

KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**SİSTEMATİK PROSTAT BİYOPSİSİ BİR ZORUNLULUK MU?
LEZYON TEMELLİ BİYOPSİ OPTİMİZASYONU NASIL
OLMALIDIR?**

Kayhan Tarım

**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL- 2024

KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**SİSTEMATİK PROSTAT BİYOPSİSİ BİR ZORUNLULUK MU?
LEZYON TEMELLİ BİYOPSİ OPTİMİZASYONU NASIL
OLMALIDIR?**

Kayhan Tarım

**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yakup Kordan**

İSTANBUL-2024

Sistematik Prostat Biyopsisi Bir Zorunluluk mu? Lezyon Temelli Biyopsi Optimizasyonu Nasıl Olmalıdır?

Kayhan Tarım

tarafından yapılmış olan bu çalışma, aşağıda yer alan jüri üyelerimiz tarafından
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda
uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri:	Ünvan / Ad-Soyad:	İmza:
Başkan	Profesör Tarık Esen	_____
Üye (Danışman)	Profesör Yakup Kordan	_____
Üye	Profesör Mevlana Derya Balbay	_____
Üye	Profesör Abdullah Erdem Canda	_____
Üye	Doçent Murat Can Kiremit	_____

Tarih: 26.06.2024

ONAY

Bu tez çalışması, 26.06.2024 tarihinde Üroloji Anabilim Dalı Başkanı tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Ad-Soyad/ İmza

**Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim
Dalı Başkanı**

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

İmza
Adı Soyadı

Bu tez öncelikle, her türlü zorluğa rağmen geleceğe dair büyük umutlar taşıyan, yılmadan ve yorulmadan mücadele eden büyük Türk gençliğine ithaf edilmiştir.

TEŞEKKÜR SAYFASI

En başta, tezimin hazırlanmasında ve tamamlanmasında desteklerini esirgemeyen pek çok kişiye teşekkür etmek isterim.

Çalışmam süresince bana her zaman destek olan tüm meslektaşlarıma ve arkadaşlarıma teşekkür ederim. Özellikle, Doç. Dr. Ersin Köseoğlu'nun değerli önerileri ve eleştirileri, bu tezin kalitesini artırmada önemli katkılarda bulundu.

Güçlü bir destek kaynağı olan aileme minnettarlığımı ifade etmek istiyorum. Bana verdikleri moral ve motivasyonla bu zor süreci atlatmamda büyük rol oynadılar.

Uzun bir süreç boyunca bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan başta tez danışmanım Prof. Dr. Yakup Kordan' a ve tüm hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Onların rehberliği ve sabrı olmadan bu çalışma mümkün olamazdı.

Tezimin hazırlanmasında bana her türlü desteği sağlayan Koç Üniversitesi Hastanesi çalışanlarına teşekkür etmek istiyorum. Onların yardımları, bu araştırmanın başarılı bir şekilde tamamlanmasına büyük katkı sağladı.

Saygılarımla,

ÖZET

Sistemik Prostat Biyopsisi Bir Zorunluluk mu? Lezyon Temelli Biyopsi Optimizasyonu Nasıl Olmalıdır?

Kayhan Tarım

Üroloji Anabilim Dalı

26.06.2024

Prostat kanseri (PKA) tanısında, prostat biyopsisi altın standart yöntemdir. Güncel çalışmalar, prostat biyopsisinde sistemik biyopsinin (SB) gerekliliğinin ve katkısının azaldığını göstermektedir. Avrupa Üroloji Derneği, eski kılavuzundaki HYB + SB önerisini, güncel kılavuzunda HYB + Bölgesel Biyopsi (BB) olarak değiştirmiştir. Bu çalışmada, sadece HYB, HYB+BB ve HYB+SB kombinasyonlarının PKA saptama oranları karşılaştırılması amaçlanmıştır. PIRADS 3 ve 5 lezyonlara sahip hastalarda sadece HYB, HYB + SB kombinasyonu ile ISUP GG $\geq$ 2 PKA saptama açısından benzer tanısal performans gösterdi (p=0.063 ve p= 0.5). PIRADS 4 grubunda ise HYB duyarlılığı, HYB + SB ile karşılaştırıldığında 95/118 (%80.5) bulundu (p<0.001). PIRADS 4 grubunda sistemik biyopsinin saptayıp HYB'nin saptayamadığı 23/340 (%6.76) ISUP GG $\geq$ 2 PKA olduğu görüldü. Sistemik biyopsinin katkısının olduğu hasta grubunda (n=23), diğer gruba (n=317) kıyasla lezyon boyutu daha küçüktü (7.15 mm vs. 9.88 mm, p<0.001). Yapılan ROC analizinde 9.25 mm kesme değeri olarak bulundu. <9.25 mm lezyonlarda 59 hastada ISUP GG $\geq$ 2 PKA saptandı. HYB bu hastaların 39'unda (%66.1) ISUP GG $\geq$ 2 PKA saptayabildi (p<0.001). <9.25 mm lezyonlarda HYB + BB, 56/59 (%94.9) ISUP GG $\geq$ 2 PKA saptadı (p=0.125). $\geq$ 9.25 mm PIRADS 4 lezyonlarda, 59/168 (%35.1) hastada ISUP GG $\geq$ 2 PKA saptandı. HYB'nin 56(%94.9) hastada bu kanserleri saptadığı görüldü (p=0.25). Bizim çalışmamızın sonuçları, güncel öneri olan HYB + BB kombinasyonunun her hasta için bir zorunluluk olmayabileceğine işaret etmektedir. Hastaların PIRADS skoruna, lezyonun yerine ve lezyonun boyutuna göre biyopsi stratejisi optimize edilebilir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, prostat biyopsisi, hedefe yönelik biyopsi

ABSTRACT

Is Systematic Biopsy Mandatory? How Should Lesion-Based Biopsy Optimization Be Performed?"

Kayhan Tarım

Department of Urology
June 26th, 2024

Prostate biopsy is the gold standard for diagnosing prostate cancer (PCa). Recent studies suggest that the necessity and contribution of systematic biopsy (SB) in prostate biopsies are decreasing. The European Association of Urology has updated its guidelines, replacing the recommendation of targeted biopsy (TB) + SB with TB + Regional Biopsy (RB). This study aims to compare the PCa detection rates of TB, TB + RB, and TB + SB combinations. In PIRADS 3 and 5 lesions, TB alone had similar diagnostic performance to the TB + SB in detecting ISUP GG ≥ 2 PCa ($p=0.063$ and $p=0.5$). In the PIRADS 4 group, TB's sensitivity was 80.5% ($p<0.001$). In 23 PIRADS 4 patients, ISUP GG ≥ 2 PCa cases were detected by SB but not by TB in the PIRADS 4 group. The lesion size was smaller in the group where SB contributed (7.15 mm vs. 9.88 mm, $p<0.001$). ROC analysis determined a cut-off value of 9.25 mm. In lesions <9.25 mm, ISUP GG ≥ 2 PCa was detected in 59 patients, with TB detecting 39 of these (66.1%) ($p<0.001$). TB + RB detected 56/59 (94.9%) ISUP GG ≥ 2 PCa in <9.25 mm lesions ($p=0.125$). In PIRADS 4 lesions ≥ 9.25 mm, ISUP GG ≥ 2 PCa was detected in 59 patients, with TB detecting 56 of these (94.9%) ($p=0.25$). Our results indicate that the current recommendation of TB + RB may not be mandatory for all patients. The biopsy strategy can be optimized based on the PIRADS score, location, and size of the lesion.

Keywords: Prostate cancer, Prostate biopsy, Targeted biopsy

İÇİNDEKİLER

Tez Onayı	iii
Beyan	iv
İthaf	v
Teşekkür	vi
Özet	vii
İngilizce Özet (Abstract)	viii
İçindekiler	ix
Tablo Listesi	x
Şekil Listesi	xi
Kısaltmalar	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1 Çalışma popülasyonu	3
3.2 Biyopsi prosedürü	3
3.3 Tanımlar ve Gruplar	3
3.4 İstatistiksel analiz	5
4. BULGULAR	6
5. TARTIŞMA	17
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	21
KAYNAKLAR	
EKLER (Etik Kurul Onayı)	

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1: Tüm hastaların ve alt grupların demografik özellikleri, lezyonun radyolojik özellikleri ve patoloji sonuçları.

