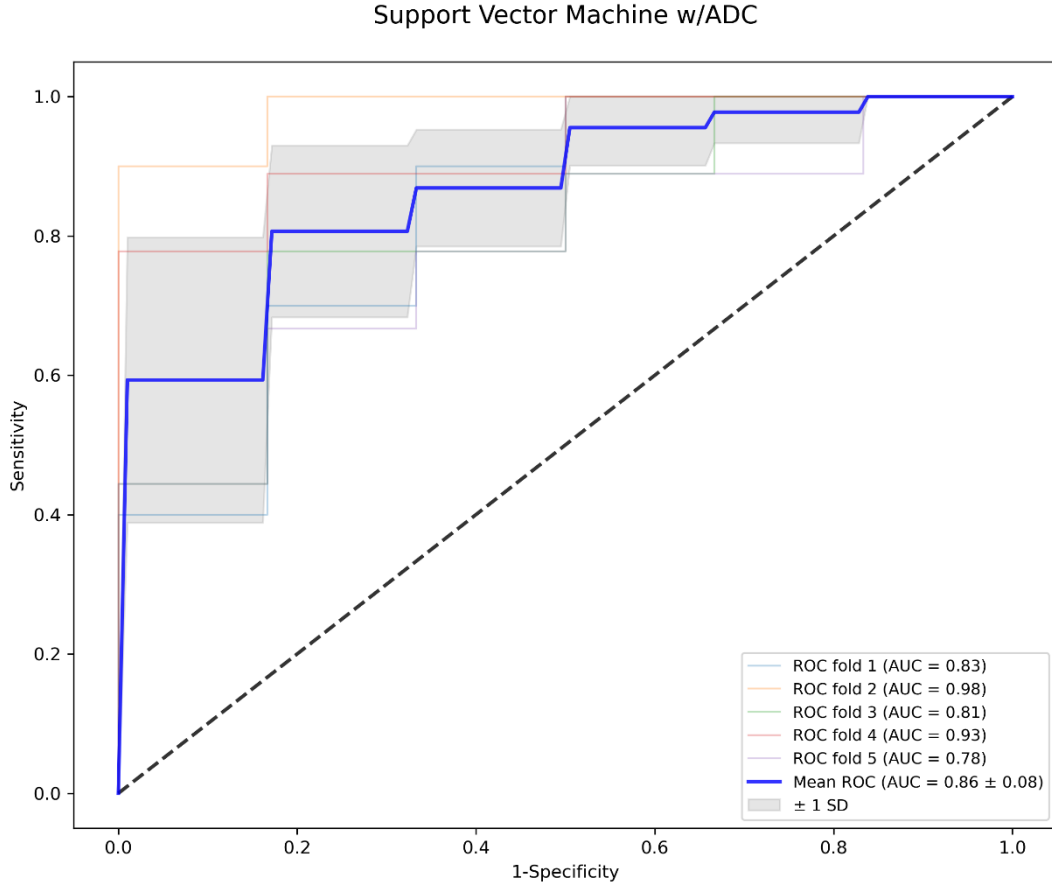
Şekil XXIX. T2’de radiomics özneteliklerinin Logistic Regression algoritması ROC eğri grafiği



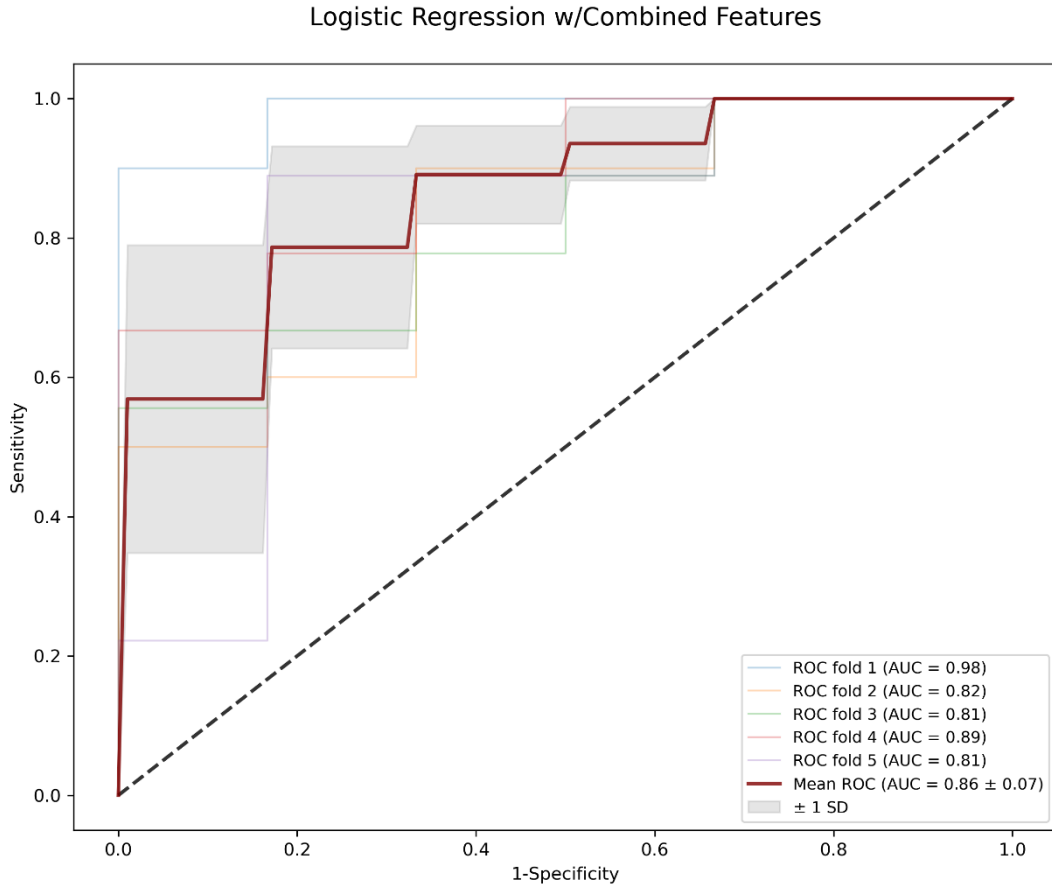
Şekil XXX. T2’de radiomics özneliklerinin Support Vector Machine algoritması ROC eğri grafiği



