

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERİ LEHİNE POZİTİF MUAYENE VE
LABORATUAR BULGULU HASTALARDA DİNAMİK MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE BİYOPSİ SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Derya KARAPINAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ömer YAZGAN

ZONGULDAK

2015

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERİ LEHİNE POZİTİF MUAYENE VE
LABORATUAR BULGULU HASTALARDA DİNAMİK MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE BİYOPSİ SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Derya KARAPINAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ömer YAZGAN

ZONGULDAK

2015

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Prostat Kanseri Lehine Pozitif Muayene ve Laboratuvar Bulgulu Hastalarda Dinamik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Biyopsi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Derya KARAPINAR

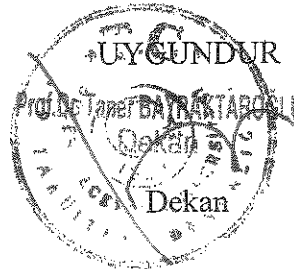
Tez Savunma Tarihi: 11/05/2015

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Ömer YAZGAN


Prof. Dr. L. Oktay ERDEM
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Ramazan BÜYÜKKAYA
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ömer YAZGAN
Üye



ÖNSÖZ

Tez danışmanı hocam Yrd. Doç. Dr. Ömer YAZGAN ve çalışmanın yardımcı araştırmacıları Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. İzzet ÇİÇEKBİLEK ile Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Burak BAHADIR hocalarıma; yıllardır öğrettikleri her şey için hocalarım Prof. Dr. L.Oktay ERDEM, Prof Dr. C.Zuhal ERDEM, Yrd. Doç. Dr. İsmail ŞERİFOĞLU, Yrd. Doç. Dr. İ.İlker ÖZ, Yrd. Doç. Dr. Sibel YAZGAN ve yine Yrd. Doç. Dr. Ömer YAZGAN'a; tez çalışmama dahil edilen gönüllü hastalarımıza ulaşmamızdaki yadsınmaz katkılarından dolayı Üroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. N.Aydın MUNGAN hocama ve asistanı Dr. E.Denizhan DEMİRKIRAN'a;

BEÜ Radyoloji Anabilim Dalı'nın yardımcı personellerine, sekreterlerine, raportörlerine, teknisyen ve teknikerlerine parçası oldukları sıcak çalışma ortamı için;

Biricik aileme olduğum insan olmamı sağladığı için

...ve Zonguldak'ta ailem olan can dostlarıma, onlar kendilerini bilirler, "her şey" için çok ama çok çok teşekkürler.

Hayatımda gördüğüm en çirkin kanserlerle mücadele eden güzel Zonguldak halkına ithaf olunur.

Dr. Derya Karapınar

Zonguldak 2015

ÖZET

Derya Karapınar. Prostat Kanseri Lehine Pozitif Muayene ve Laboratuar Bulgulu Hastalarda Dinamik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Biyopsi Sonuçlarının Karşılaştırılması. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2015.

Amaç: Bu çalışmanın amacı tanısı halen dijital rektal muayene, laboratuar bulguları, ultrasonografi ve ultrasonografi eşliğinde biyopsiye dayanan prostat kanserinin hızlı ve noninvaziv bir yöntem olan dinamik kontrastlı manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile tanılanmasının etkinliğini ve yanısıra dinamik kontrastlı görüntülemeye difüzyon ağırlıklı görüntülerin de eklenmesi ile elde edilecek multiparametrik MR görüntülemenin de etkinliğini araştırmaktır.

Materyal ve Method: Mart 2014-Ocak 2015 tarihinde Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran ve prostat kanseri lehine pozitif muayene ve laboratuar bulgularına sahip olmaları sebebi ile prostat biyopsisi endikasyonu konulan ve çalışma hakkında bilgilendirilen hastalar (n:40) prostat biyopsilerinden önce manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) alınmıştır. MR görüntüleme işlemleri Philips Gyroscan Intera Master 1,5 T MRG cihazı ile 4 kanallı abdominal koil (Philips, Syn Body Coil, Holland) kullanılarak seminal veziküllerin süperiorundan prostatik apekse kadar olan alan için gerçekleştirildi. T2 ağırlıklı aksial, koronal ve sagittal görüntüleme, 3 fazlı (30., 60. ve 90. saniye) aksial T1 ağırlıklı dinamik kontrastlı görüntüleme ile difüzyon ağırlıklı görüntülemeler ve otomatik oluşturulan ADC haritaları alındı. MR incelemeye dahil olan 36 hasta, 12/14-kor prostat biyopsisine tabii tutuldu ve tümünün biyopsi materyalleri histopatolojik incelemeye alındı. Son aşamada retrospektif olarak MR bulguları ile biyopsi sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Prostatizm bulgularına sahip; yaş ortalaması 65,06 (\pm 6,04), prostat spesifik antijen (PSA) değerleri ortalaması 7,30 ng/ml (2,40-153) olan 36 hastadan T2A görüntülerde kanser için pozitif olarak yorumlanan 13 hastanın biyopsi sonuçları 7 tanesi için pozitif, 6 tanesi için ise negatif gelmiştir. Şüpheli pozitif şeklinde yorumlanan 5 hastanın biyopsisinin de negatif olduğu saptanmıştır. T2A görüntülerde pozitif saptanıp biyopsisi negatif gelen hastaların 4'ü kronik prostatit, 1'i prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve 1'i ise benign prostat hiperplazisi (BPH) olarak raporlanmıştır. Dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde pozitif olarak yorumlanan 7 hastanın 7'sinde de patoloji raporu kanser olarak gelmiştir. Şüpheli pozitif olarak yorumlanan 2 hastanın patoloji raporu ise kanser açısından negatif çıkmıştır ve 1 tanesi

kronik prostatit, diğeri ise atipik küçük bez proliferasyonu (ASAP) olarak raporlanmıştır. Diffüzyon ağırlıklı görüntülerde (DAG) ve zahiri diffüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient; ADC) haritalamasında pozitif olarak yorumlanan hastaların 15 tanesinden 6'sı biyopsi sonucuna göre kanser olarak tespit edilmiştir. Şüpheli pozitif olarak yorumlanan 3 hastanın biyopsi sonuçları negatif gelmiştir. MRG ile negatif olarak yorumlanan 18 hasta içerisinde 1 tanesinin biyopsinin sonucu ise pozitif gelmiştir. T2 ağırlıklı MR görüntüleme, dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntüleme ve diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ile ADC haritalama kombine şekilde değerlendirildiğinde her üç parametrenin de pozitif olarak belirlendiği 6 olgunun 6'sının da biyopsi sonucu pozitif ve her üç parametrenin de negatif olarak nitelendirdiği 12 olgunun 12'sinin biyopsi sonucu da negatif olarak sonuçlanmıştır.

Tartışma: Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerindeki ilerlemeler prostat kanserini saptamada tanısal doğruluğu geliştirme için ciddi bir potansiyel olarak görülmektedir. Dinamik kontrastlı MRG'nin kalitatif veya görsel analizi ve prostat görüntülemesindeki kullanımı tümör damarlarının sızdıran ve daha kolayca kontrastlanan bir yapıya sahip olduğu kanısı üzerine temellenmiştir. Böylece, malign tümörler için dinamik kontrastlı MRG paterninde; erken, hızlı ve yüksek kontrastlanmayı takiben; zaman ilerledikçe normal dokunun sinyal intensitesinin yavaş ve sürekli artışının aksine, malign alanda kontrastlanmada hızlı bir düşüş beklenmektedir. Erken (arteriel) kontrastlanmanın ve morfolojik kriterlerin kullanımının; T2 ağırlıklı MRG'den daha yüksek doğruluğa ve yorumlayıcılar arasında daha az değişken yoruma sahip olduğu bildirilmiştir. Artan sayıda MR çalışması; özellikle yüksek manyetik alan gücündeki MR makinelerinden alınan (3T) dinamik kontrastlı MR görüntülemenin DAG ile veya MR spektroskopi ile kombine çalışılmasının prostat kanseri saptanması ve karakterizasyonunda ilerleme yaratacağını göstermektedir. Multiparametrik MR incelemede, dinamik kontrastlı MRG'nin yüksek sensitivitesi biyopsi yapılacak lezyonları seçmede de kullanılabilir. Dinamik kontrastlı MRG hem bağımsız olarak hem de diğer sekanslarla kombine olarak yorumlanabilir.

Sonuç: Dinamik kontrastlı MRG prostat kanserini saptamada yüksek sensitiviteye sahip olup, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme gibi bir fonksiyonel parametre ile de kombine değerlendirildiğinde sensitivite ve spesifitesi, pozitif ile negatif prediktif değeri ve doğruluğu sağlama olacaktır.

Anahtar Kelimeler: dinamik kontrastlı, manyetik rezonans görüntüleme, prostat kanseri

ABSTRACT

Derya Karapınar. Comparison of Magnetic Resonance Imaging Findings and Biopsy Results In Patients with Positive Physical Examination and Laboratory Findings In Favor of Prostate Cancer. Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Radiology. Radiology Thesis, Zonguldak, 2015.

Purpose: Our purpose in this study is to investigate the value of dynamic magnetic resonance imaging and also the multiparametric MRI (magnetic resonance imaging) that is acquired by adding diffusion weighted imaging to the dynamic contrast enhanced MR (magnetic resonance) images as noninvasive diagnostic tools for prostate cancer of which the diagnose is still based on digital rectal examination, laboratory and ultrasound findings and ultrasound-guided biopsy .

Materials and Methods: Patients (n:40) having positive physical and laboratory findings in favor of prostate cancer and had indication for prostate biopsy who applied to Urology Department of Bülent Ecevit University Hospital in between March 2014 and January 2015 were informed about the study and T2 weighted, dynamic contrast enhanced T1 weighted and diffusion weighted MR images were acquired with a 4 phased array abdominal coil and subsequently 36 patients underwent 12/14 core transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Retrospectively MRI findings and biopsy results were compared.

Results: The mean age of the patients were 65,06 (\pm 6,04). The lesion detection capacities of the T2 weighted, dynamic contrast enhanced T1 weighted and diffusion weighted images were identified by detailing the sensitivity, specificity, predictive values and accuracy. The sensitivity, specificity, predictive values and accuracy of T2 weighted MRI were %100; %79,3; %53,8; %100 and 83,3 and all the parameters were %100 for DCE (dynamic contrast enhanced) T1 weighted MRI. The sensitivity, specificity, predictive values and accuracy of diffusion weighted imaging were lower relatively (%85,7; %40; %68,9; %95; %72). When the three were evaluated combined the sensitivity, specificity, predictive values and accuracy were found to be %100.

Discussion: The advancements in MRI techniques are considered to be a serious potential for improving diagnostic accuracy of prostate cancer detection. Dynamic contrast enhanced MRI's use in prostate imaging is based on the estimation that tumour vascularity is fragile and has a structure that contrasts easily. Thus, for malignant tumours the

enhancement pattern is expected to be early, rapid and strong enhancement and then rapid wash out in the malign portion of the tissue whereas healthy tissue's signal intensity rises slowly and continuously. It is reported that early (arterial) enhancement pattern and morphological criteria's use has a higher accuracy and less variability in between interpretations. More MRI studies show that dynamic enhanced MR images combined with diffusion weighted and MR spectroscopic images, especially acquired with high magnetic field machines (3T) will develop detecting and characterizing prostate cancer. DCE can be interpreted independently or combined with other sequences.

Conclusion: Dynamic enhanced MRI has a high sensitivity for detecting prostate cancer and when combined with a functional parameter such as diffusion weighted imaging; sensitivity and specificity, also predictive values and accuracy will be strengthened.

Keywords: Dynamic enhanced, magnetic resonance imaging, prostate cancer

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Prostat Anatomisi.....	2
2.2. Prostat Kanseri.....	4
2.2.1. Etyoloji.....	4
2.2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.2.3. Prostat Kanserinde Semptomatoloji ve Bulgular	6
2.2.4. Fizik Muayene.....	7
2.2.5. Laboratuar Bulguları	7
2.3. Transrektal Ultrason Eşliğinde Prostat Biyopsisi	8
2.3.1. Teknik.....	9
2.4. Prostat Kanserinde Patoloji.....	10
2.5. Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme	12
2.5.1. Türk Radyoloji Derneği Prostat MR Görüntüleme Protokolleri (45-56).....	12
2.5.2 Anatomik T2 Ağırlıklı MR Görüntüleme	15
2.5.3. Dinamik Kontrastlı MR Görüntüleme.....	19
2.5.4. Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme.....	20

3. MATERYAL VE METOD	23
4. BULGULAR	27
6. SONUÇ.....	38
7. KAYNAKLAR.....	39
8. EKLER	48

KISALTMALAR DİZİNİ

ADC : Zahirî difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient)

ASAP : Atipik küçük bez proliferasyonu (atypical small acinar proliferation):

BPH : Benign prostat hiperplazisi

DAG : Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme

DCE : Dinamik kontrastlı (dynamic contrast enhanced)

H-PIN : Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (high grade prostatic intraepithelial neoplasia)

MR : Manyetik rezonans

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

PIN : Prostatik intraepitelyal neoplazi

PSA : Prostat spesifik antijen

TRUS : Transrektal ultrasonografi

US : Ultrason

USG : Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.	Prostat; üretranın mesanenin hemen altında kesilmesi sureti ile prostatın gösterilmesi.....	3
Şekil 2.	Prostatın radyografik anatomisi-zonal anatomi.....	3
Şekil 3.	Aksi ispat edilene dek prostatta saptanan her sert alan kanserdir.....	7
Şekil 4.	12/14-kor biyopsi şeması.....	10
Şekil 5.	30 yaşında hastanın aksial T2 ağırlıklı görüntülemesi.....	16
Şekil 6.	Koronal T2 ağırlıklı görüntüleme.....	17
Şekil 7.	T1 ağırlıklı görüntüleme.....	17
Şekil 8.	Aksial T2 ağırlıklı turbo spin-echo MR görüntüleri.....	18
Şekil 9.	Gadolinyum konsantrasyon (y eksen) - zaman (x eksen) eğrisi.....	20
Şekil 10.	Sağ periferel zonda düşük ADC değerli kanser olduğu belirlenen lezyon.....	21
Şekil 11.	Ventral transizyonel zonda virgül şekilli, prostat kanseri olduğu saptanan düşük ADC değerli lezyon.....	22
Şekil 12.	MRG’de izlenen lezyonların lokalizasyonlarını tarif ederken kullanılan bölge,	16 24
Şekil 13.	Aksial T2 ağırlıklı inceleme	31
Şekil 14.	Aksial T1 ağırlıklı dinamik kontrastlı görüntüler.....	31
Şekil 15.	a. Diffüzyon ağırlıklı görüntülerde sağda belirgin olmak üzere apeks her iki lateralinde periferel zonda diffüzyon kısıtlılığı alanları ile b. ADC haritalamada aynı bölgelerde belirgin düşük sinyal izlenmekte.	32

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Rebiyopsi sonrası karsinom çıkma yüzdeleri.....	11
Tablo 2. Kanser belirlenmesinde T2 ağırlıklı MR görüntüleme ve biyopsi analizinin etkinliğinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 3. Kanser belirlenmesinde dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntüleme ve biyopsi analizinin etkinliğinin karşılaştırılması	29
Tablo 4. Kanser belirlenmesinde diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ve ADC haritalama ile biyopsi analizinin etkinliğinin karşılaştırılması	29
Tablo 5. Kanser belirlenmesinde T2 ağırlıklı MR görüntüleme, dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntüleme ve diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ile ADC haritalamanın kombine şekilde değerlendirilmesi ile biyopsi analizinin etkinliğinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 6. T2 ağırlıklı MR görüntüleme, dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntüleme ve diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ile ADC haritalamanın ve üç parametrenin kombine değerlendirilmesinin duyarlılığı, özgünlüğü, prediktif değerleri ve doğruluğu	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri Birleşik Devletler erkeklerinde en sık görülen deri dışı kanserdir ve prostat kanserine bağlı ölümler tüm kanser sebepli ölümler arasında ikinci sıradadır (1). Prostat kanserinin tanısında ortaya çıkan yeni yöntemler ile bu yöntemlerin yaygınlaşması sonucunda prostat kanseri teşhisleri arttığından dolayı, toplumdaki prostat kanserli olgu sayısı da geçen yıllara göre çok artmıştır. Ancak artan kanser vaka sayılarına rağmen mortalite hızlarında da belirgin bir düşüş olduğu da bir gerçektir. Zira erken tanıya ulaşılması sayesinde prostat kanserine bağlı ölümler de azalmaya başlamıştır. 39 yaşın altında bir erkekte prostat kanserinin oluşma olasılığı yaklaşık olarak 1/10.000 iken, bu oran 40-59 yaş aralığında 1/103 ve 60/79 yaş aralığında 1/8 olmaktadır (2).

