T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

MULTİPARAMETRİK PROSTAT MRG (mpMRG) TETKİKİNDE PI-RADS 3 OLARAK TANIMLANAN VE PATOLOJİSİ MALİGN GELEN LEZYONLARDA DİFÜZYON MRG TETKİKİNDE EŞİK ADC DEĞERİNİN SAPTANMASI VE TANIYA KATKISININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Büşra İlknur Arda Demir

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

MULTİPARAMETRİK PROSTAT MRG (mpMRG) TETKİKİNDE PI-RADS 3 OLARAK TANIMLANAN VE PATOLOJİSİ MALİGN GELEN LEZYONLARDA DİFÜZYON MRG TETKİKİNDE EŞİK ADC DEĞERİNİN SAPTANMASI VE TANIYA KATKISININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Büşra İlknur Arda Demir

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Burcu Seher Anıl

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Öncelikle tecrübe ve bilgi birikimi ile bölümümüze ve eğitimime olan sonsuz katkılarından dolayı Prof. Dr. Hakkı Muammer Karakaş'a, konu seçimimden çalışmamın tamamlanmasına kadar tüm aşamalarda bana yol gösteren ve tez danışmanlığımı üstlenen Doç. Dr. Burcu Seher Anıl'a ve desteklerinden ötürü Doç. Dr. Esma Esin Derin Çiçek'e;

Bilgi ve deneyimlerini aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Sinan Şahin, Prof. Dr. Murat Velioğlu, Prof. Dr. Davut Tüney, Prof. Dr. Gülnur Erdem, Prof. Dr. Nuri Çağatay Çimşit, Doç. Dr. Fatma Nur Boy, Doç. Dr. Yılmaz Önal, Doç. Dr. Ahmet Vural, Doç. Dr. Fatma Esra Bahadır Ülger,Uzm. Dr. Erhan Bıyıklı, Uzm. Dr. Sevinç Kalın, Uzm. Dr. Gülşah Yıldırım, Uzm. Dr. Ahmet Nedim Kahraman, Uzm. Dr. Kamber Göksu, Uzm. Dr. Mehmet Kılınç, Uzm. Dr. Zeynep Aydıncı, Uzm. Dr. Yahya Baca, Uzm. Dr. Sercan Ergen, Uzm. Dr. Seviye Bora Şişman, Uzm. Dr. Alpaslan Daylan, Uzm. Dr. Aysel Öz, Uzm. Dr. Hakan Barutça, Uzm. Dr. Hasan Şahan'a;

Tanışma ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum Uzm. Dr. Özge Fındık Şener, Uzm. Dr. Merve Talay ve Dr. Murat Melih Köprücü başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, Ayşe Başaran ve bölümümüzde çalışan tüm radyoloji personeline;

Hayatım boyunca yanımda olan çok kıymetli annem Saliha Arda, kız kardeşim Nur Arda ve rahmetli babam İlker Arda'ya, hayatıma anlam katan tüm arkadaşlarıma en içten saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Büşra İlknur Arda Demir

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

SİMGE VE KISALTMALAR iii

TABLO LİSTESİ v

ŞEKİL LİSTESİ vi

ÖZET vii

ABSTRACT iv

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

3. GEREÇ VE YÖNTEM 21

4. BULGULAR 24

5. TARTIŞMA 28

6. SONUÇ 32

KAYNAKLAR 33

ÖZGEÇMİŞ 44

EKLER

EK 1. TEZ ETİK KURUL ONAY BELGESİ

EK 2. TEZ KONUSU ONAY FORMU

SİMGE VE KISALTMALAR

ACR: American College of Radiology

ACS: American Cancer Society

ADC: Apparent diffusion coefficient - Görünür difüzyon katsayısı

AFMS: Anterior fibromusküler stroma

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AUC: Area Under Curve – Eğri altındaki alan

BLN: Bölgesel lenf nodları

BPH: Benign prostat hiperplazisi

BT: Bilgisayarlı tomografi

CDR: Cancer detection rate - Kanser tespit oranı

CI: Confidence Interval – Güven Aralığı

csPCa: Clinically significant prostate cancer

cT: Klinik T

DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

DKG: Dinamik kontrastlı görüntüleme

DRE: Digital rectal examination

DRM: Dijital rektal muayene

DWI: Diffusion-weighted imaging

EAU: European Association of Urology

ESUR: European Society of Urogenital Radiology

FOV: Field of view- Görüntüleme alanı

ISUP: International Society of Urological Pathology

KOAK: Klinik olarak anlamlı kanser

mpMRG: Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme

mpMRI: Multiparametric magnetic resonance imaging

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MRS: Manyetik rezonans spektroskopi

NPD: Negatif prediktif değer

PI-RADS: Prostat Imaging-Reporting and Data System - Prostat Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi

PPD: Pozitif prediktif değer

PROMIS: Prostate MR Imaging Study

PSA: Prostat spesifik antijen -Prostate specific antigen

PSAD: Prostat spesifik antijen dansitesi - Prostate specific antigen density

PSAV: Prostat spesifik antijen velositesi

pT: Patolojik T

RDUS: Renkli doppler ultrasonografi

ROC: Receiver Operating Characteristic

sPSA: Serbest prostat spesifik antijen

T1AG: T1 ağırlıklı görüntüleme

T2AG: T2 ağırlıklı görüntüleme

TNM: Tumor, Node, Metastase - Primer tümör, Lenf nodu, Metastaz

TRUS: Transrektal ultrasonografi

US: Ultrasonografi

v1: Versiyon 1

v2: Versiyon 2

v2.1: Versiyon 2.1

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: International Society of Urological Pathology (ISUP) grade grupları

Tablo 2: American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM evreleme sistemi

Tablo 3: Prostat Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (PI-RADS) skor grupları

Tablo 4: Periferal ve transizyonel zon için DAG değerlendirmesi

Tablo 5: Periferal zon için T2AG değerlendirmesi

Tablo 6: Transizyonel zon için T2AG değerlendirmesi

Tablo 7: Periferal ve transizyonel zon için DKG değerlendirmesi

Tablo 8: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Tablo 9: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 10: ADC Değeri İçin Tanı Tarama Testleri Sonuçları

Tablo 11: ADC Değeri İçin ROC Eğrisi Sonuçları

Tablo 12: Kanser grubunda ADC değeri için tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Prostat zonal anatomisinin şematik gösterimi

Şekil 2: Prostat 41 zonunu gösteren sektör haritası

Şekil 3: Prostat Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi v2.1 genel skorlama şeması

Şekil 4: Gruplara göre ADC değeri dağılımı

Şekil 5: Kanser varlığına göre ADC değerine ilişkin ROC eğrisi

Şekil 6: Kanser grubuna ait olgu örneği

Şekil 7: Normal gruba ait olgu örneği

MULTİPARAMETRİK PROSTAT MRG(mpMRG) TETKİKİNDE PI-RADS 3 OLARAK TANIMLANAN VE PATOLOJİSİ MALİGN GELEN LEZYONLARDA DİFÜZYON MRG TETKİKİNDE EŞİK ADC DEĞERİNİN SAPTANMASI VE TANIYA KATKISININ ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Prostat kanseri dünya genelinde erkeklerde en sık ikinci kanser türüdür. Günümüzde multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG), rutin tanı yöntemleri olan dijital rektal muayene (DRM), serum prostat spesifik antijen (PSA) testi ve transrektal ultrason (TRUS) kılavuzluğunda biyopsi işlemine ek olarak yaygın kullanılmaktadır. mpMRG tetkikinin elde edilmesi, değerlendirme ve raporlamasıProstat Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (PI-RADS) kılavuzuna göre yapılmakta ve lezyonlar klinik olarak anlamlı kanser (KOAK) bulunma ihtimaline göre skorlanmaktadır. Ancak PI-RADS kılavuzunda lezyon yönetimi ile ilgili tavsiye bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı KOAK bulunma olasılığı belirsiz olarak tanımlanan PI-RADS 3 lezyonlarda difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) üzerinden elde edilen görünür difüzyon katsayısı (ADC) haritasında ADC değerlerini inceleyerek prostat kanseri şüphesi ve klinik yaklaşıma olası katkısını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Ocak 2018-Mayıs 2022 tarihleri arasında hastanemize başvuran, klinik olarak prostat kanseri şüphesi bulunması nedeniyle TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi yapılan ve mpMRG tetkiki bulunan, retrospektif olarak değerlendirilen mpMRG tetkikinde PI-RADS 3 skor grubuna dahil ettiğimizyaşları 48 ile 77 arasında (yaş ortalaması 64,63±7,15) olan tamamı erkek toplamda 60 olgudan oluşmaktadır. Patoloji sonuçlarına göre olguların yarısı kanser yarısı normal grupta yer almaktadır. Olgulara ait mpMRG tetkikinde grup bilgisi olmadan PI-RADS 3 lezyonlarda ADC değerleri ölçülmüştür. Ayrıca prostat boyutu ölçülerek manuel olarak prostat hacmi hesaplanmıştır. mpMRG tetkiki değerlendirildikten sonra olguların laboratuvar verilerine ulaşılarak serumPSA değeri ve PSA değerinin prostat hacmine bölünmesiyle elde edilen PSA dansitesi (PSAD)

kaydedilmiştir. Ölçülen ADC değerleri ve elde edilen diğer bulgular istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. PI-RADS 3 lezyonlarda ADC değerlerinin prostat kanseri şüphesi ve KOAK tahminine etkisi araştırılarak lezyon yönetimine katkı sağlayacak istatistiksel olarak anlamlı eşik ADC değeri elde edilmeye çalışılmıştır.

Bulgular: Olguların ADC değerleri $0,5x10^{-3}$ mm^2/s ile $1,3x10^{-3}$ mm^2/s arasında olup ADC değeri ortalaması $0,95\pm0,20x10^{-3}$ mm^2/s'dir. Kanser grubundaki olguların ADC değerleri normal gruptaki olguların ADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Bakılan diğer parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. ADC değeri için %63,33 duyarlılık, %93,33 özgüllük, %90,48 pozitif prediktif değer (PPD) ve %71,79 negatif prediktif değer (NPD), %78,33 doğruluk ile $0,885x10^{-3}$ mm^2/s olarak eşik değer hesaplanmıştır. Kanser varlığı ile ADC değerinin $0,885x10^{-3}$ mm^2/s eşik değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Buna göre bu çalışma için ADC değeri $0,885x10^{-3}$ mm^2/s ve altında olan olgularda kanser görülme riskinin 24,182 kat fazla olduğu söylenebilmektedir. Kanser olgularının %20'sinde (n=6/30) KOAK (Gleason skoru ≥7) saptanmıştır. KOAK için gruplar arasında ADC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış ve KOAK için eşik değer hesaplanamamıştır ($p=0,120$; $p>0,05$).

Sonuç: Çalışma sonucunda PI-RADS 3 lezyonlarda ADC değerinin prostat kanseri şüphesine katkı sağlayabileceği ancak KOAK tahmininde tek başına kullanılamayacağı görülmüştür. mpMRG bulgularını klinik ve laboratuvar parametrelerle birleştirerek biyopsi kararı verilmesi potansiyel yol olmakla birlikte PI-RADS 3 lezyonlarda klinik yaklaşıma yönelik daha fazla ve kapsamlı araştırmaya ihtiyaç duyulduğusonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: ADC değeri, KOAK, mpMRG, PI-RADS 3, prostat kanseri

DETERMINATION OF CUT-OFF ADC VALUE IN DIFFUSION-WEIGHTED IMAGING (DWI) AND INVESTIGATION OF ITS CONTRIBUTION TO DIAGNOSIS IN LESIONS DEFINED AS PI-RADS 3 IN MULTIPARAMETRIC PROSTATE MRI (mpMRI) AND WHOSE PATHOLOGY IS MALİGNANT

ABSTRACT

Introduction and Aim: Prostate cancer is the second most common type of cancer in men worldwide. Today, multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) is widely used in addition to routine diagnostic methods such as digital rectal examination (DRE), serum prostate specific antigen (PSA) test and transrectal ultrasound (TRUS)-guided biopsy. The obtaining, evaluation and reporting of the mpMRI examination is carried out according to the Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) guideline and the lesions are scored according to the probability of finding clinically significant prostate cancer (csPCa). However, there is no recommendation for lesion management in the PI-RADS guideline. The aim of our study; to investigate the suspicion of prostate cancer and its possible contribution to clinical approach by examining the ADC values on the apparent diffusion coefficient (ADC) map obtained from diffusion-weighted imaging (DWI) in PI-RADS 3 lesions whose probability of csPCa is defined as uncertain.

Materials and Methods: Our study consisted of 60 male cases who were admitted to our hospital between January 2018 and May 2022, underwent TRUS-guided prostate biopsy due to the clinical suspicion of prostate cancer and had mpMRI examination. All of the cases between the ages of 48 and 77 (mean age 64.63±7.15) were included in the PI-RADS 3 score group in the retrospectively evaluated mpMRI examination. According to the pathology results, half of the cases were in the cancer group and half were in the normal group.In the mpMRI examination of the cases, ADC values were measured in PI-RADS 3 lesions without group information.In addition, prostate size was measured and prostate volume was calculated manually. After the mpMRI examination was evaluated, the laboratory data of the cases were accessed. Serum PSA level and PSA density (PSAD) was recorded. PSAD was measured by dividing the total serum PSA level by the prostate

volume. The measured ADC values and other findings obtained were statistically evaluated. The effect of ADC values on suspicion of prostate cancer and prediction of csPCa in PI-RADS 3 lesions was investigated and statistically significant cut-off ADC value that would contribute to lesion management was tried to be obtained.

Results: The ADC values of the cases were between $0.5x10^{-3}$ mm^2/s and $1.3x10^{-3}$ mm^2/s, and the mean ADC value was $0.95\pm0.20x10^{-3}$ mm^2/s. The ADC values of the cases in the cancer group were statistically significantly lower than the ADC values of the cases in the normal group (p=0,001; p<0,01). There was no statistically significant difference between the groups in the other parameters looked at. For the ADC value, a cut-off value of $0.885x10^{-3}$ mm^2/s was calculated with 63.33% sensitivity, 93.33% specificity, 90.48% positive predictive value (PPD) and 71.79% negative predictive value (NPD), 78.33% accuracy. A statistically significant relationship was found between the presence of cancer and the threshold value of $0.885x10^{-3}$ mm^2/s of ADC value (p=0,001; p<0,01). Accordingly, it can be said that the risk of cancer is 24,182 times higher in cases with ADC value of $0.885x10^{-3}$ mm^2/s and below for this study. csPCa (Gleason score ≥7) was detected in 20% (n=6/30) of cancer cases. There was no statistically significant difference between the groups in terms of ADC values for csPCa and the cut-off value for csPCa could not be calculated (p=0.120; p>0.05).

Conclusion: As a result of the study, it was seen that ADC value in PI-RADS 3 lesions may contribute to the suspicion of prostate cancer, but it cannot be used alone in the estimation of csPCa. Although to make biopsy decision by combining mpMRI findings with clinical and laboratory parameters is a potential way, it was concluded that more and comprehensive research is needed to improve clinical approach in PI-RADS 3 lesions.

Key Words: ADC value, csPCa, mpMRI, PI-RADS 3, prostate cancer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri tüm dünyada erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür. Prostat kanseri özellikle ileri yaş hastalığı olup vakaların %80'inden fazlası 65 yaşından sonra tanı almaktadır. Bununla birlikte prostat kanseri vakalarının yalnızca % 10'unda prostat kanserine bağlı ölüm görülmektedir (1).