Tablo 4.2: PIRADS 5 lezyonlarda HYB, HYB + BB ve HYB + SB testlerinin karşılaştırmalı analizi.

Tablo 4.3: PIRADS 4 grubunda sistematik biyopsinin ISUP GG ≥ 2 PKA saptama açısından katkısı olan ve katkısı olmayan hastaların karşılaştırmalı analizi.

Tablo 4.4: PIRADS 4 lezyonlarda HYB, HYB + BB ve HYB + SB testlerinin karşılaştırmalı analizi.

Tablo 4.5: PIRADS 3 lezyonlarda HYB, HYB + BB ve HYB + SB testlerinin karşılaştırmalı analizi.

Tablo 4.6: Periferik zon (PZ) dışı lezyonlarda HYB, HYB + BB ve HYB + SB testlerinin karşılaştırmalı analizi.

Tablo 4.7: Bilateral glanda uzanımı olan lezyonlarda HYB, HYB + BB ve HYB + SB testlerinin karşılaştırmalı analizi.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1: Lezyonların özelliklerine göre oluşturulan alt gruplar.

Şekil 3.2: Biyopsi korlarının yerlerine göre oluşturulan tanısal test grupları.

Şekil 4.1: Alt gruplara göre çalışmamızın biyopsi optimizasyonunun özeti.



KISALTMALAR

BB: Bölgesel biyopsi
ÇA: Çeyrekler açıklığı
EAA: Eğri altındaki alan
EAU: Avrupa üroloji derneği
FB: Füzyon biyopsi
GG: Grade group
HYB: Hedefe yönelik biyopsi
ISUP: International society of uropathology
mpMRG: multiparametrik prostat magnetik rezonans görüntüleme
MR-TRUS: Magnetik rezonans-transrektal ultrasonografi
PIRADS: Prostate imaging reporting and data system
PKA: Prostat kanseri
PRİ: Parmakla rektal inceleme
PSA: Prostat spesifik antijen
PSAD: Prostat spesifik antijen dansitesi
PZ: Periferel zon
ROC: Receiver operating characteristic
SB: Sistematik biyopsi
SS: Standart sapma

1. GİRİŞ

Prostat kanseri (PKA) erkeklerde en sık rastlanan ikinci kanserdir ve erkeklerde ölümün en sık 6. sebebidir(1). Prostat biyopsisi, tanı aşamasında altın standart yöntemdir(2). Transrektal ya da transperinal yolla yapılabilen biyopsi teknikleri ile ilgili standardizasyon eksikliği olsa da en yaygın kullanılan yöntem transrektal biyopsidir(3). Prostat biyopsilerinde temelde iki strateji uygulanır: belli bir şablona göre, prostatın periferik zonunu taramayı amaçlayan sistematik biyopsi (SB)(4) ve multiparametrik prostat magnetik rezonans görüntüleme (mpMRG) ile şüpheli bulunan lezyonu taramayı amaçlayan hedefe yönelik biyopsi (HYB). Güncel çalışmalar, prostat biyopsisinde SB' nin gerekliliği ve katkısının azaldığını göstermektedir(6). Literatürdeki çalışmalar, genellikle tüm populasyon üzerinden biyopsi stratejilerinin tanılal performanslarını kıyaslamıştır ve alt grup analizlerinin yapıldığı çalışma sayısı yetersizdir(6). Güncel Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzu, biyopsi endikasyonu aşamasında, lezyonların Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS) skoruna ve Prostat Spesifik Antigen (PSA) dansitelerine göre alt grupları içeren önerilerde bulunmaktadır(2). Biyopsinin, hangi PIRADS skorunda nasıl uygulanması gerektiği ile ilgili bir detay bulunmamakta ve tüm hastalar için HYB + Bölgesel Biyopsi (BB) önerilmektedir(2). Bu çalışmada; lezyonların PIRADS skoru, yeri ve boyutuna göre; sadece HYB' nin, HYB+BB ve HYB+SB kombinasyonlarının, International Society of Urothology Grade Group (ISUP GG) ≥ 2 PKA ve ISUP GG 1 PKA saptama oranlarını araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

SB'nin klinik önemsiz prostat kanseri saptama oranının yüksek olması, buna bağlı olarak gereksiz tedavilerin yüklediği morbiditeleri, aktif izlemin yarattığı anksiyeteleri ve hepsinin sonucu olarak maliyeti arttırması en önemli kısıtlılıklardır(5). Diğer kısıtlılığı ise klinik anlamlı prostat kanseri saptamada yetersiz kalabilmesidir(5).

Prostat kanseri tanısında mpMRG yüksek negatif prediktif değere sahiptir (6-9). mpMRG temelli biyopsi endikasyonu koymanın biyopsi oranlarını azalttığı, klinik önemsiz kanser oranlarını azalttığı ve klinik anlamlı prostat kanseri oranlarını arttırdığı gösterilmiştir(10, 11). Biyopsi endikasyonunun yanı sıra, biyopsi işlemi sırasında mpMRG bilgilerinin kullanılması ve bu doğrultuda ortaya çıkan HYB' nin, SB' ye eklenmesinin klinik anlamlı prostat kanseri saptama oranlarını arttırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur(5, 12-15). Diğer yandan HYB ve SB'nin birlikte kullanılması klinik önemsiz prostat kanseri saptama oranını arttırdığını gösteren çalışmalar da vardır(16). EAU, sondan bir önceki kılavuzunda, daha önce biyopsi yapılmamış hastalarda sistematik ve hedefe yönelik biyopsiyi kombine ederek kullanılmasını önermekteydi(17). 8 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde, HYB + Bölgesel biyopsi (BB) kombinasyonu, HYB + SB kombinasyonuna göre ISUP GG ≥ 2 prostat kanseri saptamada farklılık göstermemiştir(6). EAU' nun referans verdiği diğer çalışmalara göre, HYB+BB kombinasyonu, HYB+SB ile kıyaslandığında, ISUP GG 1 saptama oranını %12-17 azaltmaktadır(18, 19). EAU, bu çalışmaları referans göstererek, güncel kılavuzunda artık HYB'ye tüm sistematik biyopsiyi eklemek yerine HYB+BB kombinasyonunu önermektedir(2). Yukarıda bahsi geçen meta-analizin vurguladığı diğer sonuç ise HYB+BB kombinasyonunun sadece HYB'den, ISUP GG ≥ 2 PKA saptamada istatistiksel olarak daha başarılı olduğudur(6).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma popülasyonu

2019-2024 yılları arasında, PSA yüksekliği ve/veya rektal tuşe bulgusu nedeniyle prostat biyopsisi endikasyonu koyulan, daha önce biyopsi yapılmamış, mpMRG’de tek lezyonu olan, lezyon skoru PIRADS 3,4 veya 5 olan, HYB + SB uygulanmış 803 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, mpMRG’deki lezyona ait bilgileri ve patoloji sonuçları kaydedildi. Çalışmanın etik kurulu Koç Üniversitesi Etik Kurulundan alınmıştır (2023.422.IRB2.100).

