



Tıp Fakültesi

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

**PROSTAT BEZİ LEZYONLARI TANISINDA PIRADS V2 KULLANILARAK
3T MR CİHAZINDA MULTİPARAMETRİK PROSTAT MR BULGULARI
İLE HİSTOPATOLOJİK TANININ RETROSPEKTİF
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. BİLAL SADIKOĞLU
RADYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL - 2020



Tıp Fakültesi

T.C. MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT BEZİ LEZYONLARI TANISINDA PIRADS V2 KULLANILARAK
3T MR CİHAZINDA MULTİPARAMETRİK PROSTAT MR BULGULARI
İLE HİSTOPATOLOJİK TANININ RETROSPEKTİF
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. BİLAL SADIKOĞLU

RADYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi RABİA ERGELEN

İSTANBUL - 2020

ÖNSÖZ

Eğitim sürem boyunca gerek tıbbi, gerekse tıp dışı konularda engin bilgi ve tecrübesinden faydalanma fırsatı bulduğum, değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Feyyaz BALTACIOĞLU'na,

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleştirilmesinde fikir ve katkılarıyla yardımlarını esirgemeyen, bilgi birikimi ile eğitimime büyük emek ve katkısı olan tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Rabia ERGELEN'e,

Eğitimime olan katkılarından dolayı ve eğitim sürem boyunca bilgi ve becerilerimin gelişmesinde büyük emekleri olan değerli öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Davut TÜNEY'e, Prof. Dr. Gazanfer EKİNCİ'ye, Prof. Dr. N. Çagatay ÇİMŞİT'e, Dr. Öğr. Üyesi Onur BUĞDAYCI'ya,

Asistanlık süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve yardımlarını esirgemeyen değerli uzmanlarıma,

Hastanemiz Patoloji öğretim üyesi Doç. Dr. Deniz FİLİNTE'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan her zaman gurur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Varlıkları ve iyi niyetleri ile birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm teknisyenlerimize, hemşirelerimize, klinik sekreterlerimize ve personelimize,

Varlıkları ile hayatıma anlam katan sevgili eşime ve oğluma, üzerimde haklarını ödeyemeyecek kadar emekleri bulunan anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Bilal SADIKOĞLU

Ağustos 2020, İstanbul



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2018.783
	PROJE ADI	Prostat bezi lezyonları tanısında PIRADS v2 kullanılarak 3T MRI cihazında Multiparametrik Prostat MRG bulguları ile histopatolojik tanının retrospektif karşılaştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Dr. Öğr. Üyesi Rabia ERGELEN

KARAR BİLGİLERİ	Tarih : 07.12.2018
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeligi	Onaylanan Proje ile ilişkisi		Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ EVET ☒ HAYIR	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır	

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET	1
ABSTRACT	2
GİRİŞ VE AMAÇ	3
GENEL BİLGİLER	5
1.PROSTAT BEZİ ANATOMİSİ.....	5
2.PROSTAT BEZİNİN ARTERYEL ve VENÖZ VASKULARİZASYONU ile LENFATİK DRENAJİ	6
3.PROSTAT BEZİ İNERVASYONU..	7
4.PROSTAT BEZİ HİSTOLOJİSİ.....	8
5.PROSTAT BEZİ FİZYOLOJİSİ.....	10
6.PROSTAT BEZİ PATOLOJİLERİ.....	10
6.A.PROSTATİT.....	10
6.B.BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ.....	11
6.C.ATİPİK KÜÇÜK ASİNER PROLİFERASYON(ASAP)	12
6.D.YÜKSEK DERECELİ PROSTATİK İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ (HGPİN)	12
6.E.PROSTAT KANSERİ.....	13
6.E.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	13
6.E.2. ETYOLOJİ.....	13
6.E.3.SINIFLANDIRMA ve EVRELEME.....	16
6.E.4. TANISAL DEĞERLENDİRME.....	19
6. E.5.GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ.....	22
6.E.6. PROSTATE IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM (PI-RADS).....	25

GEREÇLER VE YÖNTEM.....	31
BULGULAR.....	33
1. GENEL İSTATİSTİK.....	33
2.KARŞILAŞTIRMALAR.....	37
3.OLGU ÖRNEKLERİ	50
TARTIŞMA... ..	53
SONUÇ	55
KAYNAKLAR	56



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1: Prostat bezi hücre tipleri.....	10
Tablo 2: Diyet faktörlerinin prostat kanseri ile ilişkisi.....	15
Tablo 3: 2017 Prostat kanseri TNM sınıflandırması.....	17
Tablo 4: EAU risk grupları (D’Amico risk sınıflaması).....	18
Tablo 5: ISUP 2014 evrelendirmesi.....	19
Tablo 6: Düşük PSA kan seviyeleri ile prostat kanseri riski arasındaki ilişki.....	20
Tablo 7: PIRADS v2.1 sistemine göre periferik zon lezyonlarının skorlanması.....	27
Tablo 8: PIRADS v2.1 sistemine göre transizyonel zon lezyonlarının skorlanması..	28
Tablo 9: Multtiparametrik MRG parametreleri.....	32
Tablo 10: Tanımlayıcı istatistikler.....	33
Tablo 11: Gözlemciler arası uyum.....	36
Tablo 12: PIRADS skoruna göre patoloji sonuç dağılımı.....	36
Tablo 13: PIRADS skoruna göre yaş, hacim, PSA dansitesi ve ADC değeri dağılımı.....	37
Tablo 14: KOAK durumuna göre yaş,hacim,PSA dansitesi ve ADC değeri ortalamları.....	37
Tablo 15: PIRADS kategorisi ile KOAK pozitif oranları arasındaki ilişki.....	38
Tablo 16: PIRADS kategorisi ile KOAK pozitif oranları arasındaki ilişki.....	38
Tablo 17: PIRADS kategorisine göre ADC değeri ortalamları arasında yapılan ANOVA testi.....	38
Tablo 18: PIRADS kategorisine göre ADC değeri ortalamları arasında yapılan posthoc testi.....	39
Tablo 19: PIRADS kategorileri arasında yaş,hacim ve PSA dansitesi için yapılan Kruskal Wallis H testi.....	40
Tablo 20: PIRADS kategorileri arasında prostat hacimleri karşılaştırması için posthoc testi.....	40
Tablo 21: PIRADS kategorileri arasında PSA dansite ortalamları karşılaştırması için posthoc testi.....	41
Tablo 22: PIRADS kategorisine göre malignite sayıları.....	43

Tablo 23: PIRADS 1-2-3 birlikte, 4-5 birlikte değerlendirildiğinde testin çeşitli istatistik değerleri.....	43
Tablo 24: PIRADS kategorisine göre malignite sayıları.....	43
Tablo 25: PIRADS 1-2 birlikte, 3-4-5 birlikte değerlendirildiğinde testin çeşitli istatistik değerleri.	44
Tablo 26: Normal dağılım testi.....	44
Tablo 27: Mann Whitney U testi.....	45
Tablo 28: KOAK drumuna göre ADC değerinin ROC analizi.....	46
Tablo 29: KOAK drumuna göre PSA dansitesinin ROC analizi.....	47
Tablo 30: ADC değeri için kesme değeri.....	48
Tablo 31: PSA dansite değeri için kesme değeri.....	49
Tablo 32: Çeşitli sensitivite ve spesifisite için ADC kesme değerleri.....	49
Tablo 33: Çeşitli sensitivite ve spesifisite için PSA dansitesi kesme değerleri.....	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Prostat bezi anatomisi.....	6
Şekil 2: Prostat bezi vaskülarizasyonu.....	7
Şekil 3:Prostat bezi inervasyonu.....	8
Şekil 4: Prostat bezi parankim histolojisi.....	9
Şekil 5: Transizyonel zonda iyi sınırlı nodül gelişimleri.....	12
Şekil 6 : PIRADS 2.1'e göre atipik nodüller.....	28
Şekil 7 : PIRADS 2.1'e göre atipik nodüller.....	29
Şekil 8: PIRADS V2.1 akış şeması.....	29
Şekil 9: Hastaların yaş dağılımı.....	34
Şekil 10: Hastaların hacim dağılımı.....	34
Şekil 11: Hastaların PSA dansitesi veri dağılımı.....	35
Şekil 12: Hastaların ADC veri dağılımı.....	35
Şekil 13: PIRADS kategorileri arasında prostat hacim dağılımı.....	41
Şekil 14: PIRADS kategorileri arasında PSA dansite ortalamaları dağılımı.....	42
Şekil 15: PIRADS kategorileri arasında yaş ortalamaları dağılımı.....	42
Şekil 16: KOAK pozitif ve negatif grupta PSA dansite ortalamalarının dağılımı.....	45
Şekil 17: KOAK pozitif ve negatif grupta ADC veri ortalamalarının dağılımı.....	46
Şekil 18: KOAK drumuna göre ADC değerinin ROC eğrisi.....	47
Şekil 19: KOAK drumuna göre PSA dansitesinin ROC eğrisi.....	48
Şekil 20: Prostat bezi transizyonel zonunda hipertrofik-hiperplazik benign prostat nodülleri ,BPH, PIRADS 1	50
Şekil 21: Prostat bezi transizyonel zonunda BPH nodülleri ve üç adet oval keskin sınırlı, T2A hipointense nodüller ,PIRADS 2	50
Şekil 22: Prostat bezi transizyonel zonunda oval keskin sınırlı, T2A hipointense ve DAG'da belirgin kısıtlanma gösteren nodül, PIRADS 3	51
Şekil 23: Prostat bezi transizyonel zon sağ yarımında T2A hipointense, yuvarlak şeklini kaybetmiş lezyon.	51
Şekil 24: Prostat bezi periferik zon sol yarımında T2A hipointense,DAG'da belirgin kısıtlanma gösteren 12 mm boyutunda lezyon , PIRADS 4	52

Şekil 25: Prostat bezi periferik zon sol yarımında T2A hipointense,DAG’da belirgin kısıtlanma gösteren 22 mm boyutunda lezyon , PIRADS 5.....52



KISALTMALAR DİZİNİ

ADC APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT

ASAP ATYPICAL SMALL ACINAR PROLIFERATION

BPH BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ

BT BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

DAG DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME

DHT DİHİDRO TESTOSTERON

DKMRG DİNAMİK KONTRASTLI MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

DWI DIFFUSION WEIGHTED IMAGING

EAU EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY

ESUR EUROPEAN SOCIETY OF UROGENITAL RADIOLOGY

FOV FIELD OF VIEW

HGPIN HIGH GRADE PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

ISUP INTERNATIONAL SOCIETY OF UROLOGICAL PATHOLOGY

KOAK KLİNİK OLARAK ANLAMLI KANSER

MP-MRG MULTİPARAMETRİK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

MRG MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

MRS MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ

NCCN NATIONAL COMPREHENSİVE CANCER NETWORK

PACS PICTURE ARCHIVING COMMUNICATION SYSTEMS

PIRADS PROSTATE IMAGING–REPORTING AND DATA SYSTEM

PSA PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN

ROI REGIONS OF INTEREST

SNR SIGNAL NOISE RATIO

TRUS TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ

TUR TRANSURETRAL REZEKSİYON

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı multiparametrik prostat MRG ile PIRADS skorlama sisteminin, klinik olarak anlamlı prostat kanserinin tanı ve taramasındaki etkinliğini araştırmaktır.

Yöntem: Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları değerlendirmesi sonucu hastanemizde 77 TRUS eşliğinde biyopsi, 10 prostatektomi materyali olan toplamda 87 hastanın PACS görüntüleri iki ayrı radyolog tarafından, doku tanısı bilinmeden PIRADS v2.1'e uygun olarak ayrı ayrı raporlandı. Hazırlanan iki listede gözlemciler arası uyum bakıldıktan sonra farklı skorlanan hastalar üzerinde konsensüs sağlanıp, sonuçlar histopatolojik bulgularla karşılaştırıldı.

Bulgular: Bu çalışmada gözlemciler arası uyum katsayısı (Kappa) 0,644 bulundu. Çalışmamızda PIRADS 1-2-3 birlikte, 4-5 birlikte değerlendirildiğinde testin duyarlılığı %61 özgüllüğü %96 bulunmuştur. PIRADS 1-2 birlikte, 3-4-5 birlikte değerlendirildiğinde ise testin duyarlılığı %83' çıkmakta ancak özgüllüğü %64'e gerilemektedir. ADC değer ortalamaları arasında KOAK pozitif ve negatif grup arasında anlamlı fark olduğu görüldükten sonra kesme değeri $814 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak belirlendi. ROC analizinde eğri altında kalan ADC için 0,759 olarak bulundu. PSA dansitesi için yapılan analizde kesme değeri 0,197 bulunmuştur.

Sonuç: Prostat kanseri erkeklerde görülen en sık kanser olması sebebiyle tarama ve tanı testlerinin gelişim göstermesi önemlilik arz etmektedir. Ayrıntılı bir klinik ve laboratuvar değerlendirmesi sonrası yapılan MP-MRG incelemesi artan tecrübeyle birlikte prostat kanserinin tanısında etkinliği kanıtlanmış bir görüntüleme yöntemidir.

Anahtar kelimeler: klinik olarak anlamlı kanser, prostat kanseri, PIRADS, multiparametrik prostat MRG

ABSTRACT

Objective: : The aim of this study was to investigate the potential of PIRADS for detection of clinically significant prostate cancer using by Mp-MRI .

Methods: : As a result of evaluation of clinical, laboratory and imaging findings, PACS images of 87 patients with 77 TRUS-guided biopsy and 10 prostatectomy materials in our hospital were reported separately by two radiologists in accordance with PIRADS v2.1, without the tissue diagnosis being known. Consensus was obtained on the scored patients and the results were compared with histopathological findings..

Results: In this study, the interobserver agreement coefficient (Kappa) was found to be 0.644. In our study, when PIRADS 1-2-3 and 4-5 were evaluated together, the sensitivity of the test was 61% and the specificity 96%. When PIRADS 1-2 is evaluated together and 3-4-5 together, the sensitivity of the test rises to 83%, but the specificity decreases to 64%. The cut-off ADC value was determined as $814 \times 10^{-6} \text{ mm}^2$.In the ROC analysis, it was found to be 0.759 for the ADC under the curve. In the analysis for PSA density, the cut-off value was found to be 0.197.

Conclusion: Since prostate cancer is the most common cancer in men, early diagnosis of the disease is vital. After a detailed clinical and laboratory evaluation, MP-MRI examination is an imaging method with proven efficiency in the diagnosis of prostate cancer with increasing experience.

Key words: : clinically significant prostate cancer , PIRADS, Mp-MRG

GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat bezi erkeklerde mesane çıkışında üretrayı çevreleyen bir salgı bezidir. Bileşenleri; anterior fibromusküler stroma, üretrayı çevreleyen transizyonel zon, santral zon ve parankimin %70-80'ini oluşturan periferik zon. [1,2]. Benign prostat hiperplazisi (BPH), transizyonel zonda nodüler hipertrofik değişikliklere yol açan, 50 yaş üstü erkeklerde görülen benign bir süreçtir. [3]. Yaşlı popülasyonda BPH veya diğer malign olmayan parankim hastalıklarını, özellikle transizyonel zondaki malign süreçlerden ayırmak ileri tanı yöntemlerine rağmen tanısal bir zorluktur.

Prostat kanseri, erkek malignitelerinin yaklaşık %25'ini oluşturmakta olup, erkeklerde en sık görülen kanser tipidir. Yaşamı boyunca her 6 erkekten birinin (%16) prostat kanseri geliştirme riski bulunmaktadır [2]. Prostat kanserleri yerleşim olarak en sık (%75) periferik zondan kaynaklanır [3]. Prognozda en belirleyici faktör ise Gleason skoru ve tanı aşamasındaki evredir.

Genel popülasyonda prostat spesifik antijen (PSA) seviyesi taranması, kanserin erken tanı alması için rutin klinik uygulamadaki en önemli veridir. PSA takibi ile prostat kanserinin erken evrede ve düşük Gleason skorlarında tanı alması sağlanabilir [2]. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin esas amacı ise, tanı anında prostat kanserini evrelemek ve hastanın evresine uygun tedavi alması için rehber olmaktır.

Prostat kanseri tanısında klinik rektal muayene, PSA seviyesi takibi ve transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde parankim biyopsisidir. PSA, prostat kanserine özgü bir marker değildir. Prostatit gibi benign durumlar da seviyesinde yükselmeye yol açabilir. Normal PSA seviyeleri malignite olasılığını tamamen dışlamaz.

TRUS biyopsi daha önce biyopsi uygulanmayan primer hastada tanı amaçlı ilk yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Ancak hedefe yönelik yapılan bir inceleme değildir. Parankimin genelinden merkezden merkeze değişen sayıda örnekleme yapma esasına dayanmaktadır [5, 6].

Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology; EAU) güncel kılavuzuna göre tekrar biyopsi endikasyonu olması durumunda, prostat kanseri tanısı ve hedefe yönelik biyopsi açısından prostat bezine yönelik multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (Mp-MRG) yapılması önerilmektedir (kanıt düzeyi; 1a ve öneri düzeyi;A) [9]. Benzer şekilde NCCN (National Comprehensive Cancer Network) prostat kanseri rehberi 2017

güncellemesinde tekrar biyopsi endikasyonu bulunan hastalarda Mp-MRG çekilmesi önerilmektedir [8].

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme; T2A sekansı ile birlikte dinamik kontrastlı seriler, difüzyon ağırlıklı görüntüleme(DAG-DWI), MR-spektroskopi (MRS) veya MR-perfüzyon gibi en az 2 ek sekansı içeren ileri görüntüleme yöntemidir.

Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR), multiparametrik prostat MRG değerlendirmesi ve merkezler arasında raporlamanın bir standarda dayanması için 2012 yılında Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) adlı bir kılavuz yayınlamıştır [9]. Yapılan meta-analizlerde prostat kanseri saptamada sensitivitesi 0,78, spesifisitesi 0,79 olarak bulunmuştur. Negatif prediktif değer ise 0,58-0,95 arasında olduğu bulunmuştur. [10]. Klinik uygulama ve araştırma sahasındaki hızlı gelişmeler sonucunda klavuzun sınırlılıkları ortaya konmuş ve 2014 yılı sonlarında ikinci sürüm (PI-RADS v2) yayınlanmıştır. 2019 yılında ise PI-RADS v2.1 olarak revize edilmiştir. (11)

PI-RADS klavuzu ile Mp-MR raporlarını merkezler arasında standardize etmek ve klinik uygulamada patoloji korelasyonunu sağlamak için “klinik olarak anlamlı kanser (KOAK)” tanımı yapılmıştır. Buna göre patoloji sonucunda; Gleason skoru 7 ve üzerinde olan (3+4 ve belirgin ancak baskın olmayan Gleason 4 komponentli), ve/veya 0,5 cc ve üzeri hacimde olan, ve/veya prostat bezi dışına uzanımı izlenen kanserler KOAK olarak tanımlanmıştır. [9]. PI-RADS klavuzuna göre, Mp-MRG ‘de izlenen lezyonun KOAK olma olasılığı hesaplanmaktadır. Prostat bezindeki her lezyon, 1’den 5’e kadar puan verilerek kategorize edilir.

PI-RADS 1- Çok düşük (KOAK yüksek ihtimalle yok)

PI-RADS 2- Düşük (KOAK muhtemelen yok)

PI-RADS 3- Orta (KOAK şüpheli)

PI-RADS 4-Yüksek (KOAK muhtemel)

PI-RADS 5- Çok yüksek (KOAK kuvvetli ihtimal)

PI-RADS 4 ve 5 lezyonlara biyopsi yapılması gerekmektedir. PIRADS 2 ve 3 lezyonlarına ise laboratuvar verileri, klinik anamnez, ilgili merkezin yönetim tercihi, uzmanlık ve bakım standartlarına göre karar verilir. Gelecekte yapılan çalışmalar eşliğinde artan bilgiler ışığında PI-RADS’ın yeni revizyonları spesifik öneriler, biyopsi algoritmaları ve vaka yönetimi bilgileri içerecektir [7].

Bu çalışmamızda amacımız; hastanemizde prostat kanseri şüphesi bulunan hastalarda TRUS biyopsi öncesinde, PIRADS v2.1 önerilerine göre elde edilmiş ve raporlanmış Mp-MRG ile histopatoloji sonuçları arasındaki korelasyonu araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

1.PROSTAT BEZİ ANATOMİSİ

Prostat bezi erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Yaklaşık bir ceviz büyüklüğünde olup (4x3x2 cm), sert bir yapısı mevcuttur. Bezin büyük kısmını (2/3) üretrayı da çevreleyen glandular doku ve ufak bir kısmını (1/3) anterior fibromuskular stroma oluşturur. Prostat bezi dens bir fibröz kapsüle sahiptir. Pelvik fasyanın visseral katmanı kapsülün dışını sararak fibröz prostat kılıfını oluşturur. Bu kılıf anteriorda daha ince olup anterolateralde puboprostatik ligamentlerle devamlılık gösterir. Posteriorsa ise daha dens yapıda olup rektovezikal septum yapısına katılır.