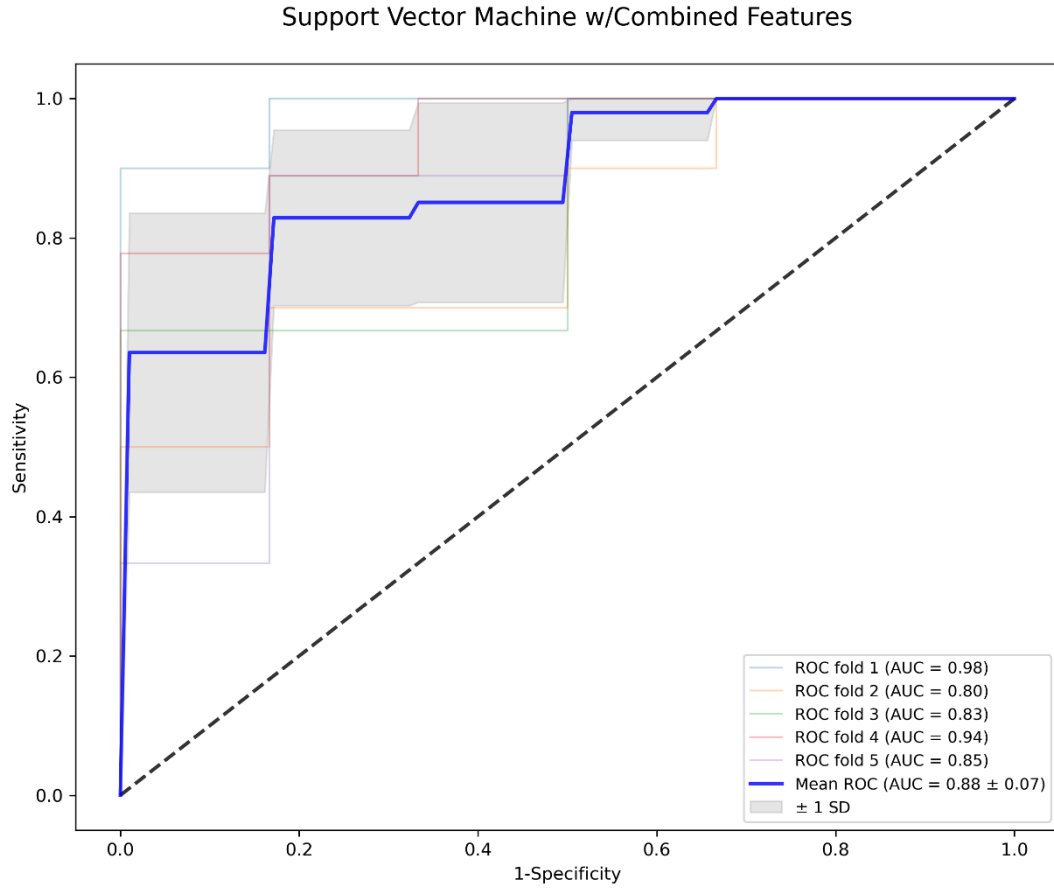
Şekil XXXI. ADC'de radiomics özniteliklerinin Logistic Regression algoritması ROC eğri grafiği



Şekil XXXII. ADC’de radiomics özneliklerinin Support Vector Machine algoritması ROC eğri grafiği



Şekil XXXIII. Kombine grup radiomics öz niteliklerinin Logistic Regression algoritması ROC eğri grafiği



Şekil XXXIV. Kombine grup radiomics öz niteliklerinin Support Vector Machine algoritması ROC eğri grafiği

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri tanısında, özellikle MpMRG’de, radiomics çalışmaları son zamanlarda artmakta ve önem kazanmaktadır. Haralick ve ark. 1979’da tekstür analizine yapısal ve istatistiksel yaklaşımını yayınlamışlardır⁸¹. Wibner ve ark. gleason skorları farklı olan prostat kanserlerini, non-kanseröz prostat dokusundan ayırmak için Haralick tekstür analizini kullanmışlardır. 147 hastada T2A ve ADC görüntüler üzerinden yapılan çalışmada farklı tekstür değerleri çalışılmış olup, değerlerin çoğu prostat kanserlerini, non-kanseröz prostat dokusundan ayırmada anlamlı olarak farklı bulunmuştur⁸².

Chen ve ark. T2A ve ADC görüntüleri üzerinden yaptıkları çalışmada radiomics modellerinin, PIRADS v2.’den daha iyi performans gösterdiğini yayınlamışlardır⁸³. 182 prostat kanseri hastası ve 199 kanser hikayesi ve bulgusu olmayan hastada, 3T MRG üzerinden yapılan çalışmada, T2A ve ADC görüntüler 2 radyolog tarafından manuel yöntemle segmentasyon yapılmıştı. Histopatolojik verifikasyon biyopsi ile yapıldıktan sonra, deneyimli radyolog tarafından histopatolojik-radyolojik eşleşme yapılmıştı. Eğitim ve validasyon grubunda en yüksek performansı T2A ve ADC görüntülerin birlikte alındığı gruptaydı. AUC değerleri ikisinde de 0.99 olarak elde olunmuştu⁸³.