Prostat kanserinin tanısı dijital rektal muayene, laboratuvar bulguları, ultrasonografi ve ultrasonografi eşliğinde biyopsiye dayanmakta olup biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesi tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir (3). İnvaziv bir yöntem olan biyopsinin yerini alabilecek noninvaziv yöntemler her zaman araştırma alanları olmaktadır.

Günümüzde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerindeki ilerlemeler prostat kanserini saptamada tanısal doğruluğu geliştirme için ciddi bir potansiyel olarak görülmektedir. Bizler de bu çalışmada tanısı halen dijital rektal muayene, laboratuvar bulguları, ultrasonografi ve ultrasonografi eşliğinde biyopsiye dayanan prostat kanserinin hızlı ve noninvaziv bir yöntem olan dinamik kontrastlı manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile tanılanmasının etkinliğini ve yanısıra dinamik kontrastlı görüntülemeye diffüzyon ağırlıklı görüntülerin de eklenmesi ile elde edilecek multiparametrik MR görüntülemenin de etkinliğini; hastalarımızın MR sonuçları ile biyopsi sonuçlarını karşılaştırarak, saptamayı amaçladık.

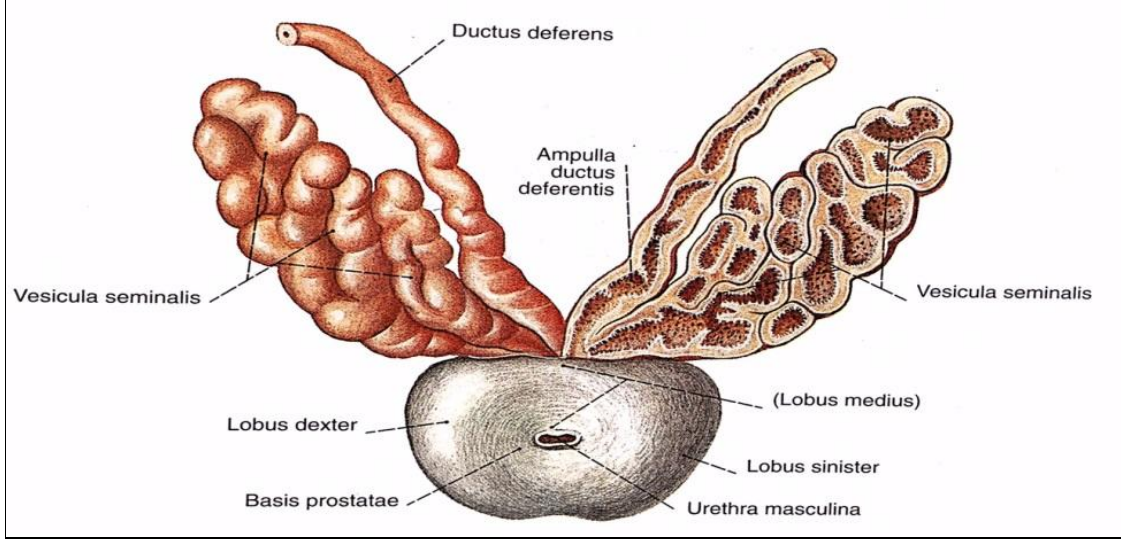
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Anatomisi

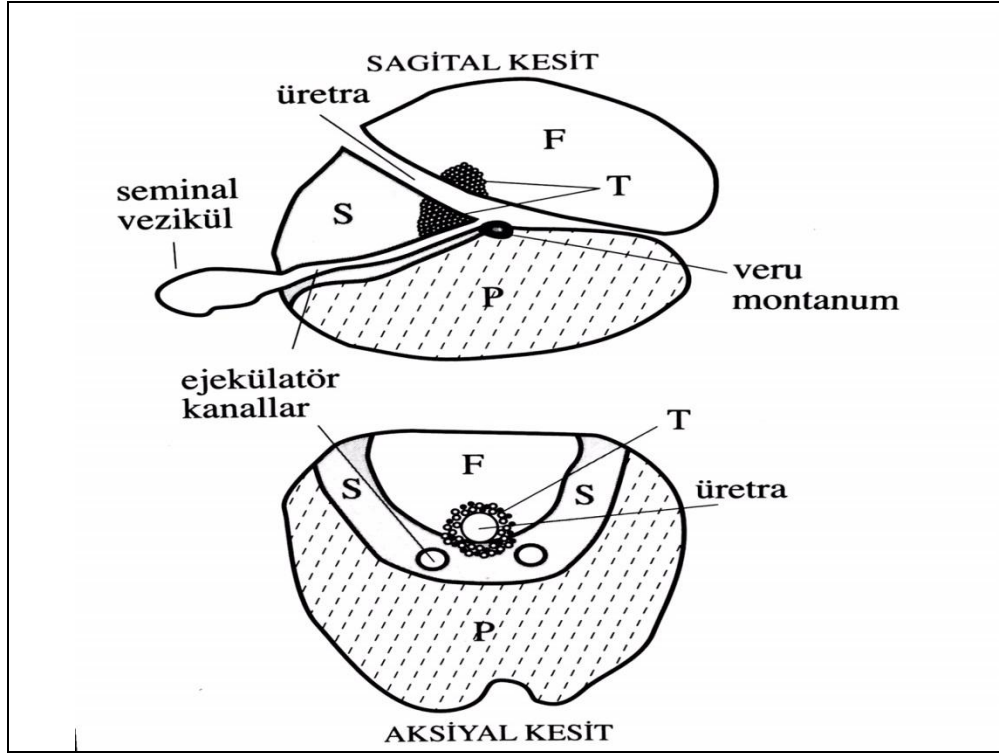
Prostat glanduler ve stromal dokudan oluşan ekzokrin bir bezdir. Tabanı yukarıda tepesi aşağıda konik bir yapıdadır. Şekli kestaneye benzer. En geniş olan yeri tabanı 4 cm'dir. Ön arka çapı 2 cm, yüksekliği 3 cm'dir. Ortalama ağırlığı 8 g'dır. Prostat tabanı mesanenin tabanına oturur, apeksi ise kısmen ürogenital diafragmayı oluşturan eksternal üretral sfinkterin üzerindedir. Retropubik bölge prostatın önünde yer alır ve prostatın venöz pleksusunu (Santorini) ve puboprostatik bağı içerir. Prostatın arkasında rektumla bez arasında Denonvillier fasyası vardır. Levator ani kası prostatın yan yüzlerine karışır.

Anatomik olarak iki yan lobun ortasındaki bir median lobdan oluşur (Şekil 1). Bu ayırım benign prostat hipertrofini tanımlamak bakımından yararlı ise de prostat kanserinin değerlendirilmesinde yararlı değildir. Prostat kanseri yönünden lobar değil zonar anatomi daha kullanışlıdır (Şekil 2). Periferik zon prostat dokusunun %70'ini içerir ve diğer zonları arkadan ve yanlardan sarar. Transizyonel zon periüretral glanduler doku kümesinden oluşan iki küçük alandır. Prostatik dokunun %5'ini oluşturmasına rağmen benign prostat hipertrofinin geliştiği yerdir ve yaşlılarda büyük boyutlara erişir. Santral zon prostatın tabanında, içerisinden ejakülatör kanalların geçtiği glanduler dokudur. Prostat bezinin önünde glanduler doku içermeyen ve fibromuskuler stroma adı verilen bir bölge vardır.

Seminal veziküller kanalların kıvrımlarından oluşmuş, kenarları lobule, ince yaprak şeklinde simetrik yapılardır. Boyutları oldukça değişkendir ve hafif asimetri sık görülür. Mesane tabanı ile prostat tabanı arasındaki olukta bulunur. Prostat çevresinde belirgin bir ven ağı vardır. Lenfatik drenaj çevredeki pelvik lenf nodlarına, oradan da paraaortik ve inguinal lenf nodlarına ulaşır. Periprostatik venöz ağ venlerle bağlantılıdır ve prostat kanseri metastazları aksial iskelete bu yol ile yayılır (4).



Şekil 1. Prostat; üretranın mesanenin hemen altında kesilmesi sureti ile prostatın gösterilmesi; duktus deferens ve vezikula seminalis solda uzunlamasına kesilerek açılmıştır; üstten görünüş (Sobotta, Aralık 1994, Münih). İki yan lobun (lobus sinister, lobus dexter) ortasındaki bir median lob (lobus medius) görülüyor.



Şekil 2. Prostatın radyografik anatomisi-zonal anatomi. P:periferal zon, T:transizyonel zon, S:santral zon, F:fibromuskuler stroma (Klinik Radyoloji, Ercan Tuncel, 2012, İstanbul)

2.2. Prostat Kanseri

2.2.1. Etyoloji

Prostat kanseri hakkında birçok araştırma yapılmış, birçok öngöründe bulunulmuş olmasına rağmen, henüz net bir etyolojik faktör ana sebep olarak ortaya konulamamıştır. Bununla birlikte yapılan çok yaygın çalışmalar sonucunda bazı ipuçlarına ulaşmak mümkün olmuştur (3). Genetik alt yapı anlamında, ailevi yatkınlık ile örtüşen 1. kromozomda bulunan birkaç genomik alan, olası tümör baskılayıcı genlerin mevcudiyeti ile tanımlanmıştır (5). 9 adet sorumlu gen tarif edilmiştir, bunlar RNASEL/HPC1, ELAC2/HPC2, SR-A/MSR1, CHEK2, BRCA2, PON1, OGG1, MIC-1 ve TLR4' tür. Bunlardan en iyi karakterize olanı HPC1 olarak karşımıza çıkmıştır. Bu yapı genetik geçiş gösteren prostat kanserli aile genomlarında yapılan taramalarda sorumlu tutulmuş ve son yıllarda elde edilen veriler sonucunda da prostat kanseri oluşumdaki rolü netleştirilmiştir (6). Dikkati çeken diğer bir önemli nokta da prostat kanserinin daha çok olarak Kuzey Amerika ve Kuzey Batı Avrupa ülkelerinde yaşayan erkeklerde görülmesi ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Afrika kökenli siyah erkeklerde bu oranın daha yüksek olmasıdır. Prostat kanseri Orta Doğu, Asya, Afrika ve Güney Amerika'da daha seyrek görülmektedir. Güneş ışığına daha fazla maruz kalanlarda prostat kanserine yakalanma oranlarının daha düşük olabileceği de bu coğrafi dağılımın öngörümüyle yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (7).

2.2.2. Epidemiyoloji

Prostat kanseri Birleşik Devletler erkeklerinde en sık görülen deri dışı kanserdir ve prostat kanserine bağlı ölümler tüm kanser sebepli ölümler arasında ikinci sıradadır (1,8). Son yıllarda özellikle kardiyovasküler hastalıklarla ilgili ortaya konan başarılı tedavi sonuçları, erkek nüfusun yaşam limitlerini oldukça yükseltmiş olup ileri yaş döneminde oluşum sıklığı artan prostat kanserinin de sayısında belirgin bir artış ortaya koymuştur (9).

Bu gerçeklerin yanında prostat kanserinin tanısında da ortaya çıkan yeni yöntemler ve de bunların yaygınlaşması sonucunda da prostat kanseri teşhisleri arttığından dolayı, toplumdaki prostat kanserli olgu sayısı da geçen yıllara göre çok artmıştır. Ancak artan kanser vaka sayılarına rağmen mortalite hızlarında da belirgin bir düşüş olduğu da bir gerçektir. Zira erken tanıya ulaşılması sayesinde prostat kanserine bağlı ölümler de

azalmaya başlamıştır. 39 yaşın altında bir erkekte prostat kanserinin oluşma olasılığı yaklaşık olarak 1/10.000 iken, bu oran 40-59 yaş aralığında 1/103 ve 60/79 yaş aralığında 1/8 olmaktadır (2).

Prostat kanserinin ırklar yönünden de farklılıkları göze batmaktadır. ABD’de siyah ırka mensup erkeklerde prostat kanseri beyaz ırk erkeklere göre daha yüksek sayıda görülmekte ve teşhis edildiğinde hemen daima yüksek evreli olarak görülmektedir (10).

Bunun yanında Asya, Orta Doğu, Afrika ve Güney Amerika’da prostat kanserine daha az rastlanmaktadır. Bu durum da Kuzey Amerika ve Kuzey Batı Avrupa ülkelerinde göze batan prostat kanser sıklığında bazı diğer faktörleri akla getirmektedir. Bu konunun başında beslenme alışkanlıkları önem kazanmaktadır. Çünkü ABD ve Batı Avrupa’nın ülke yapısına bakıldığında, yüksek proteinli diyet ve bunun içinde yer alan yüksek kırmızı et tüketimi, yüksek yağ oranlı süt ve süt ürünleri tüketimi dikkati çekmektedir (11). Buna eklenen yine yüksek alkol ve tütün ürünlerinin tüketimi de önemli bir faktör olarak dikkati çekmektedir. Tüm bu donelerin yanında güneş ışığı alma oranları da dikkate alınarak yapılan bir çalışmada daha az güneş gören toplumlarda da prostat kanserinin daha fazla olduğu belirtilmiştir. Ayrıca prostat kanserinden korunmada pirinç, soğan grubu yiyecekler, yağlı tohumlar, tüm buğday tüketilmesinin ve güneş ışığından daha fazla faydalanmanın önemli bir yer tuttuğu ve mortalitenin düşmesine neden olacağı bildirilmiştir (5).

Prostat kanseri ile ilgisi dikkat çeken HPC1 geni detaylı olarak incelenmiş ve bağlantılı olduğu RNASEL yapısının aktive olduğunda, yine aynı isimle anılan bir enzimi aktive ettiği görülmüştür. Bu enzim viral enfeksiyonların varlığında devreye girdiğinde RNA sarmalını degrade ederek ve virüsün çoğalmasını önleyerek dost hücrelerde apoptozise yol açmaktadır. Bütün bu iki işlem de viral yayılmayı önlemektedir. İnsanda tespit edilmiş olan XMRV virüsünün de bu etkileşimin içinde olduğuna dair bulgular tespit edilmiş olup bununla ilgili, prostat kanserli 9 hastanın radikal prostatektomi ile çıkarılmış dokularından yapılan araştırmada, tüm örneklerde farede prostat kanserine sebep olduğu ispatlanan murine leukemia virüsü yapısının benzeri bulunmuştur. Bunun yanında bu 9 XMRVli hastadan 8’inde RNASEL/HPC1 geninin QQ variantı izole edilmiştir. Doku incelemelerinde de XMRV isimli yeni insan virüsünün, kanser hücrelerinin bulunduğu alanların hemen yakınında stromal hücrelerin yanında yerleşik olarak görülmesi de

heyecan yaraticı bir bulgu olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca çalışmalar XMRV virüsünün replikasyon özellikli olduğunu ve böylece diğer hücreleri de enfekte edebilme yeteneğine sahip olduğunu ortaya koyduğunu gösteriyor. Ayrıca bu virüsü taşıyan erkeklerin kanında anti-XMRV antikorları tespit edilmiş. Bu sonuçlar doğrultusunda heyecan verici sonuçlar olasıdır. Çünkü devam eden çalışmalar sonucunda yeni tarama testleri geliştirileceği gibi bazı prostat kanseri tipleri için aşı yapmak da mümkün olabilecektir (12).

