

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

**MULTİPARAMETRİK PROSTAT MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEMENİN UZUN DÖNEM TAKİP SONUÇLARI VE
NEGATİF PREDİKTİF DEĞERİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Ömer ÖNDER

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2022

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

**MULTİPARAMETRİK PROSTAT MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEMENİN UZUN DÖNEM TAKİP SONUÇLARI VE
NEGATİF PREDİKTİF DEĞERİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Ömer Önder

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Deniz AKATA**

ANKARA

2022

TEŞEKKÜR

Tez konusunu seçerken ve tezin oluşmasındaki tüm aşamalar süresince desteğini, sabrını ve bilgisini esirgemeyen tez danışmanım ve hocam Prof. Dr. Deniz Akata'ya,

Çalışmam boyunca bana destek olan Abdominal Radyoloji'nin tüm öğretim üyelerine,

Başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mustafa Özmen olmak üzere asistanlık dönemimde engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Çalışmam boyunca benden yardımlarını esirgemeyen Üroloji Anabilim Dalı'nın öğretim üyelerinden Prof. Dr. M. Sertaç Yazıcı ve Prof. Dr. Bülent Akdoğan ile araştırma görevlilerinden Dr. Müjdat Ayva'ya,

Çalışmanın istatistiksel analizinde oldukça yardımcı olan Batuhan Bakırarar'a,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme, bu zorlu süreci benimle paylaşan ve manevi desteğini her an yanımda hissettiğim eşime ve arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimle...

ÖZET

Önder Ö, Multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntülemenin uzun dönem takip sonuçları ve negatif prediktif değerinin belirlenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022. Multiparametrik prostat MRG (mp-MRG), prostat tümörlerinin erken tanısında, tedavi öncesi evrelemede ve tedaviye yanıt takibinde sıklıkla kullanılan etkin bir görüntüleme yöntemidir. Bu çalışmadaki amaçlarımız, PI-RADS v2 üzerinden mp-MRG'nin tanısal performansını incelemek, farklı klinik alt gruplarda tetkiğin negatif prediktif değerini (NPD) hesaplamak, çeşitli modellerle mevcut tanısal performansı geliştirmeye çalışmak, PI-RADS v2'nin prognostik önemini ortaya koymak, düşük PI-RADS skor grubundaki ($PI-RADS \leq 3$) hastaların “uzun dönem takip sonuçlarını” değerlendirmek ve bulgularımızla hasta yönetimine katkı sağlamaktır. Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda prostat kanseri (PKa) şüphesiyle mp-MRG incelemesi yapılan 2456 erişkin hastanın klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik verileri retrospektif olarak toplanmış ve genel veri seti oluşturulmuştur. Çalışmanın ilk kısmında genel veri setinden histopatolojik incelemesi olan vakalar (810 hasta ve 826 biyopsi) filtrelenerek mp-MRG'nin ve PI-RADS v2'nin tanısal ve prognostik performansı değerlendirilmiş, alt grup analizleri yapılmış ve makine öğrenmesinin tanısal performansa katkısı incelenmiştir. İkinci kısımda ise, genel veri setinden ilk PI-RADS skoru ≤ 3 olan ve yeterli klinik izlemi bulunan hastalar (PI-RADS 1-2 grubunda 385 hasta, PI-RADS 3 grubunda 478 hasta) seçilmiş, kanser tanısız izlem süreleri ve olasılıkları hesaplanmıştır. Çalışmamıza göre, histopatolojik inceleme sonucu $ISUP \geq 2$ olan vakalar klinik anlamlı prostat kanseri (ka-PKa) kabul edildiğinde ve PI-RADS v2 üzerinden değerlendirme yapıldığında, mp-MRG'nin NPD'si %92,8-95,5 aralığındayken, pozitif prediktif değeri (PPD) %33,2-44,8 arasında değişmektedir. Mp-MRG yüksek duyarlılığa (%90,8-98,4) sahiptir ama özgüllüğü (%14,6-51,6) düşüktür. PI-RADS 1-2, PI-RADS 3, PI-RADS 4 ve PI-RADS 5 vakalarda ka-PKa tespit oranları sırasıyla %4,6, %8,1, %36,4 ve %60,6'dır. PI-RADS skorları yükseldikçe kötü prognozlu kanser olasılığı da artmaktadır. PI-RADS 1-2, PI-RADS 3, PI-RADS 4 ve PI-RADS 5 vakalarda kötü prognozlu kanser olasılıkları sırasıyla %6,8, %9,9, %31,5 ve %65,6 olarak bulunmuştur. PI-RADS 3 vakalarda, “mp-MRG öncesi negatif biyopsi varlığı” ve “düşük PSA dansitesi

(mPSAD<0,15 ng/mL²)” tanısal ve prognostik olarak koruyucu iki temel değişkendir. Alt grup analizlerinde, PI-RADS 3 vakalardaki bu iki alt grupta hem ka-PKa hem de kötü prognozlu PKa olasılığı %5’ten düşüktür ve bu alt gruplar PI-RADS 1-2 grubuyla benzerlik göstermektedir. Makine öğrenmesi algoritmaları ka-PKa olasılığının öngörülmesinde umut vadetmektedir. Çalışmamızda makine öğrenmesi yöntemleriyle oluşturulan hibrit model %88,2 NPD ve %91,1 PPD ile tüm vakaların yaklaşık %90’ını doğru sınıflandırmıştır. PI-RADS 1-2 grubunda 1, 3 ve 5 yıllık ka-PKa tanısız sağkalım olasılıkları sırasıyla %99,1, %96,5 ve %93,8 iken; PI-RADS 3 grubunda 1, 3 ve 5 yıllık ka-PKa tanısız sağkalım olasılıkları sırasıyla %94,9, %90,9 ve %89,1 olarak bulunmuştur. mPSAD her iki alt grup için de ka-PKa tanısız izlem olasılığına anlamlı etki etmekteyken, ilk mp-MRG öncesi negatif biyopsi varlığının sadece PI-RADS 3 grubunun ka-PKa tanısız izlem olasılığına anlamlı etkisi bulunmuştur. Sonuç olarak, mp-MRG negatif prediktif değeri ve duyarlılığı yüksek bir tetkiktir. Pozitif prediktif değeri ve özgüllüğü ise düşüktür. Makine öğrenmesi ile mp-MRG’nin hali hazırda yüksek olan NPD’si büyük ölçüde korunurken, PPD’si ve özgüllüğü kayda değer şekilde yükseltilebilir. “PI-RADS 1-2 grubunda”, “mPSAD<0,15 ng/mL² olan PI-RADS 3 vakalarda” ve “ mp-MRG öncesi negatif biyopsisi olan PI-RADS 3 vakalarda” ka-PKa ve kötü prognozlu PKa olasılıkları düşük olduğu için biyopsi ertelenerek klinik takip yapılabilir. Üstelik klinik takip yapıldığında dahi, bu hasta gruplarında beklenen ka-PKa tanısız izlem olasılığı kayda değer ölçüde yüksektir. Her üç grupta da 3 yıllık ka-PKa tanısız izlem olasılığı %94’ün üstündedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, mp-MRG, klinik izlem, NPD, makine öğrenmesi, patoloji, ISUP.

ABSTRACT

Onder O, Negative predictive value of multiparametric prostate magnetic resonance imaging and outcomes of long-term follow-up, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Thesis In Radiology, Ankara, 2022. Multiparametric prostate MRI (mp-MRI) is an effective imaging modality that is frequently used in the early diagnosis of prostate tumors, pre-treatment staging and post-treatment follow-up. Our aims in this study are to examine the diagnostic performance of mp-MRI by using PI-RADS v2, to calculate the negative predictive value (NPV) in different clinical subgroups, to try to improve the diagnostic performance of mp-MRI with various models, to reveal the prognostic importance of PI-RADS v2, to evaluate “long-term follow-up results” of the patients with initial low PI-RADS scores ($PI-RADS \leq 3$) and to contribute to the patient management with our findings. In our study, clinical, biochemical, radiological and histopathological data of 2456 adult patients who underwent mp-MRI in Hacettepe University Department of Radiology due to the suspicion of prostate cancer (PCa) were collected retrospectively and a general data set was created. In the first part of the study, by using histopathologically-proven cases (810 patients and 826 biopsies), the diagnostic and prognostic performance of mp-MRI and PI-RADS v2 were evaluated, subgroup analyzes were performed and the performance metrics of machine learning methods were examined. In the second part, patients who have an initial PI-RADS score of ≤ 3 and adequate clinical follow-up (385 patients in the PI-RADS 1-2 group, 478 patients in the PI-RADS 3 group) were filtered from the general data set, and cancer-free follow-up probabilities were calculated by performing survival analysis. Considering cases with $ISUP \geq 2$ in histopathological examination as clinically significant prostate cancer (cs-PCa) and using PI-RADS v2, the NPV of mp-MRI was between 92.8% and 95.5%, while the positive predictive value (PPV) was about 33.2% to 44.8% in our study. Mp-MRI has high sensitivity (90.8%-98.4%) but low specificity (14.6%-51.6%). In PI-RADS 1-2, PI-RADS 3, PI-RADS 4 and PI-RADS 5 cases, cs-PCa detection rates were 4.6%, 8.1%, 36.4% and 60.6%, respectively. It is also found that the higher PI-RADS scores, the higher the probability of cancer with a poor prognosis. Unfavourable PCa ratios in PI-RADS 1-2, PI-RADS 3, PI-RADS 4 and PI-RADS 5 cases were found to be 6.8%, 9.9%, 31.5% and 65.6%, respectively. In patients with

PI-RADS 3 lesions, "presence of previous negative biopsy" and "low PSA density ($mPSAD < 0.15 \text{ ng/mL}^2$)" were found to be two main protective variables, both diagnostically and prognostically. In subgroup analyzes, both the probability of having cs-PCa and the likelihood of unfavourable PCa were less than 5% in these two PI-RADS 3 subgroups, showing similar results to the PI-RADS 1-2 group. Machine learning algorithms showed promising performance in predicting the probability of cs-PCa. The hybrid model created by the combination of several machine learning methods accurately classified approximately 90% of all cases with 88.2% NPV and 91.1% PPV. In the PI-RADS 1-2 group, 1-, 3-, and 5-year cs-PCa diagnosis-free survival probabilities were 99.1%, 96.5%, and 93.8%, respectively. As for the PI-RADS 3 group, 1-, 3-, and 5-year cs-PCa diagnosis-free survival probabilities were found to be 94.9%, 90.9%, and 89.1%, respectively. While mPSAD had a significant effect on cancer-free survival for both subgroups, the presence of previous negative biopsy had an impact on cancer-free survival only in the PI-RADS 3 group. In conclusion, mp-MRI has high NPV and sensitivity. On the other hand, its PPV and specificity are low. Yet, it is possible to improve PPV and specificity remarkably with the help of machine learning, while largely maintaining the already high NPV of mp-MRI. In "PI-RADS 1-2 cases", "PI-RADS 3 cases with $mPSAD < 0.15 \text{ ng/mL}^2$ " and "PI-RADS 3 cases with previous negative biopsy", clinical follow-up approach can be preferred over immediate biopsy since probabilities of cs-PCa and unfavourable PCa seem to be low. Moreover, it is useful to keep in mind that cs-Pca diagnosis-free survival will already be high in these groups, even during clinical follow-up. 3-year cancer-free survival probabilities are over 94% in all three groups.

Keywords: Prostate cancer, mp-MRI, clinical follow-up, NPV, machine learning, pathology, ISUP.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR DİZİNİ	xii
TABLolar	xiv
ŞEKİLLER	xv
RESİMLER	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Prostat Bezinin Normal Anatomisi	4
2.1.1. Prostat Zonları	5
2.1.1.1. Periferal Zon (PZ)	5
2.1.1.2. Transizyonel Zon (TZ)	6
2.1.1.3. Santral Zon (SZ)	6
2.1.1.4. Anteriyor Fibromusküler Stroma (AFMS)	7
2.1.2. Prostat Kapsülü	7
2.1.3. Seminal Veziküller ve Ejekülatuar Kanallar	7
2.1.4. Nörovasküler Demetler	8
2.1.5. Prostatın Arteryal Beslenmesi, Lenfatik Drenajı ve İnnervasyonu	8
2.2. Prostat Kanseri (PKa)	9
2.2.1. Genel Bilgiler ve Epidemiyoloji	9
2.2.2. Risk Faktörleri	11
2.2.2.1. Yaş	11
2.2.2.2. Irk	12
2.2.2.3. Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler	12
2.2.3. Klinik Prezantasyon	12
2.3. PKa'ya Yönelik Klinik Değerlendirme ve Non-invaziv Tanısal Süreç	13
2.3.1. Dijital Rektal Muayene (DRM)	13
2.3.2. Prostat Spesifik Antijen ve Türevleri	13
2.3.2.1. Prostat Spesifik Antijen	13

2.3.2.2. Serbest PSA ve Serbest/Total PSA Oranı	15
2.3.2.3. PSA Dansitesi (PSAD)	16
2.3.2.4. PSA Artış Hızı (PSA Velositesi)	18
2.3.2.5. PSA İkilenme Zamanı (“Doubling Time”)	18
2.3.3. Multiparametrik Prostat MRG (mp-MRG) Tetkiki	19
2.3.3.1. Anatomik Görüntüleme	21
2.3.3.1.1. T2-Ağırlıklı Görüntüleme (T2AG)	21
2.3.3.2. Fonksiyonel Görüntüleme	22
2.3.3.2.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) ve ADC Haritası	22
2.3.3.2.2. Dinamik Kontrastlı Görüntüleme (DKG)	24
2.3.4. PI-RADS (“Prostate Imaging Reporting and Data System”)	24
2.3.4.1. Tarihçe	24
2.3.4.2. PI-RADS v1	25
2.3.4.3. PI-RADS v2	25
2.3.4.4. PI-RADS v2.1	31
2.3.4.5. PI-RADS Skorlarının Belirlenmesi	32
2.3.4.5.1. T2AG Skorları	32
2.3.4.5.2. DAG Skorları	33
2.3.4.5.3. DKG Pozitifliği	33
2.3.4.5.4. PI-RADS Akış şemaları	34
2.4. Prostat Bezinin Histopatolojik İncelemesi	35
2.4.1. Biyopsi Endikasyonları	35
2.4.2. MRG Tabanlı Biyopsi Teknikleri	36
2.4.2.1. Görsel Tahmin Tabanlı (Kognitif Füzyon) Biyopsi	38
2.4.2.2. Yazılım Tabanlı MRG/TRUS Füzyon Biyopsi	38
2.4.2.3. MRG Kılavuzluğunda (In bore) Biyopsi	38
2.4.3. Transperineal Biyopsi Yaklaşımı	38
2.4.4. Biyopsi Komplikasyonları	39
2.5. PKa Risk Gruplarının Belirlenmesi ve Hasta Yönetimi	39
2.5.1. Risk Grupları	39
2.5.2. Hasta Yönetimi	42
2.5.2.1. Aktif İzlem	42
2.5.2.2. Risk Gruplarına Göre Alternatif Tedavi Yaklaşımları	43

3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Çalışma Dizaynı	44
3.2. Hasta Seçimi ve Veri Toplanması	44
3.3. Mp-MRG ve Histopatolojik İnceleme Sonuçlarının İlişkisinin Değerlendirilmesi	46
3.3.1. İndeks PI-RADS'a Göre NPD ve PPD hesapları	47
3.3.2. İndeks PI-RADS'a Göre PKa Risk Sınıflarının Dağılımı	47
3.3.3. Ka-PKa Olasılığını Tahmin Etmeye Yönelik Modeller	48
3.4. PI-RADS ≤ 3 Hasta Grubunda İzlemde PKa ve Ka-PKa Tanısız Sağkalımların Değerlendirilmesi	48
3.5. MRG Protokolleri	55
3.6. İstatistiksel Analiz	57
4. BULGULAR	58
4.1. Genel Veri Setindeki Hasta Popülasyonu	58
4.2. Histopatolojik İncelemesi Olan Hastalar	60
4.2.1 Hasta Popülasyonuna Ait Genel Bilgiler	60
4.2.2. İndeks PI-RADS'a Göre Histopatolojik İnceleme Sonuçları	62
4.2.3. İndeks PI-RADS'a göre NPD ve PPD hesapları	63
4.2.3.1. NPD ve PPD'nin Yıllara Göre Değişimi	64
4.2.3.2. Düşük İndeks PI-RADS Skorlu Vakalarda NPD'yi Etkileyen Değişkenler	65
4.2.4. İndeks PI-RADS'a göre PKa Risk Sınıflarının Dağılımı	67
4.2.5. Ka-PKa tahminine yönelik modeller	70
4.2.5.1. PI-RADS v2 skorunun ve mPSAD'nin kombine kullanımı	70
4.2.5.2. Makine öğrenmesi modelleri	71
4.3. İlk PI-RADS'ı ≤ 3 Olan Vakaların PKa ve Ka-PKa Tanısız Sağkalımları	75
4.3.1. Sağkalım Analizlerine Dahil Edilen Hasta Popülasyonları	75
4.3.2. PI-RADS 1-2 Vakaların Ka-PKa ve PKa Tanısız Sağkalım Sonuçları	77
4.3.3. PI-RADS 3 Vakaların Ka-PKa ve PKa Tanısız Sağkalım Sonuçları	80
4.4. Genel Akış Şeması	84
5. TARTIŞMA	86
5.1. Genel Bulgular	86
5.2. Mp-MRG ve PI-RADS v2'nin Tanısal Performansı	86

5.2.1. NPD ve PPD	86
5.2.2. PI-RADS Grubu Bazında Ka-PKa Tespit Oranları	88
5.2.3. Mp-MRG'nin Tamsal Performansına Klinik Tecrübenin Etkisi	88
5.3. Alt Grup Analizleri ve NPD'yi Artırmaya Yönelik Öneriler	90
5.3.1. PI-RADS 3 Vakalarda Alt Grup Analizleri	90
5.3.2. PI-RADS ≤ 3 Vakalarda Alt Grup Analizleri	91
5.4. PI-RADS'ın Prognostik Önemi	93
5.5. Ka-PKa Olasılığını Öngörmeye Yönelik Modeller	95
5.5.1. PI-RADS v2 – mPSAD Kombinasyonu	95
5.5.2. Makine Öğrenmesi Modelleri	97
5.6. Uzun Dönem İzlem Bulguları	100
5.7. Çalışmanın Kuvvetli Yönleri ve Kısıtlılıkları	105
6. SONUÇLAR	107
7. KAYNAKÇA	109

KISALTMALAR DİZİNİ

ADC	Görünür difüzyon katsayısı (“Apparent diffusion coefficient”)
AFMS	Anteriyor fibromusküler stroma
BPH	Benign prostat hiperplazisi
DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DKG	Dinamik kontrastlı görüntüleme
DRM	Dijital rektal muayene
ISUP	Uluslararası Ürolojik Patoloji Cemiyeti (“International Society of Urological Pathology”)
ka-PKa	Klinik anlamlı prostat kanseri
mp-MRG	Multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme
MRS	MR Spektroskopi
mL	Mililitre
mPSAD	MRG’deki prostat hacmi ile hesaplanan PSA dansitesi
ng	Nanogram
NPD	Negatif prediktif değer
PI-RADS	Prostat Görüntüleme ve Raporlama Veri Sistemi (“Prostate Imaging and Reporting and Data System”)
PKa	Prostat kanseri
PPD	Pozitif prediktif değer
PSA	Prostat spesifik antijen
PSAD	PSA dansitesi
PZ	Periferal zon
RT	Radyoterapi

SS	Standart sapma
SZ	Santral zon
tPSA	Total PSA
TRUS	Transrektal ultrason
TZ	Transizyonel zon
T1A(G)	T1-ağırlıklı (görüntüleme)
T2A(G)	T2-ağırlıklı (görüntüleme)
TE	Eko zamanı ("Echo time")
TR	Tekrar zamanı ("Repetition time")

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Prostat kanseri ISUP derece grupları.....	11
Tablo 2.2. NCCN Risk Sınıflama Sistemi	41
Tablo 3.1. Mp-MRG çekim protokolü (1.5T Philips Achieva dStream).	56
Tablo 3.2. Mp-MRG çekim protokolü (3.0T GE Signa Architect).....	56
Tablo 4.1. Genel veri setine ait tanımlayıcılar.	58
Tablo 4.2. Yıllara göre PI-RADS skoru dağılımı.	59
Tablo 4.3. PI-RADS sınıflarına göre nicel değişkenlere ait istatistikler.	59
Tablo 4.4. Histopatolojik incelemesi olan vakalardan oluşturulan veri setine ait tanımlayıcılar.	60
Tablo 4.5. İndeks PI-RADS'a göre histopatolojik inceleme sonuçlarının dağılımı. .63	63
Tablo 4.6. Farklı tanımlara göre mp-MRG ve PI-RADS v2'nin tanısal performansı.	63
Tablo 4.7. Farklı indeks PI-RADS v2 gruplarının yıllara göre ka-PKa tespit yüzdeleri.	65
Tablo 4.8. PI-RADS 3 vaka grubunda farklı değişkenlere göre ka-PKa varlığı.	66
Tablo 4.9. PI-RADS ≤ 3 vaka grubunda farklı değişkenlere göre ka-PKa varlığı. ...	67
Tablo 4.10. PI-RADS skorlarına göre NCCN risk gruplarının dağılımı.	68
Tablo 4.11. PI-RADS – mPSAD kombinasyonunun ka-PKa tespit yüzdeleri.	70
Tablo 4.12. Makine öğrenmesi performans ölçütleri.	73
Tablo 4.13. Sağkalım analizine dahil edilen PI-RADS 1-2 vakalara ait tanımlayıcılar.	75
Tablo 4.14. Sağkalım analizine dahil edilen PI-RADS 3 vakalara ait tanımlayıcılar.	76
Tablo 4.15. PI-RADS 1-2 vakaların ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) sonuçları.	78
Tablo 4.16. PI-RADS 1-2 vakaların PKa tanısız izlem (sağkalım) sonuçları.	79
Tablo 4.17. PI-RADS 3 vakaların ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) sonuçları.	81
Tablo 4.18. PI-RADS 3 vakaların PKa tanısız izlem (sağkalım) sonuçları.	83
Tablo 5.1. Literatürde farklı tanımlara göre hesaplanan NPD'ler.	87
Tablo 5.2. Makine öğrenmesi modelleri ile PI-RADS v2'nin tanısal performans ölçütleri.	99

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Prostat bezinin anatomisi.....	5
Şekil 2.2. Prostatın patolojik derecelendirmesi (Gleason paternleri).	10
Şekil 2.3. PI-RADS v2'nin akış şeması.	34
Şekil 2.4. PI-RADS v2.1'in akış şeması.	35
Şekil 3.1. Genel veri seti ve alt veri setlerine ait bilgiler.	46
Şekil 3.2. PI-RADS 1-2 grubunda kanser tanısız izlem sürelerini belirlerken kullanılan yöntemin şematik gösterimi.	50
Şekil 3.3. PI-RADS 3 grubunda kanser tanısız izlem sürelerini belirlerken kullanılan yöntemin şematik gösterimi.	51
Şekil 3.4. Kanser tanısız izlem sürelerinin belirlenmesine yönelik vaka örnekleri.	53
Şekil 4.1. Vakaların histopatolojik inceleme tiplerinin dağılımı.	61
Şekil 4.2. Vakaların histopatolojik inceleme sonuçlarının dağılımı.	62
Şekil 4.3. İndeks PI-RADS'ın PKa prognoz gruplarıyla ilişkisi.	69
Şekil 4.4. PI-RADS 3 alt gruplarının PKa prognozuyla ilişkisi.	70
Şekil 4.5. Gain ratio yöntemine göre değişken önemi.	71
Şekil 4.6. Information gain yöntemine göre değişken önemi.	72
Şekil 4.7. J48 yöntemine ait ağaç diyagramı.	74
Şekil 4.8. PI-RADS 1-2 sağkalım analizi grubunun izlem özellikleri.	76
Şekil 4.9. PI-RADS 3 sağkalım analizi grubunun izlem özellikleri.	77
Şekil 4.10. PI-RADS 1-2 vakalarda mPSAD alt gruplarına göre ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) grafikleri.	78
Şekil 4.11. PI-RADS 1-2 vakalarda mPSAD alt gruplarına göre PKa tanısız izlem (sağkalım) grafikleri.	80
Şekil 4.12. PI-RADS 3 vakalarda mPSAD alt gruplarına göre ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) grafikleri.	81
Şekil 4.13. PI-RADS 3 vakalarda mp-MRG öncesi negatif biyopsi varlığına göre ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) grafikleri.	82
Şekil 4.14. PI-RADS 3 vakalarda mPSAD alt gruplarına göre PKa tanısız izlem (sağkalım) grafikleri.	83
Şekil 4.15. PI-RADS 3 vakalarda mp-MRG öncesi negatif biyopsi varlığına göre PKa tanısız (izlem) sağkalım grafikleri.	84
Şekil 4.16. Genel akış şeması ve hasta alt gruplarına ait bazı tanımlayıcılar.	85

RESİMLER

Resim	Sayfa
Resim 2.1. Mp-MRG’de normal prostat anatomisi.	19
Resim 2.2. İleri evre prostat kanserinin görüntüleme bulguları.	21
Resim 2.3. Düşük ADC’ye sahip yüksek dereceli neoplastik lezyon.	23
Resim 2.4. PI-RADS 2 vakada mp-MRG’de yalancı negatiflik.	26
Resim 2.5. PI-RADS 3 vakada erken dönemde biyopsi yaklaşımı.	27
Resim 2.6. PI-RADS 3 vakada klinik ve radyolojik izlem yaklaşımı.	27
Resim 2.7. PI-RADS 4-5 vakada yalancı pozitiflik (Granülomatöz prostatit).	31
Resim 2.8. Anteriyor fibromusküler stroma (AFMS) yerleşimli tümör.	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri (PKa), melanom dışı cilt kanserleri hariç, erkeklerde tüm dünya genelinde en sık görülen iki kanserden biridir. Her 8 erkekten birinde yaşam boyu prostat kanserine yakalanma riski vardır (1-3). Lokalize ve bölgesel prostat kanserlerinde beklenen 5 yıllık sağkalım oranı %99'un üzerindeyken, uzak yayılımı olan olgularda bu oran %30-31 olarak bildirilmiştir (4). Klinik heterojenite ve prognozlardaki bu ciddi farklılık hasta yönetimindeki farklılıkları da beraberinde getirmektedir. Düşük dereceli prostat kanserleri, düşük mortalite ve morbidite oranları ile seyrettiği için, kayda değer yan etki ve komplikasyon riski taşıyan cerrahi ve radyoterapi gibi girişimler yerine aktif izleme takipleri önerilmektedir. Hangi hastaya tedavi verilip hangi hastanın aktif izleme takip edileceği sorusu, "Klinik anlamlı prostat kanseri (ka-PKa)" kavramını ortaya çıkartmıştır (5).

Bu kavramın tanımı dinamik bir süreç olup üzerinde henüz genelgeçer bir uzlaşma sağlanamamıştır. Ancak literatürde, istisnalar olmakla birlikte, histopatolojik inceleme sonrasında Gleason skoru 7 ve 7'den büyük olan hastalar "ka-PKa" olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları ve D'Amico risk skalası gibi biyokimyasal, klinik ve histopatolojik verileri birlikte ele alan sınıflama sistemleri, üroloji pratiğinde sıklıkla kullanılmakta; klinik anlamlılık değerlendirmesinde, hasta yönetiminde ve hasta risk grubunun belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır (6, 7).

Önemli bir morbidite ve mortalite yükü oluşturan PKa'nın tanısında dijital rektal muayene (DRM), serum prostat spesifik antijen (PSA) değeri, multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme (mp-MRG), transrektal ultrason (TRUS) kılavuzluğunda 12 kadran sistematik biyopsi ve MR-TRUS füzyon prostat biyopsisi gibi farklı duyarlılık ve özgüllüğe sahip çok sayıda yöntem kullanılmaktadır (8).

Mp-MRG; T2-ağırlıklı görüntüleme (T2AG), difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve dinamik kontrastlı görüntüleme (DKG) sekanslarını içeren; prostat tümörlerinin erken tanısında, tedavi öncesi evrelemede ve tedaviye yanıt takibinde sıklıkla kullanılan etkin bir görüntüleme yöntemidir (8). Mp-MRG'nin yaygınlaşmasından sonra, görüntü değerlendirmesinde standardizasyon sağlamak ve

klınısyen-radyolog iletışimini güçlendirmek için, 2012 yılında Avrupa rogenital Radyoloji Derneği (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) tarafından “Prostate Imaging and Reporting and Data System v1” (PI-RADS v1) adında, çekim protokolü ve raporlama ile ilgili bir sistem oluşturulmuştur (9). 2015 yılında Amerikan Radyoloji Birliği (American College of Radiology, ACR), ESUR ve AdMeTech Kuruluşu tarafından mevcut PI-RADS güncellenerek eksiklikleri giderilmiş ve “Prostate Imaging and Reporting and Data System v2” (PI-RADS v2) yayınlanmıştır (10). 2019 yılında yapılan güncellemeyle de PI-RADS v2.1 kullanıma girmiştir (11).

“Ka-PKa” olasılığını belirtmek için kullanılan PI-RADS v2’de, “ok düşük” ve “düşük” olasılıklar için sırasıyla PI-RADS 1 ve 2 skorları kullanılır. Belirsiz ve arada kalınan durumlarda PI-RADS 3 skoru onerilmekteyken, PI-RADS 4 ve 5 sırasıyla “ka-PKa” olasılığının “yüksek” ve “ok yüksek” olduğu durumlarda kullanılmaktadır (10).

“PI-RADS v2” skorklama sistemi ortak bir dil oluşturmasının yanı sıra, hasta yönetim sürecini de şekillendirmekte, konservatif izlem ya da doku tanısına başvurulması gibi kararlara etki etmektedir. Yüksek PI-RADS skorları, artmış malignite olasılığı ile ilişkili olduğu için histopatolojik inceleme açısından yönlendirici olmaktadır.

Literatürde mp-MRG’nin ve PI-RADS v2’nin negatif ve pozitif prediktif değerlerini tespit etmeye yönelik çok sayıda yayın mevcuttur (12-15). Pozitif prediktif değerin (PPD) merkezden merkeze değişkenlik gösterdiği ve yeteri kadar yüksek olmadığı çok merkezli çalışmalarla gösterilmiştir (15). Ancak negatif prediktif değere (NPD) yönelik çalışmalarda bulgular daha tutarlıdır ve genel olarak NPD’nin %85-95 arasında olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte negatif mp-MRG tanımı çalışmadan çalışmaya değişkenlik göstermektedir. Bazı alışmalar sadece PI-RADS 1 skorunu negatif kabul ederken, bazılarında PI-RADS 1-2, bazılarındaysa $PI-RADS \leq 3$ negatif olarak kabul edilmiştir (12, 13). Referans test olarak ise histopatolojik inceleme kabul görmektedir.

NPD’nin net olarak ortaya konması ve farklı klinik senaryolara göre hesaplanması büyük bir oneme sahiptir. Çünkü yüksek NPD varlığında, düşük PI-

RADS skoruna sahip hastalarda “ka-PKa” varlığı dışlanarak biyopsi ve cerrahi gibi invazif ileri işlemlerin önüne geçilebilir. Emek ve zaman kaybı önlenebileceği gibi, hasta yönetim sürecindeki giderler azaltılarak kaynakların etkin kullanımı sağlanabilir. Ancak bu noktada, referans testin güvenilirliği, aydınlatılması gereken önemli bir noktadır. Çünkü TRUS kılavuzluğunda 12 kadran sistematik biyopsinin %20-25 civarında ka-PKa’yı atlayabildiği bilinmektedir (16). Ayrıca düşük PI-RADS skoruna sahip hastalarda referans test kabul edilen biyopsiye daha az oranda başvurulmakta, hastaların önemli bir kısmı klinik/radyolojik olarak takip edilmektedir. Biyopsiye başvurulmuş düşük PI-RADS skorlu hasta grubunda, PSA yüksekliği ya da şüpheli DRM gibi başka değişkenlerin varlığı nedeniyle, biyopsisiz izlem yapılan gruba göre kanser olasılığı daha yüksek olabilir ve bu durum bias yaratarak NPD’nin olduğundan daha düşük hesaplanmasına neden olabilir. Bu nedenlerle düşük PI-RADS skoruna sahip hastalarda, mp-MRG’nin güvenilirliğinin daha net olarak ortaya konabilmesi için, PSA/DRM takibi ve gereklilik halinde kontrol mp-MRG ile re-biyopsi bulgularını da içeren uzun dönem takip sonuçlarının değerlendirilmesi gereklidir. Bu sayede ilk anda atlanan “ka-PKa” vakaları takip re-biyopsilerle hesaba dahil edilebilir, NPD ve izlemde “ka-PKa” gelişim olasılığı daha doğru tespit edilebilir.

Bu çalışmadaki amaçlarımız, merkezimizde PKa şüphesiyle mp-MRG yapılmış hastalarda PI-RADS v2’nin tanısal performansını incelemek, farklı klinik alt gruplarda tetkiğin NPD’sini hesaplamak, çeşitli modellerle mevcut tanısal performansı geliştirmeye çalışmak, PKa risk sınıflarıyla PI-RADS v2 skorlarının ilişkisini değerlendirerek mp-MRG’nin prognostik önemini ortaya koymak, düşük PI-RADS skor grubundaki ($PI-RADS \leq 3$) hastaların “uzun dönem takip sonuçlarını”, klinik, radyolojik ve histopatolojik veriler ışığında inceleyerek ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) sürelerini tespit etmek ve bulgularımızla hasta yönetimine katkı sağlamaktır.

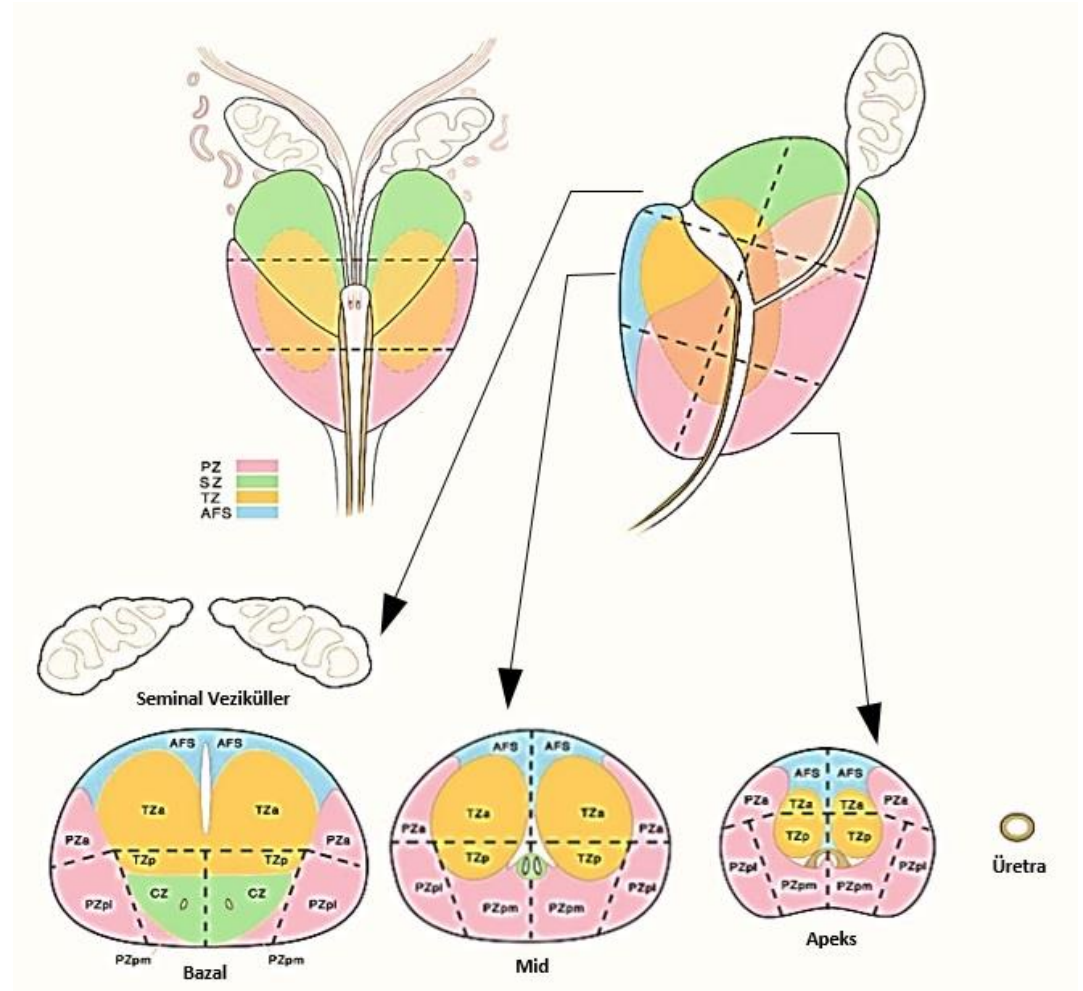
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezinin Normal Anatomisi

Yalancı kapsül içerisinde sıkıca kaynaşmış glandüler ve stromal bileşenlerden oluşan prostat bezi erkek üreme sisteminin en büyük aksesuar bezi olup seminal sıvının bir kısmını üretmekle görevlidir (17). Normal bir prostat bezi 4x3x3 cm boyutlarında ve yaklaşık 20 gram ağırlığındadır. 21-25 yaş aralığındaki 420 sağlıklı bireyde MR üzerinden yapılan ölçümlerde prostatın medyan hacmi 11,5 mL olarak hesaplanmıştır, ancak ilerleyen yaşla birlikte prostatın hacim artışı gösterdiği bilinmektedir (18). Ortalama ve medyan yaşı 60 olan 503 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise, medyan hacim 39,6 mL olarak bulunmuştur (18, 19).

Prostat bezi simfizis pubisin posteriorunda, rektumun anteriorunda, mesanenin inferiorunda, subperitoneal kompartmanda yer alır. Klasik olarak “ceviz şeklinde” tariflenen prostat bezi esasında koni şekilli bir organdır (17). Mesane boynuna bitişik olan koninin tabanı mesane çıkışındaki üretrayı çevrelerken, apeks kısmı ürogenital diyaframın hemen üzerinde yer alır. Üretra ile olan anatomik ilişkisi nedeniyle, hacim artışı gösterdiğinde basıya bağlı alt üriner trakt semptomlarına neden olabilirken, rektumla yakın anatomik komşuluğu rektal tuşe ile değerlendirilmesine olanak sağlar (17).

1980li yıllarda John McNeal tarafından tanımlanan zonal anatomi kavramı, prostat için temel bir anatomik model olarak kabul edilmiş ve günümüze kadar geçerliliğini korumuştur. Bu modele göre prostat bezi periferel zon (PZ), transizyonel zon (TZ), santral zon (SZ) ve anterior fibromusküler stroma (AFMS) olarak 4 ayrı zona ayrılmıştır. Ayrıca prostat bezi, aralarında gerçek anatomik sınırlar olmayan düzlemlerle kranyokaudal ekseninde apeks, mid ve bazal olmak üzere kabaca 3 eşit parçaya bölünmüştür (18). Şekil 2.1.’de prostatın zonal anatomisini gösteren sektör haritasına yer verilmiştir.



Şekil 2.1. Prostat bezinin anatomisi (Çizim: Microsoft® PowerPoint® 2019; PI-RADS v2.1'den uyarlanmıştır (11)).

2.1.1. Prostat Zonları

2.1.1.1. Periferal Zon (PZ)

PZ prostat bezinin temel glandüler bileşenidir ve glandüler yapıların yaklaşık %70'ini içermektedir. Embriyolojik olarak ürogenital sinüs kökenli olan PZ, basit, küçük ve yuvarlak şekilli bezler ile gevşek stromal dokudan oluşmaktadır (20). Bazalden apekse kadar prostatın arka yüzü boyunca uzanan PZ, distal prostatik üretrayı çevreler.

PZ, MRG'de yüksek T2A sinyal intensitesine sahip olup diğer zonlardan kolaylıkla ayırt edilebilir (17, 18). PI-RADS v2'ye göre PZ anatomik olarak anterior, posterior lateral ve posterior mediyal olmak üzere üç ayrı bölüme ayrılmıştır.

Yoğun glandüler bileşen nedeniyle tüm prostatik adenokarsinomların yaklaşık %70'i PZ'den gelişmektedir (18). Ayrıca kronik prostatit ve parankimal atrofiler de en sık PZ'de izlenmektedir (21, 22).

2.1.1.2. Transizyonel Zon (TZ)

PZ gibi ürogenital sinüs kökenli olan TZ, prostat bezindeki glandüler yapıların sadece %5'ini içermektedir. TZ, mid ve bazal gland anteromedyalinde yer alan ve proksimal üretrayı çevreleyen iki küçük lobdan oluşur (18). TZ'deki glandüler dokunun histolojik yapısı PZ'ye oldukça benzerdir. Ancak TZ'deki bezler sayıca daha azdır ve daha yoğun stromal doku ile çevrilidir. Bu farklılık nedeniyle stromal dokunun hastalığı kabul edilen benign prostat hiperplazisi (BPH) TZ'de izlenmektedir. Ayrıca prostatik adenokarsinomların da sadece %25'inin TZ kaynaklı olduğu bildirilmiştir (17, 18, 20).

Gençlerde yoğun stromal doku nedeniyle MRG'de T2A hipointens izlenen TZ, ileri yaşlarda BPH'nin da gelişmesiyle beraber ciddi boyut artışı gösterebilir ve PZ'yi basılabılır. Özellikle BPH varlığında, TZ ile PZ arasında fibromusküler doku ve basılanmış glandüler dokudan oluşan T2A hipointens bir bant izlenebilir. Bu bant literatürde "cerrahi kapsül" şeklinde adlandırılmıştır (18). PI-RADS v2'deki sektör haritasına göre TZ anatomik olarak bilateral anterior ve posterior bölümlere ayrılmıştır.

2.1.1.3. Santral Zon (SZ)

SZ, orta hattın her iki tarafında prostat bazalinden verumontanuma uzanan, ejakülatuar kanalları çevreleyen, glandüler yapıların yaklaşık %25'ini içeren, mezonefrik kanal kökenli, ters dönmüş koni şeklinde bir prostat zonudur (17, 18). SZ'deki bezler farklı embriyolojik kökenleri nedeniyle, PZ ve TZ'deki bezlere göre farklı histolojik özelliklere sahiptir. Diğer iki zonun aksine, SZ'deki bezler kompleks, büyük ve poligonal yapıdadır. Ayrıca SZ'de bazal hücre tabakası çok daha belirgindir, stromal doku daha sıklıdır ve lüminal sıvı içeriği daha azdır (20). SZ, MRG'de T2A

sekansında ve ADC haritalarında homojen düşük sinyal intensitesinde izlenir. Sinyal özellikleri nedeniyle prostat kanserini taklit edebilir ya da gizleyebilir. SZ, gençlerde belirgin olarak izlenebilirken, ilerleyen yaşlarda TZ'nin de büyümesi ile birlikte basılanır ve belirsiz hale gelebilir. Literatürde SZ ve TZ'yi birlikte ifade etmek için “santral gland” terimi türetilmiş ve sıklıkla kullanılmıştır (18).

2.1.1.4. Anterior Fibromusküler Stroma (AFMS)

AFMS prostat bezinin anterioru boyunca bazal glanddan apekse kadar uzanan, süperiyorda mesane, mesane boynu ve preprostatik sfinkterin kas lifleriyle, inferiyorda ise prostatik apekteki distal üretrayla komşuluk gösteren, vertikal olarak yönelmiş kas liflerinden oluşan, bant şeklinde bir fibromusküler dokudur. Prostat bezinin temel non-glandüler dokusu olan AFMS, laterallerde prostat kapsülü ile kaynaşır ve prostatın glandüler dokusundan ayırt edilemez. AFMS, MRG'de T2A ve DAG sekansları ile Apparent Diffusion Coefficient (ADC) haritalarında hipointens, dinamik kontrastlı görüntülerde ise hipovasküler olarak izlenir (17, 18).

2.1.2. Prostat Kapsülü

Prostat kapsülü, prostat stromasından ayırt edilemeyen ve konsantrik yerleşimli fibromusküler dokudan oluşan, yaklaşık 0,5 mm kalınlığında bant şeklinde dokudur. Histolojik ve anatomik olarak gerçek bir kapsül yapısında olmadığı için literatürde “psödokapsül” olarak da adlandırılmıştır. Kapsül, tüm prostat bezini çevreleyerek anteriorunda AFMS ile birleşir. Apekte üriner sfinkter düzeyinde, bazal glandda ise mesane boynunda ve ejakülatuar kanalların prostata girdiği bölgelerde anatomik kapsül defektleri vardır. Bu defektler, bu bölgelerde gelişen prostat kanserlerinin patolojik evresinin belirlenmesinde tanısız güçlükler neden olabilmektedir. Prostat kapsülü, MRG'de prostatı çevreleyen ince T2A hipointens rim olarak izlenir ve ekstrakapsüler uzanım varlığının belirlenmesinde önemli bir anatomik işaret olarak kullanılır (17, 18).