Wang ve ark. 54 tümör, 47 normal periferik zon ve 48 normal transiyonel zon görüntüsü üzerinden 3T MRG ile yaptıkları çalışmada klinik olarak anlamlı olan tümörleri normal dokudan ayırmada radiomicsin rolünü göstermeyi amaçlamışlardır. T2A, DAG ve DKİ görüntüleri üzerinden yapılan çalışmada segmentasyon iki radyolog tarafından yapılmıştı. Histopatolojik verifikasyon ise radikal prostatektomi materyallerinden elde edilmiş olup, radyoloji ve patoloji uzmanı tarafından radyolojik-patolojik eşleşme yapılmıştı. Support vector machine modellemesinde radiomics’in; normal periferik zon ile karşılaştırılmasında AUC değeri 0.972, normal transizyonel zon ile karşılaştırılmasında AUC değeri 0.955, normal periferik veya transiyonel zon dokusu ile karşılaştırılmasında AUC değeri 0.952 olarak elde olunmuştu⁸⁴.

Qi ve ark. yaptıkları çalışmada PSA seviyesi 4-10 ng/mL olan (133 primer, 66 validasyon) 199 hastada prostat kanserini ayırt etmede radiomicsin kullanılabilirliğini göstermişlerdir. Bu çalışmada 3T MRG kullanılmış olup, 2 radyolog tarafından manuel yöntemle segmentasyon yapılmıştı. T2A, DAG ve DKİ görüntülerde segmentasyon yapılmış idi. Histopatolojik verifikasyon sistematik biyopsilere ek olarak kognitif füzyon biyopsi ile

yapılmış idi. Her birinde ayrı ayrı AUC değerleri, görüntü füzyon modelinden daha düşük olarak elde olunmuştu. AUC değeri görüntü-birleştirilmiş modelde primer grubunda 0.945, validasyon grubunda 0.902 olarak elde olunmuştu. Görüntü-birleştirilmiş model yaş, PSA dansitesi, parmakla rektal muayene ve PIRADS v2 skoru ile birleştirildiğinde oluşturulan kombine modelde en iyi AUC değerlerini bildirmişlerdir (Primer grupta 0.956, Validasyon grupta 0.933)⁸⁵.

Prostat kanserinde gleason skorlaması radikal prostatektomi ve biyopsi ile fark gösterebilmektedir. Çoğu zaman radikal prostatektomi sonrası, biyopside elde olunan gleason skoru yükseltilmektedir. Ancak düşürülmesi de mümkündür⁸⁶. Zhang ve ark. 166 hastada 3T MRG üzerinden yaptıkları çalışmada radiomicsin bu konudaki rolünü göstermeyi amaçlamışlardı. 166 hasta ile yapılan çalışmada eğitim grubunda 116 hasta, validasyon grubunda 50 hasta bulunmaktaydı. Segmentasyon iki radyolog tarafından manuel yöntemle yapılmıştı. T2A, ADC ve DKİ görüntülerle yapılan çalışmada, üç görüntüden elde edilen modelde en yüksek AUC değeri elde edilmişti (Eğitim grubunda 0.899, validasyon grubunda 0.868). Qi ve ark. yaptıkları çalışma ile benzer şekilde klinik evre, biyopsiden radikal prostatektomiye kadar geçen süre bu modelleme ile birleştirilip kombine model oluşturulduğunda ise en yüksek AUC değerleri elde olunmuştu (Eğitim grubunda 0.914, validasyon grubunda 0.910).

Prostat kanseri tanısında radiomics çalışmaları sadece MRG ile sınırlı değildir. Bilgisayarlı tomografi ve transrektal ultrasonografi ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Huang ve ark. 48 hasta üzerinde (36 eğitim, 12 test) yaptıkları çalışmada transrektal ultrasonografi görüntülerinden elde olunan radiomics ile prostat kanseri tespiti üzerine yaptıkları çalışmayı yayınlamışlardır. Bu çalışmada şüpheli alanlardan ve sistematik biyopsiler alınan hastalarda, transrektal ultrasonografi ile biyopsi yapılan hastaların, biyopsi sırasında iğnesinin görülmeden bir önceki görüntüler rektangüler şekilde işaretlenmişti. Radiomics tekstür özelliklerinin çıkarılmasının ardından oluşturulan makine öğrenmesi modellerinde 342 hastadan oluşan veri setinde doğruluk %70.93, sensivite %70, spesifite %71.74 olarak saptanmıştı⁸⁷.

Wildeboer ve ark. biyopsi-konfirme ve radikal prostatektomi yapılan 50 hasta üzerinden yaptıkları çalışmada transrektal ultrasonografi’de otomatize lokalizasyonu üzerine radiomics bulgularını yayınlamışlardır. Bu çalışmada B-mod, shear-wave elastografi ve dinamik kontrastlı ultraoosn incelemelerinde, otomatik segmentasyon yapılarak radiomics

bulguları elde olunmuştur. Ardından makine öğrenmesi algoritmaları ile değerlendirildiğinde prostat kanserini saptamada model AUC değeri 0.75, klinik anlamlı prostat kanserini saptamada ise model AUC değeri 0.90 olarak elde olunmuştur⁸⁸.

Osman ve ark. 342 hastada, bilgisayarlı tomografi görüntüleri üzerinden yaptıkları çalışmada radiomics'in prostat kanseri tespitindeki ve gleason skoru 6 ve 6'dan büyük olan hastaların ayırımındaki rolünü göstermeyi amaçlamışlardır. Bu çalışmada prostat kanseri için radyoterapi planlanan hastalarda, planlama için elde olunan bilgisayarlı tomografi görüntülerinde prostat dokusunun tamamı işaretlenmiştir. İşaretlemelerde olabilecek yanlışlıklar tek gözlemci ile düzeltilmiştir. Radiomics tekstür özellikleri çıkarıldıktan sonra yapılan model çalışmaları AUC değerleri ile birlikte değerlendirildiğinde, Gleason skoru 6 ve 6'dan büyük olan hastaları ayırmada en başarılı olan modelde AUC değeri eğitim grubunda 0.90, doğruluk oranı ise %86; test grubunda ise AUC 0.60, doğruluk oranı %59 bulunmuştur⁸⁹.