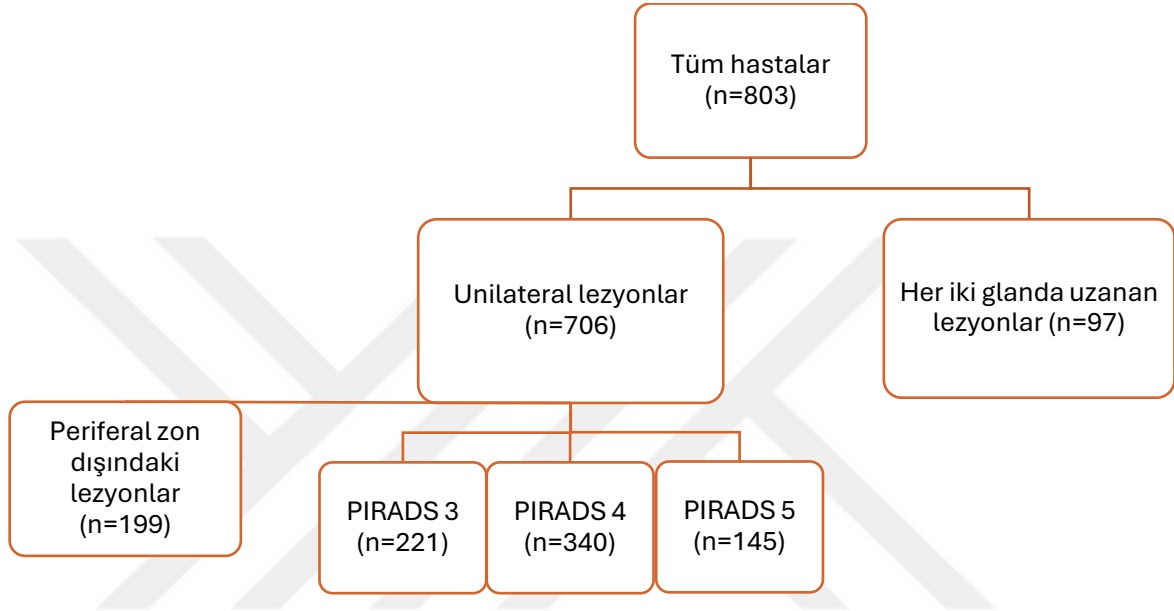
3.2 Biyopsi prosedürü

Tüm hastaların görüntüleme protokolü, en az iki ortogonal düzlemde elde edilen T2 ağırlıklı görüntülemeyi, çoklu b-değerleri ile elde edilen aksiyel difüzyon ağırlıklı görüntülemeyi ve vücut ağırlığının kg başına 0.1 mmol dozunda gadolinyum bolusu intravenöz enjeksiyonundan sonra elde edilen aksiyel kontrastlı dinamik görüntülemeyi içermektedir. mpMRG yorumlaması ve software tabanına uygun olarak şüpheli alanın sınırlarının çizimi kurumumuzda görev yapan tecrübeli üro-radyologlar tarafından yapıldı. Tüm magnetik rezonans-transrektal ultrasonografi füzyon biyopsileri (MR-TRUS FB), mpMRG çekimini takip eden ilk 2 ay içinde, kurumumuzda çalışan 25 ve 20 yıllık prostat biyopsi tecrübesi olan, iki farklı operatör tarafından yapıldı (1 ürolog, 1 girişimsel radyolog). mpMRG ve TRUS görüntüleri DynaCAD software (Philips Healthcare) tabanında birleştirilerek mpMRG görüntüleri üzerinden önceden çizilmiş şüpheli lezyon, TRUS görüntülerine aktarıldı. Lezyondan minimum 3, genelde 4, gerekli görülmesi halinde daha fazla örnekler alındı. Ardından şablona uygun olarak 12 kadrant sistematik biyopsi yapıldı(4). Tüm biyopsiler aynı cihaz (UroNav Fusion Biopsy System, ©Koninklijke Philips N.V. Amsterdam, Hollanda) ile yapıldı. Tüm biyopsiler tecrübeli üro-patologlar tarafından incelendi.

3.3 Tanımlar ve Gruplar

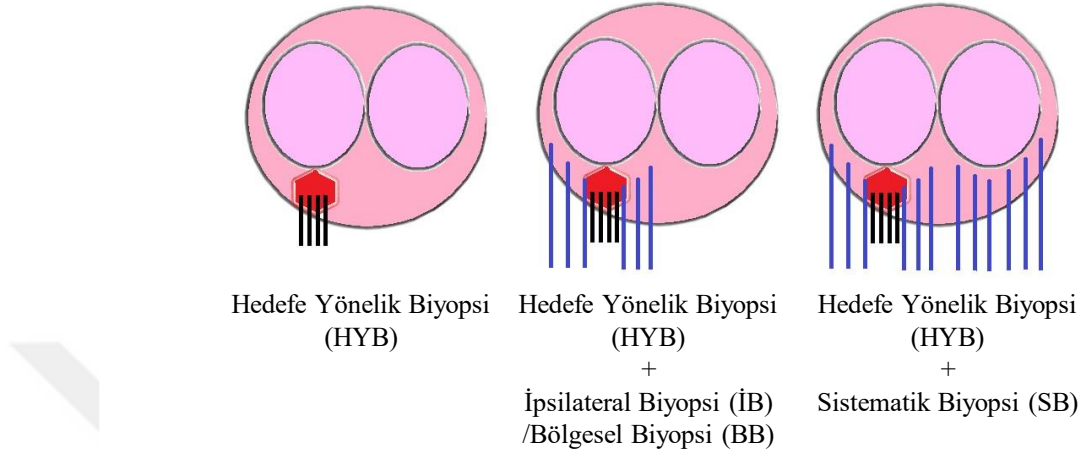
Lezyonların her iki glanda uzanıp uzanmadığı, uzanmıyorsa sağda ya da solda mı olduğu, periferik zonda ya da periferik zon dışında olup olmadığı üro-radyologlar tarafından belirlenmiştir. Lezyonlar öncelikle unilateral ya da her iki glanda uzanım gösteren olarak iki

gruba ayrılmıştır. Unilateral lezyonlar, PIRADS skorlarına göre gruplandırılmıştır. Unilateral lezyonlardan, PIRADS skorundan bağımsız olarak, anterior fibromuskuler stroma, santral zon ve transizyonal zondaki lezyonlar için periferel zon (PZ) dışındaki lezyonlar olarak bir alt grup oluşturulmuştur (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: Lezyonların özelliklerine göre oluşturulan alt gruplar.

HYB, üro-radyolog tarafından software tabanında çizilen şüpheli alandan alınan biyopsileri ifade etmektedir. Sistematik biyopsi şablonuna göre periferel glanddan alınan biyopsi korlarının, lezyon ile aynı tarafta olanları ipsilateral gland biyopsisi olarak tanımlanmıştır. Hagens ve ark. yaptığı meta-analizde ipsilateral biyopsiler, bölgesel biyopsi olarak kategorize edilmiştir(6). Bizim çalışmamızda da ipsilateral gland biyopsileri, bölgesel biyopsi (BB) olarak tanımlanmıştır. Çalışmada tüm hastalara HYB + SB yapılmıştır. Lezyondan ve her kordan alınan biyopsiler ayrı ayrı raporlanmıştır. Bu raporlar doğrultusunda 3 ayrı tanısal test grubu oluşturulmuştur: 1) HYB, 2) HYB+BB, 3) HYB+SB (Şekil 3.2).



Şekil 3.2: Biyopsi korlarının yerlerine göre oluşturulan tanısal test grupları.

Klinik anlamlı ve klinik önemsiz prostat kanserinde literatürde halen net bir tanım belirtilmese de ISUP GG ≥ 2 PKA ve ISUP GG 1 PKA en sık kullanılan kriterdir (2, 6, 20). Bu çalışmada HYB, HYB + BB ve HYB + SB kombinasyonlarının ISUP GG ≥ 2 PKA ve ISUP GG 1 PKA saptamadaki performansları birbirleri ile karşılaştırıldı.

3.4 İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizde SPSS version 28.0.0.0 (IBM, Chicago, ABD) kullanıldı. HYB, HYB + BB ve HYB + SB testlerinin duyarlılıkları Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi ve McNemar testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalı analizde, kategorik parametreler için chi-square testi, ortalamalar arasındaki farkı karşılaştırmak için Mann Whitney U ve Student T test kullanıldı. Güven aralıkları (GA) Clopper-Pearson testi ile belirlendi. Kesme değerleri hesaplamak için ROC analizi yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 4.1: Tüm hastaların ve alt grupların demografik özellikleri, lezyonun radyolojik özellikleri ve patoloji sonuçları.