2.1.3. Seminal Veziküller ve Ejakülatuar Kanallar

Seminal veziküller, prostatın posterosüperiyorida, mesane tabanı ile rektumun arasında yer alan ve ejakülatın büyük kısmının üretilmesinden sorumlu olan

erkek üreme sistemi aksesuar bezleridir. Seminal veziküller orta hattın sağında ve solunda çift halinde bulunur ve üzüm salkımına benzer görünüm almış kıvrımlı tübüler yapılardan oluşur. Seminal veziküllerin kaudal ucunda aynı taraftaki duktus deferenslere açılan ekskretuar kanallar yer alır. Bu düzeyde ekskretuar kanallar duktus deferenslerle birleşerek prostatın santral zonu içerisinde geçen ve verumontanum düzeyine açılan ejakülatuar kanalları oluşturur (17, 18).

Seminal veziküller MRG'de sıvı içeriklerinden dolayı T2A hiperintens olarak izlenir. Seminal vezikül invazyonu prostat kanserinin lokal evresini ve risk sınıfını değiştirebilir. Bu nedenle, seminal veziküller MRG'de kontrol edilmesi gereken önemli anatomik yapılardandır (17, 18).

2.1.4. Nörovasküler Demetler

Prostatın posterolateralinde saat 5 ve 7 pozisyonlarında, periprostatik fasya katmanları arasında yerleşimli nörovasküler demetler yer almaktadır. Nörovasküler demetler temel olarak periprostatik venöz pleksusu da içeren gevşek bağ dokudan ve yağ doku içerisindeki arter, sinir ve lenfatiklerden oluşur. Normal ereksiyon için gerekli sinir lifleri bu bölgelerde yer alır ve sinir koruyucu cerrahi yaklaşımı için hedef alınan anatomik yapılardır. Nörovasküler demetler, MRG'de yağ dokusu sinyali zemininde kümelenmiş düşük sinyal intensiteli punktat yapılar olarak izlenir. Nörovasküler demetlerdeki kanser invazyonu cerrahi yaklaşımı değiştirebileceği için MRG'de dikkatle değerlendirilmeleri gereklidir (17, 18).

2.1.5. Prostatın Arteryal Beslenmesi, Lenfatik Drenajı ve İnnervasyonu

Prostatın arteryal kanlanması internal iliyak arter dallarından olmakla birlikte oldukça sık varyasyon göstermektedir ve çok sayıda patern tanımlanmıştır. Arteryal paternin tanınması prostat embolizasyonu gibi girişimsel tedavilerde önemlidir. Lenfatik drenaj ise sıklıkla obturator ve presakral lenf nodları ile internal, eksternal ve ana iliyak zincire olmaktadır (18).

Ayrıca prostat bezi sinirden oldukça zengin bir organ olup hipogastrik ve pelvik sinirlerden parasempatik, periferik hipogastrik gangliondan ise sempatik

innervasyon almaktadır. Bu sınırlar prostatın fizyoloji, morfoloji ve olgunlaşmasının düzenlenmesinde kilit bir öneme sahiptir (17).

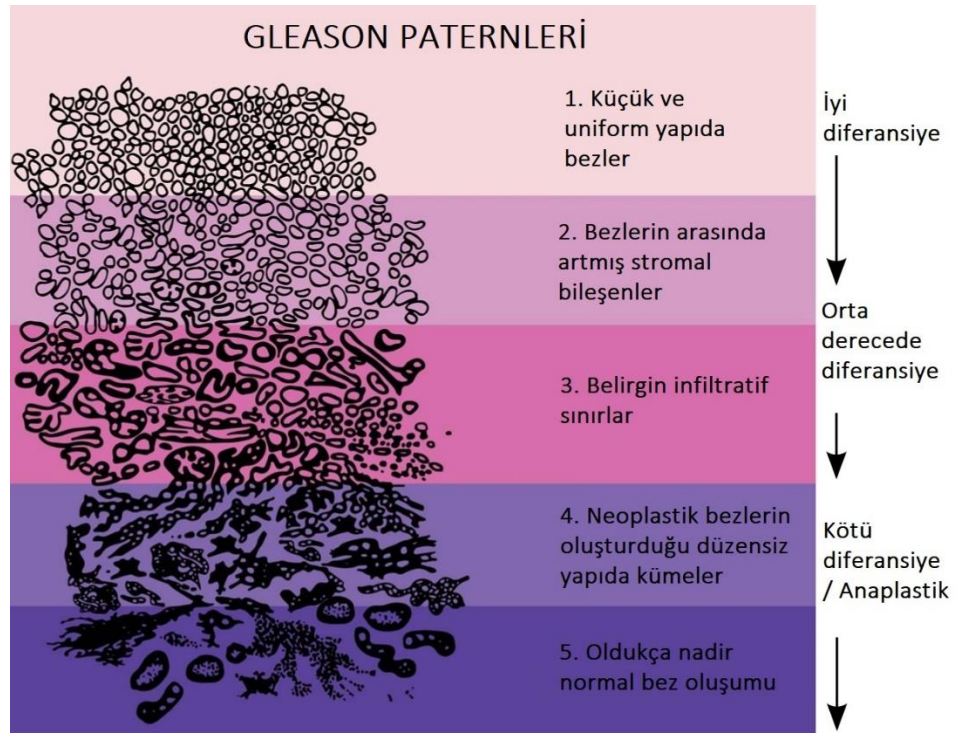
2.2. Prostat Kanseri (PKa)

2.2.1. Genel Bilgiler ve Epidemiyoloji

Prostattaki malignitelerin %95'ten fazlasını adenokarsinomlar oluşturmaktadır. PKa tabiri genelde adenokarsinomlar için kullanılmaktadır. PKa klinik önemi olmayan ve yavaş büyüyen düşük dereceli tümörlerden, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden metastatik hastalığa kadar uzanan geniş ve heterojen bir hastalık spektrumudur. Oldukça sık oluşu nedeniyle, dünya genelinde kanser ile ilişkili ölümlerin temel sebeplerinden biridir. Her yıl dünya genelinde yaklaşık 1,5 milyon insanın PKa tanısı aldığı düşünülmektedir (23). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2022 yılında 268.490 kişinin PKa tanısı alacağı ve bu kanserle ilişkili ölüm sayısının yaklaşık 34.500 olacağı öngörülmüştür (24).

PSA ile kanser taramasının başlangıcından sonra PKa insidansı belirgin artmıştır. Ancak düşük-riskli ve erken evre PKa tanılarının artışı "aşırı teşhis" ve "aşırı tedavi" tartışmalarını da beraberinde getirmiştir. Önerilen agresif tedavilerin uzun vadede oluşturabileceği impotans ve üriner inkontinans gibi yan etkilerin varlığı, aktif izlem yaklaşımının gelişmesine katkı sağlamıştır (25). Nitekim ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü'nün (USPSTF) 2012 yılındaki rutin PSA taraması karşıtı önerisini takiben düşük riskli hastalık insidansında belirgin azalma dikkati çekmiştir.

PKa tanısını doğrulamak, risk grubunu belirleyebilmek ve uygun tedaviye başlayabilmek için histopatolojik inceleme ve derecelendirme olmazsa olmazdır. PKa'nın histopatolojik derecelendirmesi için standart yaklaşım olarak Gleason skorlama sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemde prostat bezlerinin atipi derecesine göre en sık izlenen iki patern patolog tarafından belirlenir ve bu paternlerin toplamıyla Gleason skoru hesaplanır (Şekil 2.2.). Gleason 1 ve 2 paternleri günümüzde dikkate alınmadığı için PKa tanısı alan bir hastanın Gleason skoru 6 (3+3) ile 10 (5+5) arasında değişebilir.



Şekil 2.2. Prostatın patolojik derecelendirmesi (Gleason paternleri).

2014 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) Konsensüs Konferansı'nda Gleason derecelendirmesinde, güncel literatür ışığında bazı düzenlemeler yapılmış ve Gleason skorları prognostik açıdan beş alt kategoriye ayrılmıştır (Tablo 2.1.). ISUP tarafından önerilen yeni grup sistemi 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından da yayınlanmıştır (26, 27). Bu girişimin amacı Gleason sisteminin yerini almaktan çok, Gleason skorlarına dayalı, risk sınıflaması için daha elverişli ve daha kompakt bir sistem kurmaktır. Nitekim ISUP alt gruplarının prognostik başarısını değerlendirmek için 5 yıllık rekürrensiz sağkalıma bakılan bir çalışmada ISUP 1'den ISUP 5'e gidildikçe sağkalım oranları sırasıyla %95, %83, %65, %63 ve %35 olarak bulunmuştur (28).

Tablo 2.1. Prostat kanseri ISUP derece grupları.

ISUP derece grubu	Gleason skoru	Gleason paternleri
ISUP 1	≤ 6	$\leq 3+3$
ISUP 2	7	3+4
ISUP 3	7	4+3
ISUP 4	8	4+4, 3+5, 5+3
ISUP 5	9 ya da 10	4+5, 5+4, 5+5

Prostat biyopsisinde belirlenen Gleason skorlarının, nihai patolojik değerlendirme olarak kabul edilen radikal prostatektomi materyalinde belirlenen Gleason skoruyla uyumsuzluk gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Bu minör farklılıkların temelinde biyopsideki örneklem yetersizliğinin olduğu düşünülmektedir. “Hedefe yönelik biyopsi + standart biyopsi” kombinasyonunun kullanılması ve örnekleme yapan kişinin eğitimiyle bu uyumsuzluklar azaltılabilir (29).

2.2.2. Risk Faktörleri

PKa'nın temel risk faktörleri arasında yaş, ırk, aile öyküsü ve genetik faktörler yer alır. Kanıt düzeyi yüksek olmamakla birlikte diyet, obezite, hormon düzeyleri, prostatta infeksiyon ve inflamasyon varlığı, sigara ve alkol kullanımı gibi diğer faktörlerin de PKa sıklığını artırabileceği öne sürülmüştür (30).

2.2.2.1. Yaş

PKa, insan vücudunda yaş ile en kuvvetli ilişkiye sahip malignitelerden biridir. 40 yaştan önce oldukça nadir izlenen PKa, 65-74 yaşları arasında pik yapar. Özellikle yaşlı popülasyondaki “sessiz” prostat kanserinin sıklığı farklı ülkelerde yürütülen otopsi çalışmaları ile ortaya konmuştur. 30-40 yaş arası hasta grubunda “sessiz” prostat

kanserinin sıklığı %9 ila %31 arasında değişmekteyken, 70 yaş üstü hastalarda bu oran %31 ila %83 arasında bildirilmiştir (30, 31).

2.2.2.2. Irk

Siyah ırk, PKa gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Siyah ırkta insidans yüksekliğinin yanı sıra erken başlangıç yaşı, yüksek PSA seviyeleri, yüksek Gleason skorları, tanı anında ileri evre hastalık varlığı ve standart tedaviye erişim güçlüğü bildirilmiştir. Öte yandan bazı çalışmalara göre, uygun tedavi verildiğinde kanser evresinden bağımsız olarak beyaz ve siyah ırkta mortalite oranları benzer bulunmuştur (30, 32, 33).

2.2.2.3. Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler

PKa ile kalıtsal faktörler arasında güçlü bir ilişki vardır. Ailede PKa öyküsü olanlarda artmış PKa riski olduğu bilinmektedir. Riskin büyüklüğü etkilenen akrabaların sayısına, tanı alma yaşına ve akrabalık derecesine göre değişmektedir. Etkilenen akrabada kanser başlangıç yaşı 65'ten önceyse risk artışı daha fazladır (30, 34). Bruner ve arkadaşları konuya dair meta-analizlerinde, herhangi bir aile üyesinde PKa öyküsü olanlarda riskin 1,93 kat, ikinci dereceden akrabasında PKa öyküsü olanlarda riskin 1,88 kat, birinci dereceden akrabasında PKa öyküsü olanlarda ise riskin 2,22 kat arttığını bildirmiştir (35).

2.2.3. Klinik Prezantasyon

PKa'nın klinik prezantasyonu, tarama ile tespit edilen, asemptomatik, mikroskopik boyutta ve iyi diferansiye tümörlerden, semptomatik, agresif ve yüksek dereceli tümörlere uzanan geniş bir yelpazede değişkenlik gösterir. Tanı anında vakaların %73'ünde prostata sınırlı lokal hastalık, %14'ünde lenf nodu tutulumu yapmış bölgesel hastalık ve %7'sinde metastatik hastalık izlenir (3).

Hastaların önemli bir kısmında tanı anında yüksek PSA ve/veya şüpheli DRM dışında klinik bulgu ya da semptom yoktur. Lokal PKa nadiren hematüri ve hematospermi gibi non-spesifik üriner semptomlarla prezente olur. İleri evre hastalıkta ise kemik tutulumu nedeniyle ağrı sık izlenen bir semptomdur. Metastatik hastalığın

diğer semptomları arasında işeme güçlüğü, erektil disfonksiyon, inkontinans, kilo kaybı, anemiye bağlı yorgunluk ve spinal kord basısına bağlı nörolojik semptomlar yer alır (36).

2.3. PKa'ya Yönelik Klinik Değerlendirme ve Non-invaziv Tanısal Süreç

2.3.1. Dijital Rektal Muayene (DRM)

DRM, PKa varlığının araştırılması ve hasta takibi için kullanılan en eski klinik değerlendirme yöntemidir (37). DRM'de nodül, sertlik ya da asimetri tespit edildiğinde PSA değerinden bağımsız olarak biyopsi yapılması önerilmektedir. Bununla birlikte, değerlendirmenin kişiden kişiye değişkenlik göstermesi, literatürdeki heterojenite, kanıt düzeyinin yeteri kadar yüksek olmaması ve düşük sensitivitesi nedeniyle DRM'nin tek başına tanısal performansı şüphelidir (38). DRM rutin kanser taramasında önerilmemekte ve yapıldığında da PSA ve diğer klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir.

DRM'nin düşük sensitivitesi prostatın sadece posteriyor ile lateralindeki patolojileri tespit edebilmesiyle açıklanabilir. Her ne kadar bu bölgeler prostat kanserinin en çok geliştiği yerler olsa da özellikle anterior yarıdaki lezyonları parmakla palpe edebilmek mümkün değildir. Tümörlerin kayda değer bir kısmı (%25-35'i) DRM ile ulaşılamayacak bölgelerde yer almaktadır (36). Ayrıca, DRM ile küçük boyutlu kanser odaklarını tespit etmek de mümkün değildir. Tümörlerin önemli bir kısmı, DRM ile tespit edilebilecek kadar büyüdüğünde ileri evrede olduğu için, PSA ile erken tanı koymaya çalışmak klinik olarak daha anlamlıdır (36).

2.3.2. Prostat Spesifik Antijen ve Türevleri

2.3.2.1. Prostat Spesifik Antijen

PSA normal ve neoplastik prostat dokusunda üretilen glikoprotein yapısında bir enzimdir. Normal prostat dokusunda hücre başına üretilen PSA miktarı neoplastik dokuda üretilenden fazladır. Ancak PKa'da bazal hücre tabakasının yokluğu ve bazal membran bütünlüğünün kaybolması nedeniyle kan dolaşımına sızan PSA miktarı daha yüksek ölçülmektedir. Serumdaki total PSA değeri PKa'nın yaygınlığı hakkında fikir

verebileceği gibi kanser tanısı alan hastalarda risk grubunun belirlenmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de büyük klinik öneme sahiptir. PSA, tartışmalı olmakla birlikte, PKa taraması için de sıklıkla kullanılmaktadır (39).

Tarihsel olarak 4 ng/mL değeri normalin üst sınırı ve 4-10 ng/mL aralığı ise “gri zon” olarak kabul edilmekle birlikte, PSA sınırları için kabul görmüş genelgeçer bir değer yoktur. Erken dönem literatürde total PSA için normal aralık 0-4 ng/mL olarak kabul edilse de PKa vakalarının %20-25’inde total PSA (tPSA) değerlerinin 4 ng/mL’den düşük olduğu bilinmektedir. 4 ng/mL sınır değer olarak kullanıldığında testin duyarlılığı %20, özgüllüğü %60-70 olarak bulunmuştur (40). Bu değer biyopsi endikasyonu için sınır olarak kullanıldığında ise, PSA’sı 4-10 ng/mL aralığında olan vakaların %75’inin biyopsisinde neoplazi saptanmamıştır (41). Yüksek yalancı pozitiflik gereksiz hasta anksiyetesine ve biyopsi ile ilişkili komplikasyonlara neden olabileceği gibi sağlık harcamalarında da ciddi artışa da yol açmaktadır. PSA için sınır değer 10 ng/mL’ye yükseltildiğindeyse PPD %42’den %64’e yükselmektedir. Ancak bu aşamada tespit edilen kanserlerin yarısından fazlası ileri evre kanser olduğu için yüksek sınır değer kullanımı klinik açıdan anlamlı değildir (42).

Serum PSA konsantrasyonu prostattaki glandüler doku miktarıyla orantılı olduğu için yaşla birlikte artan prostat hacmi nedeniyle PSA değerlerinde artış olması normaldir. Oesterling ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 60 yaşındaki sağlıklı bir hastada PSA konsantrasyonunun yıllık %3,2 oranında arttığı gösterilmiştir. Yaşla birlikte artan PSA değerleri yaşa özgü sınır değerlerinin belirlenmesini gündeme getirmiştir (43). 1990’lı yıllarda yapılan çalışmalarda 40-49 yaş arasındaki popülasyon için 2,5 ng/mL, 50-59 yaş için 3,5 ng/mL, 60-69 yaş için 4,5 ng/mL ve 70 yaş üstü için 6,5 ng/mL üst sınır olarak önerilmiştir (44). Güncel bir meta-analizde ise bu yaş aralıkları için üst sınır değerleri sırasıyla 2,1 ng/mL, 3,2 ng/mL, 4,9 ng/mL ve 6,5 ng/mL olarak bulunmuştur (45). Aynı meta-analizde etnik gruplara göre de PSA değerleri arasında ciddi farklılıkların olduğu vurgulanmıştır (45).

Ayrıca literatüre göre PSA değerleri vücut-kitle indeksi ile ters orantılıdır. BPH için kullanılan 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin, ileri yaş hasta grubunun sıklıkla kullandığı asetaminofen, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, statinler ve bazı diüretiklerin de PSA değerini düşürebildiği bildirilmiştir. Sistoskopi, prostat biyopsisi,

üriner sonda varlığı gibi etkenler ise mekanik etkiler nedeniyle PSA konsantrasyonunu değiştirebilmektedir. Bu nedenle PSA değerini değerlendirirken hastanın klinik durumunu bir bütün olarak ele almak oldukça önemlidir (46).

Tüm bunların yanı sıra PSA seviyeleri, biyokimyasal analiz sürecindeki ölçüm farklılıkları ya da biyolojik değişkenlik nedeniyle, tekrarlayan ölçümlerde varyasyon gösterebilir. Bu durum PSA seviyesinde yalancı artışlara neden olabilir. 3658 hastanın örnekleri üzerinde yapılan bir çalışmada ortalama analitik varyasyonun yaklaşık %6 olduğu, ortalama biyolojik varyasyonun da %14'ten az olduğu bulunmuştur. PSA'da %30'dan fazla artışın ise beklenen rastgele varyasyondan çok gerçek bir artışa işaret ettiği belirtilmiştir (47).

Bu konuyla ilgili bir diğer önemli kavram da PSA dalgalanmasıdır. PSA dalgalanması, aralarında 1 yıldan daha kısa süre bulunan iki farklı PSA ölçümündeki mutlak aylık değişimin matematiksel bir ölçütüdür. PSA dalgalanması da yüksek PSA değerleri nedeniyle kafa karıştırabilir. Ne var ki, PSA dalgalanması kanser olmayan hastalarda kanserli hastalara göre önemli ölçüde daha fazladır. Dalgalanmanın büyüklüğü de bazal PSA değeri ile koreledir. Bu nedenle, takipte geniş PSA dalgalanması olan hastalarda, bazal PSA seviyeleri yüksek olsa dahi, PKa olasılığının düşük olabileceği ve seri PSA takibinin bir izlem seçeneği olabileceği akılda tutulmalıdır (48).

PSA'nın organ spesifik bir belirteç olduğu ancak PKa'ya spesifik olmadığı dikkat edilmesi gereken bir diğer noktadır. BPH ve prostatik enfeksiyon/inflamasyon da PSA değerlerinde yükselmeye neden olabilir. Özellikle BPH'ı ve PKa'sı olan hastalarda PSA değerleri arasında kayda değer bir örtüşme vardır (46). Tüm bu nedenlerle daha sensitif ve spesifik biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç doğmuştur. Klinik yönetimi şekillendirebilmek için çeşitli PSA türevleri tanımlanmış ve klinikte kullanılmıştır.

2.3.2.2. Serbest PSA ve Serbest/Total PSA Oranı

Serbest PSA, total PSA'nın serumdaki antiproteazlar ile kompleks oluşturmayan ve kanda serbest halde bulunan bileşenidir. Total PSA'nın %5 ila 40'ı

serbest formda bulunur. Kendi başına tanısıl değeri yoktur, ancak serbest/total PSA oranını hesaplamak için kullanılır. Serbest/total PSA oranı ile PKa olasılığı ve hastalığın agresifliği arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Özellikle PSA değeri gri zonda (4-10 ng/mL) yer alan vakalarda serbest/total PSA oranının PKa tespitinde yüksek sensitiviteye sahip olduğu öne sürülmüştür (40). Çok merkezli prospektif bir çalışmada serbest/total PSA oranı %10'un altındaki vakaların %56'sında PKa saptanırken, PSA oranı %25'ten büyük vakalarda PKa oranı %8 bulunmuştur (49). Öte yandan, 2018 yılındaki bir meta-analiz PSA'sı gri zonda yer alan hastalarda serbest/total PSA oranının %70 duyarlılık ve %55 özgüllüğe sahip olduğunu ortaya koymuştur (50). Aynı metaanalizde düşük tanısıl performans nedeniyle bu oranın diğer klinik bulgularla birlikte kullanılması gerektiği belirtilmiştir (50).

Literatürde serbest/total PSA oranına hangi PSA aralığındaki hastalarda bakılacağı ve eşik değerin kaç olduğu ile ilgili genelgeçer bir kabul yoktur. PSA'sı gri zonda (4-10 ng/mL) yer alan Türk hasta popülasyonu üzerinde, farklı yaş gruplarında serbest/total PSA oranının sınır değerlerini belirlemeye yönelik yapılan bir validasyon çalışmasında tüm yaş grupları için optimum sınır değeri %10, sadece 60 yaş üstü hasta grubu içinse optimum sınır değeri %15 olarak bulunmuştur (51).

Çin'de yapılan bir çalışmada, "geniş PSA gri zonu" kavramıyla yola çıkılarak PSA değeri 2-25 ng/mL aralığında yer alan 50 yaş üstü hastalar değerlendirilmiş ve serbest/total PSA değeri için optimum sınır değeri %15,5 olarak önerilmiştir (52).

Literatürde PSA oranı için önerilen sınır değerlerde değişkenlik olmakla birlikte, %10 sınır değerinin daha yüksek özgüllüğe sahip olduğu bilinmektedir. Örneğin Türk popülasyonu üzerinde yapılan çalışmada bu sınır değer için farklı yaş gruplarında özgüllük %85 ila %90 arasında değişmiştir (51).

2.3.2.3. PSA Dansitesi (PSAD)

PSAD, total PSA'nın prostat hacmine bölünmesiyle hesaplanan ve klinikte sıklıkla kullanılan önemli bir parametredir. Literatürde PSAD değerleri hesaplanırken genellikle TRUS ile ölçülen prostat hacimleri kullanılmaktadır. Genel olarak, 0,15

ng/mL²'den büyük PSAD değerleri PKa ile, daha düşük PSAD değerleri ise BPH ile ilişkili bulunmuştur (46).

PSAD hesaplanmasında prostat hacmi gerekli bir değişken olduğu için hacmin doğru ölçülmesi büyük öneme sahiptir. Ancak kullanıcı bağımlı bir tetkik olan TRUS ile yapılan ölçümler sonrasında hesaplanan PSAD değerlerinde aynı hastada bile %15'e varan sapmalar görülebilmektedir (53). Mp-MRG'nin tanısal süreçte daha aktif kullanılmasıyla birlikte, hacim hesabı için alternatif bir modalite ortaya çıkmıştır. Paterson ve arkadaşları prostatektomi sonrası patolojik spesimenin hacmini altın standart kabul ederek, MRG ve TRUS'tan yapılan prostat hacim ölçümlerini karşılaştırmış ve MRG'nin daha güvenilir olduğunu ortaya koymuştur (54). Bhat ve arkadaşları ise MRG'den ölçülen hacim kullanılarak hesaplanan PSAD değerlerinin (mPSAD) biyopsi öncesi ka-PKa olasılığının öngörülmesinde kayda değer katkı sağladığını göstermiştir (55).

Yusim ve arkadaşlarının PSA değeri 20 ng/mL'den az olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, PSAD'nin biyopsi sonuçlarını öngörmeye PSA değerlerinden daha başarılı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada PKa varlığı için 0,15 ng/mL², ka-PKa varlığı içinse 0,20 ng/mL² optimum PSAD sınır değeri olarak önerilmiştir. PSAD'si 0,19 ng/mL'den büyük olan hasta grubunda, ka-PKa olasılığı %30-60 arasında iken, PSAD'si 0,09 ng/mL²'nin altındaki hastalarda bu oran sadece %4 olarak bulunmuştur. PSAD'si 0,09-0,19 ng/mL² aralığında olan hasta grubunda da ka-PKa olasılığı rölatif olarak düşük (%8,5) hesaplanmıştır. Bu grupta yer alan hastalarda kanser riski prostat hacmine göre değişmektedir. Prostat hacmi 33 mL'den küçük hasta grubunda ka-PKa oranı %17 iken, prostatı daha büyük olan grupta bu oran %6,8 olarak bulunmuştur (56). Bu çalışmadaki bulgular Yu ve arkadaşlarının 1998 yılındaki bulgularını desteklemektedir. Yu ve arkadaşları, PSA değeri 4-20 ng/mL olan hastalarda yaptıkları analizler sonrasında, biyopsinin PSAD>0,20 ng/mL² olduğunda ya da şüpheli DRM varlığında yapılması gerektiğini öne sürmüştür (57). Sonuç olarak, klinik pratikte PSA değerlerine PSAD'nin entegrasyonu gereksiz biyopsileri önleyebilmekte ve hasta yönetimine katkı sağlamaktadır.

2.3.2.4. PSA Artış Hızı (PSA Velositesi)

PSA takibi için geliştirilmiş bir diğer yaklaşım da artış hızıdır. Zamanla yükselen PSA değerlerinin PKa'yı yansıtma olasılığı, stabil seyreden PSA değerlerine göre daha olasıdır. Ayrıca PSA artış hızının sadece tanı sürecinde değil prognozda da yardımcı olabileceğine dair yayınlar vardır. Örneğin D'Amico ve arkadaşları, prostat kanserli hasta grubunda yaptıkları çalışmada, tanıdan önceki yıl içerisinde 2 ng/mL'nin üzerinde PSA artışı gösterenlerde definitif tedavi sonrası kanser kaynaklı ölüm riskinin arttığını göstermiştir (58).

Bununla birlikte PSA artış hızının nasıl ölçüleceği ve sınır değeri ile ilgili bir uzlaşma sağlanamamıştır. Ancak genel olarak PSA artış hızının en az 12-18 aylık bir periyotta yapılmış en az üç ayrı PSA ölçümünden hesaplanması önerilmektedir. Literatürde PSA artış hızı ile ilgili çok sayıda çalışma vardır ve tarihsel süreçte oldukça farklı sonuçlar bulunmuştur (59). Güncel literatürde PSA artış hızıyla ilgili çelişen bulgular ve öneriler vardır. Bazı kaynaklarda, PSA değeri 4 ng/mL'den yüksek olan hastalarda yıllık 0,75 ng/mL ve PSA değeri 4 ng/mL'den düşük hastalarda ise yıllık 0,1-0,5 ng/mL artışın önemli olabileceği vurgulanmaktadır (60). Başka kaynaklardaysa, diğer endikasyonların yokluğunda, yüksek PSA artış hızının tek başına biyopsi endikasyonu kabul edilmesini destekleyebilecek düzeyde kanıt olmadığı vurgulanmış ve PKa tespiti ile ilgili kılavuz yayınlayan kuruluşların PSA hızına ilişkin referansları kaldırması önerilmiştir (61, 62).

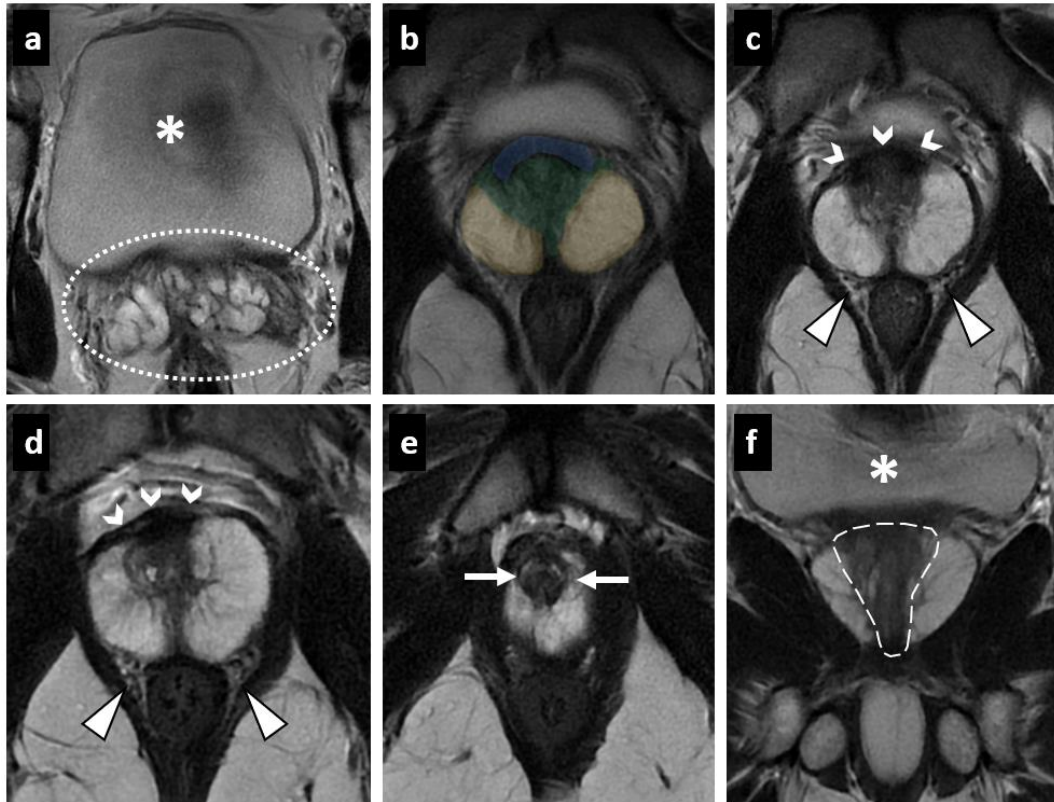
2.3.2.5. PSA İkilenme Zamanı (“Doubling Time”)

PSA'nın zamanla değişimini gösteren bir diğer yöntem de PSA ikilenme zamanı (“doubling time”)’dir.

PSA ikilenme zamanı $[\log_2 x (\text{zaman farkı})] / [\log (\text{Son PSA}) - \log (\text{ilk PSA})]$ formülü ile hesaplanır (40). PKa tanısından çok tedaviye yanıtı değerlendirme için kullanılan bir değişkendir.

2.3.3. Multiparametrik Prostat MRG (mp-MRG) Tetkiki

İlk prostat MRG incelemesi 1980'li yılların başında 0,08 Tesla manyetik alan gücüne sahip cihazla yapılmıştır. O zamandan bu yana, daha yüksek manyetik alan gücüne sahip cihazlar kullanıma girmiş, MR donanım ve yazılımında kayda değer gelişmeler olmuştur. Teknolojik ilerlemeler sonucu görüntüleme çözünürlüğünün artması, tetkik süresinin kısalması ve ileri görüntüleme sekanslarının kullanıma girmesi, lezyon tespitinin yanı sıra anatomik görüntülemenin kalitesini de yükseltmiştir (Resim 2.1.).



Resim 2.1. Mp-MRG'de normal prostat anatomisi.

35 yaşında hastanın 3 Tesla manyetik alan şiddetine sahip MR cihazındaki mp-MRG görüntüleri, PSA: 0,57 ng/mL, mPSAD: 0,04 ng/mL², pelvik ağrı, kronik prostatit şüphesi. Sırasıyla kranyalden kaudale doğru alınan aksiyal T2A görüntülerde (a-e) ve koronal T2A görüntüde (f) normal zonal anatomi ve anatomik yapılar izleniyor. Bazal (b, c), mid (d) ve apekten (e) geçen kesitlerde yüksek sinyal intensiteli periferik zon diğer zonlardan kolaylıkla ayırt edilebiliyor (sarı bölgeler, b). Bazal ve

mid düzeyde anteriyorda yerleşimli belirgin hipointens anteriyor fibromusküler stroma izleniyor [(mavi bölge, b), (küçük ok başları, c ve d)]. Aksiyal kesitlerde santral zon ve transizyonel zonun birleşimiyle oluşan santral gland (yeşil bölge, b), yoğun stromal doku içeriği nedeniyle periferel zona göre daha düşük sinyal intensitesinde. Santral zon, koronal kesitlerde ters dönmüş hipointens koni şeklinde daha net olarak seçilebiliyor (kesikli çizgiler, f). Mesane (asteriskler, a ve f), seminal veziküller (kesikli elips, a), saat 5 ve 7 yönündeki nörovasküler demetler (büyük ok başları, c ve d) ve distal prostatik üretra (oklar, e) görüntülerde izlenen diğer önemli anatomik yapılar. Bulgular PI-RADS 1 ile uyumlu.

Günümüzde mp-MRG olası prostat kanserlerinin görüntülenmesinde, biyopsi için hasta seçiminde, biyopsi kılavuzluğunda, hasta takibinde, kanser tanısı alan hastaların lokal evrelemesinde ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesinde kullanılan temel non-invaziv bir tetkik haline gelmiştir.

Literatürde MRG'nin tanısal algoritmadaki yeri hakkında genelgeçer bir konsensus yoktur. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) 2019 yılındaki güncellenmiş kılavuzunda ilk biyopsiden önce MRG yapılmasını önermiştir. İngiltere Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) de klinik olarak lokal prostat kanserinden şüphelenilen hastalarda mp-MRG'yi ilk basamak test olarak önermektedir (63). Öte yandan planlanan biyopsi öncesinde tüm erkekler için mp-MRG yapılması, altyapı yetersizliği, teknik-ekonomik nedenler ve klinik tecrübe ile ilişkili sınırlılıklar nedeniyle birçok klinikte mümkün değildir. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzlarında biyopsi öncesi MRG opsiyonunun göz önünde bulundurulması önerilmiş ancak hasta seçimi ile ilgili ek önerilere yer verilmemiştir. Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ise tüm biyopsi-naïve hastalar için biyopsi öncesi rutin MRG önerisini destekleyen yeterli kanıt olmadığına dikkat çekmiş, biyopsi için klinik endikasyonu gri zonda olan hasta grubunda (minimal PSA artışı, normal PSA varlığında anormal DRM, çok genç ya da çok yaşlı hastalar gibi) MRG'nin kullanılabileceğini belirtmiştir (63).

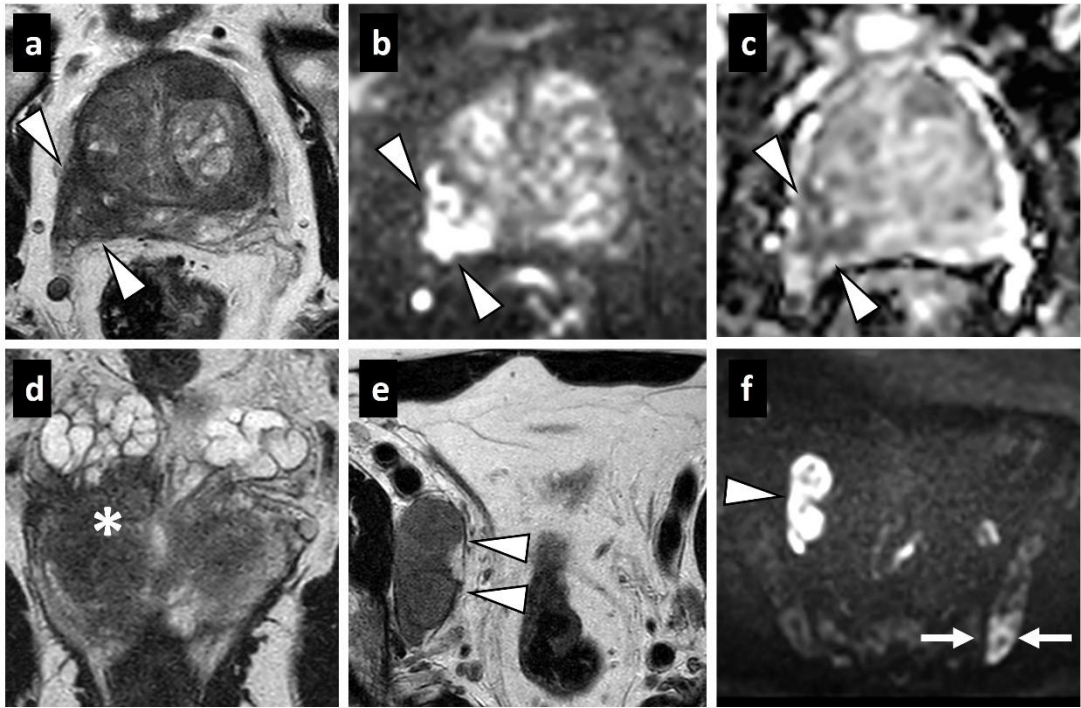
Rutin prostat MR görüntülemesinde alınması önerilen 3 temel görüntüleme sekansı vardır. Anatomik değerlendirme için T2AG, fonksiyonel değerlendirme içinse DAG ve DKG yapılır. Bunlara ek olarak T1-ağırlıklı görüntüleme de yapılabilir. Bu

sekanslar için önerilen teknik parametreler PI-RADS v2.1 kılavuzunda detaylı olarak belirtilmiştir (11). Çok sekans gerektirdiği için bu görüntüleme şekli multiparametrik prostat MRG olarak adlandırılmaktadır. Bununla birlikte kontrast madde kullanmadan sadece T2AG ve DAG sekanslarından oluşan, sekans sayısını ve görüntüleme süresini azaltmayı amaçlayan, biparametrik prostat MRG protokolü de tanımlanmıştır.

2.3.3.1. Anatomik Görüntüleme

2.3.3.1.1. T2-Ağırlıklı Görüntüleme (T2AG)

T2A görüntüler lokal dokudaki sıvı miktarına göre kontrast oluşturarak, prostat zonlarının kolaylıkla ayırt edilebilmesini, prostat kapsülü, seminal veziküller ve nörovasküler demetler gibi prostat kanserinde lokal evreleme için önemli anatomik yapıların ise detaylı değerlendirilebilmesini sağlar (Resim 2.2.). Bu nedenle çok düzlemlili ve yüksek çözünürlüklü T2A görüntüler anatomik değerlendirmede kullanılan temel sekansdır.



Resim 2.2. İleri evre prostat kanserinin görüntüleme bulguları.

66 yaşında hastanın mp-MRG görüntüleri, PSA:45,5 ng/mL, mPSAD: 0,35 ng/mL², dijital rektal muayenede sağda ele gelen sertlik. a-c) Sırasıyla aksiyal T2A, aksiyal

$b=1400 \text{ s/mm}^2$ DAG ve ADC görüntülerde, bazalde sağ periferal zonda kısıtlanmış difüzyon gösteren (ADC: $1100 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$), ekstraprostatik uzanımı bulunan, T2A hipointens lezyon PI-RADS 5 ile uyumlu (oklar). d) Koronal T2A görüntüde lezyonun sağ prostatoseminal köşedeki yerleşimi ve sağ seminal vezikül invazyonu izleniyor (asterisk). e-f) Aksiyal T2A ve $b=1400 \text{ s/mm}^2$ DAG görüntülerde, sağ parailiyak lenfadenopatiler (ok başları) ve sol iliyak kemikteki metastaz (oklar) izleniyor. MR-TRUS füzyon biyopsisinin sonucu Gleason 4+5 (ISUP 5) olarak raporlandı.

T2A görüntüleme teknik olarak iki boyutlu hızlı-spin-eko veya turbo-spin-eko sekansları kullanılır ve görüntüler prostat aksına göre ayarlanmış aksiyal-oblik ve koronal-oblik düzlemler ile sagittal düzlemde alınır (64).

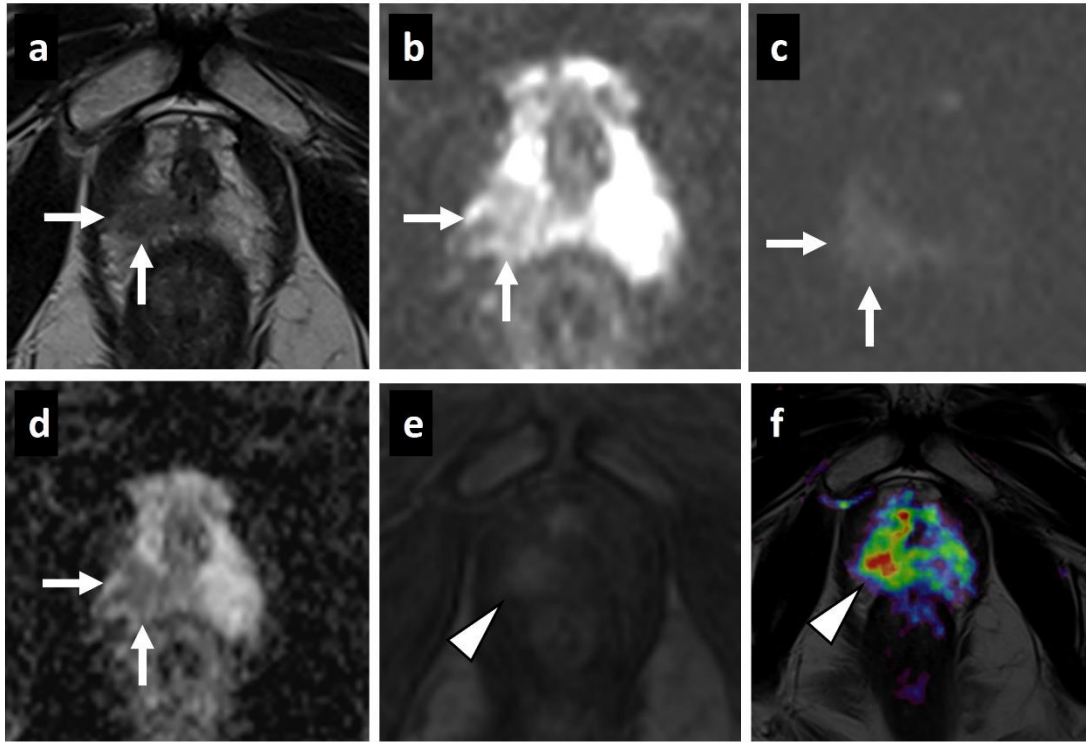
2.3.3.2. Fonksiyonel Görüntüleme

2.3.3.2.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) ve ADC Haritası

DAG, dokudaki su moleküllerinin Brownian hareketliliğini ölçerek dokunun hücreliliği hakkında fikir veren önemli bir görüntüleme sekansıdır. ADC ise bu hareketteki kısıtlanmayı yansıtan nicel bir ölçüttür. Genel olarak, yüksek dereceli prostat kanserinde, artmış hücrelilik nedeniyle fokal olarak kısıtlanmış serbest su difüzyonu beklenir. Kısıtlanmış difüzyon, ilgili ADC görüntüsünde fokal düşük sinyal ve yüksek b değerli DAG sekansında ise fokal yüksek sinyal olarak tespit edilebilir. Teknik olarak, DAG yapılırken spektral yağ baskılama ile kombine edilmiş nefes tutmasız spin eko EPI (ekoplanar görüntüleme) sekansının kullanımı önerilmektedir (11).

B-değeri DAG için önemli bir teknik parametre olup görüntüleme anında dokuya uygulanan gradientin büyüklüğü ve süresi ile ilişkilidir. PI-RADS v2.1'e göre yüksek b-değeri (en az 1400 s/mm^2) olan görüntüler tümör tespiti ve doğru PI-RADS sınıflaması için olmazsa olmazdır. Ayrıca ADC haritalarının oluşturulabilmesi için en az 2 farklı b-değeri gereklidir. ADC hesabının düşük b-değeri ($50-100 \text{ s/mm}^2$) ve orta b-değeri ($800-1000 \text{ s/mm}^2$) kullanılarak yapılması önerilmektedir. Çünkü yüksek b-değeriyle oluşturulan ADC haritasında difüzyon kurtosis etkisi izlenir ve daha uzun TE (eko zamanı) nedeniyle artifaktlara daha yatkındır (11). ADC hesaplanırken, artan

b değerleri için mono-eksponensiyal sinyal kaybı modeli uygulanmaktadır (65). ADC değeri ile Gleason paterni arasındaki ilişkinin keşfi ve doğrulanmasıyla mp-MRG'nin gelişiminde büyük bir ilerleme sağlamıştır. ADC değeri, tümörün Gleason derecesi ile ters orantılıdır (66). ADC değeri $800 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ veya daha düşük olan lezyonların klinik anlamlı kanser olma olasılığı yüksektir (Resim 2.3.).



