

T. C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



**MULTİPARAMETRİK MRG İLE PROSTAT KANSERİ TEŞHİSİNDE  
PERFÜZYON MRG'NİN TANIYA KATKISININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ESRA KAHVECİ**

**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. LEYLA KARACA**

**MALATYA-2019**

## İÇİNDEKİLER

|                                                             |      |
|-------------------------------------------------------------|------|
| ÖNSÖZ .....                                                 | III  |
| ÖZET.....                                                   | IV   |
| ABSTRACT.....                                               | VI   |
| SİMGE ve KISALTMALAR.....                                   | VIII |
| RESİMLER DİZİNİ.....                                        | X    |
| TABLolar DİZİNİ .....                                       | XII  |
| Tablo 1: Yaşa göre PSA referans aralıkları.....             | XII  |
| GRAFİK DİZİNİ.....                                          | XIV  |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....                                       | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER .....                                      | 2    |
| 2.1.PROSTAT BEZ ANATOMİ VE EMBRİYOLOJİSİ.....               | 2    |
| 2.1.1.Prostat Zonal Anatomisi.....                          | 2    |
| 2.1.2.Prostat Vasküler Anatomisi.....                       | 4    |
| 2.1.3. Prostat İnnervasyonu.....                            | 6    |
| 2.2.PROSTAT BEZ EMBRİYOLOJİSİ .....                         | 7    |
| 2.3.    PROSTAT BEZ HİSTOLOJİSİ.....                        | 7    |
| 2.4. SEMİNAL VEZİKÜL ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ.....            | 8    |
| 2.5. PROSTAT KANSERİ.....                                   | 9    |
| 2.5.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi.....                 | 9    |
| 2.5.2. Prostat Kanseriinde Klinik Bulgular .....            | 10   |
| 2.5.3. Prostat Kanseriinde Tanı .....                       | 10   |
| 2.6. PROSTAT GLANDIN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ ..... | 14   |
| 2.6.1. Gleason Derecelendirme Sistemi .....                 | 15   |
| 2.7. PROSTAT BEZ RADYOLOJİSİ .....                          | 16   |
| 2.7.1. Transrektal Ultrasonografi (TRUS) .....              | 16   |

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| 2.7.2. Bilgisayarlı Tomografi .....                       | 17 |
| 2.7.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....                 | 17 |
| 2.8. MULTİPARAMETRİK PROSTAT MR .....                     | 17 |
| 2.8.1. Görüntülemeye Hazırlık.....                        | 18 |
| 2.8.2. Konvansiyonel Sekanslar .....                      | 19 |
| 2.8.3. Fonksiyonel Sekanslar .....                        | 19 |
| 2.8.4. Görüntülerin Yorumlanması .....                    | 24 |
| 3 MATERYAL VE METOD .....                                 | 36 |
| 3.1. Radyolojik Görüntüleme ve Değerlendirme Tekniği..... | 37 |
| 3.2. Histopatolojik Değerlendirme Tekniği .....           | 39 |
| 4 BULGULAR.....                                           | 40 |
| 5 TARTIŞMA .....                                          | 58 |
| 6 SONUÇ .....                                             | 65 |
| 7 KAYNAKLAR .....                                         | 66 |

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime yaptıkları katkılarından, esirgemedikleri ilgi ve desteklerinden dolayı başta Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Ramazan Kutlu olmak üzere Radyoloji ABD Öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Kaya Saraç, Prof. Dr. Ahmet Sığırcı, Doç. Dr. Ayşegül Sağır Kahraman, Doç. Dr. Zeynep Özdemir, Doç. Dr. İsmail Okan Yıldırım, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih Erbay ve Üroloji ABD Doç. Dr. Fatih Oğuz, Patoloji ABD Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Nur Akatlı, Üroloji uzmanı Op. Dr. Hüseyin Çelik, Radyoloji uzmanları Dr. Güleç Mert Doğan ile Dr. Hilal Er Ulubaba'ya, tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, bilgi ve becerilerinden yararlanmamı sağlayan tez danışmanım Doç. Dr. Leyla Karaca'ya,

Aynı çalışma ortamını paylaştığım asistan arkadaşlarıma,

Yaptığı tüm katkı ve desteklerinden dolayı saygıdeğer anne, babam ve kayınvalideme,

Verdikleri tükenmez hayat enerjisi için canım çocuklarıma,

Her zaman yanımda olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak sevgi, özveri ve emekleriyle sonsuz destekçim, sevgili eşim Seydi Ahmet Kahveci'ye en içten saygı ve sevgilerimi sunar, teşekkür ederim.

Dr. Esra Kahveci

Mayıs 2019

## ÖZET

### MULTİPARAMETRİK MRG İLE PROSTAT KANSERİ TEŞHİSİNDE PERFÜZYON MRG'NİN TANIYA KATKISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Prostat kanseri açısından şüpheli bulguları olan hastalarda multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme (MpPMRG) tetkiki ile Prostate Imaging Reporting and Data System versiyon 2 (PIRADS v2) kılavuzuna göre saptanan lezyonlarda, kantitatif perfüzyon MR verilerinin elde edilmesi ve bu verilerin prostat kanseri tanısına katkısının değerlendirilmesi

**Materyal ve Metod:** Bu prospektif çalışma Malatya İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'nun 2018/66 protokol no'lu izni ile gerçekleştirildi. Ocak 2018 ile Mart 2019 tarihleri arasında klinik bulguları ve Prostat Spesifik Antijen (PSA) değeri prostat kanseri açısından şüpheli olan 56 hastanın, 76 lezyonu çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara tıbbi endikasyon dahilinde multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme (MpPMRG) yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların görüntüleri histopatoloji sonuçları bilinmeden iki radyolog tarafından Prostate Imaging Reporting and Data System versiyon 2 (PIRADS v2) kılavuzuna uygun şekilde değerlendirildi. Yüksek b değerleri ile elde edilen ADC görüntülerde intensite ölçümü yapıldı. Dinamik kontrastlı manyetik rezonans (DkMR) görüntülerden tofts modeline göre perfüzyon MR haritaları oluşturuldu. Haritalar üzerinde lezyon alanlarından ve radyolojik olarak benign kabul edilen alandan referans ölçüm yapıldı. Hastalardan yapılan histopatolojik örnekleme ile Gleason skorları belirlendi. Perfüzyon MR görüntülerden elde edilen  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$ , iAUC ve ADC sinyalinin Gleason ve Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS) skoru ile korelasyonu incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 64,02 (44-86), tPSA değer ortalaması 20,11 (2,21-517,61) ng/ml, prostat volüm ortalaması 68,79 (18-186) ml'dir. Periferik zon yerleşimli lezyonların yüksek b değeri ile elde edilen ADC sinyal intensite, perfüzyon MR haritalarında belirlenen volüm of interest (VOI)'lerden elde edilen  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$  ve iAUC değerlerinin histopatoloji sonucu benign ve kanser saptanan hastalar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Yapılan analizlerde periferik zon lezyonlarının  $K^{trans}$  cut-off değeri 0,218, spesifitesi %52, sensitivitesi %75; iAUC cut-off değeri 0,209, spesifitesi %81,3, sensitivitesi %85,7 saptandı.

**Sonuç:** DkMR görüntülerden elde edilen perfüzyon MR parametreleri, PIRADS skoru ile birlikte değerlendirildiğinde lezyonların histopatoloji sonuçları ile uyumunu artırmaktadır. Çalışmamız perfüzyon MR parametrelerinin, prostat gland periferel zon lezyonlarını benign-malign olarak karakterize etmede kullanılabilecek kantitatif ölçütler olduğunu göstermektedir. Bu verilerin kesinleşmesi için daha geniş hasta serileri ve prostatektomi veya MR füzyon biyopsi gibi daha güvenilir histopatolojik sonuçların elde edildiği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Multiparametrik Prostat MRG, Perfüzyon MR, Ktrans, Prostat kanseri, PIRADS



## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE CONTRIBUTION OF PERFUSION MRI IN DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER BY MULTIPARAMETRIC MRI

**Purpose:** To obtain the quantitative perfusion MR data in the lesions determined according to Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 (PIRADS v2) manual and to evaluate the contribution of these data in the diagnosis of cancer in patients with suspected prostate cancer.

**Materials and Methods:** This prospective study was carried out with the permission of the protocol of Malatya İnönü University Scientific Research and Publication Ethics Board 2018/66. Between January 2018 and March 2019, 76 lesions of 56 patients with clinical findings and PSA were suspected for prostate cancer were included in the study. All patients underwent multiparametric prostate magnetic resonance imaging (MPPMRG) for medical indication. Images of the patients were evaluated according to Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 (PIRADS v2) manual by 2 radiologists who did not know the histopathology results. Intensity measurements were performed on ADC images obtained with high b values. Perfusion MR maps were created from tkms images according to tofts model. On the maps, reference measurements were made from the lesions and radiologically benign areas. Gleason scores were determined by histopathological sampling. Correlation between  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$ , iAUC and ADC signals obtained from perfusion MR images with Gleason and PIRADS scores were evaluated.

**Findings:** The mean age of the patients included in the study was 64.02 (44-86), the mean value of tPSA was 20.11 (2.21-517.61) ng / ml, and the mean prostate volume was 68.79 (18-186) ml. ADC signal intensity obtained by the high b value of the lesions located in the peripheral zone, the  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$  and iAUC values obtained from the volume of interest (VOI) obtained in the perfusion MR maps were found to be statistically significant ( $p < 0.05$ ). In the analyzes, the  $K^{trans}$  cut-off value of the peripheral zone lesions was 0.218, the specificity was 52%, and the sensitivity was 75%; iAUC cut-off value was 0.209, specificity was 81.3% and sensitivity was 85.7%.

**Result:** Evaluation of The perfusion MR parameters obtained from DkMR images with PIRADS scores increase the coherence of the lesions with histopathology results. Our

study shows that the perfusion MR parameters are quantitative criteria that can be used to characterize prostate gland peripheral zone lesions as benign or cancer. Further studies with larger patient series having prostatectomy or MR fusion biopsy are needed to obtain more accurate histopathological results to confirm these data.

**Keywords:** Multiparametric MRI, Perfusion MRI,  $K^{\text{trans}}$ , Prostate cancer, PIRADS



## SİMGE ve KISALTMALAR

**ADC:** Apperent Coefficient Diffusion

**BPH:** Benign Prostat Hiperplazisi

**BT :** Bilgisayarlı Tomografi

**DAG :** Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

**DkMR:** Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans

**iAUC:** Eğri altındaki alan

**K<sub>ep</sub>:** Ekstraselüler alan ve plazma arasındaki ters reflü hızı

**KOAK:** Klinik olarak anlamlı kanser

**K<sup>trans</sup> :** Hacim transfer sabiti

**MpMR:** Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

**MpPMRG:** Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**MRS :** Manyetik Rezonans Spektroskopi

**N\_iAUC:** Normal dokuya ait eğri altındaki alan

**N\_K<sub>ep</sub>:** Normal dokuya ait ekstraselüler alan ve plazma arasındaki ters reflü hızı

**N\_K<sup>trans</sup> :** Normal dokuya ait hacim transfer sabiti

**N\_V<sub>e</sub>:** Normal dokuya ait ekstraselüler-ekstraselüler sızıntı hacim oranı

**PIRADS v1:** Prostate Imaging Reporting and Data System Versiyon 1

**PIRADS v2 :** Prostate Imaging Reporting and Data System versiyon 2

**PRM:** Parmakla Rektal Muayene

**PSA :** Prostat Spesifik Antijen

**Sh:** Standart hata

**Ss:** Standart sapma

**T:** Tesla

**T1A :** T1 Ağırlıklı

**T2A :** T2 Ağırlıklı

**tPSA :** Total Prostat Spesifik Antijen

**TRUS:** Trans Rektal Ultrasonografi

**Ve:** Ekstravasküler-ekstraselüler sızıntı hacim oranı

**VOI:** Volüm Of İnterest



## RESİMLER DİZİNİ

**Resim 1:** Prostat gland zonal anatomi

**Resim 2:** Prostat gland anatomisi, Prostate Cancer /Radiology Key

**Resim 3:** Prostat gland arteriyel vasküler anatomisi

**Resim 4:**Prostat gland venöz drenajı, Neurologic Complications of Prostate Cancer/Am Fam Physician. 2002

**Resim 5:** Prostat gland lenfatik drenajı, Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach New York: McGraw-Hill, 2005, getty images

**Resim 6:** Prostat gland innervasyonu

**Resim 7:** Seminal vezikül anatomisi, Human Anatomy/ Health and Medicines

**Resim 8:** Transrektal ultrason eşliğinde 12 kadran prostat gland biyopsisi

**Resim 9:** (a) Anlamlı kanserden yapılan, (b) anlamlı kansere denk gelmeyen ve (c) klinik olarak önemsiz kansere denk gelen biyopsi örnekleme

**Resim 10:** Prostat kanserinde Gleason derecelendirme sistemi, Prostat kanseri tanı ve tedavisi/Medikal Akademi

**Resim 11:** Transrektal ultrasonografi

**Resim 12:** Santral ve transizyonel zonda silinmiş kömür işareti (erased charcoalsign) Abdominal Radiology 2016

**Resim 13:** Benign prostat hiperplazisi (BPH)

**Resim 14:** PIRADS v1 kriterleri

**Resim 15:** Sektör haritası, PIRADS v2 klavuzu/American College of Radiology (ACR)

**Resim 16:** PIRADS v2 klavuzuna göre prostat gland periferel zon değerlendirme

**Resim 17:** PIRADS v2 klavuzuna göre prostat gland transizyonel zon değerlendirmesi

**Resim 18:** Olgu örneği 1

**Resim19:** Olgu örneği 2

**Resim 20:** Olgu örneği 3

**Resim21:** Olgu örneği 4

**Resim 22:** Olgu örneği 5



## TABLÖLAR DİZİNİ

**Tablo 1:** Yaş'a göre PSA referans aralıkları

**Tablo 2:** Periferik zon T2A görüntüde PI-RADS değerlendirme, Prostate Imaging – Reporting and Data System version 2. 2015

**Tablo 3:** Transizyonel zon T2A görüntüde PI-RADS değerlendirme, Prostate Imaging – Reporting and Data System version 2. 2015

**Tablo 4:** Periferik ve transizyonel zon için DAG PIRADS değerlendirme, Prostate Imaging – Reporting and Data System version 2. 2015

**Tablo 5:** Periferik ve transizyonel zon için DkMRG PI-RADS değerlendirme, Prostate Imaging – Reporting and Data System version 2. 2015

**Tablo 6:** Hasta seçimi ve temel karakterleri

**Tablo 7:** MpPMR görüntüleme protokolü

**Tablo 8:** Hasta popülasyonunun yaş, tPSA ve prostat volümüne göre dağılımı

**Tablo 9:** Lezyonların PI-RADS skoruna göre zonal dağılımı

**Tablo 10:** Genel patolojik sonucun zonal dağılımı

**Tablo 11:** Lezyonların PIRADS v2 skorlaması ile patoloji uyumu

**Tablo 12:** Benign ve kanser gruplarının karşılaştırması, Mann-Whitney U (median (min.-maks.))

**Tablo 13:** Lezyon ve normal prostatik doku ADC dağılımı

**Tablo 14:** Raporlanan patoloji sonuçlarına göre  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$ , iAUC ve lezyon ADC'nin istatistikî sonuç, dağılım ve Kruskal Wallis Test analizi

**Tablo 15:** Prostatektomi yapılan hastalarda raporlanan patoloji sonuçlarına göre  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$ , iAUC ve lezyon ADC'nin istatistikî sonuç, dağılım ve Kruskal Wallis Test analizi

**Tablo 16:** MpPMRG’de yorumlanan PIRADS skoruna göre  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$ , iAUC ve lezyon ADC’nin istatistiki sonuç, dağılım ve Kruskal Wallis Test analiz

**Tablo 17:** Periferel zon yerleşimli lezyonlarda  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$  ve iAUC dağılımı

**Tablo18:** Periferel zon lezyonlarında kanser varlığında  $K^{trans}$  ve iAUC için ROC analiz sonuçları (Sh: Standart hata)



## GRAFİK DİZİNİ

**Grafik 1:**  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$ ,  $iAUC$  ve  $ADC$  parametrelerinin PIRADS v2 skoruna göre dağılım grafikleri

**Grafik 2:** Periferel zon lezyonlarında  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$ ,  $iAUC$  ve  $ADC$  parametrelerinin patoloji sonucuna göre dağılım grafikleri

**Grafik 3:** Periferel zon lezyonlarında kanser varlığında  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$  ve  $iAUC$  için ROC analiz grafiğı

**Grafik 4:** Periferel zon yerleşimli lezyonlardan patolojisi kanser olarak raporlanan hastalarda prostat glanda normal parankimine ait VOI'lerden elde edilen  $N_{K^{trans}}$ ,  $N_{K_{ep}}$ ,  $N_{V_e}$ ,  $N_{iAUC}$ ,  $N_{ADC}$  ölçüm değeriinin aynı glandda saptanan lezyon sahasındaki VOI'lerden elde edilen  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$ ,  $iAUC$  ve  $ADC$  ölçüm değeri ile karşılaştırılması

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri insidansı ile mortalitesi ırklara ve ülkelere göre farklılıklar göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanserler içerisinde prostat kanseri erkeklerde en sık tanı alan kanser olup erkeklerde akciğer kanserinden sonra 2. sıklıkta görülen kanserdir. Ayrıca erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık ikinci ölüm sebebidir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı 2014 verilerine göre prostat kanseri insidansı yüzbinde 32,9 olarak belirtilmiştir. Belirli bir yaş aralığı yoktur ve insidans yaşla birlikte artış göstermektedir. Günümüzde 50 yaş üstü erkeklerde yapılan rutin kontrollerle erken teşhis ve tedaviye sekonder mortalite oranları belirgin azalmıştır. Tanı için kullanılan başlıca parametreler serum Prostat Spesifik Antijen (PSA), Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme (MpPMRG) ve gereklilik halinde transrektal ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) eşliğinde yapılan biyopsidir.

MpPMRG prostat kanserinde tanı, evreleme, lokal yayılım ve lenf bezi metastazlarının belirlenmesinde önemli yere sahiptir. MpPMRG'nin en başarılı ve güvenilir komponenti olarak difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) sayılmaktadır. MpPMRG tetkikinde, dinamik kontrastlı manyetik rezonans (DkMR) görüntülerin tetkike dahil edilmesi her merkezde uygulanmamakla birlikte yaygın olarak rutin kullanılmaktadır. DkMR görüntüleme, lezyonun kontrastlanma paternini değerlendirme imkanı sunmaktadır. Bu değerlendirme kalitatif olmakla birlikte raportöre göre farklı yorumlanabilmektedir.

Biz bu çalışmada prostat kanseri şüphesi olan hastalarda dinamik kontrastlı inceleme ile elde edilen perfüzyon MRG yöntemini kullandık. Perfüzyon MRG haritalarında  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ , iAUC ve  $V_e$  değerlerini inceledik. Ölçülen parametrelerle lezyonların kontrastlanma paternini, vaskülerite değerlendirmesini kantitatif hale getirmeyi ve prostat kanseri tanısına katkısını göstermeyi hedefledik.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.PROSTAT BEZ ANATOMİ VE EMBRİYOLOJİSİ**

Prostat kemik pelvis içerisinde yerleşmiş erkek üreme sistemine ait en büyük aksesuar bezdir. Prostat, tabanı yukarıda ters çevrilmiş koni görünümünde olup erkek üretrasını sarmaktadır. Prostat 2×3×4 cm boyutlarında, yaklaşık 18 gr ağırlığındadır (1-3).

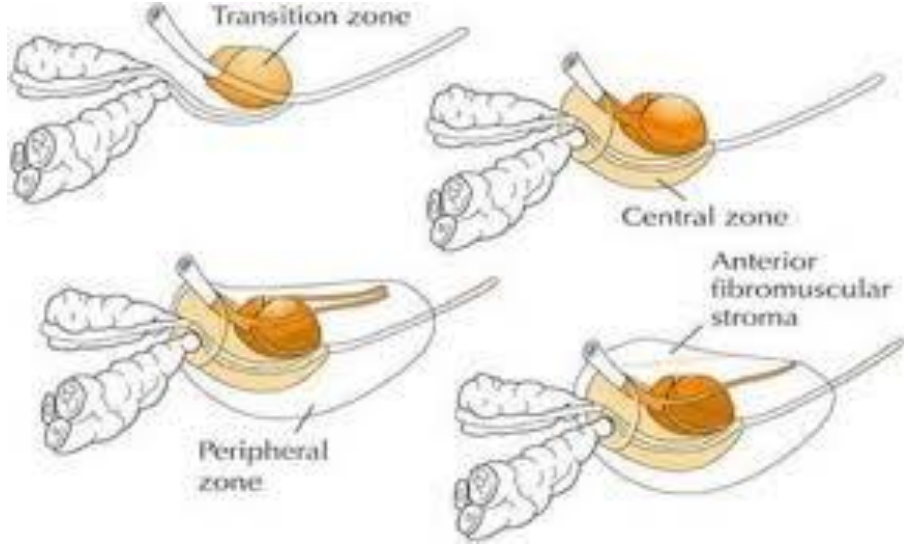
Stromal ve glandüler doku içeren prostat bezi kapsül benzeri bir yapı ile çevrilidir. Bu yapı kapsülden çok, ince düz kas liflerinden oluşan fibromusküler fasiküller, kollajen ve elastinden oluşan yalancı bir kapsüldür. Yalancı kapsülün anterior yüzünde, bazis ve apikal bölgelerinde devamlılığı yoktur. Ayrıca prostat stroması apekte üriner sfinkterin kas lifleri ile baziste ise mesane detrusor tabakasının düz kas lifleri ile arada kapsül olmaksızın devamlılık gösterir. Bu bölgeler prostat karsinomunun patolojik evresini zoraştırabilir (1).

Prostat apeksi ürogenital diyafram üzerine oturur. Anterior, posterior ve iki adet inferolateral olmak üzere prostatın dört yüzü vardır. Inferolateral yüzler levator ani kasları ve endopelvik fasya ile komşudur. Posterior yüz rektumdan Denonvilliers fasyasıyla ayrılır ve seminal veziküller, duktus deferensin ampullası ile komşudur. Anterior yüz dar ve konveks olup simfizis pubisle prostat arasındaki yaklaşık 2 cm uzunluktaki potansiyel boşluğa Retzius boşluğu denir. Retzius boşluğunda Santorini ven pleksusu, yüzeyel dorsal ven ve yağlı doku gibi yapılar bulunur (4).

Prostatik üretra adı verilen üretra segmenti prostat içerisinde seyir göstererek anterior yüzde apeksin hemen süperiorundan çıkış yapar. Prostatik üretra yaklaşık 2,5 cm uzunluğundadır ve transizyonel epitel ile döşelidir (2).

#### **2.1.1.Prostat Zonal Anatomisi**

Prostat dokusu santral zon, periferik zon, transizyonel zon, anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter (periüretral zon) olmak üzere beşe ayrılmıştır. Bu bölümler, glandüler ve glandüler olmayan olarak iki grupta toplanabilir (5). Santral zon, periferik zon ve transizyonel zon glandüler prostat dokusunda; anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter non-glandüler prostat dokusunda gruplandırılır.



**Resim 1:** Prostat gland zonal anatomi

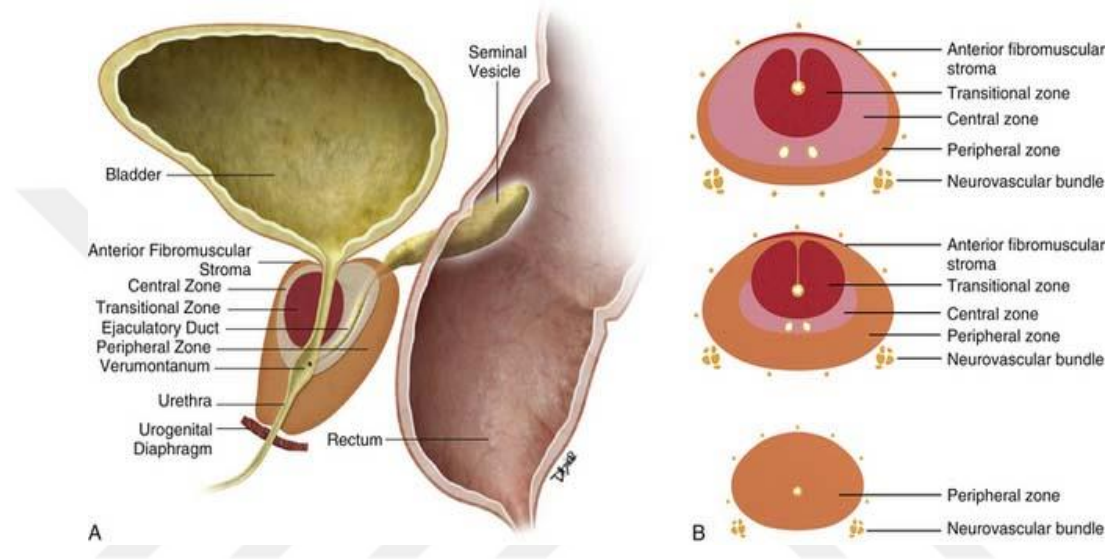
Glandüler dokunun yaklaşık %70'ini periferik zon oluşturur. Periferik zon dokunun posterior ve lateralinde diğer zonları saran görünüm oluşturur (2). Kanserlerinin %70'i periferik zondan gelişir. Bu zonda kronik prostatit ve postenflamatuvar atrofi sıklığı da artmıştır (6).

Santral zon glandüler dokunun yaklaşık %25'ini oluşturur. Santral zon koni şeklindedir ve taban kısmı mesane boynunda, apeksi ise prostatik utrikul seviyesindedir. Ejakülatuar kanalları çevreler. 35 yaşından sonra hacmi giderek azalır. Bu zonda kanser oldukça nadir olup kanserler varlığında seminal vezikül invazyonu, ekstrakapsüler yayılım, yüksek Gleason skoru sıklığı, pozitif cerrahi sınır sıklığı genellikle artmıştır (7).

Prostatik glandüler dokunun %5'ini transizyonel zon oluşturur. Verumontanumun süperiorundan başlayarak proksimal prostatik üretrayı çevreler (4). Tranzisyonel zon periferik zondan sıkışmış prostat dokusundan oluşan bir fibromuskülerdoku ile ayrılır. Bu dokuya cerrahi kapsül adı verilir (1). Adenokanserlerin yaklaşık %20'si bu zondan gelişir. Yaşla bu zonun boyutları artar ve benign prostat hiperplazisi (BPH) bu zon kaynaklıdır.

Non-glandüler prostat dokusu olan anterior fibromusküler stroma tüm prostatın yaklaşık %30'unu oluştur ve adında da anlaşıldığı gibi prostat anterior kesiminde yer almaktadır. Fibröz ve musküler elemanlardan oluşur. Mesane boynundaki üretral sfinktere kadar uzanır (2, 4).