Prostat bezi mesane boynu ile yakın ilişkili bazal kısım ve derin perineal kas ve üretral sfinkter ile ilişkili apeks kısmından oluşur. Anterior kısmında yatay yerleşimli kas demetleri yer alıp üretral sfinkterin bir kısmını oluşturur (rhabdosphincter). Prostat bezinin anterior yüzeyi simfizis pubisten retropubik yağ dokusu ile ayrılır. Posterior yüzeyi rektum ile inferolateral kısımları ise levator ani kası ile komşuluk gösterir. Prostatik kanallar (yaklaşık 20-30) prostatik üretranın posterior duvarı yerleşimli seminal kollikuluslara açılır.

Prostat bezi anatomik olarak kesin sınırla ayrılmamakla birlikte aşağıdaki bileşenlerden oluşur (şekil 1);

1.İsthmus: Üretranın anteriorunda yer alır.Fibromuskular yapıdadır ve dış üretral sfinkterin superior kısmını temsil eder.Çok az miktarda glandular doku içerir.

2.Sağ-sol lob: Üretra ve ejakulator kanallarla olan ilişkisine göre anteriorda isthmus tarafından, posteriorsa merkezi dar dikey bir yarık tarafından 4 lobüle ayrılır.

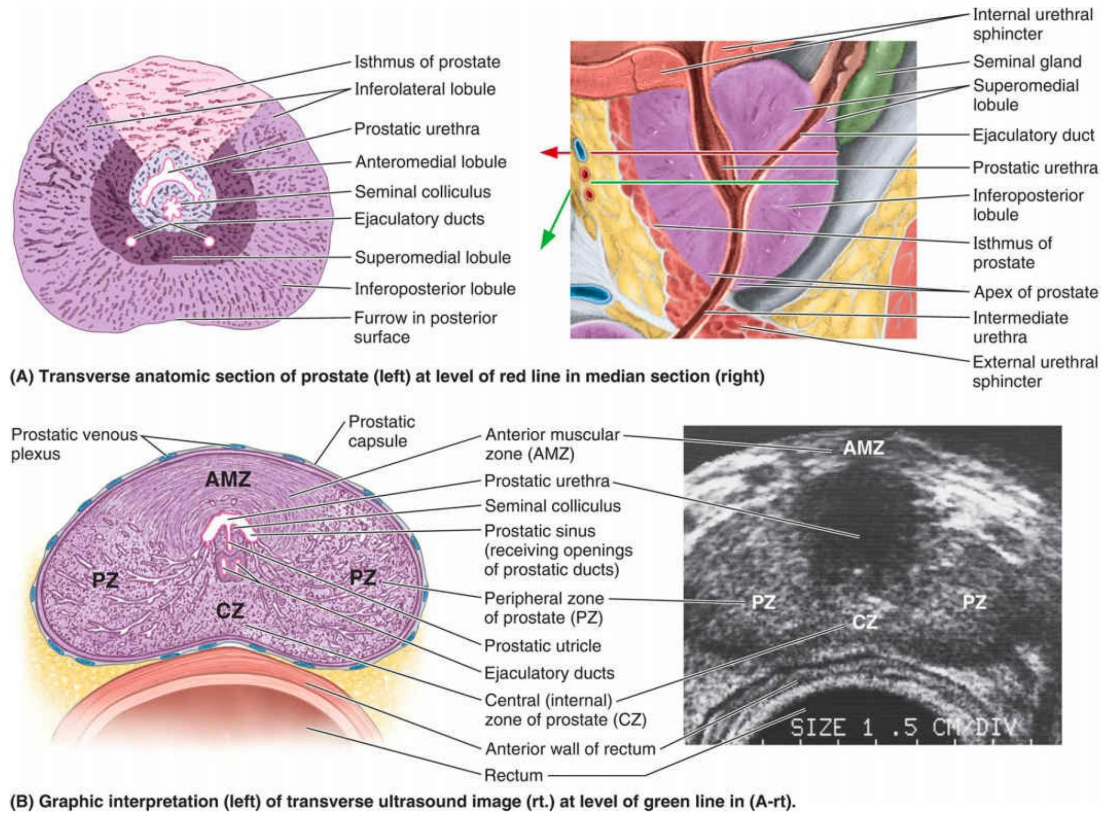
-İnferoposterior: Üretranın posteriorsa ejakulator kanalın inferiorunda yer alır.Dijital rektal muayenede palpe edilen esas kısımdır.

-İnferolateral:Üretranın lateral kısmında yer alıp sağ-sol lobun büyük kısmını oluşturur.

-Superomedial:İnferoposterior lobulün derininde aynı taraflı ejakulator kanalı çevreleyen kısımdır.

-Anteromedial:İnferolateral lobülün derininde proksimal prostatik üretranın lateralinde yer alır.

Prostat bezi bazı klinisyenler tarafından ise prostat bezi anterior fibromuskular, santral ve periferik zon olarak ayrılmaktadır. (12,13,14,15)

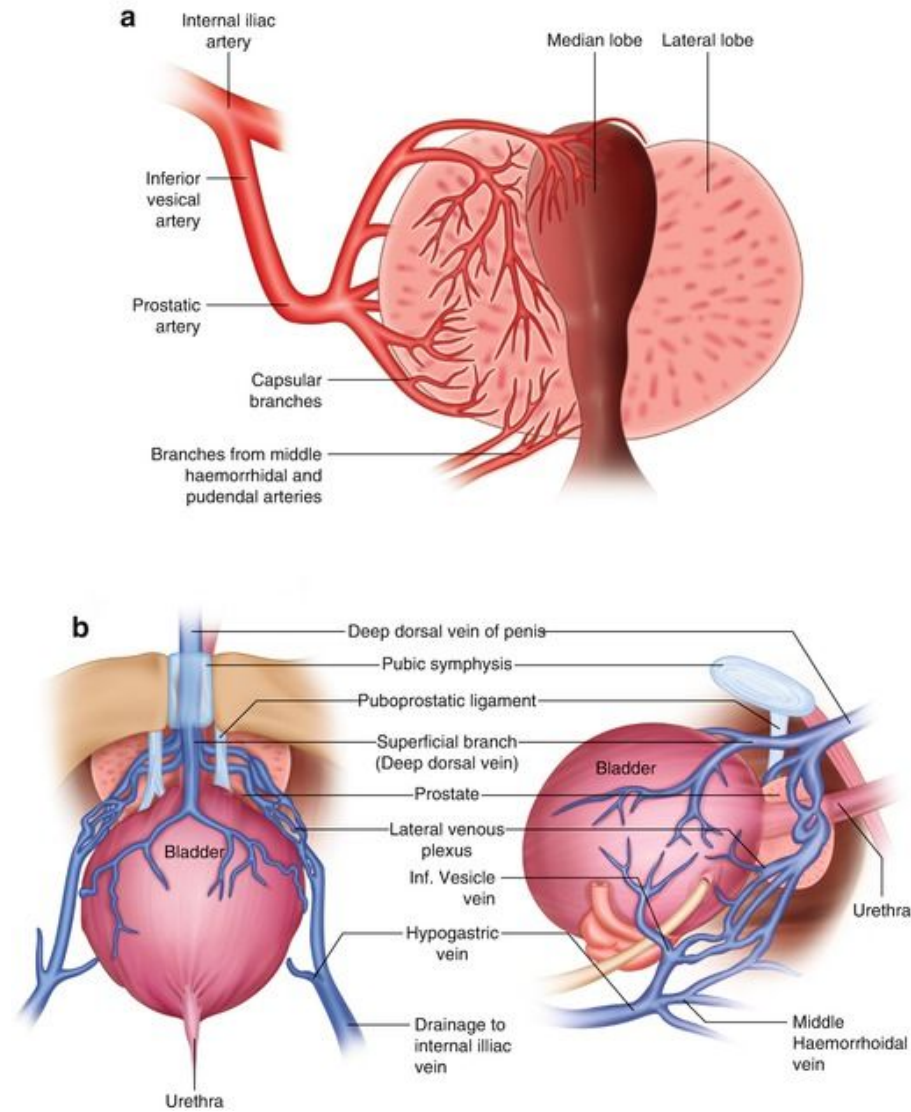


Şekil 1: Prostat bezi anatomisi (Clinically Oriented Anatomy ,8th Edition 2018)

2.PROSTAT BEZİNİN ARTERYEL ve VENÖZ VASKULARİZASYONU ile LENFATİK DRENAJİ

Prostat bezinin arteriyel kanlanması internal iliak arterden köken alır. Bunlar esas olarak inferior vezikal arter olmak üzere, internal pudental ve orta rektal arter üzerindendir. Venöz drenajı ise fibröz kapsül ve fibröz kılıf arasında yerleşimli venöz pleksus üzerinden olur. Prostatik venöz pleksus esas olarak internal iliak vene dökülür, ayrıca superiorda vezikal venöz pleksus ile devamlılık gösterir ve posteriorda internal vertebral venöz pleksus (Batson venleri) ile ilişkilidir. (şekil 2) (12)

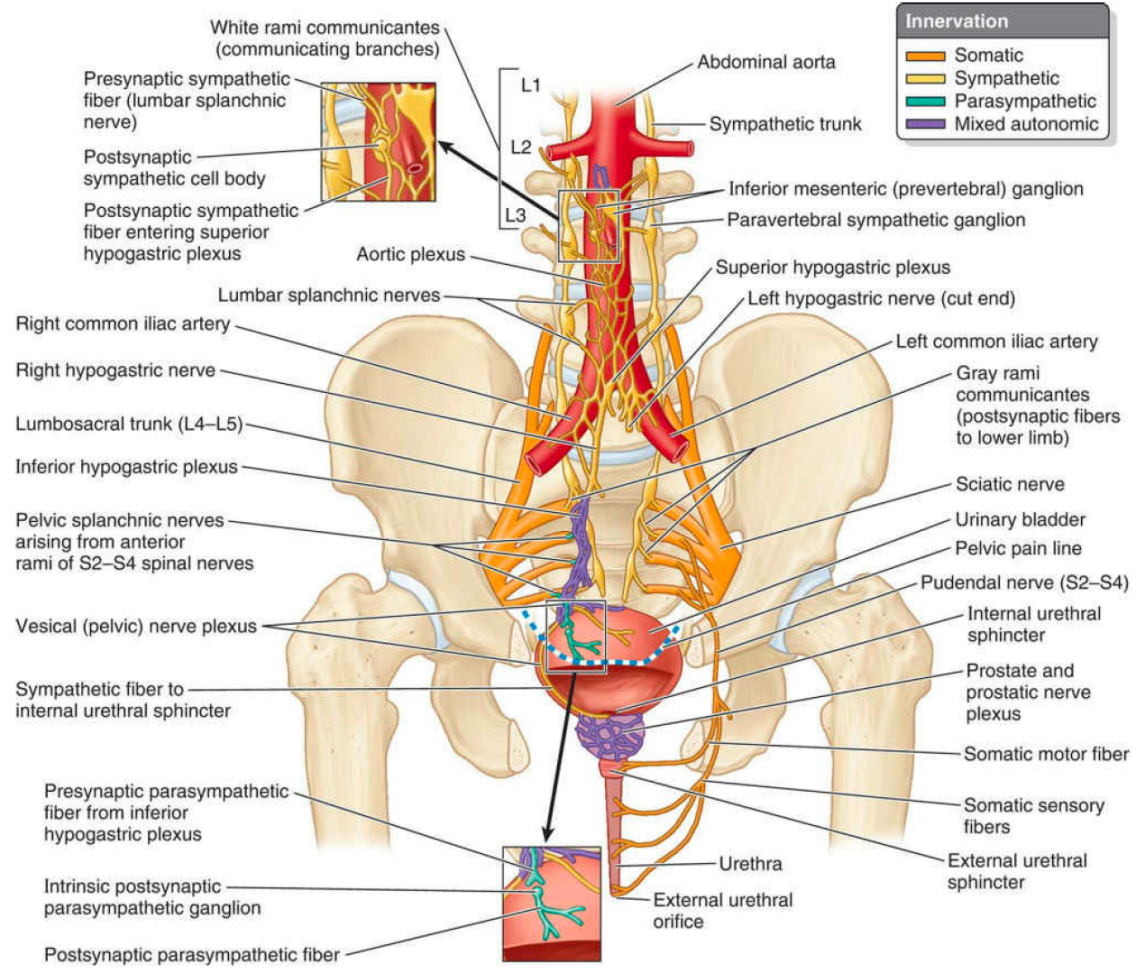
Prostat bezinin lenfatik drenajı esas olarak obturator ve internal iliak lenf nodlarına olur. Drenajın küçük bir kısmı ise direkt olarak presakral ya da eksternal iliak lenf nodlarına olabilir.



Şekil 2: Prostat bezi vaskülarizasyonu (Anatomy, Physiology and Pathology of the Large Prostate,2017 (16))

3.PROSTAT BEZİ İNERVASYONU

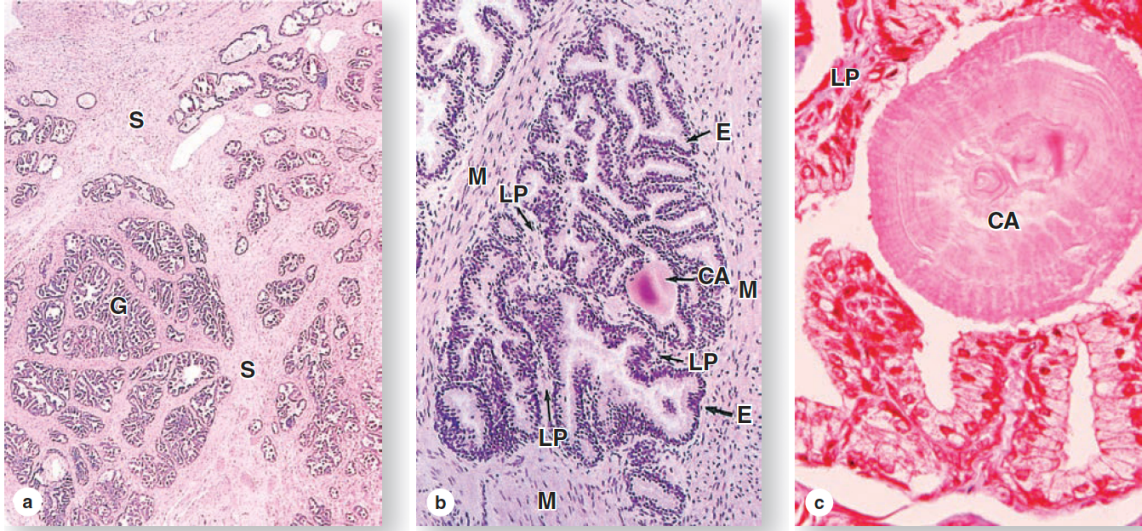
T12-L2 seviyesinden köken alan sympathetic ve S2-S3 seviyesinden köken alan parasympathetic presinaptik sinirler pelvik/hipogastrik pleksusu oluşturur. Bu plexustan köken alan post sinaptik sinirler prostat bezi, ductus deferens, ejakulator kanallar ve seminal glandı inerve eder. (Şekil 3)



Şekil 3: Prostat bezi inervasyonu (Clinically Oriented Anatomy ,8th Edition 2018)

4.PROSTAT BEZİ HİSTOLOJİSİ

Prostat bezi herbirinin etrafında düz kas bileşeni bulunan yaklaşık 30-50 adet tubuloasiner glanddan oluşur. Bu glandların kanalları prostatik üretraya kendi açıldıkları gibi birden fazla kanal birleşerek de açılabilir. Tubuloasiner bezler basit kolumnar ya da yalancı çok katlı kolumnar epitel ile döşelidir. Bu bezler ejakulasyon zamanına kadar çeşitli glikoprotein, enzim ve prostaglandin içerir. Bu salgılardan biri de klinik önemi olan prostat spesifik antijendir (PSA). PSA, 34-kDa serin proteaz olup, ejakulasyon sonrası koagüle semenin likefaksiyonunu sağlar. Bir miktar PSA'da normal kan akımına karışır ve özellikle adenokanser taramasında klinik önemi bulunur. (Şekil 4)



(a) The prostate has a dense fibromuscular stroma (S) in which are embedded a large number of small tubuloacinar glands (G). (X20; H&E)
 (b) A micrograph of one prostatic gland, showing a corpus amylaceum (CA) concretion and the secretory epithelium (E) surrounded

by a thin lamina propria (LP) and thick smooth muscle (M). (X122; H&E)

(c) Higher magnification shows the lamellar nature of a corpus amylaceum (CA) and the pseudostratified columnar epithelium underlain by lamina propria (LP). (X300; Mallory trichrome)

Şekil 4: Prostat bezi parankim histolojisi (Junqueira's Basic Histology 15th edition,2018)

Prostat bezi parankim içine septasyonu bulunan fibroelastik kapsülle sarılıdır. Prostat bezi insanlarda epitel ve stromal hücrelerden oluşur. Bunlar; (17) (tablo 1)

a. Luminal epitel hücreleri: Lümen içerisinde bariyer görevi gören ve prostatik salgıları üreten kolumnar tipte sekretuar epitel hücreleridir. Terminal diferansiye hücreler olup proliferatif indeksi düşüktür. Mikroskop altında bol miktarda golgi aygıtı ve sekretuar granül içermeleri ile kolayca tanınabilirler.

b. Bazal hücreler: Düşük mitotik aktiviteye sahip en küçük epitel hücreleridir. Kolumnar sekretuar epitel ile bazal membran arasında lokalizedir.

c. Epitelyal kök hücreler: Prostatik kanalların proksimalinde bazal segmentte yer alırlar.

d. İntermediate hücreler: Bazal hücreler ile sekretuar kolumnar epitel arasında fenotipe sahip hücrelerdir. Histolojik olarak adenokanser hücrelerine benzerlikleri yüzünden neoplastik dönüşümün ürünü olduğu düşünülmektedir.(18)

e. Nöroendokrin hücreler: Sekretuar epitel hücreler ve prostatik üretra epitel hücreleri arasında lokalizedirler. Nöral uyaranlara karşı hormon salgırlar. Bu hücreler otokrin ve parakrin etki ile prostat bezi epitel hücrelerinin gelişimini, diferansiasyonunu ve salgı fonksiyonlarını etkiler. Terminal diferansiye hücreler olup mitotik aktiviteleri düşüktür.

EPITHELIAL CELLS

Basal	Small and flattened undifferentiated, nonsecretory cells with a low proliferative index (<1%) that express keratins 5, 14, and 18
Intermediate	Proliferating cell type that has characteristics intermediate between basal and secretory cells, including production of basal and secretory cell keratins
Columnar secretory	Terminally differentiated, nondividing, rich in acid phosphatase and prostate-specific antigen; 20 µm tall, most abundant cell, keratins 5 and 18
Neuroendocrine	Terminally differentiated, nonproliferating cells that express serotonin, chromogranin-A, neuron-specific enolase, and synaptophysin proteins

STROMAL CELLS

Smooth muscle	Rich in α -actin, myosin, and desmin
Fibroblast	Vimentin rich and associated with fibronectin
Endothelial	Associated with fibronectin; alkaline phosphatase positive

TISSUE MATRIX

Extracellular matrix	
Basement membrane	Type IV and V collagen meshwork that is laminin rich and supports basal cells, stem cells, transit-amplifying cells, and secretory epithelium
Connective tissue	Type I and type III fibrillar collagen; elastin
Glycosaminoglycans	Sulfates of dermatan, chondroitin, and heparin; hyaluronic acid
Cytomatrix	Tubulin, α -actin, and intermediate filaments of keratin
Nuclear matrix	Dynamic structure of the nucleus that directs the functional organization of DNA into loop domains; contains ribonuclear proteins

Tablo 1: Prostat bezi hücre tipleri (Campbell-Walsh Urology, 11th Edition)

5.PROSTAT BEZİ FİZYOLOJİSİ

Prostat bezi kalsiyum, sitrat, fosfor, pıhtılaşma enzimi ve fibrinolizin içeren bir salgı üretir. Emisyon sırasında bezin kapsülü vas deferens kasılmaları ile eşzamanlı olarak kasılır. Böylece prostat sıvısı semen volümüne eklenir. Prostat sıvısının hafif alkali özelliği ovumun başarılı şekilde dölllenmesi için önemlidir. Çünkü vas deferens sıvısı, spermin metabolik ürünler ve sitrik asit varlığı nedeniyle asit özelliktedir. Bu da spermin dölleme kabiliyetini baskılar. Sperm ortam pH'sı 6-6.5 seviyesine uzanana denk hareket kabiliyeti gösteremez.(19)

6.PROSTAT BEZİ PATOLOJİLERİ

A.PROSTATİT

Prostatit 4 kategoriye ayrılır. Akut bakteriyel prostatit, diğer akut üriner sistem enfeksiyonlarının bir komponenti olarak izlenir. Kronik bakteriyel prostatit de sık rastlanan üropatojenler tarafından kaynaklanır. Kronik non-bakteriyel prostatit veya kronik pelvik ağrı sendromu durumunda ise lokal semptomların varlığına rağmen bir patojen tespit edilemez. Asemptomatik inflamatuvar prostatit ise patojen olmaksızın prostat sekresyonunda insidental olarak saptanan lökosit varlığı ile birliktedir.