Resim 2.3. Düşük ADC'ye sahip yüksek dereceli neoplastik lezyon.

73 yaşında hastanın mp-MRG görüntüleri, PSA: 8,72 ng/mL, mPSAD: 0,31 ng/mL². Dijital rektal muayene hasta istemediği için yapılamamış. a-d) Sırasıyla aksiyal T2A, aksiyal $b=0 \text{ s/mm}^2$ DAG, $b=1400 \text{ s/mm}^2$ DAG ve ADC görüntülerde, apekte sağ periferal zon yerleşimli, kısıtlanmış difüzyon gösteren ($\text{ADC}: 700 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) PI-RADS 4 lezyon (oklar) izleniyor. e-f) DKG'de erken arteriyal kontrastlanma pozitif ve renklendirilmiş perfüzyon haritasında (iAUC) lezyonda artmış perfüzyon mevcut (ok başları). MR-TRUS füzyon biyopsi ve takiben yapılmış radikal prostatektominin patolojik inceleme sonucu Gleason 4+5 (ISUP 5) olarak raporlandı.

T2A sinyali yüksek olan lezyonlar bazen difüzyon kısıtlamamasına rağmen yüksek b-değerli görüntülerde parlak görülebilir. “T2 parlama” etkisi olarak da bilinen

bu durum hatalı yorumlamalara neden olabileceği için, DAG'deki bulgular her zaman ADC haritasıyla birlikte yorumlanmalıdır.

2.3.3.2.2. Dinamik Kontrastlı Görüntüleme (DKG)

DKG, düşük moleküler ağırlıklı gadolinyum bazlı kontrast maddenin intravenöz enjeksiyonunun öncesinde, enjeksiyon sırasında ve sonrasında elde edilen seri T1-ağırlıklı görüntülerden oluşan ve doku kanlanmasının non-invazif olarak değerlendirilmesini sağlayan bir görüntüleme sekansıdır. Hızlı görüntüleme yapabilmek ve doku perfüzyon kinetiklerini değerlendirebilmek için 3D T1-ağırlıklı spoiled gradient-recalled eko sekansları kullanılır (11). Genel olarak, neoplastik dokularda artmış anjiogenez nedeniyle kapiller geçirgenliği yüksek dezorganize damarlar ortaya çıktığı için, kanser dokusunda normal dokulara göre artmış ve hızlı kontrastlanma beklenmektedir. Erken kontrastlanmayı tespit edebilmek için yüksek temporal çözünürlük gereklidir. PI-RADS v2.1'e göre, temporal çözünürlük en az 15 saniye, toplam görüntüleme süresi ise en az 2 dakika olmalıdır. Bununla birlikte yeterli uzaysal çözünürlük ve görüntü kalitesi korunduğu sürece temporal rezolüsyon için bir üst sınır yoktur. DKG'de yağ baskılama/çıkarma tekniklerinin kullanımı da önerilmektedir (11).

DKG diğer sekanslara eklendiğinde kanser tespitinde tanısal doğruluğu artırmaktadır. Bununla birlikte tek başına değerlendirildiğinde özgüllükten yoksundur. Çünkü prostatit varlığında ve BPH nodüllerinde de erken arteryal kontrastlanma izlenebilmektedir (67). Ayrıca merkezler arasında uygulama farklılıkları ve standardizasyondaki eksiklikler DKG'nin tanısal performansı ile ilgili değişken sonuçlar bulunmasına neden olmaktadır.

2.3.4. PI-RADS (“Prostate Imaging Reporting and Data System”)

2.3.4.1. Tarihçe

2000'li yıllarda hasta yönetimde mp-MRG'nin daha sık kullanılmasıyla analiz edilmesi gereken geniş bir veri yükü ortaya çıkmıştır. Bu verinin klinisyen ve hasta için yararlı olabilmesi için doğru ve anlaşılabilir şekilde raporlanması gerektiğinden yapılandırılmış raporlama ihtiyacı doğmuştur. Yapılandırılmış raporlama,

radlyologların karmaşık bilgileri kısa, net ve anlaşılabilir şekilde iletmesine olanak tanıyan önemli bir kavramdır. Yapılandırılmış raporlamanın temel amacı belirsizliği azaltmak olup prostat görüntülemesi için kanser olasılığını gösteren farklı skorlama sistemleri önerilmiştir. Prostat Tanısal Görüntüleme Konsensus Toplantısı panelinde (PDICMP) önerilen 5'li Likert skalası ve 2012 yılında ESUR tarafından önerilen PI-RADS v1 bu skorlama sistemlerinin ilk örnekleri arasındadır (68).

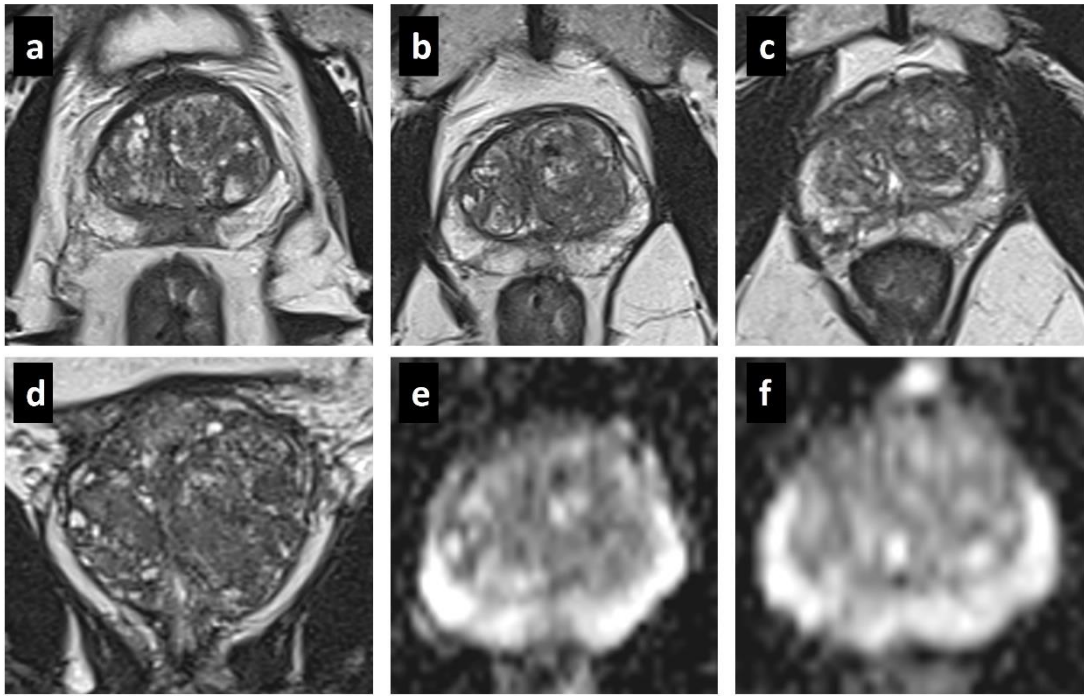
2.3.4.2. PI-RADS v1

PI-RADS v1'de lezyonlar T2AG, DAG, DKG ve opsiyonel olarak MR Spektroskopi (MRS) sekanslarında ayrı ayrı değerlendirilir, her bir lezyon için her bir sekansda 1 ile 5 arasında puan verilir ve puanların toplamına göre kanser riski belirlenir. Dolayısıyla MRS kullanıldığında bir lezyonun skoru 4-20 arasında, MRS kullanılmadığında ise 3-15 arasında değişebilir. Meta-analizler sonucunda PI-RADS v1'in %78 duyarlılık ve %79 özgüllükle iyi tanısal performans gösterdiği gösterilmiştir. Ancak skorlama sisteminin karmaşıklığı ve MRS'nin opsiyonel olması nedeniyle toplam skorlar arasındaki tutarsızlıklar PI-RADS v1'in önemli kısıtlılıklarıdır. Ayrıca lezyon lokasyonuna göre her bir sekans farklı tanısal performans göstermektedir. Örneğin DAG PZ'deki, T2AG ise TZ'deki lezyonların tespitinde diğer sekanslara göre daha başarılıdır. Bu durum PI-RADS v1'de dikkate alınmamış olup PI-RADS v2'nin geliştirilmesinde önemli köşe taşlarından biri olmuştur (69).

2.3.4.3. PI-RADS v2

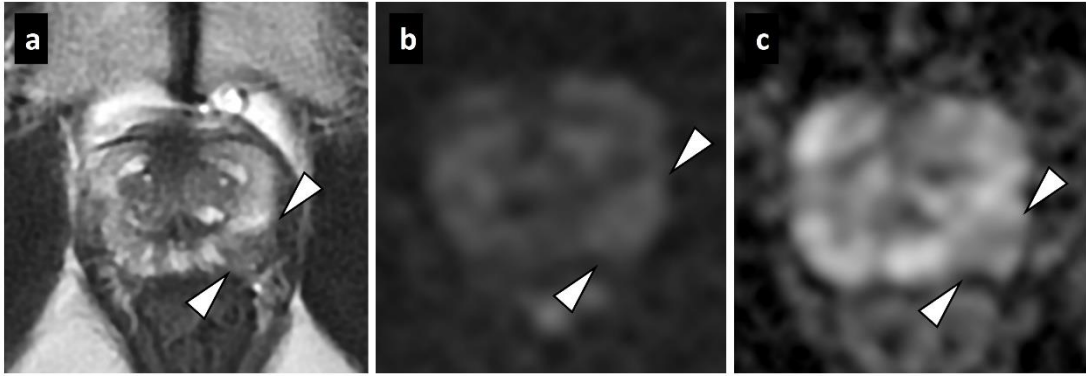
PI-RADS v1'in kısıtlılıklarını gidermek, interdisipliner iletişimi güçlendirmek, görüntüleme protokollerindeki ve yorumlamadaki farklılıkları azaltmak için 2015 yılında PI-RADS v2 geliştirilmiştir. Bunlara ek olarak bazı spesifik önerilerle klinik karar verme sürecinde hasta yönetimine katkı sağlamak da amaçlanmıştır. PI-RADS v2'de ka-PKa olasılığına göre 5 değerlendirme kategorisi belirlenmiştir. PI-RADS 4-5 kategorileri ka-PKa olasılığı yüksek olan lezyonları işaret etmektedir ve bu lezyonlar için biyopsi yapılabilir. PI-RADS 1-2 kategorileri ise ka-PKa olasılığının düşük

olduğu gruplardır ve genelde biyopsi gerektirmezler. Ancak bu vakalarda dahi ka-PKa izlenebileceği için hasta yönetiminde klinik şüphe esastır (Resim 2.4.). PI-RADS 3 lezyonların ise yönetimi diğer klinik bulgulara, klinisyenin tecrübesine ve hastanın tercihlerine göre değişmektedir. Duruma göre erken dönemde biyopsi ya da klinik izlem yaklaşımları tercih edilebilir (Resim 2.5. ve Resim 2.6.).



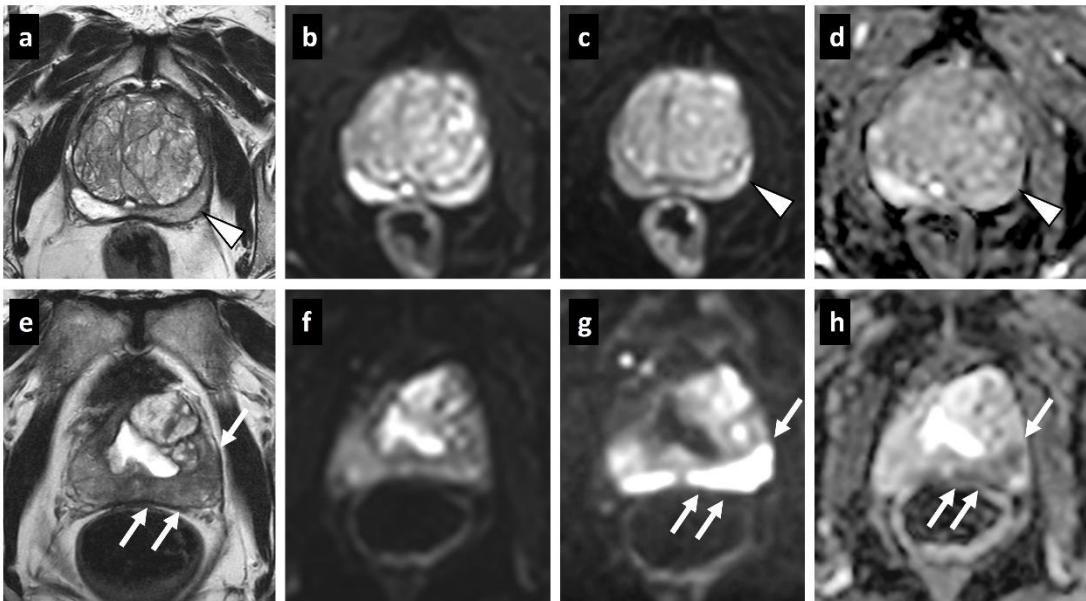
Resim 2.4. PI-RADS 2 vakada mp-MRG’de yalancı negatiflik.

54 yaşında hastanın mp-MRG görüntüleri, PSA: 10,91 ng/mL, mPSAD: 0,16 ng/mL², dijital rektal muayenede şüpheli bulgu yok. a-d) Sırasıyla bazal, mid, apeks düzeyinden geçen aksiyal T2A kesitler ve koronal T2A kesitte, transizyonel zonda BPH nodüllerine ikincil «organize kaos» görünümü izleniyor. Mid gland (b) ve apekte (c) periferel zonlardaki çizgisel ve kama şekilli sinyal değişiklikleri PI-RADS 2 ile uyumlu. e-f) Mid ve apeks düzeyinden geçen ADC kesitleri. ADC haritalarında kayda değer bulgu yok. Mp-MRG’de lezyon izlenmemesine rağmen PSA yüksekliğinin sebat etmesi nedeniyle yapılan standart 12 kadran biyopside sağ mid glandda ve uzak lateralde toplam 4 korda Gleason 3+3 (ISUP=1) kanser saptandı. Radikal prostatektomi sonrası patolojik incelemede sağ lob posteriyorda, apekten başlayarak mid glanda dek uzanan ve bezin %5’ini kaplayan Gleason 3+4 (ISUP 2) PKa olarak raporlandı.



Resim 2.5. PI-RADS 3 vakada erken dönemde biyopsi yaklaşımı.

48 yaşında hastanın mp-MRG görüntüleri, PSA: 2,1 ng/mL, mPSAD: 0,09 ng/mL², dijital rektal muayenede solda şüpheli sertlik. a-c) Sırasıyla aksiyal T2A, b=1400 s/mm² DAG ve ADC görüntülerinde, apekte sol periferik zonda, T2A hipointens, hafif kısıtlanmış difüzyon gösteren (ADC: 1200 x 10⁻⁶ mm²/s) PI-RADS 3 ile uyumlu lezyon izleniyor (ok başları). MR-TRUS füzyon biyopsi ve takiben yapılan radikal prostatektominin patolojik inceleme sonucu Gleason 3+3 (ISUP 1) PKa olarak raporlandı.



Resim 2.6. PI-RADS 3 vakada klinik ve radyolojik izlem yaklaşımı.

a-d) 62 yaşındaki hastanın ilk mp-MRG görüntüleri, PSA:16,5 ng/mL, prostat hacmi: 136 mL, mPSAD: 0,12 ng/mL². Dijital rektal muayenede şüpheli bulgu yok. Daha önce 4 kez negatif biyopsi öyküsü var. a) Aksiyal T2A görüntüde mid gland düzeyinde sol periferel zonda diffüz hipointens saha dikkati izleniyor (ok başı). b) Aksiyal b=0 s/mm² DAG görüntüde kayda değer bulgu yok. c-d) Mid gland düzeyinde, sol periferel zon yerleşimli, aksiyal b=1400 s/mm² DAG görüntüde hafif hiperintens (c) ve ADC haritasında ise hafif hipointens (d) PI-RADS 3 ile uyumlu 5 mm çapında lezyon izleniyor (ok başları). Lezyonun ADC değeri $1800 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve lezyonda erken arteryal kontrastlanma yok (gösterilmedi). Görüntüleme bulguları ışığında hastaya klinik takip yapılmasına karar verildi. 2 yıllık izlemde PSA değerleri 11,5 ng/mL'ye kadar düştü ancak 2. yılın sonunda BPH'a bağlı akut üriner retansiyon geliştiği için açık prostatektomi kararı alındı. Açık prostatektomi sonrası histopatolojik incelemede malignite lehine bulgu saptanmadı ve klinik takibe devam edildi. Post-operatif dönemde PSA değerleri 2 ng/mL'nin altına inmesine rağmen post-operatif 1. yılın sonunda kontrol PSA düzeyi 4,9 ng/mL olarak saptandı. PSA yüksekliği nedeniyle ilk mp-MRG'den 3 yıl sonra kontrol mp-MRG çekildi. e-h) 65 yaşındaki hastanın kontrol mp-MRG görüntüleri, prostatın santralinde geçirilmiş cerrahiye ikincil defekt izleniyor, PSA: 4,9 ng/mL, prostat hacmi: 41 mL, mPSAD: 0,12 ng/mL². Dijital rektal muayenede şüpheli bulgu yok. e) Aksiyal T2A görüntüde mid gland düzeyinde sol periferel zonu kaplayan belirsiz sınırlı hipointens lezyon izleniyor (oklar). f-h) Sırasıyla aksiyal b=0 s/mm² ve b=1400 s/mm² DAG görüntüleri ile ADC haritasında, sol periferel zonda yerleşimli, belirgin difüzyon kısıtlayan yaklaşık 2 cm çapında lezyon PI-RADS 5 ile uyumlu (oklar). Lezyonun ADC değeri $800 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve lezyonda erken arteryal kontrastlanma var (gösterilmedi). Klinik ve radyolojik bulgular ışığında hastaya yapılan MR-TRUS füzyon biyopsisinde, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi zemininde Gleason 5+3 adenokarsinom saptandı. Takiben yapılan radikal prostatektomide sol lobda iki odak halinde, tüm bezin yaklaşık %5'ini kaplayan ve ekstraprostatik uzanımı bulunmayan Gleason 3+5 adenokanser tespit edildi.

PI-RADS v2'de her bir sekans için minimum kabul edilebilir parametreler belirlenmiştir. Bunlar arasında kesit kalınlığı, görüntüleme alanının genişliği, kontrast dozu, enjeksiyon hızı, TR/TE ve temporal rezolüsyon yer almaktadır. Raporlamada

standardizasyonu artırmak için, lezyon şekli, sınırları, sinyal anomalisinin derecesini tanımlamaya yönelik özel terminoloji tanımlanmıştır. PI-RADS v2 ile birlikte MRS skorlamadan tamamen kaldırılmış, DKG'nin ise sınıflamaya etkisi azalmıştır. PI-RADS v2'ye göre DKG, sadece PZ'deki PI-RADS 3 lezyonların 4'e yükseltilmesinde yardımcı sekans olarak kullanılmaktadır. PI-RADS v1'de DKG değerlendirilirken kullanılan farmakokinetik eğri analizlerine göre belirlenen oldukça karmaşık 5-li skorlama sistemi kaldırılmış, sadece kalitatif değerlendirmeye dayalı ikili (pozitif ve negatif) sınıflama getirilerek basitleştirmeye gidilmiştir. Detaylı eğri analizlerine gerek kalmadığı için DKG sekanlarının inceleme süresi kısalmış, diyagnostik kaliteden ödün vermeden gözlemciler arası uyumu artırma imkânı doğmuştur. Lezyon lokasyonuna göre ağırlıklı ve yardımcı sekanslar belirlenmiş ve bunlara göre her bir lezyon için standart bir genel skor verilmesi mümkün hale gelmiştir. Yine PI-RADS v1'den farklı olarak PI-RADS 3 lezyonların görüntüleme özellikleri, genişletilmiş tanımlayıcı terimlerle daha spesifik olarak tariflenmiştir. PI-RADS v1'deki 27-sektör haritası yerine 39-sektör haritasına geçilmiş, yüksek b-değerine sahip DAG (en az 1400 s/mm²) zorunlu tutulmuştur. Son olarak PI-RADS 4 ve PI-RADS 5 lezyonlarının ayrımı için boyut kriteri (>1,5 cm) kullanıma girmiştir (69).

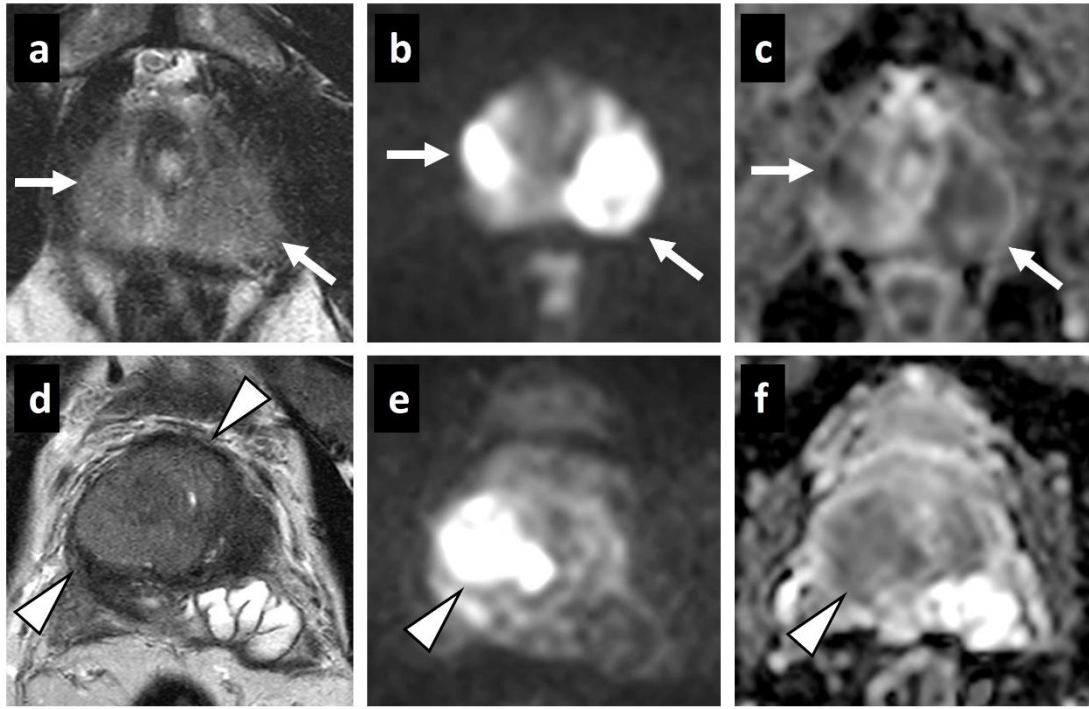
Tüm bu düzenlemelere rağmen PI-RADS v2 ile PI-RADS v1 karşılaştırıldığında yeni sistemin bariz bir üstünlüğü bulunamamıştır. Ancak PI-RADS v2 üzerine yapılan çalışmalarda, %85-89 duyarlılık ve %71-73 özgüllük ile klinik anlamlı kanser tespitinde kayda değer bir performans gösterdiği belirtilmiştir (70, 71).

Basitliği nedeniyle PI-RADS v2 kliniğe kolayca entegre olmuştur. PI-RADS v1'e göre daha hızlı değerlendirme yapmaya olanak sağlaması ve gözlemciler arasındaki uyum artışı yeni sistemin temel avantajları arasındadır. Bununla birlikte PI-RADS v2'de dahi gözlemciler arası uyumda oldukça değişken sonuçlar bildirilmiştir. Bu durum farklı çalışmalardaki değişken metodolojilere ikincil olabilir, ayrıca değerlendirmeyi yapan kişilerin tecrübe farklılığı da oldukça önemli bir faktördür.

PI-RADS v2'de de geliştirilmesi gereken önemli kısıtlılıklar vardır. Bunlardan ilki santral zondaki ve AFMS'deki lezyonlara yönelik skorlama sisteminin yokluğudur. Özellikle santral zondaki tümörler nadir olmakla birlikte, daha kötü prognozlu oldukları ve daha agresif olarak seyrettikleri bilinmektedir (69).

İkinci olarak, PI-RADS v2’de önerilen tanımlayıcı terimler için gözlemciler arası uyum yeteri kadar yüksek olmadığı gibi, önerilen teknik parametrelere uyum yüzdesi de klinikler arasında belirgin değişkenlik göstermektedir (69).

Son olarak, PI-RADS 4 lezyonlarda ka-PKa tespit oranı beklenene göre düşüktür. “Klinik anlamlı kanser olasılığı yüksek” grup olarak tanımlanan PI-RADS 4’te %22-49 arasında ka-PKa tespit edilmektedir (72, 73). Dolayısıyla, yüksek yalancı pozitiflik PI-RADS 4 grubunda karşılaşılan ve çözülmesi gereken önemli bir sorundur. Mp-MRG’de değerlendirme yaparken, prostatitlerin de PI-RADS 4-5 lezyonlarla prezente olabileceği ve yalancı pozitifliğe yol açabileceği akılda bulundurulmalıdır (Resim 2.7.). PI-RADS v2’nin prostatit - PKa ayırımında yetersiz kalması ve PPD’nin yeteri kadar yüksek olmaması farklı radyolojik değişken arayışlarını da beraberinde getirmiştir. Uysal ve arkadaşlarının çalışmasında, PKa ve prostatit ayırımında kantitatif ADC değerleri ile DKG’den hesaplanan çeşitli semikantitatif ve kantitatif farmakokinetik parametreler kullanılmış, bu parametrelerin kombinasyonu ile yaklaşık %93 oranında tanısal doğruluğa ulaşılmıştır (74). Bu çalışmada yüksek duyarlılık ve özgüllükle PKa – prostatit ayırımı yapabilen kantitatif parametrelerin tanısal potansiyeli vurgulanmış, hastalar üzerinde ek bir yük yaratmayan bu ölçümlerin PI-RADS v2’ye ek olarak klinik pratikte kullanılabileceği belirtilmiştir (74).



Resim 2.7. PI-RADS 4-5 vakada yalnızca pozitiflik (Granülomatöz prostatit).

51 yaşında hastanın mp-MRG görüntüleri, PSA:11 ng/mL, mPSAD: 0,14 ng/mL². a-c) Sırasıyla aksiyal T2A, aksiyal b=1400 s/mm² DAG ve ADC görüntülerde, apekte bilateral periferel zon yerleşimli, kısıtlanmış difüzyon gösteren PI-RADS 4 lezyonlar (oklar) izleniyor. d-f) Aynı incelemede, bazalde sağ transizyonel zonu tümüyle doldurarak santral zonu posteriyora iten ve seminal vezikülle sınırları ayırt edilemeyen PI-RADS 5 lezyon (ok başları) da mevcut. Lezyonların ADC değerleri $1000-1100 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ aralığında ve DKG'de erken arteryal kontrastlanmaları yok (gösterilmedi). MR-TRUS füzyon biyopsinin sonucu granülomatöz prostatit olarak raporlandı.

2.3.4.4. PI-RADS v2.1

2019 yılında PI-RADS v2'deki minör eksikleri gidermek için, halen en güncel versiyon olan PI-RADS v2.1 yayınlanmıştır. PI-RADS v2.1'de yorumlama farklılıklarını azaltmaya yönelik bazı değişiklikler önerilmiş, prostat hacim ölçümü standardize edilmiş, sektör haritası 41-sektör olacak şekilde güncellenmiş, teknik parametrelere dair bazı değişiklikler yapılmış ve biparametrik MRG'nin kullanımına dair bazı önerilere yer verilmiştir. PI-RADS v2.1'de yaş ile ilişkili BPH bulguları için

PI-RADS 1 skorunun kullanılması önerilmiş, TZ'deki düşük T2AG skorlarına DAG'nin etkisi artırılmıştır. T2AG'nin aksiyal düzlem dışında en az bir düzlemde daha alınması gerektiği belirtilmiş, ADC haritası hesaplanırken kullanılan iki b değerinden yüksek olanının 1000s/mm²'yi aşmaması gerektiğinin altı çizilmiş, DKG'nin temporal çözünürlüğü için alt sınır 10 saniyeden 15 saniyeye çekilmiş ve sinyal/gürültü oranı avantajlarından dolayı 2D yerine 3D T1-ağırlıklı gradient-recalled eko sekanlarının kullanımı önerilmiştir. Sagittal T2AG'den maksimum antero-posterior ve longitudinal çapların, aksiyal T2AG'den ise maksimum transvers çapın ölçümünü takiben elipsoid formül kullanarak hacim ölçümünün yapılması gerektiği vurgulanmıştır (11, 69). Lee ve arkadaşlarının güncel meta-analizinde, PI-RADS v2 ile PI-RADS v2.1'in tanısal performans ve gözlemciler arası uyum açısından karşılaştırılabilir olduğu ifade edilmiştir. Ancak PI-RADS v2.1'in daha düşük özgüllüğü nedeniyle, özellikle PI-RADS 3 vakalarda gereksiz biyopsi artışına yol açabileceği vurgulanmıştır (75).

2.3.4.5. PI-RADS Skorlarının Belirlenmesi

2.3.4.5.1. T2AG Skorları

T2A görüntülerde PZ lezyonları değerlendirilirken lezyon şekli, intensitesi, boyutu ve sınırları dikkat edilmesi gereken özelliklerdir. Normal PZ, T2-ağırlıklı görüntülerde uniform hiperintens olarak izlenir ve PI-RADS 1 olarak kabul edilir. Çizgisel ya da kama şeklinde ya da hafif hipointens belirsiz sınırlı alanlar benign olarak değerlendirilir ve PI-RADS 2 kategorisinde yer alır. Prostata sınırlı, 1,5 cm'den küçük, keskin sınırlı, homojen ve orta derecede hipointens odak ya da kitleler PI-RADS 4 olarak sınıflanır. PI-RADS 4 ile benzer şekil ve sinyal özelliklerine sahip ancak 1,5 cm'den büyük ya da kendi zonu dışına veya prostat bezi dışına uzanım gösteren lezyonlar ise PI-RADS 5 kategorisinde yer alır. PI-RADS 2,4 ya da 5 sınıflarının özelliklerini sağlamayan, heterojen iç yapıda, belirsiz sınırlı ve orta derecede hipointens lezyonlar ise PI-RADS 3 olarak kabul edilir (11).

PI-RADS v2.1'ye göre, T2A görüntüler transizyonel zon (TZ) lezyonlarını değerlendirmede esas sekanstır. TZ nadiren tamamen normal görünür. TZ'de sıklıkla BPH gelişimine ikincil yuvarlak, tamamen enkapsüle nodüller (tipik nodül) izlenir ve

bu bulgu PI-RADS 1 olarak sınıflanır. Büyük kısmı enkapsüle olan ya da kapsülü bulunmayan ancak homojen ve iyi sınırlı nodüller atipik nodül olarak adlandırılır ve PI-RADS 2 kategorisinde yer alır. Nodüller arasında izlenen hafif hipointens alanlar da benign özellikte kabul edilir ve PI-RADS 2 grubunda yer alır. TZ'de 1,5 cm'den küçük, lens şeklinde ya da belirsiz sınırlı, homojen ve orta derecede hipointens lezyonlar PI-RADS 4 olarak sınıflanır. PI-RADS 4 ile benzer şekil ve sinyal özelliklerine sahip ancak 1,5 cm'den büyük ya da kendi zonu dışına veya prostat bezi dışına uzanım gösteren lezyonlar ise PI-RADS 5 olarak kabul edilir. PI-RADS 2,4 ya da 5 sınıflarının özelliklerini sağlamayan, heterojen iç yapıda belirsiz sınırlı lezyonlar PI-RADS 3 olarak değerlendirilir (11).

2.3.4.5.2. DAG Skorları

PI-RADS v2.1'e göre DAG, PZ'deki lezyonlar için esas, TZ'deki lezyonlar içinse yardımcı sekanstır. ADC haritasında ve yüksek b-değerli DAG'de anormal bulgu izlenmeyen vakalar PI-RADS 1 olarak sınıflanır. ADC'de çizgisel ya da kama şekilli hipointensite ve/veya yüksek b-değerli DAG'de çizgisel ya da kama şekilli hiperintensiteler benign olarak kabul edilir ve PI-RADS 2 grubunda yer alır. Zeminden ayrıca seçilebilen, ADC'de fokal hafif hipointens ve/veya yüksek b-değerli DAG'de fokal hafif hiperintens lezyonlar PI-RADS 3 olarak sınıflanır. Benzer şekilde sadece yüksek b-değerli DAG'de belirgin hiperintens ya da sadece ADC'de belirgin hipointens izlenen lezyonlar da (iki koşul aynı anda geçerli olmadığı sürece) PI-RADS 3 olarak kategorize edilir. Prostata sınırlı, 1,5 cm'den küçük, ADC'de belirgin fokal hipointens ve aynı zamanda yüksek b-değerli DAG'de fokal belirgin hiperintens lezyonlar PI-RADS 4 grubunda yer alır. PI-RADS 4 sinyal özellikleri bulunan bir lezyonun boyutu 1,5 cm'den büyükse ya da kendi zonu dışına veya prostat bezi dışına uzanım gösteriyorsa, bu lezyon PI-RADS 5 olarak sınıflanır (11). Son olarak, TZ'deki lezyonlar DAG'de değerlendirilirken stromadan zengin BPH nodüllerinin de kansere benzer şekilde kısıtlanmış difüzyon gösterebileceği akılda tutulmalıdır (65).

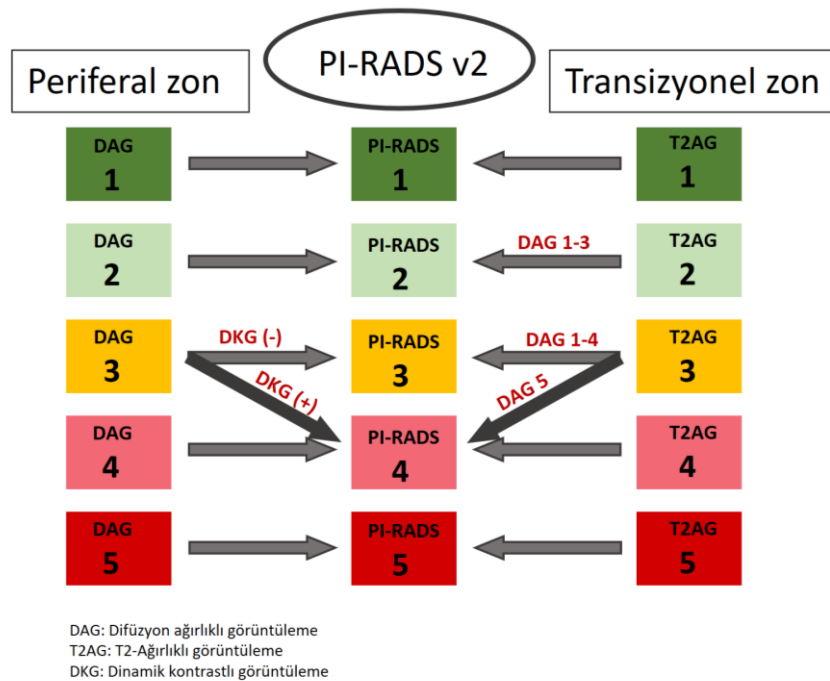
2.3.4.5.3. DKG Pozitifliği

Zeminden ayırt edilebilecek düzeyde erken arteriyel kontrastlanma gösteren ve DAG/T2AG'de bir sinyal anormalliğine karşılık gelen lezyonlar "DKG pozitif" olarak

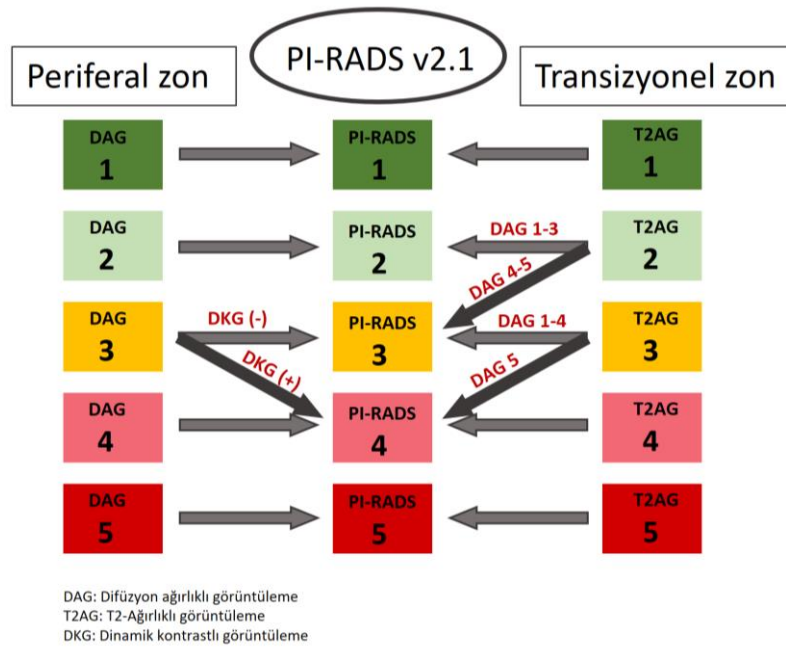
kabul edilir. PKa’da görülebilecek bir başka bulgu olan geç fazda yıkanma varlığının ise PI-RADS v2.1’de yeri yoktur. PI-RADS v2.1’de DKG değerlendirmesi sadece kalitatif ve görsel değerlendirmeye dayalıdır. Her ne kadar bazı güncel çalışmalarda PKa–prostatit ayırımında oldukça yardımcı oldukları belirtilse de, kinetik kontrastlanma eğrisinin semikantitatif analizinin ya da daha ileri kantitatif metotların rutinde kullanımlarını destekleyebilecek yeterli düzeyde kanıt yoktur (74, 76). Ayrıca bu analizler için standart görüntüleme sistemlerinde bulunmayan özel yazılımlar gereklidir. Tüm bu nedenlerden dolayı DKG’ye yönelik kantitatif incelemelere PI-RADS v2.1’de yer verilmemiştir (11).

2.3.4.5.4. PI-RADS Akış şemaları

PI-RADS v2 ve PI-RADS v2.1’nin akış şemaları sırasıyla Şekil 2.3. ve Şekil 2.4.’te verilmiştir. Değerlendirme yaparken PI-RADS’ın kanser tedavisi (cerrahi, radyoterapi, fokal tedaviler) almamış hasta grubu için geliştirildiği akılda tutulmalıdır.



Şekil 2.3. PI-RADS v2’nin akış şeması.



Şekil 2.4. PI-RADS v2.1'in akış şeması.

2.4. Prostat Bezinin Histopatolojik İncelemesi

TRUS eşliğinde standart biyopsi, prostat bezinde doku örnekleme için en sık başvurulan yöntemdir. Ancak mp-MRG'nin devreye girmesiyle birlikte, özellikle son 10 yılda MR-TRUS füzyon biyopsilerinin yaygınlığı artmıştır. Bunların dışında TUR-prostat (transüretal rezeksiyon), açık veya radikal prostatektomi, sistoprostatektomi örnekleri ya da lenf nodu ve kemik gibi metastatik bölgelerden alınan biyopsiler de doku tanısı için kullanılabilir.

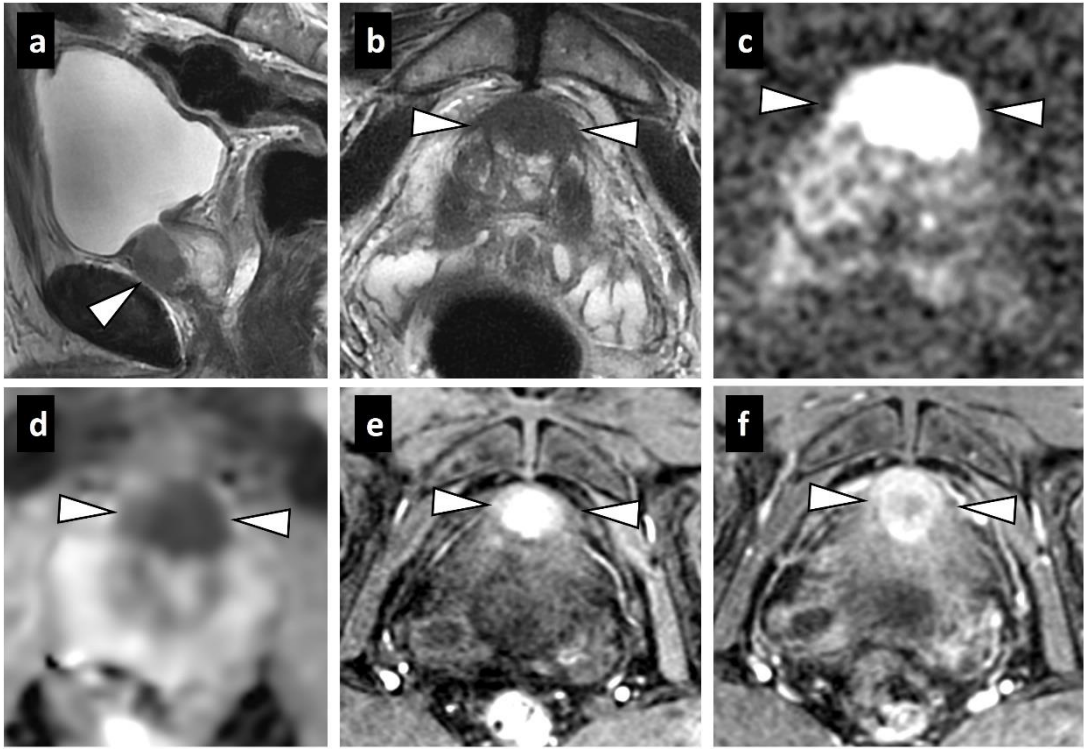
2.4.1. Biyopsi Endikasyonları

Biyopsi endikasyonları oldukça çeşitli olup klinik uygulamalar merkezden merkeze değişkenlik göstermektedir. En sık iki endikasyon PSA yüksekliği ve şüpheli DRM bulgularıdır. PSA yüksekliği saptanması durumunda, doğrudan biyopsiye başvurmadan önce, ilk testten birkaç hafta sonra kontrol test ile PSA yüksekliğinin sebat ettiğini görmek faydalı bir yaklaşım olabilir. Biyopsi kararı verilirken hasta ile tartışılarak ortak karar alınmalıdır. Hayat beklentisi en az 5-10 yıl olan ve komorbiditesi az hastalarda, PSA değeri yaşa göre belirlenmiş sınırın üzerindeyse,

yıllık PSA artışı 0,75 ng/mL'nin üzerindeyse ya da DRM'de şüpheli bulgu varsa biyopsiye başvurulması önerilmektedir. Arada kalınan durumlarda mp-MRG yardımcı tetkik olarak kullanılabilir (36). Bununla birlikte negatif biyopsi sonucunun kanser olasılığını tamamen dışlayamadığı akılda tutulmalıdır. Standart 12-kadran biyopsiyle prostatın farklı bölgelerinden örnekler alınsa da prostat parankiminin %1'den azı örneklenebildiği için %20 civarı vakada tümörün atlanabileceği bildirilmiştir (16, 29). İlk biyopsinin yetersiz oluşu, ilk biyopside atipik bulguların varlığı, ilk biyopsinin negatif olmasına rağmen kanser şüphesinin devam etmesi durumlarında ve düşük-riskli lokalize kanseri olan aktif izlem hastalarında kontrol amacıyla re-biyopsi endikasyonu vardır (77). Biyopsi için hasta yönetiminde bir diğer önemli nokta ise eski negatif biyopsi varlığıdır. Daha önce negatif biyopsisi olan hastalarda kanser şüphesi sürüyorsa mp-MRG yapılması ve şüpheli lezyon tespit edilirse hedefe yönelik MR-TRUS füzyon biyopsisine başvurulması yüksek kanıt düzeyi ile önerilmektedir. Biyopsi-naïve (daha önce biyopsi yapılmayan) hastalarda ise önerilen yaklaşım TRUS-eşliğinde standart biyopsidir. Mp-MRG'nin kliniğe entegre olmasıyla birlikte, bazı merkezlerde bu hasta grubuna da MR-TRUS füzyon biyopsisi yapılmakta ve biyopsi performansı üzerine çalışmalar yürütülmektedir. Ancak maliyet-etkinlik, tecrübe ve altyapı eksikliği gibi nedenlerden dolayı bu yöntem ilk biyopsi için rutin olarak önerilmemektedir (77).

2.4.2. MRG Tabanlı Biyopsi Teknikleri

Yüksek anatomik rezolüsyonu nedeniyle mp-MRG hedefe yönelik biyopsiler için ideal bir modalitedir. Literatürdeki bilgi birikimi, biyopsi öncesi mp-MRG'nin tanısal yolağa entegrasyonunun ka-PKa tanısını kolaylaştırdığını, biyopsiye bağlı komplikasyon riskini düşürdüğünü ve gereksiz biyopsileri önleyebileceğini göstermektedir. MRG tabanlı biyopsi teknikleri özellikle standart biyopside konvansiyonel olarak örneklenemeyen prostat sahalarındaki (AFMS gibi) okült tümörleri tespit etmede faydalıdır (Resim 2.8.) (78).



