

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

**PROSTAT MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN  
FARMAKOKİNETİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Aycan UYSAL**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2018**



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

**PROSTAT MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN**  
**FARMAKOKİNETİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Aycan UYSAL**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Mustafa Nasuh Özmen**

**ANKARA**

**2018**

## TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda asistanlık sürem boyunca iyi bir hekim olma yolunda desteklerini esirgemeyen, kıymetli bilgi, birikim ve tecrübelerini paylaşarak eğitimime büyük katkı sağlayan tüm hocalarıma Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Deniz Akata'nın şahsında teşekkür eder saygılar sunarım.

Uzmanlık tezimin hazırlanışının her aşamasına olduğu kadar radyoloji eğitimime de sabır, sevgi ve tecrübesi ile büyük katkı sağlayan ve desteğini esirgemeyen kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Mustafa N. Özmen'e çok teşekkür ederim.

Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Ergun Karaağaoğlu'na tezimin hazırlanışında büyük bir sabır ve özveri ile sağladığı büyük katkı ve destek için çok teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, her zaman samimiyetini ve desteğini hissettiğim kıymetli hocam Prof. Dr. Devrim Akıncı'ya teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak; yardım ve desteği ile hep yanımda olan çok sevgili eşim Dr. Seher Uysal'a, varlıkları ile hayatımıza neşe ve umut katan kızım Zeynep ve oğlum Kerem'e, sevgi ve desteklerini hayatım boyunca hissettiğim annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Aycan Uysal, Prostat Manyetik Rezonans Görüntülemenin Farmakokinetik Olarak Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018.** Mp-MRG’de saptanan fokal lezyonlar malignite açısından kantitatif ve semikantitatif parametreler ile değerlendirilebilmektedir. Bu çalışmada 3 T mp-MRG çekilmiş, PI-RADS v2’ye göre malignite şüphesi bulunan 168 hasta incelenmiştir. Bu 168 hastadan 166’sı biyopsi sonrası (124 hasta, %73,81) veya radikal prostatektomi sonrası (42 hasta, %25) patolojik tanı almış, 2’si (%1,19) takip görüntüleme ile kesin tanı almıştır. Bu hastalarda, ADC değeri ve DK-MRG’den elde edilen farmakokinetik parametrelerin lezyonun patolojik karakterini, kanser olanların patolojik derecesini (ISUP grade) önceden tahmin etmemize yarayıp yaramayacağını araştırdık. Lezyonların PIRADS v2’ye göre PIRADS skorları 6 hastada PIRADS 3, 97 hastada PIRADS 4 ve 65 hastada PIRADS 5 idi. Parametrelerin başarısı ROC analizi, eğri altında kalan alan ve hacim ile hesaplandı. En iyi kesim noktaları ROC eğrileri ve varyans analizi ile, en iyi ayımsamayı yapabilecek test kombinasyonu lojistik regresyon ve diskriminant analizi ile incelendi. ADC, Ve ve TTP değerleri kanserlerde anlamlı derecede daha düşük; Ktrans, Kep ve Vp değerleri de benign durumlarda anlamlı derecede daha düşük bulundu ve her bir parametre malign - benign ayırımında yüksek tanısal doğruluk gösterdi. Parametrelerin en iyi kesim noktaları dikkate alındığında, üç tanı grubun ayırımında en iyi kombinasyon ADC, TTP ve Ve olup bu kombinasyonun kanser için tanısal başarısı % 84,9’du. Benign - malign ayırımında en iyi kombinasyon ADC, TTP ve hacim değeri olup kanser için tanısal başarısı %88,4, PPD %86,36 ve NPD %83,87 idi. Kanser grubunda ADC değeri azaldıkça ISUP grade artış göstermekteydi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Sonuç olarak DKG verilerinin analizi basit görsel olarak ya da semikantitatif ve kantitatif yaklaşımlarla yapılabilir. ADC değeri, DKG ve farmakokinetik parametreler, konvansiyonel MRG sekanslarının sağladığı anatomik bilgilere fonksiyonel bilgiler ekleyerek prostat kanseri tanısını kolaylaştırabilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Prostat mp-MRG, DKG, farmakokinetik parametreler, kantitatif değerlendirme, patoloji, ISUP.

## ABSTRACT

**Aycan Uysal, Pharmacokinetic Evaluation of Prostate Magnetic Resonance Imaging, Thesis, Ankara, 2018.** Focal lesions detected on Mp-MRI can be evaluated with quantitative and semiquantitative parameters in terms of malignancy. In this study, 168 patients were examined who underwent 3 Tmp-MRI and had a suspicion of malignancy according to PI-RADS v2. Of these 168 patients, 42 patients (25%) were pathologically diagnosed after radical prostatectomy and 124 patients (73,81%) were pathologically diagnosed by biopsy. Two patients were diagnosed definitively by follow-up imaging. We investigated whether the ADC value and pharmacokinetic parameters obtained from DCE-MRI could predict the pathological character of the lesion and the pathological grade of those with cancer (ISUP grade). The lesions were PIRADS 3 in 6 patients, PIRADS 4 in 97 patients and PIRADS 5 in 65 patients according to PIRADS v2. The success of the parameters were calculated by ROC analysis, area and volume under the curve. The best cut-off points were examined by ROC curves and variance analysis, and the test combination that could make the best discrimination was examined by logistic regression and discriminant analysis. ADC, Ve, and TTP values were significantly lower in cancers; Ktrans, Kep and Vp values were significantly lower in benign conditions and each parameter showed high diagnostic accuracy in malignant - benign differentiation. When the best cut-off points of the parameters were taken into consideration, the best combination to differentiate the triple-group was ADC, TTP and Ve, and the diagnostic success of this combination for cancer was 84.9%. The best combination to differentiate benign - malign was ADC, TTP and volume, and the diagnostic success of this combination for cancer was %88,4 with PPD 86,36% and NPD 83,87%. As the ADC value decreased in the cancer group, the ISUP grade showed a statistically significant increase. In conclusion, the analysis of DCE-MRI data can be done with simple visual or semiquantitative and quantitative approaches. The ADC value, DCE-MRI and pharmacokinetic parameters may facilitate diagnosis of prostate cancer by adding functional information to anatomical information provided by conventional MRI sequences.

**Key words:** Prostate mp-MRI, DCE-MRI, pharmacokinetic parameters, quantitative evaluation, pathology, ISUP.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Prostat Bezinin Normal Histolojisi Ve Anatomisi	5
2.2. Prostat Bezinin Benign Ve Malign Lezyonları	8
2.3. Prostat Multiparametrik Mrg (Mp-Mrg) Tetkiki	13
2.4. PIRADS V2 (Prostate Imaging Reporting And Data System Version 2)	18
2.5. Prostat Multiparametrik Mr Görüntülemenin Kantitatif Analizi	20
2.6. Prostat Bezinin Histopatolojik İncelemesi ve Prostat Kanseri Derecelendirmesi	28
2.7. Prostat Kanserinde Doku Tanısı ve Tedavi	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Prostat Mp-MRG Çekim Protokolü	33
3.2. Hasta Seçimi	34
3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi ve Patoloji Sonuçları ile Eşleştirilmesi	34
3.4. İstatistiksel Yöntem	36
4. BULGULAR	37
4.1. Hasta Popülasyonu	37
4.2. Üç Tanı Grubunda Bulgular	37
4.3. İki Tanı Grubunda Bulgular	44
5. TARTIŞMA	50
6. KAYNAKLAR	57

## EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	Amerikan Radyoloji Birliği (American College of Radiology)
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AIF	Arteriel Input Function
BPH	Benign Prostat Hipertrofisi
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DKG	Dinamik Kontrastlı Görüntüleme
DK-MRG	Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme
EES	Ekstravasküler Ekstrasellüler Sıvı
ESUR	Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (European Society of Urogenital Radiology)
FA	Döndürme Açısı (Flip Angle)
ISUP	International Society of Urological Pathology
Ktrans	Hacim Transfer Sabiti ( $dk^{-1}$ )
Kep	Akım hız sabiti ( $dk^{-1}$ )
Mp-MRG	Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NVD	Nörovasküler Demet
PIRADS	Prostate Imaging and Reporting and Data System
PIRADSv2	Prostate Imaging and Reporting and Data System version 2
PSA	Prostat Spesifik Antijen (Prostate Specific Antigen)
PZ	Periferel Zon
Sİ	Sinyal intensitesi
SZ	Santral Zon
T	Tesla
TE	Echo Time
TR	Repetition Time
TRUS	Transrektal Ultrason
TTP	Time To Peak

TZ	Transizyonel Zon
Ve	Ekstrasellüler Sıvı Hacim Fraksiyonu
Vp	Plazma Hacim Fraksiyonu

## ŞEKİLLER

	Sayfa	
<b>Şekil 2.1.</b>	PIRADS skorlama sistemi	18
<b>Şekil 2.2.</b>	Eğri Tipleri	21
<b>Şekil 2.3.</b>	Kinetik kontrastlanma eğrisi	22
<b>Şekil 2.4.</b>	Kanser hastasına ait görüntüler	25
<b>Şekil 2.5.</b>	Şekil 2.4.'deki kanser hastasından elde edilen sinyal intensitesi – zaman eğrileri	25
<b>Şekil 2.6.</b>	Prostatit hastasına ait görüntüler	26
<b>Şekil 2.7.</b>	Şekil 2.6.'da yer alan prostatit hastasından elde edilen sinyal intensitesi – zaman eğrileri	26
<b>Şekil 2.8.</b>	Normal grupta yer alan hastaya ait görüntüler	27
<b>Şekil 2.9.</b>	Şekil 2.8.'de yer alan normal gruptaki hastadan elde edilen sinyal intensitesi – zaman eğrileri	27
<b>Şekil 4.1.</b>	ADC değerinin kanser grubunda (CA), normal grupta (N) ve prostatit grubundaki dağılımları	38
<b>Şekil 4.2.</b>	Ktrans ve Kep değerlerinin üçlü grupta dağılımları	39
<b>Şekil 4.3.</b>	Ve değerlerinin üçlü grupta dağılımları	40
<b>Şekil 4.4.</b>	TTP değerinin üçlü grupta dağılımları	40

## TABLOLAR

	Sayfa
<b>Tablo 2.1.</b> Prostat bezinin histopatolojik değerlendirmesi (Gleason skoru)	28
<b>Tablo 2.2.</b> Yeni sınıflandırma sisteminin histopatolojik tanımı	29
<b>Tablo 3.1.</b> Prostat MRG çekim protokolü (3T Philips Ingenia)	33
<b>Tablo 4.1.</b> Normal (1) - Prostatit (2) - Kanser (3) olarak üç sınıf alındığında her bir parametrenin ve oranlarının üç sınıfı ayırt edebilme başarısı	41
<b>Tablo 4.2.</b> Parametrelerin Normal – Prostatit ve Kanser olmak üzere üç sınıfı doğru ayırt etme başarısı	42
<b>Tablo 4.3.</b> Hastalık grubu üç sınıflı olduğunda en iyi ayırt etme sağlayan test kombinasyonunun (ADC, TTP, Ve) başarısı	43
<b>Tablo 4.4.</b> Eğri tiplerinin ayırt etme başarısı	44
<b>Tablo 4.5.</b> Parametrelerin benign – malign grubu ayırt etme başarıları	45
<b>Tablo 4.6.</b> Parametrelerin (hacim, ADC, Ktrans, Kep, TTP, Ve, KepL/KepN ve KtransL/KtransN) benign – malign ayrımı yapmakta gösterdikleri başarı	46
<b>Tablo 4.7.</b> Benign – Malign ayrımında en iyi ayırt etme sağlayan test kombinasyonunun (ADC, TTP, hacim) başarısı	47
<b>Tablo 4.8.</b> ISUP gruplarına göre parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri	48
<b>Tablo 4.9.</b> Parametrelerin ISUP ile korelasyonu	49
<b>Tablo 4.10.</b> ADC değerinin ISUP ile korelasyonu	49

## GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri dünya genelinde erkeklerde en sık görülen kanser olup kanser nedenli ölümlerin de 3. en sık nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılında yeni tanı alan prostat kanseri sayısı 161,360 olup prostat kanseri nedenli ölümlerin sayısı 26,730 olarak bildirilmiştir. Bu sayı ABD'de 2017 yılında yeni tanı alan kanser vakalarının %19'unu, kanser nedenli ölümlerin ise %8'ini oluşturmaktadır (1).

Serum prostat spesifik antijen (PSA) değeri, dijital rektal muayene ve ultrason (US) kılavuzluğunda transrektal 12 kadran sistematik biyopsi gibi geleneksel prostat kanser tespit yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri sınırlıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); prostat tümörlerinin erken tanısında; tümör lokalizasyonu, boyutu, agresifliği ve invazivliğinin belirlenip tümörün biyolojik davranışlarının ön görülmesinde; tedavi öncesi risk sınıflandırması ve evreleme yapılarak tedavi planlamasında ve hasta takibinde; biyopsi, cerrahi, lokal tedavi ve radyoterapiye rehberlik yapılmasında; tedavi edilmiş hastalarda rekürrens varlığının araştırılmasında günümüzde yaygın olarak kullanılan en etkin yöntemdir (2).

Prostat MRG yaklaşık 40 yıldır uygulanmakla birlikte, özellikle son on yılda, hem anatomik hem de fonksiyonel görüntüleme sağlayan; T2 ağırlıklı, difüzyon ağırlıklı ve dinamik kontrastlı görüntüleme sekanslarını içeren multiparametrik MRG (mp-MRG) protokolünün geliştirilmesinden sonra dünya çapında yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (2).

Prostat mp-MRG'nin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra görüntüleme parametrelerinin seçimi ve görüntülerin yorumlanmasında ortaya çıkan farklılıkları azaltarak standardizasyon sağlamak amacı ile 2012 yılında Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) "Prostate Imaging and Reporting and Data System v1" (PI-RADS v1) adında prostat MR görüntülemenin çekim protokolü ve raporlaması ile ilgili bir kılavuz ve skorlama sistemi yayınlamıştır (3). Takip eden yıllarda klinik ve bilimsel çalışmalarda PI-RADS v1 kullanılmıştır. Fakat bu alanda yaşanan hızlı gelişmeler ve PI-RADS v1 kullanımı sırasında karşılaşılan kısıtlılıklar nedeniyle Amerikan Radyoloji Birliği (American College of Radiology, ACR), ESUR ve AdMeTech Kuruluşu tarafından oluşturulan bir komite 2015 yılında PI-RADS sistemini güncelleyip geliştirerek dünya çapında daha kabul edilebilir kılmak amacı ile yeni versiyon olan "Prostate Imaging and

Reporting and Data System v2” (PI-RADS v2)’yi yayınlamıştır. PI-RADS v2, prostat mp-MRG tekikinın çekim protokolü, yorumlanması ve raporlanmasında global standardizasyon sağlayarak farklılıkları azaltmaya yönelik olarak geliştirilmiş bir kılavuzdur. PI-RADS v2’nin, yeni klinik deneyim ve bilimsel veriler elde edildikçe kendini güncelleyecek “yaşayan” bir belge olması amaçlanmıştır (4).

Prostat kanseri klinik önemi olmayan düşük dereceli tümörlerden, hızlı metastaz yapan ve ölüme yol açabilen agresif - invaziv tümörlere kadar uzanan bir spektrumu kapsar. PSA taramasının 1980’lerden sonra başlaması sonucunda, prostat kanseri insidansı artmış olmakla birlikte erken evrede hastalık tanısı alanların sayısı da dramatik şekilde artmıştır (2).

Yeni tanı alan ve kanser tedavisi gören prostat kanserli olguların yaklaşık %90’ı semptoma neden olma ihtimali olmayan veya yaşam beklentisini azaltmayan dolayısı ile klinik önemi olmayan kanserlerdir (5). Prostat kanseri dışı nedenlerden ölen 1,056 erkekte yapılan otopsi çalışmasında 60-79 yaşlarındaki erkeklerin %68-77’sinde tanı konmamış, asemptomatik prostat kanseri saptanmış olup bu sonuç “sessiz” hastalığın yaygınlığını göstermektedir. PSA taraması ölüme neden olma potansiyeli az olan bu tip düşük dereceli prostat tümörlerinin aşırı ve gereksiz tanılarına yol açabilir (2). Düşük riskli kanser hastalarında aşırı tedavi ve buna bağlı yan etkileri önlemek için radikal tedaviye alternatif olan aktif izlem giderek daha fazla kabul görmektedir (6). Diğer taraftan ileri evre hastalık ise metastatik hastalık ve ölümlle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle, yüksek dereceli kanserleri tespit etmek ve onları klinik önemi olmayan, yavaş büyüyen tümörlerden ayırt etmek gerekmektedir (2). Mp-MRG, özellikle difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), dinamik kontrastlı görüntüleme (DKG) ve MR spektroskopisi (MRS) gibi fonksiyonel MRG sekansları ile klinik önemi bulunan tümörlerin tanımlanması, lokalizasyonu ve bu tümörlerin biyolojik davranışlarının tahmin edilebilmesi için en uygun invaziv olmayan yöntemdir (2). Bu nedenle, son zamanlarda yapılan araştırmalar, Gleason skoru 6 olan tümörler gibi fatalite potansiyeli hemen hemen olmayan “sessiz hastalık” olarak ifade edilen iyi diferansiye lezyonlar ile yüksek dereceli ve agresif kanserlerin teşhisi ve ayrımını yapmaya odaklanmıştır (5).

Mp-MRG, yüksek dereceli kanser ile düşük dereceli kanser veya kanseri taklit edebilen benign patolojiler arasında ayrım yapabilmemizi sağlamaktadır. Mp-MRG,

Gleason skoru en az 7 olan kanserler için mükemmel tümör tespit oranları göstermektedir ve biyopsi öncesi malignite şüphesi olan odakların tespit edilmesi veya aktif izlem yapılabilecek hastaların tespit edilmesinde giderek daha fazla rol üstlenmektedir (5).

Literatürde her ne kadar mp-MRG'nin etkinliği ortaya konmuş olsa da, standart tanı kriterlerinin bulunmaması, birçok benign durumun kanseri taklit edebilmesi ve tanı performansının okuyucu deneyimi ve uzmanlığına bağlı olarak farklılıklar göstermesi nedeniyle, klinik uygulamada prostat mp-MRG'nin yorumlanması ve prostat kanserinin saptanması hala zorlayıcı olabilmektedir (7). PI-RADS v2 kılavuzunun yayınlanması ve yaygın olarak kullanıma girmesi, bu tetkikin standardizasyonunu sağlamak için önemli bir kilometre taşı olmuştur. Ancak prostat mp-MRG verilerini yorumlayan kişinin beceri ve deneyiminden bağımsız hale getirmek için standardizasyonun daha da geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Mp-MRG verilerinin güvenilir ve objektif olarak yorumlanabilmesi için kantitatif modellerin geliştirilmesi; bu modellerden elde edilen verileri mp-MRG'nin standart görsel analizi ile birlikte yorumlamak standardizasyona katkı sağlayabilir (5, 7). Bu amaç için prostat mp-MRG'de saptanan fokal lezyonların iç yapısını, malign olup olmadığını, malign ise biyolojik agresifliğini tahmin etmek için dinamik kontrastlı görüntülerden elde edilen kantitatif ve semikantitatif parametreler ve bu parametrelerin olası eşik değerleri ya da oranları kullanılabilir.

Mp-MRG verilerinden elde edilen ve lezyonun benign ya da malign mi olduğunu, malign ise biyolojik agresivitesini öngörmeye yardımcı olabilecek, tek başına ya da kombinasyonlar halinde kullanılacak kantitatif parametreler ve bu parametrelere dayalı oluşturulacak tahmin modellerinin radyolojik görüntülerin yorumlanmasına yardımcı olabileceği yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu tür bir modelin kurulması için, prostat MRG'de görülen lezyonun patolojik tanısı ve eğer lezyon malign ise patolojik derecesinin bilinmesi gerekmektedir (5, 7). Biz de bu amaçla retrospektif olarak radyolojik ve patolojik verileri gözden geçirdik.

Bu çalışmanın amacı, PI-RADS v2 kılavuzluğunda mp-MRG tetkiklerinde prostat kanseri şüphesi bulunan (PI-RADS 3, 4 ve 5) ve takipte biyopsi veya radikal prostatektomi sonrası doku tanısı alan hastalarda; DK-MRG'den elde edilen semikantitatif ve kantitatif farmakokinetik parametrelerin; lezyonun normal, benign

bir patolojik süreç (prostatit) ya da malign mi olduğunu, malign ise patolojik derecesini (ISUP grade) önceden tahmin etmemize yarayıp yaramayacağını araştırmaktır. Ayrıca, Gleason skoru en az 7 olan kanserler ile spektrumun diğer tarafındaki prostatitleri ve benign lezyonları optimum şekilde tanımlayıp ayırt etmemizi sağlayacak kantitatif parametreleri, bunların kombinasyonlarını, oranlarını ve hatta mevcut olabilecek eşik değerlerini içeren optimum modeli belirlemeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Prostat Bezinin Normal Histolojisi Ve Anatomisi

Prostat bezi, erkek üreme sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Seminal sıvının bir kısmını oluşturan ince, hafif alkali bir sıvı salgılar. Psödokapsül içerisinde sıkıca kaynaşmış glandüler ve stromal elemanlardan oluşur (8).