Prostat kanserinde, klinik anlamlı prostat kanseri ve klinik anlamsız prostat kanserinin ayrımı, tedavi yönetimi açısından önemlidir. Klinik olarak anlamsız prostat kanserlerinde tedavi genellikle aktif izlemdir. Klinik olarak anlamlı prostat kanseri tanısı için multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme iyi bir yöntemdir, ancak deneyim ve bilgi gerektirir. PIRADS kılavuzları belli bir standardizasyon sağlamıştır, ancak halen bu tanı için gelişmelere ihtiyaç vardır. Klinik anlamlı prostat kanserinin, klinik anlamsız prostat kanserinden ayırımında çeşitli radiomics çalışmaları yapılmıştır.

Bleker ve ark. klinik anlamlı prostat kanserinin, klinik anlamsız prostat kanserinden ayırımında, 130 hastada periferik zonda 171 lezyonun 3.0 T MRG görüntüleri üzerinden yaptıkları çalışmada yarı-otomatik segmentasyon yöntemi kullanmışlardır. Ayrıca modellemelerde sadece periferik zondaki lezyonlar çalışılmıştır. Çalışmada T2A ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme kullanılmıştır. Bununla birlikte dinamik kontrastlı görüntülemenin olduğu ayrı bir veri seti ile birlikte iki data set mevcuttur. En yüksek AUC değerini dinamik kontrastlı görüntülemenin de bulunduğu veri setinde test grubunda 0.87 olarak elde etmişlerdir⁹⁰.

Min ve ark. 280 prostat kanseri hastası üzerinde retrospektif yaptıkları çalışmalarında bizim çalışmamız ile benzer şekilde gleason skoru 6 olan hastaları klinik olarak anlamsız, gleason skoru 6'dan büyük olan hastaları klinik olarak anlamlı olarak kategorize etmişlerdir.

Bu çalışmada yine bizim çalışmamızla benzer şekilde, 12 sistematik biyopsi ve buna ek olarak hedefe yönelik kognitif füzyon biyopsi ile histopatolojik verifikasyon verileri elde olunmuştu. Eğitim ve test grubu randomize seçilerek; 187 hasta eğitim grubunda, 93 hasta ise test grubunda kategorize edilmişti. Bizim çalışmamızdan farklı olarak tüm manyetik rezonans görüntülemeler 3.0 T MRG ile yapılmıştı. Yine bizim çalışmamızdan farklı şekilde; T2A, DAG ve ADC görüntülerde segmentasyonlar tek radyolog tarafından yapıldıktan sonra, alanında daha tecrübeli radyolog tarafından segmentasyonlar verifiye edilmişti. “Radiomics signature” için 9 farklı tekstür parametresi seçildikten sonra iki grubu kıyaslamada eğitim grubunda AUC değeri 0.872, sensitivite 0.883 ve spesifite 0.753; test grubunda AUC değeri 0.823, sensitivite 0.841 ve spesifite 0.727 olarak bulunmuştu⁹¹.

Zhang ve ark. klinik anlamlı prostat kanserinin, klinik anlamsız prostat kanserinden ayırımında retrospektif olarak tasarlanan, 3T MRG ile 76 hastada yaptıkları çalışmada radiomics nomogramı çıkarmayı hedeflemişlerdi. Modellemede T2A, DAG ve ADC görüntüler kullanılmıştı, segmentasyon ise 2 radyolog tarafından manuel olarak ICC analizi kullanılarak yapılmıştı. Bizim çalışmamızdan farklı olarak difüzyon ağırlıklı görüntüleme de kullanılmıştı. Nomogram, “radiomics signature” üzerinden elde olunan rad-skoru ve ADC değeri üzerinden çıkarılmıştı. Nomogramda AUC değerleri; eğitim grubunda 0.95, internal validasyon grubunda 0.93 olarak elde olunmuştu. Bizim çalışmamızdan farklı olarak eksternal validasyon grubu mevcuttu. Bu grupta ise AUC değeri 0.84 olarak elde olunmuştu⁹².

Peng ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada klinik anlamlı prostat kanserini, klinik anlamsız prostat kanserinden ayırmada radiomics tabanlı makine öğrenmesi algoritmalarının rolünü incelemeyi amaçlamışlardı. Çalışmada eğitim grubunda 135, internal validasyon grubunda 59 ve temporal validasyon grubunda 58 hasta olmak üzere toplamda 252 hasta bulunmakta idi. Histopatolojik verifikasyon, bizim çalışmamızla benzer şekilde 12 kor sistematik biyopsi ve hedefe yönelik biyopsiler ile elde olunmuş idi. Bizim çalışmamızda ve yukarıda belirtilen diğer çalışmalarla benzer şekilde gleason skoru 6 olan hastalar klinik olarak anlamsız prostat kanseri, gleason skoru 6’dan büyük olan hastalar ise klinik olarak anlamlı prostat kanseri olarak gruplanmıştı. Tüm görüntüler yine bizim çalışmamızdan farklı olarak 1.5 T MRG ile elde olunmuştu ve T2A, DAG, DKİ görüntüleri radiomics tekstür özelliklerinin çıkarılmasında kullanılmıştı. Segmentasyon modelleme ve internal validasyon aşamasında tek radyolog tarafından, temporal validasyon aşamasında ise

başka iki radyolog tarafından, çalışmamın diğer aşamaları kör olacak şekilde, yapılmıştı. Bizim çalışmamızda internal validasyon haricinde başka bir test grubu bulunmamakla birlikte modelleme ve internal validasyon aşamalarında iki radyolog segmentasyonları, ICC analizi ile değerlendirildikten sonra modelleme yapıldı. Modelleme aşamasından oluşturulan çeşitli modellerin AUC'si en yüksek olanlarında elde edilen AUC, sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla internal validasyon grubunda 0.915, 0.86, 0.92; temporal validasyon grubunda 1.gözlemcide 0.83, 0.44, 0.98 ve temporal validasyon grubunda 2. gözlemcide 0.86, 0.67, 0.88 olarak bulunmuştu. Bahsedilen bu değerler internal validasyon grubunda "Logistic Regression", temporal validasyon 1. gözlemcide "clinical decision Tree" ve temporal validasyon 2. gözlemcide "stepwise regression" ile elde olunmuştu. Internal validasyon grubunda saptanan değerler temporal validasyon grubundan daha yüksekti⁹³. Bahsedilen bu durumun sebebi internal validasyonda tek gözlemcinin, temporal validasyonda ise iki gözlemcinin varlığı ile açıklanabilir. Böylelikle modelleme ve internal validasyon aşamasında da iki gözlemcinin daha iyi bir sonuç sağlayacağı çıkartımı yapılabilir.

