



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERLİ OLGULARDA ÖLÇÜLEN ADC VE SUVMAX  
DEĞERLERİNİN HİSTOPATOLOJİK EVRE, PERİNÖRAL İNVAZYON VE KEMİK  
METASTAZI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI VE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Abdullah Enes ATAŞ

UZMANLIK TEZİ

KONYA - 2021





T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERLİ OLGULARDA ÖLÇÜLEN ADC VE SUVMAX  
DEĞERLERİNİN HİSTOPATOLOJİK EVRE, PERİNÖRAL İNVAZYON VE KEMİK  
METASTAZI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI VE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Abdullah Enes ATAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ülkü KERİMOĞLU

KONYA - 2021



## TEŞEKKÜR

Radyoloji eğitimim boyunca bana her konuda desteğini esirgmeden bilgi ve tecrübelerinden faydalanmamı sağlayan, maddi ve manevi yanımda olan tez danışmanım Dr. Ülkü Kerimoğlu'na,

Radyoloji camiasına katıldığım günden bugüne dek bana ışık tutan ve pek çok şeyi borçlu olduğum saygıdeğer hocalarıma,

Bu tezin vücuda gelmesini sağlayan istatistiksel analiz ve grafik çizimi başta olmak üzere ince detaylarda yardımcı olan Dr. Zeki İlhan'a,

Gece-gündüz demeden her şeyimi paylaştığım kâh güldüğümüz, kâh üzüldüğümüz günlerde beraber olduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma,

Her daim kahrımı çeken, yüzümü güldüren, bir an olsun bile yanımdan ayrılmayan çok kıymetli eşime

Teşekkürü bir borç bilirim.

**Mart 2021**

**Dr. Abdullah Enes Ataş**

## ÖZET

# PROSTAT KANSERLİ OLGULARDA ÖLÇÜLEN ADC VE SUVMAX DEĞERLERİNİN HİSTOPATOLOJİK EVRE, PERİNÖRAL İNVAZYON VE KEMİK METASTAZI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI VE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Abdullah Enes ATAŞ

## UZMANLIK TEZİ

KONYA-2021

**Amaç:** Bu çalışmada, prostat kanseri evrelemesinde kullanılan Ga-68 PSMA PET/BT ve Multiparametrik Prostat MRG incelemeleri olan prostat kanserli olgularda, görüntüleme yöntemlerinden elde edilen kantitatif değerlerin, histopatolojik evre, perinöral invazyon ve kemik metastazı ile ilişkisi araştırılarak, hastalığın agresifliğini öngörme düzeyinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada; Eylül 2018 – Aralık 2020 tarihleri arasında histopatolojik tanısı kesinleşmiş, tedavi öncesi evreleme için PET/BT ve MRG çekilmiş prostat kanserli 81 olguda, elde edilen kantitatif değerler, hastalığın seyrini belirleyen diğer faktörler ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen ADC ve SUVmax değerlerini kullanarak; hastaların histopatolojik evresi, perinöral invazyon, kemik metastazı bulgularını karşılaştırarak, bu kantitatif değerlerin, hastalar için prognostik açıdan prediktif değerinin olup olmadığı araştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 81 erkek hastaların Gleason ISUP evreleri sırasıyla, %7.41'i (n=6) evre 1, hastaların %14.81'i (n=12) evre 2, hastaların %14.81'i (n=12) evre 3, hastaların %13.58'i (n=11) evre 4, hastaların %49.38'i (n=40) evre 5 prostat kanserine sahiptir. Hastalardan 51'inde (%62.9) perinöral invazyon var iken, 30'unda (%37) perinöral invazyon yoktur. Hastalardan 50'sinde (%61.7) kemik metastazı yok iken 31 hastada (%38.2) kemik metastazı tespit edilmiştir.

Hastalardan yapılan ölçümlerde; ortalama ADC  $0.49 \pm 0.11$  mm<sup>2</sup>/sn, ortanca SUVmax değeri 11.47 (4.8-89.76), ortanca SUVmax/ADC oranı 24.08 (7.15-280.5), ortanca prostat volümü 53 (16-150) ml, ortanca serum PSA düzeyleri 33.64 (0.44-860.9) ng/ml, ortanca serbest PSA düzeyleri 4.56 (0.02-50) ng/ml, ortanca PSA dansitesi 0.56 (0.01-53.8) olarak hesaplanmıştır. ADC dışındaki parametreler normal dağılıma uymamaktadır.

ADC ölçümleri arasında gözlemci içi uyum için sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) 0.816, gözlemciler arası uyum için ICC 0.879 bulunmuştur (iyi derecede güvenilir).

ADC, SUVmax, SUVmax/ADC parametreleri ISUP evrelemesine göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadığından ( $p > 0.05$ ), hastalar evre 1-2 (erken evre), evre 3-4-5 (ileri evre) şeklinde gruplandırılmıştır.

Erken ve ileri evre grupları arasında ADC değerleri için istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p = 0.1854$ ). SUVmax, SUVmax/ADC, PSA, serbest PSA, PSA dansite değerleri için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p = 0.000132$ ,  $p = 0.0002717$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.000154$ ). Erken ve ileri evre grupları arasındaki cut-off değerleri SUVmax için 8.09, SUVmax/ADC için 16.29, PSA için 25.32, serbest PSA için 2.93, PSA dansitesi için 0.495 olarak belirlenmiştir (Sırasıyla AUC=0.797, 0.783, 0.825, 0.864, 0.794).

Perinöral invazyon varlığının parametrelerin tümüyle arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Kemik metastazı varlığının ADC, SUVmax, SUVmax/ADC oranı için yapılan karşılaştırmalı analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Kemik metastazının varlığı ile PSA ve serbest PSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p = 0.0036$ ,  $p = 0.001554$ ). Kemik metastazı için cut-off PSA değeri 27.97, serbest PSA değeri 3.85 olarak saptanmıştır (AUC=0.693, 0.710).

ISUP evre 2 ve evre 3 olan hastalar için ADC, PSA, serbest PSA, PSA dansite değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Evre 2 ve 3 hastaların SUVmax ve SUVmax/ADC değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ( $p = 0.02726$ ,  $p = 0.01706$ ). Evre 2 ve 3 arasında cut-off değerleri SUVmax için 12.91, SUVmax/ADC için 24.4 olarak belirlenmiştir (AUC=0.774, 0.778).

Orta ve yüksek riskli hastalar için ADC, SUVmax, SUVmax/ADC ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p = 0.03311$ ,  $p = 0.00652$ ,  $p = 0.002199$ ). Orta ve yüksek risk grupları arasında cut-off değerleri ADC için 0.55, SUVmax için 8.09, SUVmax/ADC için 16.29 olarak belirlenmiştir (AUC=0.673, 0.721, 0.749).

**Sonuçlar:** Çalışmamızın sonucunda, hastaların evrelemesi için yapılan Ga-68 PSMA PET/BT ve multiparametrik prostat MRG tetkiklerinden elde edilen kantitatif ölçümlerin, prognoz açısından kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Tüm parametreler arasında PSA ve serbest PSA değerleri, hastalığın evresi ve kemik metastazını belirleme açısından halen kullanılan en önemli parametredir.

Prostat kanseri odaklarının tespitinde en duyarlı görüntüleme yöntemi PSMA PET uygulamaları ile korele edildiğinde mpMRG'de indeks lezyonun ayırt edilmesi daha kolay hale gelmektedir.

Yüksek riskli olguları belirlemede cut-off değeri ADC için 0.55, SUVmax için 8.09, SUVmax/ADC oranı için 16.29 olarak tespit edilmiştir (AUC=0.673, 0.721, 0.749).

SUVmax ve SUVmax/ADC ölçümlerinin prostat kanserinin erken ve ileri evresini ayırabilmede PSA ve serbest PSA değerleri kadar duyarlı olduğu anlaşılmaktadır.

SUVmax ve SUVmax/ADC oranının aynı zamanda ISUP evre 2 ve evre 3 olan hastaları ayırmada da başarılı olduğu ortaya konmuştur. Bu olguların ayrı evre ve ayrı risk grubunda değerlendirilmesinin gerekliliğini göstermektedir.

Bu çalışmada, perinöral invazyon varlığının tüm parametrelerden bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

ADC ve SUVmax ölçümlerinin yanında, SUVmax/ADC oranı da prostat kanserinin biyolojik davranışını gösterme açısından prognostik faktör olarak gelecek için ümit vaat etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Prostat kanseri, manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografi

## ABSTRACT

# INVESTIGATION AND COMPARISON OF THE RELATIONSHIP OF ADC AND SUVMAX VALUES MEASURED IN PROSTATE CANCER WITH HISTOPATHOLOGICAL STAGE, PERINEURAL INVASION AND BONE METASTASIS

Dr. Abdullah Enes ATAŞ

## MASTER'S THESIS

KONYA - 2021

**Purpose:** In this study, the quantitative values obtained from imaging methods in prostate cancer patients with Ga-68 PSMA PET/CT and Multiparametric Prostate MRI examinations used in prostate cancer staging were investigated with the histopathological stage, perineural invasion and bone metastasis, and the level of predicting the aggressiveness of the disease was investigated.

**Materials and Methods:** In this study; between September 2018 and December 2020, the quantitative values obtained in 81 patients with prostate cancer whose histopathological diagnosis was proven and whose pre-treatment staging was performed with PET / CT and MRI were compared with other factors determining the prognosis of the disease. Using the measured ADC and SUVmax values; the significance of these quantitative values for the prognosis of the disease was investigated by comparing the histopathological stage of the patients, perineural invasion and bone metastasis findings.

**Results:** Gleason ISUP stages of 81 male patients included in the study, 7.41% (n = 6) stage 1, 14.81% (n = 12) stage 2, 14.81% (n = 12) stage 3 of the patients, 13.58% (n = 11) of the patients had stage 4, and 49.38% (n = 40) of the patients had stage 5 prostate cancer. While 51 (62.9%) of the patients had perineural invasion, 30 (37%) had no perineural invasion. Bone metastasis was detected in 31 patients (38.2%) while there was no bone metastasis in 50 of the patients (61.7%).

In the measurements made from the patients; mean ADC  $0.49 \pm 0.11 \text{ mm}^2 / \text{s}$ , median SUVmax value 11.47 (4.8-89.76), median SUVmax/ADC ratio 24.08 (7.15-280.5), median prostate volume 53 (16-150) ml, median serum PSA levels 33.64 (0.44- 860.9) ng / ml, median free PSA levels were 4.56 (0.02-50) ng / ml, and median PSA density was 0.56 (0.01-53.8). Parameters other than ADC do not show normal distribution.

Intra-observer agreement between ADC measurements was found to be 0.816 for intra-observer agreement, and for interobserver agreement ICC 0.879 (highly reliable).

Since there was no statistically significant difference when the ADC, SUVmax, SUVmax/ADC parameters were compared according to ISUP staging ( $p > 0.05$ ), the patients were grouped as stage 1-2 (early stage), stage 3-4-5 (advanced stage).

There was no statistically significant difference for ADC values between early and advanced stage groups ( $p = 0.1854$ ). A statistically significant difference was found for SUVmax, SUVmax/ADC, PSA, free PSA, PSA density values ( $p = 0.000132$ ,  $p = 0.0002717$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.000154$ ). The cut-off values between the early and advanced stage groups were determined as 8.09 for SUVmax, 16.29 for SUVmax/ADC, 25.32 for PSA, 2.93 for free PSA, and 0.495 for PSA density (AUC = 0.797, 0.783, 0.825, 0.864, 0.794, respectively).

There is no statistically significant relationship between the presence of perineural invasion and all of the parameters ( $p > 0.05$ ).

In the comparative analysis for the presence of bone metastasis ADC, SUVmax, SUVmax/ADC ratio, no statistically significant difference was found ( $p > 0.05$ ). A statistically significant difference was found between the presence of bone metastasis and PSA and free PSA values ( $p = 0.0036$ ,  $p = 0.001554$ ). The cut-off PSA value for bone metastasis was 27.97, and the free PSA value was 3.85 (AUC = 0.693, 0.710).

There was no significant difference between ADC, PSA, free PSA, PSA density values for patients with ISUP stage 2 and stage 3 ( $p > 0.05$ ). A statistically significant difference was found between the SUVmax and SUVmax/ADC values of stage 2 and 3 patients ( $p = 0.02726$ ,  $p = 0.01706$ ). The cut-off values between stage 2 and 3 were determined as 12.91 for SUVmax and 24.4 for SUVmax/ADC (AUC = 0.774, 0.778).

A statistically significant difference was found between ADC, SUVmax, SUVmax/ADC measurements for intermediate and high risk patients ( $p = 0.03311$ ,  $p = 0.00652$ ,  $p =$

0.002199) The cut-off values between the intermediate and high risk groups were determined as 0.55 for ADC, 8.09 for SUVmax, 16.29 for SUVmax/ADC (AUC = 0.673, 0.721, 0.749).

**Conclusions:** As a result of our study, it was concluded that the quantitative measurements obtained from Ga-68 PSMA PET/CT and multiparametric prostate MRI examinations performed for staging the patients can be used in terms of prognosis.

Among all parameters, PSA and free PSA values are still the most important parameter in determining the stage of the disease and bone metastasis.

When the most sensitive imaging method in detecting prostate cancer foci is correlated with PSMA PET applications, it becomes easier to distinguish the index lesion in mpMRI.

The cut-off value was determined as 0.55 for ADC, 8.09 for SUVmax and 16.29 for SUVmax/ADC ratio in determining high risk cases (AUC = 0.673, 0.721, 0.749).

It is understood that SUVmax and SUVmax/ADC ratio are as sensitive as PSA and free PSA values in distinguishing the early and advanced stages of prostate cancer.

The SUVmax and SUVmax/ADC ratio has also been shown to be successful in separating patients with ISUP stage 2 and stage 3. This indicates the necessity of evaluating these cases in a separate stage and in a separate risk group.

In this study, it has been shown that the presence of perineural invasion is a prognostic factor independent of all parameters.

In addition to ADC and SUVmax measurements, the SUVmax/ADC ratio also holds promise for the future as a prognostic factor in demonstrating the biological behavior of prostate cancer.

**Keywords:** Prostate cancer, magnetic resonance imaging, positron emission tomography

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
TABLOLAR DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1 Prostat Anatomisi.....	1
2.2 Prostat Histolojisi ve Embriyolojisi.....	3
2.3 Prostat Kanseri.....	6
2.3.1 Epidemiyoloji.....	6
2.3.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	6
2.3.3 Klinik Prezantasyon.....	7
2.3.4 Tarama ve Tanı Yöntemleri.....	7
2.3.5 Prostat Biyopsisi.....	8
2.3.6 Gleason Skorlama Sistemi.....	10
2.3.7 Görüntüleme Yöntemleri.....	13
2.3.7.1 Transrektal Ultrason.....	13
2.3.7.2 Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	14
2.3.7.3 Hasta Hazırlığı ve Çekim Protokolleri.....	15
2.3.7.4 Multiparametrik Prostat MRG'nin Değerlendirilmesi ve PI-RADS Skorlaması.....	21
2.3.7.5 Pozitron Emisyon Tomografi Uygulamaları.....	29
2.3.7.6 Kemik Sintigrafisi.....	33
2.3.7.7 Bilgisayarlı Tomografi.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1 Olgu Seçimi.....	35
3.2 Nükleer Tıp Değerlendirmesi.....	35
3.3 MRG Çekim Protokolü.....	35
3.4 Radyolojik Değerlendirme.....	36
3.5 Patolojik Değerlendirme.....	36
3.6 İstatistiksel Analiz.....	37
3.7 Etik Kurul Onayı.....	38
4. BULGULAR.....	38
4.1 Tanımlayıcı Bulgular.....	38
4.2 Evreye Göre Değerlendirme.....	41
4.3 Perinöral İnvazyona Göre Değerlendirme.....	48
4.4 Kemik Metastazına Göre Değerlendirme.....	49
4.5 Gleason Skoru 7 Olan Hastaların Değerlendirilmesi.....	51
4.6 Risk Grubuna Göre Değerlendirme.....	53
5. OLGU ÖRNEKLERİ.....	59
6. TARTIŞMA.....	62
7. SONUÇ.....	69
KAYNAKLAR.....	71
EKLER.....	80

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	: Amerikan Radyoloji Birliği
ADC	: Görünür difüzyon katsayısı
AFS	: Anterior fibromusküler stroma
ANOVA	: Varyans analizi
AUC	: Eğri altında kalan alan
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CG	: Santral gland
CI	: Güven aralığı
CZ	: Santral zon
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
EANM	: Avrupa Nükleer Tıp Derneği
EAU	: Avrupa Üroloji Derneği
ESTRO	: Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği
ESUR	: Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği
FOV	: Görüntüleme alanı
GLOBOCAN	: Küresel kanser gözlemi
ISUP	: Uluslararası Ürogenital Patoloji Derneği
mpMRG	: Multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
PET/BT	: Pozitron emisyon tomografi / bilgisayarlı tomografi
PZ	: Periferel zon
PI-RADS	: Prostat görüntüleme, raporlama ve bilgi sistemi
PSA	: Prostat spesifik antijen
PSMA	: Prostat spesifik membran antijeni
ROC	: Alıcı işletim karakteristiği
SIOG	: Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği
SUVmax	: Maksimum standardize edilmiş tutulum değeri
T1A	: T1 ağırlıklı
T2A	: T2 ağırlıklı
TE	: Eko zamanı
TR	: Tekrarlama zamanı
TRUS	: Transrektal ultrason
TZ	: Transizyonel zon
VIBE	: Volümetrik interpolasyonlu nefes tutmalı inceleme

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Prostat zonlarının karakteristik özellikleri, histolojik içerikleri ve embriyonik kökenleri.....	6
Tablo 2. Avrupa Üroloji Cemiyeti ve diğer toplulukların ortak belirlediği prostat kanserinde risk grubu sınıflaması .....	8
Tablo 3. Uluslararası Ürogenital Patologlar Cemiyeti'nin (ISUP) 2014 yılından beri kullanılmasını önerdiği Gleason skoruna göre ISUP evreleme sınıflaması.....	12
Tablo 4. Türk Radyoloji Derneği tarafından önerilen multiparametrik prostat MRG çekim protokolü .....	21
Tablo 5. PI-RADS v2.1'e göre transizyonel zon için tanımlanan T2A skorlaması.....	25
Tablo 6. PI-RADS v2.1'e göre periferik zon için tanımlanan DAG skorlaması.....	27
Tablo 7. Gleason ISUP evreleme sınıflaması.....	37
Tablo 8. Gleason ISUP evresine göre hasta sayısı.....	38
Tablo 9. Gleason ISUP evrelerine göre perinöral invazyon ve kemik metastazları olan hasta sayıları.....	38
Tablo 10. Perinöral invazyon ve kemik metastazı için çapraz tablo.....	39
Tablo 11. Kullanılan değişkenlerin ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri.....	39
Tablo 12. Karşılaştırma yapılan parametrelerin Spearman korelasyon katsayılarını ve p değerlerini gösteren tablo.....	41
Tablo 13. Erken-ileri evre ayırımına göre değerlendirilen parametreler.....	48
Tablo 14. Prostat kanseri için Avrupa Üroloji Cemiyeti ve diğer toplulukların önerdiği risk sınıflaması.....	54
Tablo 15. Hastaların risk sınıflamasına göre dağılımı.....	54
Tablo 16. ISUP evre 1-2 (erken) ve 3-4-5 (ileri) olarak ayrı gruplarda ölçülen SUVmax değerlerinin evre ile ilişkisi gösteren çalışmalar.....	64
Tablo 17. Erken-ileri evre ayırımına göre değerlendirilen parametreler.....	67
Tablo 18. Kemik metastazı varlığına göre değerlendirilen parametreler.....	68
Tablo 18. Gleason skoru 7 olan evre 2 ve evre 3 hastalar arasında değerlendirilen parametreler.....	68
Tablo 19. Orta-yüksek risk ayırımına göre değerlendirilen parametreler.....	69

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Prostatın zonal anatomisi .....	3
Şekil 2. Yaklaşık 12 haftalık embriyonun şematik görünümü.....	4
Şekil 3. Prostat bezinin histolojik bir kesiti.....	5
Şekil 4. Prostat bezini oluşturan temel yapılar.....	5
Şekil 5. TRUS eşliğinde biyopsi uygulaması.....	10
Şekil 6. Güncel Gleason skorlama sistemine göre hücrelerin paternleri.....	11
Şekil 7. ISUP evresine göre biyokimyasal nüks olmaksızın progresyon oranı.....	12
Şekil 8. Normal prostat bezinin transrektal ultrason ile görünümü.....	13
Şekil 9. Transrektal ultrason ile tespit edilen prostat kanseri olgusu.....	14
Şekil 10. T2A sekansta normal periferel zonun görünümü.....	17
Şekil 11. Yüksek b değeri ile çekilmiş DAG'nin tümör tespitine katkısı.....	19
Şekil 12. Dinamik kontrastlı incelemenin tümör tespitine katkısı.....	20
Şekil 13. PI-RADS v2.1'de yer alan prostata ait sektör haritası .....	23
Şekil 14. PI-RADS'a göre transizyonel zonda T2A lezyonlarına ait skorlama .....	26
Şekil 15. PI-RADS'a göre periferel zon için yapılan DAG ve ADC lezyonlarına ait skorlama....	27
Şekil 16. Dinamik kontrastlı incelemenin tanıya katkısı.....	28
Şekil 17. Prostat görüntüleme, arşivleme ve bilgi sistemi (PI-RADS) v2.1.....	29
Şekil 18. F-18 NaF PET/BT ile kemik metastazlarının gösterilmesi.....	31
Şekil 19. Prostat kanseri evrelemesi için yapılan Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi.....	32
Şekil 20. İleri evre prostat kanserli olguda evreleme için yapılan Ga-68 PSMA PET/BT.....	34
Şekil 21. ADC değerlerinin dağılımını gösteren histogram grafiği.....	40
Şekil 22. ISUP evresi, perinöral invazyon ve kemik metastazına göre çoklu uyum analizi.....	42
Şekil 23. Erken-ileri evre grupları arasında SUVmax için yapılan ROC eğrisi.....	43
Şekil 24. Erken-ileri evre grupları arasında SUVmax/ADC oranı için yapılan ROC eğrisi.....	44
Şekil 25. Erken-ileri evre grupları arasında PSA için yapılan ROC eğrisi.....	45
Şekil 26. Erken-ileri evre grupları arasında serbest PSA için yapılan ROC eğrisi.....	46
Şekil 27. Erken-ileri evre grupları arasında PSA dansitesi için yapılan ROC eğrisi.....	47
Şekil 28. Erken-ileri evre grupları arasında parametrelere ait ROC eğrisi.....	48
Şekil 29. Kemik metastazı varlığı ile PSA değerleri arasında yapılan ROC eğrisi.....	50
Şekil 30. Kemik metastazı varlığı ile serbest PSA değerleri arasında yapılan ROC eğrisi.....	51
Şekil 31. Evre 2 ve 3 hasta gruplarında SUVmax için yapılan ROC eğrisi.....	52
Şekil 32. Evre 2 ve 3 hasta gruplarında SUVmax/ADC için yapılan ROC eğrisi.....	53
Şekil 33. Orta ve yüksek riskli gruplara ADC değerleri için yapılan ROC eğrisi.....	55
Şekil 34. Orta ve yüksek riskli gruplarda SUVmax değerleri için yapılan ROC eğrisi.....	56
Şekil 35. Orta ve yüksek riskli gruplarda SUVmax/ADC değerleri için yapılan ROC eğrisi.....	57
Şekil 36. Orta ve yüksek riskli gruplarda parametreler için yapılan ROC eğrisi.....	58

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanserinde prognozu ve sağkalımı etkileyen en önemli faktörler hastalığın lokal invazyon ve uzak metastaz varlığıdır. Lokal evrelemeyi belirleyen parametre tümör odağının ekstraprostatik yayılım göstermesidir. Bunun da histopatolojik açıdan en önemli karşılığı perinöral invazyon varlığıdır. Hastalığın seyri boyunca kemik metastazı sıkça görülürken, morbiditeyi ve mortaliteyi etkilemektedir.

Prostat kanserinin görüntülemesinde noninvaziv görüntüleme yöntemleri yaygınlaştıkça hastalığın davranışını önceden belirlemek için bazı faktörlerin kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Klinik pratikte risk gruplarının belirlenmesinde PSA değeri ve Gleason ISUP (Uluslararası Ürogenital Patoloji Derneği) evresi kullanılmaktadır.

Multiparametrik prostat MRG (mpMRG), prostat kanserinin tespitinde, biyopsi kılavuzluğunda ve tedavi sonrası takiplerde kullanılan önemli bir görüntüleme metodudur. Lezyonun ortaya konmasında rutin konvansiyonel sekansların dışında difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve dinamik kontrastlı inceleme gibi fonksiyonel sekanslardan da faydalanılmaktadır. Özellikle difüzyon ağırlıklı görüntüler ve bundan elde edilen görünür difüzyon katsayısı (ADC) haritaları, tanıya oldukça katkı sağlayan yöntemlerdendir.

Prostat kanserinin primer odak tespiti, lokal ve sistemik evrelemesi, kemik metastazı tespiti ve nüks takiplerinde moleküler yöntemler de klinik uygulamada giderek önem kazanmaktadır. Bunlarda Ga-68 PSMA PET uygulamaları son yıllarda özellikle orta ve yüksek riskli olgularda sıkça kullanılan ve konvansiyonel metodlara göre daha duyarlı olan bir görüntüleme yöntemidir.

Bu çalışmada amacımız prostat kanserli olgularda evreleme için yapılan mpMRG'de ölçülen ADC değeri ile Ga-68 PSMA PET/BT'de ölçülen SUVmax değerinin histopatolojik evre, perinöral invazyon ve kemik metastazı ile ilişkisini araştırarak kantitatif ölçümlerin prognozda yerinin olup olmadığını saptamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Prostat Anatomisi

Erkek üriner sisteminin aksesuar bir glandı olan prostat bezi, pelviste mesane çıkımında yer almaktadır. Simfizis pubisin posteriorunda, rektumun anteriorunda yerleşmektedir.

Rektum ile bu komşuluğu dijital rektal muayenede kullanılmaktadır. Cevize veya kestaneye benzeten bu konik organın tabanı aşığıya, apeksi yukarıya doğru bakmaktadır.

Prostat bezi; periferel zon (PZ), santral zon (CZ), transizyonel zon (TZ) ve anterior fibromusküler stromadan (AFS) oluşur (Şekil 1).

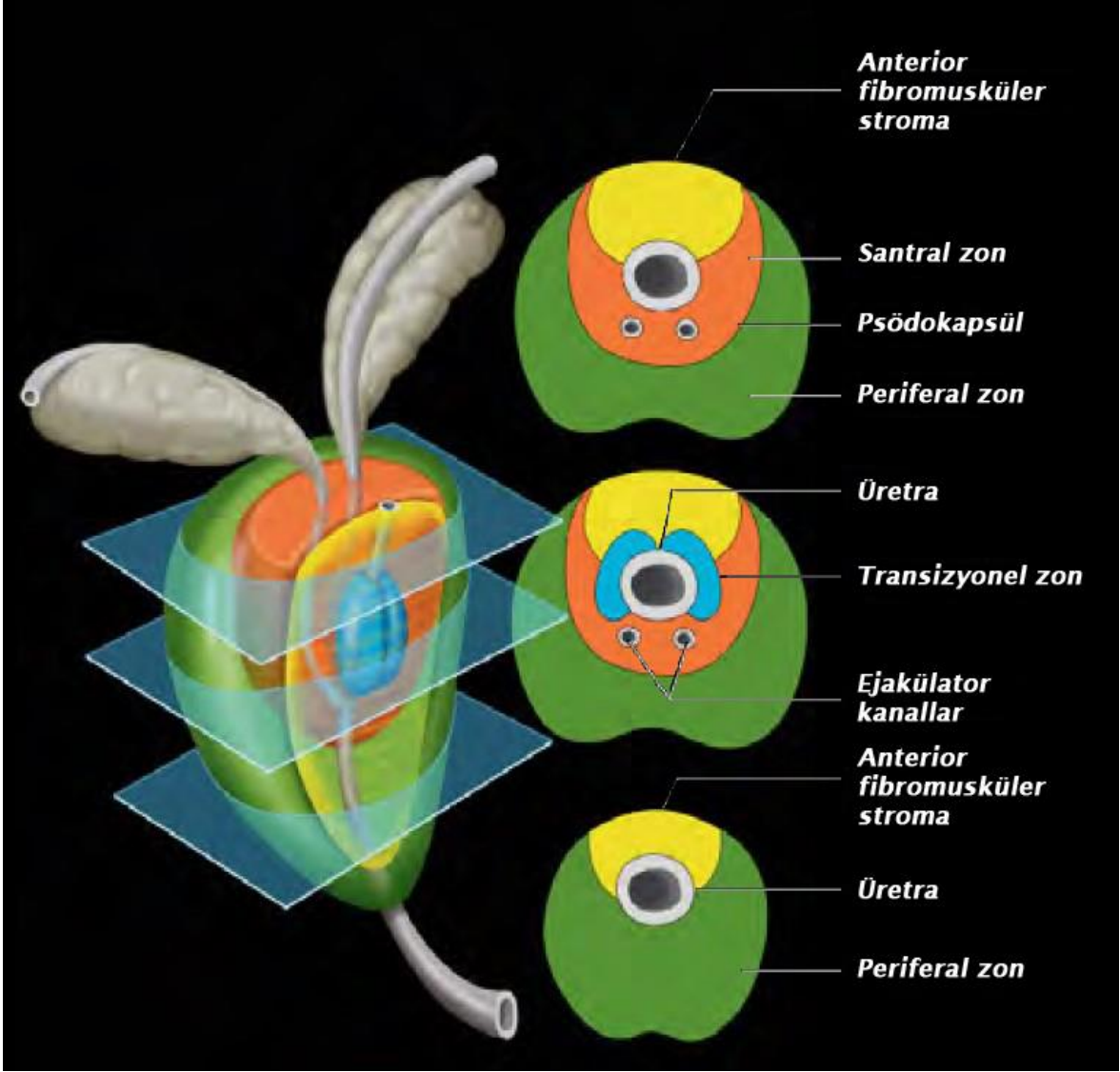
Periferel zon glandüler dokunun yaklaşık %70'ini içererek bezin en büyük bölümünü oluşturur. Prostat kanseri, kronik prostatit, postinflamatuar atrofi en sık bu zonda görülür.

Santral zon, PZ ile TZ arasında yer alır ve glandüler dokunun yaklaşık %25'ini içerir. Wolff kanalından köken alan bu zonun hastalıkları nadirdir.

Transizyonel zon, glandüler dokunun yaklaşık %5'ini içerir iken proksimal prostatik üretrayı sarmaktadır. Benign prostat hipertrofisi bu zonun hastalığıdır.

Anterior fibromusküler stroma, glandin anterior dış yüzeyini oluşturur. Glandüler dokudan mahrum olan bu alan, fibröz ve düz kas dokularından zengindir.

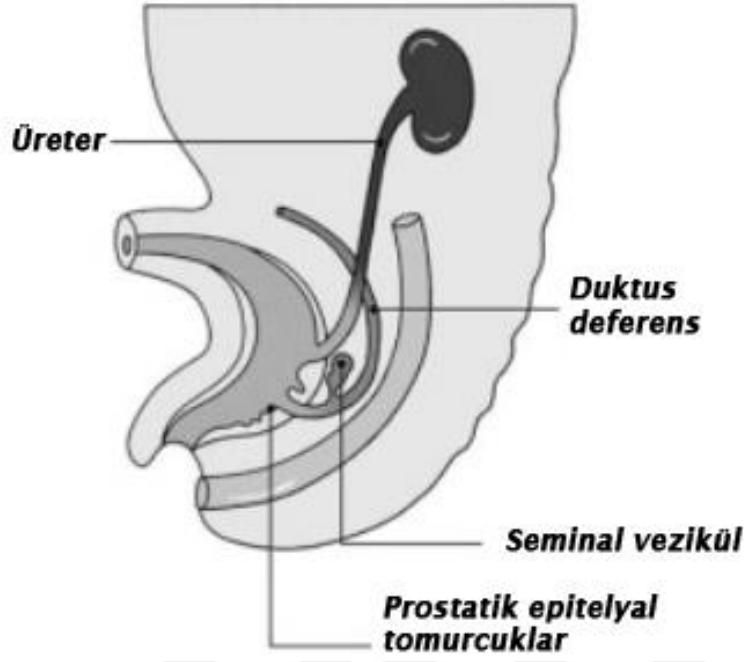
(Bhavsar & Verma, 2014; Engert et al., 1993; Lee et al., 2011)



Şekil 1. Prostatın zonal anatomisi (Federle, 2013).

## 2.2 Prostat Histolojisi ve Embriyolojisi

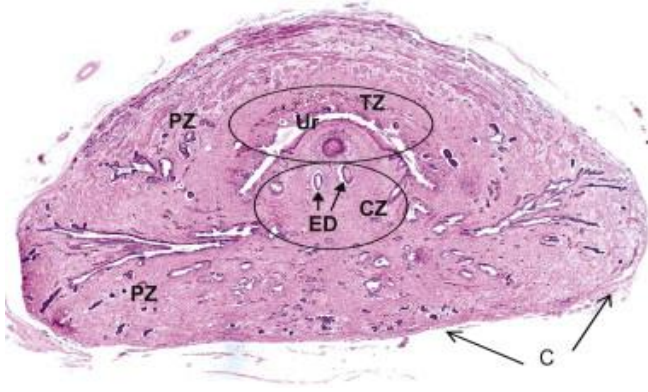
İnsan embriyosu 50 mm'lik boyuta ulaştığında, Müllerian tüberkülde bulunan ürogenital septumun duvarlarından laterale büyüyen epitel tomurcukları, rudimenter prostatı oluşturmaktadır (Şekil 2). Testiküler androjenik hormonların da etkisiyle, bu tomucuklar ürogenital septum mezenkimi içine proliferer olur. Daha sonra prostat lobları oluşur. Prostat bezinin gelişimi, fetal 10. haftada başlayarak yetişkin dönemde tamamlanır (Aaron et al., 2016; Lee et al., 2011; Risbridger & Taylor, 2006).



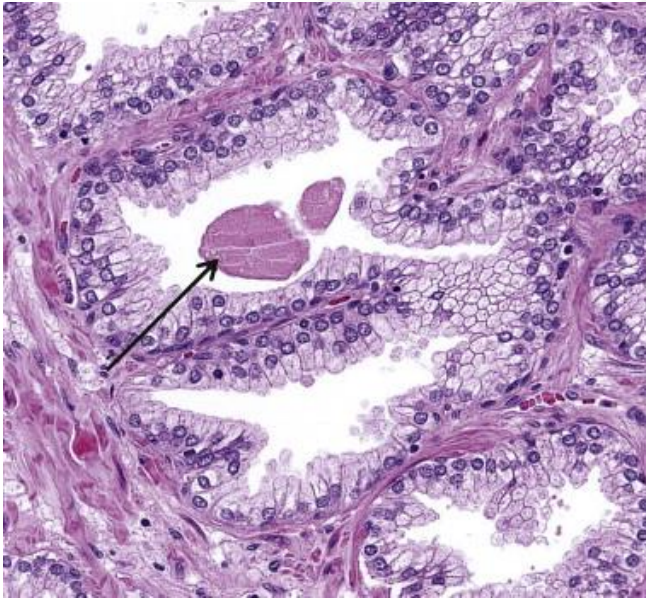
Şekil 2. Yaklaşık 12 haftalık embriyonun şematik görünümü (Risbridger & Taylor, 2006).

Histolojik olarak fibromusküler stroma ve tübüloalveolar glandüler hücrelerden oluşan prostat dokusunun temel epiteli psödostratifiye epiteldir. Bununla birlikte glandüler yapıları fibromusküler stromadan ayıran bazal membranları da bulunmaktadır (Şekil 4).

Basit, küçük yuvarlak şekilli glandlardan oluşan transizyonel zon ve periferel zonun histolojik görünümü birbirine benzemektedir. Santral zon ise kompleks şekilli, geniş ve papiller çıkıntılar içeren glandlar ile birlikte sıkı stroması ile histolojik görünüm olarak diğer zonlardan ayırt edilebilmektedir (Tablo 1) (Bhavsar & Verma, 2014; Knoblaugh & True, 2012; Lee et al., 2011).



Şekil 3. Prostat bezinin histolojik bir kesiti. Prostat bezi bir kapsül ile çevrilidir (C). Periferik zon (PZ), glandın büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Prostatik üretra (Ur), transizyonel zon (TZ) tarafından; ejakülatör duktuslar (ED), santral zon (CZ) tarafından sarılmaktadır (Knoblauch & True, 2012).



Şekil 4. Prostat bezini oluşturan temel yapılar. Kolumnar ve küçük bazal hücrelerin oluşturduğu psödostratifiye epitel dokusu, sekretuar alveolü sınırlandırıyor. Alveolar lümen içinde corpora amylacea görülüyor (ok). Komşu alanlar fibromusküler stroma ile çevrilidir (Knoblauch & True, 2012).

	<i>Santral zon</i>	<i>Transizyonel zon</i>	<i>Periferal zon</i>
<i>Prostat volümüne oranı (%)</i>	25	5	70
<i>Embriyonik kökeni</i>	Wolf kanalı	Ürogenital sinüs	Ürogenital sinüs
<i>Epitel yapısı</i>	Kompleks, büyük poligonal glandlar	Basit, küçük yuvarlak glandlar	Basit, küçük yuvarlak glandlar
<i>Stroma yapısı</i>	Sıkı	Sıkı	Gevşek
<i>Adenokanser oranı (%)</i>	5	25	70
<i>Benign prostat hiperplazisi oranı (%)</i>	0	100	0

Tablo 1. Prostat zonlarının karakteristik özellikleri, histolojik içerikleri ve embriyonik kökenleri (Bhavsar & Verma, 2014; Lee et al., 2011).

## 2.3 Prostat Kanseri

### 2.3.1 Epidemiyoloji

Prostat kanseri, dünyada ve ülkemizde erkek popülasyonda görülen kanserler arasında, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 yılında yaptığı GLOBOCAN isimli çalışmada prostat kanserinin 100.000 kişide insidansı 29.3 ve mortalite hızı 7.6 olarak tespit edilmiştir (Bray et al., 2018). Ülkemizde yapılan son istatistiksel çalışmada Türkiye Birleşik Veri Tabanı'na göre prostat kanseri insidansı 100.000 kişide 35 olarak tespit edilmiştir (Türkyılmaz et al., 2019). ABD'de yapılan çok merkezli bir araştırmada, yaşam süresi boyunca her dokuz erkekten birinde prostat kanseri görülmektedir (Siegel et al., 2020).

### 2.3.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Prostat kanserinin risk faktörlerinin başında yaş gelmektedir. Erkek popülasyonda 40 yaşın altında bu hastalık çok nadir olmakla birlikte, yaş ilerledikçe latent veya klinik anlamlı kanser oranında artış söz konusudur (Delongchamps et al., 2006).

Ailede birinci derecede yakınarda 65 yaş altı prostat kanseri görülmesi de risk faktörü olarak yer almaktadır (Barber et al., 2018). Bu konu ile ilgili özellikle son yıllarda genetik

altyapıyı çözümlmek ve hedefe yönelik tedavi stratejileri geliştirmek amacıyla yapılan araştırmalar hız kazanmıştır.

Etnik olarak Afroamerikalı erkeklerde aynı yaş grubunda diğer etnik kökenlere göre prostat kanseri insidansı daha yüksek tespit edilmiştir (Catalona, 2018).

Beslenmenin prostat kanseri üzerindeki etkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Hayvansal yağdan zengin beslenmenin prostat kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (Kolonel et al., 1999).

Sigara içmenin prostat kanseri insidansı üzerindeki araştırmalar halen sürse de, sigara içen erkeklerde prognozun daha kötü olduğu, hastalığın daha agresif seyrettiği, metastaz oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Foerster et al., 2018).

Erkek cinsiyet hormonu düzeyleri ile prostat kanseri arasındaki ilişki büyük çalışmalara konu olmuş ve prospektif çalışmaların sonucunda hormon düzeyleri ile prostat kanseri arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (Roddam et al., 2008)

### **2.3.3 Klinik Prezantasyon**

Prostat kanserli olgular sıklıkla erken evre ve asemptomatik olsa da, üriner sistem semptomları veya metastatik hastalığa bağlı semptomlar ile başvuru yapabilir. Nonspesifik üriner semptomlar arasında, pollaküri, hematüri, dizüri yer alabilir ve genellikle benign prostat hiperplazisi ile klinik ayrımı yapılması mümkün olmaz. Nadiren de kemik metastazına sekonder kemik ağrıları, sinir kökü basısı, patolojik kırıklar kliniğe başvuru nedeni olabilir.

### **2.3.4 Tarama ve Tanı Yöntemleri**

Prostat kanserinde toplum bazlı taramanın güncel uygulamadaki yeri tartışmalıdır.

Kliniğe herhangi bir nedenle başvuran hastada, parmakla rektal muayenede nodülasyon veya asimetri gibi anormal bulguların varlığı ve laboratuvar testlerindeki prostat spesifik antijen (PSA) değerlerindeki yükselme halinde hasta prostat kanseri için şüpheli kabul edilir. Bu aşamada şüphenin açığa kavuşması için ek inceleme yapılır.

Prostat kanserleri çoğunlukla periferik zondan köken aldığından, sadece dijital rektal muayene ile bile tespit edilebilir. Ancak transizyonel zondan köken alan kanserlerin palpe edilebilme olasılığı düşüktür. Rektal muayene ile tespit edilen kanserlerin yüksek Gleason skoru ile korele olduğu belirtilmiştir (Okotie et al., 2007).

Serumda ölçülen referans değeri <4 ng/ml olarak kabul edilen PSA düzeyi bazı durumlarda geçici olarak yükselebilir. Bunun ekarte edilmesi için tekrarlayan PSA ölçümü yapılması gerekir. Ayrıca PSA düzeyini yükselten BPH, akut veya kronik prostatit gibi benign hastalıklar da ekarte edilmelidir.

Serum PSA düzeyi >10 ng/ml olan olgularda prostat kanseri riski yüksektir ve bu olgular klinik olarak şüpheli kabul edilir.

### 2.3.5 Prostat Biyopsisi

Avrupa Üroloji – Nükleer Tıp - Radyoterapi ve Onkoloji – Ürogenital Radyoloji – Uluslararası Geriatrik Onkoloji Cemiyetlerinin (EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG) Eylül 2020’de ortak olarak yayınladığı güncel kılavuza göre (Mottet et al., 2021);

PSA yüksekliği ve/veya dijital rektal muayenede şüpheli bulgusu olan hastaya TRUS kılavuzluğunda randomize biyopsi yapılması önerilmektedir. Ardından hasta için uygun risk sınıfı belirlenmelidir (Tablo 2).

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA < 10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml	T3-4 veya N+
Gleason ISUP evre 1 (skor <7)	Gleason ISUP evre 2-3 (skor 7)	Gleason ISUP evre 4-5 (skor >7)	
T1-2a	T2b	T2c	

Tablo 2. Avrupa Üroloji Cemiyeti ve diğer toplulukların ortak belirlediği prostat kanserinde risk grubu sınıflaması (Coakley et al., 2017; Mottet et al., 2021).

İlk aşamada serum PSA düzeyleri 4-10 ng/ml olan hastalarda biyopsi öncesi multiparametrik prostat MRG çekilmesi gereksiz biyopsileri önlemektedir.

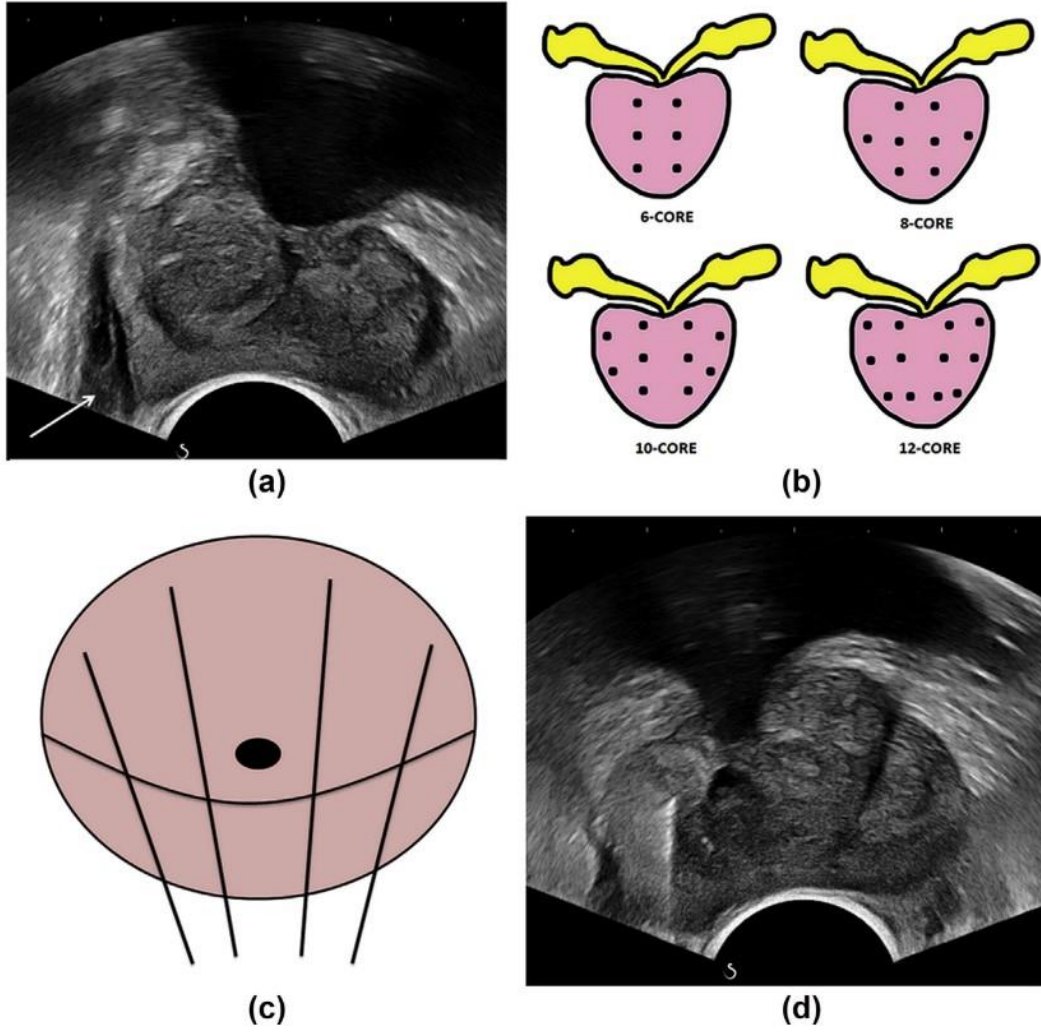
Transrektal USG’de prostat kanseri odaklarının bir kısmı parankim ile izoekoik görünümündedir ve bu nedenle parankimden ayrılması mümkün olmaz. Transizyonel zondaki kanser odakları da hipertrofik nodüller nedeniyle ayırt edilmeyebilir. Bu yüzden transrektal randomize biyopsilerde biyopsinin negatif çıkma olasılığı nadir değildir.

Randomize yapılan biyopsi negatif çıkan şüpheli olgularda mpMRG sonrası hedeflenmiş biyopsi yapılması biyopsinin doğruluk oranını artırmaktadır. Bununla birlikte artık, biyopsi adayı hastalara da biyopsi öncesinde mpMRG incelemesi yapılarak MRG destekli biyopsi uygulamaları önerilmektedir (Coakley et al., 2017; Das et al., 2019; Stempel et al., 2020).

MRG destekli biyopsi uygulamaları kliniklerin teknolojik yeterliliğine ve tecrübesine göre farklı metodları kapsamaktadır. mpMRG’de şüphe uyandıran lezyonları önceden belirleyip TRUS ile bu lezyonlardan hedefli biyopsiler yapılmaktadır (kognitif füzyon biyopsi). TRUS ile mpMRG görüntülerinin füzyonu belirli yazılımlarla sağlanarak da MRG destekli prostat biyopsileri yapılmaktadır (TRUS-MRG füzyon biyopsi). Bunun haricinde MRG eşliğinde uygun biyopsi ekipmanları ile de biyopsiler yapılabilmektedir (in-bore biyopsi). Bu metodun uygulanabilir olması için MRG cihazının biyopsiye uygun olması gerektiği gibi, biyopsi ekipmanlarının da MRG uyumlu olması gerekmektedir. Bu nedenle bu son metodun kısıtlayıcı faktörleri mevcuttur. Bu metodlar arasında ilk bahsedilen MRG şüpheli lezyonu tespit ederek TRUS ile biyopsi alınması (kognitif füzyon) günümüz klinik pratikte daha sık uygulanmaktadır (Das et al., 2019; Monni et al., 2017).

Prostat biyopsisi için transrektal veya transperineal yaklaşım kullanılabilir. Her iki metod da benzer başarı oranlarına sahip olsa da uygulayıcının tecrübesi ve ekipmanın uygunluğuna göre tercih edilebilir. Transrektal uygulamada tetikleyici mekanizma probun ucunda, transperineal uygulamada ise yan kısmında bulunmaktadır.

Biyopsi öncesi antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Olguların bir kısmında geçici olarak ağrı, ateş, hematüri, hematospermi, rektal kanama olabilir ve genellikle hospitalizasyon gerektirmez. Akut üriner retansiyon riski transperineal yaklaşımda daha çok kordan biyopsi alındığı için daha yüksektir. Lokal anestezi madde yapılarak prostat bezinden 12-14 kora kadar biyopsi alınması önerilmiştir. Transperineal yaklaşımda kor sayısı 24-40’a kadar çıkabilmektedir (Das et al., 2019; Rosario et al., 2012).

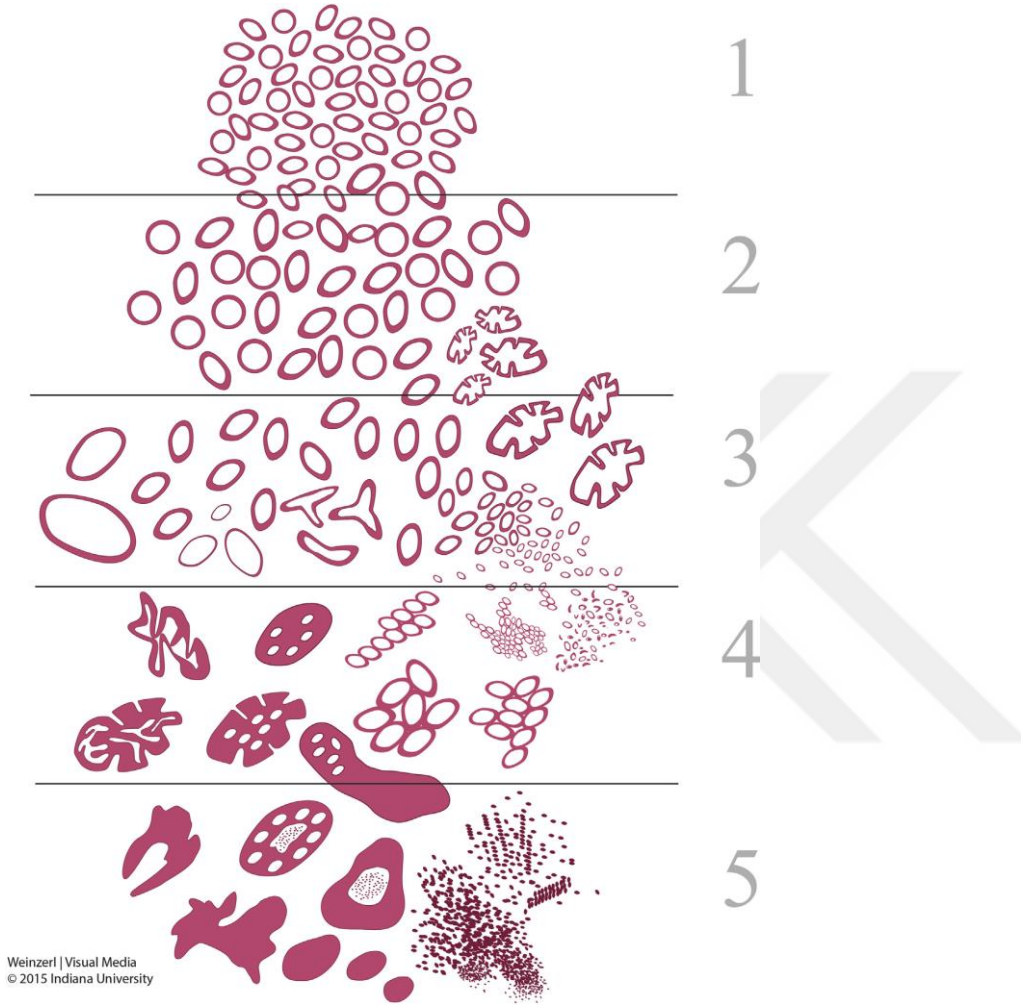


Şekil 5. TRUS eşliğinde biyopsi uygulaması. a) Posterolateral sinir demetine lokal anestetik madde veriliyor (ok). b) Koronal planda prostat bezine ait şematik diyagram, kor biyopsilerin dağılımını gösteriyor. Şemada glandın tabanı, ortası ve apeksinden bilateral olarak alınması önerilen kor noktalarını gösteriliyor. c) Bu diyagramda periferik zonun daha iyi ortaya konması için anterolateral açılma yapılması gösterilmekte. d) Prostat tabanında sağ lateral segment için tetiklenmiş biyopsi iğnesi gösteriliyor (Das et al., 2019).

### 2.3.6 Gleason Skorlama Sistemi

Prostat kanseri histopatolojisinde ilk tanımlandığı 1966 yılından beri çeşitli düzenlemelere uğrasa da Gleason skorlama sistemi tüm dünyada kabul gören ve en sık kullanılan patolojik skorlama sistemlerinden biridir. Temel olarak tümör dokusunun yapısal paternlerini sınıflama üzerine kurulmuş bu sistemde en sık görülen paternler skorlamaya dahil edilir. Paternler 1'den 5'e kadar sıralanır. Dolayısıyla en düşük skor 1+1, en yüksek

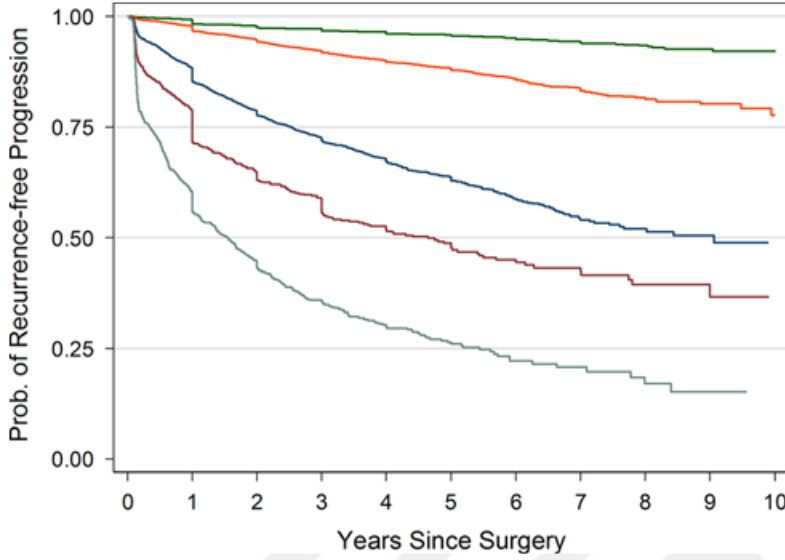
skor 5+5 olarak belirlenmiştir. Neoplastik süreçlerin belirginleşmesi patern 3'ten itibaren başlar. Bu nedenle preparatlardan elde edilen Gleason skoru <6 olan olgular klinik olarak anlamlı kabul edilmez. Klinik anlamlı prostat kanseri tanımı Gleason skoru 3+3'ten itibaren olan olguları kapsamaktadır (Epstein et al., 2016; Ertoy Baydar, 2018).



Şekil 6. Güncel Gleason skora sistemine göre hücrelerin paternlerinin şematik çizimi (Srigley et al., 2019).

Gleason skoru en sık görülen iki paternin toplamı şeklinde kullanılmaktadır. Ancak bazı durumlarda bu kullanımın klinik bağlamdan uzak olduğu bilim insanları tarafından tespit edilmiştir. Uluslararası Ürogenital Patologlar Cemiyeti'nin 2014'te yaptığı toplantıda konsensüs oluşturulan bazı durumlar bilim dünyasında yankı uyandırmış ve Dünya Sağlık Örgütü dahil pek çok topluluk tarafından kabul görmüştür. Bahsi geçen toplantıda çeşitli çalışmalar ele alınmış ve hastalığın prognozuna göre belli evre kategorileri oluşturulmuştur. Buna göre Gleason skoru 6'dan itibaren oluşturulan evre grupları şu

şekildedir: Gleason 3+3 (evre 1), Gleason 3+4 (evre 2), Gleason 4+3 (evre 3), Gleason 4+4, 3+5, 5+3 (evre 4), Gleason 5+4, 4+5, 5+5 (evre 5) olarak belirlenmiştir (Tablo 3). Burada en dikkat çeken konu, Gleason skoru 7 olan olgulardan 3+4 olan grupta biyokimyasal nüksüz sağkalımın, 4+3 olan gruba göre belirgin derecede iyi olduğudur (Şekil 7) (Epstein et al., 2016).



Şekil 7. ISUP evrelemesine göre prostat kanserli olgularda, yıllar içerisinde biyokimyasal nüks olmaksızın progresyon oranını gösteren grafik (Epstein et al., 2016).

Bununla birlikte 2014'teki ISUP kararlarından sonra da halen bazı konularda tartışmalar sürmektedir. Özellikle tersiyer paternin de kullanımı gündeme gelmiştir. Gelecek yıllarda bu alanda daha yeni gelişmelerle tekrar düzenlemelerin yapılabileceği güncel tartışma konusudur (Srigley et al., 2019).

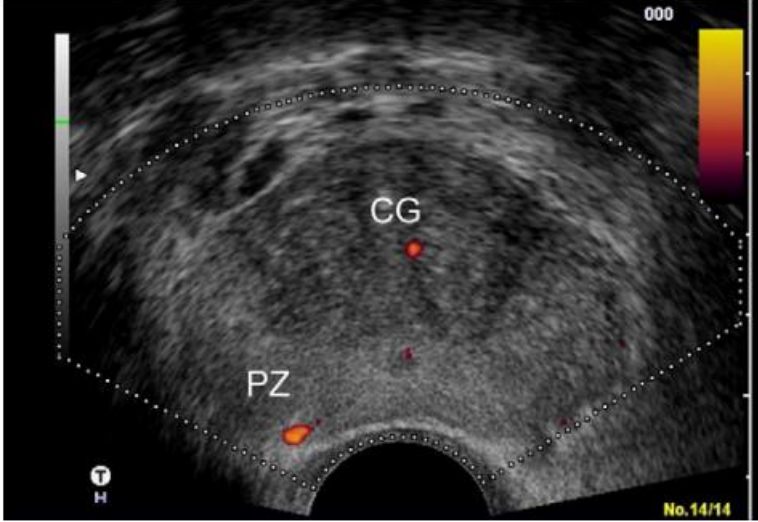
Gleason skoru			ISUP evresi
3+3			1
3+4			2
4+3			3
4+4	3+5	5+3	4
4+5	5+4	5+5	5

Tablo 3. Uluslararası Ürogenital Patologlar Cemiyeti'nin (ISUP) 2014 yılından beri kullanılmasını önerdiği Gleason skoruna göre ISUP evreleme sınıflaması.

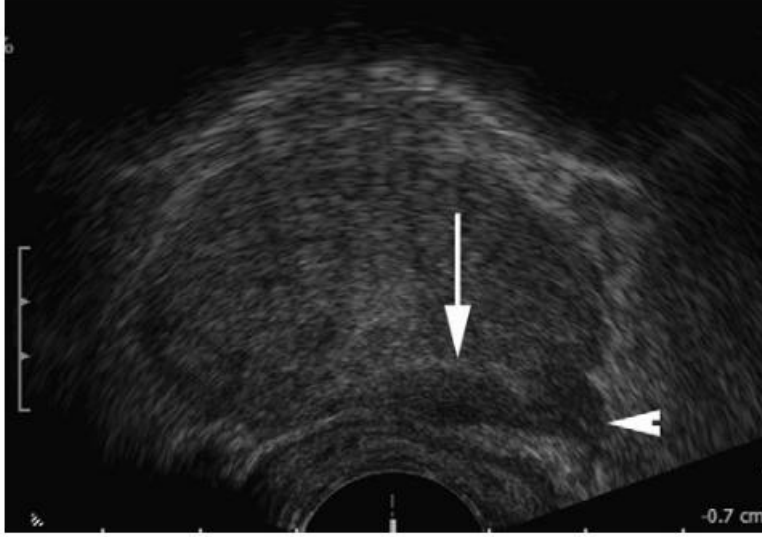
## 2.3.7 Görüntüleme Yöntemleri

### 2.3.7.1 Transrektal Ultrason (TRUS)

Transrektal ultrason, yüksek frekanslı endokaviter prob ile rektum komşuluğunu kullanarak prostat bezinin ve seminal veziküllerin değerlendirmesini transabdominal proba göre daha detaylı sağlamaktadır. Ancak bu yöntemde kanser odaklarının tespit edilme oranı, diğer görüntüleme metodlarına göre daha düşük olduğundan günümüzde TRUS, biyopsilere kılavuzluk amacıyla kullanılmaktadır. Gri skala ultrason ile malign lezyonların yaklaşık %17-57 arasında tespit edilebildiği bildirilmiştir (Smeenge et al., 2012).



Şekil 8. Normal prostat bezinin transrektal ultrason ile görünümü. (CG: santral gland, PZ: periferel zon) (Jung & Westphalen, 2012).



Şekil 9. Transrektal ultrason ile tespit edilen prostat kanseri olgusu. Periferel zonda sol yerleşimli, parankime göre hipoeoik lezyon alanı izleniyor (ok). Lezyonun ekstrakapsüler uzanımı mevcut (okbaşı).

### 2.3.7.2 Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG)

Prostata yönelik manyetik rezonans görüntüleme son 20 yılda giderek yaygınlaşarak özellikle son birkaç yılda ürolojik hasta değerlendirmesinin bir rutini haline gelmiştir. Çeşitli konsensüsler oluşturularak evrensel çekim protokolleri ve raporlama standartları belirlenmiştir. Prostat kanserinin olası MRG bulguları tanımlanarak risk grupları sunulmaktadır. Sadece tanısal anlamda değil, prostat biyopsisine kılavuzluk amacıyla, uygun tedavinin belirlenmesi ve lokal tedaviler sonrası takipler için de MRG güncel pratikte yerini almıştır (Stempel et al., 2020).

Multiparametrik prostat MRG, günümüzde prostat kanserinin tespiti, lokalizasyonu, biyopsiye kılavuzluk, lokal evreleme, uygun tedavi (lokal/cerrahi/sistemik) yönteminin seçilmesi, aktif sürveyansın belirlenmesi gibi temel konularda güçlü bir tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Yıllar içerisinde çeşitli uygulama protokolleri yapılmış ve kabul gören temel sekanslar belirlenmiştir (Hoeks et al., 2011).

Çekim öncesi hastadan biyopsi alındıysa biyopsinin hemorajik etkilerinin MRG'nin diagnostik kalitesini düşürmektedir. Bu nedenle biyopsi alınan hastalarda bu etkilerin geçmesi için yaklaşık 6 hafta beklenmesi önerilmektedir (White et al., 1995).

Multiparametrik prostat MRG'nin primer endikasyonu, transrektal biyopsi ile kanser tanısı almış hastalarda ekstrakapsüler uzanımın tespit edilmesi olsa da her geçen gün endikasyonları genişlemektedir. Özellikle PSA yüksekliği olan ve transrektal randomize biyopsisi negatif gelen kanser şüpheli olgularda, tümörün lokalizasyonunun belirlenmesi ve biyopsiye kılavuzluk açısından MRG oldukça faydalıdır. Bu hasta grubunda biyopsi MR eşliğinde veya kılavuzluğunda yapılabilir. MR eşliğinde biyopsi için ekonomik ve teknolojik uyumluluk, bu uygulamayı kısıtlamış olsa da MRG ile tespit edilen lezyona TRUS eşliğinde biyopsi yapılan uygulamalar artmaktadır. Aynı zamanda prostat kanseri tedavisi sonrası lokal nüksün araştırılması da mpMRG'nin bir endikasyonu olarak kılavuzlarda yerini almıştır.

### **2.3.7.3 Hasta Hazırlığı ve Çekim Protokolleri**

Çekim öncesinde, hastanın yaşı, muayene bulgusu, PSA, serbest-PSA değerleri, yapılmış ise biyopsi sonucu, hangi bölgede bulguların şüpheli olduğu bilinmelidir. Prostat kanseri tanısı almış, tedavi sonrası takip edilen olgularda, hangi tip tedavi aldığı (lokal/sistemik/hormonal), transüretal rezeksiyon veya radikal cerrahi yapıp yapılmadığı, radyoterapi uygulandıysa ne kadar süre geçtiği gibi bilgiler mutlaka belirtilmelidir (PI-RADSv2.1, 2019; Woodrum et al., 2017).

Günümüzde PSA ve dijital rektal muayene ile prostat kanseri şüphesi olan olgularda transrektal biyopsi yapılmaktadır. Biyopsi sonucuna göre prostat kanseri geldikten sonra hasta evreleme ve tedavi planlaması açısından mpMRG ile değerlendirilmektedir. Bu nedenle mpMRG çekimi yapılan hastaların büyük çoğunluğu bu gruptadır ve biyopsi sonrası karşımıza gelmektedir. Biyopsinin hemorajik etkileri MRG'nin duyarlılığını azaltmaktadır. Bu yüzden hemorajik etkilerin kaybolması için biyopsi sonrasında 6-8 hafta beklenmesi önerilmektedir. Çekim esnasında tercihen rektumun boş olması ve barsak hareketlerinden etkilenmemek için gerekirse antispazmodik ajanların kullanılması önerilmektedir. Ayrıca bazı merkezlerde 3 günlük ejakülasyon perhizi önerilse de bu uygulamanın katkısı tam olarak gösterilememiştir. Görüntülerde ciddi distorsiyon artefaktlarına neden olabileceğinden dolayı kalça protezi varlığı da sorgulanmalıdır (Caglic & Barrett, 2019; White et al., 1995; Yacoub et al., 2014).

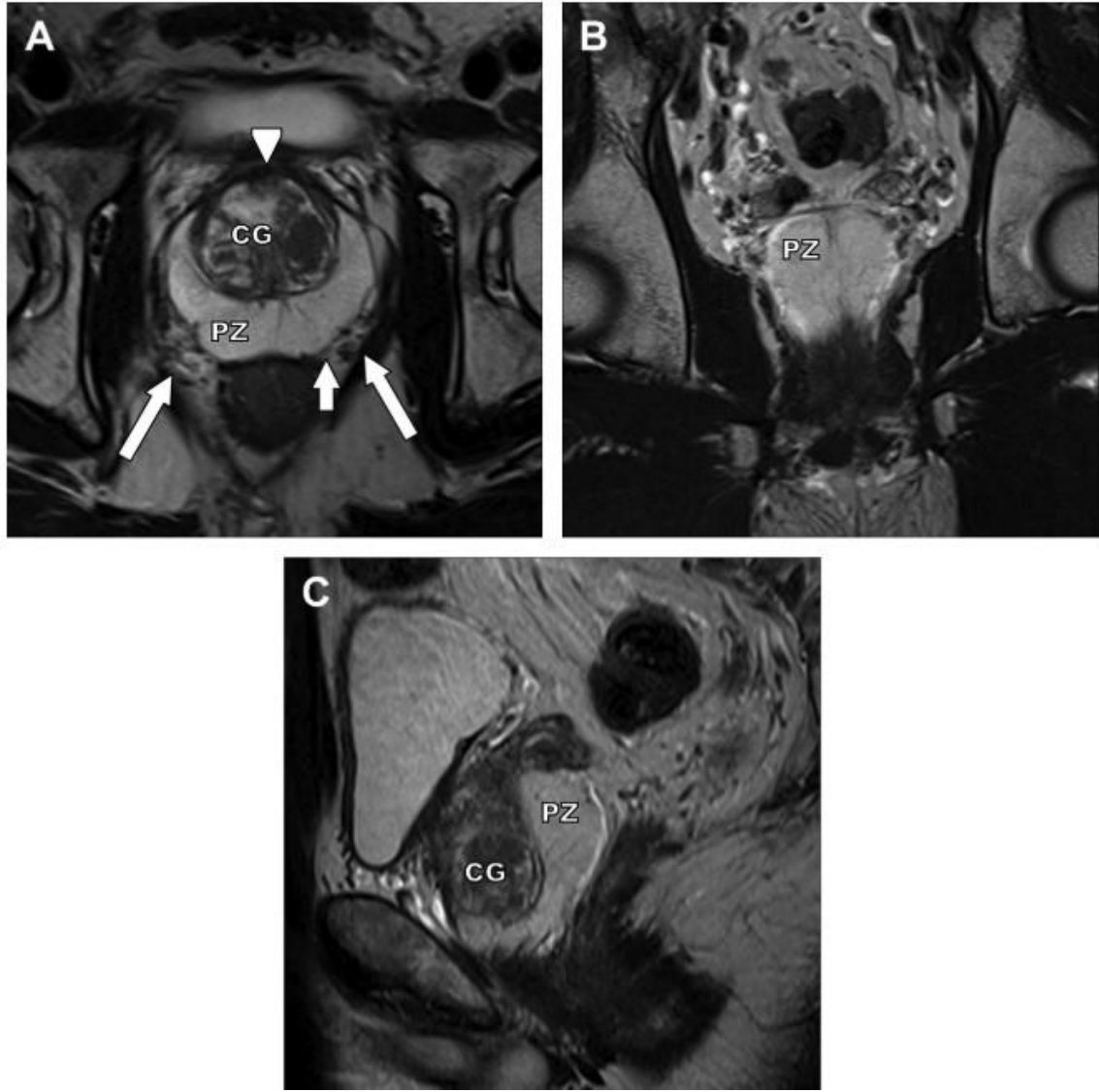
mpMRG çekimi 1.5T ve 3T cihazlarda uygulanabilir. 3T MR cihazları ile yapılan görüntülemeler hem yüksek sinyal/gürültü oranına hem de üstün uzaysal rezolüsyona sahip

olur hem de çekim daha hızlı tamamlanır (Caglic & Barrett, 2019). Sinyal/gürültü oranını artırmak için endorektal coil ile çekim yapılması da önerilmektedir. Özellikle 1.5T cihazlarda kanser odaklarının saptanmasında doğruluğunun artırdığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte 3T MR cihazlarda endorektal coil ile çekim yapılması halen tartışılmaktadır. Aynı zamanda endorectal coilin hasta konforunu bozması, maliyetli olması ve çekimin süresini uzatması gibi nedenlerle bu kullanım konusunda tam bir konsensüs sağlanamamıştır. Endorectal coiller ile çekim yapılabildiği gibi hali hazırda pelvik faz dizilimli coil ile de çekimler yapılmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde her iki coilin prostat kanseri saptamadaki duyarlılığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Alaia & Subhas, 2020; Caglic & Barrett, 2019; Tirumani et al., 2020; Yacoub et al., 2014).

Prostat görüntülemesinde bir standart olduğu kabul edilen multiparametrik incelemede yüksek rezolüsyonlu T2 ağırlıklı görüntülemenin haricinde difüzyon ağırlıklı ve dinamik kontrastlı incelemeler gibi fonksiyonel sekanslar da kullanılmalıdır. Önceki yıllarda spektroskopik incelemeler de prostat görüntülemesinde bir dönem kullanılmıştır. Ancak difüzyon ağırlıklı incelemenin önemi giderek arttıkça, spektroskopi büyük merkezler tarafından terk edilmiştir (Yacoub et al., 2014).

T2 ağırlıklı görüntüler zonal anatominin gösterilmesinde, kanser odaklarının tespiti ve evreleme açısından en kıymetli sekansdır. T2A- turbo spin echo görüntüler üç ortogonal düzlemde, görüntüleme alanı (FOV) prostat ve seminal vezikülleri tümüyle alacak şekilde olmalı, kesit aralığı olmaksızın kesit kalınlığı 3 mm olarak ayarlanmalı (Caglic & Barrett, 2019; Yacoub et al., 2014).

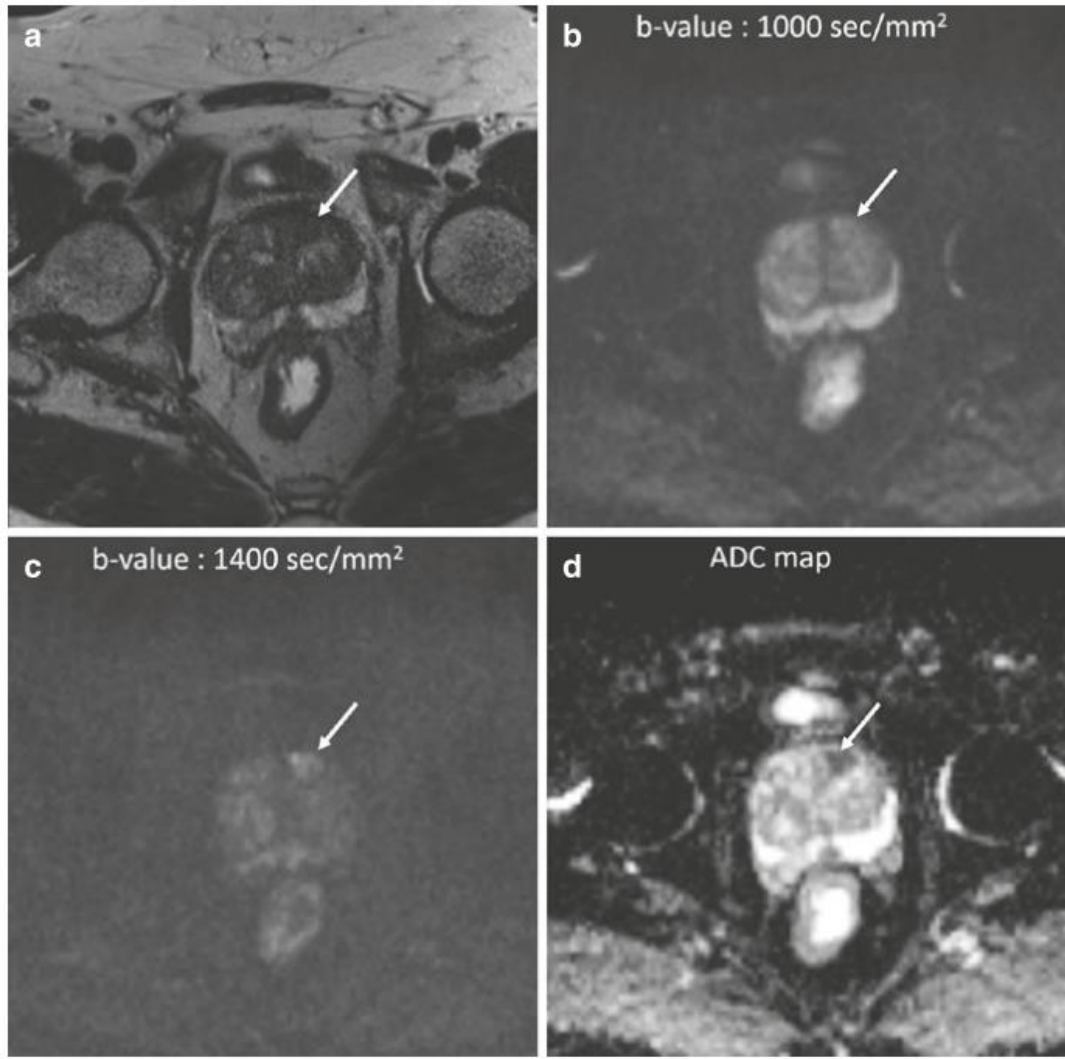
Periferal zon, T2A görüntülerde yüksek sinyal intensitesi ile transizyonel zondan rahatlıkla ayrılır (Şekil 10). Yaş ile birlikte transizyonel zonda büyüme ve hipertrofik nodüllere bağlı heterojen bir görünüm elde edilir. Transizyonel zonun bu büyümesi sonucunda santral zon MRG'de çoğunlukla ayırt edilmez (Yacoub et al., 2014). Periferal zondaki her T2A sinyal azalması, kanseri temsil etmeyebilir. Özellikle bu zonu tutan kronik prostatit, skar dokusu, hormonal tedavi etkiler, postbiyopsi kanamalar, kanseri taklit edebilir. Nodüler yerine kama şekilli görünüm olması bu tarz taklitçileri, prostat kanserinden ayırmaktadır (Hoeks et al., 2011).



Şekil 10. T2A sekansa normal periferel zonun görünümü. Aksiyal (A), koronal (B) ve sagittal (C) planlarda periferel zona ait yüksek sinyal intensitesi görülmekte. Transizyonel ve santral zondan oluşan santral gland (CG), benign prostat hiperplazisine bağı olarak büyük ve heterojen multinodüler görünüme sahiptir. Periferel zonun çevresini saran ince kapsül yapısı görülyor (kısa ok). Gland anteriorunda T2 hipointens görünüme sahip anterior fibromusküler tabaka izlenmekte (okbaşı). Periferel zonun posterolateralinde konumlanan nörovasküler demet izleniyor (uzun ok) (Yacoub et al., 2014).

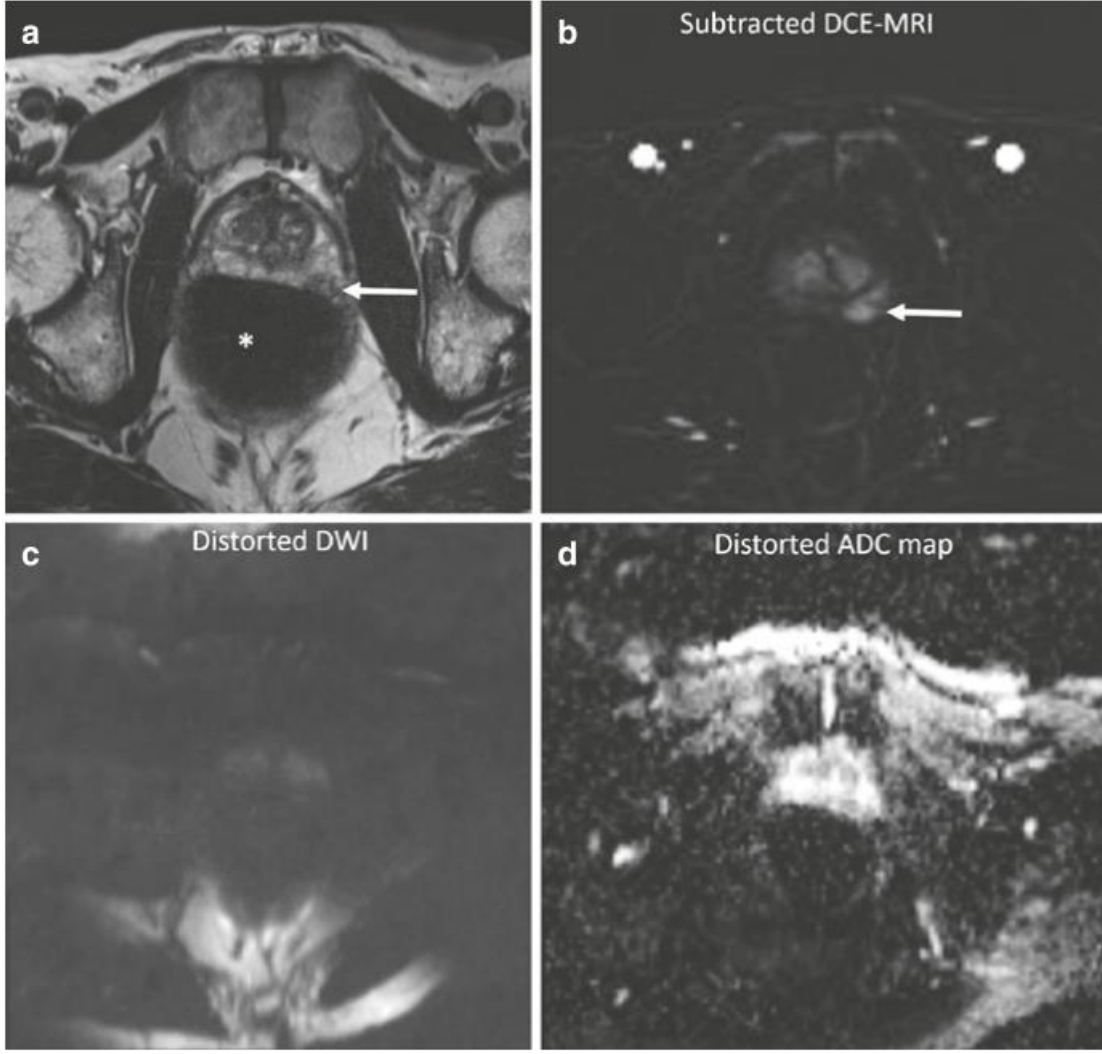
Anatomik T1 ağırlıklı sekansın aksiyal planda alınması önerilmektedir. T1A sekanslar T2A ve difüzyon ağırlıklı görüntülere göre daha düşük uzaysal rezolüsyona sahiptir. Ancak özellikle post-biyopsi kanamaları göstermekte önemlidir. Hem yağ baskısız hem yağ baskılı T1A imajlar alınmalıdır (Panda et al., 2020).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), mpMRG'nin en önemli basamaklarından birini oluşturmaktadır. Kullanılan b değerine göre difüzyon duyarlılığı artmaktadır. b: 0 sn/mm<sup>2</sup> olarak alınan imaj dışında en az iki b değeri ile görüntüleme yapılması önerilmektedir. Bunlardan biri b: 50-80 sn/mm<sup>2</sup> olarak diğeri de 1400-2000 sn/mm<sup>2</sup> olarak ayarlanmalıdır. Özellikle yüksek b değerine sahip görüntüler, periferik zonun fizyoloji T2 etkisinden kurtularak tümör odaklarının hiperintens görünmesine olanak sağlar. Farklı b değerlerinde elde edilen görüntülerden birtakım matematiksel hesaplamalar sonucunda görünür difüzyon katsayısına (ADC) ait haritalama elde edilir. Bu ADC haritaları T2 etkisinden tamamen bağımsızdır ve ADC'de hipointens olan difüzyon kısıtlanma odakları malignite açısından ciddi anlamda kuşku uyandırır. Ancak bu eko planar görüntüleme tekniğinin manyetik alan inhomojenitesinden etkilendiğini unutmamak gerekir. Özellikle rektum gazının varlığı DAG'nin tanısal duyarlılığını zaman zaman azaltmaktadır. Oluşturulan ADC haritalarında, difüzyon kısıtlanması var-yok değerlendirildiği gibi, bu haritalar matematiksel olarak oluşturulduğu için kantitatif ölçümler de yapılabilmektedir. PI-RADS v2.1'de benign-malign prostat dokusu arasındaki sınır ADC değerinin yaklaşık 0.75-0.90 mm<sup>2</sup>/sn belirlenmesinin faydalı olacağı belirtilmiştir. Bu değer üzerindeki değerler benign, altındaki değerler malign olarak değerlendirilmelidir (Caglic & Barrett, 2019; Panda et al., 2020; Tirkes, 2020; Yacoub et al., 2014).



Şekil 11. Yüksek b değeri ile çekilmiş DAG'nin tümör tespitine katkısı. (a) Aksiyal T2A imajda transizyonel zonda hipointens görülen şüpheli lezyon alanı, (b)  $b=1000 \text{ sn/mm}^2$  imajlarda seçilemiyor iken (c)  $b=1400 \text{ sn/mm}^2$  imajda hiperintens görülmektedir. (d) ADC haritasında ise bu alandaki difüzyon kısıtlılığın tespit ediliyor (Panda et al., 2020).

Dinamik kontrastlı inceleme T1A yağ baskılı gradient eko sekansı ile aksiyal planda yapılmalıdır. Gadolinyumlu kontrast madde  $0.1 \text{ mmol/kg}$  dozunda, intravenöz yoldan  $2-3 \text{ ml/sn}$  hızda verilmelidir. Görüntü elde edilmesi en az 2 dakika sürmelidir. Bu süre içinde  $3-12 \text{ sn}$  aralıklarla görüntüler elde edilmelidir. Bu aralığın 15 saniyeyi aşmaması önemlidir. Tümör odakları, prostat dokusuna göre daha erken arteriyel kontrastlanma göstermektedir. Geç fazlarda tümör-prostat dokusu arasında kontrast farkı olmayacağından dolayı ardışık görüntülerin erken fazlardan başlayarak değerlendirilmesi önemlidir (Caglic & Barrett, 2019; TRD, 2018; Yacoub et al., 2014).



Şekil 12. Dinamik kontrastlı incelemenin tümör tespitine katkısı. Sol periferel zonda T2A imajda (a) hipointens görülen lezyonda dinamik kontrastlı incelemenin çıkarılmış imajlarında (b) erken kontrast tutulumu görülmekte. Bu hastada DAG (c) ve ADC imajlar (d), rektum gazının oluşturduğu artefaktlar nedeniyle tanısız değildi (Panda et al., 2020).

Düzlem/Sekans	TR (msn)	TE (msn)	FOV (cm)	Matriks	Kesit kalınlığı/Kesit aralığı(mm)
Aksiyal T2 A	6000	100	12-20	256x224	3/0
Koronal T2 A	4000	100	12-20	256x224	3/0
Sagittal T2 A	6000	100	12-20	256x224	3/0
Aksiyal T1 A	Min	4.2	12-20	224x192	3x-1.5
DAG (b : 0,50,800,1400-2000 sn/mm <sup>2</sup> )	≤90	≥3000	16-22	80x128	≤4/0
Aksiyal T1 A yağ baskılı 2 B veya 3B GRE	<100	<5	16-22	256x160	3/0
Aksiyal T1 A yağ baskılı 3B dinamik kontrastlı	<100	<5	16-22	256x160	3/0

Tablo 4. Türk Radyoloji Derneği tarafından önerilen multiparametrik prostat MRG çekim protokolü (TRD, 2018)

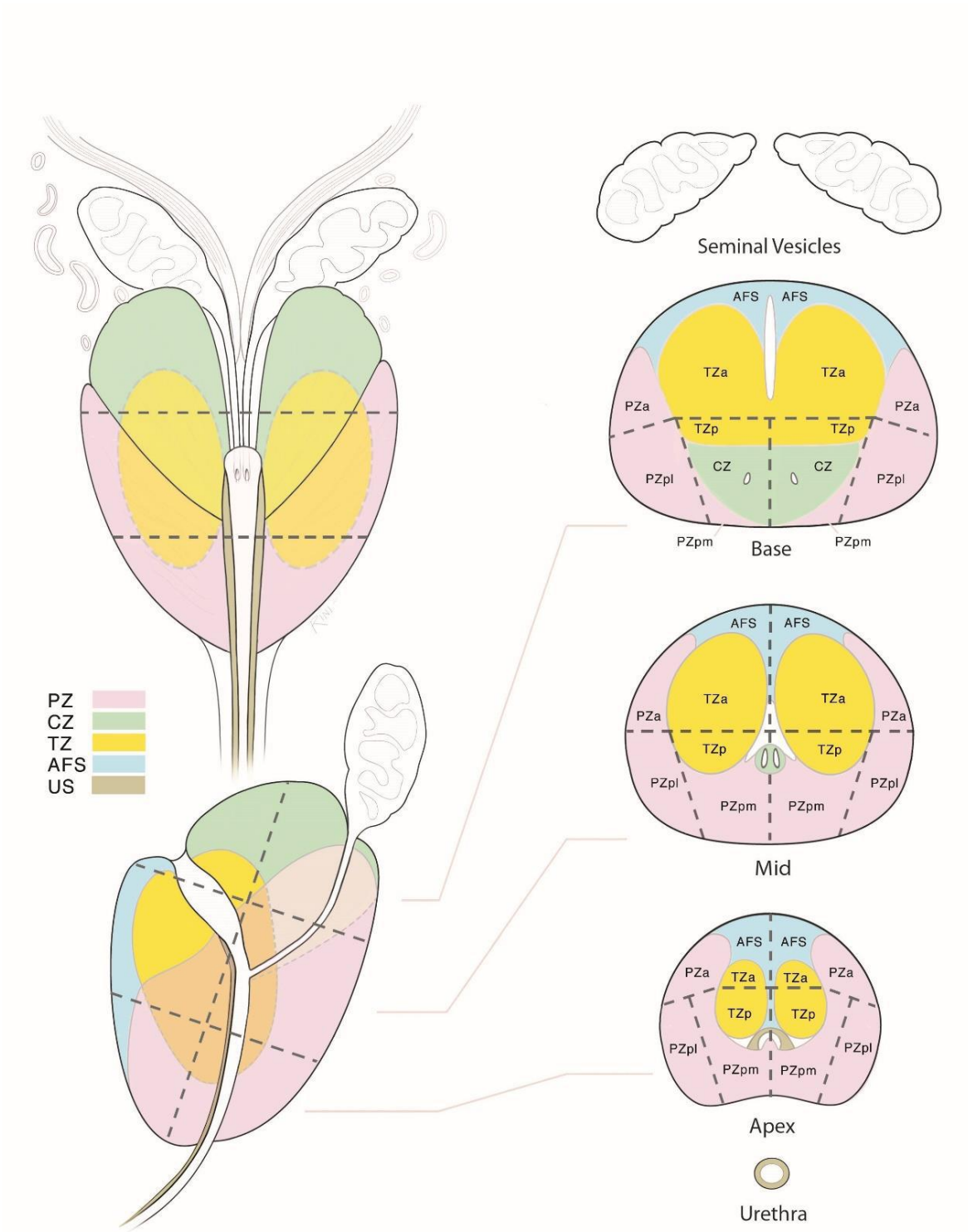
#### 2.3.7.4 Multiparametrik Prostat MRG'nin Değerlendirilmesi ve PI-RADS Skorlaması

Prostat MRG klinik kullanıma girdiğinde çekim endikasyonu, kanser tanısı alan hastalarda lokal evreleme idi. Bu amaca yönelik alınan sekanslarda çeşitli merkezlerde tam bir konsensüs sağlanmadığı gibi yoruma açık ve tanısal anlamda boş kalan alanlar mevcuttu. Bu çekimleri standardize etmesi amacıyla 2012 yılında Amerikan Radyoloji Birliği (ACR) önderliğinde prostat görüntüleme, raporlama ve bilgi sistemi (PI-RADS) oluşturuldu. Ancak bu raporlama sistemi oldukça karmaşıktı ve klinik anlamda bazı eksiklikleri mevcuttu. Bu nedenle PI-RADS için 2015 yılında bir dizi düzenleme ile birlikte v2 yayınlandı. Daha sonra tekrar gündeme gelen düzeltmeler ile şu an için güncel olan PI-RADS v2.1 versiyonu 2019 yayınlanmıştır.

Prostat görüntülemesinin kanser evrelemesi dışında tümör odaklarını biyopsi öncesi tespit etme gibi bir amacı da ortaya çıkmış oldu. PI-RADS genel itibariyle klinik olarak anlamlı prostat kanseri için radyolojik bulguların öngördüğü bir risk sınıflamasıdır. Malignite açısından yüksek risk teşkil eden lezyonlara kognitif veya diğer teknikler dahilinde hedeflenmiş biyopsiler de yapılabilir. PI-RADS skoru 1 ile 5 arasındadır. PI-RADS 1, klinik olarak anlamlı kanser ihtimali çok düşük demektir. PI-RADS 5 ise klinik olarak

anlamli kanser ihtimali cok yuksek demektir. Bu skorlamanin yapilmasi icin oncelikle cekim protokolunun PI-RADS'in onerdigi sekliyle yapildigindan emin olmak gerekir. PI-RADS'in tanisal olabilmesi icin multiparametrik prostat MRG'de uc ortogonal duzlemde T2A, biri yuksek biri dusuk b degerlerine sahip olan difuzyon aghrlikli goruntuler ve kontrast oncesi ve sonrasI dinamik kontrastli T1A sekanslar elde edilmelidir. Ayrica literatürde dinamik kontrastli serilerin kullanilmadigi biparametrik prostat MRG'nin de PI-RADS skoruna etki edip etmeyecegi tartisilmaktadir.





Şekil 13. PI-RADS v2.1’de yer alan prostata ait sektör haritası (PI-RADS version 2.1, 2019)

Görüntüleri değerlendirirken kontrast öncesi T1A sekanslardan başlanmalıdır. T1A imajlarda prostat bezi veya seminal veziküllerdeki hemoraji odakları belirgin şekilde ayırt

edilmektedir. Ayrıca, yakın lenf nodu metastazları ve kemik metastazları da T1A imajlarda daha iyi tespit edilebilir.

T2A imajlarda öncelikle zonal anatomi, glandın genel görünümü, seminal vezikül invazyonu, ekstrakapsüler yayılım ve lenf nodu metastazı değerlendirilmelidir.

T2A sekansında normal periferal zon glandüler dokuya bağlı olarak hiperintens görülür. Periferal zonda görülen klinik anlamlı kanser odakları genellikle hipointensdir. Ancak bu zonda görülebilecek prostatit, hemoraji, glandüler atrofi, biyopsi skarları ve tedaviye bağlı skarlar (hormon/ablasyon vb.) gibi durumlar da hipointens görülebilir.

Transizyonel zon T2A sekanslarda glandüler ve stromal komponentin değişkenliğine bağlı olarak heterojen sinyaldedir ve bu zondaki tümör odakları gizlenebilir. Transizyonel zon tümörleri, sınırları silik, spiküle veya silik sınırlı, lentiküler şekilli ve hipointens kapsülden yoksun görülebilir. Ayrıca üretral sfinkter veya anterior fibromusküler stromaya invazyon gösterebilir.

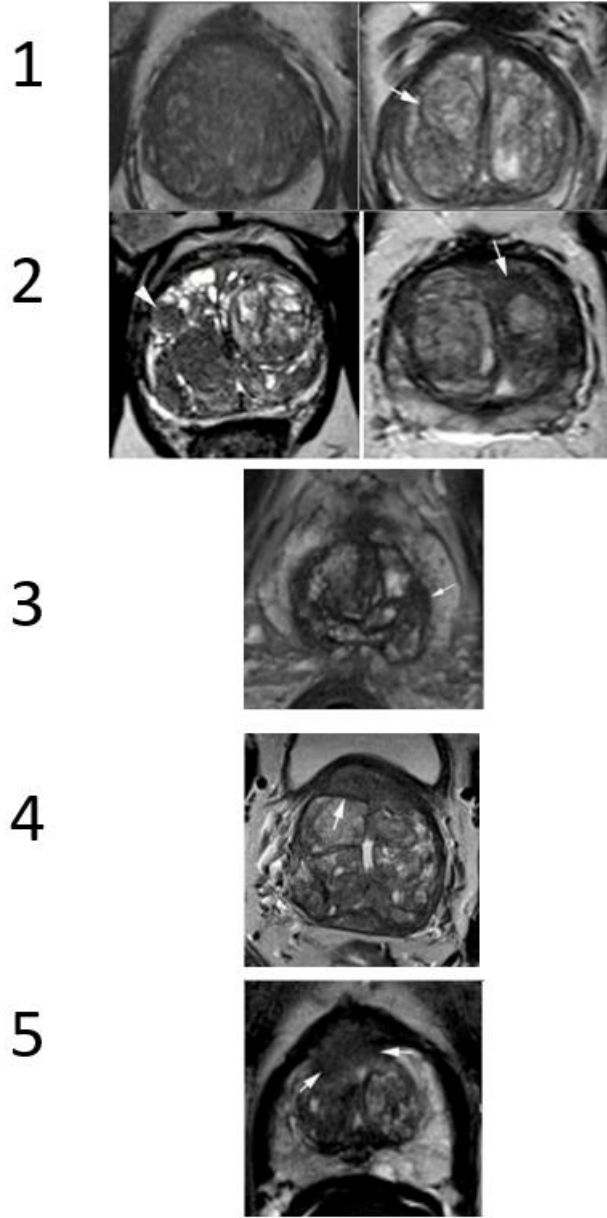
T2A sekansta primer olarak transizyonel zon (TZ) puanlamaya alınır. Normal TZ ve benign prostat hiperplazisine bağlı komplet enkapsüle nodüller (tipik nodül) 1 olarak puanlandırılır. Tama yakın enkapsüle nodüller VEYA enkapsüle olmamış homojen ve sınırlı nodüller VEYA nodüller arasındaki homojen hipointens alanlar, 2 olarak puanlandırılır. Silik sınırlı, heterojen sinyalli nodüller ve 2, 4, 5 kategorisine uymayan bulgular 3 olarak puanlandırılır. Net sınırlandırılmayan, lentiküler şekilli homojen yapıda hipointens lezyonlar 1.5 cm'den küçükse 4, büyükse 5 olarak skorlandırılır. Ekstraprostatik yayılım gösteren lezyonlar boyutundan bağımsız olarak 5 olarak puanlandırılır. 4 ve 5 puanlaması malignite açısından yüksek riskli kabul edilir.

Yukarıda belirtilen maddelere benzer olarak periferal zon (PZ) da T2A sekanslardan PI-RADS skoru alabilir. Ancak PZ'nin asıl PI-RADS kategorisini difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve görünür difüzyon katsayısı (ADC) belirler.

**Skor Transizyonel zon için T2A bulguları**

<b>1</b>	*Normal görünümlü TZ *Komplet enkapsüle tipik nodül (tipik BPH bulguları)
<b>2</b>	*Tama yakın enkapsüle nodüller *Enkapsüle olmamış homojen ve sınırlı nodüller *Nodüller arasındaki homojen hipointens alanlar
<b>3</b>	*Silik sınırlı, heterojen sinyalli nodüller * 2, 4, 5 kategorisine uymayan bulgular
<b>4</b>	*1.5 cm'den küçük net sınırlandırılmayan, lentiküler şekilli homojen yapıda hipointens lezyonlar
<b>5</b>	*1.5 cm'den büyük net sınırlandırılmayan, lentiküler şekilli homojen yapıda hipointens lezyonlar *Ekstraprostatik uzanım gösteren lezyonlar

Tablo 5. PI-RADS v2.1'e göre transizyonel zon için tanımlanan T2A skorlaması



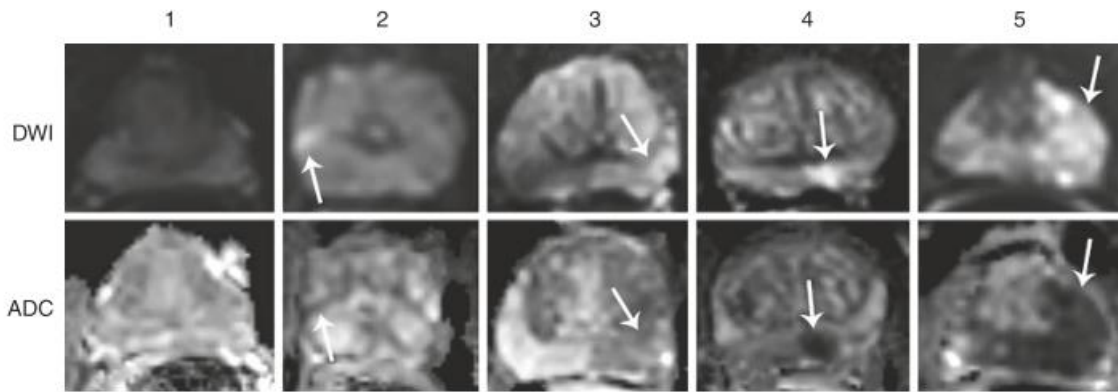
Şekil 14. PI-RADS kılavuzuna göre transizyonel zonda T2A görüntülerde tabloda tarif edilen lezyonlara ait skorlama (PI-RADSv2.1, 2019)

Hem periferal zon hem transizyonel zon için DAG'de yüksek ve ADC'de düşük sinyal olmaması 1 olarak puanlandırılır. Kitlesel olmayan lineer veya kama şekilli lezyonlar DAG'da hiperintens, ADC'de hipointens görülür ise 2 olarak puanlandırılır. Çevre dokudan ayrı fokal seçilen DAG hiperintensite YA DA ADC hipointensitesi 3 olarak puanlandırılır. Bu aşamada 3 kategorisinde DAG hiper, ADC hipo görünüm birlikte olmamalıdır. DAG hiper, ADC hipo karşılığı olan lezyonlar 1.5 cm'den küçükse 4, büyükse 5 olarak puanlandırılır.

### Skor Periferal zon (veya transizyonel zon) için DAG bulguları

1	*DAG'de hiperintens ve ADC'de hipointens lezyon olmaması
2	* DAG'de hiperintens, ADC'de hipointens görünüme sahip kitlesel olmayan lineer veya kama şekilli lezyonlar
3	*DAG hiper ya da ADC hipointens görülen çevre dokudan ayrı olarak seçilen fokal lezyonlar (DAG – ADC uyumsuz)
4	*1.5 cm'den küçük, DAG hiper, ADC hipointens görülen lezyonlar (DAG – ADC uyumlu)
5	*1.5 cm'den büyük, DAG hiper, ADC hipointens görülen lezyonlar (DAG – ADC uyumlu) *Ekstraprostatik uzanım gösteren lezyonlar

Tablo 6. PI-RADS v2.1'e göre periferal zon için tanımlanan DAG skorlaması

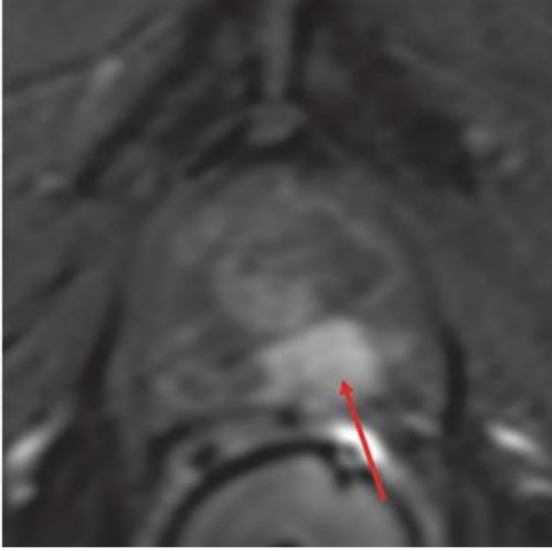


Şekil 15. PI-RADS'ın önerisine göre periferal zon için yapılan DAG ve ADC görüntülerine bağlı skorlama (Panda et al., 2020)

Böylece sadece T2A ve DAG görüntüler ile PI-RADS kategorisi büyük oranda belirlenebilir. Özellikle şüpheli durumlarda dinamik kontrastlı serilerden faydalanılmaktadır. Dinamik seriler olmaksızın kısa süreli çekim protokolleri biparametrik MRG olarak da tartışılmaktadır.

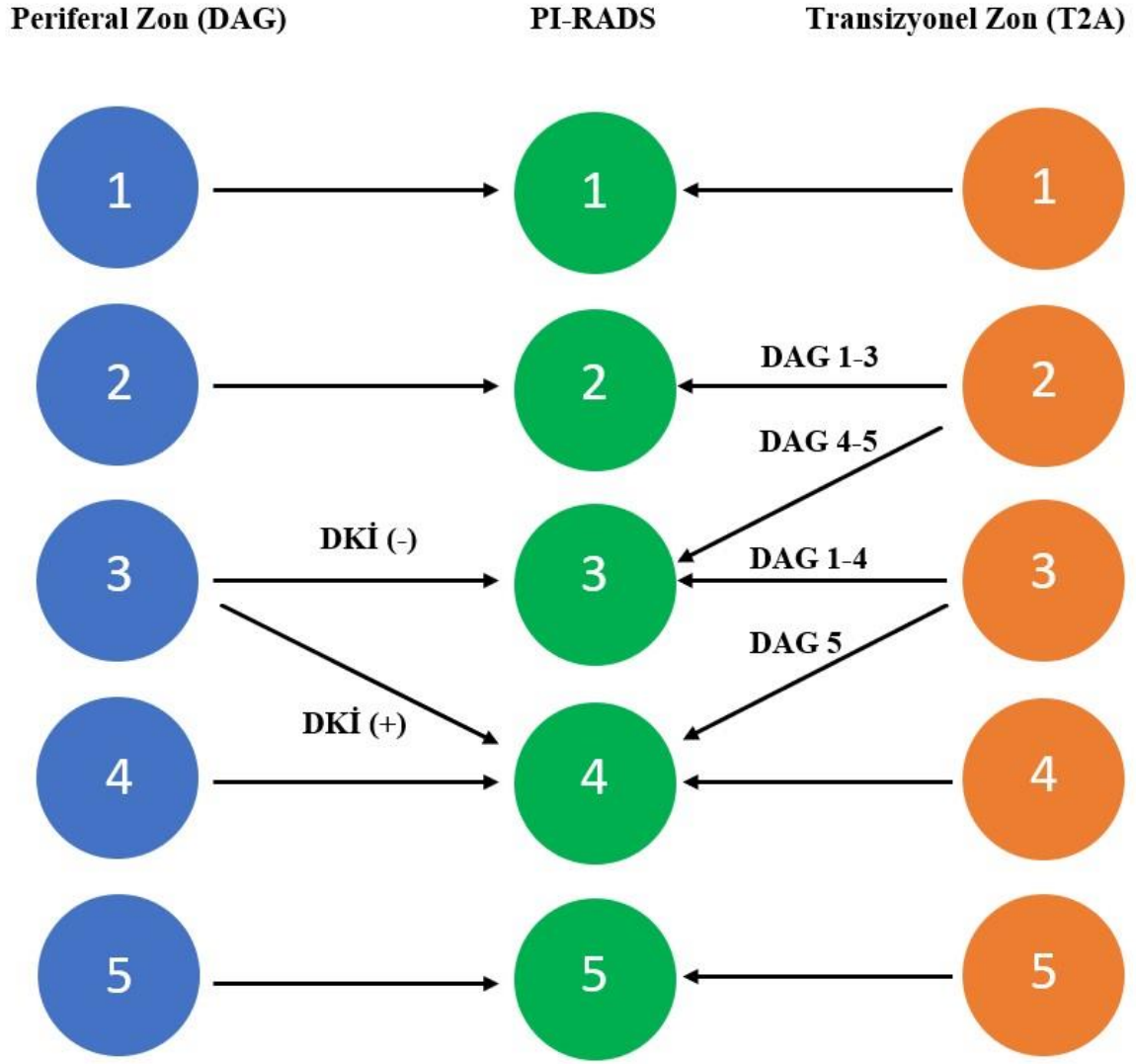
Dinamik kontrastlı serilerde lezyonda prostat parankimine göre erken kontrastlanma var ise DKİ (+), yok ise DKİ (-) olarak kategorilendirilir. Bu aşamada lezyonlar periferal zon için

DAG ile, transizyonel zon için T2A ile korele edilmelidir. DKİ tek başına PI-RADS skorlandırmasına katkıda bulunmamaktadır.



Şekil 16. Dinamik kontrastlı incelemenin tanıya katkısı. Dinamik kontrastlı incelemede sol periferel zonda erken fazda kontrast tutulumu gösteren malign tümör odağı (ok) izleniyor (DKİ +).

PI-RADS skorlamasında TZ için temel olarak T2A imajlar, PZ için DAG ve ADC imajlar kullanılmaktadır. DAG imajların tanısal olmadığı durumlarda PZ için T2A skorlamasından faydalanılabilir.



Şekil 17. Güncel olarak 2019’da yayınlanan prostat görüntüleme, arşivleme ve bilgi sistemi (PI-RADS) v2.1

### 2.3.7.5 Pozitron Emisyon Tomografi Uygulamaları

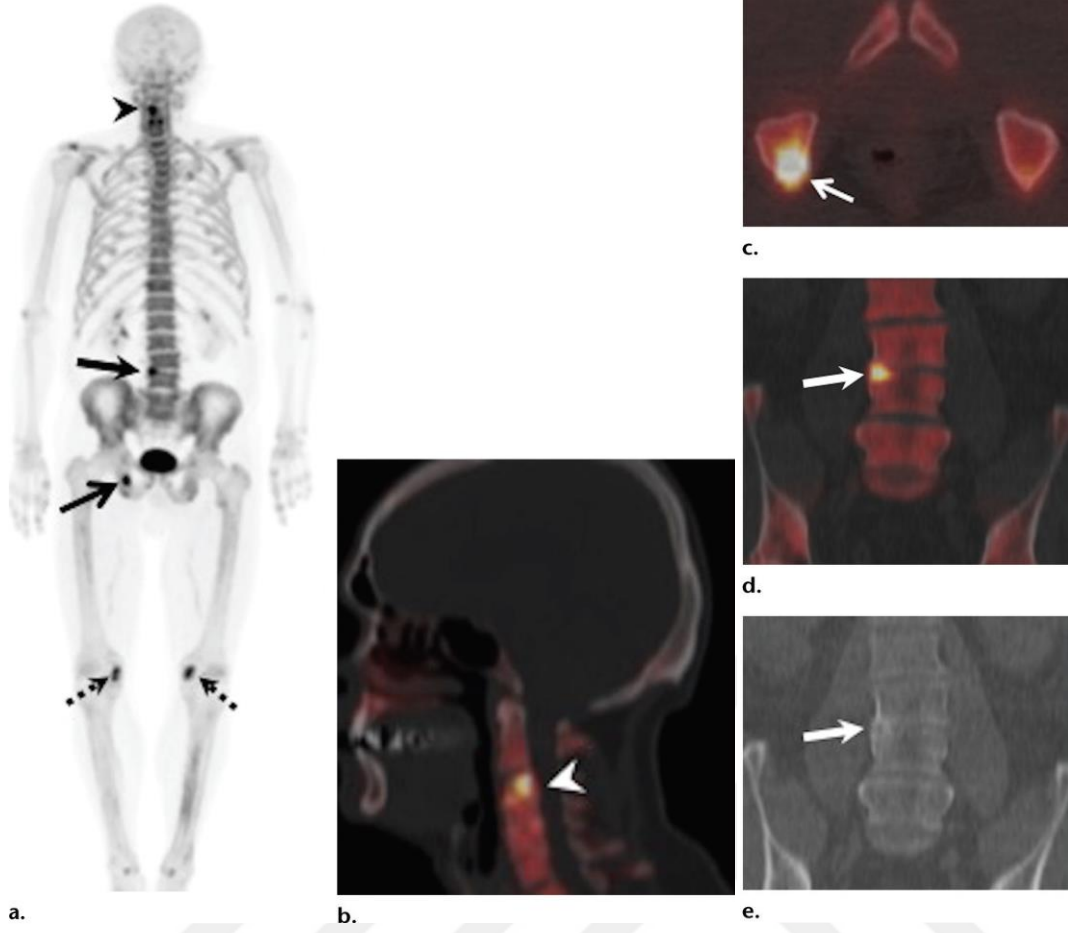
Güncel üroloji kılavuzları orta ve yüksek riskli prostat kanserli olgularda evreleme için en az bir kesitsel metod (BT/MRG) ve kemik sintigrafisi çekilmesini önermektedir (Mottet et al., 2021). Ancak özellikle lokal ileri evre olgularda ve takip sırasında biyokimyasal nüks görülen olgularda bu konvansiyonel kesitsel metodların diagnostik yeterliliği sınırlıdır. Lenf nodu metastazı için BT/MRG’nin boyut temeline dayanan değerlendirmesinde duyarlılık yaklaşık %40 gibi düşük bir orandır ve bu konuda daha iyi görüntüleme metodlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Loko-rejyonel, nodal ve uzak metastazların tespit edilmesi hem hastanın evrelemesi açısından hem de tedavinin belirlenmesi açısından

büyük önem arz etmektedir. Bu aşamada pozitron emisyon tomografi (PET) gibi ileri görüntüleme metodlarından faydalanılır. Evreleme ve biyokimyasal nüks olgularında PET kullanımı hızlı bir şekilde rutin klinik pratikteki yerini almıştır (Wallitt et al., 2017).

Onkolojik görüntülemenin yapı taşı olan F-18-FDG her ne kadar uzak organ metastazlarını göstermede başarılı olsa da prostat kanserlerinde glukoz metabolizması düşük olduğundan primer tümör odağının tespitinde düşük sensitiviteye sahiptir. FDG'nin başarısı PSA düzeyi ile ilişkilidir. Yüksek PSA ve ileri evre olgularda tanısal duyarlılığı artmaktadır. Bununla birlikte benign prostat hastalıklarında da FDG tutulumu görülebildiğinden benign-malign ayrımı güçleşmektedir. Bu gibi nedenlerden dolayı özellikle lokal ileri evre olgular ve biyokimyasal nüks olan olguların daha güvenilir bir şekilde görüntülenmesine yönelik alternatif radyofarmasötik arayışları olmuştur (Subesinghe et al., 2020; Wibmer et al., 2016).

Son yıllarda özellikle biyokimyasal nüks olgularında bir hücre membran fosfolipidi olan kolinin C-11 ve F-18 ile işaretlendiği PET uygulamaları bu amaçla kullanılmaktadır. Yüksek PSA seviyelerinde bu yöntemlerin de duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olduğu bildirilmiştir (Ghafoor et al., 2019; Wibmer et al., 2016).

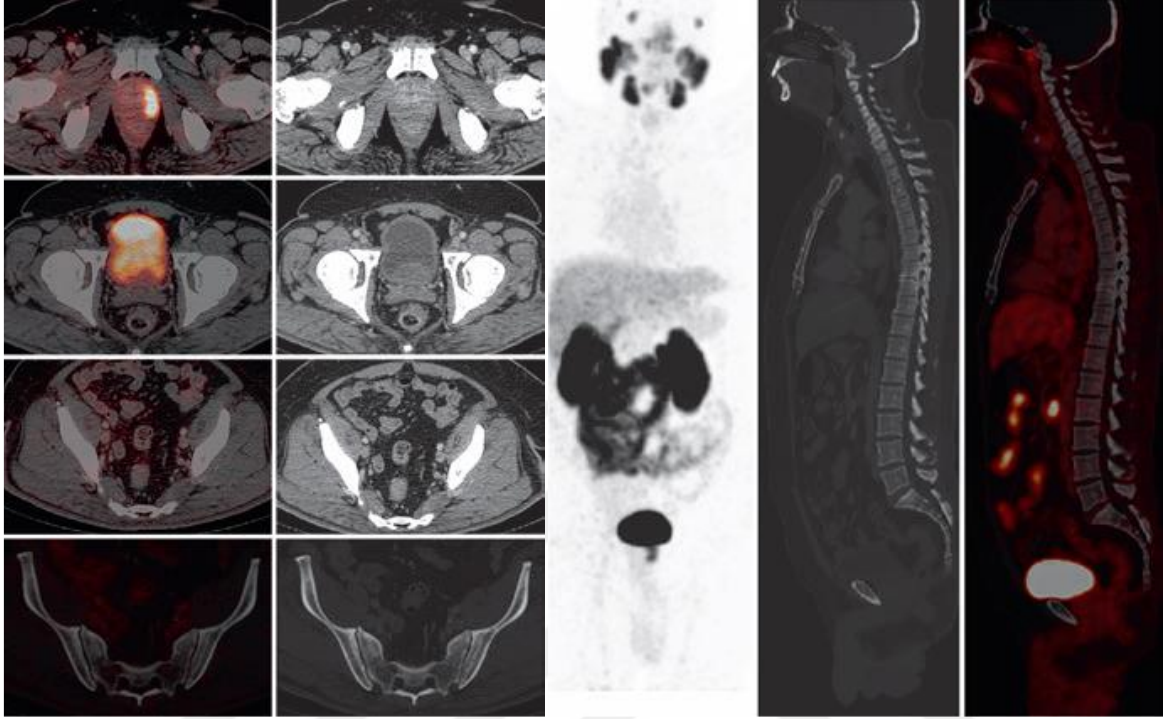
F-18 sodyum florid (NaF) ile yapılan PET uygulamaları da güncel uygulamada yer almaktadır. Ancak bu radyofarmasötiğin primer tümör dokusunda vizüel olmayıp özellikle osteoblastik aktivite ve kemik remodellinge bağlı olarak kemik metastazlarında yoğun tutulum gösterdiği tespit edilmiştir. Bu nedenle klinik uygulamada F-18 NaF PET uygulamaları, kemik sintigrafisine göre kemik uptake'ı daha iyi olması, hızlı plazma ve yumuşak doku klirensi, çekim süresinin kısa olması gibi avantajları nedeniyle kemik metastazının tespitinde kemik sintigrafisinin yerini alması gündemdedir. Sadece kemik görüntüleme amacıyla bu uygulamadan da faydalanılabilmektedir (Ghafoor et al., 2019; Löfgren et al., 2017; Wallitt et al., 2017).



Şekil 18. F-18 NaF PET/BT ile kemik metastazlarının gösterilmesi (Wallitt et al., 2017).

Bir transmembran glikoprotein olan prostat spesifik membran antijeni (PSMA) aslen enzimatik karboksipeptidaz aktivitesi göstermektedir. Her ne kadar ismi prostat spesifik olsa da böbrek, lakrimal ve tükürük bezleri gibi başka dokularda da aktivitesi mevcuttur. Bununla birlikte prostat kanserlerinde yüksek derecede ekspresyon göstermesi nedeniyle klinik araştırmaların odak noktası haline gelmiştir. Galyum-68 işaretli PSMA ile yapılan PET uygulamaları; primer tümör odağının tespiti, lokorejyonel evreleme, kemik metastaz tespiti, biyokimyasal nüks sonrası sekonder evrelemede duyarlılığı çok yüksek olması ve bununla birlikte düşük PSA değerlerinde bile tümör odağını diğer yöntemlere göre tespit edebilmesi nedeniyle haklı olarak klinik pratiğe hızla girmiştir. Son yapılan meta-analizler doğrultusunda da kılavuzlarda orta ve yüksek riskli hasta grubunda Ga-68 PSMA PET uygulamaları evreleme için önerilmektedir. Ayrıca kemik metastazlarının tespitinde de diğer PET yöntemleri ve kemik sintigrafisine göre yüksek duyarlılığa sahip olduğu

gösterilmiştir (Han et al., 2018; Uçmak et al., 2020; Wallitt et al., 2017; Wibmer et al., 2016; Zhou et al., 2019).



Şekil 19. Prostat kanseri evrelemesi için yapılan Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi. (soldan sağa) PET/BT füzyon görüntülerde sol periferel zonda primer tümör odağı görülüyor. MIP görüntülerde primer tümör odağı dışında Ga-68 PSMA'nın fizyolojik tutulum yerleri olan lakrimal gland, tükürük bezleri, karaciğer, böbrekler, mesane ve barsak ansları da görüntülenmektedir. Aksiyal iskelette, vertebra korpuslarında belirgin metastatik lezyon tespit edilmemiştir (Cook, 2017).