Resim 2.8. Anteriyor fibromusküler stroma (AFMS) yerleşimli tümör.

63 yaşında hastanın mp-MRG görüntüleri, PSA: 13,06 ng/mL, mPSAD: 0,26 ng/mL². Mp-MRG'den önce yapılan standart 12 kadran biyopsi sonucu non-neoplastik, dijital rektal muayenede şüphe yok. a-d) Sırasıyla sagittal ve aksiyal plan T2A görüntüleri, b=1400 s/mm² DAG ve ADC haritasında, AFMS yerleşimli, T2A hipointens, kısıtlanmış difüzyon gösteren (ADC: 500 x 10⁻⁶ mm²/s) lezyon izleniyor (ok başları). e-f) Dinamik incelemede lezyonda malignite için karakteristik erken arteriyel kontrastlanma ve geç fazda yıkanma mevcut (ok başları). MR-TRUS füzyon biyopsi ve takiben yapılan radikal prostatektominin patolojik inceleme sonucu Gleason 4+5 (ISUP 5) PKa olarak raporlandı.

Bununla birlikte MRG kılavuzluğunda yapılan hedefe yönelik biyopsiler standart biyopsi ihtiyacını ortadan kaldıramamıştır. Sadece lezyona yönelik yapılan biyopsilerin yüksek dereceli tümörleri atlayabileceği, inflamasyon, fibrozis ve BPH nodülü gibi benign durumların MRG'de tümörü taklit ederek yalancı pozitifliklere neden olabileceği bilinmektedir. 2013 yılında yapılan bir çalışmada MR'da görülebilen lezyonları olan 2103 hastaya hem MR ile sadece hedefe yönelik biyopsi hem de sistematik biyopsi yapılmıştır. Hedefe yönelik biyopsiler %51,5, sistematik

biyopsiler %52,5 oranında kanser tespit ederken, kombine yaklaşım ile %62,4 oranında kanser tespit edilmiştir (79). Kombine biyopsi yapılan grupta yüksek kanser tespit oranının yanı sıra, prostatektomi sonrası risk sınıfının yükselme oranı (upgrade) daha düşüktür. Bu nedenle MRG ile hedefe yönelik biyopsi yapılsa dahi sistematik biyopsiyle kombinasyonu önerilmektedir. Temelde, MRG tabanlı üç farklı biyopsi tekniği vardır.

2.4.2.1. Görsel Tahmin Tabanlı (Kognitif Füzyon) Biyopsi

Bu yöntem yüksek derecede operatör bağımlıdır. Operatör TRUS kılavuzluğunda biyopsi yaparken MRG'ye bakarak şüpheli lezyonun yerini tahmin etmeye çalışır. İşlem anında alınan örneğin MRG'deki şüpheli lezyondan alınıyor olduğunu doğrulamak mümkün değildir. Ancak bu yöntemin ka-PKa tespitinde sistematik biyopsiye göre daha başarılı olduğu bulunmuştur (80).

2.4.2.2. Yazılım Tabanlı MRG/TRUS Füzyon Biyopsi

Yüksek zamansal çözünürlüğe sahip TRUS ile yüksek anatomik çözünürlüğe sahip MRG'yi kombine eden etkili bir yöntemdir. Daha önceden alınmış MRG görüntüsü ile gerçek zamanlı TRUS görüntüsü yazılım vasıtasıyla üst üste bindirilir. Bu sayede, işlem anında MRG'deki şüpheli lezyonun örneklendiği doğrulanmış olur. MRG/TRUS füzyon biyopsisi kanser tespitinde kognitif füzyon biyopsiye göre daha başarılı bulunmuştur (81).

2.4.2.3. MRG Kılavuzluğunda (In bore) Biyopsi

Manyetik alanda, doğrudan MRG kılavuzluğunda yürütülen bir yöntemdir. Başka bir modaliteyle füzyona gerek kalmadan lezyon örnekleme için mümkün kılan "in bore" biyopsi yöntemi, MRG uyumlu ekipman gereksinimi, uzamış örnekleme süresi ve daha yüksek maliyet nedeniyle sık tercih edilen bir yöntem değildir (82).

2.4.3. Transperineal Biyopsi Yaklaşımı

Transrektal biyopsi için uygun olmayan hasta grubunda (abdominoperineal rezeksiyon yapılmış ya da ciddi anal stenozu olan hastalar gibi) ve transrektal

yaklaşım ile prostatın tamamının örneklenemediği düşünülen hastalarda transperineal biyopsi alternatif bir yaklaşım olarak kullanılabilir.

Transperineal biyopside antibiyotik profilaksi ihtiyacı olmaması ve sepsis riskinin transrektal yaklaşıma göre daha düşük oluşu avantaj olarak görülse de bu iki yöntemin genel komplikasyon yüzdeleri benzerdir (83). Bununla birlikte perineal hematoma gibi yöntemle özgü komplikasyonların varlığı ve prosedürün daha ağırlı oluşu nedeniyle genel anestezi gerektirebilmesi transperineal yaklaşımın dezavantajlarıdır (84).

2.4.4. Biyopsi Komplikasyonları

İnvaziv bir işlem olan prostat biyopsisi sonrası kanama, enfeksiyon ve üriner obstrüksiyon gibi komplikasyonlar görülebilir. Daha nadiren erektil disfonksiyon ya da tümör ekilimi olabileceği de bildirilmiştir. İşlem sonrası hematüri, hematospermi veya rektal kanama izlenebilir. Ama bunların çoğu minör kanamalar olup kendini sınırlar. Biyopsi sonrası üriner enfeksiyon gelişimi ise hastaların %1-11'inde bildirilmiş olup üriner enfeksiyonlar nadiren sepsise ilerleyebilir (77). Biyopsiye ikincil akut inflamasyon nedeniyle üriner obstrüksiyon gelişebileceği için biyopsi sonrası idrar çıkışı takibi önerilmektedir.

2.5. PKa Risk Gruplarının Belirlenmesi ve Hasta Yönetimi

2.5.1. Risk Grupları

Yeni tanı alan hastalarda başlangıç tedavisini şekillendirmek için risk grubunun belirlenmesi önemlidir. Risk grubu ve tedavi yaklaşımı belirlenirken dikkate edilmesi gereken faktörler arasında hastalığın anatomik yayılım düzeyi (TNM evresi), histolojik derecesi, serum PSA düzeyi, her bir tedavi opsiyonu için beklenen başarı ve komplikasyon oranları, hastanın genel durumu (yaş ve komorbidite gibi) ve hasta tercihleri yer alır (85). T evresi klinik veya cerrahi olarak belirlenebilir. Klinik ya da radyolojik olarak tespit edilemeyen ancak biyopsi ile doğrulanan tümörler T1 evresinde yer alır. Prostata sınırlı klinik/radyolojik olarak tespit edilebilen tümörler T2

evresindeyken, ekstra-prostatik yayılım ya da seminal vezikül invazyonu varsa evre T3, komşu pelvik organ invazyonu ya da fiksasyonu varsa evre T4 olarak belirlenir.

Risk gruplarına yönelik Avrupa ve Amerika ekolleri farklı sınıflamalar önermektedir.

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) lokal prostat kanseri için, D'Amico risk sınıflaması temelli üçlü risk sınıflama sistemini önermiştir. Bu sisteme göre T1-T2a evresinde, Gleason skoru ≤ 6 ve PSA ≤ 10 ng/mL olan hastalar düşük risk grubunda yer alır. T2b evresinde ve Gleason skoru 7 ve/veya PSA'sı 10-20 ng/mL aralığındaki hastalar orta risk grubunu oluşturur. Evre $\geq T2c$, Gleason skoru 8-10 ve PSA > 20 ng/mL koşullarından herhangi birisi sağlanıyorsa, hastanın yüksek riskli grupta sınıflanması önerilmektedir (86). Başlangıçta yapılan sınıflama, tedavi planının çizilmesi için gerekli olsa da cerrahi sonrası risk sınıfının değişebilebileceği akılda tutulmalıdır.

Amerikan Üroloji Derneği (AUA), Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği (ASTRO), Ürolojik Onkoloji Derneği (SUO), Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) ise NCCN kılavuzunda önerilen risk sınıflama sistemini benimsemiştir (87-89). Bu sisteme göre, belirli klinik, biyokimyasal, histopatolojik değişkenler dikkate alınarak 6 farklı risk grubu oluşturulmuştur (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. NCCN Risk Sınıflama Sistemi (6, 85).

NCCN Risk Grubu	Gerekli klinik/patolojik bulgular
Çok düşük	<ul style="list-style-type: none"> • T1c VE • ISUP 1 VE • PSA<10ng/mL VE • En fazla iki korda biyopsi pozitifliği VE • Her bir korda %50'yi geçmeyen PKa varlığı VE • PSAD<0,15 ng/mL/g
Düşük	<ul style="list-style-type: none"> • T1-T2a VE • ISUP 1 VE • PSA<10ng/mL VE • Çok düşük risk grubunun tüm koşullarını sağlamayan vakalar
Orta (iyi prognozlu)	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek ve çok yüksek risk bulguları göstermeyen vakalar • En fazla bir adet orta risk faktörü <ul style="list-style-type: none"> ✓ T2b-T2c VEYA ✓ ISUP 2-3 ✓ PSA 10-20 ng/mL arasında • ISUP 1-2 VE • Tüm korların %50'den azında kanser varlığı
Orta (kötü prognozlu)	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek ve çok yüksek risk bulguları göstermeyen vakalar • İki ya da üç adet orta risk faktörü <ul style="list-style-type: none"> ✓ T2b-T2c ✓ ISUP 2-3 ✓ PSA 10-20 ng/mL arasında • ISUP 3 VE/VEYA • Tüm korların en az %50'sinde kanser varlığı
Yüksek	<ul style="list-style-type: none"> • Çok yüksek risk bulguları göstermeyen vakalar VE • T3a VEYA • ISUP 4-5 VEYA • PSA>20ng/mL
Çok yüksek	<ul style="list-style-type: none"> • T3b-T4 VEYA • Primer Gleason 5 paterni VEYA • Dörtten fazla korda ISUP 4-5 varlığı

2.5.2. Hasta Yönetimi

2.5.2.1. Aktif İzlem

Aktif izlem, düşük-riskli PKa olan hastalara önerilen, seri PSA takibi, DRM, görüntüleme kontrolü ve periyodik biyopsilerden oluşan standart bir hasta yönetim stratejisidir. İzlemede progresse olan hastalar için uygulanacak tedavi edici yaklaşımlar da bu stratejinin bir parçasıdır.

Aktif izlemede, PSA'da sebat eden ve kayda değer yükselme varlığı (özellikle ikiye katlama zamanı 3 yılın altına düşmüşse), rektal muayenede yeni gelişen şüpheli bulgular ve kontrol mp-MRG'de ortaya çıkan PI-RADS 4-5 lezyonlar hastalık progresyonu yönünden anlamlı olabilir. Bu durumlarda biyopsi ile değerlendirme önerilmektedir (90). Hastalık progresyonu doğrulanan olgular ise definitif tedavilere yönlendirilmelidir.

Aktif izlemele ilgili birkaç temel çekince vardır. Hastanın risk sınıflaması başlangıçta doğru yapılmamışsa agresif kanserler düşük-riskli olarak sınıflanarak yanlış ve gecikmiş tedavi alabilirler. Ayrıca düşük-riskli kanserlerin izlemede yüksek dereceli kansere ilerleme olasılığı da mevcuttur (90). Bunlara ilaveten, aktif izlemele tedavi edilen hastalar aktif tedavi almadan bir kanserle yaşamının psikososyal yüküne maruz kalmaktadır (91). Bu anksiyete, aktif izlemedeki hastaların definitif tedavi aramasına neden olabilir. Uyumsuz hasta grubunda ise kontrollerdeki aksama nedeniyle ileri evre kansere progresyon gelişebilir.

Öte yandan aktif izlemele takip edilen düşük risk grubundaki hastaların %1'den daha azında metastaz gelişmektedir ve 15 yıllık kanser mortaliteleri %0,1 olarak bulunmuştur (92). Literatürdeki artan bilgiler ışığında aktif izlem yaklaşımı son yıllarda oldukça yaygınlaşmış, akademik merkezlerde önerilen alternatif bir seçenektir rutin klinik pratikte benimsenmiş genelgeçer bir stratejiye evrilmiştir.

2.5.2.2. Risk Gruplarına Göre Alternatif Tedavi Yaklaşımları

PKa'da standart tedavi yaklaşımları cerrahi, radyoterapi (RT) ve androjen baskılanmasını içerir. Bu tedaviler, genitoüriner ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle hastaların yaşam kalitesini bozarak morbiditeye neden olabilir. Bu nedenle düşük riskli kanserlere yönelik daha konservatif yaklaşımlar geliştirilmiş, fokal tedavi yöntemleri ve aktif izlem protokolleri uygulamaya sokulmuştur. NCCN risk kılavuzuna göre, çok düşük ve düşük risk grubundaki hastaların yönetiminde öncelikli yaklaşım aktif izlemdir. Ancak hastaların tercihine ve klinisyenin yaklaşımına göre definitif tedavi (radyoterapi ya da radikal prostatektomi) de önerilebilir. Ayrıca bu hastalarda kriyoterapi, lazer ablasyon ve yüksek yoğunluklu ultrason (HIFU) gibi minimal invazif fokal ablatif tedaviler de seçenekler arasında yer alır (85).

Orta risk-iyi prognozlu grupta da aktif izlem seçeneği vardır ancak aktif izlemede definitif tedaviye göre metastaz gelişme riski arttığı için hastalar detaylı olarak bilgilendirilmeli ve yakından takip edilmelidir (85).

Orta risk-kötü prognozlu grup ile yüksek ve çok yüksek risk gruplarında aktif izlem endikasyonu yoktur. Bu gruplarda tedavi seçenekleri arasında RT/brakiterapi ± androjen baskılama tedavisi veya radikal prostatektomi yer almaktadır. Düşük risk grubundaki hastalarda radikal prostatektomiye pelvik lenf nodu diseksiyonu eklenmesi opsiyonelken, bu gruplarda pelvik lenf nodu disseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır (85).

Klinik lenf nodu tutulumu olan hastalarda genelde RT ve androjen baskılama tedavisinin kombinasyonuna başvurulur. Metastatik hastalığı olanlarda ise dosetaksel kemoterapisiyle kombine edilmiş androjen baskılayıcı tedavi uygulanır (85).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2022/01-30 karar numarası ile onaylanmıştır. 01/04/2014 ile 08/06/2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda PKa şüphesiyle mp-MRG incelemesi yapılan erişkin hastaların mp-MRG öncesi bilgileri ve mp-MRG sonrası en az 1 yıllık takip bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

3.2. Hasta Seçimi ve Veri Toplanması

İlgili tarih aralığında mp-MRG incelemesi yapılan tüm erişkin hastaların listesi hastane elektronik bilgi sisteminden elde edilmiştir. a) İlk mp-MRG öncesinde PKa tanısı almış ya da prostatektomi yapılmış olan hastalar, b) tetkik endikasyonu PKa şüphesi olmayan hastalar, c) incelemeleri tanısal kalitede olmayanlar ve d) sistemde kayıtlı bazal PSA değeri bulunamayan hastalar dışlanmıştır. Kalan hasta grubu (2456 hasta) çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastane elektronik bilgi sistemi kullanılarak bu hastaların ilk MRG anındaki yaşları, DRM bulguları, ailede prostat kanseri öyküsü varlığı (ikinci dereceden akrabalar dahil), hastada eşlik eden başka malignite varlığı, eski negatif prostat biyopsi öyküleri ile total PSA ve serbest PSA takip sonuçlarının verileri toplanmıştır. DRM'de sertlik, asimetri ya da nodül tespit edilmiş hastaların muayene sonucu şüpheli olarak kabul edilmiştir.

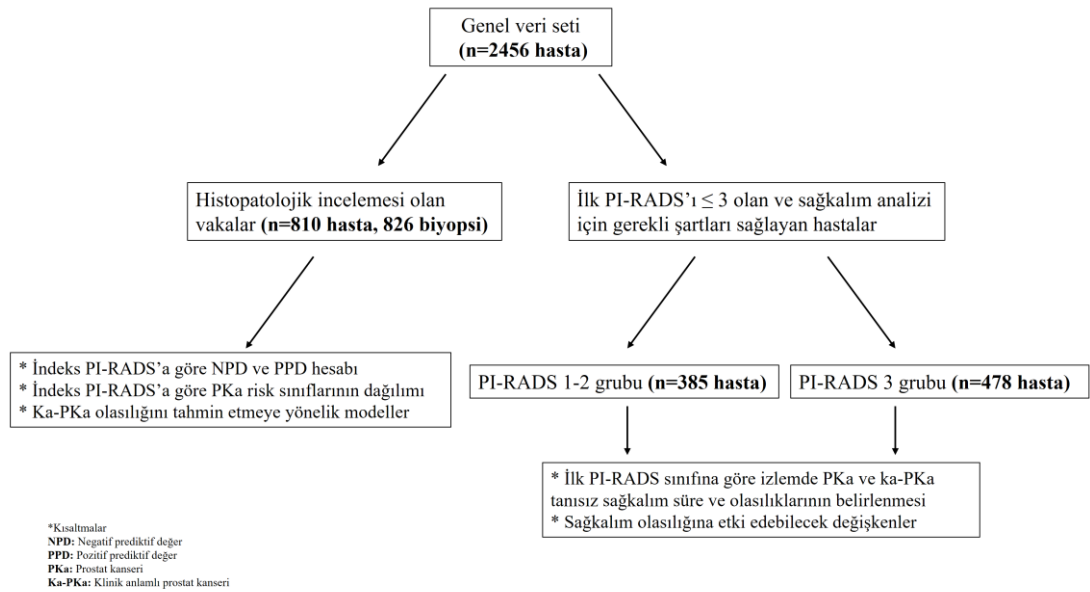
Hastane elektronik bilgi sistemi ve PACS (Picture Archiving and Communication System) kullanılarak hastaların mp-MRG tetkiklerinin rapor ve görüntüleri değerlendirilmiş, PIRADS v2'ye göre belirlenmiş skorlar kaydedilmiştir (Sistemde kayıtlı raporlar Abdominal Radyoloji alanında en az 15 yıl tecrübeye sahip, tamamı bu çalışmada araştırmacı olan dört Radyoloji öğretim üyesine aittir). Çalışmamız PI-RADS v2'nin yayımlandığı 2015 yılı öncesine ait mp-MRG'leri de içerdiği için, eski tarihli mp-MRG'lerin PI-RADS skorları, Radyoloji Anabilim dalı araştırmacıları tarafından rapor ve görüntülere göre yeniden belirlenmiştir. Mükerrer

mp-MRG'si olan hastalarda, uzun dönem takip sonuçlarını değerlendirebilmek için her bir tetkiğin PI-RADS skoru ayrı ayrı kaydedilmiştir. T2-ağırlıklı görüntülerden PI-RADS v2.1'de önerilen düzlemlerde ölçüm yapılarak ve elipsoid formül kullanılarak prostat hacimleri hesaplanmıştır (en x boy x yükseklik x 0,52). Bu hacim ve total PSA değeri kullanılarak her bir hasta için mPSAD hesabı yapılmıştır.

Hastalara ait histopatolojik inceleme sonuçları da hastane elektronik bilgi sisteminden elde edilmiştir. Non-vasküler Girişimsel Radyoloji departmanında alınan kognitif veya yazılım tabanlı MR-TRUS füzyon biyopsilerinin, Üroloji Anabilim Dalı'nda TRUS kılavuzluğunda alınan 12 kadran sistematik biyopsilerin ve radikal prostatektomilerin sonuçları histopatolojik veri olarak, ISUP ve Gleason skoru formatında kaydedilmiştir. Normal prostat dokusu, akut/kronik inflamasyon, prostatik intraepitelyal neoplazi ve atipik küçük asiner proliferasyon gibi patoloji sonuçları non-neoplastik grupta değerlendirilmiştir. Kor biyopsi ile radikal prostatektomi sonrası histopatolojik incelemeler arasında uyumsuzluk mevcutsa radikal prostatektomi sonucu nihai sonuç olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda genel olarak biyopsi sonucu $ISUP \geq 2$ olan hastalar ka-PKa kabul edilmiştir.

BPH'a yönelik yapılan açık prostatektomi ve TUR-prostat gibi işlemlerde alınmış biyopsi materyallerinin patolojik sonuçları, prostat parankiminin sadece bir kısmı örneklenebildiği ve NPD hesabında referans olarak kullanılamayacakları için (malignite yönünden pozitif olmadıkları sürece) dikkate alınmamıştır. İzlem aralığı boyunca birden fazla biyopsi yapılan hastaların her bir biyopsi sonucu ayrı ayrı kaydedilmiştir.

Hastaların klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik verileri toplandıktan sonra genel bir veri seti oluşturulmuştur. Oluşturulan bu genel veri seti çalışmamızın amaçlarına yönelik analizler için filtrelenerek farklı alt veri setleri elde edilmiştir (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Genel veri seti ve alt veri setlerine ait bilgiler.

3.3. Mp-MRG ve Histopatolojik İnceleme Sonuçlarının İlişkisinin Değerlendirilmesi

İlk mp-MRG sonrasında en az bir histopatolojik incelemesi olan hastalar (813 hasta) genel veri setinden filtrelenmiş ve ayrı bir veri seti oluşturulmuştur.

Birden fazla mp-MRG tetkiği olan hastalarda mp-MRG'nin negatif ve pozitif prediktif değerini doğru hesaplayabilmek için biyopsiye en yakın tarihteki mp-MRG sonuçları dikkate alınmıştır. Bu tetkikler “indeks mp-MRG” olarak belirlenmiştir. Hastaların indeks MRG anındaki yaşları, DRM bulguları, ailede prostat kanseri varlığı, eşlik eden başka malignite varlığı, eski negatif prostat biyopsi öyküsü ile total ve serbest PSA değerleri ayrıca kaydedilmiştir. İndeks MRG tetkiklerinden de prostat hacim ölçümü yapılmış ve indeks MRG anındaki mPSAD'ler hesaplanmıştır.

İzlem boyunca birden fazla biyopsisi olan hastalarda, biyopsiler arasında en az 1 yıl olması ve biyopsilerin indeks MRG'lerinin farklı olması durumunda, re-biyopsiler de ayrı birer vaka olarak hesaba katılmıştır. Hastaların re-biyopsi anındaki klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik verileri de benzer şekilde ayrıca

toplanmıştır. Bu şekilde, 16 hastanın re-biyopsi verileri ayrı birer vaka şeklinde veri setine dahil edilmiştir.

NPD ve PPD hesabı için indeks mp-MRG ile biyopsi arasındaki süre de dikkate alınmıştır. Histopatolojik inceleme sonucunda ka-PKa (ISUP \geq 2) tanısı alan hastalarda, indeks MRG ile biyopsi arasındaki süre 1 yıldan fazla ise, kanserin ara dönemde de gelişme olasılığı olduğu için, Ma ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer yaklaşım izlenmiş, bu vakalar hesaplamaya dahil edilmemiştir (12). Bu nedenle 3 hasta veri setinden dışlanmıştır. Sonuç olarak, 810 hasta ve 826 biyopsiden oluşan veri seti elde edilmiştir.

3.3.1. İndeks PI-RADS'a Göre NPD ve PPD hesapları

Literatürde negatif mp-MRG ve ka-PKa için farklı tanımlar olduğundan, her bir tanım için ayrı ayrı NPD ve PPD hesabı yapılmıştır. 2019 yılı ve sonrasındaki mp-MRG incelemelerinin NPD ve PPD'leri ile 2018 yılı ve öncesindeki tetkiklerin NPD ve PPD'leri karşılaştırılarak bu değerlerin zamanla değişimine bakılmıştır (Hasta sayıları daha dengeli ayrıldığı için 2019 yılı sınır olarak kabul edilmiştir). Ayrıca gri bölgede yer alan PI-RADS 3 hasta grubundaki vakalar, ka-PKa olasılığını artırabilecek mPSAD yüksekliği, eski negatif biyopsi yokluğu, yüksek PSA değeri ve yaş gibi değişkenlere göre alt gruplara ayrılarak bu gruplardaki ka-PKa yüzdeleri değerlendirilmiştir.

3.3.2. İndeks PI-RADS'a Göre PKa Risk Sınıflarının Dağılımı

PKa tanısı alan her bir hasta için klinik, radyolojik, biyokimyasal ve histopatolojik veriler Üroloji ve Radyoloji Anabilim dallarındaki araştırmacılar tarafından birlikte değerlendirilerek NCCN risk sınıflaması grupları belirlenmiştir. Risk gruplarının indeks PI-RADS ile ilişkisine bakılmıştır. Aktif izleme takip edilebilecek çok düşük risk, düşük risk ve orta risk-iyi prognozlu NCCN gruplarındaki hastalar "iyi prognozlu PKa", definitif tedavi gerektiren orta risk-kötü prognozlu, yüksek risk ve çok yüksek risk grubundaki hastalar ise "kötü prognozlu PKa" olarak gruplanmıştır. Bu şekilde indeks PI-RADS ile PKa prognozu arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir.

3.3.3. Ka-PKa Olasılığını Tahmin Etmeye Yönelik Modeller

Son olarak, biyopsi öncesi klinik, biyokimyasal ve radyolojik veriler kullanarak ka-PKa olasılığını tahmin etmeye yönelik çeşitli makine öğrenmesi sınıflama yöntemleri kullanılmış ve modelleme yapılmıştır. Her bir yöntemin doğru sınıflama değerleri hesaplanmış ve model performans ölçütleri belirlenmiştir. Ayrıca PI-RADS v2 ve mPSAD'nin kombine kullanımının da tanısız performansı incelenmiştir.

3.4. PI-RADS ≤ 3 Hasta Grubunda İzlemede PKa ve Ka-PKa Tanısız Sağkalımların Değerlendirilmesi

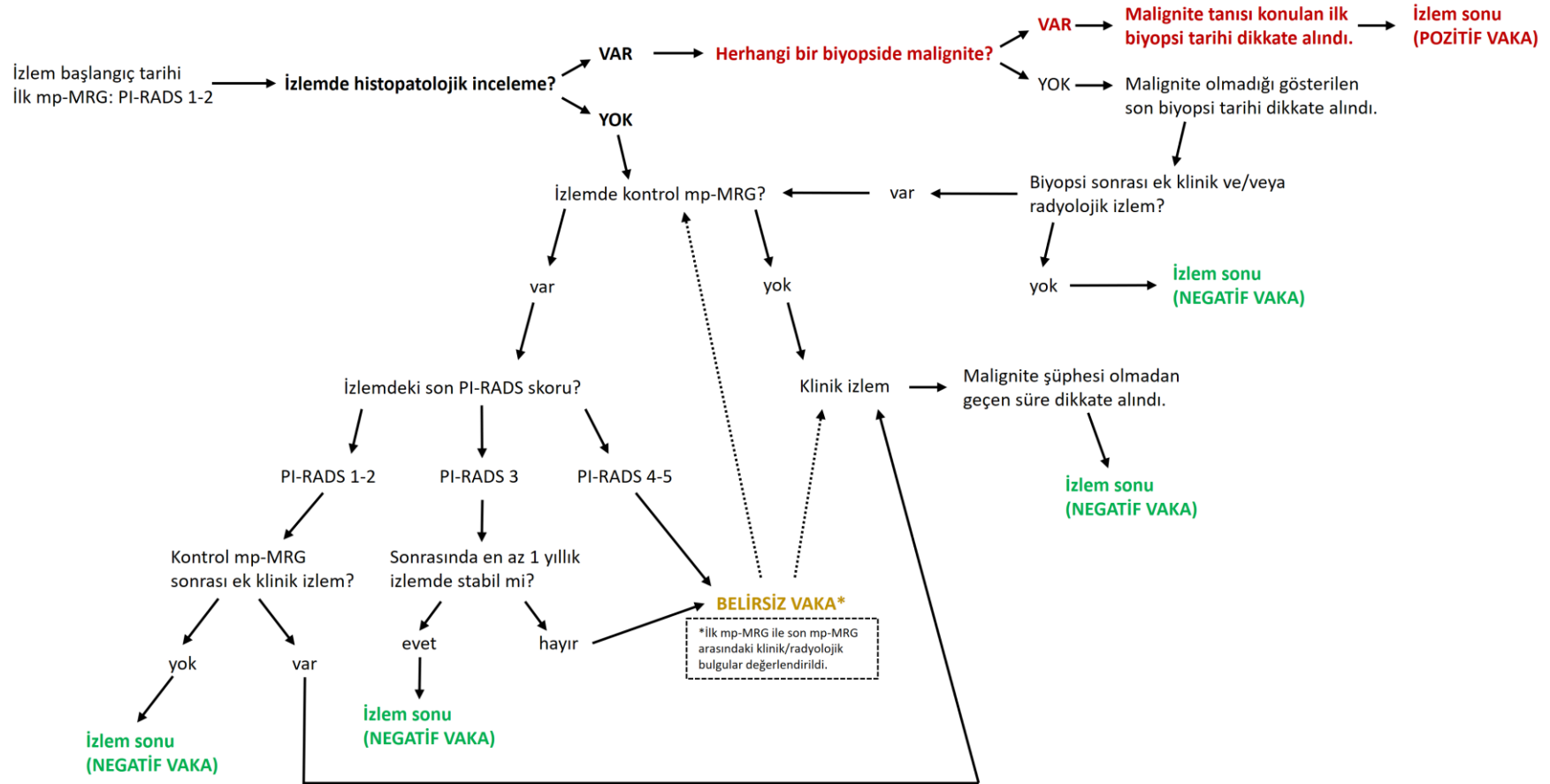
Sağkalım analizlerinde, ilk mp-MRG'de düşük PI-RADS skoru alan (PI-RADS ≤ 3) hastaların, izlemede kanser tanısı almadan, kanser şüphesi gelişmeden ve biyopsi endikasyonu doğmadan ne kadar süre ve ne oranda stabil seyrettiklerini (Kanser tanısız sağkalım süresi ve oranı) göstermek amaçlanmıştır.

Sağkalım analizi için genel veri setinden ilk PI-RADS skoru ≤ 3 olan hastalar filtrelenmiştir. PI-RADS 1-2 grubundaki 942 hasta ve PI-RADS 3 grubundaki 891 hasta, sağkalım analizine uygunluk için iki ayrı alt grup halinde incelenmiştir. İlk mp-MRG'den sonraki izlemlerinde en az bir histopatolojik incelemesi veya en az bir kontrol mp-MRG'si veya en az 1 yıllık yeterli klinik izlemi olan hastalar sağkalım analizine uygunluk için değerlendirilmiştir. Sağkalım analizine dahil edilecek hastalar ve kanser tanısız izlem (sağkalım) süreleri Üroloji ve Radyoloji Anabilim Dallarındaki araştırmacılar tarafından birlikte belirlenmiştir. PI-RADS 1-2 ve PI-RADS 3 gruplarından sırasıyla 385 ve 478 hasta analize uygun bulunmuştur.

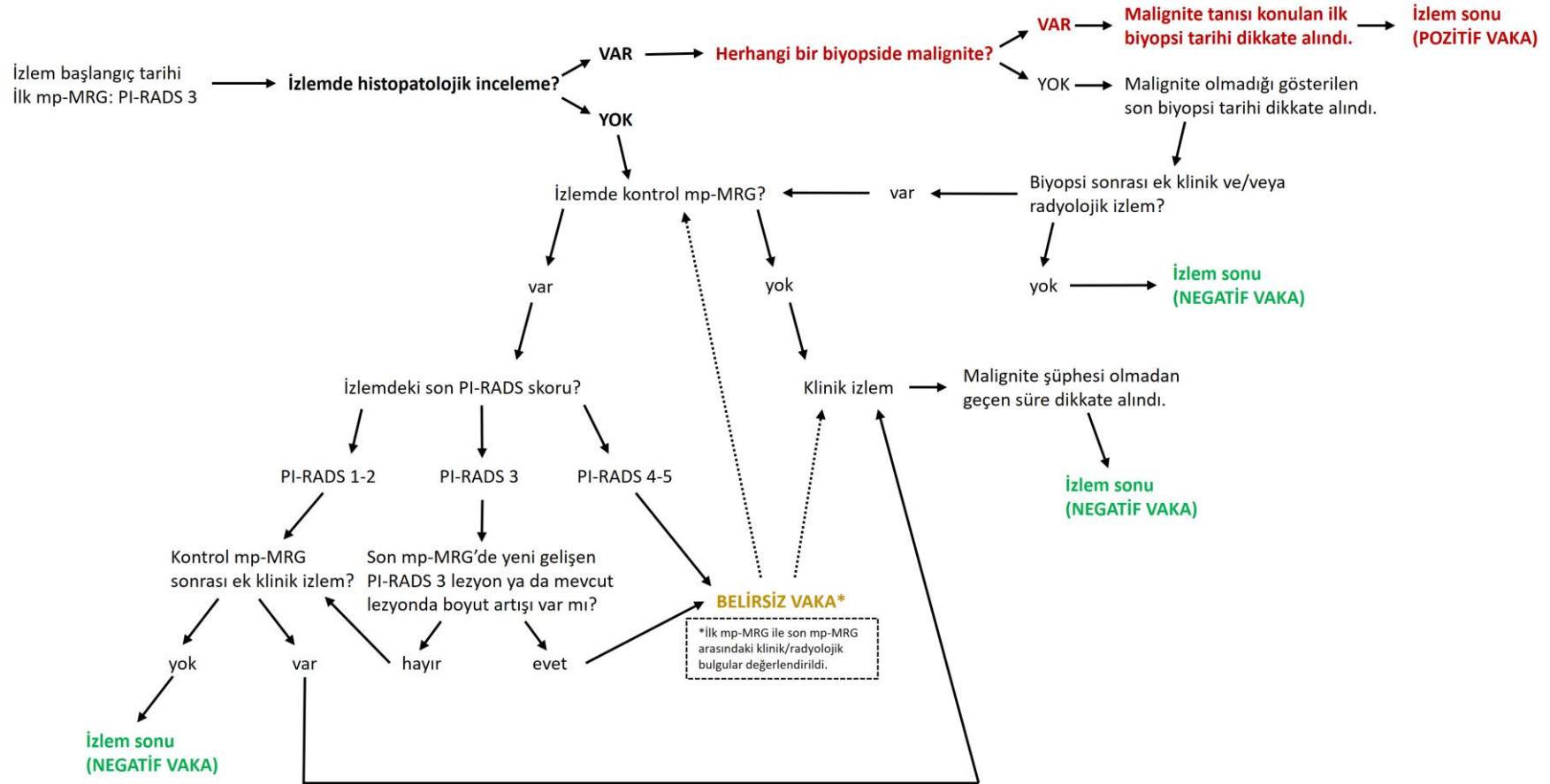
Grupların kanser tanısız izlem sürelerini belirlemek için kullanılan yöntem şematik olarak Şekil 3.2. ve Şekil 3.3.'te verilmiştir.

İzlem bulguları değerlendirilirken histopatolojik inceleme altın standart olarak kabul edilmiştir. Histopatolojik incelemede malignite tanısı alan hastalar pozitif vaka olarak kabul edilmiş ve malignite tanısı konulan ilk biyopsi tarihleri izlem sonu olarak alınmıştır (Şekil 3.4a).

Histopatolojik incelemede malignite olmadığı gösterilen hastalarda, biyopsi sonrası ek klinik ve/veya radyolojik izlem yoksa son biyopsi tarihleri izlem sonu olarak alınmış ve bu vakalar negatif olarak kabul edilmiştir. Ek klinik ve/veya radyolojik izlemi olan vakalarda ise kanser tanısız sağkalım süresi için bu bulgular dikkate alınmıştır.



Şekil 3.2. PI-RADS 1-2 grubunda kanser tanısız izlem sürelerini belirlerken kullanılan yöntemin şematik gösterimi.



Şekil 3.3. PI-RADS 3 grubunda kanser tanısız izlem sürelerini belirlerken kullanılan yöntemin şematik gösterimi.

Histopatolojik incelemesi olmayan hastaların ise öncelikle kontrol mp-MRG tetkikleri incelenmiştir. Son kontrol mp-MRG’de PI-RADS skoru 1-2 olan hastalar negatif olarak kabul edilmiştir. Ek klinik izlem varlığına göre kanser tanısız sağkalım süresi belirlenmiştir.

Son kontrol mp-MRG’de PI-RADS skoru 3 olan ve histopatolojik incelemesi olmayan hastalara yaklaşım, hastaların ilk PI-RADS skoruna göre değişmiştir. İlk PI-RADS skoru 1-2 olan hasta grubunda izlemde PI-RADS 3 lezyon gelişmesi halinde, bu vakalarda PI-RADS 3 sonrası en az 1 yıllık stabil klinik izlem varlığı aranmıştır. Takip klinik bulguları stabil olan vakalar negatif kabul edilirken, yeterli klinik izlem yokluğunda bu vakalar belirsiz gruba alınmıştır.

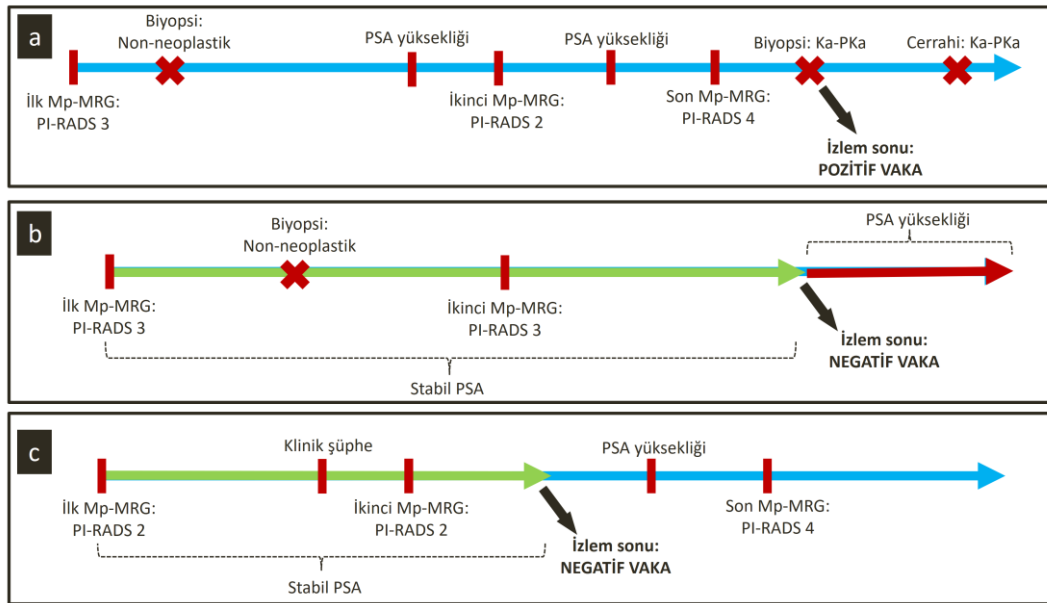
İlk PI-RADS skoru 3 olan hasta grubunda, son kontrol mp-MRG sonucunun da PI-RADS 3 olması durumunda ise iki tetkiğin görüntü ve raporları Radyoloji Anabilim dalındaki araştırmacılar tarafından karşılaştırılmıştır. Son mp-MRG’de yeni gelişen başka bir PI-RADS 3 lezyon yoksa ve mevcut PI-RADS 3 lezyonda boyut artışı izlenmiyorsa bu vakalar da stabil olarak kabul edilmiştir ve ek klinik izlem bulgularına göre sağkalım süresi belirlenmiştir (Şekil 3.4b). Yeni gelişen lezyon varsa ya da mevcut lezyonda boyut artışı izleniyorsa, malignite riski belirsiz olduğu için bu vakalar belirsiz gruba alınmıştır.

Son kontrol mp-MRG’de PI-RADS skoru 4-5 olan ve histopatolojik incelemesi olmayan hastalar doğrudan belirsiz gruba dahil edilmiştir.

Belirsiz gruba dahil edilen bu hastaların “ilk mp-MRG ile son kontrol mp-MRG arasındaki” mp-MRG’leri (varsa) benzer mantıkla değerlendirilmiş, bu ara dönemdeki klinik izlem bulguları incelenmiş ve malignite şüphesi olmayan sağkalım süreleri belirlenmiştir (Şekil 3.4c).

Histopatolojik incelemesi ya da kontrol mp-MRG tetkiği olmayan hastaların ise doğrudan klinik izlem bulguları incelenmiştir.

Klinik izlem bulguları değerlendirilirken hastaların takipteki PSA değerleri ve DRM bulgularına bakılmıştır. En az 1 yıllık PSA izlemi olan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Son PSA değeri yaşa göre normal aralıkta yer alan ve şüpheli DRM bulgusu olmayan hastalarda malignite şüphesinin olmadığı kabul edilmiştir. Son PSA değeri normal aralıkta yer almayan hasta grubunda ise bazal PSA ve takip PSA değerleri birlikte değerlendirilmiştir. Yıllık PSA artışı 0,75 ng/mL'yi geçmeyen ve şüpheli DRM bulgusu olmayan hastalar klinik olarak stabil kabul edilmiştir. İhtiyaç halinde hastalarla telefon üzerinden iletişime geçilmiş ve izlemleriyle ilgili ek bilgi alınmıştır. Klinik izlem değerlendirmesi vaka bazlı yapılmış, gereklilik halinde toplam izlem süresi ve PSAD gibi parametreler de göz önünde bulundurulmuştur. İzlemlerde prostatik arter embolizasyonu, TUR-prostat ya da açık prostatektomi yapılan vakalarda PSA değerleri etkileneceği için bu işlemlerin sonrasındaki izlem bulguları dikkate alınmamış, izlem bu aşamada sonlandırılmıştır. Her bir hasta için malignite şüphesinin olmadığı son tarih izlem sonu olarak kabul edilmiştir. Klinik izlem aralığında bulguları stabil olmayan ve kontrol mp-MRG ya da histopatolojik incelemesi bulunmayan hastalar, yeterli izlemleri olmadığı ve sonuçları belirsiz olduğu için sağkalım analizinden dışlanmıştır.



Şekil 3.4. Kanser tanısız izlem sürelerinin belirlenmesine yönelik vaka örnekleri.

a) İlk mp-MRG sonucu PI-RADS 3 olan ve takibindeki biyopside malignite saptanmayan hasta. İzlemlerde PSA yüksekliği nedeniyle iki kez kontrol mp-MRG

yapılmış. İlk kontrol mp-MRG'si PI-RADS 2 olmasına rağmen sonraki mp-MRG'de PI-RADS 4 lezyon saptanmış ve biyopsi ile ka-PKa tanısı almış. Definitif tedavi olarak radikal prostatektomi yapılmış ve ka-PKa tanısı doğrulanmış. Bu hastanın izlem bulguları değerlendirilirken önce histopatolojik inceleme varlığına bakıldı. Malignite tanısı konulan ilk biyopsi anında izlem sonlandırıldı ve vaka pozitif olarak kabul edildi. Bu vakada histopatolojik kesin tanı olduğu için, izlem süresini belirlerken radyolojik/klinik izlemi değerlendirmeye gerek kalmadı.

b) İlk mp-MRG sonucu PI-RADS 3 olan ve takibindeki biyopside malignite saptanmayan hasta. Kontrol mp-MRG sonucu da PI-RADS 3 ile uyumlu gelmiş. Yeni gelişen lezyon ya da mevcut lezyonda boyut artışı yok (radyolojik olarak stabil). Bu nedenle ikinci mp-MRG anına kadar kanser şüphesi olmadığı kabul edildi. İkinci mp-MRG'den sonra histopatolojik inceleme ya da kontrol mp-MRG yok. Bu nedenle ek klinik izlem varlığına bakıldı. Kontrol mp-MRG sonrası PSA değerleri bir süre stabil seyrettikten sonra yükselmeye başlamış. Ancak PSA yüksekliği nedeniyle mp-MRG ya da biyopsi yapılmadığı için hastanın izlemdaki son durumu belirsiz. İkinci mp-MRG sonrasında PSA'nın stabil seyrettiği sürede kanser şüphesi olmadığı kabul edildi. PSA'nın stabil olduğu son tarihte izlem sonlandırıldı ve vaka bu noktada negatif olarak kaydedildi.

c) İlk mp-MRG sonucu PI-RADS 2 olan ve takibinde önce klinik şüphe ve sonra PSA yüksekliği nedeniyle iki kez kontrol mp-MRG yapılan hastanın ilk kontrol mp-MRG sonucu PI-RADS 2, ikinci kontrol mp-MRG sonucu ise PI-RADS 4 olarak raporlanmış. Bu hastanın izlem bulguları değerlendirilirken önce histopatolojik inceleme varlığına bakıldı. Doku tanısı olmadığı için ikinci olarak radyolojik takibi değerlendirildi. Son mp-MRG sonucu PI-RADS 4 olduğu ve biyopsi yapılmadığı için hastanın izlemdaki son durumu belirsiz. Bu nedenle son mp-MRG ile ilk mp-MRG arasındaki radyolojik ve klinik izlemi değerlendirildi. Hastanın ikinci mp-MRG sonucu PI-RADS 2 olduğu için bu mp-MRG anına kadar kanser şüphesi olmadığı kabul edildi. İkinci mp-MRG sonrasında histopatolojik inceleme ya da yeterli radyolojik takip olmadığı için klinik izlem değerlendirildi. PSA'nın stabil olduğu son tarihte izlem sonlandırıldı ve vaka bu noktada negatif olarak kaydedildi.