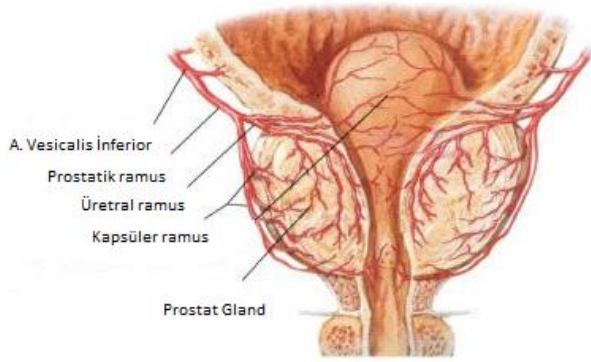
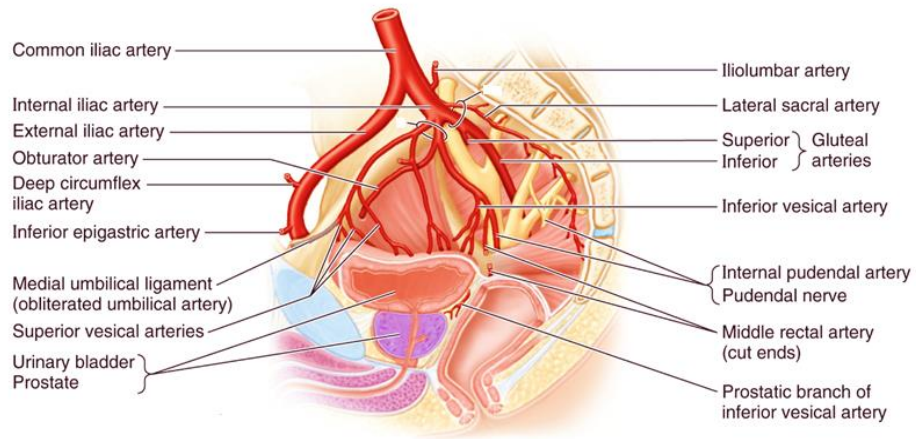
Diğer bir non- glandüler prostat zonu olan preprostatik sfinkter üretrayı saran düz kas yapısındadır. Ejekülasyon esnasında retrograd seminal sıvı kaçışını önler (8).



**Resim 2:** Prostat gland anatomisi, Prostate Cancer /Radiology Key

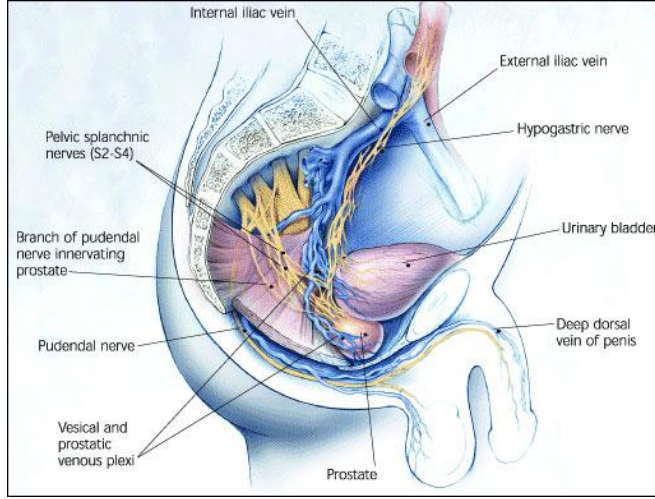
### 2.1.2.Prostat Vasküler Anatomisi

Prostatın arteriyel kanlanması, internal iliak arterin anterior trunkusundan çıkış gösteren inferior vezikal arter tarafından sağlanır. İnferior vezikal arter iki dala ayrılır. İlk dal üretral arterdir ve üretrayı, periüretral bezleri, transizyonel zonu besler. Bezin diğer zonlarını ise ikinci dal kanlandırır.

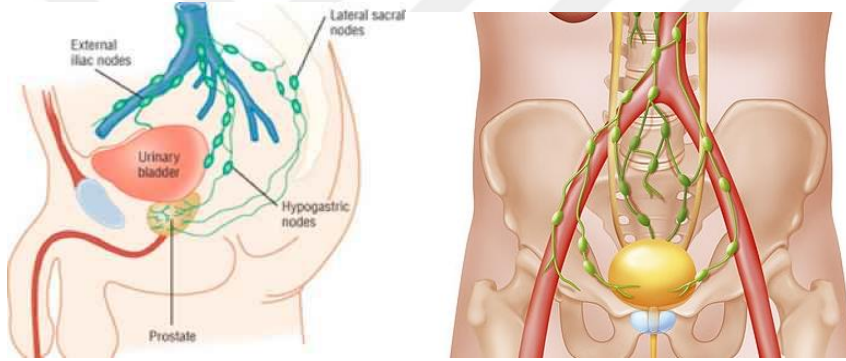


**Resim 3:** Prostat glandarteryel vasküler anatomisi

Prostat bezini drene eden venler, kapsül ve fibröz kılıf arasında pleksuslar oluşturur. Bu pleksuslar Batson venleri (presakral pleksus) ile anastomoz yapar. Batson venleri ile olan anastomoz prostat kanserinin erken vertebral yayılımından sorumlu tutulmaktadır. Prostatik pleksus bir kısım penis venlerini de toplayarak internal iliak vene drene olur. Prostatın primer lenfatik drenajı ise obturator ve internal iliak lenf nodlarına olur. Bir kısım drenaj ise presakral ve eksternal iliak lenf nodlarına olabilir (2).



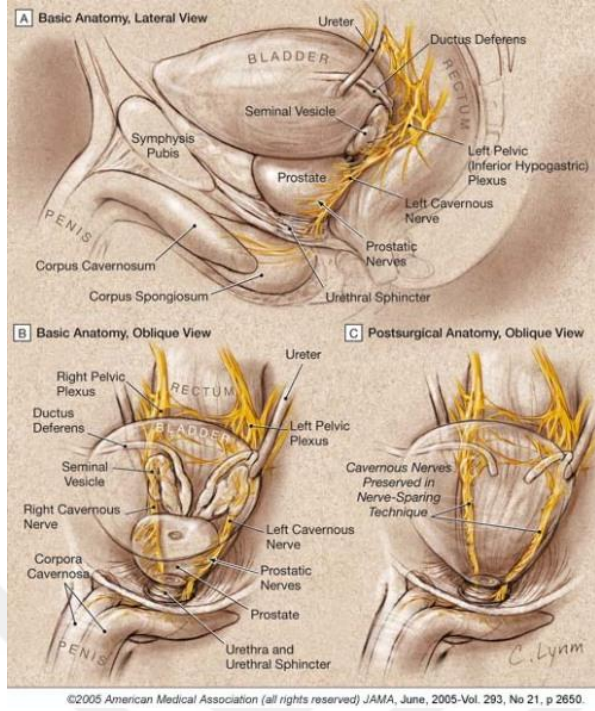
**Resim 4:** Prostat gland venöz drenajı, Neurologic Complications of Prostate Cancer/Am Fam Physician. 2002



**Resim 5:** Prostat gland lenfatik drenajı, Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach New York: McGraw-Hill, 2005, getty images

### 2.1.3. Prostat İnnervasyonu

Pelvik pleksus (pleksus hypogastricus inferior), ekstrapéritoneal bağ doku içerisine yelpaze şeklinde dağılım gösteren ganglion ve sinir lifleri oluşumudur. Şekil olarak eşkenar dörtgene benzer ve uzun eksen 4-5 cm'dir. Bu pleksusa sempatik lifler, T11-L2 spinal segmentlerden kaynaklanan postganglionik sempatik lifler ve hipogastrik sinirler ile taşınır. Sempatik lifler sekretuar fonksiyonu sağlar. Ayrıca bazı lifleri preprostatik sfinkteri innerve etmektedir (4). Parasempatik lifler, S2-4 spinal segmentlerden çıkarak nervus splanchnici pelvici (nn. erigentes) adını alırlar ve pelvik pleksusa katılırlar (9). Pelvik pleksusa ait liflerin prostat cerrahisi sırasında hasar görmesi impotans gelişimine neden olur.



**Resim 6:** Prostat gland innervasyonu.

## 2.2.PROSTAT BEZ EMBRİYOLOJİSİ

Prostat, ürogenital sinüsten gelişen prostatik üretradan gebeliğin 10-12. haftasında endodermal tomurcuklarla gelişmeye başlar. Bu tomurcuklar çevre mezenşime doğru uzar ve onu saran mezenşim içine büyür. Çevre mezenşimden ise prostatın stroma ve kas tabakası gelişir. Epitel ve mezenşim arasında indükleyici ve karşılıklı bir etkileşim vardır. Bu etkileşim prostat gelişimini sağlamaktadır. Ayrıca fetal testis tarafından üretilen androjenler prostatın gelişiminde önemli rol oynar (10).

## 2.3.PROSTAT BEZ HİSTOLOJİSİ

Prostat esas olarak fibromüsküler stroma ve bunlarla iç içe geçmiş glandüler, epitelyal hücrelerden oluşmaktadır (6-8). Bez içinde çoğu yerde epitelden lümene doğru villöz veya papiller uzantılar bulunur. Glandüler yapıların belirgin bazal membranları vardır ve birbirinden fibromüsküler stroma ile ayrılmışlardır (7). Stroma içinde 30–50 adet tübüloalveoler gland bulunmektedir. Epitelyal glandüler yapılar 16 ile 32 arasında değişen sayıdaki ekskretuar kanalla verumontanum ve mesane boynu arasındaki bölgede prostatik üretra tabanına açılırlar. Periferik zona ait glandüler yapılar verumontanumun distaline, santral zona ait olanlar ise verumontanumun proksimaline

drene olurlar. Bu genel histolojik özelliklere sahip glandüler yapının içinde 4 temel hücre grubu bulunmaktadır (9).

**Sekretuar Hücreler:** Uzun kolumnar hücrelerdir. Prostatik asit fosfataz (PAF) ve prostat spesifik antijen (PSA) bu hücrelerde sentezlenir. Androjen reseptörler içerirler. Prostatik üretrada da bulunurlar (11).

**Bazal Hücreler:** Bazal membranda bulunan hücrelerdir. Keratin tip 4,5 ve 6 içeren küboidal veya kısa kolumnar yapıda hücrelerdir. Bu hücreler karsinomda görülmediğinden biyopsilerde tanınmaları oldukça önemlidir (12).

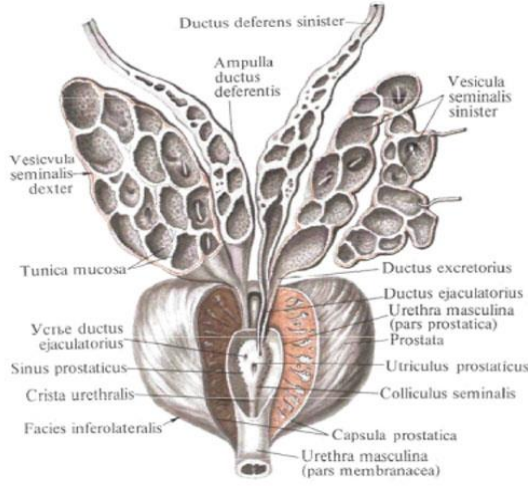
**Transizyonel Epitel:** Ekskretuar kanallarda ve üretrada bulunur. Hiperplazi ve farklı şekillerde metaplazi gösterebilirler (12).

**Nöroendokrin Hücreler:** Çok sayıda peptidin yapılmasından sorumlu hücrelerdir. Bu peptitler kromogranin A ve B, sekretogranin II, somatostatin, kalsitonin ve bombesin gibi peptid hormonlardır (13).

Prostatik stromada ise düz kas hücreleri, fibroblastlar, doku makrofajları ve vasküler endotel hücreleri gibi birçok hücre türünü bulunur (11).

## 2.4. SEMİNAL VEZİKÜL ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Seminal veziküller, mesane fundusu posteriorunda ve rektum anteriorunda yerleşimli salgı bezleridir. Salgıları ejakulasyon hacminin yaklaşık %80'ini oluşturur. Seminal veziküller içten dışa sırası ile psödostratifiye kolumnar epitel, lamina propria ve kalın bir düz kas dokusundan oluşur. Bilateral seminal vezikül kaudal uçları ve aynı taraftaki duktus deferens ampullaları ile prostat posteriosüperiorunda birleşerek ejakulatuar kanalları oluşturur. Ejakulatuar kanallar esas olarak seminal veziküllerin devamıdır. Seminal veziküller etrafında bulunan düz kas tabakası ejakulatuar kanallarda yoktur. Santral gland içerisinde seyreden ejakulatuar kanallar verumontanum düzeyinde üretraya açılır (14).



**Resim 7:** Seminal vezikül anatomisi, Human Anatomy/ Health and Medicines

## 2.5. PROSTAT KANSERİ

### 2.5.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Prostat kanseri insidansı, mortalitesi ırklara ve ülkeden ülkeye farklılıklar göstermekle birlikte en sık tanı konan kanserlerin başında gelmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı 2014 verilerine göre prostat kanseri insidansı yüzbinde 32,9 olarak belirtilmiştir. Bu verilere göre erkeklerde akciğer kanserinden sonra 2. sıklıkta görülen kanserdir (15).

Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanserler içerisinde prostat kanseri erkeklerde en sık tanı alan kanser olup akciğer kanserinden sonra en sık ikinci ölüm sebebidir. Amerikan Kanser Derneği'nin 2018 yılı verilerine göre prostat kanserinin tüm toplumlardaki insidansı yüz binde 114,9, prostat kanserine bağlı ölümlerin sayısı ise yüz binde 19,5 olarak tahmin edilmiştir (16).

Birçok kanser türünde belirli bir yaş aralığında sıklık artmaktadır. Fakat prostat kanserinde böyle bir yaş aralığı yoktur, insidans yaşla birlikte artış göstermektedir. Amerikan Kanser Derneği'nin yayınladığı verilere göre 2012-2014 yılları arasında bir erkekte invaziv prostat kanseri gelişme olasılığı: 0-49 yaş arasında %0,2, 50-59 yaş arasında %1,7, 60-69 yaş arasında %4,8, 70 yaş üzerinde %8,2 olup yaşam boyu kanser gelişme olasılığı ise %11,6'dır (16).

Tarama yöntemlerinin yaygınlaşması erken evrede teşhise imkan vermiştir. Erken tanı ve tedavi sayesinde prostat kanserinin mortalite oranı düşmektedir. Son 25 yılda prostat kanserinin tüm evreleri için 5 yıllık sağkalım oranı %69'dan yaklaşık %99'a çıkmıştır. 10 yıllık sağkalım oranı %93 ve 15 yıllık sağkalım oranı ise %79'dur. Hayatta kalma konusundaki belirgin iyileşmeler daha erken teşhis ve tedavideki gelişmelerden kaynaklanmaktadır.

### **2.5.2. Prostat Kanseri Klinik Bulgular**

Prostat kanseri özellikle erken dönemde klinik olarak hiçbir semptom oluşturmaz. Semptom var ise bu genellikle lokal ileri evre ya da metastatik hastalığa bağlıdır. Benign prostat hiperplazisinde görülen idrar sıklığında artış, idrar yapmada zorluk, üriner retansiyon ve mesane çıkış obstrüksiyonu en sık karşılaşılan semptom ve bulgulardır. Hematüri, ateş, hematospermi, kemik ağrısı, patolojik kırık, alt ekstremitte ödem, nörolojik problemler ise lokal invazyon ve metastatik hastalığa işaret eden bulgulardır (17).

### **2.5.3. Prostat Kanseri Tanı**

Prostat kanseri tanısında ilk basamağı parmakla rektal muayene, serum PSA seviyesi ölçümü ve trans rektal ultrasonografi (TRUS) incelemesi oluşturmaktadır. Ancak bu tetkikler prostat kanseri tanısında yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir. Klinik olarak prostat kanserinden şüphelenildiğinde altın standart olan TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılır (18).

#### **2.5.3.1. Parmakla Rektal Muayene**

Prostat kanseri tanısında kullanılan ilk inceleme olup mutlaka yapılmalıdır. Prostat bezinin boyutu, şekli, konturları ve sertliği kontrol edilir. Parmakla rektal muayene (PRM) ile şüpheli bir sertlik, nodül hissedilmesi, prostatın yaygın sert bulunması, prostatın normal şeklinde bir bozulma, asimetri, yüzey düzensizliklerinin olması prostat kanserinden şüphelendiren değişikliklerdir ve prostat spesifik antijen (PSA) değeri bakılmaksızın biyopsi yapılmalıdır. Ancak prostat kanseri şüpheli hastaların en fazla 1/3'ünde biyopside kanser saptanmıştır (19). Parmakla rektal muayenenin prostat kanseri tanısında pozitif öngörü değeri %5-33 arasında bulunmuştur. PRM subjektif bir değerlendirme olduğundan PSA ölçümü ile birlikte kullanılmakta ve böylece güvenilirliği artmaktadır (20).

### 2.5.3.2. Serum Prostat Spesifik Antijen Ölçümü

Serum PSA değeri, prostatik doku bütünlüğünün bozulması sonucu kana karışan PSA nedeniyle yükselmektedir. Prostat spesifik antijen (PSA), organa özgü bir protein iken tümöre özgü bir parametre değildir. Prostat kanseri ve prostatit, BPH gibi diğer prostat patolojilerinde görülebileceği gibi çeşitli prostat manüplasyonları da PSA yüksekliğine sebep olabilir. Bu nedenlerle PSA prostat kanseri tanısında ideal bir belirteç olmadığı halde, günümüzde en çok kullanılan onkolojik belirteç olma özelliğini sürdürmektedir. Bir tarama testi olmasının dışında prostat kanserinde tedaviye cevabın belirlenmesi ve hastalığın izleminde kullanılan en yararlı serum tümör belirteçidir. Testin ucuz ve kolay uygulanabilir olmasının yanında günümüze kadar belirli derecede standardize edilmiştir (21, 22).

PSA değeri tek başına değerlendirildiğinde  $>4$  ng/ml ölçülmesinin prostat kanseri için pozitif öngörü değeri %17-45 arasında değişmektedir (23). 2005 yılında Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology, EAU) tarafından yayınlanan, Prostat Kanseri Klavuzu'nda normal PSA değerinin genç erkeklerde 2,5-3 ng/ml altında kabul edildiği fakat kesin sınır değeri olmadığı belirtilmiştir (18). Ayrıca bazı çalışmalarda prostat kanserli olguların %15'inde PSA değerinin normal sınırlar içinde olup bu olguların %15'inde de yüksek dereceli kanser (gleason skoru  $\geq 7$ ) tespit edildiği bildirilmiştir (24). PSA üst sınır değerinin düşürülmesi, gereksiz biyopsileri ve klinik bulgu vermeyen kanserlerin tespit oranını arttıracak gibi, üst sınırın yüksek kabul edilmesi tedavi için çok geç olana kadar kanserin tespitinin gecikmesine neden olacaktır. Bu gibi nedenlerden dolayı birçok klinisyen 50 yaş üzeri erkeklerde PSA üst sınır değerini 4 ng/ kabul etmektedir (25).

4,1-10 ng/mL arası ölçülen PSA değerinde prostat kanseri ve BPH ayırımı yapılamamakta olup bu değerler gri zon olarak kabul edilmektedir. Gri zondaki hastaların yaklaşık %75'inde prostat kanseri saptanmamaktadır (26). PSA değeri gri zonda tespit edilen hastalarda testin güvenilirliğini artırmak için yaşa özgü PSA, PSA yoğunluğu, yıllık PSA artış hızı, serbest PSA ve kompleks PSA ölçümü gibi teknikler geliştirilmiştir (27, 28).

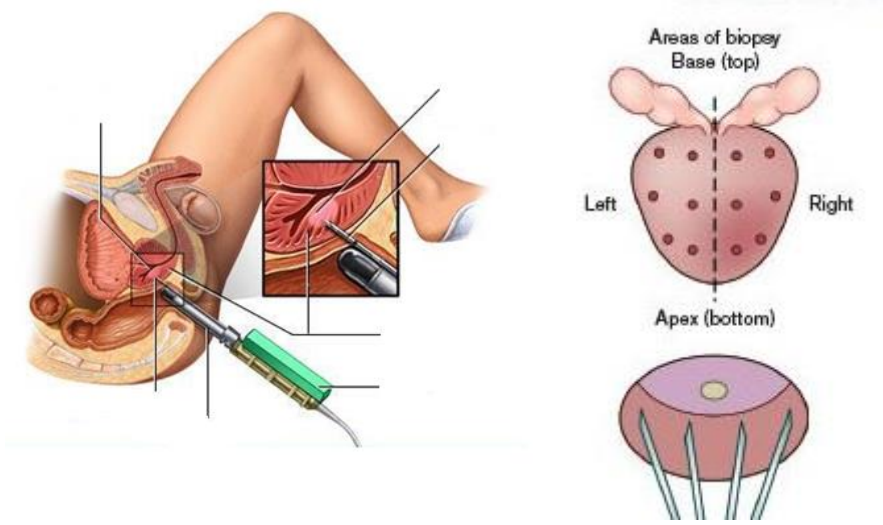
| YAŞ   | PSA aralığı ng/ml |
|-------|-------------------|
| 40-49 | 0-2,5             |
| 50-59 | 0-3,5             |
| 60-69 | 0-4,5             |
| 70-79 | 0-6,5             |

**Tablo 1:** Yaşa göre PSA referans aralıkları

### 2.5.3.3. Prostat Biyopsisi

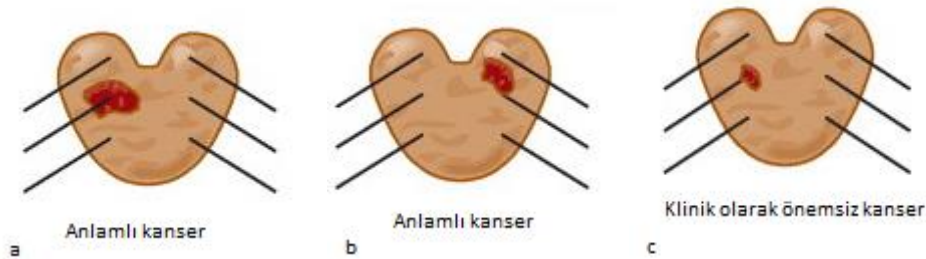
Prostat kanseri tanısında ultrasonografi eşliğinde alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirilmesi altın standart yöntemidir. Şüpheli rektal muayene bulguları, serum PSA yüksekliği ve bu yüksekliğin devam etmesi prostat biyopsisini gerektirir. Riskler ve komplikasyonlar değerlendirildikten sonra biyopsi kararına varılmalıdır (18, 29). Asemptomatik hastalarda biyopsi önermek için kabul edilen PSA değeri 4ng/ml olup serum PSA değerinin yıllık artış hızı 0,75-1 ng/ml'den fazla olması yine biyopsi gerektirmektedir (30).

Prostat biyopsisinde ilk geliştirilen teknik sektant adı verilen altılı biyopsidir (31). Bu biyopsi protokolünün, prostat kanserini %5-34 oranında atlayabileceği saptanmıştır (32). Standart altı kadrant biyopsiye ek olarak lateral periferik zon biyopsilerinin de eklenmesi tanı başarısını %14-35 oranında artırdığı tespit edilmiştir (33). 2000 yılında yapılan başka bir çalışmada 12 kadrant biyopsinin kanser saptama oranını %100 kabul edilmiş ve buna göre klasik sextant biyopsinin kanser saptama oranı %78 hesaplanmıştır (34). Prostat boyutu arttıkça biyopside kanser saptama oranı düşeceğinden kor sayısı belirlerken boyut göz önünde bulundurulmalıdır (35). Prostatın lateral bölgelerinden ağırlıklı olmak üzere 10-12 kor alınan biyopsi protokolleri günümüzde kabul görmektedir (36). Prostat kanserlerin %70'i periferik zon, %10'u santral zon ve %20'si transizyonel zondan kaynaklanmaktadır (37). Kanser sıklığı daha az olması nedeniyle transizyonel zon biyopsiye genellikle dahil edilmez. PSA değeri 15-20 ng/ml üstünde olan, parmakla rektal muayene ve TRUS'da şüpheli bulguları olan hastalarda seminal vezikül biyopsileride önerilmektedir.



**Resim 8:** Transrektal ultrason eşliğinde 12 kadrant prostat gland biyopsisi.

Transizyonel zonun TRUS ile heterojen görülmesi nedeniyle anterior yerleşimli tümörlerin saptanması oldukça zordur. Lezyonların farklı ekojenitede izlenebilmesi ve anterior yerleşimi nedeniyle TRUS'ta tümörün gözden kaçması ya da tümörün en agresif kısmının sistematik standart biyopsilerde atlanma riski yüksektir. Bu, tekrarlanan biyopsilere veya yanlış Gleason skoruna yol açabilir. Aksine birden fazla biyopsi klinik olarak önemsiz bir prostat kanseri mikroodasına tesadüfen denk gelebilir ve aşırı tanı ve tedaviye neden olabilir.



**Resim 9:** (a) Anlamli kanserden yapılan, (b) anlamli kansere denk gelmeyen ve (c) klinik olarak önemsiz kansere denk gelen biyopsi örnekleme

EAU 2017 kılavuzunda tekrar biyopsi gerektiren durumlar; artan ve/veya devam eden PSA yüksekliği, şüpheli rektal muayene bulguları, atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) saptanması, yaygın ( $\geq 3$  odakta) yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIN) varlığı, HGPIN alanına komşu birkaç atipik gland

olması ve pozitif Multiparametrik Prostat MRG bulgularının olması olarak belirtilmektedir (38).

Tekrar biyopsinin ilk biyopsiden 3-6 ay sonra yapılması önerilmektedir. Tekrar biyopsisi transizyonel zonu da içeren ve saturasyon tekniğiyle yani 20 korun üstünde genişletilmiş biyopsi şeklinde yapılmalıdır (39).

Prostat biyopsisi sonrası vazovagal senkop, hematospermi, hematüri, rektal kanama, ateş görülebilir. Prostatit, epididimit ve üriner retansiyon gibi komplikasyonlar gelişebilir (40).

## **2.6. PROSTAT GLANDIN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Prostat biyopsisinde farklı bölgelerden alınan doku parçaları histopatolojik değerlendirilirken alındığı bölgeler not edilmelidir. Gleason skorunun haricinde her bir parçanın boyutu, tümör varsa tutulum yüzdesi, karsinomun tipi, tersiyer patern varlığı, ekstraprostatik uzanım, seminal vezikül invazyonu, perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığı belirtilmelidir.

Patoloji raporlarında kullanılan sonuçlar şöyledir;

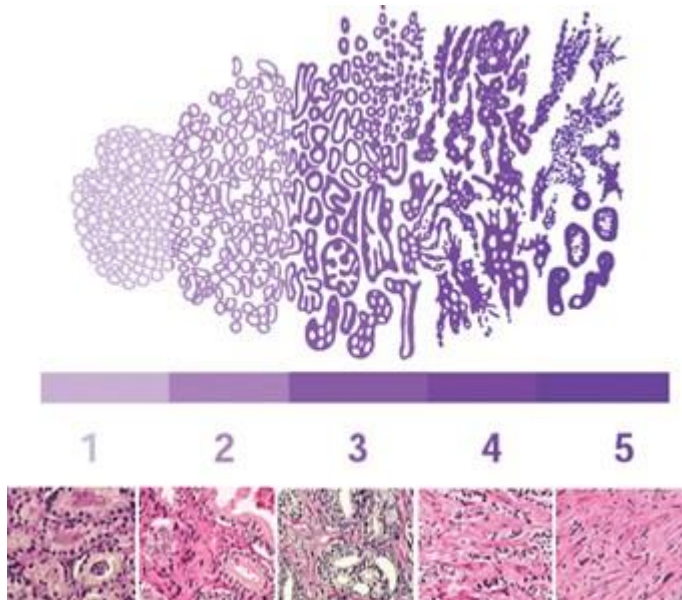
- Benign / Malignite açısından negatif
- Aktif inflamasyon
- Granülomatöz İnflamasyon
- Adenokarsinom açısından şüpheli Atipik Gland/ Lezyon Odağı/ Adenokarsinom açısından şüpheli Atipik Küçük Asiner Proliferasyon (ASAP)
- Adenokarsinom açısından şüpheli atipik glandların eşlik ettiği Yüksek Dereceli PIN (PINATYP)
- Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi (PIN)
- İntraduktal karsinom
- Adenokarsinom
- 

**Atipik Küçük Asiner Proliferasyon (ASAP):** Kesin prostat kanseri tanısı koyduracak bulguları olmayan atipik glandların varlığını belirtir. Bu hastaların yaklaşık %40-50'sinde kanser saptanmaktadır (41, 42).

**Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (HGPİN):** Güncel verilere göre 10 kor ve üzeri yapılan genişletilmiş biyopsilerde HGPİN olarak raporlanan hastaların kanser olasılığı, biyopsi sonucu kanser açısından negatif gelen hastaların kanser olasılığına yakın çıkmaktadır. Bu nedenle tek odakta HGPİN tespit edilmesi tekrar biyopsiyi gerektirmemektedir. Bu verilerin aksine çok odakta HGPİN saptanması kanser olasılığını artırdığından rebiyopsi gerektirmektedir (43, 44). Başka bir çalışmada 4 ve daha fazla kadranda HGPİN tespit edilen hastaların rebiyopsilerinde %39 prostat kanseri saptanmıştır (45).

### 2.6.1. Gleason Derecelendirme Sistemi

Gleason Derecelendirme Sistemi prostat kanserinin histopatolojik değerlendirilmesinde en sık kullanılan sınıflama sistemidir(46). Hastalığın seyrini ön görmede en fazla kabul gören ölçüt ve güvenilirliği kanıtlamış bir evreleme sistemidir(47, 48). Bu sistem tümörün sitolojik özelliklerini değil glandüler yapıların düzenini ve diferansiyasyonunu temel almıştır. Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu [International Society of Urological Pathology (ISUP)] tarafından, 2005'te modifiye edilmiştir.



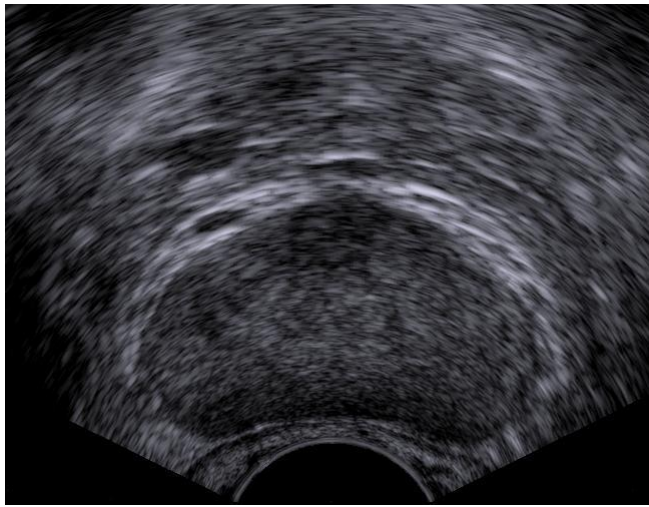
**Resim 10:** Prostat kanserinde Gleason derecelendirme sistemi, Prostat kanseri tanı ve tedavisi/Medikal Akademi

Bu sisteme göre glandüler yapılar 5 paterne ayrılır. Patern 1 en iyi diferansiye olan, patern 5 ise en kötü diferansiye olan glandları ifade etmektedir. En çok görülen patern, primer patern, ikinci en sık görülen ise sekonder patern olarak adlandırılır. Primer ve sekonder paternler toplanır ve Gleason skoru elde edilir. Tek patern izleniyorsa izlenen patern kendisi ile toplanır. Gleason skoru, 2 (1+1)'den 10 (5+5) arasında değişir. Skorun yükselmesi tümör saldırganlığında artışı ve hastalığın prognozunun kötülüğünü ifade eder (49). Bu skor sisteminde Gleason 7 (3+4) ve 7 (4+3) farklı klinik anlama gelmektedir. Bu karışıklığı ortadan kaldırmak için ISUP'un 2014 yılında hazırladığı derece grup sistemi Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2016 yılında kabul edilmiştir (50). ISUP derece grup sistemi henüz yaygın olarak kullanıma girmemiştir. Gleason skoru ise hala en önemli prognostik gösterge olma özelliğini korumaktadır. Diğer prognostik parametreler ise ekstrakapsüler yayılım, perinöral invazyon, cerrahi sınır durumu ve lenf nodu yayılımı sayılabilir.

## **2.7. PROSTAT BEZ RADYOLOJİSİ**

### **2.7.1. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)**

Transrektal ultrasonografi ilk kez 1968 yılında Watanabe ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Teknolojideki gelişmeler ile Hodge ve arkadaşları tarafından TRUS kılavuzluğunda sistemik altı kadran biyopsi protokolü geliştirilmiştir (31).



**Resim 11:** Transrektal ultrasonografi

TRUS ile zonal anatomi net ayırt edilememektedir. Prostat kanserlerinin %60-70'i hipoekoik izlenmektedir. %30-40'ı izoekoik olup çok az bir kısmı hiperekoiktir. Ancak hipoekoik alanların sadece %17-57'si maligndir (37). Hipoekoik nodül görünümü prostatit, prostatik intraepitelyal neoplazm, prostatik enfekt, dilate gland, skar dokusu gibi benign prostat hastalıklarında da izlenmektedir (51).

Seminal veziküller, mesane tabanı, periprostatik alan ve rektum duvarı da incelemeye dahil edilmelidir.

### **2.7.2. Bilgisayarlı Tomografi**

Bilgisayarlı Tomografi (BT) yetersiz yumuşak doku ve kontrast çözünürlüğü nedeniyle prostat bez yapısını değerlendirmede sınırlı role sahiptir. Bu yöntem prostat bez iç yapısını çok iyi göstermediği gibi prostat ile perine kaslarının ayrımı da zordur. Prostat kanserinde esas kullanım amacı lenf nodu evrelemesidir. Bu konudaki etkinliği ise değişkendir (52). Atipik yerleşimli lenf nodu ve uzak organ metastazlarını saptamada BT katkı sağlar. Özellikle kemik metastazlarının saptanmasında kullanılır. Ancak bu konuda da kemik sintigrafisi ve MRG, BT'den daha üstündür (53).

### **2.7.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR), prostat bezi ve çevresindeki yapıların değerlendirilmesinde 1980'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Başlangıçta kanser tanılı hastalarda evrelemede, invazyon ve lenf bezi metastazlarının belirlenmesinde kullanılmaktaydı (54).Yeni gelişen yazılımlar ve teknikler anatomik, fonksiyonel ve fizyolojik değerlendirmede ilerleme sağlamıştır. Böylece MRG'nin kullanım alanı genişlemiş ve lezyon tespiti, karakterizasyonu, lokalizasyon saptanması, nükslerin belirlenmesi konusunda büyük ilerleme kaydedilmiştir. Biyopsi, cerrahi veya fokal tedavi uygulanırken referans bilgi sağlamaktadır (55).Ayrıca günümüzde MR görüntüler biyopsi rehberliğinde de kullanıma girmiştir.

## **2.8. MULTİPARAMETRİK PROSTAT MR**

Anatomik sekanslara en az iki fonksiyonel sekansın eklenmesi ile gerçekleştirilen görüntüleme protokolüne Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (MpMR) adı verilir. Anatomik sekans olan yüksek rezolüsyonlu T2A görüntünün yanında difüzyon ağırlıklı görüntüler (DAG), dinamik kontrastlı görüntüler (DKMR) ve

manyetik rezonans spektroskopi (MRS) gibi fonksiyonel görüntülemeler ile kombinasyona edilir. MRS giderek terk edilmekte ve DAG önem kazanmaktadır. En optimal teknik, anatomik ve fonksiyonel sekans serilerini içeren MpMR tetkiki için gerekli özellikler Prostate Imaging Reporting and Data System versiyon 2 (PI-RADS v2) klavuzunda bildirilmiştir (56).

Görüntülemelerde özellikle 3Tesla (T) ana mıknatıs gücüne sahip MR cihazı kullanımı önerilmektedir. 1,5T cihazlar ile karşılaştırıldığında sinyal-gürültü oranı, temporal ve uzaysal rezolüsyon 3T cihazlarda daha yüksektir.

### **2.8.1. Görüntülemeye Hazırlık**

Hasta hazırlığı için oluşturulmuş ortak bir fikir yoktur. Bağırsak peristaltizmine bağlı oluşan artefaktlar görüntüyü olumsuz etkileyebilmektedir. Hareket artefaktını minimuma indirmek için hastalara antispazmolitik ajanlar verilebilir (54, 57).

Rektumda bulunan hava ve gaita artefakt oluşturabilir. Bu artefaktlar görüntüde distorsiyon oluşturarak özellikle DAG kalitesini olumsuz etkilemektedir. Endorektal koil kullanılması rektum içeriğinin olumsuz etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Endorektal koil kullanılmayan hastalarda görüntüleme öncesi lavman yapılması yarar sağlayabilir. Fakat lavman uygulaması barsak peristaltizmini artırabileceğinden görüntülemeden kısa süre önce yapılmalıdır (54, 58).

Seminal vesiküllerin optimal değerlendirilmesi maksimum distansiyonla mümkündür. Maksimum distansiyon sağlamak için 72 saatlik cinsel perhiz önerilmektedir(54, 59). Ayrıca bazı kaynaklarda prostatın perfüzyonu ve difüzyonunu etkileyebileceği için 72 saatlik cinsel perhizin gerekli olduğu belirtilmektedir (58, 60).

Görüntülemenin biyopsi sonrası yapılması kanama alanları ve girişime bağlı ödem nedeniyle değerlendirmeyi olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle biyopsi uygulamasından 6-8 hafta sonra görüntüleme yapılması önerilir. Biyopsi sonrası oluşan olumsuz değişiklikler aylarca devam edebilmektedir (54, 58, 59, 61).

MR görüntülerini değerlendirmeden önce hastaya ait güncel ve geçmiş PSA değerleri, varsa prostat biyopsi sonuçları ve diğer laboratuvar bilgileri ile klinik muayene bulguları radyoloğun elinde olmalıdır (54, 59).

### **2.8.2. Konvansiyonel Sekanslar**

Prostat glandın zonal anatomisi ve kapsülünü en iyi gösteren görüntüleme tekniği MR'dir. T1 ağırlıklı (T1A) görüntüleme lezyon lokalizasyonu ve zonal anatomiye net olarak belirleyemez ve prostat MpMR'de sınırlı değere sahiptir. Hemoraji odakları T1A görüntülerde hiperintens izlendiğinden biyopsi ilişkili kanamayı tanımda katkı sağlar (62).

MpPMRG protokolünde T2 ağırlıklı (T2A) görüntüler ince kesit kalınlığı, düşük FOV ile elde edilir ve yüksek çözünürlüğe sahiptir. T2A görüntüler anatomik değerlendirmede standarttır ve lezyonun doğru lokalize edilmesinde önemli rol oynamaktadır. T2A sekansta prostat gland iki ana zona ayrılır. Periferik zon yüksek sinyalli, santral zon ise daha düşük sinyalli olarak izlenir (61). MR görüntülerde transizyonel zonu santral zondan ayırt edilmesi zordur. Yaşla birlikte prostat hiperplazisine bağlı olarak transizyonel zon genişler ve santral zondan ayırt edilebilir. Santral gland tabiri transizyonel ve santral zonu birlikte kapsayan bir tanımdır. Bu patolojik tanımlamalarla örtüşmeyebilir.

Lezyon lokalizasyonunu saptamanın yanında T2A görüntüler prostat kapsülü, nöromusküler demet, anterior fibromusküler stroma ve seminal vezikülleri değerlendirmek içinde kullanılır (59, 63). Seminal vezikül invazyonu açısından şüphe uyandıran bulgular; prostat ile seminal vezikül arasındaki açının silinmesi, düşük T2A sinyal intensitesi, kontrastlanma ve difüzyon kısıtlanmasıdır (64).

### **2.8.3. Fonksiyonel Sekanslar**

#### **2.8.3.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)**

Dokuların bir vokselle içindeki su moleküllerinin Brownian hareketini ölçmeyi esas alan bir görüntüleme türüdür. Tümör dokusu gibi yoğun hücresel eleman içeren dokularda hücre zarları tarafından suyun hareketi sınırlanır ve difüzyon kısıtlanması oluşur. Daha az hücresel olan kistik veya nekrotik dokularda ise sudan rahat hareket eder ve protonlarının difüzyonu serbesttir (63). b değeri DAG oluşturmak için kullanılan

gradyent gücü ve süresini gösteren faktördür. Uygulanan sekansın difüzyona ne kadar duyarlı olduğunu gösterir.  $b$  değeri arttıkça görüntünün difüzyon katsayısı artar. Yüksek  $b$  değerlerinde difüzyon kısıtlılığı daha net görülür. Fakat  $b$  değeri arttıkça, sinyal-gürültü oranı (SNR) düşer. İdeal yüksek  $b$  değeri manyetik alanın gücüne, üretici firma ve yazılım programına bağlı değişebilir. Bu yüzden ortak kabul gören yüksek  $b$  değeri yoktur. Ancak istenilen SNR elde edildiği sürece 1400-2000  $\text{sn/mm}^2$  veya daha yüksek  $b$ -değerleri tavsiye edilmektedir (54).

DAG'de kantitatif değerlendirme yapabilmek için T2 etkisi ortadan kaldırılır ve iki veya daha fazla  $b$  değeri esas alınarak görünür difüzyon katsayısı (Apparent Coefficient Diffusion, ADC) parametrik bir harita olarak oluşturulur. İdeal ADC haritalama için en düşük  $b$  değeri 50-100  $\text{sn/mm}^2$  alınarak, 100-1000  $\text{sn/mm}^2$  arasında toplam ikiden fazla  $b$  değeri kullanılmalıdır. ADC haritası dokunun kapiller perfüzyon ve difüzyon karakteristiğini yansıtır (65). Bunun için 0-500  $\text{sn/mm}^2$  arasında  $b$  değerleri ile ek çekimler önerilmektedir.

Prostat gland periferik zon yoğun tübüler yapı içerir. Tübüllerde su molekülleri serbest difüzyon yapar. Bu nedenle ADC haritasında normal prostat dokusu yüksek sinyalli izlenir. Kanserle ait hücreler normal prostat dokusunu ortadan kaldırır duktusların yerini yüksek hücresellikçe sahip doku alır. Bu alanlarda difüzyonu kısıtlanır ve ADC haritalarında prostat kanseri düşük sinyal intensitesinde izlenir (54, 57, 58, 61). DAG, PIRADSV2'ye göre periferik zonda oluşan lezyonların benign-malign ayrımında kullanılan en önemli görüntüleme yöntemidir (56). Lezyon sahasında ölçülen  $1,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  üzeri ADC değerleri inflamatuvar değişiklikler veya hiperplazi düşündürürken,  $0,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  altındaki ölçümler tümöral lezyonu akla getirir (57). Prostat kanserinde ölçülen ADC değerleri azaldıkça histopatolojik Gleason skoru ve tümör agresivitesi artmaktadır. Aralarındaki ters orantı dikkat çekicidir (66). Transizyonel ve santral zon ise daha çok fibröz elemanlardan oluşur. Bu nedenle ADC değerleri periferik zona göre farklıdır. Transizyonel ve santral zondaki normal doku ile kanser dokusunun ADC değerleri örtüşebilir. Bu kanserli doku ile benign yapıları ayırmayı güçleştirir.

DAG basit ve hızlı elde olunabilen bir görüntüleme yöntemidir. En önemli dezavantajı, hareket ve manyetik alan inhomojenitesine duyarlılığıdır. Uzaysal çözünürlüğün düşük olması, 3T MR görüntülerinde bile sorun oluşturmaktadır (67).

### **2.8.3.2. Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme (DkMR) ve Perfüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Prostat gland dokusu heterojen kontrastlanır. Bu nedenle konvansiyonel kontrastlı MR incelemesinde alınan kontrast öncesi ve sonrası görüntüler kanser tanısı için yeterli değildir (8). Normal ve kanserli dokunun kontrastlanma özelliklerini değerlendirebilmek için yüksek temporal rezolüsyonlu DkMR görüntüler gereklidir. DkMR prostat gland parankiminin vaskülaritesi ve permabilite değişikliklerini göstermek için kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. DkMR, düşük molekül ağırlıklı intravenöz gadolinyum içeren kontrast maddenin (İVGd) enjeksiyonundan önce, enjeksiyon esnasında ve enjeksiyondan sonra alınan hızlı T1A gradient eko görüntülerdir (54). Bunu elde etmek için uzaysal rezolüsyondan ve anatomik detaylardan belli ölçülerde vazgeçilir (61).

Birçok malignitede olduğu gibi prostat malignitelerinde de gadolinyum içeren kontrast maddenin intravenöz bolus enjeksiyonu sonrası patolojik doku, normal dokuya göre erken kontrast tutulumu gösterir. Erken kontrast tutulumu İVGd enjeksiyonu sonrasında femoral arterde ilk kontrast geçişini izleyen 10 saniye içerisinde değerlendirilir. Bu süre görüntü çekiminin zamansal çözünürlüğüne, enjeksiyon hızına, kardiyak performansa ve diğer faktörlere bağlı olarak değişebilir.

Prostat kanserinin kontrast tutulum kinetiği diğer organ malignitelerine göre daha değişken ve heterojendir. Bazı malign tümörler erken yıkanma (wash-out) gösterirken, bazıları ise kontrast maddeyi daha uzun süre tutarlar. Bunun yanı sıra kontrast tutulumu tek başına klinik anlamlı kanserin varlığını kanıtlamaz ve kontrast tutulumunun olmaması klinik anlamlı kanseri dışlamaz. DkMR görüntülerde herhangi şüpheli bir alana rastlanırsa bu alan T2A ve DAG'de tekrar değerlendirilmelidir. Ayrıca kontrastlanma parametreleri ile tümör agresifliği arasında DAG ve T2A görüntülerde izlenen tutarlı bir ilişki de yoktur (59). Günümüzde DkMR, prostat MpPMRG'nin esas bileşenlerinden olmasına rağmen PIRADS v2 değerlendirme kategorisini belirlerken T2A ve DAG'a göre yeri ikinci plandadır. Bu nedenle tarama amaçlı yapılan tetkiklerde DkMR'nin kullanımı maliyet-fayda açısından tartışmalıdır. Fakat prostatektomi, radyasyon tedavisi veya fokal tedavi sonrası lokal nüks belirlemek amacı ile dinamik kontrastlı inceleme çok önemli bir yere sahiptir.

Bir lezyon sahasının kontrastlanması kalitatif, kantitatif veya semikantitatif değerlendirilebilir. DkMRG'nin en çok kullanılan analiz yöntemi her bir görüntü kesitinin ayrı ayrı direk görsel incelenmesi ile kalitatif değerlendirmedir. Manuel tarama veya sine-mod kullanılır. Kontrast tutulumunun bu niteliksel değerlendirmesini kolaylaştırmak için yağ baskılama veya substraksiyon teknikleri kullanılabilir. Özellikle T1A görüntülerde hiperintens kanama ürünleri içeren bir alan mevcut ise bu lokalizasyonda kontrastlanmanın değerlendirilmesi substraksiyon tekniği ile rahatça yapılabilmektedir. Fakat çıkarım yapılmış görüntülerde (substraksiyon görüntüleme) veya parametrik haritada herhangi şüpheli bir alana rastlanırsa kontrastlanmanın gerçekliği kaynak görüntüde de kontrol edilmelidir (61).

Semikantitatif değerlendirme için gadolinyum konsantrasyon-zaman eğrileri çıkarılır. Bu eğriler sayesinde diğer semikantitatif parametrelerden olan wash-out, wash-in eğrileri, eğrinin altındaki alan, maksimum sinyal intensite oranı ve pik zamanı hesaplanabilir ki bu parametreleri hesaplamak güncel yazılım programları ile hızlı ve kolaydır. Bu programlar hacim transfer sabiti ( $K^{trans}$ ) ve ekstraselüler alan ve plazma arasındaki ters reflü hızı ( $K_{ep}$ ) hesaplaması ile kantitatif değerlendirmeye olanak sağlar.  $K^{trans}$  değerlerinin kesitsel görüntülere renklerle kodlanması ile oluşturulan haritalarda kontrastlanma daha kolay seçilebilir (61). Kantitatif ölçümler standardizasyon potansiyeline sahip olmasına rağmen farklı marka MR cihazları ve yazılım programlarının kullanılması kurumlar arası standardizasyona imkan vermemektedir. Bu nedenle çok merkezli çalışmaların güvenilirliği daha azdır (68).

Semikantitatif değerlendirme aşamasında üç farklı ortak dinamik eğri tipi esas alınmaktadır. Postkontrast sürekli intensite artışı gösteren lezyonların dinamiği tip 1 olarak sınıflandırılır. Tip 2 eğri hızla kontrastlanan ve maksimum kontrastlanma seviyesine ulaşınca zamana karşı intensitesi değişmeyip plato çizen lezyonlar için tanımlanmıştır. Tip 3 ise wash-out gösteren yani hızla kontrastlanıp pik sonrası intensitesi zamanla tekrar düşmeye başlayan lezyonların dinamiğidir. Malignite açısından en şüpheli olan kontrastlanma paterni tip 3 eğri dinamiğidir. Bunun yanında tip 1 ve 2 eğrileryine malign lezyonlarda görülebilir (68).

Kantitatif ölçümler, farmakokinetik teknikler kullanılarak kontrast maddenin konsantrasyon değişim paterninin belirlenmesine dayanır. Kety'nin inhaler gazların

dokulardaki değişim kinetiği üzerine yaptığı çalışmasından (69) sonra, Tofts ve arkadaşları (70), Brix ve arkadaşları (71) tarafından birkaç farmakokinetik model ortaya atılmıştır. Bu modeller kontrast değişimini ölçmeye dayanmaktadır. Bu ölçümler için kullanılan birkaç parametre vardır.  $K^{trans}$  hacim transfer sabitidir. Kontrast maddesinin kandan interstisyel boşluğa transfer edilme hızını temsil eder. Bu, tümörün mikrosirkülasyonunu ve sirkülasyonu sağlayan yüzey alanını göstermektedir. Reflü sabiti ( $K_{ep}$ ), kontrast maddenin ekstravasküler-ekstraselüler alandan intravasküler alana geri transfer hızını yansıtmaktadır. Ekstravasküler-ekstraselüler sızıntı hacim oranı ( $V_e = K^{trans} / K_{ep}$ ), ağırlıklı olarak, ekstravasküler-ekstraselüler alan kontrast madde yüzdesini yansıtır. Eğri altındaki alan (iAUC) kan akışı, perfüzyon ve interstisyel boşluk ile ilişkilidir ve genel tümör kan akışını, genel perfüzyon ve tümör interstisyel boşluk indeksini temsil eder (72). Bazı yazılım modellerinde eğriler oluşturulurken hastaya özgü ya da belli hasta popülasyonları temel alınarak toplanan arteriyel giriş fonksiyonu (AIF) kullanılır. Yine bir grup yazılım programında oluşturulan renk haritaları T2A görüntüler üzerine düşürülebilir. Birçok yazılımda sinyal yoğunluğu ve harekete bağlı sorunlar düzeltildikten sonra haritalar oluşturulur.

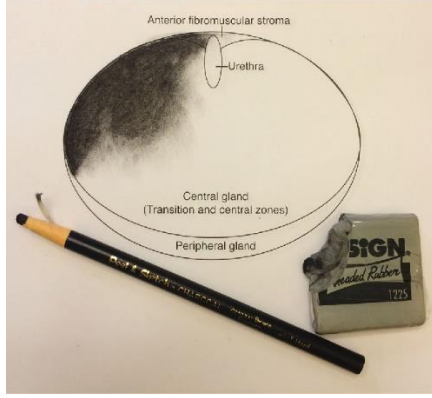
### **2.8.3.3. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)**

MRS, dokularda izlenen farklı rezonans frekansı gösteren kimyasal madde içeriğinin saptanmasında kullanılan görüntüleme yöntemidir. MRS inceleme genellikle tüm prostatı kapsayan volüm çalışması ile yapılmaktadır. Prostat glandınspektral incelemesinde öne çıkan pikler sitrat (~2,60 ppm), kreatinin (~3,04 ppm) ve kolin (~3,20 ppm) protonlarının oluşturduğu sinyallerdir. Malignite içeren dokuda, normal periferik zon ve benign patolojik değişikliklerin oluşturduğu dokulara göre sitrat pikinde azalma ve hücre membran sentezinde rolü bulunan kolin pikinde artış öne çıkmaktadır. Rutin incelemelerde kullanılan MRS sistemleri kolin ile kreatinin ayırımını çok iyi yapamadığından genellikle kolin+kreatinin/sitrat oranı hesaplanmaktadır (73). MRS'nin lezyonları karakterize etmedeki, duyarlılığı düşük (%16), özgüllüğü ise yüksektir (%100). MpMR protokolüne MRS'nin dahil edilmesinin lezyon karakterizasyonundaki doğru tanı oranını arttırmadığı gösterilmiştir (74). Bu nedenle güncellenen rapor sistemi PIRADS v2'de esas alınan tanı parametreleri arasından çıkarılmıştır.

#### 2.8.4. Görüntülerin Yorumlanması

Prostat MRG'nin esas kullanım amacı, prostat gland içerisinde lezyon varlığının saptanması, tanımının yapılması, klinik olarak anlamlı prostat kanserinin (KOAK) ayırt edilmesi, lezyonların lokalizasyonunun belirlenmesidir. Kanser tanısı için ortak prostat MR çekim protokolleri, yorumlama kriterleri uluslararası üroloji ve radyoloji toplulukları tarafından oluşturulmuş ve zamanla geliştirilmiştir. Prostat MR yorumlamaya periferik zon ve santral glandın sınırlarının ayırt edilmesi ile başlanır. T2A görüntüler, gland anatomisini değerlendirmek için en çok kullanılan ve en eski dominant sekanstır. Prostat kanseri T2A görüntülerde en sık periferik zonda yuvarlak veya kötü sınırlı, düşük sinyal intensitesinde odaklar olarak kendini gösterir. Fakat intraepitelyal neoplazi, prostatit, kanama ve atrofi alanları, fibrozis ve tedavi sonrası değişiklikler de T2A incelemede düşük intensitede izlenir. Bununla birlikte birçok malign lezyon T2A görüntülerde izointens izlenmektedir. Zamanla duyarlılık artefaktlarının baskılanması konusundaki teknolojik gelişmelerle DAG çok daha önemli bir yardımcı sekans haline gelmiştir. Tümör dokusunda difüzyonun az olması yüksek b değerli DAG ve ADC haritalarında lezyon sahasında difüzyon kısıtlama paternini ortaya çıkarır. Kanseröz dokunun ADC değerleri ve T2A sinyal intensitesi ile histopatolojik Gleason skoru ters orantılı bir korelasyon gösterir (57, 58, 74, 75). DkMR görüntüler ise diğer MR sekanslarından en az ikisi ile birlikte değerlendirilir. Bunun dışında DAG'nin prostat kanseri tespitinde MpMR sekanslarından en güçlü sekans olduğunu, tanısallık performansı arttırdığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (76).

Transizyonel zon normal intensitesi periferik zona göre daha düşük olduğundan intensite örtüşmesine bağlı bu gölgedeki kanserlerin teşhisi daha zordur. Transizyonel zon tümörleri genellikle silik sınırlıdır ve "silinmiş kömür işareti" (erased charcoalsign) olarak tanımlanan homojen bir sinyal azalması şeklinde kendini gösterilir. Lentiküler veya damla şeklindedir. Transizyonel zon daha hipovasküler olduğundan bu bölge tümörleri DkMR görüntülerde diğer bölge tümörlerine göre daha sık kontrastlanmama özelliği gösterir. Düzensiz sınır, lentiküler veya su damlası benzeri şekil, anterior fibromusküler stroma ve üretra invazyonu transizyonel zona ait maligniteleri saptamada yardımcı bulgulardır (59, 61).