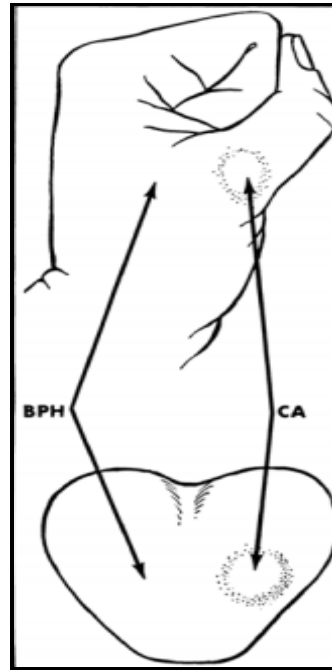
2.2.3. Prostat Kanserinde Semptomatoloji ve Bulgular

Çoğunlukla biyolojik davranışı düşük olup yavaş ilerleyen bir hastalık olduğundan prostat kanseri geç semptom verir. Tümörün ikiye katlanma zamanı 4 yıl civarındadır. Yine hastalığın çoğunlukla periferik zondan ve multifokal küçük odaklar halinde meydana gelmesinden dolayı, erken evre prostat kanserli hastaların çoğu asemptomatiktir. Semptomların varlığı sıklıkla lokal ilerlemiş veya metastatik hastalığı gösterir. Obstrüktif ve irritatif işeme semptomları tümörün üretra veya mesane boynuna lokal büyümesinin veya mesanenin trigonuna doğrudan yayılımının sonucu olabilir. Dizüri, idrar akımında yavaşlama, pollaküri ve idrar retansiyonu gibi prostatizm semptomları ile beraber kemik ağrılarının olması prostat kanseri şüphesi olanlarda en önemli bulgulardır. Kemik metastazları sıklıkla vertebraları, kostaları, kemik pelvisi, femur ve omuzu tuttuğu için ağrılar bu bölgede daha fazla hissedilir. Kemik metastazlarına bağlı sırtta ve kalçada devamlı kemik ağrıları gözlenebilir. Kemik metastazı olan hastaların %30'undan fazlasında kemik ağrısı gözlenmez. Ağrılarının fazla olması kötü prognoz göstergesidir. İlerleyen hastalık bazen patolojik kemik kırıklarına sebep olabilir. Spinal korda bası yapan vertebral kolondaki metastatik hastalık, alt ekstremitelerin parestezisi, üriner veya fekal enkontinansını içeren kord basısı semptomları ile karşımıza çıkabilir. Kavernöz sinirin invazyonuna bağlı erektil disfonksiyon gelişebilir. Yine korpus kavernoza invazyon sonucu nadir de olsa priapizme rastlanabilir. Prostat ile rektum arasındaki Denonvillier fasyası sağlam bir bariyer olmasına rağmen ileri evre prostat kanserinde rektuma invazyon söz konusudur. Bu, hastalarda rektal kanama ve tıkanmalara sebep olabilir.

Uzak organ metastazları sonucu hemoptizi, sarılık ve cilt lezyonları oluşabilir. Dissemine intravasküler koagulopati sonucu kanamalar ve bazı paraneoplastik sendrom bulgularına rastlanabilir (3).

2.2.4. Fizik Muayene

Parmakla rektal muayeneyi içeren bir fizik muayene gereklidir. Parmakla rektal muayenede prostatın düzensiz ve sert olması tipik olmakla birlikte normal olarak değerlendirilen prostatta da kanser odağı bulunabilir. Prostatta endürasyon tespit edilirse (Şekil 3) hekimi kanser ihtimaline ve ileri değerlendirme gereksinimine karşı uyarmalıdır. Büyük bölgesel lenfadenopatili lokal ilerlemiş hastalık alt ekstremitelerin lenfödemine neden olabilir. Spinal kord basısının düzeyi ile ilişkili spesifik bulgular, alt ekstremitelerin güçsüzlüğü veya spastisitesini veya hiperrefleksif bir bulbokavernöz refleksi içerebilir (3).



Şekil 3. Aksi ispat edilene dek prostatta saptanan her sert alan kanserdir. Barts and the London NHS Trust UK. (Grabstald, 1965; Kaufman et al., 1954)

2.2.5. Laboratuvar Bulguları

Hastalık prostatik üretra ve trigona invaze olmuşsa hematüri gözlenebilir. Sık olmamakla birlikte seminal vezikül invazyonuna bağlı hematospermi gözlenebilir. Trigona doğrudan yayılım veya retroperitoneal adenopati nedeni ile bilateral üreteral obstrüksiyon azotemiye neden olabilir. Metastatik hastalıkta anemi bulunabilir. Kemik metastazı varlığında alkalin fosfataz yükselebilir. Prostat sınırlarının dışına yayılan hastalıkta serum asit fosfataz düzeyi yükselebilir.

Serum prostat spesifik antijen (PSA) ölçümü prostat kanseri tespit etmede devrim yaratmıştır. PSA prostat hücrelerinin sitoplazmasından salgılanan 33.000 molekül ağırlığında bir glikoproteindir. 0-4 ng/ml normal değerlerdir. Serum PSA değeri prostat kanseri için spesifik değildir. Neoplastik hücreler normal ve hiperplastik hücrelere göre dokunun gramı başına 10 kat daha fazla PSA üretmesine rağmen, benign prostat hiperplazisinde (BPH), üretral enstrümantasyon ve prostatit gibi üriner enfeksiyon durumlarında da serum PSA düzeyi yükselebilir. Enstrümantasyon ve prostatit klinik olarak belli olmasına rağmen, serum PSA yükselmelerinde nedenin BPH ya da prostat kanseri ile ilişkili olduğunu ayırt etmek halen en sorunlu husustur. PSA seviyesi ayrıca farmakolojik tedaviler, kanser ve BPH dışı diğer ürolojik hastalıklar ve manipülasyonlarda da değişim göstermektedir. Kanser tespitinde PSA'yı geliştiren pek çok strateji geliştirilmiştir. Bu stratejilerin amacı yalancı pozitif test sonuçlarının sayısını azaltmaktır. Özgüllüğü ve testin pozitif öngörüsünü artırarak daha az gereksiz biyopsi, daha düşük maliyet ve azalmış morbidite sağlanması amaçlanmıştır. PSA hızı, PSA dansitesi, yaşa göre düzeltilmiş PSA referans aralığı ve PSA formlarını içerir. Yaşla orantılı olarak PSA değerleri değişebilir. Şüpheli PSA değerlerinde (4-10 ng/ml) ilave tanı yöntemi olarak serbest PSA bakılır. Serbest PSA/PSA oranı 0,15'in altında ise kanser riski yüksektir. PSA değeri 2,5-4 arasındaki olgularda kompleks PSA tanıda yardımcı bir yöntem olarak kullanılır. Prostat kanserli hastalarda PSA daha hızlı yükselir. PSA hızını ölçmek için en az 18 aylık bir zaman içinde yapılan birkaç PSA ölçümünden sonra artmış hız prostat kanserini düşündürür. Serum PSA artışı yılda 0,75 ng/ml olan hastalar daha yüksek kanser riski taşır (13-14).

2.3. Transrektal Ultrason Eşliğinde Prostat Biyopsisi

Prostat biyopsisinin 1 hafta öncesinde olası kanama komplikasyonlarını azaltmak açısından, kanama ve pıhtılaşma üzerine olumsuz etkileri olabilecek tüm ilaçların (aspirin, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar) kesilmesi gereklidir. İşlem sabahı uygulanacak rektal enema, rektumdaki gayta içeriğini azaltarak daha iyi bir görüntü elde etmek açısından faydalı olmakla beraber her klinik tarafından uygulanmamaktadır (15). Profilaktik antibiyotik kullanımı prostat biyopsisi sonrası enfektif komplikasyonları büyük oranda azaltmaktadır (16).

Prostat biyopsisi dorsal litotomi ya da lateral dekübit pozisyonda yapılır. Prostat biyopsisi genelde hastalar tarafından iyi tolere edilse de işlemde ağrı ve rahatsızlık duyulur. Ağrıyı azaltmak için periprostatik bölgeye yapılan lidokain enjeksiyonları, intrarektal anestetik jel uygulamalarından daha etkili bir ağrı kontrolü sağlamaktadır (17).

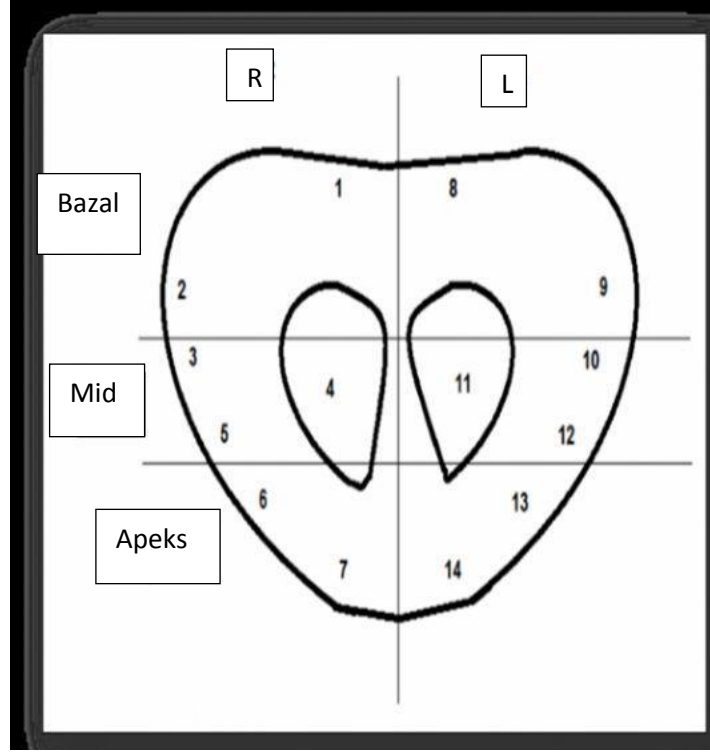
Dikkatli bir hasta hazırlığı ve uygun profilaktik önlemler alınarak yapıldığı takdirde TRUS eşliğinde prostat biyopsisinin komplikasyonları genellikle minördür. Major komplikasyonlar ürosepsis ve girişim gerektiren rektal kanamadır (18).

2.3.1. Teknik

Transrektal prostat ultrasonografisi rutin olarak standart gri-skala ultrasonografisi olarak yapılmaktadır. Bu işlem için tarama açısı 180 dereceye yaklaşan, 6-10 MHz frekanslı probalar kullanılmaktadır. TRUS ile öncelikle yapılacak olan prostat hacminin hesaplanmasıdır. Daha sonra prostat dokusu sistematik olarak transvers ve sagittal planlarda incelenir. Bu incelemede özellikle hipoekoik lezyonlar biyopsi ile örneklenmelidir.

Hodge ve ark.'ının 1989'da klasik sekstant biyopsi protokolünü tanımlamalarından bu yana prostat biyopsi stratejileri çok büyük değişim göstermiştir (19). Sekstant biyopsinin kanser yakalama oranlarının, çalışılan toplumun klinik özelliklerine göre %20 ile 35 arasında değişmesi, araştırmacıları daha fazla kanser yakalamak uğruna daha farklı yerlerden ve daha fazla sayıda örnek almanın yollarını aramaya itmiştir. Araştırmalar, prostat hacmi arttıkça sekstant biyopsi ile kanser yakalama oranlarının azaldığını göstermiş, matematiksel modeller özellikle genç yaş grubunda biyopsi sayısını prostat hacmine göre arttırmanın uygun olacağını göstermiştir (20). Bu bilgiye dayanarak biyopsi sayısının 10-12'ye çıkarılması ve lateral periferik zonun örneklenmesi ile kanser yakalama oranları %40'ın üstüne çıkmıştır. Ravery ve ark. 303 vakalık serilerinde hastalara 10 ya da 12 biyopsi yöntemi uygulamışlar ve %38 kanser yakalama oranı bildirmişlerdir (21). 2001 yılında Gore ve ark. laterale yönlendirilmiş 6 odak biyopsiye ek olarak orta gland taban ve apeksin örneklendiği 10 odak biyopsinin %98,5 duyarlılık ile kanser yakaladığını bildirmişlerdir (22). Daha yeni çalışmalar da biyopsi kuru sayılarının arttırılması ile daha yüksek kazançların elde edildiğini destekler bulgular bildirmişlerdir. Guichard ve ark. 21-, 18-, 12- ve 6-kor biyopsilerin sırası ile %42,5; %41,5; %38,7 ve %31, 7 kanser saptama

oranına sahip olduğunu saptamıştır. Analizlerinde 12-kor biyopsi şemasının (Şekil 4) sekstant biyopsi yaklaşımını, saptama oranını %22 geliştirerek saf dışı bıraktığını (p:0,0001) bildirmiştir (23).



Şekil 4. 12/14-kor biyopsi şeması.

2.4. Prostat Kanserinde Patoloji

Prostat kanserinde prekanseröz lezyonların, periferik zon tümörleri için prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN); transizyonel zon tümörleri için ise atipik adenomatöz hiperplazi (adenozis) olduğu ileri sürülmüştür (24). PIN, karsinomun öncü lezyonu olarak kabul görse de, adenozis bu açıdan tartışmalıdır (25). Adenozis bugün için malign potansiyeli olmayan proliferatif bir lezyon olarak kabul edilmektedir (26). İğne biyopsilerinde yüksek dereceli PIN (H-PIN) saptanan hastalarda PSA seviyesi, rektal muayene ve USG bulguları ne olursa olsun 0-6 ay içerisinde rebiyopsi yapılması gereklidir. İzole H-PIN olan hastalarda rebiyopsilerde karsinom çıkma olasılığı %23-35 arasındadır (27).

Prostat kanseri tanısında güncel standart yöntem iğne biyopsisidir. 18 G iğne ile yapılan bir biyopside bir doku yaklaşık 15 mg gelir. Prostatı 50 gr olarak kabul edersek, bir biyopsi prostatın yaklaşık 1/3333'ünü temsil ediyor demektir. Yani alınan dokuda kanser çıkmaması demek oğuda kanser yoktur demek değildir. İğne biyopsilerinde prostat karsinomlu olgularda yanlış negatif sonuçlar %12-28 arasında değişmektedir (28).

İğne biyopsisinde prostat karsinom tanısının beyaz ve siyah gibi son derece net ve açık değildir. İğne biyopsilerinde küçük bir alanda az sayıda bezin yapısal/sitolojik özellikleri atipik olmakla beraber kesin adenokarsinom tanısı için yetersiz kalabilir. Bu gibi durumlarda atipik küçük bez proliferasyonu (ASAP), fokal glanduler atipi, malignite için kuşku atipik biyopsi, sınır lezyon terminolojileri kullanılmaktadır (29). ASAP bir tanı olmaktan çok karsinomu taklit eden atrofi, bazal hücre hiperplazisi, adenozis, kalabalıklaşma gösteren benign bezler, reaktif atipi gibi benign durumlar veya yüksek dereceli PIN ve tanı konamamış küçük adenokarsinom alanlarını da içeren farklı lezyonlar grubunu içerir (30). ASAP olarak rapor edilen olguların rebiyopsilerinde ortalama %43 oranında kanser saptanmaktadır (29). Bu oranın yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi alanına komşu ASAP olgularında %53'e çıktığını vurgulayan kaynaklar olduğu gibi ASAP ile ASAP'a eşlik eden H-PIN olgularının rebiyopsilerinin karsinom çıkma oranı arasında bir fark olmadığını vurgulayan kaynaklar da vardır (29,31,32). (Tablo 1).