Prostat bezi, simfizis pubis ile rektum arasında subperitoneal alanda yer alan koni şeklinde bir organdır. Posterior yüzü rektumun ön duvarına yaslanır (böylece dijital muayene ile değerlendirilebilir). Denonvillier fasyası posteriorda prostat ve seminal vezikülleri rektumdan ayırır. Koninin tabanı mesane boynuna bitişik olup, proksimal üretrayı mesaneden çıktıktan hemen sonra çepeçevre sarar. Apeks, ürogenital diyaframın üzerindeki levator ani fasyası üzerinde yer alır. Normal prostat bezi yaklaşık olarak 4x3x3 cm boyutlarında ve 15 - 20 g ağırlığındadır (8-10).

Prostat santral zon (SZ), transizyonel zon (TZ), periferel zon (PZ) ve anterior fibromusküler stroma olmak üzere dört bölgeye ayrılmış olup kranio-kaudal düzlemde de bazal, mid ve apeks olmak üzere aralarında anatomik sınır bulunmayan 3 eşit parçaya bölünmüştür (8, 10, 11).

#### 2.1.1. Prostat Zonları

##### 2.1.1.1 Periferel Zon

Periferel zon, glandüler dokunun yaklaşık %70'ini oluşturan en büyük zondur. Orta hattın her iki tarafında arka yüz boyunca bazalden apekse kadar uzanır ve distal prostatik üretrayı çevreler (8, 10, 11).

PI-RADS v2'de yer alan standart sektör haritasına göre PZ, posterior medial, posterior lateral ve anterior olmak üzere üç bölüme ayrılır (10).

Kanser, kronik prostatit ve post-inflamatuar atrofiler en sık bu zonda görülür. Periferel zon seyrek düz kas dokusu ve çok sayıda duktal - asiner elemanlar içerir; bu nedenle normal şartlarda T2 ağırlıklı sekanslarda yüksek sinyal intensitesindedir ve bu sayede diğer zonlardan ve çevre yapılardan kolayca ayırt edilebilir (8).

### 2.1.1.2 Santral Zon

Santral zon (SZ), prostat bazalinde, periferik ve transizyonel zonlar arasında yer alır. Apeksi verumontanumda bulunan koni şeklinde bir yapıdır ve ejakülatör kanalları çevreler. Verumontanum, prostatik üretranın longitudinal mukozal katlantılar içeren eliptik bir segmentidir ve ejakülatör kanalların üretraya açıldığı yerdir (8, 12, 13).

Santral zon, genç yetişkinlerde prostat bezinin yaklaşık %25'ini oluşturur ve 35 yaşından sonra hacmi giderek azalır (11, 13).

SZ ve PZ arasında belirgin histolojik farklılıklar mevcuttur. SZ'da glandüler asinüsler daha büyük ve daha düzensizdir. Asinüs duvarlarından lümeneye doğru uzanan ve karakteristik Roma köprüsü görüntüsü veren çok katlı epitel uzantılar ve intraglandüler lakünalar mevcuttur. SZ'un bazal hücre tabakası belirgin, epitel hücreleri daha kalabalık olup luminal sıvı miktarı daha azdır. SZ'un stroması PZ'un stromasından daha kompakt yapıdadır (11, 12, 14). SZ ile prostatın geri kalanı arasındaki histolojik farklılıklar, bu bölgelerin embriyolojik kökeni ile açıklanabilir. PZ ve TZ ürogenital sinüsün türevleri iken, SZ Wolf kanalının bir türevidir. SZ ve PZ arasındaki bu histolojik farklılıklar, farklı MR görüntüleme özelliklerini de beraberinde getirmektedir (13, 15, 16).

SZ, TZ ile birlikte santral gland olarak isimlendirilmiş ve bu tanım yaygın şekilde kullanılmıştır (10, 17). MRG'de, orta hattın her iki tarafında prostat tabanından verumontanuma uzanan SZ ayrıca seçilebilir ve hem T2 ağırlıklı görüntülerde hem de ADC haritalarında homojen düşük sinyal intensitesi gösterir (16, 17).

### 2.1.1.3. Transizyonel Zon

Transizyonel zon, glandüler dokunun yalnızca %5'ini oluşturur ve verumontanumun üstünde kalan proksimal prostatik üretrayı çevreleyen iki küçük glandüler doku lobülünden oluşur. Mid ve bazal gland anteromedialinde yer alır (8, 10, 11).

TZ, benign prostat hiperplazisinde büyüyen glandüler doku kısmıdır. TZ, MRG'de genellikle, glandüler ve stromal hiperplazi miktarına bağlı olarak farklı sinyal intensitesi gösteren nodüler alanlardan oluşur. Glandüler hiperplazi nispeten

daha fazla duktal - asiner elemanlar ve sekresyonlar içerir, böylece T2 ağırlıklı MRG’de daha yüksek sinyal intensitesi gösterir. Stromal hiperplazi ise daha fazla kas ve fibriler eleman içerir, bu da düşük sinyal intensitesine neden olur. TZ ve PZ, konsantrik fibromusküler doku ve sıkışık glandüler doku içeren bir şerit ile birbirinden kolay ve net olarak ayrılır. Bu şerit tarihsel olarak “cerrahi kapsül” olarak adlandırılmıştır. Yoğun, sıkışık fibromusküler doku nedeniyle hem T2 ağırlıklı görüntülerde hem de ADC haritalarında düşük sinyal intensitesine sahiptir (8, 10, 13).

#### **2.1.1.4. Anterior Fibromusküler Stroma (AFMS)**

AFMS prostatın başlıca non-glandüler dokusudur. Fibröz doku ve düz kas elemanlarından oluşur. Lateralde prostat kapsülü ile birleşir ve prostatın glandüler dokusundan ayırt edilemez (8, 11).

MRG’de belirgin düşük T2 sinyali, düşük ADC ve düşük DAG sinyali gösterir ve DK-MRG’de hipovasküler olup sıklıkla tip 1 kontrastlanma paterni gösterir (13, 18).

#### **2.1.2. Prostat Kapsülü**

Prostat kapsülü yaklaşık 0.5 mm kalınlığında, prostat stromasından net olarak ayırt edilemeyen konsantrik yoğun fibromusküler yapılardan oluşan şerit şeklindedir. Anatomik ve histolojik anlamda gerçek bir kapsül değildir, bu nedenle bazı yazarlar “psödokapsül” olarak adlandırmayı tercih etmişlerdir (10, 13). Kapsül, tüm prostatı çevreler ve anteriorda AFMS ile birleşir.

Kapsülde iki adet defekt bulunmakta olup; biri prostat apeksinde, kapsülün anterior ve lateralinde, prostat stroması ile üriner sfinkter kas liflerinin birleştiği yerde, diğeri de bazal glandda ejakülatör kanalların prostata girdiği yerdedir (10, 19).

MRG’de, yoğun sıkı fibromusküler doku nedeniyle hem T2 ağırlıklı görüntülerde hem de ADC haritalarında düşük sinyal intensitesindedir. Prostat kanserinin ekstrakapsüler uzanımını değerlendirmek için anatomik bir sınırdır (20).

### **2.1.3. Seminal Vezikül, Ejakulatuar Kanallar**

Seminal veziküller mesane ile rektum arasında ve aynı taraf duktus deferensin kaudolateralinde yerleşimli, ejakulasyon hacminin yaklaşık %80'ini oluşturan salgı bezleridir. Seminal veziküllerin kaudal uçları aynı tarafta duktus deferens ile birleşerek ejakulator kanalları oluşturur. Ejakulatör kanallar, prostat bazalinden verumontanuma doğru kaudale seyrederek ve verumontanum konveksitesi düzeyinde distal prostatik üretraya açılır (8, 11).

MRG'de seminal veziküller yüksek sıvı içeriği nedeniyle yüksek T2 sinyali gösterirler (10).

### **2.1.4. Nörovasküler Demet**

Prostat posterolateralinde vasküler yapıları, sinirleri ve lenfatikleri ve periprostatik venöz pleksusu içeren gevşek bağ ve adipoz doku yer alır. Erektile fonksiyon için önemli olan sinir liflerini de içeren bu yapı nörovasküler demet (NVD) olarak adlandırılır. NVD, prostat posterolateralinde saat 5 ve 7 pozisyonlarında periprostatik fasya içerisinde yer almakta olup, özellikle kanser invazyonu açısından prostat MRG ile görüntülenebilmektedir (8, 21).

### **2.1.5. Periprostatik Damarlar ve Lenfatikler**

Prostat bezi arteriyel beslenmesini internal iliak arter dallarından alır ancak prostatik arter orjinleri bu dallar arasında yüksek oranda değişkenlik göstermektedir (22). Prostatı besleyen arterler standart prostat MRG'de ayırt edilemez.

Prostat lenfatikleri venlerine eşlik etmekte olup sırasıyla obturator, internal iliak, eksternal iliak, ana iliak ve presakral lenf nodlarına drene olur (10).

## **2.2. Prostat Bezinin Benign Ve Malign Lezyonları**

### **2.2.1. Prostat Kanseri**

Prostat kanserleri yaklaşık olarak %70 oranında peripheral zonda, %25 oranında transizyonel zonda ve %5 oranında santral zonda görülmektedir (8).

Sistemik US kılavuzluğunda transrektal prostat biyopsisi ile daha ziyade prostat posteriorundan parçalar alınabilirken, anterior yerleşimli lezyonlar örneklem dışı kalabilmektedir (23). Günümüzde MRG, prostat kanserinin saptanmasında ve şüpheli lezyonların hedeflenerek biyopsisinin yapılabilmesinde giderek artan bir rol üstlenmektedir (24-26).

Prostat kanseri, periferik zonda T2 ağırlıklı görüntülerde tipik olarak yuvarlak veya belirsiz sınırlı ve düşük sinyal intensitesindedir. Prostat kanserlerinin çoğunun periferik zonda ortaya çıktığı düşünülürse, bunların çoğu normal periferik zonun yüksek sinyal intensitesi içinde kolaylıkla tespit edilebilir. Ancak, ne yazık ki bu kanser için spesifik bir bulgu değildir. Kronik prostatit, hemoraji, skar dokusu, atrofi, prostatik intraepitelyal neoplazi ve tedavi sonrası değişiklikler gibi durumlar da T2 ağırlıklı görüntülerde kansere benzer görünüm verebilirler (8, 27).

Transizyonel zonda yer alan kanserler T2 ağırlıklı görüntüler ve ADC haritasında düşük sinyal intensitesindedir, ancak bu zonda sıklıkla yer alan yoğun stromal elemanlar ve BPH nodülleri de benzer görünüm vermektedir (28). TZ kanserleri özellikle T2 ağırlıklı görüntülerde belirsiz kenarlı homojen düşük sinyal intensitesinde (“kömür karası işareti”) izlenir.

Santral zon kanserlerinin, tanı anında daha yüksek klinik evrede oldukları ve daha yüksek oranda kapsüler penetrasyon, pozitif cerrahi sınır ve seminal vezikül invazyonu gösterdikleri, dolayısı ile daha agresif oldukları ve klinik sonuçların da bu kanserlerde daha kötü olduğu gösterilmiştir. PZ ve SZ arasında net bir sınır olmaması nedeniyle, prostatektomi spesmenlerinde SZ tümörlerinin zonal kökeni patolojik olarak rutinde tespit ve rapor edilemez. Preoperatif MRG, tümörün SZ kökenli olduğunu gösterip, cerrahi yaklaşımı ve hastanın prognozunu etkileyebilecek bir rol oynayabilir (17, 29).

### **2.2.2. Benign Prostat Hiperplazisi**

Benign prostat hiperplazisi (BPH), transizyonel zonun büyümesi olup stromal ve glandüler epitel hücrelerinin hiperplazisi sonucu büyük boyutlu nodüllerin oluşması ile karakterizedir. BPH nodüllerinin histolojik alt tipleri arasında glandüler proliferasyon / dilatasyon ve stromal fibromusküler proliferasyon bulunur (12, 13). BPH, 40 yaş üstündeki erkeklerde yaygındır ve ilerleyen yaşlarda sıklığı artar (10).

BPH, T2 ağırlıklı görüntülerde transizyonel zona heterojen bir görünüm verir. BPH nodülleri, glandüler / stromal doku oranına bağlı olarak T2 ağırlıklı görüntülerde hipo-, izo- veya hiperintens olabilir. Yüksek sinyal intensitesi, sekresyon ile dolu hiperplastik glandüler yapılara ve kistik ektazi varlığına bağlıdır. Bu kistik BPH nodülleri prostat kanseri ile karışmaz. Mikst ve ya stromal BPH nodülleri ise içerdikleri sklerotik, fibrotik veya muskuler yapıların varlığına bağlı olarak düşük T2 sinyal intensitesinde olabilir ve transizyonel zon kanserini taklit edebilir. Stromal BPH nodülleri ayrıca yine prostat kanseri gibi, DAG'de difüzyon kısıtlılığı ve DKG'de erken kontrastlanma gösterebilir (30).

T2 ağırlıklı görüntülerde transizyonel zon kanserini düşündüren MRG bulguları; homojen düşük sinyal intensitesi (kömür karası işareti), belirsiz sınır, belirgin kapsül olmaması, lentiküler şekil ve anterior fibromusküler stroma invazyonudur (28). Stromal hiperplazi ise yuvarlak, enkapsüle görünümde, daha belirgin sınırlı olma eğilimindedir. Her ne kadar transizyonel zon kanseri ve stromal hiperplazi ADC haritalarında benzer görünümde olsa da, transizyonel zon kanserlerini özellikle glandüler hiperplazi ve kısmen de stromal hiperplazi'den ayırt etmekte ADC haritaları yardımcı olabilmektedir (30). DKG'nin bu ayırımdaki rolü sınırlıdır.

### **2.2.3. Prostat Atrofisi**

Enflamasyon, radyasyon, antiandrojenler, kronik iskemi ve yaşa bağlı androjen çekilmesi gibi prostatta atrofiye yol açan çeşitli nedenler vardır. Diffüz atrofi sıklıkla yaşa bağlı faktörlere bağlı iken, fokal atrofi daha önce geçirilmiş inflamasyonun bir sonucudur (13, 19).

MRG'de atrofi görünümü spesifik olmayıp genellikle PZ'da hacim kaybı ve T2 sinyal kaybı görülür. Ayrıca orta derecede difüzyon kısıtlılığı da eşlik edebilir ve bu nedenle fokal atrofi MRG'de prostat kanserini taklit edebilir (13).

### **2.2.4. Bakteriyel Prostatit**

Bakteriyel prostatit, akut veya kronik olarak kendini gösterebilir. Akut bakteriyel prostatit, prostat bezinin, idrar yolu semptomları gibi lokal ve sistemik bulgularla ortaya çıkabilen akut bir enfeksiyonudur. Tüm prostatit benzeri

semptomların prevalansı yaklaşık %8,7 olup bu olguların da yaklaşık %10'unu akut prostatitler oluşturmaktadır. İnsidansı 20-40 yaş aralığında ve 70 yaş üstü bireylerde en yüksektir. Escherichia coli, Enterococcus ve Proteus gibi organizmalarla enfekte olan idrarın asendan intraprostatik reflüsü veya transrektal prostat biyopsisi gibi girişimlerden sonra oluşur. Akut prostatitin hücresel ayırt edici özelliği enflamasyon sahasında nötrofillerin baskın olmasıdır (31, 32).

Kronik bakteriyel prostatit, tedavi edilmemiş akut prostatit ve ya tekrarlayan enfeksiyonlardan kaynaklanabilir. Alt üriner sistem obstrüksiyonu olan yaşlı erkeklerde doğrudan da ortaya çıkabilir. Sistemik semptomlar beklenmez. Rutin kültürlerde genellikle etken gösterilemez. Kronik prostatitte enflamasyon sahasında lenfosit hakimiyeti mevcut olup sıklıkla glandüler atrofi eşlik eder (13).

Prostatit diffüz veya fokal olabilir. MR görüntülemeye hafif - orta derecede difüzyon kısıtlaması, düşük T2 sinyal intensitesi gösterme eğilimde olup, DKG'de prostat kanserine benzer şekilde, normal prostat dokusu ile karşılaştırıldığında kontrastlanma artışı gösterir (33). Bakteriyel prostatit sıklıkla periferel zonda görülmekle birlikte transizyonel zonda da görülebilir ve T2A görüntülerde prostat kanserinin "kömür karası" görünümünü taklit edebilir (13).

### **2.2.5. Granüloamatöz Prostatit**

Granüloamatöz prostatit (GP), mikobakteriyel veya fungal enfeksiyona, prostat biyopsisine veya sistemik granüloamatöz koşullara sekonder oluşan, histolojik olarak granülomların varlığı ile karakterize, fokal, benign, inflamatuvar bir durumdur. Granüloamatöz inflamasyon, spesifik bir neden olmadan da görülebilir ve non-spesifik granüloamatöz prostatit (NSGP) olarak adlandırılır. NSGP, tüm vakaların yaklaşık %75'i olup granüloamatöz prostatitin en sık nedenidir (13, 34).

NSGP'nin kanal rüptürü ve buna bağlı açığa çıkan prostatik sekresyonlara yanıt olarak epitelooid histiyosit ve lenfositlerin infiltrasyonuna sekonder oluştuğu düşünülmektedir (34).

Granüloamatöz prostatit enflamasyon ve içerdiği yüksek hücresel elemanların da etkisiyle hem klinik olarak (PSA yükselir) hem de MRG bulguları ile prostat kanserini taklit edebilir. GP, periferel zonda T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens olup, DAG'de difüzyon kısıtlılığı ve DKG'de belirgin kontrastlanma gösterir. Hatta

ekstraprostatik uzanım da gösterebilir. Dolayısı ile GP, mp-MRG’de orta veya yüksek olasılıkla ile kanser olarak değerlendirilerek yanlış pozitifliğe yol açabilmektedir. Rais-Bahrami ve ark.’nın çalışmalarında patolojik tanı almış tüm GP lezyonlarının, biyopsi öncesi mp-MRG’lerinde yüksek PIRADS skorları olduğu bildirilmektedir ve kesin ayırıcı tanı için doku tanısı gerekebilmektedir (13, 34, 35).

GP ve prostatit olgularının doku tanısı öncesi mp-MRG’lerinde orta ve yüksek risk ile prostat kanseri olarak tanımlanmaları özellikle bu lezyonların tanı ve kanserden ayırıcı tanısının yapılması, klinik önemi olan kanserlerin doğru bir şekilde saptanması için yeni araştırmalara gerek duyulmakta olduğu açıktır. Kantitatif farmakokinetik parametrelerin değerlendirilmesi, mp-MRG’nin bu alandaki doğruluğunu arttırabilir.

#### **2.2.5.1. Enfektif Granüloamatöz Prostatit**

Enfektif granüloamatöz prostatit, Mycobacterium tuberculosis (hematojen yayılım veya komşu organlardan direkt yayılım yoluyla) nedeniyle veya mesane kanseri için intravezikal Bacillus Calmette-Guérin tedavisinden sonra gelişebilir. Epiteloid hücre ve çok çekirdekli dev hücreli infiltrasyonu bulunan granüloamlar ile karakterize olup santral nekroz eşlik edebilir (13).

#### **2.2.5.2. Malakoplaki**

Malakoplaki, tekrarlayan enfeksiyonlar ile ilişkili nadir görülen granüloamatöz inflamatuvar durumdur. Genellikle genitoüriner sistemi, özellikle böbrek toplayıcı sistemini etkilemekle birlikte nadiren prostatta görülebilir. Patognomonik bulgu, makrofajların intra-fagozomal sindiriminde anormallik sonucu oluşan Michaelis-Gutmann cisimcikleri ile granüloamatöz infiltrasyondur (13).

MRG bulguları, inflamatuvar hücresel infiltrasyon nedeniyle, GP’e benzer şekilde prostat kanserini taklit edebilir.

#### **2.2.6. Kalsifikasyon**

Prostatik sekresyonların katılaşması veya corpora amylacea’nın kalsifikasyonu nedeniyle meydana gelir. Genellikle asemptomatik olup insidental bir bulgudur. Çoğunlukla PZ ve TZ bileşkesinde görülür (13).



Kalsiyumun diamagnetik etkisinden dolayı kalsifikasyonlar T2 ağırlıklı ve ADC görüntülerde düşük sinyal intensitesine sahiptir. Kontrastlanma göstermez ve tüm b değerlerinde DAG'de de düşük sinyal intensitesindedir.

### **2.2.7. Hemoraji**

Hemoraji genellikle prostat biyopsisi sonrası meydana gelir. Periferik zonda transizyonel zona göre daha sık görülür.

TRUS biyopsisi, prostat bezinde hemoraji ve inflamasyona neden olur. Biyopsi sonrası bu değişiklikler tümörü gölgeleyebilir, boyutunun ve uzanımın belirlenmesini güçleştirebilir, kendisi tümörü taklit edebilir veya yanıltıcı olarak tümörde ekstraprostatik uzanım varlığını düşündürebilir. Bu post-biyopsi değişikliklerin etkisini en aza indirmek için, özellikle tümörü olan ve evreleme için MRG çekilecek olan hastalarda, biyopsi ile MRG arasında 6-8 hafta beklenmesi önerilir (13, 36).