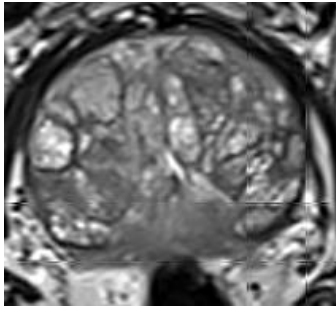


**Resim12:** Santral ve transizyonel zonda silinmişkömür işareti (erased charcoalsign) Abdominal Radiology 2016

#### 2.8.4.1. Benign Lezyonlar

##### **Benign prostat hiperplazisi (BPH):**

BPH, prostata ait stromal ve glandüler dokunun hiperplazisidir. Testosterondan di-hidrotestesteron oluşumu ileprostat glandda özellikle transizyonel zonda hiperplazik değişiklikler oluşur. Bantşekilinde veya iyi sınırlı kapsüle sahipnodüller tarzında lezyon sahaları görülür. Periferik zondakiBPH nodülleriekzofitik ve ekstrüde görünüm oluşturabilir. Glandüler BPH nodülleri ve kistik atrofik alanlar T2A görüntülerde hiperintens görünümdeydir. Kapsülleri ve sinyal intensite özellikleri ile malign lezyonlardankolaylıkla ayrılabilir. Stromal nodüller ise T2A görüntülerde genellikle hipointens sinyal özelliğindedir. Fakat bir çok BPH nodülü glandüler ve stromal komponentin birlikteliği ile heterojen sinyal intensitesinde kendini gösterir. BPH nodülleri DkMR görüntülerde kontrast tutulumu gösterebilir.



**Resim 13:** Benign prostat hiperplazisi (BPH)

**Kistler:**

Diğer organ ve dokularda izlenen kistler gibi T1A hipointens, T2A hiperintens sinyal özelliğinde izlenir.

**Kanama:**

Biyopsi yapılan hastalardaperiferik zonda veya seminal veziküllerde kanama sık olur. Kanama alanları fokal veya yaygın olabilir. MR görüntülerde T1A hiperintens, T2A izo-hipointens sinyal intensitesinde görülür. Fakat kronik dönemde kanama alanları tüm MR sekanslarında hipointens olarak izlenir.

**Kalsifikasyonlar:**

Görülebilir boyuttaki kalsifikasyon odakları tüm MR sekanslarında hipointens olarak izlenir.

**Prostatit:**

Prostatit geliştiğinde T2A ve ADC görüntülerdeperiferik zon sinyali azalır. Prostat dokusunda perfüzyon artar. Bu nedenle DkMR görüntülerde yalancı pozitifliğe yol açabilir. Genellikle bant şeklinde keskin sınırlı veya diffüz intensite değişikliğisaptanır. Fokal, yuvarlak, oval veya düzensiz sınırlı alanlar görülmesi beklenmez. Ayrıca ADC haritasındaki sinyal azalması (difüzyon kısıtlanması) kanser dokusundaki kadar fazla ve fokal değildir.

**Atrofi:**

Prostat gland dokusunda, kronik inflamasyon veya yaş ile belirginleşen atrofi gelişebilir. T2A görüntülerdehipointens keskin sınırlı alanlar şeklinde izlenir. ADC haritasında ise glandüler dokunun azalmasına bağlı sinyal azalır. ADC'deki difüzyon kısıtlanması kanserli dokudaki kadar belirgin değildir.

**Fibrozis:**

Fibrozis, prostatit gibi inflamasyonlara bağlı gelişen sekel değişikliklerdir. T2A görüntülerdehipointens keskin sınırlı bant şeklinde alanlar izlenir.

#### **2.8.4.2. Prostate Imaging Reporting and Data System Versiyon 1 (PIRADSv1)**

PIRADS v1, prostat MRG tetkiki çekim ve değerlendirilmesini optimize etmek amacı ile 2012 yılında ESUR tarafından yayınlanmış bir kılavuzdur. Kılavuzda uygun kaliteli görüntülerin oluşturulması, prostat kanser tanı, evreleme ve metastazların değerlendirilmesi için çekim protokolleri önerilmiştir. Bu kılavuzda çekim protokolleri kanser taraması, kanser evrelemesi ve lenf nodu, kemik gibi metastazların değerlendirilmesi için 3 farklı şekilde gruplandırılmıştır. Görüntülerin değerlendirilmesi ve raporlama için ayrıntılı bir skorelama sistemi oluşturulmuştur. Bu skorelama sisteminde periferik zon ve transizyonel zondaki lezyonlar T2A, DAG özellikleri, kontrastlanması, MRS bulguları, ekstraprostatik yayılım durumlarına göre ayrı ayrı skorlanır. Her sekansa özel belirlenen skorlar toplanarak PIRADS v1 skoru hesaplanır (64).

PIRADS v1 raporlama sisteminin etkinliğini değerlendirmek için yapılan meta-analizde; sistemin sensitivitesi %78, spesifitesi %79 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada negatif prediktif değeri %58-96, pozitif prediktif değeri ise %50-83 olduğu gösterilmiş (77).

| Skor | Kriter                                                                                                                                                                     |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      | <b>T2A periferel zon</b>                                                                                                                                                   |
| 1    | Homojen yksek sinyal intensitesi (Sİ)                                                                                                                                      |
| 2    | Çizgisel, yama tarzı, kama şeklinde dükük Sİ                                                                                                                               |
| 3    | Belirsiz (1/2 veya 4/5 arasında kalınan durumlarda)                                                                                                                        |
| 4    | Sınırları belli, homojen, dükük Sİ gösteren odak-lezyon prostat bezinde sınırlı                                                                                            |
| 5    | Sınırları belli, homojen dükük Sİ gösteren odak, ekstra kapsüler uzanım ve/veya kapsülde bombeleşmeye neden olan kitle etkisi ve/veya geniş kapsül komşuluğu $\geq 1,5$ cm |
|      | <b>T2A tranzisyonel zon</b>                                                                                                                                                |
| 1    | Heterojen görünümde, sınırları belirli                                                                                                                                     |
| 2    | Homojen dükük Sİ gösteren fakat sınırları belli                                                                                                                            |
| 3    | Belirsiz (1/2 veya 4/5 arasında kalınan durumlarda)                                                                                                                        |
| 4    | Homojen dükük Sİ gösteren, sınırları belirsiz                                                                                                                              |
| 5    | Homojen dükük Sİ gösteren, sınırları belirsiz ve/veya anterior fibröz stroma ve/veya periferel zonun anterioruna invaze                                                    |
|      | <b>DAG</b>                                                                                                                                                                 |
| 1    | Difüzyon kısıtlılığı göstermeyen                                                                                                                                           |
| 2    | Difüzyon kısıtlılığı gösteren fakat fokal olmayan                                                                                                                          |
| 3    | Belirsiz (1/2 veya 4/5 arasında kalınan durumlarda)                                                                                                                        |
| 4    | Difüzyon kısıtlılığı gösteren fakat yüksek b değeriinde izointens                                                                                                          |
| 5    | Difüzyon kısıtlılığı gösteren fakat yüksek b değeriinde hiperintens                                                                                                        |
|      | <b>Dinamik kontrastlı görüntüler</b>                                                                                                                                       |
| 1    | Tip 1 kontrastlanma                                                                                                                                                        |
| 2    | Tip 2 kontrastlanma                                                                                                                                                        |
| 3    | Tip 3 kontrastlanma                                                                                                                                                        |
| +1   | Tip 2-3 kontrastlanma gösteren fokal lezyonlar                                                                                                                             |
| +1   | Tip 2-3 kontrastlanma gösteren asimetrik lezyonlar                                                                                                                         |
|      | <b>Spektroskopi kalitatif</b>                                                                                                                                              |
| 1    | Sitrat piki kolin pikinin $\geq 2$ katı yüksekliğinde                                                                                                                      |
| 2    | Sitrat piki kolin pikinden büyük 2 katından küçük                                                                                                                          |
| 3    | Sitrat piki ile kolin piki eşit yükseklikte                                                                                                                                |
| 4    | Kolin piki sitrat pikinden büyük 2 katından küçük                                                                                                                          |
| 5    | Kolin piki sitrat pikinin $\geq 2$ katı yüksekliğinde                                                                                                                      |

**Resim14:** PIRADS v1 kriterleri

#### 2.8.4.3. Prostate Imaging Reporting and Data System Versiyon 2 (PIRADS v2)

2012 yılında yayınlanan PIRADS v1 kılavuzu, 2015 yılında American College of Radiology (ACR) ve ESUR tarafından uluslararası kullanıma daha uygun hale getirmek için sadeleştirilerek güncellenmiştir. Güncel kılavuzda spektroskopi skorlaması ve dinamik incelemede kontrastlanma tip ayrıntısı kaldırılmıştır ve erken arteryel kontrastlanma var ya da yok şeklinde skorlama yapılmıştır. Yenilenen kılavuz ile raporların standardizasyonu ve klinik-patolojik korelasyon için KOAK tanımı yapılmıştır. Bu tanıma göre KOAK;

- Gleason skoru 7 ve üstü
- Hacmi 0,5 cc ve üstü

- Ekstraprostatik uzanımı olan lezyonlardır (56).

Ekstrakapsüler uzanım ve seminal vezikül invazyonu T2A görüntülerde değerlendirilmelidir (60). Güncel skorlamada eklenen tümörün kapsül ile temas uzunluğunu belirten kriter ekstrakapsüler uzanım konusunda okuyucular arası uyumsuzluğu büyük oranda ortadan kaldırmaktadır. Ekstrakapsüler uzanım için sınır 10 mm, fokal ekstrakapsüler uzanım için sınır 6 mm kabul edilmektedir (78).

Ekstrakapsüler yayılımı değerlendirmede dikkat edilmesi önerilen diğer bulgular: (56, 60).

- Mesane duvarına veya kapsül dışına direkt ölçülebilir uzanım varlığı
- Şüpheli lezyonun nörovasküler demeti örtmesi
- Kapsül kaybı ile birlikte prostat konturunda bulging
- Rektoprostatik açılı obliterasyonu
- Kapsüler retraksiyon
- Düzensiz ve spiküler marjin
- Asimetrik nörovasküler demet

Bir sonraki analiz pelvik ve retroperitoneal lenf nodları ile ilgilidir. MR'de patolojik lenf nodlarının saptanması şu anda boyut, morfoloji ve şekil ve kontrastlanma paterni ile sınırlıdır. Genel olarak prostat kanser metastazını barındıran lenf nodları boyut artışı göstermesede, radyolojik incelemede kısa aksı 8 mm'nin üzerindeki lenf nodları şüpheli olarak kabul edilir. MR incelemeye dahil edilmesi gereken nodal gruplar: ana femoral, obturator, eksternal iliak, internal iliak, ana iliak, pararektal, presakral, parakaval ve aort bifurkasyon seviyesine kadar paraaortik lenf nodları olarak açıklanmıştır (56).

Lezyon skorlamada periferik zon için DAG; transizyonel zon için ise T2A görüntülerintemel alınması gerektiği açıklanmıştır. DAG ve DkMR incelemenin olmadığı çekimlerdeskorlama yapılabilmesi için ayrı kılavuzlar yayınlanmıştır. Ayrıca indeks (dominant) lezyon tanımı ortaya atılmış ve lezyon skoru ise 1-5 arasında değişecek şekilde planlanmıştır (79).

### PIRADS v2 Değerlendirme Kategorileri:

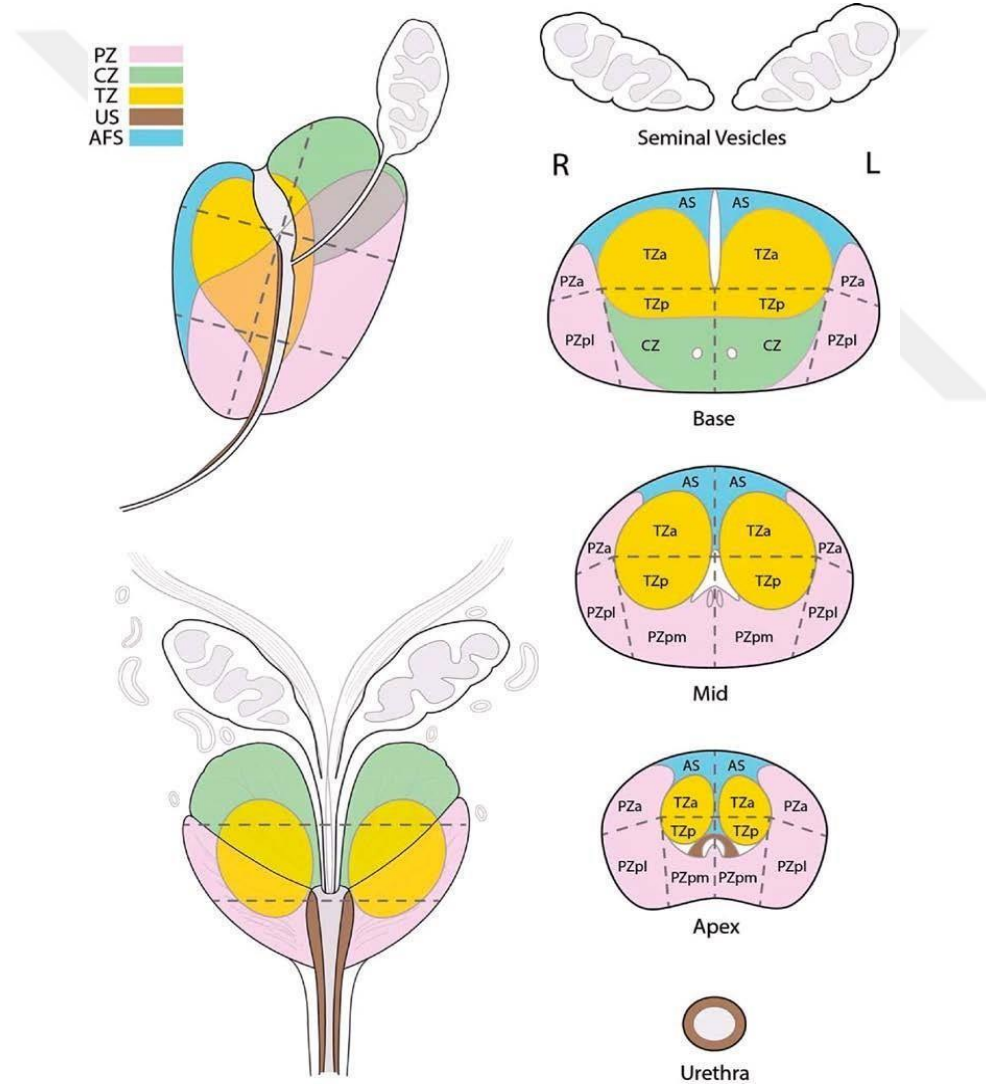
**PIRADS 1-** Çok düşük riskli (klinik olarak anlamlı kanserin mevcut olması muhtemel değildir)

**PIRADS 2-** Düşük riskli (klinik olarak anlamlı kanser olasılıkla mevcut değildir)

**PIRADS 3-** Orta riskli (klinik olarak anlamlı kanser varlığı şüphelidir)

**PIRADS 4-** Yüksek riskli(klinik olarak anlamlı kanser olması muhtemeldir)

**PIRADS 5-** Çok yüksek riskli (klinik olarak anlamlı kanser olma ihtimali yüksektir)



**Resim 15:** Sektör haritası, PIRADS v2 klavuzu/American College of Radiology (ACR)

Prostat glandda saptanan lezyonların radyolog, ürolog ve patoloğlar arasında ortak bir dille lokalizasyonunun tariflenebilmesi için PIRADS v2 kılavuzunda sektör haritası oluşturulmuştur. Bu harita sisteminde otuz dokuz ayrı bölge belirlenmiştir. İki seminal vezikülde, biri eksternal üretral sfinkterde, geri kalan otuz altı bölge prostat glanddadır.

PIRADS v2 skoru belirlenirken sadece MpMRG esas alınır. PSA değeri, parmakla rektal muayene, hastanın kliniği veya uygulanmış olan tedavi protokolü değerlendirmeye dahil edilmez.

| <b>T2A Skor</b> | <b>Periferal Zon</b>                                                                                                                   |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>        | Tek tip hiperintens sinyal intensitesi (normal)                                                                                        |
| <b>2</b>        | Lineer/kama şekilli hipointensite veya belirsiz sınırlı difüz hafif hipointensite                                                      |
| <b>3</b>        | Heterojen sinyal intensitesi veya belirsiz sınırlı, yuvarlak, orta dereceli hipointensite (skor 2, 4 veya 5 olarak nitelendirilemeyen) |
| <b>4</b>        | Sınırları belirgin, homojen orta derecede hipointens odak veya prostata sınırlı en büyük boyutu <1,5 cm kitle                          |
| <b>5</b>        | Skor 4 özellikleri fakat en büyük boyutu ≥1,5 cm veya ekstraprostatik uzanım/invaziv davranış                                          |

**Tablo 2:** Periferal zon T2A görüntüde PI-RADS değerlendirme, Prostate Imaging – Reporting and Data System version 2. 2015

| <b>T2A Skor</b> | <b>Transizyonel Zon</b>                                                                            |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>        | Homojen ara sinyal intensitesi (normal)                                                            |
| <b>2</b>        | Sınırları belirgin hipointens veya heterojen enkapsüle nodül/nodüller(BPH)                         |
| <b>3</b>        | Belirsiz sınırlı heterojen sinyal intensitesi (skor 2, 4 veya 5 olarak nitelendirilemeyen)         |
| <b>4</b>        | En büyük boyutu <1,5 cm, lens benzeri veya belirsiz sınırlı, homojen orta derecede hipointens odak |
| <b>5</b>        | Skor 4 özellikleri fakat en büyük boyutu ≥1,5 cm veya ekstraprostatik uzanım/invaziv davranış      |

**Tablo 3:** Transizyonel zonT2A görüntüde PI-RADS değerlendirme, Prostate Imaging – Reporting and Data System version 2. 2015

| DAG Skor | Periferal ve Transizyonel Zon                                                                       |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1        | ADC ve yüksek b değeri DAG'de anormallik yok                                                        |
| 2        | ADC'de belirsiz hipointens sinyal                                                                   |
| 3        | ADC'de fokal hafif/orta derecede hipointens sinyal ve DAG'de izo/hafif hiperintens sinyal           |
| 4        | En büyük boyutu <1,5 cm, ADC'de belirgin hipointens ve DAG'de belirgin hiperintens sinyal           |
| 5        | Skor 4 özellikleri fakat en büyük boyutu $\geq 1,5$ cm veya ekstraprostatik uzanım/invaziv davranış |

**Tablo 4:** Periferal ve transizyonel zon için DAG PIRADS değerlendirme, Prostate Imaging – Reporting and Data System version 2. 2015

| DkMRG Skoru | Periferal ve Transizyonel Zon                                                                                                                                                                         |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| -           | Erken kontrastlanma yok veya T2A ve/veya DAG'deki bir fokal bulguya karşılık gelmeyen difüz kontrastlanma ya da T2A görüntüde BPH özellikleri gösteren bir lezyona karşılık gelen fokal kontrastlanma |
| +           | T2A ve/veya DAG'deki şüpheli odakta komşu normal prostatik dokuların kontrastlanması ile eş zamanlı veya daha erken kontrastlanma                                                                     |

**Tablo 5:** Periferal ve transizyonel zon için DkMRG PI-RADS değerlendirme, Prostate Imaging – Reporting and Data System version 2. 2015

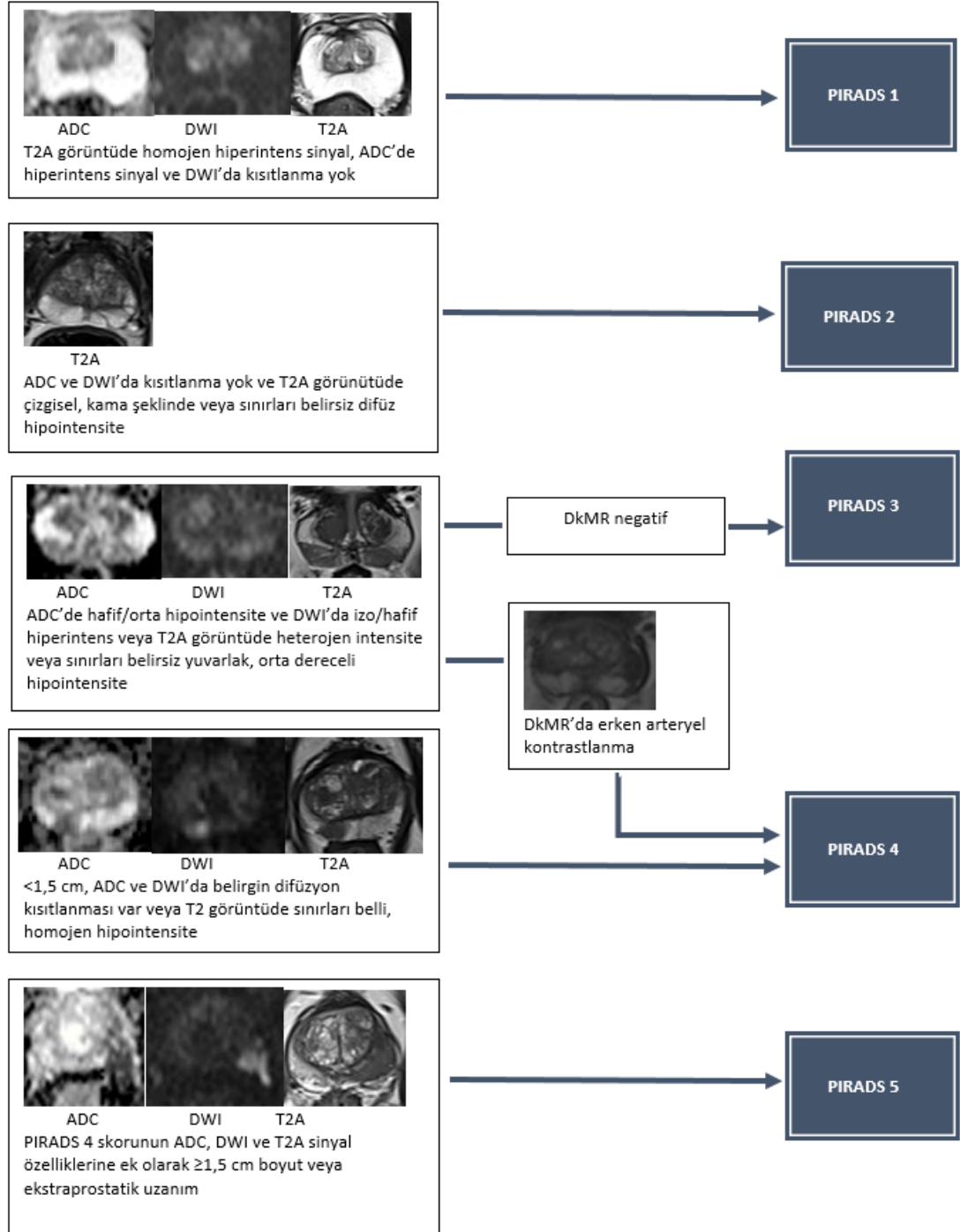
PIRADS v2 skorlamasında T2A ve DAG sekanslarının tanıya katkısı çok yüksek iken DkMR'nin katkısı daha azdır. Bu nedenle T2A ve DAG dominant sekans olarak adlandırılır. Periferik zon lezyonları tek başına ele alındığında ise dominant sekans DAG olarak düşünülmelidir. Örneğin; DAG skoru 4 olan bir periferik zon lezyonunun T2A skoru 2 olarak saptandıysa PIRADS değerlendirme kategorisi 4 olarak raporlanmalıdır. Benzer şekilde transizyonel zon için dominant sekans T2A görüntüleridir. Yani T2A skoru 4 olan bir lezyonun DAG skoru ne olursa olsun PIRADS değerlendirme kategorisi 4 olarak raporlanır. Transizyonel zon için DAG sekansı T2A

skoru 3 olan lezyonlar için önem kazanır. Böyle bir durumda DAG skoru 4 veya daha düşük bulundu ise PIRADS kategorisi 3; 5 ise PIRADS kategorisi 4 olarak rapor edilmelidir.

DkMRG sekansının genel değerlendirmeye katkısı yoktur. DkMR görüntülerde kontrastlanma olması periferik zondaki DAG skoru 3 olan lezyonlar için önem taşımaktadır. DAG skoru 3 olan lezyonun kontrastlanması PIRADS kategorisini 4'e yükseltir(54).

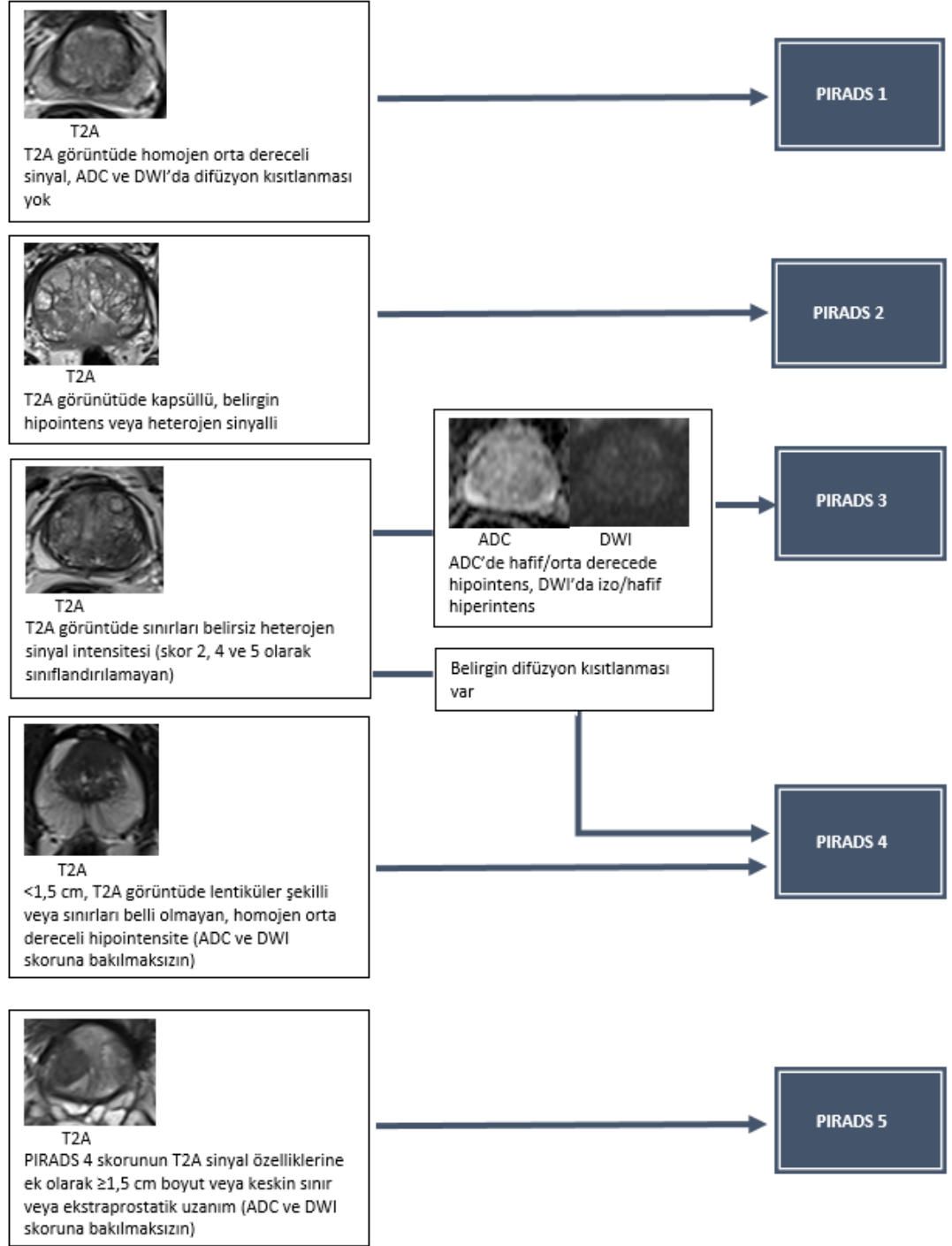


## PERİFERAL ZON LEZYONU



**Resim 16:** PIRADS v2 klavuzuna göre prostat gland periferik zon değerlendirme

## TRANSİZYONEL ZON LEZYONU



**Resim 17:** PIRADS v2 klavuzuna göre prostat gland transizyonel zon değerlendirilmesi

### 3 MATERYAL VE METOD

Bu prospektif çalışma Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nın yazısına istinaden Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2018/66 protokol no'lu izni ile gerçekleştirilmiştir.