Prostat kanserinde 5 yıllık sağkalım oranları tanı anında kanserin lokal erken evre veya metastatik olmasına göre sırasıyla %100'e yakın ve %32,6 olmaktadır (2). Prostat kanseri sıklıkla asemptomatik, yavaş ilerleme gösteren bir hastalık olduğundan prostat kanserinin morbidite ve mortalitesini azaltmak için erken tanı amacıyla kullanılan DRM ve serum PSA testi birinci basamak tarama testleridir. 1980 yılında Papsidero ve ark. tarafından prostat kanseri ve serum PSA yüksekliği arasındaki ilişkinin gösterilmesinden (3) sonra rutin kullanıma girmesine rağmen PSA prostat kanserine özgü olmayıp prostat kanseri dışı pek çok durumda da PSA değeri yükselmektedir (4). Ayrıca PSA değerinin normal olması prostat kanseri olasılığını dışlamamaktadır (5).

Prostat kanseri tanısında altın standart tanı yöntemi anormal DRM bulguları ve yüksek PSA değeri varlığında yapılan TRUS kılavuzluğunda 12 kor sistematik prostat biyopsisidir. Günümüzde rutin tanı yöntemlerine European Society of Urogenital Radiology (ESUR) kılavuzunda belirtildiği üzere yüksek çözünürlüklü T2 sekansına ek olarak DAG, dinamik kontrastlı görüntüleme (DKG) ve manyetik rezonans spektroskopi (MRS) tekniklerinden minimum iki fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniğinin birlikte kullanıldığı mpMRG tetkiki eklenmiştir (6).

Prostat mpMRG tetkikinin değerlendirilmesinde 2012 yılında ESUR tarafından ilk versiyonu (v1) yayınlanan PI-RADS kullanılmaktadır. American College of Radiology (ACR) ve AdMeTech Foundation tarafından yayınlanan 2. versiyonda (PI-RADS v2) KOAK için risk kategorilerinin belirlenmesi amaçlanmış ve 2019 yılında yapılan son revizyon ile güncel PI-RADS v2.1 oluşturulmuştur (7).

Prostat mpMRG tetkikinde T2 ağırlıklı görüntüleme (T2AG) ve DAG bulguları ile DKG bulguları beraber değerlendirilerek her lezyon için PI-RADS 1 çok düşük, PI-RADS 3 orta ve PI-RADS 5 çok yüksek olacak şekilde KOAK bulunma

olasılığını gösteren 1-5 arasında skorlama yapılmaktadır. Lezyon bazında yapılan analizlerdeKOAK için kanser tespit oranı (CDR) PI-RADS 1'de %2, PI-RADS 2'de %4, PI-RADS 3'te %20, PI-RADS 4'te %52 ve PI-RADS 5'te %89 olarak bildirilmiştir(8). Rutin pratikte genellikle PI-RADS 1 ve PI-RADS 2 lezyonlar için biyopsi önerilmezken, yüksek KOAK bulunma olasılığı ve yüksek histolojik 'grade' ilişkisi nedeniyle PI-RADS 4 ve PI-RADS 5 lezyonlar için biyopsi önerilmektedir. Öte yandan PI-RADS 3 lezyonlarda KOAK varlığı belirsizdir. Literatürde PI-RADS 3 lezyonlarda %5-26 aralığında CDR bildiren çalışmalar mevcuttur (9). PI-RADS v2.1'de PI-RADS 3 lezyonlara klinik yaklaşım konusunda öneri bulunmamaktadır. Günümüzde PI-RADS 3 lezyonların klinik yönetimi hala tartışmalı bir konu olduğundan rutin yaklaşım mpMRG tetkiki ile izlem veya eşlik eden risk faktörleri, klinik ve laboratuvar bulgular ışığında verilen biyopsi kararı olmaktadır.

European Association of Urology (EAU) kılavuzuna göre TRUS kılavuzluğunda sistematik prostat biyopsisinin CDR %24 ile %44 aralığında değişmektedir (10). Prostate MR Imaging Study (PROMIS) çalışmasında hedefe yönelik biyopsi tekniklerinin KOAK saptanma oranını arttıracağı ve klinik önemi bulunmayan kanser saptanma oranını azaltacağı bildirilmiştir (11).

Prostat mpMRG tetkikinde kullanılan DAG ve DAG üzerinden elde edilen ADCharitaları difüzyon kısıtlama özelliklerine dayanarak özellikle prostat periferal zonda benign ve malign dokuların ayrımında kullanılmaktadır. Çalışmamızın amacı PI-RADS 3 skor grubundaki lezyonlarda ADC değerlerini incelemek, prostat kanseri şüphesi ve klinik yaklaşıma katkı sağlayacak anlamlı ADC eşik değeri belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PROSTAT EMBRİYOLOJİ, HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİSİ

Prostat bezi gestasyonun 9-10. haftasında çevre mezenkim etkisiyle posterior ürogenital sinüsten kaynaklanan epitelyal katlantılardan oluşur. Testosteron hormonu ürogenital sinüste androjen reseptörlerine direkt bağlanarak androjen reseptörlerini aktive eder. Reseptör bağlanma afinitesi testosterondan 10 kat fazla olan dihidrotestosteron molekülüürogenital sinüs ile dış genital organlarda bulunan 5α-redüktaz enzimi ile fetal testosterondan sentezlenir ve prostat bezinin normal

oluşumunda kritik rol oynar. 5α-redüktaz enziminin eksikliği ciddi dış genital organ anomalileri ile birlikte prostat bezinin rudimenter olarak bulunmasına neden olur (12). Prostat transizyonel zon ve periferal zonu ürogenital sinüsten oluşurken, santral zon ve ejakülatör kanallar Wolf kanalından gelişir (13).

Prostat bezi, ejakülasyon sırasında düz kasların kasıldığı yoğun fibromüsküler stroma içine gömülmüş tübüloasiner bezlerden oluşur. Bezler basit veya yalancı çok katlı kolumnar epitel ile kaplıdır. Bez duktusları birleşerek veya ayrı olarak doğrudan prostat bezinin santralinde seyreden prostatik üretraya açılır. Prostat histolojik olarak dört bölgeye ayrılırken bezler üretra etrafında transizyonel, santral ve periferal olmak üzere üç ana zonda organizasyon gösterir. Anterior fibromusküler stromada (AFMS) bez yapısı bulunmaz. Üretra üst kesimini saran transizyonel zon periüretral mukozal bezler içerir ve prostat hacminin yalnızca %5'ini oluşturur. Periüretral submukozal bezler içeren santral zon bezin %25'ini oluştururken bezin yaklaşık %70'ini ana bezlerin bulunduğu periferal zon oluşturur (14).

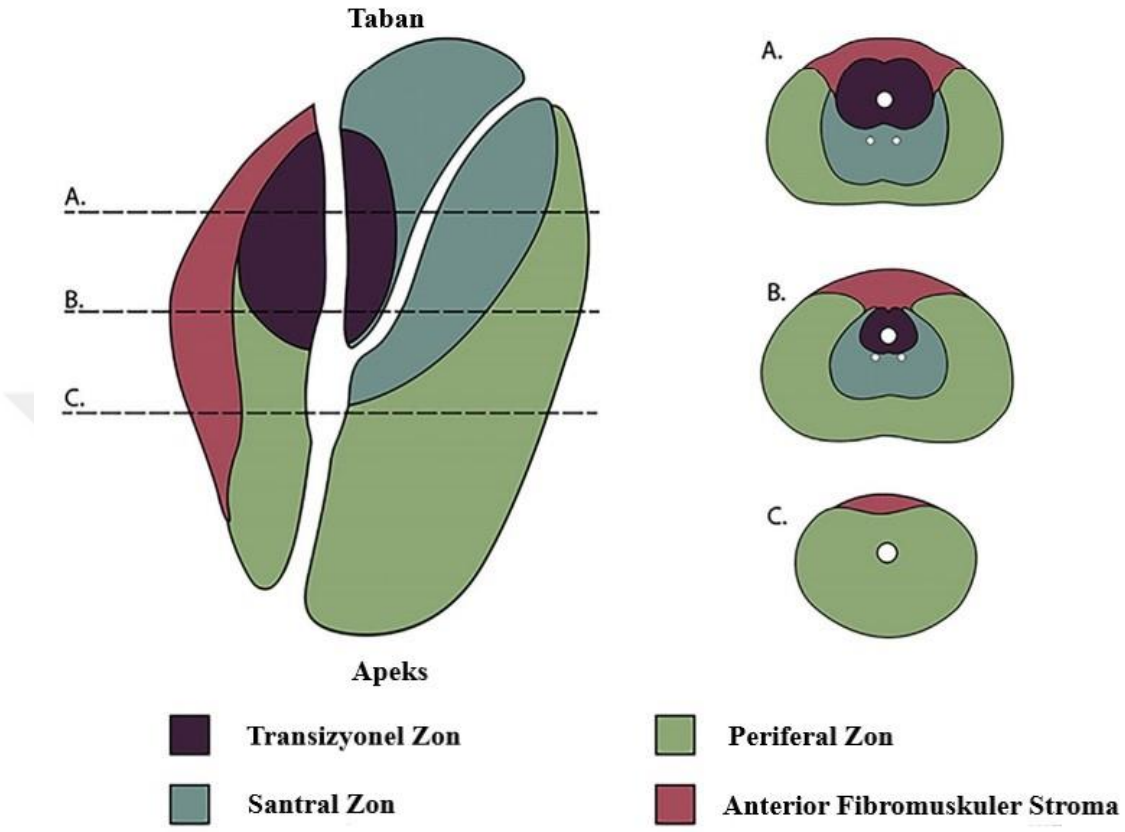
Ejakülasyon ile atılan semen içeriğini vaz deferensten gelen sıvı ve sperm (yaklaşık %10), seminal veziküller (yaklaşık %60) ve prostat bezi (yaklaşık %30) sekresyonları ile bulboüretral bezler gibi mukus bezlerinin az miktardaki salgıları oluşturur. Prostat salgısı kalsiyum, sitrat ve fosfat iyonu, pıhtılaşma enzimi ve fibrinolizin içeren ince alkali bir sıvıdır. Seminal vezikül ve mukus bezlerinden gelen sıvılar semenin muköz kıvamından, prostat bezinden gelen sıvı ise semenin süt benzeri görünümünden sorumludur. Sperme ait metabolik ürünler ve sitrik asit varlığı nedeniyle vaz deferens sıvısının görece asidik olması ve kadın vajinasının asidik ortamı spermin hareket ve fertilite özelliğini baskılarken alkali yapıdaki prostat salgısının diğer bileşenleri nötralize etmesi ovumun döllenmesi için önemlidir. Prostat salgısında bulunan pıhtılaşma enzimi seminal vezikül salgısındaki fibrinojenden zayıf fibrin pıhtının oluşmasını sağlayarak semenin vajina derininde servikste tutunmasına yardımcı olur. Pıhtı oluşumundan 15-30 dakika sonra pıhtının prostat sıvısındaki fibrinolizin ile çözünmesi, ejakülasyonun ilk dakikalarında vizkozite nedeniyle hareketsiz kalan spermlerin tekrar yüksek hareket yeteneği kazanmasını sağlar (15).

2.2 PROSTAT ANATOMİSİ

Mesanenin altında üretrayı çevreleyen yaklaşık 2x3x4 cm büyüklüğünde ve 20 gr ağırlığındaki prostat erkek üreme sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Anterior, inferolateral ve posterior olmak üzere üç yüzü bulunur. Puboprostatik ligamanlar ile os pubise bağlanır ve anterior yüzü retropubik boşluğun arka sınırını oluşturur. İnferolateral yüzü levator ani fasyası üzerine oturur (14). Posterior yüzü düz üçgen şeklinde olup orta hatta vertikal bir oluk izlenir ve bu yüzün rektum önünde yerleşmesi prostatın DRM ile palpe edilebilmesini sağlar. İnce bir bağ dokusu tabakası olan Denonvillier fasyası (rektovezikal fasya) prostat ve seminal vezikülleri posteriorda rektumdan ayırır. Ters piramit şeklinde olup yukarıdan aşağıya doğru taban, orta bez (midgland) ve apeksten oluşur. Tabanı mesane boynunda, apeksi ürogenital diyafram üzerinde yerleşir. Prostat bezi anterior, lateral ve posterior fasya tabakalarını saran fibromüsküler dokudan oluşmuş bir psödokapsül ile çevrilidir. Anteriorda ve apekste eksik olan psödokapsül prostat stroması ile ekstraprostatik yağ doku arasında en iyi posteriorda ve posterolateralde izlenir (16). Literatürde prostat kapsülü terimi mevcut olsa da anatomik veya histolojik olarak gerçek bir kapsül bulunmaz (17).

Yirminci yüzyılda bazı araştırmacılar tarafından prostat bezinin laboratuvar hayvanlarına benzer şekilde loblardan oluştuğu öne sürülmüş olmakla birlikte insan prostatında belirgin lob ayrımı bulunmaz (18). McNeal tarafından ortaya konan ve yaygın kabul gören prostat zon kavramı kullanılır. Santral zon prostat hacminin yaklaşık %25'ini oluşturan koni şeklindeki alandır. Tepe noktası ejakülatör kanallar ile prostatik üretranın birleştiği verumontanum seviyesinde yer alır. Prostat hacminin yaklaşık %70'ini oluşturan periferal zon ile santral ve transizyonel zon arasında fibröz bir tabaka bulunur. Periferal zon apeks ve posteriorda yer alan tüm prostat dokusunu kapsar. Apekste prostatik üretra distal kesimini çevreler. Prostat hacminin geri kalan %5'ini transizyonel zon oluşturur. Bezin ortasından geçen prostatik üretranın her iki yanında yer alır. AFMS bezin anterior dış yüzeyini oluşturur. Apikal yarısı çizgili kaslardan zengin olup tabana doğru düz kastan zengin hale gelir. Proksimal kısmı istemsiz, distal kısmı ise istemli sfinkter aktivitelerinde rol oynar. Yaşlanma ile birlikte santral zon küçülürken transizyonel zon büyür. Periferal zonda kanser, kronik prostatit ve postenflamatuvar atrofi gibi durumlar diğer zonlara kıyasla daha yaygınken, transizyonel zonda yaşa bağlı benign prostat hiperplazisi

(BPH) ve daha az yaygın olarak kanser gelişir (16). Prostat zonal anatomisi Şekil 1'de şematize edilmiştir.



Şekil 1: Prostat zonal anatomisinin şematik gösterimi(17)

2.3 PROSTAT ARTERİYEL KANLANMASI, VENÖZ VE LENFATİK DRENAJI

Prostatın arteriyel kanlanması temel olarak internal iliak arterin anterior bölümünden kaynaklanan inferior vezikal arterin viseral dalı ileolur. İnferior vezikal arter subperitoneal seyir göstererek mesane inferoposterioruna ulaşır. Mesane boynu düzeyinde prostatik ve üretral dallarını verir. Prostat yüzeyinde uzanan prostatik dallar kapsüler dalları verir. Kapsüler dallar prostat kapsülünü delerek prostat bezi içerisinde dağılır ve karşı taraftaki dallarla anastomoz yapar. Üretral dallar preprostatik üretraya ilerleyerek üretranın prostatik ve membranöz kısmını kanlandırır. Ayrıca prostatın kanlanmasına internal pudendal arter ve orta rektal arter dalları da katkı sağlar (19).