Bizim çalışmamızda T2A ve ADC görüntüler kullanıldı. Min ve ark. ve Zhang ve ark. yaptıkları çalışmalarda da kontrast madde sonrası elde edilen görüntüler kullanılmasa da DAG görüntüler farklı olarak kullanılmıştı. Peng ve ark. ise DKİ görüntüleri kullanmışlardı. Bleker ve ark. kullandıkları veri setlerinden birinde DKİ görüntüler mevcuttu. Ayrıca bahsedilen bu çalışmalarda 1.5 T veya 3.0 T olmak üzere tek bir MRG teknolojisi ile elde edilen görüntüler kullanılmıştı fakat bizim çalışmamızda biri 1.5 T, diğeri 3.0 T olmak üzere iki ayrı cihazdan görüntüler elde edildi. Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye b değerleri sabit tutularak standardizasyon elde edilmeye çalışıldı. Segmentasyon aşamasında Zhang ve ark. ile benzer şekilde çalışmamızda iki radyolog tarafından segmentasyonlar yapıldı. Eğitim ve test aşamasında değerlerimizin çok farklı olmaması ve birbirinden bağımsız iki radyolog tarafından yapılan segmentasyonların homojen olduğunun bir göstergesi olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda histopatolojik verifikasyonlar sistematik biyopsiler ve hedefe yönelik biyopsiler ile elde olundu. Önceki çalışmalar ve kılavuzlar dikkate alınarak, gleason skoru 3+3 olan hastalar klinik olarak anlamsız prostat kanseri, 3+4 ve üzeri (≥ 7) olan hastalar ise klinik olarak anlamlı prostat kanseri kabul edildi^{94,95}. PIRADS v2.1 'de klinik olarak anlamlı prostat kanseri tanımında gleason skoru yanı sıra hacim ve ekstraprostatik uzanım da

bulunmaktadır. Çalışmanın limitasyonlarından biri olan bu durumda; gleason skoru 3+3 olan hastaların MRG bulgularında ekstraprostatik uzanım yoktu. Min ve ark., Zhang ve ark. ve Peng ve ark. çalışmalarını benzer şekilde tasarlamışlardı.

Çalışmamızda “Support Vector Machine” ile T2A ve ADC görüntülerle oluşturulan kombine grupta en yüksek AUC değerleri elde edildi (Eğitim, AUC: 0.86 Sensitivite: 0.90 Spesifite: 0.68; Test, AUC: 0.86, Sensitivite: 0.75 Spesifite: 0.66). Elde ettiğimiz bu değerler Bleker ve ark. ve Min ve ark. elde ettikleri değerler ile benzerdi. Fakat bizim çalışmamızda iki ayrı MRG teknolojisinden elde edilen görüntüler mevcut idi. Ayrıca Bleker ve ark. elde ettikleri en yüksek değeri DKİ incelemenin de olduğu veri setinden saptamışlardı. Bizim çalışmamızda ise günlük pratikte uygulanımı zaman zaman güç olabilen DKİ görüntüler kullanılmamıştı. Zhang ve ark. elde ettikleri nomogramda daha yüksek AUC değeri saptamışlarsa da eksternal validasyonda elde ettikleri değer çalışmamız ile benzerdi. Peng ve ark. da internal validasyon aşamasında yüksek AUC değeri elde etmiş olsalarda, temporal validasyon aşamasında değerler yine benzerdi. Bahsedilen son iki çalışmada tek MRG teknolojisi kullanılmıştı. Ayrıca Peng ve ark. internal validasyon aşamasında tek gözlemci ile değerleri elde etmişlerdir.

Çalışmamızın limitasyonları, prospektif dizayna sahip olmaması, tek merkezli olması, hasta sayısının nispeten az olması ve temporal ve eksternal validasyon içermemesi olarak sıralanabilir.

6. SONUÇ

Prostat kanseri sıklığı giderek artan bir hastalık olup, erkeklerde ikinci en sık görülen kanserdir. Prostat kanserinin erken evrelerde semptom göstermeyebilir. Bu sebeple prostat kanserinin erken tanısı için görüntüleme, özellikler multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme, önemli rol oynamaktadır. MpMRG tekniklerini ve raporlamayı standardize etme çalışmaları devam etmektedir.

Klinik anlamlı prostat kanseri ve klinik anlamsız prostat kanseri tedavileri farklılık göstermektedir. Bu tanıya çoğu zaman histopatolojik verifikasyonla ulaşılmaktadır. Prostat biyopsisi invaziv bir yöntem olup, sık görülen kanama gibi komplikasyonlara ve sepsis gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle tedavi farklılıkları olan bu iki tanının ayırımında non-invaziv yöntemler araştırılmaya devam etmektedir. Çalışmamızda radiomics tekstür özellikleri ve makine öğrenmesi algoritmalarıyla klinik anlamlı ve klinik anlamsız prostat kanseri predikte edilmeye çalışılmıştır.