### **2.3. Prostat Multiparametrik MRG (Mp-MRG) Tetkiki**

Prostat MR görüntülemesi ilk kez 1980'lerde başlamış olup, günümüzde prostat kanserinin değerlendirilmesi için temel non-invaziv tetkik haline gelmiştir. Donanım ve yazılımdaki ilerlemeler, daha kaliteli görüntülerin daha hızlı elde edilmesini, hücresellik ve perfüzyon gibi doku özelliklerinin araştırılmasını ve fonksiyonel görüntülemelere olanak tanıyan sekansların geliştirilmesini sağlamıştır. Böylece MRG ile benign ve malign dokular arasında ayırım yapılabilme mümkün olmuştur. Bu görüntüleme yeteneği MRG kılavuzluğunda hedef lezyona yönelik prostat biyopsisine de olanak tanımaktadır (36).

Günümüzde, mp-MRG'nin, hem 1.5-T hem de 3-T sistemler ile yeterli şekilde gerçekleştirilebileceği kabul edilmektedir. Manyetik alan gücündeki artış, kimyasal kayma ve duyarlılık artefaktlarında, dielektrik rezonans etkilerinde ve dokularda biriken radyofrekans enerji miktarında artma gibi bazı olumsuzlukları beraberinde getirirse de, bu olumsuzluklara rağmen, 3-T MRG; sinyal/gürültü oranında yaklaşık 2 kat artış, uzaysal çözünürlüğün daha iyi olması ve daha kısa çekim süreleri ile, 1.5-T MRG ile karşılaştırıldığında daha avantajlıdır. Bu nedenle, prostat mp-MRG 1.5-T

sistemlerde de yeterince gerçekleştirilebilmesine rağmen, mevcut olduğunda 3-T sistemlerin kullanılması önerilmektedir (37, 38).

PI-RADS v2, tüm prostat MR görüntülemelerinde T2 ağırlıklı görüntüleme, T1-ağırlıklı görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve dinamik kontrastlı görüntüleme (DKG) sekanslarının alınmasını önerir. Bu sekansların her biri için önerilen minimum teknik parametreler PI-RADS v2 kılavuzunda belirtilmiştir (4).

### **2.3.1. Anatomik Görüntüleme**

#### **2.3.1.1. T2 Ağırlıklı Görüntüler**

Multiplanar yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı görüntüler, prostat anatomisinin değerlendirilmesinde esas sekanstır. İki boyutlu (2D) hızlı-spin-eko (FSE) veya turbo-spin-eko (TSE) T2 ağırlıklı sekanslar yüksek sinyal-gürültü oranı (SNR) ve yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip görüntüler sağlar. Bu görüntüler sagittal, oblik aksiyel ve oblik koronal düzlemlerde alınır (4). T2 ağırlıklı görüntüler mükemmel yumuşak doku kontrastı sunar ve prostatın zonal anatomisi, seminal veziküller ve nörovasküler demetlerin (NVD) detaylı görüntülerini sağlar. Yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı görüntüler prostat kanserinin lokal evrelemesi için kritik önemdedir; çünkü bu yöntem tümörlerin ekstraprostatik uzanımını, seminal veziküllerin ve NVD'lerin tutulumunu gösterebilir (27, 36).

T2 ağırlıklı görüntüler periferal zonda lezyon intensitesi, boyutu, şekli ve sınırları ile ilgili bilgi verir. PI-RADS v2'de T2 ağırlıklı görüntülere dayalı skorlama bu dört kritere dayanır. Periferal zon kanserleri, T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek su içeriği nedeniyle yüksek sinyal intensitesi gösteren normal periferal zondan farklı olarak düşük sinyal intensitesi gösterir. Prostat kanseri fokal yuvarlak şekilli veya hilal şeklinde bir odak olma eğilimindedir, benign lezyonlar ise genellikle belirsiz veya lineer veya üçgen şekillidirler. Benign ve düşük - orta dereceli prostat kanserlerinin görüntüleme özellikleri arasında benzerlikler olmasına rağmen, Gleason skoru yüksek olan tümörler genellikle daha belirgin lezyonlardır (27). Klinik olarak anlamlı prostat kanserini temsil etme olasılığı yüksek olan lezyonlar, fokal kitle benzeri, iyi sınırlı ve homojen olarak orta derecede düşük sinyal intensitesine sahiptir (PI-RADS 4 veya 5). Bu lezyonlardan 1,5 cm'den büyük ve eşit olan veya ekstraprostatik uzanım

gösterenler PI-RADS 5'dir. Spektrumun diğer ucunda büyük olasılıkla iyi huylu olan lezyonlar vardır (PI-RADS 2). Bu lezyonlar lineer veya kama şeklinde veya hafif düşük sinyal intensitesinde belirsiz sınırlı alanlar olarak görülürler. Orta derecede düşük sinyal intensitesinde olup, heterojen iç yapıda veya sınırları belirsiz olan lezyonlar PI-RADS 3 olarak kabul edilir (4, 27). Bununla birlikte, inflamasyon, fibrozis ve hemoraji gibi birçok benign lezyon, T2 ağırlıklı görüntülerde kanseri taklit edebilir.

PI-RADS v2'ye göre, transizyonel zon (TZ) lezyonlarını değerlendirmek için kullanılacak esas sekans T2 ağırlıklı görüntülerdir (20, 36). BPH gelişimi ve stromadan zengin nodüller transizyonel zonda T2 ağırlıklı görüntülerde kanser gibi düşük sinyal intensitesindedir. Bu durum transizyonel zonda kanser tanısında güçlük yaratır. İyi sınırlı, kapsülü olan, düşük veya heterojen T2 sinyal intensitesi bulunan nodüller tipik olarak iyi huyludur (PI-RADS 2). Yüksek dereceli tümörler ise karakteristik olarak lentiküler şekilli ve ya belirsiz sınırlı odaklar ve orta derecede düşük sinyal intensitesindedir (PI-RADS 4 veya 5). Transizyonel zonda PI-RADS 4 ve 5'in ayrımı periferel zondaki gibi lezyon boyutuna veya ekstrakapsüler invazyon varlığına bağlıdır. Benign ya da yüksek dereceli lezyon kriterlerini karşılamayan lezyonlar PI-RADS 3 olup klinik olarak anlamlı kanser olasılığı orta risklidir (27).

### **2.3.2. Fonksiyonel Görüntüleme**

#### **2.3.2.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme ve ADC (Apparent Diffusion Coefficient) Haritası**

DAG, doku içindeki su moleküllerinin hareketliliğini veya difüzyonunu ölçerek doku hücreliliğinin derecesini değerlendirir. Yüksek dereceli prostat kanserinde normal prostat dokusu ile karşılaştırıldığında, hücre sayısı yüksek olan kanser dokusunda su moleküllerinin difüzyonu engellenir veya kısıtlanır (36).

DAG için önemli bir teknik parametre, b-değerlerinin seçilmesidir. Bu değerleri, görüntü alımı sırasında dokuya uygulanan gradientin büyüklüğü ve süresi etkiler. PI-RADS v2, DAG'de b-değerlerinin seçimi ile ilgili özel öneriler sunar. ADC haritalarının oluşturulması için DAG en az 2 b-değeri gerekir; en düşük b-değeri 50 - 100 s/mm<sup>2</sup> ve en yüksek 800 - 1000 s/mm<sup>2</sup> olarak ayarlanmalıdır. Ek olarak, yüksek

b-değeri olan ( $1400 \text{ s/mm}^2$ ) DAG görüntüleri de gereklidir. Yüksek b-değeri görüntüleri, prostat kanseri ve normal doku ya da benign durumlar arasında ayırım yaparak tümörün görünürlüğünü artırır (4). ADC değerini hesaplamak için artan b-değerleri ile bir mono-eksponansiyel sinyal kaybı modeli uygulanır (saniye başına milimetre kare cinsinden ölçülür,  $\text{mm}^2/\text{sn}$ ) ve her vokselin değeri daha sonra ADC haritası olarak bilinen bir görüntüde gösterilmektedir (36). T2 değeri uzun olan lezyonlar, DAG’de parlak olarak görülebilir, fakat difüzyonu kısıtlanmaz, bu durum “T2 shine through” olarak bilinir. Bu nedenle DAG’deki bulgular her zaman ADC haritası ile birlikte değerlendirilmelidir. Yüksek olasılıkla prostat kanseri düşündürülen lezyonlar (PI-RADS 4 ve 5) yüksek b-değeri DAG’de belirgin şekilde yüksek sinyal intensitesi, ADC haritasında da düşük sinyal intensitesindedir. PI-RADS 4 veya 5 ayırımında yine boyutun 1.5 cm’yi geçmesi ve / veya ekstra kapsüller invazyon varlığı kullanılır (27).

DAG / ADC, PI-RADS v2 kılavuzunda periferik bölgedeki (PZ) lezyonların karakterizasyonunda esas sekanstırlar. DAG ayrıca TZ’da ki lezyonların değerlendirilmesinde de önemlidir fakat T2 ağırlıklı görüntülere ikincil rol oynar, çünkü stromal elemanlardan zengin BPH nodülleri de kanserlere benzer şekilde kısıtlanmış difüzyon özelliği gösterebilirler (36).

ADC haritalarından lezyonun ADC değerleri ölçülerek kantitatif bir değerlendirme de yapılabilir (36). ADC değeri ile prostat kanseri derecesi arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (39).

### **2.3.2.2. Dinamik Kontrastlı Görüntüleme**

DKG, doku vaskülaritesinin noninvaziv olarak değerlendirilmesini sağlar. Prostat kanserinde anjiyogenez, kapiller geçirgenliği yüksek, dezorganize damarların sayısı ve yoğunluğunun artışı ile karakterize olup kanser dokusunun normal dokudan daha hızlı ve daha fazla kanlanması ve kontrastlanmasına neden olur (40).

DKG, düşük moleküler ağırlıklı gadolinyum bazlı bir kontrast ajanın intravenöz uygulanması öncesinde, sırasında ve sonrasında elde edilen seri T1 ağırlıklı görüntülerden oluşur. Kontrastlanma özelliklerini görüntülemek için, 3D T1 ağırlıklı spoiled gradient- recalled echo sekanslar ile birkaç dakika içinde tekrar tekrar prostat taranır. Bu görüntüler, erken kontrastlanma gösteren lezyonları göstermek için yüksek

temporal çözünürlükle (PI-RADS v2'ye göre 10 saniye, tercihen 7 saniyeden daha hızlı olacak şekilde) ve en az 2 dakika çekim yapılacak şekilde elde edilir. Yağ baskılama ve çıkarma teknikleri değerlendirmeyi kolaylaştırabilir (36).

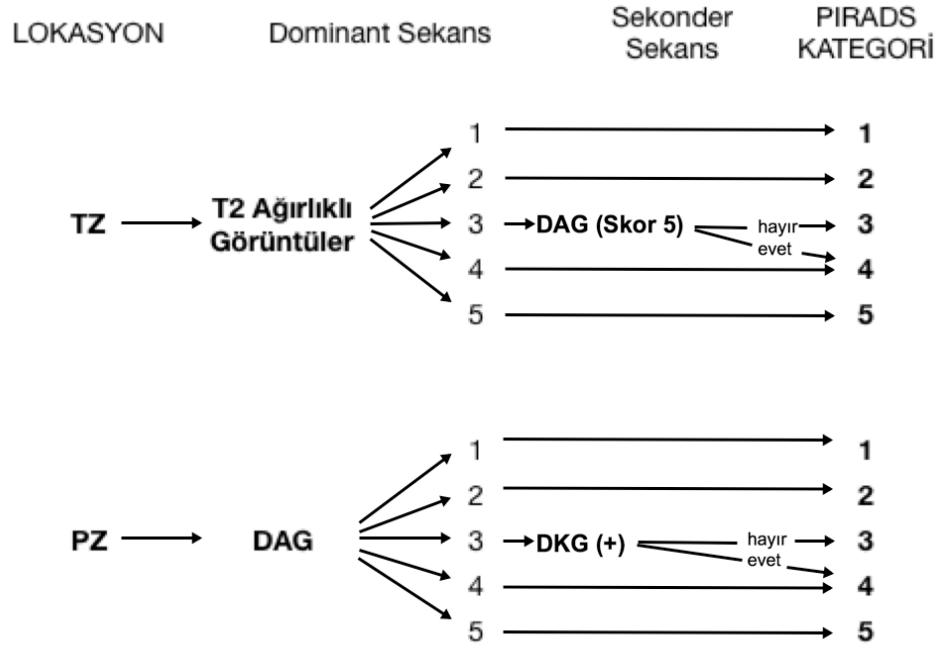
Bu tekniğin amacı, yüksek temporal çözünürlük ile dokunun perfüzyon kinetiklerini belirleyerek, neovaskülarite ve artmış vasküler geçirgenliğe dayalı özellikleri sayesinde prostat kanserini tespit etmektir (41). Genel olarak prostat kanseri, çevredeki normal prostat dokusundan daha erken ve daha yoğun bir kontrastlanma gösterir. DKG'nin, anatomik sekanslara eklendiğinde kanser saptanmasında tanısal doğruluğu arttırdığı ve özellikle tanıda güçlük yaratan anterior glandda yer alan kanserlerin de erken kontrastlanma sayesinde normal anterior fibromusküler stromadan ayırt edilmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir (18, 42, 43).

DKG kalitatif olarak değerlendirildiğinde özgüllükten yoksundur çünkü PZ'da inflamasyon ve TZ'da bazı BPH nodülleri dahil olmak üzere diğer birçok durum, artmış vaskülarite ve erken kontrastlanmaya neden olabilir (44). Ayrıca, tekniğin standardizasyonundaki eksiklikler de farklı merkezlerin sonuçları arasında tutarsızlıklara yol açabilmektedir (27).

DKG'nin PI-RADS v2'deki değerlendirmesi, dinamik kontrastlı görüntülerin sadece kalitatif görsel değerlendirmesine dayanmaktadır. Eğer bir lezyon, erken arteriyel kontrastlanma gösteriyor ve DAG veya T2 ağırlıklı görüntülemelerde de karşılık gelen bir sinyal anormalliğine sahip ise, lezyon DKG "pozitif" olarak kabul edilir. Geç fazda "yıkama" (wash out) varlığı tanısal bir görüntüleme özelliği olarak PI-RADS v2'ye dahil edilmemiştir. PI-RADS v2, dokudaki zamana karşı sinyal intensitesi değişimini gösteren kinetik kontrastlanma eğrisinin semikantitatif analizini (PI-RADS v1'de tarif edildiği gibi) ya da daha ileri kantitatif metotların değerlendirmede kullanımını gerektirmemektedir, çünkü literatürde bu metotların kanıta dayalı olarak sistematik analizini içeren ve kullanımlarını destekleyebilecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ayrıca, bu yöntemler standart görüntüleme sistemlerinde bulunmayan ve görüntülerin yeniden analizi için özel bir yazılım da gerektirmektedir (36).

## 2.4. PI-RADS v2 (Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2)

PI-RADS v2 kılavuzlarına göre, her bir prostat lezyonuna T2 ağırlıklı görüntüleme, DAG ve DKG'deki görünümüne göre 1 ile 5 arasında bir puan verilir. Ardından kanser olma riskini belirleyen son PI-RADS skorunu belirlemek için basit bir algoritma uygulanır (Şekil 2.1.)(20).



Şekil 2.1. PIRADS skorlama sistemi

Klinik olarak önemi olan kanserler, Gleason skoru 7 ve üstü (3+4 olanlarda 4 belirgin) ve/veya 0,5 ml'ye eşit ve daha büyük ve/veya ekstraprostatik uzanımı olan lezyonlar olarak belirlenmiştir (20). Lezyonlar klinik olarak anlamlı kanser riskine göre beş kategoriye ayrılır:

- PIRADS 1: Çok düşük riskli
- PIRADS 2: Düşük riskli
- PIRADS 3: Orta riskli
- PIRADS 4: Yüksek riskli
- PIRADS 5: Çok yüksek riskli

PI-RADS v2'de lezyon skorlamasında lezyon yerleşimine göre son değerlendirmeyi en çok etkileyen esas sekanslar belirtilmiştir. PZ lezyonlarının değerlendirilmesinde DAG ve ADC haritası esas teşkil etmekte olup lezyonlar DAG / ADC haritalarına göre skorlanır. Orta riskli (belirsiz) lezyonlar (PI-RADS skoru 3), DKG-MRG bulguları pozitif ise skor 4'e yükselir. TZ lezyonlarının değerlendirilmesinde ise T2 ağırlıklı görüntüler esas teşkil etmekte olup lezyonlar T2 ağırlıklı görüntülere göre skorlanır. TZ'de, orta riskli (belirsiz) bir lezyonun DAG / ADC harita skoru 5 ise son PI-RADS skoru 4'e yükselir (4).

PI-RADS v2'nin klinik olarak anlamlı prostat kanserinin saptanmasında orta - yüksek derecede doğruluk gösterdiği retrospektif çalışmalarda bildirilmiştir (45, 46). Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, PI-RADS v2'nin Gleason 3+3 ve daha yüksek lezyonların saptanmasında %89 duyarlılık ve %73 özgüllük gösterdiği bildirilmiştir (47). Yine yakın zamanda yapılan bir prospektif çalışmada, PI-RADS v2'ye göre PI-RADS 5 olan lezyonların biyopsisi sonucunda %78'inde kanser saptanmıştır. Ancak, PI-RADS 4 ve 3 olgularda sırasıyla %30 ve %16 oranlarında kanser saptanmış ve mevcut kriterlerin iyileştirilmesine ihtiyaç olduğu öne sürülmüştür (48). Sistemin geliştirilmeye ihtiyacı olduğunu düşündüren diğer konular ise; sistemi kullanan gözlemciler arası değişkenlik bulunması ve sistemin daha az deneyimi olan radyologların kullanımına bağlı sonuçların ne kadar başarılı olduğu ile ilgili veri bulunmamasıdır. Dolayısı ile standardizasyonun arttırılması ve daha objektif hale getirilmesi beklenebilir. Son olarak Furlan ve ark. (27) tarafından belirtildiği gibi, kılavuzda mevcut öneriler görüntülerin kalitatif değerlendirilmesine dayanmaktadır, ancak, fonksiyonel görüntülerden elde edilen kantitatif ve semikantitatif veriler, lezyonlarda benign - malign ayrımı yapılmasını ve malign lezyonlarda da tümör biyolojisinin karakterize edilmesine imkan tanıyacak ek bilgiler sağlayabilir.

## 2.5. Prostat Multiparametrik MRG'nin Kantitatif Analizi

### 2.5.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme: Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Değeri

ADC değerlerinin ölçümünün tümör agresifliğini belirlemeye katkı sağlayabileceği yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (49-51). Prostat kanserinde ADC değeri Gleason skoru ile ters orantıya sahiptir. Daha düşük ADC değeri ve daha yüksek difüzyon kısıtlılığı, daha yüksek oranda ekstraprostatik invazyon olasılığı ile ilişkilendirilmiştir. DAG'nin kantitatif yorumunu kısıtlayan ana unsur farklı merkezler arasında ADC değerlerinin değişkenlik göstermesidir, çünkü ADC değeri birden fazla teknik değişkene ve hasta özelliklerine bağlıdır. Belirli bir eşik değer bulunmasa da, klinik olarak anlamlı tümörlerin genellikle  $1000 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ 'den daha düşük bir ADC değerine sahip olduğu kabul edilir (27, 49-51).

### 2.5.2. Dinamik Kontrastlı Görüntüleme (DKG) Analizi

Prostat kanserinde anjiyogeneze sekonder oluşan tümöral yeni damarların duvar bütünlüğü zayıf olup permeabiliteleri artmıştır. DKG perfüzyon ve permeabilite değişikliklerine duyarlıdır ve tümöral anjiyogeneze bağlı mikrovasküler düzeydeki perfüzyon ve permeabilite değişikliklerini fonksiyonel olarak görüntüleyebilmektedir. DKG'de prostat kanseri normal prostat dokusundan daha erken ve yoğun kontrastlanma ardından nispeten hızlı kontrast yıkanması göstererek malign dokuların tipik farmakokinetik özelliklerini gösterir (44, 52).

DKG'den elde edilen kantitatif parametrelerin periferal zonda yer alan kanserlerin biyolojik agresivitesini öngörebileceği gösterilmiştir (53).

DK-MRG'de kontrastlanma paterni ve sinyal intesitesindeki değişiklikler kalitatif, yarı-kantitatif veya kantitatif olarak değerlendirilebilir (3).

Sinyal intensitesi değişikliklerinin kalitatif analizi, sinyal intensitesi - zaman eğrisi, kantitatif analiz ise kontrast madde konsantrasyon - zaman eğrileri ya da fizyolojik farmakokinetik parametreler değerlendirilerek yapılabilir (54).

