T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİSİ SONUCU GLEASON SKORU 6 OLAN HASTALARDA MULTİPARAMETRİK PROSTAT MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Dr. Emre EMEKLİ

Radyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2019

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİSİ SONUCU GLEASON SKORU 6 OLAN HASTALARDA MULTİPARAMETRİK PROSTAT MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Dr. Emre EMEKLİ

Radyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr.Üyesi Elif GÜNDOĞDU

ESKİŞEHİR
2019

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Emre EMEKLİ'ye ait ''Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat Biyopsisi Sonucu Gleson Skoru 6 Olan Hastalarda Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları'' adlı çalışma jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Dr.Öğr.Üyesi Elif GÜNDOĞDU Radyoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Doç.Dr.Berat ACU Radyoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Dr.Öğr.Üyesi Neşe ASAL Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ……...

Tarih ve …….……..Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince benden yardımını ve desteğini esirgemeyen, tezimin her aşamasında bana yol gösteren, değerli hocam Dr.Öğr.Üyesi Elif GÜNDOĞDU'ya ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Dr.Öğr.Üyesi Ata ÖZEN'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Emekli, E. Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat Biyopsisi Sonucu Gleason Skoru 6 Olan Hastalarda Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2019.TRUS biyopsi sonucu Gleason skoru 6 olan hastalarda klinik anlamlı kanser bulunma ve yetersiz tedavi alma olasılığı bulunmaktadır. mpMRG bu hasta grubunda KOAK ihtimali yüksek lezyonların tespitinde kullanılabilir. Bu nedenle çalışmamızın amacı TRUS biyopsi sonucunda Gleason skoru 6 olan hastaların prostat mpMRG bulgularını değerlendirmektir. Bu amaçla Ocak 2015-Ocak 2019 tarihleri arasında 3T MRG ünitesinde klinik olarak PKa şüphesi olan ve TRUS biyopsi sonucu Gleason skoru 3+3 olup tanı amaçlı mpMRG çekilen 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların görüntüleri klinik bilgilerine kör 2 radyolog tarafından PIRADSv2.1 klavuzuna göre skorlandırıldı. PI-RADS skoruna göre hastalar KOAK ihtimali yüksek (PI-RADS 4-5) ve KOAK ihtimali düşük (PI-RADS 2-3) olarak ikiye ayrıldı. Her iki grup yaş, PSA, PSA dansitesi ve prostat hacimleri açısından değerlendirildi. Hastalar klinik bilgilerine göre RP yapılan, RT ile tedavi edilen, aktif izlem, bekleyerek izlem ve takibine ulaşılamayanlar olarak gruplandırıldı. Hasta gruplarının mpMRG sonuçları değerlendirildi. 80 hastanın yaş aralığı 49-78 (64 ± 7,09), PSA değerleri 0,73-55,27 ng/ml(8,86±7,75), PSA dansitesi 0,016-0,934 ng/ml/cc(0,158 ± 0,133) ve prostat hacimleri 20,27-190,79 cm^3 (64,26 ± 32,42) olarak bulundu.%33,8'sinde PI-RADS 2-3 %66,2'ünde PI-RADS 4-5 lezyon saptandı. Her iki grup arasında yaş,PSA,PSA dansitesi ve tümör yüzdesi arasında anlamlı fark vardı. 80 hastanın 15'i RT, 28'i RP ile tedavi edilmiş, 21 hasta aktif izleme, 3 hasta bekleyerek izleme alınmış ve 11 hasta takiplerine gelmemiştir. RP yapılan grupta patoloji sonuçları altın standart olarak alındığında mpMRG'nin sensitivitesi %94,74, spesifitesi %100 ve doğruluk oranı %96,3 olarak hesaplandı. Sonuç olarak PIRADS 4-5 skorları, KOAK lezyonların tanısında yüksek duyarlılık ve negatif öngörü değerine sahiptir. mpMRG başlangıçta düşük riskli değerlendirilen hastalarda biyopsiye ek olarak karar mekanizmasında rol oynayabilecek güvenilir noninvaziv tanı yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, mpMRG, PI-RADS v2.1, TRUS Biyopsi

ABSTRACT

Emekli, E. Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Transrectal Ultrasonography-Guided Prostate Biopsy Gleason Score 6. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Thesis in Radiology, Eskişehir, 2019. Patients with TRUS biopsy Gleason score 6 may have clinically significant PCa so they are likely to receive inadequate treatment. mpMRI can be used to detect lesions with a high probability of clinically significant PCa in this group. Therefore, the aim of this study was to evaluate the prostate mpMRI findings of patients with Gleason score 6 after TRUS biopsy. Between January 2015 and January 2019, 80 patients with clinical suspicion of PCa and TRUS biopsy result with a Gleason score of 3 + 3 were included in the study. The images of the patients were examined by 2 radiologists, who blind to clinical informations, and scored according to the PIRADSv2.1 guideline. According to the PI-RADS score, patients were divided into two groups as high probability of clinical suspicion PCa (PI-RADS 4-5) and low probability of clinical suspicion PCa (PI-RADS 2-3). Both groups were evaluated for age, PSA, PSA density and prostate volumes. Also patients were grouped according to their clinical information as RP, RT, active surveilence, watchful waiting and inaccesible clinical informatin. mpMRI results of the patient groups were evaluated. The age range of 80 patients were 49-78 (64 ± 7,09), PSA values were 0,73-55,27 ng / ml (8.86 ± 7.75), PSA density were 0.016-0.934 ng / ml / cc (0,158 ± 0,133) and prostate volumes were found to be 20,27-190,79 cm^3 (64,26 ± 32,42). 33,8% of lesions were PI-RADS 2-3 and 66,2% of lesions were PI-RADS 4-5. There were a significant difference between the two groups in terms of age, PSA, PSA density and tumor percentage.15 patients were treated with RT,28 with RP, 21 with active surveillance and 3 with watchful waiting. When the pathology results were taken as the gold standard in the RP group, the sensitivity, specificity and accuracy of mpMRI were calculated as 94.74%, 100% and 96.3%, respectively. As a result, PIRADS 4-5 scores have high sensitivity and negative predictive value in the diagnosis of clinically significant PCa. mpMRI is a reliable noninvasive diagnostic method that may play a role in decision-making in addition to biopsy in patients initially evaluated at low risk.

Key Words: Prostate Cancer, mpMRG, PI-RADS v2.1, TRUS Biopsy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	1
2.1.Prostat Embriyolojisi	3
2.2.Prostat Anatomisi	4
2.2.1.Zonal Anatomi	4
2.2.2.Prostatın Arteriyel Kanlanması	6
2.2.3.Prostatın Venöz Drenajı	6
2.2.4.Prostatın Lenfatik Drenajı	6
2.2.5.Prostatın İnervasyonu	6
2.3.Prostat Fizyolojisi	6
2.4.Prostat Kanseri	7
2.4.1.Epidemiyoloji	7
2.4.2.Etiyoloji	8
2.4.3.Prostat Kanserinde Klinik ve Tanı	9
2.4.4.Dijital Rektal Muayene	10
2.4.5.Prostat Spesifik Antijen	10
2.4.6.Biyopsi	12
2.5.Prostat Patolojisi	13
2.5.1.Atipik Küçük Hücreli Proliferasyon (ASAP)	14
2.5.2.Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (HGPIN)	15
2.5.3.Prostat Adenokarsinomu Derecelendirme Sistemleri	15
2.6.Prostat Kanseri Klinik Sınıflandırma ve Evreleme Sistemleri	16

2.6.1.TNM Evreleme Sistemi 16
2.6.2.D'Amico Risk Sınıflaması 19
2.7.Görüntüleme Yöntemleri 20
2.7.1.Transrektal Ultrasonografi (TRUS) 20
2.7.2.Bilgisayarlı Tomografi (BT) 22
2.7.3.Radyonüklid Kemik Taraması 23
2.7.4.Pozitron Emisyon Tomografi (PET/BT) 23
2.7.5.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) 25
2.8.Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG) 25
2.8.1.T1 Ağırlıklı Görüntüleme (T1AG) 25
2.8.2.T2 Ağırlıklı Görüntüleme (T2AG) 26
2.8.3.Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) 27
2.8.4.Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme (DkMRG) 28
2.8.5.Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) 28
2.8.6.Prostat Kanserinde mpMRG'nin Klinikteki Yeri 29
2.9.Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) 32
2.9.1.Prostate Imaging Reporting and Data System:Versiyon 1 (PI-RADSv1) 33
2.9.2.Prostate Imaging Reporting and Data System:Versiyon 2 (PI-RADSv2) 33
2.9.3.Prostate Imaging Reporting and Data System:Versiyon 2.1(PI-RADSv2.1) 34
3.GEREÇ VE YÖNTEM 40
3.1.Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Çekim Protokolü 40
3.2.Radyolojik Değerlendirme 41
3.3.Çalışma Dizaynı 43
3.4.İstatistiksel Analiz 43
4.BULGULAR 45
4.1.Olgu Örnekleri 57
5.TARTIŞMA 62
6.SONUÇ VE ÖNERİLER 72
KAYNAKLAR 74

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	American College of Radiology (Amerikan Radyoloji Derneği)
ADC	Apparent Diffusion Coefficient (Görünür Difüzyon Katsayısı)
AFMS	Anterior Fibromuskular Stroma
ASAP	Atipik Küçük Hücreli Proliferasyon
BPH	Bening Prostat Hiperplazisi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DkMRG:	Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme
DRM	Digital Rektal Muayene
EAU	European Association of Urology (Avrupa Üroloji Derneği)
EPE	Ekstraprostatik Yayılım
ESUR	European Society of Urogenital Radiology (Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği)
FOV	Field of View (Görüntüleme Alanı)
HGPIN	Yüksek Dereceli İntraepitelyal Neoplazi
ISUP	International Society of Urological Pathology (Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu)
İV	İntravenöz
LVİ	Lenfovasküler İnvazyon
mpMRG	Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	Manyetik Rezonans Spektroskopi
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografi/ Bilgisayarlı Tomografi
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PI-RADSv1	Prostate Imaging Reporting and Data System Versiyon 1
PI-RADSv2	Prostate Imaging Reporting and Data System Versiyon 2
PI-RADSv2.1	Prostate Imaging Reporting and Data System Versiyon 2.1
PKa	Prostat Kanseri
PIN	Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
PNİ	Perinöral İnvazon
PSMA	Prostat Spesifik Membran Antijen

PSA	Prostat Spesifik Antijen
ROI	Region of Interest (Belirli Bir İlgi Alanı)
RT	Radyoterapi
RP	Radikal Prostektomi
SVİ	Seminal Vezikül İnvazyonu
KOAK	Klinik Olarak Anlamlı Kanser
T	Tesla
TE	Echo Time (Eko Süresi)
TR	Repetition Time (Yineleme Zamanı)
TRUS	Transrektal Ultrasonografi
T1A	T1 Ağırlıklı
T2A	T2 Ağırlıklı
T1AG	T1 Ağırlıklı Görüntüleme
T2AG	T2 Ağırlıklı Görüntüleme
USG	Ultrasonografi
ÜGS	Ürogenital Sinüs

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. PIRADv2.1 Kılavuzuna Göre Prostat Bezinin Sektörel Anatomisi 35

4.1. Çalışmamızdaki 80 Hastadaki 97 Lezyonun PI-RADSv2.1 Kılavuzuna Göre Final Skorlarının Yüzde Dağılımı 49

4.2. PI-RADS 4 ve 5 olan Lezyonların Lokalizasyonu 50

4.3. RP Sonucuna Göre Klinik Olarak Önemli ve Önemsiz Hasta Grubunda Tümör Yüzdelerinin Karşılaştırılması 55

TABLOLAR

Sayfa

2.1. Prostat Bezi Zonlarının Histolojik Kompozisyonları ve Embriyolojik Kökenlerinin Özeti 5
2.2. Prostat Kanseri Modifiye Edilebilir ve Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri 9
2.3. Serum PSA Değerlerinin Yaş ve Irk ile İlişkisi 12
2.4. Radikal Prostektomi Spesimenlerinde Yapılan Patolojik İncelemelerde Belirtilmesi Gereken Parametreler 14
2.5. Uluslarası Ürolojik Patoloji Topluluğu ISUP Evreleri 16
2.6. Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzu Prostat Kanseri TNM Sınıflandırması 17
2.7. D'Amico Risk Klasifikasyonu 19
2.8. Periferik ve Transizyonel Zon Lezyonlarının PIRADS v2 ve PIRADv2.1 Kılavuzu DAG Skoru ve Karşılaştırılması (Değişikliler Koyu Renkle Gösterilmiştir.) 36
2.9. Periferik Zon Lezyonlarının PIRADSv2 ve PIRADv2.1 Kılavuzu T2AG Skor 37
2.10. Transizyonel Zon Lezyonlarının PIRADSv2 ve PIRADv2.1 Kılavuzu T2AG Skoru ve Karşılaştırılması (Değişikliler Koyu Renkle Gösterilmiştir.). 37
2.11. Periferik ve Transizyonel Zon Lezyonlarının PIRADSv2 ve PIRADSv2.1 Kılavuzu DkMRG Skoru ve Karşılaştırılması (Değişikliler Koyu Renkle Gösterilmiştir.) 38
2.12. PI-RADSv2 ve PI-RADSv2.1 Kılavuzu Periferik Zon Final PI-RADS Skorlaması 38
2.13. PIRADSv2 ve PIRADSv2.1 Kılavuzu Transizyonel Zon Final PI-RADS Skorlaması (Değişikliler Koyu Renkle Gösterilmiştir.) 39
3.1. Prostat mpMRG Çekim Protokolü 41
4.1. Yaş, PSA, PSA Dansitesi ve Prostat Hacimleri. 45
4.2. Çalışmaya Dahil Hastaların Yaşları, PSA Değerleri, PSA Dansiteleri, Prostat Hacmi, PI-RADS Skorları, Lezyonların Çapları ve Lokalizasyonları (Santral-Periferik-AFMS) 45
4.3. KOAK İhtimali Yüksek ve Düşük Olan Hastaların Yaş, PSA, PSA Dansitesi ve Prostat Hacimlerinin Karşılaştırılması 51

4.4. Radikal Prostektomi Yapılan Hastalarda Patoloji Sonucuna Göre mpMRG Tetkikinin Sensitivite, Spesifite, PPD, NPD ve Doğruluğu 53
4.5. Radikal Prostektomi Yapılan Hastalarda Klinik Olarak Önemli ve Önemsiz Hasta Grubunun Yaş, PSA, PSA danstesi ve Prostat Hacimlerinin Karşılaştırılması. 54

1. GİRİŞ

Prostat kanseri (PKa) erkeklerde deri kanserleri dışındaki kanserler arasında en sık görülen kanserdir. Erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci en sık kansere bağlı ölüm nedenidir (1). Her 7 erkekten biri hayatı boyunca PKa'ne yakalanmakta ve her 28 erkekten biri PKa'den hayatını kaybetmektedir (2). En önemli risk faktörü yaş olup; hastaların %75 'i 65,3 yaşından büyüktür. 50 yaşından önce görülme oranları düşüktür (3).

PKa klinik olarak prostat spesifik antijen (PSA) ve dijital rektal muayene (DRM) ile değerlendirilir. PSA'nın 1990'ların ortalarından beri tarama amaçlı kullanılmaya başlanmasıyla birlikte PKa'li hastalar erken evrede tanı almaya başlamıştır, hastaların %82'sinde hastalık tanı anında prostatta lokalize saptanmaktadır (4, 5). PSA ve DRM ile kanser şüphesi bulunan hastalarda tanı amaçlı sistematik transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde biyopsi işlemi gerçekleştirilir. Ancak güncel bu taramaların bazı limitasyonları mevcuttur, tanı etkinliği sınırlıdır (1, 2).

PSA çoğu PKa hastasında yüksek saptanmakla birlikte, yüksek tespit edilmediği hastalar da vardır. Ayrıca benign prostat hastalıklarında da yükselebildiği bilinmektedir. Örneğin prostatit ve benign prostat hiperplazisinde PSA yüksekliği saptanabilir (5). DRM'de ise PKa lokalizasyon duyarlılığı düşüktür. DRM ile prostat bezinin posterior ve lateral kısımları palpe edilebilir, anterior ve orta kesimdeki tümörlerin tespitinde ise zorluklar vardır (3, 5).

TRUS prostat bezi değerlendirmesi için sıklıkla kullanılan, kolay ulaşılabilir ve fiyat etkin bir yöntemdir. Ancak PKa tespit etmedeki doğruluk oranları düşüktür. TRUS'de tespit edilen lezyonların yalnızca %17-57'sinde malignite saptanmaktadır. Prostatit, atrofi, enfarkt ve bening prostat hipertrofisi TRUS'de malignite ile sıklıkla benzer özellik göstermektedir. TRUS'un PKa tespitinde spesifite ve sensitivitesi %40-50 civarındadır (6). TRUS eşliğinde 6,8,10 veya 12 kadrandan biyopsi alınabilmektedir. Bu şekilde yapılan sistematik örnekleme hedefe yönelik biyopsi olmayıp kanser ihtimalinin yüksek olduğu periferik zonlardan gerçekleştirilmektedir (7). TRUS eşliğinde biyopsi tümörün hacmi, uzanımı ve agresifliği hakkında yeterli bilgi sağlamaz ve patolojik olarak değerlendirilecek Gleason skorunun olduğundan

yüksek veya düşük hesaplanmasına neden olabilir. Ayrıca bu şekilde yüksek malignite ihtimali olan periferik zonlardan biyopsi gerçekleştirilir ancak rutinde bez anteriorundan ve apeksten biyopsi yapılmaz. Bu da bu bölgede klinik önemli kanserlere tanı koyulamamasına neden olur. TRUS eşliğinde biyopsinin diğer bir kısıtlığı ise lokal olarak hastalığı evrelendirme olanağı sağlarken, kanserin sistemik yayılımı hakkında bilgi vermemesidir (5, 8-10).

PKa tanısı için, Görüntüleme yöntemleri geçmişte tanıda yetersiz kalmıştır. Bu nedenle prostat lezyona yönelik biyopsi yapılmayan tek solid organ olma özelliği göstermiştir. Günümüzde ise teknolojik gelişmelere paralel olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) PKa tanısında artan sıklıkla kullanılmaktadır. Multiparametrik prostat MRG (mpMRG) yüksek anatomik çözünürlük sağlayan T2 ağırlıklı görüntüler (T2AG), fonksiyonel bilgi sağlayan difüzyon ağırlıklı ve dinamik kontrastlı görüntüler içermektedir. MRG sağladığı yüksek anatomik çözünürlük ile tümör odağını lokalize etmede, biyopsiye kılavuzluk yapmada ve negatif biyopsi öyküsü olup klinik şüphesi devam eden hastalarda hedefe yönelik biyopsi yapmada kullanılmaktadır (11, 12).

PKa yönetiminde Gleason skoru önemli yer tutmaktadır (13). Gleason skoru 6 ve daha düşük hastalarda klinik olarak anlamlı kanser olma olasılığı düşüktür. Ancak TRUS eşliğinde elde edilen Gleason skoru ile final Gleason skorunun her zaman uyuşmadığı bilinmektedir. Bu nedenle TRUS eşliğinde biyopsi sonucu Gleason skoru 6 ve daha düşük hastalarda potansiyel olarak klinik önemli kanser bulunma ve yetersiz tedavi alma olasılığı bulunmaktadır. mpMRG bu hasta grubunda klinik olarak önemli kanser olma olasılığı yüksek lezyonların tespitinde kullanılabilinir. Bu nedenlerle çalışmamızda TRUS eşliğinde yapılan biyopsi sonucunda patolojik olarak Gleason skoru 6 olan hastaların prostat mpMRG bulgularını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Embriyolojisi

Erken embriyolojik dönemde insan embriyosu her iki cinsiyet fenotipine farklılaşma potansiyeline sahiptir. Temel olarak dört esas yapı bu farklılaşmayı yönlendirir. Bunlar Wolffian kanalları, Müllerian kanalları, ürogenital sinüs (ÜGS) ve fetal gonadlardır (14).

Wolffian kanalları fertilizasyondan yaklaşık 25-30 gün sonra gelişmeye başlar. Esas olarak ilk etapta ekskretor kanallar olarak görev yapan mezonefronları oluşturur. Mezonefronlar erken dönem embriyoda böbrek fonksiyonlarını yerine getiren yapılardır. Bu yapılar böbrekler fonksiyon gösterene kadar bu göreve devam ederler. Gelişim sürecinde böbreklerin fonksiyon görmeye başlamasıyla Wolffian kanallardan üreterler gelişir (15).

Müllerian kanalların gelişimi ise yaklaşık altıncı haftadan sonra başlar. Ürogenital çıkıntının gonadal ve mezonefrik kesimleri arasında epitelyal bir yarık oluşur. Bu yarık daha sonra kapanarak bir tüp halini alır. Wolffian kanallara paralel olarak çevre mezenkimde uzar. Sekinci haftada Müllerian kanallar ÜGS'ye ulaşarak burada Müllerian tüberkülü oluşturur (14, 15).

ÜGS, üro-rektal septumun oluşması ve kloakayı rektum ve UGS olarak ikiye bölmesiyle meydana gelir. ÜGS'un üst kısmı üretrayı oluştururken Müllerian kanal altında kalan kısım kadınlarda vajina, erkeklerde penil üretrayı meydana getirir (14, 15).

Erkek seksüel farklılaşması esas olarak fetal testisten salgılanan androjenlerin etkisiyle gerçekleşir. Bu nedenle androjen yolağında meydana gelen herhangi bir bozukluk kadın fenotipiyle sonuçlanır. Ayrıca asimetrik etkiyle Müllerian kanal sisteminin anti-Müllerian hormon etkisiyle regrese olduğu bir süreç gerçekleşir. Bu süreçle kadın iç genitalyasına ait embriyolojik yapılar regrese olur (16). Erkek dış genitalyası ise esas olarak testesteron etkisiyle şekillenir. Bu etkiyle prostat, prostatik utrikül oluşur, labial ve skrotal loblar kapanır ve penis meydana gelir (14-16).

Prostat bezi gelişimine ÜGS'den prostatik çıkıntıların gelişmesiyle geç embriyogenezde başlar ve bu gelişim ergenliğe kadar devam eder. Yaklaşık olarak 10.haftada gelişim başlar (16). Morfogenez başlangıcı ilk olarak solit epitelyal çıkıntıların ÜGS çevresindeki ürogenital sinüs mezenkimini (ÜGM) indüklemesidir.

Bu etkiyle prostatik çıkıntılar testiküler androjenlerin etkisi altında epitelyal hücrelerden oluşun solit hücre kolonları meydana getirir. ÜGM içerisinde çoğalan bu hücre kolanları prostatın kendisine özgü lober bölünmesini ve uzaysal düzenini sağlamış olur (17).

2.2. Prostat Anatomisi

Prostat bezi erkek ürogenital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Yaklaşık olarak 3 cm uzunluğa, 4 cm genişliğe ve 2 cm anterioposterior çapa sahip olup, genç erkeklerde yaklaşık 20 ml hacmindedir (18). Prostat pelvik diyafram ve peritoneal kavite arasında derin pelviste yerleşim gösterir. Simfizis pubisin posteriorunda, rektumun anteriorunda, mesane inferiorunda yer alır (19). Prostatik üretrayı mesane boynundan membranöz üretraya kadar sıkıcı sarar. Klasik olarak ceviz veya ters koni şeklinde olarak tanımlanır (18, 19).

Prostat bezinin bazal kısım, apeks, anterior, posterior ve iki adet inferolateral yüzü vardır. Bazal kısım süperior yerleşimli olup, mesane boynuna tutunur. Bazal kısmın anterior bölüme yakın orta kesiminden prostatik üretra prostat bezine girer. Apeks ürogenital diyaframın, üretral sfinkterin ve derin perineal kasların süperior fasyası ile temas halindedir. Anterior yüz pubik ark içerisinde yer alır. Pubik ark ile arasında dorsal vasküler kompleks ve yağ dokusu mevcuttur. Transvers olarak dar ve konveks şekilli bir yüzeydir. Süperior uç kısmından puboprostatik ligamanlar ile pubik kemiklere tutunur. İnferolateral yüzler ise pelvik yan duvar kasları ile temas halindedir. Bu yüzleri levator ani kasından ince bir bağ dokusu ayırır. Posterior yüz rektum ampullası ile temas eder (18-21).

Prostat bezinin içerisinden üretra ve ejekulator kanallar geçer ve prostat içerisinde prostatik utrikül bulunur. Üretra prostata anterior sınırından giriş yapar, genellikle anterior-orta kesimde seyir gösterir ve bezi apeksten terk eder. Ejekulator kanallar ise posterior kısımdan giriş yapıp anteroinferior seyir gösterip prostatik utriküle açılır (21).

2.2.1. Zonal Anatomi

Prostatın ilk anatomik sınıflandırması 1912 yılında Lowsley tarafından yapılmıştır. Lowsley posterior, iki lateral, bir ön ve bir orta lob olmak üzere beş lob tanımlamıştır. Ancak zamanla embriyolojik 20.haftadan sonra bu lobların füzyone

olduğu ve sadece üç lobun devamlılık gösterdiği anlaşılmıştır. Takiben 1968 yılında John E. McNeal tarafından mikroskopik olarak bez ve kanal yapılarına dayanarak bugün kabul gören bölgesel anatomi sınıflaması önerilmiştir. Buna göre prostat glandüler olarak periferal, santral ve transizyonel zon olmak üzere üçe ayrılır. Non-glandüler doku ise fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki bölüme ayırılmıştır (21).

Santral zon prostat bazal kesimde periferal ve transizyonel zonlar arasında yer alır. Glandüler dokunun yaklaşık %25'ini meydana getirir. Koni şeklindedir ve ejekulator kanalları çevreler. Periferik zonlar en büyük zonlar olup, glandüler dokunun %70'ini oluşturur. Posterior yüz boyunca apeksten bazale dek uzanır. Bu zonda malignite, kronik prostatit ve postinflamatuar atrofi diğer zonlara kıyasla daha sıktır. Aynı zamanda periferik zon muayene ile palpe edilebilen tek bölümdür. Transizyonel zon glandüler dokunun %5'ini oluşturur. Preprostatik üretranın distal kesimini sarar, santral zon ve ejekulator kanalların hemen proksimalinde yer alır. Bening prostat hiperplazisi (BPH) esas olarak bu zondan gelişir (14, 20-22).

Anterior fibromuskular stroma (AFMS) periferik zonların anterioru ile preprostatik üretra arasındaki mesafeyi doldurur. AFMS anterior yüze konveksite kazandıran kısım olup, glandüler komponent içermez. Fibröz ve düz kas komponentlerinden oluşur (14, 20-22).

Tablo 2.1. Prostat Bezi Zonlarının Histolojik Kompozisyonları ve Embriyolojik Kökenlerinin Özeti.

	Santral Zon	**Transizyonel Zon**	**Periferik Zon**
Prostat Hacmi (%)	25	5	70
Embriyolojik Köken	Wolffian Kanallar	Ürogenital Sinüs	Ürogenital Sinüs
Epitel	Komplek Poligonal Glandlar	Basit Küçük Yuvarlak Glandlar	Basit Küçük Yuvarlak Glandlar
Prostat Kanseri (%)	5	25	70
Stroma	Dens	Dens	Gevşek
Bening Prostat Hiperplazisi (BPH) (%)	-	100	-

2.2.2. Prostatın Arteriyel Kanlaması

Prostat arteriyel beslenmesi esas olarak inferior vezikal arterden olmak üzere internal pudental ve orta rektal arterlerden sağlanır. Prostat bezine arterler posteriordan giriş yaparlar. Santral ve periferik dalları mevcuttur. Santral dal üretral duvarı ve periüretral bezleri besler. Periferik dal ise geriye kalan prostat bezinin büyük bir kısmını besler (23).

2.2.3. Prostatın Venöz Drenajı

Prostat venleri prostatın her iki yanında ve bazal kısımda zengin bir venöz pleksus oluştururlar. Bu prostatik venöz pleksus süperiorda vezikal venöz pleksus ve posteriorda internal vertebral venöz pleksus ile ilişkilidir. Bu pleksusa penisin derin dorsal veni katılır. Daha sonra vezikal ve pudental venlere ve son olarak internal iliak vene drene olurlar (18, 23).

2.2.4. Prostatın Lenfatik Drenajı

Prostatın lenfatik drenajı esas olarak internal iliak, obturator ve sakral nodlara olur. Ancak drenajın küçük bir kısmı direkt olarak posterior yüzden vezikal lenfatikler aracılığıyla presakral veya eksternal iliak nodlara ve anterior yüzden ise drenaj membranöz üretra lenfatikleri aracılığıyla internal iliak nodlara olmaktadır (18, 21).

2.2.5. Prostatın İnervasyonu

Prostat zengin sempatik ve parasempatik sinir ağına sahiptir. Prostat sempatik inervasyonunu inferior hipogastrik pleksustan (L1-2), parasempatik inervasyonunu pelvik splanknik sinirden (S2-4) alır. Sempatik inervasyon tamamen sekretuardır. Ancak bazı liflerin preprostatik sfinkteri inerve ettiği saptanmıştır. Parasempatik lifler ise prostatın musküler stromasına dağılırlar ve direkt mesaneye devam ederler, preprostatik üretra için üriner sfinkterik fonksiyonu sağlarlar (18, 21).

2.3. Prostat Fizyolojisi

Prostat bezi içerisinde kalsiyum, sitrat ve fosfat iyonları; pıhtılaşma enzimleri ve fibrinolizin enzimi bulunduran ince, sütümsü bir salgı yapar. Prostat bezi kapsülü

fibroelastik bağ dokusu yapısındadır, çok fazla düz kas içerir. Stromal doku glandüler dokunun etrafını sarar. Bu stromal doku da içerisinde düz kas dokusu içeren elastik bağ dokusudur. Bu doku periferde kapsül ile devamlılık gösterir. Emisyon sırasında prostat kapsülü, vas deferans kontraksiyonu ile birlikte spontan kasılır. Bu sayede prostat bezi salgısı semen içeriğine katılır (24, 25).