Literatürde, diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında çalışmamızda makine öğrenmesi modelleri iki farklı MRG teknolojisi ile ve hem transiyonel zon hem de periferik zonda lezyonları bulunan hasta popülasyonunda geliştirildiğinden daha kapsamlı olmasına karşın, literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında AUC değerleri benzerdir. Tek merkezli çalışmamız radiomics ve makine öğrenmesi algoritmalarının klinik anlamlı prostat kanseri ve klinik anlamsız prostat kanseri ayırımında rol alabileceğini göstermektedir. Histopatolojik verifikasyonun yerini alabilmesi için daha fazla sayıda hasta grubunda, çok merkezli, prospektif çalışmalar gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer* 2015;136(5):E359-E386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
2. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol* 2020;77(1):38-52. (In eng). DOI: 10.1016/j.eururo.2019.08.005.
3. Cutaia G, La Tona G, Comelli A, et al. Radiomics and Prostate MRI: Current Role and Future Applications. *J Imaging* 2021;7(2) (In eng). DOI: 10.3390/jimaging7020034.
4. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2016;43(3):279-88. (In eng). DOI: 10.1016/j.ucl.2016.04.012.
5. Hynes PJ, Fraher JP. The development of the male genitourinary system. I. The origin of the urorectal septum and the formation of the perineum. *Br J Plast Surg* 2004;57(1):27-36. (In eng). DOI: 10.1016/j.bjps.2003.08.019.
6. Mescher AL. Junqueira's basic histology text and atlas.562.
7. PRINS GS, BIRCH L, GREENE GL. Androgen Receptor Localization in Different Cell Types of the Adult Rat Prostate*. *Endocrinology* 1991;129(6):3187-3199. DOI: 10.1210/endo-129-6-3187.
8. Basic Anatomy and Histology of the Prostate. In: Lopez-Beltran A, Cheng L, Raspollini MR, Montironi R, eds. *Pathology of the Prostate: An Algorithmic Approach*. Cambridge: Cambridge University Press; 2017:1-9.
9. Villers A, Steg A, Boccon-Gibod L. Anatomy of the prostate: review of the different models. *Eur Urol* 1991;20(4):261-8. (In eng). DOI: 10.1159/000471714.
10. Bhavsar A, Verma S. Anatomic imaging of the prostate. *Biomed Res Int* 2014;2014:728539. (In eng). DOI: 10.1155/2014/728539.
11. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*: Elsevier, 2018.
12. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(3):565-75, viii-ix. (In eng). DOI: 10.1016/j.ecl.2011.05.012.
13. Nehikhare O, Kasivisvanathan V, Ellis H, Challacombe B. Anatomy, Physiology and Pathology of the Large Prostate. In: Kasivisvanathan V, Challacombe B, eds. *The Big Prostate*. Cham: Springer International Publishing; 2018:1-10.

14. Tewari A, Peabody JO, Fischer M, et al. An operative and anatomic study to help in nerve sparing during laparoscopic and robotic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2003;43(5):444-54. (In eng). DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00093-9.
15. Yacoub JH, Oto A. MR Imaging of Prostate Zonal Anatomy. *Radiol Clin North Am* 2018;56(2):197-209. (In eng). DOI: 10.1016/j.rcl.2017.10.003.
16. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988;12(8):619-33. (In eng). DOI: 10.1097/00000478-198808000-00003.
17. Amin M, Khalid A, Tazeen N, Yasoob M. Zonal Anatomy of Prostate. *Annals of King Edward Medical University* 1970;16(3):138. DOI: 10.21649/akemu.v16i3.212.
18. Hedayat KM, Lapraz J-C. Chapter 7 - Disorders of the prostate: Lower urinary tract obstruction and prostatitis. In: Hedayat KM, Lapraz J-C, eds. *The Theory of Endobiogeny*: Academic Press; 2019:135-164.
19. Arıncı K, A. Elhan Anatomi. 4 ed. Ankara,Türkiye: Güneş Kitabevi, 2006.
20. Kim B, Kim CK. Embryology, Anatomy, and Congenital Anomalies of the Prostate and Seminal Vesicles. In: Hamm B, Ros PR, eds. *Abdominal Imaging*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013:1797-1812.
21. Homma Y, Gotoh M, Yokoyama O, et al. Outline of JUA clinical guidelines for benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Urology* 2011;18(11):741-756. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2011.02860.x>.
22. Hald T. Urodynamics in benign prostatic hyperplasia: A survey. *The Prostate* 1989;15(S2):69-77. DOI: <https://doi.org/10.1002/pros.2990150508>.
23. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The Development of Human Benign Prostatic Hyperplasia with Age. *Journal of Urology* 1984;132(3):474-479. DOI: doi:10.1016/S0022-5347(17)49698-4.
24. Shapiro E, Becich MJ, Hartanto V, Lepor H. The Relative Proportion of Stromal and Epithelial Hyperplasia is Related to the Development of Symptomatic Benign Prostate Hyperplasia. *Journal of Urology* 1992;147(5):1293-1297. DOI: doi:10.1016/S0022-5347(17)37546-8.
25. Parsons JK. Modifiable Risk Factors for Benign Prostatic Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms: New Approaches to Old Problems. *Journal of Urology* 2007;178(2):395-401. DOI: doi:10.1016/j.juro.2007.03.103.
26. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Impotence Research* 2008;20(3):S11-S18. DOI: 10.1038/ijir.2008.55.
27. Stamey TA. Prostatitis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1981;74(1):22-40. DOI: 10.1177/014107688107400106.
28. Nickel JC. Prostatitis. *Can Urol Assoc J* 2011;5(5):306-15. (In eng). DOI: 10.5489/cuaj.11211.

29. Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. PREVALENCE OF PROSTATITIS-LIKE SYMPTOMS IN A POPULATION BASED STUDY USING THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CHRONIC PROSTATITIS SYMPTOM INDEX. *Journal of Urology* 2001;165(3):842-845. DOI: doi:10.1016/S0022-5347(05)66541-X.
30. McNaughton Collins M, Pontari MA, O’Leary MP, et al. Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis. *Journal of General Internal Medicine* 2001;16(10):656-662. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2001.01223.x.
31. Nickel JC. Classification and diagnosis of prostatitis: a gold standard? *Andrologia* 2003;35(3):160-7. (In eng). DOI: 10.1046/j.1439-0272.2003.00557.x.
32. Kitzing YX, Prando A, Varol C, Karczmar GS, Maclean F, Oto A. Benign Conditions That Mimic Prostate Carcinoma: MR Imaging Features with Histopathologic Correlation. *RadioGraphics* 2016;36(1):162-175. DOI: 10.1148/rg.2016150030.
33. Lefkowitz GK, Sidhu GS, Torre P, Lepor H, Taneja SS. Is repeat prostate biopsy for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia necessary after routine 12-core sampling? *Urology* 2001;58(6):999-1003. (In eng). DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01436-4.
34. Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1201-7. (In eng). DOI: 10.1097/01.pas.0000168178.48535.0d.
35. Schoenfield L, Jones JS, Zippe CD, et al. The incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical glands suspicious for carcinoma on first-time saturation needle biopsy, and the subsequent risk of cancer. *BJU Int* 2007;99(4):770-4. (In eng). DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06728.x.
36. San Francisco IF, Olumi AF, Kao J, Rosen S, DeWolf WC. Clinical management of prostatic intraepithelial neoplasia as diagnosed by extended needle biopsies. *BJU International* 2003;91(4):350-354. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2003.04081.x>.
37. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86. (In eng). DOI: 10.1002/ijc.29210.
38. Giona S. The Epidemiology of Prostate Cancer. In: Bott SRJ, Ng KL, eds. *Prostate Cancer*. Brisbane (AU): Exon Publications

Copyright: The Authors.; 2021.

39. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71-96. (In eng). DOI: 10.3322/ca.2007.0010.
40. Ng KL. The Etiology of Prostate Cancer. In: Bott SRJ, Ng KL, eds. *Prostate Cancer*. Brisbane (AU): Exon Publications

Copyright: The Authors.; 2021.

41. Montironi R, Scarpelli M, López Beltran A. Carcinoma of the prostate: inherited susceptibility, somatic gene defects and androgen receptors. *Virchows Arch* 2004;444(6):503-8. (In eng). DOI: 10.1007/s00428-004-0996-2.
42. Thomas LN, Douglas RC, Rittmaster RS, Too CK. Overexpression of 5 alpha-reductase type 1 increases sensitivity of prostate cancer cells to low concentrations of testosterone. *Prostate* 2009;69(6):595-602. (In eng). DOI: 10.1002/pros.20911.
43. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004;101(10 Suppl):2371-490. (In eng). DOI: 10.1002/cncr.20408.
44. Price AJ, Allen NE, Appleby PN, et al. Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(9):1531-41. (In eng). DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-12-0481-t.
45. Sutcliffe S, Zenilman JM, Ghanem KG, et al. Sexually transmitted infections and prostatic inflammation/cell damage as measured by serum prostate specific antigen concentration. *J Urol* 2006;175(5):1937-42. (In eng). DOI: 10.1016/s0022-5347(05)00892-x.
46. Ho SM, Lee MT, Lam HM, Leung YK. Estrogens and prostate cancer: etiology, mediators, prevention, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(3):591-614, ix. (In eng). DOI: 10.1016/j.ecl.2011.05.002.
47. Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S, Khan A. Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(22):9575-8. (In eng). DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.22.9575.
48. Seo HK, Chung MK, Ryu SB, Lee KH. Detection rate of prostate cancer according to prostate-specific antigen and digital rectal examination in Korean men: a nationwide multicenter study. *Urology* 2007;70(6):1109-12. (In eng). DOI: 10.1016/j.urology.2007.07.052.
49. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980;40(7):2428-32. (In eng).
50. Lawton CAF. Prostate Cancer: Improving the Flow of Research. *Radiology* 2018;287(1):5-9. DOI: 10.1148/radiol.2018171046.
51. Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, et al. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res* 1992;52(12):3323-8. (In eng).
52. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama* 1992;267(16):2215-20. (In eng).
53. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate

- cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152(6 Pt 1):2031-6. (In eng). DOI: 10.1016/s0022-5347(17)32299-1.
54. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(3):245-253. (In eng). DOI: 10.3322/caac.21391.
 55. Lenzo NP, Meyrick D, Turner JH. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel)* 2018;8(1) (In eng). DOI: 10.3390/diagnostics8010016.
 56. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, et al. Comparison of bone scintigraphy and (68)Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(12):2114-2121. (In eng). DOI: 10.1007/s00259-016-3435-0.
 57. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging Prostate Cancer: A Multidisciplinary Perspective. *Radiology* 2007;243(1):28-53. DOI: 10.1148/radiol.2431030580.
 58. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* 2019;76(3):340-351. (In eng). DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.033.
 59. Cruz M, Tsuda K, Narumi Y, et al. Characterization of low-intensity lesions in the peripheral zone of prostate on pre-biopsy endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol* 2002;12(2):357-65. (In eng). DOI: 10.1007/s003300101044.
 60. Ikonen S, Kivisaari L, Vehmas T, et al. Optimal timing of post-biopsy MR imaging of the prostate. *Acta Radiol* 2001;42(1):70-3. (In eng). DOI: 10.1080/028418501127346260.
 61. Barentsz JO, Engelbrecht M, Jager GJ, et al. Fast dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of urinary bladder and prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 1999;10(3):295-304. (In eng). DOI: 10.1002/(sici)1522-2586(199909)10:3<295::aid-jmri10>3.0.co;2-z.
 62. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22(4):746-57. (In eng). DOI: 10.1007/s00330-011-2377-y.
 63. 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. (In eng). DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.052.
 64. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142(1):71-4; discussion 74-5. (In eng). DOI: 10.1016/s0022-5347(17)38664-0.
 65. Ateş F, Dursun F, Malkoç E, et al. Comparison of two different doses of lidocaine on the pain sensation during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Turk J Urol* 2016;42(3):145-9. (In eng). DOI: 10.5152/tud.2016.38107.

66. Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006;50(3):498-505. (In eng). DOI: 10.1016/j.eururo.2006.03.026.
67. Woodrum DA, Kawashima A, Gorny KR, Mynderse LA. Prostate cancer: state of the art imaging and focal treatment. *Clin Radiol* 2017;72(8):665-679. (In eng). DOI: 10.1016/j.crad.2017.02.010.
68. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol* 2017;71(3):353-365. (In eng). DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.004.
69. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004;17(3):292-306. (In eng). DOI: 10.1038/modpathol.3800054.
70. (<https://training.seer.cancer.gov/prostate/abstract-code-stage/morphology.html>).
71. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016;278(2):563-77. (In eng). DOI: 10.1148/radiol.2015151169.
72. El Naqa I, Ten Haken RK. Can radiomics personalise immunotherapy? *Lancet Oncol* 2018;19(9):1138-1139. (In eng). DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30429-7.
73. Do QN, Lewis MA, Madhuranthakam AJ, et al. Texture analysis of magnetic resonance images of the human placenta throughout gestation: A feasibility study. *PLoS One* 2019;14(1):e0211060. (In eng). DOI: 10.1371/journal.pone.0211060.
74. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *Radiographics* 2017;37(5):1483-1503. (In eng). DOI: 10.1148/rg.2017170056.
75. Andrés L, Vicente B, David M. Texture Analysis in Magnetic Resonance Imaging: Review and Considerations for Future Applications. In: Christakis C, ed. *Assessment of Cellular and Organ Function and Dysfunction using Direct and Derived MRI Methodologies*. Rijeka: IntechOpen; 2016:Ch. 5.
76. Lee G, Bak SH, Lee HY. CT Radiomics in Thoracic Oncology: Technique and Clinical Applications. *Nucl Med Mol Imaging* 2018;52(2):91-98. (In eng). DOI: 10.1007/s13139-017-0506-5.
77. Corrias G, Micheletti G, Barberini L, Suri JS, Saba L. Texture analysis imaging “what a clinical radiologist needs to know”. *European Journal of Radiology* 2022;146. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.110055.
78. Koçak B, Durmaz E, Ateş E, Kılıçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *Diagn Interv Radiol* 2019;25(6):485-495. (In eng). DOI: 10.5152/dir.2019.19321.
79. Sotoudeh H, Shafaat O, Bernstock JD, et al. Artificial Intelligence in the Management of Glioma: Era of Personalized Medicine. *Front Oncol* 2019;9:768. (In eng). DOI: 10.3389/fonc.2019.00768.

80. Li D-C, Liu C-W, Hu SC. A learning method for the class imbalance problem with medical data sets. *Computers in Biology and Medicine* 2010;40(5):509-518. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2010.03.005>.
81. Haralick RM. Statistical and structural approaches to texture. *Proceedings of the IEEE* 1979;67(5):786-804. DOI: 10.1109/PROC.1979.11328.
82. Wibmer A, Hricak H, Gondo T, 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. *European Radiology* 2015;25(10):2840-2850. DOI: 10.1007/s00330-015-3701-8.
83. Chen T, Li M, Gu Y, et al. Prostate Cancer Differentiation and Aggressiveness: Assessment With a Radiomic-Based Model vs. PI-RADS v2. *J Magn Reson Imaging* 2019;49(3):875-884. (In eng). DOI: 10.1002/jmri.26243.
84. 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;27(10):4082-4090. (In eng). DOI: 10.1007/s00330-017-4800-5.
85. Qi Y, Zhang S, Wei J, et al. Multiparametric MRI-Based Radiomics for Prostate Cancer Screening With PSA in 4–10 ng/mL to Reduce Unnecessary Biopsies. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2020;51(6):1890-1899. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmri.27008>.
86. Moussa AS, Kattan MW, Berglund R, Yu C, Fareed K, Jones JS. A nomogram for predicting upgrading in patients with low- and intermediate-grade prostate cancer in the era of extended prostate sampling. *BJU Int* 2010;105(3):352-8. (In eng). DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08778.x.
87. Huang X, Chen M, Liu P, Du Y. Texture Feature-Based Classification on Transrectal Ultrasound Image for Prostatic Cancer Detection. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2020;2020:7359375. DOI: 10.1155/2020/7359375.
88. Wildeboer RR, Mannaerts CK, van Sloun RJG, et al. Automated multiparametric localization of prostate cancer based on B-mode, shear-wave elastography, and contrast-enhanced ultrasound radiomics. *Eur Radiol* 2020;30(2):806-815. (In eng). DOI: 10.1007/s00330-019-06436-w.
89. Osman SOS, Leijenaar RTH, Cole AJ, et al. Computed Tomography-based Radiomics for Risk Stratification in Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105(2):448-456. (In eng). DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.06.2504.
90. Bleker J, Kwee TC, Dierckx RAJO, de Jong IJ, Huisman H, Yakar D. Multiparametric MRI and auto-fixed volume of interest-based radiomics signature for clinically significant peripheral zone prostate cancer. *European Radiology* 2020;30(3):1313-1324. DOI: 10.1007/s00330-019-06488-y.
91. Min X, Li M, Dong D, et al. 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;115:16-21. (In eng). DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.03.010.
92. Zhang Y, Chen W, Yue X, et al. Development of a Novel, Multi-Parametric, MRI-Based Radiomic Nomogram for Differentiating Between Clinically Significant and Insignificant Prostate Cancer. *Frontiers in Oncology* 2020;10 (Original Research) (In English). DOI: 10.3389/fonc.2020.00888.
 93. Peng T, Xiao J, Li L, et al. Can machine learning-based analysis of multiparameter MRI and clinical parameters improve the performance of clinically significant prostate cancer diagnosis? *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2021;16(12):2235-2249. (In eng). DOI: 10.1007/s11548-021-02507-w.
 94. Mehralivand S, Shih JH, Rais-Bahrami S, et al. A Magnetic Resonance Imaging-Based Prediction Model for Prostate Biopsy Risk Stratification. *JAMA Oncol* 2018;4(5):678-685. (In eng). DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5667.
 95. Hausmann D, Aksöz N, von Hardenberg J, et al. Prostate cancer detection among readers with different degree of experience using ultra-high b-value diffusion-weighted Imaging: Is a non-contrast protocol sufficient to detect significant cancer? *European Radiology* 2018;28(2):869-876. DOI: 10.1007/s00330-017-5004-8.