Tablo 1. Rebiyopsi sonrası karsinom çıkma yüzdeleri (29, 33)

İğne Biyopsi Tanısı	Rebiyopsilerde Karsinom Çıkma Olasılığı
Benign	%20
H-PIN	%23-30
ASAP	%43
H-PIN & ASAP	%53

2.5. Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme

İlk prostat manyetik rezonans görüntüleme (MRG) 1980'lerin ortasında yapıldı. O zamandan bu zamana MRG, prostat için gelecek vaat eden bir teknik olmaktan çıkıp olgunlaşmış bir prostat görüntüleme modalitesi haline dönüşmüştür (34,35). MRG anatomik bilgiler haricinde fonksiyonel doku bilgileri de verebilmektedir. Doğruluğu arttırmak için, anatomik T2 ağırlıklı MRG ve dinamik kontrastlı MRG, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve spektroskopik MRG gibi fonksiyonel MRG teknikleri entegre bir multiparametrik MR incelemesi için kombine edilmelidir (36-42). Fonksiyonel MR tekniklerinin eklenmesi metabolik bilgi sağlayabilir, değişen sellüleriteyi gösterebilir ve doku ve tümör vaskularitesinin noninvaziv olarak karakterize etmede yardımcı olabilir (43). Bu teknikler günlük çalışmalarda henüz yaygın olmamasına rağmen prostat kanseri kılavuzlarında sıklıkla bahsedilmeye başlanmışlardır (44). Son Avrupa Ürogenital Radyoloji Birliği (ESUR) tanısal konsensusu anatomik T2 ağırlıklı görüntüleme en az iki adet fonksiyonel görüntülemenin (DAG ve dinamik kontrastlı MRG ve opsiyonel olarak MR spektroskopisi) eklenmesini tavsiye etmiştir.

2.5.1. Türk Radyoloji Derneği Prostat MR Görüntüleme Protokolleri (45-56)

Ön Hazırlık:

- Genel MRG ve İV gadolinyum kontrendikasyonları araştırılır.
- Prostat biyopsisi yapılan hastalarda MR inceleme 4-6 hafta sonra yapılmalıdır. Bu süre MR spektroskopisi için 8 hafta olmalıdır.
- Barsak hareket artefaktını engellemek için incelemeden 1 gün önce sıvı diyet ve hafif purgatif verilir.

Pelvik görüntüleme:***Pelvik faz dizilimli sarmal ile T1 aksial görüntüleme***

Endikasyonu: Nodal tutulum, kemik yapılar ve biyopsi sonrası prostat bezinde hemoraji değerlendirilir.

Kesit alanı: Aortik bifürkasyondan simfisis pubise kadar

Kesit kalınlığı: 5 mm (1 mm boşluk)

FOV: 22-26 cm

Prostat görüntüleme:

Endorektal sarmal veya pelvik faz dizilimli sarmal ile uygulanabilir. Ancak spektral inceleme ve difüzyon görüntüleme yapılması planlanıyorsa daha doğru değerlendirme için endorektal sarmal tercih edilmelidir.

Kesit alanı: Seminal veziküllerin süperiorundan prostatik apekse kadar

A. Endorektal sarmal ile prostat görüntüleme

Endorektal sarmal ile uygulamada sarmal içine rektal enjektör ile 80-100 cc oda havası verilir.

1. T2 aksial, koronal ve sagittal görüntüleme:

Kesit kalınlığı: 3 mm (boşluk yok)

FOV: 12-16 cm

2. Dinamik kontrastlı MR görüntüleme

Aksial yağ baskılı üç boyutlu (3B) fast spoiled gradient recalled acquisition in steady state [FSPGR] sekansı uygulanır.

İV gadolinyum (0.1-0.2 mmol/kg) injeksiyonu öncesi ve sonrası inceleme yapılır. İnjektör hızı 4 ml/sn'dir. Total injeksiyon süresi 5 sn'dir. Kontrast injeksiyonunu takiben 15 ml serum fizyolojik verilir.

Dinamik inceleme üç fazlı (30, 60 ve 90 sn'lerde) veya iki fazlı (20-90 sn ve 90-325 sn) yapılır.

Kesit kalınlığı: 3 mm (boşluk yok)

FOV: 22-26 cm

3. MR spektroskopisi

T2 aksial üç boyutlu (3B) PROSE sekans uygulanır.

Görüntüleme parametreleri:

1.5T için: 16 x 8 x 8 faz kodlama basamakları, nominal rezolüsyon 0.34 cm^3 , TR/TE 700-1000/ 120-130, spektral genişlik=1000Hz, matriks 512.

3T için: 12 x 8 x 8 faz kodlama basamakları, nominal rezolüsyon 0.157 cm^3 TR/TE 1300-1500/ 85, spektral genişlik=2000Hz, matriks 1024.

4. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme:

Aksial difüzyon ağırlıklı single-shot eko planar görüntüleme (SSEPG) uygulanır.

Görüntüleme parametreleri:

Kesit kalınlığı 4-5 mm (boşluk yok)

FOV: 20 x 20 cm

TR/TE: 2700-3200/96; Flip angle, 90° , matriks 128 x 128,

B değerleri: 0-50 and 800-1000 sn/mm^2 .

B. Pelvik faz dizimli sarmal ile prostat görüntüleme:

1. T2 aksial, koronal ve sagittal görüntüleme:

Kesit kalınlığı: 3-4 mm (boşluk yok)

FOV: 22-26 cm

2. Dinamik kontrastlı MR görüntüleme

Aksial yağ baskılı üç boyutlu (3B) fast spoiled gradient recalled acquisition in steady state [FSPGR] sekansı uygulanır.

İV gadolinyum (0.1 mmol/kg) injeksiyonu öncesi ve sonrası inceleme yapılır. İnjesiyon hızı 4 ml/sn'dir. Total injeksiyon süresi 5 sn'dir. Kontrast njeksiyonunu takiben 15 ml serum fizyolojik verilir.

Dinamik inceleme üç fazlı (30, 60 ve 90 sn'lerde) veya iki fazlı (20-90 sn ve 90-325 sn) yapılır.

Kesit kalınlığı: 3 mm (boşluk yok)

FOV: 22-26 cm

3. MR spektroskopisi

T2 aksial üç boyutlu (3B) PROSE sekans uygulanır.

Görüntüleme parametreleri:

1.5T için: 10 x 10 x 15 faz kodlama basamakları, TR/TE 700-1000/ 120-130, spektral genişlik=1000Hz, matriks 512.

3T için: 12 x 8 x 8 faz kodlama basamakları, TR/TE 1300-1500/ 85, spektral genişlik=2000Hz, matriks 1024.

4. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

Aksial difüzyon ağırlıklı single-shot eko planar görüntüleme (SSEPG) uygulanır.

Görüntüleme parametreleri:

Kesit kalınlığı 4-5 mm (boşluk yok)

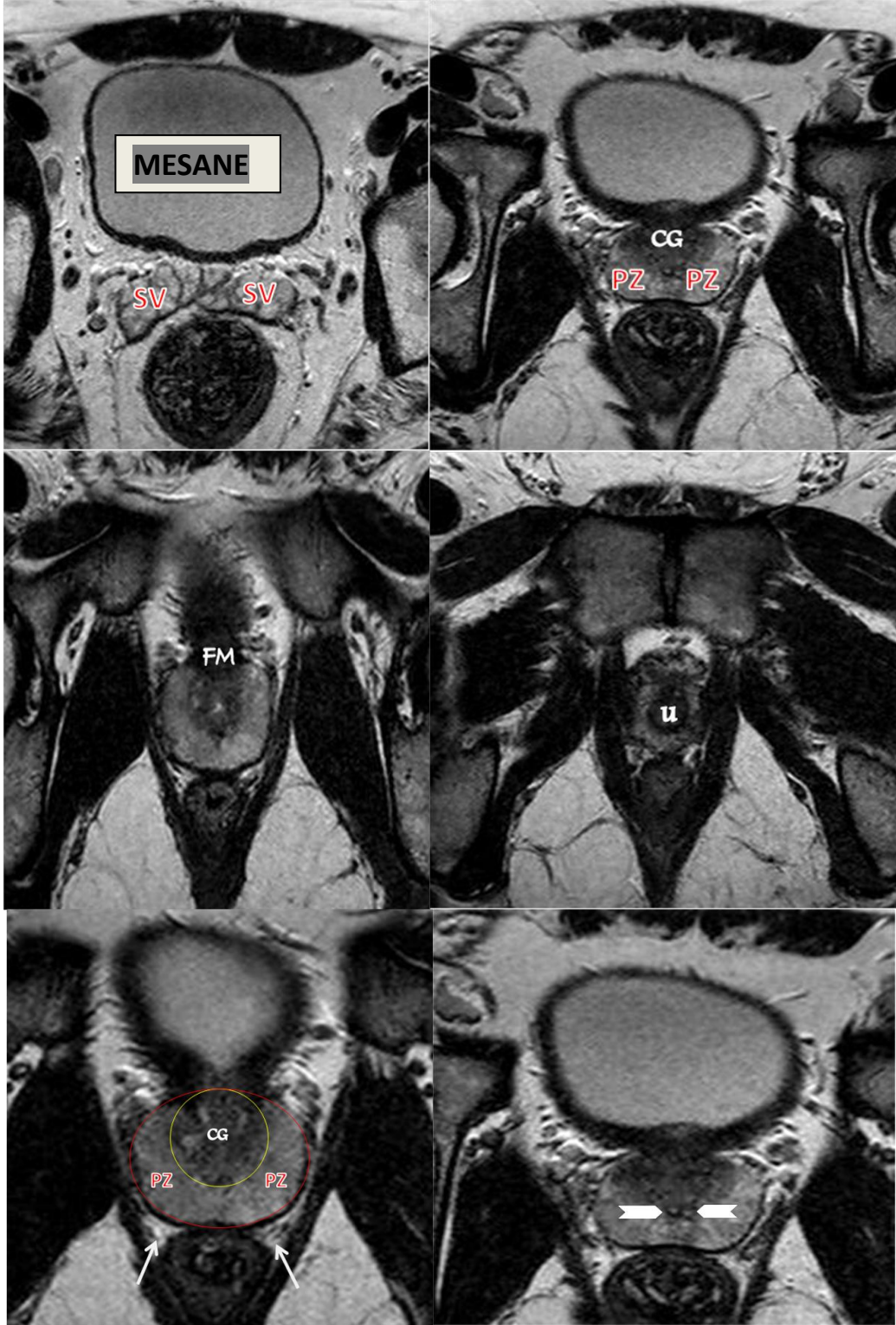
FOV: 23 x 23 cm

TR/TE: 2700-3200/96; Flip angle, 90°, matriks 128 x 128,

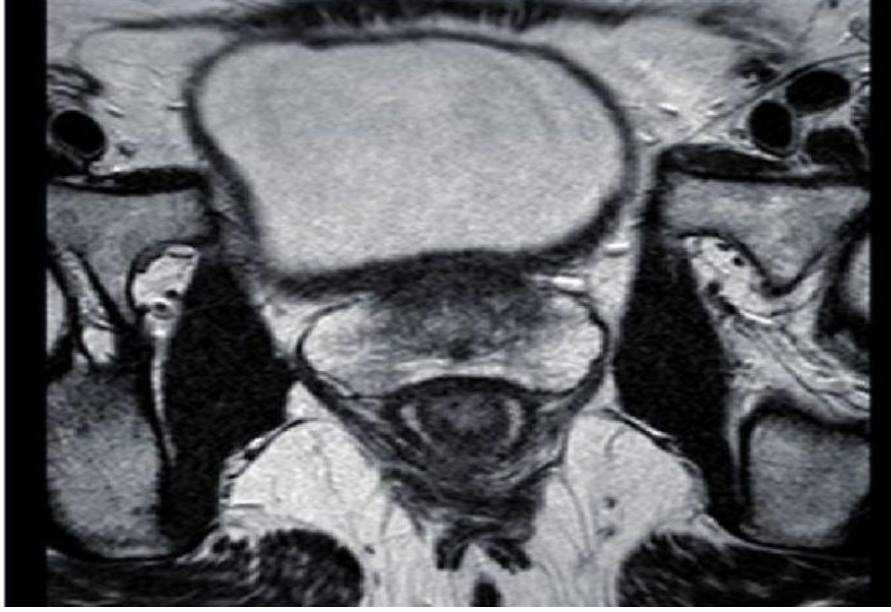
B değerleri: 0-50 and 800-1000 sn/mm².

2.5.2 Anatomik T2 Ağırlıklı MR Görüntüleme

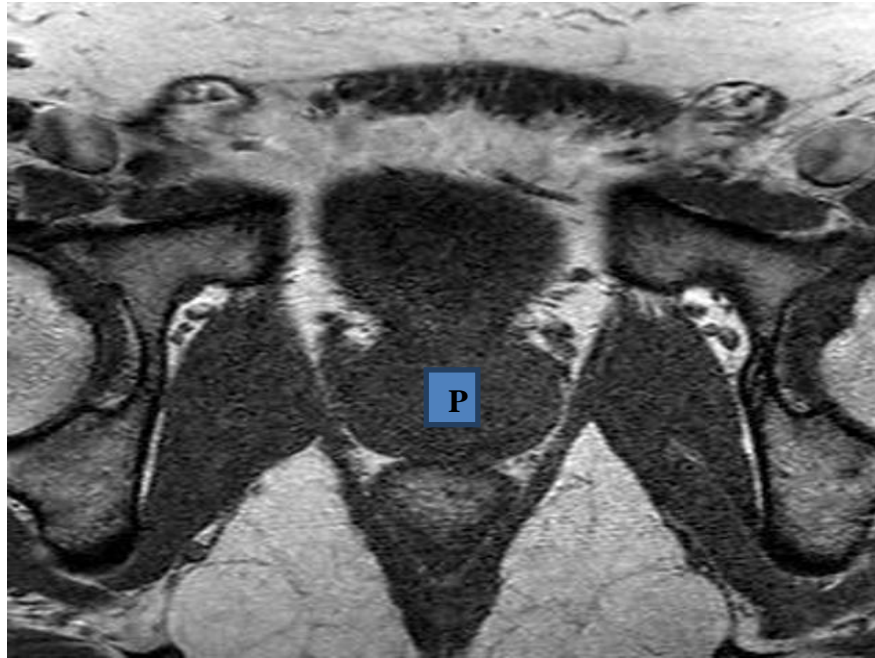
Anatomik T2 ağırlıklı görüntüleme prostat MR görüntülemenin lokomotifidir. T2 ağırlıklı görüntüler yüksek uzaysal çözünürlüğe sahiptir ve böylece orta-yüksek sinyal intensitesine sahip normal periferik zon ile düşük sinyal intensiteli santral ve transizyonel zon arasında genç erkeklerde ayrımı rahatlıkla yapabilmektedir (57). (Şekil 5). Yaşlı erkeklerde ise BPH'a bağlı olarak transizyonel zonun boyutları ve sinyal intensiteleri değişkenlik gösterebilir. BPH, düşük sinyal intensiteli bir rime sahip; yuvarlak, iyi sınırlı nonhomojen, değişken orta dereceli sinyalli bir alandır (58). (Şekil 6). Transizyonel zonun ekspansiyonu sebebi ile komprese olan santral zon MR görüntülerinde çoğunlukla gözlenemez. T1 ağırlıklı görüntülerde prostatta kontrast oldukça düşük olduğundan T1 görüntülerde prostatın değişik anatomik zonlarını ayırtmak mümkün değildir (Şekil 7). T2 ağırlıklı görüntülerde prostat kanseri; yüksek sinyal intensiteli normal periferik zon içerisinde düşük sinyal intensiteli bir alan olarak gözlenir (59). (Şekil 8a, 8b).