Ocak 2018- Mart 2019 tarihleri arasında Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'na başvuran hastalardan prostat kanseri açısından şüpheli muayene ve laboratuvar bulguları olan, MR görüntüleme için kontrendikasyonu olmayan 138 hastaya, usulüne uygun şekilde aydınlatılmış onam alındıktan sonra radyoloji kliniğimizin 3T MRG cihazında multiparametrik görüntüleme yapıldı. MpPMR görüntüleme yapılan 69 hastadan üroloji kliniği tarafından histopatolojik örnek alındı. Biyopsi yapılmayan ve biyopsi sonuçlarına ulaşamayan 69 hasta çalışma dışı bırakıldı. 80 yaşın üstündeki hastalara genellikle biyopsi yapılmadığından 80 yaş üzerinde 1 TRUS eşliğinde biyopsi yapılan ve 1 prostatektomi yapılan olmak üzere 2 hasta çalışmaya dahil edildi. 8 hasta, MR görüntülerinin uygun kalitede olmaması ya da çekim protokolünün standart olmaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Daha önce TRUS eşliğinde biyopsi ya da prostatektomi yapılarak prostat kanseri tanısı konulan 4 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen 3 hasta BPH nedeniyle parsiyel prostatektomi olmuşve patolojisi benign olarak raporlanmıştı. MR görüntüleme öncesi 4 hastaya TRUS eşliğinde biyopsi yapılmıştı. Bu hastaların MR çekimi biyopsi sonrası en az 6 hafta süre olacak şekilde planlanarak yapıldı.

| Dahil Etme Kriterleri                              | Dışlama Kriterleri                                                  |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 40yaş üzerindeki erkekler                          | Prostat kanseri öyküsü olanlar                                      |
| Klinik olarak prostat kanseri şüphesi olanlar      | Akut prostatit bulgusu olanlar                                      |
| Laboratuvar olarak prostat kanseri şüphesi olanlar | Total prostatektomi geçirmiş olanlar                                |
|                                                    | MRG kontrendike olanlar                                             |
|                                                    | Prostat biyopsisi kontrendike olanlar                               |
|                                                    | MRG öncesi 6 haftadan daha kısa süre önce prostat biyopsisi olanlar |

**Tablo 6:** Hasta seçimi ve temel karakterleri

Çalışmaya kabul edilen bazı hastaların birden fazla lezyonu mevcuttu bu nedenle bu çalışmada hasta sayısı yerine lezyon sayısı baz alındı. Çalışmaya alınan 56 hastanın MpPMR görüntülerinde tespit edilen 76 lezyon PIRADS v2 kılavuzuna uygun şekilde değerlendirildi.

ADC görüntülerden intensite ölçümü yapıldı. MR görüntüleri iş istasyonunda işlenerek dinamik kontrastlı görüntülerden perfüzyon haritaları oluşturuldu. Haritalardan her bir lezyonun  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$  ve  $iAUC$  ölçümleri yapıldı. Bu çalışmada patolojik değerlendirme altın standart kabul edildi. Hastaların çoğuna üroloji kliniğinde TRUS eşliğinde standart 12 kadran prostat biyopsisi yapıldı. 3 hasta TRUS eşliğinde biyopsi sonrası prostatektomiye alındı. Bu hastaların prostatektomi spesmenlerine ait patoloji sonucu esas kabul edildi. Lezyonların belirlenen PIRADS skoru ve perfüzyon parametreleri ile patolojik incelemede belirlenen Gleason skoru karşılaştırıldı.

### 3.1. Radyolojik Görüntüleme ve Değerlendirme Tekniği

Çalışmaya alınan tüm hastaların MR görüntülemesi 3T manyetik alan gücüne sahip Siemens Healthcare MRG cihazı ile yapıldı. Prostat gland ve seminal vezikül değerlendirmesini zorlaştıran rektum ve mesane doluluğunu önlemek amaçlı hastaların çekim öncesi tuvalet ihtiyacını gidermesine dikkat edildi. Çekimler sırasında 32 kanallı vücut koili kullanıldı. Cihaz gücünün 3T olması nedeniyle hasta uyumunu zorlaştıran endorektal koile ihtiyaç duyulmadı.

|                        | T2A aksiyel | T2A sagittal | T2A koronal | T2A aksiyel | T1A aksiyel | T1Ayağ baskılı aksiyel C- ve + | DAG 4 b değerli | T1A dinamik kontrastlı |
|------------------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------------------------|-----------------|------------------------|
| <b>TR</b>              | 4210        | 4210         | 4210        | 5100        | 385         | 688                            | 7300            | 5                      |
| <b>TE</b>              | 96          | 96           | 96          | 107         | 12          | 12                             | 74              | 1,77                   |
| <b>FOV</b>             | 280         | 280          | 280         | 107         | 210         | 350                            | 400             | 260                    |
| <b>Matriks</b>         | 205x256     | 205x256      | 205x256     | 195x256     | 187x256     | 179x256                        | 117x192         | 154x192                |
| <b>Kesit Kalınlığı</b> | 3           | 3            | 3           | 5           | 3           | 5                              | 3               | 3                      |
| <b>Flip Angle</b>      | 150         | 150          | 150         | 150         | 150         | 150                            | 150             | 0                      |

**Tablo 7:** MpPMR görüntüleme protokolü

Çekime başlarken alınan survey görüntüler üzerinden prostatın açısına uygun, prostat gland apeksi ve seminal vezikülleri tam olarak içerecek T2A aksiyel, sagittal, koronal ve T1A aksiyel görüntü için planlamalar yapıldı. Her hastadan b0, b1000,

b2000 olmak üzere farklı b değerinde DAG görüntüler alındı. Bu görüntüler üzerinden cihaz tarafından otomatik ADC görüntüler oluşturuldu. Pelvik metastatik lenf nodlarını ve ekstraprostatik yayılımı daha iyi değerlendirebilmek için pelvik organları ve kemik yapıyı aortik bifurkasyona kadar içerecek T2A aksiyel, prekontrast ve postkontrast T1A yağ baskılı aksiyel görüntüler eklendi. Kontrastsız seriler alındıktan sonra 0,1 mmol/kg gadolinyum İV bolus enjeksiyon yapılarak seri kontrastlı dinamik görüntüler alındı. Dinamik kontrastlı seriler 35 kez tekrarlanan T1A sekanslardan oluşturuldu ve cihaz tarafından postprosesing substrakte görüntüler elde edildi.

Değerlendirmeye prostat hacim ölçümü ile başlandı. Prostat glandın anterior-posterior (ap), transvers (tv) ve kraniokaudal (kk) çapı ölçülerek “ap çap x tv çap x kk uzunluk x 0,52” formülü ile her hasta için hacim manuel olarak hesaplandı.

Elde olunan MR görüntüleri MpPMRG açısından 3 yıl deneyime sahip ve son yıl asistanı olmak üzere iki radyolog tarafından önce ayrı ayrı sonra birlikte değerlendirildi. Bazı hastalarda birden fazla lezyon sahası mevcuttu. Bu nedenle bu çalışmada hasta sayısı değil lezyon sayısı üzerinden değerlendirme yapıldı. Her bir lezyon için PIRADS skoru ayrı ayrı belirlendi. İlk değerlendirmede skor konusunda kararsız kalınan lezyonlarda iki radyolog koalisyon ile karar verdi.

MpPMR görüntüleri Syngo.via Multimodality iş istasyonunda (Siemens Healthcare) işlenerek tofts modeli ile perfüzyon haritaları oluşturuldu. MpPMR görüntülerde saptanan lezyon alanlarından kantitatif ölçümler yapıldı. En büyük çapı 7 mm’nin üzerindeki her bir lezyondan birbiri ile mümkün olduğunca kesişmeyen 3’er VOI (Volume of Interest) belirlendi. Her bir lezyon için belirlenen 3 VOI’den elde edilen 3 ayrı  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$  ve iAUC değerinin her biri için ortalama hesaplandı. Lezyonun en büyük çapı 7 mm ve altında ise tek VOI alanı belirlenerek  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$  ve iAUC değerleri için ortalama kabul edildi. Her bir lezyonu karşılaştırmak için o hastaya ait prostat dokusunda radyolojik olarak normal değerlendirilen alandan 1’er VOI belirlendi. Eğer prostat dokusunda radyolojik normal alan yok ise karşılaştırma için PIRADS 2 olarak değerlendirilen alanlardan VOI seçildi. Tüm VOI’lerin çapı standart olarak 5 mm alındı.

Her bir lezyon alanı ve benign olarak değerlendirilen alanlar (PIRADS 1 ve 2) için iş istasyonunda ADC ölçümü yapıldı. Ölçüm için lezyon alanı içerisindeki en düşük ADC sinyaline sahip alanlar seçildi.

### **3.2. Histopatolojik Değerlendirme Tekniği**

Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda çalışmamıza dahil edilen 56 hastanın 33'üne TRUS eşliğinde standart 12 kadran biyopsi, 10'una parsiyel ya da radikal prostatektomi yapıldı. Alınan doku örneklerinin histopatolojik incelemesi Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleşti. TUR materyallerinde ve prostat iğne biyopsilerde, adenokarsinom tanısı alan olgularda her bir lokalizasyon için ayrı ayrı Gleason skoru, perinöral invazyon varlığı ve tümör hacim yüzdesi belirtildi. Radikal prostatektomi materyallerinde ise makroskopik olarak spesmenin tamamı örneklenmiş olup H&E kesitlerde Gleason skor, perinöral invazyon, kapsül invazyonu, ekstraprostatik yayılım, cerrahi rezeksiyon sınırları, tümör hacim yüzdesi, seminal veziküllere uzanım gibi prognostik parametreler değerlendirildi.

Çalışmamızdaki 13 hastanın histopatolojik örnekleme hastanemiz dışı merkezlerde yapılmış olup patoloji raporları temin edildi. Bu hastalardan 11'ine TRUS eşliğinde biyopsi, 2'sine ise prostatektomi yapılmıştı. Temin edilen raporlarda Gleason skoru belirtilmiş olup kanser saptanan hastalarda pozitif kor sayısı, perinöral invazyon ve tümör hacim yüzdesi belirtilmişti.

#### 4 BULGULAR

Ocak 2018- Mart 2019 tarihleri arasında Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'na başvuran hastalardan prostat kanseri açısından şüpheli bulguları olan, Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı 3T MRG cihazında multiparametrik görüntülemesi yapılarak biyopsi veya prostatektomi ile histopatolojik örnek alınan hastalardan dahil etme kriterlerine uyan 56 hastanın 76 lezyonu incelendi. Hastaların yaşı 44 ile 86 arasında (ortanca 65) değişmektedir. Çalışmada hastaların MRG öncesi total PSA (tPSA) ölçümleri dikkate alındı. Hastaların tPSA değerleri 2,21ng/ml ile 517,61 ng/ml arasında (ortanca 7,16) değişmektedir. Usulüne uygun ölçülerek manuel olarak hesaplanan prostat volümleri 18 ile 186 arasında (ortanca 56) değişmektedir.

|                          | Kişi Sayısı (N) | Ortalama | Median | Min. | Maks.  |
|--------------------------|-----------------|----------|--------|------|--------|
| Yaş                      | 56              | 64,02    | 65     | 44   | 86     |
| tPSA                     | 56              | 20,11    | 7,01   | 2,21 | 517,61 |
| Volüm (cm <sup>3</sup> ) | 56              | 68,79    | 56     | 18   | 186    |

**Tablo 8:** Hasta popülasyonunun yaş, tPSA ve prostat volümüne göre dağılımı

Çalışmadaki hastalardan 2'sinin MpPMRG tetkiki TRUS eşliğinde biyopsi alındıktan sonra yapıldı. MRG tarihi belirlenirken biyopsi tarihinden 6 haftadan fazla zaman geçmesine dikkat edildi. Diğer hastalarda MRG tarihi ile patolojik örnekleme tarihi arasındaki geçen zaman ortalama 91 gün, ortanca 66 (1-292) gün bulundu.

Elde olunan MpPMR görüntüleri değerlendirildiğinde lezyon olarak tanımlanan sahalara PIRADS v2 klavuzuna göre skorlandı. PI-RADS 2 olarak yorumlanan 8 lezyonun 1'i periferik zonda, 7'si transizyonel zonda; PI-RADS 3 olarak yorumlanan 47 lezyonun 21'i periferik zonda, 26'si transizyonel zonda; PI-RADS 4 olarak yorumlanan 11 lezyonun 5'i periferik zonda, 6'sı transizyonel zonda ve PI-RADS 5 olarak yorumlanan 10 lezyonun ise tamamı periferik zonda izlendi.

|                  |               | Periferal zon | Transizyonel zon | Toplam |
|------------------|---------------|---------------|------------------|--------|
| <b>PI-RADS 2</b> | Lezyon sayısı | 1             | 7                | 8      |
|                  | %             | 12,5          | 87,5             | 100    |
| <b>PI-RADS 3</b> | Lezyon sayısı | 21            | 26               | 47     |
|                  | %             | 44,7          | 55,3             | 100    |
| <b>PI-RADS 4</b> | Lezyon sayısı | 5             | 6                | 11     |
|                  | %             | 45,5          | 54,5             | 100    |
| <b>PI-RADS 5</b> | Lezyon sayısı | 10            | 0                | 10     |
|                  | %             | 100           | 0                | 100    |
| <b>TOPLAM</b>    | Lezyon sayısı | 37            | 39               | 76     |
|                  | %             | 48,7          | 51,3             | 100    |

**Tablo 9:** Lezyonların PIRADS skoruna göre zonal dağılımı

Klinik muayene, laboratuvar bulguları ve MpPMR görüntüleme yorumları üroloji uzmanlarınca değerlendirildi. 44 hastaya TRUS eşliğinde biyopsi, 12 hastaya ise parsiyel ya da radikal prostatektomi yapıldı. Prostatektomi yapılan 1 hasta MRG sonrası TRUS eşliğinde biyopsi sonrası kanser tanısı aldı ve radikal prostatektomiye karar verildi. Bu hastanın gleason skoru için prostatektomi sonucu esas alındı. Prostatektomi yapılan 12 hastanın çalışmaya dahil edilen 16 lezyonu mevcuttu.

Hastalar önce histopatoloji sonuçlarına göre benign ve malign olarak iki gruba ayrıldı. Patolojik olarak benign prostatik dokular, BPH, prostatit ve Gleason 6'nın altında raporlanan hastalar benign gruba alındı. Gleason 6 ve üstündeki skorlar malign kabul edildi ve kanser grubunu oluşturdu. Histopatolojisi benign olarak raporlanan hastalarda saptanmış olan 55 lezyonunun %61,8'i transizyonel zon, %38,2'si ise periferal zon yerleşimliydi. Kanser saptanan hastalara ait 21 lezyonun %76,2'si periferal zon, %23,8'i ise transizyonel zon yerleşimliydi.

Tüm lezyonların 37'si periferal zonda, 39'u transizyonel zonda saptanmıştır. Hem periferal hem de transizyonel zondaki lezyonların çoğu PIRADS 3 ile uyumlu olarak

yorumlanmıştır. Periferik zon lezyonlarının 15'i, transizyonel zon lezyonlarının 6'sı PIRADS 4 ve 5 olarak yorumlanmıştır. Diğer lezyonlar ise PIRADS 2 ve 3 skor almıştır. Patoloji sonuçları benign ve kanser olarak iki grup halinde sınıflandırıldığında 37 periferik zon lezyonunun 16'sı, 39 transizyonel zon lezyonunun 5'i kanser olarak raporlanmıştır. Tek tek kanser hastaları incelendiğinde periferik zonda PIRADS 4 ve 5 olarak yorumlanan 15 lezyondan 14'ünün histolojisi kanser raporlanmıştır. Transizyonel zonda ise PIRADS 4 ve 5 skora sahip 6 lezyondan 2'si kanser raporlanmıştır. PIRADS 3 skorlu lezyonlardan 21 periferik zon lezyonunun 2'si, 26 transizyonel zon lezyonunun 3'ü kanser raporlanmıştır. Diğerleri ise benign patolojiye sahiptir.

|               |               | ZON           |                  |
|---------------|---------------|---------------|------------------|
|               |               | Periferik Zon | Transizyonel zon |
| <b>BENİGN</b> | Lezyon Sayısı | 21            | 34               |
|               | %             | 38,2          | 61,8             |
| <b>KANSER</b> | Lezyon Sayısı | 16            | 5                |
|               | %             | 76,2          | 23,8             |
| <b>TOPLAM</b> | Lezyon Sayısı | 37            | 39               |
|               | %             | 48,7          | 51,3             |

**Tablo 10:** Genel patolojik sonucun zonal dağılımı

Ayrıntılı patolojik sonuçlar incelendiğinde lezyonların 17'si (%22) benign prostat dokuları, 32'si (%42) prostatit, 6'sı (%8) Gleason skoru 6'nın altındaki diğer patolojiler, 4'ü (%5) Gleason 6 (3+3), 10'u (%13) Gleason 7 (3+4 ve 4+3), 3'ü (%3,5) Gleason 8 (4+4) ve 5'i (%6,5) Gleason 9 (4+5 ve 5+4) olarak raporlandı. Gleason skoru ve PIRADS skorunun korelasyonu incelendi. Gruplara düşen hasta sayısı bazı gruplarda az olduğundan patoloji sonuçları benign-kanser olarak 2 grup halinde, PIRADS skoru ise PIRADS 2, PIRADS 3, PIRADS 4ve5 olarak 3 grup halinde planlandı. Elde edilen verilerle Gleason skoru ve PIRADS skorunun korelasyonu ki-kare testi ile değerlendirildi. Bu 2 skor yönteminin uyumu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ).

|                  |                  | BENİGN | MALİGN | TOPLAM |
|------------------|------------------|--------|--------|--------|
| <b>PI-RADS 2</b> | Lezyon sayısı    | 8      | 0      | 8      |
|                  | Benign grup %'si | 14,5%  | 0%     | 10,5%  |
|                  | Toplamdaki %'si  | 10,5%  | 0%     | 10,5%  |
| <b>PI-RADS 3</b> | Lezyon sayısı    | 42     | 5      | 47     |
|                  | Malign grup %'si | 76,4%  | 23,8%  | 61,8%  |
|                  | Toplamdaki %'si  | 55,3%  | 6,6%   | 61,8%  |
| <b>PI-RADS 4</b> | Lezyon sayısı    | 4      | 7      | 11     |
|                  | Malign grup %'si | 7,3%   | 33,3%  | 14,5%  |
|                  | Toplamdaki %'si  | 5,3%   | 9,2%   | 14,5%  |
| <b>PI-RADS 5</b> | Lezyon sayısı    | 1      | 9      | 10     |
|                  | Malign grup %'si | 1,8%   | 42,9%  | 13,2%  |
|                  | Toplamdaki %'si  | 1,3%   | 11,8%  | 13,2%  |
| <b>TOPLAM</b>    | Lezyon sayısı    | 55     | 21     | 76     |
|                  | Toplamdaki %'si  | 72,4%  | 27,6%  | 100%   |

**Tablo 11:** Lezyonların PIRADS v2 skorlaması ile patoloji uyumu

MR görüntüleme öncesi her hastaya rutin tam idrar tetkiki ve idrar kültürü bakıldı. 56 hastanın 13'ünde laboratuvar sonuçlarına göre üriner enfeksiyon bulgusu saptandı. Üriner enfeksiyon bulgusu olan 11 hastanın patolojisi benign olarak raporlandı. Bu hastaların sadece 2'si ise kanser tanısı aldı.

Benign ve kanser gruplarında yaş değerlendirildiğinde kanser hastalarının yaşının daha büyük olduğu görüldü. tPSA verileri incelendiğinde benign patolojiye sahip hastalarda kanser grubuna göre ölçüm değerleri daha düşük bulundu. Kanser olarak raporlanan hastalarda tPSA değerleri genel olarak 10 ng/ml'nin üstünde saptandı. Kanser raporlanan hastalardan sadece 4'ünün tPSA değeri 10 ng/ml'nin altında olup bunlardan 1'inde 4 ng/ml'nin altında ölçüldü. Prostat volümüne bakıldığında ise benign olgularda kanser olgularına göre prostat gland boyutlarının daha büyük olduğu saptandı. Elde olunan parametreler benign ve kanser gruplarında Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında lezyon ADC, normal doku ADC, yaş, prostat volümü ve tPSA değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ).

|                          | BENİGN (N=55)       | KANSER (N=21)       | P      |
|--------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Yaş                      | 62 (44-77)          | 68 (51-86)          | 0,05   |
| tPSA                     | 6,5 (2,21-517)      | 10,91 (3,46-100)    | 0,001  |
| Volüm (cm <sup>3</sup> ) | 60 (18-186)         | 46 (18-89)          | 0,003  |
| Lezyon ADC               | 0,811 (0,494-1,112) | 0,537 (0,210-0,870) | <0,001 |
| Normal doku ADC          | 1,345 (0,264-1,650) | 1,222 (0,839-1,459) | 0,02   |

**Tablo 12:** Benign ve kanser gruplarının karşılaştırması, Mann-Whitney U (median (min.-maks.))

76 lezyon alanından ve her bir lezyonun bulunduğu prostat dokusunun radyolojik olarak normal dokusundan yapılan ADC ölçümleri normal dağılım göstermektedir. MR görüntülerde belirlenen lezyonların içerisindeki en düşük ADC sinyal ölçümü ortalama 0,729 ( $\pm 0,182$ )'dur. Normal prostat dokusu olarak tayin edilen alanlarda ise ADC ölçümü ortalama 1,288 ( $\pm 0,202$ ) bulundu. Benign ve kanser grupları karşılaştırıldığında lezyon alanın ölçülen ADC parametreleri bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ). Ayrıca yine bu iki grup arasında normal parankim olarak değerlendirilen alandan ölçülen ADC (N-ADC) değeri ile lezyon sahasından ölçülen ADC değeri belirgin fark göstermektedir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0,02$ ).

|                 | Lezyon Sayısı (N) | Ortalama | Standart sapma | Median | Min. | Maks.  |
|-----------------|-------------------|----------|----------------|--------|------|--------|
| Lezyon ADC      | 76                | 0,729    | 0,182          | 0,746  | 44   | 86     |
| Normal doku ADC | 76                | 1,288    | 0,202          | 1,341  | 2,21 | 517,61 |

**Tablo 13:** Lezyon ve normal prostatik doku ADC dağılımı

MpPMR görüntüleri Syngo.via iş istasyonunda işlendi. Kantitatif perfüzyon haritaları oluşturuldu. MR görüntülerde saptanan lezyonlardan her bir lezyon için bu harita üzerinde 3 VOI alanı seçilerek bu alanlardan  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$  ve iAUC ölçümü yapıldı. VOI alanları seçimi renk haritasında lezyon bölgesinde daha fazla perfüze olan odakları içerecek şekilde planlandı ve VOI'lerin birbiri ile kesişmemesine dikkat edildi. Elde olunan değerlerin her bir parametre için ortalaması alındı. Her bir parametre patoloji sonuçları ile birlikte istatistiki olarak değerlendirildi. Dağılım özellikleri ve istatistiksel anlamı incelendi. Bu verilere göre  $K^{trans}$  ortalaması benign raporlanan

lezyonlarda 0,179 ( $\pm 0,121$ ), prostatit raporlanan lezyonlarda 0,208 ( $\pm 0,122$ ), Gleason 6 raporlanan lezyonlarda 0,475 ( $\pm 0,242$ ), Gleason 7 ve üzeri raporlanan lezyonlarda 0,246 ( $\pm 0,146$ ), lezyon türü ayırt etmeksizin radyolojik olarak normal kabul edilen tüm alanlarda 0,068 ( $\pm 0,046$ ) hesaplandı.  $K_{ep}$  ortalaması benign raporlanan lezyonlarda 0,691 ( $\pm 0,340$ ), prostatit raporlanan lezyonlarda 0,650 ( $\pm 0,313$ ), Gleason 6 raporlanan lezyonlarda 1,587 ( $\pm 1,488$ ), Gleason 7 ve üzeri raporlanan lezyonlarda 0,810 ( $\pm 0,459$ ), normal kabul edilen tüm alanlarda 0,348 ( $\pm 0,204$ ) hesaplandı. Ve ortalaması benign raporlanan lezyonlarda 0,282 ( $\pm 0,124$ ), prostatit raporlanan lezyonlarda 0,320 ( $\pm 0,157$ ), Gleason 6 raporlanan lezyonlarda 0,384 ( $\pm 0,160$ ), Gleason 7 ve üzeri raporlanan lezyonlarda 0,298 ( $\pm 0,154$ ), normal kabul edilen tüm alanlarda 0,229 ( $\pm 0,167$ ) hesaplandı. iAUC ortalaması benign raporlanan lezyonlarda 0,191 ( $\pm 0,137$ ), prostatit raporlanan lezyonlarda 0,227 ( $\pm 0,134$ ), Gleason 6 raporlanan lezyonlarda 0,396 ( $\pm 0,101$ ), Gleason 7 ve üzeri raporlanan lezyonlarda 0,248 ( $\pm 0,163$ ), normal kabul edilen tüm alanlarda 0,348 ( $\pm 0,204$ ) hesaplandı.  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$  ve iAUC değerlerinin Kruskal Wallis Test analizine göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p > 0,05$ ).