Prostatı drene eden venler bezin inferioru ve her iki yanında, endopelvik fasya tabakaları arasında seyreden prostatik venöz pleksusu(Santorini venöz pleksus) oluşturur. Prostatik venöz pleksusa prostat bezi, prostatik üretra, seminal veziküller ve vaz deferens distal kesimini drene eden venler posteriordan, penis distal kesimini drene eden derin dorsal ven ise anteriordan katılır. Pleksusu oluşturan venlerin bir kısmı süperiorda inferior vezikal ven aracılığıyla internal iliak vene dökülürken bir kısım ven posteriorda internal vertebral venöz pleksus ile birleşerek prostat kanserinin vertebra ve pelvik kemiklere metastazında rol oynar (20).

Prostatın lenfatik drenajı temel olarak lateralde inferior vezikal damarlar boyunca internal iliak lenf nodlarına, inferiorda pudendal aks boyunca obturator lenf nodlarına, posteriorda presakral ve sakral promontoryum lenf nodlarına olmaktadır. Ayrıca prostat bezi tabanından eksternal iliak lenf nodlarına, anterior lobdan bazı lenfatikler ile inferior gluteal lenf nodlarına da drenaj mevcuttur (21).

2.4 PROSTATIN İNNERVASYONU

Pelvik pleksus (inferior hipogastrik pleksus), her iki pelvis duvarı ve pelvik organlar arasında ekstraperitoneal bağ dokusu içerisinde dağınık yerleşimli gangliyonlar ile sempatik ve parasempatik sisteme ait sinir liflerinden oluşur. Postgangliyonik sempatik lifler T11-L2 spinal segmentlerden çıkarak ejakülasyondan sorumlu hipogastrik sinirler ile pelvik pleksusa ulaşır. S2-4 spinal segmentlerden çıkan parasempatik lifler pelvik splanknik sinirler adıyla pelvik pleksusa katılır ve ereksiyondan sorumludur. Prostatik pleksus, vezikal pleksus ve rektal pleksus pelvik pleksustan ayrılarak pelvik organlara dağılan ikincil pleksuslardır (22).

2.5 SEMİNAL VEZİKÜLLER VE EJAKÜLATÖR KANALLAR

Seminal veziküller bağ dokusu kapsül ile çevrili, kıvrımlı tüplerden oluşan, prostat tabanı süperiorunda, mesane ve rektum arasında ekstraperitoneal yerleşim gösteren bir çift aksesuar ekzokrin bezdir. Vaz deferens embriyonik testislerin inişyolunu takiben mesane üzerinden geçerek ampulla bölgesinde genişler. Her iki ampulla uç kesimi prostat içerisinde duktus ekskretoryus adı verilen seminal vezikül kanalları ile birleşerek ejakülatör kanalları oluşturur. Ejakülatör kanallar verumontanum seviyesinde prostatik üretraya açılır (23). Seminal veziküller

testosteron etkisiyle semenin yaklaşık %70'ini oluşturan visköz sarımsı sekresyonlar üretir. Seminal vezikül sekresyonları sperm için temel enerji kaynağı olan fruktoz, inozitol ve sitrat gibi metabolitler, prostoglandinler ve fibrinojenden oluşur.

2.6 PROSTAT KANSERİ

2.6.1 Epidemiyoloji

Prostat kanseri tüm dünyada erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türüdür. Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı GLOBOCAN 2020 veritabanı verilerine göre prostat kanseri %7,3 ile dünya genelinde yeni tanı alan kanserler içerisinde 4. sıradadır. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık sebebi akciğer, karaciğer ve mide kanserinden sonra %6,8 ile prostat kanseridir. Ülkemizde 2020 yılında 19.444 yeni prostat kanseri tanısı konmuş olup prostat kanseri her iki cinsiyette görülen kanserlerin %8,3'ünü ve erkeklerde görülen kanserlerin %14,6'sını oluşturmaktadır. Prostat kanserine bağlı ölüm sayısı 5.464 olup kansere bağlı ölümlerde %4,3 ile 6. sıradadır (24).

American Cancer Society (ACS) tarafından yayınlanan 2022 kanser istatistiklerine göre ABD'de tahmini yeni prostat kanseri vakası 268.490 ve prostat kanserine bağlı tahmini ölüm vakası 34.500 olup prostat kanseri tüm kanserlerin %27'sini ve kansere bağlı ölümlerin %11'ini oluşturmaktadır (25).

2.6.2 Etiyoloji Ve Risk Faktörleri

Prostat kanseri oluşumuna neden olan değiştirilebilir ve değiştirilemez nitelikte çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Yaş, etnik köken, aile öyküsü, genetik, obezite, diyet, hormonlar, sigara, alkol ve bazı ilaçlar tanımlanmış risk faktörlerinden olup ileri yaş, Afrikan etnik köken ve pozitif aile öyküsü dışındaki faktörlerin kesin etkisi kanıtlanmamıştır (26).

Prostat kanseri için en iyi bilinen risk faktörlerinden biri yaştır. Newcomer ve ark. tarafından yapılan çalışmada prostat kanseri gelişme olasılığı 39 yaş altında %0,005 olup nadirdir. Bu oran 40-59 yaş arasında %2,2'ye, 60-79 yaş arasında %13,7'ye çıkmaktadır (27).

Afrika kökenli erkeklerde prostat kanseri insidansı, hastalığın şiddeti ve mortalitesi daha yüksektir. Literatürde insidans ve mortalitedeki etnik ve coğrafi

farklılıkları açıklayabilecek çoklu prostat kanseri genetik risk lokuslarının prevalansı üzerine yapılmış çalışma bulunmaktadır (28).

Pozitif aile öyküsü ve genetik faktörler de prostat kanseri etiyolojisinde önemli role sahiptir. Etkilenen aile bireyi sayısının fazla olması ve bireylerin erken yaşta tanı alması riski daha fazla arttırmaktadır (29).

2.6.3 Semptom Ve Bulgular

Prostat kanseri yavaş seyirli bir hastalıktır. En sık periferal zonda küçük odaklar halinde bulunduğundan üretra basısına neden olacak boyut artışı veya komşu anatomik yapılara invazyon olmadıkça semptoma neden olmaz. Bu nedenle semptomatik hastalık lokal ileri evre veya metastatik hastalığı düşündürür. Prostat kanseri ileri yaş erkeklerde görüldüğünden sıklıkla BPH ile birliktedir. 'Lower urinary tract symptoms (LUTS)' olarak adlandırılan noktüri, idrar inkontinansı, zayıf idrar akımı, çatallı miksiyon ve miksiyon sonrası damlama gibi obstrüktif ve irritatif semptomlar BPH'ye bağlı olabileceği gibi prostat kanserinin mesane boynu ya da üretraya invazyonu sonucu oluşabilir. Rektum invazyonunda rektal kanama, seminal vezikül invazyonundahematospermi görülebilir. Prostat kanserinin kemik metastazı sık olup omurga, kalça ve kostalarda kemik ağrısı veya kord basısına bağlı semptomlara neden olabilir (30).

2.6.4 Tarama Ve Tanı

Prostat kanserinde erken tanı için kullanılan birinci basamak tarama testleri DRM ve serum total PSA ölçümüdür. ACS ortalama prostat kanseri riskine ve en az 10 yıllık yaşam beklentisine sahip erkeklerde 50 yaşından itibaren, Afro-Amerikan ve 65 yaş altında prostat kanseri tanısı almış bir akrabası bulunan erkeklerde 45 yaşından itibaren, BRCA mutasyon taşıyıcılığı ve birden fazla erken yaşta prostat kanseri tanısı almış akraba varlığında ise 40 yaşından itibaren PSA testi ile tarama önermektedir (31).

Prostat spesifik antijen prostatik epitel tarafından salgılanan bir glikoproteindir. 1979 yılında prostat dokusunda bulunduğu ve 1980 yılında prostat kanserinde serum düzeyinin arttığı gösterilmiştir (3,32). Tek PSA yüksekliği biyopsi kararı verilmesinde yeterli değildir. Daha yüksek PSA değerlerinde prostat kanseri

ihtimali artmakla birlikte kanser dışı çeşitli nedenlerle PSA değeri dalgalanma gösterdiğinden ilk testten birkaç hafta sonra da devam eden PSA yüksekliği prostat kanseri şüphesi oluşturur. Eastham ve ark. yaptıkları çalışmada yüksek PSA değerinin kontrol ölçümlerinde %30 oranında normale döndüğünü belirtmiştir (33). 50-70 yaş arası erkeklerde normal kabul edilen PSA değeri ≤4 ng/ml'dir. Prostate Cancer Prevention Trial analizinde normal PSA değerine sahip erkeklerin %15'inde KOAK tespit edilmiştir (5). Bu gibi durumlar nedeniyle PSA testinin daha güvenilir hale gelmesi için yaşa özgü PSA, serbest PSA, yıllık PSA artışı (PSA velositesi) ve PSAD gibi yeni yöntemler gündeme gelmiştir.

DRM ile genellikle posterior periferal zon yerleşimli kanserler tespit edilebilir. DRM'de prostatın düzensiz yapıda olması, sertlik ve nodül bulunması prostat kanserini düşündürür ve PSA değerinden bağımsız olarak prostat biyopsi endikasyonu oluşturur. Ancak DRM bulguları gözlemciler arası değişkenlik gösterir, ele gelen nodüllerin çoğu kanser dışı sebeplere bağlıdır ve bulguların normal olması prostat kanserini dışlamaz (34). Sadece DRM ile prostat kanserlerinin %18'inin tespit edildiğine dair tarihsel çalışmalar (35) mevcut olup günümüzdebu oranın daha düşük olduğu düşünülmektedir. Prostat kanseri tanısında DRM tek başına kullanılamamaktadır (36).

Prostat kanseri tanısı yüksek PSA değeri, anormal DRM ve mpMRG bulguları değerlendirilerek yapılan prostat biyopsisi ile konur. Günümüzde altın standart tanı yöntemi TRUS kılavuzluğunda 12(10-14) kor sistematik prostat biyopsisidir. Prostat kanserlerinin çoğu periferal zonda, bezin posterolaterali ile apeks ve taban kısımlarında yerleşir. TRUS kılavuzluğunda kanser insidansı yüksek alanlardan maksimum örnekleme amaçlanır (37). TRUS'ta şüpheli lezyon saptanmadıkça transizyonel zondan örnekleme gerekmez (38). Transrektal yaklaşım uygulanamayan durumlarda transperineal yol seçilebilir. Biyopsi sonrası hematospermi, hematüri, rektal kanama, prostatit, ateş ve üriner retansiyon gibi komplikasyonlar görülebilir.

Vakaların %30'unda yetersiz örnekleme nedeniyle sistematik prostat biyopsisi ile ilk biyopside KOAK kaçırılabilmektedir (39). Günümüzde hedefe yönelik biyopsi tekniklerinin önemi artmıştır. Biyopsi işleminden önce yapılan MRG tetkikindeki şüpheli alanlardan TRUS kılavuzluğunda çoklu kor örnekleme yapılması

kognitif füzyon biyopsi tekniğidir. Tekniğin avantajı farklı ekipman gerektirmemesi iken şüpheli bulunan alanlar TRUS ile her zaman tespit edilemeyebilir. In-bore füzyon biyopsi tekniğinde MRG cihazı altında eş zamanlı örnekleme yapılır. Gerçek hedefe yönelik yöntem olmakla birlikte cihaz ile uyumlu ekipman ve yazılım gerektirir. MRG/TRUS füzyon biyopsi tekniğinde MRG görüntüleri özel yazılımlar ile ultrasonografi(US) temelli cihaza yüklenerek işaretli alanlardan TRUS kılavuzluğunda örnekleme yapılır. Hedefe yönelik prostat biyopsileri ile prostat kanseri %38-80 oranında saptanabilmektedir (40).

Biyopsi materyallerinde en sık görülen kanser türü adenokarsinomdur. Prostat adenokarsinomunda izlenen morfolojik özellikler çekirdek anaplazisi, invazyon ve yapısal bozulmadır (41). Biyopsi ile tanıya ek olarak kanser hacmi ve derecesi hakkında da bilgi edilir.

2.6.5 Prognoz Ve Risk Tahmini

Prostat kanserinde histolojik derecelendirme en önemli prognostik faktörlerdendir. 1966 yılında yapılan çalışma ile oluşturulmuş Gleason derecelendirme sistemi histolojik heterojenite nedeniyle derecelendirmenin zor olduğu prostat kanserinde dünya genelinde kabul görmüş sistemdir (42). Gleason sisteminde yapısal özellikler değerlendirilir. Diferansiasyon derecesine göre 1 en iyi diferansiye ve 5 en kötü diferansiye olmak üzere 5 grade (patern) bulunur. Tümör dokusunda en sık (primer) ve ikinci en sık (sekonder) görülen patern toplanarak veya tek bir patern mevcutsa 2 ile çarpılarak 2-10 arasında Gleason skoru elde edilir.

Klinik gelişmeler sonucunda Gleason sistemi 2005 yılında modifiye edilmiştir. Modifiye Gleason sistemine göre iğne biyopsilerinde Grade 1-2 kullanılmamalı ve ikiden fazla (tersiyer) patern bulunuyorsa en sık ve en kötü grade verilmelidir. Prostatektomi materyalinde tersiyer grade ayrı belirtilmelidir. Modifiye Gleason sisteminde kribriform bezlerin çoğu bu paterne dahil edilerek Grade 4 genişletilmiştir.

Grade 3 ile Grade 4 kribriform yapıların ayrımında gözlemciler arası tutarsızlıklar olması ve çalışmalarda herhangi bir kribriform morfolojinin kötü sonuçlarla ilişkilendirilmesi neticesinde 2014 yılında International Society of Urological Pathology (ISUP) tarafından Tablo 1'de gösterilen yeni grade grupları

oluşturulmuştur. Tüm kribriform bez ve glomeruloid yapılar Grade 4 olarak sınıflandırılmıştır (43).

Tablo 1: International Society of Urological Pathology (ISUP) grade grupları

Grade Grubu	Gleason Skoru	Gleason Paterni
1	≤6	≤ 3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5, 5+3
5	9 veya 10	4+5, 5+4 veya 5+5

ISUP grade grupları ile davranışı farklı olan Gleason 7 (3+4) ve Gleason 7 (4+3) kanserlerin ayrımı yapılmıştır. Modifiye Gleason sisteminde iğne biyopsilerinde skorun 2-10 yerine 6-10 arasında olması iyi diferansiye tümörlerin orta diferansiye gibi yanlış algılanmasına neden olmaktadır. Gleason 6 kanserlerin ISUP grade gruplarında en düşük grupta yer alması bu durumun aydınlanmasını sağlamaktadır (44). Prognoz tayininde ISUP grade gruplarının Gleason skorundan daha başarılı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (45).