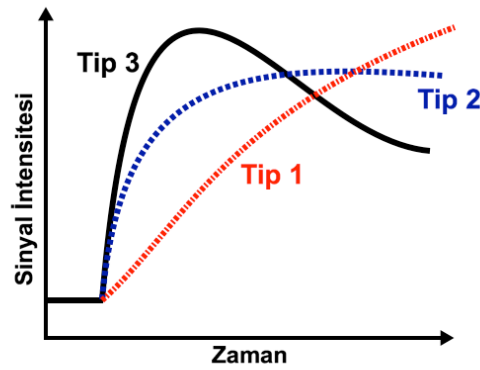
DK-MRG'nin analizinde en sık kullanılan yöntem kalitatif olup, tümör damarlarında permeabilitenin artmış olması nedeniyle tümörün gösterdiği hızlı ve yoğun kontrastlanmanın görsel olarak değerlendirilmesine dayanır (44, 54).



PI-RADS v2 kılavuzlarında DKG değerlendirmesinin kalitatif olarak yapılması önerilmesine rağmen, tanısal doğruluğu arttırmak ve prognostik görüntüleme biyobelirteçleri elde edebilmek için semikantitatif ve kantitatif olarak da değerlendirilebilir (44).

### 2.5.2.1. Kontrastlanma Eğrileri (Semikantitatif Analiz)

Semikantitatif analizde, lezyonda sinyal intensitesinin (Sİ) zamana karşı değişimi kinetik kontrastlanma eğrisi şeklinde gösterilir. Kontrast madde enjeksiyonunu takiben dokudan alınan ardışık (multiple) ölçümlerden sinyal (Sİ) - zaman eğrileri elde edilir. Eğriler klasik olarak üç tipe ayrılır: tip 1, progresif kontrastlanma; tip 2, erken yukarı eğim ve sonra plato; ve tip 3, erken yukarı eğim sonra azalma (wash-in ve wash-out) (Şekil 2.2.) (44, 55).



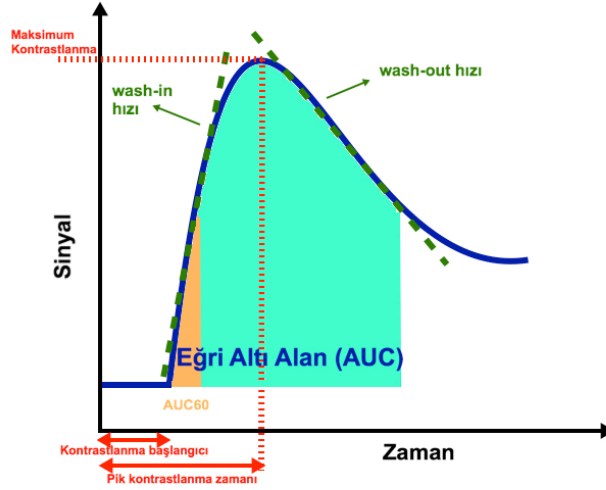
Şekil 2.2. Eğri Tipleri

Tip 3 eğriler, prostat kanseri tanısı için en spesifik eğriler olarak kabul edilmekle birlikte, literatürde prostat kanserlerinde kontrastlanma paterni heterojenite göstermekte ve tip 2 eğri paterni de görülebilmektedir (27, 44, 54, 55).

Ayrıca BPH'de de tip 2 ve tip 3 eğri paternleri görülebilmektedir (56). Dolayısı ile semikantitatif yaklaşım özellikle TZ'deki lezyonlarda malign - benign ayrımı yapılmasında sınırlı etkinliğe sahiptir ve güncel PI-RADS v2 kılavuzlarında yer almamaktadır (27, 54).

Kinetik kontrastlanma eğrisinden ayrıca; kontrastlanma başlangıç zamanı, maksimum kontrastlanma değeri, maksimum kontrastlanma zamanı (Time to peak,

TTP), kontrast tutulum hızı (wash-in), kontrast yıkanma hızı (wash-out), eğri altı alan (AUC) değerleri de semikantitatif olarak elde edilir (44, 52, 54, 55) (Şekil 2.3.).



**Şekil 2.3.** Kinetik kontrastlanma eğrisi

Kontrast tutumu hızı (wash-in) özellikle periferel zonda kanserin saptanması ve benign dokulardan ayırt edilmesinde en yararlı parametre olduğu ve kantitatif farmakokinetik parametrelerden  $K_{trans}$  ve  $K_{ep}$  ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (44, 54, 55).

### 2.5.2.2. Farmakokinetik Model (Kantitatif Analiz)

DKG'de mikrovasküler bütünlüğü değerlendirmek için küçük moleküler ağırlıklı paramanyetik kontrast madde (Gd-DTPA) kullanılır. Kantitatif DKG analizi; plazma, hücre dışı boşluk, hücre içi boşluk ve renal atılım yolu olmak üzere dört kompartman olarak modellenmiştir. Kontrast madde intravenöz enjeksiyondan sonra kapiller duvarından transkapiller olarak interstisyel boşluğa sızar (eğer damarlar kanser ve inflamasyonda olduğu gibi sızıntılı ise), ancak hücre içine girmez. Kontrast madde hücre içine girmediği için hücre içi boşluk göz ardı edilmektedir. Dokudaki kontrast madde konsantrasyonu ve dokuyu besleyen arterdeki kontrast madde değişimine farmakokinetik model uygulanır (44, 52, 55). Dokudaki protonların longitudinal relaksasyon hızındaki değişim ile dokudaki kontrast madde konsantrasyon değişimi belirlenir ve dokudaki kontrast madde konsantrasyonu tahmin

edilir. "Standart Model" olarak da bilinen Toft Modeli gibi farmakokinetik modeller plazmadan dokuya kontrast madde transfer hızını ( $K_{trans}$ ), hücre dışı hacim fraksiyonunu ( $V_e$ ) ve plazma volüm fraksiyonunu ( $V_p$ ) tahmin etmek için dokuyu besleyen arterdeki intraarteryel kontrast madde konsantrasyonunun zamanla değişimini gösteren AIF (arteriel input function) değerinin de bilinmesi gerekir (57). AIF farmakokinetik modelin sonuçlarını önemli derecede etkilemektedir. AIF popülasyon ortalaması olarak standart bir değer alınabilir veya her bir olgu için spesifik olarak (bireysel AIF) görüntü alanındaki bir arterden veya referans dokudan (örneğin kas) hesaplanabilir (52, 55, 58).

Bireysel AIF değeri komşu ana arterden (ideal olarak ilgili alanı besleyen arterden) SI değişiklikleri ölçülerek elde edilebilir. Bireysel AIF değeri ilgili organın kontrastlanmasını etkileyen kontrast enjeksiyon hızı, kardiyak output, renal fonksiyon, hematokrit seviyelerindeki bireysel farklılıkları yansıtarak farmakokinetik parametrelerin optimum şekilde elde edilmesini sağlar (52). Bununla birlikte, pratikte, bu tür doğrudan ölçümler, parsiyel volüm etkileri, akıma bağlı etkiler, doğrusal olmayan sinyal intensitesi, manyetik alan inhomejenitesi ve buna bağlı görüntü intensitesindeki farklılıklar, pulsatil akım ve diğer bazı faktörler tarafından büyük ölçüde etkilenmektedir. Ayrıca manuel bireysel ölçüme dayalı yöntemler zaman alıcıdır ve intra - inter observer değişkenlik gösterebilir (52, 59).

Bir diğer AIF ölçüm yönteminde referans doku olarak kas dokusunun kullanılmasında ise, farklı fizyolojik koşullar altında kasın kendine ait farmakokinetik özelliklerinin yarattığı farklılıklar da sonucu etkileyebilir (60). Bu etkilere bağlı varyasyonlar, uygun bir popülasyon üzerinde ölçülmüş AIF'lerin ortalaması alınarak elde edilebilen standart bir AIF değeri (popülasyon ortalaması) kullanılarak minimize edilebilir (52).

DKG'de kantitatif ölçümler elde etmek için dokuda intravasküler ve ekstrasvasküler ekstrasellüler kompartmanlar arasındaki kontrast madde konsantrasyon değişimini yani kontrast madde kinetiğini tanımlayan farmakokinetik model kullanılır. Kantitatif farmakokinetik model, dokudaki kontrast maddenin lokal konsantrasyonunu tahmin ederek kanser dokusunun mikrovasküler ortamının patofizyolojik değişikliklerini yansıtan farmakokinetik parametreleri verir. Böylece; doku

perfüzyonu, mikrovasküler permeabilite, plazma hacim fraksiyonu ve hücre dışı hacim fraksiyonu kantitatif olarak ölçülebilir (44, 52, 55).

Farmakokinetik modelde sinyal intensitesi - zaman eğrileri yerine kontrast madde konsantrasyonunun zamanla değişimini gösteren kontrast madde konsantrasyonu - zaman eğrileri elde edilir (44).

Farmakokinetik model ile tümoral perfüzyon, volüm parametreleri ve  $K_{trans}$ ,  $K_{ep}$  gibi hız sabiti değerleri elde edilir.  $K_{trans}$  ve  $K_{ep}$  plazma ile ekstrasellüler alan arasındaki kontrast değişim hızını belirtmekte olup perfüzyon ve permeabilitenin bir göstergesidir. IV yoldan verilen kontrast madde plazmada dağıldıktan sonra pasif olarak ekstrasellüler ekstrasellüler sıvıya (EES) geçer.

$K_{trans}$ , Transfer sabiti [ $dk^{-1}$ ]: (içe akım hız sabiti) plazmadan ekstrasellüler ekstrasellüler sıvıya (EES) (lezyona) kontrast madde difüzyonunu tanımlar.

$K_{ep}$ , Hız sabiti [ $dk^{-1}$ ]: Ekstrasellüler alandan (lezyondan) vasküler alana geri akım hız sabiti.

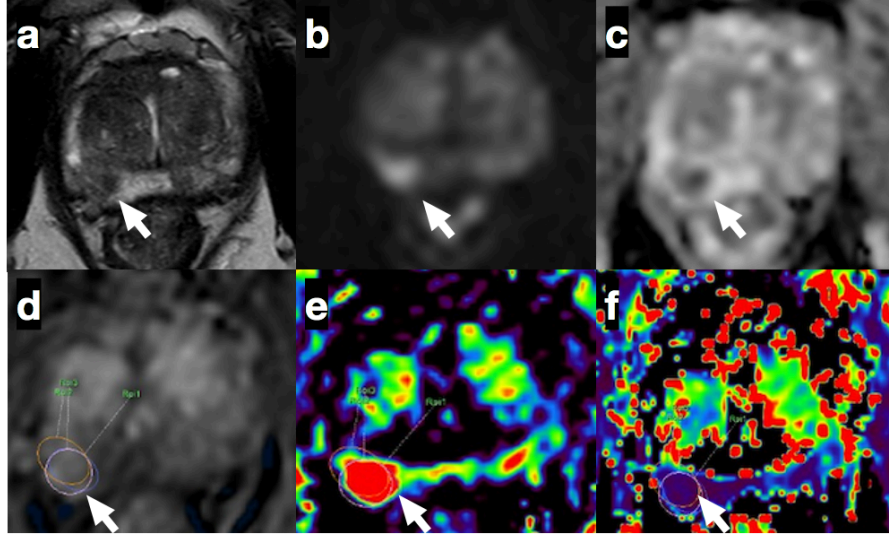
$V_e$ , EES hacim fraksiyonu: interstisyel hacim fraksiyonudur.

$V_p$ , Vasküler boşluk (plazma) hacim fraksiyonu: dokuda birim hacimde yer alan plazma fraksiyonudur.

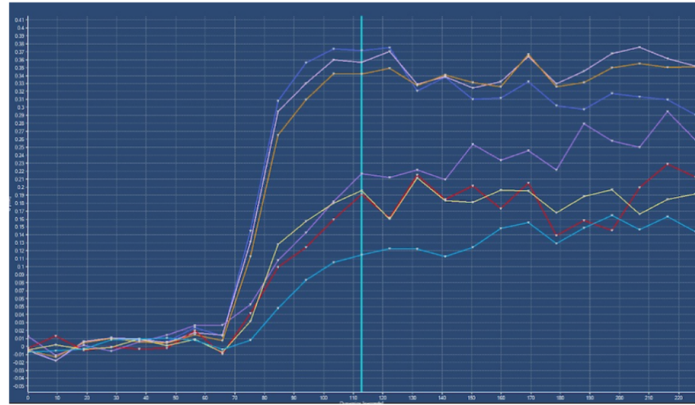
DKG verilerinden renkli  $K_{trans}$  ve  $K_{ep}$  haritaları gibi parametrik haritalar üreten ticari yazılım paketleri mevcuttur. Farmakokinetik parametrelere dayalı olarak elde edilen parametrik haritalar lezyonda artan veya azalan perfüzyon alanlarını ya da hacim değerlerini renkli olarak göstermektedir. DKG serilerinde şüpheli lezyona ait voksellerden elde edilen kantitatif farmakokinetik parametreler en yüksek pik perfüzyon, vasküler permeabilite, kan hacmi ve interstisyel alan hacmi ile ilgili fizyolojik bilgiler sağlayarak malign dokunun normal prostat dokusundan ayırt edilmesini sağlamaktadır (27, 44, 52, 54, 55).

Kantitatif ( $K_{trans}$  ve  $K_{ep}$ ) ve semi kantitatif (wash in veya upslope) perfüzyon parametrelerinin periferel zonda tümör ve normal doku arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdikleri bildirilmiştir (44, 55). Prostat kanserinde hücre oranı ve mikrovasküler yoğunluğun artışı, ekstrasellüler boşluğun azalması nedeniyle  $K_{trans}$  ve  $K_{ep}$  artar ve tümör agresivitesi ile korelasyon gösterir (53, 61).

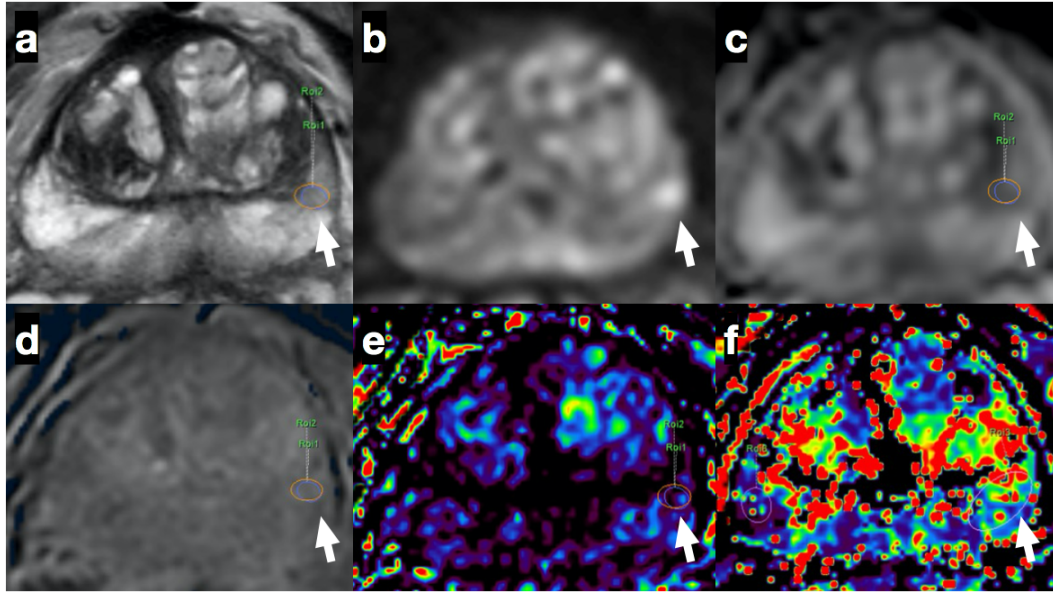
Çalışmamızdaki hastalardan seçilmiş kanser (Şekil 2.4. ve 2.5.), prostatit (Şekil 2.6. ve 2.7.) ve normal grupta yer alan hastaya (Şekil 2.8. ve 2.9.) ait görüntüler aşağıda gösterilmiştir.



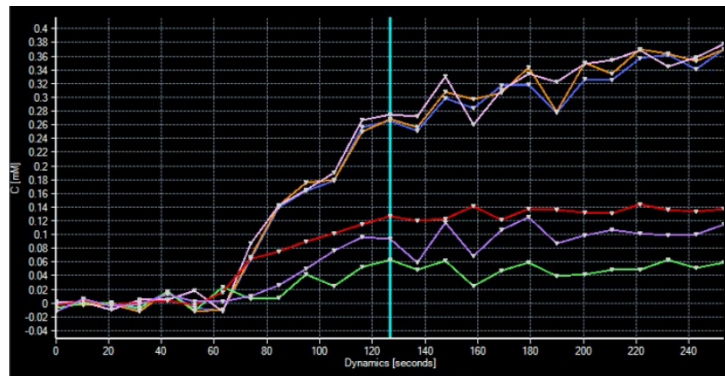
**Şekil 2.4.** Kanser hastasına ait görüntüler. Periferal zonda sağ posterolateralde T2 hipointensitesi (a), DAG'de difüzyon kısıtlılığı (b), ADC haritasında düşük intensite (c) ve DKG'de erken arteriyel kontrastlanma (d) izlenmektedir. Kep haritasında (e) lezyonda belirgin artmış Kep değerleri (kırmızı odak), Ve haritasında (f) lezyon normal periferal gland ile aynı hatta daha homojen koyu renkte izlenmektedir.



**Şekil 2.5.** Şekil 2.4.'deki kanser hastasından elde edilen sinyal intensitesi - zaman eğrileri. En üstte yer alan üç grafik lezyondan yapılan ölçümler olup hızlı wash-in gösterdiği (dik yukarı eğim), hızla TTP değerine ulaştığı ve ardından kontrastın wash-out'a uğradığı (Tip 3 eğri paterni) görülmektedir.

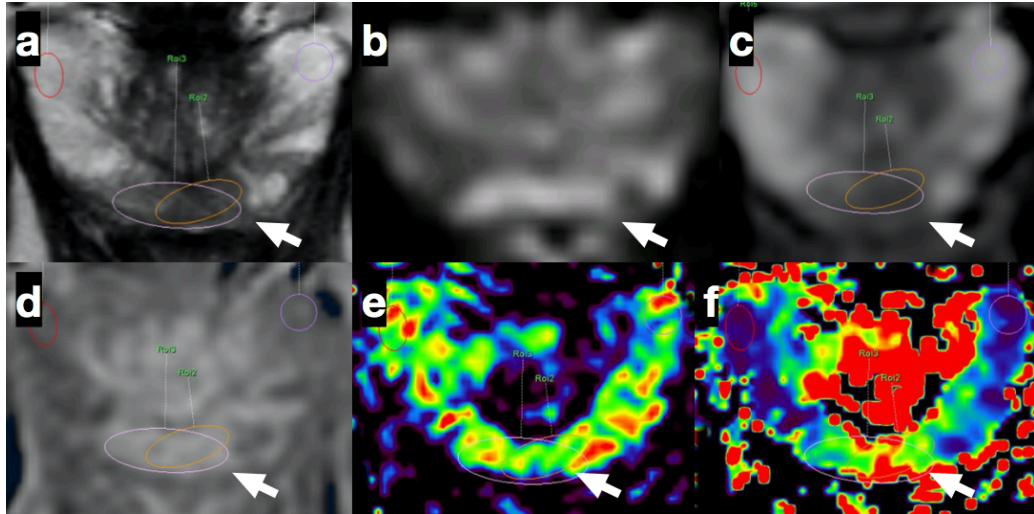


**Şekil 2.6.** Prostatit hastasına ait görüntüler. Periferal zonda sol posterolateralde T2 hipointensitesi (a), DAG'de difüzyon kısıtlılığı (b), ADC haritasında düşük intensite (c) ve DKG de erken arteriyel kontrastlanma (d) izlenmektedir. Kep haritasında (e) lezyon normal çevre periferik gland dokusu ile benzer görünümde, Ve haritasında (f) lezyonda artmış değerlere bağlı lokal kırmızı renk yoğunluğu izlenmektedir.



**Şekil 2.7.** Şekil 2.6.'da yer alan prostatit hastasından elde edilen sinyal intensitesi – zaman eğrileri. En üstte yer alan üç grafik lezyondan yapılan ölçümler olup progresif artan kontrastlanma, uzun TTP süresi ve Cmax değerine oldukça geç ulaştığı izlenmektedir.





**Şekil 2.8.** Normal grupta yer alan hastaya ait görüntüler. Periferel zonda posteriorda T2 hipointensitesi (a), DAG'de difüzyon kısıtlılığı (b), ADC haritasında düşük intensite (c) ve DKG de erken arteriyel kontrastlanma (d) izlenmektedir. Kep haritasında (e) lezyon normal çevre periferik gland dokusu ile benzer görünümde, Ve haritasında (f) lezyonda artmış değerlere bağlı lokal kırmızı renk yoğunluğu izlenmektedir.



**Şekil 2.9.** Şekil2.8.'da yer alan normal gruptaki hastada elde edilen sinyal intensitesi – zaman eğrileri. En üstte yer alan dört grafik lezyondan yapılan ölçümler olup progresif kontrastlanma göstermekte ve kısmen plato yaparak sonlanmaktadır.