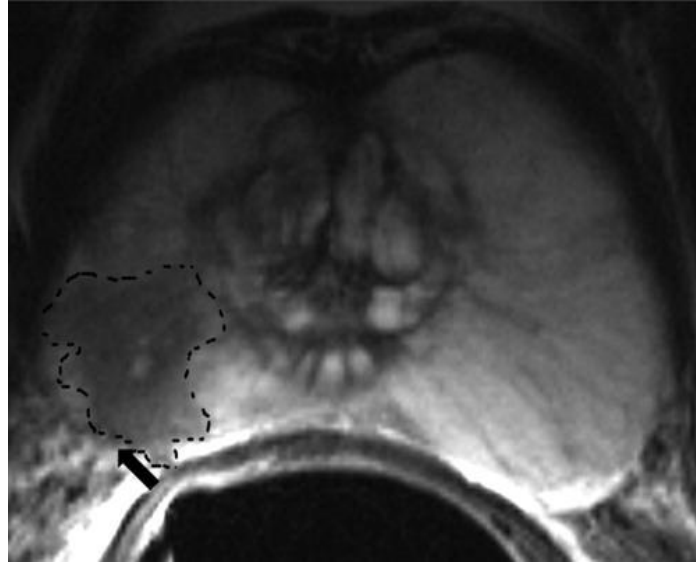
Şekil 5. 30 yaşında hastanın aksial T2 ağırlıklı görüntülemesi. Normal prostat; SV: seminal vezikül, PZ: periferik zon, CG: santral gland, FM: fibromuskuler stroma, U: üretra, ince beyaz oklar: nörovaskuler demet, kalın beyaz oklar: ejakülatör duktuslar (Arşiv: Dr. Dalia İbrahim, Kasr Al Ainy Hastanesi, Kahire, Mısır).



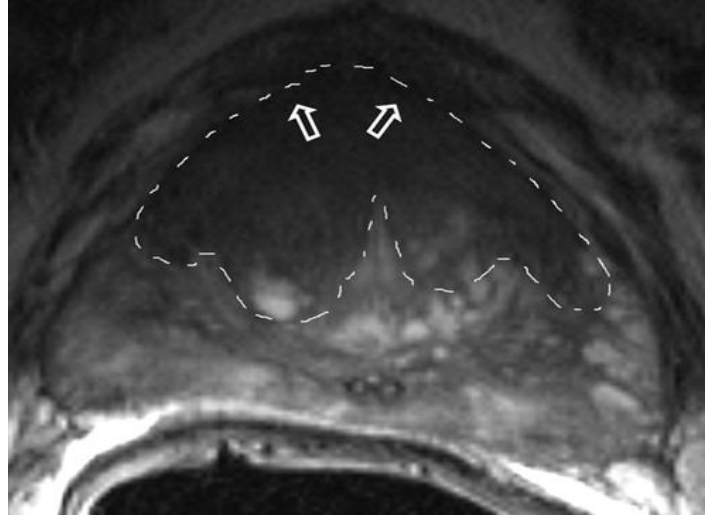
Şekil 6. Koronal T2 ağırlıklı görüntüleme. Yüksek sinyalli periferik zon ve BPH'ya sekonder nonhomojen orta derece sinyalli santral zon (Future Oncol © 2011, Future Medicine Ltd.)



Şekil 7. T1 ağırlıklı görüntüleme. P:prostata; T1 ağırlıklı görüntülerde prostatta kontrast oldukça düşük olduğundan T1 görüntülerde prostatın değişik anatomik zonlarını ayırtetmek mümkün değildir. (Arşiv: Dr. Dalia İbrahim, Kasr Al Ainy Hastanesi, Kahire, Mısır).



(a)



(b)

Şekil 8. Aksial T2 ağırlıklı turbo spin-echo MR görüntüleri (a) Orta düzeyden apeks düzeyine dek, yüksek sinyalli periferal zon içerisinde, minimal kapsuler invazyon bulgularına da sahip düşük sinyalli irregüler sınırlı, prostat kanseri tanısı alan bir lezyon izlenmekte (ok). (b) Orta düzeyde ventral transizyonel zon içerisinde homojen, düşük sinyalli alan izlenmekte. Anterior fibromuskuler stromaya invazyon mevcut (oklar). Lezyon transizyonel zon kanseri açısından şüpheli bulunmuş ve prostatektomi sonrası patolojik inceleme ile transizyonel zon kanseri olduğu verifiye edilmiştir.

T2 ağırlıklı görüntülemenin bir limitasyonu periferel zondaki düşük sinyalin her zaman kanseri temsil etmemesidir. Kronik prostatit, atrofi, skarlar, radyasyon veya hormonal terapinin etkileri, hiperplazi ve postbiyopsi hemorajileri tümör dokusunu taklit edebilir (60). Kama şekilli ve kitle görünümüne sahip olmayan diffüz yayımlı düşük sinyal alanları benignite lehine bulgulardır (61). Hemoraji T1 ağırlıklı görüntülerdeki yüksek sinyal özelliği ile ayırtedilebilir. Prostat biyopsisi yapılan hastaların MR görüntülemeleri postbiyopsi hemorajisinin yaratacağı artefaktları önlemek için 8 haftadan önce yapılmamalıdır (62).

BPH varlığında, santral ve transizyonel zonda yer alan kanserin saptanması güçleşmektedir. BPH T2 ağırlıklı görüntülemelerde prostat kanserine benzer intensiteye sahip olabilir. Ancak, homojen düşük intensite (Şekil 8b), kötü sınırlı irregüler kenarlar, üretraya veya fibromuskuler stromaya invazyon (Şekil 8b) ve lentiküler şekil transizyonel zondaki kanseri saptamada yardımcı bulgulardır (63).

2.5.3. Dinamik Kontrastlı MR Görüntüleme

Bu teknik gadolinyum şelat kontrast ajanının kanseröz dokuda gösterdiği tipik farmakokinetiğinden yani dinamik tutulumu ve hızlı washout' undan (yıkama) faydalanmaktadır (Şekil 9). Prostat yüksek vaskulariteye sahip bir organ olduğundan yalnızca pre ve post-gadolinyum imajların basitçe karşılaştırılması prostat kanserini saptamada yetersiz kalmaktadır (64,65).

Prostatın vaskuler farmakokinetik özelliklerini saptamada yüksek temporal rezolüsyonlu dinamik kontrastlı MR görüntüleme hızlı ve direkt bir methoddur.

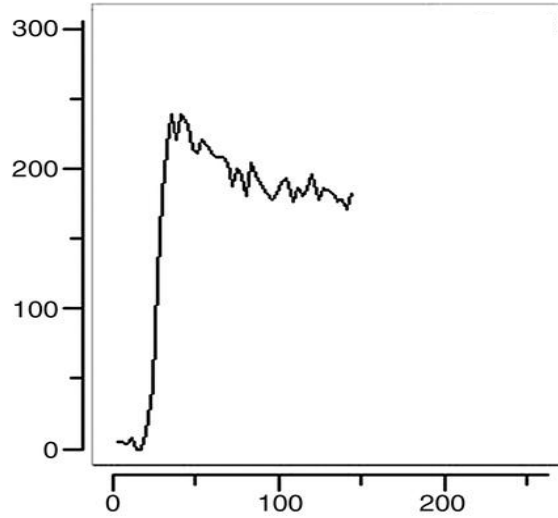
İn vivo kontrast ajan tutulumunu ölçümlemede T1 ağırlıklı dinamik kontrastlı MR görüntülemenin sinyal intensite değişimlerini değerlendirme kalitatif, semikantitatif veya kantitatif olarak yapılabilir.

Kalitatif sinyal intensite değişim analizi sinyal intensite-zaman eğrisinin şeklini değerlendirerek yapılabilir.

Washout kontrastlanmanın ilk pikinden sonraki eğri paternini resmeden semikantitatif bir parametredir. Diğer semikantitatif parametreler (a) gadolinyum

konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan integral alan (b) wash-in gradienti (ilk geçişin yukarı doğru eğimi), maksimum sinyal intensitesi, (c) pik kontrastlanmaya kadar geçen zaman ve (d) kontrastlanmanın başlangıcıdır. Semikantitatif parametrelerin hızlı ve göreceli olarak kolay hesaplanabilir olmaları ile günümüz MR sistemlerinde mevcut olmaları şeklinde avantajları vardır (65).

Dinamik kontrastlı MR görüntülemenin limitasyonlarından biri kanserin periferel zondaki prostatitten ve transizyonel zondaki yüksek vaskulariteli BPH nodüllerinden ayrımı ile ilişkilidir (66). Diğer eksikleri ise kalibrasyon ve analiz için standardize yaklaşımların sınırlı kullanımı, farmakokinetik analiz için gerekli araçların ticari olarak tekbiçim olmamaları ve acquisition protokollerinde konsensus olmamasıdır.



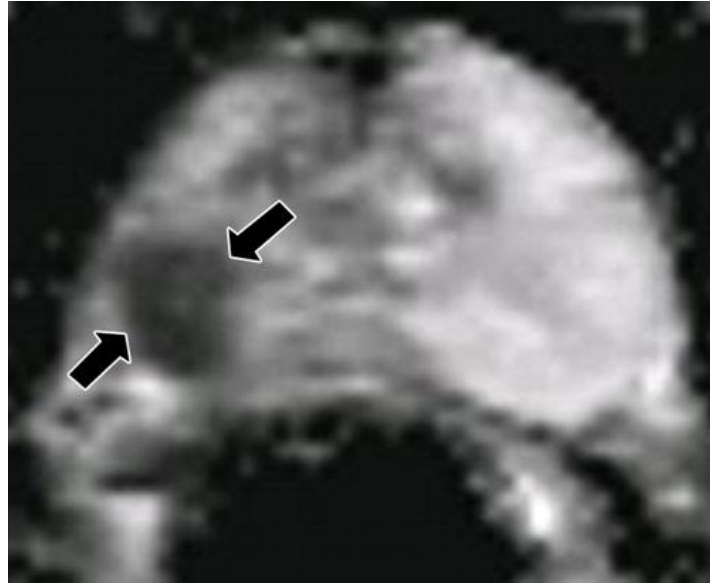
Şekil 9. Gadolinyum konsantrasyon (y eksenini) - zaman (x eksenini) eğrisi; Hızlı artış, kısa pik zamanı ve hızlı washout kanser açısından şüphelidir.

2.5.4. Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

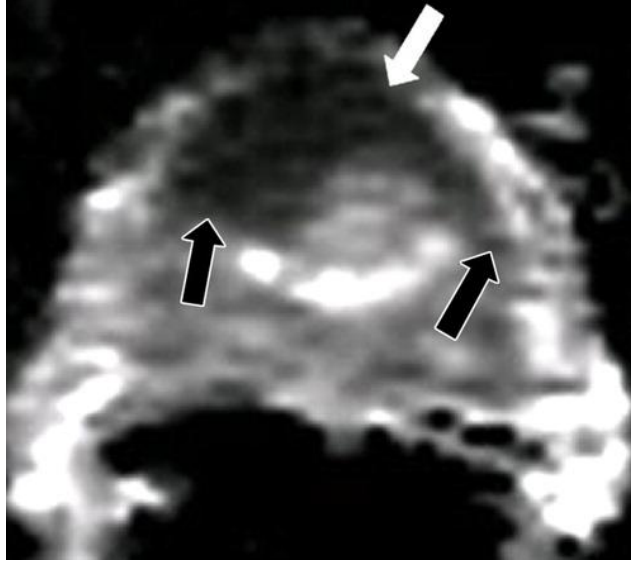
Diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde MR sinyalindeki atenüasyon Stejskal-Tanner denklemi ile ifade edilir (67). b değeri ve zahiri diffüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient; ADC) bu denklemdeki komponentlerdir. b değeri diffüzyon ağırlığının miktarını ifade ederken, ADC interpuls zamanı içerisinde su moleküllerinin hareketlerini yansıtmaktadır. ADC hareket eden bir su molekülünün mesafesine ek olarak akımını da ölçtüğünden

dokunun hem kapiller perfüzyon hem de difüzyon karakteristiğini temsil etmektedir (68). Prostat kanseri için DAG'da tipik olarak 500-800 sn/ mm² 'lik *b* değerleri kullanılmaktadır (69). 1000-2000 sn/ mm² arasındaki *b* değerleri prostat kanseri saptanmasındaki doğruluğu arttırabilir (70). Özellikle de transizyonel zonda yüksek *b* değerleri BPH'ı prostat kanserinden ayırmada yarar sağlayabilir (71).

Tübüler yapılardan zengin olan periferal zondaki sağlıklı prostat dokusu bez tübülleri içerisinde su moleküllerinin difüzyonuna izin vermektedir. Sonuç olarak sağlıklı periferal zondaki ADC'ler yüksektir. Prostat kanser dokusu ise normal glanduler yapıları bozar ve yerlerini alır. Ayrıca sağlıklı dokudan daha yüksek oranda hücresel yoğunluğa sahiptir (69). Böylece ADC haritalarında prostat kanseri; çevre sağlıklı periferal zon dokusuna oranla daha düşük ADC'ler göstermektedir (72). (Şekil 10,11).



Şekil 10. Sağ periferal zonda düşük ADC değerli kanser olduğu belirlenen lezyon



Şekil 11. Ventral transizyonel zonda virgül şekilli, prostat kanseri olduğu saptanan düşük ADC değerli lezyon

Sağlıklı ve kanseröz dokunun ADC değerleri bildirilerde oldukça fazla değişkenlik göstermektedir. Malignite için tek bir ADC eşik değeri söz konusu değildir (73).

DAG prostat kanseri için hızlı, basit ve ulaşılabilir bir MR görüntüleme tekniğidir. DAG hücresel yoğunluğu yansıttığından tümörün agresifliğini öngörebilir. Protonların hareketlerini ölçen bir teknik olduğundan hareket artefaktlarına oldukça duyarlıdır. Doku-hava arayüzlerinde (rektumdaki hava veya endorektal koil varlığında) veya su-yağ arayüzleri alanlarındaki kimyasal shift durumlarında çok değişken manyetik duyarlılık artefaktları oluşur. Paralel görüntüleme ve kısa zamanlı görüntüleme protokolleri ile bu artefaktlardan kaçınılmaya çalışılmaktadır (74).

3. MATERYAL VE METOD

Mart 2014-Ocak 2015 tarihinde Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran ve prostat kanseri lehine pozitif muayene ve laboratuvar bulgularına sahip olmaları sebebi ile prostat biyopsisi endikasyonu konulan ve çalışma hakkında bilgilendirilen hastalar (n:40) prostat biyopsilerinden önce MR görüntülemeye alınmıştır (n:37). Prostat biyopsisi endikasyonu konulan hastalardan ikisi MRG incelemeye alınma açısından kontraendikasyona sahip oldukları için, biri klostrofobisi sebebi ile MRG ile değerlendirilemeyerek çalışma dışı bırakıldılar. Bir hastamız biyopsi yaptırmaktan vazgeçtiği için çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak prostat biyopsisi endikasyonu konulan, daha önce prostat kanseri tanısı almamış olan, prostat biyopsisi geçirmemiş olan, çalışma hakkında bilgilendirilen ve aydınlatılmış onamları alınan, MR Ünitemizde MR incelemeye dahil olduktan sonra 12/14-kor prostat biyopsisine tabii tutulan ve biyopsi materyalleri histopatolojik incelemeye alınıp sonuçlanan 36 hasta çalışmaya dahil edildi.