Sağkalım analizleri hem PKa hem de ka-PKa gelişimi için yapılmıştır. ISUP \geq 2 olan vakalar ka-PKa kabul edilmiştir. PKa izleminde malignite geliştiği anda (ISUP grubundan bağımsız olarak) izlem sonlandırılmıştır. Ka-PKa izleminde ise bundan farklı olarak, ISUP=1 PKa tanısı alan ve biyopsi sonrası aktif izlem bilgileri bulunan hastaların stabil aktif izlem süreleri de ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) süresine eklenmiş, hasta takibi ISUP \geq 2 kanser gelişene dek sürdürülmüştür.

Genel analizler sonrasında, PKa ve ka-PKa tanısız sağkalıma etki edebileceği düşünülen yaş, mPSAD ve mp-MRG öncesi negatif biyopsi varlığı değişkenlerinin sağkalım yüzdeleriyle ilişkisi de ayrıca incelenmiştir.

3.5. MRG Protokolleri

Çalışmamıza dahil edilen hastaların mp-MRG tetkikleri 5 ayrı MRG cihazında yapılmıştır. Bu cihazlardan en çok görüntüleme yapılan ikisinin çekim protokolleri Tablo 3.1. ve Tablo 3.2.'de verilmiştir. Tüm cihazlardaki çekim protokolleri PI-RADS v2 önerileriyle uyumludur. Çekimlerde endorektal koil kullanılmamıştır. DKG incelemesi yapılırken düşük molekül ağırlıklı gadolinyum içeren intravenöz kontrast madde, 0,1-0,2 mmol/kg konsantrasyonda ve 2-4 ml/sn enjeksiyon hızıyla verilmiştir.

Tablo 3.1. Mp-MRG çekim protokolü (1.5T Philips Achieva dStream).

1.5 T Philips Achieva dStream Prostat mp-MRG çekim protokolü	FOV	Matriks	Kesit kalınlığı	TR	TE	Sapma açısı	b değeri	Averaj	Toplam faz sayısı
T2A aksiyal	140 x 140 mm	232 x 217	3 mm	6000 msn	100 msn	90 ⁰	-	2	-
T2A koronal	140 x 140 mm	232 x 208	3 mm	2900 msn	100 msn	90 ⁰	-	2	-
T2A sagittal	250 x 250 mm	208 x 208	4 mm	3080 msn	120 msn	90 ⁰	-	2	-
DAG (geniş FOV)	250 x 215 mm	84x69	5 mm	4350 msn	85 msn	90 ⁰	0 ve 800 sn/mm ²	6	-
DAG (foküs)	150 x 150 mm	64 x 61	4 mm	5000 msn	98 msn	90 ⁰	0, 800 ve 1500 sn/mm ²	4	-
DKG	220 x 303 mm	128 x 178	3 mm	4,9 msn	2,3 msn	8 ⁰	-	1	27 faz

FOV ('field-of-view'): Görüntüleme alanı genişliği,

TE ('echo time'): Eko zamanı, TR ('repetition time'): Tekrarlama zamanı

T2A: T2-ağırlıklı, DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, DKG: Dinamik kontrastlı görüntüleme

Tablo 3.2. Mp-MRG çekim protokolü (3.0T GE Signa Architect).

3.0 T GE SIGNA™ Architect Prostat mp-MRG çekim protokolü	FOV	Matriks	Kesit kalınlığı	TR	TE	Sapma açısı	b değeri	Averaj	Toplam faz sayısı
T2A aksiyal	200 x 200 mm	452 x 318	3 mm	3900 msn	140 msn	165 ⁰	-	1	-
T2A koronal	180 x 180 mm	452 x 288	3 mm	3000 msn	136 msn	165 ⁰	-	1,5	-
T2A sagittal	180 x 180 mm	452 x 288	3 mm	3180 msn	136 msn	165 ⁰	-	1,5	-
DAG (geniş FOV)	340 x 340 mm	120 x 134	5 mm	8500 msn	minimum	-	50 ve 800 sn/mm ²	2 ve 4	-
DAG (foküs)	200 x 200 mm	92 x 46	3 mm	4800 msn	minimum	-	50, 800 ve sentetik 1400 sn/mm ²	4 ve 12	-
DKG	240 x 240 mm	224 x 200	3 mm	3,6 msn	minimum	12 ⁰	-	1	30 faz

FOV ('field-of-view'): Görüntüleme alanı genişliği,

TE ('echo time'): Eko zamanı, TR ('repetition time'): Tekrarlama zamanı

T2A: T2-ağırlıklı, DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, DKG: Dinamik kontrastlı görüntüleme

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 11.5 (Chicago, SPSS Inc.) programından faydalanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

Makine Öğrenmesi sınıflama yöntemi olarak Lojistik Regresyon, Naive Bayes, Çok Katmanlı Algılayıcı, Destek Vektör Makinesi, J48 ve Hibrit Model yöntemleri kullanılmıştır. Veri seti 10 kat çapraz geçerlilik kullanılarak test edilmiştir. Performans kriteri olarak Doğru Sınıflama Oranı, F-ölçütü, Matthews Korelasyon Katsayısı, ROC Eğrisi, Precision-Recall Eğrisi kullanılmıştır. Tüm analizler R programlama dili kullanılarak yapılmış ve bu programlama dili içindeki RWeka ve e1071 paketlerinden faydalanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Genel Veri Setindeki Hasta Popülasyonu

Çalışmaya dahil edilen ve genel veri setinde yer alan 2456 hastanın ilk mp-MRG anındaki yaş ortalaması $62,44 \pm 8,11$ 'di. Hastalara ait medyan bazal total PSA değeri $6,38$ ng/mL (0,16-1968,56) ve medyan mPSAD değeri $0,10$ ng/mL² (0,00-61,86) iken, serbest/total PSA oranlarına ait ortalama $0,21 \pm 0,1$ 'di. Ayrıca mp-MRG'de hesaplanan prostat hacmi ortalaması $68,32 \pm 35,87$ mL olarak bulundu (Tablo 4.1.).

İlk mp-MRG'si 2018 yılı ve öncesinde çekilen hasta sayısı 1535 (%62,5) iken, 2019 yılı ve sonrasında çekilen hasta sayısı 921 (%37,5)'di. 1057 hastada (%43,0) ilk MRG cihazının manyetik alan şiddeti 1,5 Tesla iken, 1399 hastanın (%57) ilk mp-MRG incelemesi 3 Tesla cihazda yapılmıştı. İlk PI-RADS skoru 1-2 olan 942 (%38,3), 3 olan 891 (%36,3), 4 olan 420 (%17,1) ve 5 olan 203 (%8,3) hasta mevcuttu. Genel veri setinde biyopsi-naïve hasta sayısı 1783 (%72,6) iken, biyopsi ile doğrulanmış vaka sayısı ise 813 (%33,1)'tü (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Genel veri setine ait tanımlayıcılar.

Değişkenler		
İlk MRG Anındaki Yaş	Ort.±SS	62,44±8,11
	Medyan (Min-Maks)	63,00 (33,00-89,00)
Bazal Total PSA Değeri (ng/mL)	Ort.±SS	9,94±46,82
	Medyan (Min-Maks)	6,38 (0,16-1968,56)
Serbest/Total PSA Oranı	Ort.±SS	0,21±0,10
	Medyan (Min-Maks)	0,19 (0,01-0,95)
Mp-MRG'de Hesaplanan Prostat Hacmi (mL)	Ort.±SS	68,32±35,87
	Medyan (Min-Maks)	60,71 (12,23-290,63)
mPSAD (ng/mL ²)	Ort.±SS	0,19±1,52
	Medyan (Min-Maks)	0,10 (0,00-61,86)
İzlemde Çekilen Toplam MR Sayısı	Ort.±SS	1,24±0,58
	Medyan (Min-Maks)	1,00 (1,00-7,00)
İlk MRG'nin Çekildiği Tarih, n(%)	2018 ve altı	1535 (62,5)
	2019 ve üstü	921 (37,5)
İlk MRG Cihazının Manyetik Alan Şiddeti, n(%)	1,5 Tesla	1057 (43,0)
	3 Tesla	1399 (57,0)
İlk PI-RADS Skoru, n(%)	1-2	942 (38,3)
	3	891 (36,3)
	4	420 (17,1)
	5	203 (8,3)
İlk MRG Öncesinde Negatif Biyopsi Varlığı, n(%)	Biyopsi-Naïve Hastalar	1783 (72,6)
	Eski Negatif Biyopsi	673 (27,4)
	Öyküsü Olan Hastalar	
Biyopsi ile Doğrulanmış Vaka, n(%)	Yok	1643 (66,9)
	Var	813 (33,1)

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

2018 yılı ve daha öncesinde yapılmış ilk mp-MRG'lerin %33,6'sında PI-RADS skoru 1-2, %39,3'ünde 3, %19,0'unda 4 ve %8,1'inde 5 olarak bulundu. 2019 yılı ve sonrasındaki mp-MRG'lerin ise %46,4'ünde PI-RADS skoru 1-2, %31,2'sinde 3, %14,0'ünde 4 ve %8,5'inde 5 olarak bulundu (Tablo 4.2.). PI-RADS skorlarının yıllara göre yüzdesel dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$).

Tablo 4.2. Yıllara göre PI-RADS skoru dağılımı.

Değişkenler		PI-RADS Skoru				p değeri
		1 veya 2	3	4	5	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
İlk MR'ın Çekildiği Tarih	2018 ve öncesi	515 (33,6)	604 (39,3)	291 (19,0)	125 (8,1)	<0,001
	2019 ve sonrası	427 (46,4)	287 (31,2)	129 (14,0)	78 (8,5)	

Tablo 4.3.'te genel veri setindeki PI-RADS sınıflarının nicel değişkenlerine ait istatistikler verildi. İlk PI-RADS skoru 1-2, 3, 4 ve 5 olan gruplarda ilk MR anındaki yaş ortalamaları sırasıyla $61,77\pm 7,91$, $61,68\pm 7,92$, $63,97\pm 8,20$, $65,72\pm 8,50$; bazal total PSA değerine ait medyan değerler sırasıyla $5,83$ ng/mL (0,16-115,00), $6,23$ ng/mL (0,27-43,36), $7,02$ ng/mL (0,61-60,38) ve $10,56$ ng/mL (0,34-1968,56); serbest/total PSA oranına ait ortalamalar sırasıyla $0,23\pm 0,10$, $0,21\pm 0,09$, $0,19\pm 0,10$ ve $0,16\pm 0,09$; mPSAD'ye ait medyan değerler ise sırasıyla $0,09$ ng/mL² (0,00-2,65), $0,10$ ng/mL² (0,01-0,84), $0,13$ ng/mL² (0,02-1,53) ve $0,20$ ng/mL² (0,00-61,86) olarak bulundu.

Tablo 4.3. PI-RADS sınıflarına göre nicel değişkenlere ait istatistikler.

Değişkenler		PI-RADS Skoru			
		1 veya 2	3	4	5
İlk MR Anındaki Yaş	Ort.±SS	$61,77\pm 7,91$	$61,68\pm 7,92$	$63,97\pm 8,20$	$65,72\pm 8,50$
	Medyan (Min-Maks)	62,00 (33,00-86,00)	62,00 (35,00-89,00)	64,00 (43,00-87,00)	65,00 (41,00-85,00)
Bazal Total PSA Değeri (ng/mL)	Ort.±SS	$7,06\pm 6,19$	$7,66\pm 5,26$	$8,73\pm 6,75$	$35,79\pm 159,72$
	Medyan (Min-Maks)	5,83 (0,16-115,00)	6,23 (0,27-43,36)	7,02 (0,61-60,38)	10,56 (0,34-1968,56)
Serbest/Total PSA Oranı	Ort.±SS	$0,23\pm 0,10$	$0,21\pm 0,09$	$0,19\pm 0,10$	$0,16\pm 0,09$
	Medyan (Min-Maks)	0,21 (0,04-0,95)	0,20 (0,04-0,71)	0,17 (0,04-0,90)	0,14 (0,01-0,51)
mPSAD (ng/mL ²)	Ort.±SS	$0,11\pm 0,12$	$0,12\pm 0,09$	$0,17\pm 0,15$	$0,93\pm 5,24$
	Medyan (Min-Maks)	0,09 (0,00-2,65)	0,10 (0,01-0,84)	0,13 (0,02-1,53)	0,20 (0,00-61,86)

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

4.2. Histopatolojik İncelemesi Olan Hastalar

4.2.1 Hasta Popülasyonuna Ait Genel Bilgiler

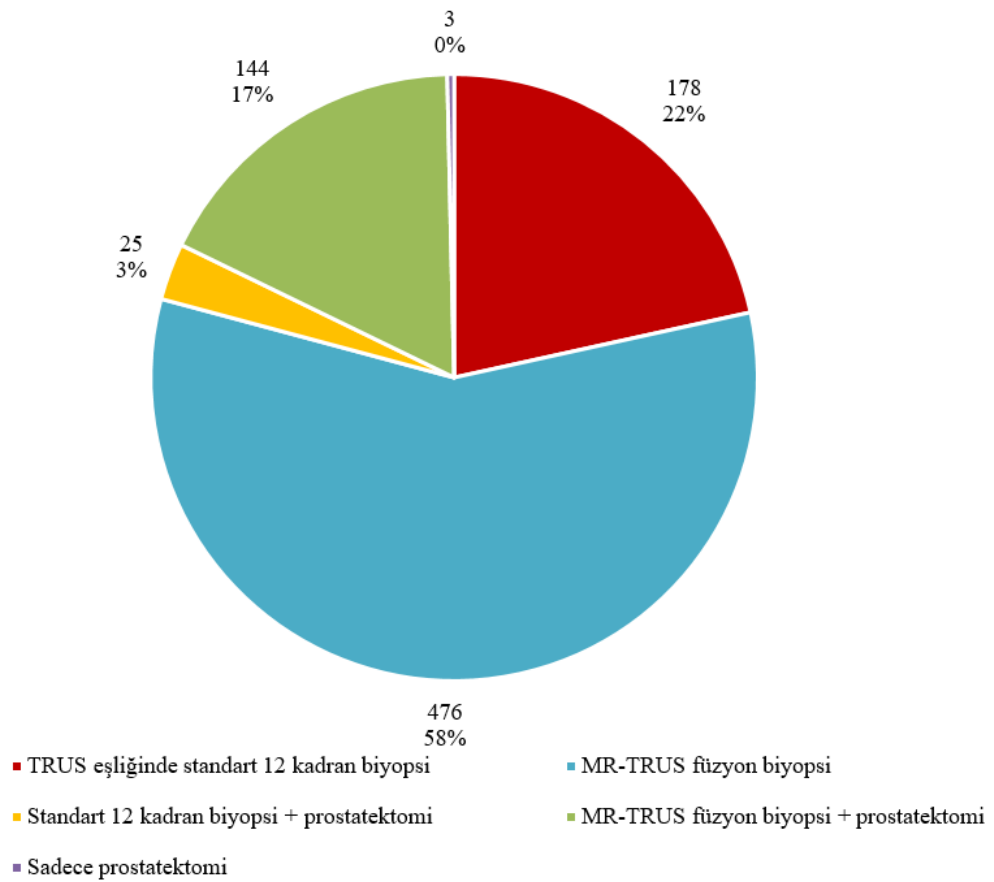
Tablo 4.4.'te histopatolojik incelemesi olan vakalardan oluşturulan veri setindeki tanımlayıcı istatistikler verildi. Vakaların indeks mp-MRG anındaki yaş ortalaması $62,77 \pm 7,97$ idi. Hastalara ait medyan indeks total PSA değeri 7,84 ng/mL (0,27-1968,56) ve medyan indeks mPSAD değeri 0,14 ng/mL² (0,00-61,86) iken, serbest/total PSA oranlarına ait ortalama $0,19 \pm 0,09$ 'du. Ayrıca indeks mp-MRG'de hesaplanan prostat hacmi ortalaması $65,64 \pm 37,04$ mL olarak bulundu.

Veri setinde, indeks mp-MRG'si 2018 yılı ve öncesinde çekilen vaka sayısı 481 (%58,2) iken, 2019 yılı ve sonrasında çekilen vaka sayısı 345 (%41,8)'di. 361 vakada (%43,7) indeks mp-MRG cihazının manyetik alan şiddeti 1,5 Tesla iken, 465 vakanın (%56,3) indeks mp-MRG incelemesi 3 Tesla cihazda yapılmıştı. İndeks PI-RADS skoru 1-2 olan 88 (%10,6), 3 olan 233 (%28,2), 4 olan 330 (%40,0) ve 5 olan 175 (%21,2) vaka mevcuttu. Biyopsi-naïve vaka sayısı 600 (%72,6) iken, DRM bulguları şüpheli olan 145 (%17,6) vaka vardı (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Histopatolojik incelemesi olan vakalardan oluşturulan veri setine ait tanımlayıcılar.

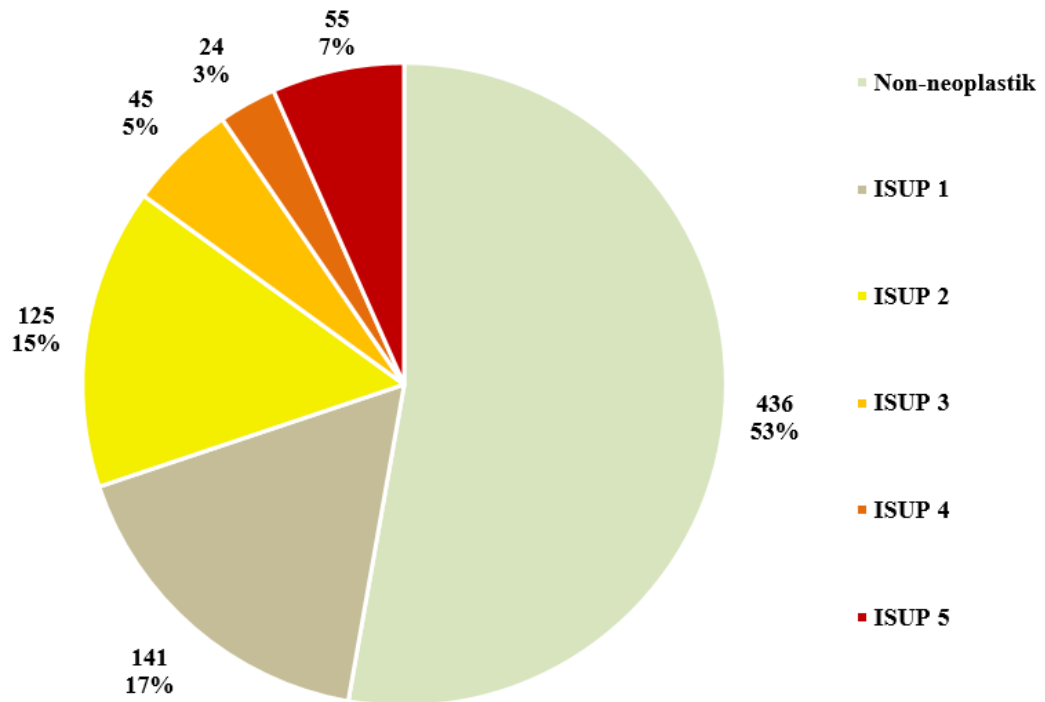
Değişkenler		
İndeks Mp-MRG Anındaki Yaş	Ort.±SS	62,77±7,97
	Medyan (Min-Maks)	63,00 (41,00-85,00)
İndeks Total PSA Değeri (ng/mL)	Ort.±SS	15,56±80,01
	Medyan (Min-Maks)	7,84 (0,27-1968,56)
İndeks Serbest/Total PSA Oranı	Ort.±SS	0,19±0,09
	Medyan (Min-Maks)	0,17 (0,02-0,90)
İndeks Mp-MRG'de Hesaplanan Prostat Hacmi (mL)	Ort.±SS	65,64±37,04
	Medyan (Min-Maks)	56,62 (14,82-290,63)
İndeks mPSAd (ng/mL ²)	Ort.±SS	0,34±2,61
	Medyan (Min-Maks)	0,14 (0,00-61,86)
İndeks Mp-MRG'nin Tarihi, n(%)	2018 ve altı	481 (58,2)
	2019 ve üstü	345 (41,8)
İndeks Mp-MRG Çekilen Cihazın Manyetik Alan Şiddeti, n(%)	1,5 Tesla	361 (43,7)
	3 Tesla	465 (56,3)
İndeks PI-RADS Skoru, n(%)	1-2	88 (10,6)
	3	233 (28,2)
	4	330 (40,0)
	5	175 (21,2)
İndeks Mp-MRG Öncesinde Negatif Biyopsi Varlığı, n(%)	Biyopsi-Naïve Hastalar	600 (72,6)
	Eski Negatif Biyopsi Öyküsü Olan Hastalar	226 (27,4)
Biyopsi öncesi dijital rektal muayene, n(%)	Şüphe yok-bilinmiyor	681 (82,4)
	Şüpheli	145 (17,6)
Eşlik eden prostat dışı malignite, n(%)	Yok	763 (92,4)
	Var	63 (7,6)
Ailede prostat kanseri öyküsü, n(%)	Yok	785 (95)
	Var	41 (5)

Şekil 4.1.'de veri setindeki vakaların biyopsi tiplerinin dağılımı verildi. Vakaların %58'inin histopatolojik incelemesi Nonvasküler Girişimsel Radyoloji departmanında kognitif veya yazılım tabanlı MR-TRUS füzyon biyopsi tekniği ile yapılmıştı. Bu biyopsiler MRG kılavuzluğunda alınan hedefe yönelik korların yanı sıra standart 12 kadran biyopsi korlarını da içermekteydi. Vakaların %22'sinin histopatolojik incelemesi TRUS eşliğinde standart 12 kadran biyopsi yöntemiyle yapılmıştı. Kalan %20'lik vaka grubunda ise prostat biyopsilerine ek olarak radikal prostatektomi ile histopatolojik inceleme yapılmıştı. İndeks mp-MRG ile biyopsi arasındaki medyan süre 27 gün (1-1300), ortalama süre ise $59,37 \pm 103,22$ gündü.



Şekil 4.1. Vakaların histopatolojik inceleme tiplerinin dağılımı.

Vakaların ISUP sınıflamasına göre histopatolojik inceleme sonuçlarının dağılımı Şekil 4.2.'de verildi. 826 vakanın 436'sı non-neoplastik grupta (%53), 141'i ISUP 1 (%17), 125'i ISUP 2 (%15), 45'i ISUP 3 (%5), 24'ü ISUP 4 (%3), 55'i ise ISUP 5 (%7) grubunda yer almaktaydı.



Şekil 4.2. Vakaların histopatolojik inceleme sonuçlarının dağılımı.

4.2.2. İndeks PI-RADS'a Göre Histopatolojik İnceleme Sonuçları

Tablo 4.5.'te indeks PI-RADS skoru ile histopatolojik sonuçlar arasındaki ilişkiye bakıldı ve ilişki anlamlı bulundu ($p < 0,001$). ISUP ≥ 2 olan vakalar ka-PKa olarak kabul edildi. İndeks PI-RADS skoru 1-2 olan hastaların %81,8'inin biyopsi sonucu non-neoplastik iken, %13,6'sı ISUP=1 PKa ve %4,6'sı ISUP ≥ 2 (ka-PKa) grubunda yer almaktaydı. İndeks PI-RADS skoru 3 olan hastaların %70,4'ü non-neoplastik iken, %21,5'i ISUP=1 PKa ve %8,1'i ka-PKa tanısı almıştı. İndeks PI-RADS skoru 4 olan hastaların %46,4'ü non-neoplastik, %17,2'si ISUP=1 PKa ve %36,4'ü ka-PKa grubundaydı. İndeks PI-RADS skoru 5 olan hastaların ise %26,8'i non-neoplastik iken, %12,6'sı ISUP=1 PKa ve %60,6'sı ka-PKa tanısı almıştı.

Tablo 4.5. İndeks PI-RADS'a göre histopatolojik inceleme sonuçlarının dağılımı.

Patoloji	PI-RADS Skoru				P değeri
	1-2	3	4	5	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Non-neoplastik	72 (81,8)	164 (70,4)	53 (46,4)	47 (26,8)	< 0,001
ISUP=1 PKa	12 (13,6)	50 (21,5)	57 (17,2)	22 (12,6)	
ISUP≥2 (Ka-PKa)	4 (4,6)	19 (8,1)	120 (36,4)	106 (60,6)	

4.2.3. İndeks PI-RADS'a göre NPD ve PPD hesapları

Tablo 4.6.'da ISUP sınıflaması altın standart kabul edilerek, literatürdeki farklı tanımlara göre hesaplanmış mp-MRG'nin tanısal performans istatistikleri verildi. İndeks PI-RADS v2 skoru 1-2 olan mp-MRG'ler negatif ve ISUP ≥ 2 olan vakalar ka-PKa kabul edildiğinde mp-MRG'nin duyarlılık değeri %98,4, özgüllük değeri %14,6, PPD %33,2 ve NPD ise %95,5 bulundu. İndeks PI-RADS v2 skoru ≤ 3 olan mp-MRG'ler negatif ve ISUP ≥ 2 olan vakalar ka-PKa kabul edildiğinde ise mp-MRG'nin duyarlılık değeri %90,8, özgüllük değeri %51,6, PPD %44,8 ve NPD ise %92,8 bulundu. Tüm tanımlara göre yapılan hesaplamalarda NPD ve duyarlılık %90'ın üzerindeyken, PPD ve özgüllük değerleri tanımlara göre geniş aralıklarda (sırasıyla % 16,5-%44,8 ve % 12,3-%51,6) değişmekteydi.

Tablo 4.6. Farklı tanımlara göre mp-MRG ve PI-RADS v2'nin tanısal performansı.

Tanımlar	Mp-MRG'nin tanısal performansı			
	NPD	PPD	Duyarlılık	Özgüllük
Mp-MRG negatif: PI-RADS ≤ 2 Klinik anlamlı kanser: ISUP ≥ 2	%95,5	%33,2	%98,4	%14,6
Mp-MRG negatif: PI-RADS ≤ 3 Klinik anlamlı kanser: ISUP ≥ 2	%92,8	%44,8	%90,8	%51,6
Mp-MRG negatif: PI-RADS ≤ 2 Klinik anlamlı kanser: ISUP ≥ 3	%97,7	%16,5	%98,4	%12,3
Mp-MRG negatif: PI-RADS ≤ 3 Klinik anlamlı kanser: ISUP ≥ 3	%97,5	%23,0	%93,5	%44,6

NPD: Negatif Prediktif Değer; PPD: Pozitif Prediktif Değer

4.2.3.1. NPD ve PPD'nin Yıllara Göre Değişimi

Tablo 4.7.'de farklı indeks PI-RADS v2 gruplarının yıllara göre ka-PKa (ISUP \geq 2) tespit yüzdeleri verildi. PI-RADS v2 grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde tüm gruplarda ka-PKa tanısı alan hasta yüzdesinde artış vardı. Ancak sadece PI-RADS 4 grubunda ka-PKa tanısı alan hasta yüzdesindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002). 2018 öncesi indeks PI-RADS skoru 4 olan hastaların %30,6'sı biyopsiyle ka-PKa tanısı alırken, 2019 ve sonrasında bu oran %47,7'ye yükselmişti.

Tanımsal olarak, PI-RADS 1-2 grubu negatif mp-MRG ve ISUP \geq 2 grubu ka-PKa olarak kabul edildiğinde, 2018 ve öncesi NPD %96,9 iken, 2019 ve sonrası NPD %94,6 olarak hesaplandı (p=0,629). Tanımsal olarak, PI-RADS 1-2-3 grubu negatif mp-MRG ve ISUP \geq 2 grubu ka-PKa olarak kabul edildiğindeyse, 2018 ve öncesi NPD %94,3 iken, 2019 ve sonrası NPD %91,4'tü (p=0,300). Tanımlardan bağımsız olarak NPD değerleri %90'ın üzerindeydi ve yıllara göre NPD'ler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tanımsal olarak, PI-RADS 3-4-5 grubu pozitif mp-MRG ve ISUP \geq 2 grubu ka-PKa olarak kabul edildiğinde, 2018 ve öncesi PPD %29,6 iken, 2019 ve sonrası PPD %38,8 olarak hesaplandı (p=0,010). Tanımsal olarak, PI-RADS 4-5 grubu pozitif mp-MRG ve ISUP \geq 2 grubu ka-PKa olarak kabul edildiğindeyse 2018 ve öncesi PPD %38,8 iken, 2019 ve sonrası PPD %55,2'ydi (p<0,001). Tanımlardan bağımsız olarak PPD değerlerinde artış izlendi ve yıllara göre PPD'ler arasında istatistiksel anlamlı fark vardı.

2018 ve öncesi dönemdeki tüm vakaların %27,9'unda ka-PKa tespit edilmişken, bu oran 2019 ve sonrasında %33,3'e yükselmişti. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,091).

Tablo 4.7. Farklı indeks PI-RADS v2 gruplarının yıllara göre ka-PKa tespit yüzdeleri.

İndeks PI-RADS grubu	Tarih	Ka-PKa (ISUP \geq 2) varlığı		p değeri
		Pozitif vaka	Negatif vaka	
PI-RADS 1-2 (n=88)	2018 ve öncesi (n=32)	1 (%3,1)	31 (%96,9)	0,629
	2019 ve sonrası (n=56)	3 (%5,4)	53 (%94,6)	
PI-RADS 3 (n=233)	2018 ve öncesi (n=127)	8 (%6,3)	119 (%93,7)	0,257
	2019 ve sonrası (n=106)	11 (%10,4)	95 (%89,6)	
PI-RADS 4 (n=330)	2018 ve öncesi (n=219)	67 (%30,6)	152 (%59,4)	0,002
	2019 ve sonrası (n=111)	53 (%47,7)	58 (%52,3)	
PI-RADS 5 (n=175)	2018 ve öncesi (n=103)	58 (%56,3)	45 (%43,7)	0,168
	2019 ve sonrası (n=72)	48 (%66,7)	24 (%33,3)	
PI-RADS 1-2-3 (n=321)	2018 ve öncesi (n=159)	9 (%5,7)	150 (%94,3)	0,300
	2019 ve sonrası (n=162)	14 (%8,6)	148 (%91,4)	
PI-RADS 3-4-5 (n=738)	2018 ve öncesi (n=449)	133 (%29,6)	316 (%70,4)	0,010
	2019 ve sonrası (n=289)	112 (%38,8)	177 (%61,2)	
PI-RADS 4-5 (n=505)	2018 ve öncesi (n=322)	125 (%38,8)	197 (%61,2)	<0,001
	2019 ve sonrası (n=183)	101 (%55,2)	82 (%44,8)	
Tüm vakalar (n=826)	2018 ve öncesi (n=481)	134 (%27,9)	347 (%72,1)	0,091
	2019 ve sonrası (n=345)	115 (%33,3)	230 (%66,7)	

4.2.3.2. Düşük İndeks PI-RADS Skorlu Vakalarda NPD'yi Etkileyen Değişkenler

Düşük indeks PI-RADS skorlu (PI-RADS \leq 3) vaka gruplarında NPD'yi etkileyen değişkenlere yönelik alt grup analizleri yapıldı. İndeks PI-RADS'ı 1-2 olan 88 hastanın sadece 4 tanesinde ka-PKa (ISUP \geq 2) tespit edilmişti. Pozitif hasta sayısının az olması nedeniyle PI-RADS 1-2 grubunda alt grup analizi yapılmadı.

İndeks PI-RADS'ı 3 olan vaka grubunda ka-PKa varlığı ile ilişkili olan değişkenler indeks mPSAD (p=0,001) ve eski negatif biyopsi varlığı (p=0,005) olarak bulundu. mPSAD \geq 0,15 ng/mL² olan PI-RADS 3 vakaların %16'sı biyopsi ile ka-PKa tanısı alırken, mPSAD<0,15 ng/mL² olan PI-RADS 3 vakalarda bu oran %4'tü. İndeks mp-MRG öncesi negatif prostat biyopsi öyküsü olan ve indeks PI-RADS skoru 3 olan

61 vakanın hiçbirinde ka-PKa izlenmedi. Öte yandan biyopsi-naïve olan PI-RADS 3 vakaların %11'inde ka-PKa saptandı (Tablo 4.8.).

PI-RADS 3 vakalarda, indeks yaş (sınır değer olarak 60 yaş alındı), total PSA değeri (sınır değer olarak 10 ng/mL alındı), ailede prostat kanseri öyküsü ve eşlik eden malignite varlığı ile ka-PKa yüzdesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. PI-RADS 3 vaka grubunda farklı değişkenlere göre ka-PKa varlığı.

İndeks PI-RADS 3 vaka grubu		Ka-PKa (ISUP≥2) varlığı		p değeri
Değişken	Alt grup	Pozitif vaka	Negatif vaka	
İndeks mPSAD	mPSAD≥0,15 (n=81)	13 (%16)	68 (%84)	0,001
	mPSAD<0,15 (n=152)	6 (%4)	146 (%96)	
Eski Negatif Biyopsi Varlığı	Biyopsi-naïve vaka (n=172)	19 (%11)	153 (%89)	0,005
	Eski negatif biyopsili vaka (n=61)	0 (%0)	61 (%100)	
İndeks Yaş	Yaş > 60 (n=117)	10 (%8,5)	107 (%91,5)	0,826
	Yaş ≤ 60 (n=116)	9 (%7,8)	107 (%92,2)	
İndeks Total PSA	tPSA >10 (n=65)	5 (%7,7)	60 (%92,3)	0,873
	tPSA ≤ 10 (n=168)	14 (%8,3)	154 (%91,7)	
Ailede Prostat kanseri öyküsü	Pozitif aile öyküsü (n=16)	1 (%6,3)	15 (%93,7)	0,773
	Negatif aile öyküsü (n=217)	18 (%8,3)	199 (%91,7)	
Eşlik Eden Prostat Dışı Malignite	Var (n=18)	2 (%11,1)	16 (%88,9)	0,633
	Yok (n=215)	17 (%7,9)	198 (%92,1)	
Toplam (n=233)		19 (%8,2)	214 (%91,8)	

İndeks PI-RADS≤3 olan vakalar bir bütün olarak ele alındığında da indeks mPSAD'ın (p<0,001) ve mp-MRG öncesi negatif biyopsi öyküsünün (p=0,014) ka-PKa ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıydı. mPSAD≥0,15 ng/mL² olan PI-RADS≤3 vakaların %14,8'i biyopsi ile ka-PKa tanısı alırken, mPSAD<0,15 ng/mL² olan vakalarda bu oran %3'tü. İndeks mp-MRG öncesi negatif prostat biyopsi öyküsü olan ve indeks PI-RADS skoru≤3 olan 83 vakanın sadece 1'inde (%1,2) ka-PKa izlenirken, biyopsi-naïve olan PI-RADS≤3 vakaların %9,2'sinde ka-PKa saptandı (Tablo 4.9.).

PI-RADS≤3 vaka grubunda, indeks yaş (sınır değer olarak 60 yaş alındı), total PSA değeri (sınır değer olarak 10 ng/mL alındı), ailede prostat kanseri öyküsü ve eşlik eden prostat dışı malignite varlığı ile ka-PKa yüzdesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.9.).

Tanımsal olarak PI-RADS≤3 negatif mp-MRG ve ISUP≥2 ka-PKa kabul edildiğinde, indeks mPSAD<0,15 ng/mL² olan vakalarda NPD %97 ve mp-MRG

öncesi negatif prostat biyopsi öyküsü olan vakalarda ise NPD %98,8 olarak hesaplandı.

Tablo 4.9. PI-RADS ≤ 3 vaka grubunda farklı değişkenlere göre ka-PKa varlığı.

İndeks PI-RADS ≤ 3 vaka grubu		Ka-PKa (ISUP ≥ 2) varlığı		p değeri
Değişken	Alt grup	Pozitif vaka	Negatif vaka	
İndeks mPSAD	mPSAD $\geq 0,15$ (n=108)	16 (%14,8)	92 (%85,2)	<0,001
	mPSAD $< 0,15$ (n=213)	7 (%3)	206 (%97)	
Eski Negatif Biyopsi Varlığı	Biyopsi-naïve vaka (n=238)	22 (%9,2)	216 (%90,8)	0,014
	Eski negatif biyopsili vaka (n=83)	1 (%1,2)	82 (%98,8)	
İndeks Yaş	Yaş > 60 (n=163)	12 (%7,4)	151 (%92,6)	0,890
	Yaş ≤ 60 (n=158)	11 (%7)	147 (%93,0)	
İndeks Total PSA	tPSA > 10 (n=88)	6 (%6,8)	82 (%93,2)	0,882
	tPSA ≤ 10 (n=233)	17 (%7,3)	216 (%92,7)	
Ailede Prostat Kanseri Öyküsü	Pozitif aile öyküsü (n=29)	1 (%3,4)	28 (%96,6)	0,416
	Negatif aile öyküsü (n=292)	22 (%7,5)	270 (%92,5)	
Eşlik Eden Prostat Dışı Malignite	Var (n=24)	2 (%8,3)	22 (%91,7)	0,818
	Yok (n=297)	21 (%7,1)	276 (%92,9)	
Toplam (n=321)		23 (%7,2)	298 (%92,8)	

4.2.4. İndeks PI-RADS'a göre PKa Risk Sınıflarının Dağılımı

Tablo 4.10.'da indeks PI-RADS skoru ile NCCN risk grupları arasındaki ilişkiye bakıldı ve ilişki anlamlı bulundu ($p < 0,001$). İndeks PI-RADS skoru 1-2 olan vakaların %6,8'i çok düşük riskli, %1,1'i düşük riskli, %3,4'ü orta risk grubu-iyi prognozlu, %4,5'i orta risk grubu- kötü prognozlu ve %2,3'ü yüksek riskli PKa olarak sınıflandı. Vakaların geri kalan %81,9'u non-neoplastikti.

İndeks PI-RADS skoru 3 olan vakaların %6,9'u çok düşük riskli, %6,4'ü düşük riskli, %6,4'ü orta risk grubu-iyi prognozlu, %6,4'ü orta risk grubu- kötü prognozlu, %3,0'ü yüksek riskli ve %0,4'ü çok yüksek riskli PKa olarak sınıflandı. Vakaların geri kalan %70,5'inde neoplazi bulgusu izlenmedi.

İndeks PI-RADS skoru 4 olan vakaların %3,3'ü çok düşük riskli, %8,5'i düşük riskli, %10,3'ü orta risk grubu-iyi prognozlu, %15,5'i orta risk grubu-kötü prognozlu, %11,5'i yüksek riskli ve %4,5'i çok yüksek riskli PKa olarak sınıflandı. Vakaların geri kalan %46,4'ünün biyopsi sonucu ise non-neoplastikti.

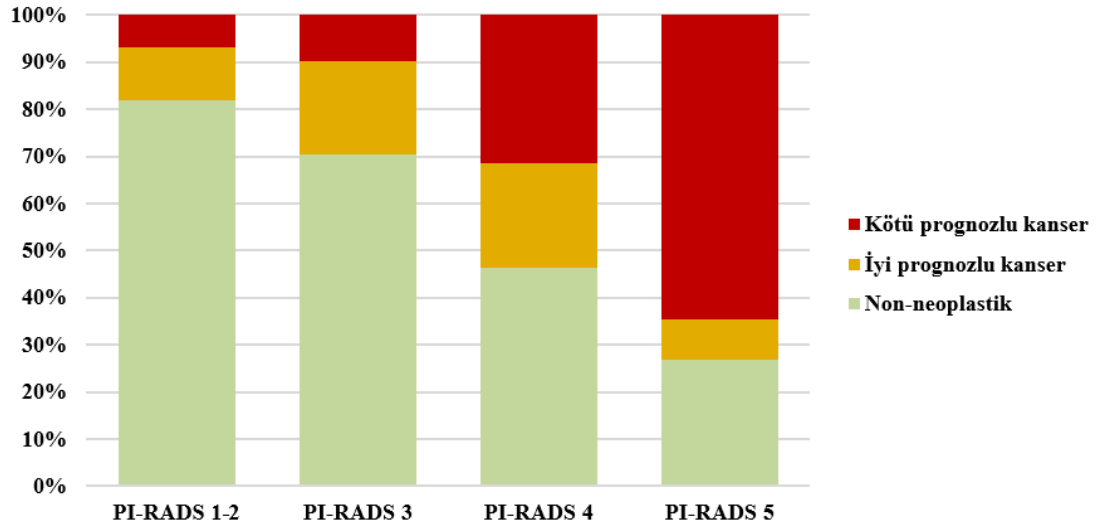
İndeks PI-RADS skoru 5 olan vakaların %1,1'i çok düşük riskli, %4,6'sı düşük riskli, %2,9'u orta risk grubu-iyi prognozlu, %10,9'u orta risk grubu-kötü prognozlu,

%27,4'ü yüksek riskli ve %26,2'si çok yüksek riskli PKa olarak sınıflandı. PI-RADS 5 vakaların sadece %26,9'unda neoplazi bulgusu yoktu (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. PI-RADS skorlarına göre NCCN risk gruplarının dağılımı.

NCCN Risk Grupları	PI-RADS Skoru				p değeri
	1-2	3	4	5	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Non-neoplastik	72 (81,9)	164 (70,5)	153 (46,4)	47 (26,9)	<0,001
Çok Düşük Risk	6 (6,8)	16 (6,9)	11 (3,3)	2 (1,1)	
Düşük Risk	1 (1,1)	15 (6,4)	28 (8,5)	8 (4,6)	
Orta Risk (iyi prognozlu)	3 (3,4)	15 (6,4)	34 (10,3)	5 (2,9)	
Orta Risk (kötü prognozlu)	4 (4,5)	15 (6,4)	51 (15,5)	19 (10,9)	
Yüksek Risk	2 (2,3)	7 (3,0)	38 (11,5)	48 (27,4)	
Çok Yüksek Risk	0 (0,0)	1 (0,4)	15 (4,5)	46 (26,2)	

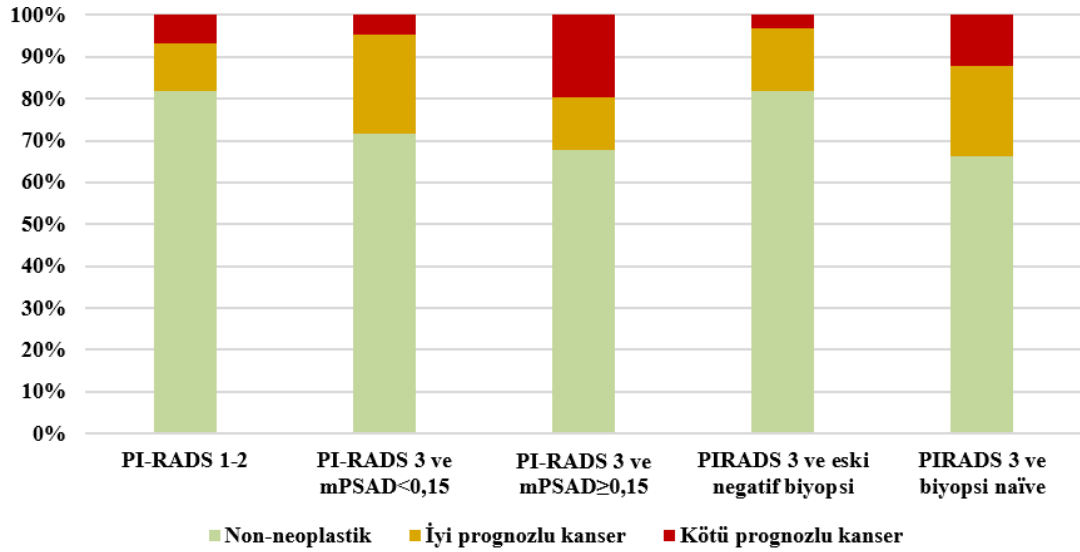
NCCN risk sınıflamasına göre çok düşük risk, düşük risk ve orta risk-iyi prognozlu risk gruplarında yer alan vakalar “İyi prognozlu PKa” olarak gruplandı. Orta risk-kötü prognozlu, yüksek risk ve çok yüksek risk gruplarında yer alan vakalar ise “Kötü prognozlu PKa” olarak sınıflandı. Şekil 4.3.’te indeks PI-RADS skorunun PKa prognoz gruplarıyla olan ilişkisine yer verildi. İndeks PI-RADS’ı 1-2 olan vakaların %11,4’ü iyi prognozlu, %6,8’i kötü prognozlu PKa tanısı alırken; indeks PI-RADS’ı 3 olan vakalarda bu oranlar sırasıyla %19,7 ve %9,9 olarak bulundu. İndeks PI-RADS’ı 4 olan vakaların %22,1’inde iyi prognozlu, %31,5’inde kötü prognozlu PKa tespit edilmişken, indeks PI-RADS’ı 5 olan vakalarda bu oranlar sırasıyla %8,6 ve %64,6 olarak hesaplandı. İndeks PI-RADS skorları non-neoplastik biyopsi oranlarıyla ters ve kötü prognozlu PKa oranlarıyla doğru orantılıydı.