## 2.6. Prostat Bezinin Histopatolojik İncelemesi ve Prostat Kanseri Derecelendirmesi

Prostat kanserinde prognostik değerlendirme, hastaların tedavi planı belirlenmesinde, takipte ve olası sonuçların tahmin edilmesinde önemli bir unsurdur. Gleason skorumla sistemi prostat kanserinin histopatolojik derecelendirmesinde standart yaklaşımdır ve prostat kanseri prognozu hakkında bilgi verir. Bu yöntemle prostat bezi hücreleri patolojik tarafından mikroskopik olarak incelenip atipi derecesine göre Gleason skoru belirlenir (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** Prostat bezinin histopatolojik değerlendirilmesi (Gleason skoru)

<b>Gleason 1</b>	Küçük ve düzenli glandüler dokudan oluşur, normal prostat dokusunu andırır. İyi diferansiyasyon kansere karşılık gelir.	
<b>Gleason 2</b>	Glandüler doku korunmuş olmakla birlikte daha büyüktür, stroma artmıştır. Orta derece diferansiyasyon kansere karşılık gelir.	
<b>Gleason 3</b>	Glandüler yapı hala seçilebilir ancak daha düzensizdir, farklı büyüklük ve şekildedirler. İnfiltratif pattern izlenebilir. Orta derece diferansiyasyon kansere karşılık gelir.	
<b>Gleason 4</b>	Glandüler yapı çok azalmış olup neoplastik hücre kümelerinin stromal infiltrasyonu belirgin hale gelmiştir. Kötü diferansiyasyon kansere karşılık gelir.	
<b>Gleason 5</b>	Glandüler elemanlar izlenmez, sadece neoplastik hücreler belirgindir. Anaplastik kansere karşılık gelir.	

2014 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) Konsensüs Konferansı'nda, güncel bilgiler ve kanıta dayalı olarak, Gleason derecelendirmesinde önemli düzenlemeler yapılarak ISUP tarafından ve 2016 yılında WHO tarafından yayımlanmıştır (62, 63).

ISUP 2014 konsensüs toplantısında, Gleason skorlarının prognostik açıdan beş farklı kategoriye ayrılması kararlaştırılmıştır. Bu kategoriler ISUP grade 1 - 5 olarak belirtilmiştir (62) (Tablo 2.2.).



**Tablo 2.2.** Yeni sınıflandırma sisteminin histopatolojik tanımı (62)

<b>ISUP Grade 1</b>	Gleason Skoru 3+3=6	Düzenli birbirinden ayrı glandüler yapılar
<b>ISUP Grade 2</b>	Gleason Skoru 3+4=7	Çoğunlukla düzenli glandüler yapı ve az miktarda düzensiz/şekilsiz/kaynaşmış/kribriform bezler
<b>ISUP Grade 3</b>	Gleason Skoru 4+3=7	Çoğunlukla düzensiz/şekilsiz/kaynaşmış/kribriform bezler ve az miktarda düzenli glandüler yapı
<b>ISUP Grade 4</b>	Gleason skoru 4+4=8, 3+5=8, 5+3=8	Sadece düzensiz/şekilsiz/kaynaşmış/kribriform bezler veya Farklı oranlarda düzenli glandüler yapı ve glandüler yapı izlenmeyen alanlar
<b>ISUP Grade 5</b>	Gleason skoru 4+5=9, 5+4=9, 5+5=10	Glandüler yapı yok veya nekroz mevcut düzensiz/şekilsiz/kaynaşmış/kribriform bezler izlenebilir.

## 2.7. Prostat Kanserinde Doku Tanısı ve Tedavi

### 2.7.1. MRG Tabanlı Biyopsi Teknikleri

Son on yılda, artan bilgi ve birikim, düşük riskli kanserlerin tespit edilmesinin azaltılıp klinik olarak anlamlı prostat kanserinin saptanmasının artırılması amacıyla ve klinik önemli kanserin lokalizasyonunu saptamak için 12 kadran sistematik biyopsi yerine biyopsi öncesi hedef tespiti sağlayan mpMRG kullanımını desteklemektedir. Üç farklı MRG tabanlı biyopsi tekniği bulunmaktadır (64).

#### 2.7.1.1. Kognitif Füzyon / Görsel Tahmin Tabanlı MRG ile Hedeflenen Biyopsi

Operatör prostat MRG'ye önceden bakıp TRUS kılavuzluğunda yapılan biyopsi sırasında MRG'deki şüpheli lezyonların yerini tahmin edebilir. Bu yöntem, gerçek zamanlı TRUS'de MRG'deki şüpheli lezyonunun güvenilir bir şekilde

eşleştirilmesi sırasında hata yapılabilir ve TRUS kılavuzluğunda hedeflenen biyopside iğnenin MRG'deki şüpheli lezyon üzerinde olduğunun doğrulanması mümkün değildir. Dolayısı ile yüksek derecede operatöre bağımlı bir tekniktir (65). Haffner ve arkadaşları kognitif füzyon kılavuzluğunda biyopsi ile sistematik biyopsiyi karşılaştırdıkları çalışmalarında kognitif füzyon biyopsinin klinik önemi olan kanserleri saptamada daha başarılı olduğunu göstermişlerdir (66).

### **2.7.1.2. Yazılım Tabanlı Ultrason: MRG-TRUS füzyon ile Hedeflenen Biyopsi**

Yazılım tabanlı MRI / TRUS füzyon kılavuzluğunda biyopsi, daha iyi zamansal çözünürlük ve maliyet etkinliği sağlayan gerçek zamanlı TRUS ile daha iyi uzaysal çözünürlük ve daha doğru kanser saptanması sağlayan MRG'nin avantajlarının kombinasyonunu sağlar. Daha önce elde edilen prostat MRG görüntüsü ile gerçek zamanlı TRUS görüntüsü yazılım vasıtası ile birleştirilir. Böylece MRG'deki tümörün sınırları gerçek zamanlı TRUS görüntüsünde üst üste bindirilerek lezyon hedefleme ve örnekleme kolaylaşır (65). Cool DW ve arkadaşları MRI-TRUS füzyon biyopsisinin kanserin tespit edilmesinde Kognitif füzyon biyopsisinden daha üstün olduğunu göstermişlerdir (67).

### **2.7.1.3. MRG Kılavuzluğunda Biyopsi (in-bore)**

Robot yardımcı olarak transrektal biyopsi ve brakiterapi kalıbı ile transperineal biyopsi olmak üzere iki adet doğrudan MRG eşliğinde biyopsi yaklaşımı mevcuttur. MRG eşliğinde yapılan biyopsinin avantajı, MRG ile saptanan lezyonun direk hedeflenmesinin gelişmiş görüntü kaydı ve gerçek zamanlı ultrason görüntüleri ile füzyona gerek kalmadan yapılabilmesidir. MRG uyumlu ekipman gereksinimi, MRG cihazında geçen sürenin tarama ile karşılaştırılınca oldukça uzaması ve prosedür başına daha yüksek maliyet gibi nedenlerle bu yöntem yaygın olarak kullanılmamaktadır (65).

### 2.7.2. Prostat Kanserinde Tedavi

Prostat kanserinde standart tedaviler radyoterapi, cerrahi veya androjen baskılanmasını içerir. Bu tedaviler, cinsel, üriner ve bağırsak fonksiyonlarına potansiyel etki ile hastanın yaşam kalitesini etkiler ve önemli bir risk ve morbidite yaratır. Prostat kanseri için aktif tarama programları, standart tedavilerden kaynaklanan morbidite nedeniyle düşük riskli prostat kanserinin erken tanımlanmasını sağlamıştır ve kanser progresyonuna kadar tedaviyi bekletmek için aktif sürveyansı kullanıma sokmuştur. Standart tedavilerin morbiditeleri nedeniyle, erken ve düşük riskli hastalığın tedavisi için fokal tedaviler de geliştirilmeye ve uygulanmaya başlanmıştır (65).

ESMO klinik uygulama kılavuzlarına göre Prostat kanseri tedavisinde lokal düşük - orta risk, lokal yüksek riskli / lokal ileri evre ve ya metastatik hastalık için olmak üzere üç ayrı tedavi algoritması geliştirilmiştir (68).

Lokal düşük riskli grupta aktif izlem, takip ve geç hormon tedavisi, RT / brakiterapi veya radikal prostatektomi seçenekleri önerilmektedir. Lokal orta riskli grupta aktif izlem, neoadjuvan androjen baskılama tedavisi sonrası RT / brakiterapi veya radikal prostatektomi seçenekleri önerilmektedir. Yüksek riskli lokal / Lokal ileri evre olgularda neoadjuvan androjen baskılama tedavisi sonrası RT ve hormonal tedavi veya radikal prostatektomi önerilmektedir. Metastatik hastalıkta ise Androjen baskılama ve kemoterapi seçenekleri bulunmaktadır (68).

Aktif izlem, düşük riskli hastalığa sahip olanlar olgular için bir seçenektir. Aktif izlem, serum PSA takibi, prostat biyopsisi ve/veya prostat MRG tekrarı ile bir yakın izlem stratejisidir, hastalık progresyonu açısından erken bir kanıt bulunan olgular için de tedavi edici yaklaşımları barındırır (68).

Lokalize prostat kanserinin kontrol altına alınması ve tedavisi için minimal invaziv yaklaşım olan fokal tedavi kavramı ortaya çıkmıştır. Direkt MRG kılavuzluğunda yapılabilen kriyoterapi, lazer ablasyon ve yüksek yoğunluklu ultrason (HIFU) eşliğinde minimal invaziv ablasyon yöntemleri geliştirilmiştir ve şu anda başarı ile uygulanmaktadır.

Fokal tedavi, aktif izlem ve radikal tedavi arasındaki orta yoldur ve daha az morbidite ile kanserin kontrolünü sağlar. Çevredeki organın korunarak kanserin fokal destrüksiyonu, böbrek, karaciğer, meme ve beynin onkolojik tedavisinde yaygın

olarak kullanılmaktadır (69). Fokal tedavi için uygun hasta seçiminde hastalığın lokalize, düşük riskli, düşük hacimli ve prostatın hedeflenebilir bir bölgesinde olduğunu MRG ile saptamak önemlidir. Mp-MRG de fokal lezyon izlenen, Gleason skoru  $\leq 4+3$  ve PSA  $< 20$  ng/ml olan olgular düşük veya orta riskli prostat kanserine sahip olarak sınıflandırılır. Fokal tedavi için lezyon prostatın bir lobuna sınırlı olmalı ve ablatif yöntemle kılavuz olacak (US, MRG) yöntem ile seçilebilir olmalıdır (65).

Fokal tedavi için ideal hasta, tedavi ile tamamen eradike edilebilecek, düşük evre, düşük riskli prostat kanseri olan bir hasta olacaktır. Fokal tedavi, hastalığın kontrol altına alınması amacı ile de kullanılabilir. Kanser kontrolüne yönelik fokal tedavi dominant lezyon veya indeks lezyonu hedef alarak prostat kanserinin doğal seyrini uzatır ve radikal tedavinin morbiditesini geciktirir. Böylece, fokal tedavi izlem süresini uzatabilir ve sadece aktif izlemin hastada yarattığı belirsizlik ve kaygıları hafifletebilir.

Son olarak, fokal tedavi, tek-modalite tedavisi başarısız olabilecek yüksek riskli hastalarda multimodal tedavi yaklaşımının bir parçası olarak kullanılabilir ve böylece radikal tedavi ile ilişkili morbiditeler azalır (65, 69).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Prostat Mp-MRG Çekim Protokolü

Çalışma dahilinde incelenen prostat mp-MRG çekimleri 3T Philips Ingenia (Best, Hollanda) MRG cihazında pelvik koil ile aksiyel-koronal-sagittal T2A, aksiyel ( $b=1500\text{sn}/\text{mm}^2$ ) DAG, aksiyel dinamik kontrastlı inceleme ve pelvik yapıların değerlendirilmesi amacı ile aortik bifurkasyona kadar pelvik postkontrast T1A sekanslar olarak elde olundu.

DK MRG’de düşük molekül ağırlıklı gadolinyum içeren kontrast maddenin (0,1–0,2 mmol/kg konsantrasyonda ve 2-4 mL/sn’lik bir enjeksiyon hızı ile) IV yoldan verilmesi öncesi, verilmesi sırasında ve sonrasında, tüm prostatı dahil ederek 7-10 sn’de bir olmak üzere en fazla 3 mm kesit kalınlığında, piksel boyutu 1 mm’den küçük, 240-300 sn süre ile aksiyel kesitler hızlı gradient eko T1 sekans olarak elde olunur. DKG’den elde edilen kontrastlanma verisinden de perfüzyon haritaları ve farmakokinetik veriler elde edildi. ADC haritalarından da kantitatif olarak ADC değerleri elde olundu.

**Tablo 3.1.** Prostat MRG çekim protokolü (3T Philips Ingenia)

	Kesit Kalınlığı	FOV	TE	TR	b değeri	Flip Angle
T2A aksiyel	3 mm	180x180 mm	120 msn	>4500 msn	-	90 <sup>0</sup>
T2A koronal	3 mm	180x180 mm	120 msn	>4500 msn	-	90 <sup>0</sup>
T2A sagittal	3 mm	250x250 mm	120 msn	>4500 msn	-	90 <sup>0</sup>
DAG	4 mm	222x222 mm	<90 msn	>3000 msn	1500 sn/mm <sup>2</sup>	90 <sup>0</sup>
DKG	3 mm	303x303 mm	1,7 msn	3,7 msn	-	8 <sup>0</sup>
T1A Postkontra	3 mm	180x180 msn	8 msn	530 msn	-	90 <sup>0</sup>

### 3.2. Hasta Seçimi

Ocak 2015 ile Şubat 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda prostat kanseri taraması amacı ile 3T Ingenia (Philips, Hollanda) MR cihazında mp-prostat MRG incelemesi yapılan, MRG'de prostatta malignite riski bulunan lezyonlar tespit edilen (PIRADS 3, 4 ve 5) hastalara ait veriler hastane bilgi sisteminden elde edildi. Bu hasta grubundan MRG tetkikleri sonrasında en fazla 2 ay içinde hastanemizde radikal prostatektomi yapılan veya bölümümüz nonvasküler girişimsel radyolojide TRUS eşliğinde kognitif MRG füzyon biyopsisi ile doku tanısı alan hastalar incelendi. Doku tanısı olan hastaların prostat MRG tetkikleri retrospektif olarak malignite şüphesi bulunan lezyon varlığı açısından PIRADS skorları ile yeniden değerlendirildi. Bu hastalardan MRG'de lezyon görülmeyen (görsel değerlendirmede kanser şüphesi bulunmayan), kliniğimizde kognitif biyopsi yapılmamış olan (rastgele biyopsi yapılanlar), görüntü kalitesi değerlendirmeye elverişli olmayan ve farmakokinetik değerlendirme için görüntüleri iş istasyonuna aktarılamayan veya teknik nedenlerle farmakokinetik değerlendirme yapılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak lezyon büyüklüğü 5 mm üzerinde, PIRADS v2 skoru 3 ve üstünde ve doku tanısı mevcut olan hastaların klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının tekrar değerlendirilmesi sonucunda; TRUS kılavuzluğunda kognitif MRG füzyon biyopsisi ile doku tanısı alan 124, prostatektomi sonrası doku tanısı alan 42 ve takip görüntüleme bulguları ile tanı alan 2 hasta olmak üzere toplam 168 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların MRG tetkikleri kantitatif olarak değerlendirilerek elde edilen veriler analiz edildi.

Hastaların yaş ve PSA değerleri kaydedildi. T2 ağırlıklı görüntülerden prostat hacmi hesaplandı. Kantitatif değerlendirmede DKG'den elde edilen Ktrans, Kep, Ve, Vp, TTP değerleri ve sinyal intensitesi - zaman eğrisi tipleri ile ADC haritasından elde edilen ADC değerleri değerlendirmeye alındı.

Çalışma retrospektif olduğu için hastalardan ayrıca aydınlatılmış onam alınmadı.

### 3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi ve Patoloji Sonuçları ile Eşleştirilmesi

Hastaların her birinin mp-MRG görüntüleri tekrar incelendikten sonra görüntüler PACS sisteminden Philips MRG iş istasyonuna aktarılarak kantitatif ve

semikantitatif parametreler farmakokinetik olarak incelendi. Ayrıca PACS sisteminde ADC haritalarının diğer sekanslar ile korele şekilde kantitatif ölçümleri yapıldı.

Prostatektomi yapılan hastaların lezyon haritaları ve kanser lokalizasyonları patoloji bölümü tarafından şematize edildi. MRG görüntüleri patoloji şemaları ile eşleştirilerek lezyonlara en doğru lokalizasyonda ROI (Region Of Interest) koyulup ölçümler alındı ve bu ölçümlerin ortalama değerleri kaydedildi.

Kognitif biyopsi ile tanı alan hastalarda ise biyopsi alınan prostat zonları dikkate alınıp lezyon saptanan odak ile görüntüleme bulguları eşleştirilerek lezyon lokalizasyonunun optimum olarak tespit edilmesi sağlandı ve ölçümler yapıldı. Ayrıca her iki grupta da MRG'de lezyon lokalizasyonunun saptanması için T2 ağırlıklı görüntüler, DAG ve ADC haritası birlikte incelendi ve lezyon lokalizasyonları optimum şekilde tespit edildi.

Lezyonlar ROI ile seçilip ölçüm alınırken, literatürde de belirtildiği şekilde T2 ağırlıklı görüntüler baz alınmakla birlikte; lezyonun her bir sekans için en belirgin olan bölgesinden, özellikle DKG'lerde belirgin kontrastlanma farkı gösteren ve DAG'de en yüksek difüzyon kısıtlılığı gösteren alanlara karşılık gelen lezyon kısımlarını kapsayacak şekilde çoklu ölçümler alındı. Ölçüm yapılan ROI'nin lezyonu olabildiğince kapsayacak ancak taşmayacak şekilde en belirgin lezyona yerleştirilmesine özen gösterildi. Hem ADC haritalarında hem de DKG analizinde her bir lezyondan ve karşılaştırma amaçlı normal dokulardan en az üçer ölçüm alınarak ortalama değerleri kaydedildi. Hastaların ve ölçüm yapılacak lezyonların seçimi ve ölçümler prostat MRG konusunda tecrübesi olan uzman ve son sene asistanı tarafından birlikte yapıldı.

Elde edilen semikantitatif ve kantitatif parametrelerin lezyonların patolojik tanısı ve doku karakteristikleri ile ilişkisi ve tanısal belirleyicilikleri incelendi. Bu parametreler kullanılarak; doku tanısına gidilmeden önce doku karakteristikleri ve patolojik tanının noninvaziv olarak ön görülüp görülemeyeceği, lezyonlarda benign - malign ayrımı yapılıp yapılamayacağı, kanserlerin patolojik derecesi (ISUP skoru) ile kantitatif ve semikantitatif parametrelerin korelasyon gösterip göstermediği araştırıldı.

Çalışmamızın temelinde kantitatif ve semikantitatif parametrelerin prostat kanserini benign prostat lezyonlarından ayırt etmemizi sağlayıp sağlamadığını, kanser tespitinde tanısal başarılarımızı, pozitif ve negatif öngörü değerimizi arttırıp

arttırmayacağını tespit etmeyi amaçladık. Ancak hem klinik hem de görüntüleme bulguları ile kanser ile en sık karışan prostatitlere ait spesifik parametreler olup olmadığını da araştırarak bu grubun tanısını daha objektif olarak koyup hastalara gereksiz biyopsi yapılmasını önlemeyi de amaçladık. Dolayısı ile hem kansere özgü hem de prostatite özgü parametreleri saptayabilmek amacıyla üç sınıflı değerlendirmeyi de çalışmamıza dahil ettik.

### **3.4. İstatistiksel Yöntem**

Tek tek testlerin hastalar ile sağlamları ayırt etme başarısı; hastalık durumu iki sınıflı olduğunda ROC eğrisi (Receiver Operating Characteristic curve) ve eğri altında kalan alan ile değerlendirildi. En iyi kesim noktaları ROC eğrilerinden (duyarlılık ve seçicilik toplamını en büyük yapan değer) elde edildi.

Hastalık durumu üç sınıflı olduğunda üç yönlü ROC analizi ve yüzey altında kalan hacim ile değerlendirme yapıldı. Burada da en iyi kesim noktaları, doğru sınıflama oranlarını en büyük yapan değerler olarak hesaplandı. Hastalık durumu üç sınıflı olduğunda her bir parametrenin hastalık sınıfları arasındaki farklılığı ve büyüklük olarak sıralaması varyans analizi ve grafik (kutu-çizgi grafiği) yöntemleri kullanılarak değerlendirildi.

Tek tek testlerin başarısının yanı sıra en iyi ayırmsamayı yapabilecek test kombinasyonlarını bulabilmek için, hastalık durumu iki sınıflı olduğunda Lojistik Regresyon, üç sınıflı olduğunda Diskriminant Analizi kullanıldı.