Prognoz tahmininde histolojik derecelendirme dışında en sık PSA, klinik veya patolojik evre ve kanser hacmi kullanılır. Kanser içeren biyopsi kor sayısı ve her kordaki kanser yüzdesi kanser hacmi ile ilişkilidir. mpMRG ile tümör hacminin değerlendirilmesi biyopsi doğruluğuna katkı sağlamaktadır (46). Klinik önemi bulunmayan prostat kanseri ayrımı için çeşitli parametrelerle oluşturulmuş nomogramlar bulunmaktadır. En sık kullanılan D'amico ve ark. tarafından geliştirilen sınıflamadır. Bu sınıflamada T1c veya T2a klinik evre, PSA <10ng/ml, Gleason skor ≤6 düşük risk, T2b klinik evre veya PSA 10-20 ng/ml veya Gleason skor 7 orta risk, T2c klinik evre veya PSA >20 ng/ml veya Gleason skor ≥8 yüksek risk olarak belirlenmiştir (47).

2.6.6 Evreleme

Prostat kanseri evrelemesinde tedavi öncesi PSA, Gleason sistemine dayanan histolojik derecelendirme ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM (primer tümör, lenf nodu, metastaz) evreleme sistemi (Tablo 2) kullanılır (48). Prostat kanseri için klinik (cT) ve patolojik (pT) olmak üzere 2 farklı T kategorisi

bulunur. Bölgesel lenf nodları (BLN) gerçek pelviste her iki ana iliak arter bifurkasyonu altında kalan lenf nodlarıdır.

Tablo 2: American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM evreleme sistemi

<table>
<tr><th>cT Kategorisi</th><th>pT Kategorisi</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Tx: Primer tümör değerlendirilemez
T0: Primer tümör bulgusu yok

T1: Palpe edilemeyen klinik olarak saptanamayan tümör
T1a:Rezeksiyon dokusunun %5 ve azında, insidental saptanan tümör
T1b: Rezeksiyon dokusunun %5’inden fazlasında, insidental saptanan tümör
T1c: Bir veya her iki lobda iğne biyopsisi ile saptanan tümör

T2: Palpe edilen prostata sınırlı tümör
T2a: Tek taraflı, lobun yarısı veya azını içeren tümör
T2b: Tek taraflı, lobun yarısından fazlasını içeren tümör
T2c: Her iki taraflı tümör

T3: Fikse olmayan ekstraprostatik yayılım gösteren tümör
T3a: Tek veya çift taraflı prostat dışına uzanım
T3b:Seminal vezikül invazyonu

T4: Fikse tümör veya mesane, eksternal sfinkter, rektum, levator ani kasları, pelvis duvarı gibi seminal vezikül dışı komşu yapıların invazyonu</td><td>T2: Prostata sınırlı tümör

T3: Ekstraprostatik yayılım gösteren tümör
T3a: Tek veya çift taraflı prostat dışına uzanım veya mesane boynunun mikroskopik invazyonu
T3b: Seminal vezikül invazyonu

T4: Fikse tümör veya mesane, eksternal sfinkter, rektum, levator ani kasları, pelvis duvarı gibi seminal vezikül dışı komşu yapıların invazyonu</td></tr>
<tr><td>N kategorisi

Nx: BLN değerlendirilemez
N0: BLN metastazı yok
N1: BLN metastazı var</td></tr>
<tr><td>M kategorisi

M0: uzak metastaz yok
M1: uzak metastaz var
M1a: bölgesel olmayan lenf nodu metastazı
M1b: kemik metastazı
M1c: kemik dışı uzak organ metastazı</td></tr>
</table>

2.7 PROSTAT KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME

2.7.1 Ultrasonografi

Pelvik US transabdominal yolla mesane dolu iken yapılır. Pelvik US ile detaylı anatomi bilgisi elde edilemez ancak prostat bezi konturları ve boyutları değerlendirilebilir. Prostatın rektuma yakınlığı nedeniyle TRUS ile daha detaylı

değerlendirme mümkündür. Prostat kanseri en sık periferal zonda hipoekoik lezyon olarak görülür ancak bu bulgu spesifik olmayıp izoekoik veya hiperekoik de olabilir. Renkli doppler US (RDUS) ile artmış tümör vaskülaritesitespit edilebilir. RDUS ile karşılaştırıldığında kontrastlı US'nin kanser saptama duyarlılığını arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (49). Sonoelastografi ile benign ve malign dokuların farklı elastik özelliklerine dayanarak anormal sertlik alanları tespit edilebilir. Kontrastlı ultrason ve sonoelastografi gibi modaliteler araştırma aşamasında olup rutin kullanılmamaktadır (50). TRUS'nin biyopsi kılavuzluğu dışında tanısal değeri sınırlı olup brakiterapi uygulamaları için kullanılabilmektedir.

2.7.2 Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) prostat zonal anatomisi hakkındadetaylı bilgi vermez. BT ile prostatın konturları ve boyutu ile incelenebilir. Patolojik lenf nodu ve kemik metastazları ile kanserin ekstraprostatik yayılımı değerlendirilebilir (51).

2.7.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme yüksek kontrast çözünürlüğü sayesinde prostat anatomisi ve patolojilerini değerlendirmede başarısı en yüksek ve günümüzde en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemidir (52). MRG prostat kanserinde tanı, evreleme, biyopsi kılavuzluğu ve tedavi sonrası takipte kullanılmaktadır.

Prostata yönelik detaylı inceleme için en az 1,5-3 T gücünde cihaz ile görüntüleme yapılır. Manyetik alan gücünün artması sinyal-gürültü oranını arttırarak tümör tespiti, nörovasküler demet ve seminal veziküller gibi anatomik yapıların değerlendirilmesini kolaylaştırır. Görüntüleme vücut koili veya endorektal koil ile yapılabilir. Vücut koili hasta tarafından daha iyi tolere edilir, tetkik süresi kısa ve maliyet azdır. Bununla birlikte sadece vücut koili ile küçük boyutlu tümörler atlanabilir (53). Endorektal koil ile mekanik bariyer oluşturularak rektal hareket artefaktları azaltılabilir. Ancak KOAK tespitinde endorektal koil kullanımı tartışmalıdır (54). Çekimden önceki 3 gün boyunca ejakülasyon kısıtlaması ile seminal vezikül invazyonu daha rahat değerlendirilebilir (55). Çekim öncesi bağırsak temizliği ile rektum distansiyonu azaltılarak veya bazı hastalarda spazm önleyici ilaç kullanılarak hareket artefaktları engellenebilir.

2.8 MULTİPARAMETRİK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Prostat görüntülemesinde MRG'nin kullanılmaya başlanmasından sonra fonksiyonel ve metabolik ek tekniklerin gelişmesiyle MRG prostat kanseri tespitinde daha önemli hale gelmiştir. ESUR yüksek çözünürlüklü T2 sekansına ek en az iki fonksiyonel tekniğin kombine kullanıldığı mpMRG ile prostatın değerlendirilmesini önermektedir (6). mpMRG prostat kanseri lokalizasyonunda sensitivite ve spesifitesi en yüksek görüntüleme tekniğidir (56).

2.8.1 Anatomik Sekanslar: T1 ve T2 Ağırlıklı Görüntüleme

T1 ağırlıklı görüntülemede (T1AG) normal prostat parankimi homojen izointens sinyaldedir. T1AG prostat zonal anatomisinin değerlendirilmesi ve şüpheli lezyon saptanması konusunda yetersizdir. Temel kullanım amacı prostat dokusunda kanama odaklarının saptanmasıdır. T1AG spin eko veya gradient eko sekansları kullanılarak aksiyel düzlemde yağ baskılı veya yağ baskısız olarak yapılır. Ayrıca gadolinyum bazlı kontrast madde enjeksiyonu sonrası patolojik lenf nodu ve kemik metastazlarının incelenmesinde kullanılır. Biyopsi sonrası kanama en sık periferal zon ve seminal veziküllerde görülür. T2AG'de prostat kanseri ile benzer hipointens sinyal özelliğinde olan kanama alanlarının, T1AG'de hiperintens sinyalde olması ile ayrım yapılır. Kanama ve enflamasyon gibi biyopsi komplikasyonlarının, tetkik kalitesini ve değerlendirilmesini olumsuz etkilememesi için görüntüleme biyopsiden 6-8 hafta sonra yapılmalıdır (57).

Prostat zonal anatomisi, komşu anatomik yapılar ve lenf nodlarının değerlendirilmesinde temel sekans T2AG'dir. Yüksek çözünürlüklü T2AG hızlı spin eko veya turbo spin eko sekanslar kullanılarak, FOV(field of view) 12-20 cm, kesitler arası boşluk olmadan, kesit kalınlığı 3 mm ve çözünürlük ≤0,7 mm (faz) x ≤0,4 mm (frekans) olacak şekilde aksiyel düzleme ek sagittal ve/veya koronal düzlemde yapılır (57). Transizyonel zon stromadan zengin olup sıklıkla hiperintens ve hipointens BPH nodülleri ile beraber heterojen düşük sinyaldedir. Transizyonel ve santral zon ile periferal zon arasındaki fibröz tabaka hipointens rim şeklinde izlenir.

Periferal zon sıvı içeriği yüksek olup homojen ve hiperintens sinyaldedir. Seminal veziküller hiperintens sinyalde, en iyi aksiyel ve koronal planda izlenir. Prostat her iki posterolateralinde saat 5 ve 7 hizasında nörovasküler demetler yer alır. Prostat kanseri sıklıkla periferal zonda hipointens odaklar şeklindedir. Biyopsi sonrası kanama, skar oluşumu ve radyasyon etkisi gibi kanser dışı durumlar da periferal zonda benzer bulgu oluşturabilir (58). BPH nedeniyle transizyonel zonda kanser tanısı daha zordur. İyi tanımlı olmayan homojen hipointens fokal lezyon (kömür karası bulgusu - erased charcoal drawing sign), spiküle kenarlı veya sınırları belirsiz fuziform veya lentiküler şekilli lezyon, BPH nodüllerinde kontur kaybı ve psödokapsül yapısında bozulma transizyonel zonda kanser düşündüren bulgulardır (59).

2.8.2 Fonksiyonel Sekanslar

2.8.2.1 Difüzyon ağırlıklı görüntüleme: DAG su moleküllerinin dokudaki hareketini gösterir. Normal şartlar altında su molekülleri tamamen rastgele hareket eder. Bu durum Brownian hareketi veya serbest difüzyon olarak bilinir. DAG'nin duyarlılığı manyetik alan gücüne ve b-değeri olarak bilinen hareket kodlama gradyanının zaman/amplitüd ilişkisine bağlıdır (60). DAG prostat için, düşük ve daha yüksek olmak üzere en az 2 b-değeri ile TE ('echo time') ≤90 msn, TR ('repetition time') ≥3000 msn, FOV 16-22 cm, kesitler arası boşluk olmadan, kesit kalınlığı ≤4 mm, çözünürlük ≤2,5 mm (faz ve frekans) olacak şekilde yapılır (57). Hücresel yoğunluğu yüksek ve hücre membranı sağlam dokularda kısıtlı difüzyon görülür. Kısıtlı difüzyon DAG'de hiperintens sinyaldedir. DAG üzerinden nicel bilgi sağlayan ADC haritaları elde edilir. ADC haritası görüntüdeki her voksel için ADC değerlerini gösterir. Kısıtlı difüzyon ADC haritasında hipointens sinyaldedir. ADC değeri difüzyon kısıtlanma derecesiyle ters orantılı olup birimi mm^2/s'dir. Normal prostat dokusunda periferal zon yüksek ADC değerlerine sahip ve DAG'de düşük sinyaldedir. Prostat kanseri normal prostat dokusundan daha yüksek hücre yoğunluğuna ve çekirdek/sitoplazma oranına sahip olduğundan ADC değerlerinde belirgin azalma görülür. Prostat kanserinde histolojik derece ile ADC değeri arasında ters ilişki bulunmasına rağmen ADC değerleri benign ve malign çeşitli durumlarda örtüşme gösterir (60). BPH transizyonel zonda yüksek ADC

değerli alanlar arasında düşük ADC değerli odaklar olarak izlenir (61). DAG bulguları T2AG, T1AG ve DKG bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir (57).

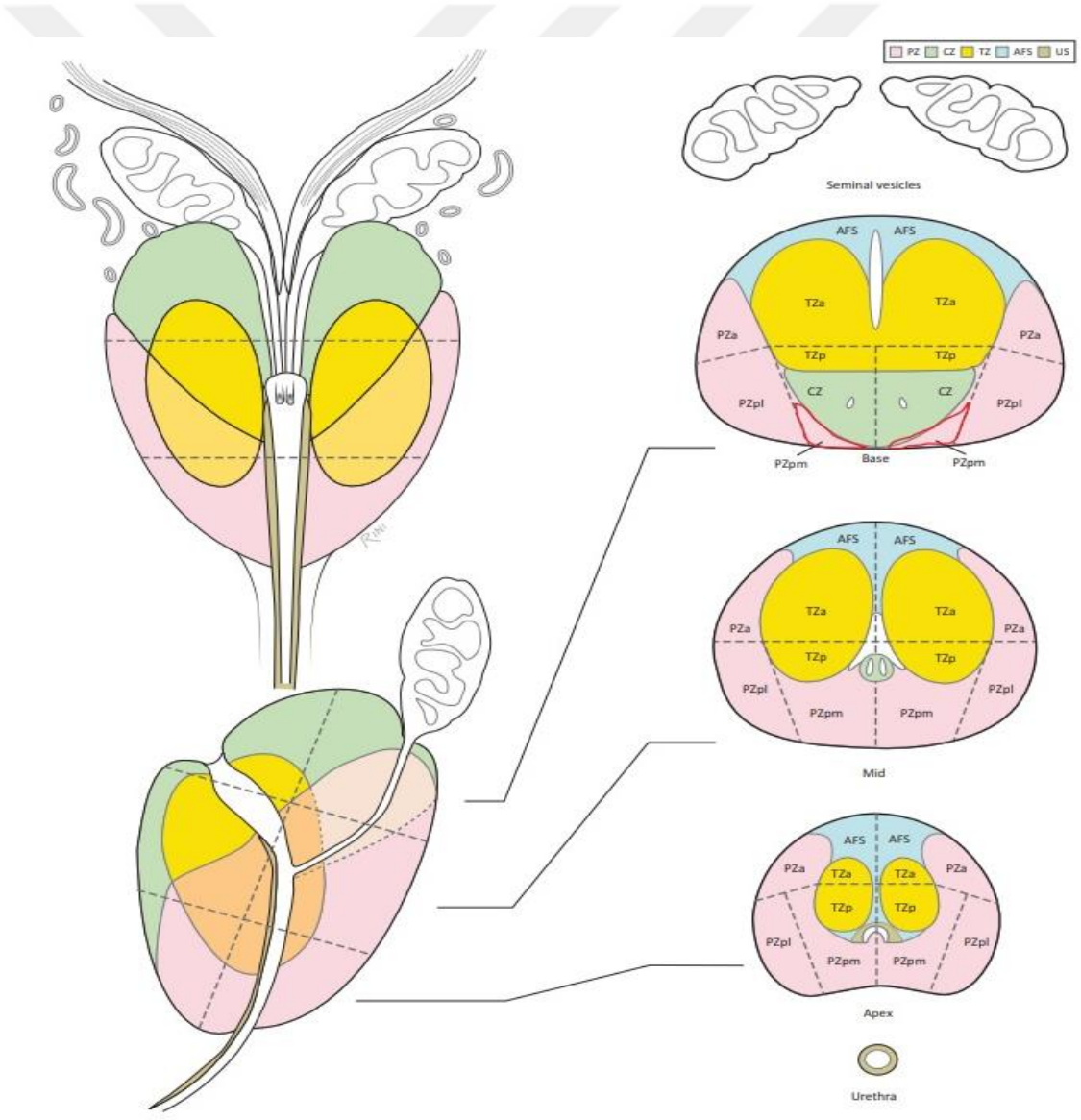
2.8.2.2 Dinamik kontrastlı görüntüleme: Normal doku ile tümör dokusunun farklı farmakokinetik özellikler göstermesine dayanır. Tümör hücreleri tarafından salgılanan vasküler büyüme faktörleri nedeniyle artmış vaskülarite tümör dokusunda normal dokudan daha erken ve daha yüksek seviyede kontrastlanma, erken ve hızlı yıkanma ile sonuçlanır (62). DKG'de gadolinyum bazlı kontrast madde (0.1 mmol/kg) kullanılır. Kontrast madde intravenöz olarak 2-3 ml/sn hızla bolus enjekte edilir. Kontrast madde enjeksiyonu öncesinde, esnasında ve sonrasında aksiyel plan yağ baskılı hızlı T1AG yapılır (57). Düşük dereceli ve küçük tümörlerde kontrast tutulumu olmayabilir. Prostat kanserinin sadece DKG ile tespit edilmesi zordur. Bununla birlikte tümör lokalizasyonunda DKG'nin, tek başına T2AG'ye üstün olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (63).