Şekil 4.3. İndeks PI-RADS'ın PKa prognoz gruplarıyla ilişkisi.

Şekil 4.4.'te ise indeks mPSAD'ye ve mp-MRG öncesi negatif biyopsi varlığına göre bölünmüş PI-RADS 3 alt gruplarının PKa prognoz gruplarıyla olan ilişkisine yer verildi. Eski negatif biyopsi öyküsü olan ve düşük mPSAD'ye sahip PI-RADS 3 alt gruplarındaki kötü prognozlu PKa oranları, PI-RADS 1-2 grubundaki kötü prognozlu PKa oranlarıyla benzerlik göstermekteydi. Düşük mPSAD'ye sahip PI-RADS 3 vakaların %23,7'si iyi prognozlu, %4,6'sı ise kötü prognozlu PKa grubunda yer almaktayken, yüksek mPSAD değerine sahip grupta bu oranlar sırasıyla %12,3 ve %19,8 idi.

Mp-MRG öncesi negatif prostat biyopsi öyküsü olan PI-RADS 3 vakaların %14,8'i iyi prognozlu PKa ve %3,3'ü kötü prognozlu PKa tanısı almışken, biopsi-naïve PI-RADS 3 vakalarda bu oranlar sırasıyla %21,5 ve %12,3 olarak hesaplandı.



Şekil 4.4. PI-RADS 3 alt gruplarının PKa prognozuyla ilişkisi.

4.2.5. Ka-PKa tahminine yönelik modeller

4.2.5.1. PI-RADS v2 skorunun ve mPSAD'nin kombine kullanımı

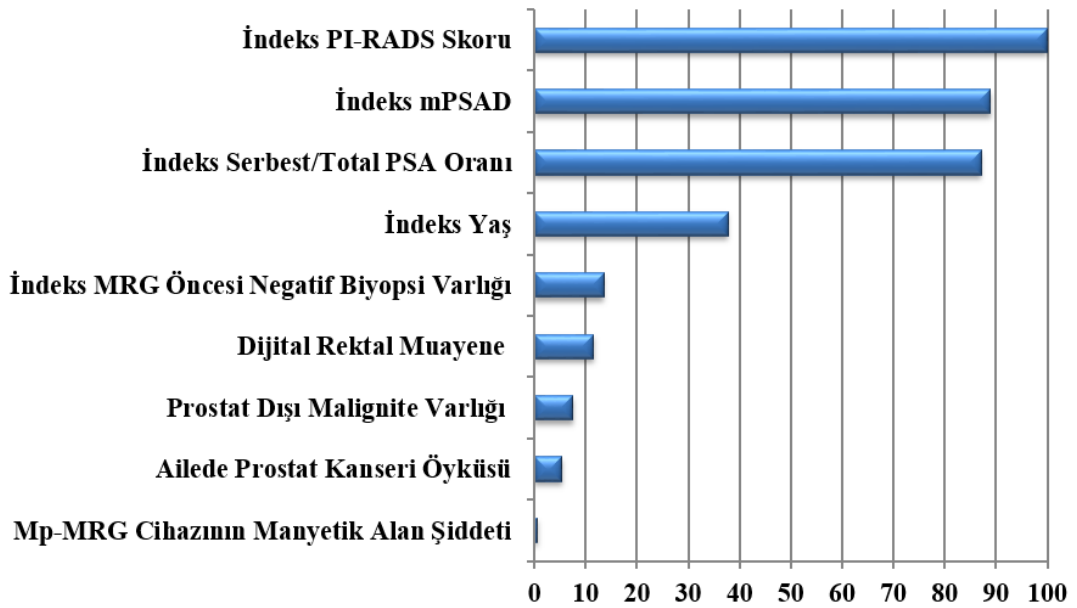
PI-RADS v2 skorunun mPSAD ile kombine kullanımının sağladığı ka-PKa tespit yüzdeleri Tablo 4.11.'de verildi. mPSAD aralıkları belirlenirken Wei ve arkadaşlarının konuya dair güncel çalışmasında önerilen değerler kullanıldı (93). PI-RADS v2 ve mPSAD gruplarına göre çapraz tablo oluşturuldu ve her bir alt gruptaki ka-PKa yüzdeleri hesaplandı. Ka-PKa olasılığı %10'u geçmeyen alt gruplar yeşil, %10-50 arasındaki alt gruplar sarı, %50'den yüksek gruplar ise kırmızı ile gösterildi.

Tablo 4.11. PI-RADS – mPSAD kombinasyonunun ka-PKa tespit yüzdeleri.

PI-RADS - mPSAD Kombinasyonunun Ka-PKa Tespit Yüzdeleri	PI-RADS Grupları			
	*Ka-PKa tanısı alan hasta sayısı / toplam hasta sayısı, (gruptaki Ka-PKa yüzdesi)			
mPSAD Aralıkları	PI-RADS 1-2	PI-RADS 3	PI-RADS 4	PI-RADS 5
<0,15	1 / 61, (%2)	6 / 152, (%4)	51 / 188, (%27)	19 / 54, (%35)
0,15-0,24	2 / 23, (%9)	5 / 49, (%10)	30 / 80, (%38)	26 / 46, (%57)
0,25-0,34	2 / 23, (%9)	5 / 19, (%26)	19 / 34, (%56)	19 / 28, (%68)
>0,34	1 / 4, (%25)	3 / 13, (%23)	20 / 28, (%71)	42 / 47, (%89)

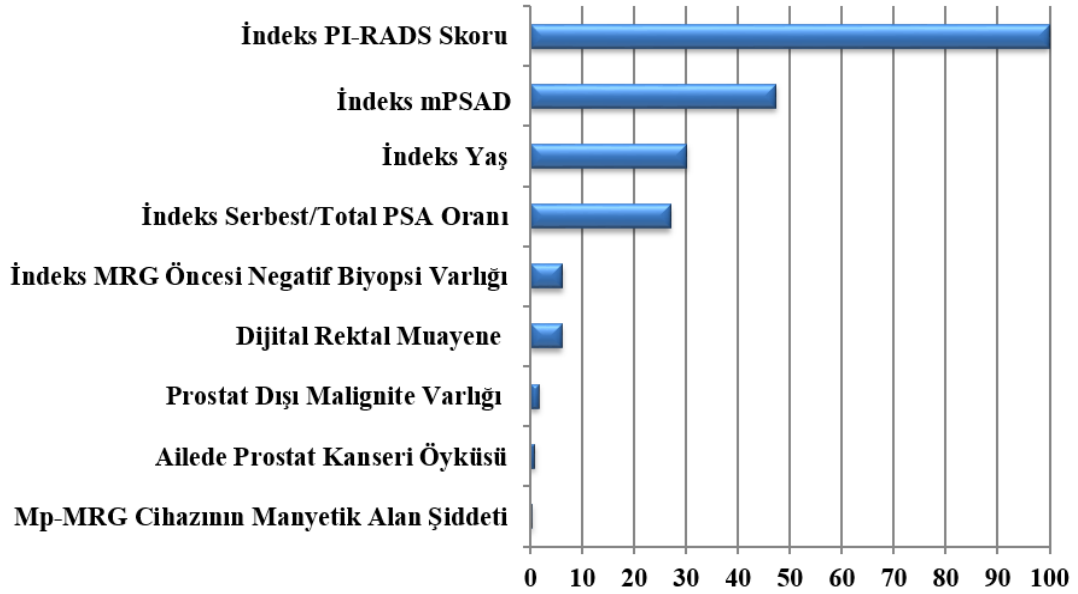
4.2.5.2. Makine öğrenmesi modelleri

Şekil 4.5.'te Gain Ratio değişken önemi testi kullanılarak değişkenlerin ka-PKa tahmini için veri setine kattığı değere bakıldı. Değişken önemi testi sonucuna göre değişkenler en önemliden en önemsiz olacak şekilde indeks PI-RADS skoru, indeks mPSAD, indeks serbest/total PSA oranı, yaş, eski negatif biyopsi varlığı, dijital rektal muayene, ek malignite varlığı, ailede PKa öyküsü ve mp-MRG cihazının manyetik alan şiddeti şeklinde sıralandı.



Şekil 4.5. Gain ratio yöntemine göre değişken önemi.

Şekil 4.6.'da ise Information Gain değişken önemi testi kullanılarak değişkenlerin veri setine kattığı değere bakıldı. Değişken önemi testi sonucuna göre değişkenler en önemliden en önemsiz olacak şekilde indeks PI-RADS skoru, indeks mPSAD, yaş, indeks serbest/total PSA oranı, eski negatif biyopsi varlığı, dijital rektal muayene, ek malignite varlığı, ailede PKa öyküsü ve mp-MRG cihazının manyetik alan şiddeti şeklinde sıralandı.



Şekil 4.6. Information gain yöntemine göre değişken önemi.

İki değişken önemi testinin ortak sonucuna göre, ailede PKa öyküsü ve mp-MRG cihazının manyetik alan şiddeti değişkenleri veri setine kattıkları değerler düşük olduğu için analizden çıkarıldı.

Sonuç olarak çalışmaya 8 değişken (7 bağımsız, 1 bağımlı değişken) dahil edildi ve makine öğrenmesi analizleri bu değişkenler kullanılarak yapıldı. Bağımsız değişkenler indeks PI-RADS skoru, mPSAD, yaş, serbest/total PSA oranı, eski negatif biyopsi varlığı, dijital rektal muayene, ek malignite varlığıydı. ISUP \geq 2 olan vakalar ka-PKa olarak kabul edildi (bağımlı değişken).

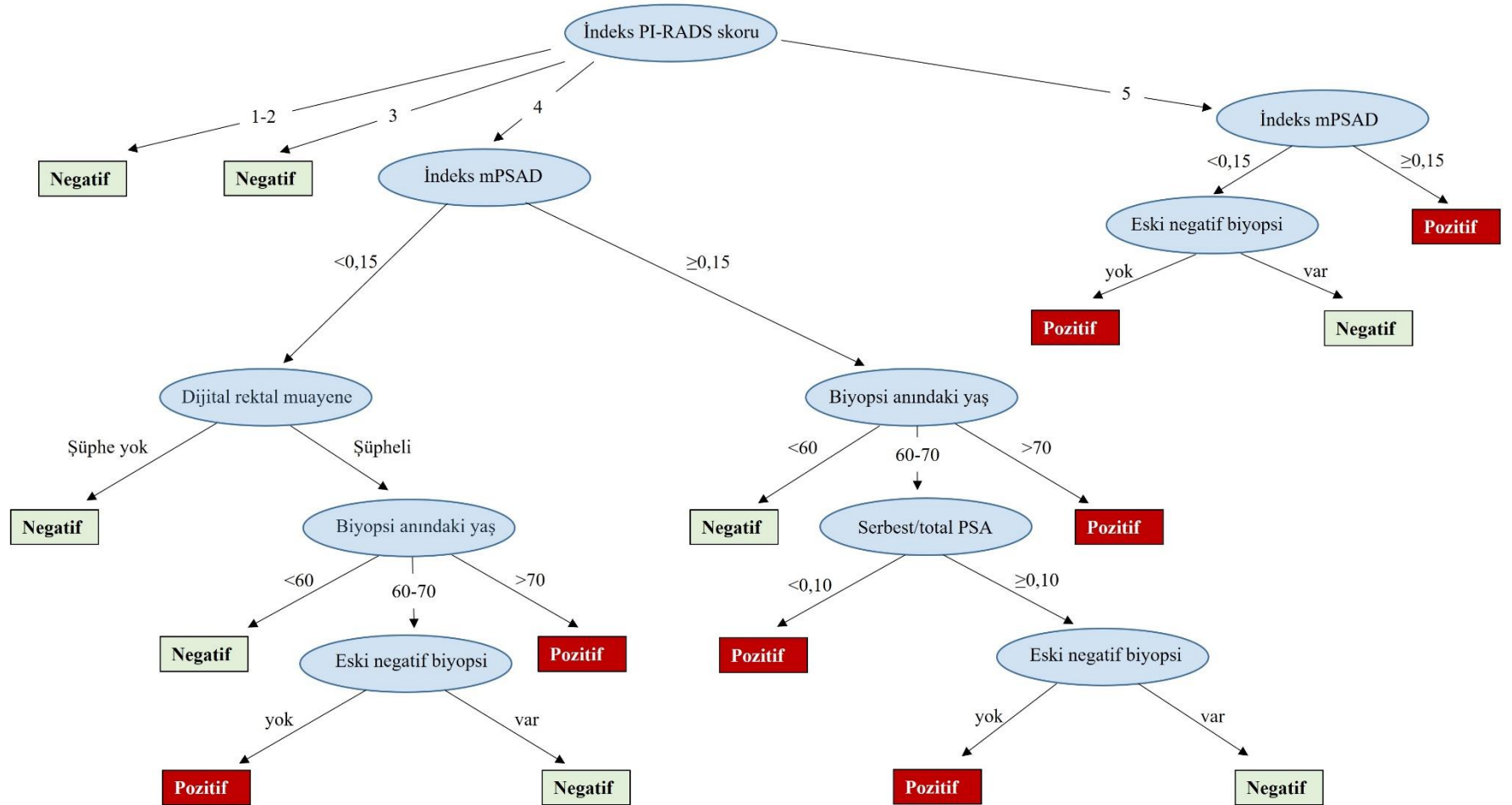
Tahmin performanslarını değerlendirmek için Lojistik Regresyon, Naive Bayes, Çok Katmanlı Algılayıcı, Destek Vektör Makinesi, J48 yöntemleri ile Lojistik Regresyon, Naive Bayes ve Destek Vektör Makinesi yöntemlerinin birleşiminden oluşturulan Hibrit Model kullanıldı. Bu yöntemlere ait sonuçlar ise Tablo 4.12.'de verildi. Literatürde en sık kullanılan performans ölçütlerinden doğru sınıflama oranı, F-ölçütü ve MCC'ye göre en iyi sonuçları Hibrit Model vermekteydi. Bu yöntemi sırasıyla Lojistik Regresyon, Destek Vektör Makinesi, Çok Katmanlı Algılayıcı, J48 ve Naive Bayes yöntemleri izlemekteydi.

Hibrit modele göre doğru sınıflama oranı %88,9 olarak bulundu. Bir başka deyişle, bu model ile tahmin edilen 100 vakadan 89'unun tahmin sonucu doğrudu. Ayrıca bu modelin negatif vakaları doğru sınıflama oranı %97,1, pozitif vakaları ise doğru sınıflama oranı %69,9 olarak bulundu (Tablo 4.12.). J48 yöntemine ait ağaç diyagramı ise Şekil 4.7.'de verildi.

Tablo 4.12. Makine öğrenmesi performans ölçütleri.

Yöntemler	Kategoriler	Performans Ölçütleri				
		DSO	F-ölçütü	MCC	PRC Area	ROC Area
Lojistik Regresyon	Negatif	0,880	0,855	0,488	0,920	0,832
	Pozitif	0,586	0,629	0,488	0,640	0,832
	Genel	0,792	0,787	0,488	0,835	0,832
Naive Bayes	Negatif	0,872	0,844	0,444	0,921	0,831
	Pozitif	0,550	0,596	0,444	0,638	0,831
	Genel	0,775	0,769	0,444	0,836	0,831
Çok Katmanlı Algılayıcı	Negatif	0,816	0,834	0,475	0,899	0,802
	Pozitif	0,671	0,640	0,475	0,569	0,802
	Genel	0,772	0,775	0,475	0,800	0,802
Destek Vektör Makinesi	Negatif	0,887	0,852	0,464	0,806	0,717
	Pozitif	0,546	0,604	0,464	0,506	0,717
	Genel	0,785	0,777	0,464	0,715	0,717
J48	Negatif	0,834	0,835	0,455	0,859	0,776
	Pozitif	0,622	0,620	0,455	0,543	0,776
	Genel	0,770	0,770	0,455	0,764	0,776
Hibrit Model	Negatif	0,971	0,924	0,728	0,968	0,886
	Pozitif	0,699	0,791	0,728	0,647	0,886
	Genel	0,889	0,884	0,728	0,871	0,886

DSO:Doğru Sınıflama Oranı, MCC: Matthews Korelasyon Katsayısı, PRC: Precision Recall Eğrisi



Şekil 4.7. J48 yöntemine ait ağaç diyagramı.

4.3. İlk PI-RADS'ı ≤ 3 Olan Vakaların PKa ve Ka-PKa Tanısız Sağkalımları

4.3.1. Sağkalım Analizlerine Dahil Edilen Hasta Popülasyonları

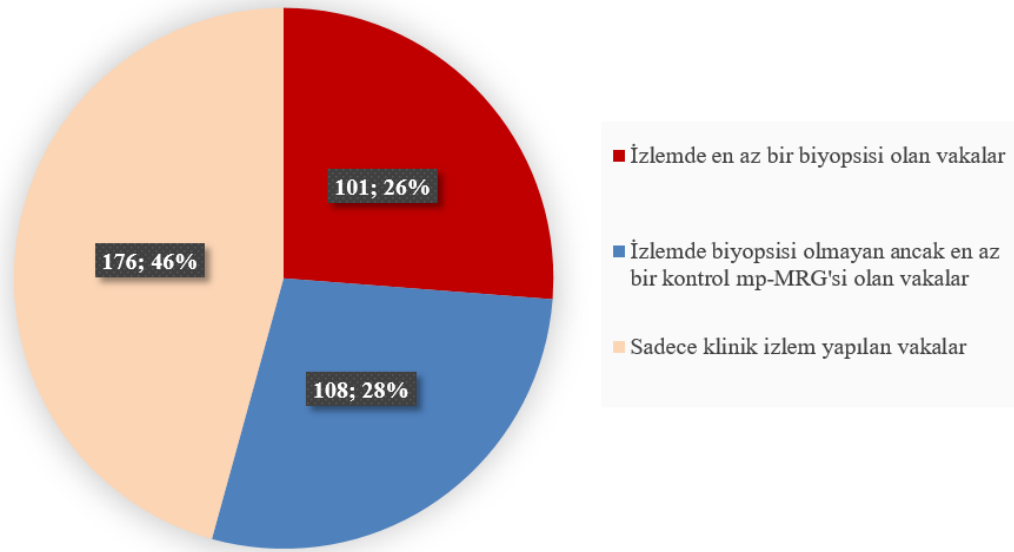
Tablo 4.13.'te ilk PI-RADS skoru 1-2 olan ve sağkalım analizine dahil edilen 385 hasta için tanımlayıcılar verildi. Hastalara ait yaş ortalaması $61,55 \pm 7,67$ olarak bulundu. Hastalara ait medyan bazal tPSA değeri $5,66$ ng/mL (0,19-69,64) iken, medyan mPSAD değeri $0,09$ ng/mL² (0,01-0,75) olarak bulundu. 181 hastada (%47,0) ilk mp-MRG çekilen cihazın manyetik alan şiddeti 1,5 Tesla iken, ilk MR incelemesi 3 Tesla cihazda yapılan hasta sayısı 204 (%53,0)'tü.

Tablo 4.13. Sağkalım analizine dahil edilen PI-RADS 1-2 vakalara ait tanımlayıcılar.

Değişkenler		
Yaş (yıl)	Ort.±SS	61,55±7,67
	Medyan (Min-Maks)	61,00 (37,00-86,00)
İlk MR Çekilen Cihazın Manyetik Alan Şiddeti, n(%)	1,5 Tesla	181 (47,0)
	3 Tesla	204 (53,0)
Bazal tPSA Değeri (ng/mL)	Ort.±SS	6,83±5,40
	Medyan (Min-Maks)	5,66 (0,19-69,64)
mPSAD (ng/mL ²)	Ort.±SS	0,11±0,09
	Medyan (Min-Maks)	0,09 (0,01-0,75)

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

Şekil 4.8.'de PI-RADS 1-2 sağkalım analizi grubuna dahil edilen hastaların izlem özelliklerine yer verildi. Dahil edilen 385 hastanın 101'ine (%26) izlemde en az bir histopatolojik inceleme yapılmıştı. Doku tanısına başvurulmayan 284 hastanın 108'ine (%28) izlemde en az bir kontrol mp-MRG çekilmişken, 176 hastanın (%46) sadece klinik izlemi vardı.



Şekil 4.8. PI-RADS 1-2 sağkalım analizi grubunun izlem özellikleri.

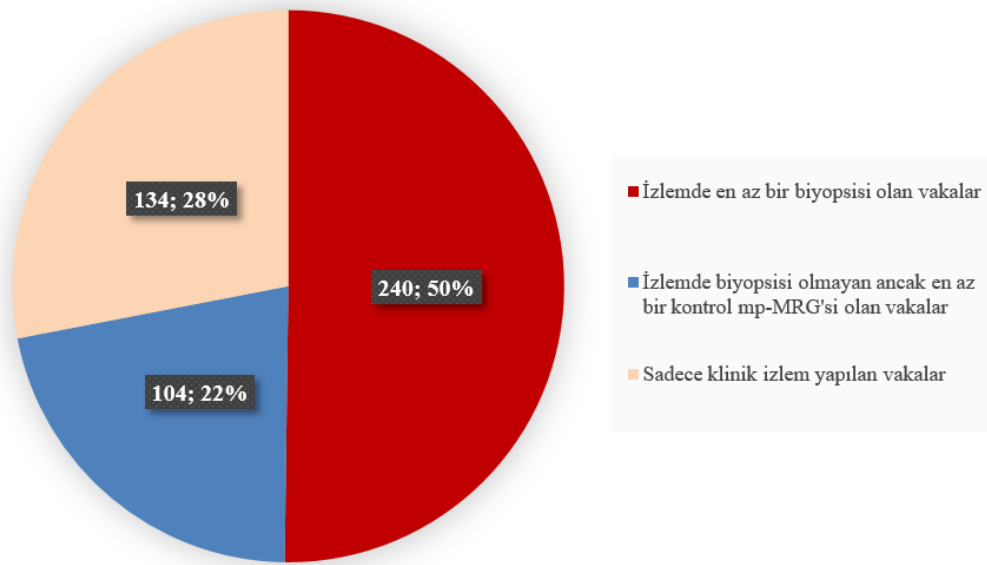
Tablo 4.14.'te ise ilk PI-RADS skoru 3 olan ve sağkalım analizine dahil edilen 478 hasta için tanımlayıcılar verildi. Hastalara ait yaş ortalaması $61,36 \pm 7,70$ olarak bulundu. Hastalara ait medyan bazal tPSA değeri $5,48 \text{ ng/mL}$ ($0,27-41,43$) iken, medyan mPSAD değeri $0,10 \text{ ng/mL}^2$ ($0,01-0,84$) olarak bulundu. 183 hastada (%38,3) ilk mp-MRG çekilen cihazın manyetik alan şiddeti 1,5 Tesla iken, ilk MR incelemesi 3 Tesla cihazda yapılan hasta sayısı 295 (%61,7)'ti.

Tablo 4.14. Sağkalım analizine dahil edilen PI-RADS 3 vakalara ait tanımlayıcılar.

Değişkenler		
Yaş (yıl)	Ort. \pm SS	$61,36 \pm 7,70$
	Medyan (Min-Maks)	61,50 (38,00-85,00)
İlk MR Çekilen Cihazın Manyetik Alan Şiddeti, n(%)	1,5 Tesla	183 (38,3)
	3 Tesla	295 (61,7)
Bazal tPSA Değeri (ng/mL)	Ort. \pm SS	$7,80 \pm 5,13$
	Medyan (Min-Maks)	5,48 (0,27-41,43)
mPSAD (ng/mL ²)	Ort. \pm SS	$0,13 \pm 0,10$
	Medyan (Min-Maks)	0,10 (0,01-0,84)

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

Şekil 4.9.'da PI-RADS 3 sağkalım analizi grubuna dahil edilen hastaların izlem özelliklerine yer verildi. Dahil edilen 478 hastanın 240'ına (%50) izlemde en az bir histopatolojik inceleme yapılmıştı. Doku tanısına başvurulmayan 238 hastanın 104'üne (%22) izlemde en az bir kontrol mp-MRG çekilmişken, 134 hastanın (%28) sadece klinik izlemi vardı. PI-RADS 1-2 sağkalım analiz grubuyla karşılaştırıldığında PI-RADS 3 sağkalım analiz grubunda biyopsiye başvurma yüzdesinin arttığı görüldü.



Şekil 4.9. PI-RADS 3 sağkalım analizi grubunun izlem özellikleri.

4.3.2. PI-RADS 1-2 Vakaların Ka-PKa ve PKa Tanısız Sağkalım Sonuçları

Tablo 4.15.'te PI-RADS skoru 1-2 olan hastalar için ka-PKa'ya göre sağkalım analizi sonuçlarına bakıldı. Ka-PKa tanısız izlemi (sağkalımı) etkileyebilecek değişkenler arasında sadece mPSAD'nin etkisi istatistiksel anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Çalışmada ka-PKa tanısız genel sağkalıma ait ortalama süre $81,57 \pm 1,38$ ay olarak hesaplandı. İzlem başlangıcında $mPSAD < 0,15$ ng/mL² olan hastalara ait ortalama ka-PKa tanısız sağkalım süresi $84,43 \pm 0,79$ ay iken, $mPSAD \geq 0,15$ ng/mL² olan hastalara ait ortalama ka-PKa tanısız sağkalım süresi $65,86 \pm 4,72$ ay olarak bulundu. mPSAD'ye göre ka-PKa tanısız sağkalım grafikleri ise Şekil 4.10.'da verildi.

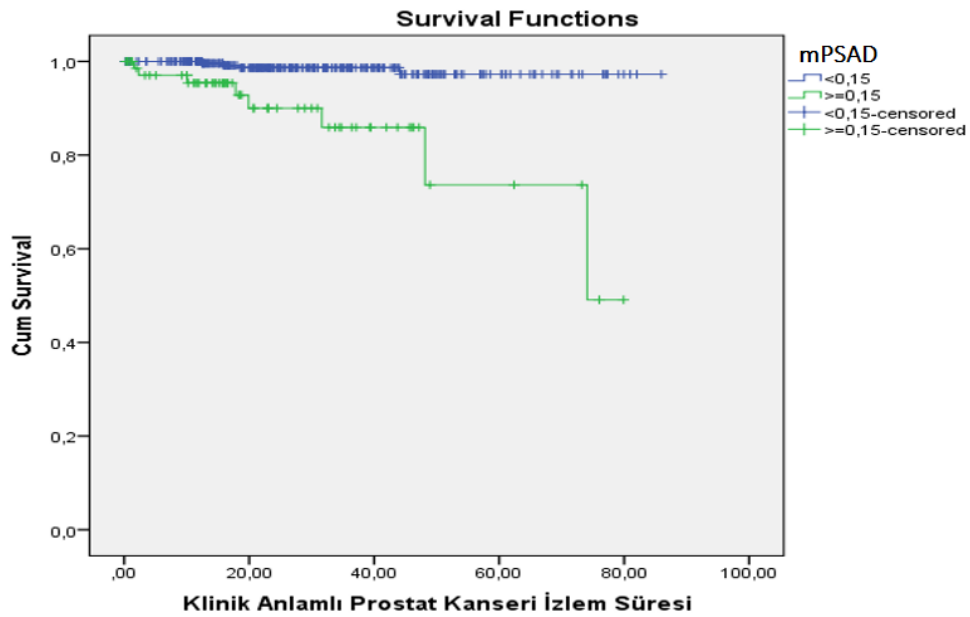
Başlangıç PI-RADS'ı 1-2 olan vakalarda ka-PKa tanısız genel sağkalım yüzdesi 1 yılın sonunda %99,1, 3 yılın sonunda %96,5 ve 5 yılın sonunda %93,8 olarak

hesaplandı. PI-RADS 1-2 vakaların mPSAD \geq 0,15 ng/mL² alt grubundaki düşük 3 ve 5 yıllık Ka-PKa tanısız sağkalım oranları bu alt gruptaki vaka sayısının azlığına bağlandı.

Tablo 4.15. PI-RADS 1-2 vakaların ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) sonuçları.

Değişkenler		Sağkalım					p değeri
		1 yıl (%)	3 yıl (%)	5 yıl (%)	Sağkalım Zamanı		
					Ort \pm SH	Medyan \pm SH	
Genel		99,1	96,5	93,8	81,57 \pm 1,38	-	-
Yaş	<60	97,8	96,6	96,6	78,55 \pm 1,20	-	0,894
	60-70	-	95,7	93,6	78,60 \pm 1,39	-	
	>70	-	-	83,3	74,72 \pm 5,98	74,10 \pm 18,96	
mPSAD	<0,15	-	98,6	97,3	84,43 \pm 0,79	-	<0,001
	\geq 0,15	95,4	85,9	73,6	65,86 \pm 4,72	74,10 \pm -	
MR Öncesi Negatif Biyopsi	Yok	99,6	96,8	94,8	81,11 \pm 2,10	-	0,716
	Var	98,2	95,8	92,2	77,94 \pm 1,82	-	

Ort: Ortalama, SH: Standart hata



Şekil 4.10. PI-RADS 1-2 vakalarda mPSAD alt gruplarına göre ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) grafikleri.

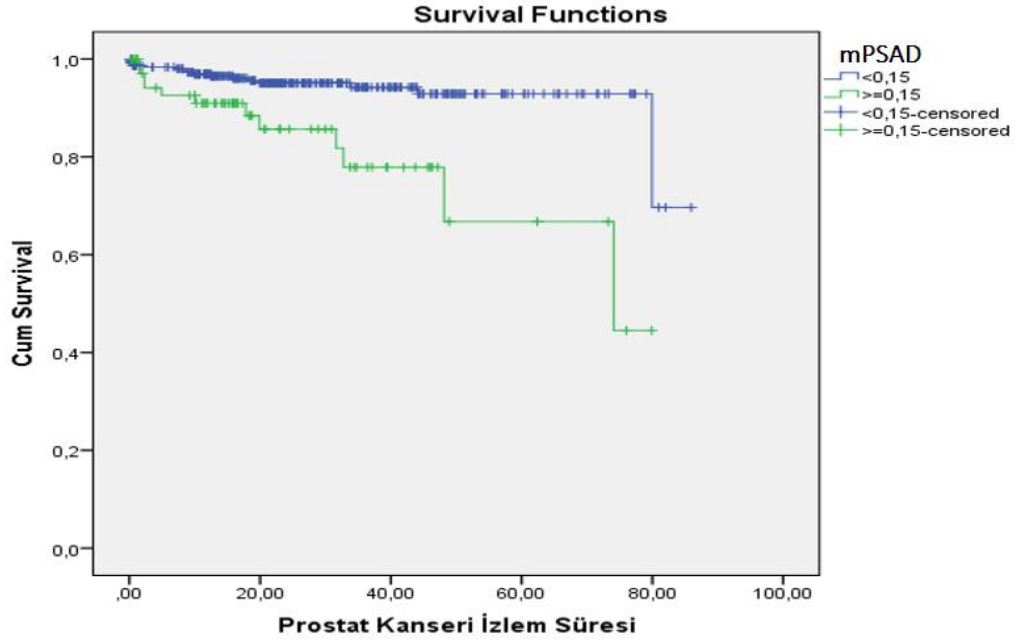
Tablo 4.16.'da ilk PI-RADS skoru 1-2 olan hastalar için PKa'ya göre sağkalım analizi sonuçlarına bakıldı. PKa tanısız izlemi (sağkalımı) etkileyebilecek değişkenler arasında sadece mPSAD'nin etkisi istatistiksel anlamlı bulundu ($p<0,001$). Çalışmada genel sağkalıma ait ortalama süre $76,73\pm 1,86$ ay olarak bulundu. İzlem başlangıcında mPSAD değeri $<0,15$ ng/mL² olan PI-RADS 1-2 hastalara ait ortalama PKa tanısız sağkalım süresi $79,77\pm 1,71$ ay iken, mPSAD $\geq 0,15$ ng/mL² olan hastalara ait ortalama PKa tanısız sağkalım süresi $61,26\pm 4,87$ ay olarak bulundu. mPSAD alt grupları için PKa tanısız sağkalım grafikleri ise Şekil 4.11.'de verildi.

Başlangıç PI-RADS'ı 1-2 olan vakalarda PKa tanısız genel sağkalım yüzdesi ise 1 yılın sonunda %95,8, 3 yılın sonunda %91,4 ve 5 yılın sonunda %88,9 olarak hesaplandı. PI-RADS 1-2 vakaların mPSAD $\geq 0,15$ ng/mL² alt grubundaki düşük 3 ve 5 yıllık PKa tanısız sağkalım oranları bu alt gruptaki vaka sayısının azlığına bağlandı.

Tablo 4.16. PI-RADS 1-2 vakaların PKa tanısız izlem (sağkalım) sonuçları.

Değişkenler		Sağkalım					p değeri
		1 yıl (%)	3 yıl (%)	5 yıl (%)	Sağkalım Zamanı		
					Ort±SH	Medyan±SH	
Genel		95,8	91,4	88,9	76,73±1,86	-	-
Yaş	<60	93,5	90,5	90,5	73,93±1,94	79,93±-	0,562
	60-70	98,3	91,8	89,7	76,10±1,75	-	
	>70	93,8	93,8	78,2	70,30±6,13	74,10±18,99	
mPSAD	<0,15	96,9	94,2	92,9	79,77±1,71	-	<0,001
	$\geq 0,15$	91,0	77,9	66,8	61,26±4,87	74,10±23,13	
MR Öncesi Negatif Biyopsi	Yok	96,0	90,3	88,4	74,47±2,57	79,93±4,27	0,457
	Var	95,5	93,1	89,7	75,98±2,10	-	

Ort: Ortalama, SH: Standart hata



Şekil 4.11. PI-RADS 1-2 vakalarda mPSAD alt gruplarına göre PKa tanısız izlem (sağkalım) grafikleri.

4.3.3. PI-RADS 3 Vakaların Ka-PKa ve PKa Tanısız Sağkalım Sonuçları

Tablo 4.17.'de PI-RADS skoru 3 olan hastalar için ka-PKa'ya göre sağkalım analizi sonuçları verildi. Ka-PKa tanısız izlemi (sağkalım) etkileyebilecek değişkenler arasında mPSAD'nin ve mp-MRG öncesi negatif biyopsi varlığının etkileri istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,018$). Çalışmada ka-PKa tanısız genel sağkalıma ait ortalama süre $74,30 \pm 1,21$ ay olarak bulundu.

İzlem başlangıcında mPSAD değeri $< 0,15$ ng/mL² olan hastalara ait ortalama ka-PKa tanısız sağkalım süresi $74,97 \pm 1,19$ ay iken, mPSAD $\geq 0,15$ ng/mL² olan hastalara ait ortalama ka-PKa tanısız sağkalım süresi $69,02 \pm 2,71$ ay olarak bulundu. mPSAD'ye göre ka-PKa tanısız sağkalım grafikleri ise Şekil 4.12.'de verildi.

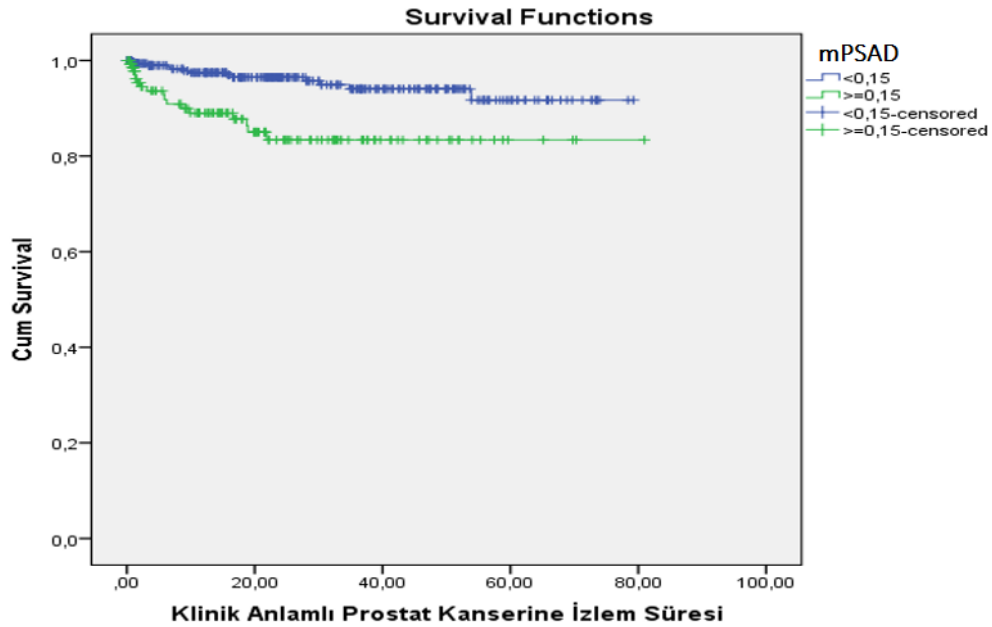
Mp-MRG öncesi negatif biyopsisi olan hastalara ait ortalama ka-PKa tanısız sağkalım süresi $75,30 \pm 1,35$ ay iken, biyopsi-naïve hasta grubunda bu süre $72,25 \pm 1,78$ aydı. Mp-MRG öncesi negatif biyopsi varlığına göre ka-PKa tanısız sağkalım grafikleri ise Şekil 4.13.'te verildi.

Başlangıç PI-RADS'ı 3 olan vakalarda ka-PKa tanısız genel sağkalım yüzdesi 1 yılın sonunda %94,9, 3 yılın sonunda %90,9 ve 5 yılın sonunda %89,1 olarak hesaplandı.

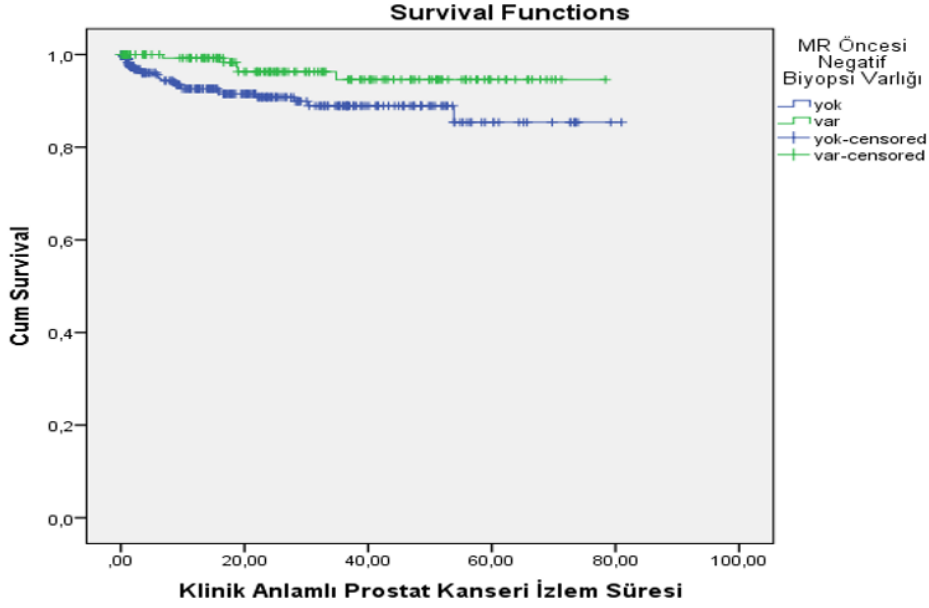
Tablo 4.17. PI-RADS 3 vakaların ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) sonuçları.

Değişkenler		Sağkalım					p değeri
		1 yıl (%)	3 yıl (%)	5 yıl (%)	Sağkalım Zamanı		
					Ort±SH	Medyan±SH	
Genel		94,9	90,9	89,1	74,30±1,21	-	-
Yaş	<60	95,0	95,0	95,0	70,41±1,22	-	0,222
	60-70	96,3	88,8	85,4	73,04±1,94	-	
	>70	88,9	86,0	86,0	60,30±3,25	-	
mPSAD	<0,15	97,4	94,0	91,7	74,97±1,19	-	<0,001
	≥0,15	89,0	83,4	83,4	69,02±2,71	-	
MR Öncesi Negatif Biyopsi	Yok	92,6	88,9	85,4	72,25±1,78	-	0,018
	Var	99,2	94,6	94,6	75,30±1,35	-	

Ort: Ortalama, SH: Standart hata



Şekil 4.12. PI-RADS 3 vakalarda mPSAD alt gruplarına göre ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) grafikleri.



Şekil 4.13. PI-RADS 3 vakalarda mp-MRG öncesi negatif biyopsi varlığına göre ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) grafikleri.

Tablo 4.18.'de PI-RADS skoru 3 olan hastalar için PKa'ya göre sağkalım analizi sonuçları verildi. PKa tanısız izlemi (sağkalımı) etkileyebilecek değişkenler arasında mPSAD'nin ve mp-MRG öncesi negatif biyopsi varlığının etkileri istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,050$ ve $p=0,001$). Çalışmada PKa tanısız genel sağkalıma ait ortalama süre $65,00 \pm 1,64$ ay olarak bulundu.

İzlem başlangıcında mPSAD değeri $<0,15$ ng/mL² olan PI-RADS 3 hastalara ait ortalama PKa tanısız sağkalım süresi $65,57 \pm 1,79$ ay iken, mPSAD $\geq 0,15$ ng/mL² olan hastalara ait ortalama sağkalım süresi ise $60,11 \pm 3,36$ ay olarak bulundu. mPSAD alt grupları için PKa tanısız sağkalım grafikleri ise Şekil 4.14.'de verildi.

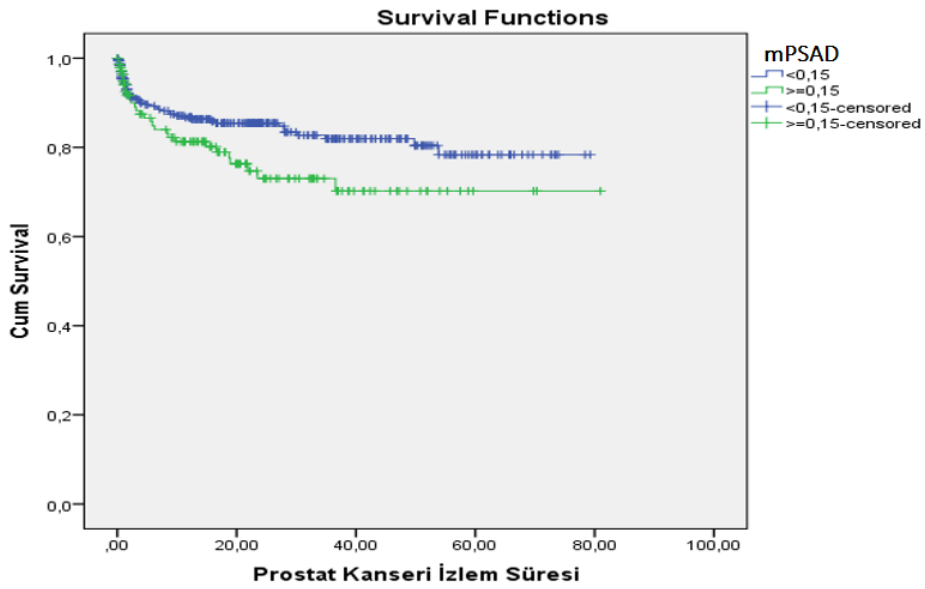
Mp-MRG öncesi negatif biyopsisi olan hastalara ait ortalama PKa tanısız sağkalım süresi $70,22 \pm 1,99$ ay iken, biyopsi- naïve hasta grubunda bu süre $60,59 \pm 2,32$ aydı. Mp-MRG öncesi negatif biyopsi varlığına göre PKa tanısız sağkalım grafikleri ise Şekil 4.15.'te verildi.

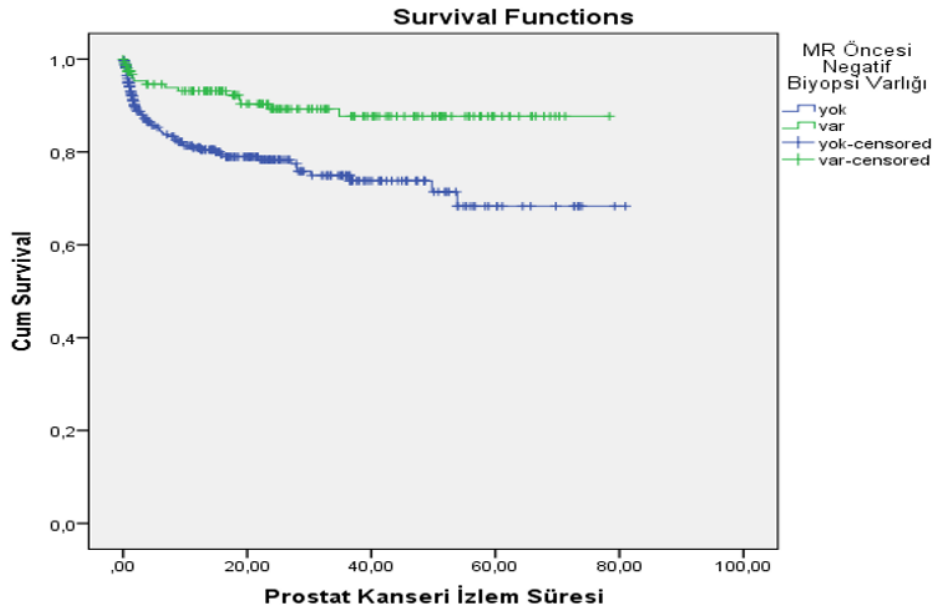
Başlangıç PI-RADS'ı 3 olan vakalarda PKa tanısız genel sağkalım yüzdesi ise 1 yılın sonunda %85,1, 3 yılın sonunda %79,4 ve 5 yılın sonunda %75,9 olarak hesaplandı.

Tablo 4.18. PI-RADS 3 vakaların PKa tanısız izlem (sağkalım) sonuçları.

Değişkenler	Sağkalım					p değeri	
	1 yıl (%)	3 yıl (%)	5 yıl (%)	Sağkalım Zamanı			
				Ort±SH	Medyan±SH		
Genel	85,1	79,4	75,9	65,00±1,64	-	-	
Yaş	<60	87,5	82,9	77,8	61,20±2,28	-	0,5
	60-70	84,6	77,8	74,7	64,33±2,37	-	
	>70	79,2	74,3	74,3	52,86±4,01	-	
mPSAD	<0,15	86,7	81,9	78,3	65,57±1,79	-	0,05
	≥0,15	81,3	73,0	70,2	60,11±3,36	-	
MR Öncesi Negatif Biyopsi	Yok	80,9	75,0	68,3	60,59±2,32	-	0,001
	Var	93,1	87,7	87,7	70,22±1,99	-	

Ort: Ortalama, SH: Standart hata

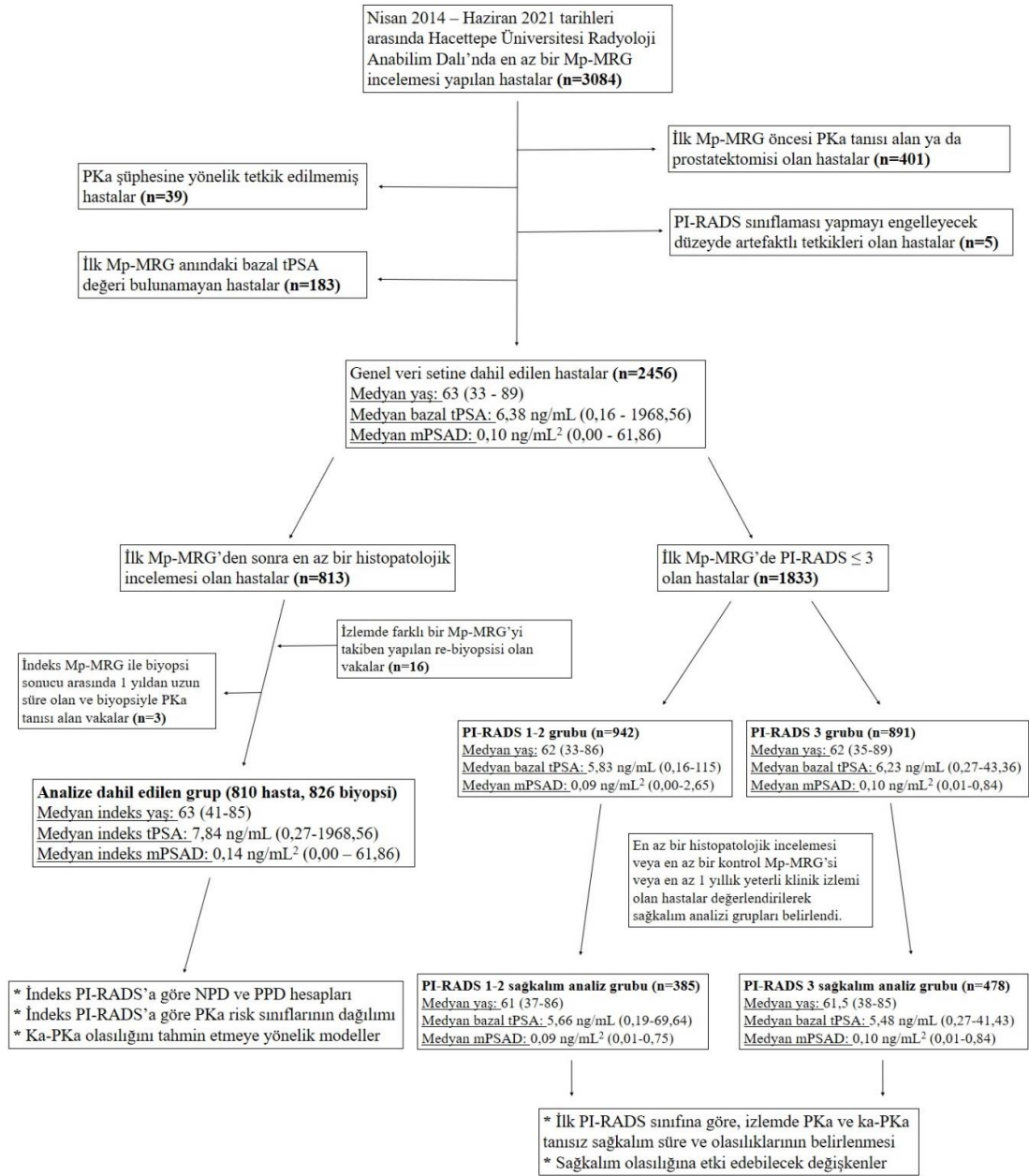
**Şekil 4.14.** PI-RADS 3 vakalarda mPSAD alt gruplarına göre PKa tanısız izlem (sağkalım) grafikleri.



Şekil 4.15. PI-RADS 3 vakalarda mp-MRG öncesi negatif biyopsi varlığına göre PKa tanısız (izlem) sağkalm grafikleri.

4.4. Genel Akış Şeması

Çalışmamıza ait akış şeması ve hasta alt gruplarına ait bazı tanımlayıcı bulgular şekil 4.16’da özet olarak verildi.



Şekil 4.16. Genel akış şeması ve hasta alt gruplarına ait bazı tanımlayıcılar.

5. TARTIŞMA

5.1. Genel Bulgular

Çalışmamızın sonuçlarına göre mp-MRG'nin klinik yaklaşımda ve hasta yönetiminde kayda değer etkisi vardır. Hastalara ait veriler retrospektif olarak değerlendirildiğinde, ilk PI-RADS skoru 1-2 olanlarda biyopsi yapılan veya klinik/radyolojik takibi olan hasta oranı %40,8 iken, ilk PI-RADS skoru 3 olanlarda bu oran %53,6, ilk PI-RADS skoru 4-5 olanlarda ise %81,1 olarak bulunmuştur. Dolayısıyla PI-RADS skoru yükseldikçe hastaya girişim ya da klinik takip yapılma olasılığı yükselmekte, izlem kayıpları azalmaktadır. Her ne kadar PI-RADS v2.1'de hasta yönetimine yönelik klinik önerilere yer verilmeyip yönetim planının bütüncül klinik yaklaşım sonucu çizilmesi gerektiği vurgulansa da PI-RADS'ın klinik yaklaşımı şekillendirdiği aşıkardır (11).

5.2. Mp-MRG ve PI-RADS v2'nin Tanısal Performansı

5.2.1. NPD ve PPD

PI-RADS v2 kullanılarak değerlendirildiğinde, mp-MRG yüksek NPD ve yüksek duyarlılığa sahip bir incelemedir. Ancak bu tanısal performans ölçütleri, pozitif ve negatif mp-MRG ile ka-PKa'nın nasıl tanımlandığına göre değişkenlik gösterebilir. Farklı tanımlara göre literatürde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalara göre hesaplanan NPD'ler Tablo 5.1.'de özet olarak verilmiştir (12, 13, 94, 95). Bizim çalışmamızda NPD, tanımlara göre %92,8 ila %97,7 arasında değişmekte olup literatüre göre bir miktar daha yüksektir. Duyarlılık ise farklı tanımlara göre %90,8 ila %98,4 arasında bulunmuştur (bkz. Tablo 4.6). Yüksek NPD ve duyarlılığı nedeniyle, mp-MRG PKa'nın taranması ve dışlanması için oldukça yardımcı olabilir. Öte yandan bazı yayınlara göre mp-MRG'nin NPD'sinin yeteri kadar yüksek olmadığı öne sürülmüş (%76 - %87), tetkiğin rutin klinik pratiğe entegrasyonu için radyologlar arasındaki yorumlama farklılıklarının giderilmesi ve düşük PPD'nin (%27 - %44) geliştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (96).

Tablo 5.1. Literatürde farklı tanımlara göre hesaplanan NPD'ler.

Yazar	Yıl	Dergi	Negatif MR tanımı	Ka-PKa tanımı	Bulgular
R Itatani	2014	EJR	Likert 1-2	PSAD, Gleason skoru, pozitif kor sayısı, kor tutulum yüzdesi, tümör hacmi gibi birçok değişkene bağlı	5 yıllık klinik NPD: %89,6
PC Moldovan	2017	Eur. Urol.	PI-RADS 1-2	Gleason ≥ 7	NPD: %87,9
HY Ma	2020	AJR	PI-RADS 1	Gleason $\geq 3+4$	NPD: %87
NJ Sathianathen	2020	Eur. Urol.	PI-RADS 1-2	ISUP ≥ 2	NPD: %90,8 (biopsi-naïve'ler için)
			PI-RADS 1-2	ISUP ≥ 3	NPD: %97,1
			PI-RADS 1-2-3	ISUP ≥ 2	NPD: %86,8
			PI-RADS 1-2-3	ISUP ≥ 3	NPD: %96,1
Çalışmamız	2022	-	PI-RADS 1-2	ISUP ≥ 2	NPD: %95,5
			PI-RADS 1-2	ISUP ≥ 3	NPD: %97,7
			PI-RADS 1-2-3	ISUP ≥ 2	NPD: %92,8
			PI-RADS 1-2-3	ISUP ≥ 3	NPD: %97,5

Ka-PKa: Klinik anlamlı prostat kanseri

PSAD: PSA dansitesi

NPD: Negatif prediktif değer

Gerçekten de mp-MRG ve PI-RADS v2'nin PPD ve özgüllüğü oldukça değişken olup beklenen seviyenin altındadır. 26 merkezde yürütülen bir araştırmada, 3449 hastanın verileri değerlendirilmiş ve PPD değişkenliğine bakılmıştır. Çalışmanın sonunda PI-RADS 3-4-5 vakalar pozitif kabul edildiğinde PPD %35 (%95 güven aralığı: [%27- %43]), PI-RADS 4-5 olan vakalar pozitif kabul edildiğindeyse PPD %49 (%95 güven aralığı: [%40- %58]) olarak bulunmuştur. Düşük PPD değerlerinin altı çizilmiş ve merkezler arası değişkenliğin yüksek olduğu vurgulanmıştır (15). Bizim çalışmamızda da bulgular literatürle benzerdir. PI-RADS 3-4-5 olan vakalar için PPD %33,2 ve PI-RADS 4-5 olan vakalar için PPD %44,8 olarak hesaplanmıştır (bkz. Tablo 4.6.).

5.2.2. PI-RADS Grubu Bazında Ka-PKa Tespit Oranları

Oerther ve arkadaşlarının meta-analizinde, hasta bazında yapılan değerlendirmede PI-RADS 1 grubunun %6'sında (%0-20), PI-RADS 2 grubunun %9'unda (%5-13), PI-RADS 3 grubunun %16'sında (%7-27), PI-RADS 4 grubunun %59'unda (%39-78) ve PI-RADS 5 grubunun %85'inde (%73-94) ka-PKa bildirilmiştir (97). Çalışmamızda her bir PI-RADS grubunun ka-PKa tespit yüzdelere bakıldığında ise, PI-RADS 1-2 grubunun %4,6'sında, PI-RADS 3 grubunun %8,1'inde, PI-RADS 4 grubunun %36,4'ünde ve PI-RADS 5 grubunun %60,6'sında ka-PKa saptanmıştır (bkz. Tablo 4.5.). Beklendiği şekilde, ka-PKa tespit oranları PI-RADS skoru artışıyla doğru orantılıdır. Literatürle karşılaştırıldığında, PI-RADS \leq 3 vakalar için bulduğumuz oranlar daha önceden bildirilmiş oran aralıklarının alt sınırında yer almaktayken, PI-RADS 4 ve 5 vakalardaki ka-PKa oranları literatürden daha düşüktür.

5.2.3. Mp-MRG'nin Tanısal Performansına Klinik Tecrübenin Etkisi

Mp-MRG'nin ve PI-RADS'ın başarısı ilgili merkezin ve değerlendirmeyi yapan radyoloğun tecrübesiyle doğrudan ilintilidir. Merkezlerin tecrübesini gösteren ölçütlerden birisi PI-RADS 3 vakaların yüzdesidir (98). PI-RADS 3 yüzdesi tecrübe ile ters orantılı olup tecrübe arttıkça gri zonda yer alan hasta sayısının azalması beklenir. Çalışmamızdaki genel veri setinde PI-RADS 3 hastaların yüzdesi %36,3'tür. PI-RADS 3 yüzdemiz PROMIS ve PRECISION gibi çok merkezli çalışmaların PI-

RADS 3 oranları ile karşılaştırıldığında (sırasıyla %27 ve %28) yüksektir (16, 98, 99). Ancak merkezimizde 2014-2018 yılları arasındaki PI-RADS 3 vaka oranı %39,3 iken, bu oran 2019-2021 yılları arasında %31,2'ye düşmüş ve literatürdeki çalışmalara yaklaşmıştır (bkz. Tablo 4.2.). PI-RADS 3 oranındaki bu gelişme merkezimizdeki tecrübe artışını ve öğrenme eğrisini ortaya koymaktadır.

Değerlendirmeyi yapan radyoloğun tecrübesinin NPD ve PPD'yi etkileyebildiği bilinmektedir. Kang ve arkadaşlarının çalışmasında abdominal radyologlar ile prostat mp-MRG üzerine özelleşen radyologların tanısal performansı karşılaştırılmış, mp-MRG üzerine özelleşen grubun duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD'sinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (100).

Çalışmamızda yıllara göre yaptığımız karşılaştırmalarda, 2014-2018 ve 2019-2021 yılları arasındaki mp-MRG'lerin NPD'leri arasında anlamlı fark bulunmamış iken, PPD'lerde artan tecrübeye birlikte anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir (bkz. Tablo 4.7.). Bu durum NPD'nin daha stabil olduğunu ve klinik tecrübeden daha az etkilendiğini düşündürmektedir. Her bir PI-RADS skor grubunun ka-PKa tespit oranları yıllara göre karşılaştırıldığında, 2019-2021 yılları arasında tüm PI-RADS alt gruplarının kanser tespit oranlarının 2014-2018 dönemine göre arttığı görülmüştür. 2019 yılında Non-vasküler Girişimsel Radyoloji Departmanımızda “kognitif füzyon biyopsi” yerine “yazılım tabanlı MR-TRUS füzyon biyopsi”ye geçilmesinin PI-RADS 3-4-5 gruplarındaki kanser tespit oran artışları üzerine etkisi olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu artış sadece PI-RADS 4 alt grubunun ka-PKa tespit yüzdesi için istatistiksel olarak anlamlıdır. 2018 ve öncesinde PI-RADS 4 vakaların sadece %30,6'sı ka-PKa tanısı alırken, 2019 ve sonrasında bu oran %47,7'ye çıkmıştır (bkz. Tablo 4.7.). Bu bulgumuz öğrenme eğrisinin en çok PI-RADS 4 grubu üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir. Halihazırda PI-RADS v2'nin en önemli sorunlarından biri kabul edilen PI-RADS 4 grubundaki kanser tespit yüzdesinin düşüklüğü bizim çalışmamızda da gözlemlenmiştir (69). Ancak tecrübe artışının kayda değer etkisinin de katkılarıyla bu oranı yükseltmek mümkün olabilir.

5.3. Alt Grup Analizleri ve NPD'yi Artırmaya Yönelik Öneriler

5.3.1. PI-RADS 3 Vakalarda Alt Grup Analizleri

Mp-MRG'nin tanısal performansını değerlendiren birçok çalışmada PI-RADS \geq 3 vakalar ka-PKa varlığı yönünden şüpheli kabul edilse de literatürde PI-RADS 3 lezyonların önemi, ka-PKa olasılıkları ve yönetimleri ile ilgili çelişen bulgular mevcuttur. PI-RADS 3 vakalarda ka-PKa oranının yeteri kadar yüksek olmaması (%7-27) biyopsinin gerekliliğinin sorgulanmasına neden olmuştur. NPD'yi güvenilir aralığa çıkarabilmek ve bazı alt grupları biyopsiden kurtarabilmek için çeşitli klinik, biyokimyasal ve radyolojik parametrelerle kombinasyonlar önerilmektedir. Yang ve arkadaşlarının PI-RADS 3 indeks lezyonları olan ve %11,6'sında ka-PKa saptanan 121 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ileri yaş, PZ'de yerleşimli lezyon ve yüksek PSAD ($\geq 0,15$ ng/mL²) varlığının ka-PKa olasılığını artırdığı bulunmuştur. PSAD $<0,15$ ng/mL² olan ve 68 yaşından küçük PI-RADS 3 vakalara biyopsi yapılmaması durumunda biyopsilerin %24,1'inin önüne geçilebileceği ve bu yaklaşımla sadece 1 vakada (%10) ka-PKa'nın atlanmış olacağı belirtilmiştir (101).

Natale ve arkadaşlarının PI-RADS 3 lezyonları olan ve %7,8'inde ka-PKa tespit edilen 230 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise PSAD, ka-PKa olasılığını öngören temel değişken olarak bulunmuştur. PSAD $\geq 0,15$ ng/mL² olan vakaların %13,3'ünde ka-PKa tespit edilirken, PSAD $<0,15$ ng/mL² olan vakalarda bu oran %5,2'dir (102).

Literatürde PI-RADS 3 vakalarda NPD'yi geliştirmek için PSAD'nin önemine dikkat çeken çok sayıda yayın vardır. PSAD için konvansiyonel sınır değer 0,15 ng/ml² kabul edilse de biyopsiyi ertelemek için PSAD'ye yönelik farklı sınır değerler de önerilmiştir.

Örneğin Kim ve arkadaşlarının çalışmasında PI-RADS 3 vakaların ka-PKa tespit oranı %15 olarak bulunmuş; 65 yaşın altında olmak, PSAD $<0,20$ ng/mL² ve eski negatif biyopsi öyküsü ka-PKa için koruyucu faktörler olarak tanımlanmıştır. Yaş ve biyopsi öyküsünden bağımsız olarak PSAD $<0,20$ ng/mL² olan PI-RADS 3 vakalarda NPD %91,1-91,9 aralığında hesaplanmıştır (103).

Görtz ve arkadaşları ise eşik değer olarak 0,1 ng/mL²'yi önermiş, PSAD'si bu değer altında kalan PI-RADS 3 vakalarda biyopsi yapılmazsa biyopsilerin %43 oranında azaltılabileceğini ve bu yaklaşımla sadece 1 vakada (%2) ka-PKa'nın atlanmış olacağını bildirmiştir (104).

Venderink ve arkadaşlarının çalışmasında PI-RADS 3 vakalar için PSAD eşik değeri 0,15 ng/mL² alındığında %6 hastada ka-PKa atlama pahasına biyopsilerin %42'sinin önüne geçilebileceği, öte yandan eşik değer 0,12 ng/mL²'e çekildiğindeyse hiç ka-PKa atlamadan biyopsileri %26 oranında azalmanın mümkün olduğu ifade edilmiştir (105).

Çalışmamızda PI-RADS 3 grubunda yer alan ve %8,2'sinde ka-PKa tespit edilen 233 vaka üzerinde yapılan alt grup analizlerinde mPSAD düzeyi ve eski negatif biyopsi varlığı ka-PKa olasılığı ile ilişkili bulunmuştur (bkz. Tablo 4.8.). mPSAD \geq 0,15 ng/mL² olan vakalarda ka-PKa tespit yüzdesi %16 iken, mPSAD $<$ 0,15ng/mL² olan vakalarda bu oran %4'tür (p=0,001). Biyopsi-naïve PI-RADS 3 vakaların %11'inde ka-PKa saptanmışken, indeks mp-MRG öncesi negatif biyopsisi olan PI-RADS 3 vakaların hiçbirinde ka-PKa tespit edilmemiştir (p=0,005). Çalışmamıza göre PI-RADS 3 grubunda mPSAD $<$ 0,15 ng/mL² olan vakalarda biyopsi yapılmıyorsa, tüm PI-RADS 3 grubundaki biyopsilerin %65,2'si önlenmiş olacağı ve biyopsi yapılmayan 152 vakanın sadece 6'sında (%4) ka-PKa atlanmış olacağı tespit edilmiştir. Bu bulgularımız literatür ile uyumludur. Öte yandan yaş (sınır değer 60 alındığında), total PSA (sınır değer 10 ng/mL alındığında), ailede PKa öyküsü ya da eşlik eden malignite varlığı ile ka-PKa olasılığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

5.3.2. PI-RADS \leq 3 Vakalarda Alt Grup Analizleri

Literatürde PI-RADS 1-2 grubu negatif mp-MRG olarak kabul görmektedir. Negatif mp-MRG sonucunun biyopsi ihtiyacını ortadan kaldırıp kaldırmadığına dair süregelen tartışmalar mevcut olup bu konuda bir uzlaşma sağlanamamıştır. Bazı merkezlerde yüksek PSA ya da şüpheli DRM varlığında negatif mp-MRG'ye rağmen sistematik biyopsi yapılmaktayken, mp-MRG'nin yüksek duyarlılık ve NPD'sine dayanarak aksi yönde kanıt sunan çalışmalar da mevcuttur. PI-RADS 4-5 gruplarının yüksek ka-PKa olasılığı ile yakın ilişkisi ortaya konduğu için bu gruplarda biyopsi

kararı daha sağlam bilimsel temellere dayanmaktadır. Ancak gri zon olarak kabul edilen PI-RADS 3 grubu ve negatif olarak kabul gören PI-RADS 1-2 gruplarında ka-PKa olasılığı daha düşük olduğu için gereksiz biyopsiden kaçınma ihtiyacı doğmuştur. Literatürde bu iki grubu bir bütün olarak ($PI-RADS \leq 3$) ele alan ve alt grup analizleriyle NPD'yi yükseltmeye çalışan çeşitli çalışmalar vardır.

Rico ve arkadaşlarının $PI-RADS \leq 3$ olan ve transperineal yaklaşımla biyopsileri bulunan 292 hasta üzerinde yaptığı çalışmada $PSAD < 0,15 \text{ ng/mL}^2$ olan vakaların hiçbirinde ka-PKa izlenmediği belirtilmiştir. Bu grupta sadece klinik önemsiz PKa ya da benign sonuçlar saptanırken, $PSAD \geq 0,15 \text{ ng/mL}^2$ vakaların %16,5'inde ka-PKa tespit edilmiştir. Ayrıca, PSAD'nin mp-MRG'ye eklenmesinin %100 duyarlılık ve %69 özgüllük ile sonuçlanacağı ifade edilmiştir (106).

$PI-RADS \leq 3$ vakalar üzerindeki bir başka çalışmada ise $PSAD < 0,20 \text{ ng/mL}^2$ olduğunda NPD'nin yükseldiği ve ka-PKa olasılığının daha az olduğu vurgulanmıştır (107).

Çalışmamızda $PI-RADS \leq 3$ grubunda yer alan ve %7,2'sinde ka-PKa tespit edilen 321 vaka üzerinde yapılan alt grup analizlerinde mPSAD düzeyi ve eski negatif biyopsi varlığı ka-PKa olasılığı ile ilişkili bulunmuştur (bkz. Tablo 4.9.). $mPSAD \geq 0,15 \text{ ng/mL}^2$ olan vakalarda ka-PKa tespit yüzdesi %14,8 iken, $mPSAD < 0,15 \text{ ng/mL}^2$ olan vakalarda bu oran %3'tür ($p < 0,001$). Biyopsi-naïve $PI-RADS \leq 3$ vakaların %9,2'sinde ka-PKa saptanmışken, indeks mp-MRG öncesi negatif biyopsisi olan $PI-RADS \leq 3$ vakaların yalnızca 1 tanesinde (%1,2) ka-PKa tespit edilmiştir ($p = 0,014$). Öte yandan bu grupta, yaş (sınır değer 60 alındığında), total PSA (sınır değer 10 ng/mL alındığında), ailede PKa öyküsü ya da eşlik eden malignite varlığı ile ka-PKa olasılığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde sadece PI-RADS 1-2 grupları üzerine yapılan çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Anastay ve arkadaşları, biyopsi öncesi negatif mp-MRG varlığında NPD'yi %94,8 olarak hesaplamıştır. Aynı çalışmada MRG bulguları $PSAD < 0,15 \text{ ng/mL}^2$ eşik değeri ile kombine edildiğinde NPD'nin %95,8'e yükseldiği bildirilmiştir (108). Öte yandan Yu ve arkadaşlarının negatif mp-MRG'si olan hastalar üzerine yaptığı çalışmada mp-MRG öncesi negatif biyopsi varlığı ve düşük PSAD

(<0,15 ng/mL²) gibi değişkenlerin ka-PKa olasılığı ile ilişkisi incelenmiş ancak anlamlı sonuca ulaşılamamıştır. Bununla birlikte eski negatif biyopsisi olan grupta NPD'nin %94,5 olduğu bildirilmiştir. Ne var ki, PSAD<0,15 ng/mL² eşik değeri ile kombinasyonun NPD'yi daha fazla yükseltmediği belirtilmiş ve düşük PSAD'ye sahip hasta grubunda dahi biyopsi ihtiyacının dışlanamayabileceği vurgulanmıştır (109).

Çalışmamızda ise PI-RADS 1-2 grubunda yer alan 88 vakanın 4'ünde (%4,6) ka-PKa tespit edilmiştir. Pozitif vaka sayısı az olduğu için alt grup analizleri yapılamamakla birlikte PI-RADS 1-2 grubu için NPD %95,4 olarak hesaplanmıştır. Hem PI-RADS≤ 3 hem de PI-RADS 1-2 gruplarındaki bulgularımız literatürle uyumludur. Çalışmamıza göre PI-RADS 1-2 grubunun tamamına ve PI-RADS 3 grubundaki mPSAD<0,15ng/mL² olan vakalara biyopsi yapılmasaydı, tüm PI-RADS≤ 3 grubundaki biyopsilerin %74,8'inin önlenmiş olacağı ve biyopsi yapılmayan 240 vakanın sadece 10'unda (%4,2) ka-PKa'nın atlanmış olacağı bulunmuştur.

5.4. PI-RADS'ın Prognostik Önemi

PI-RADS grupları, ka-PKa olasılığıyla ilişkili olmanın yanı sıra prognostik öneme de sahiptir. Literatürde PI-RADS skorunun prognostik faktörlerle ilişkisine dair çok sayıda çalışma mevcuttur.

Morote ve arkadaşları PI-RADS grubu ile PKa agresifliğinin ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. a) Biyopsideki Gleason skoru, b) cerrahi spesimenin T evresi ile ISUP grubu, c) kanserin klinik evresi ve d) D'Amico bazlı bir sınıflama sistemi olan Avrupa Üroloji Derneği (EAU) risk sınıfı bu çalışmada PKa agresifliği için belirlenen 4 temel kriterdir. Çalışmaya göre PI-RADS 4-5 hasta grubu PI-RADS≤3 grubuna göre agresif kanserlerle anlamlı düzeyde daha ilişkili bulunmuştur (110).

Alessi ve arkadaşları ise opere olan 301 hasta ile yaptıkları çalışmada, düşük PI-RADS skorunun (PI-RADS≤3) klinik risk grubundan bağımsız olarak ekstraprostatik uzanım varlığını %99 duyarlılık ve %98 NPD ile dışladığını ortaya koymuştur. Patolojik olarak T3 evresinin dışlanması, sinir koruyucu cerrahi yaklaşımının daha güvenle tercih edilmesini, pelvik nodal diseksiyondan kaçınılmasını

ve radyoterapi alan hastalarda profilaktik nodal ışınlama yapılmamasını sağlayacağı için hasta yönetimini etkileyebilir ve prognostik olarak önem arz edebilir (111).

Pockros ve arkadaşlarının çalışmasında PI-RADS skorlarının cerrahi sonrası evre yükselmesi (upgrade) ile ilişkisi ortaya konmuş ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada lenf nodu metastazının da sadece PI-RADS 4-5 vakalarda izlendiğinin altı çizilmiştir (112).

Rajwa ve arkadaşlarının güncel meta-analizinde ise, PKa için definitif lokal tedavi verilen hastaların tedavi öncesi PI-RADS v2 sınıflarının tedavi sonrası biyokimyasal nüks olasılığıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (113).

Tüm bu bulgular mp-MRG'nin PKa tanısı koyma rolüne ek olarak prognostik öneme de sahip olduğuna işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda da PI-RADS skorlarının prognostik önemini değerlendirmek için güncel bir PKa risk skorlama sistemi olan NCCN risk gruplarıyla ilişkisine bakılmıştır. PI-RADS 1-2 grubunun %6,8'inde kötü prognozlu PKa tespit edilirken, PI-RADS 3, 4 ve 5 alt gruplarında kötü prognozlu PKa yüzdeleri sırasıyla %9,9, %31,5 ve %64,5 olarak bulunmuştur (bkz. Şekil 4.3.). Literatürle uyumlu şekilde PI-RADS skoru yükseldikçe kötü prognozlu hastalık ihtimali artmaktadır.

Ayrıca PI-RADS 3 vakalara, mPSAD ve indeks mp-MRG öncesi negatif biyopsi varlığı yönünden alt grup analizi yapılmış ve PKa risk gruplarıyla ilişkiye bakılmıştır. mPSAD<0,15 mg/mL² olan PI-RADS 3 vakalarda kötü prognozlu PKa %4,6 oranındayken, mPSAD≥0,15 ng/mL² olan PI-RADS 3 vakalarda bu oran %19,8'dir. Benzer şekilde eski negatif biyopsisi olan grupta kötü prognozlu PKa oranı %3,3 iken, biyopsi- naïve hastalarda bu oran %12,3'tür. Çalışmamızda, PI-RADS 3 grubunda ka-PKa olasılığı ile anlamlı ilişkisi saptanan bu iki değişkenin aynı zamanda risk gruplarıyla da ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, PI-RADS 3 grubunda, mPSAD<0,15 mg/mL² olan vakalarda ya da eski negatif biyopsisi olanlarda görülen kötü prognozlu PKa yüzdeleri (sırasıyla %4,6 ve %3,3), PI-RADS 1-2 grubunda tespit edilen kötü prognozlu PKa yüzdesinden (%6,8) dahi daha düşük bulunmuştur (bkz. Şekil 4.4.).

5.5. Ka-PKa Olasılığını Öngörmeye Yönelik Modeller

5.5.1. PI-RADS v2 – mPSAD Kombinasyonu

PI-RADS skorları klinikte geniş kullanım alanına sahip olsa da tek başına biyopsi sonuçlarını ön görmede yetersiz kalmaktadır. Bu durum PI-RADS skorlarının klinik pratiğe daha iyi entegrasyonu için çeşitli arayışları beraberinde getirmiştir. Güncel literatürde etkinliği değerlendirilen ve önerilen modellerden biri olan “PI-RADS v2 ve PSAD’nin kombine kullanımı” hasta yönetimine katkı açısından umut vadetmektedir (69). PSAD’nin ka-PKa olasılığı ile ilişkisi uzun süredir bilinmektedir. Ancak serum PSA seviyesindeki yükselmenin artan prostat hacmiyle non-lineer ilişki göstermesi nedeniyle, büyük hacimli prostatı olan hastalarda PSAD’nin duyarlılığının düşme ihtimali önemli bir kısıtlılık olarak bildirilmiştir (106). Bununla birlikte PSAD’nin mp-MRG’nin tanısal performansını artırabileceğini destekleyen çok sayıda yayın vardır. 2012 yılında Vourganti ve arkadaşları, eski negatif biyopsi öyküsü olan hasta grubunda yaptıkları çalışmada PSAD’yi ve mp-MRG’deki şüphe düzeyini biyopsi sonucunu öngören iki temel değişken olarak tanımlamışlardır. Bu çalışmada $PSAD < 0,15 \text{ ng/mL}^2$ olan hiçbir vakada yüksek dereceli PKa saptanmamıştır (114). 2017 yılında Distler ve arkadaşları PSAD sınır değeri olarak $0,15 \text{ ng/mL}^2$ ’yi kullanmış, PI-RADS ile kombine kullanımın NPD’yi %79’dan %89’a çıkardığını ve bu yöntemle gereksiz biyopsilerin %20’sinin güvenli olarak önlenebileceğini belirtmişlerdir (115). Bir diğer çalışmada Washino ve arkadaşları biyopsi-naïve hastalarda “PI-RADS v2 – PSAD” kombine sisteminin tanısal performansını incelemiştir. Bu çalışmaya göre ka-PKa olasılığı en yüksek olan alt gruplar “PI-RADS ≥ 4 ve PSAD $\geq 0,15 \text{ ng/mL}^2$ ” ile “PI-RADS 3 ve PSAD $\geq 0,30 \text{ ng/mL}^2$ ” olarak belirlenmiştir. Bu gruplarda ka-PKa tespit oranının %76 ila %97 arasında değiştiği bildirilmiştir. Üstelik bu gruplarda yer alan ve ilk biyopsi sonucu benign olan hastaların %22’si sonraki biyopsilerde PKa tanısı almıştır. Öte yandan aynı çalışmada “PI-RADS ≤ 3 ve PSAD $< 0,15 \text{ ng/mL}^2$ ” hasta grubunda ka-PKa saptanmamış, sonraki biyopsilerde de bu hastaların hiçbirisi PKa tanısı almamıştır (116). 2017 yılındaki bir diğer çalışmada Jordan ve arkadaşları “tek başına PI-RADS v2” ile “PI-RADS v2 + PSAD kombinasyonu”nun tanısal performanslarını karşılaştırmış ve kombine sistemin daha üstün olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca PI-RADS 4-5 gruplarında yapılan

değerlendirmede, $PSAD \geq 0,15 \text{ ng/mL}^2$ olanlarda ka-PKa olasılığı, $PSAD < 0,15 \text{ ng/mL}^2$ olanlara göre yaklaşık iki kat yüksek bulunmuştur (117). Wei ve arkadaşlarının güncel çalışmasında ise PI-RADS v2.1'in tanısal performansı değerlendirilmiş ve PSAD ile kombine kullanımın ka-PKa olasılığını ön görmedeki katkısı incelenmiştir. Çalışmaya göre sadece $PI-RADS \geq 4$ hastalara biyopsi yapıldığında ka-PKa'ların %10,4'ünün atlanmış olacağı, $PI-RADS \geq 3$ hastalara biyopsi yapıldığında ise hastaların %36'üne gereksiz biyopsi yapılmış olacağı bildirilmiş ve PSAD ile kombinasyonun tanısal süreçteki verimi artırabileceği vurgulanmıştır. Lojistik regresyon analizi ile PI-RADS skoru ve PSAD'nin ka-PKa olasılığını ön görmede anlamlı etkisi olan iki bağımsız değişken olduğu gösterilmiştir. PSAD için 4 ayrı aralık tanımlanmış ($[\leq 0,15]$, $[0,16-0,24]$, $[0,25-0,33]$, $[\geq 0,34]$) ve PI-RADS skorlarıyla birlikte çapraz tablo yapılarak her bir alt grup için ka-PKa olasılığı hesaplanmıştır. Çalışmanın sonucunda PI-RADS 1-2 grubu ile PI-RADS 3 grubunda $PSAD \leq 0,33 \text{ ng/mL}^2$ olanlarda ka-PKa olasılığının düşük olduğu bulunmuş ve bu gruplarda gereksiz biyopsilerden kaçınılabileceği belirtilmiştir (93).

Bizim çalışmamıza göre, biyopsi için PI-RADS skoru eşiği 4 kabul edildiğinde ka-PKa'ların %9,2'sinin atlanmış olacağı, $PI-RADS \geq 3$ vakalara biyopsi yapıldığında ise biyopsilerin %26'sının gereksiz olacağı tespit edilmiştir. Bu bulgular Wei ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızdaki hastaların PI-RADS skorları, Wei ve arkadaşlarının önerdiği PSAD aralıklarına göre çapraz tablo halinde incelendiğinde ise her iki değişkenin de ka-PKa olasılığı ile ilişkili olduğu görülmüştür (bkz. Tablo 4.11.). Her bir alt grup için ka-PKa olasılığı değerlendirildiğinde PI-RADS 3 grubu için ideal PSAD eşik değeri Wei ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak $0,24 \text{ ng/mL}^2$ bulunmuştur (93). Bu değer altındaki PI-RADS 3 vakalarda ka-PKa oranı %5,5 iken, bu değer üstünde PSAD'si olan PI-RADS 3 vakaların %25'inde ka-PKa tespit edilmiştir. Çalışmamızda PI-RADS 1-2 grubunun tamamı ile PI-RADS 3 grubunda $PSAD \leq 0,24 \text{ ng/mL}^2$ olanlara biyopsi yapılmadığında %5,2 oranında ka-PKa atlama pahasına tüm biyopsilerin %35'inin önlenebileceği bulunmuştur. Aynı yaklaşımla, PI-RADS 3 grubunda PSAD sınır değerinin $0,15 \text{ ng/mL}^2$ 'e çekilmesi halinde ise %4,2 oranında ka-PKa atlama pahasına tüm biyopsilerin %29'u önlenabilir.

5.5.2. Makine Öğrenmesi Modelleri

Son zamanlarda yapay zeka uygulamalarının popülerliğinin artmasıyla, prostat görüntülemesi alanında da makine öğrenmesi metodlarının kullanımına dair çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. Bu çalışmalarla mp-MRG'nin tanısal performansını artırmak, aktif izlemde olan hastalarda progresyonu ön görebilmek veya prostatektomi sonrası evre yükselmesini tahmin edebilmek gibi hedeflere yönelik güvenilir makine öğrenmesi modellerinin oluşturulması amaçlanmıştır (118-120).

Bu çalışmalarda klinik parametrelerin yanı sıra radyomikse dayalı doku analizleri, ADC ölçümleri ve farklı makine öğrenmesi teknikleri kullanılabilir (118). Cuocolo ve arkadaşlarının meta-analizinde, radyomiks ile kombine edilen makine öğrenmesi metodlarının ka-PKa tespiti için umut vadeden sonuçlar (Eğrinin altında kalan alan: 0,86) gösterdiği belirtilmiştir (121). 2021 yılındaki bir çalışmada klinik parametreler kullanılarak Random Forest (Rastgele Orman) metoduyla oluşturulan makine öğrenmesi modelinin ka-PKa tahminindeki performansının diğer klinik yöntemlere göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu modelin %97,5-98,0 NPD ile gereksiz biyopsilerin %38,3 ila %52,2'sinin önüne geçebileceği belirtilmiştir (122). Literatürde, farklı PI-RADS alt gruplarında makine öğrenmesi kullanılarak ka-PKa tespit ya da dışlama oranını geliştirmeyi amaçlayan çalışmalar da yer almaktadır. Hectors ve arkadaşlarının PI-RADS 3 lezyonlarda radyomiks tabanlı makine öğrenmesi modellerini kullanarak ka-PKa olasılığını ön görmeyi amaçladıkları çalışmada, T2A görüntülerdeki radyomiks özelliklerden geliştirilen Random Forest modeli iyi bir performans göstermiştir (Eğrinin altında kalan alan:0,76) (123). Zheng ve arkadaşlarının PI-RADS 1-2 grubunda yer alan ve doku tanısı bulunan 330 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, radyomiks özellikler ve klinik bulgular kullanılarak bütüncül bir makine öğrenmesi modeli tasarlanmıştır. Bu modelin mevcut hasta grubunda ka-PKa'yı dışlamadaki tanısal performansı ile PSAD'nin performansı karşılaştırılmış ve modelin daha başarılı olduğu bulunmuştur. Negatif mp-MRG sonucu olan hastalarda PSAD-tabanlı risk değerlendirmesi yapıldığında NPD %93,9 ila %94,9 arasında değişmekteyken, makine öğrenmesi modelinin NPD'si %98,0 ile %98,3 arasında değişmektedir (124).

Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda makine öğrenmesi modellemesi yapılırken radyomiks tabanlı özellikler kullanılmamış, günlük pratikte sıklıkla kullanılan klinik veriler ile PI-RADS skorlarından yararlanılmıştır. Değişken önemi testlerine göre ka-PKa olasılığını ön görmede en çok katkı sağlayan iki değişken sırasıyla PI-RADS skoru ve mPSAD olarak bulunmuştur (bkz. Şekil 4.5. ve Şekil 4.6.). Bu bulgu literatürdeki pek çok çalışmanın sonuçlarıyla bire bir örtüşmektedir (93, 114). Daha az önemleri olmakla birlikte ka-PKa tahmininde kayda değer katkı sağlayan diğer iki değişken ise hasta yaşı ve serbest/total PSA oranıdır. Çalışmamızda farklı makine öğrenmesi yöntemleri kullanılarak sınıflama performansları değerlendirilmiştir. Bu modellerden biri olan J48 algoritmasının oluşturduğu karar ağacındaki bulgular dikkat çekicidir (bkz. Şekil 4.7.). Tüm vakaların %77'sini doğru sınıflayan bu model, PI-RADS \leq 3 olan vakaları düşük ka-PKa tespit oranlarından dolayı doğrudan negatif olarak sınıflandırmıştır. PI-RADS 4 ve 5 vakalardaki ka-PKa olasılığını ise mPSAD, hasta yaş aralığı, DRM bulguları, serbest/total PSA oranı ve eski negatif biyopsi öyküsüne göre tahmin etmekte olup hasta yönetiminde klinisyene fikir verebilir.

Çalışmamızda Lojistik Regresyon, Naive Bayes ve Destek Vektör Makinesi yöntemlerinin birleşiminden oluşan ve sınıflama performansı çok daha yüksek olan bir hibrit model geliştirilmiştir. Hibrit model %91,1 PPD, %88,2 NPD, %97,1 özgüllük ve %69,9 duyarlılıkla ka-PKa (ISUP \geq 2) tahmin performansı göstermiş ve tüm vakaların %88,9'unu doğru sınıflamıştır (bkz. Tablo 4.12.). Hibrit modelin tanısal performansı ile, çalışmamızda hesapladığımız mp-MRG ve PI-RADS v2'nin tanısal performans özellikleri oldukça farklıdır (Tablo 5.2.).

Tablo 5.2. Makine öğrenmesi modelleri ile PI-RADS v2'nin tanısal performans ölçütleri.

Makine öğrenmesi modelleri ile PI-RADS v2'nin karşılaştırması	Tanısal performans ölçütleri	
	Pozitif Prediktif Değer (PPD)	Negatif Prediktif Değer (NPD)
Lojistik Regresyon	%67,9	%83,1
Naive Bayes	%64,9	%81,9
Çok Katmanlı Algılayıcı	%61,2	%85,2
Destek Vektör Makinesi	%67,7	%81,9
J48 Modeli	%61,8	%83,7
Hibrit Model	%91,1	%88,2
PI-RADS v2 (1-2 vs. ≥ 3)	%33,2	%95,5
PI-RADS v2 (1-2-3 vs. ≥ 4)	%44,8	%92,8

Hibrit modelin PPD ve özgüllüğünün oldukça yüksek, NPD ve duyarlılığının daha düşük olduğu görülmüştür. ISUP ≥ 2 ka-PKa olarak kabul edildiğinde, mp-MRG'nin NPD'si farklı PI-RADS v2 sınırlarına göre %92,8 ile %95,5 arasında ve duyarlılığı %90,8 ile %98,4 arasında değişmekteyken, hibrit modelin NPD'si %88,2 ve duyarlılığı %69,9'dur. Öte yandan mp-MRG'nin PPD'si %33,2 ile %44,8 arasında ve özgüllüğü %14,6 ile %51,6 arasında değişmekteyken, hibrit modelin PPD'si %91,1 ve özgüllüğü %97,1 olarak bulunmuştur. Makine öğrenmesi modeli her ne kadar duyarlılığı düşürse de, NPD'si halen literatürde bildirilen sınırlar içerisinde yer almaktadır (13). Modelimizin negatif olarak sınıfladığı vakalara biyopsi yapılmaması halinde tüm biyopsilerin %76,9'unun önlenebileceği ancak biyopsi yapılmayan bu hastalarda %11,8 oranında ka-PKa'nın atlanmış olacağı bulunmuştur. Atlanabilecek ka-PKa oranı görece yüksek olduğu için, modelimiz klinik kullanım için yeterli uygunlukta değildir. Öte yandan, modelimizin mp-MRG ve PI-RADS v2'nin zayıf yönleri olarak kabul edilen PPD ve özgüllükte kayda değer yükselme sağlaması umut vadedicidir. Daha geniş hasta gruplarında, değişken sayısı artırılarak yapılacak çalışmalarla NPD ve duyarlılık da yükseltilebilirse makine öğrenmesi modelleri hasta yönetiminde önemli katkılar sağlayabilir.

5.6. Uzun Dönem İzlem Bulguları

Literatürde, negatif mp-MRG sonuçları olan hastaların izlemde prostat kansersiz izlem sürelerini (sağkalımlarını) değerlendirmeye yönelik çeşitli çalışmalar vardır. Bu hasta grubunda biyopsiden çok klinik izlem tercih edildiği için sağkalım yüzdelerinin belirlenmesi, doğru hasta yönetimi için oldukça önemli ve yönlendiricidir. 2018 yılında Panebianco ve arkadaşlarının PI-RADS 1-2 grubunda yer alan 1545 hastada yaptıkları sağkalım analizinde 4 yıllık izlem sonucunda ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) olasılığı biyopsi-naïve grupta %95 ve eski negatif biyopsisi olan hastalarda %96 olarak bulunmuştur. Ek olarak, bu çalışmada PSA ve PSAD'nin ka-PKa olasılığıyla pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada, doku tanısı olmayan hastaların sağkalım analizine dahil edilebilmesi için, ilk mp-MRG'den en az 8 ay sonra yapılan bir kontrol mp-MRG ve en az 2 yıllık multidisipliner izlem varlığı aranmıştır. Çalışmada yer alan hastalarda, tüm prostat bezinin incelenmesine ve malignite yokluğunun kesin olarak doğrulanmasına olanak sağlayan bir patolojik inceleme yapılmamıştır. Bu nedenle gerçek NPD'yi değerlendirmenin mümkün olmadığı, ancak klinik izlem verilerine göre yapılan değerlendirmenin günlük pratiği şekillendirip hasta yönetimine katkı sağlayabileceği vurgulanmıştır (125). Venderink ve arkadaşlarının 2019 yılındaki çalışmasında ise 4259 hastanın ilk mp-MRG'leri değerlendirilmiş, PI-RADS 1-2 grubunda yer alan 2281 hastanın patolojik verileri ve klinik takip bilgileri retrospektif olarak toplanmıştır. İzlemde doku tanısı ya da kontrol mp-MRG'si olan 361 hasta üzerinde ka-PKa tanısız sağkalım analizi yapılmıştır. Ka-PKa tanısı primer sonlanım noktası olarak kabul edilmiş, izlemde ka-PKa tanısı almamış hastalar son mp-MRG veya son biyopsi tarihlerinde sansürlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, ilk mp-MRG sonucu PI-RADS 1-2 olan hastalarda 3 ve 6 yıllık ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) olasılıkları sırasıyla %99,6 ve %94,1 bulunmuştur (98). Lojistik regresyon analizlerinde hastaların yaşı ile izlemde ka-PKa tanısı alma olasılıkları arasında anlamlı ilişki saptanırken, PSA düzeyi, PSAD ya da eski negatif biyopsi varlığı ile ka-PKa gelişme olasılığı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada da doğrudan patolojik doğrulama imkânı olmadığı için, çalışmanın retrospektif yapısı nedeniyle standart bir izlem protokolü oluşturulmadığı için ve yeterli izlem verisi yokluğu nedeniyle sağkalım analizine tüm PI-RADS 1-2 grubunun sadece %15,8'i dahil edilebildiği için sonuçların ihtiyatla değerlendirilmesi

önerilmiştir. Gelecekteki çalışmaların, tercihen PSA takibi ve kontrol mp-MRG'leri içeren sistematik bir tasarımla, daha uzun izlem sürelerine odaklanması gerektiği vurgulanmıştır (98).

Çalışmamızda, PI-RADS 1-2 grubunda yer alan hastalar ka-PKa tanısız sağkalım analizleri için değerlendirilirken, Venderink ve arkadaşlarının sonraki çalışmalar için önerdiği PSA takibi ve kontrol mp-MRG'leri içeren, günlük klinik pratiğe paralel sistematik ve multidisipliner bir yaklaşım benimsenmiştir. Yukarıda bahsi geçen iki çalışmadan farklı olarak, sadece mp-MRG veya biyopsi sonuçlarına göre ka-PKa tanısız sağkalımı belirlemenin klinik pratiği tam olarak yansıtmadığı düşünülmüş ve hastaların sağkalım süreleri belirlenirken PSA takip bulguları da dikkate alınmıştır. Çünkü klinik pratikte de endikasyon olmadığı sürece her hastaya mp-MRG çekilmemekte ya da biyopsi yapılmamaktadır. Hastaların önemli bir kısmı sadece klinik olarak takip edilmektedir. Bu nedenle takip PSA değerlerinde anlamlı yükselme olmadığı, biyopsi veya mp-MRG endikasyonu doğmadığı sürece hastaların klinik olarak stabil olduğu kabul edilebilir. Ancak bu yaklaşım beraberinde bazı belirsizlikleri getirmektedir. Literatürde PSA takibinde ka-PKa şüphesinin hangi noktadan itibaren oluştuğuna yönelik farklı görüşler bildirilmiştir ve merkezden merkeze uygulama farklılıkları vardır. 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda yıllık PSA artış hızı 0,75 ng/mL'den yüksek olan hastalarda kanser riskinin arttığı vurgulanmıştır (126, 127). BPH'ı olan erkeklerde ise PSA'nın yıllık artış hızının 0,1-0,5 ng/mL arasında değiştiği bildirilmiştir (128). Carter ve arkadaşlarının 2006 yılındaki çalışmasında yıllık PSA artış hızı 0,35 ng/mL'nin üzerinde olanlarda hayatı tehdit eden PKa olasılığının artabileceği belirtilmiştir (129). 2007'deki bir başka çalışmada PSA artış hızının 50-59 yaş aralığındaki hastalarda PKa erken teşhisinde kullanılabileceği tespit edilmiş ve biyopsi için sınır değer olarak 0,4 ng/mL/yıl önerilmiştir (130). Öte yandan Venderink ve arkadaşları, izlemde PSA düzeyinde %25'in üzerinde artış olması durumunda kontrol görüntüleme ve gereklilik halinde biyopsi önerdiklerini belirtmiştir (98). Aktif izlemdeki hastalara yönelik öneriler içeren bir kaynağa göre PSA ikilenme zamanı 36 aydan az olan vakalarda mp-MRG ya da biyopsi ile ileri değerlendirmeye ihtiyaç vardır (90). Bir başka kaynağa göre ise serum PSA düzeyi yaşa göre önerilen aralığın üzerindeyse ya da bir yıllık izlemde PSA'da 0,75 ng/mL'nin üzerinde artış saptanmışsa biyopsi endikasyonu olabileceği belirtilmektedir

(36). Bunlara ek olarak DRM'de şüpheli bulgu varlığının bir biyopsi endikasyonu olduğu da pek çok klinisyen tarafından kabul görmektedir.

Çalışmamızın klinik izlem kriterleri tüm bu bilgiler ışığında şekillendirilmiştir. Çalışmamızda, PSA'sı yaşa göre normal aralıkta yer alan veya yıllık PSA artış hızı 0,75 ng/mL'nin altında olan hastalar DRM'de şüpheli bulgu olmadığı sürece klinik olarak stabil kabul edilmiştir. Kabul ettiğimiz kriterin Venderink ve arkadaşlarının bahsettiği %25'lik PSA artışı kriterine göre daha katı olduğu aşikardır. Aynı zamanda serum PSA düzeyi 2,9 ng/mL'nin üzerinde olan her vakada yıllık 0,75 ng/mL PSA artışı 36 aydan daha uzun PSA ikilenme zamanına karşılık geldiği için, kabul ettiğimiz kriterler aktif izlemde kullanılan PSA ikilenme zamanı kriterine göre de daha güvenli tarafta yer almaktadır.

Çalışmamızda kısa zaman aralıklarında gözlemlenebilecek PSA varyasyonlarının önüne geçebilmek için en az 1 yıllık izlem varlığı aranmıştır. Belirli bir zaman aralığında patoloji sonucu ya da kontrol mp-MRG'si olmaksızın sadece klinik izlemi bulunan vakaların sağkalım süresi belirlenirken, DRM'de şüpheli bulgu olmayan ve PSA değerinin stabilite şartlarını sağladığı son tarih esas alınmıştır.

Kontrol mp-MRG'lerdeki yaklaşımımız PI-RADS gruplarına göre değişmekte olup literatürdeki bilgiler ışığında belirlenmiştir.

PROMIS çalışmasında PI-RADS 1-2 olan vakalarda ka-PKa olasılığının düşük olduğu (%5) gösterilmiştir (16). PRECISION çalışmasında ise kanser olasılığını dışlamada, negatif mp-MRG'nin negatif TRUS eşliğinde standart biyopsi sonucuna göre daha güvenilir olduğu ortaya konmuştur (99). Bu nedenlerle çalışmamızda kontrol mp-MRG'si PI-RADS 1-2 olan vakalar, aksi yönde eşzamanlı bir biyopsi sonucu olmadığı sürece, malignite açısından negatif kabul edilmiştir.

Hauth ve arkadaşlarının PI-RADS 3 ve PI-RADS 4 lezyonların takip görüntüleme sonuçlarını değerlendirdiği çalışmada, PI-RADS 3 lezyonu olan hastaların takipte %4'ünde, PI-RADS 4 lezyonu olanların ise takipte %69'unda malignite geliştiği raporlanmıştır (131). Bu çalışmada PI-RADS 3 vakalarda yüksek dereceli kanser gelişimi olasılığını dışlamak için 1 yıl sonra kontrol mp-MRG

yapılması önerilmiş, çoğu PI-RADS 3 lezyonun takip görüntülemeye stabil olduğu ya da küçüldüğü vurgulanmıştır. Öte yandan PI-RADS 4 vakalarda yüksek malignite olasılığı nedeniyle ilk biyopsi sonucu negatif olsa dahi izlem yapılmaksızın tekrar biyopsi alınması gerektiği vurgulanmıştır (131). Steinkohl ve arkadaşları da çalışmalarında, başlangıçta PI-RADS 3 lezyonu olan vakalarda kontrol mp-MRG için ideal sürenin ilk incelemeden 12,4 ay sonrası olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada vakaların yaklaşık dörtte birinin kontrol mp-MRG’de PI-RADS skoru 3 olarak sabit kalırken, PI-RADS 4’e ortalama progresyon süresi yaklaşık 1 yıl, PI-RADS 2’ye ortalama regresyon süresi ise yaklaşık 1,5 yıl olarak bulunmuştur (132). PI-RADS 3 grubunun izlemi üzerine yapılan bir başka çalışmada 12-24 ay sonra yapılan kontrol görüntülemenin biyopsi ihtiyacını ortadan kaldırdığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada PI-RADS 3 grubunda ka-PKa yüzdesinin düşük olduğu (%4) vurgulanmış, izlemde ka-PKa tespit edilen hastalarda biyopsi öncesindeki kontrol mp-MRG’de PI-RADS skorunun da yükseldiği ifade edilmiştir (133).

Bir başka çalışmada ise PI-RADS 3 lezyonu olan 168 vakaya erken dönemde biyopsi ya da konservatif izlem olmak üzere iki farklı seçenek sunulmuştur. Hastaların %43’ü erken dönemde biyopsiyi seçerken, %57’si konservatif yaklaşımı tercih etmiştir. Konservatif yaklaşımı seçen hastalarda PSA takibi ve/veya kontrol mp-MRG yapılmış, gereklilik halinde biyopsiye başvurulmuştur. Konservatif izlem grubundaki hastaların %39’unda sadece PSA takibi yeterli olurken, %61’inde en az bir kontrol mp-MRG yapılmıştır. İzlem grubundaki hastaların %11’inde PSA yükselmesi ve/veya kontrol mp-MRG’de progresyon nedeniyle biyopsiye başvurulmuştur. Bu iki farklı strateji sonucunda tespit edilen kanserlerin risk profilleri benzer bulunmuş, konservatif yaklaşımı seçenlerin biyopsinin risk, komplikasyon ve masrafından kaçınabildikleri için erken dönemde biyopsi yapılanlara göre daha avantajlı olabilecekleri belirtilmiştir (134). Literatürdeki bu bilgilerin ışığında, sağkalım analizlerimizde, doku tanısı bulunmayan ve mp-MRG sonucu PI-RADS 3 olan vakaları stabil kabul edebilmek için en az 1 yıllık stabil klinik izlem ve/veya en az 1 yıl sonraki kontrol görüntülemeye progresyon yokluğu aranmıştır. Bu bulgular yoksa PI-RADS 3 vakalar belirsiz vaka olarak kabul edilmiştir. Doku tanısı olmayan ve mp-MRG sonucu PI-RADS 4-5 olan vakalar ise malignite olasılıkları yüksek olduğu için ve literatürde klinik/radyolojik takip önerilmediği için belirsiz vaka sınıfında yer almıştır. Belirsiz grupta yer alan

hastaların belirsizliğe neden olan son mp-MRG bulguları dikkate alınmadan, daha önceki görüntülemeleri ve klinik izlemleri (varsa) değerlendirilerek ilk mp-MRG sonrası şüpheli bulgu saptanmayan izlem süreleri tespit edilmiş ve sağkalım analizinde kullanılmıştır.

Çalışmamızda klinik, radyolojik ve patolojik veriler kullanılarak yapılan sağkalım analizleri sonucunda PI-RADS 1-2 grubundaki hastaların 1,3 ve 5 yıllık ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) olasılıkları sırasıyla %99,1, %96,5 ve %93,8 olarak bulunmuştur (bkz. Tablo 4.15.). Sağkalım sonuçlarımız Panebianco ve Venderink'in çalışmalarında bildirilen yüksek oranlarla benzerdir ve PI-RADS 1-2 grubunda izlemde ka-PKa tespit edilme olasılığının düşük olduğunu desteklemektedir (98, 125). Çalışmamızda PI-RADS 1-2 grubunda, izlemde ka-PKa gelişme olasılığı ile ilişkisi bulunan tek değişken mPSAD olup yaş ve eski negatif biyopsi varlığının anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. $mPSAD < 0,15 \text{ ng/mL}^2$ ve ilk PI-RADS skoru 1-2 olan hastalarda 5 yıllık ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) olasılığı %97,3'e ulaşmaktadır (bkz. Tablo 4.15.). PI-RADS 1-2 grubunda PSAD'nin ka-PKa olasılığıyla gösterdiği pozitif korelasyon Panebianco ve arkadaşlarının çalışmasındaki bulguları desteklemektedir (125).

Çalışmamızda PI-RADS 3 grubundaki hastaların ka-PKa tanısız 1,3 ve 5 yıllık izlem (sağkalım) olasılıkları ise sırasıyla %94,9, %90,9 ve %89,1 olarak bulunmuştur (bkz. Tablo 4.17.). Bu grupta, izlemde ka-PKa gelişme olasılığı ile anlamlı ilişkisi bulunan değişkenler mPSAD ve eski negatif biyopsi varlığı olup yaş ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. $mPSAD < 0,15 \text{ ng/mL}^2$ ve ilk PI-RADS skoru 3 olan hastalarda 1,3 ve 5 yıllık izlem (sağkalım) olasılıkları sırasıyla %97,4, %94,0 ve %91,7 iken, eski negatif biyopsisi olan PI-RADS 3 vakalarda 1, 3 ve 5 yıllık izlem (sağkalım) olasılıkları sırasıyla %99,2, %94,6 ve %94,6 olarak hesaplanmıştır (bkz. Tablo 4.17.).

Bulgularımız, izlemi olan PI-RADS 1-2 ve PI-RADS 3 hasta gruplarında, ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) olasılıklarının yüksek olduğuna işaret etmektedir. 1 ve 3 yıllık ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) olasılıkları her iki grup için de %90'ın üstündedir. Bu durum PI-RADS ≤ 3 vakalarda erken dönem biyopsi yerine klinik izlem yaklaşımını güçlendirmektedir. PI-RADS 3 vakalarda düşük mPSAD ($< 0,15 \text{ ng/mL}^2$) ve eski negatif biyopsi varlığı, izlemde ka-PKa gelişimi için koruyucu faktörler olup

her iki alt grupta da 3 yıllık ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) olasılığı %94'ün üzerindedir. PI-RADS 3 vakalarda bu iki değişkenin varlığı, biyopsiyi erteleyerek hastaları klinik izleme yönlendirmede klinisyenin elini güçlendirebilir.

5.7. Çalışmanın Kuvvetli Yönleri ve Kısıtlılıkları

Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif oluşu en önemli kısıtlılığdır. Çalışmamızda farklı yıllarda, farklı MR cihazlarında, farklı protokollerle çekim yapılmış ve çeşitli yöntemlerle doku tanısına başvurulmuş oldukça heterojen bir hasta grubuna ait veriler değerlendirilmiştir. Bu durum dezavantaj olarak görünse de klinik pratiğimizi daha doğru yansıttığı için sonuçların günlük rutinde uygulanabilirliğini yükseltmektedir. Veriler retrospektif olarak toplandığı için tüm değişkenleri kontrol etmek ve rutin bir izlem protokolü oluşturmak mümkün olmamıştır. İzlem kayıpları nedeniyle ilk PI-RADS skoru 1-2 olan hasta grubunun yaklaşık %40'ı ve PI-RADS 3 hasta grubunun yaklaşık %50'si sağkalım analizlerine dahil edilebilmiştir. Bu analizlerin sonucu değerlendirilirken, dahil edilen hasta grubunun, izlem yokluğu/kaybı nedeniyle dışlanan hastalardan farklı özellikler gösterebileceği ve tüm popülasyonu yansıtmayabileceği akılda tutulmalıdır.

Bununla birlikte toplam hasta sayısının yüksek oluşu çalışmanın güvenilirliğini artıran önemli bir faktördür. Ek olarak, uzun dönem izlem sonuçlarının rutin hasta yönetimi önerileriyle paralel olarak değerlendirilmiş olması da sonuçların klinik pratikteki kullanılabilirliğini artırmaktadır (bkz. Şekil 3.2. ve Şekil 3.3.).

Çalışmamızın temel odak noktası NPD olduğu için PPD üzerine detaylı analiz yapılmamış, PPD'yi geliştirebilecek radyomiks özellikleri çalışmada kullanılmamış, lezyon boyutu, lokasyonu, DKG'deki semikantitatif/kantitatif parametreler ve ADC değeri gibi değişkenler kaydedilmemiştir. Benzer şekilde PI-RADS 4-5 gruplarının uzun dönem sonuçları da değerlendirilmemiştir. Bahsi geçen konular, farklı bir araştırmanın konusu olabilir.

Son olarak, bulgularımız literatürdeki pek çok çalışmanın sonuç ve önerileriyle paralellik göstermektedir. Serimizin geniş olması, uzun dönem izlem sonuçlarında ka-PKa tanısız sağkalım ile NPD'nin yüksek olması ve literatürle örtüşmesi, klinik

pratikte PIRADS \leq 3 vakalarda konservatif yaklaşımın güvenle kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Ancak yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı, PIRADS 4-5 vakalara yaklaşım üzerine daha çok klinik/radyolojik veri içeren, çok merkezli, geniş katımlı ve prospektif çalışmalar gereklidir.

6. SONUÇLAR

- 1- Mp-MRG, NPD'si ve duyarlılığı yüksek bir tetkiktir. PPD'si ve özgülüğü ise düşüktür. Çalışmamızda NPD klinik tecrübeye göre anlamlı değişkenlik göstermezken, zamanla gelişen klinik tecrübe artışı PPD'yi yükseltmiştir.
- 2- PI-RADS v2 kategorileri hasta yönetimi üzerine doğrudan etki etmektedir. PI-RADS skoru yükseldikçe; hastaya biyopsi, kontrol görüntüleme veya klinik takip yapılma olasılığı artmakta, izlem kayıpları azalmaktadır.
- 3- PI-RADS 3 grubunda, "indeks mp-MRG öncesi negatif biyopsi varlığı" ve "düşük mPSAD ($<0,15 \text{ ng/mL}^2$)" ka-PKa olasılığını anlamlı olarak düşüren iki temel değişkendir.
- 4- PI-RADS ve mPSAD'nin kombine edilmesi mp-MRG'nin NPD'sini artırabilir. "PI-RADS 1-2" ya da "PI-RADS 3 + mPSAD $<0,24 \text{ ng/mL}^2$ " gruplarındaki hastalarda ka-PKa oranları düşük (yaklaşık %5) olduğu için gereksiz biyopsiden kaçınılabilir.
- 5- PI-RADS v2 skorları prognoz hakkında fikir verebilir. PI-RADS skoru yükseldikçe kötü prognozlu kanser oranı artmaktadır. PI-RADS 3 grubunda, düşük mPSAD ($<0,15 \text{ ng/mL}^2$) ya da indeks mp-MRG öncesi negatif biyopsisi olanlarda kötü prognozlu kanser olasılığı %5'ten düşüktür ve PI-RADS 1-2 grubuyla benzerdir.
- 6- İzlemi olan PI-RADS 1-2 ve PI-RADS 3 hasta gruplarında, ka-PKa tanısız izlem (sağkalım) olasılıkları yüksektir. 1 ve 3 yıllık sağkalım olasılıkları her iki grup için de %90'ın üstündedir. mPSAD her iki alt grup için de sağkalıma anlamlı etki etmekteyken, eski negatif biyopsi varlığının sadece PI-RADS 3 grubunun sağkalımına anlamlı etkisi bulunmuştur.
- 7- Makine öğrenme algoritmaları kanser olasılığının öngörülmesinde umut vadetmektedir. Çalışmamızda, makine öğrenme modelleri kurgulanırken, ka-

PKa olasılığının tahmininde en önemli iki değişken “PI-RADS skoru” ve “mPSAD” olarak bulunmuştur.

- 8- Makine öğrenmesi ile PI-RADS v2'nin hali hazırda yüksek olan NPD'si büyük ölçüde korunurken, PPD'si kayda değer şekilde yükseltilebilir. Çalışmamızdaki hibrit model, %88,2 NPD ve %91,1 PPD ile tüm vakaların yaklaşık %90'ını doğru sınıflandırmıştır.
- 9- Özetle, “PI-RADS 1-2 grubunda”, “mPSAD<0,15 ng/mL² olan PI-RADS 3 vakalarda” ve “indeks mp-MRG öncesi negatif biyopsisi olan PI-RADS 3 vakalarda” ka-PKa ve kötü prognozlu PKa olasılığı düşük olduğu için biyopsi ertelenerek klinik takip yapılabilir. Üstelik klinik takip yapıldığında dahi, bu hasta gruplarında izlemde ka-PKa gelişme olasılığı düşük bulunmuştur. Her üç grupta da 3 yıllık ka-PKa tanısız sağkalım olasılığı %94'ün üstündedir.

7. KAYNAKÇA

1. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World journal of oncology*. 2019;10(2):63.
2. Wang L, Lu B, He M, Wang Y, Wang Z, Du L. Prostate cancer incidence and mortality: global status and temporal trends in 89 countries from 2000 to 2019. *Frontiers in Public Health*. 2022;10:811044.
3. NIH NCI, Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, [Erişim tarihi 16 Temmuz 2022]. Cancer Stat Facts: Prostate Cancer [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>].
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(1):7-33.
5. Matoso A, Epstein JI. Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings. *Histopathology*. 2019;74(1):135-45.
6. NCCN Guidelines for Patients®: Early-Stage Prostate Cancer. 2020.
7. Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the D'Amico risk classification of prostate cancer. *Urology*. 2007;70(5):931-5.
8. Johnson LM, Turkbey B, Figg WD, Choyke PL. Multiparametric MRI in prostate cancer management. *Nature reviews Clinical oncology*. 2014;11(6):346-53.
9. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European radiology*. 2012;22(4):746-57.
10. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS prostate imaging–reporting and data system: 2015, version 2. *European urology*. 2016;69(1):16-40.
11. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. *European urology*. 2019;76(3):340-51.
12. Ma HY, Ahmed FS, Luk L, Martina LAP, Wenske S, Shaish H. The negative predictive value of a PI-RADS version 2 score of 1 on prostate MRI and the factors associated with a false-negative MRI study. *American Journal of Roentgenology*. 2020;215(3):667-72.
13. Sathianathan NJ, Omer A, Harriss E, Davies L, Kasivisvanathan V, Punwani S, et al. Negative predictive value of multiparametric magnetic resonance imaging in the detection of clinically significant prostate cancer in the prostate imaging reporting and data system era: a systematic review and meta-analysis. *European Urology*. 2020;78(3):402-14.
14. Kam J, Yuminaga Y, Krelle M, Gavin D, Koschel S, Aluwihare K, et al. Evaluation of the accuracy of multiparametric MRI for predicting prostate cancer pathology and tumour staging in the real world: an multicentre study. *BJU international*. 2019;124(2):297-301.
15. Westphalen AC, McCulloch CE, Anaokar JM, Arora S, Barashi NS, Barentsz JO, et al. Variability of the positive predictive value of PI-RADS for prostate MRI

across 26 centers: experience of the society of abdominal radiology prostate cancer disease-focused panel. *Radiology*. 2020;296(1):76.

16. Ahmed HU, Bosaily AE-S, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet*. 2017;389(10071):815-22.

17. Bhavsar A, Verma S. Anatomic imaging of the prostate. *BioMed research international*. 2014;2014.

18. Yacoub JH, Oto A. MR imaging of prostate zonal anatomy. *Radiologic Clinics*. 2018;56(2):197-209.

19. Turkbey B, Huang R, Vourganti S, Trivedi H, Bernardo M, Yan P, et al. Age-related changes in prostate zonal volumes as measured by high-resolution magnetic resonance imaging (MRI): a cross-sectional study in over 500 patients. *BJU international*. 2012;110(11):1642-7.

20. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2011;40(3):565-75.

21. Sah VK, Wang L, Min X, Feng Z, Rizal R, Li L, et al. Multiparametric MR imaging in diagnosis of chronic prostatitis and its differentiation from prostate cancer. *Radiology of Infectious Diseases*. 2015;1(2):70-7.

22. Billis A. Prostatic atrophy: clinicopathological significance. *International braz j urol*. 2010;36:401-9.

23. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.

24. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33.

25. Cooperberg MR, Carroll PR. Trends in management for patients with localized prostate cancer, 1990-2013. *Jama*. 2015;314(1):80-2.

26. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.

27. 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. *European urology*. 2016;70(1):106-19.

28. Carter HB, Partin AW, Walsh PC, Trock BJ, Veltri RW, Nelson WG, et al. Gleason score 6 adenocarcinoma: should it be labeled as cancer? *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(35):4294.

29. Yang XJ. Interpretation of prostate biopsy. *UpToDate*. 2022.

30. Sartor A. Risk factors for prostate cancer. *UpToDate*. 2022.

31. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control*. 2006;13(3):158-68.
32. Cross CK, Shultz D, Malkowicz SB, Huang WC, Whittington R, Tomaszewski JE, et al. Impact of race on prostate-specific antigen outcome after radical prostatectomy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(12):2863-8.
33. Dess RT, Hartman HE, Mahal BA, Soni PD, Jackson WC, Cooperberg MR, et al. Association of black race with prostate cancer–specific and other-cause mortality. *JAMA oncology*. 2019;5(7):975-83.
34. Madersbacher S, Alcaraz A, Emberton M, Hammerer P, Ponholzer A, Schröder FH, et al. The influence of family history on prostate cancer risk: implications for clinical management. *BJU international*. 2011;107(5):716-21.
35. Watkins Bruner D, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*. 2003;107(5):797-803.
36. Taplin MS, JA. Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer. *UpToDate*. 2022.
37. Irekpita E, Achor GO, Alili U. Assessment of the value of the different variants of abnormal digital rectal examination finding in predicting carcinoma of the prostate: a preliminary report of a two-center study. *African Journal of Urology*. 2020;26(1):1-5.
38. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*. 1995;45(1):70-4.
39. Balk SP, Ko Y-J, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(2):383-91.
40. Ayyıldız SN, Ayyıldız A. PSA, PSA derivatives, proPSA and prostate health index in the diagnosis of prostate cancer. *Turkish journal of urology*. 2014;40(2):82.
41. Tosoian J, Loeb S. PSA and beyond: the past, present, and future of investigative biomarkers for prostate cancer. *TheScientificWorldJournal*. 2010;10:1919-31.
42. Hoffman R. Screening for prostate cancer. *UpToDate*. 2022.
43. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *Jama*. 1993;270(7):860-4.
44. Partin AW, Criley SR, Subong EN, Zincke H, Walsh PC, Oesterling JE. Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. *J Urol*. 1996;155(4):1336-9.
45. Matti B, Xia W, van der Werf B, Zargar-Shoshtari K. Age-Adjusted Reference Values for Prostate Specific Antigen—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2021.
46. Freedland S. Measurement of prostate-specific antigen. *UpToDate*. 2021.

47. Bruun L, Becker C, Hugosson J, Lilja H, Christensson A. Assessment of intra-individual variation in prostate-specific antigen levels in a biennial randomized prostate cancer screening program in Sweden. *The Prostate*. 2005;65(3):216-21.
48. Kim JS, Ryu J-G, Kim JW, Hwang EC, Jung SI, Kang TW, et al. Prostate-Specific Antigen fluctuation: what does it mean in diagnosis of prostate cancer? *International braz j urol*. 2015;41:258-64.
49. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama*. 1998;279(19):1542-7.
50. Huang Y, Li Z-Z, Huang Y-L, Song H-J, Wang Y-J. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL: A meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(13).
51. Erol B, Gulpinar MT, Bozdogan G, Ozkanli S, Onem K, Mungan G, et al. The cutoff level of free/total prostate specific antigen (f/t PSA) ratios in the diagnosis of prostate cancer: a validation study on a Turkish patient population in different age categories. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2014;30(11):545-50.
52. Gao X-D, Miao Q, Zhang J-L, Zhai J-Z, Gui X-M, Cai Y-H, et al. Clinical application of free/total PSA ratio in the diagnosis of prostate cancer in men over 50 years of age with total PSA levels of 2.0–25.0 ng ml⁻¹ in Western China. *Asian Journal of Andrology*. 2022;24(2):195.
53. Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *The Journal of urology*. 1993;150(2):369-73.
54. Paterson NR, Lavallée LT, Nguyen LN, Witiuk K, Ross J, Mallick R, et al. Prostate volume estimations using magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound compared to radical prostatectomy specimens. *Canadian Urological Association Journal*. 2016;10(7-8):264.
55. Bhat NR, Vetter JM, Andriole GL, Shetty AS, Ippolito JE, Kim EH. Magnetic resonance imaging-defined prostate-specific antigen density significantly improves the risk prediction for clinically significant prostate cancer on biopsy. *Urology*. 2019;126:152-7.
56. Yusim I, Krenawi M, Mazor E, Novack V, Mabjeesh NJ. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-6.
57. Yu H-J, Lai M-K. The usefulness of prostate-specific antigen (PSA) density in patients with intermediate serum PSA level in a country with low incidence of prostate cancer. *Urology*. 1998;51(5):125-30.
58. D'Amico AV, Chen M-H, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(2):125-35.

59. Loughlin KR, editor PSA velocity: a systematic review of clinical applications. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2014: Elsevier.
60. Akbayır S, Muşlu N. Prostate Specific Antigen and Derivatives in Prostate Cancer Diagnosis. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2016;14:189-204.
61. Vickers AJ, Till C, Tangen CM, Lilja H, Thompson IM. An empirical evaluation of guidelines on prostate-specific antigen velocity in prostate cancer detection. *Journal of the National Cancer Institute.* 2011;103(6):462-9.
62. Javaeed A, Ghauri SK, Ibrahim A, Doheim MF. Prostate-specific antigen velocity in diagnosis and prognosis of prostate cancer-a systematic review. *Oncology Reviews.* 2020;14(1).
63. Tempany CMC, Peter R; Leapman, Michael S. The role of magnetic resonance imaging in prostate cancer. *UpToDate.* 2022.
64. Furlan A, Borhani AA, Westphalen AC. Multiparametric MR imaging of the prostate: interpretation including Prostate Imaging Reporting and Data System version 2. *Urologic Clinics.* 2018;45(3):439-54.
65. Purysko AS, Rosenkrantz AB. Technique of multiparametric MR imaging of the prostate. *Radiologic Clinics.* 2018;56(2):211-22.
66. Prando A. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *International braz j urol.* 2011;37:275-6.
67. 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 American journal of roentgenology.* 2012;198(6):1277.
68. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Scoring systems used for the interpretation and reporting of multiparametric MRI for prostate cancer detection, localization, and characterization: could standardization lead to improved utilization of imaging within the diagnostic pathway? *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2013;37(1):48-58.
69. Gupta RT, Mehta KA, Turkbey B, Verma S. PI-RADS: Past, present, and future. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2020;52(1):33-53.
70. Polanec S, Helbich TH, Bickel H, Pinker-Domenig K, Georg D, Shariat SF, et al. Head-to-head comparison of PI-RADS v2 and PI-RADS v1. *European journal of radiology.* 2016;85(6):1125-31.
71. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic performance of prostate imaging reporting and data system version 2 for detection of prostate cancer: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *European urology.* 2017;72(2):177-88.
72. Mehralivand S, Bednarova S, Shih JH, Mertan FV, Gaur S, Merino MJ, et al. Prospective evaluation of PI-RADS™ version 2 using the international society of urological pathology prostate cancer grade group system. *The Journal of urology.* 2017;198(3):583-90.

73. Hofbauer SL, Maxeiner A, Kittner B, Heckmann R, Reimann M, Wiemer L, et al. Validation of prostate imaging reporting and data system version 2 for the detection of prostate cancer. *The Journal of Urology*. 2018;200(4):767-73.
74. Uysal A, Karaosmanoğlu AD, Karcaaltıncaba M, Akata D, Akdogan B, Baydar DE, et al. Prostatitis, the great mimicker of prostate cancer: can we differentiate them quantitatively with multiparametric MRI? *American Journal of Roentgenology*. 2020;215(5):1104-12.
75. Lee CH, Vellayappan B, Tan CH. Comparison of diagnostic performance and inter-reader agreement between PI-RADS v2. 1 and PI-RADS v2: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Radiology*. 2022;95(1131):20210509.
76. Sureka B, Elhence P, Khera PS, Choudhary GR, Pandey H, Garg PK, et al. Quantitative contrast-enhanced perfusion kinetics in multiparametric MRI in differentiating prostate cancer from chronic prostatitis: results from a pilot study. *The British Journal of Radiology*. 2019;92(1100):20190181.
77. Benway BMA, Gerald L. Prostate biopsy. *UpToDate*. 2021.
78. Volkin D, Turkbey B, Hoang AN, Rais-Bahrami S, Yerram N, Walton-Diaz A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) and subsequent MRI/ultrasonography fusion-guided biopsy increase the detection of anteriorly located prostate cancers. *BJU international*. 2014;114(6b):E43-E9.
79. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, Mehralivand S, Gomella PT, et al. MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(10):917-28.
80. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU international*. 2011;108(8b):E171-E8.
81. Cool DW, Zhang X, Romagnoli C, Izawa JI, Romano WM, Fenster A. Evaluation of MRI-TRUS fusion versus cognitive registration accuracy for MRI-targeted, TRUS-guided prostate biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(1):83-91.
82. Pokorny M, Kua B, Esler R, Yaxley J, Samaratunga H, Dungleison N, et al. MRI-guided in-bore biopsy for prostate cancer: what does the evidence say? A case series of 554 patients and a review of the current literature. *World journal of urology*. 2019;37(7):1263-79.
83. Shen P-F, Zhu Y-C, Wei W-R, Li Y-Z, Yang J, Li Y-T, et al. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Asian journal of andrology*. 2012;14(2):310.
84. Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 2017;8(14):23322.
85. Klein EA. Localized prostate cancer: Risk stratification and choice of initial treatment. *UpToDate*. 2022.

86. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(9):1119-34.
87. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, Pisansky TM, Finelli A, Feifer A, et al. Clinically localized prostate cancer: ASCO clinical practice guideline endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(32):3251-8.
88. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline. Part I: risk stratification, shared decision making, and care options. *The Journal of urology*. 2018;199(3):683-90.
89. Aj A, D'Amico T, Bentrem D, Das P, Denlinger C. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Gastric Cancer Version 4. 2019.
90. Punnen SC, Peter R; Washington III, Samuel L. Active surveillance for males with clinically localized prostate cancer. *UpToDate*. 2022.
91. Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, Davies BJ, Albertsen PC, Klotz LH, et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008;112(8):1650-9.
92. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(30):3379.
93. Wei X, Xu J, Zhong S, Zou J, Cheng Z, Ding Z, et al. Diagnostic value of combining PI-RADS v2. 1 with PSAD in clinically significant prostate cancer. *Abdominal Radiology*. 2022:1-9.
94. Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, Marconi L, Bellmunt J, van den Bergh RC, 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. *European urology*. 2017;72(2):250-66.
95. Itatani R, Namimoto T, Atsuji S, Katahira K, Morishita S, Kitani K, et al. Negative predictive value of multiparametric MRI for prostate cancer detection: outcome of 5-year follow-up in men with negative findings on initial MRI studies. *European journal of radiology*. 2014;83(10):1740-5.
96. Kim EH, Andriole GL, editors. Should men undergo MRI before prostate biopsy—CON. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2021: Elsevier.
97. Oerther B, Engel H, Bamberg F, Sigle A, Gratzke C, Benndorf M. Cancer detection rates of the PI-RADSv2. 1 assessment categories: systematic review and

meta-analysis on lesion level and patient level. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2022;25(2):256-63.

98. Venderink W, van Luijtelaar A, van der Leest M, Barentsz JO, Jenniskens SF, Sedelaar MJ, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and follow-up to avoid prostate biopsy in 4259 men. *BJU international*. 2019;124(5):775-84.

99. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(19):1767-77.

100. Kang HC, Jo N, Bamashmos AS, Ahmed M, Sun J, Ward JF, et al. Accuracy of Prostate Magnetic Resonance Imaging: Reader Experience Matters. *European urology open science*. 2021;27:53-60.

101. Yang S, Zhao W, Tan S, Zhang Y, Wei C, Chen T, et al. Combining clinical and MRI data to manage PI-RADS 3 lesions and reduce excessive biopsy. *Translational Andrology and Urology*. 2020;9(3):1252.

102. Natale C, Koller CR, Greenberg JW, Pincus J, Krane LS. Considering Predictive Factors in the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer in Patients with PI-RADS 3 Lesions. *Life*. 2021;11(12):1432.

103. Kim M, Ryu H, Lee HJ, Hwang SI, Choe G, Hong SK. Who can safely evade a magnetic resonance imaging fusion-targeted biopsy (MRIFTB) for prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) 3 lesion? *World Journal of Urology*. 2021;39(5):1463-71.

104. Görtz M, Radtke JP, Hatiboglu G, Schütz V, Tosev G, Güttlein M, et al. The value of prostate-specific antigen density for prostate imaging-reporting and data system 3 lesions on multiparametric magnetic resonance imaging: A strategy to avoid unnecessary prostate biopsies. *European urology focus*. 2021;7(2):325-31.

105. Venderink W, van Luijtelaar A, Bomers JG, van der Leest M, Hulsbergen-van de Kaa C, Barentsz JO, et al. Results of targeted biopsy in men with magnetic resonance imaging lesions classified equivocal, likely or highly likely to be clinically significant prostate cancer. *European urology*. 2018;73(3):353-60.

106. Rico L, Contreras P, Vitagliano G, Pita HR, Ameri C, Blas L. Value of prostate-specific antigen density in negative or equivocal lesions on multiparametric magnetic resonance imaging. *Turkish Journal of Urology*. 2020;46(5):367.

107. Zhang Y, Zeng N, Zhang F, Huang Y, Tian Y. How to make clinical decisions to avoid unnecessary prostate screening in biopsy-naïve men with PI-RADs v2 score ≤ 3 ? *International journal of clinical oncology*. 2020;25(1):175-86.

108. Anastay V, Gondran-Tellier B, McManus R, Delonca R, Akiki A, Gaillet S, et al. Nonsuspicious prebiopsy multiparametric MRI: is prostate biopsy still necessary? *Abdominal Radiology*. 2020;45(12):4160-5.

109. Yu J, Boo Y, Kang M, Sung HH, Jeong BC, Seo S, et al. Can Prostate-Specific Antigen Density Be an Index to Distinguish Patients Who Can Omit Repeat Prostate Biopsy in Patients with Negative Magnetic Resonance Imaging? *Cancer Management and Research*. 2021;13:5467.

110. Morote J, Borque-Fernando A, Triquell M, Celma A, Regis L, Mast R, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Grades the Aggressiveness of Prostate Cancer. *Cancers*. 2022;14(7):1828.
111. Alessi S, Pricolo P, Summers P, Femia M, Tagliabue E, Renne G, et al. Low PI-RADS assessment category excludes extraprostatic extension (\geq pT3a) of prostate cancer: a histology-validated study including 301 operated patients. *European radiology*. 2019;29(10):5478-87.
112. Pockros B, Stensland KD, Parries M, Frankenberger E, Canes D, Moinzadeh A. Preoperative MRI PI-RADS scores are associated with prostate cancer upstaging on surgical pathology. *The Prostate*. 2022;82(3):352-8.
113. Rajwa P, Mori K, Huebner NA, Martin DT, Sprenkle PC, Weinreb JC, et al. The prognostic association of prostate MRI PI-RADS™ v2 assessment category and risk of biochemical recurrence after definitive local therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Urology*. 2021;206(3):507-16.
114. Vourganti S, Rastinehad A, Yerram NK, Nix J, Volkin D, Hoang A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *The Journal of urology*. 2012;188(6):2152-7.
115. Distler FA, Radtke JP, Bonekamp D, Kesch C, Schlemmer H-P, Wiczorek K, et al. The value of PSA density in combination with PI-RADS™ for the accuracy of prostate cancer prediction. *The Journal of urology*. 2017;198(3):575-82.
116. Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, et al. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naïve patients. *BJU international*. 2017;119(2):225-33.
117. Jordan EJ, Fiske C, Zagoria RJ, Westphalen AC. Evaluating the performance of PI-RADS v2 in the non-academic setting. *Abdominal Radiology*. 2017;42(11):2725-31.
118. Peng T, Xiao J, Li L, Pu B, Niu X, Zeng X, et al. Can machine learning-based analysis of multiparameter MRI and clinical parameters improve the performance of clinically significant prostate cancer diagnosis? *International journal of computer assisted radiology and surgery*. 2021;16(12):2235-49.
119. Nayan M, Salari K, Bozzo A, Ganglberger W, Lu G, Carvalho F, et al., editors. A machine learning approach to predict progression on active surveillance for prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2022: Elsevier.
120. Liu H, Tang K, Peng E, Wang L, Xia D, Chen Z. Predicting Prostate Cancer Upgrading of Biopsy Gleason Grade Group at Radical Prostatectomy Using Machine Learning-Assisted Decision-Support Models. *Cancer Management and Research*. 2020;12:13099.
121. Cuocolo R, Cipullo MB, Stanzione A, Romeo V, Green R, Cantoni V, et al. Machine learning for the identification of clinically significant prostate cancer on MRI: a meta-analysis. *European Radiology*. 2020;30(12):6877-87.

122. Chiu PK-F, Shen X, Wang G, Ho C-L, Leung C-H, Ng C-F, et al. Enhancement of prostate cancer diagnosis by machine learning techniques: an algorithm development and validation study. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2021;1-5.
123. Hectors SJ, Chen C, Chen J, Wang J, Gordon S, Yu M, et al. Magnetic Resonance Imaging Radiomics-Based Machine Learning Prediction of Clinically Significant Prostate Cancer in Equivocal PI-RADS 3 Lesions. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2021;54(5):1466-73.
124. Zheng H, Miao Q, Liu Y, Raman SS, Scalzo F, Sung K. Integrative machine learning prediction of prostate biopsy results from negative multiparametric MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2022;55(1):100-10.
125. Panebianco V, Barchetti G, Simone G, Del Monte M, Ciardi A, Grompone MD, et al. Negative multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: what's next? *European urology*. 2018;74(1):48-54.
126. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama*. 1992;267(16):2215-20.
127. Riehm M, Rhodes PR, Cook TD, Grose GS, Bruskewitz RC. Analysis of variation in prostate-specific antigen values. *Urology*. 1993;42(4):390-7.
128. Aksoy EE, Değirmenci T, Sonbahar AE, Budak S, KOZACIOĞLU Z, Günlüsoy B, et al. PSA'sı 2, 5-10 ng/ml arasında olan BPH tanılı hastalarda transüretal prostat rezeksiyonunun PSA, serbest/total PSA oranı, PSA dansitesi düzeyleri üzerindeki etkinliği. *The New Journal of Urology*. 7(3):16-21.
129. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(21):1521-7.
130. Moul JW, Sun L, Hotaling JM, Fitzsimons NJ, Polascik TJ, Robertson CN, et al. Age adjusted prostate specific antigen and prostate specific antigen velocity cut points in prostate cancer screening. *The Journal of urology*. 2007;177(2):499-504.
131. Hauth E, Jaeger H, Hohmuth H, Beer M. Follow-up MR imaging of PI-RADS 3 and PI-RADS 4 prostate lesions. *Clinical imaging*. 2017;43:64-8.
132. Steinkohl F, Gruber L, Bektic J, Nagele U, Aigner F, Herrmann TR, et al. Retrospective analysis of the development of PIRADS 3 lesions over time: when is a follow-up MRI reasonable? *World journal of urology*. 2018;36(3):367-73.
133. Boschheidgen M, Schimmöller L, Doerfler S, Al-Monajjed R, Morawitz J, Ziayee F, et al. Single center analysis of an advisable control interval for follow-up of patients with PI-RADS category 3 in multiparametric MRI of the prostate. *Scientific Reports*. 2022;12(1):1-7.
134. van der Sar EC, Kasivisvanathan V, Brizmohun M, Freeman A, Punwani S, Hamoudi R, et al. Management of radiologically indeterminate magnetic resonance imaging signals in men at risk of prostate cancer. *European Urology Focus*. 2019;5(1):62-8.