Lojistik Regresyon ya da Diskriminant Analizi ile her bir hasta için elde edilen hasta olma olasılıkları kullanılarak, en anlamlı test kombinasyonunu veren modelin duyarlılık ve seçicilik değerleri hesaplanmıştır. Parametreler arasındaki ilişkiler Spearman Rho korelasyon katsayısı kullanılarak değerlendirildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta Popülasyonu

Çalışma dahilinde 168 hasta incelenmiş olup hastaların yaş ortalaması 65,63'tür (yaş aralığı 44-82). Tanı anındaki ortalama PSA konsantrasyonu 12,35 ng/dL'dir (4,3–22 ng/dL). Ortalama prostat bezi hacmi 56,22 ml'dir (22-115 ml). Lezyonların maksimum boyut ortalaması 14,44 mm'dir (5-43 mm).

Hastaların PIRADS v2'ye göre 6'sı PIRADS 3 (%3,58), 97'si PIRADS 4 (%57,73) ve 65'i PIRADS 5 (%38,69) olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 124'ü (%73,81) nonvasküler girişimsel radyoloji bölümünce TRUS-MRG füzyon ile görüntüleme eşliğinde biyopsi yapılarak, 42'si (%25) radikal prostatektomi sonrası doku tanısı ile, 2 hasta da (%1,19) takip görüntülemeler ile kesin tanı almıştı. Biyopsi ve cerrahi sonrası doku tanısı alan 166 hastanın 94'ünde prostat kanseri, 9'unda kronik inflamasyon olmak üzere 44'ünde prostatit, 30'unda da normal sağlıklı prostat dokusu saptandı.

94 malign lezyonun 5'i tranzisyonel zon (%5,32), 61'i periferik zon (%64,89), 19'u (%20,21) santral zon, 9'u anterior fibroz stroma (%9,58) kaynaklı idi.

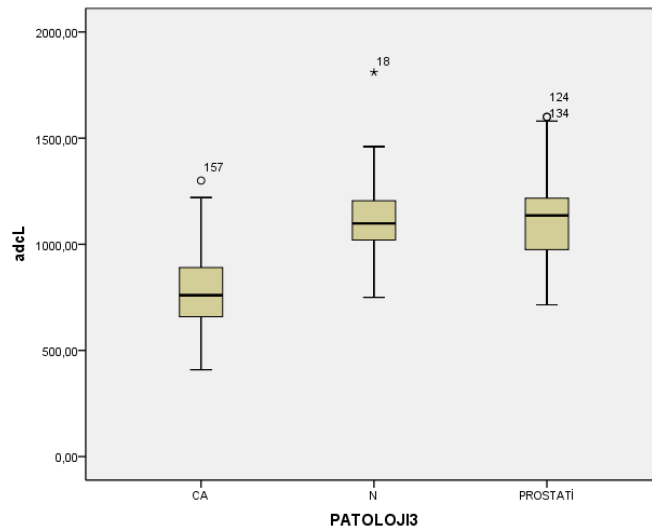
Malign lezyonların 12'si ISUP Grade 1 (%12,77), 37'si ISUP Grade 2 (%39,36), 16'sı ISUP Grade 3 (%17,02), 14'ü ISUP Grade 4 (%14,89) ve 15'i ISUP Grade 5 (%15,96) idi.

### 4.2. Üç Tanı Grubunda Bulgular

MRG'de izlenen lezyonlar doku tanısına göre normal prostat dokusu (normal grup), prostatit ve kanser olmak üzere üç tanı grubu oluşturuldu ve her bir parametrenin ayırt etme başarısı "Üç Yönlü ROC Analizi" ile değerlendirildi ve VUS (Volume Under Surface) değeri ile gösterildi. Ayrıca her bir parametre için istatistiksel olarak en iyi ayırt etme sağlayabilecek alt ve üst kesim noktaları (cut-off) tespit edildi.

ADC değeri ortalaması kanser grubunda benign patolojilere kıyasla belirgin düşüktü. Normal grupta ve prostatit grubunda ise birbirine oldukça yakın ve yüksek değerlerde bulundu (Şekil). Kanser ile normal grup ayırımını sağlayan optimum alt kesim ADC değeri  $890 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , normal grup ile prostatit ayırımını sağlayan optimum üst kesim ADC değeri de  $1170 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak bulundu. Bu kesim

noktaları temel alındığında, ADC değeri  $890 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  altında kanserleri %75,27 tanısal doğruluk oranı ile saptayabildi. Ayrıca  $890-1170 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  aralığında normal grubu %45 ve  $1170 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  üzerinde de prostatitleri %58,6 olasılıkla doğru sınıflayabildi. Prostatit ve normal grup arasında değerler belirgin çakışma göstermekle birlikte, eşik değerler dikkate alındığında ADC değerinin üç grubu ayırt edilebilme başarısı istatistiksel olarak anlamlıydı (VUS: 0,43; VUS güven aralığı 0,34 - 0,51) (Şekil 4.1.).

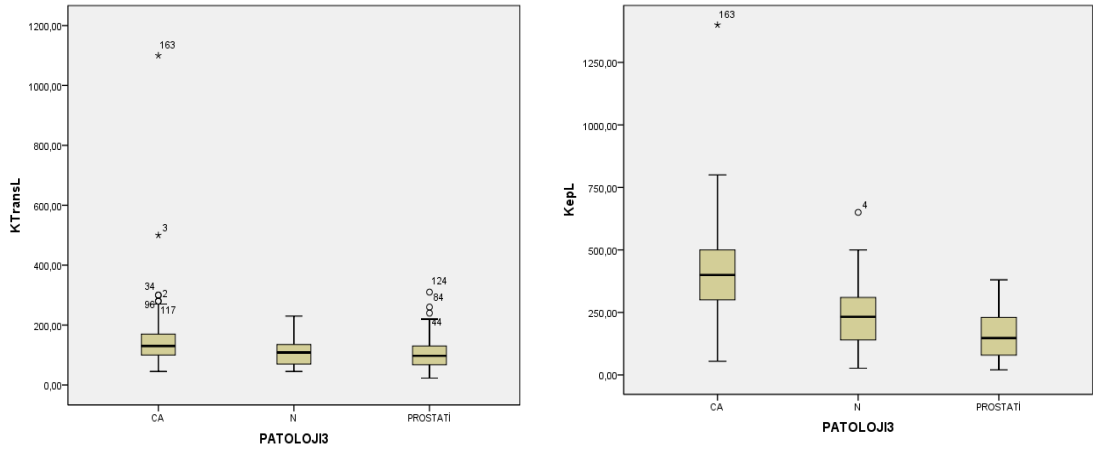


**Şekil 4.1.** ADC değerinin kanser grubunda (CA), normal grupta (N) ve prostatit grubundaki dağılımları.

Farmakokinetik parametrelerden Ktrans ortalaması normal grupta en düşük, kanser grubunda en yüksek bulundu ve eşik değerler dikkate alındığında üçlü grubun ayrımında istatistiksel olarak anlamlı idi. Ktrans kanserlerin %44'ünde  $140 \times 10^{-3}/\text{dk}$ 'nin üzerinde, benign lezyonların da %40'ında  $80 \times 10^{-3}/\text{dk}$ 'nin altında idi ve üç grup arasında dağılım aralığında çakışma mevcuttu.

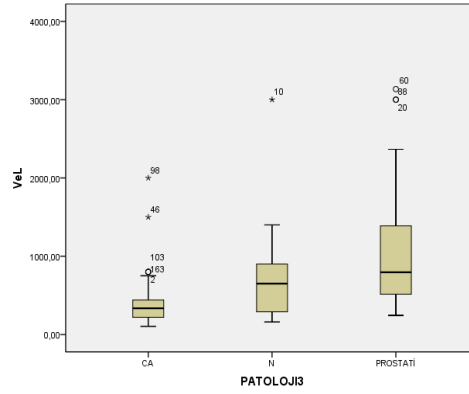
Kep ortalaması prostatit grubunda en düşük, kanser grubunda en yüksekti. Prostatit ve normal grup ayrımını sağlayan optimum alt kesim Kep değeri  $160 \times 10^{-3}/\text{dk}$ , normal grup ve kanser arasında ayırım sağlayabilen optimum üst kesim Kep değeri de  $295 \times 10^{-3}/\text{dk}$  olarak bulundu. Bu kesim noktaları temel alındığında, Kep değeri  $160 \times 10^{-3}/\text{dk}$ 'nin altında iken prostatitleri %59,09;  $160-295 \times 10^{-3}/\text{dk}$  aralığında iken normal grubu %43,33 ve  $295 \times 10^{-3}/\text{dk}$ 'nin üzerinde iken de kanserleri %77,66 oranında doğru

sınıflayabilmekte idi. Normal grup ve prostatitler arasında Kep dağılımlarında kısmen çakışma izlense de kesim değerleri göz önüne alındığında bu üç grubu ayırt edilebilme başarısı istatistiksel olarak anlamlıydı (VUS: 0,47; VUS güven aralığı 0,40 - 0,60) (Şekil 4.2.). Ayrıca Kep lezyon (KepL) değerinin aynı hastanın normal prostat dokusundan ölçülen Kep değerine (KepN) oranı için üst kesim noktası 1,42 olup bunun üstündeki değerler %82,95 doğrulukla kanseri saptayabildi.



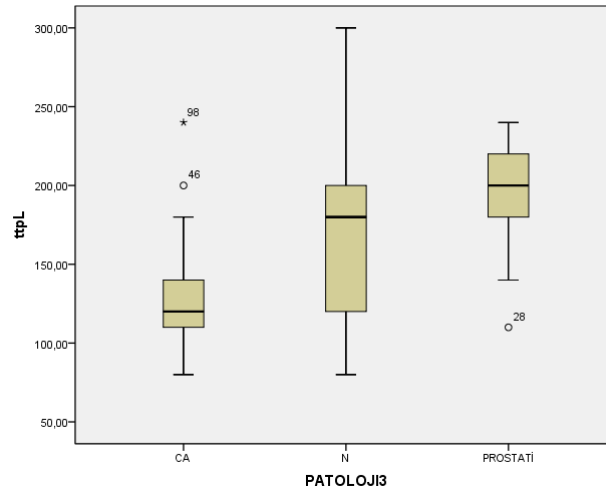
**Şekil 4.2.** Ktrans ve Kep değerlerinin üçlü grupta dağılımları ( $\times 10^{-3}/dk$ )

Ve ortalaması kanser grubunda en düşük, prostatit grubunda en yüksekti. Ve değeri kanserlerin %78,72'sinde  $470 \times 10^{-3}$ 'ün altında, prostatitlerin %38,64'ünde  $1140 \times 10^{-3}$ 'ün üzerindeydi. Ve değeri üç sınıfın ayırt edilmesinde istatistiksel anlamlı başarı gösterdi (VUS: 0,39; VUS güven aralığı 0,33- 0,47). Ve değeri özellikle kanser ve prostatit ayırımında belirgin fark göstermekte olup kanserlerle karşılaştırıldığında prostatitlerde daha yüksekti. Ve değeri dağılımında da normal grup ve prostatitler arasında çakışma mevcuttu ancak prostatitlerde daha yüksek değerler saptandı (Şekil 4.3.).



**Şekil 4.3.** Ve değerlerinin üçlü grupta dağılımları

Semikantitatif parametrelerden TTP (time to peak) değeri ortalaması kanser grubunda en düşük ve prostatit grubunda en yüksek bulundu. TTP değeri 145 s altında iken kanserleri %84,95; 185 s üzerinde iken prostatitleri %65,91 olasılıkla doğru sınıflayabilmekte olup üç grubu ayırt edilebilme başarısı istatistiksel olarak anlamlıydı (VUS: 0,42; VUS güven aralığı 0,34 - 0,55) (Şekil 4.4.).



**Şekil 4.4.** TTP değerinin üçlü grupta dağılımları

Lezyonların Kep/Ktrans oranı ortalamasının en düşük prostatitlerde, en yüksek kanserlerde olduğu görüldü. Kep/Ktrans oranı üç sınıfın ayırt edilmesinde istatistiksel anlamlı başarı göstermemekle birlikte bu oran 2,19'un üzerindeyken %73,40 doğrulukla kanseri saptayabildi.

**Tablo 4.1.** Normal (1) - Prostatit (2) - Kanser (3) olarak üç sınıf alındığında her bir parametrenin ve oranlarının üç sınıfı ayırt edebilme başarısı

PARAMETRE	Üç grup ortalamasının küçükten büyüğe sıralanışı	VUS (Volume Under Surface)	VUS'un %95 Güven Aralığı	KESİM NOKTALARI	DOĞRU SINIFLAMA OLASILIĞI*
ADC (mm <sup>2</sup> /s)	3 1 2	0,43	0.34 0.51	lower=890 upper=1170	0.7527 0.5862 0.4500
Kep (x 10 <sup>-3</sup> /dk)	2 1 3	0.47	0.40 0.60	lower=160 upper=295	0.5909 0.4333 0.7766
Ktrans (x 10 <sup>-3</sup> /dk)	1 2 3	0.23	0.18 0.32	lower=82 upper=140	0.4000 0.3864 0.4468
Ve (x 10 <sup>-3</sup> )	3 1 2	0.39	0.33 0.47	lower=470 upper=1140	0.7872 0.5333 0.3864
Vp (x 10 <sup>-3</sup> )	2 1 3	0.25	0.18 0.33	lower=6.5 upper=14	0.3953 0.4286 0.5269
TTP (s)	2 3 1	0.42	0.34 0.55	lower=145 upper=185	0.8495 0.3333 0.6591
Cmax	1 3 2	0.21	0.15 0.29	lower=0.37 upper=0.8	0.3667 0.6344 0.2273
KepL/KepN	2 1 3	0.50	0.40 0.59	lower=0.5 upper=1.4286	0.3415 0.6429 0.8295
Ktrans/KtransN	2 1 3	0.32	0.22 0.38	lower=2.8409 upper=4.5454	0.6341 0.4643 0.4545
Kep/KTtrans	2 1 3	0.34	0.24 0.43	lower=0.9231 upper=2.1905	0.2727 0.5667 0.7340
Kep/Ve	2 1 3	0.45	0.36 0.56	lower=0.1739 upper=0.6522	0.5000 0.4333 0.7979
Ktrans/Ve	2 1 3	0.52	0.46 0.65	lower=0.1476 upper=0.3571	0.5682 0.5333 0.6596

\* (O parametreye ilişkin kesim noktaları kullanıldığında)

Tablo 4.1.'de yer alan parametrelerden hacim, ADC, Ktrans, Kep, TTP, Ve, KepL/KepN ve KtransL/KtransN birlikte kullanılarak üç gruba doğru sınıflama olasılıkları değerlendirildiğinde, normal dokular %33,3; prostatitler %54,1 ve kanserler de %89,5 olasılıkla doğru tanımlanabildi dolayısı ile özellikle kanserlerde yüksek tanısal doğruluk gösterdi (Tablo 4.2.).

**Tablo 4.2.** Parametrelerin Normal – Prostatit ve Kanser olmak üzere üç sınıfı doğru ayırt etme başarısı

TANI		Öngörülen Grup			Total
		Normal	Prostatit	Kanser	
Sayı	Normal	9	12	6	27
	Prostatit	15	20	2	37
	Kanser	8	1	77	86
%	Normal	<b>33,3</b>	44,4	22,2	100,0
	Prostatit	40,5	<b>54,1</b>	5,4	100,0
	Kanser	9,3	1,2	<b>89,5</b>	100,0

Bu parametreler tek tek göz önünde bulundurulduğunda istatistiksel olarak anlamlı olsa da, parametreler birlikte değerlendirildiğinde üç grubun doğru sınıflamasında ADC, TTP ve Ve birlikte kullanımında istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu üç parametre hastalık grubu üç sınıflı olduğunda en iyi ayırt etme sağlayan test kombinasyonu olup yalnızca bu üç parametre ile normal grup %37,9 olasılıkla, prostatitler %60 olasılıkla, kanserler de %84,9 olasılıkla doğru saptanabilmektedir (Tablo 4.3.).

**Tablo 4.3.** Hastalık grubu üç sınıflı olduğunda en iyi ayırt etme sağlayan test kombinasyonunun (ADC, TTP, Ve) başarısı

TANI		Öngörülen Grup			Total
		Normal	Prostatit	Kanser	
Sayı	Normal	11	11	7	29
	Prostatit	14	24	2	40
	Kanser	12	2	79	93
%	Normal	<b>37,9</b>	37,9	24,1	100,0
	Prostatit	35,0	<b>60,0</b>	5,0	100,0
	Kanser	12,9	2,2	<b>84,9</b>	100,0

Sinyal intensitesi zaman eğrilerinin analizinde üç grup dikkate alındığında eğri tipi önemli farklılık gösterdi (Ki kare = 97,85 P< 0001). Kanserlerde %95,7 oranında Tip 2 ve Tip 3 eğri paterni mevcuttu. Tip 3 eğri kanser grubunda 47 (%50,5) lezyonda, normal grupta 4 lezyonda (%13,3) saptandı. Prostatitlerde ise Tip 3 eğri paterni gösteren lezyon saptanmadı. Prostatitlerde 44 hastanın 37'sinde (%84,1) progresif kontrastlanmayı gösteren Tip 1 eğri, 7'sinde (%15,9) Tip 2 eğri paterni mevcuttu. Dolayısı ile Tip 3 eğri büyük oranda kanseri, Tip 1 eğri paterni de büyük oranda benign patolojileri işaret etmektedir (Tablo 4.4.).

**Tablo 4.4.** Eğri tiplerinin ayırt etme başarısı

TANI	Eğri Tipi			Total
	Tip 1	Tip 2	Tip 3	
<b>Kanser</b>	4	42	47	93
	4,3%	45,2%	50,5%	100,0%
<b>Normal</b>	19	7	4	30
	63,3%	23,3%	13,3%	100,0%
<b>Prostatit</b>	37	7	0	44
	<b>84,1%</b>	15,9%	<b>,0%</b>	100,0%
Total	60	56	51	167
	35,9%	33,5%	30,5%	100,0%

### 4.3. İki Tanı Grubunda Bulgular

Doku tanısı prostatit ve normal prostat dokusu olan grubu benign başlığında birleştirerek, çalışma grubumuzu malign ve benign olarak iki gruba dönüştürüp aynı parametrelerin, iki yönlü ROC analizi ile belirlediğimiz en iyi ayırım noktalarını temel alarak, benign ve malign patolojileri ayırt etme başarılarını değerlendirdik.

ADC değeri kanserlerde düşük, benign grupta daha yüksek (en iyi kesim noktası; 916,5 mm<sup>2</sup>/s) olup istatistiksel olarak anlamlıydı (AUC: 0,881 ve p<0,001; sensitivite %81, spesifisite %86).

Ktrans ortalaması kanserlerde yüksek, benign grupta daha düşük (en iyi kesim noktası; 97,5x10<sup>-3</sup>/dk ) olup istatistiksel olarak anlamlıydı (AUC: 0,667 ve p<0,001; sensitivite %81, spesifisite %49).

Kep ortalaması kanserlerde grubunda yüksek, benign grupta daha düşük (en iyi kesim noktası; 285x10<sup>-3</sup>/dk) olup istatistiksel olarak anlamlıydı (AUC: 0,863 ve p<0,001; sensitivite %80, spesifisite %80).



Vp değeri kanserlerde yüksek, benign grupta daha düşük (en iyi kesim noktası;  $7,75 \times 10^{-3}$ ) olup istatistiksel olarak anlamlıydı (AUC: 0,641 ve  $p=0,002$ ; sensitivite %87, spesifisite %39).

Ve değeri kanserlerde düşük, benign grupta daha yüksek (en iyi kesim noktası;  $465 \times 10^{-3}$ ) olup istatistiksel olarak anlamlıydı (AUC: 0,811 ve  $p<0,001$ ; sensitivite %78, spesifisite %76).

Semikantitatif parametrelerden TTP değeri kanserlerde düşük, benign grupta daha yüksek (en iyi kesim noktası; 147,5 s) olup istatistiksel olarak anlamlıydı (AUC: 0,880 ve  $p<0,001$ ; sensitivite %85, spesifisite %85).

Ayrıca prostat hacmi değerlerinin de benign – malign ayrımı yapılmasında istatistiksel olarak anlamlı oldukları görüldü (AUC: 0,689 ve  $p<0,001$ ). En iyi kesim noktası 43,5 ml olup daha düşük değerler malignite lehine saptandı (sensitivite %46, spesifisite %85).

Bu parametrelerin iki yönlü ROC analizi ile elde edilen ayırım değerlerine göre benign ve malign ayrımında gösterdikleri başarı, sensitivite – spesifisite değerleri ve en iyi kesim noktaları Tablo 4.5.'de görülmektedir.