Bahsi geçen görüntüleme yöntemleri dışında Lutesyum-177 ve İtiryum-90 gibi radyoizotopları ile PSMA ligandının işaretlemesiyle uygulanabilen ve teranostik olarak geçen radyonüklid tedavi yöntemler özellikle kastrasyona dirençli kemik metastazlı prostat kanserli olgularda gelecek adına ümit vericidir (Wallitt et al., 2017; Wibmer et al., 2016).

PET görüntülemenin en büyük limitasyonu, düşük uzaysal rezolüsyona sahip olmasıdır. Bu nedenle PET/BT veya PET/MRG gibi konvansiyonel görüntülemeler ile kombine edilerek hibrit yöntemler kullanılır. PET/BT çoğu merkezde bulunması, görece düşük maliyetli olması, çekim sürelerinin daha hızlı olması ve kullanım alanlarının oldukça geniş olması

nedeniyle günümüzde en çok kullanılan yöntemlerin başında gelmektedir. Yumuşak doku rezolüsyonu nedeniyle PET/MRG de özellikle prostat kanserli olgularda kullanıma girmiştir. Multiparametrik prostat MRG ile kıyaslandığında tümör tespitinde daha başarılı olduğu gösterilmiştir (Hicks et al., 2018). Ancak bu yöntemin yüksek maliyeti, çok az merkezde bulunması, çekim sürelerinin uzun olması gibi kısıtlılıklar nedeniyle günümüzde kullanımını daha azdır. Çeşitli çalışmalar ile birlikte prostat kanserinin tümör tespiti ve evrelemede PET/BT'ye göre PET/MRG uygulamaları benzer sonuçlar vermektedir. Zaman zaman ayrı olarak çekilen multiparametrik prostat MRG ile kognitif füzyon yapılarak multidisipliner biçimde hasta değerlendirmeleri de yapılmaktadır. Uygulamalar yaygınlaştıkça ileriki yıllarda PET/MRG'nin prostat kanserinde tanı ve tedaviye olan etkisi daha da belirgin hale gelecektir (Civelek, 2018; Ghafoor et al., 2019; Subesinghe et al., 2020; Tanaka et al., 2020; Türkay, 2018; Wallitt et al., 2017; Wibmer et al., 2016).

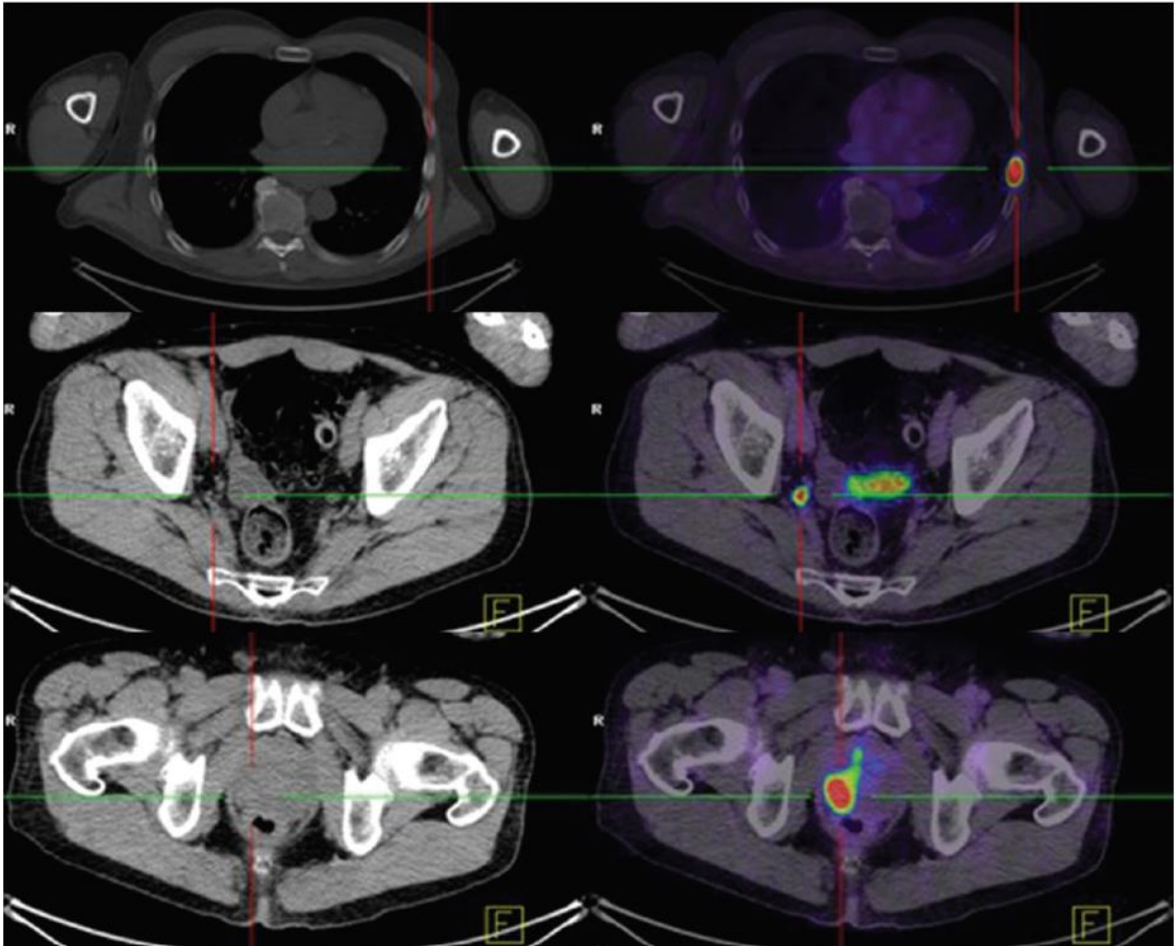
### **2.3.7.6 Kemik Sintigrafisi**

Visseral organ metastazı oldukça nadir olan prostat kanserinin, komşu dokulara invazyon dışında en sık görülen uzak metastaz, kemik metastazıdır. Bu nedenle orta-yüksek riskli prostat kanserli olgularda kılavuzlara göre, kemik metastaz taraması yapılmalıdır. Bu amaçla en sık kullanılan yöntem kemik sintigrafisidir.

Tüm vücut kemik sintigrafisi sıklıkla Teknesyum-99m işaretli metilen difosfonat ile yapılır. Bu yöntem özellikle yüksek PSA seviyesine sahip hastalarda osteoblastik metastazları göstermekte hassastır. Ancak erken metastazlarda görülebilen osteolitik evreyi tespit etmede aynı başarıyı gösteremez. Kolay ulaşılabilir olması ve ucuz maliyetinden dolayı halen ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Ancak lokal evrelemede kullanılan PET/BT uygulamalarının da kemik metastazlarını saptamadaki duyarlılığı ve özgülüğü çok yüksek olduğu keşfedildikten sonra kemik sintigrafisi ile diğer PET/BT yöntemleri kıyaslanmaktadır. Son yıllardaki çalışmalarda da spesifik radyofarmasötiklerin kullanıma girmesiyle F-18 NaF, C-11 kolin, Ga-68 PSMA gibi radyofarmasötiklerin kullanıldığı PET/BT'de kemik metastazlarının tespit edilme oranı, konvansiyonel kemik sintigrafisine göre daha yüksek bulunmuştur (Ghafoor et al., 2019; Löfgren et al., 2017; Subesinghe et al., 2020; Tanaka et al., 2020; Zhou et al., 2019)

### 2.3.7.7 Bilgisayarlı Tomografi

Prostat kanserinin primer tümör odağının tespitinde ve lokal evrelemede bilgisayarlı tomografi rutin olarak kullanılmaz. Güncel uygulamada, nodal ve visseral metastazların tespiti ile evreleme için BT kullanımı faydalıdır. Pelvik bölgede boyut ve morfoloji kriterlerine göre lenf nodları tarif edilebilir. Ancak 1 cm'den daha küçük lenf nodlarının tayininde PET/BT gibi moleküler yöntemler çok daha duyarlıdır. Yapılan BT görüntülemeler dahilinde litik veya sklerotik kemik metastazları da tespit edilebilir. Ancak PET/BT uygulamalarının klinik pratiğe yerleşmesiyle birlikte hem nodal evreleme olsun hem de tüm vücutta metastaz taraması olsun, yakın dönemde PET/BT hakimiyetinde olacaktır. (Barbosa et al., 2019; Ghafoor et al., 2019; Hofman et al., 2018).



Şekil 20. İleri evre prostat kanserli olguda evreleme için yapılan Ga-68 PSMA PET/BT incelemesi. Kosta yerleşimli kemik metastazı ve sağ parailiak metastatik lenfadenopati, BT'de net seçilemez iken (solda), PET/BT füzyon görüntülerde (sağda) yoğun tutulum göstermektedir (Barbosa et al., 2019).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Olgu Seçimi**

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada Eylül 2018 – Aralık 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET/BT çekilen 313 hasta ele alındı. Bu hastalardan multiparametrik prostat MRG çekilmeyen ve/veya patoloji sonucu bulunmayan 232 hasta çalışma dışı kabul edildi. Sonuç olarak, histopatolojik olarak prostat kanseri olduğu kanıtlanmış, multiparametrik prostat MRG ve Ga-68 PSMA PET/BT çekilmiş toplam 81 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Tekrarlayan MRG veya PET/BT çekimi yapılan olgularda tedavi öncesi ilk görüntüler ele alındı ve çekim tarihleri arasında 6 aydan daha kısa süre olan MRG ile PET/BT görüntüler korele edilerek değerlendirildi.

#### **3.2 Nükleer Tıp Değerlendirmesi**

Hastanemiz Nükleer Tıp Anabilim Dalında bulunan Germanyum-68/Galyum-68 jeneratörü ile elde edilen ve işaretlenen radyofarmasötikler kullanılarak aynı birimde bulunan Siemens Biograph 6 TruePoint cihazı ile Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleri elde edilmiştir. Daha sonra elde edilen görüntüler Syngo.via (Siemens, Erlangen, Almanya) adlı iş istasyonu yazılımı ile füzyon görüntüler ve MIP görüntüler elde edilerek hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Değerlendirme dahilinde Nükleer Tıp Anabilim Dalında bulunan biri 15 yıl, diğeri 4 yıl tecrübeye sahip iki araştırmacı tarafından değerlendirilen görüntüler dahilinde prostat bezinde malign tümör odağı için en yüksek standardize edilmiş tutulum değerleri (SUVmax) iş istasyonu aracılığıyla hesaplanmış ve en yüksek SUVmax değerine sahip lezyon indeks lezyon kabul edilmiştir. Ayrıca kas iskelet sistemi değerlendirmeye alınarak kemik metastazı varlığı ve yokluğu tespit edilmiştir.

#### **3.3 MRG Çekim Protokolü**

Hastanemiz Radyoloji Anabilim Dalında bulunan Siemens MAGNETOM Aera 1.5T MR cihazı kullanılarak multiparametrik prostat MRG çekimleri Türk Radyoloji Derneği'nin önerdiği standartlara ve PI-RADS'a uygun protokoller oluşturularak faz dizilimli pelvik coil kullanılarak elde edilmiştir. Kliniğimizde endorektal coil bulunmadığından dolayı

kullanılmamıştır. Tetkik öncesi difüzyon ağırlıklı sekansların etkilenmemesi için rektumun boş olması tercih edilmiştir. Tetkik sırasında antiperistaltik ajan kullanılmamıştır.

Çekim protokolünde kontrast öncesi tamamı yağ baskısız turbo-spin-echo ve 3.5 mm kesit kalınlığında olmak üzere sagittal T2A, aksiyal T2A, koronal T2A ve aksiyal T1A imajlar elde edilmiştir. Aksiyal T2A için TR=3970 ms, TE=77 ms, FOV=20 cm, voksel boyutu=0.6x0.6x3.5 mm, Aksiyal T1A için TR=350 ms, TE=10 ms, FOV=20 cm, voksel boyutu=0.6x0.6x3.5 mm'dir. Difüzyon ağırlıklı görüntüler b değerleri sırayla 50, 400, 800 sn/mm<sup>2</sup> elde olunmuş, inline interpolation yöntemiyle görünür difüzyon katsayısı (ADC) haritaları elde edilmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntüler için TR=3700 ms, TE 62 ms, FOV=20 cm, voksel boyutu 1.6x1.6x3.5 mm'dir. Tercihen antekübital venden intravenöz olarak 0.1 mmol/kg dozunda, 2.5 ml/sn hızla uygulanan gadolinyumlu kontrast enjeksiyonu sonrası 10 saniye aralıklarla aksiyal planda T1A VIBE dinamik kontrastlı seriler (TR=4.46 ms, TE=1.58 ms, FOV=26 cm, voksel boyutu=1.4x1.4x3.5 mm) elde edilmiştir.

### **3.4 Radyolojik Değerlendirme**

Çekilmiş olan Ga-68 PSMA PET/BT'de belirlenen en yüksek SUV<sub>max</sub> değerine sahip indeks lezyon korele edilerek difüzyon ağırlıklı görüntüler ve ADC haritaları değerlendirmeye alınmıştır. Birisi 20 yıl, diğeri 4 yıl abdominal radyoloji alanında tecrübeye sahip iki radyolog tarafından ADC haritalardan indeks lezyona ait ortalama ADC ölçümü ( $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) birimiyle hesaplanmıştır. Ölçüm için belirlenen ilgi alanı (ROI) standart olması açısından 1.917 mm<sup>2</sup> olarak belirlenmiştir. ADC ölçümlerinin sübjektif olma ihtimaline binaen literatüre uygun olarak gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum araştırılmıştır. Ölçülen ADC değerlerinden ortanca olan (ADC<sub>med</sub>) kabul edilmiş ve istatistiksel analizde kullanılmıştır.

### **3.5 Patolojik Değerlendirme**

Elde edilen preparatlar prostat patolojisinde 15 yıl tecrübeye sahip bir patolog tarafından Gleason skorlamasına ve Uluslararası Ürogenital Patologlar Cemiyeti (ISUP) sınıflamasına uygun olarak değerlendirilmiştir. Gleason 3+3 = ISUP evre 1, Gleason 3+4 = ISUP evre 2, Gleason 4+3 = ISUP evre 3, Gleason 4+4 = ISUP evre 4, Gleason 4+5, 5+4, 5+5 = ISUP evre 5 olarak kabul edilmiştir (Tablo 7). Her bir preparatta belirtilen alanlar, indeks lezyon

ile eşleştirip uygun patolojik evre belirlenmiştir. Ayrıca perinöral invazyon kriteri varlığı ve yokluğu da değerlendirmeye alınmıştır.

Gleason skoru			ISUP evresi
3+3			1
3+4			2
4+3			3
4+4	3+5	5+3	4
4+5	5+4	5+5	5

Tablo 7. Uluslararası Ürogenital Patologlar Cemiyeti'nin (ISUP) 2014 yılından beri kullanılmasını önerdiği Gleason skoruna göre Gleason ISUP evreleme sınıflaması.

### 3.6 İstatistiksel Analiz

Yapılan ADC ölçümlerinde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum, sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) ile araştırılmıştır. ADC ölçümlerinde median değer istatistiksel olarak kullanılmıştır. SUVmax değerinin haricinde SUVmax/ADC oranı da parametre olarak araştırılmıştır. Prostat volümü, serum PSA, serbest PSA, PSA dansitesi gibi değerler de parametre olarak kullanılmıştır. Tüm bu parametreler Gleason skoru / ISUP evresi, perinöral invazyon ve kemik metastazı ile ayrı ayrı karşılaştırılmış korelasyon analizi yapılmıştır.

Normallik testi için, histogram analizi, Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Korelasyon analizi için Pearson ve Spearman testleri kullanılmıştır. Her bir evre ile karşılaştırma için ANOVA kullanılmıştır. Evre, invazyon ve kemik metastazına göre karşılaştırma analizi için normal dağılım gösteren verilerde t testi, normal dağılım göstermeyen verilerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ölçülen değerlerde istatistiksel anlamlı farklılık saptandığında cut-off değer belirlemek, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerlerin belirlemek için Youden indeksi, Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel veri analizleri SAS studio ve R studio uygulamaları kullanılarak elde edilmiştir.

### 3.7 Etik Kurul Onayı

Retrospektif olarak yapılan bu çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19 Şubat 2021 toplantı tarihli 2021/3109 sayılı kararına göre etik kurul onayı alınmıştır. Bahsedilen karar Ek.1'de sunulmuştur.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Tanımlayıcı Bulgular

Çalışmaya 50-86 yaş aralığında (ortalama  $67.54 \pm 7.16$ ) olan 81 erkek hasta dahil edilmiştir. Hastaların Gleason ISUP evreleri sırasıyla, hastaların %7.41'i (n=6) evre 1, hastaların %14.81'i (n=12) evre 2, hastaların %14.81'i (n=12) evre 3, hastaların %13.58'i (n=11) evre 4, hastaların %49.38'i (n=40) evre 5 prostat kanserine sahiptir. Hastalardan 51'inde (%62.9) perinöral invazyon var iken, 30'unda (%37) perinöral invazyon yoktur. Hastalardan 50'sinde (%61.7) kemik metastazı yok iken 31 hastada (%38.2) kemik metastazı tespit edilmiştir.

Gleason ISUP evresi	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Evre 1	6	7.41
Evre 2	12	14.81
Evre 3	12	14.81
Evre 4	11	13.58
Evre 5	40	49.38

Tablo 8. Gleason ISUP evresine göre hasta sayısı.

		Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5	Toplam
Perinöral invazyon	Yok	4	6	5	4	11	30
	Var	2	6	7	7	29	51
Kemik metastazı	Yok	5	10	11	9	15	50
	Var	1	2	1	3	24	31

Tablo 9. Gleason ISUP evrelerine göre perinöral invazyon ve kemik metastazları olan hasta sayıları.

		Kemik metastazı	
		Yok	Var
Perinöral invazyon	Yok	18	12
	Var	32	19

Tablo 10. Perinöral invazyon ve kemik metastazı için çapraz tablo.

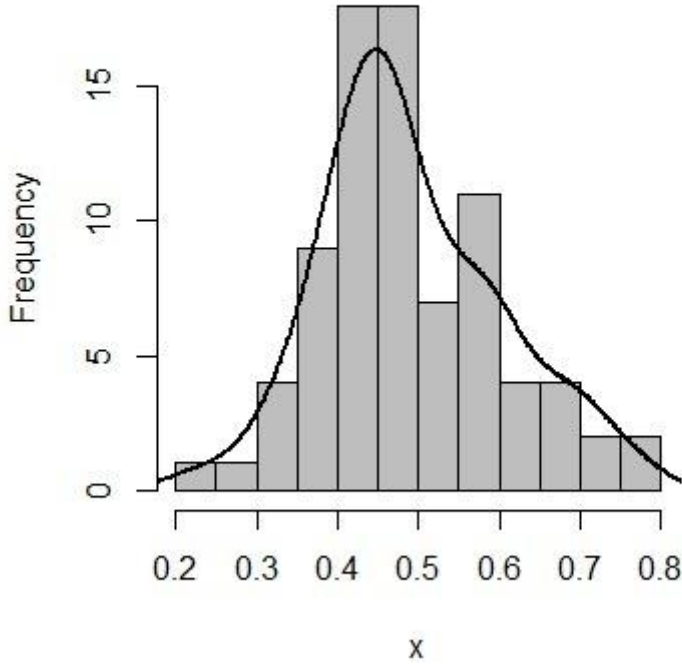
Değişken	Ortalama	Standart sapma	Ortanca değer
Yaş	67.54	7.16	68.00
ADCmed	0.49	0.11	0.47
SUVmax	14.88	13.71	11.47
SUVmax/ADC oranı	33.42	39.68	24.08
Prostat volümü	61.12	30.77	53.00
PSA	98.40	169.41	33.64
Serbest PSA	15.22	18.98	4.56
PSA dansitesi	2.30	6.74	0.56

Tablo 11. Kullanılan değişkenlerin listesi, ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri.

Hastalardan yapılan ADCmed ölçümü en düşük 0.22, en yüksek 0.77 ölçülmüş olup ortalama değer  $0.49 \pm 0.11$  mm<sup>2</sup>/sn hesaplanmıştır.

Elde edilen ortanca SUVmax değeri 11.47 (4.8-89.76) olarak saptanmıştır. SUVmax/ADC oranı için ortanca değer 24.08'dir (7.15-280.5). Hastalardan ölçülen prostat volümü için ortanca değer 53 (16-150) ml ölçülmüştür. Serum PSA düzeyleri ortanca değeri 33.64 (0.44-860.9) ng/ml, serbest PSA düzeyleri ortanca değeri 4.56 (0.02-50) ng/ml, PSA dansitesi ortanca değeri 0.56 (0.01-53.8) olarak ölçülmüştür.

ADCmed değerleri normal dağılım göstermektedir (Şekil 21), diğer tüm parametreler normal dağılım göstermemektedir.



Şekil 21. ADC değerlerinin dağılımını gösteren histogram grafiği.

ADC ölçümleri arasındaki uyum, sınıf içi korelasyon (ICC) ile araştırılmıştır. Gözlemci içi uyum için sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) 0.816 bulunmuştur. Gözlemciler arası uyum için ICC 0.879 bulunmuştur (bu katsayının 0.75-0.9 arasında olması uyum için iyi derecede güvenilir olduğunu göstermektedir).

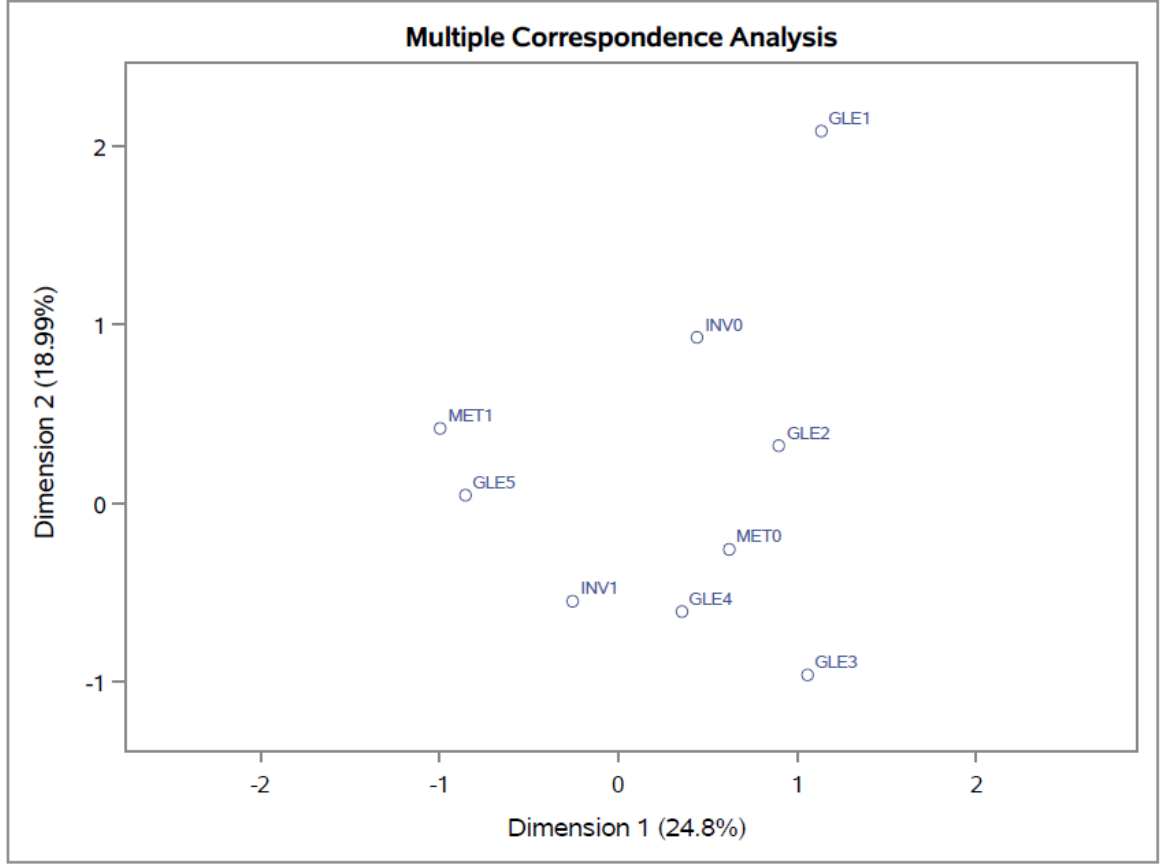
ADCmed dışındaki tüm parametreler normal dağılım göstermediğinden Spearman korelasyon testi uygulandı. ADCmed ile SUVmax arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p=0.15$ ). ADCmed ile diğer parametreler arasında da anlamlı korelasyon saptanmadı. PSA ve PSA ilişkili diğer parametreler (serbest PSA ve PSA dansitesi) ile SUVmax arasında zayıf derecede korelasyon saptanmıştır. SUVmax ile PSA arasında  $p=0.0057$ ,  $\rho=0.30441$ , SUVmax ile serbest PSA arasında  $p=0.0038$ ,  $\rho=0.31776$ , SUVmax ile PSA dansitesi arasında  $p=0.0059$ ,  $\rho=0.30345$  olarak hesaplandı (Tablo 12).

Spearman Correlation Coefficients, N = 81							
Prob >  r  under H0: Rho=0							
	ADCmed	SUVmax	SUVmax/ADC oranı	Prostat volümü	PSA	Serbest PSA	PSA dansitesi
<b>ADCmed</b>	1.00000	-0.15785	-0.46677	-0.29751	-0.12409	-0.21941	-0.04291
<b>p değeri</b>		0.1593	<.0001	0.0070	0.2697	0.0491	0.7037
<b>SUVmax</b>	-0.15785	1.00000	0.92040	0.20773	0.30441	0.31776	0.30345
<b>p değeri</b>	0.1593		<.0001	0.0628	0.0057	0.0038	0.0059
<b>SUVmax/ADC oranı</b>	-0.46677	0.92040	1.00000	0.28686	0.28078	0.31080	0.25615
<b>P değeri</b>	<.0001	<.0001		0.0094	0.0111	0.0047	0.0210
<b>Prostat volümü</b>	-0.29751	0.20773	0.28686	1.00000	0.35118	0.34011	-0.02171
<b>p değeri</b>	0.0070	0.0628	0.0094		0.0013	0.0019	0.8475
<b>PSA</b>	-0.12409	0.30441	0.28078	0.35118	1.00000	0.87143	0.90352
<b>p değeri</b>	0.2697	0.0057	0.0111	0.0013		<.0001	<.0001
<b>Serbest PSA</b>	-0.21941	0.31776	0.31080	0.34011	0.87143	1.00000	0.78127
<b>p değeri</b>	0.0491	0.0038	0.0047	0.0019	<.0001		<.0001
<b>PSA dansitesi</b>	-0.04291	0.30345	0.25615	-0.02171	0.90352	0.78127	1.00000
<b>p değeri</b>	0.7037	0.0059	0.0210	0.8475	<.0001	<.0001	

Tablo 12. Karşılaştırma yapılan parametrelerin Spearman korelasyon katsayılarını ve p değerlerini gösteren tablo.

#### 4.2 Evreye Göre Değerlendirme

ADCmed, SUVmax, SUVmax/ADC oranı, PSA, serbest PSA, PSA dansitesi parametrelerinin tamamı Gleason / ISUP evrelerine göre (1-2-3-4-5) ayrı ayrı karşılaştırıldı. Varyans analizi (ANOVA) sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).



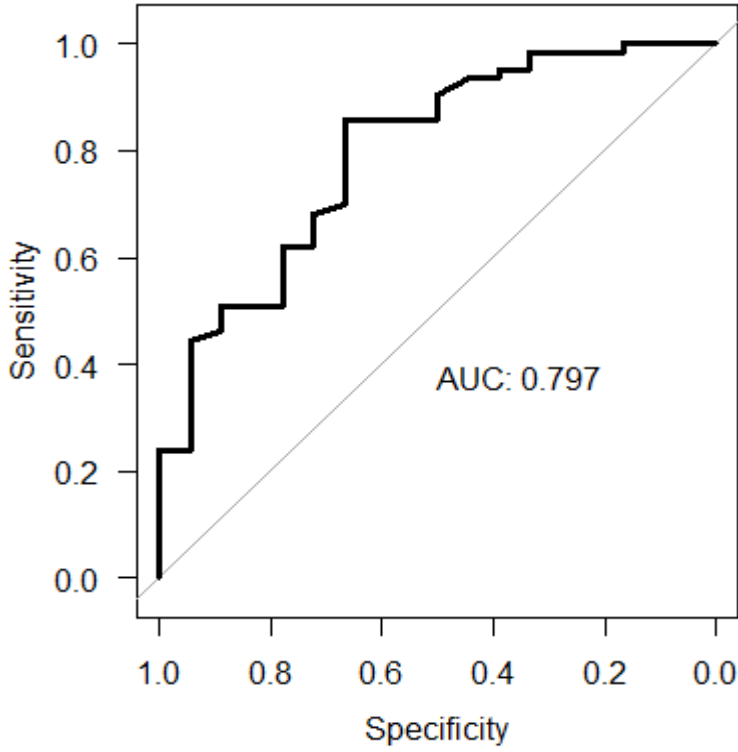
Şekil 22. Çalışmaya dahil edilen hastaların Gleason evresi, perinöral invazyon ve kemik metastaz varlığına göre yapılan çoklu uyum analizine (MCA) ait grafik.

ISUP evrelerine göre anlamlı fark olmaması üzerine hastalar evre 1 (3+3), evre 2-3-4-5 (diğer) olarak gruplandırıldı. Aynı parametreler tekrar analiz edildi. İstatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak evre 1 olan hasta sayısı 6 (%7.41) olduğundan güvenilir olmayacağından dolayı evreleme gruplarında düzenleme yapıldı.

ISUP evrelerine göre evre 1-2 (erken), evre 3-4-5 (ileri) olarak iki gruba ayrıldı. Tüm parametreler erken ve geç evre gruplarına göre analiz edildi.

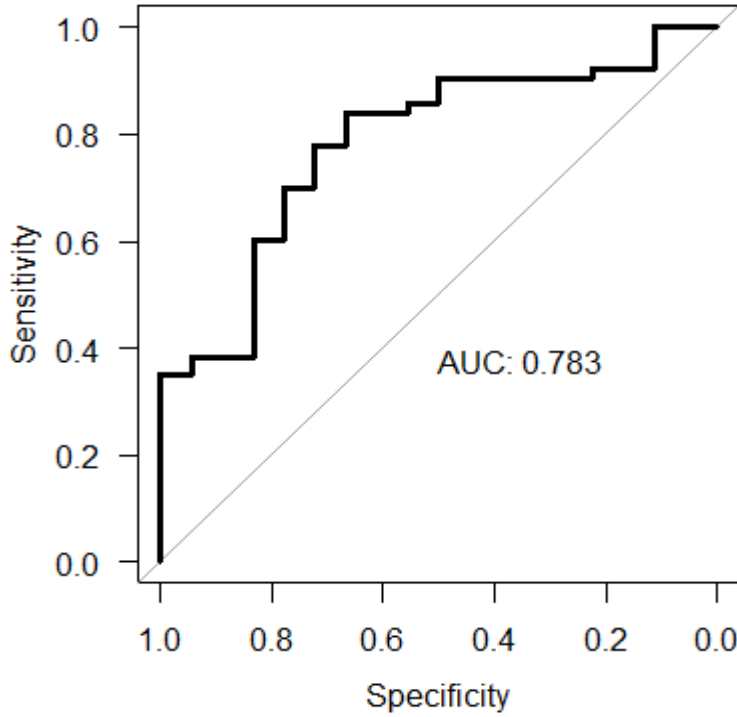
Erken ve ileri evre grupları arasında ADC değerleri için istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.1854$ ).

Erken ve ileri evre grupları arasında SUVmax değerleri için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.000132$ , Cliff delta=-0.594, %95 güven aralığı [CI] -0.812, -0.335). Erken ile ileri evre arasındaki yapılan ROC analizinde cut-off SUVmax değeri olarak 8.09'a göre duyarlılık %85.7, özgüllük %66.6, pozitif prediktif değer %90, negatif prediktif değer %57.1 olarak saptanmıştır ( $p=0.0001$ , AUC=0.797, power=0.992) (Şekil 23).



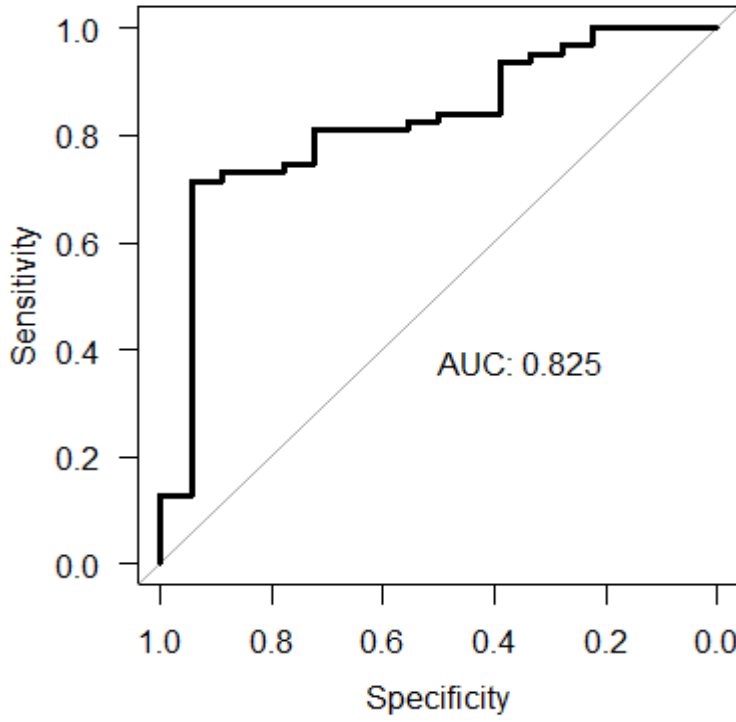
Şekil 23. Erken-ileri evre grupları arasında SUVmax için yapılan ROC analizine ait grafik.

Erken ve ileri evre grupları arasında SUVmax/ADC oranı için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.0002717$ , Cliff delta=-0.566, %95 güven aralığı [CI] -0.816, -0.335). Erken ile ileri evre arasındaki cut-off değeri için yapılan ROC analizinde cut-off SUVmax/ADC değeri olarak 16.29'a göre duyarlılık %84.1, özgüllük %66.6, pozitif prediktif değer %89.8, negatif prediktif değer %54.5 olarak saptanmıştır (AUC=0.783, power=0.984,  $p<0.001$ ) (Şekil 24).



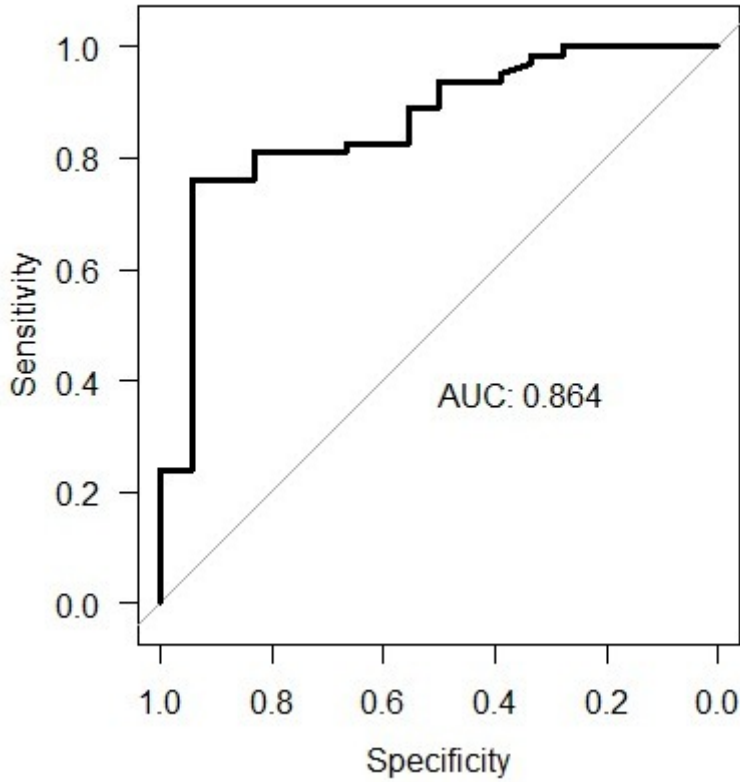
Şekil 24. Erken-ileri evre grupları arasında SUVmax/ADC oranı için yapılan ROC analizine ait grafik.

Erken ve ileri evre grupları arasında PSA değeri için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.0001$ , Cliff delta=-0.649, %95 güven aralığı [CI] -0.79, -0.31). Erken ile ileri evre arasındaki cut-off değeri için yapılan ROC analizinde cut-off PSA değeri olarak 25.32'ye göre duyarlılık %71.4, özgüllük %94.4, pozitif prediktif değer %97.8, negatif prediktif değer %48.5 olarak saptanmıştır (AUC=0.825, power=0.998)(Şekil 25).



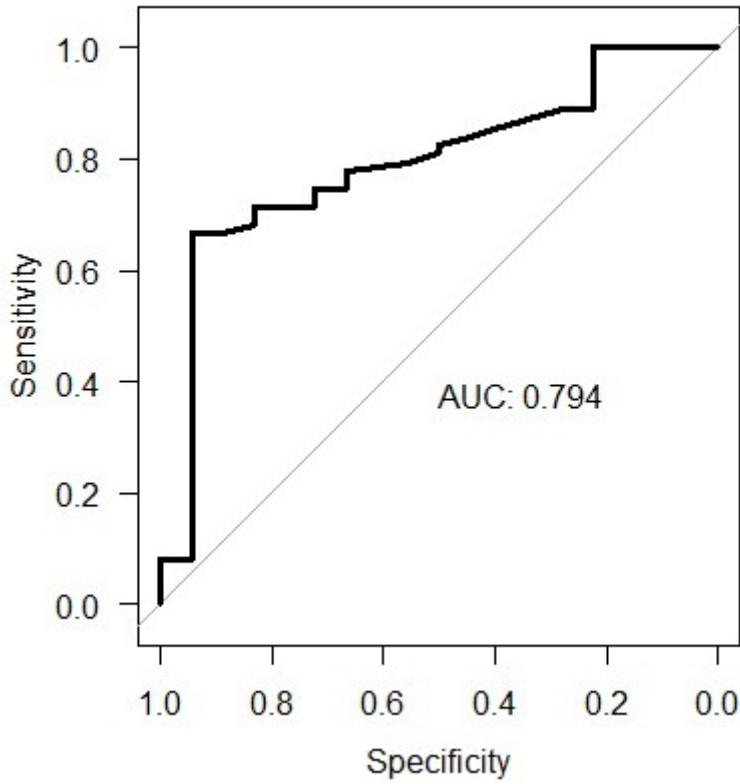
Şekil 25. Erken-ileri evre grupları arasında PSA için yapılan ROC analizine ait grafik.

Erken ve ileri evre grupları arasında serbest PSA değeri için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.0001$ , Cliff delta=-0.728, %95 güven aralığı [CI] -0.892, -0.514). Erken ile ileri evre arasındaki cut-off değeri için yapılan ROC analizinde cut-off serbest PSA değeri olarak 2.93'e göre duyarlılık %76.1 özgüllük %94.4, pozitif prediktif değer %97.9, negatif prediktif değer %53.1 olarak saptanmıştır (AUC=0.864, power=0.999) (Şekil 26).

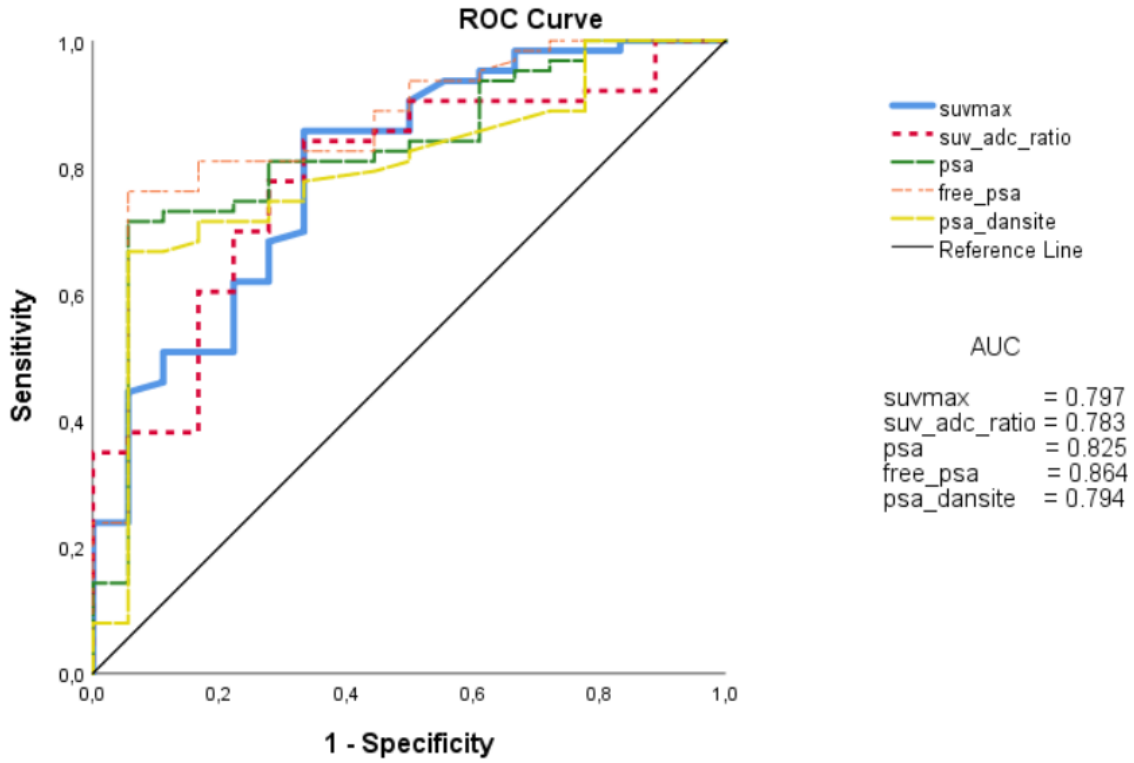


Şekil 26. Erken-ileri evre grupları arasında serbest PSA için yapılan ROC analizine ait grafik.

Erken ve ileri evre grupları arasında PSA dansite değeri için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.000154$ , Cliff delta=-0.587 %95 güven aralığı [CI] -0.79, -0.322). Erken ile ileri evre arasındaki yapılan ROC analizinde cut-off PSA dansite değeri olarak 0.495'e göre duyarlılık %66.6, özgüllük %94.4, pozitif prediktif değer %97.6, negatif prediktif değer %44.7 olarak saptanmıştır (AUC=0.794, power=0.991) (Şekil 27).



Şekil 27. Erken-ileri evre grupları arasında PSA dansitesi için yapılan ROC analizine ait grafik.



Şekil 28. Erken – ileri evreye göre yapılan ve istatistiksel anlamlı olan SUVmax, SUVmax/ADC oranı, PSA, serbest PSA ve PSA dansite değerleri için yapılan ROC eğrilerinin tümünü ve eğri altında kalan alan (AUC) değerlerini bir arada gösteren grafik.

Değişken	p değeri	Cliff delta (etki gücü)	Cut-off	AUC	Duyarlılık	Özgüllük
ADC	0.18					
SUVmax	0.0001	-0.594	8.09	0.797	%85	%66
SUVmax/ADC	0.0002	-0.566	16.29	0.783	%84	%66
PSA	$2.98 \times 10^{-5}$	-0.649	25.32	0.825	%71	%94
Serbest PSA	$2.65 \times 10^{-6}$	-0.728	2.93	0.864	%76	%94
PSA dansitesi	0.0001	-0.587	0.49	0.794	%66	%94

Tablo 13. Erken-ileri evre ayırımına göre değerlendirilen parametreler

### 4.3 Perinöral İnvazyona Göre Değerlendirme

Perinöral invazyon varlığının, ADC değerleri için yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır ( $p=0.2991$ ).

Perinöral invazyon varlığının, SUVmax değerleri için yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır ( $p=0.6168$ ).

Perinöral invazyon varlığının, SUVmax/ADC oranı için yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır ( $p=0.865$ ).

Perinöral invazyon varlığının, prostat volümü için yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Perinöral invazyon varlığının, PSA değerleri için yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır ( $p=0.2895$ ).

Perinöral invazyon varlığının, serbest PSA değerleri için yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Perinöral invazyon varlığının, PSA dansite değerleri için yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

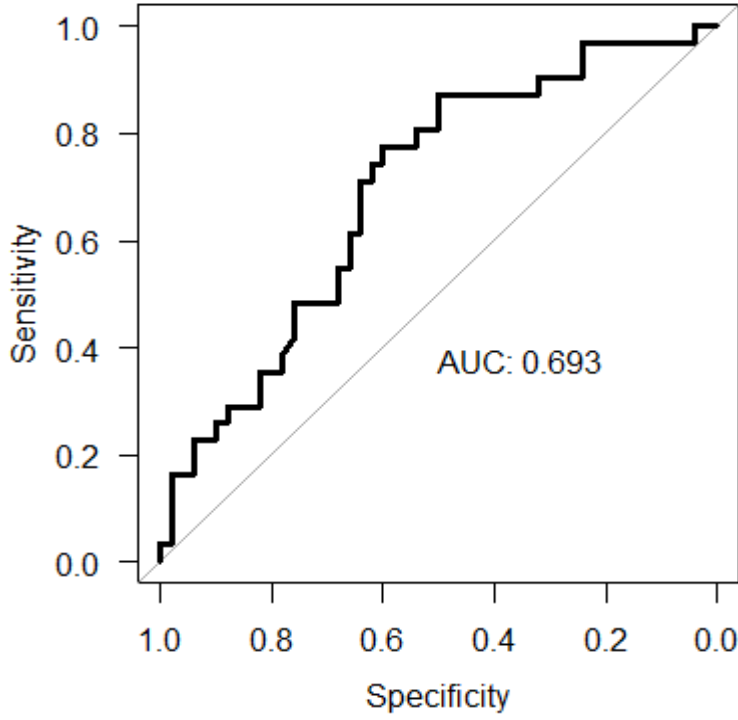
Perinöral invazyon varlığının erken-ileri evre grupları arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Perinöral invazyon varlığının parametrelerin tümüyle ve hastalığın evresi ile arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

#### **4.4 Kemik Metastazına Göre Değerlendirme**

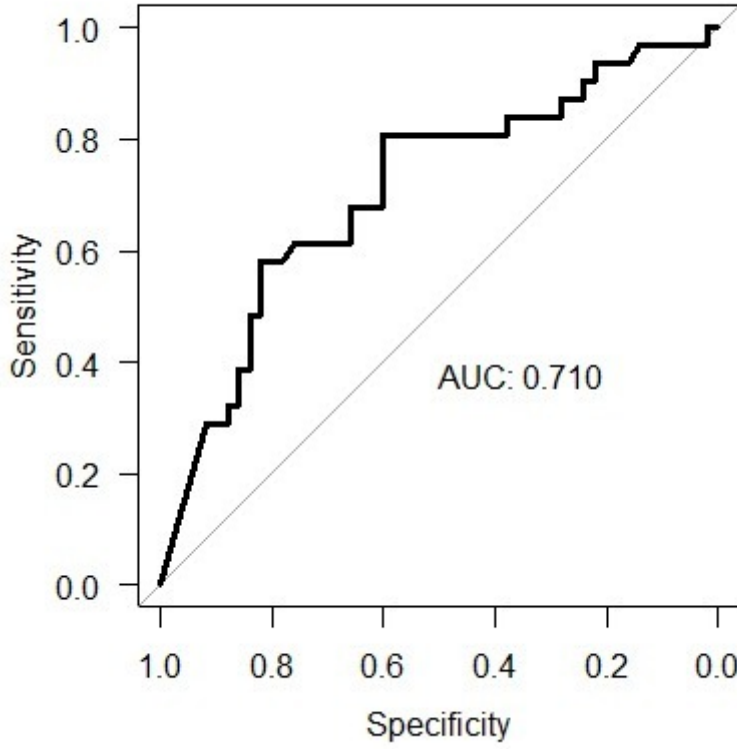
Kemik metastazı varlığının ADC, SUVmax, SUVmax/ADC oranı için yapılan karşılaştırmalı analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Kemik metastazının varlığı ile PSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.0036$ , Cliff delta=-0.386, %95 güven aralığı [CI] -0.61, -0.141). ROC analizinde cut-off PSA değeri olarak 27.97'ye göre duyarlılık %77.4, özgüllük %60, pozitif prediktif değer %54.5, negatif prediktif değer %81 olarak saptanmıştır (AUC=0.693, power=0.85) (Şekil 29).



Şekil 29. Kemik metastazı varlığı ile PSA değerleri arasında yapılan ROC analizine ait grafik.

Kemik metastazının varlığı ile serbest PSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.001554$ , Cliff delta=-0.419, %95 güven aralığı [CI] -0.648, -0.17). ROC analizinde cut-off serbest PSA değeri olarak 3.85'e göre duyarlılık %80, özgüllük %60, pozitif prediktif değer %55.5, negatif prediktif değer %83.3 olarak saptanmıştır (AUC=0.710, power=0.91) (Şekil 30).



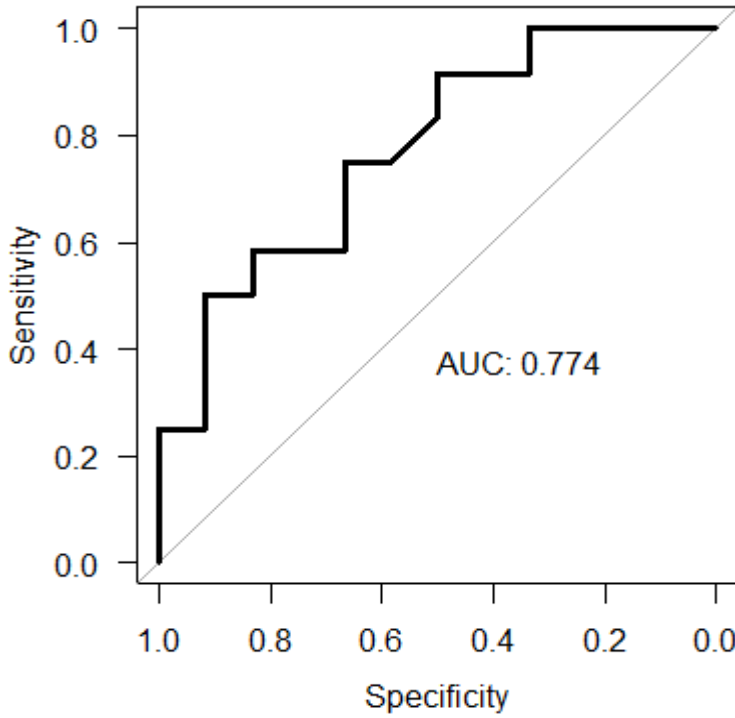
Şekil 30. Kemik metastazı varlığı ile serbest PSA değerleri arasında yapılan ROC analizine ait grafik.

#### 4.5 Gleason Skoru 7 Olan Hastaların Değerlendirilmesi

Gleason ISUP evre 2 (3+4) ve evre 3 (4+3) olan hastalar da ayrı olarak değerlendirilerek parametreler karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel analizde evre 2 ve evre 3 hastalar için

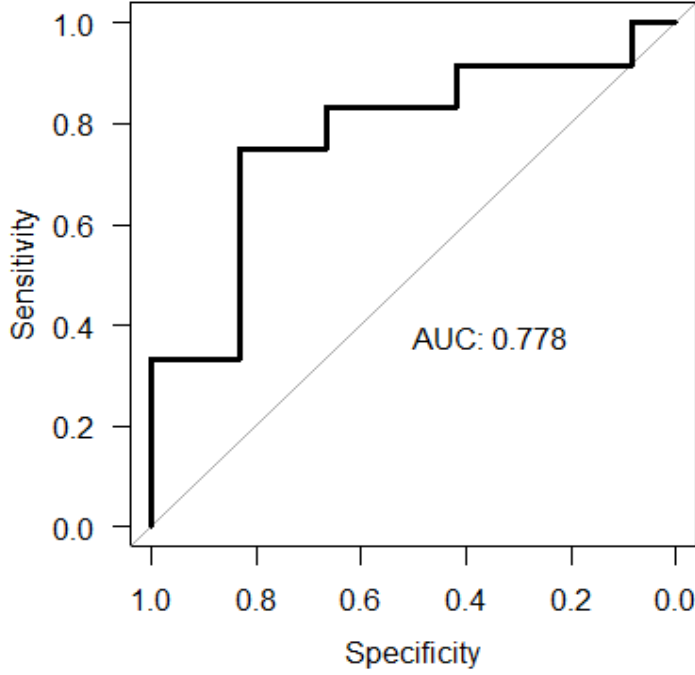
ADC, PSA, serbest PSA, PSA dansite değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Evre 2 ve 3 hastaların SUVmax değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.02726$ ). Cut-off olarak 12.91 değerine göre evre 2 ve 3'ü istatistiksel olarak ayırabilme duyarlılığı %58.3, özgülüğü %83.3, pozitif prediktif değeri %77.7, negatif prediktif değer %66.6 olarak saptanmıştır (AUC=0.774) (Şekil 31).



Şekil 31. Evre 2 ve 3 hastaların SUVmax değerleri arasındaki fark için yapılan ROC analizine ait grafik.

Evre 2 ve 3 hastaların SUVmax/ADC değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.01706$ ). Cut-off olarak 24.4 değerine göre evre 2 ve 3'ü istatistiksel olarak ayırabilme duyarlılığı %75, özgüllüğü %83.3, pozitif prediktif değeri %81.8, negatif prediktif değer %76.9 olarak saptanmıştır (AUC=0.778) (Şekil 32)



Şekil 32. Evre 2 ve 3 hastaların SUVmax/ADC değerleri arasındaki fark için yapılan ROC analizine ait grafik.

#### 4.6 Risk Grubuna Göre Değerlendirme

Avrupa Üroloji Cemiyeti ve diğer toplulukların kılavuzda önerdiği risk sınıflamasında prostat kanserli olgularda PSA, Gleason ISUP evresi ve klinik evresine göre hastalar hem lokal rekürrens hem de aktif sürveyans açısından risk grubu düşük-orta-yüksek olarak sınıflandırılmaktadır (Coakley et al., 2017; Mottet et al., 2021) (Tablo 14).

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA < 10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml	T3-4 veya N+
Gleason ISUP evre 1 (skor <7)	Gleason ISUP evre 2-3 (skor 7)	Gleason ISUP evre 4-5 (skor >7)	
T1-2a	T2b	T2c	

Tablo 14. Prostat kanseri için Avrupa Üroloji Cemiyeti ve diğer toplulukların önerdiği risk sınıflaması.

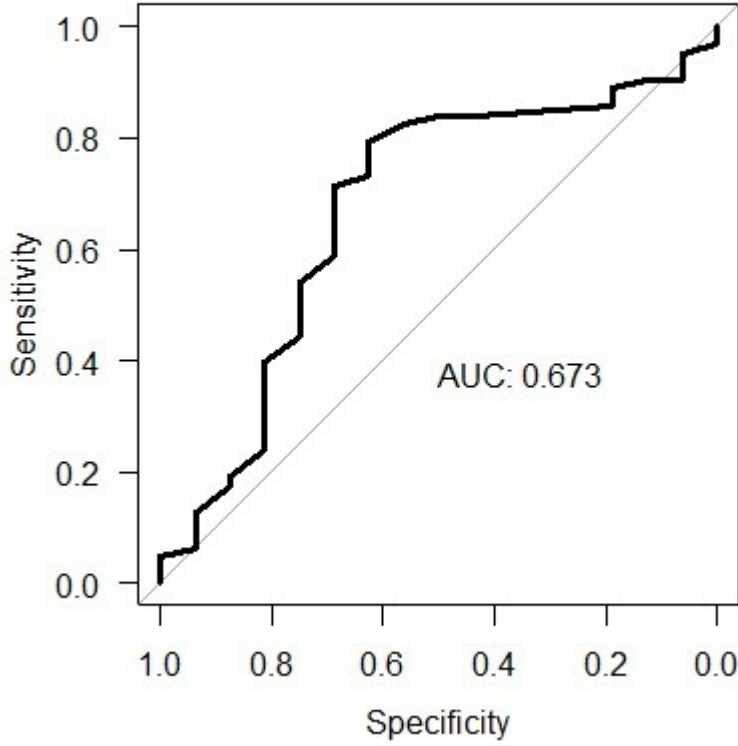
Gleason evre 1 olgular, genellikle organa sınırlıdır ve ilaçsız aktif izlem ile takip edilirler. Ancak orta ve yüksek riskli olgularda lokal ve sistemik evreleme yapmak amacıyla PET/BT çekilmesi önerilmektedir. Bu nedenle çalışmaya dahil edilen hastalar ağırlıklı olarak orta ve yüksek riskli hastalardan oluşmaktadır (Tablo 15).

Risk sınıflaması	Hasta sayısı (n)
Düşük	2
Orta	16
Yüksek	63

Tablo 15. Hastaların risk sınıflamasına göre dağılımı.

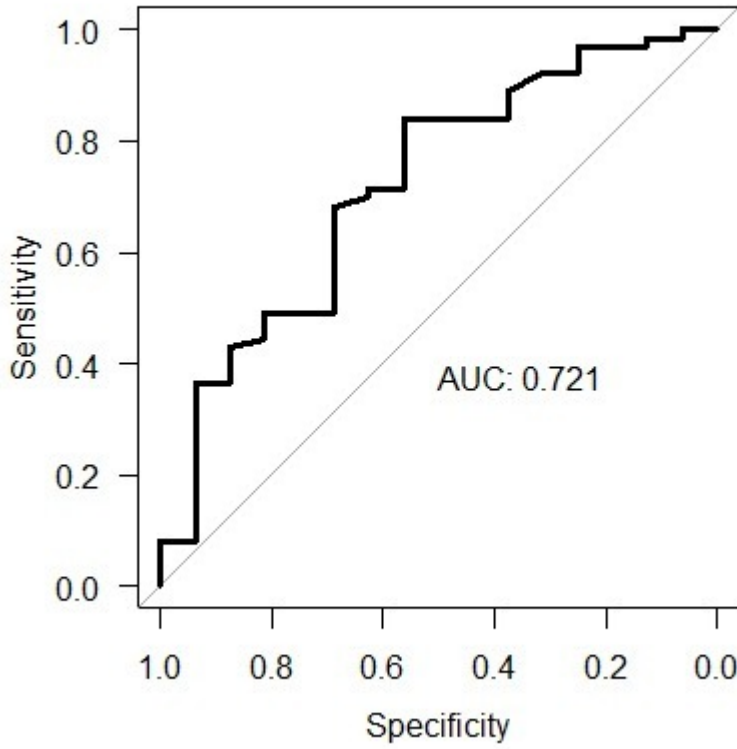
Buna göre hastalar orta ve yüksek risk gruplarına göre ayrılarak daha önce analiz edilen değişkenler bu gruplar ile karşılaştırıldı.

Orta ve yüksek riskli hastalarda ADC ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.03311$ , Cliff delta=0.346, %95 güven aralığı [CI] 0.0329, 0.654). ROC analizinde cut-off ADC 0.55 değerine göre duyarlılık %79.3, özgüllük %62.5, pozitif prediktif değer %89.2, negatif prediktif değer %43.4 olarak hesaplanmıştır (AUC=0.673, power=0.599) (Şekil 33).



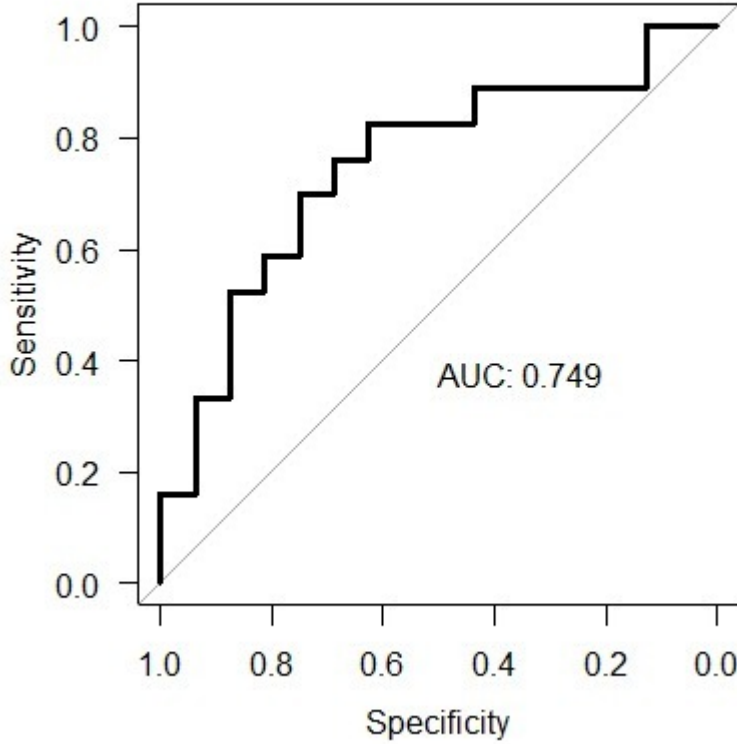
Şekil 33. Orta ve yüksek riskli hasta grupları arasında ADC değerleri için yapılan ROC analizine ait grafik.

Orta ve yüksek riskli hastalarda SUVmax ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.00652$ , Cliff delta=-0.442, %95 güven aralığı [CI] -0.715, -0.139). ROC analizinde cut-off SUVmax 8.09 değerine göre duyarlılık %84.1, özgüllük %56.2, pozitif prediktif değer %88.3, negatif prediktif değer %47.3 olarak hesaplanmıştır (AUC=0.721, power=0.825) (Şekil 34).

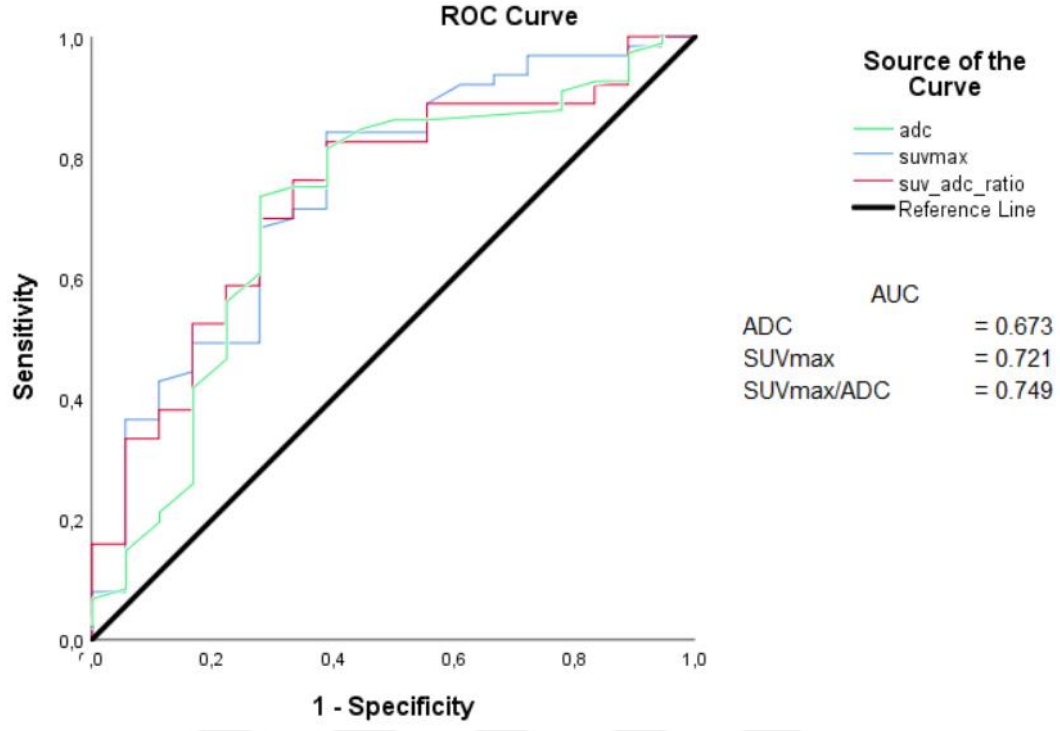


Şekil 34. Orta ve yüksek riskli hasta grupları arasında SUVmax değerleri için yapılan ROC analizine ait grafik.

Orta ve yüksek riskli hastalarda SUVmax/ADC ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.002199$ , Cliff delta=-0.498, %95 güven aralığı [CI] -0.749, -0.241). ROC analizinde cut-off SUVmax/ADC 16.29 değerine göre duyarlılık %82.5, özgüllük %62.5, pozitif prediktif değer %89.6, negatif prediktif değer %47.6 olarak hesaplanmıştır (AUC=0.749, power=0.91) (Şekil 35).



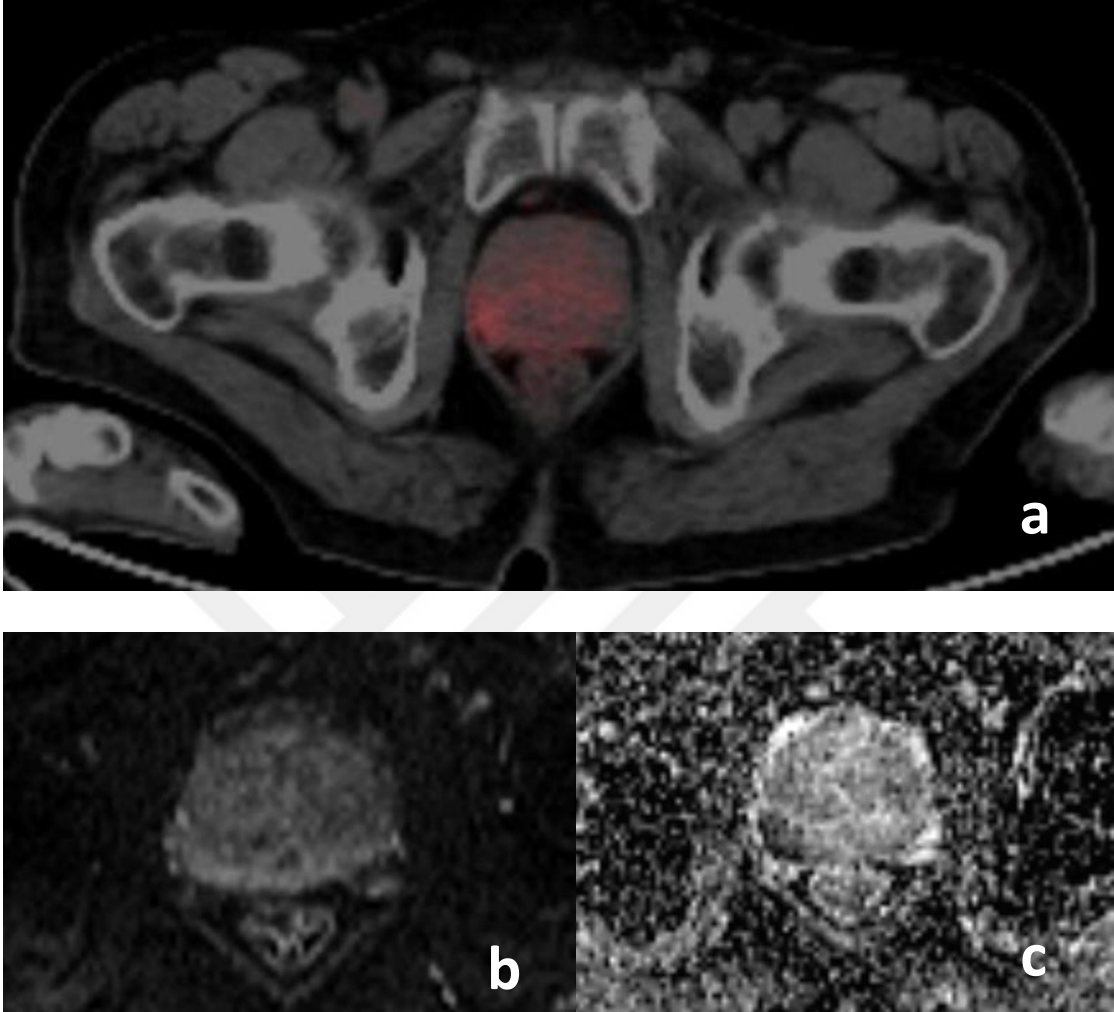
Şekil 35. Orta ve yüksek riskli hasta grupları arasında SUVmax/ADC değerleri için yapılan ROC analizine ait grafik.



Şekil 36. Orta ve yüksek riskli hasta grupları arasında ADC, SUVmax, SUVmax/ADC değerleri için yapılan ROC analizine ait toplu grafik.

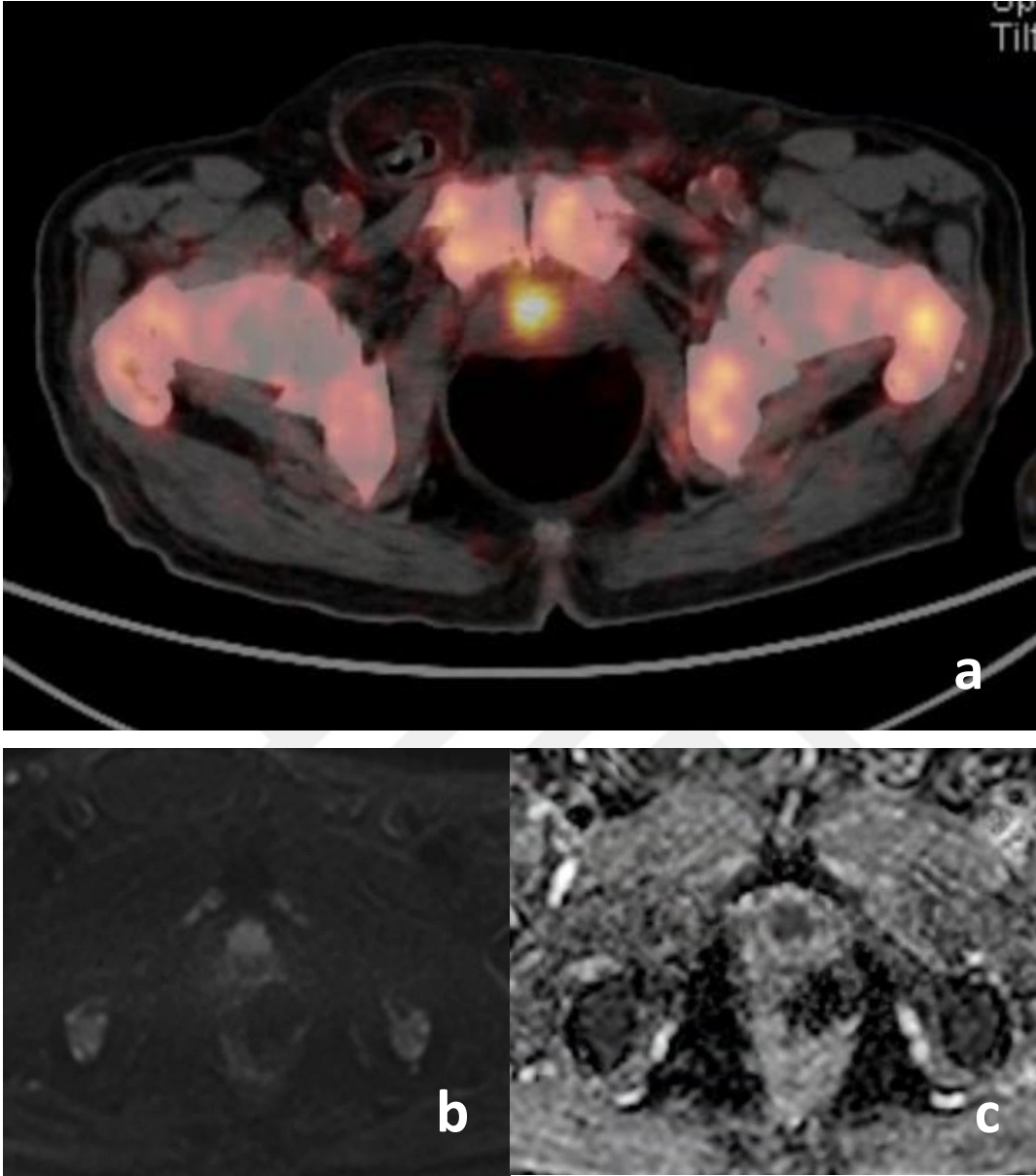
## 5. OLGU ÖRNEKLERİ

### Olgu 1



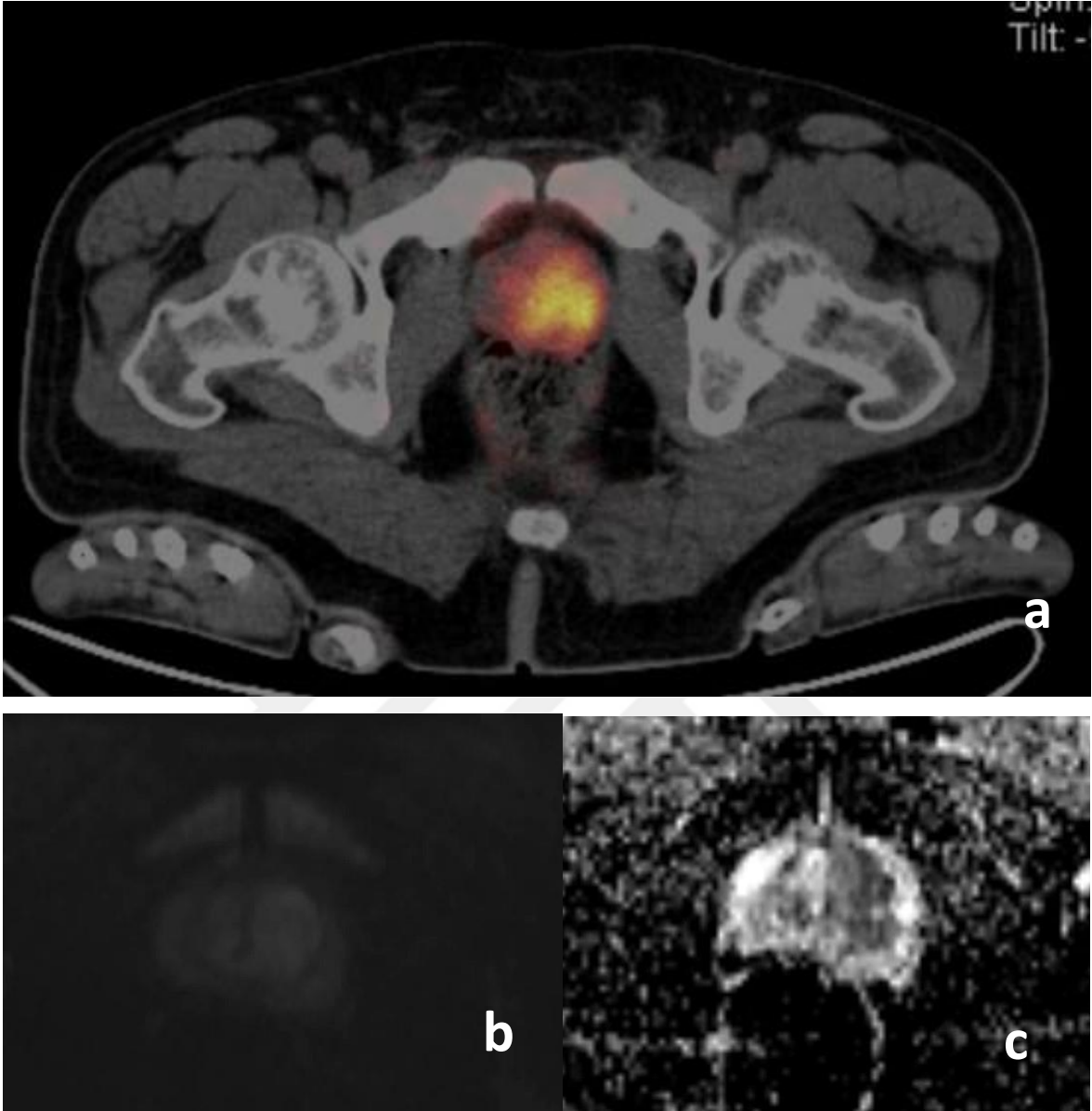
Olgu 1. 65 yaş erkek hastaya ait görüntüler. (PSA=13.64 ng/ml, serbest PSA=1.98 ng/ml, Gleason skoru=3+4, ISUP evre=2) (a) Ga-68 PSMA PET/BT’de sağ periferel zonda SUVmax değeri 7.20 olan tümör odağı izleniyor. (b) Difüzyon ağırlıklı b=800 görüntülerde lezyon net sınırlanırılmaz iken (c) ADC görüntülerde belirgin hale gelmektedir. ADC değeri 0.45 olarak ölçülmüştür.

## Olgu 2



Olgu 2. 80 yaş erkek hastaya ait görüntüler. (PSA=252.5 ng/ml, serbest PSA=40.4 ng/ml, Gleason skoru=3+4, ISUP evre=2) (a) Ga-68 PSMA PET/BT’de prostat bezi santral zonda SUVmax değeri 19.95 olan tümör odağı izleniyor. (b) Difüzyon ağırlıklı b=800 görüntülerde lezyon hiperintens izleniyor, (c) ADC görüntülerde belirgin hipointens görülmektedir. ADC değeri 0.61 olarak ölçülmüştür.

### Olgu 3



Olgu 3. 57 yaş erkek hastaya ait görüntüler. (PSA=117.1 ng/ml, serbest PSA=36.2 ng/ml, Gleason skoru=4+3, ISUP evre=3) (a) Ga-68 PSMA PET/BT'de prostat bezi santral zonda solda SUVmax değeri 16.38 olan tümör odağı izleniyor. (b) Difüzyon ağırlıklı b=800 görüntülerde lezyon hafif hiperintens izleniyor, (c) ADC görüntülerde belirgin hipointens görülmektedir. ADC değeri 0.40 olarak ölçülmüştür.

## 6. TARTIŞMA

Multiparametrik prostat MRG'nin güncel kullanıma girmesiyle fonksiyonel MRG sekanslarının prostat kanserinin tespitinde önemi anlaşılmaktadır. Periferal zon ve transizyonel zondaki tümör odaklarının benign prostat dokusundan ayırt edilmesinde difüzyon ağırlıklı sekanslar önemli bir yer tutmaktadır. Hem yüksek b değerindeki difüzyon ağırlıklı görüntüler, hem de ADC haritasından değerlendirme yapılması gerekmektedir. ADC haritalarında tümör odakları benign prostat dokusuna göre daha düşük sinyalde görülmektedir. Tümörün selülaritesine bağlı olarak ADC değerlerinin değiştiği, yüksek selülariteye sahip tümörlerde ADC değerlerinin daha düşük olduğu Zelhof ve ark. yaptığı çalışmada gösterilmiştir (Hoeks et al., 2011; Zelhof et al., 2009).

Difüzyon kısıtlanması varlığı tespit edilebildiği gibi ADC değeri de kantitatif bir şekilde ölçülebilmektedir. Desouza ve ark. yaptığı çalışmada periferal zondaki malign tümör odaklarından ölçülen ortalama ADC değeri  $1.30 \pm 0.30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , normal periferal zondan ölçülen ortalama ADC değeri  $1.71 \pm 0.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  olup istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.001$ ). Cut-off değeri 1.6 olarak hesaplanmıştır (AUC=0.89) (deSouza et al., 2007).

Zelhof ve ark. yaptığı çalışmada malign odaklardan ölçülen ADC ölçümlerinin ortalaması  $1.45 \pm 0.26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , normal prostat dokusundan ölçülen ADC ölçümlerinin ortalaması  $1.90 \pm 0.33 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  olup her iki ölçüm arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur ( $p<0.001$ ). ADC için cut-off değer 1.62 olarak belirlenmiş (AUC=0.86) (Zelhof et al., 2009).

Bununla birlikte PI-RADS v2.1'de tümör odakları için öngörülen ADC cut-off değeri 0.75-0.90 olarak belirlenmiştir (PI-RADSV2.1, 2019).

Bizim çalışmamızda ölçülen ADC değerlerinin ortalaması  $0.49 \pm 0.11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  olup literatürdeki verilerin daha altında ölçülmüştür. ADC ölçümü için çalışmamızda indeks lezyon PET/BT ile belirlenip bu lezyondan ölçüm yapılmıştır. Literatüre göre ölçümlerin daha düşük olması, PET/BT'de indeks lezyonların sınırları ve boyutlarının daha kolay ayırt edilmesine bağlanmıştır.

Prostat kanserinin tespitinde Ga-68 PSMA PET/MRG ile Multiparametrik prostat MRG'yi karşılaştıran Hicks ve ark. yaptığı çalışmada (Hicks et al., 2018) bu iki yöntemin özgüllüğü benzer olmakla birlikte özellikle Gleason skoru  $>7$  olan olgularda duyarlılık seviyesi

PET/MRG'de daha yüksek bulunmuştur (AUC=0.94, AUC=0.81). Yine diğer çalışmalarda da Ga-68 PSMA PET/BT'nin tümör lokalizasyonunun ve indeks lezyonun tespitinde oldukça duyarlı ve mpMRG'ye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (Berger et al., 2018; Civelek, 2018; Rhee et al., 2016; Zamboglou et al., 2016). Bu nedenle bizim çalışmamızda indeks lezyon tespitinde Ga-68 PSMA PET/BT'nin kullanılması uygun görülmüştür.

Rhee ve ark. yaptığı çalışmada (Rhee et al., 2016) ADC ile SUVmax değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ( $p=0.47$ ). Wang ve ark. yaptığı çalışmada ise ADC ile SUVmax değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır ( $p=0.00794$ ). Bizim çalışmamızda ise ADC ile SUVmax arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Gaur ve ark. yaptığı çalışmada (Gaur et al., 2018) ADC ölçümleri ile ISUP evreleri arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur ( $r=-0.21$ ,  $p=0.0002$ ). Bizim çalışmamızda ADC ölçümleri ile ISUP evresi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Yine ISUP evreleri 1-2 (erken), 3-4-5 (ileri) olarak gruplandırıldığında da istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Chen ve ark. yaptığı çalışmada (Chen et al., 2019), Ga-68 PSMA PET/BT'de ölçülen SUVmax değerlerinin, Gleason evresi, PSA düzeyleri, tümör volümüyle pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir ( $p<0.01$ ). Bu çalışmada erken-ileri evre prostat kanseri için cut-off SUVmax değeri 8.4 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda bu değer 8.09 olarak hesaplanmıştır ve Chen ve ark. yaptığı çalışma ile benzerdir.

Ölçülen SUVmax değerlerinin ISUP evre 1-2 ve 3-4-5 olarak gruplandırıldığı bir başka çalışmada (Jochumsen et al., 2021) SUVmax ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur. Cut-off olarak SUVmax 18.78 değerine göre duyarlılık %76, özgüllük %81, pozitif prediktif değer %79, negatif prediktif değer %79 olarak hesaplanmıştır ( $p=0.008$ , AUC=0.84). Yine aynı gruplandırmaya göre yapılan bir başka çalışmada (Klingenberg et al., 2021) evre 1-2 ve evre 3-4-5 grupları arasında cut-off SUVmax değeri 11.4'e göre duyarlılık %51.2, özgüllük %77.4 olarak hesaplanmıştır (AUC=0.65). Bizim çalışmamızda her iki grup arasında cut-off SUVmax değeri olarak 8.09'a göre duyarlılık %85.7, özgüllük %66.6, pozitif prediktif değer %90, negatif prediktif değer %57.1 olarak saptanmıştır ( $p=0.0001$ , AUC=0.797).

	Cut-off SUVmax değeri	AUC	Duyarlılık	Özgüllük
Jochumsen ve ark.	18.78	0.84	%76	%81
Klingenberg ve ark.	11.4	0.65	%51.2	%77.4
Bizim çalışmamız	8.09	0.79	%85.7	%66.6

Tablo 16. ISUP evre 1-2 (erken) ve 3-4-5 (ileri) olarak ayrı gruplarda ölçülen SUVmax değerlerinin evre ile ilişkisi gösteren çalışmalar

Alessandrino ve ark. yaptığı çalışmada (Alessandrino et al., 2019) Gleason skoru 7 olan hastalarda ISUP evre 2 (3+4) ve evre 3 (4+3) olan olgular arasında tümör dokusundan yapılan ADC ölçümlerinin ( $p=0.03$ ) ve tümör dokusu / normal doku ADC oranının ( $p=0.0007$ ) evre 2 (3+4) ve evre 3 (4+3) olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık içerdiğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda bu iki grup arasında ADC ölçümlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Bizim çalışmamızda bu iki grup arasında SUVmax ve SUVmax/ADC oranı için istatistiksel anlamlı fark mevcuttur ( $p=0.0276$ ,  $p=0.01706$ ) ve bu bulgu literatür için yenidir. Gleason evre 2 (3+4) ve evre 3 (4+3) grupları arasında cut-off değerleri SUVmax için 12.91, SUVmax/ADC oranı için 24.40 olarak belirlenmiştir (AUC=0.774, AUC=0.778).

Tümör dokusu / normal doku ADC oranının (normalize ADC) kullanıldığı başka bir çalışmada (Manetta et al., 2019) ortalama ADC değerlerinin ve normalize ADC değerlerinin Gleason skoru ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır ( $p<0.0001$ ). Ancak bu çalışmada güvenilir bir cut-off değeri verilmemiştir. Aynı zamanda bu çalışmada normalize ADC değerlerinin evre 2 ve evre 3 olgular arasında anlamlı farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Bizim çalışmamız ve literatürdeki diğer çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde Gleason skoru 7 olan olguların 3+4 (evre 2) ve 4+3 (evre 3) olarak ayrı evrelerde değerlendirmelerinin gerekli olduğu ve evre 3 olan olguların daha yüksek risk gözetilerek takip edilmelerinin doğru yaklaşım olduğu anlaşılmaktadır.

Berger ve ark. yaptığı çalışmada (Berger et al., 2018) SUVmax değerinin PSA düzeyi ve ISUP evresi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Bizim çalışmamızda

da SUVmax ve SUVmax/ADC oranının PSA düzeyiyle ( $p=0.003$ ,  $p=0.004$ ) ve ISUP evresiyle ( $p=0.0001$ ,  $p=0.0002$ ) pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ve literatür ile uyumludur. SUVmax/ADC oranının ISUP evresi ile korelasyonu bu açıdan literatür için yenidir.

Kim ve ark. yaptığı çalışmada (Kim et al., 2014) ekstrakapsüler uzanım varlığı için ADC değeri ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.001$ , AUC=0.771).

Perinöral invazyon varlığının, prostat kanserinin ekstraprostatik yayılımı ve prognoz ile yakın bir ilişkisi vardır (Cozzi et al., 2013). Gordetsky ve ark. yaptığı çalışmada (Gordetsky et al., 2016) perinöral invazyon varlığının yüksek PSA değerleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır ( $p=0.02$ ). Ancak perinöral invazyonun, ISUP evresi dahil olmak üzere diğer parametrelerle anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. Perinöral invazyonun araştırıldığı bir başka çalışmada da (Zareba et al., 2017) perinöral invazyon varlığının mortalite ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiş ancak perinöral invazyon varlığının yaş, ISUP evresi ve tümör volümü ile arasında ilişki bulunmadığı saptanmıştır ( $p=0.17$ ). Bizim çalışmamızda da perinöral invazyon varlığının karşılaştırılan ADC, SUVmax, SUVmax/ADC oranı, prostat volümü, yaş, PSA, serbest PSA, PSA dansitesi gibi parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Kemik metastazı olan prostat kanserli olguları araştıran bir çalışmada (Ottosson et al., 2020), kemik metastazı varlığının PSA değeri ile arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Bizim çalışmamızda da PSA ve serbest PSA değerlerinin kemik metastazı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttur ( $p=0.003$ ,  $p=0.001$ ). Ancak diğer karşılaştırılan parametreler ile kemik metastazı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Wang ve ark. yaptığı çalışmada (Wang et al., 2020) benign ve malign prostat lezyonları arasında yapılan ADC, SUVmax ve SUVmax/ADC oranının karşılaştırılmasında SUVmax/ADC oranının, yalnız SUVmax ve yalnız ADC ölçümüne göre daha duyarlı olabileceği gösterilmiştir. Yine bu çalışmada malign lezyonlardan elde edilen ADC ölçümlerinde median değer 0.69, SUVmax ölçümlerinde median değer 14.86, SUVmax/ADC oranı ölçümlerinde median değer 19.64 olarak belirtilmiştir. Gleason skoruna göre yapılan korelasyon analizinde ADC değerinin negatif korelasyon ( $p=0.0007$ ), SUVmax ve SUVmax/ADC oranının pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ( $p<0.00001$ ). Benign-malign lezyon ayrımı için yapılan cut-off değerler ADC için 1.02,

SUVmax için 11.72 olarak belirtilmiştir. Benign ve malign lezyon ayrımında ADC için duyarlılık 90.6%, özgüllük 58.1% (AUC=0.816), SUVmax için duyarlılık 67.2%, özgüllük 97.7% (AUC=0.905) ve SUVmax/ADC oranı için duyarlılık 81.2%, özgüllük 88.4% (AUC=0.929) olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

Uslu-Beşli ve ark. yaptığı ve halen devam eden çalışmanın ön sonuçlarına göre (Uslu-Beşli et al., 2019) Ga-68 PSMA PET/MRG ile mpMRG çekimlerinden elde edilen SUVmax ile ADC arasında negatif korelasyon mevcuttur (p=0.01). Lenf nodu metastazı varlığına göre yapılan değerlendirmede lenf nodu metastazı olan hastalarda ADC, SUVmax ve SUVmax/ADC oranı için istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur (p=0.02, p=0.01, p=0.01). Lenf nodu metastazı varlığına göre belirlenen cut-off değerleri ADC için 0.92, SUVmax için 19.8, SUVmax/ADC oranı için 22.5 olarak belirlenmiştir. Bu değerlere göre üç parametre için duyarlılık ve özgüllük oranları oldukça yüksek bulunmuştur.

Uslu-Beşli ve ark. ve Wang ve ark. yaptığı çalışmalar SUVmax/ADC oranının prostat kanseri için yapılan görüntülemelerde duyarlılığı artırmak için güvenilir kantitatif bir ölçüm olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Wang ve ark. yaptığı çalışma temel olarak bu parametrelerin benign-malign lezyon ayrımında kullanımını araştırmaktadır ve bu aşamada sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Uslu-Beşli ve ark. yaptığı çalışmada bu parametreler lenf nodu metastazı olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırılmıştır. Ancak prostat kanseri olan ve evreleme için başvuran hastalarda bu parametreler için prostat kanseri evresi, perinöral invazyon ve metastaz için güncel literatürde benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda ADC, SUVmax ve SUVmax/ADC oranı gibi parametrelerin ISUP evresi, perinöral invazyon ve kemik metastazı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Bizim çalışmamızda parametrelerin ISUP evreleri ile arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu nedenle önceki çalışmalardan da faydalanarak hastalar ISUP evre 1-2 ve 3-4-5 olarak erken ve ileri evre şeklinde gruplandırıldı. Her iki grup için ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.18). SUVmax ve SUVmax/ADC oranı için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.0001, p=0.0002). Erken-ileri evre ayrımında cut-off değeri SUVmax için 8.09, SUVmax/ADC için 16.29 olarak belirlendi (AUC=0.797, AUC=0.783). Ayrıca bu gruplar arasında PSA, serbest PSA ve PSA dansitesi parametreleri için de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=2.98x10<sup>-5</sup>, p=2.65x10<sup>-6</sup>, p=0.0001). Erken-ileri evre ayrımında cut-off

değeri PSA için 25.32, serbest PSA için 2.93, PSA dansitesi için 0.49 olarak belirlendi (AUC=0.825, AUC=0.864, AUC=0.794). Buna göre erken-ileri evre ayırımında en kıymetli parametre serbest PSA ve PSA değerleridir. Aynı zamanda SUVmax ölçümü ve SUVmax/ADC oranı da ileri evre hastalığı tahmin etmede PSA kadar güçlü bir parametredir.

Değişken	p değeri	Cliff delta (etki gücü)	Cut-off	AUC	Duyarlılık	Özgüllük
ADC	0.18					
SUVmax	0.0001	-0.594	8.09	0.797	%85	%66
SUVmax/ADC	0.0002	-0.566	16.29	0.783	%84	%66
PSA	2.98x10 <sup>-5</sup>	-0.649	25.32	0.825	%71	%94
Serbest PSA	2.65x10 <sup>-6</sup>	-0.728	2.93	0.864	%76	%94
PSA dansitesi	0.0001	-0.587	0.49	0.794	%66	%94

Tablo 17. Erken-ileri evre ayırımına göre değerlendirilen parametreler

Bizim çalışmamızda perinöral invazyon varlığı ile karşılaştırılan tüm parametreler arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Buna göre perinöral invazyon varlığının bağımsız prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda kemik metastazı ile ADC, SUVmax, SUVmax/ADC oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Kemik metastazı varlığı ile PSA ve serbest PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0.003, p=0.001). Buna göre cut-off değeri PSA için 27.97, serbest PSA için 3.85 olarak hesaplanmıştır (AUC=0.693, AUC=0.710).

Değişken	p değeri	Cliff delta (etki gücü)	Cut-off	AUC	Duyarlılık	Özgüllük
PSA	0.003	-0.386	27.97	0.693	%77	%60
Serbest PSA	0.001	-0.419	3.85	0.710	%80	%60

Tablo 18. Kemik metastazı varlığına göre değerlendirilen parametreler

Çalışmamızda Gleason skoru 7 olan evre 2 (3+4) ve evre 3 (4+3) olgular arasında yapılan analizde SUVmax ve SUVmax/ADC oranı için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.02, p=0.01). Buna göre iki grup arasında cut-off değerleri SUVmax için 12.91, SUVmax/ADC oranı için 24.40 olarak belirlenmiştir (AUC=0.774, AUC=0.778).

Değişken	p değeri	t testi etki gücü	Cut-off	AUC	Duyarlılık	Özgüllük
SUVmax	0.02	0.61	12.91	0.774	%58	%83
SUVmax/ADC	0.01	0.69	24.40	0.778	%75	%83

Tablo 18. Gleason skoru 7 olan evre 2 ve evre 3 hastalar arasında değerlendirilen parametreler

Sökmen ve ark. yaptığı bir çalışmada (Sokmen et al., 2017) risk grubuna göre yüksek riskli grupta diğer gruplara göre ADC değerlerinin istatistiksel olarak daha düşük saptandığı ortaya konmuştur (p<0.001). Orta ve yüksek riskli prostat kanserli olgularda literatürde SUVmax değerleri için yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda her iki grup arasında ölçülen ADC, SUVmax ve SUVmax/ADC değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0.03, p=0.0006, p=0.0002). Orta-yüksek risk ayrımı açısından cut-off değeri ADC için 0.55, SUVmax için 8.09, SUVmax/ADC oranı için 16.29 olarak belirlenmiştir (AUC=0.673, AUC=0.721, AUC=0.749). Bu açıdan bulgular literatürde yenidir.

Değişken	p değeri	Cliff delta (etki gücü)	Cut-off	AUC	Duyarlılık	Özgüllük
ADC	0.03	0.346	0.55	0.673	%79	%62
SUVmax	0.0006	-0.442	8.09	0.721	%84	%56
SUVmax/ADC	0.0002	-0.498	16.29	0.749	%82	%62

Tablo 19. Orta-yüksek risk ayırımına göre değerlendirilen parametreler

Çalışmamızda bazı limitasyonlar bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı 81'dir. Sonuçların daha güvenilir olabilmesi açısından gelecekteki çalışmaların daha çok hasta ile yapılması faydalı olacaktır.

Çalışmamızda indeks lezyon tespiti için Ga-68 PSMA PET/BT tetkiki kullanılmıştır. Günümüzde bu tetkik daha çok orta ve yüksek riskli prostat kanserli olgularda evreleme amacıyla kullanılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda ISUP evresi 1 olan, düşük riskli grupta yer alan hasta sayısı diğerlerine nazaran azdır. Bu da örnekleme oluşturan hastaların evresinin dağılımı açısından homojeniteyi etkilemektedir. Çalışmamızda araştırılan parametrelerin gelecekteki çalışmalarda düşük riskli olgular da dahil edilerek yapılması daha uygun olacaktır.

Kliniğimizde PET/MRG cihazının bulunmaması da bir diğer limitasyon nedenidir. Günümüzde bu cihazlar maliyet ve kullanım alanı açısından çok az merkezde bulunmaktadır. Ga-68 PSMA PET/MRG'nin lezyon tespitinde yumuşak doku çözünürlüğüne bağlı olarak daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle gelecekteki çalışmaların PET/MRG ile korele edilerek yapılması daha faydalı olabilir.

## 7. SONUÇ

Tüm dünyada insidansı yüksek ve prognoz spektrumu geniş olan prostat kanserinin uzun vadeli takiplerinde birtakım prognostik faktörlerin belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla güncel klinik yaklaşımda Gleason ISUP evresi ve PSA değerine göre düşük-orta-yüksek risk grupları belirlenmekte, hastaların prognozu buna göre tahmin edilmekte, nüks açısından takibi risk grubuna göre yapılmaktadır.

Çalışmamızın sonucunda, hastaların evrelemesi için yapılan Ga-68 PSMA PET/BT ve multiparametrik prostat MRG tetkiklerinden elde edilen kantitatif ölçümlerin, prognoz açısından kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Tüm parametreler arasında PSA ve serbest PSA değerleri, hastalığın evresi ve kemik metastazını belirleme açısından halen kullanılan en önemli parametredir.

Prostat kanseri lezyonlarının tespitinde en duyarlı görüntüleme yöntemi PSMA PET uygulamalarıdır. Bu tetkik ile korele edildiğinde mpMRG'de indeks lezyonun ayırt edilmesi daha kolay hale gelmektedir.

Yüksek riskli olguları belirlemede ise kantitatif olarak elde edilen ADC, SUVmax, SUVmax/ADC ölçümleri gelecek adına ümit vericidir. Yüksek riskli olguları belirlemede cut-off değeri ADC için 0.55, SUVmax için 8.09, SUVmax/ADC oranı için 16.29 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamız SUVmax ve SUVmax/ADC oranının, prostat kanserinin erken ve ileri evresini ayırabilmede PSA ve serbest PSA değerleri kadar kıymetli olduğunu ortaya koymaktadır.

SUVmax ve SUVmax/ADC oranının aynı zamanda Gleason skoru 7 olan ISUP evre 2 ve evre 3 olan hastaları ayırmada da başarılı olduğu ortaya konmuştur. Bu olguların ayrı evre ve ayrı risk grubunda değerlendirilmesinin gerekliliğini göstermektedir.

Bu çalışmada, perinöral invazyon varlığının tüm parametrelerden bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

ADC ölçümlerinin klinik kullanıma girmesi ve standardize edilebilmesi için halen çeşitli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Tümör/normal doku ADC oranı, ADC<sub>min</sub> gibi parametreler literatürde araştırılmaktadır. ADC haritalarının daha hassas olabilmesi için moleküler yöntemlerden de faydalanılabildiği bu çalışmada gösterilmiştir.

ADC ve SUVmax ölçümlerinin yanında, SUVmax/ADC oranı da prostat kanserinin biyolojik davranışını gösterme açısından prognostik faktör olarak gelecek için ümit vaat etmektedir. Bunun için kantitatif analizlerin daha çok yaygınlaşmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Aaron, L. T., Franco, O. E., & Hayward, S. W. (2016). Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urologic Clinics of North America*, 43(3), 279–288. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.04.012>
- Alaia, E. F., & Subhas, N. (2020). Shoulder MR Imaging and MR Arthrography Techniques: New Advances. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 28(2), 153–163. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2019.12.001>
- Alessandrino, F., Taghipour, M., Hassanzadeh, E., Ziaei, A., Vangel, M., Fedorov, A., Tempany, C. M., & Fennessy, F. M. (2019). Predictive role of PI-RADSv2 and ADC parameters in differentiating Gleason pattern 3 + 4 and 4 + 3 prostate cancer. *Abdominal Radiology*, 44(1), 279–285. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1718-6>
- Barber, L., Gerke, T., Markt, S. C., Peisch, S. F., Wilson, K. M., Ahearn, T., Giovannucci, E., Parmigiani, G., & Mucci, L. A. (2018). Family history of breast or prostate cancer and prostate cancer risk. *Clinical Cancer Research*, 24(23), 5910–5917. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0370>
- Barbosa, F. G., Queiroz, M. A., Nunes, R. F., Viana, P. C. C., Marin, J. F. G., Cerri, G. G., & Buchpiguel, C. A. (2019). Revisiting prostate cancer recurrence with PSMA PET: Atlas of typical and atypical patterns of spread. *Radiographics*, 39(1), 186–212. <https://doi.org/10.1148/rg.2019180079>
- Berger, I., Annabattula, C., Lewis, J., Shetty, D. V., Kam, J., MacLean, F., Arianayagam, M., Canagasingham, B., Ferguson, R., Khadra, M., Ko, R., Winter, M., Loh, H., & Varol, C. (2018). 68Ga-PSMA PET/CT vs. mpMRI for locoregional prostate cancer staging: Correlation with final histopathology. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 21(2), 204–211. <https://doi.org/10.1038/s41391-018-0048-7>
- Bhavsar, A., & Verma, S. (2014). Anatomic Imaging of the Prostate. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/728539>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

- Caglic, I., & Barrett, T. (2019). Optimising prostate mpMRI: prepare for success. *Clinical Radiology*, 74(11), 831–840. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.12.003>
- Catalona, W. J. (2018). Prostate Cancer Screening. *Medical Clinics of North America*, 102(2), 199–214. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.11.001>
- Chen, M., Qiu, X., & Zhang, Q. (2019). *PSMA uptake on [68Ga]-PSMA-11-PET/CT positively corrects with prostate cancer aggressiveness*. The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. <https://www.minervamedica.it/en/journals/nuclear-med-molecular-imaging/article.php?cod=R39Y9999N00A19073002>
- Civelek, A. C. (2018). 68Ga-PSMA-11 PET: Better at detecting prostate cancer than multiparametric MRI? *Radiology*, 289(3), 738–739. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181981>
- Coakley, F. V., Oto, A., Alexander, L. F., Allen, B. C., Davis, B. J., Froemming, A. T., Fulgham, P. F., Hosseinzadeh, K., Porter, C., Sahni, V. A., Schuster, D. M., Showalter, T. N., Venkatesan, A. M., Verma, S., Wang, C. L., Remer, E. M., & Eberhardt, S. C. (2017). ACR Appropriateness Criteria® Prostate Cancer—Pretreatment Detection, Surveillance, and Staging. *Journal of the American College of Radiology*, 14(5), S245–S257. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.02.026>
- Cook, G. J. (2017). Clinicians' Guides to Radionuclide Hybrid Imaging - PET/CT in Prostate Cancer. In *PET/CT in Prostate Cancer*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-57624-4>
- Cozzi, G., Rocco, B. M., Grasso, A., Rosso, M., Abed El Rahman, D., Oliva, I., Talso, M., Costa, B., Tafa, A., Palumbo, C., Gadda, F., & Rocco, F. (2013). Perineural invasion as a predictor of extraprostatic extension of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Urology*, 47(6), 443–448. <https://doi.org/10.3109/21681805.2013.776106>
- Das, C. J., Razik, A., Sharma, S., & Verma, S. (2019). Prostate biopsy: when and how to perform. *Clinical Radiology*, 74(11), 853–864. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.03.016>
- Delongchamps, N. B., Singh, A., & Haas, G. P. (2006). The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control*, 13(3), 158–168.

<https://doi.org/10.1177/107327480601300302>

- deSouza, N. M., Reinsberg, S. A., Scurr, E. D., Brewster, J. M., & Payne, G. S. (2007). Magnetic resonance imaging in prostate cancer: The value of apparent diffusion coefficients for identifying malignant nodules. *British Journal of Radiology*, *80*(950), 90–95. <https://doi.org/10.1259/bjr/24232319>
- Engert, Z., Vegh, A., & Kovacs, J. (1993). The zonal anatomy of the prostate. *Magyar Urologia*, *5*(4), 317–325.
- Epstein, J. I., Egevad, L., Amin, M. B., Delahunt, B., Srigley, J. R., & Humphrey, P. A. (2016). 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. *American Journal of Surgical Pathology*, *40*(2), 244–252. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000530>
- Ertoy Baydar, D. (2018). Prostat Kanser Patolojisi. *Türk Radyoloji Seminerleri*, 370–382. <https://doi.org/10.5152/trs.2017.530>
- Federle, M. P. (2013). Imaging Anatomy: Chest.Abdomen.Pelvis. In *ExperConsult.com* (Vol. 84). <http://ir.obihiro.ac.jp/dspace/handle/10322/3933>
- Foerster, B., Pozo, C., Abufaraj, M., Mari, A., Kimura, S., D'Andrea, D., John, H., & Shariat, S. F. (2018). Association of smoking status with recurrence,metastasis, and mortality among patients with localized prostate cancer undergoing prostatectomy or radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology*, *4*(7), 953–961. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1071>
- Gaur, S., Harmon, S., Rosenblum, L., Greer, M. D., Wood, B. J., Shih, J. H., Pinto, P. A., Choyke, P. L., & Society, I. (2018). Can Apparent Diffusion Coefficient Values Assist PI-RADS Version 2 DWI Scoring? A Correlation Study Using the PI-RADSV2 and International Society of Urological Pathology Systems. *American Journal of Roentgenology*, *July*, 1–9.
- Ghafoor, S., Burger, I. A., & Vargas, A. H. (2019). Multimodality imaging of prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, *60*(10), 1350–1358. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.228320>
- Gordetsky, J. B., Nix, J. W., & Rais-Bahrami, S. (2016). Perineural invasion in prostate

- cancer is more frequently detected by multiparametric MRI targeted biopsy compared with standard biopsy. *American Journal of Surgical Pathology*, 40(4), 490–494. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000546>
- Han, S., Woo, S., Kim, Y. J., & Suh, C. H. (2018). Impact of 68Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology*, 74(2), 179–190. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.03.030>
- Hicks, R. M., Simko, J. P., Westphalen, A. C., Nguyen, H. G., Greene, K. L., Zhang, L., Carroll, P. R., & Hope, T. A. (2018). Diagnostic accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET/MRI compared with multiparametric MRI in the detection of prostate cancer. *Radiology*, 289(3), 730–737. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180788>
- Hoeks, C. M. A., Barentsz, J. O., Hambrock, T., Yakar, D., Somford, D. M., Heijmink, S. W. T. P. J., Scheenen, T. W. J., Vos, P. C., Huisman, H., Van Oort, I. M., Witjes, J. A., Heerschap, A., & Fütterer, J. J. (2011). Prostate cancer: Multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology*, 261(1), 46–66. <https://doi.org/10.1148/radiol.11091822>
- Hofman, M. S., Hicks, R. J., Maurer, T., & Eiber, M. (2018). Prostate-specific membrane antigen PET: Clinical utility in prostate cancer, normal patterns, pearls, and pitfalls. *Radiographics*, 38(1), 200–217. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170108>
- Jochumsen, M. R., Sørensen, J., Tolbod, L. P., Pedersen, B. G., Frøkiær, J., Borre, M., & Bouchelouche, K. (2021). Potential synergy between PSMA uptake and tumour blood flow for prediction of human prostate cancer aggressiveness. *EJNMMI Research*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13550-021-00757-y>
- Jung, A. J., & Westphalen, A. C. (2012). Imaging Prostate Cancer. *Radiologic Clinics of North America*, 50(6), 1043–1059. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2012.08.001>
- Kim, C. K., Park, S. Y., Park, J. J., & Park, B. K. (2014). Diffusion-weighted MRI as a predictor of extracapsular extension in prostate cancer. *American Journal of Roentgenology*, 202(3), 270–276. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11333>
- Klingenberg, S., Jochumsen, M. R., Ulhøi, B. P., Fredsøe, J., Sørensen, K. D., Borre, M., & Bouchelouche, K. (2021). 68Ga-PSMA PET/CT for Primary Lymph Node and Distant Metastasis NM Staging of High-Risk Prostate Cancer. *Journal of Nuclear*

*Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 62(2), 214–220.

<https://doi.org/10.2967/jnumed.120.245605>

Knoblauch, S., & True, L. (2012). Male Reproductive System. In P. M. Treuting & S. M. Dintzis (Eds.), *Comparative Anatomy and Histology* (pp. 285–308). Academic Press.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381361-9.00018-4>.

Kolonel, L. N., Nomura, A. M. Y., & Cooney, R. V. (1999). Dietary fat and prostate cancer: Current status. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(5), 414–428.

<https://doi.org/10.1093/jnci/91.5.414>

Lee, C. H., Akin-Olugbade, O., & Kirschenbaum, A. (2011). Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 40(3), 565–575. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2011.05.012>

Löfgren, J., Mortensen, J., Rasmussen, S. H., Madsen, C., Loft, A., Hansen, A. E., Oturai, P., Jensen, K. E., Mørk, M. L., Reichkender, M., Højgaard, L., & Fischer, B. M. (2017). A prospective study comparing <sup>99m</sup>Tc-hydroxyethylene-diphosphonate planar bone scintigraphy and whole-body SPECT/CT with <sup>18</sup>F-fluoride PET/CT and <sup>18</sup>F-fluoride PET/MRI for diagnosing bone metastases. *Journal of Nuclear Medicine*, 58(11), 1778–1785. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.189183>

Manetta, R., Palumbo, P., Gianneramo, C., Bruno, F., Arrigoni, F., Natella, R., Maggialelli, N., Agostini, A., Giovagnoni, A., Di Cesare, E., Splendiani, A., Masciocchi, C., & Barile, A. (2019). Correlation between ADC values and Gleason score in evaluation of prostate cancer: Multicentre experience and review of the literature. *Gland Surgery*, 8(6), S216–S222. <https://doi.org/10.21037/gs.2019.05.02>

Monni, F., Fontanella, P., Grasso, A., Wiklund, P., Ou, Y. C., Randazzo, M., Rocco, B., Montanari, E., & Bianchi, G. (2017). Magnetic resonance imaging in prostate cancer detection and management: A systematic review. *Minerva Urologica e Nefrologica*, 69(6), 567–578. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.17.02819-3>

Mottet, N., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., Van den Broeck, T., Cumberbatch, M. G., De Santis, M., Fanti, S., Fossati, N., Gandaglia, G., Gillessen, S., Grivas, N., Grummet, J., Henry, A. M., van der Kwast, T. H., Lam, T. B., Lardas, M., Liew, M., Mason, M. D., Moris, L., ... Cornford, P. (2021). EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and

- Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*, 79(2), 243–262.  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>
- Okotie, O. T., Roehl, K. A., Han, M., Loeb, S., Gashti, S. N., & Catalona, W. J. (2007). Characteristics of Prostate Cancer Detected by Digital Rectal Examination Only. *Urology*, 70(6), 1117–1120. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.07.019>
- Ottosson, F., Baco, E., Lauritzen, P. M., & Rud, E. (2020). The prevalence and locations of bone metastases using whole-body MRI in treatment-naïve intermediate- and high-risk prostate cancer. *European Radiology*. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07363-x>
- Panda, A., Gulani, V., & Ponsky, L. (2020). Reading MRI of the Prostate. In *Reading MRI of the Prostate*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-99357-7>
- PI-RADSv2.1. (2019). *PI-RADS: Prostate Imaging – Reporting and Data System, 2019, Version 2.1*.
- Rhee, H., Thomas, P., Shepherd, B., Gustafson, S., Vela, I., Russell, P. J., Nelson, C., Chung, E., Wood, G., Malone, G., Wood, S., & Heathcote, P. (2016). Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography May Improve the Diagnostic Accuracy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Localized Prostate Cancer. *Journal of Urology*, 196(4), 1261–1267.  
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.02.3000>
- Risbridger, G. P., & Taylor, R. A. (2006). Physiology of the male accessory sex structures: The prostate gland, seminal vesicles, and bulbourethral glands. In *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction* (Third Edit). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-012515400-0/50028-2>
- Roddam, A. W., Allen, N. E., Appleby, P., & Key, T. J. (2008). Endogenous sex hormones and prostate cancer: A collaborative analysis of 18 prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(3), 170–183. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm323>
- Rosario, D. J., Lane, J. A., Metcalfe, C., Donovan, J. L., Doble, A., Goodwin, L., Davis, M., Catto, J. W. F., Avery, K., Neal, D. E., & Hamdy, F. C. (2012). Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: Prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ (Online)*, 344(7840), 1–12.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.d7894>

- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- Smeenge, M., De La Rosette, J. J. M. C. H., & Wijkstra, H. (2012). Current status of transrectal ultrasound techniques in prostate cancer. *Current Opinion in Urology*, 22(4), 297–302. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e3283548154>
- Sokmen, B. K., Sokmen, D., Ucar, N., Ozkurt, H., & Simsek, A. (2017). The correlation between biological activity and diffusion-weighted MR imaging and ADC value in cases with prostate cancer. *Archivio Italiano Di Urologia e Andrologia*, 89(4), 277–281. <https://doi.org/10.4081/aiua.2017.4.277>
- Srigley, J. R., Delahunt, B., Samaratunga, H., Billis, A., Cheng, L., Clouston, D., Evans, A., Furusato, B., Kench, J., Leite, K., MacLennan, G., Moch, H., Pan, C. C., Rioux-Leclercq, N., Ro, J., Shanks, J., Shen, S., Tsuzuki, T., Varma, M., ... Egevad, L. (2019). Controversial issues in Gleason and International Society of Urological Pathology (ISUP) prostate cancer grading: proposed recommendations for international implementation. *Pathology*, 51(5), 463–473. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.05.001>
- Stempel, C. von, Dickinson, L., & Pendsé, D. (2020). MRI in the Management of Prostate Cancer. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 41(4), 366–372. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2020.04.003>
- Subesinghe, M., Kulkarni, M., & Cook, G. J. (2020). The Role of PET-CT Imaging in Prostate Cancer. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 41(4), 373–391. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2020.04.004>
- Tanaka, T., Yang, M., Froemming, A. T., Bryce, A. H., Inai, R., Kanazawa, S., & Kawashima, A. (2020). Current imaging techniques for and imaging spectrum of prostate cancer recurrence and metastasis: A pictorial review. *Radiographics*, 40(3), 709–726. <https://doi.org/10.1148/rg.2020190121>
- Tirkes, T. (2020). Prostate MRI Essentials. In *Prostate MRI Essentials*. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-45935-2>
- Tirumani, S. H., Suh, C. H., Kim, K. W., Shinagare, A. B., Ramaiya, N. H., & Fennessy, F. M. (2020). Head-to-head comparison of prostate MRI using an endorectal coil versus a non-endorectal coil: meta-analysis of diagnostic performance in staging T3 prostate

- cancer. *Clinical Radiology*, 75(2), 157.e9-157.e19.  
<https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.09.142>
- TRD. (2018). *Türk Radyoloji Derneği - MRG ve BT İnceleme Standartları*. 1–177.
- Türkay, R. (2018). Imaging in Prostate Cancer Staging. *Nuclear Medicine Seminars*, 4(3), 174–181. <https://doi.org/10.4274/nts.2018.021>
- Türkyılmaz, M., Deniz, E. B., Ergin, A. K., Sevinç, A., Tütüncü, S., & Seymen, E. (2019). *Türkiye kanser istatistikleri 2016*.
- Uçmak, G., Ak Sivriköz, İ., Alan Selçuk, N., Demirci, E., Elboğa, U., Türkmen, C., & Kabasakal, L. (2020). Procedur Guideline for Prostate Cancer Imaging: Ga68 PSMA PET/CT. *Nuclear Medicine Seminars*, 6(3), 370–384.  
<https://doi.org/10.4274/nts.galenos.2020.0030>
- Uslu-Beşli, L., Bakır, B., Asa, S., Güner, E., Demirdağ, Ç., Şahin, O. E., Karayel, E., Sağer, M. S., Sayman, H. B., & Sönmezoğlu, K. (2019). Correlation of SUVmax and apparent diffusion coefficient values detected by Ga-68 PSMA PET/MRI in primary prostate lesions and their significance in lymph node metastasis: Preliminary results of an on-going study. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*, 28(3), 104–111.  
<https://doi.org/10.4274/mirt.galenos.2019.63825>
- Wallitt, K. L., Khan, S. R., Dubash, S., Tam, H. H., Khan, S., & Barwick, T. D. (2017). Clinical pet imaging in prostate cancer. *Radiographics*, 37(5), 1512–1536.  
<https://doi.org/10.1148/rg.2017170035>
- Wang, L., Yu, F., Yang, L., Zang, S., Xue, H., Yin, X., Guo, H., Sun, H., & Wang, F. (2020). 68Ga-PSMA-11 PET/CT combining ADC value of MRI in the diagnosis of naive prostate cancer: Perspective of radiologist. *Medicine*, 99(36), e20755.  
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020755>
- White, S., Hricak, H., Forstner, R., Kurhanewicz, J., Vigneron, D. B., Zaloudek, C. J., Weiss, J. M., Narayan, P., & Carroll, P. R. (1995). Prostate cancer: Effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images. *Radiology*, 195(2), 385–390.  
<https://doi.org/10.1148/radiology.195.2.7724756>
- Wibmer, A. G., Burger, I. A., Sala, E., Hricak, H., Weber, W. A., & Vargas, H. A. (2016). Molecular imaging of prostate cancer. *Radiographics*, 36(1), 142–161.

<https://doi.org/10.1148/rg.2016150059>

- Woodrum, D. A., Kawashima, A., Gorny, K. R., & Mynderse, L. A. (2017). Prostate cancer: state of the art imaging and focal treatment. *Clinical Radiology*, 72(8), 665–679. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.02.010>
- Yacoub, J. H., Oto, A., & Miller, F. H. (2014). MR Imaging of the prostate. *Radiologic Clinics of North America*, 52(4), 811–837. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2014.02.010>
- Zamboglou, C., Schiller, F., Fechter, T., Wieser, G., Jilg, C. A., Chirindel, A., Salman, N., Drendel, V., Werner, M., Mix, M., Meyer, P. T., & Grosu, A. L. (2016). 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT versus histopathology in primary localized prostate cancer: A voxel-wise comparison. *Theranostics*, 6(10), 1619–1628. <https://doi.org/10.7150/thno.15344>
- Zareba, P., Flavin, R., Isikbay, M., Rider, J. R., Gerke, T. A., Finn, S., Pettersson, A., Giunchi, F., Unger, R. H., Tinianow, A. M., Andersson, S. O., Andren, O., Fall, K., Fiorentino, M., & Mucci, L. A. (2017). Perineural invasion and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 26(5), 719–726. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0237>
- Zelhof, B., Pickles, M., Liney, G., Gibbs, P., Rodrigues, G., Kraus, S., & Turnbull, L. (2009). Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU International*, 103(7), 883–888. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08130.x>
- Zhou, J., Gou, Z., Wu, R., Yuan, Y., Yu, G., & Zhao, Y. (2019). Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiology*, 48(12), 1915–1924. <https://doi.org/10.1007/s00256-019-03230-z>