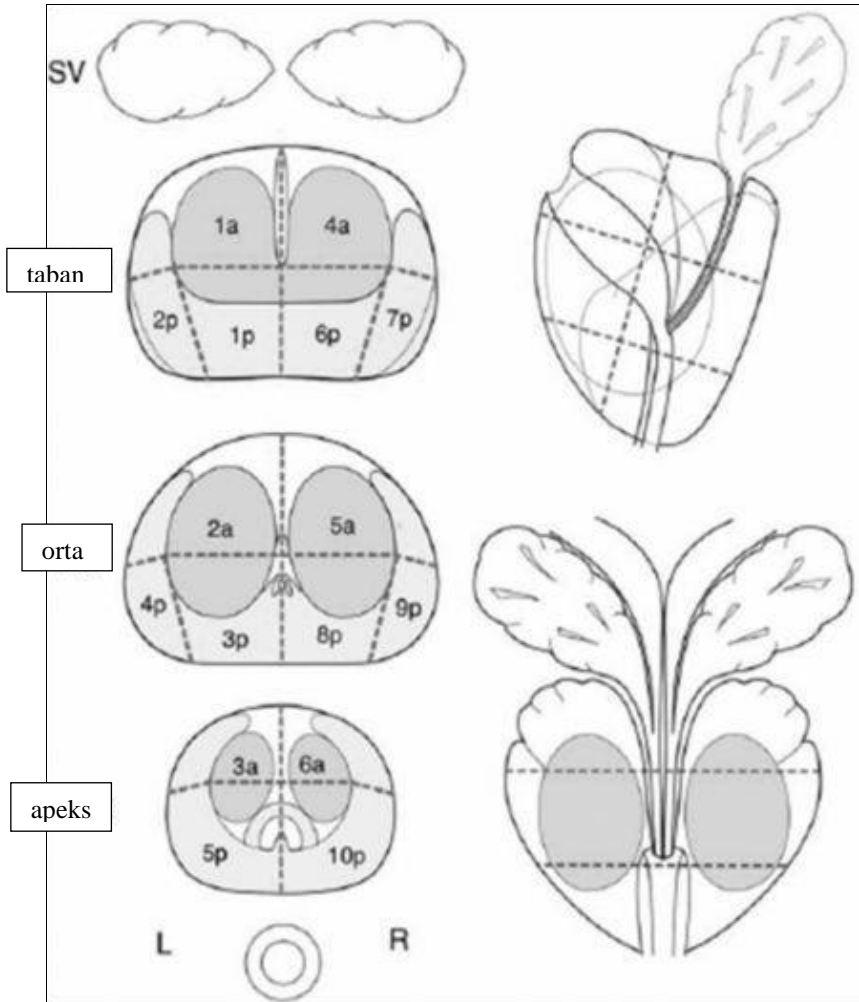
Tüm manyetik rezonans görüntüleme işlemleri Philips Gyroscan Intera Master 1,5 T MRG cihazı ile 4 kanallı abdominal koil (Philips, Syn Body Coil, Holland) kullanılarak gerçekleştirildi.

Prostat MR görüntüleme seminal veziküllerin superiorundan prostatik apekse kadar alındı. T2 aksial, koronal ve sagittal görüntüleme boşluk olmadan kesit kalınlığı 4 mm ve FOV: 24 cm olarak yapıldı. Dinamik kontrastlı MR görüntüleme için aksial yağ baskılı üç boyutlu fast spoiled gradient recalled acquisition in steady state [FSPGR] sekansı uygulandı. 4 ml/sn hızla İV gadolinyum (0.1 mmol/kg) enjeksiyonu öncesi ve sonrası inceleme yapıldı. Total enjeksiyon süresi 5 sn idi ve kontrast enjeksiyonunu takiben 15 ml serum fizyolojik verildi. Dinamik inceleme üç fazlı (30, 60 ve 90. sn'lerde) boşluk olmadan kesit kalınlığı 3 mm ve FOV 24 cm alınarak yapıldı. Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye ise aksial difüzyon ağırlıklı single-shot eko planar görüntüleme (SSEPG) uygulandı. Boşluk olmadan kesit kalınlığı 4 mm ve FOV: 25,7 x 25,7 cm olarak alındı. TR/TE: 2700-3200/96; Flip angle 90°, matriks 128 x 128 ve B değeri: 600 sn/mm² idi. ADC haritaları cihaz tarafından otomatik olarak oluşturuldu. Çekim işlemi bitirildikten sonra tüm

görüntüler Picture Archiving and Communication System (PACS) ve iş istasyonlarına gönderildi.

MR incelemeleri tamamlanan hastalara lidokain enjeksiyonu sonrası transrektal ultrasonografi eşliğinde (Siemens Sonoline G20; EC 9-4 transduser) 18 G iğneler ile 12/14-kor prostat biyopsisi yapıldı ve biyopsi materyalleri patolojik incelemeye alındı.

MR yorumları histopatoloji sonuçlarından önce yapıldı. MRG incelesinde öncelikle lezyon varlığı araştırıldı. Lezyon var ise lokalizasyonu tariflendi (Şekil 12).



Şekil 12. MRG'de izlenen lezyonların lokalizasyonlarını tarif ederken kullanılan 16 bölge, p:posterior, a:anterior (Dickinson ve ark.) (76).

T2A incelemede lezyonun sinyal intensitesinin yüksekliği ve düşükliğü ile homojen veya nonhomojenliği, sınırları ve şekline; dinamik kontrastlı serilerde lezyonun kontrastlanma ve washout paternine, diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde lezyonun diffüzyon kısıtlılığı oluşturup oluşturumamasına ve ADC haritalamada lezyon alanının sinyal özelliğine bakıldı.

T2 ağırlıklı görüntülerde homojen düşük intensite, kötü sınırlı irregüler kenarlar veya lentiküler şekil ile üretraya veya fibromuskuler stromaya invazyon bulguları tüm zonlarda kanser için pozitif bulgular olarak kabul edildi (59, 63). Periferal zonda kronik prostatit, atrofi, skarlar, radyasyon veya hormonal terapinin etkileri de T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyalli alanlar oluşturarak tümör dokusunu taklit edebilir (60). Lineer, kama şekil ve diffüz hipointensite benignite lehinedir. BPH mevcudiyetinde santral ve transizyonel zonda kanser saptamak zor olabilir. Ancak kanser homojen, BPH ise nonhomojen sinyal özelliği gösterir. Hastanın öyküsü ve klinik bulguları da gözönünde bulundurulduğu halde benign/malign ayrımı şüpheli bulunan olgular şüpheli pozitif olarak kaydedildi. Postbiyopsi hemorajileri de tümör dokusunu taklit edebileceğinden (60) MR görüntülemeler biyopsi tarihinden önce elde edildi.

Dinamik kontrastlı serilerde kontrastlanmada hızlı artış, kısa pik zamanı ve hızlı washout kanser için pozitif bulgular (59) olarak kabul edildi. Periferal zondaki prostatit alanı da kontrast tutulumu gösterir. Ancak prostatitin öncelikle klinik bir tanı olması sebebi ile ayırım kolaydır. Transizyonel zonda ise normalde ya da yüksek vaskulariteli BPH nodülü varlığında da kontrast tutulumu olduğundan bu bölge kontrastlı serilerde kanser açısından kör kalabilir. Bu tür durumlarda benign/malign ayrımı yapılamadığında lezyonlar şüpheli pozitif olarak kabul edildi.

Diffüzyon ağırlık görüntülerdesağırlıklı periferal zonda diffüzyon kısıtlılığı mevcut değildir, ADC değerleri yüksektir. Diffüzyon kısıtlılığı gösteren alanlar ile ADC haritalarında çevre dokuya oranla daha düşük ADC gösteren alanlar prostat kanseri için pozitif olarak kabul edildi (72). Transizyonel zonda benign değişimler çok değişken diffüzyon kısıtlılığı gösterdiğinden benign değişimler varlığında bu bölgedeki kanser belirginliği azalmaktadır. Benign/malign ayrımı yapılamayan olgular bu parametre için de şüpheli pozitif olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz için şüpheli pozitif şekilde değerlendirilen olgularda negatif olarak sınıflandırılmıştır (75).

Patolojik inceleme ekibi MR yorumlarından habersiz olarak patolojik incelemelerini tamamladı. Son aşamada geriye dönük olarak MRG sonuçları ile histopatolojik inceleme sonuçları karşılaştırılmıştır.

4.BULGULAR

Mart 2014-Ocak 2015 tarihinde Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran ve prostat kanseri lehine pozitif muayene ve laboratuvar bulgularına sahip olmaları sebebi ile prostat biyopsisi endikasyonu konulan, daha önce prostat kanseri tanısı almamış olan, prostat biyopsisi geçirmemiş olan, çalışma hakkında bilgilendirilen ve aydınlatılmış onamları alınan, MR ünitemizde MR incelemeye dahil olduktan sonra 12/14-kor prostat biyopsisine tabii tutulan ve biyopsi materyalleri histopatolojik incelemeye alınıp sonuçlanan 36 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalarımızın yaş ortalaması 65,06 (\pm 6,04), PSA değerleri ortalaması 7,30 ng/ml (2,40-153) idi. Hastaların tümünde prostatizm bulguları mevcuttu. Mevcut yılda hormonal terapi öyküleri bulunmamakta idi ve akut prostatit lehine bulgu gözlenmemekte idi.

36 hastadan 7 tanesi patolojik inceleme sonuçlarında kanser şeklinde raporlanmıştır. 8 tanesi ASAP, 2 tanesi PIN, 15 tanesi BPH ve kalan 4 tanesi ise kronik prostatit olarak raporlanmıştır.

ASAP bir tanı olmaktan çok karsinomu taklit eden atrofi, bazal hücre hiperplazisi, adenozis, kalabalıklaşma gösteren benign bezler, reaktif atipi gibi benign durumlar veya yüksek dereceli PIN ve tanı konamamış küçük adenokarsinom alanlarını da içeren farklı lezyonlar grubunu içerir (30). ASAP olarak rapor edilen olguların rebiyopsilerinde ortalama %43 oranında kanser saptanmaktadır (29).

PIN karsinomun öncü lezyonu olarak kabul edilmekte (25) ve iğne biyopsilerinde H-PIN saptanan hastalarda rebiyopsilerde karsinom çıkma olasılığı %23-35 arasındadır (27).

T2 ağırlıklı görüntülerin lezyon belirleme kapasiteleri Tablo 2'de gösterilmiştir. T2A görüntülerde pozitif olarak yorumlanan 13 hastanın biyopsi sonuçları 7 tanesi için pozitif, 6 tanesi için ise negatif gelmiştir. Şüpheli pozitif şeklinde yorumlanan 5 hastanın biyopsisinin de negatif olduğu saptanmıştır. T2A görüntülerde pozitif saptanıp biyopsisi negatif gelen hastaların 4'ü kronik prostatit, 1'i PIN ve 1'i ise BPH olarak raporlanmıştır.

Dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerin lezyon belirleme kapasiteleri Tablo 3'te gösterilmiştir. MRG ile pozitif olarak yorumlanan 7 hastanın 7'sinde de patoloji raporu kanser olarak gelmiştir. Şüpheli pozitif olarak yorumlanan 2 hastanın patoloji raporu ise kanser açısından negatif çıkmıştır ve 1 tanesi kronik prostatit, diğeri ise ASAP olarak raporlanmıştır.

Diffüzyon ağırlıklı görüntüler ile ADC haritalamada lezyon belirleme kapasiteleri Tablo 4'te gösterilmiştir. DAG'da ve ADC haritalamada pozitif olarak yorumlanan 15 tanesinden 6'sı biyopsi sonucuna göre kanser olarak tespit edilmiştir. Şüpheli pozitif olarak yorumlanan 3 hastanın biyopsi sonuçları negatif gelmiştir. MRG ile negatif olarak yorumlanan 18 hasta içerisinde 1 tanesinin biyopsinin sonucu ise pozitif gelmiştir.

T2 ağırlıklı MR görüntüleme, dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntüleme ve diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ile ADC haritalama kombine şekilde değerlendirildiğinde her üç parametrenin de pozitif olarak belirlendiği 6 olgunun 6'sının da biyopsi sonucu pozitif (Şekil 13, 14 ve 15.) ve her üç parametrenin de negatif olarak nitelendirdiği 12 olgunun 12'sinin biyopsi sonucu da negatif olarak sonuçlanmıştır (Tablo 5).

Tablo 2. Kanser belirlenmesinde T2 ağırlıklı MR görüntüleme ve biyopsi analizinin etkinliğinin karşılaştırılması

T2 ağırlıklı MR görüntüleme	Pozitif Biyopsi	Negatif Biyopsi
Pozitif	7	6
Şüpheli Pozitif	0	5
Negatif	0	18

Tablo 3. Kanser belirlenmesinde dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntüleme ve biyopsi analizinin etkinliğinin karşılaştırılması

Dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntüleme	Pozitif Biyopsi	Negatif Biyopsi
Pozitif	7	0
Şüpheli Pozitif	0	2
Negatif	0	27

Tablo 4. Kanser belirlenmesinde diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ve ADC haritalama ile biyopsi analizinin etkinliğinin karşılaştırılması

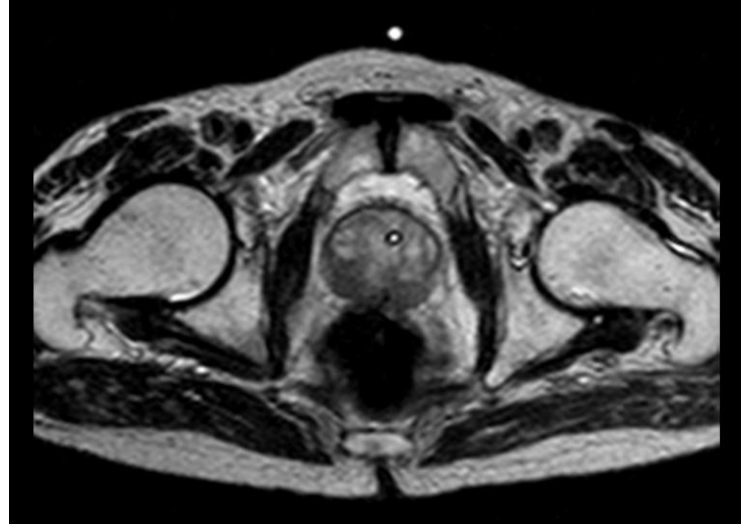
DAG ve ADC haritalama	Pozitif Biyopsi	Negatif Biyopsi
Pozitif	6	9
Şüpheli Pozitif	0	3
Negatif	1	17

Tablo 5. Kanser belirlenmesinde T2 ağırlıklı MR görüntüleme, dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntüleme ve diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ile ADC haritalamanın kombine şekilde değerlendirilmesi ile biyopsi analizinin etkinliğinin karşılaştırılması

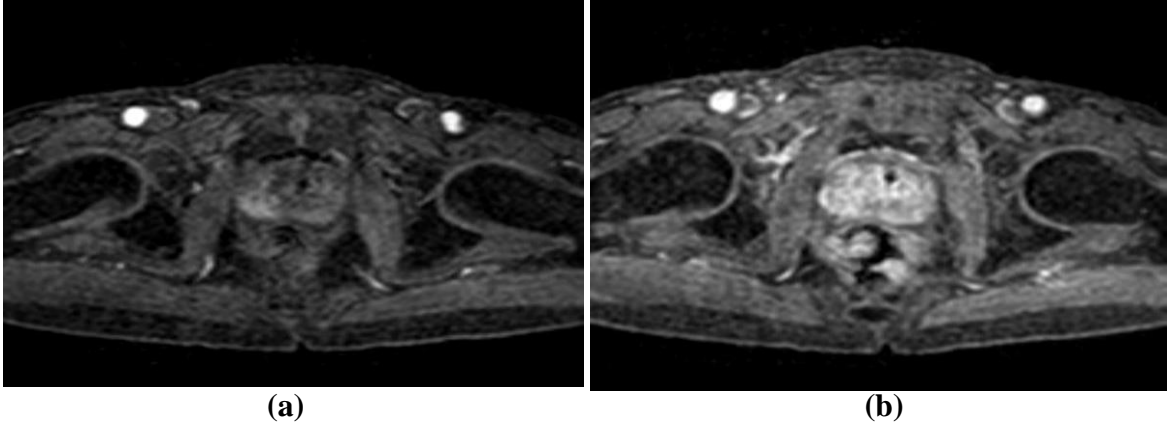
MR'da üç parametrenin kombine değerlendirilmesi	Pozitif Biyopsi	Negatif Biyopsi
Pozitif	6	0
Negatif	0	12