	Tüm hastalar	Unilateral Lezyonlar					Periferal zon dışındaki lezyonlar	Bilateral glanda uzanan lezyonlar
		Tümü	PIRADS 3	PIRADS 4	PIRADS 5			
Hasta sayısı, (%)	803 (100)	706 (100)	221 (31.3)	340 (48.2)	145 (20.5)	199 (28.2)		97 (100)
Yaş, yıl, median (ÇA)	66 (59-72)	66 (59-72)	64 (58-69)	66 (59-72)	70 (64-77)	66 (59-71)		66 (58-74)
Yaş, ortalama (SS)	65.89 (8.5)	65.95 (8.16)	63.8 (7.2)	65.7 (7.8)	69.8 (9)	65.2 (7.59)		65.38 (10.7)
PSA, ng/ml, median (ÇA)	6.5 (4.5-9.5)	6.1 (4.5-9)	5.65 (4.03-8)	6 (4.5-8)	8 (5.5-13.3)	6.1 (4.4-8.9)		9 (5.7-33)
PSA, ng/ml, ortalama (SS)	12.95 (44.37)	7.82 (6.84)	6.56 (4.48)	6.96 (4.35)	11.74 (11.58)	7.7 (5.71)		49.96 (119.95)
PSAD, ng/ml/cc, median (ÇA)	0.1 (0.07-0.17)	0.1 (0.07-0.16)	0.08 (0.06-0.12)	0.1 (0.06-0.15)	0.17 (0.1-0.25)	0.1 (0.06-0.15)		0.17 (0.08-0.58)
PSAD, ng/ml/cc, ortalama (SS)	0.24 (0.98)	0.14 (0.17)	0.1 (0.055)	0.12 (0.1)	0.24 (0.3)	0.13 (0.11)		0.94 (2.69)
Prostat hacmi, cc, median (ÇA)	58 (45-81)	58 (45-83)	66 (49-95)	57 (46-81)	49 (38-72)	63 (47-85)		55 (42-78)

Prostat hacmi, cc, ortalama (SS)	67.7 (35.7)	68.3 (36.2)	76.4 (39.3)	67.6 (35)	57.7 (30.9)	70.2 (35.7)	63.07 (31.46)
Lezyon boyutu, mm, median (ÇA)	11 (8-17)	11 (7-15)	9 (6-13)	9 (7-12)	19 (16-24)	12 (8-15)	28.5 (14.8-40)
Lezyon boyutu, mm, ortalama (ÇA)	14 (9.95)	12.14 (6.79)	9.96 (5.37)	9.7 (3.87)	20.7 (6.93)	12.9 (6)	28.9 (16.41)
PRİ -, n (%)	481 (59.9)	449 (63.6)	181 (81.9)	220 (64.7)	48 (33.1)	165 (82.9)	32 (33)
PRİ +, n (%)	311 (38.7)	246 (34.8)	36 (16.3)	114 (33.5)	96 (66.2)	33 (16.6)	65 (67)
Mevcut değil, n (%)		11 (1.6)	4 (1.8)	6 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)	
Lezyonun konumu							
PZ, n (%)	579 (72.1)	507 (71.8)	125 (56.6)	266 (78.2)	116 (80)	0 (0)	72 (74.2)
PZ dışı, n (%)	224 (27.9)	199 (28.2)	96 (43.4)	74 (21.8)	29 (20)	199 (100)	25 (25.8)
Patoloji sonuçları							
ISUP GG 1, n (%)	184 (22.9)	175 (24.8)	65 (29.4)	93 (27.4)	17 (11.7)	47 (23.6)	9 (9.3)
ISUP GG ≥ 2 , n (%)	310 (38.6)	243 (34.4)	11 (5)	118 (34.7)	114 (78.6)	41 (20.6)	67 (69.1)

Tüm hastaların ve alt grupların demografik özellikleri, lezyonun radyolojik özellikleri ve patoloji sonuçları tablo 4.1’de özetlenmiştir. 803 hastanın dahil edildiği çalışmamızda, 310 hastada ISUP GG ≥ 2 PKA saptandı (%38.6). Lezyonların her iki hemiglanda uzandığı 97 hasta tespit edildi. 706 hastada, lezyon sadece sağ ya da sol hemiglandda izlendi. Bu hastaların 221’i (%31.3) PIRADS 3, 340’ı (%48.2) PIRADS 4, 145’i (%20.5) PIRADS 5 lezyona sahipti. 706 hastanın 243’ünde ISUP GG ≥ 2 PKA saptandı (%34.4). HYB, bu hastaların 213’ünü (%87.7) saptadı ve HYB + SB kombinasyonu ile karşılaştırıldığında bu

iki test arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$). Alt grup analizlerine göre, PIRADS 3 ve 5 lezyonlara sahip hastalarda sadece HYB, HYB + SB kombinasyonu ile ISUP $GG\geq 2$ PKA saptama açısından benzer tanısal performans gösterdi ($p=0.063$ ve $p=0.5$) (Tablo 4.2 ve 4.5). PIRADS 4 grubunda HYB'nin, ISUP $GG\geq 2$ PKA saptama oranı HYB + SB'den istatistik olarak anlamlı bir şekilde azdı ($p<0.001$). PIRADS 4 grubunda HYB + BB kombinasyonu, 118 ISUP $GG\geq 2$ hastadan 114'ünü (%96.6) saptayabildi ($p=0.125$).



Tablo 4.2: PIRADS 5 lezyonlarda HYB, HYB + BB ve HYB + SB testlerinin karşılaştırmalı analizi.

PIRADS 5 (n=145)							
HYB vs. HYB + SB	HYB, n (%)	HYB + SB, n (%)	Fark, n (%)	EAA, (%95 GA)	HYB duyarlılığı, %	HYB + SB duyarlılığı, %	P
ISUP GG ≥ 2	112 (77.2)	114 (78.6)	2 (1.4)	0.991 (0.977-1)	98.2	100	0.5
ISUP GG 1	15 (10.3)	17 (11.7)	2 (1.4)	0.937 (0.847-1)	88.2	100	1
HYB + BB vs. HYB + SB	HYB + BB, n (%)	HYB + SB, n (%)	Fark, n (%)	EAA, (%95 GA)	HYB + BB duyarlılığı, %	HYB + SB duyarlılığı, %	P
ISUP GG ≥ 2	114 (78.6)	114 (78.6)	0 (0)	1 (1-1)	100	100	1
ISUP GG 1	16 (11)	17 (11.7)	1 (0.7)	0.971 (0.905-1)	94.1	100	1
HYB vs. HYB + BB	HYB, n (%)	HYB + BB, n (%)	Fark, n (%)	EAA, (%95 GA)	HYB, duyarlılığı, %	HYB + BB, duyarlılığı, %	P
ISUP GG ≥ 2	112 (77.2)	114 (78.6)	2 (1.4)	0.991 (0.977-1)	98.2	100	0.5
ISUP GG 1	15 (10.3)	16 (11)	1 (0.7)	0.965 (0.895-1)	93.8	100	1

PIRADS 4 grubunda sistematik biyopsinin saptayıp HYB'nin saptayamadığı 23/340 (%6.76) ISUP GG ≥ 2 PKA olduğu görüldü. Bu 23 hasta ile 317 hasta karşılaştırıldığında; yaş, PSA, PSA dansitesi ve prostat hacmi benzerdi (Tablo 4.3). Sistematik biyopsinin katkısının olduğu hasta grubunda (n=23), diğer gruba (n=317) kıyasla lezyon boyutu daha küçüktü (7.15 mm vs. 9.88 mm, p<0.001) (tablo 3). Yapılan ROC analizinde 9.25 mm kesme değeri

olarak bulundu. Bu lezyonlar 9.25 mm altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. 9.25 mm'nin altındaki lezyonlarda 59/172 (%34.3) hastada ISUP GG $\geq$ 2 PKA saptandı. HYB, bu hastaların 39'unda (%66.1) ISUP GG $\geq$ 2 PKA saptadı (p<0.001). 9.25 mm'den küçük lezyonlarda HYB'nin yanına ipsilateral gland biyopsisi eklendiğinde 56/59 (%94.9) ISUP GG $\geq$ 2 PKA saptandı (p=0.25). Diğer yandan 9.25 mm'den büyük lezyonlarda 59/168 (%35.1) hastada ISUP GG $\geq$ 2 PKA saptandı. HYB 56 (%94.9) hastada bu kanserleri saptayabildi (p=0.25).

Tüm lezyonlar periferel zonda olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Periferel zon dışındaki alanlarda bulunan 199 lezyondan 41'inde (%20.6) ISUP GG $\geq$ 2 PKA saptandı. HYB, bu kanserlerin 36'sını (%87.8) saptayabildi (p=0.063). Lezyonların her iki glanda uzandığı 97 hastanın 67'sinde (%69) ISUP GG $\geq$ 2 PKA saptandı. HYB, bu 67 hastanın 62'sini (%92.5) saptadı (p=0.063).

Tablo 4.3: PIRADS 4 grubunda sistematik biyopsinin ISUP GG $\geq$ 2 PKA saptama açısından katkısı olan ve katkısı olmayan hastaların karşılaştırmalı analizi.