|                              |                          | <b>K<sup>trans</sup></b> | <b>K<sub>ep</sub></b>  | <b>V<sub>e</sub></b>   | <b>iAUC</b>            | <b>ADC</b>             |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>BENİGN</b>                | Ortalama ±Ss             | 0,179±0,121              | 0,691±0,340            | 0,282±0,124            | 0,191±0,137            | 0,800±0,148            |
|                              | Ortanca<br>(Min.- Maks.) | 0,152<br>(0,048-0,429)   | 0,681<br>(0,085-1,434) | 0,253<br>(0,052-0,612) | 0,145<br>(0,045-0,473) | 0,825<br>(0,494-1,112) |
|                              | Lezyonsayısı<br>(N)      | 23                       | 23                     | 23                     | 23                     | 23                     |
| <b>PROSTATİT</b>             | Ortalama ±Ss             | 0,208±0,122              | 0,650±0,313            | 0,320±0,157            | 0,227±0,134            | 0,790±0,141            |
|                              | Ortanca<br>(Min.- Maks.) | 0,206<br>(0,021-0,460)   | 0,641<br>(0,122-1,224) | 0,302<br>(0,050-0,957) | 0,216<br>(0,036-0,537) | 0,779<br>(0,524-1,068) |
|                              | Lezyon sayısı<br>(N)     | 32                       | 32                     | 32                     | 32                     | 32                     |
| <b>GLEASON 6</b>             | Ortalama ±Ss             | 0,475±0,242              | 1,587±1,488            | 0,384±0,160            | 0,396±0,101            | 0,541±0,084            |
|                              | Ortanca<br>(Min.- Maks.) | 0,437<br>(0,254-0,734)   | 0,805<br>(0,653-3,303) | 0,389<br>(0,221-0,542) | 0,431<br>(0,282-0,475) | 0,508<br>(0,479-0,637) |
|                              | Lezyon sayısı<br>(N)     | 3                        | 3                      | 3                      | 3                      | 3                      |
| <b>GLEASON 7<br/>VE ÜSTÜ</b> | Ortalama ±Ss             | 0,246±0,196              | 0,810±0,459            | 0,298±0,154            | 0,248±0,163            | 0,558±0,173            |
|                              | Ortanca<br>(Min.- Maks.) | 0,225<br>(0,008-0,765)   | 0,662<br>(0,315-1,924) | 0,347<br>(0,015-0,566) | 0,241<br>(0,012-0,590) | 0,539<br>(0,210-0,870) |
|                              | Lezyon sayısı<br>(N)     | 18                       | 18                     | 18                     | 18                     | 18                     |
| <b>TOPLAM</b>                | Ortalama ±Ss             | 0,219±0,155              | 0,737±0,464            | 0,306±0,146            | 0,228±0,145            | 0,729±0,182            |
|                              | Ortanca<br>(Min.- Maks.) | 0,195<br>(0,008-0,765)   | 0,679<br>(0,085-3,303) | 0,329<br>(0,015-0,957) | 0,213<br>(0,012-0,590) | 0,746<br>(0,210-1,112) |
|                              | Lezyon sayısı<br>(N)     | 76                       | 76                     | 76                     | 76                     | 76                     |
| <b>p</b>                     |                          | 0,137                    | 0,608                  | 0,578                  | 0,133                  | <0,001                 |

**Tablo 14:** Raporlanan patoloji sonuçlarına göre K<sup>trans</sup>, K<sub>ep</sub>, V<sub>e</sub>, iAUC ve lezyon ADC'nin istatistiki sonuç, dağılım ve Kruskal Wallis Test analizi

Bütün istatistiksel parametreler prostatektomi yapılan 12 hastanın toplam 16 lezyonu için ayrıca değerlendirildi. Patoloji tanı sınıflamasına göre ayrıldığında bazı gruplara düşen hasta ve lezyon sayısının azlığı nedeniyle patoloji sonuçları benign ve kanser olarak 2 grup şeklinde ele alındı. K<sup>trans</sup>, K<sub>ep</sub>, V<sub>e</sub>, iAUC parametreleri ve lezyona ait en düşük ADC değer ölçümünün dağılımı incelendi. Elde edilen sonuçlara göre perfüzyon parametreleri olan K<sup>trans</sup>, K<sub>ep</sub>, V<sub>e</sub> ve iAUC'nin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p>0,05). Fakat çalışmamızdaki diğer istatistiksel karşılaştırmalarda da olduğu gibi lezyona ait en düşük ADC değer ölçümü prostatektomi hastalarında da anlamlı bulundu (p=0,023).

|               |                          | <b>K<sup>trans</sup></b> | <b>K<sub>ep</sub></b>  | <b>V<sub>e</sub></b>   | <b>iAUC</b>            | <b>ADC</b>             |
|---------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>BENİGN</b> | Ortalama ±Ss             | 0,165±0,124              | 0,593±0,257            | 0,265±0,134            | 0,188±0,151            | 0,771±0,125            |
|               | Ortanca<br>(Min.- Maks.) | 0,133<br>(0,021-0,353)   | 0,565<br>(0,314-1,025) | 0,298<br>(0,050-0,410) | 0,122<br>(0,036-0,409) | 0,771<br>(0,628-0,963) |
|               | Lezyon sayısı<br>(N)     | 6                        | 6                      | 6                      | 6                      | 6                      |
| <b>KANSER</b> | Ortalama ±Ss             | 0,327±0,200              | 0,908±0,525            | 0,379±0,121            | 0,323±0,142            | 0,557±0,162            |
|               | Ortanca<br>(Min.- Maks.) | 0,261<br>(0,091-0,765)   | 0,691<br>(0,391-1,924) | 0,392<br>(0,131-0,566) | 0,311<br>(0,095-0,590) | 0,525<br>(0,357-0,870) |
|               | Lezyon sayısı<br>(N)     | 10                       | 10                     | 10                     | 10                     | 10                     |
| <b>TOPLAM</b> | Ortalama ±Ss             | 0,266±0,189              | 0,790±0,461            | 0,336±0,134            | 0,273±0,156            | 0,637±0,180            |
|               | Ortanca<br>(Min.- Maks.) | 0,249<br>(0,021-0,765)   | 0,679<br>(0,314-1,924) | 0,372<br>(0,050-0,566) | 0,284<br>(0,036-0,590) | 0,632<br>(0,357-0,963) |
|               | Lezyon sayısı<br>(N)     | 16                       | 16                     | 16                     | 16                     | 16                     |
| <b>P</b>      |                          | 0,103                    | 0,193                  | 0,169                  | 0,159                  | 0,023                  |

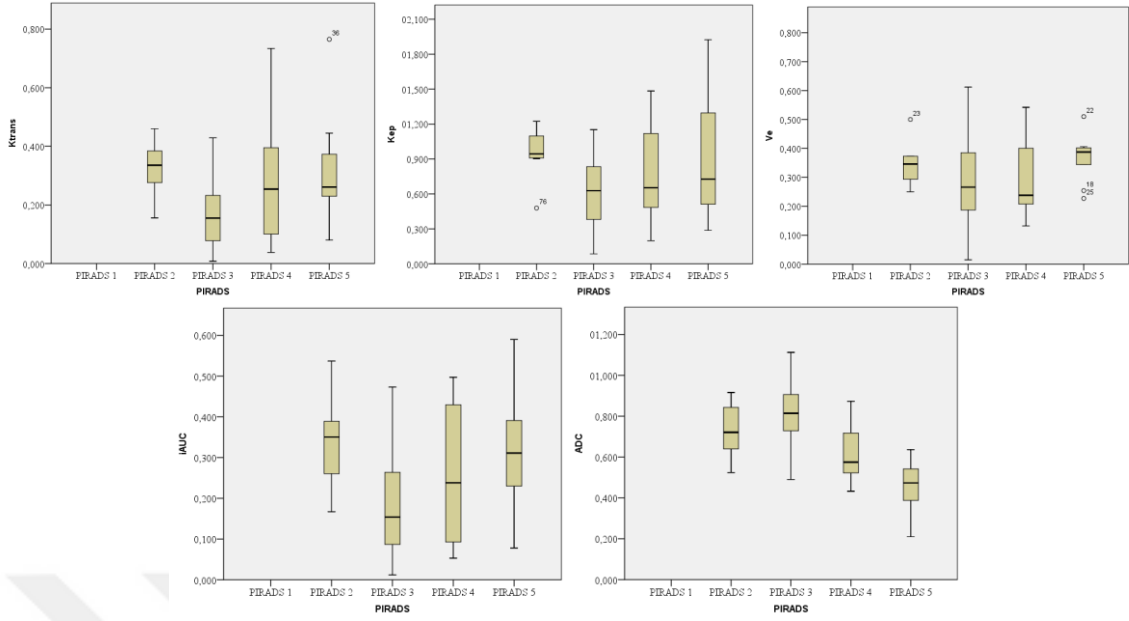
**Tablo 15:** Prostatektomi yapılan hastalarda raporlanan patoloji sonuçlarına göre K<sup>trans</sup>, K<sub>ep</sub>, V<sub>e</sub>, iAUC ve lezyon ADC'nin istatistiki sonuç, dağılım ve Kruskal Wallis Test analizi

Çalışmamıza dahil olan tüm hastaların PIRADS skoru perfüzyon MRG parametreleri ile birlikte değerlendirildi. K<sup>trans</sup> değerleri PIRADS 2 lezyonlar için 0,325 (±0,095), PIRADS 3 lezyonlar için 0,165 (±0,109), PIRADS 4 lezyonlar için 0,281 (±0,230), PIRADS 5 lezyonlar için 0,314 (±0,186) hesaplandı. K<sub>ep</sub> değerleri PIRADS 2 lezyonlar için 0,950 (±0,222), PIRADS 3 lezyonlar için 0,613 (±0,284), PIRADS 4 lezyonlar için 0,955 (±0,878), PIRADS 5 lezyonlar için 0,913 (±0,523) hesaplandı. V<sub>e</sub> değerleri PIRADS 2 lezyonlar için 0,346 (±0,078), PIRADS 3 lezyonlar için 0,288 (±0,164), PIRADS 4 lezyonlar için 0,298 (±0,139), PIRADS 5 lezyonlar için 0,366 (±0,080) hesaplandı. iAUC değerleri PIRADS 2 lezyonlar için 0,338 (±0,113), PIRADS 3 lezyonlar için 0,184 (±0,125), PIRADS 4 lezyonlar için 0,255 (±0,176), PIRADS 5 lezyonlar için 0,316 (±0,139) hesaplandı. Lezyonların PIRADS skorları ile perfüzyon parametreleri Kruskal Wallis Test analiz yöntemiyle incelendiğinde K<sup>trans</sup>, K<sub>ep</sub>, iAUC ve lezyona ait en düşük ADC değeriyle istatistiksel olarak anlamlı bir uyum gösterdiği görüldü (p<0,05). Ayrıca PIRADS skor grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında K<sup>trans</sup>, K<sub>ep</sub>, iAUC ve ADC değerleri PIRADS 3 lezyonları, muhtemel ve kesin kanser var

olarak nitelendiren PIRADS 4, 5 lezyonlardan ve BPH olarak nitelendiren PIRADS 2 lezyonlardan ayırmada istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Fakat PIRADS 4 ve 5 lezyonlardan PIRADS 2 lezyonları ayırmada sadece ADC değerinin anlamlı olduğu ( $p<0,05$ ), perfüzyon parametrelerinin ise anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

|                 |                       | <b>K<sup>trans</sup></b> | <b>K<sub>ep</sub></b>  | <b>V<sub>e</sub></b>   | <b>iAUC</b>            | <b>ADC</b>             |
|-----------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>PIRADS 2</b> | Ortalama $\pm$ Ss     | 0,325 $\pm$ 0,095        | 0,950 $\pm$ 0,222      | 0,346 $\pm$ 0,078      | 0,338 $\pm$ 0,113      | 0,730 $\pm$ 0,131      |
|                 | Ortanca (Min.- Maks.) | 0,335<br>(0,156-0,460)   | 0,944<br>(0,479-1,224) | 0,346<br>(0,250-0,500) | 0,350<br>(0,167-0,537) | 0,721<br>(0,524-0,916) |
|                 | Lezyonsayısı (N)      | 8                        | 8                      | 8                      | 8                      | 8                      |
| <b>PIRADS 3</b> | Ortalama $\pm$ Ss     | 0,165 $\pm$ 0,109        | 0,613 $\pm$ 0,284      | 0,288 $\pm$ 0,164      | 0,184 $\pm$ 0,125      | 0,810 $\pm$ 0,138      |
|                 | Ortanca (Min.- Maks.) | 0,155<br>(0,008-0,429)   | 0,628<br>(0,085-1,152) | 0,266<br>(0,015-0,957) | 0,154<br>(0,012-0,473) | 0,814<br>(0,490-1,112) |
|                 | Lezyon sayısı (N)     | 47                       | 47                     | 47                     | 47                     | 47                     |
| <b>PIRADS 4</b> | Ortalama $\pm$ Ss     | 0,281 $\pm$ 0,230        | 0,955 $\pm$ 0,878      | 0,298 $\pm$ 0,139      | 0,255 $\pm$ 0,176      | 0,621 $\pm$ 0,138      |
|                 | Ortanca (Min.- Maks.) | 0,254<br>(0,038-0,734)   | 0,653<br>(0,199-3,303) | 0,238<br>(0,132-0,542) | 0,238<br>(0,053-0,497) | 0,575<br>(0,433-0,873) |
|                 | Lezyon sayısı (N)     | 11                       | 11                     | 11                     | 11                     | 11                     |
| <b>PIRADS 5</b> | Ortalama $\pm$ Ss     | 0,314 $\pm$ 0,186        | 0,913 $\pm$ 0,523      | 0,366 $\pm$ 0,080      | 0,316 $\pm$ 0,139      | 0,461 $\pm$ 0,124      |
|                 | Ortanca (Min.- Maks.) | 0,261<br>(0,080-0,765)   | 0,727<br>(0,288-1,924) | 0,387<br>(0,227-0,510) | 0,311<br>(0,078-0,590) | 0,473<br>(0,210-0,636) |
|                 | Lezyon sayısı (N)     | 10                       | 10                     | 10                     | 10                     | 10                     |
| <b>TOPLAM</b>   | Ortalama $\pm$ Ss     | 0,219 $\pm$ 0,155        | 0,737 $\pm$ 0,464      | 0,306 $\pm$ 0,146      | 0,228 $\pm$ 0,145      | 0,729 $\pm$ 0,182      |
|                 | Ortanca (Min.- Maks.) | 0,195<br>(0,008-0,765)   | 0,679<br>(0,085-3,303) | 0,329<br>(0,015-0,957) | 0,213<br>(0,012-0,590) | 0,746<br>(0,210-1,112) |
|                 | Lezyon sayısı (N)     | 76                       | 76                     | 76                     | 76                     | 76                     |
| <b>P</b>        |                       | 0,001                    | 0,032                  | 0,127                  | 0,005                  | <0,001                 |

**Tablo 16:** MpPMRG’de yorumlanan PIRADS skoruna göre K<sup>trans</sup>, K<sub>ep</sub>, V<sub>e</sub>, iAUC ve lezyon ADC’nin istatistiki sonuç, dağılım ve Kruskal Wallis Test analiz

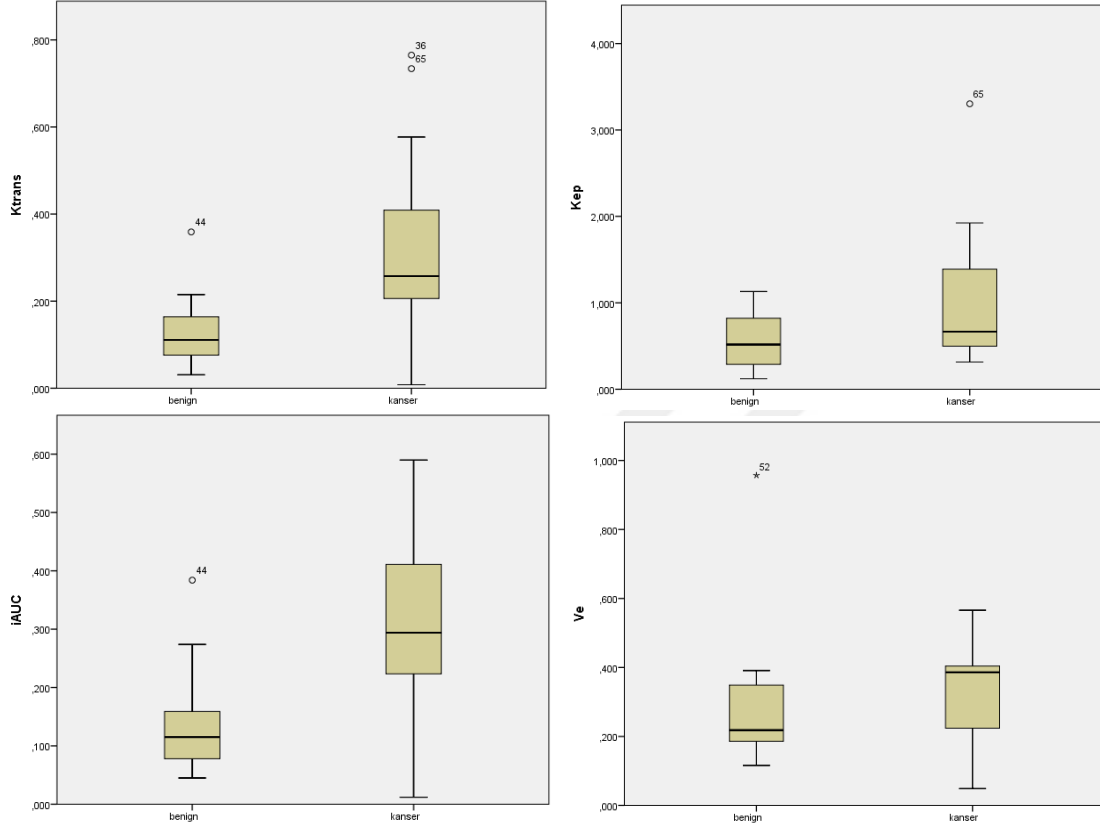


**Grafik 1:**  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$ ,  $iAUC$  ve  $ADC$  parametrelerinin PIRADS v2 skoruna göre dağılım grafikleri

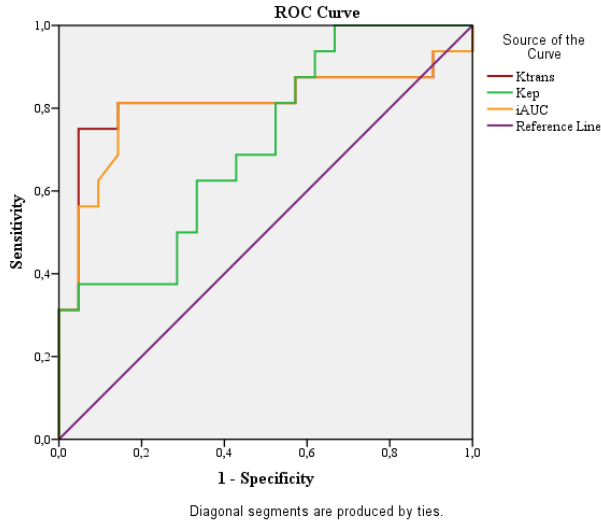
|               |                      | $K^{trans}$            | $K_{ep}$               | $V_e$                  | $iAUC$                 |
|---------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>BENİGN</b> | Ortalama $\pm$ Ss    | 0,124 $\pm$ 0,075      | 0,515 $\pm$ 0,290      | 0,283 $\pm$ 0,179      | 0,135 $\pm$ 0,085      |
|               | Ortanca (Min.-Maks.) | 0,111<br>(0,031-0,359) | 0,518<br>(0,122-1,131) | 0,218<br>(0,116-0,957) | 0,115<br>(0,045-0,384) |
|               | Lezyon sayısı (N)    | 21                     | 21                     | 21                     | 21                     |
|               |                      |                        |                        |                        |                        |
| <b>KANSER</b> | Ortalama $\pm$ Ss    | 0,313 $\pm$ 0,220      | 0,998 $\pm$ 0,779      | 0,328 $\pm$ 0,140      | 0,323 $\pm$ 0,142      |
|               | Ortanca (Min.-Maks.) | 0,258<br>(0,008-0,765) | 0,667<br>(0,315-3,303) | 0,386<br>(0,049-0,566) | 0,311<br>(0,095-0,590) |
|               | Lezyon sayısı (N)    | 16                     | 16                     | 16                     | 10                     |
|               |                      |                        |                        |                        |                        |
| <b>TOPLAM</b> | Ortalama $\pm$ Ss    | 0,206 $\pm$ 0,180      | 0,724 $\pm$ 0,599      | 0,302 $\pm$ 0,163      | 0,205 $\pm$ 0,144      |
|               | Ortanca (Min.-Maks.) | 0,164<br>(0,008-0,765) | 0,586<br>(0,122-3,303) | 0,277<br>(0,049-0,957) | 0,159<br>(0,12-0,590)  |
|               | Lezyon sayısı (N)    | 37                     | 37                     | 37                     | 37                     |
|               |                      |                        |                        |                        |                        |
| <b>P</b>      |                      | 0,001                  | 0,029                  | 0,059                  | 0,001                  |

**Tablo 17:** Periferik zon yerleşimli lezyonlarda  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$  ve  $iAUC$  dağılımı

Sadece periferik zon lezyonları ele alındığında benign ve malign patolojiye sahip hastalarda  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$  ve  $iAUC$  parametreleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Çalışmamızda transizyonel zon yerleşimli ve patolojisi kanser olarak raporlanan hasta sayısı az olduğundan bu açıdan ayrıca değerlendirilmedi.



**Grafik 2:** Periferik zon lezyonlarında  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$ ,  $iAUC$  ve  $ADC$  parametrelerinin patoloji sonucuna göre dağılım grafikleri



**Grafik 3:** Periferal zon lezyonlarında kanser varlığında  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$  ve iAUC için ROC analiz grafiği

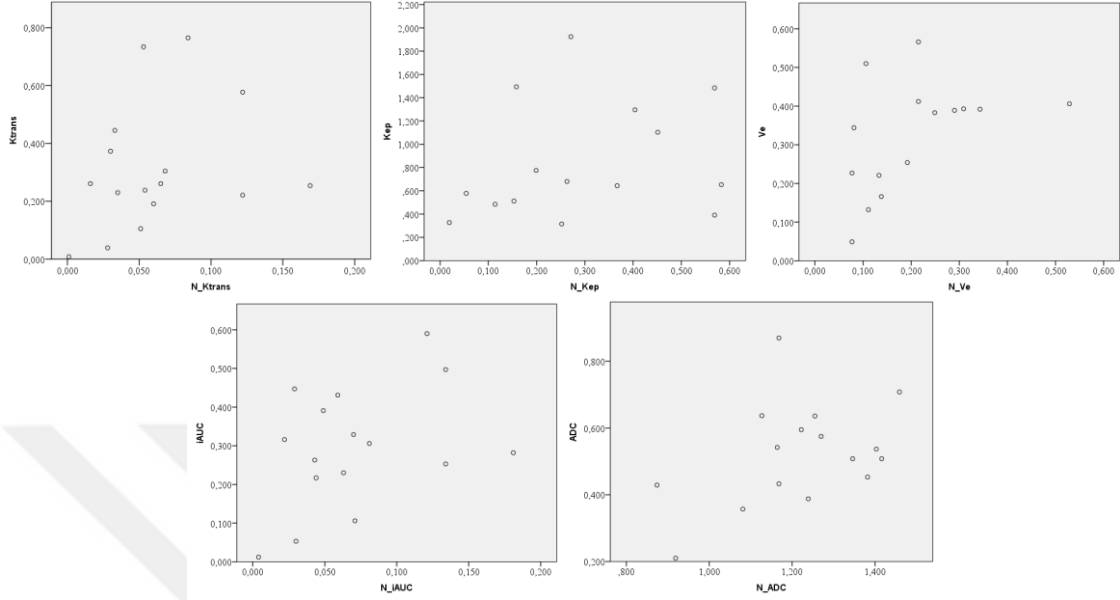
|               | Cut-off | Eğri altındaki alan $\pm$ Sh | Spesifite | Sensitivite | + prediktif değer | - prediktif değer | %95 güven intervali | p     |
|---------------|---------|------------------------------|-----------|-------------|-------------------|-------------------|---------------------|-------|
| <b>Ktrans</b> | 0,218   | 0,815                        | %52       | %75         | 92,3              | 75                | 0,649-0,982         | 0,001 |
| <b>iAUC</b>   | 0,209   | 0,802                        | %81,3     | %85,7       | 81,2              | 85,7              | 0,635-0,969         | 0,002 |

**Tablo18:** Periferal zon lezyonlarında kanser varlığında  $K^{trans}$  ve iAUC için ROC analiz sonuçları (Sh: Standart hata)

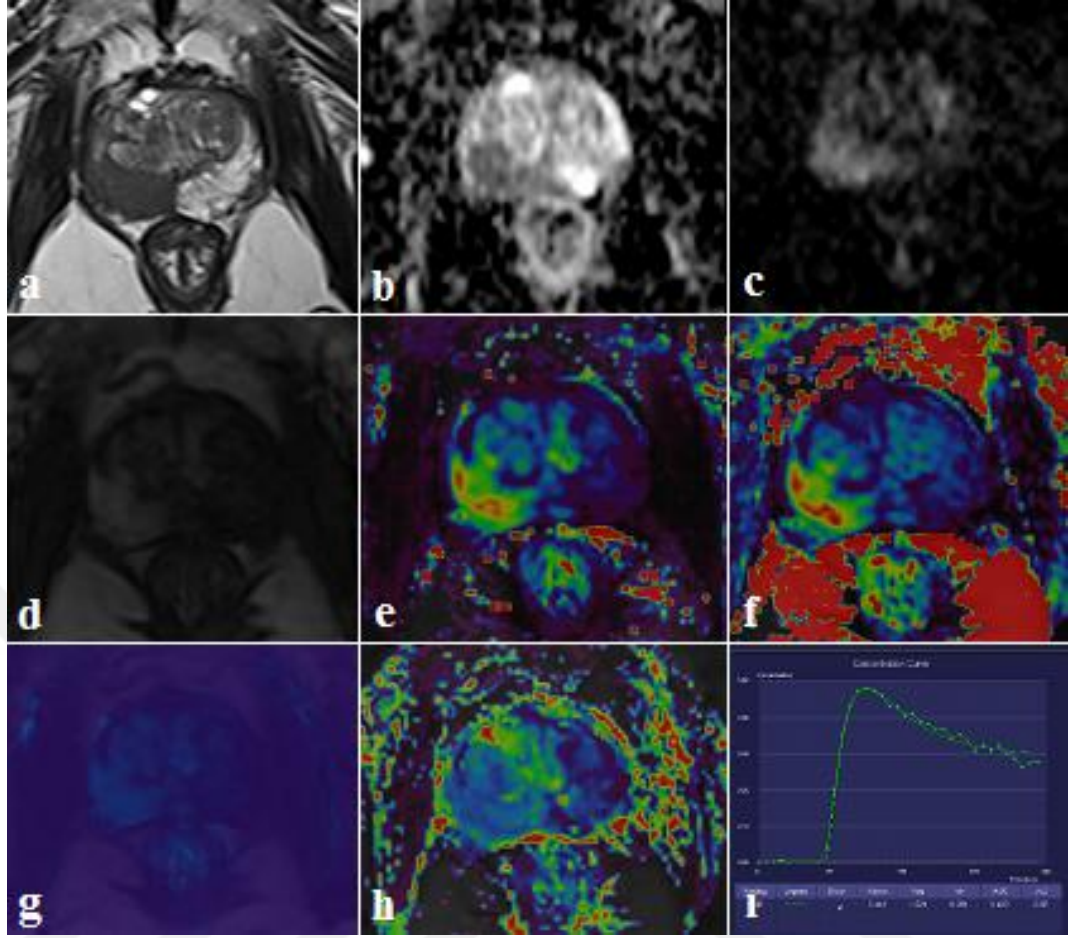
Periferal zonda kanser varlığına göre lezyona ait  $K^{trans}$  için cut-off değeri 0,218; spesifite %52, sensitivite %75; pozitif prediktif değeri 92,3 ve negatif prediktif değeri 75 hesaplandı. iAUC için ise cut-off değeri 0,209; spesifite %81,3, sensitivite %85,7; pozitif prediktif değeri 81,2 ve negatif prediktif değeri 85,7'dir.

Benign ve kanser patolojilerine sahip lezyonlarda belirlenen VOI'lerden elde edilen  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$ , iAUC ve ADC parametreleri ile lezyonun bulunduğu prostat glandda radyolojik olarak normal değerlendirilen alanlarında belirlenen VOI'lerden elde edilen N- $K^{trans}$ , N- $K_{ep}$ , N- $V_e$ , N-iAUC ve N-ADC parametrelerinin farkı istatistiksel olarak incelendi. Bu parametrelerden sadece N-ADC ile ADC farkı anlamlı bulundu ( $p=0,01$ ). Fakat sadece periferal zon lezyonları bu parametreler açısından değerlendirilirse kanser hastalarında  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$  ve iAUC'nin lezyon ve normal dokuya ait ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Bu

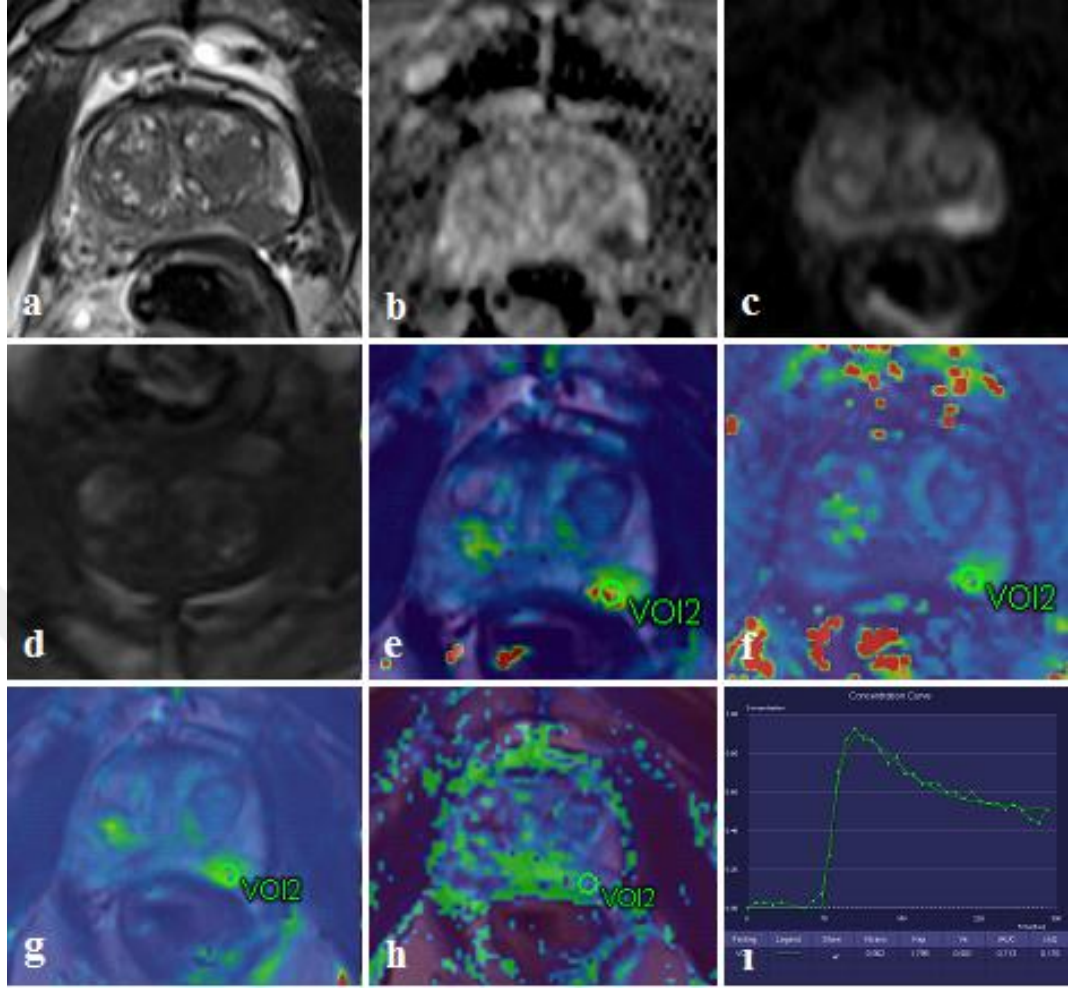
parametreler periferel zon için ROC analizi ile incelendi. Elde edilen veriler cut-off değeri oluşturmak için yetersizdi.



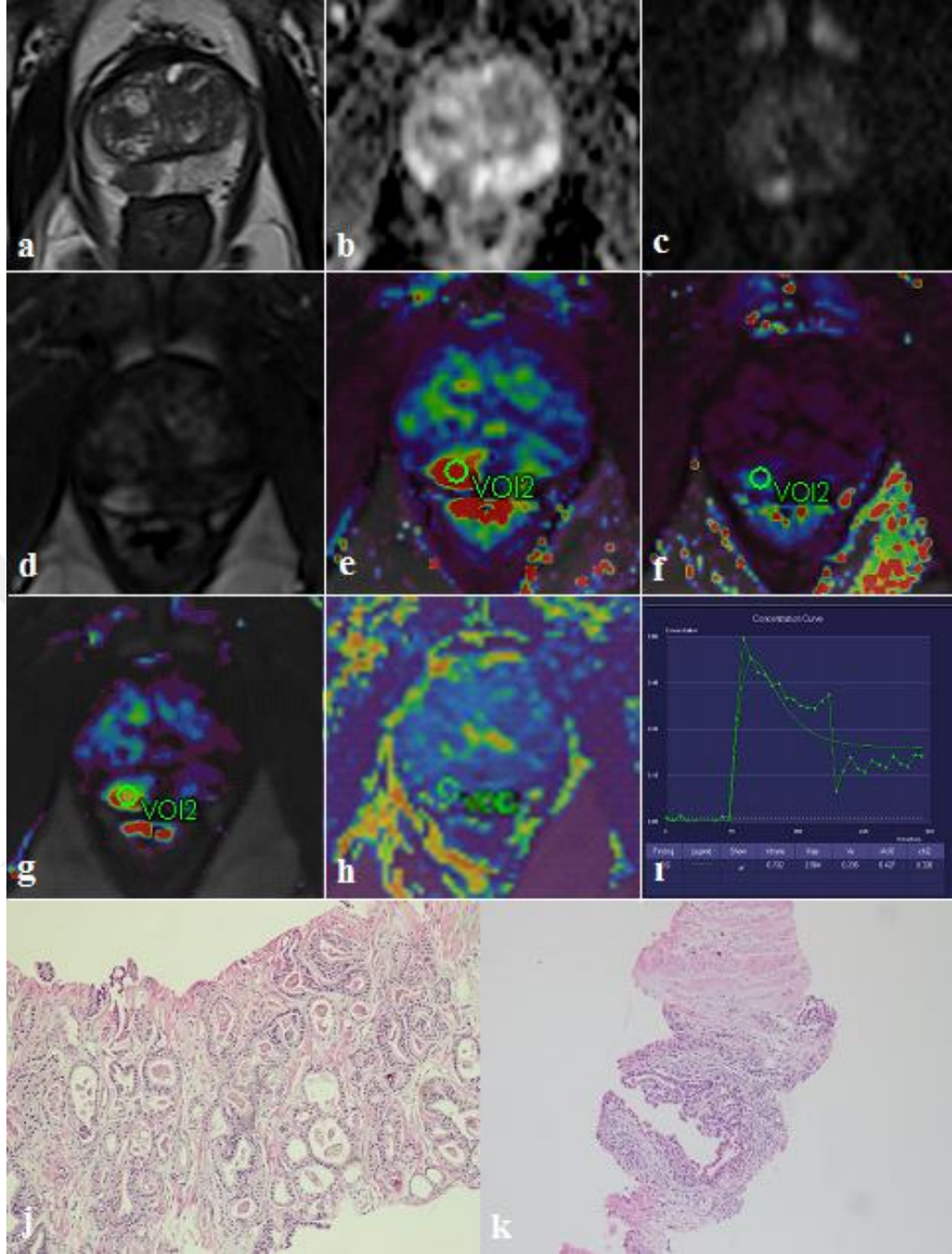
**Grafik 4:** Periferel zon yerleşimli lezyonlardan patolojisi kanser olarak raporlanan hastalarda prostat glanda normal parankimine ait VOI'lerden elde edilen  $N_{K^{trans}}$ ,  $N_{K_{ep}}$ ,  $N_{V_e}$ ,  $N_{iAUC}$ ,  $N_{ADC}$  ölçüm değerlerinin aynı glanda saptanan lezyon sahasındaki VOI'lerden elde edilen  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$ ,  $iAUC$  ve  $ADC$  ölçüm değerleri ile karşılaştırılması



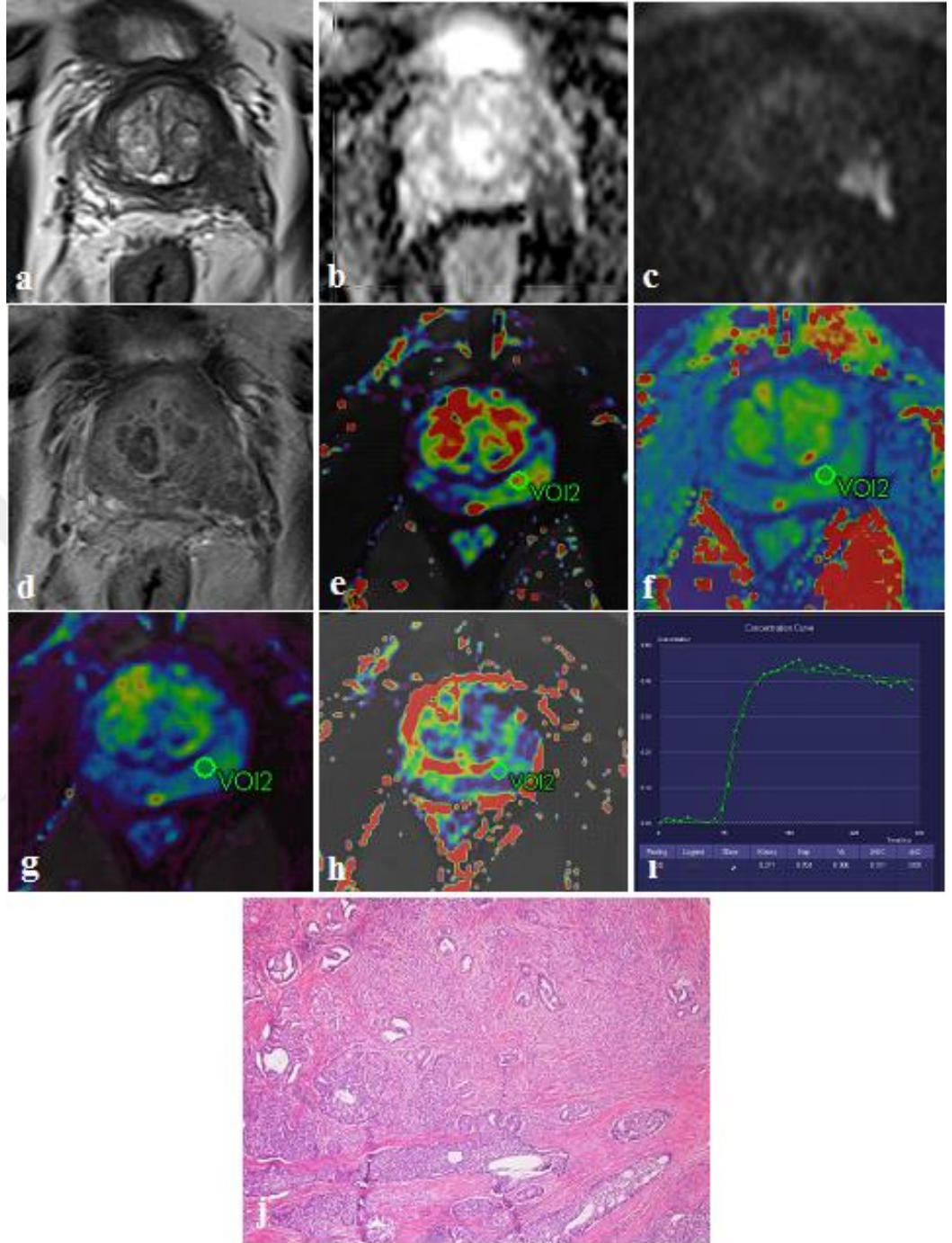
**Resim 18: Olgu 1;** Prostat gland sol periferel zonda bazisten apekse tüm seviyelerde, yer yer transizyonel zona uzanan (a) T2A, (b)ADC ve (c) DAG skoru PIRADS 5 olan (d) DkMRG’de belirgin erken arteryel kontrastlanma gösteren lezyonun (e)  $K^{trans}$ , (f)  $K_{ep}$ , (g) iAUC ve (h)  $V_e$ ’ye ait perfüzyon haritalarından tip 3 (i) dinamik eğri elde edildi. Hastaya TRUS eşliğinde 12 kadrn biyopsi yapıldı. Biyopsi örneğinde Gleason 8 (4+4) tümör ve perinöral invazyon saptandı.



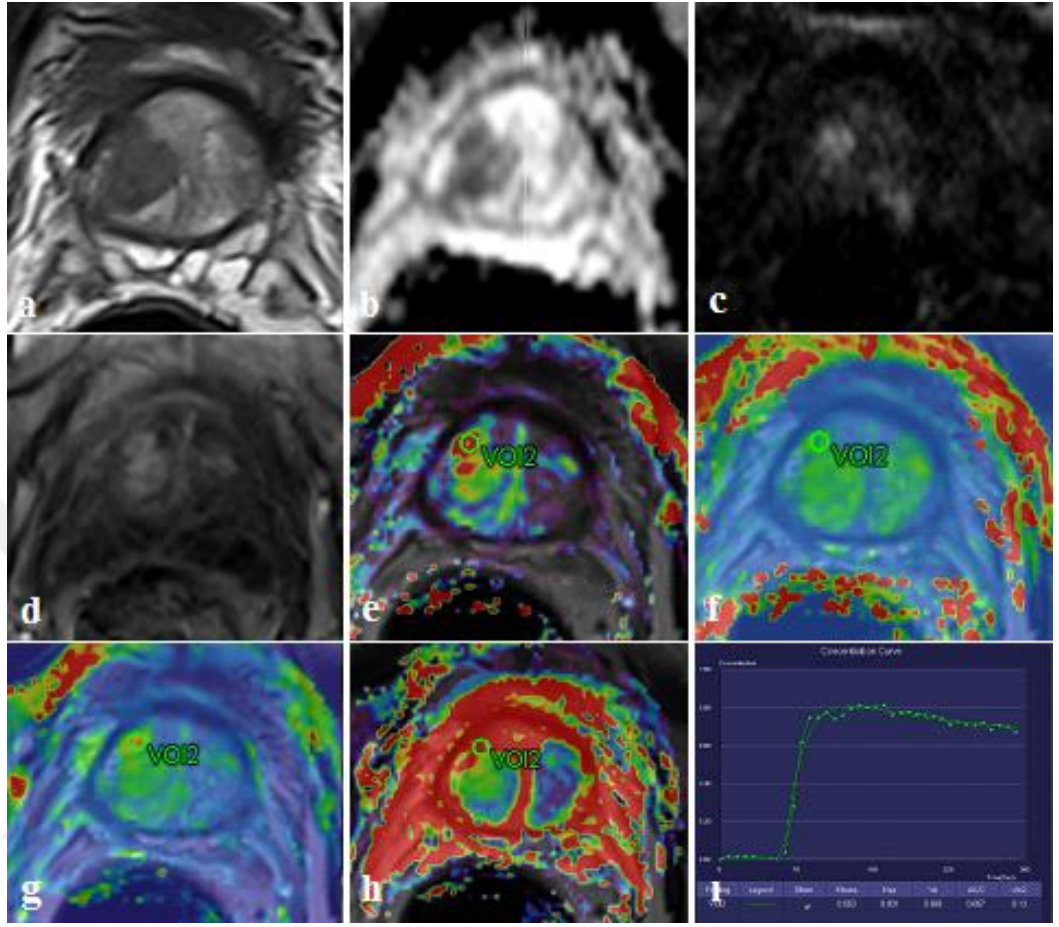
**Resim19: Olgu 2;** Prostat bazis-midgland periferel zon sol posteromedial-lateralde (a) T2A , (b) ADC ve (c) DAG skoru PIRADS 4 olan (d) DkMRG’de erken arteryel görüntülerde belirgin kontrastlanma göstermeyen lezyonun (e)  $K^{trans}$ , (f)  $K_{ep}$ , (g) iAUC ve (h)  $V_e$ ’ye ait perfüzyon haritalarından tip 4 (i) dinamik eğri elde edildi. Hastaya radikal prostatektomi yapıldı. Prostatektomi materyalinde Gleason 7 (3+4) tümör ve perinöral invazyon saptandı.



**Resim20: Olgu 3;** Prostat midgland periferal zon sağ posteromedialde (a) T2A , (b) ADC ve (c) DAG skoru PIRADS 4 olan (d) DkMRG’de erken arteryel kontrastlanma gösteren lezyonun (e)  $K^{trans}$ , (f)  $K_{ep}$ , (g) iAUC ve (h)  $V_e$ ’ye ait perfüzyon haritalarından tip 3 (1) dinamik eğri elde edildi. Hastaya TRUS eşliğinde 12 kadran biyopsi yapıldı. Biyopsi örneğinde;(j) fibromuskuler stromada sırt sırta vermiş küçük asinilerden oluşan Gleason skor:6(3+3) tümör (H&E,X200), (k) fibromuskuler stroma içerisinde prostatik glandlar çevresinde aktif kronik prostatit ile uyumlu mikst inflamasyon (H&E,X200)saptandı.



**Resim21: Olgu 4;** Prostat gland sol periferik zonda bazisten apekse tüm seviyelerde (a) T2A, (b)ADC ve (c) DAG skoru PIRADS 5 olan (d) DkMRG’de hafif heterojen erken arteriyel kontrastlanma gösteren lezyonun (e)  $K^{trans}$ , (f)  $K_{ep}$ , (g) iAUC ve (h)  $V_e$ ’ye ait perfüzyon haritalarından tip 2 (i) dinamik eğri elde edildi. Hastaya radikal prostatektomi yapıldı. Prostatektomi materyalinde Gleason skor:9(4+5) morfolojisinde tümör(H&E,X40) saptandı.



**Resim 22: Olgu 5;** Prostat gland bazis sağ anterior-posterior transizyonel zonda mesaneye indentasyon gösteren sementte (a) T2A skoru PIRADS 5 olan (b) ADC ve (c) DAG'de difüzyon kısıtlayan, (d) DkMRG'de erken arteryel kontrastlanma gösteren lezyonun (e)  $K^{trans}$ , (f)  $K_{ep}$ , (g) iAUC ve (h)  $V_e$ 'ye ait perfüzyon haritalarından tip 3 (i) dinamik eğri elde edildi. Hastaya TRUS eşliğinde biyopsi yapıldı. Biyopsi örneği BPH olarak raporlandı. Lezyonun transizyonel zonda ve indente segmentte olması biyopsi ile ulaşılamadığını düşündürmüş olup hastaya takip ve biyopsi tekrarı önerildi. Hasta çalışmaya dahil edilmedi.

## 5 TARTIŞMA

Prostat kanseri ülkemizde erkeklerde görülen ikinci en sık kanser türüdür (80). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise erkeklerde en sık görülen kanserdir (16).Yapılan çalışmalara göre her 7 erkekten birinin yaşamı boyunca prostat kanseri tanısı aldığı gösterilmiştir (16).

Prostat kanseri oldukça değişken kliniğe sahiptir. Uzun süre bulgu vermeden kalabildiği gibi agresif seyir de gösterebilir. Erken tanı oldukça önemlidir.1990'lı yıllarda serum PSA değerinin, tarama testi olarak kullanıma girmesi ve PRM'ye ek olarak TRUS eşliğinde biyopsi tekniklerinin geliştirilmesi tarama, erken tanı, hastalığın seyri ve sağ kalımda önemli derecede yol kat edilmesini sağlamıştır(80-84). Tanı tekniklerinin gelişmesinin yanında cerrahi müdahale ve biyopsi yapılan kişi sayısının artması ile inkontinans, cinsel fonksiyon kaybı, üreter darlıklarıve enfeksiyöz komplikasyonlarda artış saptanmıştır. Cerrahiye bağlı komplikasyonların artması klinik olarak anlamlı olmayan kanser tanımının yapılmasına neden olmuştur.

Serum PSA değeri, prostat kanserli hastalarda artmış olarak saptanmış olup nadiren normal sınırlarda izlenmektedir. PSA değeri prostat glandı etkileyen prostatit gibi patolojilerde de artış göstermekte olup prostat kanserine spesifik değildir. Bangma ve arkadaşları (85) ile Gustafsson ve arkadaşlarının (86) yaptığı çalışmalarında dahil edildiği, Mistry ve Cable'nin hazırladığıbir metaanalize (87) göre PSA yüksekliğinin prostat kanseri için sensitivitesi % 72,1, spesifitesi % 93,2 ve pozitif prediktif değeri % 25,1 bulunmuştur. Çalışmamız bu veriler ile benzer sonuçlar göstermiştir. Ancak PSA değer yüksekliği prostat kanserine özgü olmadığından artmış PSA değeri nedeniyle biyopsi sayısında yaklaşık %70-80 artış izlenmiş olup negatif biyopsi sayısı bununla birlikte artış göstermiştir (88). Çalıştığımız grupta prostatit saptananhastaların PSA değer ortalaması 8,77 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Bu değer histopatolojisi Gleason 7 ve üzeri olan hastalardan belirgin fark göstermekte olup histopatolojisi Gleason 6 olanlar ile benzer düzeylerdedir. 4-10 ng/ml arasındaki değerler kanser ve prostatit ayırımında değerli bulgu vermemiştir. Gri zon olarak tabir edilen bu değerler çalışmamızda da gri zon olarak kalmıştır.

PSA yüksekliği nedeniyle takip edilen hastalarda MpPMRG tetkikinde kanser açısından şüpheli lezyon saptanan ve ilk biyopsisi benign raporlanan hastaların aktif izleme alınması gerekmektedir. Aktif izlemdeki hastalara 3-6 ay sonra genişletilmiş biyopsi ya da satürasyon biyopsi yapılması önerilmektedir (89). Bizde alışma sırasında bu özellikler saptanan hastalara yakın takip ve biyopsi tekrarı önerdik. Ayrıca günümüzde yaygınlaşmaya başlayan MR füzyon biyopsi, MpPMR görüntülerde saptanan lezyonlardan doğrudan örnekleme imkanı sağladığından oldukça avantajlıdır. PIRADS ve Gleason skor uyumunu daha net ortaya koymaktadır. MR füzyon biyopsi lokalizasyonu nedeniyle ulaşılması zor lezyonlardan örnekleme yapma imkanı da sunmaktadır. Histopatolojik kesin Gleason skoru ise prostatektomi materyali ile mümkün olmaktadır.

Parmakla rektal muayene, TRUS ve TRUS eşliğinde biyopsi ile apeks ve anterior yerleşimli kanserlerin saptanması her zaman mümkün olmamaktadır. Apeks anterior yerleşimli kanserler, invaziv bulgular ve ileri evre hastalığın bulgusu olan metastatik lenf nodlarının saptanması için kesitsel görüntülemeye ihtiyaç duyulmuştur. BT kemik metastazı ve lenf nodları hakkında bilgi sağlamakta olup prostat gland hakkında oldukça sınırlı bilgi vermektedir. Bu nedenle önce konvansiyonel MRG ile başlayan ve MpPMR görüntülemeye kadar giden teknikler geliştirilmiştir. MpPMRG tekniğinde, konvansiyonel MRG sekanslarına en az iki fonksiyonel MRG sekansı eklenmektedir. Bu tekniğin sensitivitesi %94, spesifitesi %86 olarak tespit edilmiştir (90). MpPMR görüntü optimizasyonu, teknik bilgi, ortak terminoloji, standart yorum ve raporlama sağlamak için 2012 yılında PIRADS v1 yayınlanmış olup 2015'te parametre ve bilgiler revize edilmiştir. 2015 yılında yayınlanan PIRADS v2 ile lezyon riskinin belirlenmesinin yanında uygun lokalizasyonu tariflemek için sektör haritası oluşturulmuştur. Ayrıca bu klavuz biyopsi için uygun hastaların seçilmesi ve hasta takibi konusunda kaynak bilgi sağlamaktadır (56).

Çalışmamızda kanser saptanan hastalarda prostat volümünün daha düşük, benign patolojiye sahip hastalarda ise daha yüksek olduğu görülmüştür. Prostat volümü ile prostat kanseri arasında ters bir ilişki vardır. Ekin ve arkadaşlarının (91) 814 kişi ile yaptığı çalışma ve Al-Khalil ve arkadaşlarının (92) 442 kişi ile yaptığı çalışmalarda prostat hacmi 60cm<sup>3</sup>'ün altında ve üstünde olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Prostat

volümü 60cm<sup>3</sup>'ün üstündeki kişilerde kanser sayısının daha az olduğu yayınlanmıştır. Çalışmamızda hacmi 60 cm<sup>3</sup>'ün üstündeki hastalarda kanser %10 oranındadır. Ayrıca çalışmamızda kanserli hastaların yaşını, benign patolojiye sahip hastaların yaşıyla karşılaştırdığımızda kanser hastalarının yaşını göreceli olarak daha düşük bulduk. Aynı çalışmalar hasta yaşı ile ilgili bulgumuzu desteklemektedir (91-93).

Çalışmamız üriner enfeksiyon, prostat kanseri ilişkisini değerlendiren sayılı çalışmalardandır. Çalışmamızda MRG öncesi üriner enfeksiyon saptanan hastaların çoğunda histopatoloji benign sonuçlanmıştır. Bu veri üriner enfeksiyon bulgusunun klinik olarak prostatiti desteklediği görüşünü doğurmaktadır. Fakat Porter ve arkadaşlarının (94) yaptığı yayında enfeksiyon bulgusunun hem prostatit gibi benign durumlar hem de prostat kanseri ile birlikteliği bildirilmiştir. Özellikle prostat kanserinin enfeksiyonlara zemin hazırladığı söylenmektedir. Bizim çalışmamızda, üriner enfeksiyon ile prostat kanseri ilişkisi saptanmamış olup bu konuda daha geniş seri çalışmalara ihtiyaç vardır.

PIRADS skoru 4 ve 5 olarak yorumlanan ve patoloji sonucu kanser raporlanan lezyon sayısı periferik zonda transizyonel zona göre daha fazladır. Prostat kanserinin daha çok periferik zonda ortaya çıktığı birçok yayında belirtilmiştir (37). Lezyon boyutlarının küçük olması veya ulaşılması zor alanda yerleşmesi nedeniyle bazı periferik zon lezyonlarına standart biyopsi ile ulaşmak mümkün olmayabilir (36). Ayrıca transizyonel zon lezyonlarının standart 12 kadrant TRUS eşliğinde biyopsi ile örneklenmesi genellikle mümkün olmamaktadır. Bunlar göz önüne alındığında MpPMR görüntülemenin önemi daha da belirgin ortaya çıkmaktadır.

ADC sinyali yoğunluğunun hem PIRADS hem de Gleason skoru ile değişim anlamlı bulunmuştur. Gleason ve PIRADS skor değeri arttıkça ADC sinyalinde azalma saptanmıştır. Literatürde birçok çalışmada da ADC sinyali ile prostat kanseri arasında gösterilebilir bir ilişki tanımlanmıştır (95-97). Lian-Ming Wu ve arkadaşları (76) tarafından yapılan bir metaanaliz çalışmasında, T2A görüntüler ve DAG'ın kombine edilmesi ile prostat kanseri tanısında duyarlılığın (%54-98) ve özgüllüğün (%58-100) arttığı yayınlanmıştır. Yoshimitsu ve arkadaşları (66) ise ADC değerinin iyi veya kötü diferansiye prostat kanserleri arasında belirgin farklı olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamız da bu yayınlar ile uyum göstermektedir.

MpPMR görüntüler özellikle DkMRG sekanslar eklendiğinde hücresellik ve vaskülarite de dahil olmak üzere anatomik ve moleküler yapı gibi birçok özellik hakkında bilgi vermektedir. MpPMR görüntüleme tipik olarak anatomik görüntüleme, doku difüzyonu ve doku perfüzyonu olmak üzere üç aşamadan oluşmaktadır. Doku perfüzyon görüntülemesi kontrast madde olan gadolinyumun intravenöz bolus enjeksiyonu sonrası DkMR görüntüler ile gadolinyumun prostat dokusundaki geçişinin izlenmesine dayanmaktadır. DkMR görüntüler doku mikrovaskülarizasyonunu ve tümör anjiogenezisini değerlendirme imkanı sağlamaktadır (98). DkMR görüntüler iş istasyonunda işlenerek perfüzyon haritaları oluşturulur. Bu haritalar üzerinden kalitatif ve kantitatif veriler elde edilmektedir. Vasküler geçirgenliği yansıtan kantitatif parametrelerden en yaygın kullanılan hacim transfer sabiti  $K^{trans}$  değeridir. Diğer parametreler ise  $K_{ep}$ ,  $V_e$  ve  $iAUC$ 'dir. Neovaskülarizasyonun tümör büyümesi ve metastazı için önkoşul olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (99). Tümör dokusundaki anormal anjiyogenez, yüksek mikrovasküler yoğunluğa neden olmaktadır (100). Birçok bilim adamı mikrovasküler yoğunluğu prognostik ve prediktif bir faktör olarak kullanmayı önermişlerdir (101). Daha önce yapılan çalışmalarda, mikrovasküler yoğunluk ile prostat kanseri progresyonu ve derecesi arasında tartışmalı sonuçlar yayınlanmıştır (102). Kontrast madde dağılımı sadece mikrovasküler yoğunluk ile değil ayrıca damar geçirgenliği ve ekstrasvasküler-ekstraselüler boşluğun büyüklüğü ile belirlenir (103). Bu özelliklerle DkMRG invazif olmayan bir şekilde dokuların mikrosirkülasyonunun fonksiyonel yönlerini değerlendirmek için kullanılabileceği düşünülmektedir(103). Ayrıca DkMRG tedavi sonrası takip ve nükslerin saptanmasında oldukça kullanışlı bir incelemedir.

Her bir lezyon için elde ettiğimiz  $K^{trans}$  değeri, Gleason skoru ile korelasyon göstermemiştir. Buna karşın  $K^{trans}$  değerinin PIRADS skoru ile anlamlı bir korelasyonu gözlenmiştir.  $K^{trans}$  arttıkça PIRADS skoru artış göstermektedir. Fakat PIRADS 2 ve PIRADS 4-5 lezyonların  $K^{trans}$  değerleri birbirine yakın bulunmuştur. Transizyonel zon lezyonlarının TRUS eşliğinde biyopsi ile ulaşımının daha zor olması, standart 12 kadran biyopsinin transizyonel zon lezyonlarını çoğu zaman içermemesi nedeniyle periferik zon lezyonlarını kendi içerisinde değerlendirmenin daha optimal sonuç vereceğini düşündük. Sadece periferik zon lezyonları ele alındığında  $K^{trans}$ 'ın PIRADS skoru ile uyumunun yanında Gleason skoru ile de uyumu ortaya çıkarılmıştır. Periferik zonda

Gleason skoru arttıkça  $K^{trans}$  değeri artış göstermektedir.  $K^{trans}$  parametrelerinin PIRADS 3 lezyonlar ile PIRADS 4 ve 5 lezyonlar arasında çok daha belirgin fark oluşturduğu dikkati çekmiştir. PIRADS 2 lezyonlar ile PIRADS 4 ve 5 lezyonlar arasında ise  $K^{trans}$  farkının daha az olduğu görülmüştür. Bu bulgularla  $K^{trans}$  değerinin özellikle PIRADS 3 lezyonları PIRADS 4 lezyonlardan ayırmada kantitatif bir parametre olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz. Yaptığımız ROC analizinde periferik zon lezyonlarında PIRADS 3 ve 4 lezyonları birbirinden ayırmada spesifitesi %52, sensitivitesi %75 bulduk. Bunun için bizim kullandığımız iş istasyonunda cut-off değeri 0,218 olarak saptadık. Wei ve arkadaşları 68 prostat kanseri hastasından oluşan çalışmalarında (104), Wu ve arkadaşları 62 prostat kanseri hastasından oluşan çalışmalarında (105) ve Cho ve arkadaşlarının prostat kanseri ve benign patolojiye sahip hastalardan oluşan çalışmalarında (106)  $K^{trans}$  değerini Gleason skoru ile uyumlu olarak yayınlamıştır. Çalışmamızdaki gibi  $K^{trans}$  değerinin Gleason skoru arttıkça artışı belirtilmiş ve cut-off değerleri hesaplanmıştır.

Perfüzyon MRG parametrelerinden plazmaya ters reflü hızını temsil eden  $K_{ep}$  değeridir.  $K_{ep}$  ölçümünden elde edilen sonuçlar  $K^{trans}$  ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda Gleason skoru ile anlamlı uyum göstermemiş olup PIRADS skoru ile doğru orantılı artış saptanmıştır. Transizyonel zon lezyonları dışlandığında periferik zon lezyonları için  $K_{ep}$  değeri  $K^{trans}$  gibi hem Gleason hem de PIRADS skoru ile doğru orantılı artış göstermiştir. Fakat bu artış  $K^{trans}$ 'ta olduğu gibi belirgin olmadığından ROC analizinde cut-off değer oluşturmak için yeterli değildir. Wei ve arkadaşları (104) ile Wu ve arkadaşlarının (105) sadece prostat kanseri hastalarından oluşan çalışmalarında  $K_{ep}$  değeri Gleason skoru ile uyumlu olduğu yayınlamıştır. Elde ettikleri verilere göre  $K_{ep}$ 'inde  $K^{trans}$  gibi güçlü bir perfüzyon parametresi olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızın kanser raporlanan hasta sayısı az olduğundan daha fazla kanser vakası ile desteklendiğinde  $K_{ep}$  için bu çalışmalardakine benzer sonuçlar elde edeceğimize inanıyoruz.

iAUC lezyona kan akışı ve lezyonun genel perfüzyonunu temsil eden perfüzyon parametresidir. Çalışmamızda iAUC ölçümleri  $K^{trans}$  ile benzer özellik göstermiştir. Periferik zon lezyonlarında PIRADS ve Gleason skoru ile doğru orantılı artış saptanmıştır. Çalışmamız PIRADS 3 ve 4 lezyonları ayırt etme konusunda da  $K^{trans}$  gibi

etkili olduğunu düşündürmektedir. ROC analizinde spesifitesi %81, sensitivitesi %85 bulunmuş olup  $K^{trans}$ 'a göre daha ayırt edici özellik göstermiştir. Çalıştığımız iş istasyonu için cut-off değeri ise 0,209 olarak belirlenmiştir. Wu ve arkadaşları (105) ile Cho ve arkadaşlarının (106) yaptığı çalışmada iAUC değeri için çalışmamız ile benzer veriler yayınlanmıştır.

Ekstravasküler-ekstraselüler alan kontrastlanmasını temsil eden,  $K^{trans}/K_{ep}$  ile hesaplanan  $V_e$  değeri çalışmamızda hem tüm lezyonlar ele alındığında hem de periferik zon lezyonları ayrıca değerlendirildiğinde Gleason ve PIRADS skoru ile uyum göstermemiştir. Cho ve arkadaşlarının (106) yaptığı çalışmada  $V_e$ 'nin Gleason skoru ile uyumlu korelasyon gösterdiği belirtilmiş olup  $K^{trans}$  ve diğer perfüzyon parametreleri gibi güç bir belirteç olmadığı açıklanmıştır. Çalışmamız bu çalışma ile benzer hasta özellikleri göstermekte olup  $V_e$  değerleri açısından aynı sonuçları göstermemektedir.

Periferik zon lezyonlarının herbiri bulunduğu normal prostat dokusu ile karşılaştırılmıştır. Lezyon alanından alınan  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$  ve iAUC değerleri ile normal prostat dokusu olarak değerlendirilen alanın  $N\_K^{trans}$ ,  $N\_K_{ep}$ ,  $N\_V_e$  ve  $N\_iAUC$  değerlerinin farkı incelenmiştir. Böylece her hastaya özgü fark- $K^{trans}$ , fark- $K_{ep}$ , fark- $V_e$  ve fark-iAUC hesaplanmıştır. Fark parametreleri ile periferik zon lezyonlarının benign ve kanser olarak sınıflandırdığımız patoloji sonuç gruplarının dağılımı uyumlu bulunmuştur. Elde edilen bu yeni parametreler ile her hastaya özgü, kişisel kantitatif perfüzyon verileri oluşturulabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışma hastalarımızda benign raporlanan lezyon ve transizyonel zon yerleşimli lezyon sayısı fazla olduğundan bu yeni veriler üzerinden ROC analizinde eğri altındaki alan %80'in altında bulunmuştur. Bu nedenle cut-off değer oluşturulamamıştır. Literatürde bu konuda yapılmış çalışmaya rastlanmamış olup üzerinde daha geniş çaplı hasta popülasyonu ile değerlendirme yapmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda toplam hasta sayısı ve kanser raporlanan hasta sayısının az olması limitasyonlarımız arasındadır. Histopatolojik incelemenin tek merkezli yapılamamış olması, prostatektomi yapılan hasta sayısının az olması ve ayrıca çalışmamızdaki transizyonel zon yerleşimli lezyon sayısının fazla olması histopatolojik örneklemenin yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Daha geniş hasta serileri ile MR füzyon biyopsi ve

prostatektomi gibi daha kesin patolojik değerlendirme sağlayan ek çalışmalar ile çalışmamızın desteklenmesi gerekmektedir.



## 6 SONUÇ

MpPMRG, prostat kanseri açısından şüpheli olan hastalarda lezyon tespiti, lokalizasyon belirleme, lezyon tiplendirme, kanser risk düzeyi belirleme, risk düzeyine göre biyopsiye yönlendirilecek hasta seçimi ve takiptegünümüzde aktif kullanılmaktadır. Bu inceleme ile gereksiz biyopsi sayısı vebeklenen komplikasyonlar azaltılabilmektedir. Bizim çalışmamız perfüzyon MRG'nin lezyon tiplendirmeye katkısını değerlendirmektedir. Çalışmamızda perfüzyon MRG yöntemiyle elde edilen  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$  ve iAUC gibi kantitatif parametrelerin histopatolojik Gleason skoru ve MpPMRG incelemesiyle oluşturulan PIRADS skoru ile uyumu incelenmektedir. Çalışmamızda perfüzyon değerleri ile PIRADS skoru ile karşılaştırıldığında  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$  ve iAUC istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca bu parametrelerin PIRADS skoru 3 olan lezyonları PIRADS 2,4 ve 5 lezyonlardan ayırt edebilme konusunda etkili olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda biyopsi doğruluğu daha yüksek beklenen periferik zon lezyonları perfüzyon parametreleri açısından incelenmiştir. Periferik zon lezyonlarının benign kanser ayırımında  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$  ve iAUC değerlerinin anlamlı ölçütler olduğu saptanmıştır. En güçlü parametre  $K^{trans}$  ve iAUC olarak saptanmış olup bu ölçütler için cut-off değer belirlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda oluşturulan fark- $K^{trans}$ , fark- $K_{ep}$ , fark- $V_e$  ve fark-iAUC değerleri periferik zon lezyonları için değerli bulunmuştur. Transizyonel zon lezyonlarında ise kanser olgu sayısı az olduğundan yeterli veri elde edilememiştir.

Sonuç olarak; MpPMRG ile elde edilen perfüzyon parametreleri, hem PIRADS hem de Gleason skoru ile anlamlı ilişki göstermekte olup perfüzyon parametrelerinin kullanımı prostat kanseri tanısında bize değerli bilgiler vermektedir. Eğer daha geniş seri çalışmalar yapılırsa perfüzyon parametreleri PIRADS skor değerlendirmesinde önemli bir tanı aracı olabilir.

## 7 KAYNAKLAR

1. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(3):565-75, viii-ix.
2. McDougal W. WA, Kavoussi L, Partin A, Peters C, Ramchandani P. Alt üriner sistem ve erkek genital sistemin anatomisi. In: Anafarta MK. YM, editor. *Campbell - Walsh Urology.* 10 ed. Güneş Kitabevi2011. p. p. 33-73.
3. Mr. Charles Bell's Treatise on the Urethra, Vesica Urinaria, Prostate, and Rectum, with Notes by Mr. John Shaw, Demonstrator of Anatomy, &c. &c. *Med Chir Rev J Med Sci Anal Ser.* 1820;1(2):264-82.
4. Anafarta K BY, Arıkan N. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. In: Anafarta K BY, Arıkan N, editor. *Temel Üroloji.* Güneş Kitabevi2007. p. p. 14-5.
5. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 2016;43(3):279-88.
6. Bhavsar A, Verma S. Anatomic imaging of the prostate. *Biomed Res Int.* 2014;2014:728539.
7. Mai KT, Veinot JP. Re: Central zone carcinoma of the prostate gland: a distinct tumor type with poor prognostic features: R. J. Cohen, B. A. Shannon, M. Phillips, R. E. Moorin, T. M. Wheeler and K. L. Garrett *J Urol* 2008; 179: 1762-1767. *J Urol.* 2008;180(6):2714; author reply 214-5.
8. McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology.* 1981;17(Suppl 3):11-6.
9. SR S. Klinik Anatomi. Yüce Yayıncılık2004.
10. M PND. Ürogenital Sistem Embriyolojisi. In: Seçkiner İ BÖ, editor. *Güncel Üroloji.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2016. p. 11-22.
11. Prins GS, Birch L, Greene GL. Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. *Endocrinology.* 1991;129(6):3187-99.
12. N. C. Prostatın Anatomi, Histoloji ve Patolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Urology Special Topics.* 2012;5:1-8.
13. Amorino GP, Parsons SJ. Neuroendocrine cells in prostate cancer. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2004;14(4):287-300.
14. Nguyen HT, Etzell J, Turek PJ. Normal human ejaculatory duct anatomy: a study of cadaveric and surgical specimens. *J Urol.* 1996;155(5):1639-42.
15. Köse M. BB, Güler C., Soyutun İ., Aygün A. Sağlık İstatistikleri Yıllığı. Başara B. GC, Özdemir T., editor. *Türkiye: TC. Sağlık Bakanlığı;* 2016.
16. Siegel RL, Miller, K. D., Jemal, A. Cancer statistic. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7-30.
17. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):106-19.
18. Heidenreich A BP, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent—update 2013. *European urology.* 65:124-372014.

19. Lee F, Littrup PJ, Torp-Pedersen ST, Mettlin C, McHugh TA, Gray JM, et al. Prostate cancer: comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening. *Radiology*. 1988;168(2):389-94.
20. Makarov DV, Loeb S, Magheli A, Zhao K, Humphreys E, Gonzalgo ML, et al. Significance of preoperative PSA velocity in men with low serum PSA and normal DRE. *World J Urol*. 2011;29(1):11-4.
21. Hernandez J TI. Prostate specific antigen: a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. *Cancer*. 101:894-904.
22. Polascik TJ OJ, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery - what we have learned and where we are going. *J Urol* 162:293-306.
23. Mistry K CG. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *The Journal of the American Board of Family Practice*. 16:95-101.
24. Thompson IM PD, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level  $\leq 4.0$  ng per milliliter. *New England Journal of Medicine*. 350:46-2239.
25. HB C. Prostate cancers in men with low PSA levels must we find them? *The New England journal of medicine*. 350:2292.
26. Kutlu Ö Kİ. PSA etkinliğini artırıcı çabalar: PSA dansitesi, PSA hızı, yaşa özgü PSA, serbest ve kompleks PSA. *Turk Urol Sem*. 3:55-60.
27. Catalona WJ SD, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, , GL A. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 324:1156-61.
28. Catalona WJ HM, Scardino PT. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 2037-42.
29. 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. *Eur Urol*. 2010;57(1):79-85.
30. Derweesh IH RJ, Patel A, Jones JS, Zippe C. Prostate biopsy: Evolving indications and techniques. *Contemporary Urology*. 16:28-36.
31. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 1989;142(1):71-4; discussion 4-5.
32. Ravery V, Goldblatt L, Royer B, Blanc E, Toubanc M, Boccon-Gibod L. Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J Urol*. 2000;164(2):393-6.
33. Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C, Sofikerim M, Gunay M, Ekici S, et al. An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *Eur Urol*. 2004;45(4):444-8; discussion 8-9.
34. Presti JC, Jr., O'Dowd GJ, Miller MC, Mattu R, Veltri RW. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J Urol*. 2003;169(1):125-9.
35. Eskicorapci SY, Guliyev F, Akdogan B, Dogan HS, Ergen A, Ozen H. Individualization of the biopsy protocol according to the prostate gland volume for prostate cancer detection. *J Urol*. 2005;173(5):1536-40.

36. Durkan GC, Sheikh N, Johnson P, Hildreth AJ, Greene DR. Improving prostate cancer detection with an extended-core transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy protocol. *BJU Int.* 2002;89(1):33-9.
37. Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *Br J Radiol.* 2012;85 Spec No 1:S3-17.
38. A. Heidenreich MB SJ, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology.152:61-71.
39. Bakanlığı S. Prostat Kanseri Klinik Protokolü. Klinik Kalite; Available from.1-21.
40. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Barocas DA, Castle EP, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(12):1534-61.
41. Dickinson SI. Premalignant and malignant prostate lesions: pathologic review. *Cancer Control.* 2010;17(4):214-22.
42. JC P. Repeat prostate biopsy—when, where, and how. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.*27:312-14.
43. O'dowd GJ MM, Orozco R, Veltri RW. Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. *Urology.*55:553-8.
44. Punnen S, Nam RK. Indications and timing for prostate biopsy, diagnosis of early stage prostate cancer and its definitive treatment: a clinical conundrum in the PSA era. *Surg Oncol.* 2009;18(3):192-9.
45. Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(9):1184-8.
46. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol.* 2004;17(3):292-306.
47. Partin AW KM, Subong EN. Combination of prostatespecific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostatecancer. A multi-institutional update. *JAMA.*277:1445-51.
48. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(3):286-92.
49. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-52.
50. Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. *Chin J Cancer Res.* 2016;28(1):58-64.
51. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL, Hall MC. Transrectal ultrasound and biopsy in the early diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control.* 2001;8(2):141-50.
52. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology.* 2007;243(1):28-53.
53. The evaluation of malignancy: metastatic bone disease. . In: Livingstone C, editor. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment.* 2 ed ed. New York1998. p. 1169.
54. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016;69(1):16-40.

55. Turkbey B, Pinto PA, Choyke PL. Imaging techniques for prostate cancer: implications for focal therapy. *Nat Rev Urol*. 2009;6(4):191-203.
56. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System version 2. ACR.
57. Rothke M, Blondin D, Schlemmer HP, Franiel T. [PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate]. *Rofo*. 2013;185(3):253-61.
58. Genchellac H YE. Prostat Görüntüleme. *Türk Radyoloji Seminerleri*.3(1):138-48.
59. Shaish H, Taneja SS, Rosenkrantz AB. Prostate MR Imaging: An Update. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(2):303-20.
60. Yacoub JH, Oto A, Miller FH. MR imaging of the prostate. *Radiol Clin North Am*. 2014;52(4):811-37.
61. 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.
62. Tuğcu V BM, Özden E, Erbin A, Özgör F, Türkay R. Prostat Kanserinde Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Ve Hedefe Yönelik Biyopsi Kılavuzu. *Türk Üroloji Derneği*.
63. Felker ER, Margolis DJ, Nassiri N, Marks LS. Prostate cancer risk stratification with magnetic resonance imaging. *Urol Oncol*. 2016;34(7):311-9.
64. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012;22(4):746-57.
65. Jacobs MA, Ouwerkerk R, Petrowski K, Macura KJ. Diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient mapping and spectroscopy in prostate cancer. *Top Magn Reson Imaging*. 2008;19(6):261-72.
66. Yoshimitsu K, Kiyoshima K, Irie H, Tajima T, Asayama Y, Hirakawa M, et al. Usefulness of apparent diffusion coefficient map in diagnosing prostate carcinoma: correlation with stepwise histopathology. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(1):132-9.
67. Vural M OA, Acar Ö, Erol M, Çolakoğlu B. Prostat kanserinde multiparametrik MRG yönteminin kullanılması. *Siemens e-dergi.Radyoloji Özel Sayısı*:46-8.
68. Verma S, Turkbey B, Muradyan N, Rajesh A, Cornud F, Haider MA, et al. Overview of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(6):1277-88.
69. SS K. The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev*.3:1-41.
70. Tofts PS, Wicks DA, Barker GJ. The MRI measurement of NMR and physiological parameters in tissue to study disease process. *Prog Clin Biol Res*. 1991;363:313-25.
71. Brix G, Semmler W, Port R, Schad LR, Layer G, Lorenz WJ. Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 1991;15(4):621-8.
72. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*. 1999;10(3):223-32.
73. Schlemmer HP, Merkle J, Grobholz R, Jaeger T, Michel MS, Werner A, et al. Can pre-operative contrast-enhanced dynamic MR imaging for prostate cancer predict microvessel density in prostatectomy specimens? *Eur Radiol*. 2004;14(2):309-17.

74. Weinreb JC BJ, Coakley FV, Wheeler TM, Cormack JB, Sotito CK. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy—results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology*.251:122-33.
75. Hambrock T SD, Huisman HJ. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology*.259:453-61.
76. Wu LM, Xu JR, Ye YQ, Lu Q, Hu JN. The clinical value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging in diagnosing prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(1):103-10.
77. 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. *Eur Urol*. 2015;67(6):1112-21.
78. Duvnjak P, Schulman AA, Holtz JN, Huang J, Polascik TJ, Gupta RT. Multiparametric Prostate MR Imaging: Impact on Clinical Staging and Decision Making. *Radiol Clin North Am*. 2018;56(2):239-50.
79. Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, Thoeny HC, Tempany CM, Shtern F, et al. Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. *Eur Urol*. 2016;69(1):41-9.
80. Prostat Kanseri Klinik Protokolü Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. 2017.
81. Rodriguez JF, Eggener SE. Prostate Cancer and the Evolving Role of Biomarkers in Screening and Diagnosis. *Radiol Clin North Am*. 2018;56(2):187-96.
82. Lawton CAF. Prostate Cancer: Improving the Flow of Research. *Radiology*. 2018;287(1):5-9.
83. Leapman M.S CPR. What is the best way not to treat prostate cancer? *Urol Oncol*. 2017; 35(2): 42-50.
84. Moon DH, Efsthathiou J.A. , Chen R.C. . What is the best way to radiate the prostate in 2016? *Urol Oncol*. 2017;35(2):59-68.
85. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schroder FH. The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part II: Retrospective analysis of free/total prostate-specific analysis ratio, age-specific reference ranges, and PSA density. *Urology*. 1995;46(6):779-84.
86. Gustafsson O ME, Norming U, Carlsson A, Tomblom M, Nyman CR. Prostate-specific antigen (PSA), PSA density and age-adjusted PSA reference values in screening for prostate cancer—a study of a randomly selected population of 2,400 men. *Scand J Urol Nephrol*. 1998;32:373-7.
87. Mistry K CG. Meta-Analysis of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination as Screening Tests for Prostate Carcinoma. *J Am Board Fam Pract*. 2003;16(2):95-101.
88. Sahin H CM, Deliktas H. Prostat Kanserinde; Üriner, Serum ve Doku Biyomarkerlerinde Yeni Gelişmeler Nelerdir? . *Uroonkoloji Bulteni*. 2017;16:95-100.
89. Turkbey B. Prostate cancer: can multiparametric MR imaging help identify patients who are candidates for active surveillance? . *Radiology*. 2013;268(1):144-52.
90. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Ciardi A, Indino EL, Papalia R, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urol Oncol*. 2015;33(1):17 e1- e7.

91. Ekin RG YZ, Koç G , Diniz G , Kozacıoğlu Z. Transrektal prostat biyopsisi yapılan hastalarda prostat hacmi ile prostat kanseri arasındaki ilişki  
Tepecik Eğitim Hast Dergisi. 2018;  
28(1):57-61.
92. Al-Khalil S BD, Durdin T. Interactions between benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer in large prostates: a retrospective data review. *Int Urol Nephrol.* 2016;48:91-7.
93. Chen ME, Troncoso P, Johnston D, Tang K, Babaian RJ. Prostate cancer detection: relationship to prostate size. *Urology.* 1999;53(4):764-8.
94. Porter CM, Shrestha E, Peiffer LB, Sfanos KS. The microbiome in prostate inflammation and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21(3):345-54.
95. Zelhof B, Pickles M, Liney G, Gibbs P, Rodrigues G, Kraus S, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU Int.* 2009;103(7):883-8.
96. Woodfield CA TG, Grand DJ, Pezzullo JA, Machan JT, Renzulli JF Diffusion-Weighted MRI of Periferal Zone Prostat Cancer: Comparison of Tumor Apparent Diffusion Coefficient With Gleason Score and Percentage of Tumor on Core Biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 194(4):316-22.
97. Haider MA vdKT, Tanguay J. Combined T2-Weighted and DiffusionWeighted MRI for Localization of Prostate Cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:323-8.
98. Brawer MK, Deering RE, Brown M, Preston SD, Bigler SA. Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma. The role of neovascularity. *Cancer.* 1994;73(3):678-87.
99. Abramson RG, Li X, Hoyt TL, Su PF, Arlinghaus LR, Wilson KJ, et al. Early assessment of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy by semi-quantitative analysis of high-temporal resolution DCE-MRI: preliminary results. *Magn Reson Imaging.* 2013;31(9):1457-64.
100. Abramson RG, Arlinghaus LR, Weis JA, Li X, Dula AN, Chekmenev EY, et al. Current and emerging quantitative magnetic resonance imaging methods for assessing and predicting the response of breast cancer to neoadjuvant therapy. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2012;2012(4):139-54.
101. Hahn OM, Yang C, Medved M, Karczmar G, Kistner E, Karrison T, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging pharmacodynamic biomarker study of sorafenib in metastatic renal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(28):4572-8.
102. Flaherty KT, Rosen MA, Heitjan DF, Gallagher ML, Schwartz B, Schnall MD, et al. Pilot study of DCE-MRI to predict progression-free survival with sorafenib therapy in renal cell carcinoma. *Cancer Biol Ther.* 2008;7(4):496-501.
103. Fennessy FM, McKay RR, Beard CJ, Taplin ME, Tempany CM. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in prostate cancer clinical trials: potential roles and possible pitfalls. *Transl Oncol.* 2014;7(1):120-9.
104. Wei C, Jin B, Szewczyk-Bieda M, Gandy S, Lang S, Zhang Y, et al. Quantitative parameters in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the detection and characterization of prostate cancer. *Oncotarget.* 2018;9(22):15997-6007.
105. Wu X RP, Kapanen M, Vierikko T, Ryymin P, Kellokumpu-Lehtinen PL. DynamicContrast-Enhanced Imagingas a Prognostic Tool in Early Diagnosis of Prostate

Cancer: Correlation with PSA and Clinical Stage. Contrast Media Mol Imaging. 2018;19:7.

106. Cho E, Chung DJ, Yeo DM, Sohn D, Son Y, Kim T, et al. Optimal cut-off value of perfusion parameters for diagnosing prostate cancer and for assessing aggressiveness associated with Gleason score. Clin Imaging. 2015;39(5):834-40.