**Tablo 4.5.** Parametrelerin benign – malign grubu ayırt etme başarıları

	AUC	P	En iyi Kesim noktası	Sensitivite	Spesifisite
<b>Ktrans</b>	0,667	<b>0,000</b>	$97,5 \times 10^{-3}/dk$	<b>0,81</b>	<b>0,49</b>
<b>Kep</b>	0,863	<b>0,000</b>	$285 \times 10^{-3}/dk$	<b>0,80</b>	<b>0,80</b>
<b>Ve</b>	0,811	<b>0,000</b>	$465 \times 10^{-3}$	<b>0,78</b>	<b>0,76</b>
<b>Vp</b>	0,641	<b>0,002</b>	$7,75 \times 10^{-3}$	<b>0,87</b>	<b>0,39</b>
<b>ADC</b>	0,881	<b>0,000</b>	$916,5 \text{ mm}^2/s$	<b>0,81</b>	<b>0,86</b>
<b>TTP</b>	0,880	<b>0,000</b>	147,5 s	<b>0,85</b>	<b>0,85</b>

Lezyon ile aynı hastanın normal prostat dokusundan alınan Ktrans ve Kep değerlerinin oranları olan KtransL/KtransN ve KepL/KepN oranları da kanserlerde daha yüksek, benign lezyonlarda daha düşük olup (en iyi kesim noktaları sırası ile 0,647 ve 1,44; AUC değerleri sırası ile 0,718 ve 0,894) istatistiksel olarak anlamlıydı ve ayırt edici özellikleri artmaktaydı.

Kep/Ktrans oranı kanserlerde daha yüksek (AUC:0,763,  $p<0,001$ ) olup istatistiksel olarak anlamlıydı (sensitivite %92, spesifite %57).

Ve/Vp oranı benign lezyonlarda daha yüksek olup (AUC: 0,797,  $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlıydı (sensitivite: %94, spesifite: %54).

Ktrans/Ve ve Kep/Ve oranları da kanserlerde daha yüksek olup her iki oran da istatistiksel olarak anlamlıydı (Sırasıyla AUC: 0,899 ve 0,864 ;  $p<0,001$ ; sensitivite: %84 ve %84, spesifisite: %82 ve %81'dir.

Kantitatif parametreler (hacim, ADC, Ktrans, Kep, TTP, Ve, KepL/KepN ve KtransL/KtransN) birlikte değerlendirilerek benign ve malign grubun ayrımı yapıldığında benign grupta %87,5, malign grupta da %94,2 oranında doğru ayırimsama yapılabilmektedir. Genel tanısal başarı %91,33 olup, testler birlikte değerlendirildiğinde pozitif prediktif değer (PPD) %91,01 ve negatif prediktif değer (NPD) %91,33'tür (Tablo 4.6.).

**Tablo 4.6.** Parametrelerin (hacim, ADC, Ktrans, Kep, TTP, Ve, KepL/KepN ve KtransL/KtransN) benign – malign ayrımı yapmakta gösterdikleri başarı

TANI	Öngörülen		
	BENIGN	KANSER	Tanısal Başarı Oranı
BENIGN	56	8	<b>87,5</b>
KANSER	5	81	<b>94,2</b>
Genel Tanısal başarı			91,3

**PPD: %91,01 ve NPD: %91,33**

Bu parametreler tek tek göz önünde bulundurulduğunda daha önce belirttiğimiz gibi istatistiksel olarak anlamlı olsa da, birlikte değerlendirilerek tanısal

doğruluk oranları analiz edildiğinde iki grubun ayırt edilmesinde sadece ADC, hacim ve TTP istatistiksel olarak anlamlı birliktelik göstermekte (en iyi ayırım yapabilecek test kombinasyonu) olup yalnızca bu üç parametrenin kombinasyonu kullanıldığında benign grupta %81,3, malign grupta %88,4 tanısal doğruluk elde edilmektedir (Tablo 4.7.).

**Tablo 4.7.** Benign – Malign ayırımında en iyi ayırt etme sağlayan test kombinasyonunun (ADC, TTP, hacim) başarısı

TANI	Öngörülen		
	BENIGN	KANSER	Tanısal Başarı Oranı
BENIGN	52	12	<b>81,3</b>
KANSER	10	76	<b>88,4</b>
Genel Tanısal başarı			85,3

**PPD: %86,36 ve NPD: %83,87**

Kanser hastalarında kantitatif parametreler ile ISUP skoru korelasyonu incelendiğinde ISUP skoru arttıkça ADC değerinin azaldığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ( $p=0,002$ ). ISUP 1 ve 2 arasında ve ISUP 3,4 ve 5 arasında ADC değerleri istatistiksel olarak farklı değil ancak ISUP 1,2 ile ISUP 3,4 ve 5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi (Tablo 4.8. , Tablo 4.9. ve Tablo 4.10.).

**Tablo 4.8.** ISUP gruplarına göre parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri

	ISUP	Sayı	Ortalama	St. Dev
ADC (mm <sup>2</sup> /s)	1	12	<b>953,0833</b>	225,80138
	2	36	<b>837,2500</b>	198,45854
	3	16	<b>744,0000</b>	144,85671
	4	14	<b>702,3571</b>	130,13520
	5	15	<b>702,4667</b>	104,96113
TTP (s)	1	12	130,4167	22,20343
	2	36	123,1111	22,31947
	3	16	131,5625	27,06281
	4	14	129,2857	42,32917
	5	15	118,0000	21,69595
Kep (x10 <sup>-3</sup> /dk)	1	12	346,6667	111,03507
	2	37	400,1351	135,26459
	3	16	417,1250	186,32834
	4	14	472,1429	176,71918
	5	15	463,4000	289,71163
KTrans (x10 <sup>-3</sup> /dk)	1	12	125,8333	71,92146
	2	37	136,0811	57,21712
	3	16	169,0000	111,48991
	4	14	138,9286	54,88374
	5	15	218,6000	250,39734

**Tablo 4.9.** Parametrelerin ISUP ile korelasyonu

	ADC	TTP	Kep	Ktrans
Chi-square	<b>16,642</b>	3,102	5,717	4,315
Asymp. Sig.(P)	<b>,002</b>	,541	,221	,365

ADC değeri hem tüm prostat lezyonları hem de periferik glandda yer alan lezyonlar için ISUP değeri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermektedir. İnternal glandda yer alan 35 lezyonda ise ISUP 5 lezyon bulunmayıp ISUP 4 lezyon bir adet mevcuttur. Sayı azlığının da etkisi ile internal glandda ADC değeri ile ISUP grade arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak internal glandda ISUP 1,2 ve 3 lezyonlarda grade arttıkça ADC değerinin azaldığı gözlenmiştir.

**Tablo 4.10.** ADC değerinin ISUP ile korelasyonu

ISUP SKORU	Sayı	Ortalama ADC (Yüksek dereceli tümörler) (mm <sup>2</sup> /s)	Ortalama ADC (Düşük dereceli tümörler) (mm <sup>2</sup> /s)
4	14	702,3571	
5	15	702,4667	
3	16	744,0000	
2	36		<b>837,2500</b>
1	12		<b>953,0833</b>
Sig.		,186	,326

Diğer parametreler ile ISUP derecesi arasında hem internal gland hem de periferik gland yerleşimli lezyonlar için istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada prostat kanserinin MRG'de benzer bulgular verebilen ve kanserle karışan ve sağlıklı normal prostat dokusundan ve prostatitlerden ayırt edilmesinde tanısal doğruluğu arttırmak ve kanserlerde tümör agresivitesini değerlendirmek için DK-MRG ve ADC haritaları kantitatif olarak incelendi.

DKG ve DAG'nin kantitatif analizi prostat kanserinde bir çok çalışmaya konu edilmiş olup özellikle kanser ile benign dokunun ayırt edilmesinde hangi parametrelerin en iyi ayırt edici olduğunun ortaya çıkarılması için patolojik kanser odağı kendisine karşılık gelen DKG, ADC haritaları ve parametre haritalarıyla eşleştirildi. Literatürde prostat kanserinin; konsantrasyon-zaman eğrisinden elde edilen semikantitatif parametreler, farmakokinetik model uygulanarak elde edilen kantitatif parametreler veya ADC değeri ile ilişkileri çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (44, 49, 50, 52, 53, 55, 61).

Bu çalışmada daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, benign prostat dokusu ile karşılaştırıldığında prostat kanserinin kontrastlanma özelliklerinde farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Kanser dokusunda kantitatif parametrelerden Ktrans ve Kep benign dokular ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olup daha önce yapılan çalışmalar ile uyumludur (70-72). Benzer şekilde Vp kanser dokusunda benign dokulara göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Çalışmamızdaki major bulgulardan biri de kanser dokusunda ADC ve TTP değerinin benign prostat dokusundan anlamlı derecede daha düşük olması idi. Son olarak kanserlerde, önceki çalışmalar ile uyumlu olarak ADC ve ISUP grade arasında anlamlı korelasyon bulundu ve tümör agresivitesinin değerlendirilmesinde ADC değeri iyi bir tanısal performans gösterdi.

Kanser dokusunda artan Ktrans ve Kep'in artan mikrodamar yoğunluğu ve sızıntılı vasküler yapılar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (71). Bu durum bizim çalışmamızda gösterdiğimiz kanser dokusundaki Vp artışını da açıklamaktadır. Ktrans, Kep ve Vp değerlerinin kanser dokusunda artışının; kan akımı, vasküler geçirgenlik ve mikrovasküler dolaşımdaki değişkenliklerin (mikrovasküler akım, fraksiyonel hacim, yüzey alanı ve geçirgenlik artışı) sinerjistik bir etkisi sonucu oluştuğu ve tümöral neoanjiyogenezi yansıttığı söylenebilir. Bu bizim çalışmamızda malign - benign ayrımında bu parametrelerin neden anlam ifade ettiğini açıklayabilir.

Çalışmamızda; ADC, Ve ve TTP değeri kanser olgularında daha düşük; Ktrans ve Kep değeri de benign durumlarda daha düşük bulunmuş olup hem malign - benign ayırımında hem de normal doku, prostatit ve kanserden oluşan üçlü grubun ayırımında yüksek tanısal doğruluk göstermişlerdir. Daha önce yapılan çalışmalarda ADC değerinin ve perfüzyon parametrelerinden Ktrans ve Kep değerinin prostat lezyonlarında malign - benign ayırımı yapılmasındaki etkinlikleri gösterilmiştir (72-75). Chen ve arkadaşları çalışmalarında Ktrans ve Kep değerinin kanser dokusunda anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir, Ve değerinde ise malign ve benign dokular arasında anlamlı fark saptamamışlardır (76).

Klinik ve MRG bulguları ile maligniteyi en çok taklit eden prostatitlerin maligniteden ayırt edilmesine yönelik kantitatif ve perfüzyon parametrelerine dayalı, patoloji sonuçları ile korele edilmiş çalışma henüz literatürde yer almamaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda Ve değerinde malign ve benign dokular arasında anlamlı fark saptanmamıştır (61, 74, 76). Hatta bazı çalışmalarda Ve'nin prostat kanserlerinde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (70, 77). Ancak biz çalışmamızda Ve'nin prostat kanserlerinde daha düşük, prostatitlerde ise anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu tespit ettik. Ve, ekstrasvasküler ekstrasellüler volümü göstermekte olup, artan hücresellik ve neovaskülarite nedeniyle kanser dokusunda azalmaktadır. Prostatitlerde ise inflamasyona sekonder interstisyel sıvı miktarında artışa bağlı olarak artış göstermektedir. Zaten prostat kanserinde azalan ADC değeri bize lezyonun kompakt hücresel elemanlardan oluştuğunu ve daha az ekstrasvasküler ekstrasellüler sıvı içerdiğini göstermektedir.

Prostatitler ayrı bir antite olarak ele alındığında; kanser, normal doku ve prostatitlerden oluşan üçlü grubu en iyi ayırt edebilen parametre ADC değeridir. ADC değeri malign lezyonlarda belirgin düşük bulunmuş olup hem benign-malign ayırımı hem de normal doku, prostatit ve kanserden oluşan üçlü grubun ayırt edilmesinde yüksek tanısal doğruluk göstermiştir.

Sung ve arkadaşları (71) prostat kanser varlığının belirlenmesinde Kep için ayırım değerini  $353 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ , Peng ve arkadaşları (72) da Ktrans için ayırım değerini  $257 \times 10^{-3} / \text{dk}$  olarak bildirmişlerdir. Cho ve arkadaşları (74) çalışmalarında periferel zonda Ktrans için ayırım değerini  $184 \times 10^{-3} / \text{dk}$  (sensitivite %83; spesifisite %100), Kep için ayırım değerini  $695 \times 10^{-3} / \text{dk}$  (sensitivite %83, spesifisite %77) ve ADC değeri için

ayrım değerini  $1340.5 \text{ mm}^2/\text{s}$  (sensitivite %100; spesifisite %95) olarak bildirmişlerdir. Ayrıca Ktrans ve Kep değerlerinin periferel zonda Gleason skoru ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Prostat kanseri varlığını belirlemek için bizim bulduğumuz ayrım değerleri (cut-off) Ktrans için  $97,5 \times 10^{-3}/\text{dk}$ , Kep için  $285 \times 10^{-3}/\text{dk}$  ve ADC için  $916,5 \text{ mm}^2/\text{s}$ 'dir.

Sinyal intensitesi zaman eğrilerinin tipi ve bu eğrilerden elde edilen semikantitatif parametreler, gadolinyum kontrast maddesinin uygulanmasından sonra zaman içinde dokuların sinyal yoğunluğunu değerlendirerek mikrovasküler değişiklikler ve dokuların neovaskülaritesi hakkında bilgi vermektedir (44, 78). Semikantitatif parametreleri normal dokularda, kanserlerde ve prostatitlerde ölçerek lezyon karakterizasyonuna katkısı olup olmadığını inceledik. Bulgularımız TTP değerinin kanserlerde normal prostat dokusu ve prostatitlerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir. Bu kanser dokusunun daha hızlı ve dik bir eğim ile kontrastlandığını dolayısı ile daha fazla kan akımı aldığını göstermekte olup daha önce yapılan benzer çalışmalar ile uyumludur (44, 78). Prostatitler ve normal prostat dokusunda ise uzamış pik kontrastlanma ile progresif kontrastlanma artışı izlenmiştir. Prostatitlerde inflamasyona sekonder artan vaskülarite ve permeabilite artışı nedeniyle pik kontrastlanma düzeyi ve buna sekonder eğri altı alan (AUC) normal dokudan daha yüksektir ancak bazı kanser lezyonlarında izlenen hızlı kontrast yıkanması prostatitlerde izlenmemektedir. Dolayısı ile progresif ancak yavaş artan kontrastlanma, lezyonda inflamasyona sekonder artan permeabilite nedeniyle kontrastın ekstrasvasküler alana sızması, yüksek  $\text{Ve}$  değerleri görülmesiyle birlikte hızlı kontrast yıkanması izlenmemesi ve Kep değerinin kanser odaklarından önemli derecede daha düşük bulunması prostatitler için daha özgün bulgular olarak karşımıza çıkmaktadır. Böylece kalitatif değerlendirme de DKG'nin tanısal katkısında kısıtlılık yaratan prostatitlerin (44) kanserden ayrımı daha kolay yapılabilmektedir. Sinyal intensitesi zaman eğrilerinin tipi, ilk eğimi ve TTP değeri benign - malign ayrımı yapılmasına katkı sağlamaktadır.

DKG ve DAG multiparametrik MRG'nin standart bileşenleri olup prostat kanserinin saptanması, lokalizasyonu ve evrelendirmesinde önemli bir rol oynamaktadır (53). Çeşitli çalışmalarda multiparametrik MRG kullanarak kanser agresifliğinin belirlenmesi ele alınmış olup ADC değeri, Ktrans ve Kep gibi kantitatif



MRG parametreleri ile Gleason skoru arasında anlamlı korelasyonlar bildirilmiştir (79). Vos ve arkadaşları Ktrans ile Gleason skoru arasındaki pozitif korelasyon olduğunu bildirmişler ve DKG'nin prostat kanserinin biyolojik agresiflik derecesinin tespit edilebilmesini sağlayabileceğini belirtmişlerdir (53).

ADC değerinin düşük riskli ve yüksek riskli prostat kanseri arasında anlamlı farklılık gösterdiği birçok çalışmada gösterilmiş olup prostat kanserinde noninvazif prognostik biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (39, 44, 50, 53, 74, 80-82).

Bizim çalışmamızda da ADC değerinin ISUP grade ile yüksek korelasyon gösterdiği ve yüksek derece kanserlerde (ISUP 3,4 ve 5) düşük dereceli kanserlerden (ISUP 1 ve 2) anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır . Kep ve Ktrans değerleri artan ISUP grade ile korele olarak artış trendi göstermektedir, en yüksek ortalama değerleri ISUP 3,4 ve 5 grubunda, en düşük değerlerde ISUP 1 ve 2 grubunda yer almaktadır ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ve değeri de benign durumlarda yüksek kanserlerde anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Ayrıca Ve ortalaması'da ISUP 3,4 ve 5 de düşük; ISUP 1 ve 2 de ise daha yüksek bulunmuş olup bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Padani ve ark. (70) ve Chen ve ark. (76) da kantitatif farmakokinetik parametrelerden Ktrans ve Kep değerinin prostat kanseri ile benign prostat dokusu ayırımında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ancak tümör grade ile anlamlı ilişkili göstermediğini bildirmişlerdir.

Oto ve ark. (73), prostat kanserinde ADC değeri ile Gleason skorunun yanı sıra, Kep ve mikrodamar yoğunluğu ile Gleason skoru ve diğer perfüzyon parametreleri arasında orta derecede bir korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Peng ve ark. (72), ADC değeri ve Ktrans'ın Gleason skoru ile orta derecede anlamlı ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Literatürde farmakokinetik parametreler ile ilgili çalışmalar arasında bazı tutarsızlıklar olduğu aşikardır. Bunun nedenleri arasında en başta temporal rezolüsyon ve görüntüleme periyodu gibi DK-MRG protokolleri arasında farklılıklar sayılabilir. Sinyal artışının ilk yükselişini gözlemlemek için optimum temporal rezolüsyon ve yıkama aşamasındaki sinyal yoğunluğunun kademeli olarak azalmasını gösterebilecek kadar uzun çekim süresi elde edilmelidir(76). Ayrıca, malign ve benign lezyonlardan elde edilen perfüzyon parametrelerinin ortalama değerleri çalışmalar arasında farklılık

göstermektedir. Çalışmalar arasında farklı Gleason skoru dağılımları olması perfüzyon parametrelerinin farklı ortalama değerlerde ortaya çıkması ve benign-malign ayırımında farklı ayırım değerlerinin tespit edilmesine yol açabilir.

Çalışmada kullanılan farmakokinetik modelde genel ya da hastaya özgü AIF değerinin mi tercih edildiğine bağlı olarak da çalışmalar arasında uyumsuzluklar görülebilir. Bazı yayınlara göre her bir hastadan AIF değerlerinin elde edilmesi ideal olmakla birlikte, bireysel AIF ölçümlerini güvenilir bir şekilde gerçekleştirmek her zaman mümkün olmayabilir (74). AIF değerinin bireysel olarak elde edilmesinde kısıtlılıklar veya bazen görüntüleme alanında ölçüm yapılabilecek uygun bir arter bulunamaması nedeniyle güvenilir bir şekilde bireysel AIF ölçümlerinin yapılması her zaman mümkün değildir (83). Ayrıca bireysel AIF'nin ölçümü genel popülasyon AIF değeri ile karşılaştırıldığında, T2\* etkilerinden daha fazla etkilenir, çünkü yüksek gadolinyum konsantrasyonlarında sinyal yoğunluğu azalır (74). Bu zorluklardan dolayı, sağlıklı bir genel popülasyondan ölçülen genel popülasyon AIF'nin küçük varyasyon ve hatalarda azalma nedeniyle daha güvenilir olup, makul ve kabul edilebilir bir yaklaşım sağladığı düşünülmektedir (74). Biz de çalışmamızda sağlıklı genel popülasyon AIF değerini kullandık. Ayrıca postprocessing algoritmalarındaki farklılıklar da tümör vaskülaritesinde ve parametrelerde gözlenen farklılıkları açıklayabilir. Prostat DKG'nin etkinlik ve faydalarının daha fazla ortaya konabilmesi için, DKG tekniği ve bunu analiz etmek için kullanılan farmakokinetik model daha standart hale getirilmelidir.

Ayrıca lezyonun lokalize edilmesi, lezyon heterojenitesine bağlı olarak ROI'nin lezyonda yerleştirildiği bölgeye bağlı da farklılıklar gözlenebilir. Malign lezyonlar heterojen histolojik yapı gösterebildiği için biz çalışmamızda kantitatif parametrelerin ortalama değerlerini kullandık. Hauth ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hem ortalama hem de median değerleri kullanarak bu parametreleri çalışmışlar ve ortalama değer ile elde edilen verilerde istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir (84). Daha standart bir yaklaşım olarak lezyon ölçümlerini 3D olarak yapmak (volume of interest) tanısal ve prognostik açıdan daha ileri bilgiler elde edilmesini sağlayabilir.

Çalışmalar arasındaki bu tutarsızlığa rağmen, verilerimiz ADC değerinin prostat kanserinden benign prostat dokusunun ve yüksek dereceli prostat kanserinden

(ISUP 3,4 ve 5) düşük dereceli prostat kanserinin (ISUP 1 ve 2) ayırt edilmesinde en güvenilir parametre olduğunu göstermektedir. Kantitatif parametreler malign- benign ayırımında önem arz etmekte olup özellikle kanserin prostatitlerden ayırıcı tanısında gerek kantitatif gerekse semikantitatif parametreler ve ADC değeri biyopsi öncesi tanısal başarıyı arttırabilir, gereksiz biyopsi yapılmasını önleyebilir ve klinik önemi olmayan prostat kanserinin gereksiz aşırı tanı alma riskini azaltabilir. Zang L ve arkadaşları tarafından 2017 tarihinde yayınlanan meta analizde PIRADS v2'nin prostat kanseri tanısında pozitif prediktif değer %54-97 arasında, negatif prediktif değer ise %26-92 arasında değişmektedir (85). Chen ve arkadaşlarının çalışmasında orta ve ileri derecede prostat kanserlerinin saptanmasında PIRADS v2'nin pozitif prediktif değeri PIRADS 4 için %67, PIRADS 5 için %87 olarak bildirilmiştir(86). Görüldüğü üzere PIRADS v2'nin tanısal başarısı çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bizim çalışmamızda PIRADS 3,4 ve 5 hastalarda yalnızca kantitatif ve semikantitatif parametrelere dayalı benign – malign ayırımı yapılmasında %90 üzerinde pozitif ve negatif prediktif değerler elde edildi. Dolayısı ile mp-MRG nin rutin bir bileşeni olan DK-MRG elde olunduktan sonra kısa bir zaman ayırıp kantitatif ve semikantitatif olarak değerlendirmek tanısal doğruluğumuzu arttıracak ve hasta yararına olacaktır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından ilki çalışmanın seçilmiş hasta grubunda (PIRADS 3,4,5 olup doku tanısı olan) retrospektif olarak gerçekleştirilmiş olmasıdır. İkinci olarak; kanser derecelendirmesinde gold standart prostatektomi sonrası tüm glandın patolojik olarak incelenmesi olup bizim çalışmamızda hasta çoğunluğunu TRUS-MRG füzyon rehberliğinde yapılan biyopsiler oluşturmaktadır. Ayrıca biyopsi sonrası patolojik grade ile cerrahi sonrası patolojik grade arasında farklılıklar da olabilmektedir. Üçüncü olarak çalışmamız tek merkezde, tek cihaz modelinin çekimleri ile yapılmıştır ve merkezler arası protokol ve cihaz farklılıkları sonuçları etkileyebilir. Dördüncü olarak çekim yapılan hastaların kiloları, kullanılan kontrast madde türü ve verilmiş hızları farklılık göstermekte olup bu farklılıklar farmakokinetik model ile hesaplanan farmakokinetik parametreleri etkileyebilir. Son olarak farmakokinetik modelin ve AIF değerinin seçimi de çalışmalar arasında farklılıklar göstermekte olup sonuçların genellenmesini ve karşılaştırılmasını güçleştirmektedir.

Sonuç olarak DKG verilerinin analizi basit görsel ya da semikantitatif yaklaşımlar ya da farmakokinetik modeller kullanılarak daha karmaşık standart kantitatif yaklaşımlarla yapılabilir. DKG ve farmakokinetik modeller ve parametreler, konvansiyonel MRG sekanslarının sağladığı anatomik bilgilere fonksiyonel bilgiler ekleyerek prostat kanseri tanısını kolaylaştırmak için büyük bir potansiyel göstermektedir. Prostat kanseri tespitinde DKG'nin etkinliği tartışmasızdır ancak ileriye dönük olarak en önemli unsurlardan biri DKG yorumlanmasına uluslararası standartlar getirilmesidir. Bu çalışmada sunulan sonuçlar, prostat DKG'den elde edilen kantitatif ve semikantitatif parametreler için tümör ve normal prostat değerlerinin standardizasyonuna katkıda bulunmaktadır.

Standardizasyonu artırmak için kantitatif parametrelerin benign-malign ayrımı yapılmasına ve kanser agresivitesinin değerlendirilmesine yönelik fayda ve etkinlikleri daha geniş hasta grubunda, farklı cihazlar arasında ve farklı görüntüleme merkezleri arasında karşılaştırmalar yapılabilir, ölçümlerin tekrarlanabilirliği de araştırılarak bu parametreler çok merkezli çalışmalarla test edilebilir. Ayrıca DKG ve kantitatif parametrelere ait parametrik haritalar, bilgisayar tabanlı karar destek sistemlerinden faydalanılarak yorumun karmaşıklığı azaltılarak klinik pratikte DKG'deki anormalliği saptamak kolaylaşacaktır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7-30.
2. Johnson LM, Turkbey B, Figg WD, Choyke PL. Multiparametric MRI in prostate cancer management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(6):346-53.
3. 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.
4. ACR E AF. Prostate Imaging and Reporting and Data System: Version 2. 2014; Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2.pdf?la=en>.
5. Hoang Dinh A, Melodelima C, Souchon R, Lehaire J, Bratan F, Mege-Lechevallier F, et al. Quantitative Analysis of Prostate Multiparametric MR Images for Detection of Aggressive Prostate Cancer in the Peripheral Zone: A Multiple Imager Study. *Radiology.* 2016;280(1):117-27.
6. Drost FJH, Rannikko A, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Remmers S, et al. Can active surveillance really reduce the harms of overdiagnosing prostate cancer? A reflection of real life clinical practice in the PRIAS study. *Translational Andrology and Urology.* 2018;7(1):98-105.
7. Metzger GJ, Kalavagunta C, Spilseth B, Bolan PJ, Li X, Hutter D, et al. Detection of Prostate Cancer: Quantitative Multiparametric MR Imaging Models Developed Using Registered Correlative Histopathology. *Radiology.* 2016;279(3):805-16.
8. Bhavsar A, Verma S. Anatomic imaging of the prostate. *BioMed research international.* 2014;2014:728539.
9. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2011;40(3):565-75, viii-ix.
10. Yacoub JH, Oto A. MR Imaging of Prostate Zonal Anatomy. *Radiol Clin North Am.* 2018;56(2):197-209.
11. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate.* 1981;2(1):35-49.
12. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *The Urologic clinics of North America.* 2016;43(3):279-88.
13. Kitzing YX, Prando A, Varol C, Karczmar GS, Maclean F, Oto A. Benign Conditions That Mimic Prostate Carcinoma: MR Imaging Features with Histopathologic Correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2016;36(1):162-75.
14. Srodon M, Epstein JI. Central zone histology of the prostate: a mimicker of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Human pathology.* 2002;33(5):518-23.
15. Quick CM, Gokden N, Sangoi AR, Brooks JD, McKenney JK. The distribution of PAX-2 immunoreactivity in the prostate gland, seminal vesicle, and ejaculatory duct: comparison with prostatic adenocarcinoma and discussion of prostatic zonal embryogenesis. *Human pathology.* 2010;41(8):1145-9.
16. Hansford BG, Karademir I, Peng Y, Jiang Y, Karczmar G, Thomas S, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging features of the normal central zone of the prostate. *Academic radiology.* 2014;21(5):569-77.

17. Vargas HA, Akin O, Franiel T, Goldman DA, Udo K, Touijer KA, et al. Normal central zone of the prostate and central zone involvement by prostate cancer: clinical and MR imaging implications. *Radiology*. 2012;262(3):894-902.
18. Ward E, Baad M, Peng Y, Yousuf A, Wang S, Antic T, et al. Multi-parametric MR imaging of the anterior fibromuscular stroma and its differentiation from prostate cancer. *Abdominal radiology (New York)*. 2017;42(3):926-34.
19. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *The American journal of surgical pathology*. 1988;12(8):619-33.
20. 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.
21. Tewari A, Peabody JO, Fischer M, Sarle R, Vallancien G, Delmas V, et al. An operative and anatomic study to help in nerve sparing during laparoscopic and robotic radical prostatectomy. *European urology*. 2003;43(5):444-54.
22. Carnevale FC, Soares GR, de Assis AM, Moreira AM, Harward SH, Cerri GG. Anatomical Variants in Prostate Artery Embolization: A Pictorial Essay. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2017;40(9):1321-37.
23. Lawrentschuk N, Haider MA, Daljeet N, Evans A, Toi A, Finelli A, et al. 'Prostatic evasive anterior tumours': the role of magnetic resonance imaging. *BJU international*. 2010;105(9):1231-6.
24. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *European urology*. 2011;59(1):61-71.
25. Yacoub JH, Verma S, Moulton JS, Eggener S, Aytekin O. Imaging-guided prostate biopsy: conventional and emerging techniques. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2012;32(3):819-37.
26. Coakley FV, Oto A, Alexander LF, Allen BC, Davis BJ, Froemming AT, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Prostate Cancer-Pretreatment Detection, Surveillance, and Staging. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2017;14(5s):S245-s57.
27. Furlan A, Borhani AA, Westphalen AC. Multiparametric MR imaging of the Prostate: Interpretation Including Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Radiol Clin North Am*. 2018;56(2):223-38.
28. Akin O, Sala E, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Ishill NM, Pucar D, et al. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology*. 2006;239(3):784-92.
29. Cohen RJ, Shannon BA, Phillips M, Moorin RE, Wheeler TM, Garrett KL. Central zone carcinoma of the prostate gland: a distinct tumor type with poor prognostic features. *J Urol*. 2008;179(5):1762-7; discussion 7.
30. Oto A, Kayhan A, Jiang Y, Tretiakova M, Yang C, Antic T, et al. Prostate cancer: differentiation of central gland cancer from benign prostatic hyperplasia by using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2010;257(3):715-23.
31. Krieger JN, Lee SWH, Jeon J, Cheah PY, Liong ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. *International journal of antimicrobial agents*. 2008;31(Suppl 1):S85-90.
32. Coker TJ, Dierfeldt DM. Acute Bacterial Prostatitis: Diagnosis and Management. *American family physician*. 2016;93(2):114-20.

33. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, Saliccia S, Lisi D, Osimani M, et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging (1H-MRSI) and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (DCE-MRI): pattern changes from inflammation to prostate cancer. *Cancer investigation*. 2010;28(4):424-32.
34. Rais-Bahrami S, Nix JW, Turkbey B, Pietryga JA, Sanyal R, Thomas JV, et al. Clinical and multiparametric MRI signatures of granulomatous prostatitis. *Abdominal radiology (New York)*. 2017;42(7):1956-62.
35. Bhowmik NM, Yu J, Fulcher AS, Turner MA. Benign causes of diffusion restriction foci in the peripheral zone of the prostate: diagnosis and differential diagnosis. *Abdominal radiology (New York)*. 2016;41(5):910-8.
36. Purysko AS, Rosenkrantz AB. Technique of Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiol Clin North Am*. 2018;56(2):211-22.
37. Rouviere O, Hartman RP, Lyonnet D. Prostate MR imaging at high-field strength: evolution or revolution? *European radiology*. 2006;16(2):276-84.
38. Ullrich T, Quentin M, Oelers C, Dietzel F, Sawicki LM, Arsov C, et al. Magnetic resonance imaging of the prostate at 1.5 versus 3.0T: A prospective comparison study of image quality. *European journal of radiology*. 2017;90:192-7.
39. Hambroek T, Somford DM, Huisman HJ, van Oort IM, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology*. 2011;259(2):453-61.
40. Alonzi R, Padhani AR, Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. *European journal of radiology*. 2007;63(3):335-50.
41. Russo G, Mischi M, Scheepens W, De la Rosette JJ, Wijkstra H. Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging. *BJU international*. 2012;110(11 Pt C):E794-808.
42. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation. *Radiology*. 2010;255(1):89-99.
43. Tan CH, Hobbs BP, Wei W, Kundra V. Dynamic contrast-enhanced MRI for the detection of prostate cancer: meta-analysis. *AJR American journal of roentgenology*. 2015;204(4):W439-48.
44. 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):1277-88.
45. Muller BG, Shih JH, Sankineni S, Marko J, Rais-Bahrami S, George AK, et al. Prostate Cancer: Interobserver Agreement and Accuracy with the Revised Prostate Imaging Reporting and Data System at Multiparametric MR Imaging. *Radiology*. 2015;277(3):741-50.
46. Lin WC, Muglia VF, Silva GE, Chodraui Filho S, Reis RB, Westphalen AC. Multiparametric MRI of the prostate: diagnostic performance and interreader agreement of two scoring systems. *The British journal of radiology*. 2016;89(1062):20151056.
47. 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.

48. Mertan FV, Greer MD, Shih JH, George AK, Kongnyuy M, Muthigi A, et al. Prospective Evaluation of the Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Prostate Cancer Detection. *J Urol*. 2016;196(3):690-6.
49. Tamada T, Sone T, Jo Y, Toshimitsu S, Yamashita T, Yamamoto A, et al. Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2008;28(3):720-6.
50. Turkbey B, Shah VP, Pang Y, Bernardo M, Xu S, Kruecker J, et al. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology*. 2011;258(2):488-95.
51. Vargas HA, Akin O, Franiel T, Mazaheri Y, Zheng J, Moskowitz C, et al. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology*. 2011;259(3):775-84.
52. Franiel T, Hamm B, Hricak H. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer. *European radiology*. 2011;21(3):616-26.
53. Vos EK, Litjens GJ, Kobus T, Hambroek T, Hulsbergen-van de Kaa CA, Barentsz JO, et al. Assessment of prostate cancer aggressiveness using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging at 3 T. *European urology*. 2013;64(3):448-55.
54. Hansford BG, Peng Y, Jiang Y, Vannier MW, Antic T, Thomas S, et al. Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Curve-type Analysis: Is It Helpful in the Differentiation of Prostate Cancer from Healthy Peripheral Zone? *Radiology*. 2015;275(2):448-57.
55. Sanz-Requena R, Marti-Bonmati L, Perez-Martinez R, Garcia-Marti G. Dynamic contrast-enhanced case-control analysis in 3T MRI of prostate cancer can help to characterize tumor aggressiveness. *European journal of radiology*. 2016;85(11):2119-26.
56. Ren J, Huan Y, Wang H, Chang YJ, Zhao HT, Ge YL, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma: correlation with angiogenesis. *Clinical radiology*. 2008;63(2):153-9.
57. Paudyal R, Poptani H, Cai K, Zhou R, Glickson JD. Impact of transvascular and cellular-interstitial water exchange on dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging estimates of blood to tissue transfer constant and blood plasma volume. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2013;37(2):435-44.
58. Fennessy FM, McKay RR, Beard CJ, Taplin ME, Tempany CM. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in prostate cancer clinical trials: potential roles and possible pitfalls. *Translational oncology*. 2014;7(1):120-9.
59. Rata M, Collins DJ, Darcy J, Messiou C, Tunariu N, Desouza N, et al. Assessment of repeatability and treatment response in early phase clinical trials using DCE-MRI: comparison of parametric analysis using MR- and CT-derived arterial input functions. *European radiology*. 2016;26(7):1991-8.
60. Li X, Cai Y, Moloney B, Chen Y, Huang W, Woods M, et al. Relative sensitivities of DCE-MRI pharmacokinetic parameters to arterial input function (AIF) scaling. *Journal of magnetic resonance (San Diego, Calif : 1997)*. 2016;269:104-12.
61. Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, Plotkin A, Trachtenberg J, Wilson BC, et al. Prostate tissue composition and MR measurements: investigating the



relationships between ADC, T2, K(trans), v(e), and corresponding histologic features. *Radiology*. 2010;255(2):485-94.

62. 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: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.

63. 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.

64. Arumainayagam N, Ahmed HU, Moore CM, Freeman A, Allen C, Sohaib SA, et al. Multiparametric MR imaging for detection of clinically significant prostate cancer: a validation cohort study with transperineal template prostate mapping as the reference standard. *Radiology*. 2013;268(3):761-9.

65. Woodrum DA, Kawashima A, Gorny KR, Mynderse LA. Prostate cancer: state of the art imaging and focal treatment. *Clinical radiology*. 2017;72(8):665-79.

66. 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(8 Pt 2):E171-8.

67. 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 American journal of roentgenology*. 2015;204(1):83-91.

68. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26 Suppl 5:v69-77.

69. Marshall S, Taneja S. Focal therapy for prostate cancer: The current status. *Prostate International*. 2015;3(2):35-41.

70. Padhani AR, Gapinski CJ, Macvicar DA, Parker GJ, Suckling J, Revell PB, et al. Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer: correlation with morphology and tumour stage, histological grade and PSA. *Clinical radiology*. 2000;55(2):99-109.

71. Sung YS, Kwon HJ, Park BW, Cho G, Lee CK, Cho KS, et al. Prostate cancer detection on dynamic contrast-enhanced MRI: computer-aided diagnosis versus single perfusion parameter maps. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;197(5):1122-9.

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

73. Oto A, Yang C, Kayhan A, Tretiakova M, Antic T, Schmid-Tannwald C, et al. Diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer: correlation of quantitative MR parameters with Gleason score and tumor angiogenesis. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;197(6):1382-90.

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

75. Gao P, Shi C, Zhao L, Zhou Q, Luo L. Differential diagnosis of prostate cancer and noncancerous tissue in the peripheral zone and central gland using the quantitative parameters of DCE-MRI: A meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(52):e5715.
76. Chen YJ, Chu WC, Pu YS, Chueh SC, Shun CT, Tseng WY. Washout gradient in dynamic contrast-enhanced MRI is associated with tumor aggressiveness of prostate cancer. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2012;36(4):912-9.
77. Cai W, Li F, Wang J, Du H, Wang X, Zhang J, et al. A comparison of arterial spin labeling perfusion MRI and DCE-MRI in human prostate cancer. *NMR in biomedicine*. 2014;27(7):817-25.
78. Kim SH, Choi MS, Kim MJ, Kim YH, Cho SH. Role of semi-quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging in characterization and grading of prostate cancer. *European journal of radiology*. 2017;94:154-9.
79. McCann SM, Jiang Y, Fan X, Wang J, Antic T, Prior F, et al. Quantitative Multiparametric MRI Features and PTEN Expression of Peripheral Zone Prostate Cancer: A Pilot Study. *AJR American journal of roentgenology*. 2016;206(3):559-65.
80. Kitajima K, Takahashi S, Ueno Y, Miyake H, Fujisawa M, Kawakami F, et al. Do apparent diffusion coefficient (ADC) values obtained using high b-values with a 3-T MRI correlate better than a transrectal ultrasound (TRUS)-guided biopsy with true Gleason scores obtained from radical prostatectomy specimens for patients with prostate cancer? *European journal of radiology*. 2013;82(8):1219-26.
81. Woo S, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Preoperative Evaluation of Prostate Cancer Aggressiveness: Using ADC and ADC Ratio in Determining Gleason Score. *AJR American journal of roentgenology*. 2016;207(1):114-20.
82. Tamada T, Prabhu V, Li J, Babb JS, Taneja SS, Rosenkrantz AB. Prostate Cancer: Diffusion-weighted MR Imaging for Detection and Assessment of Aggressiveness-Comparison between Conventional and Kurtosis Models. *Radiology*. 2017;284(1):100-8.
83. Shukla-Dave A, Lee N, Stambuk H, Wang Y, Huang W, Thaler HT, et al. Average arterial input function for quantitative dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of neck nodal metastases. *BMC medical physics*. 2009;9:4.
84. Hauth E, Halbritter D, Jaeger H, Hohmuth H, Beer M. Diagnostic value of semi-quantitative and quantitative analysis of functional parameters in multiparametric MRI of the prostate. *The British journal of radiology*. 2017;90(1078):20170067.
85. Zhang L, Tang M, Chen S, Lei X, Zhang X, Huan Y. A meta-analysis of use of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer. *European radiology*. 2017;27(12):5204-14.
86. Chen F, Cen S, Palmer S. Application of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS v2): Interobserver Agreement and Positive Predictive Value for Localization of Intermediate- and High-Grade Prostate Cancers on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Academic radiology*. 2017;24(9):1101-6.



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -505

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 06 MART 2018 SALI  
**Toplantı No** : 2018/07  
**Proje No** : GO 18/232 (Değerlendirme Tarihi: 20.02.2018)  
**Karar No** : GO 18/232-10

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Mustafa Nasuh ÖZMEN' in sorumlu araştırmacı olduğu ve Dr. Aycan UYSAL' ın uzmanlık tezi olan, GO 18/232 kayıt numaralı, "Prostat Manyetik Rezonans Görüntülemenin Farmakokinetik Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |                                   |          |                                 |       |
|-----------------------------------|----------|---------------------------------|-------|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU        | (Başkan) | 10 Doç. Dr. Gözde GİRGIN        | (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU   | (Üye)    | 11 Doç. Dr. Fatma Visal OKUR    | (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA     | (Üye)    | 12. Doç. Dr. Can Ebru KURT      | (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM        | (Üye)    | 13. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL | (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU | (Üye)    | 14. Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ    | (Üye) |
| İZİNLİ                            |          |                                 |       |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL      | (Üye)    | 15. Yrd. Doç. Dr. Müge DEMİR    | (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN      | (Üye)    | 16. Öğr.Gör.Dr. Meltem ŞENGELEN | (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNE   | (Üye)    | 17. Av. Meltem ONURLU           | (Üye) |
| İZİNLİ                            |          |                                 |       |
| 9. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU   | (Üye)    |                                 |       |