PIRADS 4 (n=340)	Sistematik biyopsinin katkısı olmayanlar (n=317)	Sistematik biyopsinin katkısı olanlar (n=23)	p
Yaş, ortalama (SS)	65.6 (7.78)	67.2 (8.1)	0.337
PSA, ng/ml, ortalama (SS)	7.01 (4.45)	6.19 (2.55)	0.385
PSAD, ng/ml/cc, ortalama (SS)	0.12 (0.1)	0.12 (0.07)	0.931
Prostat hacmi, cc, ortalama (SS)	68.2 (35.27)	59.3 (30.4)	0.237
Lezyon boyutu, mm, ortalama (SS)	9.88 (3.87)	7.15 (2.74)	<0.001

Tablo 4.4: PIRADS 4 lezyonlarda HYB, HYB + BB ve HYB + SB testlerinin karşılaştırmalı analizi

PIRADS 4 (n=340)							
HYB vs. HYB + SB	HYB, n (%)	HYB + SB, n (%)	Fark, n (%)	EAA, (%95 GA)	HYB duyarlılığı, %	HYB + SB duyarlılığı, %	P
PR 4 (340), ISUP GG ≥ 2	95 (27.9)	118 (34.7)	23 (6.8)	0.903 (0.859-0.946)	80.5	100	<0.001
▪<9.25 mm (172), ISUP GG ≥ 2	39 (22.7)	59 (34.3)	20 (11.6)	0.831 (0.754-0.907)	66.1	100	<0.001
▪ ≥ 9.25 mm (168), ISUP GG ≥ 2	56 (33.3)	59 (35.1)	3 (1.8)	0.975 (0.942-1)	94.9	100	0.25
PR 4 (340), ISUP GG 1	59 (17.4)	93 (27.4)	34 (10)	0.793 (0.730-0.856)	63.4	100	0.002
▪<9.25 mm (172), ISUP GG 1	35 (20.3)	56 (32.6)	21 (12.2)	0.769 (0.686-0.853)	63	100	0.071
▪ ≥ 9.25 mm (168), ISUP GG 1	24 (14.3)	37 (22)	13 (7.7)	0.817 (0.720-0.913)	65	100	0.007
HYB + BB vs. HYB + SB	HYB + BB, n (%)	HYB + SB, n (%)	Fark, n (%)	EAA, (%95 GA)	HYB + BB duyarlılığı, %	HYB + SB duyarlılığı, %	P
PR 4 (340) ISUP GG ≥ 2	114 (33.5)	118 (34.7)	4 (1.2)	0.983 (0.964-1)	96.6	100	0.13
▪<9.25 mm (172), ISUP GG ≥ 2	56 (32.6)	59 (34.3)	3 (1.7)	0.975 (0.942-1)	94.9	100	0.25
▪ ≥ 9.25 mm (168), ISUP GG ≥ 2	58 (34.5)	59 (35.1)	1 (0.6)	0.992 (0.972-1)	98.3	100	1
PR 4 (340) ISUP GG 1	82 (24.1)	93 (27.4)	11 (3.2)	0.937 (0.898-0.976)	88.2	100	0.22

▪<9.25 mm (172), ISUP GG 1	47 (27.3)	56 (32.6)	9 (5.2)	0.911 (0.852-0.970)	84	100	0.065
▪≥9.25 mm (168), ISUP GG 1	35 (20.8)	37 (22)	2 (1.2)	0.973 (0.930-1)	95	100	0.5
HYB vs. HYB + BB	HYB, n (%)	HYB + BB, n (%)	Fark, n (%)	EAA, (%95 GA)	HYB, duyarlılığı, %	HYB + BB, duyarlılığı, %	P
PR 4 (340), ISUP GG ≥2	95 (27.9)	114 (33.5)	19 (5.6)	0.917 (0.876-0.958)	83.3	100	<0.001
▪<9.25 mm (172), ISUP GG ≥2	39 (22.7)	56 (32.6)	17 (9.9)	0.848 (0.773-0.923)	69.6	100	<0.001
▪≥9.25 mm (168), ISUP GG ≥2	56 (33.3)	58 (34.5)	2 (1.2)	0.983 (0.955-1)	96.6	100	0.5
PR 4 (340) ISUP GG 1	61 (17.9)	84 (24.7)	23 (6.8)	0.844 (0.784-0.903)	72.6	100	0.035
▪<9.25 mm (172), ISUP GG 1	37 (21.5)	49 (28.5)	12 (7)	0.845 (0.769-0.981)	76	100	0.503
▪≥9.25 mm (168), ISUP GG 1	24 (14.3)	35 (20.8)	11 (6.5)	0.835 (0.740-0.931)	69	100	0.022

Tablo 4.5: PIRADS 3 lezyonlarda HYB, HYB + BB ve HYB + SB testlerinin karşılaştırmalı analizi

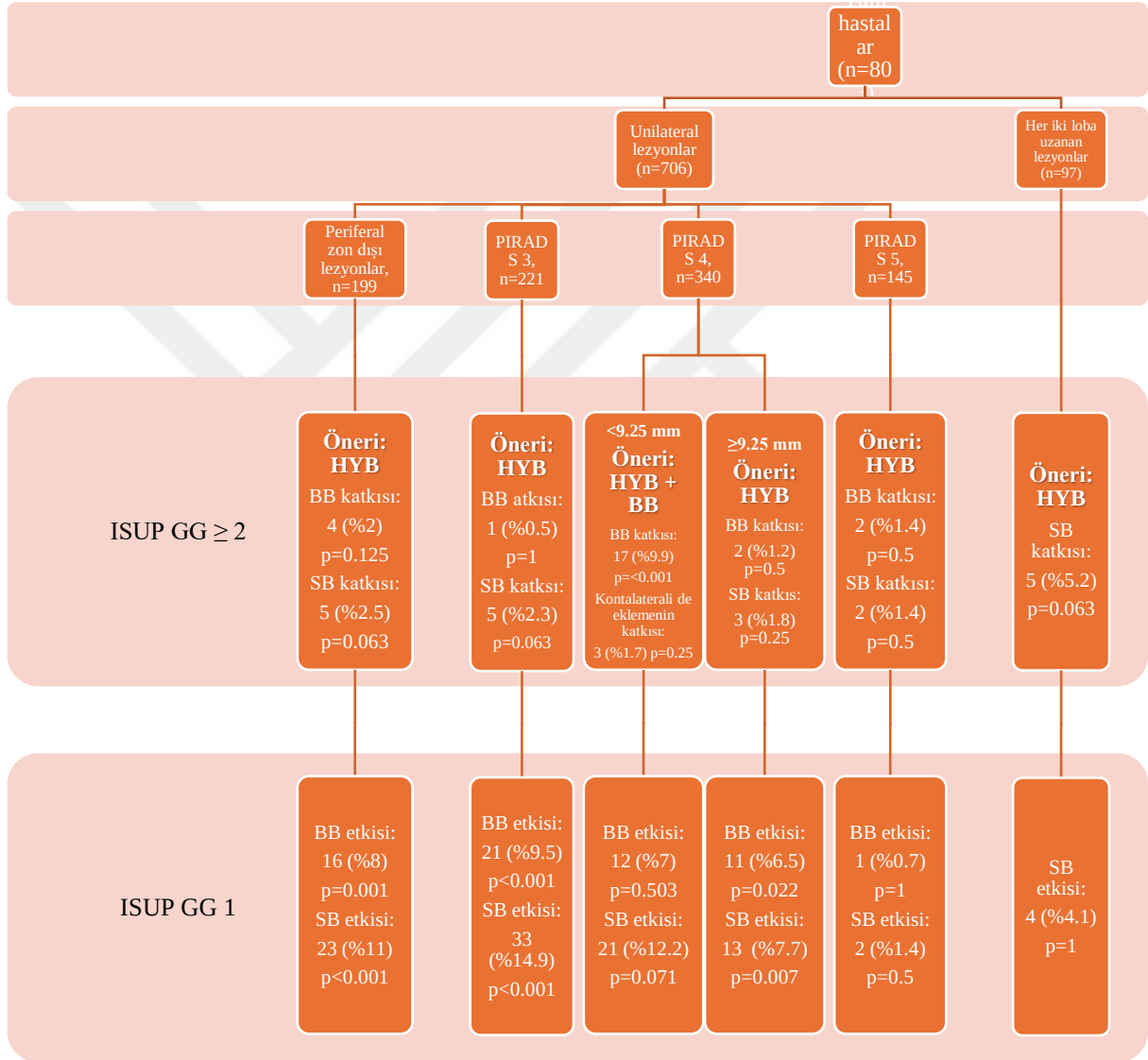
PIRADS 3 (n=221)							
HYB vs. HYB + SB	HYB, n (%)	HYB + SB, n (%)	Fark, n (%)	EAA, (%95 GA)	HYB duyarlılığı, %	HYB + SB duyarlılığı, %	P
PR 3 (221), ISUP GG ≥ 2	6 (2.7)	11 (5)	5 (2.3)	0.773 (0.585-0.961)	54.5	100	0.063
PR 3 (221), ISUP GG 1	32 (14.5)	65 (29.4)	33 (14.9)	0.737 (0.654-0.819)	49.2	100	<0.001
HYB + BB vs. HYB + SB	HYB + BB, n (%)	HYB + SB, n (%)	Fark, n (%)	EAA, (%95 GA)	HYB + BB duyarlılığı, %	HYB + SB duyarlılığı, %	P
PR 3 (221), ISUP GG ≥ 2	7 (3.2)	11 (5)	4 (1.8)	0.818 (0.642-0.994)	63.6	100	0.125
PR 3 (221), ISUP GG 1	53 (24)	65 (29.4)	12 (5.4)	0.898 (0.840-0.956)	81.5	100	0.04
HYB vs. HYB + BB	HYB, n (%)	HYB + BB, n (%)	Fark, n (%)	EAA, (%95 GA)	HYB, duyarlılığı, %	HYB + BB, duyarlılığı, %	P
PR 3 (221), ISUP GG ≥ 2	6 (2.7)	7 (3.2)	1 (0.5)	0.929 (0.776-1)	85.7	100	1
PR 3 (221), ISUP GG 1	35 (15.8)	56 (25.3)	21 (9.5)	0.813 (0.732-0.893)	62.5	100	<0.001

Tablo 4.6: Periferik zon (PZ) dışı lezyonlarda HYB, HYB + BB ve HYB + SB testlerinin karřılařtırılmalđ analizi

PZ dışı (n=199)	HYB, n (%)	HYB + SB, n (%)	Fark, n (%)	EAA, (%95 GA)	HYB duyarlılığı, %	HYB + SB duyarlılığı, P	
HYB vs. HYB + SB							
PZ dışı (199), ISUP GG ≥2	36 (18.1)	41 (20.6)	5 (2.5)	0.939 (0.880-0.998)	87.8	100	0.063
PZ dışı (199), ISUP GG 1	24 (12.1)	47 (23.6)	23 (11.5)	0.749 (0.654-0.843)	51.1	100	<0.001
HYB + BB vs. HYB + SB	HYB + BB, n (%)	HYB + SB, n (%)	Fark, n (%)	EAA, (%95 GA)	HYB + BB duyarlılığı, %	HYB + SB duyarlılığı, P	
PZ dışı (199), ISUP GG ≥2	40 (20.1)	41 (20.6)	1 (0.5)	0.988 (0.960-1)	97.6	100	1
PZ dışı (199), ISUP GG 1	40 (20.1)	47 (23.6)	7 (2.5)	0.926 (0.865-0.986)	85.1	100	0.016
HYB vs. HYB + BB	HYB, n (%)	HYB + BB, n (%)	Fark, n (%)	EAA, (%95 GA)	HYB, duyarlılığı, %	HYB + BB, duyarlılığı, P	
PZ dışı (199), ISUP GG ≥2	36 (18.1)	40 (20.1)	4 (2)	0.950 (0.895-1)	90	100	0.125
PZ dışı (199), ISUP GG 1	24 (12.1)	40 (20.1)	16 (8)	0.794 (0.697-0.890)	60	100	0.001

Tablo 4.7: Bilateral glanda uzanımı olan lezyonlarda HYB, HYB + BB ve HYB + SB testlerinin karşılaştırmalı analizi

HYB vs. HYB + SB	HYB, n (%)	HYB + SB, n (%)	Fark, n (%)	EAA, (%95 GA)	HYB duyarlılığı, %	HYB + SB duyarlılığı, %	P
Bilateral glanda uzanımı olan lezyonlar (n=97) ISUP GG ≥ 2	62 (63.9)	67 (69.1)	5 (5.1)	0.963 (0.925-1)	92.5	100	0.063
Bilateral glanda olan lezyonlar (n=97) ISUP GG 1	5 (5.2)	9 (9.3)	4 (4.1)	0.761 (0.555-0.967)	55.6	100	1



Şekil 4.1: Alt gruplara göre çalışmamızın biyopsi optimizasyonunun özeti.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda tüm populasyonda hedefe yönelik biyopsi ve sistematik biyopsilerin klinik anlamlı kanser saptama oranları literatür ile benzer bulunmuştur (11, 21). Hagens ve ark. yaptığı sistematik derleme ve meta-analizde ISUP GG ≥ 2 PKA saptamada, HYB + SB'ye kıyasla, HYB'nin duyarlılığı %81 (73-89), HYB + BB' nin duyarlılığı %96 (90-99) bulunmuştur(6). Bizim çalışmamızda HYB duyarlılığı %87.7, HYB + BB duyarlılığı %96.7 bulunmuştur. Yine aynı çalışmada referans test (SB+HYB), ISUP GG ≥ 2 PKA saptamada, HYB' den daha başarılı bulunmuştur (RR 1.24, 95% CI 1.15–1.33; p <0.001) (6). HYB + BB kombinasyonu ile SB+HYB karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık görülmemiştir (RR 0.95, 95%CI 0.90–1.01; p = 0.09)(6). HYB + BB kombinasyonu, yalnızca HYB ile karşılaştırıldığında ISUP GG ≥ 2 PKA saptamada üstün olduğu görülmüştür (RR 1.18, 95% CI 1.10–1.25; p <0.001)(6). Sonuç olarak, bu meta-analize göre HYB + BB kombinasyonunun, sadece HYB'ye göre üstün olduğu ve referans teste göre daha altta olmadığı vurgulanmıştır(6). EAU kılavuzları da bu çalışmayı referans vererek, daha önce biyopsi yapılmamış hastalarda HYB + SB önerisini, güncel kılavuzunda HYB + BB olarak değiştirmiştir(2). Benzer şekilde, Bryk ve ark. 211 hasta ile yaptıkları çalışmada, HYB + ipsilateral gland biyopsisinin ISUP GG ≥ 2 prostat kanseri saptamada duyarlılığını %96 olarak saptamış ve kontralateral biyopsinin ihmal edilebileceği rapor etmişlerdir (21). Yazarlar, bu çalışmada hasta sayısının azlığı nedeniyle, lezyonların risk skorlarına göre alt grup analizi yapılamamasını, çalışmanın kısıtlılıkları arasında göstermiştir (21). Literatürdeki çoğu çalışmada sonuçlar tüm populasyon üzerinden verilmiş olup alt grup analizleri açısından yeterli çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda, hasta sayısının literatürdeki benzer çalışmalara göre fazla olması çalışmanın üstün yanlarından biridir (21-25). Hasta sayısının görece fazla olması, PIRADS skorlarına ve lezyonun yerine göre alt grup analizleri yapma imkanı vermiştir. Yapılan alt grup analizlerine göre, PIRADS 3 ve 5 lezyonlarda sadece HYB, ISUP GG ≥ 2 PKA saptamada HYB + SB ile benzer performans göstermiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda, PIRADS 5 hasta grubunda sadece HYB'nin yeterli olabileceği gösterilmiştir (20, 26). Bizim çalışmamızda da PIRADS 5 hastalarda sadece HYB 112/114 (%98.2) performans göstererek HYB + SB ile istatistiksel olarak benzer performans göstermiştir (p=0.5). Yine bizim çalışmamızda HYB' ye ipsilateral gland biyopsisi eklendiğinde 114/114 (%100) duyarlılığa ulaşılmıştır.

PIRADS 3 grubunda HYB'nin ISUP GG ≥ 2 PKA saptamada, duyarlılığı görece az olsa da (6/11, %54.5) HYB+SB ile istatistiksel olarak benzer tanısal performans göstermiştir ($p=0.063$). Duyarlılığın düşük olmasına rağmen benzer performansın saptanması, bu grupta ISUP GG ≥ 2 PKA hasta sayısının görece az olması bağlı olabilir. Literatürde PIRADS 3 grubunda ISUP GG ≥ 2 PKA oranı %16 (7-27) iken bizim kohortumuzda %5 oranında saptandı (2). Güncel EAU kılavuzunda, PIRADS 3 grubunda biyopsi kararı verirken Prostate Spesific Antigen Density (PSAD)'nin <0.1 olması durumunda biyopsi önerilmemektedir (2). Bizim çalışmamız, bu kılavuzun güncellenmesinden önce olan PIRADS 3 hastaları da içermektedir. 221 PIRADS 3 hastasının 145 (%65.6)'ini PSAD <0.1 olan hastalar oluşturmaktadır. Bu durum bizim çalışmamızda ISUP GG ≥ 2 PKA oranının görece az olmasını açıklayabilir. Bu görece az oran, sistematik biyopsinin katkısını da azaltmış (%2.3) ve istatistiksel olarak anlamsız hale getirmiştir. Diğer yandan PIRADS 3 grubunda 65/221 (%29.4) hastada ISUP GG1 PKA saptanmıştır. HYB'ye BB eklendiğinde 21 (%9.5), sistematik biyopsi eklendiğinde 33 (%14.9) ISUP GG1 PKA artışı ile sonuçlanmaktadır ($p<0.001$ ve $p<0.001$). PIRADS 3 grubunda ISUP GG ≥ 2 PKA tanısını atlamamak için ilave edilecek bölgesel biyopsi ya da sistematik biyopsinin, ISUP GG1 sayısında artışa neden olacağı akılda tutulmalı ve olası bir tedavi kararı vermedeki potansiyel rolleri de göz önünde tutulmalıdır.

340 hastanın yer aldığı PIRADS 4 grubunda; HYB, ISUP GG ≥ 2 PKA saptamada % 80.5 duyarlılık göstermiş ve HYB + SB'den istatistiksel olarak anlamlı az olarak saptanmıştır ($p<0.01$). Bu grupta HYB + BB kombinasyonu %94.9'luk duyarlılık ile HYB + SB'ye benzer performans göstermiştir. PIRADS 4 grubunda, sistematik biyopsinin hangi hasta grubunda katkısının olduğunu belirlemeye yönelik yapılan istatistiksel analizlerde bu katkının kesme değeri <9.25 mm PIRADS 4 lezyonlarda belirginleştiği saptanmıştır (Tablo 3 ve Tablo 4). Bunun aksine, PIRADS 4 grubunda ≥ 9.25 mm lezyonlarda sadece HYB'nin, ISUP GG ≥ 2 PKA saptamada HYB + SB ile istatistiksel olarak anlamlı farkının olmadığı saptanmıştır. <9.25 mm PIRADS 4 lezyonlarda HYB, HYB + SB'den istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklıyken, HYB'ye ipsilateral gland biyopsisi eklendiğinde HYB + SB' ye istatistiksel olarak benzer seviyede performans gösterdiği saptandı. Küçük lezyonlarda, lezyonun küçüklüğünün doğal bir sonucu olarak lezyonu doğru örnekleyememe ihtimalinin artması, sistematik biyopsinin katkısını önemli hale getirmiş olabilir. HYB'ye sadece

ipsilateral gland biyopsisinin eklendiği durumda, HYB+SB' ye benzer bir performans göstermesi, aslında sistematik biyopsinin katkısının, kontralateral glanddan ziyade ipsilateral gland biyopsilerinden geldiğini göstermektedir. Bu da aslında ISUP GG ≥ 2 prostat kanserinin muhtemelen lezyon bölgesinde olduğu, ancak tam örneklenemediği için HYB ile saptanamadığı ve ipsilateral biyopsinin bu alanı örnekleyebilmesi sayesinde saptanabildiğinin indirekt bir göstergesi olabilir. Diğer yandan ipsilateral biyopsi, lezyonun yakınından çıkması muhtemel ISUP GG ≥ 2 PKA' yı da örneklemiş olabilir. Brisbane ve ark. yaptığı çalışmada PIRADS 4 lezyonlarda, lezyon dışındaki ISUP GG ≥ 2 PKA, lezyonun 12,1 mm yarıçap uzaklığındaki alandan saptandığını bildirmişlerdir (18). ISUP GG ≥ 2 PKA saptama oranlarına göre, 9.25 mm'den küçük lezyonlarda 56/59 (%94.9), büyük lezyonlarda ise 58/59 (%98.3) duyarlılık ile HYB + BB'nin, HYB + SB ile benzerliğini görmekteyiz (p=0.25 vs. p=1). Bizim sonuçlarımız HYB'nin duyarlılığının -istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip- en az olduğu grup olan 9.25 mm'den küçük PIRADS 4 lezyonlarda dahi, kontralateral biyopsinin ISUP GG ≥ 2 PKA saptamada katkısının olmadığını göstermektedir. Literatürdeki bazı çalışmalar, tüm kohortta (sadece PIRADS 4 için değil) yapılan analizlerde, kesme değer lezyon boyutu olarak 1 cm alındığında HYB tanısal performansının, HYB + SB' ye benzer olduğu bildirmekte ve 1 cm'nin üzerinde HYB ve SB'yi kombine etmenin faydasının anlamlı olmadığını göstermektedir (22, 25). Bizim çalışmamızda, ISUP GG ≥ 2 PKA riskinin en önemli prediktif parametresinin PIRADS skoru olduğu bilgisiyle (17) alt gruplarımızı PIRADS skoruna göre oluşturduk. Bizim kohortumuzda PIRADS 3 grubunun lezyon boyutu ortalamasının PIRADS 4'e göre yüksek olduğu halde (9.96 mm vs. 9.7 mm, p>0.05) ISUP GG ≥ 2 PKA, PIRADS 3 grubunda PIRADS 4'e göre belirgin daha azdır (%5 vs. %34.7, p<0.001). Buna bağlı olarak, tüm kohortta lezyon boyutu analizi yapmaktansa, kohort heterojenitesini azaltıp mümkün olan en homojen gruplarda lezyon boyutu analizi yapmayı daha doğru bir strateji olarak belirledik. ISUP GG ≥ 2 PKA saptamada, PIRADS 3 ve 5 gruplarında lezyonun boyutundan bağımsız HYB'nin yeterli olacağı sonucuna vardık. PIRADS 4 grubunda lezyon boyutu ile ilgili yaptığımız analizler sonucu kesme değer lezyon boyutu literatür ile benzer olarak bulunmuştur (9.25 mm vs. 10 mm) (22, 25).

Periferal zon dışındaki lezyonlarda ise tek başına HYB'nin, HYB + SB ile ISUP GG ≥ 2 PKA saptama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.063). Diğer yandan periferal zon dışındaki lezyonlarda BB ya da SB eklemeninin istatistiksel

olarak anlamlı bir şekilde ISUP GG 1 PKA oranlarını arttırdığı unutulmamalıdır (Fark: %8 ve %11.5, $p=0.001$ ve $p<0.001$).

Lezyonun her iki hemiglanda uzandığı alt grupta sadece HYB, ISUP GG ≥ 2 PKA saptamada HYB + SB ile benzer performans göstermiştir. Lezyonun sadece bir hemiglandda yer aldığı gruba kıyasla bu grubun daha yüksek oranda PIRADS 5 lezyonlardan oluşması bu sonucu doğrulmuş olabilir (%20.5 vs. %61.9, $p<0.001$). Daha önce de bahsedildiği gibi HYB'nin PIRADS 5 lezyonlarda, tanısal performansı HYB + SB'ye oldukça yakındır. Ayrıca lezyonların her iki tarafa uzandığı grupta lezyon boyutu, diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha büyük olduğu görülmüştür (12.14 mm vs. 28.9 mm $p<0.001$). Bu sayede hedefi doğru bir şekilde örnekleme şansı artmış ve bu da sadece HYB'nin tanısal performansını arttırmış olabilir. Her iki hemiglanda uzanan lezyonlarda SB yapmanın ISUP GG ≥ 2 PKA saptamada istatistiksel anlamlı katkı sağlamadığı gibi, ISUP GG1 oranlarını da istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırmadığı da görülmüştür. Bu lezyonların boyutunun büyük olması, hem HYB'de hem de SB'de aslında aynı alanların örneklenmesine ve bu nedenle HYB'nin, HYB + SB ile benzer sonuçlar vermesine neden olmuş olabilir.