Akut yada kronik prostatit semptomları olan erkeklerde, granülomatoz enfeksiyon harici durumlarında bir patojen saptanmayabilir.

Klinik olarak akut bakteriyel prostatitte ateş, titreme ve dizüri görülür ve sepsis gelişimine yol açabilir. Rektal incelemede prostat hassas ve yumuşak kıvamdadır. Kronik bakteriyel prostatit, genellikle arada asemptomatik dönemleri bulunan tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları ile beraberdir. Dizüri, perineal ve suprapubik hassasiyete yol açar. Akut ve kronik bakteriyel prostatit antibiyotik ile tedavi edilir. Kronik non-bakteriyel prostatitin tanısı zordur. Kanıtlanmış etkin bir tedavisi yoktur. (20)

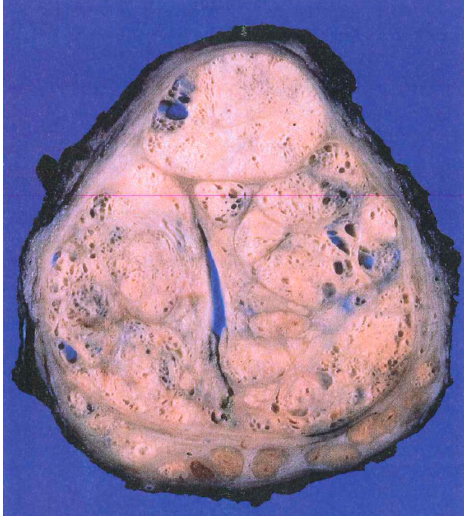
B. BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ

40 yaş üzeri erkeklerde oldukça sık görülen bir durumdur. Sıklığı yaşla artar ve sekizinci dekatta %90'a ulaşır .BPH hem epitel hem de stroma elemanlarının proliferasyonu ile karakterize olup, bezin büyümesi bazı durumlarda üriner obstrüksiyona yol açar. BPH gelişim nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, epitelyal ve stromal elemanların androjen bağımlı çoğalmasının önemli bir rolünün olduğu açıktır. BPH, puberteden önce kastre edilen veya androjen aktivitesi genetik bozukluk sonucu baskılanan erkeklerde ortaya çıkmaz. 5 alfa reduktaz tip 2 enzim etkisi ile oluşan dihidrotestosteron (DHT), prostat büyümesinin ana medyatörüdür. DHT, epitel ve stroma hücrelerinin büyümesini destekleyen genlerin ekspresyonunu düzenleyen nükleer androjen reseptörlerine bağlanır. Testosteron da androjen reseptörlerine bağlanıp büyümeyi stimüle etmesine rağmen, DHT 10 kat fazla etki gösterir. Prostat bezi büyümesinin yol açtığı alt üriner sistem obstrüksiyon semptomları alfa-1 adrenerjik reseptörler aracılığı ile meydana gelen prostatik düz kas kasılması ile şiddetlenebilir.

BPH daima bezin iç transizyonel zonunda olur. Tutulan prostat büyümüş, tipik olarak 60-100 gram arasında ağırlıkta, kesit yüzeyinden kabaran, iyi sınırlı nodüller içerir. (Şekil 6)

Patolojik olarak BPH olan erkeklerin yaklaşık %10'unda semptomlar izlenir. Bulgu genellikle idrar yapmaya başlamada zorluk ve aralıklı kesilme şeklindedir. Bu semptomlara sıklıkla mesane iritasyonuna bağlı idrar sıkışıklığı, sık ve gece idrara gitme gibi şikayetler eşlik eder. Mesanede kalan rezidü idrar idrar yolu enfeksiyonu gelişimi için risk faktörüdür.

BPH başlangıç tedavisi farmakolojiktir. Hedefe yönelik ajanlarla DHT aktivitesi inhibe edilir yada alfa adrenerjik blokörler ile düz kas gevşemesi sağlanır. Seçilmiş hastalarda trans üretral rezeksiyon ve prostatektomi cerrahi tedavi seçenekleridir. (17)



Şekil 5: Transizyonel zonda iyi sınırlı nodül gelişimleri (*Robbins pathology, 9th edition*)

C.ATİPİK KÜÇÜK ASİNER PROLİFERASYON(ASAP)

Malignite kuşkulu odak olarak da adlandırılan bu lezyon, kesin prostat kanseri tanısı koyduracak düzeyde bulguları olmayan atipik bezlerin varlığını ifade eden bir histopatolojik bulgu olup, prostat iğne biyopsilerinde sıklığı %2-3 arasında değişmektedir. Atipik küçük asiner proliferasyon, histopatolojik olarak adenokarsinom tanısına tam varılamayan ,ancak bu bölgede kanser şüphesinin bulunduğunu ifade eder. Bu vakaların büyük bir kısmı tanı alamamış adenokanser olgularıdır. Biyopside ASAP saptanan olgularda, kanser saptanma oranları %40-50 civarındadır. Bu olgularda yeniden yapılan biyopsilerde kanser tespit edilen bölge, ASAP saptanan bölge ile aynı lokalizasyondadır. (20).

D.YÜKSEK DERECELİ PROSTATİK İNTRAEPİTELİYAL NEOPLAZİ (HGPİN)

HGPİN prostat biyopsilerinin yaklaşık %4-14'ünde tespit edilirken, izole HGPİN oranı %4,1 civarındadır. Yapılan biyopsi seri çalışmalarında HGPİN tanısı alan olguların yeniden biyopsilerinde %35-60 oranında adenokarsinom saptanmıştır. 10 yıl öncesine kadar biyopside HGPİN raporlanması, yeniden biyopsi endikasyonu iken, güncel çalışmalar HGPİN saptanan olgularda prostat kanseri saptama olasılığının, biyopsi sonucu negatif gelen olgularla aynı oranda olduğunu göstermiştir. İlk biyopside HGPİN hacmi önemli olup, yaygın ya da çok odaklı HGPİN'lerde yeniden biyopsi yapılmalıdır. Bir çalışmada 4 ve daha fazla

kadrandan HGPİN saptanan olguların yeniden biyopsilerinde %39 oranında prostat kanseri bulunmuştur. (60).

E.PROSTAT KANSERİ

Prostat kanserlerinin %95'inden fazlası adenokarsinom olarak gözlenir. En çok periferel zondan kaynaklanır ve genellikle multifokal olma eğilimindedir .

E.1. EPİDEMİYOLOJİ

Prostat kanseri erkeklerde tanı konan ek sık ikinci malign tümördür.2012 yılında yaklaşık 1.1 milyon erkeğe prostat kanseri tanısı konmuş olup bu bütün malign tümörlerin yaklaşık %15'idir. (21) Otopsi serilerinde tanı konan kanser sıklığı dünya genelinde yaklaşık aynı düzeydedir.(22) Otopsi serileri ile ilgili sistemik bir derlemede 30 yaş altı prostat kanseri prevalansı %5 (%95 CI: %3-8) belirlenmiştir. Ayrıca her dekada rölaf risk faktörü (odds ratio) 1.7(1.6-1.8) olarak bulunmuş olup 79 yaş üzeri prevalans %59 (%48-71) belirlenmiştir. (23)

Prostat kanseri tanı insidansı farklı coğrafik bölgelerde farklılık göstermektedir. Yaşlı popülasyon ve PSA tarama testlerinin etkisi ile bu oran Avustralya, Yeni Zelanda, Kuzey Amerika ile Batı ve Kuzey Avrupa'da yüksektir. Bu oran Doğu-Güney Avrupa ile Doğu ve Güney Asya bölgesinde ise daha düşük seviyededir. (21,22) Kansere bağlı mortalite seviyesinde ise daha az farklılık izlenmektedir. (21)

E.2. ETYOLOJİ

a.Aile hikayesi/Genetik sebepler:

Aile hikayesinin ve etnik kökenin artan prostat kanseri insidansı ile ilişkili olması , genetik yatkınlık olduğunu düşündürmektedir.(24,25) Ailesinde prostat kanseri olan erkeklerin yaşa göre prostat kanserine yakalanma riski hesaplanabilir. İsveç popülasyonuna yönelik yapılan bir çalışmada babası ve iki erkek kardeşinde prostat kanseri teşhis edilen bir erkeğin 65 yaşında prostat kanseri tanısı alma riski %11,4 olarak hesaplanmıştır.(popülasyon riski %1.4) (26)

Prostat kanseri tanısı alan erkeklerin yalnızca küçük bir kısmı (%9) gerçek bir kalıtsal hastalığa sahiptir. 3 veya daha fazla prostat kanseri tanısı almış akrabası olan veya en az 2 erken başlangıçlı prostat kanseri tanısı (55 yaş altı) alan akrabası olan erkekler bu gruba girmektedir. (25)

Birinci derece akrabasında prostat kanseri tanısı almış olan erkeklerde rölatif risk (RR) 1.8 iken, babası ve erkek kardeşinde prostat kanseri olan erkeklerde bu oran 5.51 seviyesindedir. (27)

Hereditör prostat kanseri 6-8 yıl erken başlangıçlı olma eğiliminde iken tümör agresifliği ve klinik gidiş açısından hereditör olmayan gruba göre anlamlı farklılık göstermemektedir. (25,28)

Genetik çalışmalarda şimdiye dek kanser riskini arttıran 100'den fazla olası gen lokalizasyonu belirlenmiştir. (29) Metastatik prostat kanseri olan olgularda DNA onarım genlerindeki germline mutasyon insidansı %11.8 bulunmuştur. (30) BRCA ½ ve HOXB13 gibi genlerdeki mutasyonlar yüksek risk ile ilişkili olup, bu hedeflere yönelik gen analizi yüksek riskli aileleri saptamak için seçenek sunmaktadır. (31,32) Prostat kanseri tanısı alıp lokal tedavi gören hastalarda prognozunu BRCA mutasyonu taşıyan olgularda taşımayanlara göre daha kötü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. (33)

b.Risk faktörleri:

Çok fazla çevresel faktörün prostat kanseri gelişimi riskini arttırdığı veya kanserin latent seviyeden klinik olarak anlamlı seviyeye progresyona yol açtığı tartışılmıştır. (34) Japonya'da yaşayan erkeklerin Batı ülkelerinde yaşayan erkeklere göre prostat kanserine yakalanma riski daha düşüktür. Ancak Japonya'dan ABD'ye göç etmiş erkeklerin kanseri yakalanma riski artmakta ve yerleşik yaşayan erkeklere yaklaşmaktadır. Bu durum da çevresel faktörlerin önemini gündeme getirmektedir. (35) Bununla birlikte herhangi bir önleyici diet veya farmakolojik tedavi bulunmamaktadır.

b.1.Metabolik Sendrom:

Metabolik sendromun komponenti olan hipertansiyonu olan veya bel çevresinin fazlalığı (> 102 cm) olan erkeklerde prostat kanseri gelişme riski anlamlı derecede yüksektir. (Sırası ile p = 0.035, p = 0.007). Ancak sendromun 3 veya daha fazla

komponentine sahip olan erkeklerde kanser gelişime riskinin azaldığı görülmüştür. (OR: 0.70, 95% CI: 0.60-0.82) (36,37)

b.2. Diabetes Mellitus/Metformin:

Bir popülasyon çalışmasında metformin kullananların kullanmayanlara oranla kanser geliştirme açısından düşük riske sahip olduğu bulunmuştur. (OR: 0.84; 95% CI: 0.74-0.96) (38) 540 diyabetik hastanın dahil edildiği REDUCE çalışmasında ise metformin kullanımının prostat kanseri geliştirme riski ile ilişkili olmadığı ve bu nedenle önleyici tedavi olarak kullanılamayacağı sonucuna varılmıştır. (OR: 1.19, p = 0.50)(39)

b.3. Kolesterol/Statinler

14 büyük prospektif çalışmanın meta-analizi kan total kolesterol, LDL, HDL seviyesi ile prostat kanseri gelişme riski arasında ilişki olmadığı sonucuna varmıştır. (40)

b.4. Obezite:

REDUCE çalışması içerisinde obezitenin düşük grade prostat kanseri gelişimi açısından düşük risk oluşturduğu bulunmuştur. (OR: 0.79, p = 0.01) Ancak yüksek grade kanser gelişimi riskini arttırdığı vurgulanmıştır. (OR: 1.28, p = 0.042) (41)

b.5. Diet

Aşağıdaki tabloda çeşitli diyet faktörünün etkisi listelenmiştir. (tablo 2)

Alkol Yüksek alkol alımı veya hiç alkol almamak yüksek risk ile ilişkili bulunmuştur.(42) Bir meta-analizde risk gelişimi ile alkol dozu arasında doz bağımlı ilişki olduğu sonucuna varılmıştır. (43)

<i>Yağ</i>	Omega 3 yağ asitleri ile kanser gelişimi arasında bağlantı bulunamamıştır. (44) Ancak kızarmış yağ ile ilişkisi olabilir. (45)
<i>Kırmızı et</i>	Bir meta-analiz kırmızı et ile işlenmiş et ürünleri tüketiminin kanser gelişimi ile ilişkisi olmadığı sonucuna varmıştır. (46)
<i>D vitamini</i>	Düşük veya yüksek d vitamini seviyesi özellikle yüksek grade kanser gelişimi açısından riskli bulunmuştur. (47,48)

Tablo 2: Diyet faktörlerinin prostat kanseri ile ilişkisi

b.6. Hormon aktif ilaçlar

5 alfa reduktaz inhibitörlerinin düşük grade prostat kanseri gelişme riskini önlediği görülse de önleyici tedavi olarak, tedaviye bağlı yan etkileri düşünülerek davranılmalıdır. Bu ilaçların yüksek grade kanser gelişim riskini arttırdığı göz önünde bulundurulmalıdır.

(49,50,51)

Testosteron tedavisi gören hipogonadizm hastalarında artmış kanser gelişim riski gösterilememiştir. (52)

E.3. SINIFLANDIRMA ve EVRELEME

A.SINIFLANDIRMA

Tümör sınıflandırma sisteminin amacı, benzer klinik gidişe sahip hastaları gruplandırmaktır. Böylece çeşitli klinik çalışmalar için homojen hasta grupları oluşturulabilir. Dünyanın farklı yerlerinden gelen klinik ve patolojik verilerin sağlıklı karşılaştırılmasına zemin hazırlar. Bu amaçla 2017 TNM sınıflandırması (tablo 3)(53) evreleme için, D'Amico's sınıflandırması ise risk grubu belirlemek için kullanılmaktadır.

Prostat kanseri tanısı alıp radikal prostatektomi veya radyoterapi sonrasında nüks açısından değerlendirme yapmak amacıyla, Amico ve ark. 1998 yılında, prostat kanseri hastalarını düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayıran evreleme sistemi geliştirmiştir. Bu model TNM evresi, operasyon öncesi PSA düzeyi ve Gleason skorunu temel almaktadır. (54) (tablo 4)

T – Primer Tümör

TX- Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0- Tümöre ait bulgu saptanmadı.

T1- Palpe edilemeyen klinik olarak saptanamayan tümör,

T1a- Tümör insidental olarak rezeksiyon dokusunun %5 veya daha azında tespit edilmiş

T1b- Tümör insidental olarak rezeksiyon dokusunun %5'ten fazlasında tespit edilmiş

T1c- İğne biyopsisinde tespit edilmiş tümör (yüksek PSA seviyesi nedeniyle yapılan biyopsi)

T2- Prostat içine sınırlı ve palpe edilebilir tümör,

T2a- Tümör bir lobun yarısı veya daha azında mevcut

T2b- Tümör bir lobun yarısından fazlasında mevcut ancak diğer lobda yok

T2c- Tümör her iki lobda mevcut

T3- Tümör prostat kapsülüne ulaşmış,

T3a- Ekstrakapsüler yayılım

T3b- Seminal vezikül(ler)e invazyon göstermiş

T4- Tümör seminal vezikül haricindeki diğer komşu yapılara (rektum, eksternal sfinkter, levator kası ve/veya pelvik duvar) fiks veya invaze etmiş

N- Bölgesel Lenf Nodları

Nx- Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0- Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1- Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut

M- Uzak Metastaz

Mx- Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0- Uzak metastaz yok

M1- Uzak metastaz var

M1a- Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı

M1b- Kemik metastazı

M1c- Diğer uzak organ tutulumu

Tablo 3: 2017 Prostat kanseri TNM sınıflandırması

Tablo 4 : EAU risk grupları (D’Amico risk sınıflaması)

TANIMLAMA			
DÜŞÜK RİSK	ORTA RİSK	YÜKSEK RİSK	
PSA < 10 ng/ mL ve GS < 7 (ISUP derece 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ mL veya GS 7 (ISUP derece 2/3) veya cT2b	PSA > 20ng/ mL veya GS > 7 (ISUP derece 4/5) veya cT2c	Herhangi PSA,GS veya ISUP derecesi , cT3-4 veya cN+
LOKALİZE			LOKALİZE İLERİ EVRE
GS: Gleason Skoru, ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu [International Society of Urological Pathology, PSA: Prostat Spesifik Antijen			

B. GLEASON SKORU ve ISUP EVRESİ

Prostar kanseri ilk kez 1967 yılında ortaya konmuş ve 2005 yılında revize edilmiş Gleason sistemi ile derecelendirilir. Bu sisteme göre glandüler yapılar yapısal gelişim ve diferansiyasyonuna göre 5 paterne ayrılır. En iyi diferansiye olan patern 1, en kötü diferansiye olan patern 5 olarak derecelendirilir. Gleason sisteminde kanser dokusunda en çok görülen patern, primer patern, ikinci en sık görülen ise sekonder paterndir. Primer ve sekonder paternler ayrı ayrı yazılıp toplanır ve bu şekilde Gleason skoru elde edilir. Eğer tek patern izleniyorsa izlenen patern kendisi ile toplanır. Gleason skoruna göre en iyi diferansiyasyonda puan 2 (1+1), en kötüsünde 10 (5+5) puandır. Skor 2’den 10’a doğru ilerledikçe tümör saldırganlığı ve beraberinde hastalığın prognozu kötüleşir (20).

2014 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu [International Society of Urological Pathology (ISUP)] , prostat kanserinin 1’den 5’e kadar evrelendiği yeni bir sistem önermiştir. (55,56) (tablo 5)

Gleason Skoru	ISUP Evresi
2-6	1
7(3+4)	2
7(4+3)	3
8	4
9-10	5

Tablo 5: ISUP 2014 evrelendirmesi

E.4. TANISAL DEĞERLENDİRME

a.TARAMA ve ERKEN TANI

Prostat kanseri taraması, tümörü erken klinik evrede tanıyıp mortalite ve morbiditeyi azaltmayı hedeflemektedir. Tarama programının toplumun geneline mi (belli bir yaş üstündeki sağlıklı erkeklerin tamamı) yoksa oportünistik olarak mı (malignite açısından risk faktörü taşıyan erkekler) uygulanması gerektiği dünyada ve ülkemizde tartışmalı konulardan biridir.(57) Güncel kılavuz ve literatür verileri incelendiğinde, toplumun genelinin taranmasının kansere bağlı mortaliteyi azaltmadığı, hastaların “aşırı” tanı ve tedavi almasına yol açtığı ve tedavinin olası zararlı etkilerinin arttığı görülmektedir. Bu nedenle malignite açısından risk faktörü taşıyan erkekler için tarama yapılması benimsenmiştir. Prostat kanserinde oportünistik tarama;

1. 50 yaş ve/veya üzerinde olup alt üriner sistem şikayeti ile başvuran,
2. 50 yaş ve/veya üzerinde olup hiçbir şikayeti bulunmayan ancak kendi isteği ile tarama isteyen,
- 3.40 yaş ve/veya üzerinde olup akrabalarında (birinci/ikinci derece) prostat kanseri ve/veya BRCA1/2 gen mutasyonu öyküsü olan,
- 4.75 yaş üstünde olmayan ve/veya yaşam beklentisi 15 yıldan fazla olan ,
5. Yaş sınırı farketmeksizin rektal muayenede malignite şüphesi olan bireylerin taranması amaçlanmaktadır.