Prostat salgısı ince ve hafif alkali karakterdedir. Alkalin karakterde olması ovumun fertilizasyonu için önemlidir. Çünkü vas deferansdaki sıvı sitrik asit ve spermin metabolik son ürünleri varlığı nedeniyle asidik karakterdedir, ayrıca vajinal sekrasyonlar da asidik karakterdedirler. Asidik ortamda spermler pH derecesi 6-6,5 seviyelerine gelene dek hareket edemezler. Tüm bu nedenlerle prostatik salgının alkali karakterde olması spermlerin hareketi ve ovumun fertilizasyonu için daha nötralize bir ortam oluşmasını sağlar (25). Prostat sıvısının içeriğinde su, sitrik asit, fosfataz, amilaz, kolesterol, çinko, tamponlayıcı tuzlar, fosfolipidler, prostaglandinler, prostatik spesifik antijen (PSA), seminalplazmin, kalsiyum sitrat, fosfat iyonları, pıhtılaşma sağlayan enzimler ve fibrinolizin enzimleri bulunur. Ejekulasyon sonrasında semenin pıhtılaşması onun koitius sırasında vajinanın derin kesimlerine tutunmasını sağlar. Ejekulasyondan 5-20 dakika sonra ise bu pıhtı esas olarak kalikren tip serin proteaze enzimi olan PSA etkisiyle çözünür (14, 19, 24, 25).

2.4. Prostat Kanseri

2.4.1 Epidemiyoloji

PKa erkeklerde deri kanserleri dışındaki kanserler arasında en sık tanı alan kanserdir. Erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci en sık kansere bağlı ölüm nedenidir (1). Sağlık Bakanlığının yayınladığı 2014 yılı verilerine göre de PKa insidansı ülkemizde yüzbinde 32,9 olup akciğer kanserinden sonra ikinci en sık görülen kanserdir (26). Dünya çapında hem insidans hem de mortalite sıralamasında ilk beş kanser arasında yer almaktadır. Gelişmiş ülkelerde daha yaygın görülmektedir. Sosyodemografik indeksi düşük olan gelişmemiş ülkelerde 79 yaşına kadar tanı alma oranı 47 erkekte 1 iken, sosyodemografik indeksi yüksek olan gelişmiş ülkelerde bu oran 6 erkekte 1'e düşmektedir (27, 28). PKa coğrafik farklılık da göstermektedir. Avustralya Kıtasında, Kuzey ve Orta Avrupada ve Kuzey Amerikada insidans yüksekken, Doğu, Güney ve Orta Asyada ise insidans düşüktür

(29, 30). Bunun nedeni insidansın yüksek olduğu yerlerde PSA taramasının yaygın kullanılması ve yaşam süresinin uzun olması ile açıklanabilir, ancak etnik farklılıklarında bu farkta önemli yer tuttuğu bildirilmiştir (27, 29, 30).

2.4.2 Etiyoloji

PKa etiyolojisinde esas olarak değiştirilemeyen yaş, aile öyküsü-genetik ve etnik köken olmak üzere üç faktör rol oynar (31). Bunların dışında birçok modifiye edilebilir risk faktörü de mevcuttur. Yaş en güçlü risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. PKa vakalarının yaklaşık %85'i 65 yaşının üstünde tanı almaktayken 50 yaş altındaki insidansın binde birin altında olduğu bildirilmiştir (32). PKa öncül displastik lezyonlardan yıllarca süren bir süreç sonucunda gelişir. Otopsi serilerine dayanarak eğer erkekler yüz yaşından fazla yaşarlarsa tamamına yakının PKa'ne yakalanacağı bildirilmiştir (33). Ancak otopsi serilerinde tespit edilen kanserlerin büyük çoğunluğu asemptomatik, lokalize, küçük boyutlardadır (31). Mikroskopik PKa gelişme riski 50 yaşındaki bir erkekte %42 iken , PKa'dan ölme riski %3'dür (34).

PKa vakalarının yaklaşık %5-10 kadarının kalıtsal olduğu ve aile öyküsünün bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (35). Genç hastalarda 55 yaşından önceki vakaların %40 kadarının PKa'na genetik yatkınlığı olabileceği bildirilmiştir (36). Görece risk kanser görülen birinci derece yakın sayısının artmasıyla artış göstermektedir. Baba veya oğulda görülmesinin 2,5 kat, erkek kardeşlerde görülmesinin ise 3-4 kat riski artırdığı bildirilmiştir. Genetik ve aile öyküsü olan hastalarda spontan vakalara göre görülme yaşı 6-7 yaş daha erkendir (37). Ayrıca BRCA1 ve 2 genlerinden dolayı aile öyküsünde meme kanseri olan hastalarda PKa insidansı artmaktadır (38).

Etnik köken diğer önemli bir risk faktörüdür. Asya erkeklerinde insidansın daha düşük olduğu bilinmektedir. Hindistan, Çin ve Japonyada PKa daha az görülmektedir. En yüksek oranlar ise Afrikan-Amerikan siyahi etnik köken olan erkeklerde bildirilmiştir (31, 39). Amerikaya göçen düşük riskli Asya ülkesi erkelerinde PKa insidans ve mortalitesinin kendi ülkesindeki oranlara kıyasla daha yüksek, ancak Amerika oranlarına göre hala düşük olduğu bildirilmektedir. Bu da genetik, aile öyküsü yanında hayat tarzının da risk faktörü olduğunu göstermektedir (27).

Obezite ile PKa toplam insidansı arasındaki ilişikinin zayıf olduğu bildirilmektedir. Düşük evre PKa için obez hastalarda riskin düşük olduğu, ancak ileri evre hastalarda mortalite ve rekürenste obezitenin risk faktörü olduğu bildirilmektedir (27, 31). Bunun nedeninin yağ dokunun insülin, insülin benzeri büyüme faktörü miktarlarının artmasına neden olurken, testesteron seviyelerinde azalmaya neden olması olabileceği söylenmektedir (40, 41). Bundan dolayı düşük dereceli kanserlerde ve yüksek dereceli kanserlerde etki farklı olabilir (31).

Uzun boylu olmanın PKa'na yakalanmada değil, ancak ileri ve ölümcül kanser için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (27). Fiziksel aktivite ile ileri evre ölümcül PKa arasında orta düzeyli ters ilişki vardır. Sigaranın genel olarak PKa'na etkisi olmadığı kabul edilmektedir (42). Ancak ağır içicilerde sigaranın kanser riskini artırdığına dair çalışmalar da mevcuttur (43). Sebze ve meyve tüketiminin büyük kohort çalışmalarla mortalite ve insidans riskinde azalmaya neden olmadığı gösterilmiştir. Ancak likopen, domates ve domates ürünlerinin, doymamış yağlardan zengin balık ürünlerinin riski azaltırken, kalsiyumdan zengin, süt ve süt ürünlerinin ise riski artırdığı bildirilmiştir (27, 31, 39).

Tablo 2.2. Prostat Kanseri Modifiye Edilebilir ve Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri.

Prostat Kanseri Risk Faktörleri			
Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri			
Siyahi Etnik Köken	Yaş>65	Aile Öyküsü	Genetik Mutasyon -BRCA1 ve BRCA2 -HOXB13 -MSH2 ve MLH1 -RNASEL
Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri			
Yağdan Zengin Diyet	Kalsiyumdan Zengin Diyet	Yaşam Tarzı	Sigara

2.4.3 Prostat Kanserinde Klinik ve Tanı

PKa klinik olarak çoğu zaman semptom vermez. Klinik bulgular ve semptomlar genellikle ileri evre, metastatik hastalarda ortaya çıkar. Bu hastalarda

görülen bulgular da hastalığa özgü olmayıp sık idrara çıkma, idrar yapmada güçlük, hematüri gibi BPH başta olmak üzere diğer prostat patolojileri ile karışabilen semptomlardır. Metastatik hastalarda ise metastazlara ikincil gelişen kemik ağrısı, patolojik kırıklar, nörolojik bulgular görülebilir (44).

PKa tanısı ve taramasında serum PSA ve digital rektal muayene (DRM) kullanılmaktadır. Her ikisinin birlikte kullanımının tanı koymaya, sağ kalıma ve mortaliteye katkısı olduğuna dair yayınlar olduğu gibi DRM'nin tarama amaçlı PSA ile birlikte veya tek başına kullanılmasının faydasız olduğuna dair de yayınlar mevcuttur (45, 46). DRM ve PSA ile şüpheli bulunan hastalardan ise TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılır.

2.4.4 Dijital Rektal Muayene

PSA'nın rutin olarak kullanıma girmesinden önce DRM PKa taraması için rutin olarak klinikte kullanılmaktaydı. Günümüzde ise PSA ile birlikte kullanılmaktadır. Tek başına DRM'nin PKa'nı saptama oranı düşüktür (45, 47). Çünkü prostat bezinin sadece lateral ve posterior bölgesinin parmakla muayenesi yapılabilir. Bu bölgeler PKa'nın çoğunlukla geliştiği bölgeler olmasına rağmen diğer bölgelere parmak ile ulaşmak mümkün değildir. Ayrıca T1 PKa'ları yani kuratif tedavi edilebilecek kanserler muayene ile tespit edilemez (47). Tüm bunlara rağmen DRM'de şüpheli sertlik, prostat bezinde yaygın parankimal sertlik bulunması, normal şekilde bozulma, asimetri, yüzeyde düzensizlikler kanser şüphesi uyandıran değişikliklerdir ve biyopsi endikasyonudur (4).

2.4.5 Prostat Spesifik Antijen

Prostat spesifik antijen 19. Kromozom kısa kolunda yer alan insan doku kallikrein ailesinde bir serin proteazdır (48, 49). Esas olarak prostat asiner hücreler ve duktal epitelden semene salgılanır. Semende serumdan yaklaşık 100 kat daha fazla bulunur. PSA'nın serumda yükselmesi esas olarak prostat bütünlüğünde bozulma sonucu kana karışan PSA nedeniyle gerçekleşir. Bu yükseklik PKa'ndan kaynaklanabileceği gibi, kansere özgü olmayıp organa özgüdür. Prostatit, benign prostat hiperplazisi, prostat biyopsisi, prostat masajı, ejakülasyon gibi nedenler de PSA yüksekliğine sebep olabilir (50). PSA kanser özgüllüğü düşük olmasına rağmen yine 1990'lardan itibaren PKa taraması, takibi ve evrelemesinde sıklıkla

kullanılmaktadır (51). Tek başına ele alındığında ise bağımsız değişken olarak PSA, DRM ve TRUS'a göre daha iyi kanser belirleyicisidir (52).

PKa taraması için PSA kullanılmaya başlandığından beri 4 ng/ml değeri sınır olarak kabul edilmiş ve bu değer aynı zamanda DRM'si normal olan hastalarda biyopsi endikasyonu için de sınır değer olarak kabul edilmiştir (53). Yapılan çalışmalarda 4 ng/ml değeri eşik kabul edildiğinde kanser saptanan hastalarda yaş grupları açısından fark saptanmamış ve yaşlı hastalarda BPH ve yaşa ikincil bir etki görülmemiştir. Çalışmadaki hastaların 40 yaşın üstünde olanlarının tamamında serum PSA değerleri 4 ng/ml'den fazla iken, 40 yaşın altındaki hastaların %97'sinde PSA seviyesi 4 ng/ml'den yüksek saptanmıştır (51-53).

Serum PSA değerlerine bakılarak kesin bening ve malign hastalık ayrımı yapılamamaktadır ve serum PSA değerinin düşük olduğu değerlerde kanser tanısı için duyarlılık ve özgüllük de düşüktür. Ayrıca PSA kanser tanısı alan hastalarda klinik olarak anlamlı ve anlamsız hastalık ayrımında da yetersizdir (54). Bu nedenlerle PSA seviyesinin duyarlılık ve özgüllüğünü artırmak için başka parametrelerle birlikte değerlendirmeler yapılmıştır. Bunlar PSA dansite ölçümü, yaşla ilişkili PSA değeri, PSA velositesi, serum/total PSA oranı ve eşik değerin azaltılmasıdır (54, 55). PSA dansitesi, PSA serum değerinin genellikle TRUS ile ölçülen prostat hacmine bölünmesi ile elde olunur. PSA dansitesindeki yüksekliğin klinik önemli PKa ile ilişkisi gösterilmiştir (54-56). PSA velositesi ise PSA değerinin mutlak yıllık artışını göstermektedir (56). İlk zamanlar velosite için 4-10 ng/mL aralığında serum PSA düzeyi varlığında sınır değer 0,75 ng/mL ve üzeri olarak kabul edilmiştir. Günümüzde 60 yaş altında ve 4 ng/mL'den az serum PSA değerinde önerilen sınır değer 0,4 ng/mL ve üzeridir. PSA velositesi için 18 aylık dönemde en az 3 farklı ölçümün yapılması gereklidir (57). PSA velositesinin kanser tedavisinde prognostik önemi vardır ancak tanısal değeri sınırlıdır. Serum/total PSA (s/t PSA) oranı özellikle BPH ve PKa'yı ayırt etmede yardımcı olabilir. Serum PSA değeri 4-10 ng/mL arasında olan erkeklerde s/t PSA oranı 0,10'un altında ise kanser oranı yaklaşık %56'yken, 0,25' den büyük olanlarda bu oran %8'e kadar düşmektedir (58). Yaş ve ırka bağlı olarak da farklı referans serum PSA değerleri kullanılması önerilmiştir. Değerler Tablo 2.3'de özetlenmiştir (59, 60). Ancak tüm parametrelere rağmen güvenli tek bir serum PSA değeri yoktur. Çünkü her PSA değerinde PKa

görülebilmektedir. Yapılan bir çalışmada 0-0,5 ng/mL PSA düzeyinde %6,6, 0,6-1 ng/mL düzeyinde %10,1, 1,1-2 ng/mL düzeyinde %17, 2,1-3 ng/mL düzeyinde %23,9 ve 3,1-4 ng/mL düzeyinde %26,9 oranında PKa saptanabildiği gösterilmiştir (61).

Tablo 2.3. Serum PSA Değerlerinin Yaş ve Irk ile İlişkisi.

	Yaşa Özgü Serum PSA Değer Aralığı (ng/ml)		
Yaş(yıl)	**Beyaz**	**Siyahi**	**Sarı**
40-49	0-2.5	0-2.0	0-2.0
50-59	0-3.5	0-3.0	0-3.0
60-69	0-4.5	0-4.5	0-4.0
70-79	0-6.5	0-5.5	0-5.0

2.4.6 Biyopsi

Prostat biyopsisi şüpheli DRM'si ve yüksek PSA değerleri olan hastalarda gerçekleştirilir. Günümüzde USG eşliğinde biyopsi ile histopatolojik analiz PKa tanısında altın standart yöntemdir. Biyopsi öncesinde hastanın yaşı, eşlik eden komorbid durumlar , terapatik sonuçlar ve olası komplikasyonlar değerlendirilmeli ve bunun sonucunda biyopsi kararı verilmelidir (62). Avrupa Üroloji Derneğinin yayınladığı kılavuza göre PSA değerinin yüksek olarak saptanmasıyla hemen biyopsi kararı alınmaması, birkaç hafta sonra aynı şartlar ve aynı klinikte yapılacak tekrar ölçüm ile karar verilmesi önerilmektedir (63). Ayrıca gereksiz biyopsileri önlemek için risk sınıflaması yapılması da önerilmektedir (64).

TRUS eşliğinde sistematik yapılan iğne biyopsisi günümüzde tercih edilen metottur. Ancak nadiren de olsa metastatik kemik lezyonlarından veya şüpheli lenf nodlarından biyopsi yapmak, yerine göre daha avantajlı daha kolay olabilmektedir. Ayrıca daha önce anterior posterior rektosigmoid rezeksiyon yapılmış hastalarda da tranrektal yol kullanılamayacaktır (65). TRUS biyopsi ilk zamanlarda altı kadran olarak tanımlanmıştır. Bu yöntemde her iki prostat lobunun taban, orta kesim ve apeksinden periferik zonlara denk gelecek şekilde 6 kadrandan biyopsi alınır (66). Bu şekilde biyopsi ile %15-34 oranında PKa'nın atlanabileceği bildirilmiştir. Ayrıca bu yöntemle periferik zonun yetersiz örneklendiği ve özellikle büyük hacimli

prostatlarda yetersiz örnekleme yapıldığı bildirilmiştir (67). Bu nedenle günümüzde 10-12 kadran biyopsi yapılması önerilmektedir (68).

2.5. Prostat Patolojisi

PKa tanısı temeli histopatolojik analize dayanmaktadır. Geçmişte açık biyopsiler, parmak kılavuzluğu ile perineal ve transrektal gibi farklı biyopsi yöntemleri kullanılmıştır (69). Ancak TRUS eşliğinde biyopsinin klinik pratiğe girmesiyle birlikte, günümüzde prostat biyopsisi malignite şüphesi bulunan hastalara sıklıkla yapılan uygulama haline gelmiştir. Biyopsi sonucu kanser gelen hastalarda kanser derecesi ve yayılımı hasta yönetiminde önemli yer tutan parametrelerdir. PKa histolojisi hasta prognozunu tahmin etmede kritik bir rol oynadığı için, hastanın risk sınıflamasını kolaylaştırmak amacıyla histopatolojik sınıflandırma ve raporlamada Gleason skoru kullanılmaktadır. Gleason skorlama sistemi prostat adenokanserinde çok eskiden beri kullanılan başarılı bir kanıta dayalı tıp uygulamasıdır ve klinik çıktılarla uyumu mükemmeldir (69, 70).

Patoloji raporlarında bening ve malign açısından negatif ve pozitiflik durumunun raporlanması, eğer hastada malignite varsa lezyonun yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi (HGPIN), adenokarsinom açısından şüpheli atipik glanların eşlik ettiği yüksek dereceli PIN, adenokarsinom, intraduktal karsinom, adenokarsinom açısında şüpheli atipik gland, şüpheli atipik küçük asiner proliferasyon şeklinde tipinin raporlanması önerilmektedir. Malign hastalarda primer ve sekonder Gleason skoru ile yüksek dereceli karsinonum yüzdesi belirtilmelidir. Tümörün yayılımı, ekstraprostatik yayılım (EPE), seminal vezikül invazyonu (SVI), intraduktal karsinom-kribriform patern varlığı, perinöral invazyon (PNI) ve lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı raporda belirtilmelidir. Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu (International Society of Urological Pathology-ISUP) tarafından 2014 yılında yapılan güncellemede tümör ISUP evresinin de raporda belirtilmesi önerilmektedir (71-73). ISUP tarafından önerilen, radikal prostektomi (RP) materyallerinde yapılan incelemede raporda belirtilmesi belirtilmesi gereken parametreler tablo 2.4’ de özetlenmiştir (73).

Tablo 2.4. Radikal Prostektomi Spesimenlerinde Yapılan Patolojik İncelemelerde Belirtilmesi Gereken Parametreler.

Histopatolojik Tip
Adenokarsinomun Tipi (Konvansiyonel asiner veya duktal gibi)
Histolojik Evre
Primer ve Sekonder Gleason Skoru
Eğer varsa Tersiyer Gleason Skoru
Total Gleason Skoru / ISUP 2014 Derecesi
Gleason 4 veya 5 varsa yaklaşık yüzdesi
Tümör Nicelikleri (Opsiyonel)
Prostattaki tümör yüzdesi
Dominant tümör nodülünün boyutları/hacmi
Patolojik Evreleme (pTNM)
Ekstraprostatik uzanım varsa; fokal/genel ayrımı yapılmalı, yer belirtilmeli, seminal vezikül tutulumu belirtilmeli
Lenf nodu varsa; yerleri, değerlendirilen lenf nodu sayısı ve tutulum gösteren lenf nodu sayısı belirtilmeli
Cerrahi Sınır
Cerrahi sınır (CS) pozitifliği varsa yeri belirtilmeli
Diğer
Lenfovasküler invazyon / Anjiyoinvazyon varlığı
Dominant tümörün lokasyonu
İntraduktal karsinom / Kribriform yapı varlığı

Patoloji raporuna göre hasta biyopsi sonucu adenokarsinom, yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi (HGPIN), atipik küçük hücreli proliferasyon (ASAP) şeklinde raporlanabilir. Bu lezyonlardan HGPIN PKa için prekanseröz bir lezyonken, ASAP ise tanısı kesin olarak koyulamamış kanser açısından şüpheli lezyon olarak yorumlanır (74).

2.5.1. Atipik Küçük Hücreli Proliferasyon (ASAP)

Adenokarsinum bazı özelliklerini gösteren küçük atipik gland odakları %1,5-%9 oranında prostat biyopsi örneklerinde görülebilir. Bu bulgulara atipik küçük asiner proliferasyon adı verilmektedir. ASAP hücre morfolojisinin sağlıklı prostat dokusundan PKa'ya doğru progresyon gösterdiği hücre değişimleridir (74, 75). ASAP patoloğun kanser tanısı koyması için yeterli verinin mevcut olmadığı atipik epitel hücrelerinden oluşun küçük asiner yapı odakları olarak da tanımlanır. Bu nedenle biyopsi sonucunda ASAP raporlanan olgularda kanser şüphesi artmıştır. Bu

hastalarda ikinci biyopside kanser tespit oranları %21-51 arasında olduğu bildirilmiştir (76).

2.5.2. Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (HGPIN)

Prostatik intraepitelyal neoplazi, asiner ve duktal hücrelerin atipik premalign proliferasyonu olarak tanımlanır. Prostat biyopsilerinde %5-7 oranında raporlanmaktadır. Tekrarlayan biyopsilerde ise kanser saptama oranlarının %25-79 olduğu bildirilmiştir (74, 77). Ancak günümüzde sekstan biyopsi yerine çoklu örnekleme tekniklerinin rutinde kullanılmaya başlamasıyla sadece HGPIN tespit edilen hasta sayısı azalmış ve dolayısıyla tekrarlayan biyopsilerde kanser oranları azalmıştır (74).

2.5.3. Prostat Adenokarsinomu Derecelendirme Sistemleri

1966 yılında Donald F. Gleason tarafından prostat karsinomu için ilk defa derecelendirme sistemi önerildi. Daha sonra 1974 ve 1977 yıllarında yapılan eklemelerde Gleason skorlama sistemine ek öneriler getirildi. ISUP tarafından 2005 yılında yapılan değişiklikler sonucunda Gleason skorlama sistemi günümüzdeki halini almıştır. Bu dönemden itibaren Gleason skorlama sistemi PKa'nda dünya çapında yaygın olarak kullanılmaya başlandı ve en önemli prognostik indikatörlerden biri olarak klinik pratikte yer aldı (78-80).

Gleason derecelendirmesi tümörün yapısal paternine göre yapılır. Birincil yani baskın ve ikincil yani en sık ikincil baskın yapısal paternler tanımlanır. Bu paternlerden her biri 1 ile 5 arasında skorlanır. 1 en iyi diferansiye olan yapı iken 5 en az diferansiye olan paterndir. Eğer tümörün tek bir histolojik paterni var ise mevcut patern birincil ve ikincil patern olarak değerlendirilip, her iki paterne aynı numaralar verilir. Alınan patolojik örnekte birden fazla patern mevcut ise en sık görülen patern birincil olarak tanımlanır. Ancak diğer paternlerden yüksek dereceli olan ikincil patern olarak tanımlanır. Derecelendirme buna göre yapılır. İki paternin derecelendirmesi yapıldığı için Gleason skoru en az 2 en kötü diferansiye olan en fazla 10 olacak şekilde elde olunur (81).

Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu (ISUP) tarafından, 2005'te modifiye edilen derecelendirme sistemine 2014 yılında ISUP tarafında yeni derece grup sistemi önerilmiştir. Bu sistem tablo 2.5'te gösterilmektedir. Yeni derecelendirme sistemi ise 2016 yılında dünya sağlık örgütü tarafından da kabul edilmiştir (78).

Tablo 2.5. Uluslarası Ürolojik Patoloji Topluluğu ISUP Evreleri.

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

2.6. Prostat Kanseri Klinik Sınıflandırma ve Evreleme Sistemleri

2.6.1. TNM Evreleme Sistemi

PKa evrelemesinde TNM (Tümör, Lenf Nodu, Metastaz) sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sistemde T; kanser dokusunun organ sınırlı durumunu, N; yakın ve uzak lenf nodu tutulumunu M ise uzak metastaz varlığını göstermektedir. Klinik evreleme yapmanın amacı tedavi öncesi klinik parametreler kullanılarak hastalığın yaygınlığını tahmin etmek ve benzer özellikler gösteren hastaları bir araya toplayarak homojen hasta grupları elde etmektedir. Bu veriler daha sonra hastanın prognozunun tahmin edilmesine ve uygun tedavinin seçilmesine yardımcı olur (82, 83). Güncel kullanılan Avrupa Üroloji Derneğinin (EAU) TNM sınıflaması tablo 2.6' da gösterilmiştir.

Tablo 2.6. Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzu Prostat Kanseri TNM Sınıflandırması.

T-Primer Tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümörün varlığına dair belirti yok
T1	Klinik olarak saptanmayan tümör, non-palpable
T1a	Rezeke edilen dokunun %5 ve azında rastgele saptanan tümör
T1b	Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında rastgele saptanan tümör
T1c	PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biyopsisi ile saptanan tümör
T2	Prostat içinde palpe edilebilen tümör
T2a	Bir lobun yarısını veya daha azını tutan tümör
T2b	Bir lobun yarısından fazlasını tutan tümör
T2c	Her iki loba da uzanım gösteren tümör
T3	Prostatik kapsüle doğru uzanan tümör
T3a	Tek veya çift taraflı olarak ekstrakapsüler uzanım gösteren tümör (mikroskopik mesane boynu tutulumu dahil)
T3b	Seminal Vezikül tutulumu gösteren tümör
T4	Eksternal sfinkter, rektum, levatör kasları ve/veya pelvik duvar gibi seminal vezikül haricindeki komşu organlara fikse olan veya uzanım gösteren tümör
N-Bölgesel lenf nodları	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok
N1	Bölgesel lenf düğümünde/düğümlerinde metastaz var
M- Uzak metastaz	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu
M1b	Kemik tutulumu
M1c	Diğer tutulumlar

T Evresi

PKa ekstraprostatik uzanımı kanserin prostat komşuluğunda, periprostatik yağ dokusu ile ayrımının yapılamaması veya prostat bezi dışına; nörovasküler yapılara, prostat anterioru veya mesane boynuna invazyonu olarak tanımlanır. Bu durumlarda evre T3a olarak evrelendirilir. Ancak SVI varlığında evre T3b olacağı için bu durumlar ayırt edilebilmelidir. Klinik olarak lokal evrelemede DRM, PSA ve biyopsi sonuçları etkilidir. Lokal evrelemenin yapılabilmesi organ sınırlı (T1 ve T2) ve ekstraprostatik uzanımı olan (T3 ve T4) evrelerde tedavi kararını etkilediği için önemlidir.

DRM ile %50'den fazla hastada tümörün ekstrakapsüler uzanımı saptanamamaktadır. Buna rağmen ekstrakapsüler yayılım varlığı tedavi planında değişiklik yapacaksa T evrelemesi için ek tetkikler önerilmektedir. PSA serum seviyeleri tümör evresi ile birlikte artış göstermektedir, ancak kesin evrelemeyi yapmada yetersizdir. İğne biyopsi sonucunda raporlanan tümör yüzdesi de organ dışında yayılmış hastalık ve olası pozitif cerrahi sınır tahmin etmede kuvvetli öncüldür. TRUS'un lokal T evrelemesinde DRM'ye üstünlüğü kanıtlanmamıştır bu nedenle kullanılması önerilmemektedir. Diğer kullanılabilecek görüntüleme yöntemi mpMRG yöntemidir. mpMRG spesifitesi T3 evre kanseri saptamada yüksek olup sensitivitesi düşüktür. Klinik veri ile birlikte değerlendirildiğine lokal patolojik evrelemeye katkı sağladığı gösterilmiştir. Fakat sensitivitesi düşük olduğu için düşük riskli hastalarda lokal evreleme için kullanılması önerilmemektedir. Final patolojik skoru tahmin etmede PSA serum değerleri, Gleason skoru ve T evresi birlikte daha etkindir (84-87).

N Evresi

N evrelemesi hastanın tedavi planında değişiklik yapacaksa değerlendirilmelidir. Yüksek PSA değerleri, T2b-T3 evre, tümör diferansiyasyonunda düşüklük, perinöral invazyon varlığı nodal metastaz düşündüren bulgulardır. PSA değerleri tek başına nodal metastaz varlığına katkı sağlamaz (88). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG lenf nodu metastazını saptayabilir. Bu görüntüleme yöntemlerinde lenf nodu çapı ve morfolojisi değerlendirilerek lenf nodu tutulumu hakkında yorum yapılır. Bu nedenle metastatik olmayan lenf nodları ile karışıklık olabildiği gibi, mikroskobik metastatik lenf nodları atlanabilir. BT ve

MRG'nin düşük riskli hastlarda nodal evreleme için kullanılması önerilmemektedir (89). Galyum işaretli prostat spesifik membran antijeni PET-BT'si (68Ga-PSMA PET/CT) lenf nodu değerlendirmesi için yeni kullanıma giren ve diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip yöntemdir. Ancak geniş çaplı araştırmalar henüz yapılmamıştır (90).

M Evresi

PKa hastlarında kemik metastaz taraması için yaygın olarak teknesyum-99(99mTc) kemik sintigrafisi kullanılmaktadır. Sensitivitesinin %79 ve spesifitesinin %82 olduğu bildirilmiştir (91). Ancak kemik taramasının Gleason skoru ve PSA değerinden bağımsız olarak semptomatik hastalara yapılması önerilmektedir (89). Metastaz taraması için ayrıca PET-BT ve tüm vücut difüzyon MR kullanılmaktadır. Tüm vücut difüzyon MRG'nin kemik sintigrafisine kıyasla daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir (92).

2.6.2. D'Amico Risk Sınıflaması

PKa riskini tedavi öncesinde sınıflamak için serum PSA değerlerini, biyopsi Gleason skorunu ve klinik T evresini esas alan çok sayıda risk sınıflama sistemi önerilmiştir. Bunlardan yaygın olarak kullanılanı 1998 yılında D'Amico ve arkadaşları tarafından önerilen metastatik olmayan hastalarda RP ve radyoterapi (RT) sonrası biyokimyasal nüks riskini öngörmede kullanılabilecek üç gruptan oluşan risk sınıflandırma sistemidir. Bu sisteme göre hastalar ilk PSA değerleri, klinik T evresi ve biyopsi sonucu Gleason skoruna göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmaktadır (93). Bu sınıflama sistemi tablo 2.7'de özetlenmiştir.

Tablo 2.7. D'Amico Risk Klasifikasyonu.

Düşük Risk	PSA <10 ng/mL ve GS <7 (ISUP grade 1) ve T1c-T2a
Orta Risk	PSA 10-20 ng/mL veya GS 7 (ISUP grade 2/3) veya T2b
Yüksek Risk	PSA> 20 ng/mL veya GS> 7 (ISUP grade 4/5) veya T2c, T3-4, N+

2.7. Görüntüleme Yöntemleri

2.7.1. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

TRUS prostat bezinin görüntülenmesinde en eski ve en yaygın kullanılan görüntüleme tekniğidir. İlk kullanılmaya başlanmasında günümüze prob boyutlarında, transdüser dizaynında ve biyopsiye rehberlik eden cihazlarda teknoloji sayesinde gelişmelerle birlikte klinik pratikte rutin olarak kullanılmaktadır. Gri skala veya B-mode ultrasonografi rutin kullanılan yöntem olmakla birlikte, renkli ve power Doppler incelemesi, kontraslı USG inceleme, gerçek zamanlı elastografi teknikleri bu yönteme ek olarak kullanılmaktadır (2).

Gri Skala – B Mode Tekniği

Gri skala PKa tespitinde en sık kullanılan ve üzerinde en fazla çalışma yapılmış tekniktir. US ile prostat zonal anatomisinin net ayrımı yapılabilir. Daha dıştaki periferik zon, iç kesimdeki santral ve transizyonel zona kıyasla daha ekojenik görülür (94). TRUS fizik muayeneye ek olarak biyopsi yapılmadan DRM'yi tamamlayıcı olarak kullanılabilir. Çünkü bazı kanserler palpe edilemezken USG'de izlenebilir, ancak palpe edilebilen bazı kanserler USG'de tespit edilemeyebilir (95). Ayrıca TRUS PSA dansitesini ölçmek için prostat hacminin hesaplanmasında sıklıkla kullanılır (96). TRUS kanser odağını her zaman belirleyemez. Kanser odağı boyut, derece ve lokasyonuna göre değişmekle birlikte genellikle normal periferal zondan daha hipoekoik olarak izlenir. Sadece %1 oranında hiperekoik olduğu bildirilmiştir (97). Hastaların %40-60'ında TRUS'da PKa tespite edilemez, bu nedenle normal TRUS bulguları kanser varlığını ekarte ettirmez. Klinik bulgular ve PSA değeri ile kanser şüphesi olan hastalarda TRUS eşliğinde biyopsi mutlaka yapılmalıdır (98).

TRUS'da PKa lezyonlarının çoğunlukla hipoekoik görüntülenmesi normal gevşek glandüler dokunun daha kompakt, arayüz barındırmayan tümör dokusu ile replese edilmesi nedeniyledir. Daha infiltratif karakterde olan glandüler yapılar ve arayüzler~~i~~ dolayısıyla ekojeniteyi koruyan lezyonlar USG'de tespit edilemezler. Çoğu kanser düzgün sınırlı olmaktansa infiltratif patern sergilediği için görüntülenemez. Ek olarak US'de hiperplazi, prostatit, benign glandüler ektazi, fibrozis ve kistler de hipoekoik görüntülenebilir (99). Nadir olarak ise kanserler

hiperekojen görülebilir. Bunun çevre glandüler dokunun tümöre karşı desmoplastik reaksiyonu sonucu olduğu düşünülmektedir. %30'dan fazla PKa ise izoekoik olup TRUS'da görülemez ve biyopsi olmadan tanı koyulamaz (100).

PKa lokal evrelemesinde ekstrakapsüler yayılım ve SVI tespitinde TRUS faydalı olabilir. Ekstrakapsüler uzanım kapsüler kabarıklık veya retroprostatik açının obliterasyonuna neden olan kontur düzensizliği olarak görülür. Seminal veziküllerde asimetri ve normal kistik yapının içerisinde hipoekoik kitle görülmesi de invazyonu düşündürür. Ancak TRUS bilinen limitasyonları nedeniyle lokal evrelemede kullanılmaz (101).

Renkli Doppler ve Power Doppler Ultrasonografi

PKa' da karakteristik olarak hipervaskülarizasyon ve anjiogenez görülmektedir. Bu nedenle Doppler inceleme ile artmış mikrovasküler alanların tespitiyle özellikle gri skala USG ile görülemeyen izoekoik lezyonların tespit edilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca hipoekoik olarak görülen ancak bening karakterde olan lezyonlarda kan akımı artışı olmadığının gösterilmesi ile kanser tespitinin de doğru yapılması hedeflenmektedir. (102) Ancak yapılan çalışmalarda gri skala USG ile birlikte renkli Doppler incelemenin kullanılmasının kanser tespitinde %5-17 arasında artış sağladığı bildirilmiştir (103). Power Doppler incelemede ise renkli Doppler'e göre daha küçük damarlardaki akımları tespit edebilir. Artmış kan akımı olan alanlarda 3-4 kat daha sensitiftir (104). Yapılan bir çalışmada power Doppler US'nin TRUS ile karşılaştırıldığında sensitivitesi %92 ve spesifitesi %72 bulunmuştur. Sistematik biyopsisi negatif gelen hastaların %57 'sinde power Doppler ile kanser tespit edilmiştir. Power Doppler inceleme sistematik biyopsisi negatif gelen hastalarda lezyona yönelik biyopside doğru tanıyı artırmaktadır (105).

Elastografi

Çoğu PKa normal prostat dokusuna kıyasla daha sert kıvamdadır. Artmış selülerite, artmış mikrovaskülarizasyon, glandüler doku yapısının bozulması, asiner alanlarda azalma ve kanser çevresindeki dokuda artmış kollojen depolanması bu sertliğin nedenleridir (106). Esas olarak DRM'de perferik zondan kaynaklanan bu sertliği doktorun parmağı ile tespit etmesine dayanmaktadır. Elastografide ise bu sert dokuların bez içerisinde tespit edilmesi amaçlanır. Prostat bezine mekanik baskı

uygulanır ve dokunun buna cevabı gerçek zamanlı olarak görüntülenir. Strain (kompresyon) elastografi, akustik radyasyon güç impulse (ARFI) ve shear wave (makaslama) elastografi olarak baskının uygulanmasına göre farklı teknikler vardır (94). Sistemik 10 kor biyopsi ile gerçek zamanlı elastografi ile hedeflenmiş 5 periferik zon biyopsisini karşılaştıran bir çalışmada elastografi uygulanan grupta kanser tespit oranı %12,7 ve diğer grupta ise %5,6 bulunmuştur (107).

Kontrastlı Ultrasonografi (KUSG)

Kontrast madde enjeksiyonu ile yapılan USG tekniği PKa içerisindeki anjiogenez ve disorganize neovaskülarizasyona dayanmaktadır. KUS'de kırmızı kan hücresi boyutundaki içerisi gaz dolu mikrobaloncuklar biyopsi işlemi sırasında intravenöz (iv) olarak enjekte edilir. Bu mikrobaloncuklar mikrovasküler yapılar içerisine kolayca ulaşır. Doppler incelemeye kıyasla KUSG'nin temel avantajı mikrovasküler akımı bu şekilde gösterebilmesidir (108). KUSG ile genellikle malignite olan tarafta hızlı ve asimetrik kontrastlanma görülür. KUSG inceleme ile PKa tanısı koyma sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %70 ve %74 olarak saptanmıştır (109).

2.7.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT yeni tanı almış hastalarda sıklıkla kullanılmasına rağmen, PKa tanısında ve primer evrelemesinde yeri yoktur. BT incelemede prostat bezi ile levator ani kasları arasındaki sınır ve intraprostatik anatomi iyi gösterilemez. Yine de artan temporal çözünürlükten dolayı multidetektör BT'nin uygun kullanımı ile intraprostatik anatomi daha iyi gösterilebilir. BT'nin PKa'daki esas rolü kısıtlıda olsa nodal evrelemedir (101). BT' nin PSA değeri 20ng/mL'den fazla , Gleason skoru 7'den büyük, klinik tümör evre T3 veya T3'den fazla olan hastalarda kullanılması önerilmektedir (110). Bunun nedeni BT'de tespit edilen pozitif lenf nodlarının çapına ve büyüklüğüne göre tespit edilmesidir, bu makroskopik metastazlar ise PKa hastalarında geç evrede olur. Mikroskopik metaztazlar ise BT veya MRG ile ekarte edilemez. BT'nin lenf nodu tespit etme oranları literatürde değişkendir, ancak sensitivite yaklaşık %36 civarındadır (111).

BT yüksek riskli klinik olarak ekstrakapsüler yayılımı; belirgin SVI'u; mesane,rektum levator ani invazyonu olan ileri lokal hastalarda bazal görüntüleme

olarak kullanılabilir. Bu hastalar PSA, DRM ve Gleason skoruna göre genellike BT çekilmesi önerilen hasta grubuna zaten girmektedir, ayrıca lenf nodu metastaz riskleri yüksektir (101). BT kemik metastazı tespitinde de kullanılabilir, fakat kemik sintigrafisi ve MRG kemik metastazı tanısında BT'den üstündür. Ancak kemik sintigrafisinde saptanan lezyonları tespit edemesede BT artmış radyoizotop tutulumunun malign ve bening nedenlerini ayırt etmede daha faydalıdır (112).

2.7.3. Radyonüklid Kemik Taraması

Radyonüklid kemik taramasının PKa taraması ve evrelemesinde hiçbir rolü bulunmamaktadır. Ancak PKa kemik metastazları sık görülen komplikasyonlardandır ve radyonüklid kemik taraması kemik tutulumu tespitinde ana rolü üstlenir (101). Kemik taramasının 10 ng/ml' den az PSA değeri olan hastalarda rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. PSA değeri 10-50 ng/ml arası olan hastalarda kemik metastaz görülme oranı %10 civarı olduğu ve 50 ng/ml'den fazla PSA değerine sahip olan hastalarda ise %50'lere kadar ulaştığı belirtilmektedir (113). Radyanüklid kemik taraması kemikteki osseos metastazları özellikle de osteoblastik metastazları tespit etmede sensitif bir görütüleme yöntemidir. Metastazlar sıklıkla aksiyel iskelette fokal bir alanda artmış radyoaktif tutulum şeklinde görülürler. Kemik taraması konvansiyonel radyografilere kıyasla kemik metastazı taramasında %28 daha sensitiftir. Bununla birlikte MRG kemik metastazı tespitinde kemik taramasına kıyasla hem daha sensitif hem de daha spesifiktir. Ayrıca erken dönemde kemik sintigrafisinde tespit edilemeyecek lezyonlara MRG ile tanı koyulabilir. Fakat kemik taramada tüm iskeletin taranabilmesi ve MRG'nin ise özellikle diğer modalitelerde şüphelenilen lokal alanlarla sınırlı kalması nedeniyle, kemik taraması kemik metastaz tespitinde hala ilk olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir (112).

2.7.4. Pozitron Emisyon Tomografi (PET/BT)

PET radyoaktif işaretli trace bileşiğinin iv yolla verilmesinden sonra gama kameraları kullanarak prostat dokusundaki trace miktarının ölçülmesi tekniğidir. PET/BT' de görüntülenen dokudaki sinyal yoğunluğu trace miktarı ile ilişkilidir ve bu yüzen kantitatif bir tekniktir (114). Uzaysal çözünürlüğü yaklaşık 4-6 mm'dir. PKa tanısında kullanımı sınırlı olmakla birlikte kanser evrelemesinde, RT'ye cevap alınamadığı durumlarda veya yeni gelişen metastaz nedeniyle biyokimyasal yanıt

yetersizliğinde sıklıkla kullanılır. Dokuda artmış metabolizmaya , hücresel proliferasyona ve reseptör bağlanmasına göre kullanılan bileşiğe bağlı olarak farklı PET görüntüleme teknikleri mevcuttur (94).

Metabolizma Hedefli

Kanser hücreleri normal hücrelere kıyasla glukoz metabolizmasında glikolitik yolağı daha fazla kullanırlar (108). Tümör hücrelerinde glukoz metabolizmasında en sık kullanılan tracer 18-florodeoksiglukoz (18F-FDG) bileşiğidir. Ancak PKa'nın diğer kanser tipleri ile kıyaslandığında düşük glukoz metabolizmasına sahip olması ve 18F-FDG'nın üriner atılımı, prostat bezinin mesaneye yakın komşuluğu nedeniyle PKa tanısında etkin değildir (115). Ayrıca BPH gibi bening hastalıklarda tutulum görülebilmektedir. 18F-FDG görüntülemesi tüm vücut kemik taraması negatif olan ve PSA nüksü olan hastalarda metastatik lenf nodları tespit etmede kullanılmaktadır (116).

Proliferasyon Hedefli

PKa' da aminoasit metabolizmasındaki artışa bağlı olarak 1-amino-3 florin-18-florosiklobutan-1-karboksilik asit (18F-ACBC) radyotraceri kullanılır. Ayrıca düşük üriner atılım malign hücrelerde tutulum tespitini kolaylaştırmaktadır (117). Yapılan bir çalışmada RP yapılan hastalarda 18F-ACBC PET/BT ve histopatolojik bulgular karşılaştırıldığında PKa tespitinde sensitivite %67, spesifite %66 bulunmuştur. Dominant lezyon tespiti için ise sensitifite %90 olarak bildirilmiştir (118).

Kanser varlığında hücre zarı sentezi artar. Buna bağlı olarak 11C-kolin ve 18F-florokolin (18F-FKH) bileşikleri geliştirilmiştir. Bu bileşikler kolin transportu ile hücre içerisine geçerek fostotidilkolin sentezinde kullanılırlar (117). 11C-kolin ve 18F-FKH PET/BT'nin tanı anında görüntülemede ve biyokimsal rekürens şüphesi bulunan PSA değeri 1-50 ng/ml arasındaki hastalarda kullanılabilir olduğu bildirilmektedir (119).

Reseptör Hedefli

Prostat spesifik membran antijen (PSMA) ekstraselüler, intraselüler ve transmembran segmentleri olan bir glikoproteindir. Normalde prostat epitel hücrelerinden sentezlenen PSMA tüm PKa evrelerinde artmıştır. PSMA

yüksekliğinin tümör agresifliği, metaztaz, rekürensle ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (120, 121). Bu nedenlerle PSMA bağlı ligand reseptör temelli görüntüleme ve tedavi hedefleri geliştirilmiştir. 64Cu-, 11C-, 18F-, 68Ga- ve 86Y- ile işaretlenmiş PSMA inhibitörleri geliştirilmiştir. Bunlardan 68Ga-PSMA inhibitörünün diğerlerine kıyasla relaps ve metastazı saptamada üstünlüğü gösterilmiştir. Ayrıca PSA değeri 0,5 ng/ml altında bile RT'ye cevap değerlendirmesinde kullanılabileceği bildirilmektedir (122).

2.7.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG yöntemi 1980'lerden günümüze kadar artan sıklıkla kullanılmaktadır. İlk zamanlarda klasik T1 ağırlıklı görüntüler (T1AG) ve T2 ağırlıklı görüntüler (T2AG) içerdiğinden biyopsi ile tanı almış kanserli hastaların evrelemesi, lokal yayılımı ve lenf bezi metastazı tespitinde kullanılmaktaydı. Ancak donanımsal ve yazılımsal gelişmelerle birlikte difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), dinamik kontrastlı görüntüleme (DkMRG) ve manyetik rezonans spektroskopi (MRS) gibi diğer tekniklerin kombinasyonu ile mpMRG geliştirilmiştir. mpMRG PKa tanısında, lokalizasyonun tespitinde ve evrelemede rol oynamaktadır (123).

2.8. Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG)

mpMRG T2AG, DAG, DkMRG ve gerekli olduğunda MRS sekansları içeren ideal üç boyutlu görüntü elde etmeyi amaçlayan bir MRG tekniğidir. Elde edilen görüntülerle anatomik ve fonksiyonel bilgi elde edilir. mpMRG PKa erken teşhisinde, lokalizasyon belirlemede, evrelemede ve tedavi sonrası takip, rekürens kanser tespitinde kullanılmaktadır. Ayrıca mpMRG' de saptanan şüpheli lezyonlardan hedefe yönelik biyopsi yapılabilmektedir (123, 124).

2.8.1. T1 Ağırlıklı Görüntüleme (T1AG)

T1AG'lerin tanı değeri düşüktür, zonal anatomi veya tümör odağı bu sekanslarda seçilemez. Biyopsi ile ilişkili kanama odaklarını tespit etmede kullanılır. T1AG'lerde yüksek sinyalli olarak görülen kanama odakları diğer sekanslarda tanı değerini düşürmektedir. Bu nedenle kanama odağı tespit edildiğinde diğer sekanslar değerlendirilirken dikkatli olunmalı ve gerek olduğunda çekim tekrarlanmalıdır (125).

2.8.2. T2 Ağırlıklı Görüntüleme (T2AG)

T2AG'ler yüksek uzaysal çözünürlüğe sahiptir. Orta-yüksek sinyal özelliğine sahip periferal zonun düşük sinyal özelliğindeki santral ve transziyonel zondan genç hastalarda rahatlıkla ayırt edilmesini sağlar. Yaşla birlikte BPH'den dolayı transizyonel zon sinyali farklılıklar gösterebilir (126).

PKa lezyonları normal periferal gland sinyaline kıyasla düşük sinyalli olarak izlenirler. Gleason skoru 4-5 olan tümörlerde düşük dereceli tümörlere göre sinyalde azalmanın daha fazla olduğu bildirilmiştir (127). Kanserin büyüme paterninin de sinyal yoğunluğu üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Periferik zonda çevre dokuya ince çizgiler şeklinde dağılım gösteren kanserlerin periferik zon sinyali ile fazla farklılık göstermediği, ancak daha yoğun olarak büyüyen tümörlerin düşük sinyal gösterdiği bildirilmiştir (128). Ancak T2AG'nin kısıtlılığı periferik zondaki düşük sinyalin her zaman kanser olmayabileceğidir. Kronik prostatit, atrofi, skarlar, RT sonrası değişiklikler, hormon tedavisi, hiperplazi veya kanama tümörü taklit edebilir. Kama şekilli ve diffüz kitle etkisi göstermeden yayılan düşük sinyalli lezyonlar benignite göstergesidir (129).

Periferik zon değerlendirilmesi esas kullanılan sekans DAG sekansıdır bununla birlikte T2AG'lerde santral ve transizyonel zon lezyonlarının değerlendirilmesi periferik zon tümörlerine göre daha zordur. Çünkü BPH nodülleri PKa ile benzer sinyal özelliği gösterebilir. Ancak homojen sinyal azalımı, şüpheli lezyonun düzensiz, belirsiz sınırlı olması, üretra ve AFS invazyonu, lentiküler şekil gibi bulgular transizyonel zonda tanı koymada yardımcı olabilir. BPH nodülleri ise T2AG'de yuvarlak, düzgün sınırlı, genellikle orta sinyal özelliğinde çevresinde hipointens halkası izlenen lezyonlar şeklinde saptanırlar.

Yüksek uzaysal çözünürlük sayesinde prostat kapsülüyle ve özellikle çevresinde yağ dokunun olduğu yerlerde çevre dokuyla keskin sınır seçilebilir. Bu nedenle ekstraprostatik uzanım ve semival vezikül invazonu değerlendirilmesi yapılabilir (130). Ekstrakapsüler uzanım için kriterler; tümörün kapsüle temas eden yüzey genişliğinin 1 cm'den fazla olması, prostat konturlarında düzensizlik, bombeleşme, nörovasküler demette kalınlaşma, kapsülde defekt, rektoprostatik açının obliterasyonudur. Seminal veziküllerde invazyonu gösteren kriterler; seminal

vezikülde düşük T2A sinyal intensitesi, prostat ile seminal vezikül arasındaki açının kapanmasıdır (131).

2.8.3. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)

Difüzyon termal enerji tarafından yönlendirilen moleküllerin Brownian hareketine dayanmaktadır. Homojen bir ortamda difüzyon rastgele ve izotropiktir, yani her yöne eşit olasılıkla hareket eder. Ancak insan vücudunun kompleks çevresinde su molekülleri hücre içinde ve ekstraselüler alanda dağılmıştır. Hücre dışı su molekülleri serbestçe hareket ederken, hücre içindeki moleküller 'kısıtlanmış difüzyon' gösterirler. Bu özellik her dokunun farklı kompozisyonu nedeniyle değişiklik göstermektedir. Ek olarak yüksek dereceli kanserler ve akut enfarkt gibi patolojik durumlarda hücre içi sıvı miktarı artış gösterir. Bu şekilde difüzyon kısıtlaması artmış olur. DAG kalitatif ve kantitatif bilgi sağlar. DAG'da kantitatif değer, görünür difüzyon katsayısı (Apperent Coefficient Diffusion-ADC) ile ölçülür ve ADC'yi yansıtan parametrik bir harita olarak gösterilir. Difüzyon ağırlığı miktarı ise b değeri tarafından açıklanır. ADC puls zamanları arasındaki su moleküllerinin hareketini yansıtır. Çünkü ADC su moleküllerinin hareket ettiği mesafeyi ve akımı kantifiye eder (132, 133).

Prostat bezi tübüler yapılardan zengin periferik zon glandları içerisinde su moleküllerinin rahatça hareketine olanak sağlar. Bu nedenle sağlıklı periferal doku ADC değerleri yüksektir. PKa ise normal tübüler yapıyı yok ederek hücresel olarak daha yoğun bir doku oluşturur. Bu nedenle PKa DAG'da difüzyon kıstılaması gösterirken, ADC haritalarında genellikle çevre dokuya göre daha düşük değerdedir (134). PKa için DAG b değeri 500 ve 800 kullanılabilir (135). Ancak yüksek b değerlerinin PKa tanısını artırdığı ve BPH ile PKa ayrımında faydalı olduğu gösterilmiştir. Yüksek b değeri için kesin bir değer belirtilmemişse de değerin 1400-2000 aralığında olması önerilmektedir (136).

DAG hızlı, basit ve MRG tekniğinde sıklıkla kullanılan bir sekanstır. Ancak düşük uzaysal çözünürlük nedeniyle prostatta kullanımında sınırlılıkları vardır. Bu nedenle PKa evrelemesinde tercih edilmez ancak hücresel yoğunluğu ifade etmesinden dolayı bu teknik tümör agresifliği tespit etmede kullanılabilir (137).

2.8.4. Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme (DkMRG)

PKa‘da diğer kanserler gibi anjiogenezi indüklemektedir. Bu vasküler değişiklikler DkMRG ile gösterilebilir. Tümör dokusu genellikle normal parankime kıyasla erken kontrastlanma ve erken yıkanma sinyali gösterir (138). Bu patern PKa için yüksek öngörü değerine sahiptir ancak patognomonik değildir. Ayrıca prostat bezi zaten vasküler bir organ olduğu için konvansiyonel pre ve postkontrast sekansların karşılaştırılması yetersizdir. Bu nedenle yüksek temporal çözünürlüğe sahip hızlı ve direkt metod olarak DkMRG kullanılar (139). Genellikle 0,1 mmol/kg’den hesaplanan gadolinyum şelatları 3ml/sn hızla iv yoldan enjekte edilir ve 2-5 saniye aralıklarla görüntü elde olunur.Bazı PKa’lar orta hafif dereceli hipervaskülarizyon gösterir ve bu teknikle tespit edilemezler. Tanı koymada DkMRG’nin %73 sensitif ve %81 spesifik olduğu gösterilmiştir (140).

Şüpheli lezyon kontrastlanması kalitatif, kantitatif ve semikantitatif tekniklerle hesaplanabilir. Sinyal değişikliğinin kalitatif analizi için sinyal yoğunluğu-zaman eğrileri oluşturulup değerlendirilir. Semikantitatif değerlendirme için gadolinyum konsantrasyonu- zaman eğrileri elde olunur. Bu eğriler ile kontrast yıkanması (wash-out), eğrinin altında kalan alan, maksimum sinyal intensite oranı ve tepeye ulaşma zamanı hesaplanır. Bu hesaplamalar hızlı ve kolaydır. Kantitatif değerlendirme için ise Ktrans hesaplanabilir ve renkli haritalar şeklinde kontrastlanmanın değerlendirilmesine imkân sağlar. Bütün hesaplamalara rağmen transizyonel zonda BPH nodülünden ve periferal zonda prostatitten ayrımda zorluklar mevcuttur (139).

2.8.5. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)

MRS ile bir vokseldeki görece tümör metobolitleri saptanabilir. MRS ile prostat bezi ve kanser dokusundaki sitrat, kolin ve kreatin konsantrasyonları tespit edilir. Normal doku sitrat sekrete ederken, kanser dokusunda yüksek kolin değerleri ve azalmış sitrat değerleri saptanır. Aradaki farkın tümör proliferasyonuna, artmış selülariteye ve büyümeye ikincil olarak fosfolipit metabolizmasındaki artmış turnover ile ilişki olduğu düşünülmektedir. Kantitatif analizde ise kreatin+kolin/sitrat oranı hesaplanıp ortalama değerle karşılaştırılmaktadır (141). MRS’nin PKa’nı tespit etmede konvansiyonel sekanslara katkı sağlamadığı bildirilmiştir (142).

2.8.6. Prostat Kanserinde mpMRG'nin Klinikteki Yeri

Prostat Kanseri Tanısında mpMRG

PKa tanısında kullanılan güncel paradigmaların günümüzde hala limitasyonları mevcuttur. TRUS eşliğinde yapılan ilk biyopside %25 kadar tümöre tanı koyulamamaktadır. Bu nedenle tekrar biyopsiler yapılmakta ancak tekrar biyopsilerdeki PKa tanı koyma oranları ilkine göre daha düşük kalmaktadır (143). Ek olarak TRUS eşliğinde biyopsi sonucu raporlanan Gleason skorlarının prostektomi materyali ile kıyaslandığında uyum oranının %30-58 arasında olduğu bildirilmiştir (144). Tanı algoritmasındaki bu eksiklikler nedeniyle mpMRG'nin PKa tanısında kullanımını artmıştır. Artmış PSA değerleri olup biyopsisi negatif olan hastalarda mpMRG tanıda yardımcı olabilir. Ayrıca TRUS biyopsilerde sıklıkla tanı alamayan anterior ve apikal yerleşimli tümörlere MRG ile tanı koyulabilir (145). DAG, MRS ve DkMRG gibi mpMRG'nin her bir fonksiyonel sekansının PKa tanısına katkısı vardır. Çünkü MRG teknikleri PSA ölçümüne göre yüksek spesifiteye sahiptir. Ancak herhangi bir sekans PKa tanısını tek başına koymak için yeterli değildir. Her sekansın kendi avantajları ve limitasyonları mevcuttur. Bu nedenle multiparametrik yaklaşım kullanılmakla tanı koyma şansı artırılmaktadır (146). PKa lokasyonu, histopatolojik hacim, Gleason skoru ve histolojik yapının mpMRG ile tanı koymada bağımsız belirleyiciler olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada RP materyalinde Gleson skoru ve tümör boyutuna göre mpMRG kanser saptama oranı analiz edilmiş, Gleason skoru >7 ve tümör hacmi> 2ml olduğunda kanser tespit oranının %100 olduğu bildirilmiştir (147).

Prostat Kanseri Lokalizasyonu ve Evrelemesinde mpMRG

PKa lokalizasyonu mpMRG nin kullanımında önemli klinik endikasyonlardandır. Kanser şüphesi olan odağın yerinin doğru tespit edilmesi MRG eşliğinde yapılan biyopsilerle kanser tanısı koyma ihtimalini arttırır. Ek olarak doğru lokalizasyon odaklanmış radyasyon tedavisi planına katkı sağlar ve minimal invazif fokal terapilere rehberlik eder. Yapılan RP materyallerini referans alan bir çalışmada mpMRG'nin DRM ve sistematik TRUS biyopsi sonuçlarına göre kanser odağının yerini daha doğru belirlediği bildirilmiştir. Endorektal koil ile gerçekleştirilen T2AG'de PKa lokalizasyonun sensitivitesi %54-91 ve spesifitesi %27-91 aralığında

bildirilmektedir (148, 149). DkMRG ile doğru lokalize etme sensitivitesi %72-91' e yükselmektedir (150). MRS sekanslarının ise T2AG'lere göre daha yüksek spesifite ve daha az sensitiviteye sahip olduğu bildirilmektedir (151).

T2AG'lerle esas olarak PKa lokal evrelemesi yapılabilir. EPE için yaygın olarak kullanılan kriterler seminal veziküllerde asimetrik düşük sinyal, nörovasküler bantta düşük asimetrik sinyal, rektoprostatik açının silinmesi, prostat bezi konturunda düzensiz kabarıklık, rektoprostatik yağ dokuda düşük sinyal ve kapsülü aşmış kanserdir. Sayılan bulgulardan son üç tanesi için sensitivite oldukça yüksekken , spesifite tüm bulgular için yüksektir (152). Konvansiyonel olarak yapılan klinik DRM, PSA ve TRUS bulgularına bağlı evrelemede %59 hastanın düşük, %5 hastanın ise olduğundan yüksek evrelendiği bildirilmiştir. Yapılan bir meta-analizde MRG'nin cT2 ve cT3 kanser evrelemesinde sensitivite ve spesifitesinin %71 olduğu bildirilmiştir (153).

Prostat Kanseri Agresifliğinin Tespitinde mpMRG

mpMRG inceleme kanserin biyolojik agresifliği hakkında bilgi verebilir. Bunun tespitinde ADC değerleri ile Gleason skoru arasında anlamlı ilişkinin olduğunu bildiren birçok çalışma mevcuttur (154). Ayrıca ADC değerleri ile Gleson skoru ve D'Amico risk skoru arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmektedir (155). Lezyonlar düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılabilmektedir. ADC bu konuda üstünde en fazla durulan parametre olmakla birlikte Ktrans değerinin Gleson skoru ile orta dereceli korele olduğu da bildirilmiştir (156). MRS parametreleri ve tümör agresifliği arasında da korelasyonlar mevcuttur. MRS incelemede kolin+kreatin/sitrat oranlarının Gleason skoru ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (151).

Aktif İzlemde mpMRG

Aktif izlem Pka tanısı konmuş prostata lokalize düşük risk grubundaki hastalar için tercih edilen alternatif tedavi yaklaşımıdır. Ancak sık takip ve tekrarlayan biyopsiler bu hastalar için hem masrafları hem de komplikasyonları artırmakta, hastada anksiyete yaratmakta, hasta bakımında güvensizlik ve hastalarda takip için isteksizlik oluşturmaktadır (157). Aktif izlem hastalarının %33 'ünün 2-5 yıl içerisinde ilk tanının düşük koyulması veya hastalık progresyonu nedeniyle tedavi

aldığı anlaşılmıştır. Bu hastaların ameliyat olan %77'sinin sonuç patolojisinde klinik önemli PKa saptanmaktadır (158). Bu nedenle mpMRG tümör tespitinde, tümör hacmi belirlemede ve agresifliği öngörmedeki rolü nedeniyle aktif takipte kullanılmaya başlanmıştır. MRG esas olarak iki önemli role sahiptir. İlk olarak aktif izleme uygun hasta seçiminde, ikinci olarak da aktif izlemdeki hastaların takibinde kullanılabilir. Hasta seçiminde anormal MRG bulgularının varlığı ve düşük ADC değerleri hastanın Gleason skorunun biyopsi tekrarında artabileceği ve tedavi alması gerekeceğini öngörmede etkilidir. Takipte ise mpMRG kullanımının lezyonun PI-RADS skoru artmadığı sürece yıllık biyopsi miktarını azaltacağı öne sürülmektedir (159).

Tedavi Sonrası Değerlendirmede mpMRG

PKa tedavisi sonrasında lokal nüks veya metastaza ikincil olarak PSA değerlerinde artış olabilir. MRG ile RT veya RP sonrasında lokal nükslerin tespiti ve tüm vücutta metastaz taraması yapılabilir. Prostektomi sonrasında lokal nüks tanısı PSA değerlerinin 0.2 ng/mL'den yüksek olması ile koyulur. Ancak klinik olarak PSA yüksekliğinin metastaztan mı yoksa nüksten mi kaynaklandığının tespiti sorun teşkil eder. mpMRG biyokimyasal nüks düşünülen hastlarda operasyon sonrasında prostektomi fossasının değerlendirilmesinde kullanılır. MRG'nin nüks tespit etmedeki doğruluğu nüks kitlenin boyutu ve PSA değerleri ile doğru orantılıdır. Nüks değerlendirmede DkMRG incelemenin yapılması önerilmektedir. Çünkü prostektomi yatağında DkMRG bulguları spesifiktir (160). En sık nüks vezikoüretral anastomozda (%67-76), seminal vezikül yatağı çevresinde retrovezikal alanda ve vaz deferans rezeksiyon yerinde (%22-33) görülür (161).

MRG'nin Prostat Biyopsisinde kullanımı

mpMRG teknik ve raporlamasının gelişmesiyle birlike prostat biyopsisinin MRG ile yapılması daha mümkün hale gelmiştir. Esas olarak kognitif füzyon biyopsi, MR rehberliğinde hedefli prostat biyopsisi ve in-bore biyopsi olmak üzere üç teknik mevcuttur (159).

Kognitif biyopsi üç teknik içerisinde ekstra donanım ve yazılım gerektirmediğinden dolayı en kolay yapılabilir olandır. Ancak uygulayıcılar tecrübeli olmalı ve mpMRG görüntüleri ile gerçek zamanlı US görüntülerini kombine

edebilmelidir. Yapılan bazı çalışmalarda kognitif füzyon biyopsi ile yazılımla füzyon biyopsisi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak her iki biyopsinin standart TRUS biyopsiye göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (162).

MRG rehberliğinde hedefli prostat biyopsisinde işlenmemiş MR görüntüleri gerçek zamanlı US ile uygun cihazlar ve özel yazılım kullanılarak kombine edilir. Bu şekilde prostat bezinin üç boyutlu görüntüsü ve şüpheli, hedeflenen lezyonun boyutu ve lokalizasyonu görüntülenir. Sistem aynı zamanda görüntü kaydetme imkânı da sağlar. Bu MRG/US füzyon biyopsisi için onay almış cihazlar mevcuttur (163).

İn-bore biyopsi teknik olarak en zorlayıcı ve en fazla donanım gerektiren tekniktir. İşlem gerçek zamanlı MRG ile gerçekleştirilir. Hasta genel anestezi altında prone poziyonda yatırılır. Diğer metodlara göre işlem zamanı berlirgin uzundur. Eski görüntülere göre şüpheli lezyona gerçek zamanlı MRG eşliğinde yerleştirilen biyopsi iğnesi pozisyonu konfirme edildikten sonra işlem gerçekleştirilir. Bu prosedürde hedefe yönelik biyopsi yapılır, sistematik biyopsi aynı seansta yapılmaz. Komplikasyon oranları diğer yöntemlere kıyasla daha az örnekleme yapıldığı için daha azdır (159).

2.9. Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS)

mpMRG tekniklerinin gelişmesi sonucunda MRG'nin prostat görüntüleme için kullanımı yaygınlaşmıştır. Ancak bununla birlikte rapor dilinde ortak bir terminoloji mevcut değildi. Bu da klinisyenler için raporların yorumlanmasını ve klinik karar mekanizmasında MRG'nin kullanılmasını zorlaştırmaktaydı. 2012 yılında European Society of Urogenital Radiology (ESUR) prostat mpMRG'de ortak bir terminoloji oluşturmak amacıyla meme için kullanılan Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)'den esinlenerek ilk PI-RADS'ı yayınladı. PI-RADS'da multiparametrik inceleme kullanılarak farklı sekanslarda görüntüler elde edilip ilk puanlama yapıldıktan sonra şüpheli lezyona 1-5 arasında puan verilir. Ancak ilk versiyondan sonra bazı kafa karışıklıları ve farklılıkları gidermek için ESUR'un, American Collaege of Radiology (ACR) ile oluşturduğu komiteyle 2015 yılında PI-RADSv2 yayınlandı. Son olarak ise 2019 yılında PI-RADSv2.1 ile PI-RADS güncel haline getirildi.

2.9.1. Prostate Imaging Reporting and Data System: Versiyon1(PI-RADSv1)

PI-RADSv1 2012 yılında mpMRG görüntülerinin elde edilmesi ve yorumlanmasını optimize etmek için yayınlanmıştır. Görüntülerin yorumlanması için ayrıntılı skor sistemleri içermektedir. Bu skorlama sistemine göre periferal ve transizyonel zondaki lezyonların T2AG'lere göre görünümleri, DAG'daki difüzyon kısıtlılığı, DkMRG'deki kontrastlanma durumu, MRS bulguları ve ekstraprostatik yayılımlarına göre ayrı ayrı puan verilir. Daha sonra bu puanlar toplanarak MRS yapılmamış ise 3-15 yapılmış ise 4-20 arasında toplam skor elde olunur. Ayrıca EPE varlığında ekstra kapsüler uzanım, SVI, distal sfinkter, rektum duvarı, nörovasküler bant ve mesane boynu tutulumu da skorlanır (164).

2.9.2. Prostate Imaging Reporting and Data System: Versiyon 2(PI-RADSv2)

PI-RADv2 2015 yılında PI-RADS'ın dünya çapında daha yaygın kullanılmasını ve versiyon 1' deki eksiklikleri gidermek için yayınlanmıştır. Amacı mpMRG için kabul edilebilir minimum parametreleri belirlemek, radyoloji raporlarının içeriğini ve terminolojisini basitleştirmek ve standardize etmek, hedefli biyopsi için MRG kullanımını kolaylaştırmak, hasta yönetimi kolaylaştıran ve biyopsi için uygun hasta seçimine olanak veren risk kategorileri belirlemek, etkin veri toplama ve sonuç izlemeyi sağlamak, radyologları prostat MRG raporlaması için eğiterek yorumlayıcı farklarını en aza indirmek, disiplinler arası diyaloğu geliştirmek olarak belirtilmiştir (123).

PI-RADSv2'nin amacı klinik olarak anlamlı lezyonları tanımlamak ve diğer patolojilerden ayırt etmeyi başarmaktır. Literatürde net olarak klinik olarak önemli PKa tanımı mevcut değildir. Ancak PI-RADSv2 klinik önemli kanseri histopatolojisi sonucu Gleason skoru ≥7 ve / veya tümör hacmi ≥0,5 cc ve / veya EPE olan patolojileri kasteder (165).

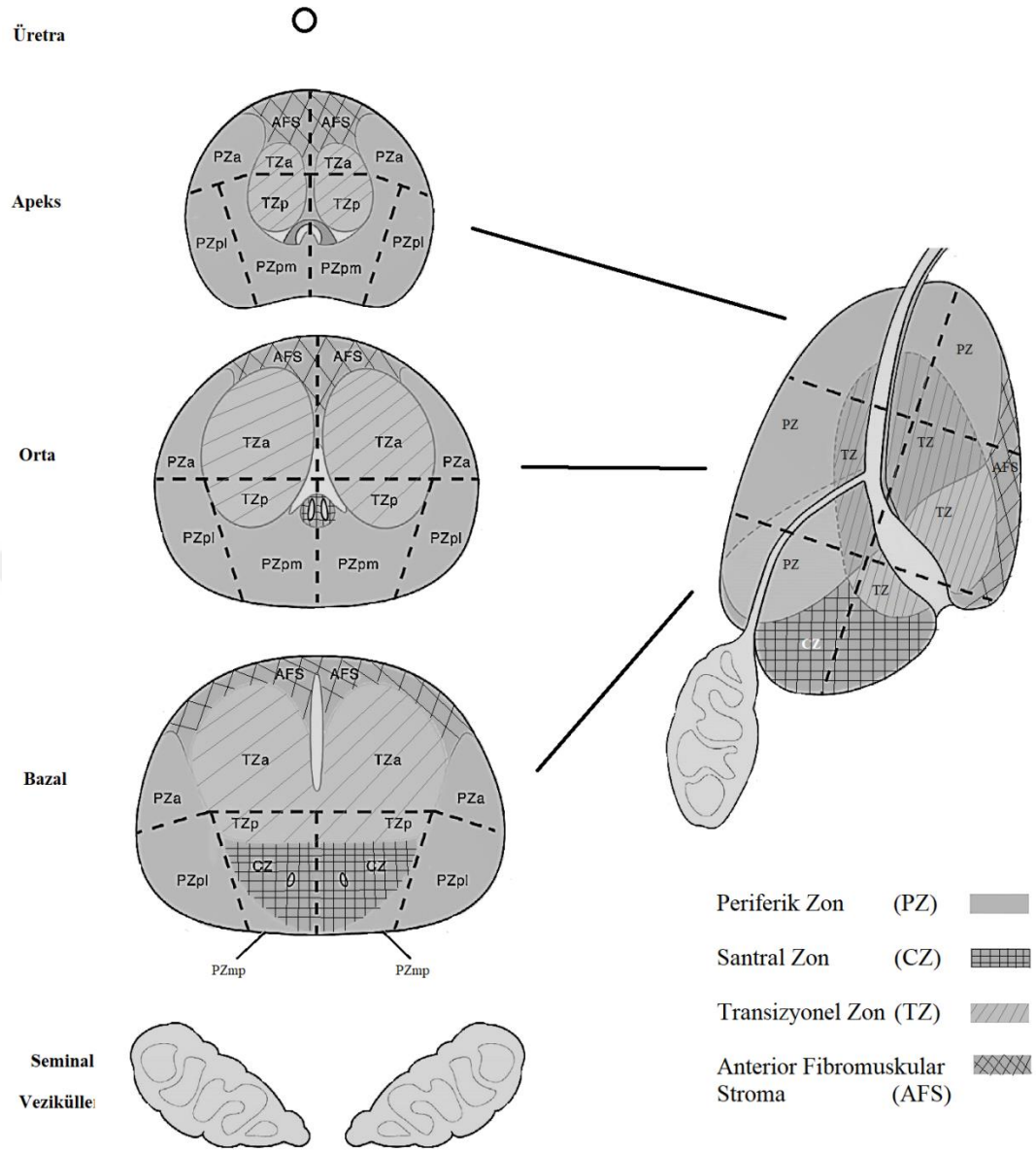
PI-RADSv1 ile kıyaslandığında dinamik kontrastlanma tipleri ve MRS bulguları tanıya katkısı olmadığı için kaldırılmıştır. PI-RADSv2'de bu nedenle MRS skorlaması yoktur ve dinamik kontrastlı incelemelerde sadece erken arteriyal kontrastlanma var/yok şeklinde skorlama mevcuttur. Periferik ve transizyonel zonlar için dominant sekans kavramı getirilmiştir. Buna göre periferik zonda dominant sekans DAG, transizyonel zonda ise T2AG olarak belirlenmiştir. DkMRG incelemenin ise rolü sınırlıdır periferik zonda DAG skoruna göre PI-RADS 3 olarak

ve transizyonel zonda T2AG skorunda göre PI-RADS 3 olarak değerlendirilen lezyonları erken arteryal kontrastlanma varlığında PI-RADS 4 kategoriye yükseltir. Ancak PI-RADS 1,2,4 ve 5 lezyonların değerlendirmesine katkıda bulunmaz. Ayrıca dominant (indeks) lezyon tanımı ortaya konulmuş ve her bir lezyon için 1 ile 5 arasında final skorlama yapılması kararlaştırılmıştır (123).

2.9.3. Prostate Imaging Reporting and Data System: Versiyon 2.1 (PI-RADSv2.1)

PI-RADSv2 ile birlikte yaygın olarak kullanılmaya başlayan raporlama sistemi ile birlikte 2019 yılında versiyon 2'de değişiklikler yapan PI-RADSv2.1 yayınlanmıştır. PI-RADv2.1'de görüntü elde olunmasıyla ilgili bazı değişiklikler önerilmiştir. Buna göre versiyon 2 de üç planlı T2AG elde olunması, DAG'lerde düşük b değerinin 50-100 s/mm2 arasında olması, DkMRG için temporal çözünürlüğün <10 s olması önerilirken PI-RADv2.1 'de mutlaka aksiyel ve ek olarak sagital veya koronal T2AG, DAG için 0-100 s/mm2, 800-1000 s/mm2 ve ≥1.400 s/mm2 aralığında b değerlerinde görüntü ve DkMRG için temporal çözünürlüğün <15 s olması önerilmektedir. Ayrıca sektörel haritada versiyon 2'deki 39 sektöre ek olarak versiyon 2.1'de sağ ve sol posterior medial iki sektör daha eklenerek toplamda 41 sektör oluşturulmuştur (Şekil 2.1)(123, 166).

Bunlara ek olarak skorlama sisteminde de değişiklikler yapılmıştır. DAG skorlamasında skor 2 ve 3 tekrar tanımlanmıştır. Bu değişiklik versiyon 2'de belirsiz sınırlı hipointense olarak tanımlamanın kesin olmaması, skor 2 ve 3 lezyonların net ayırt edilebilmesi için yapılmıştır. PI-RADS versiyon 2 ve 2.1'e göre DAG skoru tablo 2.8'de gösterilmiştir (123, 166).



Şekil 2.1. PIRADv2.1 Kılavuzuna Göre Prostat Bezinin Sektörel Anatomisi

Tablo 2.8. Periferik ve Transizyonel Zon Lezyonlarının PI-RADS v2 ve PI-RADv2.1 Kılavuzu DAG Skoru ve Karşılaştırılması (Değişikliler Koyu Renkle Gösterilmiştir.).

PI-RADSv2		**PI-RADSv2.1**	
S	Açıklama	S	Açıklama
1	ADC'de ve yüksek b-değerli DAG'da anormallik yok (normal)	1	ADC'de ve yüksek b-değerli DAG'da anormallik yok (normal)
2	**ADC'de belirsiz hipointensite**	2	**Çizgisel/kama şeklinde ADC'de hipointensite ve/veya çizgisel/kama şekilnde yüksek b değerli DAG'da hiperintensite**
3	**ADC'de fokal hafif/orta hipointensite ve yüksek b-değerli DAG'da izointens/hafif hiperintensite**	3	**ADC'de Fokal (zeminden ayrı ve farklı) ADC'de hipointensite ve/veya yüksek b değerli DAG'da hiperintensite; ADC belirgin hipointense veya yüksek b değerli DAG'da belirgin hiperintensite, ancak ikisi birlikte değil.**
4	ADC'de belirgin fokal hipointensite ve yüksek b-değerli DAG'da belirgin hiperintensite; en uzun aksı <1,5cm	4	ADC'de belirgin fokal hipointensite ve yüksek b-değerli DAG'da belirgin hiperintensite; en uzun aksı <1,5cm
5	Skor 4 ile aynı fakat en uzun aksı ≥ 1,5 cm veya kesin ekstraprostatik uzanımı/invaziv davranış olan	5	Skor 4 ile aynı fakat en uzun aksı ≥ 1,5 cm veya kesin ekstraprostatik uzanımı/invaziv davranış olan

Ayrıca T2AG skorlama sisteminde de değişikliğe gidilmiş transizyonel zon skorlamasındaki skor 1 ve 2 değiştirilmiştir. Bu da normal BPH nodüllerinin hemen hemen her yaşlı erkekte görülmesi ve malign riski olmadığı için yapılmıştır. Versiyon 2 ye göre T2 skoru 2 olan tipik BPH nodülleri verisyon 2.1 de T2 skoru 1 olmuştur. Periferik ve transizyonel zonda T2AG skorlaması PI-RADSv2 ve PI-RADSv2.1' göre tablo 2.9 ve tablo 2.10' da gösterilmektedir (123, 166).

Tablo 2.9. Periferik Zon Lezyonlarının PI-RADSv2 ve PI-RADv2.1 Kılavuzu T2AG Skoru.

T2AG Skoru	**Açıklama**
1	Homojen hiperintens sinyal intensitesi (normal)
2	Çizgisel, kama şeklinde hipointensite veya sınırları genellikle belirsiz diffüz hafif hipointensite
3	Heterojen sinyal intensitesi veya sınırları belli olmayan, yuvarlak, orta dereceli hipointensite
4	Prostat sınırları içerisinde ve en uzun aksı <1.5 cm olan sınırları belli, homojen hipointens odak/ kitle
5	Skor 4 ile aynı fakat en uzun aksı ≥ 1,5 cm veya kesin ekstraprostatik uzanımı/invaziv davranış olan odak/kitle

Tablo 2.10. Transizyonel Zon Lezyonlarının PI-RADSv2 ve PI-RADv2.1 Kılavuzu T2AG Skoru ve Karşılaştırılması (Değişikliler Koyu Renkle Gösterilmiştir.).

PI-RADSv2		**PI-RADSv2.1**	
S	Açıklama	S	Açıklama
1	**Homojen orta dereceli sinyal intensitesi (normal)**	1	**Normal görünümlü TZ (nadir) veya yuvarlak tamamen kapsüllü nodül (tipik nodül)**
2	**Sınırları belirgin veya heterojen, kapsüllü nodül/nodüler (BPH)**	2	**Çoğunluklu kapsüllü nodül veya homojen kapsülsüz sınırlanmış nodül (atipik nodül) veya homojen hafif hipointens nodüller arası alan**
3	Belirsiz sınırları olan heterojen sinyal intensitesi. Ayrıca 2,4 ve 5 olarak nitelendirilmeyen diğer bulguları içerir.	3	Belirsiz sınırları olan heterojen sinyal intensitesi. Ayrıca 2,4 ve 5 olarak nitelendirilmeyen diğer bulguları içerir.
4	Lentiküler şekilli veya sınırları belli olmayan, en uzun aksı <1,5 cm homojen hipointensite	4	Lentiküler şekilli veya sınırları belli olmayan, en uzun aksı <1,5 cm homojen hipointensite
5	Skor 4 ile aynı fakat en uzun aksı ≥ 1,5 cm veya kesin ekstraprostatik uzanımı/invaziv davranış olması	5	Skor 4 ile aynı fakat en uzun aksı ≥ 1,5 cm veya kesin ekstraprostatik uzanımı/invaziv davranış olması

DkMRG sekansının negatif kabul edilmesi ayrıca tekrar daha anlaşılır olması için modifiye edilmiştir. PI-RADSv2 ve v2.1' ye göre DkMRG skorlaması tablo 2.11'de gösterilmektedir (123, 166).

Tablo 2.11. Periferik ve Transizyonel Zon Lezyonlarının PI-RADSv2 ve PI-RADSv2.1 Kılavuzu DkMRG Skoru ve Karşılaştırılması (Değişikliler Koyu Renkle Gösterilmiştir.).

PI-RADSv2		**PI-RADSv2.1**	
+	Fokal ve komşu normal prostatik doku ile eş zamanlı veya daha erken kontrast tutulumu ve T2A ve/veya DAG'daki şüpheli bulgular ile uyumlu olması	+	Fokal ve komşu normal prostatik doku ile eş zamanlı veya daha erken kontrast tutulumu ve T2A ve/veya DAG'daki şüpheli bulgular ile uyumlu olması
–	Erken kontrastlanma yok veya T2A ve/veya DAG'daki fokal bulgular ile uyumsuz diffüz kontrastlanma veya T2A'da BPH özellikleri gösteren bir lezyona karşılık gelen fokal kontrastlanma	–	Erken **veya eşzamanlı** kontrastlanma yok veya T2A ve/veya DAG'daki fokal bulgular ile uyumsuz diffüz **multifokal** kontrastlanma veya T2A'da BPH özellikleri gösteren bir lezyona karşılık gelen fokal kontrastlanma **(PZ'den ektrude olmuş BPH'nin özellikleri dahil)**

Transizyonel zonda DAG etkinliği artırılmış T2 skoru 2 olup DAG skoru 4 veya 5 olan lezyonların sonuç PI-RADS skorunun 3'e yükselteceği eklenmiştir. PI-RADSv2 ve PI-RADv2.1'e göre final skorlamalar tablo 2.12 ve tablo 2.13'te her iki versiyon arasındaki değişikliler ile birlikte özetlenmiştir. Son olarak DkMRG incelemesinin PI-RADS' da fazla katkısı olmadığı için kullanılmaya başlayan biparametrik MRG için klinik endikasyonlar belirtilmiştir (123, 166).

Tablo 2.12. PI-RADSv2 ve PI-RADSv2.1 Kılavuzu Periferik Zon Final PI-RADS Skorlaması.

DAG	**T2AG**	**DkMRG**	**PI-RADS**
1	1-5	herhangi	1
2	1-5	herhangi	2
3	1-5	(-)	3
		(+)	4
4	1-5	herhangi	4
5	1-5	herhangi	5

Tablo 2.13. PI-RADSv2 ve PI-RADSv2.1 Kılavuzu Transizyonel Zon Final PI-RADS Skorlaması (Değişikliler Koyu Renkle Gösterilmiştir.).

PI-RADSv2.1				**PI-RADSv2.1**			
T2AG	**DAG**	**DkMRG**	**PI-RADS**	**T2AG**	**DAG**	**DkMRG**	**PI-RADS**
1	1-5	herhangi	1	1	1-5	herhangi	1
2	1-5	herhangi	2	2	≤3	herhangi	2
					≥4	**herhangi**	**3**
3	≤4	herhangi	3	3	≤4	herhangi	3
	5	herhangi	4		5	herhangi	4
4	1-5	herhangi	4	4	1-5	herhangi	4
5	1-5	herhangi	5	5	1-5	herhangi	5

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının 07.05.2019 tarih 25403353-050.99-E.56882 sayılı kararı ile bu tez çalışmasının yapılması uygun bulunmuştur. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirilen, DRM ve/ veya yüksek PSA değeri nedeniyle klinik olarak PKa şüphesi olan ve bu nedenle TRUS eşliğinde sistematik ya da satürasyon prostat biyopsisi yapılan ve biyopsi sonucu Gleason skoru 3+3 olarak raporlanan hastalardan Ocak 2015-Ocak 2019 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı 3 Tesla MRG ünitesinde prostat mpMRG çekimi yapılanlar çalışmaya dahil edildi. Bu kriterlere uyan 90 hastanın mpMRG incelemeleri retrospektif olarak tekrar değerlendirildi. Teknik yetersizlik (hareket artefaktı, yetersiz kalitede inceleme, uygun olmayan b değeri) nedeniyle 8 hasta ve prostat parankiminde değerlendirmeyi engelleyecek T1AG'de hemorajik sinyal bulunan 2 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan, yaşları 49-78 (ort. 64 ± 7,09 yaş) arasında değişen 80 hasta çalışma grubunu oluşturdu.

3.1. Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Çekim Protokolü

Bütün mpMRG incelemeleri 3 Tesla (General Electric, Milwaukee, WI) MRG cihazında 48 kanallı vücut koili kullanılarak gerçekleştirildi. Hastaların hepsine MRG öncesi transrektal biyopsi uygulandığı için MRG çekimleri biyopsiden en az 8 hafta sonra yapıldı. Tetkik öncesinde lavman ve işlem sırasında antispazmolitik kullanılmadı. Rutin prostat mpMRG protokolünde üç planda T2 ağırlıklı yağ baskısız inceleme, aksiyel planda DAG, aksiyel planda yağ baskılı T2 ağırlıklı ve pre/post-kontrast yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntüleme ile DkMRG bulunmaktaydı. Kontrastlı ve kontrastsız T1AG'ler lenf nodu metastazını değerlendirmek için aortik bifurkasyodan itibaren tüm pelvisi içerecek şekilde geniş FOV kullanılarak gerçekleştirildi. Diğer sekanslar ise prostat ve seminal veziküllere yönelik, bu yapıları kapsayacak uygun FOV kullanılarak çekildi.

İnceleme parametreleri Tablo 3.1.'de özetlenmiştir. DAG için 0, 500 ve 2000 olmak üzere üç farklı b değeri kullanıldı. Apparent diffusion coefficient (ADC) haritası cihaz tarafından eş zamanlı otomatik olarak hesaplandı. DkMRG için 5

dakikalık süre içinde tarama yapıldı. 0.1mmol/kg Gadoterate meglumine (Dotarem, Guerbet-France) 2.0 mL/sn hızla iv yoldan uygulandı. Temporal rezolüsyon 7 saniyeydi.

Tablo 3.1. Prostat mpMRG Çekim Protokolü**.**

	Aksiyel T2A	**Sagital T2A**	**Koronal T2A**	**Aksiyel FS T2**	**Aksiyel T1A**	**DAG**	**DkMRG**
Sekans	FSE	FSE	FSE	FSE	FSE	EPI	LAVA
TR (ms)	8300	10000	9100	8500	7.9	4000	**2.7**
TE (ms)	106	94	110	106	2.7	90.4	0.8
Kesit Kalınlığı (mm)	3	3	3	3	3	3	3
Kesit Arası Boşluk (mm)	0.5	0.3	0.5	0.5	0.5	0	0
FOV (cm)	24	24	24	24	44	18	36
NEX	2	2	2	2	1	1	1
Matriks	288x 288	288x 288	320x 320	288x 288	352x 224	80x 80	160x 128
b Değerleri (s/mm^2)						0,500, 2000	

DAG, Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme; DkMRG, Dinamik Kontrastlı Görüntüleme; EPI, Echo planar imaging; FOV, Field of view; FSE, Fast spin echo; NEX, Number of excitations; TE, Echo time; TR, Repetition time

3.2. Radyolojik Değerlendirme

mpMRG görüntüleri birisi radyoloji son sene asistanı ve diğeri ürogenital görüntülemede deneyime sahip iki radyolog tarafından PI-RADSv2.1 kılavuzu esas alınarak değerlendirildi. Değerlendiriciler hastaların Gleason skorlarının 3+3 olduğu

bilgisine sahipti ancak hastaların PSA skorlarına ve klinik bilgilerine kördü. Tranzisyonel zon ve santral zondan köken alan tümörler santral gland tümörü olarak kaydedildi. Periferik zondan kaynaklanan tümörler ise periferik gland tümörü olarak kaydedildi.

Lezyonların lokalizasyonun PI-RAD v2.1' de belirtilen sektörel haritaya göre belirlendi. Lezyonların lokalizasyonu, en geniş çapı, PI-RAD v2.1 skoru, EPE varlığı ve prostatın üç boyutu kaydedildi. Prostat çapları PI-RADS v2.1 kılavuzunda güncellendiği gibi T2AG'de midsagital planda en büyük anteroposterior ve en büyük longitudinal çapın ölçülmesi ve aksiyel T2AG'de en büyük transvers çapın ölçülmesiyle elde olundu. Prostat hacmi manuel olarak elipsoid formül [(maksimum anterior-posterior çap) x (maksimum transvers çap) x (maksimum longitudinal çap) x 0,52] kullanılarak hesaplandı.

Prostat ve seminal veziküllerdeki olası hemorajiyi ekarte etmek için öncelikle T1AG'ler değerlendirildi. Değerlendirmeyi etkileyecek hemorajisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Transizyonel zonda esas sekans T2AG olacak ve periferik zonda esas sekans DAG olacak şekilde her iki zon lezyonları değerlendirildi. Her iki zon lezyonları T2AG ve DAG sekanslarındaki görünümlerine göre PI-RADSv2.1 kılavuzu esas alınarak 1'den 5'e kadar skorlandırıldı. Dinamik kontraslı görüntüler ise pozitif veya negatif olarak değerlendirildi. Transizyonel zonda T2 skoru 2 olup, DAG skoru 4 ve 5 gelen lezyonların PI-RADS skoru 3 olarak, T2 skoru 3 olup, DAG skoru 5 olan lezyonlar ise PI-RADS skoru 4 olarak değerlendirildi. Periferal zon için de DAG skoru 3 olan lezyonlardan DkMRG'si pozitif olanların final PI-RADS skoru 4 olarak değerlendirildi. Sonuç olarak tüm skorların değerlendirilmesi ile final PI-RADS skoru belirlendi. Eğer değerlendirilen hastada birden fazla PI-RADS 4 veya 5 lezyon varsa bunlar kaydedildi.

Hastada EPE düşündüren bulgu varsa hangi lezyon için olduğu belirtildi. Ekstraprostatik yayılım, SVI, nörovasküler demet invazyonu, mesane boynu invazonu ve diğer organ invazyonları açısından lezyonlar yüksek uzaysal çözünürlüğü olan T2AG'lerde değerlendirildi. Ektraprostatik yayılım varlığı her lezyon için kaydedildi. Lenf nodu metastazı açısından görüntü alanına giren obturator, eksternal ve internal iliak, ana iliak, pararektal, presakral lenf nodları T2AG'lerde, DAG'larda ve kontrastlı T1AG'lerde lenf nodu metastazı açısından

değerlendirildi. Elde olunan görüntüler kesit alanına giren kemik yapılarda metastaz varlığını değerlendirmek için kullanıldı.

3.3. Çalışma Dizaynı

TRUS eşliğinde biyopsi yapılan, biyopsi sonucu Gleason 3+3 olan ve mpMRG çekilen hastalar çalışmaya dahil edildi. mpMRG tetkiki PI-RADSv2.1 kılavuzu esas alınarak değerlendirildi. Lezyonlar PI-RADS 1 ile 5 arasında skorlandı. Daha sonra bu hastalar mpMRG tetkikine göre klinik olarak önemli olma ihtimali olan grup (PI-RADS skoru 4 ve 5) ve klinik olarak önemsiz olma ihtimali olan grup (PI-RADS skoru ≤ 3) olarak ikiye ayrıldı. Her iki grup yaş, PSA, PSA dansitesi ve prostat hacimleri açısından karşılaştırıldı. PI-RADSv2.1 skoru ile tümör biyopsi yüzdesi arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. mpMRG değerlendirilmesi yapıldıktan sonra hastaların klinik bilgilerine, klinik takiplerine ulaşıldı. Hastalar RP yapılan grup, RT ile tedavi edilen grup, aktif izlem grubu, bekleyerek izlem grubu ve takibine ulaşılamayanlar olarak gruplandırıldı. RP yapılan grubun prostatektomi spesmeninin patoloji sonuçları altın standart kabul edilip, RP yapılan hastalar klinik olarak anlamlı (KOAK) ve klinik olarak anlamsız olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup mpMRG bulguları ve mpMRG tetkikinin etkinliği açısından RP patoloji sonuçları ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Diğer hasta gruplarının mpMRG sonuçları değerlendirildi.

3.4. İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz için SPSS software v.22.0 (Chicago, IL) kullanıldı. Normallik analizi Shapiro Wilk testi ile yapıldı. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri verildi. 2 grup arası karşılaştırma için parametrik değişkenlerde Student T test, nonparametrik değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. p değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

Herhangi iki değişkenin ilişki analizi için parametrik verilerde Pearson korelasyon analizi, nonparametrik verilerde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Korelasyon katsayısı 0.00-0.25 arasında çok zayıf ilişki, 0.25-0.49 arasında zayıf ilişki, 0.50-0.69 arasında orta ilişki, 0.70-0.89 arasında yüksek ilişki, 0.90-1.0 arasında çok yüksek ilişki var olarak değerlendirildi. Altın standart teste göre %95

güven aralığında tanı endekslerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değeri ile doğruluk oranı hesaplandı.

4. BULGULAR

TRUS eşliğinde biyopsisi yapılan, biyopsi Gleason skoru 3+3 olarak raporlanan ve Ocak 2015-Ocak 2019 yılları arasında mpMRG çekimi yapılan 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş aralığı 49-78 (ort. 64 ± 7,09), PSA değerleri 0,73-55,27 ng/ml (8,86±7,75), PSA dansitesi 0,016-0,934 ng/ml/cc (0,158 ± 0,133) arasında değişmektedir. Prostat hacimleri ise 20,27-190,79 cm^3 (64,26 ± 32,42) olarak ölçüldü (Tablo 4.1). Çalışmaya dahil olan hastaların yaşları PSA değerleri, PSA dansiteleri, prostat hacmi, PI-RADSv2.1 skorları, lezyonların çapları ve lokalizasyonları (santral-periferik) tablo 4.2' de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Yaş, PSA, PSA Dansitesi ve Prostat Hacimleri.

	N	**Minimum**	**Maksimum**	**Ortalama**	**Standart Sapma**
Yaş	80	49	78	64	7,09
PSA (ng/ml)	80	0,73	55,27	8,86	7,75
PSA dansitesi (ng/ml/cc)	80	0,016	0,934	0,158	0,133
Prostat Hacmi (cm^3)	80	20,27	190,79	64,26	32,42

Tablo 4.2. Çalışmaya Dahil Hastaların Yaşları, PSA Değerleri, PSA Dansiteleri, Prostat Hacmi, PI-RADS Skorları, Lezyonların Çapları ve Lokalizasyonları (Santral-Periferik-AFMS).

Hasta No.	**Yaş**	**PSA (ng/ml)**	**Prostat Hacmi (cm3)**	**PSA Dansite (ng/ml/cc)**	**Santral-Periferik**	**Çap**	**PI-RADS Skoru**	**Klinik**
1	70	7,30	45,83	0,159	P	10	4	RT
2	54	10,90	52,35	0,208			2	Takipsiz
3	77	1,34	20,28	0,066			2	Bekleyerek İzlem
4	64	8,50	28,83	0,295	P	15	5	RT
					P	8	4	
5	61	3,20	59,14	0,054			2	Aktif İzlem

Tablo 4.2. (Devam) Çalışmaya Dahil Hastaların Yaşları, PSA Değerleri, PSA Dansiteleri, Prostat Hacmi, PI-RADS Skorları, Lezyonların Çapları ve Lokalizasyonları (Santral-Periferik-AFMS).

Hasta No.	Yaş	PSA (ng/ml)	Prostat Hacmi (cm3)	PSA Dansite (ng/ml/cc)	Santral-Periferik	Çap	PI-RADS Skoru	Klinik
6	57	7,00	34,63	0,202	P	6	4	RT
7	69	11,84	89,83	0,132	S	11	4	Aktif İzlem
8	71	8,00	56,88	0,141	P	11	4	Aktif İzlem
9	77	6,28	46,70	0,134	P	7	4	RT
10	69	4,77	162,39	0,029			2	Takipsiz
11	73	6,81	47,10	0,145	P	17	5	RT
12	70	6,80	25,11	0,271	P	15	5	RT
13	62	4,60	23,45	0,196			2	Takipsiz
14	67	4,71	29,03	0,162	P	12	4	Takipsiz
15	77	15,52	90,18	0,172	P	9	4	RT
					P	11	4	
					P	7	4	
16	68	6,00	65,18	0,092	P	22	5	RT
17	61	12,76	190,79	0,067			3	RP
18	75	7,35	56,09	0,131	P	9	4	Takipsiz
19	56	3,20	63,66	0,050	P	6	4	Takipsiz
20	64	11,25	60,32	0,187	P	6	4	Takipsiz
					P	14	4	
21	76	45,11	109,20	0,413	P	12	4	Bekleyerek İzlem
22	55	6,77	36,17	0,187	S	14	4	RT
23	65	7,70	97,24	0,079			2	Aktif İzlem
24	77	4,51	112,97	0,040			2	Aktif İzlem
25	62	8,57	94,25	0,091			2	Aktif İzlem
26	70	20,49	45,34	0,452	P	15	5	RT
27	53	1,97	41,14	0,048			3	Aktif İzlem
28	78	8,86	103,68	0,085	P	8	4	Bekleyerek İzlem
29	71	14,91	147,80	0,101			2	Aktif İzlem
30	74	9,00	53,51	0,168	P	17	5	RT
31	61	5,81	80,12	0,073			3	RP
32	51	7,14	47,01	0,152			2	Takipsiz

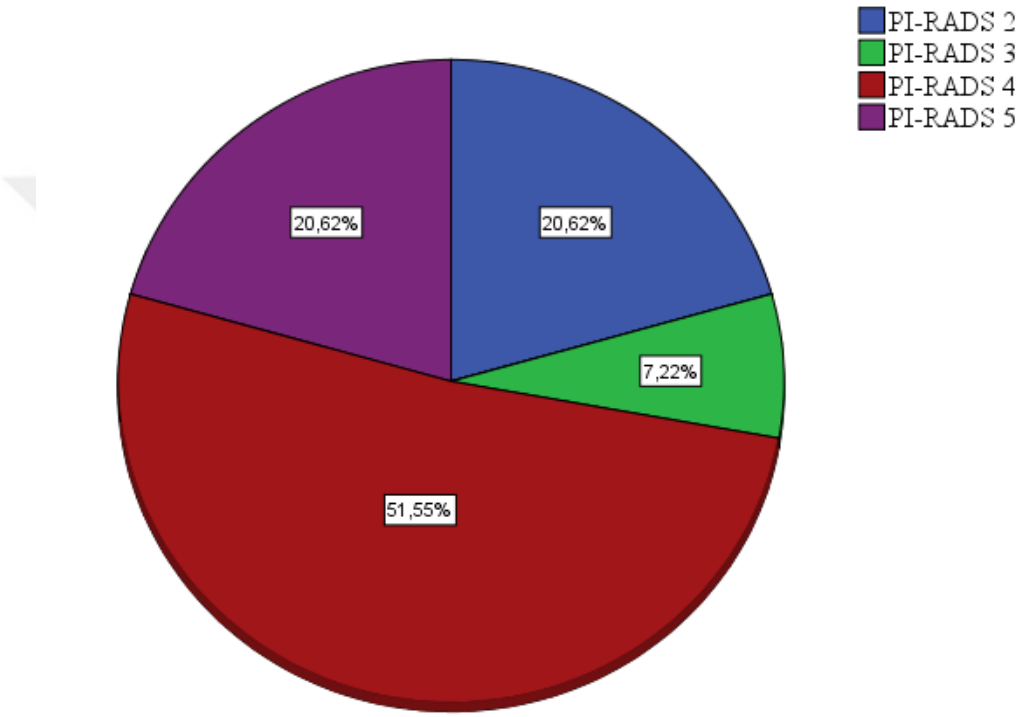
Tablo 4.2. (Devam) Çalışmaya Dahil Hastaların Yaşları, PSA Değerleri, PSA Dansiteleri, Prostat Hacmi, PI-RADS Skorları, Lezyonların Çapları ve Lokalizasyonları (Santral-Periferik-AFMS).

Hasta No.	Yaş	PSA (ng/ml)	Prostat Hacmi (cm3)	PSA Dansite (ng/ml/cc)	Santral-Periferik	Çap	PI-RADS Skoru	Klinik
33	62	1,79	58,14	0,031	P	7	4	Aktif İzlem
34	71	16,44	38,90	0,423	P	14	4	RT
					S	20	5	
35	69	10,24	93,92	0,109	P	12	4	RP
36	59	5,72	107,59	0,053			2	Aktif İzlem
37	51	9,71	43,68	0,222			2	Aktif İzlem
38	57	13,80	34,40	0,401	P	13	4	RP
39	66	6,52	23,89	0,273	P	10	4	RP
40	58	5,99	24,24	0,247	P	22	5	RP
41	61	8,31	97,72	0,085			2	RP
42	60	8,14	64,25	0,127			2	RP
43	59	6,39	39,44	0,162	P	13	4	Takipsiz
44	68	8,42	77,12	0,109	S	9	4	RP
45	64	7,57	64,08	0,118	P	5	4	RP
46	63	14,39	45,50	0,316	S	20	5	RP
47	66	6,06	33,98	0,178			2	RP
48	56	12,31	83,93	0,147	S	24	5	RP
49	58	10,96	75,94	0,144			2	RP
50	55	6,47	85,36	0,076	S	25	5	RP
51	63	0,73	44,93	0,016	P	12	4	RT
52	64	10,81	97,53	0,110	S	12	4	RP
53	57	9,14	78,33	0,117			3	RP
54	70	11,84	110,32	0,107	P	5	4	RP
					P	5,5	4	
					P	6	4	
					P	7,5	4	
55	59	6,67	66,80	0,100	P	5	4	RP
					P	8	4	
56	71	6,54	33,95	0,193	P	12	4	RP
					P	9	4	
57	55	2,41	55,85	0,043	P	14	4	RP
58	57	4,71	48,95	0,096	P	11	4	RP

Tablo 4.2. (Devam) Çalışmaya Dahil Hastaların Yaşları, PSA Değerleri, PSA Dansiteleri, Prostat Hacmi, PI-RADS Skorları, Lezyonların Çapları ve Lokalizasyonları (Santral-Periferik-AFMS).

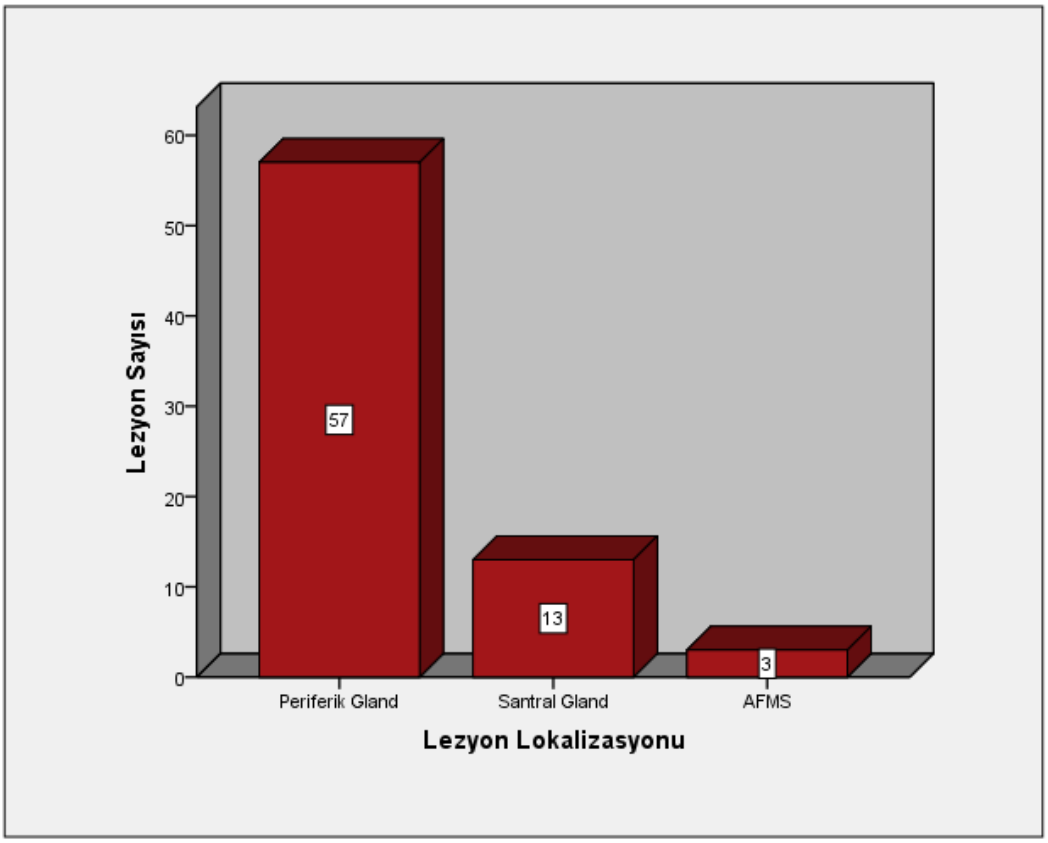
Hasta No.	Yaş	PSA (ng/ml)	Prostat Hacmi (cm3)	PSA Dansite (ng/ml/cc)	Santral-Periferik	Çap	PI-RADS Skoru	Klinik
59	61	8,52	45,35	0,188	P	17	5	RP
					P	20	5	
60	62	5,99	74,69	0,080			2	RP
61	66	4,80	35,80	0,134			2	Aktif İzlem
62	68	8,10	99,71	0,081			2	RP
63	58	3,49	47,90	0,073			2	Aktif İzlem
64	60	4,69	31,45	0,149			3	Aktif İzlem
65	53	6,00	38,88	0,154	S	20	5	RP
66	67	5,99	38,90	0,154	P	6	Yükseltilmiş 4	Aktif İzlem
67	74	8,15	95,72	0,085	P	12	5	Aktif İzlem
68	61	6,40	66,14	0,097	S	22	4	Aktif İzlem
					S	15	4	
69	57	11,24	102,80	0,109	S	20	4	Aktif İzlem
					S	21	4	
70	69	3,60	69,54	0,052	P	5	4	Aktif İzlem
71	58	7,64	50,02	0,153	P	5	4	Takipsiz
72	64	5,64	65,35	0,086	AFSM	14	4	RP planı
					P	8	4	
73	58	9,40	101,84	0,092	P	11	4	RT
74	64	10,60	41,05	0,258	P	4	4	Takipsiz
			0,00		P	7	4	
75	67	3,67	48,39	0,076			3	Aktif İzlem
76	62	55,27	59,14	0,934	P	18	5	RP
77	75	5,13	56,28	0,091	P	6	Yükseltilmiş 4	Aktif İzlem
78	67	22,00	41,33	0,532	P	17	5	RT
					AFSM	19	5	
79	68	7,69	55,56	0,138	P	6	4	RP planı
					AFSM	19	5	
80	49	5,18	30,55	0,170			3	RP

80 hastanın 20'sinde final PI-RADS'ı skoru 2 olarak değerlendirildi. Geriye kalan 60 hastada 77 lezyon mevcuttu. Bu hastaların 46 'sında tek lezyon, 12'sinde 2 lezyon, 1 hastada 3 lezyon ve 1 hastada ise 4 lezyon vardı. Bu lezyonların 7'sinin skoru PI-RADS 3, 2'sinin skoru yükseltilmiş PI-RADS 4 (periferik PI-RADS DAG skoru 3 olup DkMRG pozitif), 48'sinde PI-RADS 4 ve 20'sinde PI-RADS 5 lezyon izlendi (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Çalışmamızdaki 80 Hastadaki 97 Lezyonun PI-RADSv2.1 Kılavuzuna Göre Final Skorlarının Yüzde Dağılımı.

PI-RADS 4 ve 5 kategorideki lezyonların; 13 tanesi (%18,6) santral glandda, 3 tanesi (%4,2) AFMS'de ve 54 tanesi (%77,2) ise periferal glandda lokalizeydi (Şekil 4.2). PI-RADS 4 ve 5 kategorideki lezyonların 37 tanesi (%52,9) sağ glandda, 33 tanesi (%47,1) sol glandda lokalizeydi.



Şekil 4.2. PI-RADS 4 ve 5 olan Lezyonların Lokalizasyonu.

Hastalar mpMRG bulgularına ve PI-RADS sonucuna göre klinik olarak anlamlı kanser (KOAK) olma ihtimali yüksek (PI-RADS 4 ve 5) ve klinik olarak anlamlı kanser olma ihtimali düşük (PI-RADS 2 ve 3) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grupta 80 hastanın 27 (%33,8)'sinde PI-RADS 2 ve 3, 53 (%66,2)'ünde PI-RADS 4 ve 5 lezyon saptandı.

Tablo 4.3. KOAK İhtimali Yüksek ve Düşük Olan Hastaların Yaş, PSA, PSA Dansitesi ve Prostat Hacimlerinin Karşılaştırılması.

		KOAK (+)	**KOAK (-)**	**p Değeri**
Hasta Sayısı	80(%100)	53 (%66,2)	27 (%33,8)	
Yaş	Ortalama	65,2	61,7	**0,036**
	Standart Sapma	6,85	7,10	
	Min-Mak. Değer	53-78	49-77	
PSA (ng/ml)	Ortalama	9,94	6,74	**0,043**
	Standart Sapma	9,08	3,24	
	Min-Mak. Değer	0,73-55,2	1,34-14,9	
PSA Dansitesi (ng/ml/cc)	Ortalama	0,184	0,107	**0,004**
	Standart Sapma	0,152	0,54	
	Min-Mak. Değer	0,016-0,934	0,029-0,222	
TRUS Biyopsi Tümör Yüzdesi (%)	Ortalama	48,01	16,37	**<0,001**
	Standart Sapma	29,76	13,68	
	Min-Mak. Değer	5-100	2-60	
Prostat Hacmi (cm^3)	Ortalama	59,29	74,03	0,28
	Standart Sapma	24,14	43,33	
	Min-Mak. Değer	23,88-110,32	20,27-190,24	

KOAK olma ihtimali yüksek hastaların yaş ortalaması 65,2±6,85 (53-78) KOAK olma ihtimali düşük olan hastaların yaş ortalaması 61,7±7,10 (49-77) 'di ve KOAK ihtimali yüksek olan hastalarda istatiktiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p= 0,036). PSA değeri KOAK ihtimali yüksek grupta 9,94±9,08 ng/ml (0,73-55,2), ihtimali düşük grupta 6,74±3,24 ng/ml (1,34-14,9)'dı ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0,043). KOAK yüksek grupta PSA dansitesi 0,184±0,152 ng/ml/cc (0,016-0,934), KOAK düşük grupta ise 0,107±0,54 ng/ml/cc (0,029-0,222) olarak hesaplandı ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. (p= 0,004). Her iki grupta TRUS biyopsi yüzdeleri karşılaştırıldığında KOAK grubunda tümör yüzdeleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.001). PI-RADS skoru ile tümör yüzdesi arasında orta derecede korelasyon saptandı (0,542). Prostat hacmi ise KOAK olma ihtimali yüksek hastalarda düşük olanlara göre daha küçüktü ancak istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,28). Bulgular Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

80 hastanın 15 tanesine RT yapılmış, 28 tanesine RP yapılmış, 21 hasta aktif izleme alınmış, 3 hasta bekleyerek izlenme alınmış ve 11 hasta takiplerine gelmemiştir. Geriye kalan iki hastaya da RP yapılması kararlaştırılmış, ancak operasyon henüz yapılmamıştı.

RT yapılan hastaların 6'sında PI-RADS 4 tek lezyon, 5'inde PI-RADS 5 tek lezyon, 1'inde PI-RADS 5 iki lezyon, 2'sinde birer adet PI-RADS 4 ve 5 lezyon, 1'inde ise hepsi PI-RADS 4 olan 3 lezyon tespit edilmişti. RT yapılan 8 hastanın MRG'sinde EPE bulgusu mevcuttu (n=3 konturda bombeleşme, n= 1 mesane boynu infiltrasyonu, n= 7 1 cm'den uzun kapsül temas uzunluğu). RT yapılan hastaların 2 tanesine RT 'nin tamamlanmasının ardından kontrol mpMRG gerçekleştirilmişti ve mpMRG'de rezidü lezyon saptanmamıştı ve tam yanıt ile uyumlu olarak değerlendirildi.

28 hastada RP yapılmış olup 27 tanesinin patoloji sonucuna ulaşılabildi. TRUS eşiliğinde yapılan biyopsi sonucunda 3+3 olarak raporlanan hastaların 1/3'ünde (n=9) 6'dan büyük final Gleason skoru vardı (n= 8 [3+4], n= 1 [4+3]). Hastalar RP sonuçlarına göre klinik olarak anlamlı ve anlamsız olarak iki gruba ayrıldı. RP sonucuna göre final Gleason skoru ≥ 7 (3+4 dahil) olanlar (n=9), Gleason skoru 3+3 olup ekstraprostatik yayılımı olanlar (n=6), Gleason skoru 3+3 olup tümör hacmi > 0,5 cc ve tümör yüzdesi > % 50 olanlar (n=4) klinik olarak anlamlı PKa

grubunda sınıflandırıldı. Bu kriterlerin dışında kalan hastalar (n=8) ise klinik olarak anlamsız kanser grubu olarak sınıflandırıldı.

RP sonucuna göre KOAK olan hasta grubunda (n= 19); mpMRG'de 1 hasta PI-RADS 3, 11 hasta PI-RADS 4, 7 hasta PI-RADS 5 olarak raporlanmıştı. Patoloji ve kliniğe göre KOAK grubunda yer almayan geriye kalan hastaların ise (n= 8), 6 tanesinde PI-RADS 2, 2 tanesinde PI-RADS 3 skoru saptandı. Buna göre mpMRG'nin RP sonuçları altın standart olarak alındığında sensitivitesi %94,74, spesifitesi %100 ve doğruluk oranı %96,3 olarak hesaplandı. Bulgular tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Radikal Prostektomi Yapılan Hastalarda Patoloji Sonucuna Göre mpMRG Tetkikinin Sensitivite, Spesifite, PPD, NPD ve Doğruluğu.

İstatistik	Sonuç	%95 GA
Duyarlılık (Sensitivite)	%94,74	%73,97- %99,87
Özgüllük (Spesifisite)	%100	%63,06- %100
Pozitif Prediktif Değer (PPD)	%100	
Negatif Prediktif Değer (NPD)	%88,89	%54,28- %98,18
Doğruluk	%96,3	%81,03- %99,91

RP yapılan grupta prostatektomi spesmenindeki patoloji sonucu altın standart olarak alındığında; 27 hastanın 9 'unda (%33,3) final Gleason skorunda artış tespit edildi. Bu hasta grubundaki KOAK olma ihtimali yüksek (PI-RADS 4 ve 5) lezyonlar değerlendirildiğinde ise 18 hastanın 8 (%44,4) tanesinde final patoloji raporunda Gleason skorunda artış mevcuttu. Diğer 10 hastada ise Gleason skorunda artış olmasa bile hepsi final patoloji sonuçlarına göre KOAK'tı [Gleason skoru 3+3 olup ekstraprostatik yayılımı olan (n=6), Gleason skoru 3+3 olup tümör hacmi> 0,5 cc ve tümör yüzdesi> %50 olan (n=4)]. PI-RADS 4 ve 5 skoru olan, RP yapılan grupta KOAK tanısı koymada çalışmamızın spesifitesi %100 olarak hesaplandı. Aynı grupta prostatektomi spesmenindeki patoloji sonucuna göre KOAK için öngörü değerleri, PI-RADS 2 için % 0, PI-RADS 3 için %33,3, PI-RADS 4 ve 5 için ise %100 olarak tespit edildi.

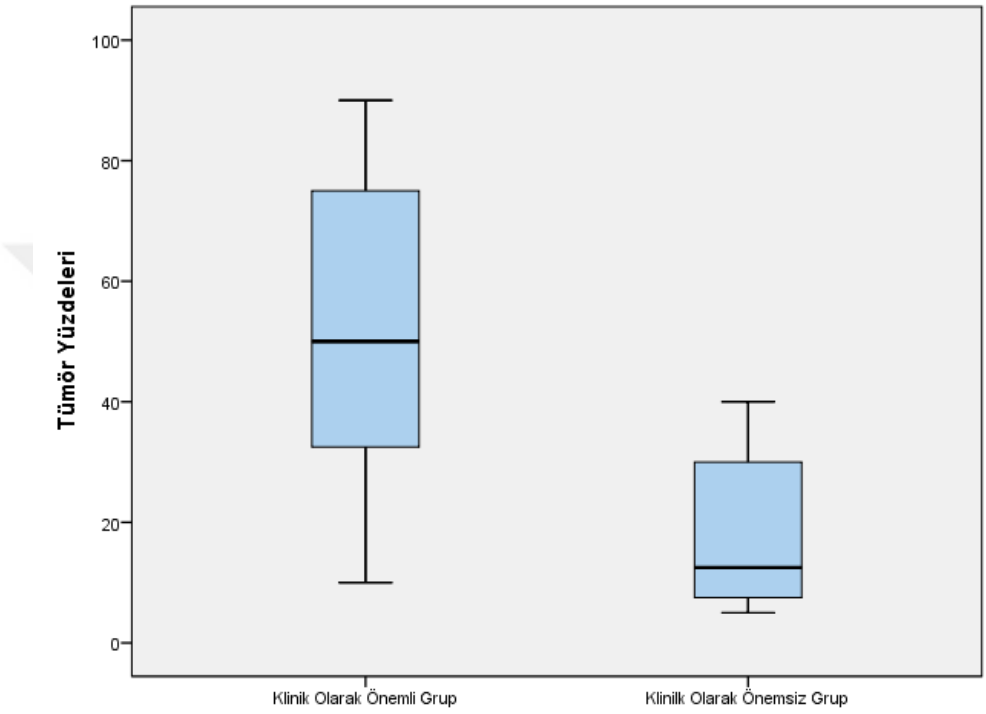
RP yapılan 28 hastanın 27'sinin patoloji sonucuna ulaşıldı. Referans patoloji sonucuna göre 27 hastada KOAK ve 8 hastada ise klinik anlamsız kanser saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında her iki grup yaşları benzerdi (KOAK 61,53, önemsiz grup 61,63). İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştı (p= 0,96). KOAK grubunun PSA değerleri ve dansiteleri diğer gruba göre daha yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,22, p= 0,08). KOAK grubundaki hastaların prostat hacimleri önemsiz gruba göre daha düşüktü ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,48). Bulgular tablo 4.5.' de özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Radikal Prostektomi Yapılan Hastalarda Klinik Olarak Önemli ve Önemsiz Hasta Grubunun Yaş, PSA, PSA danstesi ve Prostat Hacimlerinin Karşılaştırılması.

		KOAK (+)	**KOAK (-)**	**p Değeri**
Hasta Sayısı	27	19 (%66,2)	8 (%33,8)	0,96
Yaş	Ortalama	61,53	61,63	
	Standart Sapma	5,49	3,73	
	Min-Mak. Değer	53-71	57-68	
PSA (ng/ml)	Ortalama	11,11	7,81	0,22
	Standart Sapma	11,18	1,79	
	Min-Mak. Değer	2,41-55,27	5,81-10,96	
TRUS Biyopsi Tümör Yüzdesi (%)	Ortalama	52,89	18,12	**0,02**
	Standart Sapma	26,10	14,37	
	Min-Mak. Değer	10-90	5-40	
Prostat Hacmi (cm^3)	Ortalama	67,36	75,59	0,48
	Standart Sapma	39,20	20,56	
	Min-Mak. Değer	23,88-190,79	33,97-99,71	

RP yapılan 27 hasta içerisinde KOAK ve önemsiz grup biyopsi sonucu tümör yüzdelerine göre kıyaslandığında her iki grup biyopsi yüzdeleri arasında anlamlı fark

mevcuttu (p=0,002). KOAK grubunda biyopsi yüzdesi 52,89 ± 26,10 klinik olarak önemsiz hasta grubunda ise 18,12 ± 14,37 olarak hesaplandı ve KOAK grubunda tümör yüzdeleri belirgin diğer gruba göre yüksekti (Şekil 4.3). PI-RADS skoru ile tümör yüzdesi arasında ise orta derecede korelasyon saptandı (0,623).



Şekil 4.3. RP Sonucuna Göre Klinik Olarak Önemli ve Önemsiz Hasta Grubunda Tümör Yüzdelerinin Karşılaştırılması.

Çalışmamızdaki 21 hasta aktif izleme alınmıştı. 21 hastanın 4 tanesi klinik takiplerine devam etmemişti, aktif izlemde takip edilen 1 hasta ise daha sonra RT ile tedavi edilmişti. Geriye kalan 16 hastanın 7 tanesi PI-RADS 2, 3 tanesi PI-RADS 3, 2 tanesi yükseltilmiş PI-RADS 4, 2 tanesi PI-RADS 4 ve diğer 2 tanesi de PI-RADS 5 olarak skorlanmıştı. Aktif izlemde olan bu 16 hastadan 11 tanesinin tekrar biyopsisi mevcuttu. Hastalardan tekrar biyopsi yapılıp sonuçlarına ulaşılan mpMRG'de PI-RADS 2 ve 3 kategoride değerlendirilen 4 hastanın rebiyopsi sonucu da 3+3 olarak gelmişti. PI-RADS 2 kategorideki bir lezyonun rebiyopsi sonucu HPIN, başka bir PI-RADS 2 lezyonun biyopsi sonucu ise bening değişiklikler olarak raporlandı. PI-

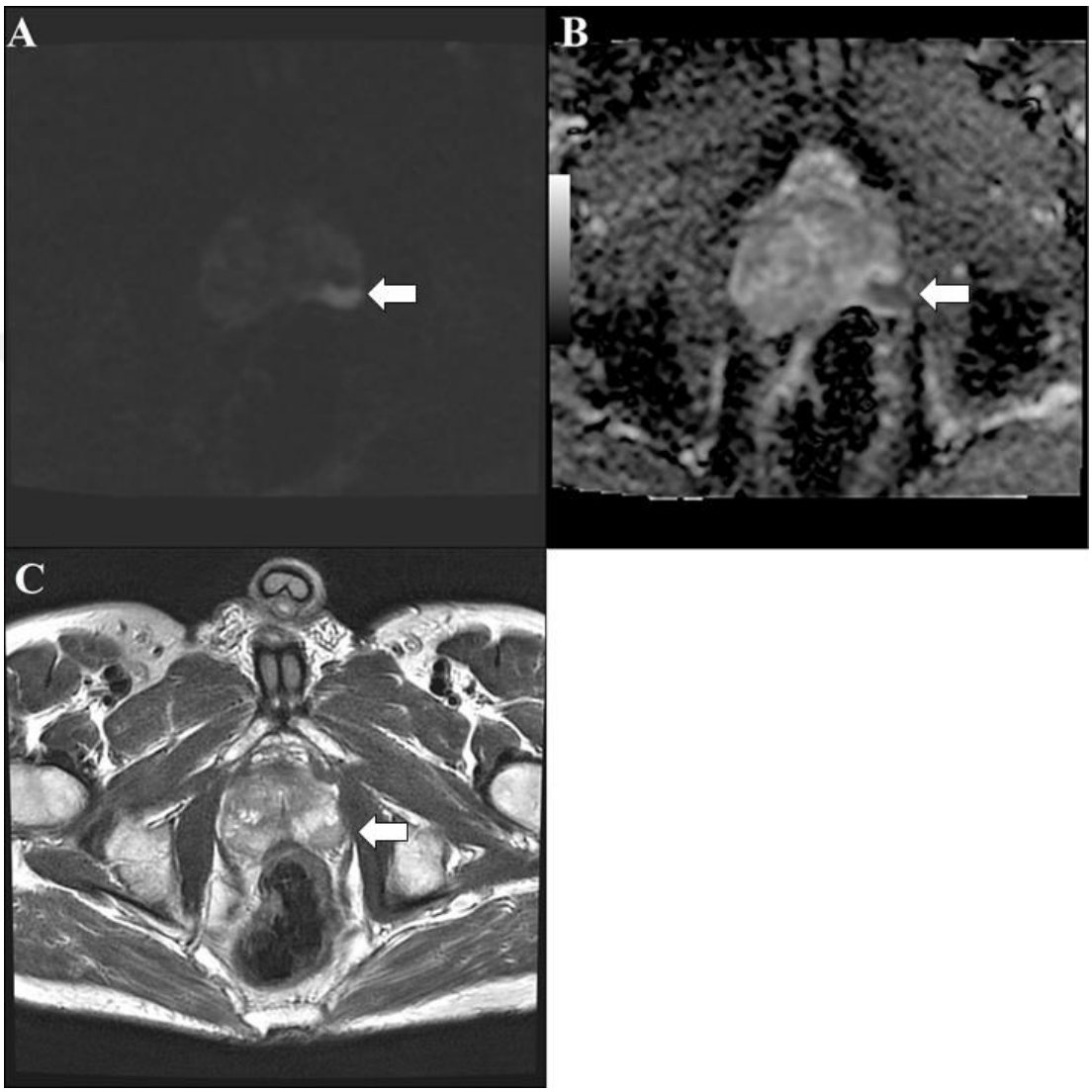
RADS 4 kategoride değerlendirilen 3 lezyonun rebiyopsi sonucu da 3+3 geldi. PI-RADS 5 kategoride olup mpMRG'de EPE saptanan 1 hastanın ise rebiyopsi sonucu Gleason 4+5, diğer PI-RADS 5 kategoride değerlendirilen hastanın rebiyopsi Gleason skoru 3+3 gelmiş ancak tümör yüzdesi %70 olarak raporlanmıştı. Bu nedenle aktif izlemde olup mpMRG ile PI-RADS 5 olarak değerlendirilen iki hasta aktif izlemden çıkarılmıştı

80 hastanın 31 tanesi Gleason skoruna ek olarak PSA değerleri, pozitif kor ve tümör yüzdesi açısından da aktif izlem kriterlerini karşılamaktaydı. Bu hastalardan 23 tanesinin rebiyopsi veya RP spesmeninde Gleason skorları mevcuttu. 23 hastanın 13 tanesi PI-RADS 2-3, 10 tanesi ise PI-RADS 4-5 olarak değerlendirilmiştir. PI-RADS 2 ve 3 olarak skorlanan KOAK ihtimali düşük grupta değerlendirilen hastaların hiçbirinde patoloji raporlarında 'upgrade' saptanmadı. PI-RADS 4 ve 5 olan 10 hastanın ise 7 tanesinde 'upgrade' mevcuttu. mpMRG'sinde pozitif bulgu raporlanan (PI-RADS 4 ve 5) hastalarda upgrade oranı %70'di.

Üç hastada hastaların yaşları ve komorbid hastalıklarından dolayı bekleyerek izlem yapılmaktaydı. Bu hastaların yaşları 76,77 ve 78'di. Bu hastalardan biri mpMRG'de PI-RADS 2, diğer iki tanesi PI-RADS 4 olarak değerlendirilmişti. Geriye kalan 11 hasta ise klinik olarak takipsiz olan hastalardı, hastaların klinik izlemlerine ulaşılamadı.

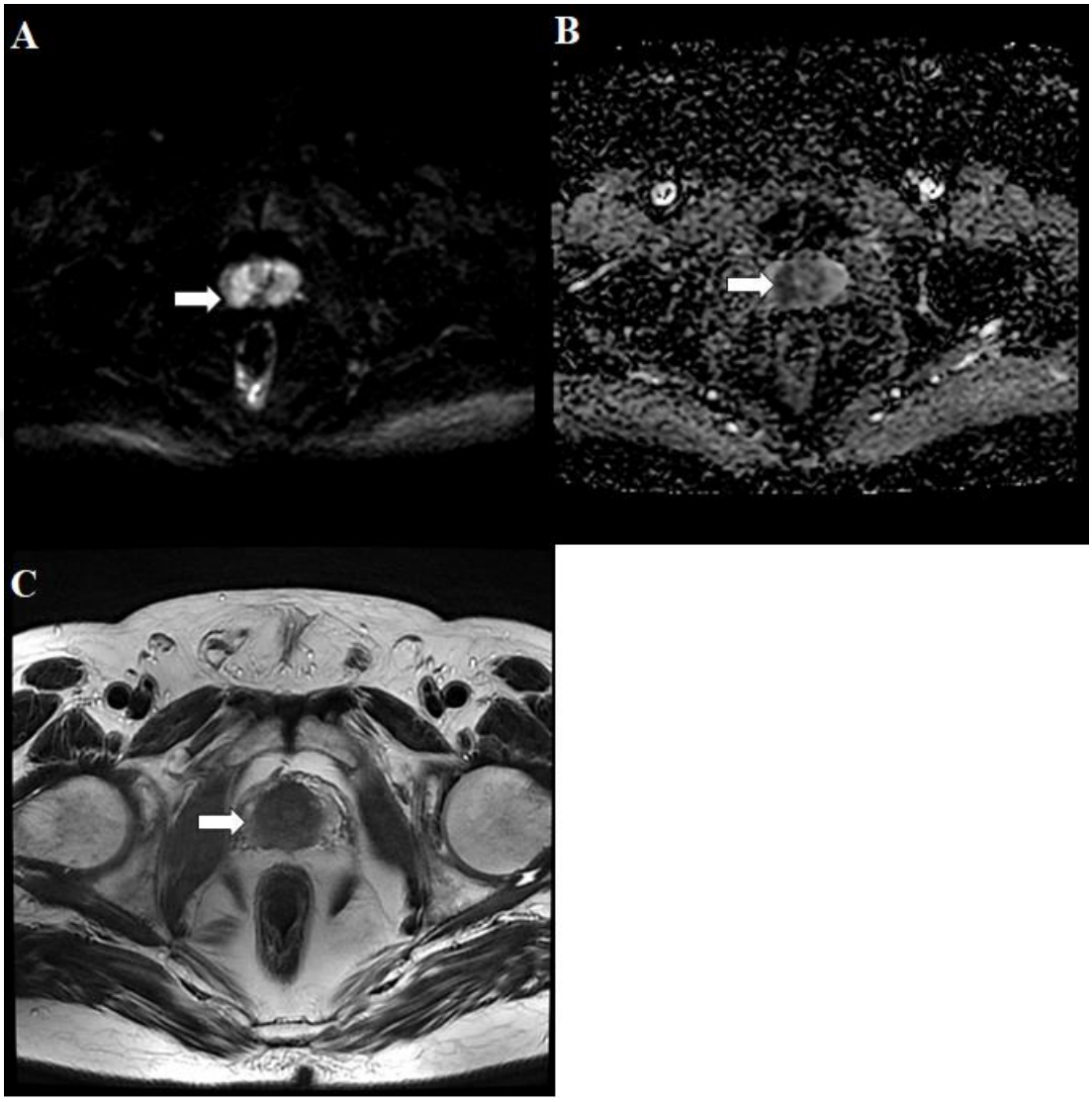
4.1. Olgu Örnekleri

Olgu 1. 69 Yaşında PSA değeri 10,24 ng/ml ve TRUS biyopsi sonrası Gleason skoru 3+3 olan olgu



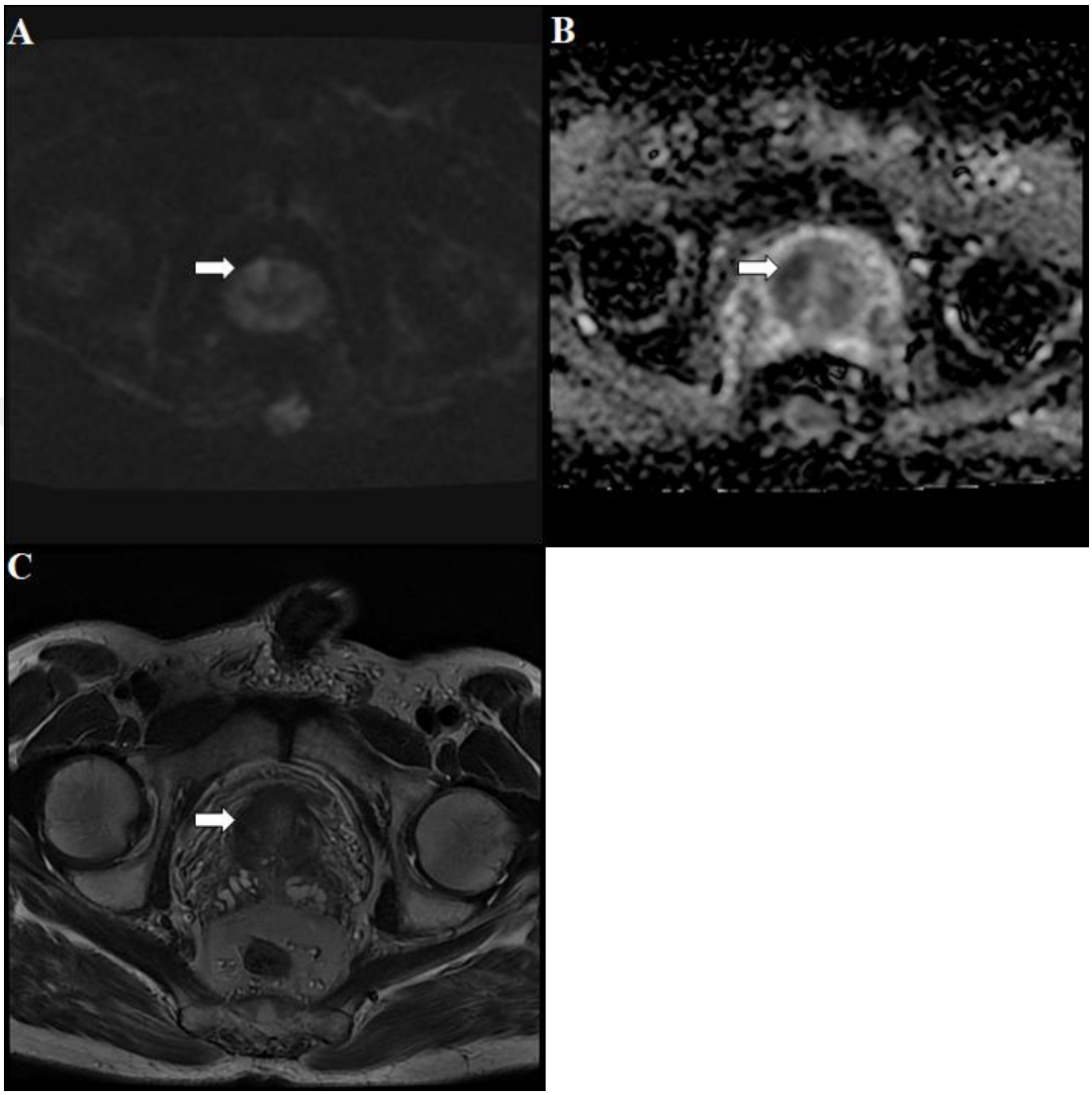
Hastanın sol periferal gland midgland posterolateral kesiminde **A)** DAG' de belirgin difüzyon kısıtlayan **B)** ADC haritasında düşük ADC değerlerine sahip **C)** T2AG'lerde hipointens karakterde çapı en geniş yerinde 12 mm olarak ölçülen lezyonun PI-RADS skoru 4 olarak değerlendirilmiştir. RP yapılan hastanın final Gleson skoru 3+3 olarak gelmiştir.

Olgu 2. 58 yaşında PSA değeri 5,99 ng/ml ve TRUS biyopsi sonrası Gleason skoru 3+3 olan olgu.



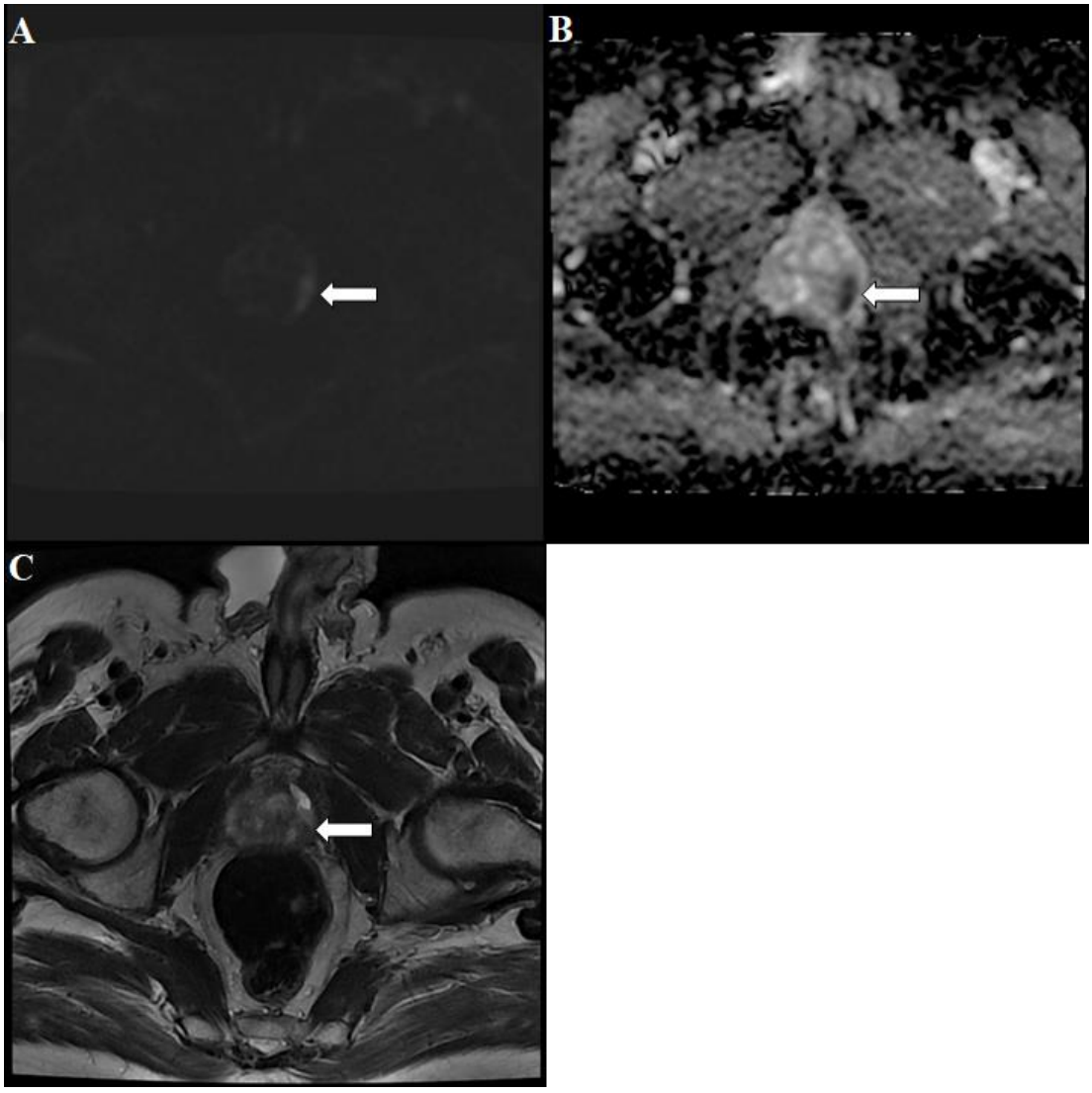
Hastanın sağ periferal gland ağırlıklı yerleşim gösterin santral glanda da uzanım gösteren **A)** DAG' de belirgin difüzyon kısıtlayan **B)** ADC haritasında düşük ADC değerlerine sahip **C)** T2AG'lerde hipointens karakterde belirsiz silik sınırlı çapı en geniş yerinde 22 mm olarak ölçülen lezyonun PI-RADS skoru 5 olarak değerlendirilmiştir. RP yapılan hastanın final Gleson skoru 3+4 olarak gelmiştir.

Olgu 3. 53 yaşında PSA değeri 6 ng/ml ve TRUS biyopsi sonrası Gleason skoru 3+3 olan olgu.



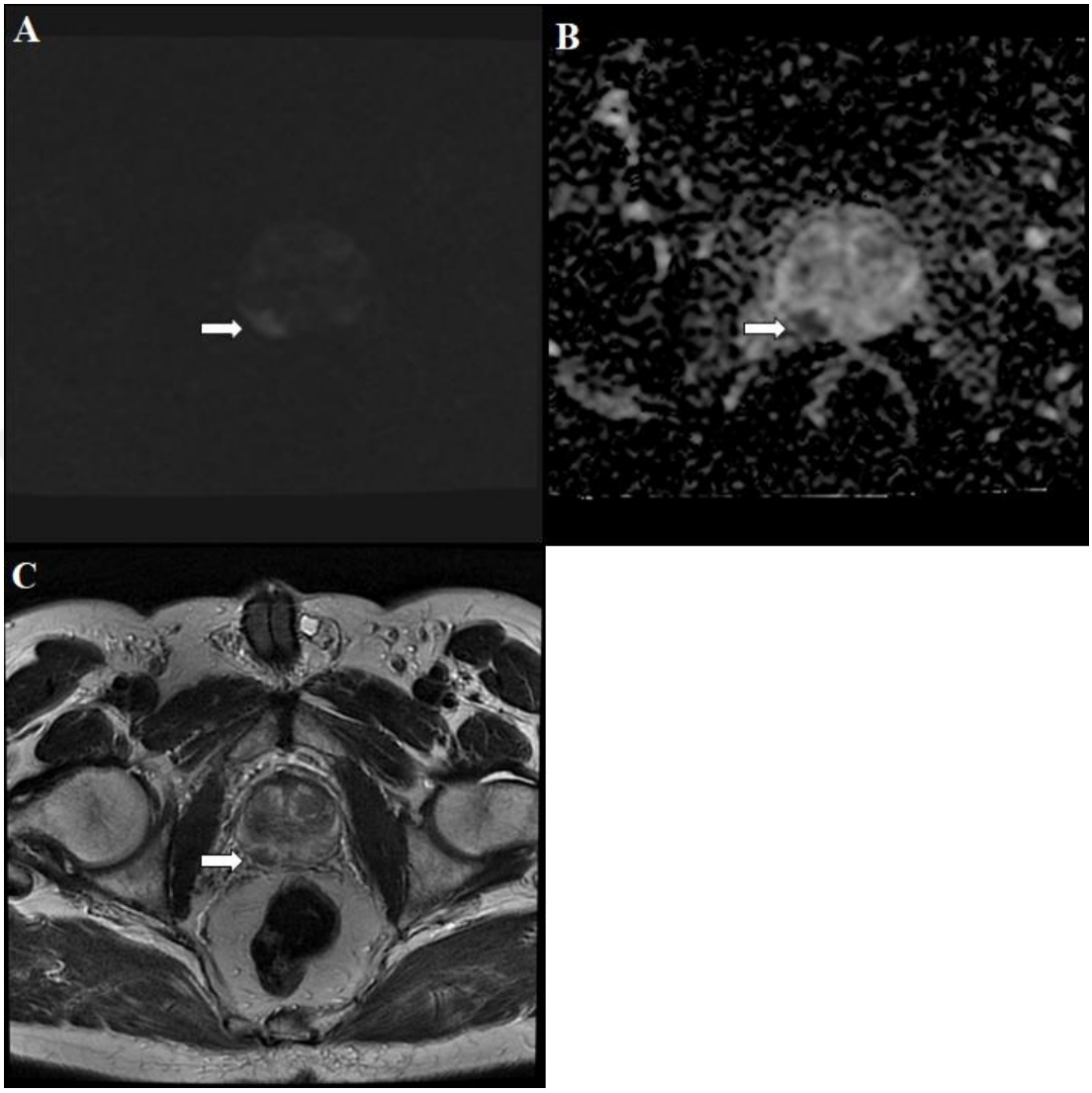
Hastanın sağ santral glandda mesane boynuna ve AFMS'ye uzanım gösteren **A)** DAG' de belirgin difüzyon kısıtlayan **B)** ADC haritasında düşük ADC değerlerine sahip **C)** T2AG'lerde belirsiz silik sınırlı hipointens karakterde çapı en geniş yerinde 20 mm olarak ölçülen lezyonun PI-RADS skoru 5 olarak değerlendirilmiştir. Lezyonun AFMS'ye ve mesane boynuna uzanımı izlenmiştir. RP yapılan hastanın final Gleason skoru 3+3 olup sağ önde ekstraprostatik uzanım ve mesane boynu invazyonu raporlanmıştır.

Olgu 4. 74 yaşında PSA değeri 8,15 ng/ml ve TRUS biyopsi sonrası Gleason skoru 3+3 olan olgu.



Hastanın sol periferal glandda apeks seviyesinde posterior- posterolateral kesimde **A)** DAG' de belirgin difüzyon kısıtlayan **B)** ADC haritasında düşük ADC değerlerine sahip **C)** T2AG'lerde hipointens karakterde çapı en geniş yerinde 12 mm olarak ölçülen lezyonun tümör kapsül uzunluğu 1 cm'den uzun olduğu için PI-RADS skoru 5 olarak değerlendirilmiştir. Kognitif füzyon ile tekrar biyopsi yapılan hastanın Gleason skoru 4+5 olarak raporlanmıştır. Hasta klinik bulguları da göz önüne alınarak bekleyerek izleme alınmıştır.

Olgu 5. 63 yaşında PSA değeri 5,01 ng/ml ve TRUS biyopsi sonrası Gleason skoru 3+3 olan olgu.



Hastanın sağ periferal glandda midgland seviyesinde posterolateralde **A)** DAG' de belirgin difüzyon kısıtlayan **B)** ADC haritasında düşük ADC değerlerine sahip **C)** T2AG'lerde belirsiz silik sınırlı hipointens karakterde çapı en geniş yerinde 12 mm olarak ölçülen lezyonun PI-RADS skoru 4 olarak değerlendirilmiştir. Hasta RT ile tedavi edilmiş olup PSA değerlerinde düşüş izlenmiş olup son PSA değeri 1,08'dir.

5. TARTIŞMA

PKa, erkeklerde dünya çapında deri kanserleri dışındaki en sık görülen kanser türüdür. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sırada yer almaktadır. Bu nedenlerle erkek popülasyonun önemli halk sağlığı problemlerinden biridir (167).

Ek olarak klinik davranışı ve buna bağlı olarak tedavi şekli de oldukça değişkenlik göstermektedir. Uzun süreler bulgu vermeyebileceği gibi oldukça agresif seyir de gösterebilir. Bu nedenle erken tanı önem arz etmektedir. Hastalığın geriatrik yaş grubunu daha sık etkilediği ve bu hasta grubunda komorbid durumların da sık eşlik ettiği göz önüne alındığında uygun tedavi kararının doğru verilmesi oldukça önem taşımaktadır (168).

Tedavi kararını etkileyen en önemli faktör hastalığın klinik evresidir. Klinik evrelemede kullanılan parametreler; PSA, DRM, prostat biyopsisi bulguları ve görüntüleme yöntemleridir. Kinik evrelemenin amacı, tedavi kararı öncesi bazı parametreleri kullanarak hastalığın yaygınlığını ve prognozunu öngörmek ve risk sınıflaması yaparak en uygun tedaviyi planlamaktır. PSA'nın tarama testi olarak kullanıma girmesi, DRM'ye ek olarak TRUS eşliğinde biyopsi tekniğindeki gelişmeler tarama, erken tanı, hastalığın prognozu ve sağ kalımda ciddi başarılar yakalanmasını sağlamıştır (169). Ancak PSA'nın pKa tanısında en sık kullanılan belirteç olmasına rağmen özgüllüğü ve pozitif öngörü değeri düşüktür. PKa'yı dışlayacak mutlak alt sınır değeri henüz tanımlanmamıştır. Bu nedenle hastalığın kesin tanısı biyopsi ile konulmaktadır. Kesin tanı aracı olmasına rağmen PKa tanısında kullanılan TRUS eşliğinde biyopsinin de sınırlıklıkları mevcuttur. Örnekleme kanserlerin %70'inin yerleşim gösterdiği periferik glanddan yapılabilmektedir. Literatürde %20 oranında yanlış negatifliği olduğu bildirilmiştir. Ayrıca tümör hacmi, tümör uzanımı ve agresifliği hakkında TRUS biyopsi güvensiz sonuçlar verebilmektedir. Görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artışıyla birlikte aslında KOAK'ların, yer aldığı sıklıkla bildirilen prostatın anterior glandı, transizyonel zon ve apeksinin TRUS biyopsi ile yetersiz örneklendiği ya da hiç örneklenmediği anlaşılmıştır (170). Bütün bu durumlar görüntüleme yöntemlerinin önemini artırmaktadır.

PKa, tedavi seçenekleri arasında aktif izlem, bekleyerek izlem, RP, RT, brakiterapi seçenekleri bulunurken yüksek riskli hastalarda adjuvan hormonoterapi

de yer alır. Tedavide amaç yavaş seyir gösterecek ve kanser nedeniyle ölme ihtimali düşük olan hastalarda gereksiz cerrahi ya da RT'yi önleyerek olası yan etkileri engellemek, agresif seyir gösterme ihtimali olan hastaların ise yetersiz tedavi edilmesini önlemektir. Bu da non-invazif görüntüleme yöntemlerinin önemini artırmaktadır (171, 172).

Prostat mpMRG incelemenin amaçları KOAK'a karşılık gelen anormallikleri tespit etmek, tanımlamak ve lokalize etmektir. Böylelikle tanı anında klinik olarak anlamlı kanseri olmayan hastalarda, hastanın tedavi şansını yitirmeden takibinin yapılabildiği aktif izlem tedavi seçeneğinde rol oynamaktadır. Aktif izlem tedavi planının öne çıktığı günümüzde doğru risk sınıflamanın önemi artmıştır. Aktif izlem seçeneği henüz yeni sayılabilecek bir tedavi yaklaşımıdır. Hasta seçimindeki kriterlerin ideal olmadığı bilinmektedir. Bu kritelerden biri de Gleason skorunun <7 olması gerekliliğidir. TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsi Gleason skorları ile RP spesmenlerindeki final Gleason skorları arasında uyumsuzluk olabildiği birçok çalışmada gösterilmiştir (173). Final Gleason skorlarının daha yüksek ya da daha düşük olabildiği bildirilmektedir. Biyopsi patolojilerindeki verilerin gerçek değerlerden düşük olması, hastaların yetersiz tedavi alması açısından risk oluşturmaktadır. Literatürde, aktif izlem kararı alınan düşük Gleason skorlu hastalar ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır (174, 175). Bu çalışmalardan bazılarında prostat mpMRG incelemenin hasta seçiminde kullanılabilirliği araştırılmıştır. Bizde çalışmamızda tamamı aktif izlem kriterlerini karşılamamakla birlikte, kriterlerden biri olan biyopsi sonucu Gleason skoru 3+3 olan hastaların MRG bulgularını değerlendirmeyi amaçladık.

Bizim bilgilerimize göre literatürde TRUS biyopsi sonucu Gleason skoru 3+3 olan hastaların mpMRG bulguları ile ilgili yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Zhai ve ark. 56 (175) hastayı içeren çalışmalarında; biyopsi sonucu Gleason skoru 3+3 olan hastalarda mpMRG ile PRADS skorunu sırasıyla 2 (%17,9), 3 (%19,6), 4 (%25) ve 5 (%37,5) bulmuşlardır. Bizim hastalarımızda oranlar 2 (%25), 3(%8,75), 4 (%43,75) ve 5 (%22,5) şeklindedir. Bu çalışma ile karşılaştırıldığında PI-RADS skoru 2 ve 4 hasta sayımız daha fazla, PI-RADS Skoru 3 ve 5 olan hasta sayımız daha azdır. Ancak hastaları PI-RADS skoru 4,5 olanlar (KOAK olma ihtimali yüksek) ve PI-RADS skoru 2,3 olanlar (KOAK ihtimali

düşük) olarak iki gruba ayırdığımızda; bahsedilen çalışmada PI-RADS skoru 2 ve 3 olan hasta oranı %37,5 PI-RADS skoru 4 ve 5 olan ise %62,5 bulunmuştur. Çalışmamızda ise oranlar sırasıyla %33,8 ve %66,2'dir. Sonuçlarımız bu çalışmanın sonuçları ile benzerdir. Seo ve ark. (176) tarafından üç gözlemci ile yapılan çalışmada ise PI-RADS 4 ve 5 lezyon oranları %73-82 aralığında ve PI-RADS 2 ve 3 lezyon oranları %18-21 aralığında bulunmuştur. Çalışmamızla kıyaslandığında 4 ve 5 olan grubun çalışmamızda daha düşük, 2 ve 3 grubunun ise daha yüksek olduğu söylenebilir.

PI-RADS skoruna göre lezyonları iki grupta sınıflandırdık. PI-RADS skoru ≥4 olan grup KOAK olma ihtimali yüksek ve PI-RADS skoru ≤3 olanları ise KOAK ihtimali düşük olan grup olarak nitelendirdik. KOAK ihtimali yüksek olan gruptaki hastalarda hasta yaşı daha büyük, PSA değeri ve PSA dansitesi ise KOAK ihtimali düşük olan gruba göre daha yüksek olarak saptandı. Fark istatiksel olarak anlamlıydı. PKa'nın en önemli risk faktörleriden birisinin yaş olduğu bilinmektedir. PI-RADS skoru yüksek olan grupta yaşın daha büyük olması literatürle uyumlu olarak beklenen bir bulgudur. PSA değerinin ve PSA dansitesinin yüksek olmasının PKa için anlamlı olduğu bilinmektedir. PSA dansitesi ve değeri yüksek olan hastalarda PKa şüphesi ve ihtimali artmaktadır. Sonuç olarak bulgularımız PI-RADS skorlamasının literatür bilgisiyle örtüşmektedir, ulaşılan sonuçlar genel doğrulara göre beklenen bulgulardır.

MpMRG'ın düşük hacimli Gleason 3+3 tümörleri saptamadaki duyarlılığı düşüktür (177).Bizim çalışma grubumuzda 80 hastanın 20'sinde (%25) mpMRG PI-RADS skoru 2 grubundaydı. Şüpheli lezyon lehine bulgu izlenmemişti. Bu hasta grubunun tamanında biyopsideki tümör yüzdesi %50 den azdı (2-40 ort. %14,1). Bu hastalardan 6 tanesine RP yapılmıştı ve hastaların tamamında final Gleason skoru 3+3 olarak raporlandırılmıştı. Ayrıca bu hasta grubunun tamamında Gleason skoru dışında diğer anlamlı kanser bulgusu (EPE varlığı,> 0,5 cc tümör hacmi) RP spesmenlerinde mevcut değildi. Literatürde bildirilen şekilde bizim çalışma grubumuzda da düşük hacimli Gleason 3+3 lezyonlar görüntülenememişti. Bu durum bir eksiklik, tümör odağını tespit edememiş olma gibi görünsede aslında bir avantaj olabileceği bildirilmekte olup klinik olarak anlamsız hasta grubunda gereksiz endişe ve fazla tedavinin (over-treatment) negatif mpMRG ile engellenebileceği

bildirilmektedir (178). Çalışmamızda RP yapılan grubun patoloji sonuçları da bunu göstermektedir. mpMRG sonucu PI-RADS 2 olan hiçbir hastada KOAK saptanmamıştır.

Çalışmamızda 7 hastada PIRADS 3 (%8,75) kategoride lezyon saptandı. PIRADS 3 kategori KOAK olma ihtimalinin en fazla %50 olduğu gruptur. Bu gruptaki 7 hastanın 4 tanesine RP yapılmıştır. Hastalardan 1'nin patoloji sonucuna ulaşılamamıştır. Diğer hastaların 2 tanesinde final Gleason skoru 3+3 olup 1 hastada 3+4 tür. Çalışma sonucumuz PIRADS ön görüsü ile uyumludur. RP Gleason skoruna göre PIRADS 3 olarak nitelendirdiğimiz 3 hastanın 1'inde (%33,3) KOAK (3+4) saptanmıştır.

Hasta grubumuzdaki 53 (%66,2) hastada toplam 70 PIRADS 4 ve 5 lezyon izlendi. Bu hasta grubunun 14 tanesinde (%26,26) multifokal lezyon mevcuttu. PI-RADS skoruna göre skoru 4 ve 5 olan hastalar çalışmamızda KOAK ihtimali yüksek olan grubu oluşturmaktaydı. Aynı zamanda bu grup TRUS eşliğinde biyopsi sonucuna göre RP final patoloji sonucunun yükselme potansiyeli bulunan grup olarak değerlendirilmiştir. Bu grupta mpMRG sonucu da göz önüne alınarak hastaların 9 (%16,98) tanesi aktif izleme, 15 (%28,3) tanesi RT ye ve 20 (%37,73) tanesi RP ye yönlendirilmiştir. Bu hastaların 7 (%13,2) tanesinin takiplerine ulaşılamamıştır. Geriye kalan 2 hasta ise komorbit hastalıkları ve yaşları nedeniyle bekleyerek izleme alınmışlardır. Aktif izleme alınan 9 hastanın 1 tanesi takiplerinde PSA progresyonu nedeniyle RT'ye yönlendirilmiştir. Aktif izlem hastalarının 2 tanesine ise yıllık rutin rebiyopsi yapılmıştır. Bir hastanın tekrar biyopsi sonucu Gleason skoru 3+3, diğer hastanınki ise 4+5 olarak raporlandırıldı. Gleason skoru 3+3 olan hastanın tümör yüzdesi ikinci biyopside %60 olduğu için her iki hastada aktif izlemden çıkarıldı. Hastaların tedavi planında değişikliğe gidildi. mpMRG sonucu her iki hastada da KOAK ihtimalini belirtmişti. Skoru 4+5 olan hastada ayrıca EPE bulguları da vardı. Bu iki hastada tekrar biyopsi sonucu mpMRG sonuçlarını desteklemiş oldu. Aktif izlemde hastalar 6 ayda 1 PSA, yılda 1 DRM ve 1. yılda ve sonrasındaki yıllarda yılda 1 kez olmak üzere biyopsi ile takip edilir. mpMRG'nin takipte ve hasta seçiminde rolü kılavuzlarda yer almamaktadır (179). mpMRG bulguları halen kriter olarak kullanılmamaktadır. Ancak çalışmamızdan çıkan sonuç ileriki dönemlerde mpMRG'nin aktif izlemde daha sık kullanılacağı

kanaatini doğurmuştur. Aktif izleme alınacak hastalarda mevcut kriterler karşılansa bile mpMRG ile PI-RADS 4 ya da 5 lezyon varlığı KOAK için şüphe uyandırmalıdır. Geniş hasta serileri ile yapılacak çalışmalarla sonuçlarımızın desteklenmesi gerekmektedir.

PIRADS skoruna göre KOAK olma ihtimali yüksek (4 ve 5 skor) 15 hasta RT ile tedavi edildi. Bu hastalardan PI-RADS 4 olarak değerlendirilen ve tümör yüzdeleri %60 ve %80 olarak raporlandırılan iki hastanın kontrol mpMRG tetkikine ulaşıldı. Her iki hastanın tetkikinde nüks veya rezidü tümör ile uyumlu olabilecek sinyal mevcut değildi. Bu nedenle kür olarak değerlendirildi. RT, lokalize pKA'lı hastalarda RP sonuçlarına benzer sağ kalım oranları ve biyokimyasal kontrol sağlayan küratif tedavi seçeneğidir. RT sonrası hasta takibi PSA kontrolü ve metastaz taraması şeklinde yapılmaktadır. Günümüzde rutin uygulamada olmamakla birlikte özellikle lokal nükslerin tespitinde ve tedaviye cavabın değerlendirilmesinde mpMRG ileriki dönemlerde daha sıklıkla kullanılması muhtemel görüntüleme seçeneğidir.

PIRADS skoruna göre KOAK olma ihtimali yüksek (4 ve 5 skor) RP önerilen 20 hastanın 18 tanesine RP yapılmış ve patoloji sonuçlarına ulaşılmıştı. 18 hastanın final Gleason skoru 10 tanesinde 3+3, 7 tanesinde 3+4 ve 1 tanesinde 4+3 olarak raporlanmıştır. Bu sonuçlara göre final Gleason skoru ≥ 7 (3+4 dahil) olan (n=9), 3+3 olup ekstraprostatik yayılımı olan (n=6), Gleason skoru 3+3 olup tümör hacmi> 0,5 cc ve tümör yüzdesi> %50 olan (n=4) hastalar KOAK olarak değerlendirildi. KOAK ihtimali yüksek grubunda değerlendirilip RP yapılan 18 hastanın hepsi final patolojisine göre KOAK'tı. KOAK tanısı koymada çalışmamızın spesifitesi %100 olarak hesaplandı. Gleason skoru 6 olup RP yapılan 182 hasta ile yapılan bir çalışmada 3 farklı gözlemcinin final patolojilerine göre KOAK olan hastaları saptama spesifiteleri %80,5-%81,1 ve %89,9 olarak bulunmuştur (176).

PKa görülme lokalizasyonu literatürde %20-25 santral gland ve %75-80 oranında periferik gland olarak bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda PI-RADS 4 ve 5 kategorideki lezyonların santral ve periferal gland dağılımına baktığımızda literatür ile uyumlu olarak %18,6 santral glandda, %4,2 AFMS'de ve %77,2 ise periferal glandda lezyonların lokalize olduğunu bulduk. PI-RADS 4 ve 5 kategorideki lezyonların %52,9'u sağ glandda, %47,1'i sol glandda yerleşim göstermekteydi. Sağ

ve sol gland dağılımı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ploussard ve ark. yaptığı çalışmada da bizimki ile benzer şekilde sağ ve sol glandda lezyon dağılımında fark saptamamıştı. Literatürde PKa'nın sağ ve sol dağılımında anlamlı farklılık olduğuna dair veri yoktu.

80 hastanın 15 tanesi RT ile tedavi edilmiştir. Bu hastalardan 9 tanesinde multifokal lezyon mevcuttu. Bununla birlikte RT'ye yönlendirilen hastaların tamamı mpMRG bulgularına göre KOAK olma ihtimali yüksek grupta yani PI-RADS skorları 4 ve 5 olarak değerlendirilen hastalardı. Bu hastaların 5 tanesinde PI-RADS 5 tek lezyon, 1 tanesinde PI-RADS 5 2 lezyon, 6 tanesinde PI-RADS 4 tek lezyon, 2 tanesinde birer tane PI-RADS 4 ve 5 lezyon, 1 tanesinde ise 3 adet PI-RADS 4 lezyon mevcuttu. 8 hastanın ise mpMRG'sinde EPE bulgusu izlenmekteydi (n=3 konturda bombeleşme, n= 1 mesane boynu infiltrasyonu, n= 7 1 cm'den uzun kapsül temas uzunluğu). RT yapılan iki hastanın kontrol mpMRG tetkiklerinde rezidü mevcut değildi. 15 hastanın 8 tanesinin tümör biyopsi yüzdesi %50'den ve / veya PSA değeri 10ng/ml'den büyüktü. EPE saptanın hastaların hepsi bu gruptaydı. Geriye kalan 7 hasta ise PSA değerleri ve tümör yüzdeleri değerlendirildiğinde aktif izlem için uygun olabilecek hastalardı.

28 hastaya RP yapılmış bu hastalardan 27'sinin final Gleason patoloji raporuna ulaşılabilmişti. RP yapılan hastalardan 18 tanesi KOAK olma ihtimali yüksek PI-RADS 4 ve 5 kategorideki hastalardı. Diğer 9 hastanın 3 tanesi PI-RADS 3, 6 tanesi ise PI-RADS 2 kategoride değerlendirilmişlerdi. 18 hastanın final Gleason skoru 3+3, 8 hastanın 3+4 ve 1 hastanın ise 4+3 olarak raporlanmıştı. Çalışma grubumuzda başlangıç biyopsi skorları 3+3 olduğu için final Gleason skoru ile 9 (%33,33) hastanın Gleason skorunda artış mevcuttu. Epstein ve ark. (180) 7643 hasta üzerinde yaptıkları biyopsi ve RP Gleason skoru arasında ki uyumu gösteren çalışmada biyopsi sonucu Gleason skoru 5-6 olarak raporlanan hastalarının %36,3'ünde çalışmamızla uyumlu olarak Gleason skorlarında artış bildirilmiştir. Ancak yapılan başka bir çalışmada D'Amico risk sınıflamasına göre düşük risk kategorisinde değerlendirilen (PSA <10 ng/mL ve GS <7 (ISUP grade 1) ve T1c-T2a) hastalarda Gleason skorunun final patoloji ile yükseltime oranı oldukça yüksek %65,3 olarak bulunmuştur (181). Klinik olarak düşük riskli olarak değerlendirilmesine rağmen final patoloji sonucunda yükselme olan bu hastaları

tahmin etmek için klinik olarak kullanılabilecek parametrelerin PSA değerleri ve pozitif kor sayısı olabileceği bildirilmektedir (181). Ancak yapılan bazı çalışmalarda klinik verilerin yeterli olmadığı mpMRG ve genomik testlerden faydalanılması gerektiği de bildirilmiştir (182). mpMRG ile yapılan bir çalışmada biyopsi Gleason skoru 6 olan hasta popülasyonunda PI-RADS skoru 4 veya 5 olarak raporlanan hastaların %85,7 kadarında, PI-RADS 2 ve 3 olan hasta grubunda ise %30 oranında final Gleason skorunda artış bildirilmiştir (175). Bizim çalışmamızda da daha düşük oranda olmakla birlikte PI-RADS 4 ve 5 olarak değerlendirilen RP yapılan 18 hastanın 8 (%44,4) tanesinde final patoloji raporunda artış mevcuttu. Ayrıca Gleason skorunda değişiklik olmamasına rağmen bizim hasta grubumuzun tamamında klinik evrede artış mevcuttu. PI-RADS 2-3 kategorideki 9 hastanın yalnız 1 tanesinde Gleason skor artışı vardı. Aynı çalışmada PI-RADS <3 grubu ile PI-RADS≥4 grubu arasında Gleason skoru yükseltmesi için anlamlı fark bulunmuştur. PI-RADS skorunun 3'ten büyük olması durumda pozitif öngörü değeri %85,7, negatif öngörü değeri %61,9 olarak bulunmuştur (175). mpMRG düşük riskli olarak sınıflanan hastalarda final Gleason skoru artışını öngörmede faydalıdır. PI-RADS 4 veya 5 olarak değerlendirilen hastalardan rebiyopsi yapılıp risk evrelemesi yapılması veya MRG eşliğinde biyopsi yapılması faydalı olabilir. Düşük risk grubunda veya Gleason biyopsi skoru 6 olan hastalarda PI-RADS skorunun 3'ten fazla çıkması KOAK varlığı açısından uyarıcı olmalıdır. Hastanın tedavi planı açısından klinisyene yol gösterici olabilir.

mpMRG'de kullanılan parametrelerin tek başlarına tanıya önemli katkısı olduğu bildirilmektedir. Ancak T2AG'ye ek olarak DAG ve DkMRG sekanslarıyla yapılan mpMRG tetkikinin KOAK tespit etmede daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (183, 184). Fusco ve ark. (183) tarafından yapılan bir çalışmada sensitivite %81 ve spesifite %84 olarak bildirilmiştir. Fütterer ve ark. (184) yayınladığı bir metaanalizde mpMRG'nin KOAK tespit etmede sensitivitesi %58-96, spesifitesi %23-67, pozitif öngörü değeri %34-68, negatif öngörü değeri %63-98 aralığında tespit edilmiştir. RP yapılan 27 hasta grubunda çalışmamızda RP sonucuna göre 19 hasta KOAK 8 hasta ise klinik olarak anlamsız kanser olarak tespit edilmişti. PI-RADS skorlamasında göre KOAK tespit edilen grupta sadece 1 hasta PI-RADS 3 kategoride değerlendirilmiş, diğer 18 hasta PI-RADS 4 ve 5 olarak skorlanmıştı.

Sadece 1 hasta KOAK tanısı koyulamamıştır. RP patoloji sonuçları altın standart olarak alındığında mpMRG'nin sensitvitesi %94,74, spesifitesi %100, pozitif öngörü değeri %100, negatif öngörü değeri %88,89 olarak literatürle benzer olarak bulunmuştur. mpMRG'nın KOAK tespit etmede güçlü bir belirleyici olduğu ve yüksek PI-RADS skoru olan hastalarda KOAK saptanma ihtimalinin daha fazla olduğu bilinmektedir. NiMhurchu ve ark (185) tarafından yapılan PI-RADSv2 skorlarının patolojiye göre KOAK ile korelasyonunu değerlendirildiği çalışmada PI-RADS 3 skorun pozitif öngörü değeri %10,6, PI-RADS 4 skorun pozitif öngörü değeri %44 ve PI-RADS 5 skorun pozitif öngörü değeri %100 olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise PI-RADS skoru ile kanser saptama oranları arasındaki ilişki PI-RADS 3'te %33,1, PI-RADS 4'de % 70,5 ve PI-RADS 5'de % 90,7 idi (186). Çalışmamızda PI-RADS 3 skoru olan hastalarda bu oran %33,3, PI-RADS 4 ve 5 hasta grubunda ise %100 olarak tespit edildi.

RP yapılan grupta KOAK ile önemsiz kanser grubu karşılaştırıldığında yaş her iki grupta benzerdi. PSA değeri ve dansitesi KOAK grubunda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel fark tespit edilmemiştir. Bu hasta grubumuzda PSA değerlerinin genel olarak düşük olmasından kaynaklanmış olabilir. Tüm hasta grubumuzda PSA değeri ortalaması 8,86±7,75 ng/ml ve PSA dansitesi ortalaması 0,158 ± 0,133 ng/ml/cc olarak bulunmuştu. Tüm hastalarımızın Gleason skorunun 6 olduğu göz önüne alındığında klinisyen operasyon kararı vermesi mpMRG bulgularının yanında PSA değerleri ve hastanın yaşı da etkili olmuştur. Bu nedenle PSA değerleri daha yüksek olan hastalar RP ve RT' ye yönlendirilmişken, düşük olan hastalar aktif izleme alınmış olabilir. Bu da çalışmamızda PSA değeri ve dansitesi arasında her iki grupta fark olmamasını neden olmuş olabilir. Ayrıca PSA kansere değil organa özgü bir belirteçtir, duyarlığı düşüktür. Benign durumlarda da yükseklik olabilmektedir. Kanserli hastalarda prostat hacmi ile ters ilişki bildirilmektedir (187). Çalışmamızda KOAK grubunda prostat hacmi daha düşük olarak bulundu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum hasta popülasyonumun az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Aktif izlem klinik önemsiz prostat kanserine sahip hastaların tespit edilerek hastalık ilerlemediği sürece küratif tedavi edilmemeleri esasına dayanmaktadır. Aktif izleme 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan ve düşük riskli prostat kanseri olan

hastalar takibe alınmaktadır. Aktif izlem için literatürde farklı kriterler bildirilmiştir ancak sıklıkla kullanılan PSA ≤10 ng/mL, ≤2 pozitif kor, ≤50% tümör yüzdesi, Gleason skoru ≤6, evre T1c kriterleridir. mpMRG aktif izlem kararı ve takibinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda aktif izlem için uygun adayların takip öncesi veya takiplerinde mpMRG'de PI-RADS 4 ve 5 lezyon olması durumunda evrenin RP ile veya takip biyopsilerinde artma ihtimalinin yüksek olduğu bildirilmektedir (188, 189). Cobelli ve ark. (190) yaptıkları çalışmada aktif izleme uygun olup RP yapılan hastalardan final patoloji sonucuna göre 'upgrade' olan 113 hastanın 112'sinde mpMRG'de görünür kanser odağı tespit etmişlerdir. Benzer şekilde yapılan bir metaanalizde aktif izlem için uygun olup cerrahiyi seçen hastaların %43'ünde Gleason skorunda final patolojide artış olduğu bildirilmektedir. Aynı popülasyonda preoperatif mpMRG'de %73'ünde pozitif MRG bulgusu olduğu, pozitif MRG bulgusu olanların %43'ünde, olmayanların ise %27'sinde Gleason skorunda RP sonucu artış olduğu bildirilmiştir (188). Çalışmamızda 21 hasta aktif izleme alınmıştı. Ancak bunların 4 tanesinin takibine ulaşılamadı ve PI-RADS 4 olarak değerlendirilen 1 hasta takiplerinde PSA yüksekliği olması nedeniyle RT ile tedavi edildi. Geriye kalan 16 hastamızın 11 tanesinin tekrar biyopsisi mevcuttu. mpMRG PI-RADS skoru 2 ve 3 olarak değerlendirilen 6 hastanın tekrar biyopsi sonucu 3+3, PI-RADS 4 kategoride değerlendirilen 3 hastanın 3+3 ve PI-RADS 5 olarak değerlendirilen 2 hastadan birisinin 4+5 diğerinin 3+3 olarak raporlanmıştı. Ancak 3+3 olarak raporlanan PI-RADS 5 lezyonun tümör yüzdesi %70 olarak gelmişti. PIRADS 5 skora sahip lezyonların rebiyopside KOAK ihtimali olduğu tespit edilmiş oldu. Her iki hastada aktif izlemden çıkarıldı, tedavi planı upgrade hastalığa yönelik yeniden planlandı. PIRADS 4 kategoride değerlendirilen rebiyopsi sonucu 3+3 gelen hastaların rebiyopsileri sistematik biyopsi ile elde edilmişti. Bu yüzden MR fizyon biyopsisinde upgrade ihtimalinin halen var olduğunu düşünüyoruz.

80 hastamızın 31 tanesi aktif izlem kriterlerini karşılamaktaydı. Bu hastalardan 23 tanesinin rebiyopsi veya RP Gleason skorları mevcuttu. 23 hastanın 13 tanesi PI-RADS 2-3, 10 tanesi ise PI-RADS 4-5 olarak değerlendirilmiştir. PI-RADS 2 ve 3 olarak değerlendirilen hastaların 7 tanesinin RP sonucu klinik olarak önemsiz, diğer 6 tanesini biyopsi sonucu 3+3 olarak raporlanmıştı. mpMRG ile

düşük skorlanan KOAK ihtimali düşük grupta değerlendirilen hastalarımız hiçbiri ‘upgrade’ olmamıştı. PI-RADS 4 ve 5 olan 10 hastamızın 5 tanesi RP sonucu KOAK olarak değerlendirilmiş, geri kalan 5 hastanın 4 tanesinin rebiyopsi sonucu 3+3, 1 tanesi 4+5 olarak gelmişti. 3+3 olarak Gleason skoru raporlanan bir hastanın tümör yüzdesi>%50 olduğu için aktif izlem kriterlerini takiplerinde sağlamamıştır. Sonuç olarak 10 hastanın 7 tanesinde RP veya rebiyopsi sonucuna göre ‘upgrade’ izlenmişti. Literatürle uyumlu olarak mpMRG’sinde pozitif bulgu raporlanan hastalarımızın %70’inde ‘upgrade’ saptanmıştır. Aktif izlem kriterlerini sağlayan 7 hasta RT ile 10 hasta RP ile tedavi edilmişti. Her ne kadar rutin algoritmalarda yer almasa da klinisyen PI-RADS skorunu göz önüne almış olabilir.

KOAK ihtimali yüksek (PI-RADS 4-5) ve düşük (PI-RADS 2-3) hasta grupları arasında biyopsi tümör yüzdelerini kıyasladığımızda, gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. İhtimali düşük grupta TRUS biyopsi yüzdesi %16,37±13,68, yüksek grupta %48,01±29,76 olarak hesaplandı. Tümör yüzdesinin %50’ den fazla olması aktif izlem kriterlerinden biri olduğu için tümör yüzdeleri arasındaki farkın anlamlı olması aktif izlemde PI-RADS skorunun önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda toplam hasta sayısının görece az olması, rebiyopsilerin hepsinin mpMRG’deki hedef lezyona yönelik yapılmaması ve RP yapılan hasta sayımızın az olması çalışmamızın limitasyonlarındandı. RT ve aktif izlem grubundaki hastaların çoğunun kontrol MRG veya tekrar biyopsi sonuçlarının olmaması diğer limitasyonlarımızdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PKa tanı, tarama ve tedavi planı hem ülkemizde hem de dünyada bazı benimsenen temel ilkeler olmakla birlikte halen tartışmalı bir konudur. Görüntüleme yöntemlerinin daha fazla rol almaya başlamasıyla birlikte değişkenlik göstermiştir ve yakın gelecekte değişkenlik göstermesi de muhtemeldir. Güncel uygulamada mpMRG tarama, tanı ve takip algoritmasında rutin olarak henüz yer almasa da bu konuda yapılan çalışmalar hem tanı hem tarama hem de tedavi planında önemli katkılar sunduğunu bildirmektedir.

Tedavi seçenekleri arasında bulunan aktif izlem güncel uygulamada daha fazla yer almaya başlamıştır. Aktif izlem kriterlerinin ise ideal olmadığı bilinmektedir. Yapılan çok sayıda çalışma aktif izlem adayı olarak değerlendirilen hasta grubunun önemli bir kısmının başlangıçta tespit edilemeyen anlamlı kansere sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar da bu yöndedir. Bu durum aktif izlem kriterlerinden olan prostat biyopsisinin yanlış negatif oranının yüksekliğinden ve biyopsinin lezyona yönelik değil sistematik olmasından kaynaklanmaktadır.

Aktif izlem kararı vermede TRUS biyopsiye ek olarak karar mekanizmasında rol oynayacak güvenilir nonivaziv tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. mpMRG bu konudaki eksikliği tamamlamaya aday görüntüleme yöntemidir. PKa tanısındaki sensitivitenin ve negatif öngörü değerinin yüksek olmasından dolayı güncel uygulamada rutin uygulamada henüz yer almasa da aktif izlem kararı verilen hastalarda mpMRG incelemesi yapılması yanlış düşük evrelemeyi önlemeye yardımcı olacaktır. Aynı zamanda aktif izlem kararı verilen hastalarda rebiyopsilerin mpMRG eşliğinde hedefe yönelik yapılması tanısal doğruluğu artıracaktır. Gelecekte bu hasta grubunda sistematik biyopsi sıklığını azaltıp, izlemde kullanılabilir.

Güncel küratif tedavi seçeneklerinden olan RT'nin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, tedavinin izleminde ve RT için uygun hasta seçiminde mpMRG güvenilir görüntüleme yöntemi olarak görünmektedir.

Prostat kanseri tedavisindeki amaçlardan biri olan gereksiz fazla tedavinin (over-treatmentin) önlenmesinde mpMRG yüksek negatif öngörü değerleri ile klinik olarak anlamlı ve anlamsız kanseri bulunan hasta gruplarının ayrımında kullanılabilinir. RP adayı hastaların triajında uygulanabilir görünmektedir.

Sonuç olarak, PKa tedavi seçeneğini belirlemede güncel uygulanan yöntemler tedavi amaçlarını tümüyle karşılayamamaktadır. Halen kimi hastaların yetersiz, daha az oranda olsa da kimilerinin ise fazla tedavi edilmesi söz konusudur. mpMRG tedavi seçeneğini belirlemede, tedavi takibinde ve izlem sürecinde etkin, güvenilir, non-invaziv görüntüleme yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(1):7-30.
2. Ghai S, Toi A. Role of transrectal ultrasonography in prostate cancer. Radiologic clinics of North America. 2012;50(6):1061-73.
3. Dunn MW. Prostate Cancer Screening. Seminars in oncology nursing. 2017;33(2):156-64.
4. Halpern JA, Oromendia C, Shoag JE, Mittal S, Cosiano MF, Ballman KV, et al. Use of Digital Rectal Examination as an Adjunct to Prostate Specific Antigen in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer. The Journal of urology. 2018;199(4):947-53.
5. Yacoub JH, Oto A, Miller FH. MR imaging of the prostate. Radiologic clinics of North America. 2014;52(4):811-37.
6. Chen FK, de Castro Abreu AL, Palmer SL. Utility of Ultrasound in the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Prostate Cancer: State of the Art. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2016;57(Suppl 3):13s-8s.
7. Raja J, Ramachandran N, Munneke G, Patel U. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. Clinical radiology. 2006;61(2):142-53.
8. Franiel T, Stephan C, Erbersdobler A, Dietz E, Maxeiner A, Hell N, et al. Areas suspicious for prostate cancer: MR-guided biopsy in patients with at least one transrectal US-guided biopsy with a negative finding--multiparametric MR imaging for detection and biopsy planning. Radiology. 2011;259(1):162-72.
9. Lawrentschuk N, Haider MA, Daljeet N, Evans A, Toi A, Finelli A, et al. 'Prostatic evasive anterior tumours': the role of magnetic resonance imaging. BJU international. 2010;105(9):1231-6.

10. Yakar D, Hambrock T, Hoeks C, Barentsz JO, Futterer JJ. Magnetic resonance-guided biopsy of the prostate: feasibility, technique, and clinical applications. Topics in magnetic resonance imaging : TMRI. 2008;19(6):291-5.

11. An JY, Sidana A, Holzman SA, Baiocco JA, Mehralivand S, Choyke PL, et al. Ruling out clinically significant prostate cancer with negative multi-parametric MRI. International urology and nephrology. 2018;50(1):7-12.

12. Hamoen EHJ, 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. European urology. 2015;67(6):1112-21.

13. Shah RB, Zhou M. Recent advances in prostate cancer pathology: Gleason grading and beyond. Pathology international. 2016;66(5):260-72.

14. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. The Urologic clinics of North America. 2016;43(3):279-88.

15. Gondos B. Development of the reproductive organs. Annals of clinical and laboratory science. 1985;15(5):363-73.

16. Francis JC, Swain A. Prostate Organogenesis. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2018;8(7).

17. Marker PC, Donjacour AA, Dahiya R, Cunha GR. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. Developmental biology. 2003;253(2):165-74.

18. Keith L. Moore AFD, Anne M.R. Agur. Clinically oriented anatomy. 6th ed. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2010. 377-9 p.

19. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2011;40(3):565-75, viii-ix.

20. Bhavsar A, Verma S. Anatomic imaging of the prostate. BioMed research international. 2014;2014:728539.

21. Standring S. Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice. Forty-first edition ed. New York: Elsevier Limited; 2016. 1266-70 p.

22. Kai H. Hammerich GEA, Thomas M. Wheeler. Anatomy of the prostate gland and surgical pathology of prostate cancer. In: Hedvig Hricak PTS, editor. Prostate Cancer. New York: Cambridge University Press; 2009. p. 1-10.

23. Anafarta K AN, Bedük Y. Temel Üroloji. Dördüncü Baskı ed. Ankara: Güneş Kitapevi; 2011. 15-6 p.

24. Hayward SW, Cunha GR. The prostate: development and physiology. Radiologic clinics of North America. 2000;38(1):1-14.

25. John E Hall ACG. Guyton and Hall textbook of medical physiology. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2011. 976 p.

26. Hacıkamiloğlu E, Boztaş G, Dündar S, Utku EŞ, Ergün AK, Seviç A, Tütüncü S, Seymen E. Türkiye Kanser İstatistikleri. İrfan ŞENCAN BK, editor. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2017. 32 p.

27. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2018;8(12).

28. Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S, Khan A. Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2014;15(22):9575-8.

29. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. The Canadian journal of urology. 2008;15(1):3866-71.

30. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. American journal of men's health. 2018;12(6):1807-23.

31. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clinical epidemiology. 2012;4:1-11.

32. Patel AR, Klein EA. Risk factors for prostate cancer. Nature clinical practice Urology. 2009;6(2):87-95.

33. Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. Lancet (London, England). 2003;361(9360):859-64.

34. Frankel S, Smith GD, Donovan J, Neal D. Screening for prostate cancer. Lancet (London, England). 2003;361(9363):1122-8.

35. Goh CL, Schumacher FR, Easton D, Muir K, Henderson B, Kote-Jarai Z, et al. Genetic variants associated with predisposition to prostate cancer and potential clinical implications. Journal of internal medicine. 2012;271(4):353-65.

36. Elo JP, Visakorpi T. Molecular genetics of prostate cancer. Annals of medicine. 2001;33(2):130-41.

37. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. BJU international. 2003;91(9):789-94.

38. Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. Journal of the National Cancer Institute. 2002;94(18):1358-65.

39. Rebbeck TR. Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. Seminars in radiation oncology. 2017;27(1):3-10.

40. Hsing AW, Chua S, Jr., Gao YT, Gentzschein E, Chang L, Deng J, et al. Prostate cancer risk and serum levels of insulin and leptin: a population-based study. Journal of the National Cancer Institute. 2001;93(10):783-9.

41. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. Journal of the National Cancer Institute. 1996;88(16):1118-26.

42. Giovannucci EL, Liu Y, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer. Archives of internal medicine. 2005;165(9):1005-10.

43. Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. American journal of public health. 2010;100(4):693-701.

44. Hamilton W, Sharp DJ, Peters TJ, Round AP. Clinical features of prostate cancer before diagnosis: a population-based, case-control study. The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners. 2006;56(531):756-62.

45. Federman DG, Pitkin P, Carbone V, Concato J, Kravetz JD. Screening for prostate cancer: are digital rectal examinations being performed? Hospital practice (1995). 2014;42(2):103-7.

46. Tricoli JV, Schoenfeldt M, Conley BA. Detection of prostate cancer and predicting progression: current and future diagnostic markers. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2004;10(12 Pt 1):3943-53.

47. Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, Trachtenberg J, Pauker SG, Detsky AS. Screening for prostate cancer. A decision analytic view. Jama. 1994;272(10):773-80.

48. Lilja H. Biology of prostate-specific antigen. Urology. 2003;62(5 Suppl 1):27-33.

49. Yousef GM, Diamandis EP. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. Endocrine reviews. 2001;22(2):184-204.

50. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. The Journal of urology. 1999;162(2):293-306.

51. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. The New England journal of medicine. 1991;324(17):1156-61.

52. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. The Journal of urology. 2017;197(2s):S200-s7.

53. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. The Journal of urology. 1994;152(6 Pt 1):2037-42.

54. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. The Journal of urology. 2009;182(5):2232-41.

55. van Renterghem K, Van Koeveringe G, Achten R, van Kerrebroeck P. A new algorithm in patients with elevated and/or rising prostate-specific antigen level, minor lower urinary tract symptoms, and negative multisite prostate biopsies. International urology and nephrology. 2010;42(1):29-38.

56. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. The Journal of urology. 2008;179(6):2181-5; discussion 5-6.

57. Gjertson CK, Albertsen PC. Use and assessment of PSA in prostate cancer. The Medical clinics of North America. 2011;95(1):191-200.

58. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. Jama. 1998;279(19):1542-7.

59. Moul JW, Sesterhenn IA, Connelly RR, Douglas T, Srivastava S, Mostofi FK, et al. Prostate-specific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. Jama. 1995;274(16):1277-81.

60. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. Jama. 1993;270(7):860-4.

61. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. The New England journal of medicine. 2004;350(22):2239-46.

62. Serefoglu EC, Altinova S, Ugras NS, Akincioglu E, Asil E, Balbay MD. How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection of prostate cancer? Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada. 2013;7(5-6):E293-8.

63. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. European urology. 2011;59(1):61-71.

64. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. European urology. 2010;57(1):79-85.

65. Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. Reviews in urology. 2008;10(4):262-80.

66. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. The Journal of urology. 1989;142(1):66-70.

67. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. The Journal of urology. 1998;159(2):471-5; discussion 5-6.

68. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. The Journal of urology. 2000;163(1):152-7.

69. Silletti JP, Gordon GJ, Bueno R, Jaklitsch M, Loughlin KR. Prostate biopsy: past, present, and future. Urology. 2007;69(3):413-6.

70. Sehn JK. Prostate Cancer Pathology: Recent Updates and Controversies. Missouri medicine. 2018;115(2):151-5.

71. Morote J, Comas I, Planas J. Re: Nicolas Mottet, Joaquim Bellmunt, Erik Briers, et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2017. http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer: How to Assess the Efficacy of Medical Castration. European urology. 2018;73(5):e134-e5.

72. Van der Kwast T, Bubendorf L, Mazerolles C, Raspollini MR, Van Leenders GJ, Pihl CG, et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Virchows Archiv : an international journal of pathology. 2013;463(3):367-77.

73. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, De Santis M, Fanti S, et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2018. http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer.

74. Adamczyk P, Wolski Z, Butkiewicz R, Nussbeutel J, Drewa T. Significance of atypical small acinar proliferation and extensive high-grade prostatic intraepithelial neoplasm in clinical practice. Central European journal of urology. 2014;67(2):136-41.

75. Venigalla S, Zhao C, Miyamoto H. Histopathologic features of atypical glands on prostate biopsy: nucleolar size is a predictor of subsequent detection of prostatic adenocarcinoma. The Prostate. 2013;73(4):376-81.

76. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. The Journal of urology. 2000;163(1):158-62.

77. Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. Cancer. 1987;59(4):788-94.

78. Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu. 2016;28(1):58-64.

79. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer chemotherapy reports. 1966;50(3):125-8.

80. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. The Journal of urology. 1974;111(1):58-64.

81. Baydar DE, Epstein JIJTJP. Gleason grading system, modifications and additions to the original scheme. 2009;25(3):59-7.

82. Pospihalj B. Staging of prostate cancer: a review with reference for further refinement. Analytical and quantitative cytopathology and histopathology. 2015;37(1):69-74.

83. Patriarca S, Ferretti S, Zanetti R. [TNM Classification of malignant tumours - Eighth edition: which news?]. Epidemiologia e prevenzione. 2017;41(2):140-3.

84. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. BJU international. 2013;111(1):22-9.

85. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, Schnall M, Schultz D, Cote K, et al. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. The Journal of urology. 2000;164(3 Pt 1):759-63.

86. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. The Journal of urology. 1990;143(4):747-52.

87. Smith JA, Jr., Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. The Journal of urology. 1997;157(3):902-6.

88. Stone NN, Stock RG, Parikh D, Yeghiayan P, Unger P. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. The Journal of urology. 1998;160(5):1722-6.

89. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. The Journal of urology. 2004;171(6 Pt 1):2122-7.

90. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. European urology. 2016;70(6):926-37.

91. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Skeletal radiology. 2014;43(11):1503-13.

92. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, Annet L, Jamar F, Machiels JP, et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified "all-in-one" imaging approach? The Prostate. 2014;74(5):469-77.

93. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Jama. 1998;280(11):969-74.

94. Sarkar S, Das S. A Review of Imaging Methods for Prostate Cancer Detection. Biomedical engineering and computational biology. 2016;7(Suppl 1):1-15.

95. Ohori M, Kattan MW, Utsunomiya T, Suyama K, Scardino PT, Wheeler TM. Do impalpable stage T1c prostate cancers visible on ultrasound differ from those not visible? The Journal of urology. 2003;169(3):964-8.

96. Terris MK, Stamey TA. Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. The Journal of urology. 1991;145(5):984-7.

97. Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. The Journal of urology. 1989;142(1):76-82.

98. Toi A, Neill MG, Lockwood GA, Sweet JM, Tammsalu LA, Fleshner NE. The continuing importance of transrectal ultrasound identification of prostatic lesions. The Journal of urology. 2007;177(2):516-20.

99. Shinohara K, Scardino PT, Carter SS, Wheeler TM. Pathologic basis of the sonographic appearance of the normal and malignant prostate. The Urologic clinics of North America. 1989;16(4):675-91.

100. Rifkin MD, Dahnert W, Kurtz AB. State of the art: endorectal sonography of the prostate gland. AJR American journal of roentgenology. 1990;154(4):691-700.

101. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. Radiology. 2007;243(1):28-53.

102. Cheng S, Rifkin MD. Color Doppler imaging of the prostate: important adjunct to endorectal ultrasound of the prostate in the diagnosis of prostate cancer. Ultrasound quarterly. 2001;17(3):185-9.

103. Amiel GE, Slawin KM. Newer modalities of ultrasound imaging and treatment of the prostate. The Urologic clinics of North America. 2006;33(3):329-37.

104. Sakarya ME, Arslan H, Unal O, Atilla MK, Aydin S. The role of power Doppler ultrasonography in the diagnosis of prostate cancer: a preliminary study. British journal of urology. 1998;82(3):386-8.

105. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, Chabi C, Atassi A, Bremon JM, et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. European urology. 2003;44(1):21-30; discussion -1.

106. Good DW, Stewart GD, Hammer S, Scanlan P, Shu W, Phipps S, et al. Elasticity as a biomarker for prostate cancer: a systematic review. BJU international. 2014;113(4):523-34.

107. Pallwein L, Mitterberger M, Struve P, Horninger W, Aigner F, Bartsch G, et al. Comparison of sonoelastography guided biopsy with systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. European radiology. 2007;17(9):2278-85.

108. Russo G, Mischi M, Scheepens W, De la Rosette JJ, Wijkstra H. Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging. BJU international. 2012;110(11 Pt C):E794-808.

109. Li Y, Tang J, Fei X, Gao Y. Diagnostic performance of contrast enhanced ultrasound in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Academic radiology. 2013;20(2):156-64.

110. O'Dowd GJ, Veltri RW, Orozco R, Miller MC, Oesterling JE. Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. The Journal of urology. 1997;158(3 Pt 1):687-98.

111. Prando A, Wallace S. Helical CT of prostate cancer: early clinical experience. AJR American journal of roentgenology. 2000;175(2):343-6.

112. Taoka T, Mayr NA, Lee HJ, Yuh WT, Simonson TM, Rezai K, et al. Factors influencing visualization of vertebral metastases on MR imaging versus bone scintigraphy. AJR American journal of roentgenology. 2001;176(6):1525-30.

113. Lin K, Szabo Z, Chin BB, Civelek AC. The value of a baseline bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer. Clinical nuclear medicine. 1999;24(8):579-82.

114. Phelps ME. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2000;97(16):9226-33.

115. Jadvar H. Prostate cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-acetate, and 18F- or 11C-choline. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2011;52(1):81-9.

116. Chang CH, Wu HC, Tsai JJ, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Detecting metastatic pelvic lymph nodes by 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography in patients with prostate-specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. Urologia internationalis. 2003;70(4):311-5.

117. Marko J, Gould CF, Bonavia GH, Wolfman DJ. State-of-the-art imaging of prostate cancer. Urologic oncology. 2016;34(3):134-46.

118. Turkbey B, Mena E, Shih J, Pinto PA, Merino MJ, Lindenberg ML, et al. Localized prostate cancer detection with 18F FACBC PET/CT: comparison with MR imaging and histopathologic analysis. Radiology. 2014;270(3):849-56.

119. von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. Nuclear medicine communications. 2014;35(3):221-30.

120. Bouchelouche K, Turkbey B, Choyke PL. Advances in imaging modalities in prostate cancer. Current opinion in oncology. 2015;27(3):224-31.

121. Ross JS, Sheehan CE, Fisher HA, Kaufman RP, Jr., Kaur P, Gray K, et al. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2003;9(17):6357-62.

122. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane

Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. European urology. 2019.

123. 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. European urology. 2016;69(1):16-40.

124. Greer MD, Shih JH, Lay N, Barrett T, Kayat Bittencourt L, Borofsky S, et al. Validation of the Dominant Sequence Paradigm and Role of Dynamic Contrast-enhanced Imaging in PI-RADS Version 2. Radiology. 2017;285(3):859-69.

125. Turkbey B, Choyke PL. Multiparametric MRI and prostate cancer diagnosis and risk stratification. Current opinion in urology. 2012;22(4):310-5.

126. Hricak H, Dooms GC, McNeal JE, Mark AS, Marotti M, Avallone A, et al. MR imaging of the prostate gland: normal anatomy. AJR American journal of roentgenology. 1987;148(1):51-8.

127. Wang L, Mazaheri Y, Zhang J, Ishill NM, Kuroiwa K, Hricak H. Assessment of biologic aggressiveness of prostate cancer: correlation of MR signal intensity with Gleason grade after radical prostatectomy. Radiology. 2008;246(1):168-76.

128. Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, Sun L, Yaffe MJ, Trachtenberg J, et al. Intermixed normal tissue within prostate cancer: effect on MR imaging measurements of apparent diffusion coefficient and T2--sparse versus dense cancers. Radiology. 2008;249(3):900-8.

129. Panebianco V, Giganti F, Kitzing YX, Cornud F, Campa R, De Rubeis G, et al. An update of pitfalls in prostate mpMRI: a practical approach through the lens of PI-RADS v. 2 guidelines. Insights into imaging. 2018;9(1):87-101.

130. Yoo S, Kim JK, Jeong IG. Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: A review and update for urologists. Korean journal of urology. 2015;56(7):487-97.

131. Krishna S, Lim CS, McInnes MDF, Flood TA, Shabana WM, Lim RS, et al. Evaluation of MRI for diagnosis of extraprostatic extension in prostate cancer. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2018;47(1):176-85.

132. Baliyan V, Das CJ, Sharma R, Gupta AK. Diffusion weighted imaging: Technique and applications. World journal of radiology. 2016;8(9):785-98.

133. Malayeri AA, El Khouli RH, Zaheer A, Jacobs MA, Corona-Villalobos CP, Kamel IR, et al. Principles and applications of diffusion-weighted imaging in cancer detection, staging, and treatment follow-up. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2011;31(6):1773-91.

134. Gibbs P, Tozer DJ, Liney GP, Turnbull LW. Comparison of quantitative T2 mapping and diffusion-weighted imaging in the normal and pathologic prostate. Magnetic resonance in medicine. 2001;46(6):1054-8.

135. Somford DM, Futterer JJ, Hambrock T, Barentsz JO. Diffusion and perfusion MR imaging of the prostate. Magnetic resonance imaging clinics of North America. 2008;16(4):685-95, ix.

136. Ueno Y, Takahashi S, Ohno Y, Kitajima K, Yui M, Kassai Y, et al. Computed diffusion-weighted MRI for prostate cancer detection: the influence of the combinations of b-values. The British journal of radiology. 2015;88(1048):20140738.

137. Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SW, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. Radiology. 2011;261(1):46-66.

138. Bonekamp D, Macura KJ. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of the prostate. Topics in magnetic resonance imaging : TMRI. 2008;19(6):273-84.

139. Alonzi R, Padhani AR, Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. European journal of radiology. 2007;63(3):335-50.

140. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, et al. Dynamic TurboFLASH subtraction technique for

contrast-enhanced MR imaging of the prostate: correlation with histopathologic results. Radiology. 1997;203(3):645-52.

141. Verma S, Rajesh A, Futterer JJ, Turkbey B, Scheenen TW, Pang Y, et al. Prostate MRI and 3D MR spectroscopy: how we do it. AJR American journal of roentgenology. 2010;194(6):1414-26.

142. Casciani E, Polettini E, Bertini L, Masselli G, Emiliozzi P, Amini M, et al. Contribution of the MR spectroscopic imaging in the diagnosis of prostate cancer in the peripheral zone. Abdominal imaging. 2007;32(6):796-802.

143. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. The Journal of urology. 2002;167(6):2435-9.

144. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. The Journal of urology. 1997;157(2):559-62.

145. Nix JW, Turkbey B, Hoang A, Volkin D, Yerram N, Chua C, et al. Very distal apical prostate tumours: identification on multiparametric MRI at 3 Tesla. BJU international. 2012;110(11 Pt B):E694-700.

146. Turkbey B, Mani H, Shah V, Rastinehad AR, Bernardo M, Pohida T, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. The Journal of urology. 2011;186(5):1818-24.

147. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mege-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. European radiology. 2013;23(7):2019-29.

148. Futterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, Veltman J, Huisman HJ, Vos P, et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. Radiology. 2006;241(2):449-58.

149. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, Evans AJ, Hashmi AT, Lockwood G, et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for

localization of prostate cancer. AJR American journal of roentgenology. 2007;189(2):323-8.

150. Kim CK, Park BK, Kim B. Localization of prostate cancer using 3T MRI: comparison of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced imaging. Journal of computer assisted tomography. 2006;30(1):7-11.

151. Zakian KL, Sircar K, Hricak H, Chen HN, Shukla-Dave A, Eberhardt S, et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. Radiology. 2005;234(3):804-14.

152. Futterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, Jager GJ, Hulsbergen-Van de Kaa CA, Witjes JA, et al. Prostate cancer: local staging at 3-T endorectal MR imaging--early experience. Radiology. 2006;238(1):184-91.

153. Bloch BN, Genega EM, Costa DN, Pedrosa I, Smith MP, Kressel HY, et al. Prediction of prostate cancer extracapsular extension with high spatial resolution dynamic contrast-enhanced 3-T MRI. European radiology. 2012;22(10):2201-10.

154. Verma S, Rajesh A, Morales H, Lemen L, Bills G, Delworth M, et al. Assessment of aggressiveness of prostate cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical prostatectomy. AJR American journal of roentgenology. 2011;196(2):374-81.

155. Turkbey B, Shah VP, Pang Y, Bernardo M, Xu S, Kruecker J, et al. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? Radiology. 2011;258(2):488-95.

156. Peng Y, Jiang Y, Yang C, Brown JB, Antic T, Sethi I, et al. Quantitative analysis of multiparametric prostate MR images: differentiation between prostate cancer and normal tissue and correlation with Gleason score--a computer-aided diagnosis development study. Radiology. 2013;267(3):787-96.

157. Perera M, Krishnananthan N, Lindner U, Lawrentschuk N. An update on focal therapy for prostate cancer. Nature reviews Urology. 2016;13(11):641-53.

158. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(1):126-31.

159. Demirel HC, Davis JW. Multiparametric magnetic resonance imaging: Overview of the technique, clinical applications in prostate biopsy and future directions. Turkish journal of urology. 2018;44(2):93-102.

160. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, Gallo T, Macera A, Bona MC, et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. European radiology. 2009;19(3):761-9.

161. Liauw SL, Pitroda SP, Eggener SE, Stadler WM, Pelizzari CA, Vannier MW, et al. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2013;85(2):378-84.

162. Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. Radiology. 2013;268(2):461-9.

163. Marks L, Young S, Natarajan S. MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy. Current opinion in urology. 2013;23(1):43-50.

164. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. European radiology. 2012;22(4):746-57.

165. Nguyen CT, Kattan MW. Formalized prediction of clinically significant prostate cancer: is it possible? Asian journal of andrology. 2012;14(3):349-54.

166. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. European urology. 2019.

167. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians. 2014;64(1):9-29.

168. Rodriguez JF, Eggener SE. Prostate Cancer and the Evolving Role of Biomarkers in Screening and Diagnosis. Radiologic clinics of North America. 2018;56(2):187-96.

169. Lawton CAF. Prostate Cancer: Improving the Flow of Research. Radiology. 2018;287(1):5-9.

170. Quon JS, Moosavi B, Khanna M, Flood TA, Lim CS, Schieda N. False positive and false negative diagnoses of prostate cancer at multi-parametric prostate MRI in active surveillance. Insights into imaging. 2015;6(4):449-63.

171. Leapman MS, Carroll PR. What is the best way not to treat prostate cancer? Urologic oncology. 2017;35(2):42-50.

172. Moon DH, Efstathiou JA, Chen RC. What is the best way to radiate the prostate in 2016? Urologic oncology. 2017;35(2):59-68.

173. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. The Journal of urology. 2001;166(1):104-9; discussion 9-10.

174. Fascelli M, George AK, Frye T, Turkbey B, Choyke PL, Pinto PA. The role of MRI in active surveillance for prostate cancer. Current urology reports. 2015;16(6):42.

175. Zhai L, Fan Y, Sun S, Wang H, Meng Y, Hu S, et al. PI-RADS v2 and periprostatic fat measured on multiparametric magnetic resonance imaging can predict upgrading in radical prostatectomy pathology amongst patients with biopsy Gleason score 3 + 3 prostate cancer. Scandinavian journal of urology. 2018;52(5-6):333-9.

176. Seo JW, Shin SJ, Taik Oh Y, Jung DC, Cho NH, Choi YD, et al. PI-RADS Version 2: Detection of Clinically Significant Cancer in Patients With Biopsy Gleason Score 6 Prostate Cancer. AJR American journal of roentgenology. 2017;209(1):W1-w9.

177. Barrett T. What is multiparametric-MRI of the prostate and why do we need it? 2015.

178. An JY, Sidana A, Holzman SA, Baiocco JA, Mehralivand S, Choyke PL, et al. Ruling out clinically significant prostate cancer with negative multi-parametric MRI. 2018;50(1):7-12.

179. Turkbey B, Mani H, Aras O, Ho J, Hoang A, Rastinehad AR, et al. Prostate cancer: can multiparametric MR imaging help identify patients who are candidates for active surveillance? 2013;268(1):144-52.

180. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PMJEu. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. 2012;61(5):1019-24.

181. Porcaro AB, Siracusano S, de Luyk N, Corsi P, Sebben M, Tafuri A, et al. Low-risk prostate cancer and tumor upgrading in the surgical specimen: analysis of clinical factors predicting tumor upgrading in a contemporary series of patients who were evaluated according to the modified Gleason score grading system. 2016;10(3):118-25.

182. Yang DD, Mahal BA, Muralidhar V, Nezolosky MD, Vastola ME, Labe SA, et al. Risk of upgrading and upstaging among 10 000 patients with Gleason 3+ 4 favorable intermediate-risk prostate cancer. 2017.

183. Fusco R, Sansone M, Granata V, Setola SV, Petrillo AJIa, cancer. A systematic review on multiparametric MR imaging in prostate cancer detection. 2017;12(1):57.

184. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with

multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. 2015;68(6):1045-53.

185. NiMhurchu E, O'Kelly F, Murphy I, Lavelle L, Collins C, Lennon G, et al. Predictive value of PI-RADS classification in MRI-directed transrectal ultrasound guided prostate biopsy. 2016;71(4):375-80.

186. Greer MD, Shih JH, Lay N, Barrett T, Kayat Bittencourt L, Borofsky S, et al. Validation of the dominant sequence paradigm and role of dynamic contrast-enhanced imaging in PI-RADS version 2. 2017;285(3):859-69.

187. Al-Khalil S, Ibilibor C, Cammack JT, de Riese WJR, urology ri. Association of prostate volume with incidence and aggressiveness of prostate cancer. 2016;8:201.

188. Schoots IG, Petrides N, Giganti F, Bokhorst LP, Rannikko A, Klotz L, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. 2015;67(4):627-36.

189. Zhai L, Fan Y, Meng Y, Feng X, Yu W, Jin JJPc, et al. The role of Prostate Imaging Reporting and Data System score in Gleason 3+ 3 active surveillance candidates enrollment: a diagnostic meta-analysis. 2018.

190. De Cobelli O, Terracciano D, Tagliabue E, Raimondi S, Bottero D, Cioffi A, et al. Predicting pathological features at radical prostatectomy in patients with prostate cancer eligible for active surveillance by multiparametric magnetic resonance imaging. 2015;10(10):e0139696.