Sistemik biyopsinin ya da kontralateral gland biyopsilerinin terk edilmesinin doğal bir sonucu kor sayısının azalmasıdır. Kor sayısının azaltılmasının, enfeksiyon komplikasyonlarını azaltacağına ilişkin yayınlar mevcuttur (29, 30). Yine benzer şekilde kor sayısının azaltılmasının, biyopsi ilişkili diğer komplikasyonları da azaltacağı gösterilmiştir (31). Kor sayısının artmasının, robotik radikal prostatektomi sırasında daha fazla kan kaybına ve perioperatif komplikasyonlarda artışa neden olabileceği raporlanmıştır (32). Bizim çalışmamızda da lezyondan alınan ortalama kor sayısı 4.28 (SS: 0.912), HYB + BB'de ortalama kor sayısı 10.28 (SS: 0.931), HYB + SB'de ortalama kor sayısı 16.28 (SS: 0.948) olduğu görülmüştür. Kontralateral biyopsiyi yapmamak hasta başına ortalama 6, sistemik biyopsiyi yapmamak hasta başına ortalama 12 daha az kor anlamına gelmektedir. Bu çalışmada kor sayısını azaltmanın maliyete ya da komplikasyonlara etkisinin araştırılmamış olması çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. Çalışma tasarımının retrospektif olması, radikal prostatektomi spesmenleri ile sonuçların verifiye edilmemiş olması çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızın sonuçları, güncel öneri olan HYB + BB kombinasyonunun her hasta için bir zorunluluk olmayabileceğine işaret etmektedir. Hastaların PIRADS skoruna, lezyonun yerine ve lezyonun boyutuna göre biyopsi stratejisi optimize edilebilir. Bizim sonuçlarımız, ISUP GG ≥ 2 PKA saptamada, <9.25 mm PIRADS 4 grubunda HYB' ye BB eklemek gerektiğini gösterirken, PIRADS 3, ≥ 9.25 mm PIRADS 4, PIRADS 5, periferel zon dışı lezyonlar ve her iki glanda uzanan lezyon alt gruplarında sadece HYB yapılmasının yeterli olduğunu göstermektedir. Ayrıca, PIRADS 3, ≥ 9.25 mm PIRADS 4 ve periferel zon dışı lezyonlarda, HYB 'ye BB ya da SB eklemek ISUP GG 1 saptama oranını arttırırken diğer alt gruplarda ISUP GG1 saptama oranlarını değiştirmemektedir. Hastaların tedavi seçimlerine karar vermede bu strateji önemli olabilir ve biyopsi öncesi akılda tutulmalıdır. Bu çalışmanın verilerinin daha büyük hasta serileri ve çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Culp MB, Soerjomataram I, Efsthathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2020;77(1):38-52.
2. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darraugh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2024.
3. Kanagarajah A, Hogan D, Yao HH, Dundee P, O'Connell HE. A systematic review on the outcomes of local anaesthetic transperineal prostate biopsy. *BJU Int.* 2023;131(4):408-23.
4. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* 2006;175(5):1605-12.
5. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA.* 2015;313(4):390-7.
6. Hagens MJ, Fernandez Salamanca M, Padhani AR, van Leeuwen PJ, van der Poel HG, Schoots IG. Diagnostic Performance of a Magnetic Resonance Imaging-directed Targeted plus Regional Biopsy Approach in Prostate Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci.* 2022;40:95-103.
7. Numao N, Yoshida S, Komai Y, Ishii C, Kagawa M, Kijima T, et al. Usefulness of pre-biopsy multiparametric magnetic resonance imaging and clinical variables to reduce initial prostate biopsy in men with suspected clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2013;190(2):502-8.
8. Arumainayagam N, Ahmed HU, Moore CM, Freeman A, Allen C, Sohaib SA, et al. Multiparametric MR imaging for detection of clinically significant prostate cancer: a validation cohort study with transperineal template prostate mapping as the reference standard. *Radiology.* 2013;268(3):761-9.
9. Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, Marconi L, Bellmunt J, van den Bergh RCN, et al. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2017;72(2):250-66.
10. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1767-77.
11. Rouviere O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mege-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):100-9.
12. Mendhiratta N, Rosenkrantz AB, Meng X, Wysock JS, Fenstermaker M, Huang R, et al. Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy in a Consecutive Cohort of Men with No Previous Biopsy: Reduction of Over Detection through Improved Risk Stratification. *J Urol.* 2015;194(6):1601-6.
13. Sonn GA, Chang E, Natarajan S, Margolis DJ, Macairan M, Lieu P, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol.* 2014;65(4):809-15.
14. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, Stamatakis L, Vourganti S, Nix J, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol.* 2013;64(5):713-9.
15. Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, Schroder FH, Parkinson R, Barentsz JO, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol.* 2014;66(1):22-9.

16. Goldberg H, Ahmad AE, Chandrasekar T, Klotz L, Emberton M, Haider MA, et al. Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Transrectal Ultrasound Informed Prostate Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy Naive Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2020;203(6):1085-93.
17. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2021;79(2):243-62.
18. Brisbane WG, Priester AM, Ballon J, Kwan L, Delfin MK, Felker ER, et al. Targeted Prostate Biopsy: Umbra, Penumbra, and Value of Perilesional Sampling. *Eur Urol.* 2022;82(3):303-10.
19. Noujeim JP, Belahsen Y, Lefebvre Y, Lemort M, Deforche M, Sirtaine N, et al. Optimizing multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsy and detection of clinically significant prostate cancer: the role of perilesional sampling. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2023;26(3):575-80.
20. Ahdoot M, Lebastchi AH, Long L, Wilbur AR, Gomella PT, Mehralivand S, et al. Using Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) Scores to Select an Optimal Prostate Biopsy Method: A Secondary Analysis of the Trio Study. *Eur Urol Oncol.* 2022;5(2):176-86.
21. Bryk DJ, Llukani E, Taneja SS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Lepor H. The Role of Ipsilateral and Contralateral Transrectal Ultrasound-guided Systematic Prostate Biopsy in Men With Unilateral Magnetic Resonance Imaging Lesion Undergoing Magnetic Resonance Imaging-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy. *Urology.* 2017;102:178-82.
22. Barrett T, Patterson AJ, Koo BC, Wadhwa K, Warren AY, Doble A, et al. Targeted transperineal biopsy of the prostate has limited additional benefit over background cores for larger MRI-identified tumors. *World J Urol.* 2016;34(4):501-8.
23. Freifeld Y, Xi Y, Passoni N, Woldu S, Hornberger B, Goldberg K, et al. Optimal sampling scheme in men with abnormal multiparametric MRI undergoing MRI-TRUS fusion prostate biopsy. *Urol Oncol.* 2019;37(1):57-62.
24. van der Leest M, Cornel E, Israel B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol.* 2019;75(4):570-8.
25. Park MY, Park KJ, Lim B, Kim MH, Jeong IG, Kim JK. Comparison of biopsy strategies for prostate biopsy according to lesion size and PSA density in MRI-directed biopsy pathway. *Abdom Radiol (NY).* 2020;45(12):4166-77.
26. Deniffel D, Perlis N, Ghai S, Girgis S, Healy GM, Fleshner N, et al. Prostate biopsy in the era of MRI-targeting: towards a judicious use of additional systematic biopsy. *Eur Radiol.* 2022;32(11):7544-54.
27. Kaneko M, Sugano D, Lebastchi AH, Duddalwar V, Nabhani J, Haiman C, et al. Techniques and Outcomes of MRI-TRUS Fusion Prostate Biopsy. *Curr Urol Rep.* 2021;22(4):27.
28. Tu X, Liu Z, Chang T, Qiu S, Xu H, Bao Y, et al. Transperineal Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Perform Better Than Transrectal Route in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(5):e860-e70.
29. Tops SCM, Grootenhuis JGA, Derksen AM, Giardina F, Kolwijck E, Wertheim HFL, et al. The Effect of Different Types of Prostate Biopsy Techniques on Post-Biopsy Infectious Complications. *J Urol.* 2022;208(1):109-18.
30. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol.* 2013;64(6):876-92.
31. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kelder JC, Bosch J, Barentsz JO, et al. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results

from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. Eur Urol Oncol. 2019;2(6):617-24.

32. Carneiro A, Sivaraman A, Sanchez-Salas R, Nunes-Silva I, Baghdadi M, Srougi V, et al. Higher number of transrectal ultrasound guided prostate biopsy cores is associated with higher blood loss and perioperative complications in robot assisted radical prostatectomy. Actas Urol Esp. 2017;41(3):155-61.