Tarama sonucu normal sınırlarda PSA değeri saptanan olgularda bir sonraki kontrol muayene 2 yıl sonra, aile hikayesi bulunanlarda 1 yıl sonra yapılmalıdır.BRCA1/2 gen mutasyonu meme ve over kanseri riskini arttırmaktadır. Bu sebeple ailesinde meme veya over kanseri öyküsü olması, olası gen mutasyonlarını akla getirmelidir.

b.TANI

Prostat kanserinin varlığından genellikle rektal muayene veya serum PSA seviyesi takibi ile şüphelenilir. Kesi tanı yöntemi ise prostat dokusunun patolojik incelemesidir.

Prostat kanseri çoğunlukla perifeik zon kaynaklı olduğundan rektal muayene ile saptanabilir. PSA seviyesi ≤ 2 ng/mL olan hastalarda şüpheli rektal muayenenin pozitif prediktif değeri %5-30 seviyesindedir. (58)

Prostat kanserinde tanıda en sık kullanılan belirteç prostat spesifik antijen (PSA) dir. PSA ölçümünün özgüllüğü ve pozitif öngörü değeri düşük olduğundan, tanı için net bir alt sınır değeri henüz tanımlanmamıştır. PSA ölçümünün kanseri öngörmede yetersizliği sebebiyle PSA türevleri (PSA yoğunluğu ve yaşa özgü PSA seviyeleri), PSA'nın moleküler formları (serbest PSA yüzdesi ve proPSA), PSA seviyesi kinetikleri (PSA artış hızı ve ikilenme zamanı) ve prostat bezinin görüntülenmesi ek destek olarak kullanılmaktadır. Bu verilerin hiçbirinin tek başına tanıda kullanılması önerilmemektedir. Çoklu değişken kullanılarak yapılan tanısal değerlendirmenin uygun olduğu gösterilmiştir. (57)

Aşağıdaki tabloda düşük PSA kan seviyeleri ile prostat kanseri riski arasındaki ilişki gösterilmiştir. (59)(tablo 6)

PSA seviyesi (ng/ml)	Prostat kanseri riski (%)	ISUP> 2 Prostat kanseri riski
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Tablo 6: Düşük PSA kan seviyeleri ile prostat kanseri riski arasındaki ilişki

Hastada biyopsi kararı, PSA seviyesi en az iki kez ölçüldükten sonra verilmelidir. Daha önce PSA için net bir alt sınır değeri olmadığından bahsedilmiştir. Bu sebeple 50-60 yaş aralığında 2.5 ng/ml, 60-70 yaş aralığında 3.5 ng/ ml alt değer olarak rutin pratikte kullanılabilir. (57) PSA değerinin 4-10 ng/ml arasında olduğu durumlarda ise serbest/total (s/t) PSA oranı, BPH-prostat kanseri olasılığını ayırmak için kullanılabilir. TRUS parankim biyopsisinde, kanser saptanma ihtimali, s/t PSA oranı < 0.10 ise %56, >0.25 ise %8 civarındadır. Ancak serbest PSA ölçümü laboratuvar ve çevresel faktörlerden

etkilenebilmektedir. Bu sebeple s/t PSA oranı biyopsi kararı verilmesinde sınırlı rol oynamaktadır.

PSA seviyesi yüksek bulunan erkeklerde enfeksiyon bulguları yoksa biyopsi öncesinde antibiyotik tedavisi önerilmez. Antibiyotik tedavisi ile PSA seviyesinde değişim olup olmaması biyopsi kararını değiştirmez. Uzun süreli antibiyotik tedavisinin biyopsi sonrası sepsis riskini arttırdığı göz önünde bulundurulmalıdır. Transüretral olarak prostat dokusunun rezeksiyonu (TUR) ve sistoskopi, prostat kanseri tanısı için bir araç olarak kullanılmamalıdır. (57)

Prostat biyopsisi, transrektal ultrasonografi (TRUS) rehberliğinde 10-12 farklı odak belirlenerek yapılmalıdır. Biyopsi öncesi lokal anestezi yapılmalı ve antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır. İlk biyopside transizyonel zonun örneklenmesine gerek yoktur. (57)

İlk biyopsi sonucu malignite saptanmayan erkeklerde izlem sırasında;

- Yeni rektal muayene bulguları,
 - PSA seviyesinin artmaya devam etmesi,
 - İlk biyopsi sonucunda atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) saptanması,
 - İlk biyopsi sonucunda üç veya üzeri odakta yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIN) saptanması,
 - Multiparametrik MR incelemesinde pozitif bulgular saptanması,
- durumunda tekrar biyopsi önerilmektedir.

Tekrar biyopsi, genişletilmiş biyopsi (transizyonel zon dahil ederek) veya satürasyon tekniği ile yapılır. Tekrar biyopsi sonucunda da sonuç benign ise hasta takibe alınmalı, yeni gelişen malignite lehine bulgu olmadığı sürece tekrar biyopsi yapılmamalıdır. Tekrar biyopsi için ilk biyopsi sonrasında 3-6 ay beklenmesi önerilir. Satürasyon biyopsisi, utrason eşliğinde transrektal veya transperineal olarak uygulanabilir. Tekrar biyopside ilk biyopside örneklenen 12 odağa ek olarak daha lateral bölgelerden, transizyonel zon ve apikal bölgeden de örnekleme yapılması önerilmektedir. Ayrıca prostat bezinin sistematik olarak bölgelere ayrılıp bu bölgelerden çoklu biyopsi uygulanması (toplamda 20-24 odak) şeklinde de uygulama yapılabilir. (57)

E.5.GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ

a.Radyolojik Prostat Görüntüleme Modaliteleri

Transrektal ultrasonografi (TRUS): Transabdominal US ile yalnızca prostat boyutu ölçülebilir, sınırları görülebilir ancak ileri anatomik değerlendirme yapılamaz. Transrektal US ile transabdominal US'nin kısıtlılıkları görece olarak kaldırılır. Yakın değerlendirmesi sayesinde; prostat bezinin boyutu, hacmi, sınırları ve zonal anatomisi daha net olarak değerlendirilebilir. TRUS'de değerlendirme için zonal anatomi kullanılır. Bu görüntüleme avantajına rağmen temel olarak TRUS'un biyopsi için rehberlik dışında net bir tanı değeri bulunmaz. Genç erkeklerde US incelemede prostat parankimi homojen olup, periferik-santral zon ayrımı net yapılamaz. Ancak prostat bezinin “sonografik kapsül”ü, prostat parankimi ve çevre yağlı doku arasındaki akustik direnç farklılığı sayesinde izlenebilir. Periüretal transizyonel zon boyutu yaşla artar ve daha hipoekoik ve heterojen görülür.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Prostat parankim yapısı ve patolojileri hakkında yeterli bilgi vermez. Zonal anatomiye yeterince gösteremez. Uygun pencere ayarı ile transizyonel zon 40-60 HU, periferik zon 10-25 HU arasında seçilebilir. Prostat boyutu ölçülebilir, prostat bezi sınırlarının değerlendirilmesi yapıp prostat dışına uzanım gösteren lezyonlar tanınabilir. BT ayrıca patolojik pelvik lenf nodları ve kemik metastazları hakkında bilgi verebilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Günümüzde prostat bezinin en iyi değerlendirme yöntemidir. 1.5-3 T cihazda pelvik faz dizilimli ya da endorektal koil kullanılarak, tercihen 16 kanallı sargılar tercih edilir. İşlem öncesi intestinal peristaltizmi baskılayıcı ilaçların kullanımı veya lavman önerilir. Seminal vezikülün net değerlendirilmesi amacıyla 3 gün ejakulasyon olmaması önerilir. (61)

b. MULTİPARAMETRİK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (Mp-MRG)

Mp-MRG ; anatomik T2A sekansına ek olarak Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme (DkMRG), Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG), MR proton Spektroskopisi (MRS) veya MR Perfüzyon gibi fonksiyonel MRG incelemelerinden en az ikisinin kombine olarak kullanıldığı görüntülemedir. MpMRG ile prostat MRG'nin klinik kullanım alanı genişlemiş olup bölgesel evreleme yanında, tümör tespiti, lokalizasyonu, karakterizasyonu, riski belirleme, takip, şüpheli nükslerin değerlendirilmesi ile biyopsiler,

cerrahi, fokal tedavi ve radyoterapi için görüntüsel rehber gibi işlemlerde de kullanılmaya başlanmıştır .(61)

T1 Ağırlıklı Görüntüleme:

T1A görüntüleme tümör odağını ve zonal anatomiyi net olarak belirleyemediğinden prostat MpMRG’de sınırlı değere sahiptir ve lezyon belirlemede kullanılmaz. T1A görüntüleme parankim içi kanamayı değerlendirmede yardımcıdır. Kanama alanları T1A görüntülemede hiperintens sinyal intensitesindedir.

T2 Ağırlıklı Görüntüleme:

Çoklu planda alınan T2A görüntüler Mp-MRG’nin esas komponentini oluşturmaktadır. İnce kesit kalınlığı, prostata yönelik dar FOV ile alınan yüksek çözünürlüklü T2A görüntüleme, anatominin belirlenmesinde ve lezyonların doğru lokalize edilmesinde önemli rol oynamaktadır. Yüksek rezolüsyonlu T2A görüntülerde, genç erkeklerde periferik zon yüksek su içeriği nedeniyle hiperintens, transizyonel ve santral zon ise hipointens izlenmektedir. İlerleyen yaşlarda Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) nedeniyle transizyonel zon genişler ve BPH’nin derecesine bağlı olarak heterojen sinyal intensitesinde izlenir. Transizyonel zonun genişlemesi ile sıkışan santral zon MR görüntülerinde genellikle seçilememektedir.

Mp-MRG’de prostat kanserinin tipik bulgusu tümöral dokunun periferik zonda T2A serilerde nodüler ve ya düzensiz sınırlı hipointens sinyal sergilemesidir. Ancak bazı tümörlerde T2A görüntülemede izointens sinyal olması bu önermenin duyarlılığını azaltır. Parankim içi kanama, kronik prostatit, skar dokusu, atrofi, radyoterapi ve hormon tedavisinin de periferik zonda T2A’da hipointens sinyal değişikliği oluşturması bu önermenin özgüllüğünü azaltır.

Transizyonel zon kaynaklı kanserin belirlenmesinde T2A sekanslar en ideal yöntem olarak dikkat çekmektedir. Lentiküler şekil, silik sınır veya spiküle uzanım gösteren lezyonlar kanser açısından şüphelidir. (ileride tartışılacaktır.) Düşük sinyal intensitesindeki kapsülün silinmesi, transizyonel-periferik zon bileşkesindeki yalancı kapsülün bütünlüğünün kaybolması, üretra veya anterior fibröz stroma invazyonu transizyonel zon kanserlerinin tespiti için yararlı bulgulardır.

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme :

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG-DWI), suyun dokular arasındaki serbest geçişini değerlendirir. Tümöral lezyonlar gibi hücresel yapıların yoğun olarak bulunduğu dokularda, serbest suyun hareketi kısıtlanır, yani difüzyonda kısıtlanma olur. DAG'da kantitatif değer, görünür difüzyon katsayısı-Apparent Coefficient Diffusion (ADC) ile ölçülür. Difüzyon ağırlığı, b değeri tarafından belirlenir.

DAG periferik zondan gelişen lezyonların değerlendirilmesinde en önemli sekanstır. Normal periferik zonda bolca bulunan tübül yapısı sayesinde su serbest hareket eder. Buna bağlı olarak difüzyonda kısıtlanma izlenmez, ADC değeri yüksek olur. Prostat kanseri ise , parankim yapısındaki tübüler yapıyı bozmaktadır. Kanser dokusunun yüksek hücresel yoğunluğu, normal periferik zona göre daha yüksektir. Bu mekanizmalar ile kanser dokusunda, ADC haritasında çevre normal dokuya kıyasla düşük sinyal izlenir.

DAG'de b değeri yükseldikçe, sinyal-gürültü oranı (SNR) azalır. Bu sebeple ideal b değeri manyetik alan gücüne (Tesla), cihaz üreticisine ve yazılımına bağlı olarak değişir. Genel kabul görmüş bir “b-değeri” bulunmamaktadır. Kabul edilebilir SNR elde edildiği sürece 1400-2000 sn/mm² veya daha yüksek b-değerleri önerilmektedir. (64)

Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme :

Prostat bezi içindeki kanser dokusuna bağlı vaskülarizasyon değişikliğini göstermeyi amaçlayan tekniktir. Kanserli dokuda izlenen anjiyogenez sonucu oluşan arteriyel yapılar diğer organ kanserlerinde olduğu gibi kırılğan yapıya sahiptir. Buna bağlı olarak madde geçirgenliği normal vasküler yapının aksine sınırlayıcı değildir. (19)

Dinamik kontrastlı MRG (DkMRG); intravenöz düşük molekül ağırlıklı gadolinyum içerikli kontrast maddenin (GBCA) uygulanmasından önce, uygulama esnasında veya uygulandıktan sonra çekilen hızlı T1A gradient eko görüntülerden oluşur. Rutin kontrastlı T1A görüntülemeye, prostat dokusu diffüz ve heterojen kontrastlandığı için, kontrast öncesi ve sonrası görüntüler tanı için yeterli değildir. Diğer birçok malign lezyonda olduğu gibi prostat kanserinde de kontrast maddenin bolus enjeksiyonu sonrası normal dokuya göre erken bir arteriyel kontrast tutulumu görülür. Fakat prostat kanserinin kontrast tutulum kinetiği biraz daha değişken ve heterojendir. Bazı malign tümörler erken yıkanma (wash-out) gösterirken, bazıları ise kontrast maddeyi daha uzun süre tutabilirler. Ayrıca kontrast

tutulumu tek başına klinik anlamlı kanserin varlığını kanıtlamadığı gibi tutulumun olmaması da klinik anlamlı kanseri dışlamaz. Günümüzde DkMRG'nin katkısı net olarak ortaya konmamış olup T2A ve DAG görüntülerden elde edilecek verilerin üzerine sağlayacağı ek faydalar bulunmaktadır. Bu nedenle DkMRG, prostat Mp-MRG'nin bileşenlerinden olmasına rağmen prostat kanseri tanısında T2A ve DAG'a göre ikinci plandadır.

E.6. PROSTATE IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM (PI-RADS)

2012 yılında Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (ESUR), multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme için klinik bir rehber olması amacıyla bir raporlama sistemi (PI-RADS) yayınlamıştır.(62) Takip eden yıllar boyunca Amerikan Radyoloji Cemiyeti (ACR) ve ESUR, ortak bir uzlaşısı ile bu rehberin güncellenmiş halini (PI-RADS v2) yayınlamıştır.(63) Bu güncelleme ilk versiyona göre önemli güncellemeler içermektedir. PIRADS v2 nin amaçları şöyle özetlenebilir;

1. Mp-MRG için minimum kabul edilebilir teknik parametreleri belirlemek,
2. Klinisyenler ve radyologlar için ortak bir raporlama sistemi geliştirmek,
3. Klinik olarak anlamlı prostat kanseri için risk gruplarını homojenize etmek için basit bir evreleme sistemi oluşturmak, böylece hastalar arasında triaj sağlamak,
4. Hastaların klinik gidişine pozitif etkide bulunacak araştırmaları teşvik etmek olarak sayılabilir.

PIRADS v1'de T2A, DAG, Dk-MRG ve MRS' den oluşan farklı Mp-MRG sekanslarında değerlendirilen her lezyon için bir skor verilmesi ve sonunda da toplamın raporlanması önerilmekteydi. PIRADS v2'de ise farklı olarak her bir lezyona Mp-MRG bulgularına dayanan tek bir puan verilmesi önerilmiştir. Ayrıca MR Spektroskopi değerlendirmeden çıkarılmış ve Dinamik Kontrastlı Serilere daha hafif rol belirlenmiştir. 2019 yılında yayınlanan PIRADS v2.1 ise görüntü eldesinde, bazı lezyonların tariflenmesinde ve skorlanmasında revizyon içermektedir. (64)

PI-RADS v2' ve v2.1'de periferik zon ve transizyonel zon için dominant sekanslar tanımlanmıştır. Buna göre periferik zon için DAG ve transizyonel zon için T2A sekansı primer belirleyici sekans olarak kabul edilmiştir.(63,64) (tablo 7,8)

PIRADS v2 ile klinik olarak anlamlı kanser (KOAK) tanımı yapılmıştır.Buna göre ;

- Histopatolojik olarak Gleason skoru 7 ve üstü olan ,ve/veya
- 0,5 cc ve üstü hacim , ve/veya
- Ekstraprostatik uzanımı olan kanserler KOAK olarak tanımlanmıştır.

PIRADS v2.1 e göre görüntü eldesinde; (64)

1. Aksiyel T2 sekansına ek olarak koronal veya sagittal T2 sekansından en az biri alınmalıdır.
2. ADC haritalandırması için yüksek b-değeri ($\geq 1,400 \text{ sec/mm}^2$) ile DAG mutlaka alınmalı, ayrıca düşük b-değeri ile, $0-100 \text{ sec/mm}^2$ aralığında (tercihen $50-100 \text{ sec/mm}^2$) ve orta b-değeri ile, $800-1000 \text{ sec/mm}^2$, DAG alınması tavsiye edilmektedir.
3. Dinamik kontrastlı seriler için temporal rezolüsyonun 15 saniyeden az olması önerilmektedir. Görüntüler tercihen 3D-Gradient Echo-T1A olarak alınmalıdır.

PIRADS v2 değerlendirilmesinde, T2A, DAG ve dinamik kontrastlı incelemedeki bulgular kombine edilerek KOAK açısından 5 puan üzerinden raporlama yapılır. Buna göre;

- PI-RADS 1- Çok düşük (KOAK yüksek ihtimalle yok)
- PI-RADS 2- Düşük (KOAK muhtemelen yok)
- PI-RADS 3- Orta (KOAK şüpheli)
- PI-RADS 4-Yüksek (KOAK muhtemel)
- PI-RADS 5- Çok yüksek (KOAK kuvvetli ihtimal) olarak raporlanır.

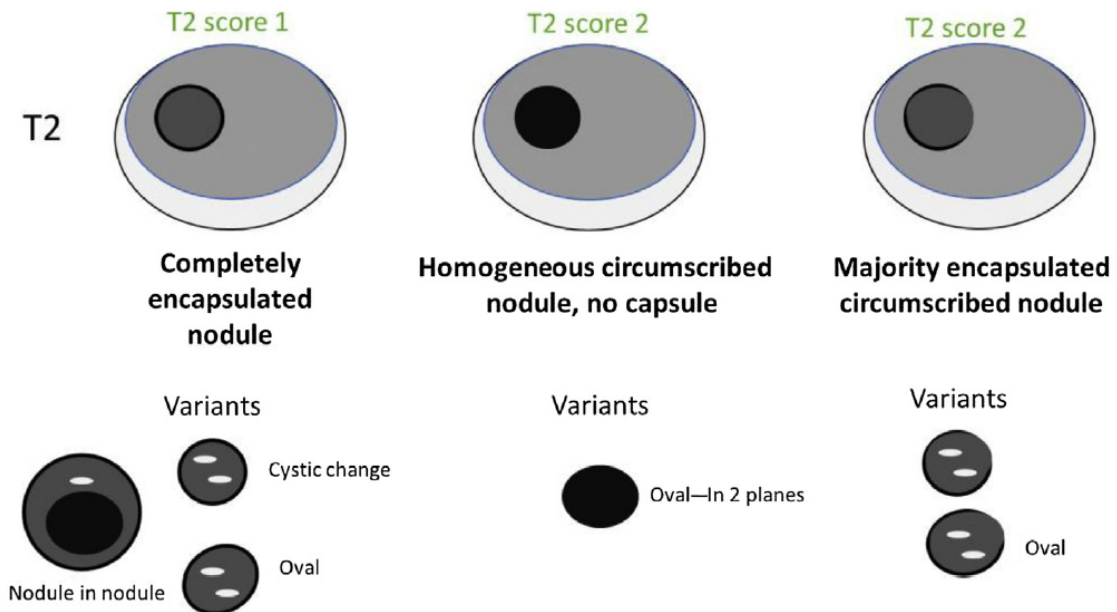
PIRADS	DAG skoru	Tanım
1	1	-ADC ve DAG anomali yok.
2	2	-ADC'de lineer/kama şekilli hipointensite veya yüksek b değerli DAG'da lineer/kama şekilli hiperintensite.
3	3	-Yüksek b değerli DAG'da fokal hafif hiperintensite ve/veya ADC'de fokal hafif hipointensite. -Lezyon tek başına DAG'de belirgin hiperintens veya ADC'de belirgin hipointens olabilir. Ancak ikisinde aynı anda belirgin sinyal değişikliği olamaz.
4	4	-DAG belirgin hiperintens ve ADC belirgin hipointens , < 1.5 cm
5	5	-DAG belirgin hiperintens ve ADC belirgin hipointens , > 1.5 cm -Herhangi bir boyutta prostat dışına uzanım.

Tablo 7: PIRADS v2.1 sistemine göre periferik zon lezyonlarının skorlanması(DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, ADC: görünür difüzyon katsayısı-Apperent Coefficient Diffusion) (64)

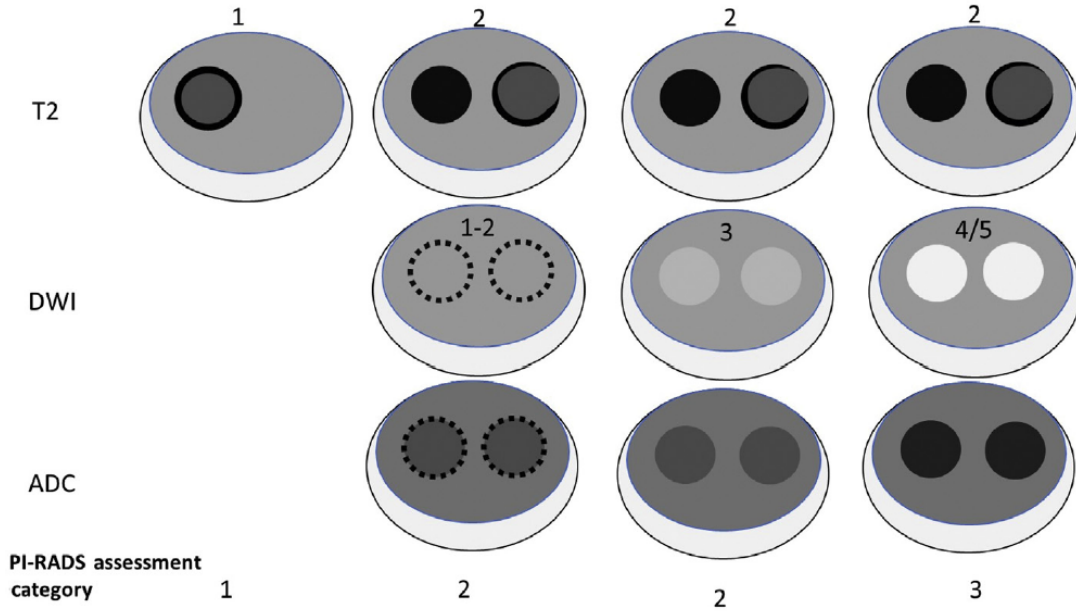
PIRADS v2'de periferik zonda dinamik kontrastlı serilerde erken arteryel kontrastlanma gösteren skoru 3 olan lezyonlar, skor 4'e yükselir. PIRADS v2.1 de değişmeden devam etmektedir. (64)

PIRADS	T2 skoru	Tanım
1	1	-Tamamen normal sinyal -Tamamen kapsüle,yuvarlak, tipik nodül
2	2	-Büyük oranda kapsüle nodül veya -Kapsülsüz, yuvarlak, atipik nodül veya -Nodüller arasında hafif hipointens parankim
3	3	-Kategori 2,4 veya 5’de tanımlanamayan sınırları belirsizleşmiş heterojen sinyal intensitesinde alan
4	4	-Mercek şekilli veya yuvarlak olmayan , homojen ,hipointens alan, < 1.5 cm
5	5	-Mercek şekilli veya yuvarlak olmayan , homojen, hipointens alan, >1.5 cm -Herhangi bir boyutta prostat dışına uzanım.

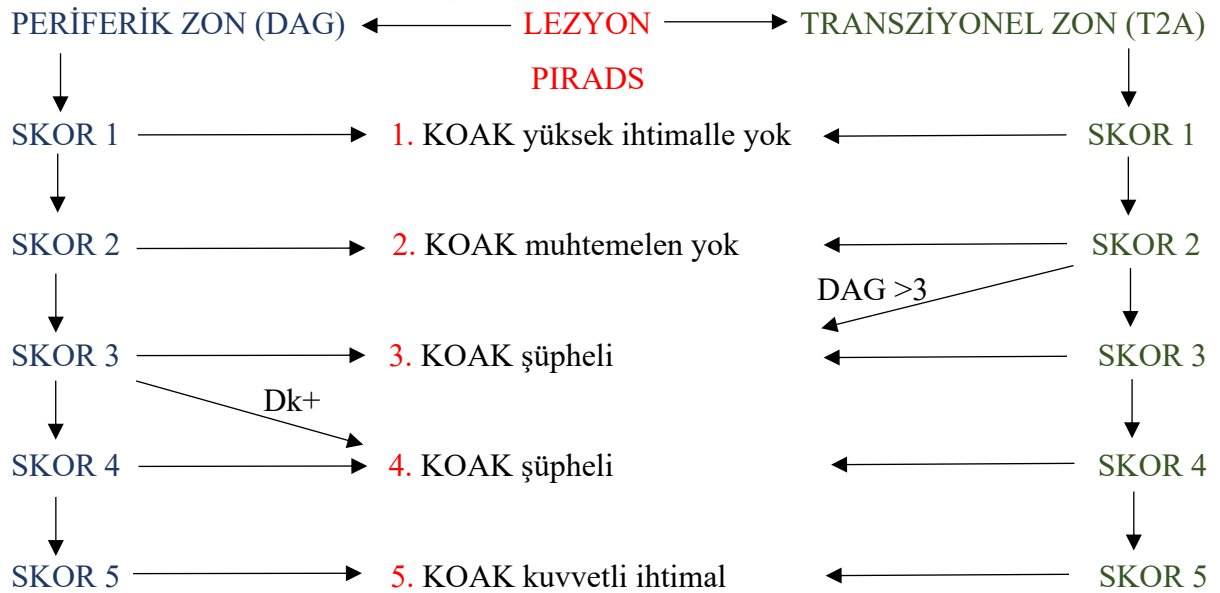
Tablo 8: PIRADS v2.1 sistemine göre transizyonel zon lezyonlarının skorlanması. (64)



Şekil 6 : PIRADS 2.1’e göre atipik nodüller. (64)



Şekil 7: PIRADS v2.1'e göre atipik nodüller. (tranzisyonel zonda skoru 2 olan atipik nodül, DAG skoru 4 ve üzerinde ise (DAG belirgin hiperintens ve ADC belirgin hipointens) skor 3'e yükselir.)(64)



Şekil 8: PIRADS V2.1 akış şeması. (Dk,Dinamik Kontrastlanma.DAG,Difüzyon ağırlıklı görüntüleme)

Prostat MRG’de bazı tuzak görünümeler mevcuttur.(65) Bunlar; Benign Prostat Hipertrofisi (BPH) nodülleri, santral zon, anterior fibromusküler stroma ve psödokapsülde kalınlaşmadır [66].

BPH nodülleri T2’de iyi sınırlı tipik enkapsüle görünümdeydir. Transizyonel bölge tümörleri enkapsüle olmayıp genellikle düzensiz kenarlıdır ve çevre dokulara invazyon gösterebilir. BPH nodülleri bazen T2A ve ADC sekansında düşük, DWI sekansında yüksek sinyalli olmalarıyla tümörle karışabilir. Nodüllerin yüksek vaskülarizasyonundan dolayı kontrastlı seride değişken görünümde olabilecekleri bildirilmiştir. Bazen BPH nodülleri psödokapsülü aşır periferik zona geçebilir. Transizyonel zonla bağlantıları tamamen kesildiğinde periferik zonda düzgün sınırlı, nodüler görünümeleriyle tümörü taklit edebilir. Özellikle T2 sinyali düşük stromal nodüller, difüzyonu kısıtlayıp yanlış PIRADS skoru olarak skorlanabilir. BPH nodülleri erken kontrastlanma gösterebileceğinden DKI’de de tümörle karışabilir. Bu nodüllerin tümörden ayrımında tipik enkapsüle görünümelerinin bilinmesi, koronal ve sagittal kesitlerden lezyonun düzgün sınırlı kapsüllü şeklinin doğrulanması yardımcı olacaktır.

Santral zon, prostat tabanı seviyesinde, periferik zonda ejakülatör duktus çevresinde yerleşmiştir. Prostat kanserlerinin yaklaşık %5’i buradan kaynaklanmakta olup bu bölgede tümörlerin daha agresif olduğu bilinmektedir. Çoğunlukla stromal doku içerdiğinden T2’de ve ADC’de düşük sinyallidir, DAG’de ise yüksek sinyalli olabilir. Aksiyel planda tipik lokalizasyonunda, simetrik görünümü, koronal kesitlerde ise ters koni şekli ile tümörden ayrılabilir. Aksiyel planda simetrinin bozulması kanser için önemli bir belirteç olabilir.

Anterior fibromusküler stroma, prostat bezinin tabanında, anteriorda TZ ile PZ’nin bileşke lokalizasyonunda, mesane boynuna komşu alanda izlenen, glandüler doku içermeyen, periüretral düz kaslardan oluşan bir yapıdır. T2’de ve ADC’de düşük sinyalli görülmeleri nedeniyle tümörle karışabilir. Yüksek b değeri DAG’de düşük sinyalli oluşu ile kanserden ayrılabilir. PIRADS v2’de bu bulgular yazılmış olmasına rağmen DKI’de tipik geç kontrastlanma özelliğinden bahsedilmemiştir. Fibrostromal yapısı nedeniyle geç kontrastlanma özelliğinin bilinmesi tümörden ayrımında faydalı olabilir. Bu bölgeye infiltrat olmuş tümörün sınırları yüksek b değeriyle görüntüler ve DKI kullanılarak çizilebilir.

Psödokapsül, TZ ile PZ’yi ayıran önemli bir anatomik işaret olup gerçek bir kapsül değildir. Bağ doku hücrelerinden oluşur ve TZ’deki büyümeye bağlı olarak dışı doğru itilip, hipertrofiye olabilir. Eskiden sıklıkla yapılan santral prostatektomide cerrah için önemli bir landmark olduğundan cerrahi kapsül olarak da bilinir. Psödokapsül, kalınlaşması

durumunda, T2 ve ADC’de düşük sinyalli görülüp gerçek bir lezyonla karışabilir. Sinyal özelliğinden ziyade tipik bant veya hilal şekilli görünümü ve yerleşim yeri ayırt edilmesini kolaylaştırır.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2016-Haziran 2019 tarihleri arasında Radyoloji Anabilim Dalı’nda Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntülemesi yapılmış 87 hasta çalışmaya dâhil edildi. Aşağıda yazılan sebepleri içeren hastalar çalışmaya dahil edilmedi;

- Prostat parankiminde belirgin kanama alanı bulunanlar,
- mp-MRG sonrası 6 ay içinde doku tanısı bulunmayanlar,
- Geçirilmiş TUR işlemi olanlar,
- mp-MRG öncesi veya sonrasında bir ay içerisinde PSA değeri olmayanlar,
- Pelvik bölgede prostat parankimini örten artefaktlara sebep olan metalik protezi bulunanlar,
- Böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle kontrast madde verilemeden yapılmış çekimi olanlar,
- Diagnostik kalitede elde edilmeyen mp-MR çekimi olanlar.

Hastaların MRI çekimleri 3 Tesla Siemens Verio MR cihazında tablo 9’da verilen parametrelere uygun olarak çekildi. Hastalarda endorektal koil kullanılmadı, 32 kanallı pelvik vücut koili kullanıldı. Çekim sırasında anatomik planlama prostat bezi ve seminal vesikülleri tamamen inceleme alanına alacak şekilde en yakın FOV kullanılarak yapıldı. Her hastadan aksiyel, sagittal ve koronal T2A, aksiyel T1A, aksiyel farklı b değerlerinde difüzyon ağırlıklı görüntüleme yapıldı. Devamında dinamik kontrastlı seri genellikle antekubital vene 20G intraket yerleştirilmesi sonrası 2-4 ml/sn hızında gadolinium içeren IV kontrast madde bolus olarak verilerek 15 tekrar görüntü ile alındı.

Tablo 9: Multiparametrik MRG parametleri

Plan	Sekans	Kesit kalınlığı (mm)	FOV (mm)	Matriks	TE (ms)	TR (ms)	Boşluk (mm)	B değeri	Flip açısı
T2									
sagital,koronal, aksiyel	TSE	3	200	288x320	100	3000	0,6	-	90
T1 aksiyel	TSE	3	200	230x256	11	426	0,6	-	90
DWI	SE-EPI	3,5	200	102.x102	90	4600	0,35	50	90
								400	
								800	
								1000	
DWI	SE-EPI	3,5	200	102x102	90	6000	0,35	50	90
								1400	
Dk-MRG	VIBE-GRE	3,6	260	138x192	1,74	5,08	0	-	15

Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları değerlendirmesi sonucu hastanemizde 77 TRUS eşliğinde biyopsi, 10 prostatektomi materyali olan toplamda 87 hastanın PACS (Picture Archiving Communication Systems) görüntüleri 4.yılında olan radyoloji asistanı ve batın görüntülemeye deneyimli radyolog tarafından, doku tanısı bilinmeden, güncel PSA değeri bilinerek, PIRADS v2.1'e uygun olarak ayrı ayrı raporlandı.

Prostat bezi hacmi hesaplanması için aksiyel planda en uzun sağ-sol çap (LR) , sagital planda en uzun ön arka çap (AP) ve sagital planda en uzun longitudinal çap (CC) ölçümü yapıldı. Daha sonra hacim aşağıdaki elipsoid cisim hacim formülü ile hesaplandı;

Hacim: LR X AP X CC X 0,52

Hacim hesaplanmasının ardından güncel PSA değerleri hacme bölünerek her hasta için PSA yoğunluğu hesaplandı. Tüm sekanslar tek tek değerlendirilerek PIRADS skoru en yüksek olan lezyon belirlendi. Lezyon boyutları aksiyel planda en iyi görüldüğü sekansta, en geniş yerinden ölçülerek kayıt edildi. Bu lezyonlardan üç kez ROI ile ADC ölçümü yapıldı. Bu üç değerın ortalaması ile hedef lezyonun ADC değeri belirlenerek kayıt edildi.

Hazırlanan iki liste ile gözlemciler arası uyum bakıldıktan sonra farklı skorlanan hastalar üzerinde konsensüs sağlanıp, sonuçlar histopatolojik bulgularla karşılaştırıldı. Çalışma retrospektif olduğu için hastalardan aydınlatılmış onam alınmadı.

Hazırlanan verilerin istatistiksel analizi SPSS v26 (IBM Software) ve MedCalc v19.3 (MedCalc Software) programlarının deneme sürümleri kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

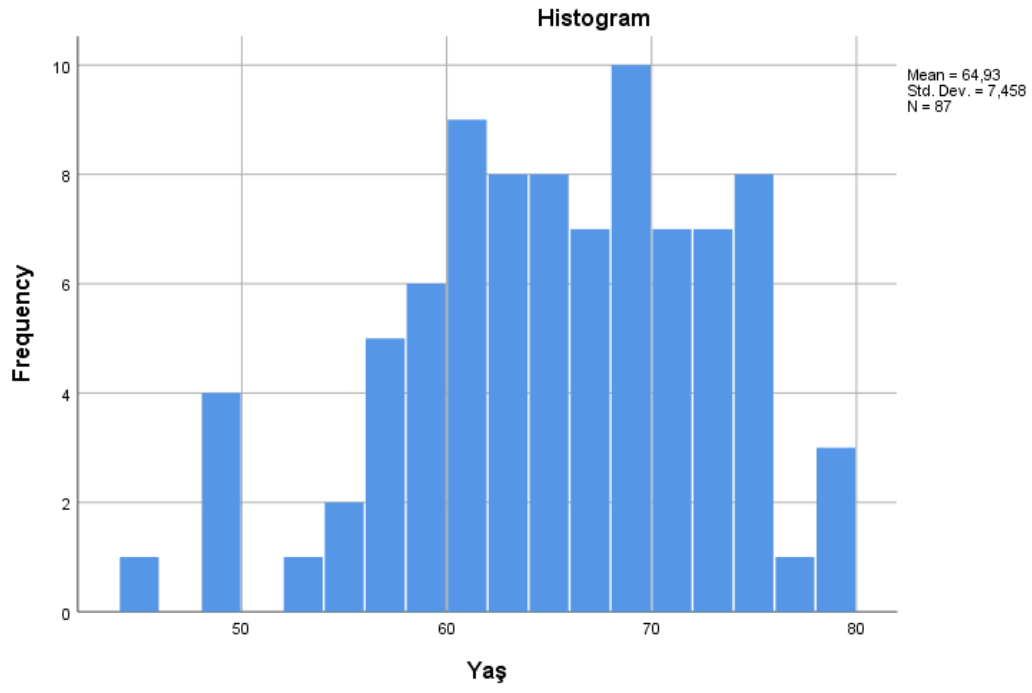
1. GENEL İSTATİSTİK

Çalışmamızda 77 TRUS eşliğinde biyopsi, 10 prostatektomi materyali olan toplamda 87 hasta bulunmaktadır. Hastaların en genci 45, en yaşlısı 79 yaşındadır. Hastaların yaş, hacim, PSA dansitesi ve ADC verilerinin istatistiği aşağıdaki gibidir.

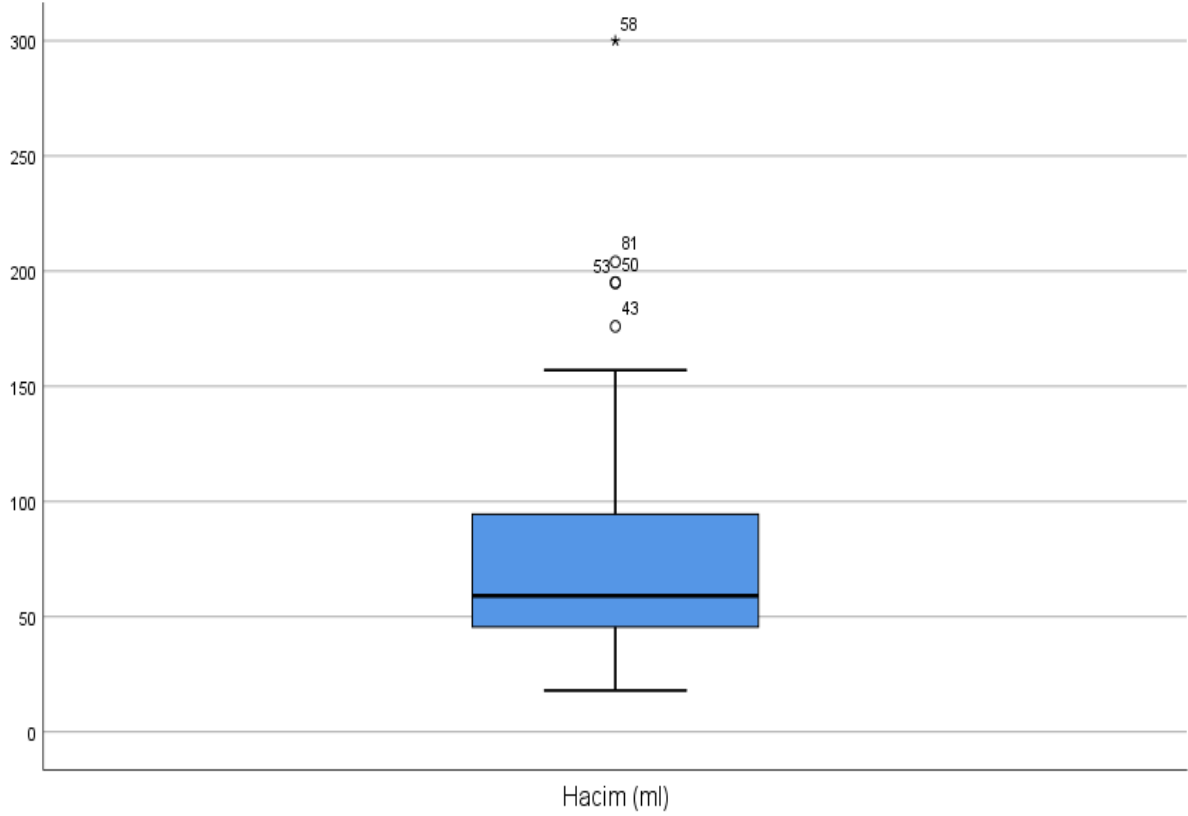
Tablo 10: Tanımlayıcı istatistikler

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Yaş	87	45	79	64,93	7,458

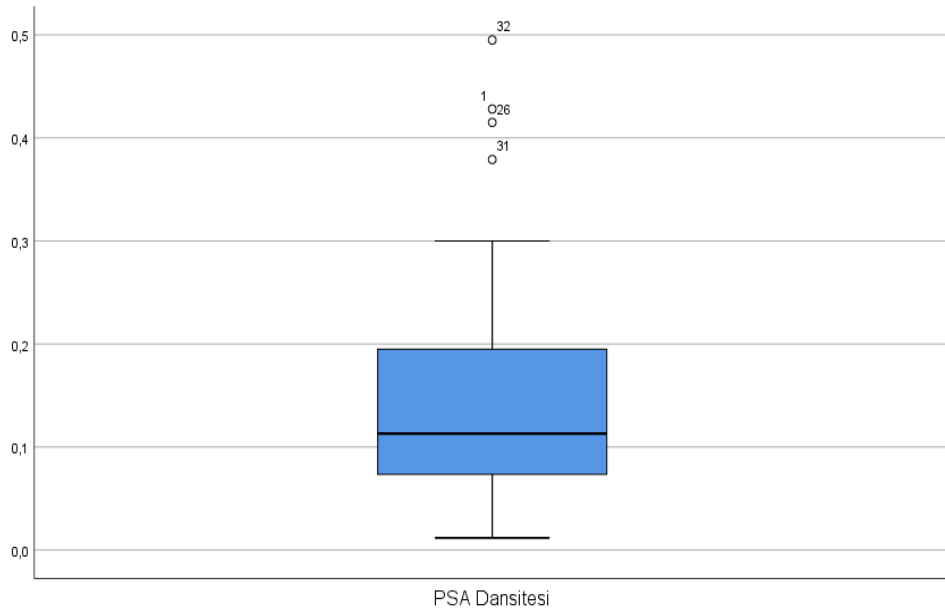
		Statistic
Hacim (ml)	Median	59
	Interquartile Range	50
PSA Dansitesi	Median	0,113000
	Interquartile Range	0,1220
ADC ($\times 10^{-6}$ mm ² /sn)	Median	900
	Interquartile Range	359



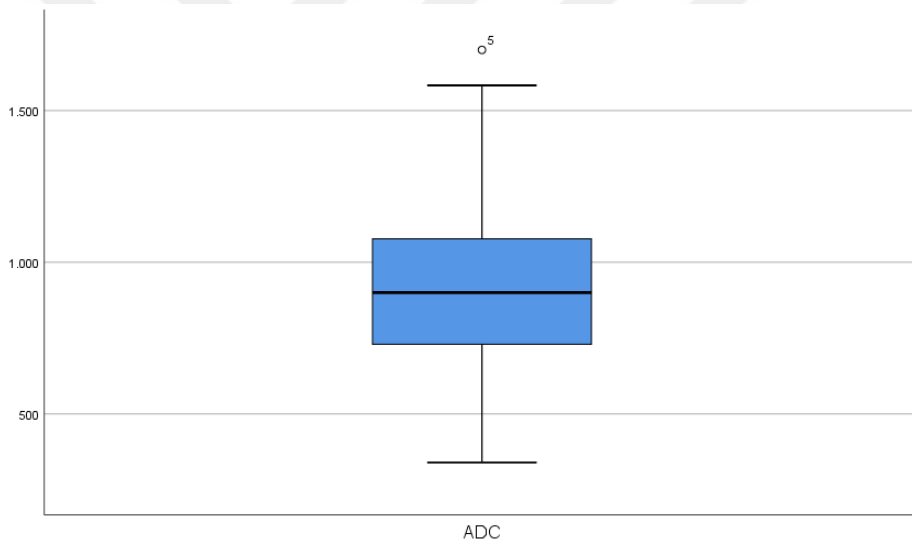
Şekil 9: Hastaların yaş dağılımı



Şekil 10: Hastaların prostat bezi hacim dağılımı



Şekil 11: Hastaların PSA dansitesi veri dağılımı



Şekil 12: Hastaların MRG ADC veri dağılımı ($\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$)

87 hasta iki ayrı gözlemci tarafından doku tanısı bilinmeden ayrı ayrı raporlandı. Farklı raporlanan hastalar için daha sonra uzlaşa sağlanarak tek liste yapıldı. Bu aşamada gözlemciler arası uyum katsayısı (Kappa) 0,644 bulundu. Transizyonel zon kaynaklı 60 hasta için gözlemciler arası uyum katsayısı (Kappa) 0,598 , periferik zon kaynaklı 27 hasta içinse gözlemciler arası uyum katsayısı (Kappa) 0,736 bulundu. (Tablo 11)

Tablo 11: Gözlemciler arası uyum

	Value	Asymptotic Standard Error ^a	Approximate T ^b	Approximate Significance
Measure of Agreement Kappa	0,644	0,060	11,565	0,000
N of Valid Cases	87			

Ortak listede belirlenen PIRADS kategorilerine göre histopatoloji sonuçları aşağıda verilmiştir. (Tablo 12)

Tablo 12: PIRADS skoruna göre patoloji sonuç dağılımı

			Patoloji			Total
			Benign	Premalign*	Malign	
PIRADS	1	Count	9	2	2	13
		% within PIRADS	69,2%	15,4%	15,4%	100,0%
	2	Count	15	7	4	26
		% within PIRADS	57,7%	26,9%	15,4%	100,0%
	3	Count	14	2	8	24
		% within PIRADS	58,3%	8,3%	33,3%	100,0%
	4	Count	0	2	11	13
		% within PIRADS	0,0%	15,4%	84,6%	100,0%
	5	Count	0	0	11	11
		% within PIRADS	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	Total	Count	38	13	36	87
		% within PIRADS	43,7%	14,9%	41,4%	100,0%

(*Premalign grup :ASAP ve HGPIIN , malign grup: Adenokarsinom.)

Ortak listede belirlenen PIRADS kategorilerine göre yaş, hacim, PSA dansitesi ve ADC değeri dağılımı aşağıda verilmiştir. (Tablo 13)

		Yaş		Hacim (ml)		PSA Dansitesi		ADC	
		Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation
PIRADS	1	60	8	87	50	0,1198	0,0726	1106	205
	2	64	7	84	58	0,0958	0,0448	1085	286
	3	66	6	83	44	0,1323	0,0656	861	151
	4	65	8	53	28	0,1872	0,0879	693	144
	5	70	6	52	34	0,2554	0,1531	677	218

Tablo 13: PIRADS skoruna göre yaş, hacim, PSA dansitesi ve ADC değeri dağılımı

Patoloji sonucuna göre klinik olarak anlamlı kanseri olan ve olmayan gruplarda yaş, hacim, PSA dansitesi ve ADC değer ortalamaları aşağıda verilmiştir. (Tablo 14)

		Yaş		Hacim (ml)		PSA Dansitesi		ADC		Yerleşim	
		Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	PZ	TZ
										Count	Count
KOAK	Negatif	64	7	92	53	0,1154	0,0615	1008	234	9	42
	Pozitif	66	8	52	26	0,1828	0,1179	787	272	18	18

Tablo 14: KOAK durumuna göre yaş, hacim, PSA dansitesi ve ADC değer ortalamaları.

(PZ:Periferik zon, TZ:transizyonel zon)

2.KARŞILAŞTIRMALAR

Ortak listede belirlenen PIRADS kategorileri ile hastaların yaş, hacim, PSA dansitesi, ADC değerleri ve KOAK + oranları arasında anlamlı ilişki olup olmadığına bakıldığında;

PIRADS kategorisi ile KOAK pozitif oranları arasında yapılan çapraz tablo sonucunda Pearson Chi-Square sonucuna anlamlı bir ilişki mevcuttur. Bu ilişkinin büyüklük katsayısı (Cramer) 0,653 bulunmuş olup pozitif korelasyon mevcuttur. (Tablo 15,16)

Tablo 15: PIRADS kategorisi ile KOAK pozitif oranları arasındaki ilişki

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	37,107 ^a	4	0,000
Likelihood Ratio	42,806	4	0,000
Linear-by-Linear Association	31,759	1	0,000
N of Valid Cases	87		

Tablo 16: PIRADS kategorisi ile KOAK pozitif oranları arasındaki ilişki

	Value	Approximate Significance
Nominal by Nominal Phi	0,653	0,000
Cramer's V	0,653	0,000
Contingency Coefficient	0,547	0,000

PIRADS kategorisi ile yaş, hacim, PSA dansitesi ve ADC değerleri ortalamaları arasında, gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığının analizi öncesinde, PIRADS kategorilerine göre ortalamaların dağılımı incelendi. Buna göre yalnızca ADC değerinin her grupta normal dağıldığı belirlendi. Gruplar arasında ortalamaların anlamlı farklılık tespiti için ADC değerleri için ANOVA (varyanslar homojen dağılmaktadır.PostHoc testi Tukey), diğerleri için Kruskal Wallis H testi kullanıldı.

ADC değeri için yapılan ANOVA testinde (tablo 17), gruplar arasında anlamlı fark izlenmekle birlikte, posthoc testine bakıldığı zaman (tablo 18), bu farkın P2-P3 kategorileri arasındaki anlamlı farktan kaynaklandığı, P1-P2,P3-P4 ve P4-P5 grupları arasında ADC değer ortalamaları arasında anlamlı fark olmadığı anlaşılmaktadır.

Tablo 17: PIRADS kategorisine göre ADC değer ortalamaları arasında yapılan ANOVA testi

ADC

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups		2557816,847	4	639454,212	13,816	0,000
Within Groups		3795208,533	82	46283,031		
Total		6353025,379	86			

Multiple Comparisons						
Dependent Variable: ADC						
Tukey HSD						
(I) PIRADS	(J) PIRADS	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	21,538	73,078	0,998	-182,30	225,38
	3	244.891*	74,086	0,012	38,24	451,55
	4	413.000*	84,383	0,000	177,62	648,38
	5	429.671*	88,135	0,000	183,83	675,52
2	1	-21,538	73,078	0,998	-225,38	182,30
	3	223.353*	60,898	0,004	53,48	393,22
	4	391.462*	73,078	0,000	187,62	595,30
	5	408.133*	77,380	0,000	192,29	623,98
3	1	-244.891*	74,086	0,012	-451,55	-38,24
	2	-223.353*	60,898	0,004	-393,22	-53,48
	4	168,109	74,086	0,166	-38,55	374,76
	5	184,780	78,333	0,137	-33,72	403,28
4	1	-413.000*	84,383	0,000	-648,38	-177,62
	2	-391.462*	73,078	0,000	-595,30	-187,62
	3	-168,109	74,086	0,166	-374,76	38,55
	5	16,671	88,135	1,000	-229,17	262,52
5	1	-429.671*	88,135	0,000	-675,52	-183,83
	2	-408.133*	77,380	0,000	-623,98	-192,29
	3	-184,780	78,333	0,137	-403,28	33,72
	4	-16,671	88,135	1,000	-262,52	229,17

Tablo 18: PIRADS kategorisine göre ADC değer ortalamaları arasında yapılan posthoc testi

PIRADS kategorileri arasında diğer değişkenler için yapılan için Kruskal Wallis H testinde ise kategoriler arasında yaş dağılımında anlamlı fark olmadığı, hacim ve PSA dansitesi ortalamaları arasında anlamlı fark olduğu sonucuna varılmıştır (Tablo19).

Yapılan devam analizinde tüm PIRADS kategorileri arasında (PIRADS 1-2,2-3,3-4 ve 4-5 kategorileri arasında) hacim (tablo 20) ve PSA dansitesi ortalamaları (tablo 21) arasında anlamlı fark olduğu izlenmiştir. Yaş, hacim ve PSA dansitesi dağılımları aşağıdaki grafiklerde verilmiştir.

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig. ^{a,b}	Decision
1	The distribution of Yaş is the same across categories of PIRADS.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	0,061	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of Hacim (ml) is the same across categories of PIRADS.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	0,017	Reject the null hypothesis.
3	The distribution of PSA Dansitesi is the same across categories of PIRADS.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	0,001	Reject the null hypothesis.

Tablo 19: PIRADS kategorileri arasında yaş,hacim ve PSA dansitesi için yapılan Kruskal Wallis H testi

Pairwise Comparisons of PIRADS

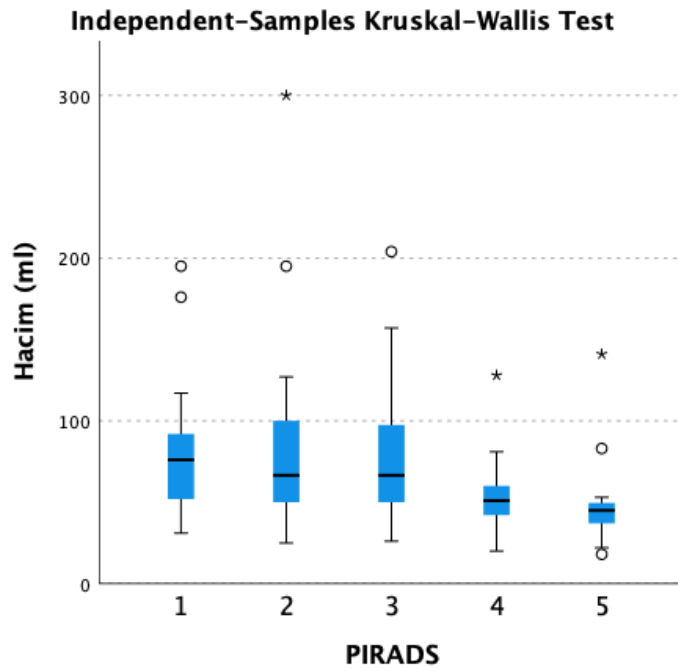
Sample 1-Sample 2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj. Sig. ^a
5-4	4.913	10.346	.475	.635	1.000
5-2	22.259	9.083	2.451	.014	.143
5-3	24.203	9.195	2.632	.008	.085
5-1	24.220	10.346	2.341	.019	.192
4-2	17.346	8.578	2.022	.043	.432
4-3	19.290	8.697	2.218	.027	.265
4-1	19.308	9.905	1.949	.051	.513
2-3	-1.944	7.148	-.272	.786	1.000
2-1	1.962	8.578	.229	.819	1.000
3-1	.018	8.697	.002	.998	1.000

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same.

Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is .050.

a. Significance values have been adjusted by the Bonferroni correction for multiple tests.

Tablo 20: PIRADS kategorileri arasında prostat hacimleri karşılaştırması için posthoc testi.



Şekil 13: PIRADS kategorileri arasında prostat hacim dağılımı

Pairwise Comparisons of PIRADS

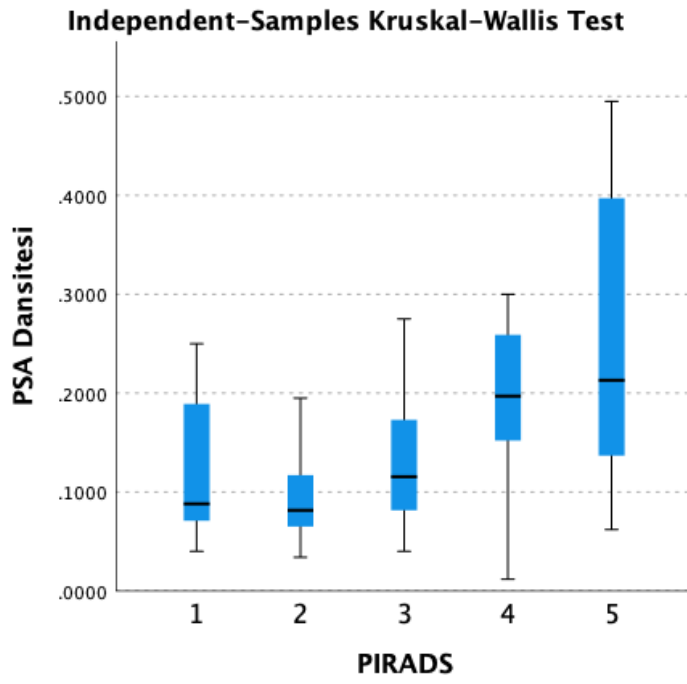
Sample 1-Sample 2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj. Sig. ^a
2-1	7.192	8.579	.838	.402	1.000
2-3	-12.867	7.149	-1.800	.072	.719
2-4	-27.731	8.579	-3.232	.001	.012
2-5	-32.255	9.084	-3.551	.000	.004
1-3	-5.675	8.697	-.652	.514	1.000
1-4	-20.538	9.906	-2.073	.038	.381
1-5	-25.063	10.347	-2.422	.015	.154
3-4	-14.864	8.697	-1.709	.087	.874
3-5	-19.388	9.196	-2.108	.035	.350
4-5	-4.524	10.347	-.437	.662	1.000

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same.

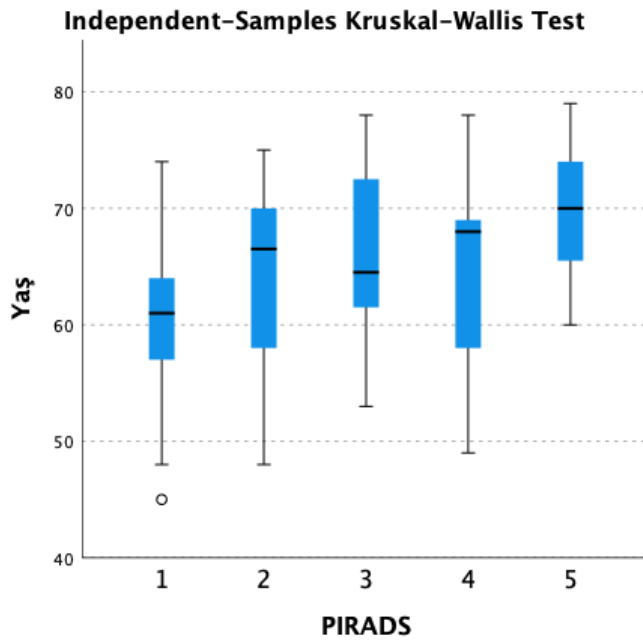
Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is .050.

a. Significance values have been adjusted by the Bonferroni correction for multiple tests.

Tablo 21: PIRADS kategorileri arasında PSA dansite ortalamaları karşılaştırması için posthoc testi.



Şekil 14: PIRADS kategorileri arasında PSA dansite ortalamaları dağılımı



Şekil 15: PIRADS kategorileri arasında yaş ortalamaları dağılımı

PIRADS sözlüğünde kategori 1 ve 2 benign, 3 şüpheli, 4 ve 5 artan oranda malign şüphesi içermektedir. PIRADS 4 ve 5'e biyopsi önerilirken, PIRADS 3'de klinik değerlendirme sonucu takip veya biyopsi önerilmektedir. Çalışmamızda kategori 3'ü benign ve malign gruba ayrı ayrı dahil ederek testimizin çeşitli istatistik değerleri hesaplandı. Buna göre PIRADS 1-2-3 birlikte, 4-5 birlikte değerlendirildiğinde testin duyarlılığı %61 özgüllüğü %96 (tablo 23) bulunmuştur. PIRADS 1-2 birlikte, 3-4-5 birlikte değerlendirildiğinde ise testin duyarlılığı %83' çıkmakta ancak özgüllüğü %64'e gerilemektedir (tablo 25).

PIRADS	KOAK Pozitif	KOAK Negatif	Toplam
$P \leq 3$	14	49	63
$P \geq 4$	22	2	24
Toplam	36	51	87

Tablo 22: PIRADS kategorisine göre malignite sayıları (PIRADS 1-2-3 birlikte, 4-5 birlikte değerlendirilmiştir.)

İstatistik	Sonuç	%95 GA
Duyarlılık (sensitivite)	61,11%	%43,46 - %76,86
Özgüllük (spesifisite)	96,08%	%86,54 - %99,52
Pozitif Likelihood (olabilirlik) Oranı	15,58	3,91 - 62,13
Negatif Likelihood (olabilirlik) Oranı	0,4	0,26 - 0,6
Prevalans	41,38%	%30,92 - %52,45
Pozitif Prediktif Değer	91,67%	%73,39 - %97,77
Negatif Prediktif Değer	77,78%	%69,84 - %84,1
Doğruluk	81,61%	%71,86 - %89,11

Tablo 23: PIRADS 1-2-3 birlikte, 4-5 birlikte değerlendirildiğinde testin çeşitli istatistik değerleri

PIRADS	KOAK Pozitif	KOAK Negatif	Toplam
$P \leq 2$	6	33	39
$P \geq 3$	30	18	48
Toplam	36	51	87

Tablo 24: PIRADS kategorisine göre malignite sayıları (PIRADS 1-2 birlikte, 3-4-5 birlikte değerlendirilmiştir.)

İstatistik	Sonuç	%95 GA
Duyarlılık (sensitivite)	83,33%	%67,19 - %93,63
Özgüllük (spesifisite)	64,71%	%50,07 - %77,57
Pozitif Likelihood (olabilirlik) Oranı	2,36	1,58 - 3,52
Negatif Likelihood (olabilirlik) Oranı	0,26	0,12 - 0,55
Prevalans	41,38%	%30,92 - %52,45
Pozitif Prediktif Değer	62,50%	%52,79 - %71,3
Negatif Prediktif Değer	84,62%	%72,05 - %92,15
Doğruluk	72,41%	%61,79 - %81,46

Tablo 25: PIRADS 1-2 birlikte, 3-4-5 birlikte değerlendirildiğinde testin çeşitli istatistik değerleri

Patoloji sonucunda KOAK + olan grupta KOAK – olan grupta ADC ve PSA dansitesi ortalamaları arasında anlamlı fark olup olmadığı araştırması için önce dağılımların normalliği araştırıldı. Buna göre grupların bazılarında verilerin normal dağılmadığı bulundu (Tablo 26). Karşılaştırma için Mann Whitney U testi kullanıldı. Buna göre KOAK pozitif ve negatif grupta ADC değer ortalaması ve PSA dansitesi ortalaması arasında anlamlı fark izlendi. (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,000$ tablo 27) Buna göre KOAK pozitif grupta ADC ortalaması daha düşük, PSA dansite ortalaması ise daha yüksek bulunmuştur.

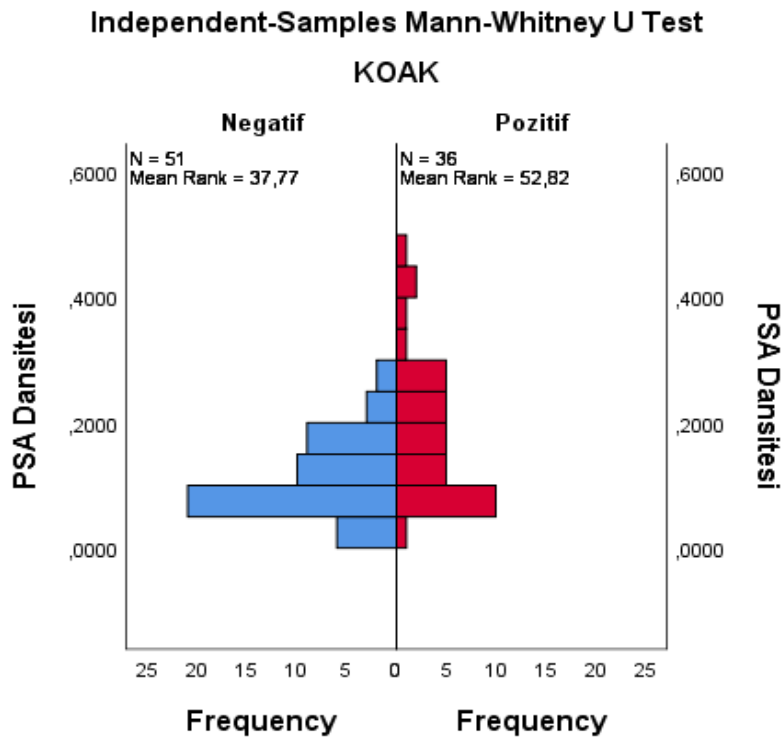
Tablo 26: Normal dağılım testi

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
KOAK		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
PSA Dansitesi	Negatif	0,143	51	0,011	0,922	51	0,002
	Pozitif	0,125	36	0,165	0,923	36	0,016
ADC	Negatif	0,126	51	0,041	0,972	51	0,264
	Pozitif	0,126	36	0,157	0,915	36	0,009

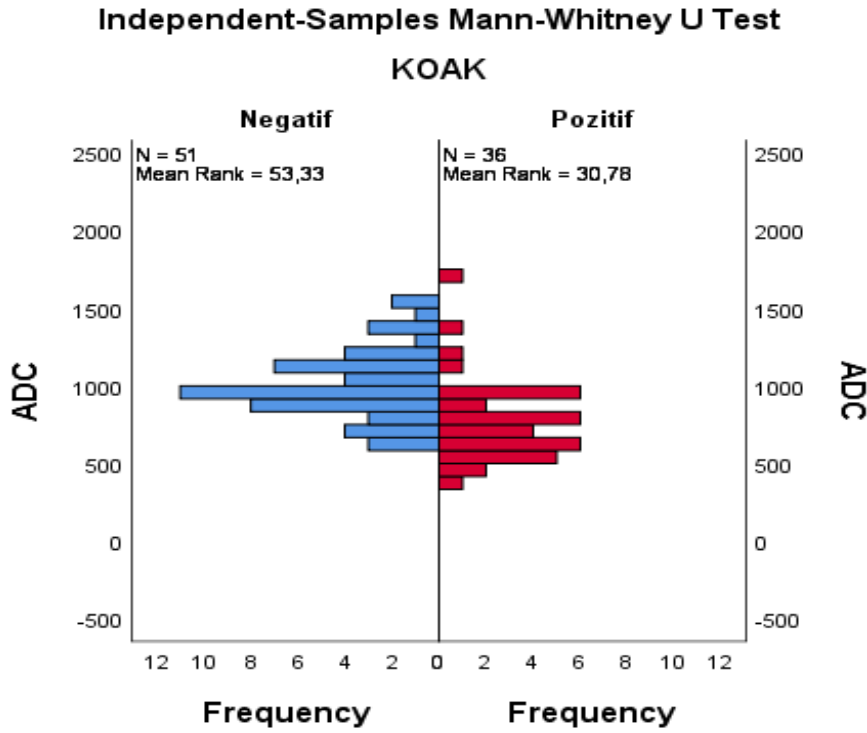
a. Lilliefors Significance Correction

Tablo 27: Mann Whitney U testi

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of PSA Dansitesi is the same across categories of KOAK.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	0,006	Reject the null hypothesis.
2	The distribution of ADC is the same across categories of KOAK.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	0,000	Reject the null hypothesis.



Şekil 16: KOAK pozitif ve negatif grupta PSA dansite ortalamalarının dağılımı

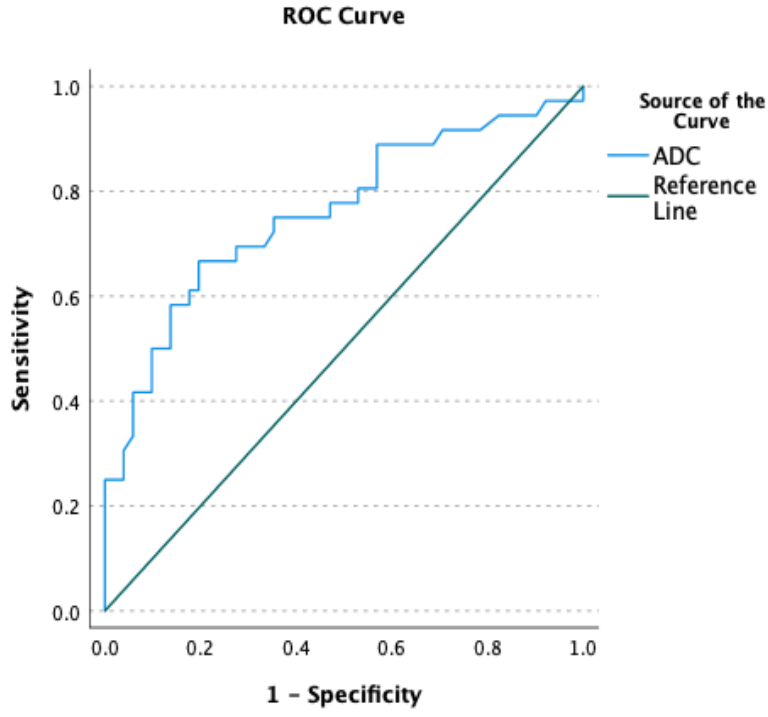


Şekil 17: KOAK pozitif ve negatif grupta ADC veri ortalamalarının dağılımı

ADC değeri ve PSA dansitesi ortalamaları arasında KOAK pozitif ve negatif grup arasında anlamlı fark olduğu görüldükten sonra bu verilerin tek başına tanı testi olarak hassaslık ve özgüllük değerini belirlemek için ROC analizi yapıldı. Buna göre eğri altında kalan ADC için 0,759 , PSA dansitesi için 0,673 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır. (Tablo 28,29 Şekil 18,19).

Area under the ROC curve (AUC)	0,759
Standard Error ^a	0,0549
95% Confidence interval ^b	0,656 to 0,844
95% Bootstrap CI ^c	0,639 to 0,860
z statistic	4,726
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001

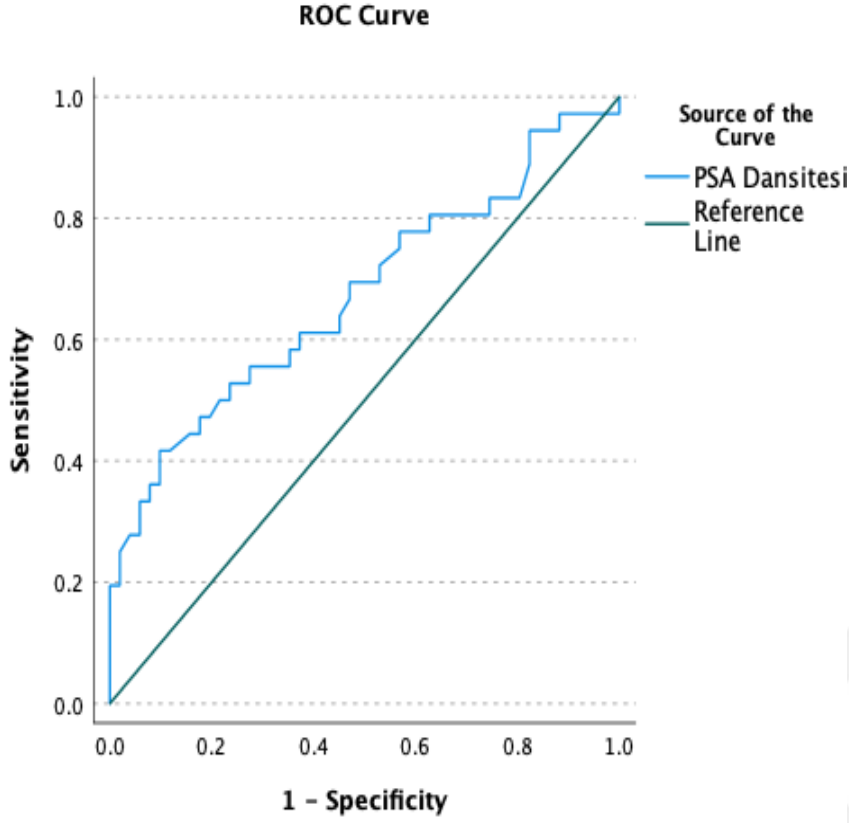
Tablo 28: KOAK drumuna göre ADC değerinin ROC analizi



Şekil 18: KOAK drumuna göre ADC değerinin ROC eğrisi

Area under the ROC curve (AUC)	0,673
Standard Error ^a	0,0613
95% Confidence interval ^b	0,564 to 0,770
95% Bootstrap CI ^c	0,535 to 0,787
z statistic	2,823
Significance level P (Area=0.5)	0,0048

Tablo 29: KOAK drumuna göre PSA dansitesinin ROC analizi



Şekil 19: KOAK drumuna göre PSA dansitesinin ROC eğrisi

Kesme değeri (cut off) ADC için $814 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ (%66 sensitivite %80 spesifisite ,**tablo 30**) ve PSA dansitesi için 0,197 (%41 sensitivite %90 spesifisite, **tablo 31**) bulunmuştur. Ayrıca çeşitli sensitivite ve spesifisite için kesme değerleri aşağıda verilmiştir (**Tablo 32,33**) .

Youden index

Youden index J	0,4706
95% Confidence interval ^a	0,2562 to 0,6306
Associated criterion	≤814
95% Confidence interval ^a	≤773 to ≤993
Sensitivity	66,67
Specificity	80,39

^a BC_a bootstrap confidence interval (1000 iterations; random number seed: 978)

Tablo 30: ADC değeri için kesme değeri

Youden index

Youden index J	0,3186
95% Confidence interval ^a	0,1443 to 0,4526
Associated criterion	>0,197
95% Confidence interval ^a	>0,157 to >0,275
Sensitivity	41,67
Specificity	90,20

^a BC_a bootstrap confidence interval (1000 iterations; random number seed: 978).

Tablo 31: PSA dansite değeri için kesme değeri

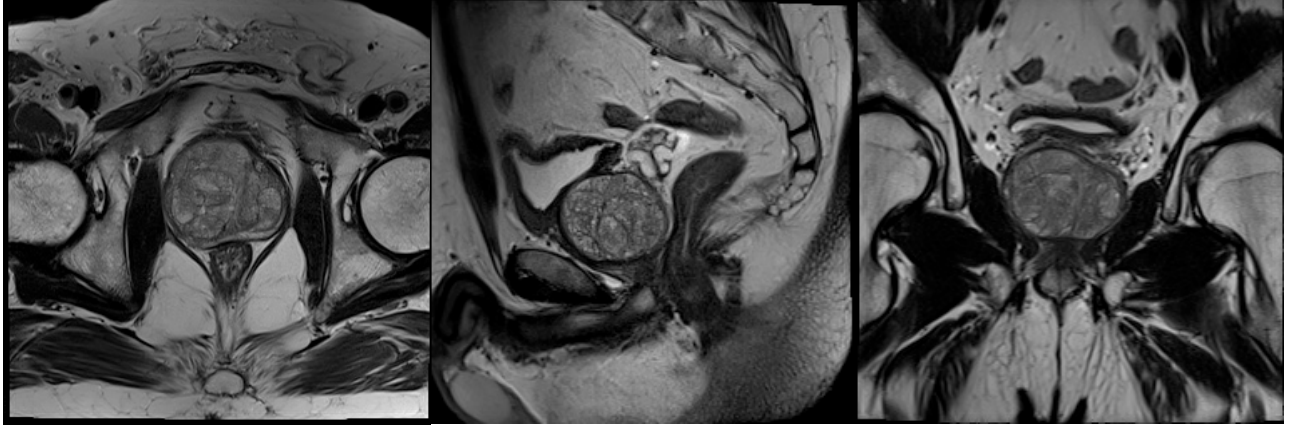
Estimated specificity at fixed sensitivity			
Sensitivity	Specificity	95% CI ^a	Criterion
80,00	47,06	17,58 to 76,47	≤969
90,00	30,59	0,00 to 54,90	≤1094,6
95,00	9,41	0,00 to 38,04	≤1370,4
97,50	0,00	0,00 to 9,61	≤1594,7
99,00	0,00	0,00 to 8,55	≤1657,88
Estimated sensitivity at fixed specificity			
Specificity	Sensitivity	95% CI ^a	Criterion
80,00	66,67	47,22 to 83,33	≤821,4
90,00	50,00	27,78 to 77,78	≤732,4
95,00	32,08	11,11 to 52,78	≤632,4
97,50	25,00	0,00 to 0,00	≤593,525
99,00	25,00	0,00 to 0,00	≤584,51

Tablo 32: Çeşitli sensitivite ve spesifisite için ADC kesme değerleri

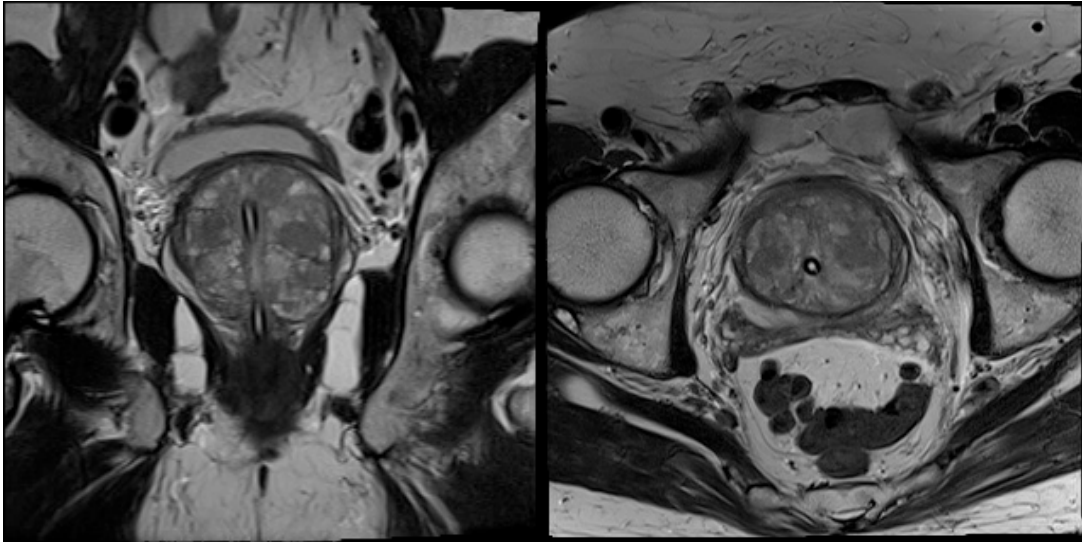
Estimated specificity at fixed sensitivity			
Sensitivity	Specificity	95% CI ^a	Criterion
80,00	37,25	12,59 to 62,75	>0,0776
90,00	17,65	5,88 to 46,11	>0,0598
95,00	11,76	0,0048 to 25,49	>0,05108
97,50	0,00	0,0021 to 0,0070	>0,0118
99,00	0,00	0,014 to 0,040	>0,0118
Estimated sensitivity at fixed specificity			
Specificity	Sensitivity	95% CI ^a	Criterion
80,00	47,78	27,78 to 66,67	>0,1756
90,00	41,67	22,22 to 61,11	>0,1968
95,00	27,78	11,11 to 44,44	>0,2323
97,50	25,76	0,00 to 0,00	>0,24725
99,00	19,44	0,00 to 0,00	>0,26939

Tablo 33: Çeşitli sensitivite ve spesifisite için PSA dansitesi kesme değerleri

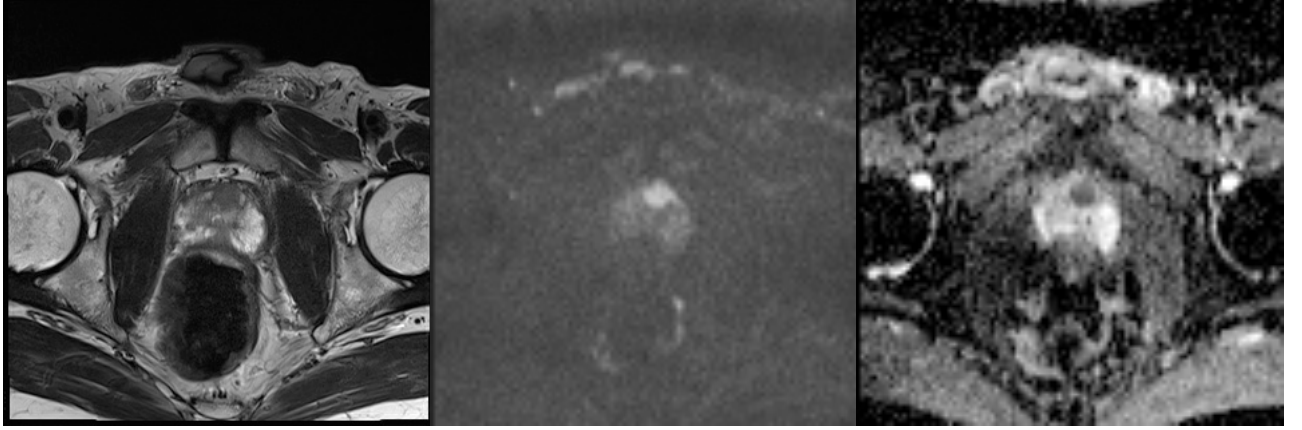
3.OLGU ÖRNEKLERİ



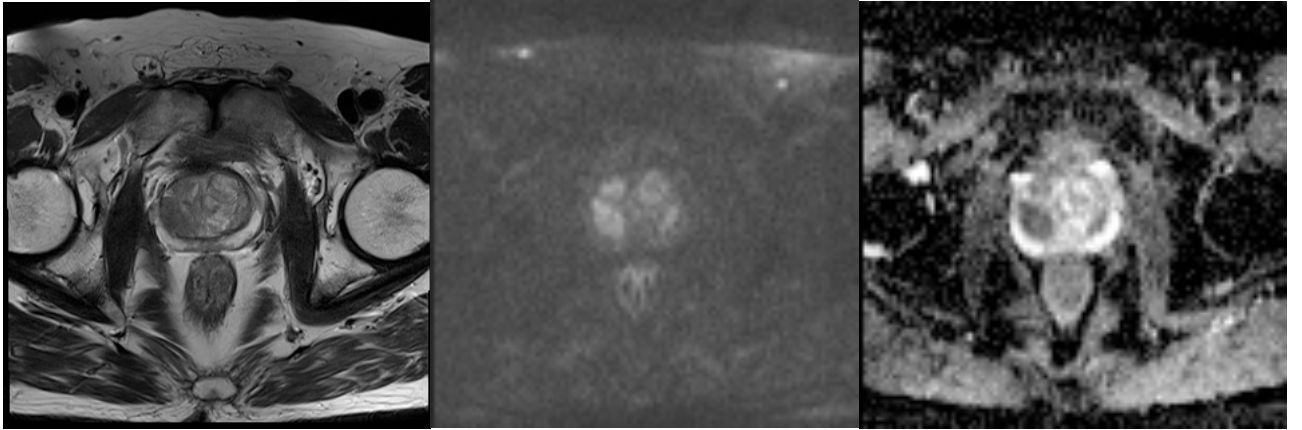
Şekil 20: Prostat bezi transizyonel zonunda oval keskin sınırlı, belirgin çeperi mevcut, T2A'da hiperintens nodüller (doku tanısı hipertrofik-hiperplazik benign prostat nodülleri, BPH) PIRADS 1 (Sırasıyla axial-sagittal-koronal T2A görüntü)



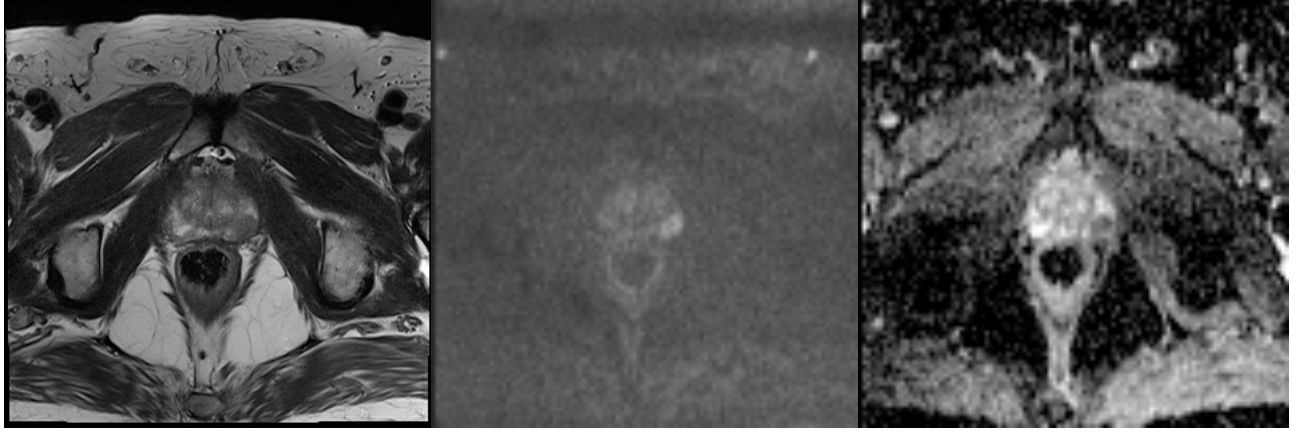
Şekil 21: Prostat bezi transizyonel zonunda oval keskin sınırlı, belirgin çeperi mevcut, T2A'da hiperintens nodüller ve üç adet oval keskin sınırlı, T2A hipointens nodül, PIRADS 2 (Sırasıyla koronal-axial T2A görüntü)



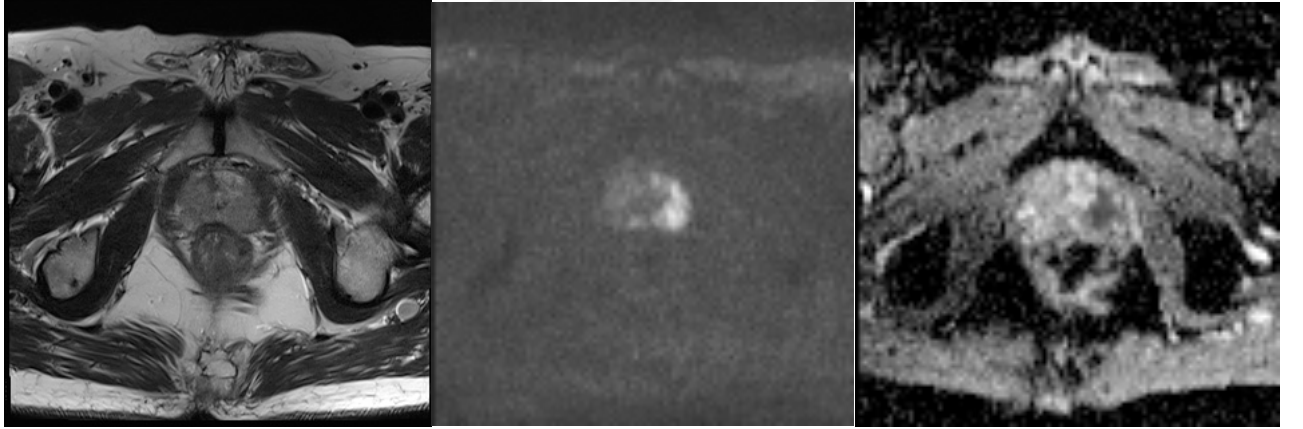
Şekil 22: Prostat bezi transizyonel zonunda oval keskin sınırlı, T2A hipointense ve DAG'da belirgin kısıtlanma gösteren nodül, PIRADS 3 (Sırasıyla axial T2A-DAG-ADC görüntü, b1400)



Şekil 23: Prostat bezi transizyonel zon sağ yarımında T2A hipointense, yuvarlak şeklini kaybetmiş lezyon. Lezyon DAG'da belirgin kısıtlanma göstermektedir, PIRADS 5 (Sırasıyla axial T2A-DAG-ADC görüntü, b1400)



Şekil 24: Prostat bezi periferik zon sol yarımında T2A hipointense, DAG’da belirgin kısıtlanma gösteren 12 mm boyutunda lezyon, PIRADS 4 (Sırasıyla axial T2A-DAG-ADC görüntü, b1400)



Şekil 25: Prostat bezi periferik zon sol yarımında T2A hipointense, DAG’da belirgin kısıtlanma gösteren 22 mm boyutunda lezyon, PIRADS 5 (Sırasıyla axial T2A-DAG-ADC görüntü, b1400)

TARTIŞMA

Prostat bezi erkeklerde mesane çıkışında üretrayı çevreleyen bir salgı bezidir. Bileşenleri ise anterior fibromusküler stroma, üretrayı çevreleyen transizyonel zon, santral zon ve parankimin %70-80'ini oluşturan periferik zondur. Prostat kanseri, erkek malignitelerinin yaklaşık %25'ini oluşturmakta olup, erkeklerde en sık görülen kanser tipidir. Yaşamı boyunca her 6 erkekten birinin (%16) prostat kanseri geliştirme riski bulunmaktadır. Prostat kanserleri yerleşim olarak en sık (%75) periferik zondan kaynaklanır. Prognozda en belirleyici faktör ise Gleason skoru ve tanı aşamasındaki evredir.

Genel popülasyonda prostat spesifik antijen (PSA) seviyesi taranması, kanserin erken tanı alması için rutin klinik uygulamadaki en önemli veridir. Prostat kanseri tanısında klinik rektal muayene, PSA seviyesi takibi ve transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde parankim biyopsisidir. PSA, prostat kanserine özgü bir marker değildir. Prostatit gibi benign durumlar da seviyesinde yükselmeye yol açabilir. Normal PSA seviyeleri malignite olasılığını tamamen dışlamaz. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin esas amacı ise, tanı anında prostat kanserini evrelemek ve hastanın evresine uygun tedavi alması için rehber olmaktır.

TRUS biyopsi daha önce biyopsi uygulanmayan primer hastada tanı amaçlı ilk yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Ancak hedefe yönelik yapılan bir inceleme değildir. Parankimin genelinden merkezden merkeze değişen sayıda örnekleme yapma esasına dayanmaktadır. Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology; EAU) güncel kılavuzuna göre tekrar biyopsi endikasyonu olması durumunda, prostat kanseri tanısı ve hedefe yönelik biyopsi açısından prostat bezine yönelik multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (Mp-MRG) yapılması önerilmektedir [8] (kanıt düzeyi; 1a ve öneri düzeyi;A). Benzer şekilde NCCN (National Comprehensive Cancer Network) prostat kanseri rehberi 2017 güncellemesinde tekrar biyopsi endikasyonu bulunan hastalarda Mp-MRG çekilmesi önerilmektedir. Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme; T2A sekansı ile birlikte dinamik kontrastlı seriler, difüzyon ağırlıklı görüntüleme(DAG-DWI), MR-spektroskopi (MRS) veya MR-perfüzyon gibi en az 2 ek sekansı içeren ileri görüntüleme yöntemidir.

Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR), multiparametrik prostat MRG değerlendirmesi ve merkezler arasında raporlamanın bir standarda dayanması için 2012 yılında Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) adlı bir kılavuz yayınlamıştır. [9]. Yapılan meta-analizlerde prostat kanseri saptamada sensitivitesi 0,78, spesifisitesi 0,79 olarak bulunmuştur. Negatif prediktif değer ise 0,58-0,95 arasında olduğu bulunmuştur. Klinik uygulama ve araştırma sahasındaki hızlı gelişmeler sonucunda klavuzun sınırlılıkları ortaya konmuş ve 2014 yılı sonlarında ikinci sürüm (PI-RADS v2) yayınlanmıştır. 2019 yılında ise PI-RADS v2.1 olarak revize edilmiştir.(11)

Bu çalışmamızda amacımız; hastanemizde prostat kanseri şüphesi bulunan hastalarda TRUS biyopsi öncesinde, PIRADS v2.1 önerilerine göre elde edilmiş ve raporlanmış Mp-MRG ile histopatoloji sonuçları arasındaki korelasyonu araştırmaktır.

Bu çalışmada prostat kanseri tanı ve tarama amacıyla multiparametrik prostat MRG yapılan ve histopatolojik tanısı mevcut olan hastalar iki ayrı gözlemci tarafından değerlendirildi. Bu aşamada gözlemciler arası uyum katsayısı (Kappa) 0,644 bulundu. Her ne kadar raporlamada standardizasyon amaçlanmışsa da, farklı tecrübedeki okuyucular arası uyumu Rosenkrantz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada “orta” (kappa 0,4-0,6) seviyede olduğu bildirilmiştir.(66) Transizyonel zon kaynaklı hastalar için gözlemciler arası uyum katsayısı (Kappa) çalışmamızda 0,598 bulunmuştur. Tamada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Kappa 0,645 olarak bildirilmiştir (70). Periferik zon kaynaklı hastalar içinse gözlemciler arası uyum katsayısı (Kappa) çalışmamızda 0,736 bulundu. Bhayana ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Kappa 0,64 olarak bildirilmiştir (71). Bizim sonuçlarımız bu karşılaştırmalarda literatür ile yakın olarak değerlendirilmiştir. Uyumsuz verilere bakıldığında çoğunluğun transizyonel zonda yaşandığı görülmektedir. Bunun sebebinin de lezyon morfolojisi tanımlarının tam olarak objektif olmadığı ve deneyim eksikliği olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda PIRADS 1-2-3 birlikte, 4-5 birlikte değerlendirildiğinde testin klinik olarak anlamlı kanseri saptama duyarlılığı %61 özgüllüğü %96 bulunmuştur. PIRADS 1-2 birlikte, 3-4-5 birlikte değerlendirildiğinde ise testin duyarlılığı %83’ çıkmakta ancak özgüllüğü %64’e gerilemektedir. Hamoen ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde prostat kanseri saptamada eşik değer 3 alındığında sensitivite %88 spesifisitesi %45 olarak bulunmuştur. Eşik değer 4 olarak alındığında ise sensitivite %66 spesifisite %76 olarak

bulunmuştur.(10) Her iki eşik değeri için de bizim sonuçlarımız literatür ile uyumludur. PIRADS 1-2 birlikte, 3-4-5 birlikte değerlendirildiğinde ADC ortalamaları ve PSA dansiteleri arasında anlamlı fark olduğu , ikinci grupta ADC değerlerinin daha düşük, PSA dansite değerlerinin daha yüksek olduğu izlenmektedir.

ADC değeri ortalamaları arasında KOAK pozitif ve negatif grup arasında anlamlı fark olduğu görüldükten sonra kesme değeri $814 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak belirlendi (%66 sensitivite %80 spesifisite). ROC analizinde eğri altında kalan ADC için 0,759 olarak bulundu. Weinreb ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üst sınırı $750-900 \mu\text{m}^2/\text{sn}$ olarak alınan ADC değerlerinin malign lezyonları ayırt etmede yararlı olacağı belirtilmiştir. (68) Bizim çalışmamızda da eşik değeri literatür bilgisine yakın bulunmuştur.

PSA dansitesi için yapılan analizde kesme değeri 0,197 (%41 sensitivite %90 spesifisite) bulunmuştur. Mottet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kesme değerinin 0,15-0,2 olarak alınmasının malignite ayırt etmede yararlı olacağı belirtilmiştir.(69) Bizim çalışmamızda da eşik değeri literatür bilgisine yakın bulunmuştur.

SONUÇ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser olması sebebiyle hastalığın erken tanısı hayati önem taşımaktadır. Ayrıntılı bir klinik ve laboratuvar değerlendirmesi sonrası yapılan MP-MRG incelemesi artan tecrübeyle birlikte prostat kanserinin tanısında etkinliği kanıtlanmış bir görüntüleme yöntemidir.

KAYNAKLAR

- [1]. Prostat Görüntüleme ,Hakan Gençhellaç., Erdem Yılmaz, Türk Radyoloji Seminerleri, Trd Sem 2015; 3: 138-148
- [2]. Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, Macura KJ. Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. *Radiographics*. 2011; 31: 677-703.
- [3]. Röhke M, Blondin D, Schlemmer HP, Franiel T. PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate. *Rofo* 2013; 185: 253-61.
- [4]. Pinto F, Totaro A, Calarco A, Sacco E, Volpe A, Racioppi M, et al. Imaging in prostate cancer diagnosis: present role and future perspectives. *Urol Int* 2011;86: 373-82.
- [5] de Rooij M, Hamoen EH, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR AmJ Roentgenol* 2014; 202: 343-51.
- [6]. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22: 746-57.
- [8]. Prostate Imaging and Reporting and Data System: Version 2, PI-RADS Steering Committee, 2014.
- [7]. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017;71:618-629.
- [9]. NCCN Guidelines Version 2. Prostate Cancer. 2017.
- [10]. Hamoen EH, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2015; 67: 1112-1121.
- [11]. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2, Baris Turkbey , Andrew B. Rosenkrantz, *Eur Urol* (2019), doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.033
- [12]. Clinically Oriented Anatomy EIGHTH EDITION 2018 Keith L. Moore,
- [13]. Federative International Committee on Anatomical Terminology [FICAT]: Terminologia Anatomica: International Anatomical Nomenclature. Stuttgart, Thieme, 1998
- [14]. Oelrich TM: The urethral sphincter muscle in the male. *Am J Anat* 158:229,1980.
- [15]. Wendell-Smith CP: Muscles and fasciae of the pelvis. In Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dussek JE, Fergusson MWJ (eds): Gray's Anatomy, The Anatomical Basis of Medicine and Surgery, 38th ed. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1995. 2439
- [16]. Anatomy, Physiology and Pathology of the Large Prostate, 2017, Springer
- [17]. Campbell-Walsh Urology, 11th Edition
- [18]. Verhagen AP, Ramaekers FC, et al. Colocalization of basal and luminal cell type cytokeratins in human prostate cancer. *Cancer Res* 1992;52(22):6182–7.
- [19]. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology
- [20]. Robbins pathology, 9th edition
- [21]. Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136: E359.

- [22]. Haas, G.P., et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*, 2008. 15: 3866.
- [23]. Bell, K.J., et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 2015. 137: 1749.
- [24]. Jansson, K.F., et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 656.
- [25]. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 2012. 30: 143.
- [26]. Bratt, O., et al. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst*, 2016. 108.
- [27]. Stewart, R.W., et al. Screening for prostate cancer. *Semin Oncol*, 2017. 44: 47.
- [28]. Randazzo, M., et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*, 2016. 117: 576.
- [29]. Eeles, R.A., et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet*, 2013. 45: 385.
- [30]. Pritchard, C.C., et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375: 443.
- [31]. Lynch, H.T., et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer*, 2016. 138: 2579.
- [32]. Ewing, C.M., et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med*, 2012. 366: 141.
- [33]. Castro, E., et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2015. 68: 186.
- [34]. Leitzmann, M.F., et al. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*, 2012. 4: 1.
- [35]. Breslow, N., et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer*, 1977. 20: 680.
- [36]. Esposito, K., et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, 2013. 36: 132.
- [37]. Blanc-Lapierre, A., et al. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*, 2015. 15: 913.
- [38]. Preston, M.A., et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol*, 2014. 66: 1012.
- [39]. Freedland, S.J., et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2013. 16: 254.
- [40]. YuPeng, L., et al. Cholesterol Levels in Blood and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis of 14 Prospective Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015. 24: 1086.
- [41]. Vidal, A.C., et al. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 2936.

- [42]. Dickerman, B.A., et al. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control*, 2016. 27: 1049.
- [43]. Zhao, J., et al. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 2016. 16: 845.
- [44]. Alexander, D.D., et al. Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LComega-3PUFA) and Prostate Cancer. *Nutr Cancer*, 2015. 67: 543.
- [45]. Lippi, G., et al. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr*, 2015. 66: 587.
- [46]. Bylsma, L.C., et al. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J*, 2015. 14: 125.
- [47]. Kristal, A.R., et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 1494.
- [48]. Nyame, Y.A., et al. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 1345.
- [49]. Kramer, B.S., et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 1502.
- [50]. Andriole, G.L., et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2010. 362: 1192.
- [51]. Thompson, I.M., et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 215.
- [52]. Haider, A., et al. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol*, 2015. 193: 80.
- [53]. Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. *UICC International Union Against Cancer*. 8th edn. 2017.
- [54]. Cooperberg, M.R., et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*, 2005. 173: 1938.
- [55]. Epstein, J.I., 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: 244.
- [56]. Epstein, J.I., et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*, 2016. 69: 428.
- [57]. Sağlık Bakanlığı ,PROSTAT KANSERİ KLİNİK PROTOKOLÜ,2017
- [58]. Carvalhal, G.F., et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*, 1999. 161: 835.
- [59]. Thompson, I.M., et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*, 2004. 350: 2239.

- [60]. Smeenge, M., et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*, 2012. 110: 942.
- [61]. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology*. 2007;243:28-53.
- [62]. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22(4):746–757.
- [63]. PI-RADS Version 2: A Pictorial Update, *Radiographics*
- [64]. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 Baris Turkbey a,y,*; Andrew B. Rosenkrantz
- [65]. PIRADS v2: Tuzaklar Mehmet Coşkun¹ , Barış Türkbey² TÜRK RADYOLOJİ SEMİNERLERİ
- [66]. Rosenkrantz AB, Taneja SS. Radiologist, Be Aware: Ten Pitfalls That Confound the Interpretation of Multiparametric Prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202: 109-20.
- [67]. Muller BG, Shih JH, Sankineni S, Marko J, Rais-Bahrami S, George AK, et al. Prostate Cancer: Interobserver Agreement and Accuracy with the Revised Prostate Imaging Reporting and Data System at Multiparametric MR Imaging. *Radiology* 2015; 277: 741-50. [CrossRef]
- [68]. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016; 69: 16-40. [CrossRef]
- [69]. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh R, Bolla M, van Casteren N, et al. Guidelines on Prostate Cancer. The Netherlands: European Association of Urology; 2015.
- [70]. Comparison of PI-RADS version 2 and PI-RADS version 2.1 for the detection of transition zone prostate Cancer Tsutomu Tamada¹, Ayumu Kido², Mitsuru Takeuchi³, Akira Yamamoto², Yoshiyuki Miyaji⁴, Naoki Kanomata⁵, Teruki Sone²
- [71]. PI-RADS versions 2 and 2.1: Interobserver Agreement and Diagnostic Performance in Peripheral and Transition Zone Lesions Among Six Radiologists Rajesh Bhayana¹, Aileen O'Shea¹, Mark A Anderson¹, William R Bradley¹, Ravi Gottumukkala¹, Amirkasra Mojtahed¹, Theodore T Pierce¹, Mukesh Harisinghani¹