Tablo 6. T2 ağırlıklı MR görüntüleme, dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntüleme ve diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ile ADC haritalamanın ve üç parametrenin kombine değerlendirilmesinin duyarlılığı, özgünlüğü, prediktif değerleri ve doğruluğu

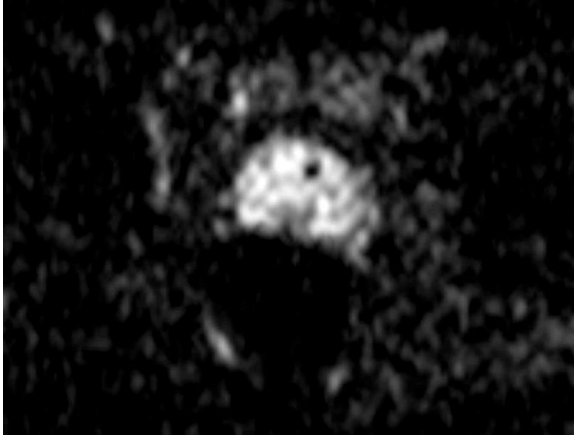
	T2 ağırlıklı MR görüntüleme	Dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntüleme	Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ve ADC haritalama	Üç parametrenin kombine değerlendirilmesi
Duyarlık	%100	%100	%85,7	%100
Özgünlük	%79,3	%100	%40	%100
Pozitif Prediktif Değer	%53,8	%100	%68,9	%100
Negatif Prediktif Değer	%100	%100	%95	%100
Doğruluk	%83,3	%100	%72	%100



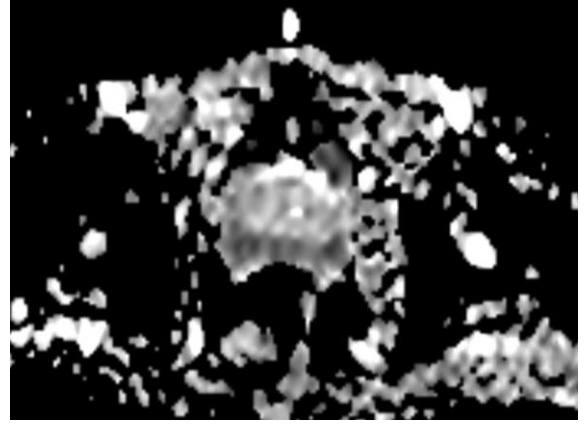
Şekil 13. Aksial T2 ağırlıklı inceleme, sağda belirgin olmak üzere apeks her iki lateralinde periferel zonda, kapsüler invazyon bulgularına sahip düşük sinyalli irregüler sınırlı homojen düşük sinyalli alanlar izlenmektedir.



Şekil 14. Aksial T1 ağırlıklı dinamik kontrastlı görüntüler **a.** 30. saniyede prostat glandı kontrastlanmasının tamamlanmadığı ancak T2 ağırlıklı görüntülerde sağda belirgin olmak üzere apeks her iki lateralinde periferel zonda hipointens olarak izlenen alanların kontrast tuttuğu **b.** 60. saniyede bahsedilen alanların kontrastlanan prostat glandı içerisinde net ayırt edilemediği gözleniyor.



(a)



(b)

Şekil 15. a. Diffüzyon ağırlıklı görüntülerde sağda belirgin olmak üzere apeks her iki lateralinde periferel zonda diffüzyon kısıtlılığı alanları ile **b.** ADC haritalamada aynı bölgelerde belirgin düşük sinyal izlenmekte.

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen genitoüriner malignite olup üçüncü en sık rastlanan ölüm nedenidir (77, 78). Prostat kanserinin birçok tipi yavaş büyüyüp minör tedavilere ihtiyaç duyabilse de, bazı tipleri agresiftir ve çabukça yayılabilir. Erken tanılanan prostat kanserinde başarılı tedavi şansı daha yüksektir. Bu yüzden prostat kanserini erken evrede yakalamak önemlidir ancak halen güçtür. Mevcut tanı yöntemleri dijital rektal muayene, nonspesifik bir kan testi olan serum prostat spesisik antijen (PSA) değerleri ve standardize ancak hedefe yönelik olmayan bir method olan transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsidir (79, 80, 81). Mevcut tanı methodlarının limitasyonları sebebi ile prostat kanseri saptamada doğruluğu geliştirecek yöntemler bulunması yönünde oldukça fazla çaba gösterilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerindeki ilerlemeler prostat kanserini saptamada tanısal doğruluğu geliştirme için ciddi bir potansiyel olarak görülmektedir. Prostat değerlendirmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG); yüksek doku kontrastı, çok kesitli değerlendirme ve doku tanımlama olasılığı sağlayabilmesi nedeniyle oldukça değerlidir (82).

Anatomik T2 ağırlıklı görüntüleme ile fonksiyonel verilerin kombine edildiği yeni geliştirilen, multiparametrik bir yaklaşım olan MRG tekniği prostat kanserinin saptanmasında en umut verici tekniklerden biridir (36-42). Fonksiyonel MR tekniklerinin eklenmesi metabolik bilgileri, değişen hücresellik hakkında bilgi sağlayıp dokunun ve tümör vaskularitesinin noninvaziv karakterizasyonuna yardımcı olabilir (43). Bu teknikler rutin çalışmamızda yaygın olarak kullanılmasa da prostat kanseri kılavuzlarında gittikçe daha fazla bahsedilir olmaktadır (44). Avrupa Ürogenital Radyoloji Birliği' nin (ESUR) bildirdiği en son konsensus anatomik T2 ağırlıklı imajların; diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve dinamik kontrastlı MRG olmak üzere en az iki adet fonksiyonel teknik ile kombine edilmesini önermektedir. Opsiyonel olarak MR spektroskopinin de kombinasyona dahil edilmesi önerilmektedir (81).

Diğer birçok organdaki tümörler gibi prostat kanseri de dinamik kontrastlı MRG'de normal çevre prostat dokusuna oranla erken ve belirgin kontrastlanma göstermektedir (83). Bu kontrastlanma paterninin tümör angiogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Daha agresif tümörlerin; vasküler permeabilite faktörü ya da endotelial büyüme faktörü gibi anjiogenik faktörlerin üretimi ve salınımına sebep olan moleküler yolakları up regüle eden anjiogenik değişimi başlatma kabiliyetleri vardır. Bunun sonucu olarak damarların sayıları artmaktadır ve bu yeni oluşan damarların permeabiliteleri duvarlarındaki zayıf bağlantılar sebebi ile normal damarlardan daha yüksektir (84-86). Çalışmalar prostat kanserindeki anormal damarların sayısı arttıkça prognozun kötüleştiğini göstermektedir (87,88). Bu histolojik gözlemler prostat kanserinin noninvaziv değerlendirmesinde dinamik kontrastlı MRG'nin ilgi uyandırmasına sebep olmuştur.

“Dinamik” terimi kontrast maddenin enjeksiyonu sonrası toplanan multipl seri imajlardan gelmektedir. Dinamik kontrastlı MRG'nin klinik uyarlaması malign lezyonların, sağlıklı prostat dokusuna oranla erken ve hızlı kontrastlanma göstermesi ve de kontrast ajanının erken washout göstermesi temeline dayanmaktadır (89, 90).

Dinamik kontrastlı MRG analizinde halihazırda en çok kullanılan ve çalışmamızda da kullanılan, ancak en az standardizasyon sağlayan analitik method kalitatif yaklaşımdır. En kompleks fakat belki de en genellenebilir method ise kantitatif yaklaşımdır.

Dinamik kontrastlı MRG'nin kalitatif veya görsel analizi ve prostat görüntülemesindeki kullanımı tümör damarlarının sızdıran ve daha kolayca kontrastlanan bir yapıya sahip olduğu kanısı üzerine temellenmiştir. Böylece, malign tümörler için dinamik kontrastlı MRG paterninde; erken, hızlı ve yüksek kontrastlanmayı takiben; zaman ilerledikçe normal dokunun sinyal intensitesinin yavaş ve sürekli artışının aksine, malign alanda kontrastlanmada hızlı bir düşüş beklenmektedir. Erken (arteriel) kontrastlanmanın ve morfolojik kriterlerin kullanımının; T2 ağırlıklı MRG'den daha yüksek doğruluğa ve yorumlayıcılar arasında daha az değişken yoruma sahip olduğu bildirilmiştir. Tablo 6'da izlendiği üzere çalışmamızda T2 ağırlıklı MR görüntülemenin doğruluğu %83,3 ve dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntülemenin doğruluğu ise %100 olarak bulunmuş olup bildirileri destekler niteliktedir. Aynı parametrelerin özgünlüğü ve pozitif prediktif değerleri için de durum farklı olmayıp dinamik kontrastlı incelemenin özgünlüğü ve pozitif prediktif değeri %100 ile T2 ağırlıklı görüntülere oranla (sırası ile %79,3 ve %53,8) belirgin fazladır. Ancak değişik prostat zonlarında da

değişiklik gösteren malign ve benign dokuların üst üste gelmesi dinamik kontrastlı MRG'nin kalitatif yaklaşımının kapasitesini sınırlandırmaktadır. Ayrıca kalitatif yaklaşım esasen sübjektif bir yaklaşım olup birimlerde standardizasyonu zorlaştırmakta ve çok merkezli araştırmaları daha az güvenilir hale getirmektedir.

Prostat MRG'nin yorumlanması konusunda uluslararası konsensus kılavuzları halen geliştirilmektedir. Ancak majör multiparametrik MRG bileşenleri üzerinde genel bir anlaşma mevcuttur. Periferik zon santral zondan ayrı değerlendirilmektedir. T2 ağırlıklı görüntüleme en çok çalışılan ve en eski MR sekansıdır. Prostat kanseri doğal olarak yüksek sinyale sahip periferik zonda normal dokunun yerini alan düşük T2 sinyal intensitesi ile karakterizedir. Fakat T2 sinyal intensitesindeki fokal azalmalar benign süreçlerden de kaynaklanabileceği gibi bazı kanserler T2 ağırlıklı görüntülerde oldukça hafif bir azalma gösterdiklerinden T2 ağırlıklı görüntülerde neredeyse izointens olabilirler. Bu sebeple tek başına T2 ağırlıklı görüntüler prostat kanseri tanısı için yeterli olmayacaktır. Çalışmamızda T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyalli alanlar açısından pozitif olarak yorumlanan 13 hastanın biyopsi sonuçları 7 tanesi için kanser pozitif, 6 tanesi için ise negatif gelmiştir. Şüpheli pozitif şeklinde yorumlanan 5 hastanın biyopsisinin de negatif olduğu saptanmıştır. T2A görüntülerde pozitif saptanıp biyopsisi negatif gelen hastaların 4'ü kronik prostatit, 1'i PIN ve 1'i ise BPH olarak raporlanmıştır. Böylece T2A görüntülemenin prostat kanseri için duyarlılığı %100, özgünlüğü %79,3; pozitif prediktif değeri %53,8; negatif prediktif değeri %100 ve doğruluğu ise %83,3 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda T1 ağırlıklı dinamik kontrastlı MRG için bu değerlerin hepsi %100 olarak saptanmıştır. Bu durum sınırlı sayıda hastalarımızda akut prostatit veya yüksek vaskulariteli BPH nodülü olmaması sebebi ile olabilir.

Prostat kanserin MRG tanısında değeri günden güne artan bir diğer sekans ise duyarlılık artefaktlarının baskılanması ile ilgili gelişmelerle diffüzyon ağırlıklı görüntülemedir. Tümörler diffüzyon kısıtlılığı gösterirler ve ADC haritalamada tümör alanı düşük sinyalli görülür. ADC değerlerinin prostat kanserinin Gleason skorları ile korele olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (91-93) .

Artan sayıda MR çalışması; özellikle yüksek manyetik alan gücündeki MR makinelerinden alınan (3T) dinamik kontrastlı MR görüntülemenin DAG ile veya MR

spektroskopi ile kombine çalışılmasının prostat kanseri saptanması ve karakterizasyonunda ilerleme yaratacağını göstermektedir (94-98). Multiparametrik MR incelemede, dinamik kontrastlı MRG'nin yüksek sensitivitesi biyopsi yapılacak lezyonları seçmede de kullanılabilir. Dinamik kontrastlı MRG hem bağımsız olarak hem de diğer sekanslarla kombine olarak yorumlanabilir. Çalışmamızda T2 ağırlıklı MR görüntüleme, dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntüleme ve diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ile ADC haritalama kombine şekilde değerlendirildiğinde her üç parametrenin de pozitif olarak belirlendiği 6 olgunun 6'sının da biyopsi sonucu pozitif (Şekil 13, 14 ve 15.) ve her üç parametrenin de negatif olarak nitelendirdiği 12 olgunun 12'sinin biyopsi sonucu da negatif olarak sonuçlanmıştır.

Avantajlarına rağmen dinamik kontrastlı MRG görüntülemenin bazı limitasyonları bulunmaktadır. Dinamik kontrastlı MRG'de majör bir hata kaynağı harekettir. Hareket hastanın kıvılcımdasından kaynaklanabileceği gibi rektal peristaltizm ve mesane dolumundan da kaynaklanır. Bir diğer limitasyon ise dinamik kontrastlı MRG'nin nonspesifik oluşudur. Damar sızdırmasında artışperiferel zon için prostatitte, santral zon için ise yüksek vaskulariteye sahip BPH nodüllerinde söz konusu olabilir. Çalışmamızda dinamik kontrastlı MRG spesivitesi %100 olarak saptanmasına rağmen bunu çalışma hasta grubundaki sayımızın sınırlı olmasına bağlıyoruz. Rezidual postbiyopsi hemorajileri de yalancı negatifliklere sebep olabilmektedir ancak bu çalışma için bu durum söz konusu değildir. Tüm MR görüntülemeleri biyopsi öncesi alınmıştır.

Araştırmacılar değişik dinamik kontrastlı MRG sekansları ve değişik analiz methodları kullandığından, dinamik kontrastlı MRG performansının standardizasyonunda, yayınlanmış çalışmaları kıyaslamayı zorlaştıran eksiklikler mevcuttur (99).

Piyasada mevcut işlem sonrası (postproçes) aygıtlarına ulaşabilirliğin artması sebebi ile mevcut olan bu aygıtların dinamik kontrastlı MRG verilerini parametrik haritalara dönüştürürken nasıl işlediğine dikkat edilmelidir. İşlem sonrası algoritmalarındaki farklılıklar tümör vaskularitesinde gözlenen değişikliklerin sebebi de olabilir. Dinamik kontrastlı MRG'nin değeri ile ilgili daha net bilgiler elde edilebilmesi

için, dinamik kontrastlı MRG tekniğinin ve analiz için kullanılan farmakokinetik modelin standardize edilmesi gerekmektedir.

Prostat kanseri saptamada dinamik kontrastlı MRG'nin rolü net değildir. İleriye dönük bakıldığında uluslararası standartların gelişiminde boş bir alan olduğu görülmektedir. Çok merkezli çalışmaların yapılabilmesi için bu standardizasyon gereklidir.

Karmaşıklığı sebebi ile dinamik kontrastlı MRG radyologlara MR görüntülerinde yer alan anormal alanları öneren otomatik karar verme-destek sistemlerinden de faydalanabilir. Bu sistemler mamografi ve meme MR ünitelerinde başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (99).