2.8.2.3 Manyetik rezonans spektroskopi: MRS farklı bileşiklerin proton presesyon frekansındaki farklılıkların miktarına dayanır. Spesifik metabolitlere ait pikler ve oranları değerlendirilir. Sitrat, normal prostat epiteli ve prostatik sıvıda yüksek konsantrasyonlarda ve piki 2,6 ppm frekansındadır. Azalmış sitrat seviyeleri prostat kanseri için karakteristiktir. Hücre membranı ile ilişkili kolin piki 3,2 ppm frekansında olup prostat kanserinde konsantrasyonu genelde artar. Kreatin piki 3,0 ppm frekansındadır ve prostat kanserinde anlamlı değişiklik göstermez. Kolin ve kreatin toplamının sitrata oranının yüksek olması prostat kanserini düşündürür (64). T2AG ile kombine MRS için prostat kanseri tanısında %70-90 doğruluk bildirilmiştir (65).

2.9 PROSTAT GÖRÜNTÜLEME-RAPORLAMA VE VERİ SİSTEMİ

Prostat mpMRG için oluşturulmuş değerlendirme ve raporlama şemasıdır. 2012 yılında ESUR tarafından mpMRG endikasyon ve görüntüleme protokollerinin belirlendiği kılavuzla PI-RADS v1 tanımlanmıştır (6). ACR ve AdMeTech Foundation katkılarıyla global standardizayon için yayınlanan PI-RADS v2'de teknik parametreler ve raporlama terminolojisi ile birlikte biyopsi kararı ve hastalık yönetiminde KOAK için risk kategorileri belirlenmiştir. Gleason skoru ≥7, tümör

hacmi >0,5 ml ve ekstraprostatik yayılım bulgularından herhangi birinin varlığında KOAK'tan bahsedilmektedir (66). PI-RADS v2 dünya genelinde yaygın kullanılmış olsa da skorlamada belirsizlikler ve okuyucular arası uyum ile ilgili sınırlamalar olduğu görülmüş ve 2019 yılında PI-RADS v2.1 olarak güncellenmiştir. PI-RADS v2.1 ile PI-RADS v2'nin genel kapsamını değiştirmeden tetkikin değerlendirilmesini basitleştirmek ve okuyucular arası değişkenliği azaltmak için küçük değişiklikler yapılmıştır. PI-RADS v2.1 kılavuzuna göre patolojinin lokalizasyonu için prostat zonları 41 anatomik sektöre ayrılmaktadır (Şekil 2). PI-RADS v2'de 39 sektör bulunurken v2.1'de prostat tabanı seviyesinde sağ ve sol posterior medial periferal zon olmak üzere 2 yeni sektör tanımlanmıştır (7).



Şekil 2: Prostat 41 zonunu gösteren sektör haritası (7)

Prostat mpMRG'de T2AG ve DAG ile DKG bulguları birlikte değerlendirilerek KOAK bulunma olasılığı tahmin edilir. Lezyonun transizyonel ya da periferal zonda bulunmasına göre PI-RADS değerlendirmesi farklı yapılır. Değerlendirme sonucunda her bir lezyon için KOAK bulunma olasılığını gösteren 1-5 arasında skorlama yapılır (Tablo 3). PI-RADS v2.1 klinik yaklaşım ile ilgili tavsiye içermez. Ancak genel olarak PI-RADS 4 ve PI-RADS 5 lezyonlara biyopsi yapılırken, PI-RADS 1 veya PI-RADS 2 lezyonlarda biyopsi düşünülmez.

Tablo 3: Prostat Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (PI-RADS) skor grupları

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

Periferal zonun değerlendirilmesinde temel olarak DAG kullanılır (Tablo 4). Sadece DAG yetersiz veya eksik ise skorlama T2AG bulguları ile yapılır (Tablo 5). PI-RADS 3 lezyonlarda DKG bulgularına göre skor grubu yükseltilir (Şekil 3). PI-RADS v2'de sadece ADC'de hipointens lezyonlar skor 2, ADC'de hipointens ve DAG'de hiperintens lezyonlar skor 3 olarak tanımlanmaktadır. PI-RADS v2.1'de skor 2 ve 3 güncellenirken v2'den farklı olarak lineer ya da kama şekilli ve fokal lezyon tanımlamaları getirilmiştir (7).

Transizyonel zonun değerlendirilmesinde temel olarak T2AG kullanılır (Tablo 6). PI-RADS v2.1'de v2'den farklı olarak transizyonel zon lezyonlarında DAG'nin değeri artmıştır. PI-RADS v2.1'e göre PI-RADS 2 ve PI-RADS 3 lezyonlarda DAG bulgularına göre (Tablo 4) veya DAG yetersiz veya eksik ise PI-RADS 3 lezyonlarda DKG bulgularına göre skor grubu yükseltilir (Şekil 3). PI-RADS v2.1'de v2'den farklı olarak tamamen enkapsüle tipik BPH nodülleri skor 1, tama yakın enkapsüle veya kapsülü bulunmayan homojen iyi sınırlı atipik nodüller skor 2 olarak tanımlanmıştır. Böylece skorlama zorunluluğu bulunmadığı belirtilen

ve T2AG değerlendirmesinde skor 2 olarak tanımlanan BPH nodülleri ile ilgili düzenleme sağlanmıştır (6).

Tablo 4: Periferal ve transizyonel zon için DAG değerlendirmesi

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

Tablo 5: Periferal zon için T2AG değerlendirmesi

1	Homojen hiperintens normal periferal zon
2	Lineer ya da kama şekilli hipointensite veya genellikle belirsiz kenarlı yaygın hafif hipointensite
3	Heterojen sinyal intensitesi veya sınırlı olmayan, yuvarlak, orta derecede hipointensite; 2, 4 veya 5 olarak nitelendirilemeyen diğer görünümler
4	<1,5 cm ve sınırlı, homojen, orta derecede hipointensite
5	4 ile aynı, ancak ≥1,5 cm veya ekstraprostatik yayılım

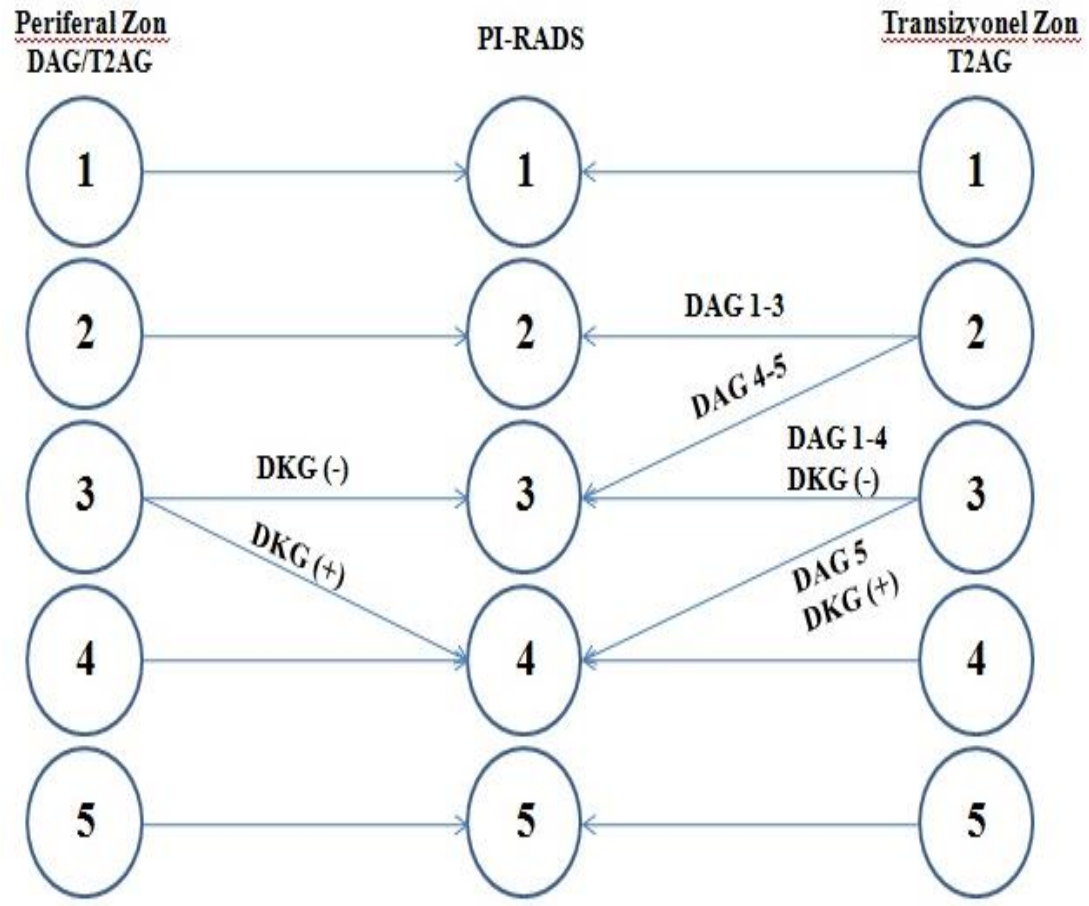
Tablo 6: Transizyonel zon için T2AG değerlendirmesi

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

Periferal ve transizyonel zon için dinamik kontrast tutulumu varlığı veya yokluğuna ilişkin DKG bulguları Tablo 7'de gösterilmektedir. PI-RADS v2.1'de v2'den farklı olarak negatif skor grubuna yaygın multifokal tanımı eklenmiştir (7).

Tablo 7: Periferal ve transizyonel zon için DKG değerlendirmesi

Negatif	Erken veya eş zamanlı kontrast tutulumu olmaması, T2AG ve/veya DAG'deki fokal bulgularla eşleşmeyen yaygın multifokal kontrast tutulumu veya T2AG'de BPH özelikleri gösteren fokal kontrast tutulumu
Pozitif	T2AG ve/veya DAG'deki şüpheli bulgulara karşılık gelen, fokal, erken veya eş zamanlı kontrast tutulumu



Şekil 3: Prostat Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi v2.1 genel skorlama şeması

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 26.05.2022 tarihindeki 2022/10. toplantıda FSMEAH-KAEK 45 No'lu çalışma dosyası ile ilgili olarak etik kurul onayı almıştır (Bkz. EK 1).

Retrospektif ve tek merkezli çalışmamızda Ocak 2018-Mayıs 2022 tarihleri arasında T.C. İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji kliniğine başvuran ve eşlik eden risk faktörleri, klinik, laboratuvar ve/veya görüntüleme bulgularına göre klinik olarak prostat kanseri şüphesi bulunması nedeniyle TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi yapılan ve mpMRG tetkiki bulunan olguların bilgileri hastane bilgisayar veri tabanı, görüntü arşivleme ve iletişim sistemlerinde (PACS) tarandı. Retrospektif olarak değerlendirilen mpMRG tetkikinde PI-RADS 3 skor grubuna dahil ettiğimiz olguların histopatoloji raporları hastane bilgisayar veri tabanından tarandı. TRUS kılavuzluğunda biyopsi işlemi ile elde edilen olgulara ait preparatlar alanında tecrübeli patolog tarafından değerlendirilerekGleason skorlama sistemi baz alınarak derecelendirildi. Yaşları 48 ile 77 arasında (yaş ortalaması 64,63±7,15) olan tamamı erkek toplamda 60 olgu anonimize edilerek çalışma grubu oluşturuldu. Olguların yarısı (n=30) kanser, yarısı (n=30) normal gruptadır.

Çalışmaya dahil etme kriterleri;

1. 18 yaş üstü olma
2. Uygun mpMRG çekimi
3. Yeterli diagnostik özelliklere sahip biyopsi işlemi

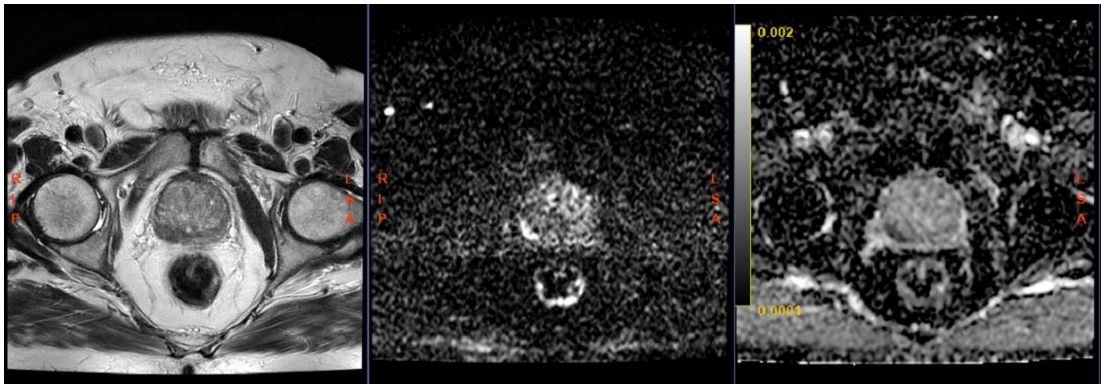
Çalışmadan dışlama kriterleri;

1. Teknik olarak uygunsuz mpMRG çekimi
2. Nondiagnostik biyopsi
3. Süre ile ilgili kesin fikir birliği olmamakla birlikte aktif izlem kriterlerinden 1 yıl sonra MRG tetkiki ve biyopsi işleminin tekrarlanması gerekliliğinden ötürü, prebiyopsi mpMRG tetkiki ile biyopsi işlemi arasında 1 yıldan uzun süre bulunan olgular

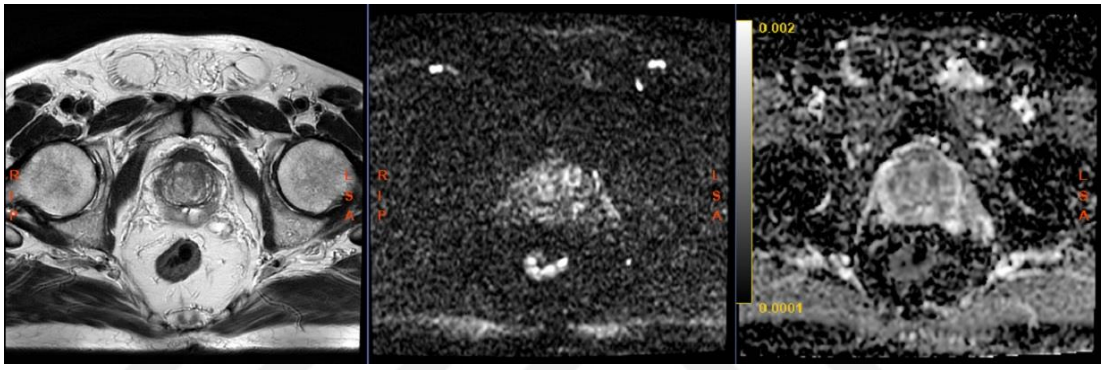
4. Süre ile ilgili kesin fikir birliği olmamakla birlikte biyopsi işlemine bağlı hemorajik değişikliklerinmpMRG tetkik kalitesini olumsuz etkilemesinden ötürü, biyopsi işlemi ile biyopsi sonrası mpMRG tetkiki arasında 4-6 haftadan kısa süre bulunan olgular

Olguların mpMRG tetkikleri hastanemiz radyoloji kliniğinde bulunan 1.5 T MRG cihazında (450 w, GE Healthcare) 16 kanallı vücut koili kullanılarakelde edildi. Tetkik öncesinde lavman ve işlem sırasında spazm önleyici ajan kullanılmadı. Rutin mpMRG protokolüne göre üç planda yağ baskısız T2AG, aksiyel planda DAG ve yağ baskılı T2AG, prekontrast ve postkontrast yağ baskılı T1AG ile DKG üzerinden inceleme yapıldı. DAG için 0, 800 ve 1400 olmak üzere üç farklı b-değeri kullanıldı. ADC haritası cihaz tarafından eş zamanlı otomatik olarak oluşturuldu. DKG içinyaklaşık 5 dakikalık süre içinde tarama yapıldı. Gadolinyum bazlı kontrast madde 0,1 mmol/kg olacak şekilde 2,0 ml/sn hızla intravenöz yoldan uygulandı.

Prostat mpMRG tetkikleri retrospektif olarak radyoloji son sene asistanı ve deneyimli uzman radyolog tarafından PI-RADS v2.1 temel alınarak değerlendirildi. Transizyonel zonda T2AG ve periferal zonda DAG temel değerlendirme sekansı ve DKG değerlendirmesi pozitif veya negatif olacak şekilde PI-RADS skoru 3 olan lezyonlar belirlendi. Transizyonel zonda T2AG skoru 2 ancak DAG skoru 4 veya 5 olan lezyonların PI-RADS skoru 3 olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen olgulara ait mpMRG tetkikleri tekrar değerlendirilerek DAG üzerinden elde olunan ADC haritasında ROI (region of interest) yerleştirilerek PI-RADS 3 lezyonlardan ölçülen ADC değerleri ($x10^{-3}mm^2/s$) birimi ile kaydedildi (Şekil 6 ve Şekil 7) .Tekrar değerlendirme aşamasında değerlendiriciler olguların benign veya malign grup bilgisine sahip değildi. Midsagittal T2AG'de maksimum anteroposterior ve longitudinal, aksiyel T2AG'de maksimum transvers çap ölçülerek prostat boyutları kaydedildi. Prostat hacmi [(maksimum anteroposterior çap) x (maksimum transvers çap) x (maksimum longitudinal çap) x 0,52] formülü kullanılarak manuel olarak hesaplandı. mpMRG değerlendirmesinden sonra hastaların klinik (yaş) ve laboratuvar (PSA) bilgilerine ulaşıldı. Serum total PSA değerinin prostat hacmine bölünmesi ile PSAD elde edildi. Normal ve kanser grubunda çalışmanın ana kriteri olan ADC değerleri yanında yaş, total PSA değeri, PSAD ve prostat hacmi karşılaştırıldı. KOAK Gleason skor ≥7 olarak tanımlandı.



Şekil 6: Kanser grubuna ait olgu örneği



Şekil 7: Normal gruba ait olgu örneği

3.1 İSTATİSTİK

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınandı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında bağımsız gruplar t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Ölçülen değerlerde istatistiksel anlamlı farklılık saptandığında niteliksel tanı tarama testleri (duyarlılık (sensitivity), özgüllük (specificity), PPD ve NPD) kullanıldı. ADC için cut-off değeri (eşik değer, kesme değeri) belirlemede ise ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma Ocak 2018-Mayıs 2022 tarihleri arasında T.C. İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tamamı erkek olmak üzere toplam 60 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 48 ile 77 arasında olup; yaş ortalaması 64,63±7,15'tir. Olguların prostat hacimleri 30,1 ile 139,1 ml arasında değişmekte olup; prostat hacmi ortalaması 64,00±27,01 ml'dir. Olguların total PSA değerleri 1,4 ile 39,3 ng/ml arasında değişmekte olup; total PSA değeri ortalaması 7,51±5,45 ng/ml'dir. Olgularda PSAD 0,04 ile 0,85 arasında değişmekte olup; PSAD ortalaması 0,13±0,12'dir. Olguların ADC değerleri $0,5x10^{-3}$ mm^2/s ile $1,3x10^{-3}$ mm^2/s arasında değişmekte olup; ADC değeri ortalaması $0,95±0,20x10^{-3}mm^2/s$'dir. Çalışmadaki olguların %50'si (n=30) normal, %50'si (n=30) kanser grubundadır. Kanser grubunda Gleason skorları 6 ile 8 arasında olup Gleason skoru ortalaması 6,23±0,50 idi. Kanser olgularının %20'sinde (n=6/30) KOAK (Gleason skoru ≥7) saptandı. Çalışmanın tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı Tablo 8'de gösterilmektedir. Tablo 9'da normal ve kanser grubu arasında tanımlayıcı özellikler karşılaştırılmaktadır.

Tablo 8: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

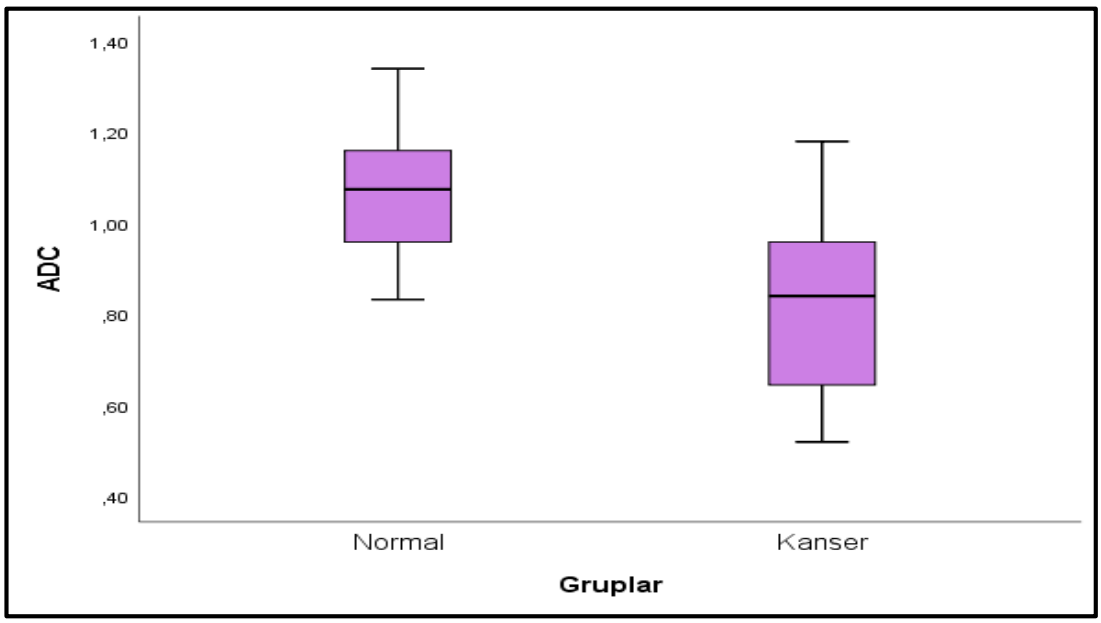
	Minimum	Maksimum	Medyan	Ortalama	Standart sapma	Sayı
Yaş	48	77	64,5	64,63	7,15	60
Prostat hacmi	30,1	139,1	57,1	64	27,01	60
Total PSA	1,4	39,3	6,2	7,51	5,45	60
PSAD	0,04	0,85	0,1	0,13	0,12	60
ADC değeri	0,5	1,3	1	0,95	0,20	60
Gleason skoru	6	8	6	6,23	0,50	30

Tablo 9: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

		Normal (n=30)	Kanser (n=30)	*p*
Yaş	Ort±Ss Medyan (Min-Maks)	63,40±8,04 62,5 (48-77)	65,87±6,03 65,5 (52-76)	[a] 0,184
Prostat hacmi	Ort±Ss Medyan (Min-Maks)	65,24±25,56 61,8 (30,1-139,1)	62,76±28,76 55,2 (30,6-134)	[b] 0,460
Total PSA	Ort±Ss Medyan (Min-Maks)	6,74±4,04 5,8 (1,4-19,5)	8,28±6,54 6,6 (3,9-39,3)	[b] 0,188
PSA dansitesi	Ort±Ss Medyan (Min-Maks)	0,11±0,06 0,1 (0-0,3)	0,16±0,15 0,1 (0-0,8)	[b] 0,086
ADC	Ort±Ss Medyan (Min-Maks)	1,07±0,14 1,1 (0,8-1,3)	0,83±0,18 0,8 (0,5-1,2)	[a] 0,001*

*[a]Student-t Test ,[b]Mann Whitney-U Test, *p<0,01*

Gruplara göre olguların yaşları, prostat hacimleri, total PSA değerleri ve PSA dansiteleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Tablo 9 ve Şekil 3'te görüldüğü üzere kanser grubundaki olguların ADC değerleri normal gruptaki olguların ADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Bu anlamlılıktan yola çıkarak ADC değeri için ROC analizi ile cut-off değeri elde edilmesi düşünülmüştür.



Şekil 3: Gruplara göre ADC değeri dağılımı

ADC değeri için %63,33 duyarlılık, %93,33 özgüllük, %90,48 PPD ve %71,79 NPD, %78,33 doğruluk ile 0,885x10^{-3} mm^2/s olarak kesme değeri hesaplanmıştır (Tablo 10).

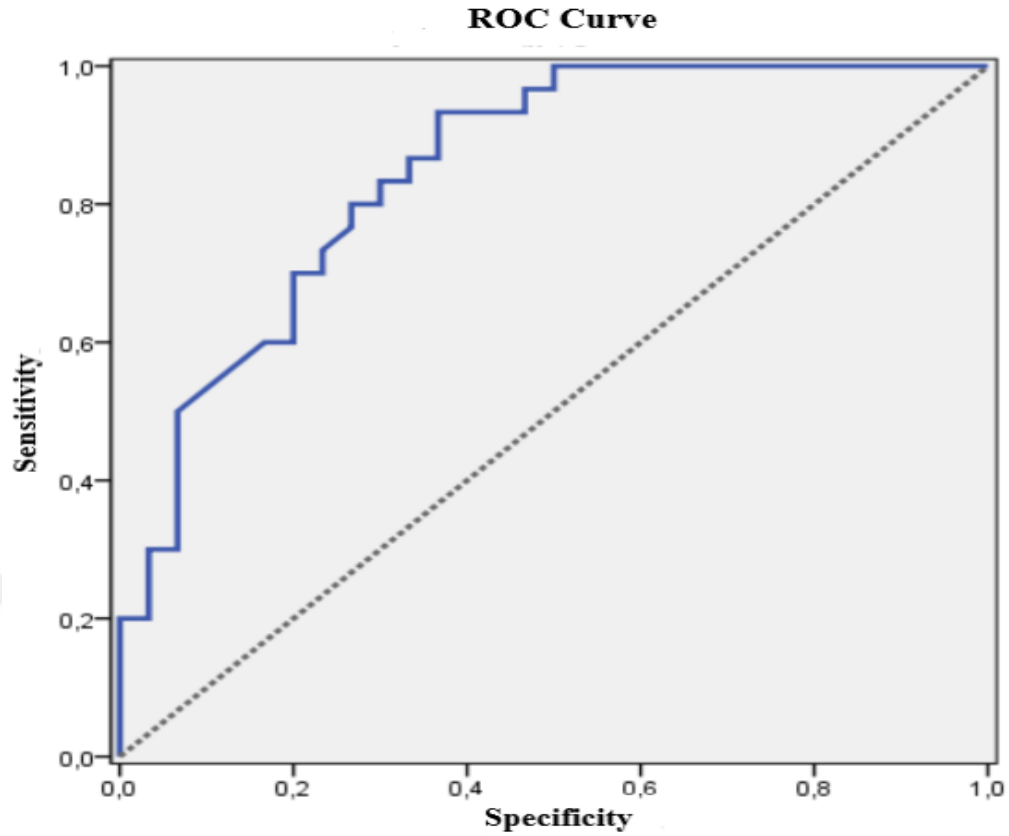
Elde edilen ROC eğrisinde eğri altındaki alan (AUC) %84,9 standart hatası %4,9 olarak saptanmıştır. ADC değeri için Odds oranı 24,182 (%95 CI (Güven Aralığı): 4.808-121.625)'dir. Kanser varlığı ile ADC değerinin 0,885 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p=0.001; p<0.01) (Tablo 11, Şekil 4). Buna göre ADC değeri 0,885 ve altında olan olgularda kanser görülme riskinin 24,182 kat fazla olduğu söylenebilmektedir.

Tablo 10: ADC Değeri İçin Tanı Tarama Testleri Sonuçları

	Kesme Değeri	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
ADC değeri	≤0,885	63,33	93,33	90,48	71,79

Tablo 11: ADC Değeri İçin ROC Eğrisi Sonuçları

	AUC	%95 CI	*p*
ADC değeri	0,849	0,753-0,945	0,001



Şekil 4: Kanser varlığına göre ADC değerine ilişkin ROC eğrisi

Tablo 12'de kanser grubu içerisinde KOAK olan (+) ve KOAK olmayan (-) olgular arasında ADC değerine ilişkin tanımlayıcı özellikler karşılaştırılmaktadır. KOAK için ADC değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,120; p>0,05).

Tablo 12: Kanser grubunda ADC değeri için tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

		KOAK (-) (n=24/30)	KOAK (+) (n=6/30)	*p*
ADC değeri	Ort±Ss Medyan (Min-Maks)	0,86±0,18 0,85 (0,55-1,18)	0,73±0,14 0,73 (0,52-0,89)	0,120

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri dünya genelinde erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türü ve kansere bağlı ölümün en sık dördüncü sebebidir (67). Yaşam süresi boyunca her 6 erkekten 1'i prostat kanseri tanısı almakta ve %3,4 oranında prostat kanserine bağlı yaşamını yitirmektedir (68). Erken tanı hastalığın prognozuna önemli katkı sağlamaktadır. Prostat kanserinde erken tanı amacıyla DRM ve PSA testi kullanılmaktadır. DRM'de normal olmayan bulgu varlığı ve PSA yüksekliği durumunda prostat kanserinden şüphelenilmekte ve tanı için prostat biyopsisi yapılmaktadır. Anormal bulguların çoğunlukla prostat kanseri dışı nedenlere bağlı olmasının yanında DRM objektif olmayan uygulayıcı bağımlı bir yöntemdir. 1994 yılında Smith ve ark. 116 gönüllü ile yaptıkları çalışmada aynı gün içerisinde aynı prostat için iki farklı uygulayıcı tarafından elde edilen DRM bulgularının genellikle farklı olduğu sonucuna varmışlardır (69). Serum PSA yüksekliğinin en sık sebepleri arasında prostat kanseri dışında yaşlanma, BPH, enfektif veya enflamatuvar prostat hastalıkları ve travma bulunmaktadır. Prostat biyopsisi ve DRM gibi iyatrojenik nedenler de PSA yüksekliğine neden olmaktadır (70). PSA için normal kabul edilen eşik değer 4,0 ng/ml olup daha düşük PSA değerlerinin prostat kanseri için PPD'si iyi bilinmemektedir. 2002 yılında Krumholtz ve ark. tarafından 94 hasta ile yapılan çalışmada PSA değeri 2,6-4,0 ng/ml olan hastalar ile >4,0 ng/ml olan hastalar arasında KOAK tespit oranlarının aynı olduğu gösterilmiştir (71). 1990 yılında Cooner ve ark. tarafından 1.807 hasta ile yapılan klinik çalışmada şüpheli DRM ve anormal PSA değerinin kanser öngörü oranları sırasıyla %35,9 ve %35,0 olup eşit bulunmuştur. Bu oran DRM ve PSA değeri birlikte değerlendirildiğinde %60,1 olup tek başına DRM veya tek başına PSA düzeyine kıyasla anlamlı ölçüde artmaktadır(72). Yaygın kullanımına rağmen yüksek yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik oranları nedeniyle prostat kanseri tanısında DRM ve PSA testinin değeri sınırlıdır. Günümüzde güvenilirliği arttırmak için PSAD, sPSA ve PSAV başta olmak üzere çeşitli özel PSA testleri kullanılmaktadır.

Çalışmamıza dahil olan vakaların total PSA değerleri 1,4-39,3 ng/ml arasında (ortalama 7,51±5,45 ng/ml) olup vakaların 9'unda (n=2/30 kanser ve n=7/30 normal) total PSA değerinin PSA için normal kabul edilen eşik değerin altında olduğu

görülmüştür. Muhtemelen bu durumklinik pratikte prostat kanseri şüphesi ve biyopsi kararında PSA dışı parametrelerin de değerlendirilmesine bağlıdır. PSA değeri ortalaması kanser ve normal grupta sırasıyla 8,28±6,54 ng/ml ve 6,74±4,04 ng/ml olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). 2020 yılında Nath ve ark. tarafından 106 hasta ile yapılan çalışmada PSAD ortalaması prostat kanseri ve BPH hastalarında sırasıyla 0,15 ± 0,01 ve 0.11 ± 0.02 (p < 0.05) olup 0,13 olarak belirlenen PSAD eşik değerine göre %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgüllükle prostat biyopsisi kararı alınabileceği bildirilmiştir (73). PSAD arttıkça prostat kanseri olasılığı artmakla birlikte PSAD için kabul edilmiş eşik değer bulunmamaktadır. Çalışmamızda her vaka için Nath ve ark.'tan farklı olarak TRUS ile değil mpMRG ile değerlendirilen prostat hacminin PSA değerine bölünmesiyle PSAD hesaplanmıştır. PSAD ortalaması kanser ve normal grupta sırasıyla 0,16±0,15 ve 0,11±0,06 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Prostat MRG prostat kanseri saptanmasında sensitivitesi en yüksek görüntüleme yöntemidir (74). Prostat anatomisini değerlendirmek için yapılan standart MRG sonrasında DAG, DKG ve MRS tekniklerinden en az birinin dahil edildiği mpMRG günümüzde prostat kanserinde tanı, evreleme, biyopsi kılavuzluğu ve tedavi sonrası takipte yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatürde tek başına T2AG ile karşılaştırıldığında kombine T2AG ve DAG'nin prostat kanseri tespitini arttırdığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Prostat kanseri tespitinde T2AG ve DAG'nin klinik değerini karşılaştırmak amacıyla 2006 yılında Miao ve ark. tarafından prostat kanseri şüphesi bulunan 37 hasta ile yapılan çalışmada ROC eğrisi analizinde DAG ve T2AG için AUC sırasıyla 0,89 ve 0,82 olup DAG'nin anlamlı olarak daha iyi performansa sahip olduğu belirtilmiştir (p=0,0371) (75). 2007 yılında Kim ve ark. tarafından 37 hasta ile yapılan çalışmada prostat kanseri tespitinde özgünlük ve PPD tek başına T2AG'de sırasıyla %66 ve %63 iken, kombine T2AG ve DAG'de sırasıyla %84 ve %86 bulunmuştur (p<0,05) (76).

Normal prostat dokusunda su difüzyon oranları yüksek iken kanser dokusunda kısıtlı difüzyon izlenmektedir. Difüzyon kısıtlılığı DAG'de hiperintens, DAG'den elden edilen ADC haritasında hipointens sinyal özelliği göstermektedir. ADC haritası ile DAG'nin nicel analizi mümkün olmaktadır (77). 2002 yılında Issa

tarafından 7 sağlıklı gönüllü ve 19 hasta ile yapılan çalışmada periferal zonda yapılan ADC ölçümlerinde ortalama ADC değerleri benign ve malign dokuda sırasıyla $1,82\pm0,53x10^{-3}$ mm^2/s ve $1,38\pm0,52x10^{-3}$ mm^2/s olup ADC değerinin prostat kanserini öngörmede ve biyopsi sayısını azaltmada yardımcı olabileceği belirtilmiştir (78). 2013 yılında Esen ve ark. tarafından 50 hasta üzerinde 3 farklı difüzyon gradyanında yapılan ADC ölçümü çalışmasında, düşük difüzyon gradyanında ölçülen ADC değerlerinde gruplar arası anlamlı fark yok iken orta ve yüksek difüzyon gradyanlarında prostat kanseri grubunda ölçülen ADC değerlerinin normal prostat ve prostatit grubunda ölçülen ADC değerlerinden anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (79).

Son yıllarda prostat MRG'de yaşanan gelişmeler ile biyopsi öncesi mpMRG DRM, PSA ve TRUS kılavuzluğunda biyopsiye ek tanı testi olarak kullanılmaktadır (80). Biyopsi yapılan olguların büyük kısmında prostat kanseri bulunmamakta veya tedavi gerektirmeyen düşük riskli hastalık bulunmaktadır (81). Prostat mpMRG'nin temel kullanım amacı KOAK bulunma olasılığını belirlemektedir. Prostat mpMRG tetkikinin değerlendirilmesi ve raporlanmasında kullanılan PI-RADS şemasında 5 skor grubu mevcut olup PI-RADS 3 skor grubunda KOAK bulunma olasılığı belirsizdir. PI-RADS v2.1'de bu lezyonlar için biyopsi ve klinik yönetim ile ilgili öneri ve algoritma bulunmamaktadır (57).

Çalışmamızda prostat kanseri tanısı, altın standart tanı yöntemi olarak kullanılan TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisine dayanmaktadır. Herhangi bir biyopsi tekniğinde örnekleme hatası ihtimali olmakla birlikte literatürde özellikle sistematik biyopsiye kıyasla hedefe yönelik biyopsi ile yalancı negatiflik oranının azalacağını gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Svetec ve ark. tarafından yapılan çalışmada TRUS kılavuzluğunda biyopsi işleminde yalancı negatiflik oranının %45,6 olduğu bildirilmiştir (82). 2019 yılında yayınlanan sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında biyopsi öncesi mpMRG tetkikinin hedefe yönelik biyopsi işlemi ile kombine kullanılmasının biyopsi işlemi sırasında biyopsi kor sayısını azaltarak ve KOAK saptanma oranını arttırarak tek başına sistematik biyopsiye üstün olduğu belirtilmiştir (81).

2017 yılında yayınlanan derleme makalesinde hasta biyopsi statusuna göre; tanısal incelemede PI-RADS 3 lezyon prevalansının %22 ile %32 arasında ve hedefe yönelik biyopsi sonrası PI-RADS 3 lezyonlarda KOAK prevalansının %16 ile %21 arasında değiştiği gösterilmiştir (83). 2021 yılında PI-RADS v2.1 skor gruplarında kanser tespit oranları (CDR) üzerine yapılan sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında 1.946 lezyon ve 1.268 hasta analiz edilmiştir. PI-RADS 3 skor grubunda KOAK ve klinik önemi bulunmayan kanserler için lezyon ve hasta bazında CDR sırasıyla %34 ve %27, sadece KOAK için lezyon ve hasta bazında CDR sırasıyla %20 ve %16 olarak bildirilmiştir (8).

Literatürdeki çalışmalar KOAK bulunma olasılığı belirsiz önemli bir grubun varlığına, PI-RADS ≥4 skor grubundan daha az olmakla birlikte PI-RADS 3 skor grubunda anlamlı oranda KOAK bulunduğuna ve uygun yaklaşım stratejilerinin geliştirilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Yang ve ark. tarafından 121 PI-RADS 3 lezyon ile yapılan çalışmada KOAK tahmininde PSAD ve yaş kombinasyonu için AUC 0,816 olup PI-RADS 3 lezyonlarda PSAD ve yaş kombinasyonu kullanılarak aşırı biyopsi işleminin önlenebileceği belirtilmiştir (84).

Martorana ve ark. tarafından PI-RADS skor gruplarında lezyon hacmi ile KOAK tespit oranı arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada lezyon hacmi <0,5 ml olduğunda PI-RADS skoru 3 ve altındaki lezyonlarda KOAK tespit oranı %0 iken lezyon hacmi >0.5 ml olduğunda PI-RADS 3 lezyonlarda KOAK tespit oranı %14,8 bulunmuş ve lezyon hacminin biyopsi kararında kullanılabileceği belirtilmiştir (85).

Hermie ve ark. tarafından PI-RADS 3 lezyonu olan 131 hasta ile yapılan çalışmada KOAK oranı %22,9 bulunmuştur. Periferal zon lezyonlarında, prostat hacmi <44 cc ve ADCT/ADCCLP (lezyona ait ADC değeri/kontralateral prostat dokusuna ait ADC değeri) <%70 olduğunda %59 duyarlılık ve %88 özgüllük ile KOAK tespit edilmiştir. Daha düşük prostat hacmi (p=0,015) ve daha düşük ADCT/ADCCLP'nin (p<0,001) KOAK tahminine anlamlı katkı sağladığı belirtilmiştir (86).

Hansen ve ark. tarafından yapılan çalışmada PI-RADS 3 periferal zon lezyonlarında hafif derecede azalmış ADC ve güçlü derecede azalmış ADC için sırasıyla 0.21±0.12 ve 0.81±0.19 PPD ile herhangi bir prostat kanseri tespit edilirken, 0.07±0.08 ve 0.56±0.24 PPD ile KOAK tespit edilmiş olup azalmış ADC varlığının prostat kanseri tespitini önemli ölçüde iyileştirdiği ve düşük ADC değerinin KOAK tespit oranını anlamlı derecede arttırdığı bildirilmiştir (87).

Çalışmamızda prostat kanseri şüphesi ve klinik yaklaşıma katkı sağlamak amacıyla PI-RADS 3 lezyonlarda ADC değerlerinin incelenmesi ve anlamlı eşik değer belirlenmesi hedeflenmiştir. Yüksek b-değerli DAG'de PI-RADS 3 skor grubundaki lezyonlardan yapılan ADC ölçümlerine göre ADC değeri ortalaması kanser ve normal grupta sırasıyla $0,83\pm0,18x10^{-3}$ mm^2/s ve $1,07\pm0,14x10^{-3}$ mm^2/s'dir. Olgular arasında ADC değerleri arasında önemli örtüşmeler bulunmakla birlikte literatüre benzer şekilde ADC değerleri prostat kanserinde istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). ADC değeri ile prostat kanseri tespiti için ROC eğrisinde AUC %84,9'dur (%95 CI: 0,753-0,945). Bu çalışma için %63,33 duyarlılık, %93,33 özgüllük, %90,48 PPD, %71,79 NPD ve %78,33 doğruluk ile ADC kesme değeri $0,885x10^{-3}mm^2/s$ olup ADC değeri $\leq0,885x10^{-3}$ mm^2/s olan olgularda prostat kanseri bulunma riskinin 24,182 kat fazla olduğu söylenebilmektedir. Çalışmamızda KOAK tanımı sadece Gleason skoruna dayanmaktadır. Kanser grubunda KOAK oranı %20 (n=6/30) olup literatüre benzerdir. ADC değeri ortalaması KOAK olmayan ve KOAK olan olgularda sırasıyla $0,86\pm0,18x10^{-3}$ mm^2/s ve $0,73\pm0,14x10^{-3}$ mm^2/s olup iki grup arasında ADC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış ve KOAK için anlamlı eşik değer hesaplanamamıştır ($p=0,120$; $p>0,05$).

6. SONUÇ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen malignitelerden olup klinik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Hastalığın görüldüğü yaşlı popülasyonun artması, PSA tarama testi ve gelişen tanı yöntemleri nedeniyle prostat kanseri insidansı ve

hastalık yükünün artması prostat kanserinin dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu haline gelmesine sebep olmaktadır. Prostat kanseri yönetiminde önemli basamaklardan biri kanser riskinin belirlenmesi ve özellikle klinik olarak anlamlı kanserlerin erken evrede saptanmasıdır. Günümüzde prostat kanseri tanısında en önemli tekniklerden olan mpMRG tetkikinde KOAK riskini saptamada kullanılan PI-RADS sınıflandırmasına göre PI-RADS 3 skor grubunda bulunan ve KOAK varlığı belirsiz olan lezyonlarda klinik yaklaşım kararı problem olmaktadır.

Çalışmamızın sonucunda PI-RADS 3 skor grubundaki lezyonlarda prostat kanseri şüphesine ADC değerinin katkı sağlayabileceği ancak KOAK tahmininde tek başına kullanılamayacağı sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmamızın kısıtlılıkları tek ırkı kapsayan, tek merkezli, retrospektif çalışma olması ve görece az sayıda olgu içermesidir.

Risk gruplarını belirlemede serum total PSA testine ek olarak PSAD başta olmak üzere çeşitli PSA türevi testler ile genetik ve immünolojik biyobelirteçlerin kullanılmaya başlanması, hedefe yönelik biyopsi tekniklerinin geliştirilmesi ve prostat MRG alanındaki gelişmeler prostat kanseri yönetiminde umut vaadedicidir. mpMRG bulgularını klinik ve laboratuvar parametrelerle birleştirerek biyopsi kararı verilmesi biyopsi yükü ve komplikasyonlarını, klinik önemi bulunmayan kanserlerin tedavi edilmesine bağlı oluşabilecek yan etkileri ve klinik olarak anlamlı kanserlerin kaçırılma riskini azaltmanın potansiyel yolu olmakla birlikte gri zon olarak kabul edilen PI-RADS 3 skor grubuna klinik yaklaşımla ilgili detaylı ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. 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):9575-9578. doi:10.7314/apjcp.2014.15.22.9575

2. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection [published correction appears in CA Cancer J Clin 2001 May-Jun;51(3):150]. *CA Cancer J Clin*. 2001;51(1):38-80. doi:10.3322/canjclin.51.1.38

3. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res*. 1980;40(7):2428-2432.

4. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. 1992;147(3 Pt 2):815-816. doi:10.1016/s0022-5347(17)37393-7

5. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter [published correction appears in N Engl J Med. 2004 Sep 30;351(14):1470]. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239-2246. doi:10.1056/NEJMoa031918

6. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012;22(4):746-757. doi:10.1007/s00330-011-2377-y

7. Scott R, Misser SK, Cioni D, Neri E. PI-RADS v2.1: What has changed and how to report. *SA J Radiol*. 2021;25(1):2062. Published 2021 Jun 1. doi:10.4102/sajr.v25i1.2062

8. Oerther B, Engel H, Bamberg F, Sigle A, Gratzke C, Benndorf M. Cancer detection rates of the PI-RADSv2.1 assessment categories: systematic review and meta-analysis on lesion level and patient level. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022;25(2):256-263. doi:10.1038/s41391-021-00417-1

9. Sonmez G, Tombul ST, Demirtas T, Demirtas A. Clinical factors for predicting malignancy in patients with PSA < 10 ng/mL and PI-RADS 3 lesions. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2021;17(2):e94-e99. doi:10.1111/ajco.13347

10. Kus AA. The utility of ADC parameters in the diagnosis of clinically significant prostate cancer by 3.0-Tesla diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Pol*

J Radiol. 2021;86:e262-e268. Published 2021 May 5. doi:10.5114/pjr.2021.106071

11. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015;68(3):438-450. doi:10.1016/j.eururo.2014.11.037
12. Wilson JD, Griffin JE, Leshin M, George FW. Role of gonadal hormones in development of the sexual phenotypes. *Hum Genet*. 1981;58(1):78-84. doi:10.1007/BF00284153
13. Cunha GR, Vezina CM, Isaacson D, et al. Development of the human prostate. Differentiation. 2018;103:24-45. doi:10.1016/j.diff.2018.08.005
14. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(3):565-ix. doi:10.1016/j.ecl.2011.05.012
15. John E Hall ACG. Guyton and Hall textbook of medical physiology. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2011. 999-1000 pp.
16. Hammerich KH, Ayala GE, Wheeler TM. Anatomy of the prostate gland and surgical pathology of prostate cancer. In: Hricak H, Scardino P, eds. Prostate Cancer. Contemporary Issues in Cancer Imaging. Cambridge: Cambridge University Press; 2008:1-14. doi:10.1017/CBO9780511551994.003
17. Yacoub JH, Oto A. MR Imaging of Prostate Zonal Anatomy. *Radiol Clin North Am*. 2018;56(2):197-209. doi:10.1016/j.rcl.2017.10.003
18. Villers A, Steg A, Boccon-Gibod L. Anatomy of the prostate: review of the different models. *Eur Urol*. 1991;20(4):261-268. doi:10.1159/000471714
19. Bilhim T, Tinto HR, Fernandes L, Martins Pisco J. Radiological anatomy of prostatic arteries. Tech Vasc Interv Radiol. 2012;15(4):276-285. doi:10.1053/j.tvir.2012.09.006

20. Jacobs SC. Spread of prostatic cancer to bone. Urology. 1983;21(4):337-344. doi:10.1016/0090-4295(83)90147-4

21. Raghavaiah NV, Jordan WP Jr. Prostatic lymphography. *J Urol*. 1979;121(2):178-181. doi:10.1016/s0022-5347(17)56712-9

22. Schwalenberg T, Neuhaus J, Liatsikos E, Winkler M, Löffler S, Stolzenburg JU. Neuroanatomy of the male pelvis in respect to radical prostatectomy including three-dimensional visualization. BJU Int. 2010;105(1):21-27. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08702.x

23. McMahon S. An Anatomical Study by Injection Technique of the Ejaculatory Ducts and their Relations. *J Anat*. 1938;72(Pt 4):556-574.

24. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soeriomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–49.

25. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CACancer J Clin. 2022;72(1):7–33.

26. Ng KL. The Etiology of Prostate Cancer. In: Bott SRJ, Ng KL, eds. Prostate Cancer. Brisbane (AU): Exon Publications; May 27, 2021.

27. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. J Urol. 1997;158(4):1427-1430. doi:10.1016/s0022-5347(01)64231-9

28. Haiman CA, Chen GK, Blot WJ, et al. Characterizing genetic risk at known prostate cancer susceptibility loci in African Americans. PLoS Genet. 2011;7(5):e1001387. doi:10.1371/journal.pgen.1001387

29. Chen YC, Page JH, Chen R, Giovannucci E. Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. Prostate. 2008;68(14):1582-1591. doi:10.1002/pros.20825

30. Yencilek F, Koca O, Kuru M. Diagnosis in Prostate Cancer/Prostat Kanserinde Tanı. *Nuclear Medicine Seminars*. 2018;4(3):163-173 DOI:10.4274/nts.2018.020

31. Cancer Facts & Figures 2021. American Cancer Society. https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2021.html

32. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979;17(2):159-163.

33. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*. 2003;289(20):2695-2700. doi:10.1001/jama.289.20.2695

34. Gosselaar C, Kranse R, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The interobserver variability of digital rectal examination in a large randomized trial for the screening of prostate cancer. *Prostate*. 2008;68(9):985-993. doi:10.1002/pros.20759

35. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365-374. doi:10.1016/0090-4295(93)90359-I

36. Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J Urol*. 1988;139(6):1235-1241. doi:10.1016/s0022-5347(17)42876-x

37. Raja J, Ramachandran N, Munneke G, Patel U. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Radiol*. 2006;61(2):142-153. doi:10.1016/j.crad.2005.10.002

38. Scattoni V, Maccagnano C, Zanni G, et al. Is extended and saturation biopsy necessary?. *Int J Urol*. 2010;17(5):432-447. doi:10.1111/j.1442-2042.2010.02479.x

39. Bjurlin MA, Taneja SS. Standards for prostate biopsy. Curr Opin Urol. 2014;24(2):155-161. doi:10.1097/MOU.0000000000000031

40. Brown AM, Elbuluk O, Mertan F, et al. Recent advances in image-guided targeted prostate biopsy. *Abdom Imaging*. 2015;40(6):1788-1799. doi:10.1007/s00261-015-0353-8

41. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ Jr. A pathologist's view of prostatic carcinoma. Cancer. 1993;71(3 Suppl):906-932. doi:10.1002/1097-0142(19930201)71:3+<906::aid-cncr2820711407>3.0.co;2-I

42. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50(3):125-128.

43. Samaratunga H, Delahunt B, Yaxley J, Srigley JR, Egevad L. From Gleason to International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer. *Scand J Urol*. 2016;50(5):325-329. doi:10.1080/21681805.2016.1201858

44. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-252. doi:10.1097/PAS.0000000000000530

45. Spratt DE, Cole AI, Palapattu GS, et al. Independent surgical validation of the new prostate cancer grade-grouping system. *BJU Int*. 2016;118(5):763-769. doi:10.1111/bju.13488

46. Izawa JI, Klotz L, Siemens DR, et al. Prostate cancer screening: Canadian guidelines 2011. *Can Urol Assoc J*. 2011;5(4):235-240. doi:10.5489/cuaj.11134

47. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998;280(11):969-974. doi:10.1001/jama.280.11.969

48. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93-99. doi:10.3322/caac.21388

49. Roy C, Buy X, Lang H, Saussine C, Jacqmin D. Contrast enhanced color Doppler endorectal sonography of prostate: efficiency for detecting peripheral zone tumors and role for biopsy procedure. *J Urol*. 2003;170(1):69-72. doi:10.1097/01.ju.0000072342.01573.8d

50. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*. 2012;110(7):942-948. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11072.x

51. G. Pekinel, "Prostatin Radyolojik Anatomisi," Türk Radyoloji Semin., pp. 361–369, 2018, doi: 10.5152/trs.2017.538.

52. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective [published correction appears in Radiology. 2007 Oct;245(1):302]. *Radiology*. 2007;243(1):28-53. doi:10.1148/radiol.2431030580

53. Turkbey B, Merino MJ, Gallardo EC, et al. Comparison of endorectal coil and nonendorectal coil T2W and diffusion-weighted MRI at 3 Tesla for localizing prostate cancer: correlation with whole-mount histopathology. J Magn Reson Imaging. 2014;39(6):1443-1448. doi:10.1002/jmri.24317

54. Fütterer JJ, Scheenen TW, Huisman HJ, et al. Initial experience of 3 tesla endorectal coil magnetic resonance imaging and 1H-spectroscopic imaging of the prostate. *Invest Radiol*. 2004;39(11):671-680. doi:10.1097/00004424-200411000-00005

55. Kabakus IM, Borofsky S, Mertan FV, et al. Does Abstinence From Ejaculation Before Prostate MRI Improve Evaluation of the Seminal Vesicles?. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;207(6):1205-1209. doi:10.2214/AJR.16.16278

56. Sciarra A, Barentsz J, Bjartell A, et al. Advances in magnetic resonance imaging: how they are changing the management of prostate cancer. *Eur Urol*. 2011;59(6):962-977. doi:10.1016/j.eururo.2011.02.034

57. Weinreb JC, Barentz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging-Reporting and Data System, v2.1 [homepage on the Internet]. American College of

Radiology; 2019 [cited 2022.08.30]. Available from: https://www.acr.org/-/media/ACR/ Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2-1.pdf

58. Bhavsar A, Verma S. Anatomic imaging of the prostate. Biomed Res Int. 2014;2014:728539. doi:10.1155/2014/728539

59. Akin O, Sala E, Moskowitz CS, et al. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology*. 2006;239(3):784-792. doi:10.1148/radiol.2392050949

60. Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. *Radiographics*. 2009;29(6):1797-1810. doi:10.1148/rg.296095521

61. Ren J, Huan Y, Wang H, et al. Diffusion-weighted imaging in normal prostate and differential diagnosis of prostate diseases. *Abdom Imaging*. 2008;33(6):724-728. doi:10.1007/s00261-008-9361-2

62. Franiel T, Lüdemann L, Rudolph B, et al. Evaluation of normal prostate tissue, chronic prostatitis, and prostate cancer by quantitative perfusion analysis using a dynamic contrast-enhanced inversion-prepared dual-contrast gradient echo sequence. *Invest Radiol*. 2008;43(7):481-487. doi:10.1097/RLI.0b013e31816b2f63

63. Ocak I, Bernardo M, Metzger G, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3 T: a study of pharmacokinetic parameters. AJR Am J Roentgenol. 2007;189(4):849. doi:10.2214/AJR.06.1329

64. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm3) spatial resolution. Radiology. 1996;198(3):795-805. doi:10.1148/radiology.198.3.8628874

65. Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, et al. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy--results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology*. 2009;251(1):122-133. doi:10.1148/radiol.2511080409

66. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016;69(1):16-40. doi:10.1016/j.eururo.2015.08.052

67. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview [published online ahead of print, 2021 Apr 5]. *Int J Cancer*. 2021;10.1002/ijc.33588. doi:10.1002/ijc.33588

68. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(1):43-66. doi:10.3322/canjclin.57.1.43

69. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*. 1995;45(1):70-74. doi:10.1016/s0090-4295(95)96812-1

70. Irani J, Levillain P, Goujon JM, Bon D, Doré B, Aubert J. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol*. 1997;157(4):1301-1303. doi:10.1016/s0022-5347(01)64957-7

71. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, et al. Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology*. 2002;60(3):469-474. doi:10.1016/s0090-4295(02)01875-7

72. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol*. 1990;143(6):1146-1154. doi:10.1016/s0022-5347(17)40211-4

73. Nath CK, Barman B, Phukan P, et al. Prostate-Specific Antigen Density: A Measurement to Differentiate Benign Hypertrophy of Prostate from Prostate Carcinoma. *J Lab Physicians*. 2020;12(1):44-48. doi:10.1055/s-0040-1714195

74. Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology*. 2011;261(1):46-66. doi:10.1148/radiol.11091822

75. Miao H, Fukatsu H, Ishigaki T. Prostate cancer detection with 3-T MRI: comparison of diffusion-weighted and T2-weighted imaging. *Eur J Radiol*. 2007;61(2):297-302. doi:10.1016/j.ejrad.2006.10.002

76. Kim CK, Park BK, Lee HM, Kwon GY. Value of diffusion-weighted imaging for the prediction of prostate cancer location at 3T using a phased-array coil: preliminary results. *Invest Radiol*. 2007;42(12):842-847. doi:10.1097/RLI.0b013e3181461d21

77. Kantarcı M,Tonkaz G. Prostat Kanserinin Değerlendirilmesinde 3 T Difüzyon Ağırlıklı MR Görüntüleme. Türk Radyoloji Seminerleri. 2017; 5(3): 412 - 428. doi:10.5152/trs.2017.575

78. Issa B. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2002;16(2):196-200. doi:10.1002/jmri.10139

79. Esen M, Onur MR, Akpolat N, Orhan I, Kocakoc E. Utility of ADC measurement on diffusion-weighted MRI in differentiation of prostate cancer, normal prostate and prostatitis. *Quant Imaging Med Surg*. 2013;3(4):210-216. doi:10.3978/j.issn.2223-4292.2013.08.06

80. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017;71(4):618-629. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.003

81. Elwenspoek MMC, Sheppard AL, McInnes MDF, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Targeted Biopsy With Systematic Biopsy Alone for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e198427. Published 2019 Aug 2. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.8427

82. Svetec D, McCabe D, Peretsman S, Klein E, Levin H, Optenberg S, Thompson I. Prostate Rebiopsy Is a Poor Surrogate of Treatment Efficacy in Localized Prostate Cancer. The Journal of Urology, Volume 159, Issue 5, 1998, Pages 1606-1608, ISSN 0022-5347, https://doi.org/10.1097/00005392-199805000-00052.https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002253470163430X

83. Schoots IG. MRI in early prostate cancer detection: how to manage indeterminate or equivocal PI-RADS 3 lesions?. *Transl Androl Urol*. 2018;7(1):70-82. doi:10.21037/tau.2017.12.31

84. Yang S, Zhao W, Tan S, et al. Combining clinical and MRI data to manage PI-RADS 3 lesions and reduce excessive biopsy. *Transl Androl Urol*. 2020;9(3):1252-1261. doi:10.21037/tau-19-755

85. Rico L, Blas L, Vitagliano G, Contreras P, Rios Pita H, Ameri C. PI-RADS 3 lesions: Does the association of the lesion volume with the prostate-specific antigen density matter in the diagnosis of clinically significant prostate cancer?. *Urol Oncol*. 2021;39(7):431.e9-431.e13. doi:10.1016/j.urolonc.2020.11.010

86. Hermie I, Van Besien J, De Visschere P, Lumen N, Decaestecker K. Which clinical and radiological characteristics can predict clinically significant prostate cancer in PI-RADS 3 lesions? A retrospective study in a high-volume academic center. *Eur J Radiol*. 2019;114:92-98. doi:10.1016/j.ejrad.2019.02.031

87. Hansen NL, Koo BC, Warren AY, Kastner C, Barrett T. Sub-differentiating equivocal PI-RADS-3 lesions in multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate to improve cancer detection. *Eur J Radiol*. 2017;95:307-313. doi:10.1016/j.ejrad.2017.08.017