6.SONUÇ

Dinamik kontrastlı MRG klinik uygulamalarda gün geçtikçe yerini sağlamlaştırmaktadır. Bu dinamik datanın analizi kalitatif basit görsel yöntemle yapılabileceği gibi daha karmaşık henüz standardize edilememiş kantitatif yaklaşımlar ile de yapılabilir. Sınırlı sayıda hasta ile kalitatif methodlarla yapılan bu çalışmamızda dinamik kontrastlı MRG'nin prostat kanserini saptamada yüksek sensitiviteye sahip olduğu ve diffüzyon ağırlıklı görüntüleme gibi bir fonksiyonel parametre ile de kombine değerlendirildiğinde sensitivite ve spesifitesinin, pozitif ile negatif prediktif değerinin ve doğruluğunun sağlanacağı yönündeki bildiriler ile paralel bir sonuç saptanmıştır. Çalışmamızın daha geniş sayıda hasta gruplarında çok merkezli ilave çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):10–29.
2. Wingo PA, Tong T, Bolden S: Cancer Statistics, 1995. *Cancer J Clin* 1995; 45:8-31.
3. Üroonkoloji, Birinci baskı, 2007, Editör: Doç. Dr. Çetin Dinçel
4. Klinik Radyoloji, Genişletilmiş ikinci baskı, Tıpkıbasım, 2012, Prof. Dr. Ercan Tuncel
Macoska JA, Trybus TM, Sakr WA, et al: Fluorescence in situ hybridization analysis of 8p allelic loss and chromosomal instability in human prostate cancer. *Cancer Res.* 1994; 54: 3824-3830.
5. Macoska JA, Trybus TM, Sakr WA, et al: Fluorescence in situ hybridization analysis of 8p allelic loss and chromosomal instability in human prostate cancer. *Cancer Res.* 1994; 54: 3824-3830.
6. Klein EA; Identification of a Novel Retrovirus in prostate cancer. *American Urological Association news*: 2006; vol:11, issue:5, 15
7. Colli JL, Colli A; International comparison of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels. *J. Urol.* 2005; 173:72
8. Chou R, Croswell JM, Dana T, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155(11):762–771.
9. Boring CC, Squires TS, Tong T: Cancer Statistics, 1992. *Cancer* 1992; 42:19-39.
10. Demers RY, Swanson GM, Weiss LK et al, Increasing incidence of cancer of the prostate. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1211-1216.
11. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, et al: Prostate cancer in relation to diet, physical activity and body size in blacks, whites, Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 652-661.
12. Klein EA, et al; Identification of a Novel Retrovirus in prostate cancer. *American Urological Association news*: 2006; vol:11, issue:5: 15.
13. Oesterling JE ve ark. Serum prostate spesific antigen in a community based population of healthy men: establishment of age spesific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-64
14. Oesterling JE ve ark. The use of serum prostatic spesific antigen in staging patients with the newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 1993; 269:57-62.

15. Ramsey RJ, Gomella LG. Transrectal and transperineal ultrasound guided biopsy of the prostate: Challenges in prostate cancer (Ed: Winsor Bowsher) 2000; Blackwell sciences ltd London. P 65-75.
16. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: randomized controlled study. *BJU Int* 2000; 85:682-685.
17. Galetti PT, Dal Moro F, Mlinai C, Pinto F, Pagano F. Patient's preparation in order to reduce pain, anxiety and complications of TRUS prostatic biopsies.
18. Dajavan B, Waldert M, Zlotta A et al. Safety and morbidity of first and repeat TRUS guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J Urol* 2001; 166: 856-60.
19. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systemic versus directed ultrasound guided core-biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71-5.
20. Scattoni V, Zlotta AR, Nava L, Roscigno M, Montrosi F, Rigatti P. Prostatic TRUS guided biopsy schemes and TRUS prostatic lesion guided biopsies. *Eur Urol Suppl* 1 (2002) 3-7.
21. Ravery V, Goldblatt L, Boyer B, Blanc E, Toublanc M, Bocongibod L. Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J Urol* 2000; 164:393-6.
22. Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM et al. Optimal combination of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 2001; 165(5) : 1554-9.
23. G. Guichard, S. Larré, A. Gallina, et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur Urol*. 2007;52:430-435.
24. Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla AL. Atlas of Tumor Pathology: Carcinoma of the Prostate Gland. 3. Ed. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 69-94, 2000.
25. Gaudin PB, Epstein JI. Adenosis of the prostate. Histologic features in transurethral resection specimens. *The American Journal of Surgical Pathology*, 18 (9):863-70, 1994.

26. Epstein JI. Histopathology of prostate cancer and pathologic staging. In: Kirby R, Partin A, Feneley M, Parsons JK eds. Prostate Cancer: Principles and Practice. 1st ed. London: Taylor&Francis Group; 116-124., 2006.
27. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma; predictive accuracy in needle biopsies. *The Journal of Urology*, 158 (6): 2168-75, 1997.
28. Epstein JI, Young XJ. Prostate Biopsy Interpretation. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 33-63, 2002.
29. Humperey P. The Prostate Gland. In: Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, Livolsi VA, Wick MR, eds. Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. 4. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1791-830, 2006.
30. Epstein JI. How should atypical prostate needle biopsies be reported? Controversies regarding the term "ASAP". *Human pathology*, 30 (12): 1401-2, 1999.
31. Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Human pathology*, 32 (4): 389-95, 2001.
32. Schlesinger C, Bostwick DG, Ickowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *The American Journal of Surgical Pathology*, 29 (9): 1201-7, 2005.
33. Eble J, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs, Lyon: IARCC Press; 2004.
34. Steyn JH, Smith FW. Nuclear magnetic resonance imaging of the prostate. *Br J Urol* 1982;54(6):726-728. CrossRef, Medline
35. Hricak H, Williams RD, Spring DB, et al.. Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic resonance imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141(6):1101-1110.
36. Sciarra A, Panebianco V, Salciccia S, et al. Modern role of magnetic resonance and spectroscopy in the imaging of prostate cancer. *Urol Oncol* 2011; 29:12-20
37. Puech P, Sufana Iancu A, Renard B, Villers A, Lemaitre L. Detecting prostate cancer with MRI: why and how. *Diagn Interv Imaging* 2012; 93:268-278

38. Villers A, Marliere F, Ouzzane A, Puech P, Lemaitre L. MRI in addition to or as a substitute for prostate biopsy: the clinician's point of view. *Diagn Interv Imaging* 2012; 93:262–267
39. Engelbrecht MR, Puech P, Colin P, Akin O, Lemaitre L, Villers A. Multimodality magnetic resonance imaging of prostate cancer. *J Endourol* 2010; 24:677–684
40. Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Muellner A, Hricak H. MRI of the prostate: clinical relevance and emerging applications. *J Magn Reson Imaging* 2011; 33:258–274
41. Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology* 2011; 261:46–66
42. Sciarra A, Barentsz JO, Bjartell A, et al. Advances in magnetic resonance imaging: how they are changing the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011; 59:962–977
43. Pinto F, Totaro A, Calarco A, et al. Imaging in prostate cancer diagnosis: present role and future perspectives. *Urol Int* 2011; 86:373–382
44. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J. Guidelines on prostate cancer. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology, 2012
45. Casciani E, Poletti E, Carmenini E, et al. Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2008 May;190(5):1187-1192.
46. Yoshizako T, Wada A, Hayashi T, et al. Usefulness of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate transition-zone cancer. *Acta Radiol* 2008 Dec;49(10):1207-1213
47. Claus FG, Hedvig Hricak H, Hattery RR. Pretreatment Evaluation of Prostate Cancer: Role of MR Imaging and ¹H MR Spectroscopy . *RadioGraphics* 2004;24:167-180
48. Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH, et al. Radiology. Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging--initial results. *Radiology* 2007 Oct;245(1):176-185.
49. Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho KS. Functional MR imaging of prostate cancer. *Radiographics* 2007 Jan-Feb;27(1):63-75.
50. Chen M, Dang HD, Wang JY, Prostate cancer detection: comparison of T2-weighted imaging, diffusion-weighted imaging, proton magnetic resonance spectroscopic imaging, and the three techniques combined. *Acta Radiol* 2008 Jun;49(5):602-610

51. Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Hricak H, et al. Prostate Cancer: Identification with combined diffusion-weighted MR Imaging and 3D ¹H MR spectroscopic imaging—Correlation with pathologic findings. *Radiology* 2008;246:480-488
52. Testa C, PhD, Schiavina R, Lodi R, et al. Prostate cancer: sextant localization with MR imaging, MR spectroscopy, and ¹¹C-Choline PET/CT. *Radiology* 2007;244:797-806
53. Reinsberg SA, Payne GS, Riches SF, et al. Combined use of diffusion-weighted MRI and 1H MR spectroscopy to increase accuracy in prostate cancer detection. *AJR Am J Roentgenol* 2007 Jan;188(1):91-98
54. Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, et al. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007 Jan;25(1):146-152.
55. Rouvière O, Hartman RP, Lyonnet D. Prostate MR imaging at high-field strength: evolution or revolution? *Eur Radiol* 2006 Feb;16(2):276-84. Epub 2005 Sep 10.
56. Chen AP, Cunningham CH, Kurhanewicz J, Xu D, Hurd RE, Pauly JM, Carvajal L, Karpodinis K, Vigneron DB. High-resolution 3D MR spectroscopic imaging of the prostate at 3 T with the MLEV-PRESS sequence. *Magn Reson Imaging* 2006 Sep;24(7):825-832. Epub 2006 May 2.
57. Hricak H, Doooms GC, McNeal JE, et al.. MR imaging of the prostate gland: normal anatomy. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148(1):51–58.
58. Hricak H, Williams RD, Spring DB, et al. Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic resonance imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141(6):1101–1110.
59. Hoeks et al. Prostate Cancer: Multiparametric MR Imaging for Detection, Localization, and Staging. *RSNA Radiology* 2011; 261 (1)
60. Kirkham AP, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? *Eur Urol* 2006;50(6):1163–1174; discussion 1175.
61. Cruz M, Tsuda K, Narumi Y, et al.. Characterization of low-intensity lesions in the peripheral zone of prostate on pre-biopsy endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol* 2002;12(2):357–365
62. Qayyum A, Coakley FV, Lu Y, et al.. Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(4):1079–1083.

63. Akin O, Sala E, Moskowitz CS, et al. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology* 2006; 239(3):784–792.
64. Huisman HJ, Engelbrecht MR, Barentsz JO. Accurate estimation of pharmacokinetic contrast-enhanced dynamic MRI parameters of the prostate. *J Magn Reson Imaging* 2001;13(4):607–614.
65. Alonzi R, Padhani AR, Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. *Eur J Radiol* 2007;63(3):335–350.
66. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(4):845–852.
67. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965;42(1):288–292.
68. Jacobs MA, Ouwerkerk R, Petrowski K, Macura KJ. Diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient mapping and spectroscopy in prostate cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2008;19(6):261–272.
69. Somford DM, Fütterer JJ, Hambrock T, Barentsz JO. Diffusion and perfusion MR imaging of the prostate. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008;16(4):685–695.
70. Kim CK, Park BK, Kim B. High-b-value diffusion-weighted imaging at 3 T to detect prostate cancer: comparisons between b values of 1,000 and 2,000 s/mm². *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(1):W33–W37.
71. Katahira K, Takahara T, Kwee TC, et al. Ultra-high-b-value diffusion-weighted MR imaging for the detection of prostate cancer: evaluation in 201 cases with histopathological correlation. *Eur Radiol* 2011;21(1):188–196.
72. Gibbs P, Tozer DJ, Liney GP, Turnbull LW. Comparison of quantitative T2 mapping and diffusion-weighted imaging in the normal and pathologic prostate. *Magn Reson Med* 2001;46(6):1054–1058.
73. Hosseinzadeh K, Schwarz SD. Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. *J Magn Reson Imaging* 2004;20(4):654–661.
74. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol* 2003; 45(3):169–184.

75. Kara T, Akata D, Akyol F, Karçaaltıncaba M, Özmen M. The value of dynamic contrast-enhanced MRI in the detection of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: correlation with transrectal ultrasound and pathological findings. *Diagn Interv Radiol* 2011; 17:38–43.
76. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European Consensus Meeting. *Eur Urol* 2011;59:477–94.
77. Cornfeld DM, Weinreb JC. MR imaging of the prostate: 1.5T versus 3T. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2007; 15: 433-48.
78. Kiliçkesmez O, Cimilli T, Inci E, Kayhan A, Bayramoğlu S, Taşdelen N, et al. Diffusion-weighted MRI of urinary bladder and prostate cancers. *Diagn Interv Radiol* 2009; 15: 104-10.
79. Yağci AB, Ozari N, Aybek Z, Düzcan E. The value of diffusion-weighted MRI for prostate cancer detection and localization. *Diagn Interv Radiol* 2011; 17: 130-4.
80. Andriole GL, Levin DL, Crawford ED, Gelmann EP, Pinsky PF, Chia D, et al. Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 433-8.
81. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al.; European Society of Urogenital Radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22:746–757
82. Renken NS, Krestin GP. Magnetic resonance imaging of the kidney. *Semin Ultrasound CT MR* 2005; 26: 153-61.
83. Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ, et al. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003; 229:248–254
84. Nicholson B, Schaefer G, Theodorescu D. Angiogenesis in prostate cancer: biology and therapeutic opportunities. *Cancer Metastasis Rev* 2001; 20:297–319.
85. Bigler SA, Deering RE, Brawer MK. Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate tissue. *Hum Pathol* 1993; 24:220–226.
86. Siegal JA, Yu E, Brawer MK. Topography of neovascularity in human prostate carcinoma. *Cancer* 1995; 75:2545–2551

87. Erbersdobler A, Isbarn H, Dix K, et al. Prognostic value of microvessel density in prostate cancer: a tissue microarray study. *World J Urol* 2010; 28:687–692
88. Mucci LA, Powolny A, Giovannucci E, et al. Prospective study of prostate tumor angiogenesis and cancer-specific mortality in the Health Professionals Follow-Up Study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5627–5633.
89. Barentsz JO, Jager G, Mugler JP 3rd, et al. Staging urinary bladder cancer: value of T1-weighted three-dimensional magnetization prepared-rapid gradient-echo and two-dimensional spin-echo sequences. *AJR* 1995; 164:109–115
90. Boetes C, Barentsz JO, Mus RD, et al. MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced turboFLASH subtraction technique. *Radiology* 1994; 193:777–781.
91. Verma S, Rajesh A, Morales H, et al. Assessment of aggressiveness of prostate cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical prostatectomy. *AJR* 2011; 196:374–381.
92. Turkbey B, Shah VP, Pang Y, et al. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology* 2011; 258:488–495.
93. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 2011; 259:453–461.
94. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, et al. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. *Clin Cancer Res* 2010; 16:1875–1883.
95. Scherr MK, Seitz M, Muller-Lisse UG, Ingrisich M, Reiser MF, Muller-Lisse UL. MR-perfusion (MRP) and diffusion-weighted imaging (DWI) in prostate cancer: quantitative and model-based gadobenate dimeglumine MRP parameters in detection of prostate cancer. *Eur J Radiol* 2010; 76:359–366.
96. Tamada T, Sone T, Higashi H, et al. Prostate cancer detection in patients with total serum prostatespecific antigen levels of 4–10 ng/mL: diagnostic efficacy of diffusion-weighted imaging, dynamic contrast-enhanced MRI, and T2-weighted imaging. *AJR* 2011; 197:664–670.

97. Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol* 2011; 186:1818–1824.
98. Panebianco V, Sciarra A, Ciccariello M, et al. Role of magnetic resonance spectroscopic imaging ($[(1)H]MRSI$) and dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) in identifying prostate cancer foci in patients with negative biopsy and high levels of prostate-specific antigen (PSA). *Radiol Med (Torino)* 2010; 115:1314–1329.
99. Sadhna Verma, Baris Turkbey, Naira Muradyan, Arumugam Rajesh, Francois Cornud, Masoom A. Haider, Peter L. Choyke, Mukesh Harisinghani. Overview of Dynamic Contrast- Enhanced MRI in Prostate Cancer Diagnosis and Management. *AJR* 2012; 198:1277–1288.

8. EKLER



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 22/04/2014
TOPLANTI NO : 2014/08

KARARLAR :

- 6- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ömer YAZGAN'ın sorumluluğunda yürütülecek olan 2014-50-25/02 Protokol no'lu "Prostat Kanseri Lehine Pozitif Muayene ve Laboratuar Bulgulu Hastalarda Dinamik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Biyopsi Sonuçlarının Karşılaştırılması" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı