

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ENDOREKTAL MRG İLE PROSTAT KANSERİNİN
YERİNİ BELİRLEMEDE
T2 AĞIRLIKLI VE DİFÜZYON AĞIRLIKLI
GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

DR. NURGÜL ÖZARİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. BAKİ YAĞCI

DENİZLİ-2009

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ENDOREKTAL MRG İLE PROSTAT KANSERİNİN
YERİNİ BELİRLEMEDE
T2 AĞIRLIKLI VE DİFÜZYON AĞIRLIKLI
GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

DR. NURGÜL ÖZARI

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. BAKİ YAĞCI

DENİZLİ-2009

Doç.Dr.Ahmet Baki YAĞCI danışmanlığında Dr. Nurgül ÖZARI tarafından yapılan “Endorektal MRG İle Prostat Kanserinin Yerini Belirlemede T2 Ağırlıklı ve Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Rolü” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr.Nuran SABİR AKKOYUNLU



ÜYE Doç.Dr.Ahmet Baki YAĞCI

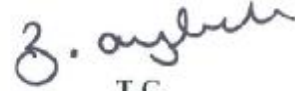


ÜYE Yrd.Doç.Dr.Duygu HEREK



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

16.02.2010



T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŐEKKÜR

Radyoloji kliniğine baŐladığım günden itibaren bilgi, deneyim ve desteklerini benden esirgemeyen baŐta tez hocam Sn. Doç. Dr. Baki Yağcı'ya ve değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Nuran Sabir'e, Sn. Prof. Dr. Nevzat Karabulut'a, Sn. Yrd. Doç. Dr. Yılmaz Kiroğlu'na, aramıza sonradan katılan Sn. Yrd. Doç Dr. Duygu Herek'e ve Sn. Yrd. Doç Dr. Ali Koçyiğit'e teŐekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarında bana yardımcı olan çalışma arkadaşlarıma, her zaman desteklerini hissederek yaŐadığım, yardımlarını benden esirgemeyen aileme ve eŐim Dr. Mehmet Özarı'ya teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
PROSTAT ANATOMİSİ	3
PROSTAT KANSERİ İNSİDANSI	5
TANI YÖNTEMLERİ	6
Prostat Spesifik Antijen (PSA)	6
Parmakla Rektal Muayene (PRM)	6
Transrektal Ultrasonografi (TRUS)	7
Transrektal Ultrason Eşliğinde Biyopsi	8
Biyopsi Tekniği	10
Prostat Kanserinde Gleason Skorlaması	12
Gleason Dereceleme Sistemi Paternleri	12
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME	13
DİFÜZYON MRG	15
DİFÜZYON MRG'DE KULLANILAN TEKNİKLER	17
Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)	17
ADC Haritası	17
Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG)	18
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR	25
Olgulardan Örnekler	30
TARTIŞMA	34
SONUÇLAR	47

ÖZET	48
YABANCI DİL ÖZETİ	50
KAYNAKLAR	52

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo-1 Patoloji sonucuna göre olguların genel özellikleri.....	25
Tablo-2 Biyopsi sonuçlarına göre ADC (<i>“Apparent Diffusion Coefficient”</i>) değerleri.....	26
Tablo-3 Endorektal MRG'nin (Manyetik rezonans görüntüleme) sekanslara göre periferal zonda (n=258) biyopsi öncesi prostat kanserini saptama ve sekstan bazlı yerini belirleme performansı.....	28
Tablo-4 Literatürdeki farklı b değeri, manyetik alan gücü ve sarmal kullanımında malign ve benign dokuların ADC (<i>“Apparent Diffusion Coefficient”</i>) değerleri.....	40
Tablo-5 Literatürdeki farklı b değeri, manyetik alan gücü ve sarmal kullanımında T2A, T2A+DAG'ın duyarlılık ve özgüllüğü.....	46

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

		Sayfa No
Şekil-1	Prostatın zonal anatomisi.....	4
Şekil-2	Difüzyon ağırlık görüntüleme EPI “ <i>Ecoplanar imagining</i> ” sekansı.....	17
Şekil-3	Tek kullanımlık genişleyebilir endorektal sargı.....	20
Şekil-4	Sagittal düzlemde TRUS (Transrektal ultrason) eşliğinde biyopsi uygulanması.....	23
Şekil-5	(a) Koronal planda ve (b) transvers planda sistematik biyopsi şeması	23
Şekil-6	Malın dokudan “ <i>Tru-Cut</i> ” iğne ile örnek alınması.....	24
Şekil-7	Prostat periferal zonda, malign ve benign tanı dokuların ADC (“ <i>Apparent Diffusion Coefficient</i> ”) değerlerinin dağılımının “ <i>box-and-whisker</i> ” grafiği.....	26
Şekil-8	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme için ROC (“ <i>Receiver Operating Characteristic</i> ”) eğrisi analizi.....	27
Şekil-9	ROC (“ <i>Receiver Operating Characteristic</i> ”) eğrisi üzerinde T2A MRG (Manyetik rezonans görüntüleme) ve DAG’nin (Difüzyon ağırlıklı görüntüleme) ayrı ayrı ve birlikte tanısal performanslarının karşılaştırılması....	27

KISALTMALAR DİZİNİ

ADC : *Apparent diffusion coefficients* (görünürdeki difüzyon katsayısı)

BPH : Benign prostat hiperplazisi

BT : Bilgisayarlı tomografi

BW : *Bandwidth* (bant genişliği)

DAG : Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

EPI : Ecoplanar imaging (Eko-planar görüntüleme)

ETL : *Echo train length* (eko dizisi uzunluğu)

FDA : *Food and drug administration*

FGRE : Fast gradient eko

FSE : Fast spin eko

FOV : Field of view (görüntüleme alanı)

g : gram

mg/dl : Miligram / desilitre

MHz : Megahertz

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

NEX : *Number of excitation* (veri toplama sayısı)

ng/ml : nanogram / mililitre

PSA : Prostat spesifik antijen

PRM : Parmakla rektal muayene

Pz : Periferik zon

ROI : *Region of interest* (ilgi alanı)

ROC : *Receiver operating characteristic*

SE : spin eko (SE)

T : Tesla

T1A : T1 ağırlıklı

T2A : T2 ağırlıklı

TE : *Time eco* (eko zamanı)

TR : *Time repeat* (tekrarlama zamanı)

TRDUS : Transrektal *Doppler* ultrasonografi

TRUS : Transrektal ultrasonografi

Tz : Transizyonel zon

US : Ultrasonografi

GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen malignansidir. İki binon yılında 900.000 yeni tanı tahmin edilmektedir ve yaşam boyunca her altı erkekten birinde prostat kanseri gelişmesi beklenmektedir. Buna paralel olarak ülkemizde de sıklığının arttığı düşünülmektedir (1).

Prostat kanseri eğer organa sınırlı olarak saptanabilirse, tedavisinde kür sağlamak mümkündür. Bu amaçla erken teşhis için tarama testi olarak prostat spesifik antijen (PSA) ölçümü ve parmakla rektal muayene (PRM) yöntemleri kullanılmaktadır. Tanı biyopsi ile konulmaktadır. Dünyada yılda yaklaşık olarak 1.5 milyon erkeğe biyopsi yapılmakta olup, sekstant biyopsiler için pozitif biyopsi oranı %37, yanlış negatif biyopsi oranları ise % 20-31 olarak bildirilmektedir (2,3). Son yıllarda, yanlış negatif biyopsi oranlarını azaltmak için önerilen yeni biyopsi şemalarında kor sayıları sürekli artmakta, hatta satürasyon biyopsileri önerilmektedir (4). Satürasyon biyopsilerinde bile kanser saptama oranı %34-45 arasında bildirilmektedir (5,6). Prostat kanserinin varlığını ve yerini doğru belirleyerek, "gereksiz biyopsi" ve "yanlış negatif biyopsi" oranlarını azaltacak yardımcı tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Konvansiyonel radyolojik yöntemler ve bilgisayarlı tomografi prostat bezi içinde lokalize kanser dokusunu görüntüleyememektedir. Renkli ve power transrektal *Doppler* ultrason ve kontrastlı transrektal *Doppler* ultrason tanısallı doğruluğu arttırmakla birlikte transrektal ultrasonografinin lokalize erken prostat kanserini görüntülemeindeki başarısı sınırlı düzeyde kalmaktadır. Pratikte transrektal ultrasonografinin en önemli avantajı, inceleme sırasında biyopsi alınabilmesine imkan tanımasıdır. Konvansiyonel manyetik rezonans görüntülemenin üstün yumuşak doku kontrastı ile zonal anatomiyi daha iyi göstermesi diğer görüntüleme yöntemlerinden başlıca üstünlüğüdür (7). Ancak T1 ve T2 relaksasyonundaki değişiklikler sıklıkla lezyonun karakterizasyonunu saptamada yetersiz kalmaktadır. Endorektal sarmal kullanımı, prostat kanserinin saptanması ve kapsülün sınırlarının gösterilmesinde manyetik rezonans görüntülemenin başarısını

iyileştirmektedir (8). Son yıllarda konvansiyonel manyetik rezonans görüntülemeye ek olarak metabolik ve fonksiyonel bilgiler sağlayan manyetik rezonans spektroskopisi, kontrastlı dinamik manyetik rezonans görüntüleme ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme teknikleri prostat kanserinin saptanması ve karakterizasyonunda, manyetik rezonans görüntülemenin doğruluğunu arttırmıştır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ilk zamanlarda kardiyak, solunumsal ve peristaltik hareketlere çok duyarlı olması nedeniyle sadece nöroradyolojik uygulamalar ile sınırlı kalmış, ancak eko-planar görüntüleme gibi hızlı manyetik rezonans sekanslarının gelişmesi ile diğer vücut bölgelerinde de uygulama alanı bulmaya başlamıştır (9-10). Prostat kanseri tanılı olgularda yapılan difüzyon ağırlıklı çalışmalarda, kanserli dokularda saptanan "*Apparent Diffusion Coefficients*" değerlerinin normal dokuya göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (10,11).

Bu prospektif çalışmada, prostat biyopsisi planlanan, daha önce biyopsi yapılmamış olgularda difüzyon ağırlıklı endorektal prostat manyetik rezonans görüntülemenin, prostat kanserini saptamada ve yerini belirlemedeki etkinliği değerlendirilmiş ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile konvansiyonel T2 ağırlıklı manyetik rezonans tetkiklerinin ve T2 ağırlıklı ve difüzyon ağırlıklı görüntülemenin birlikte değerlendirildiğinde tanısal performansları karşılaştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

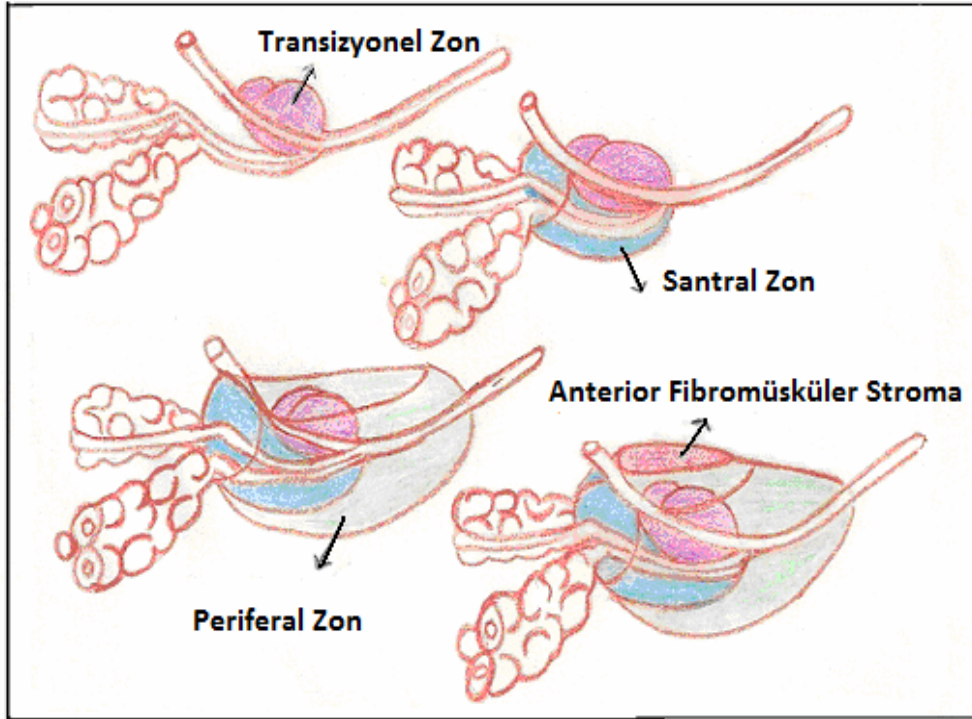
1. PROSTAT ANATOMİSİ

Prostat bezi fibromüsküler ve glandüler bir organ olup mesane tabanında tersine dönmüş bir piramit şeklinde yerleşmektedir. Prostat erkek üreme sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Total seminal sıvı volümünün %30'unu içerecek şekilde süt kıvamında sekresyona sahiptir. Bu sıvı sperm aktivasyonunu ve mobilitesini sağlamaktadır. (12)

Prostat bezinin transvers ölçümü yaklaşık 4 cm, ön-arka ölçümü 3 cm ve sefalokaudal ölçümü ise yaklaşık 3.8 cm'dir. Prostatın arteriyel beslenmesi inferior vezikal ve orta rektal arterler ile oluşmaktadır. Venleri ise prostat kapsülü ve fibröz kılıf arasında oluşan prostatik venöz pleksusu oluşturmaktadır. Prostatik venöz pleksus penisin dorsal venlerini ve çok sayıda mesane venini alır ve internal iliak venlere drene olur (12). Prostatın pelvik pleksustan olan sempatik ve parasempatik innervasyonu kavernöz sinüsler aracılığıylaadır. Parasempatik sinüsler asinuslarda sonlanırlar ve sekresyonu başlatırlar. Sempatik lifler ise kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonuna neden olur. Lenfatik drenaj primer olarak obdurator ve internal iliak nodlarıdır (13).

Prostat %70 glandüler, %30 fibromüsküler stromadan oluşur (13). Prostatın detaylı anatomik araştırmasından sonra McNeal tarafından prostatın zonal anatomisi tanımlanmıştır (14,15) (Şekil 1).

1-)Anterior fibromüsküler stroma: Kalın bir konnektif doku olup prostatın ön yüzünü kaplar. Fibromüsküler stroma prostat hacminin üçte birini oluşturur ve glandüler yapı içermez (14). Bu bölge normalde mesane boynundan çizgili sfinktere kadar uzanır. Anterior fibromüsküler stroma, prostatik kapsül, anterior visseral fascia ve periprostatik sfinkterin ön kısmı ile devamlılık gösterir ve elastin, kollajen, düz kas ve çizgili kastan oluşmuştur (15).



Şekil 1: Prostatın zonal anatomisi

2-)Periferik zon (Pz): Prostatın apikal, lateral ve posterior kısımlarını saran en büyük parçasıdır. Total glandüler dokunun %70 'den fazlasını periferik zon içerir (14). Prostat kansinomlarının %70'i bu zondan kaynaklanır (15). Kronik prostatitten en fazla bu zon etkilenir (16). Kanalları prostatik üretra boyunca prostatik sinüse drene olur.

3-)Santral zon: Glandüler prostat dokusunun %25'lik bölümünü oluşturur (14). Adenokarsinomların %1-5 arasında bu zondan kaynaklandığı düşünülmekteyse de komşu zonlardaki kanserler tarafından infiltre edilebileceği düşünülmektedir. Santral zonun kanalları ejakülatuar kanalların açılma bölgesinin çevresinden çepeçevre olarak köken alır (15).

4-)Transizyonel zon (Tz): Prostat glandüler dokusunun % 5-10'unu oluşturur. Benign prostat hiperplazisi (BPH) transizyonel zon kaynaklıdır. Prostat adenokarsinomunun % 20'si bu zondan kaynaklanır. Farklı bir

fibromüsküler bant dokusu transizyonel zon ile geri kalan glandüler kompartmanları birbirinden ayırır ve bu prostatın transrektal ultrasonografisi (TRUS) ile görülebilir (15)

2. PROSTAT KANSERİ İNSİDANSI

Prostat kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde en sık tanı alan kanser olup tüm kanser vakalarının % 29'unu oluşturur. Aynı zamanda erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık ikinci ölüm sebebidir (17).

Prostat kanseri insidansı, tüm dünya ülkelerinde artmaktadır. Prostat spesifik antijenin 1990 yıllarından sonra taramada kullanılmaya başlaması ile insidans artışı hızlanmıştır. İnsidans 1995'den bu yana yıllık yaklaşık %1.7 artış gösterirken, mortalite oranı erken tanı sayesinde 1994 yılından beri her yıl için yaklaşık %4 oranında azalmaya devam etmektedir (18).

Yıllık insidans oranı en düşük Asya'da (Çin Tianjin'de 1.9/100.000), en yüksek Kuzey Amerika ve İskandinavya ve özellikle Afrikalı Amerikanlarda (272/100.000) görülür. Ülkeler arasındaki mortalite oranı çeşitlilik göstermekte, en yüksek İsveç'te (Yıllık 23/100.000 kişi) ve en düşük Asya'da (Singapur, Japonya ve Çin'de 5/100.000) görülmektedir (19).

Ülkemizde yapılan ilk ve tek insidans çalışması 1993-1994 yılları arasında İzmir'de yapılan kanser insidans çalışması olup, prostat kanseri insidansı yüz binde 4.2 saptanmıştır. Bu insidans hızı, diğer Asya ülkeleri ile benzer orandadır. Ürogenital kanserler arasında, mesane kanserinden sonra ikinci sırayı almıştır. Tüm kanserler içinde akciğer, deri, mesane, larinks, kolon ve mide kanserinden sonra yedinci sırada olduğu belirtilmiştir (20).

3. PROSTAT KANSERİ TANI YÖNTEMLERİ

Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat spesifik antijen, prostat kanseri için en iyi tümör belirteçidir. PSA, 1970 yılında Ablin tarafından prostat dokusunda tanımlanmıştır. İlk kez 1980 yılında serumda ölçülmüştür (21). 1994 yılında *Food and Drug Administration* (FDA) onayı almıştır. FDA tarafından kanser erken tanısı için onaylanan ilk tümör belirteçidir (22).

1980'li yılların ikinci yarısından itibaren PSA'nın klinik kullanıma girmesi prostat kanseri erken tanısında, yapılan tedavinin takibinde, hastalığın evrelemesinde çok büyük katkılar sağlamıştır. PSA'nın bulunmasından bu yana birçok normal parmakla rektal muayeneli hasta, artmış PSA ile başvurmuştur. Bu da biyopsi yapılması gereken hastaları ayırt etme olanağı tanımaktadır.

PSA prostat kanseri taramasında kullanılan en önemli belirteç olmasına rağmen prostat kanserine değil, organa özgüdür. Prostat kanseri dışında birçok faktörün serum PSA seviyesini değiştirebilmesi nedeniyle özgüllüğü düşüktür (23). BPH, prostatit, prostat kanseri gibi prostat hastalıklarında ve prostat masajı, prostat biyopsisi gibi prostat uygulamalarında PSA seviyesinde artış izlenir (24).

Parmakla Rektal Muayene (PRM)

Parmakla rektal muayene prostat kanseri tanısı ve evrelemesinde mutlaka yapılmalıdır (25). Prostat kanseri riskinin yüksek olması nedeniyle PRM sonucu anormal olan tüm erkeklere, PSA sonuçlarına bakılmaksızın prostat biyopsisi önerilmektedir. Çünkü, prostat kanserli hastaların % 25'i, 4 ng/ml PSA değerinden daha düşük PSA değerine sahiptir (24).

PRM deneyimli kişilerin yapması halinde oldukça iyi sonuç verir. Bununla beraber, prostat kanserinin %23-45'inde tanı koymaya yardımcı olamaz. Bu hastalara anormal transrektal ultrasonografi (TRUS) veya yüksek PSA değeri dolayısıyla yapılan biyopsiler sonucunda tanı konabilmektedir (24). Ayrıca PRM ile yakalanmış prostat kanserlerinin % 50'den fazlası patolojik olarak ilerlemiş kansere sahiptir (26).

Transrektal Ultrasonografi

Prostatın anatomik yapısının değerlendirilmesinde TRUS önemli bir görüntüleme yöntemidir. Prostat bezinin ve çevre yapılarının incelenmesinde kullanılan transrektal problar yüksek frekanslıdır (7-10 MHz). Probların yapısı 90 ve 110 derecelik görüntü alacak şekilde dizayn edilmiştir. Hasta inceleme için dekübit pozisyonunda hazırlanır. Prob yerleştirilmeden önce rektal tuşe yapılmalıdır. Prob üzerine kondom geçirilmeli ve rektuma yerleştirilmeden önce jel uygulanmalıdır.

Prob yerleştirilirken öne ve prostat bezine doğru yönlendirilmelidir. Prostat bezi taban bölümünden apekse kadar transvers ve longitudinal pozisyonlarda incelenmelidir. İnceleme seminal vezikülleri, prostat bezini, mesane tabanını, periprostatik alanı ve rektum duvarını kapsamalıdır (12).

TRUS'un prostat kanseri tanısında iki önemli rolü bulunmaktadır. Bunlardan ilki sistematik biyopsi sırasında tüm prostatın görüntülenmesini sağlayarak biyopsiye yardımcı olmasıdır, ikincisi ise prostat volümünün tahmin edilmesidir. Prostat volümünün bilinmesi prostat kanseri tanısı almış hastaların tedavisine yardımcı olabilir. Eğer prostat kanseri tanısı almazsa hastanın obstrüktif semptomlarının tedavisinin planlanmasında büyük ölçüde yardımcıdır (16).

Prostat kanseri sıklıkla periferik zonda hipoekoik alan olarak saptanır. Fakat periferik zonda saptanan hipoekoik alan prostat kanserine spesifik değildir, benign prostat hastalıklarında da izlenebilir. Ayrıca %40'dan fazla

oranda izoekoik alanlarda da prostat kanseri görülmesi TRUS'un başarısını sınırlamaktadır (7). Tüm bu sebeplerden dolayı TRUS tümörün saptanmasında tek başına kullanıldığında yeterince güvenilir değildir. TRUS'un pozitif prediktif değeri %52, negatif prediktif değeri %72 ve doğruluk oranı %67 seviyelerinde kalmaktadır (27).

Kapsülde düzensizlik, bombeleşme ve prostatın posteriorunda ve rektoprostatik bölgede yağ planlarının obliterasyonu TRUS'da ekstrakapsüler yayılım için önemli bir bulgu olarak kabul edilir. Bununla birlikte TRUS'un ekstrakapsüler yayılımında duyarlılığı % 50-92, özgüllüğü ise % 58-86 oranında bulunmuştur. Prostat bazalindeki lezyonun seminal vezikül içine uzanması invazyon lehine değerlendirilir. Seminal vezikül invazyonunun duyarlılığı % 22-60, özgüllüğü ise % 88 dolayındadır (7).

Yeni ultrasonografi (US) teknikleri içersinde renkli *Doppler*, *power Doppler* ve kontrastlı çalışmalar bulunur. Renkli *Doppler* ve *power Doppler*de yansıyan ses dalgaları kullanılarak kan damarlarındaki akım değerlendirilir. *Power Doppler* küçük damarların değerlendirilmesinde daha sensitiftir (28).

Son zamanlarda mikrokabarcık kontrast ajanlarının kullanılmasıyla tümör vasküleritesinin saptanmasında ilerleme olduğu rapor edilmiştir. Çünkü yüksek kan akımı sıklıkla tümör ile ilişkilidir. Bu teknikler prostat biyopsilerine hedef belirlemeye yardımcıdır. Hatta hedef biyopsilerin pozitif ve negatif prediktif değerlerini düzeltmeye yardımcı olmaktadır (27). Bu yeni US tekniklerinin limitasyonları içersinde benign prostat hipertrofisine bağlı hipervaskülarite, prostatit ile ilgili yalancı pozitiflikler ve düşük gleason skorlu kanserlerde azalmış vaskülarite bulunur (29).

Transrektal Ultrason Eşliğinde Biyopsi

TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi günümüzde prostat kanserinin tanısında kullanılan altın standart yöntemdir (30). 1970'li yıllarda Watanabe tarafından TRUS eşliğinde biyopsi popülerize edilmiştir (31). PSA'nın klinik

rutin kullanıma girmesi ile parmak kılavuzluğunda yapılan biyopsilerin yerini almıştır.

Günümüzde prostat biyopsisi için genel endikasyonlar; anormal rektal tuşe bulguları, PSA yüksekliği ve yılda 0.75 ng/ml daha hızlı PSA artışıdır. Rölatif endikasyonlar serbest/total PSA oranının %20'den düşük olması, BPH cerrahisi öncesi ve kanser için küratif tedaviden sonra anormal muayene veya PSA artışıdır (16).

Yüksek PSA düzeylerinin prostat biyopsisi için endikasyon olarak sunulmasından sonra yapılan çalışmalarda PSA seviyesi 4-10 ng/ml arasında olan erkeklerde %20-30 oranında kanser saptanmıştır. Bundan dolayı PSA seviyeleri 4-10 ng/ml arasında olup herhangi bir risk faktörü olmayan hastalara da biyopsi yapılmalı mıdır tartışması başlamış ve PSA'nın 4 ng/ml 'den daha fazla olması biyopsi endikasyonu haline gelmiştir (32).

PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan erkeklerin yaklaşık %30'unda organa sınırlı hastalıkla kıyaslandığında, sonuçları kötü olan ekstraprostatik hastalık yayılımı gözlenebilmektedir (33). Daha da önemlisi saptanabilen kanserlerin yaklaşık %20'si PSA değerleri 4 ng/ml altında erkeklerde görülmektedir (34). Dolayısıyla PSA sınır değeri 4 ng/ml alınırsa klinik olarak önemli kanserlerin bir kısmı kaçırılmaktadır. Geniş bir seride 36.136 hastanın biyopsi sonuçlarını incelenmiş ve geniş PSA düzeyi 2.5 ile 4 ng/ml arasında olan hasta grubunda kanser saptama oranı % 27.4 ve PSA 4-10 ng/ml olan grupta %30 ile birbirine benzer bulunmuştur (35).

Prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi yapılan hastalarda organa sınırlılık oranı PSA sınırı 2.6-4 ng/ml olan hastalarda %81, 4.1-5 ng/ml arasında %70, 5.1 ile 10 ng/ml arasında %71 ve 10 ng/ml üzerinde %53 bulunmuştur (36).

Kanser hacimleri PSA düzeyi 2.6-4 ng/ml arasında ortalama 1.1 cm³, PSA düzeyi 4-10 ng/ml arasındaki kanserlerin ortalama tümör hacmi 1.8 cm³

bulunmuştur. Klinik açıdan anlamlı tümör oranları da PSA düzeyi 2.6-3.9 ng/ml arasında ve 4-10 ng/ml arasında birbirine yakın saptanmıştır (37).

PSA sınır değerinin azaltılması, özellikle PSA yüksekliğinin BPH'ne bağlı olmasının beklenmediği genç erkeklerde klinik açıdan önemli kanserlerin saptanmasını artırır. Aynı zamanda organa sınırlı ve tedavi edilebilir durumdaki prostat kanser oranını yükseltebilir. Birçok grup, hastaya biyopsi önerilmesi için sınır değerinin 2.5 ng/ml'ye indirilmesini önermektedir. 60 yaşın altındaki erkeklerde biyopsi için PSA sınır değeri 4'den 2.6 ng/ml seviyesine düşürüldüğünde kanser saptanma oranı %18'den %36'ya çıkmaktadır (38).

Günümüzde 45-50 yaş erkeklerde prostat kanserinin %95'inin tanımlanabilmesi için eşik değer 4ng/ml'nin altındadır. Yaşları 50-59 olanlarda bu değere çok yakın bir eşik değer kullanılır. Anormal PRM bulgusu olan erkeklere PSA sonucuna bakılmaksızın biyopsi önerilmektedir. Çünkü prostat kanserli hastaların %25'inde PSA değeri 4ng/ml'den daha düşük değerlere sahiptir (39).

Biyopsi Tekniği

İlk kez 1989 yılında Hodge ve arkadaşları tarafından tanımlanan altılı (sekstant) parasagittal TRUS kılavuzluğunda biyopsi tekniği, parmakla yönlendirilen prostat biyopsisi, hipoekoik lezyonlardan TRUS eşliğinde biyopsi ve rastgele dört kadranlı TRUS eşliğinde biyopsi gibi eski yaklaşımlardan daha yüksek kanser yakalama oranları sağlamıştır (4). Hodge ve arkadaşlarının tanımladığı ilk standart yöntem, parasagittal düzlemin her iki tarafından bezin taban, orta ve tepe bölgelerinden altılı biyopsi alınmasıdır (40). Öğrenilmesi kolay olan bu yöntem hastalar tarafından iyi tolere edildiğinden ve major komplikasyon oranı düşük olduğundan genel kabul görmüş ve son yıllara kadar rutin olarak

kullanılmıştır. Ancak araştırmalar altı kadran biyopside yanlış negatif sonuç oranının yüksek olduğunu göstermiştir (41,42).

Prostat kanserinin %70'i periferik zon, %21-24' si transizyonel zon kaynaklıdır. Transizyonel zon kaynaklı kanserlerin %80'i organda sınırlıdır. Periferik zon kaynaklı kökenli kanserler ise daha yüksek evreli kabul edilir ve metastaz olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle biyopsi stratejileri ağırlıklı olarak periferik zona yöneliktir (43, 44). Bu nedenle periferik zondan alınan örnek miktarını artırmak için lateral biyopsilerin önemi ilk kez Stamley tarafından tanımlanmıştır (45). Standart altı kadranlı protokole lateral periferik biyopsilerin eklenmesi ile tanı başarısı % 30-35 oranında artmıştır (3).

Chang ve arkadaşları, altılı parasagittal teknik kullanarak lezyona yönelik çekirdek biyopsileri yanında periferik zonun lateral, orta ve taban kısımlarından ek çekirdek biyopsileri de alarak %44' lük bir kanser saptama oranı elde edildiğini bildirmişlerdir. Tek başına altı biyopsiyle saptama oranı %82 iken dört lateral çekirdeğin eklenmesiyle bu oran %96 ya yükselmiştir (46).

Bauer ve arkadaşları üç boyutlu bilgisayar stimülasyonu ile farklı biyopsi protokollerini karşılaştırmış; kanser saptama oranlarını altı kadranda %72.6, altı kadran ancak lateralden alınmış biyopsilerde %95.5, beş bölge sisteminde %90.5, 10 ve 12 kadranlı biyopsilerde %99 olarak belirlemişlerdir (47). Bu çalışmada 10 odak biyopside altı kadrana ek olarak bilateral orta hat lateral ve apikal lateral parçalar alınmıştır. Oniki kadranlı sistemde ise buna bilateral taban lateral biyopsiler eklenmiştir.

Presti ve arkadaşları 12 kadran biyopsi tekniğini altın standart kabul edip, %100 kanser saptama oranı olduğu varsaydıklarında, klasik sextant biyopsi ile % 78, laterale kaydırılmış sekiz kadran biyopsi ile % 92, 10 kadran biyopsi ile %96 oranında kanser saptandığını belirtmişlerdir (48).

Periferal zona yönelik genişletilmiş 12'li biyopsi protokolünün kanser saptamada satürasyon biyopsisinden daha etkili olduğu ve gereksiz biyopsi oranını azalttığı tespit edilmiştir. Prostattan kansere yönelik doğru örnek alabilmek için prostatın lateral bölgelerine yoğunlaşan ve en az 12 kor alınan biyopsi günümüzde kabul gören protokoldür (49).

Prostat Kanserinde Gleason Skorlaması

Gleason derecelenme sistemi dünyada en sık kullanılan histolojik dereceleme sistemidir. Tümörün küçük büyütmeye tespit edilen, glandüler diferansiyasyon ve büyüme paterninin stroma ile ilişkisine dayanır. Sitolojik özellikler tümör derecelendirilmesinde rol oynamaz. Primer (en sık) ve sekonder (ikinci en sık) yapısal patern belirlenir, 1'den 5'e kadar derecelendirilir. En iyi diferansiyasyonu 1, en kötü diferansiyasyonu 5 gösterir. Bulunan iki sayı toplanarak gleason skoru elde edilir. Tümör tek bir paternden oluşuyorsa primer ve sekonder paternlere aynı derece verilir. Gleason skoru, 2'den (1+1), 10'a kadar (5+5) değişir.

Skor toplamı 2-4 arasında iyi diferansiyasyon, 5-6 ise orta diferansiyasyon, 7 ise orta-kötü diferansiyasyon, 8-10 arasında ise kötü diferansiyasyon olarak adlandırılır. Gleason derecelemede sisteminde herhangi birinin 4 veya üstü olması ya da skorun 7 veya üstü olması durumunda prognoz kötüdür (50).

Gleason Dereceleme Sistemi Paternleri:

Patern 1: Sıkıca paketlenmiş fakat ayrı uniform, yuvarlakta ovale orta büyüklükte asini (patern 3'ten daha büyük bezler)'den oluşan nodüller.

Patern 2: Patern 1'e benzer tarzda orta derecede sınırlı, fakat tümör nodülünün kenarında minimal infiltrasyon olabilir. Bezler daha gevşek düzenlenmiş olup, patern 1'deki gibi çok uniform değildir.

Patern 3: Ayrı glandüler birimler. Tipik olarak Gleason patern 1 veya 2'den daha küçük bezler içermektedir. Nonneoplastik prostat asinilerine ve civarına infiltre görünümündedir. Büyüklük ve şekillerinde belirgin farklılıklar mevcut olup, düzgün sınırlı küçük kribriform tümör nodüllerinden oluşan paternidir.

Patern 4: Birleşmiş mikroasiner bezler; zor tanımlanabilen kötü lümenli glandüler bezler ve düzensiz sınırlı ve geniş kribriform bezlerden oluşan yapılardır.

Patern 5: Esas olarak glandüler diferansiasyon yoktur. Katı plaklar, kordlar veya tek hücrelerden oluşmuş yapı, papiller kribriform veya solid kitlelerle çevrili santral nekroze komedokarsinomdur (51).

PROSTAT MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)

Son yıllarda prostat kanserinin tanısı ve tedavisinde MRG'nin önemi artmıştır. MRG, bilgisayarlı tomografi, ultrason ve rektal muayeneye göre tek veya her iki lobdaki hastalığı, ekstrakapsüler yayılımı, seminal vezikül invazyonunu ve çevre organ invazyonunu daha yüksek doğrulukla gösterir. Ayrıca MRG'nin üstün yumuşak doku kontrastı ile multiplanar görüntüleme sağlaması, iyonizan radyasyon yokluğu, dinamik incelemeyi mümkün kılması, zonal anatomiyi daha iyi göstermesi ve metabolik görüntüleme avantajı diğer görüntüleme yöntemlerinden başlıca üstünlükleridir (52).

Güncel kullanımda prostat MRG'nin kullanım endikasyonları; prostat kanserinin saptanması, prostat kanseri tanısı alan olgularda tedaviyi planlanmada, evrelemede, derecelendirmede ve yeni bakış açısı olarak MRG ile saptanan anormal bölgeler temel alınarak biyopsiye rehberlik etmesidir (52).

T1 ağırlıklı (T1A) imajlarda prostat zonal anatomisi kesin ayırt edilemese de uniform izointens izlenir. Bu nedenle pelvik bölgenin aksiyel T1A imajları başlıca intraglandüler hemoraji, kemik metastazları, lenf nodlarının belirlenmesi için kullanılır. T2 ağırlıklı (T2A) imajlarda prostatın zonal anatomisi en iyi şekilde görülmektedir. Tümörün belirlenmesi, lokalizasyonu ve lokal yayılımının tespitinde T2A imajlar kullanılmaktadır (8).

T2A görüntülerde normal periferel zon müsinden zengin bez içeriği nedeniyle yüksek sinyal intensitesindedir. Periferel zondaki retiküler düşük sinyal odakları kollajenöz septaların oluşturduğu destekleyici ağı simgeler. Periferel zon ince hipointens rim şeklinde izlenen anatomik veya gerçek kapsül ile çevrilidir. Gerçek kapsül 2-3 mm kalınlığında fibromuskuler bir tabakadır ve prostatın yüksek sinyal intensiteli periferel zonunu periprostatik yumuşak dokulardan ayırır. Aksiyel imajlarda gerçek kapsülün posterolateralinde sağ ve solda saat 5 hizasında düşük sinyal intensitesinde korpus kavernozaı innerve eden sinirlerden ve santorini venöz pleksusunun dallarından oluşan nörovasküler demet bulunur. Santral ve transizyonel zonun sinyal intensitesi periferel zondan daha düşüktür. Anterior fibromuskuler stroma, distal prostatik üretra düşük sinyal intensitesindedir. Proksimal üretra foley kateter olmadan nadiren ayrılabilir. Prostatın üzerinde yer alan veziküla seminalisler içeriği sıvıyla eş sinyal intensitesinde, duvarları T1A ve T2A'da düşük sinyal intensitesi veren multipl lobüllerden oluşmuştur. Vas deferensin ampullası seminal veziküllerin medial kısmından geçen 3-4 mm kalınlığında bir çift tübüler yapıdır. Vas deferens prostatik üretraya boşalan ejakülatuar kanalları oluşturmak için veziküla seminalisle birleşir (8,54,55).

Son yıllarda prostat kanserinin saptanmasında manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), kontrastlı dinamik MRG ve DAG'ın kullanımı hatırı sayılır şekilde artmaktadır (56). Onkolojide difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) peritümoral ödemi, beyin tümöründen ayırmada kullanılmaktadır. DAG, malign ve benign karaciğer lezyonlarını, meme ve prostat gibi selüleritesi artmış malign lezyonları ekstraselüler aralıkta kısıtlanmış su

hareketinden dolayı ayırmada etkilidir. DAG ile ölçülen hareketin derecesi, spesifik gözlemlene periyodu süresince (difüzyon zamanı) termal enerji, random hareketler sonucunda protonların ortalama katettiği yoldur. DAG görüntüleri doku içerisindeki suyun difüzyon dağılımlarının ölçümüyle sağlanmaktadır. Difüzyona sensitif MR puls sekansları su moleküllerinin 1-20 µm'nin üzerindeki yer değiştirmesinin algılamasına izin verir (11).

Prostat kanseri görüntülenmesi en az 1,5T MRG ile pelvik faz ile kombine endorektal sarmal kullanarak yapıldığında tümör lokalizasyonu ve evrelemesi için optimal görüntüleme sağlanabilir. Sarmalların kombine kullanılması imajlara yüksek spatyal rezolüsyon sağlamak ek olarak bölgesel lenf nodu metastazlarının incelenmesi olanağını tanımaktadır (8,57).

ADC ölçümünün malign ve benign lezyonlar arasındaki lezyonların ayırımı için yararlı olduğu bilinmektedir. İlk yapılan bazı çalışmalarda DAG prostat kanserli dokuları benign dokulardan ayırabilmektedir; çünkü ADC değerleri farklıdır (58). Son zamanlara birkaç araştırmacı prostat kanserinin saptanmasında DAG'ın potansiyel olarak kullanabileceğini rapor etmişlerdir. Kanserli dokuda normal periferik zondan düşük ADC değerleri olduğunu göstermişlerdir (10). DAG ile prostat glandı içerisindeki yapısal değişiklikler erken dönemde ortaya çıkarılabilir, normal ve kanseröz dokular arasındaki ayırım güvenilir bir şekilde kanıtlanabilir. Bu sekans doku karakteristiği hakkında bilgiyi noninvazif şekilde vermektedir (59).

DİFÜZYON AĞIRLI MRG

DAG moleküllerin rutin olarak yaptığı rastgele (Brownian) hareketlere dayanır. Güçlü manyetik alan gradientleri belli yönlerde (x,y,z eksenlerinde) harekete geçirilerek 'su difüzyonu' baskın kontrast mekanizması haline getirir, bu da direkt olarak görüntülenir. Bu mekanizma, spasyal olarak değiştirilen güçlü bir manyetik alanda, su moleküllerindeki protonların dağınık hareketlerinin birbirini etkilemesi sonucu oluşan sinyal kaybının manyetik rezonans ile görüntülenmesi temeline dayanır (11,60).

Difüzyon ağırlıklı MRG tekniği hücresel düzeydeki difüzyon ve perfüzyona duyarlıdır. Hücresel düzeydeki sıvı hareketi izotropik ya da anizotropik olabilir. İzotropik hareket her yöne eşit, randomize harekettir. Anizotropik difüzyon hareketi ise farklı yönlerde farklı oranlarda ortaya çıkan hücresel difüzyondur. Hücre içi ve dışındaki su miktarındaki farklılıklar dokulardaki difüzyon özelliklerinin çeşitliliğini ortaya çıkarır. Bu çeşitlilikler, dokulardaki patolojik durumları açıklamaya yardımcı olur (11, 61, 62).

DAG ilk defa 1965 yılında Stejskal ve Taner adlı araştırmacılar tarafından tariflenmiştir. Standart spin eko (SE) sekansına ek olarak eşit ve zıt yönde 90-180° iki gradient puls sekansını kullanmışlardır (Şekil-2) (62). Normal SE sekanslarda moleküllerin difüzyonları görüntülenemez. Difüzyon hareketlerini görüntülemek için herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradientler gereklidir. Bunun için SE sekansında 180 derece radyofrekans pulsu göndermeden önce ve sonra güçlü gradientler uygulanır (63). Difüzyonun oluşturduğu intravoksel dephase ve neden olduğu sinyal kaybı şu şekilde formülize edilmektedir:

$$S/S_0: \exp(-bD)$$

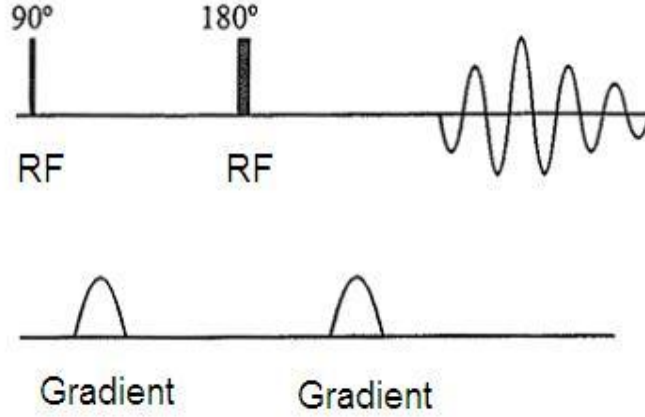
S/S₀: Difüzyon duyarlı gradient /Difüzyon duyarsız gradient arasındaki farkı gösterir.

D: Difüzyon katsayısı (Moleküllerin fiziksel özellikleri ve ısıya bağlıdır. Su gibi küçük moleküllerde yüksek iken, protein gibi büyük moleküllerde difüzyon katsayısı düşüktür).

b: Difüzyon duyarlılığı oluşturan gradientin gücünü uygulama aralığını ve süresini ifade eder.

B değeri ne kadar yüksek tutulursa difüzyon duyarlılığı o kadar artacak ve görüntü üzerindeki etkisi belirginleşecektir. Biyolojik sistemlerde sinyal kaybına difüzyondan başka faktörler de etki eder. O nedenle D yerine ADC ("*Apparent Diffusion Coefficient*"= Görünürdeki Difüzyon Katsayısı) terimi

kullanılır (64). Bu denklemde elde edilen sinyalin difüzyon ağırlığını b değeri yani, uygulanan ekstra gradyentin gücü ve uygulanma süresini belirler (65).



Şekil-2: Difüzyon ağırlık görüntülemeye EPI “*Ecoplanar imagining*” sekansı.

DİFÜZYON MRG’DE KULLANILAN TEKNİKLER

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)

DAG'nin kontrastı, difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinyali oluşturmaktadır. Difüzyonun hızı dokuların dizilimine bağlı olarak değişik yönlerde farklılıklar göstermektedir. Superior-inferior doğrultuda yapılan incelemede, ölçüm eksenine paralel seyreden lifler boyunca hızlı difüzyon (düşük sinyal) görülürken; ölçüm eksenine dik seyreden liflerde difüzyon yavaştır (yüksek sinyal). Doku dizilimine bağlı difüzyon hızındaki farklılıklar (difüzyonel anizotropi) doku yapısı ile ilgili bilgi vermesi açısından yararlıdır (66,67).

ADC (“Apparent Diffusion Coefficient”= Görünürdeki Difüzyon Katsayısı) Haritası

Bu haritada sinyali oluşturan vokseldeki difüzyonun dağılım oranıdır. Ölçülen sinyal kaybı intravasküler akım, serebrospinal sıvı, kardiyak pulsasyonlara bağlıdır. ADC'nin hesaplanabilmesi için iki farklı b değeri

kullanılmalıdır. Her voksel için T2A etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılarak ADC haritası elde edilmektedir. ADC haritası ölçülen difüzyonun mutlak değerinin saptanmasını sağlamaktadır. Kısıtlanmış difüzyon, parlak sinyal, düşük ADC değerleri olarak tanımlanır ve ADC haritasında düşük sinyalli alanlar şeklinde görülmektedir. Hızlı difüzyon ise düşük sinyal, yüksek ADC değerleri olarak tanımlanır, ADC haritasında yüksek sinyalli alanlar şeklinde görülmektedir (60, 67, 68, 69).

Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG)

DTG, temel olarak istenilen bir yöndeki difüzyonu ya da ortamdaki maksimum difüzyonun yönünü tanımlamak için kullanılan birden fazla difüzyon ölçümlerinden elde edilen sayısal bir matristir. Bu yöntemle her voksel için efektif difüzyon tensörü hesaplanarak difüzyonal anizotropinin varlığı ve yönü gösterilebilir. Ancak difüzyonun oranı hakkında bilgi alınamaz, difüzyonun vektörel görüntülemesi sağlanır. Brownian hareketleri beyin dokusu içerisindeki myelinden zengin aksonlara dik yönde, paralel olandan daha fazla kısıtlanır ki bu varsayım DTG'nin temelinde yatan varsayımdır. Böylece beyaz cevher demetlerinin haritaları, traktogramları çıkartılabilmektedir (70, 71, 72).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulundan 28.06.2007 tarih ve 2007/093 sayılı karar ile onay alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalar tetkikin içeriği, amacı ve uygulandığı konusunda bilgilendirildi ve onayları alındı. Eylül 2007- Mart 2009 tarihleri arasında, PSA düzeyi 2.5 ng/ml'nin üzerinde olması veya anormal PRM bulgularının varlığı nedeniyle, Radyodiagnostik Anabilim Dalına TRUS eşliğinde biyopsi için refere edilen, daha önce biyopsi yapılmamış 43 olgu (ortalama 66 yaş, aralık 49-79 yaş) çalışmaya dahil edildi.

MRG YÖNTEMİ

Görüntüler tüm olgularda, planlanan biyopsi işleminden 1-7 gün önce, 1.5T MRG cihazı (*Signa Excite HD, GE Healthcare, Milwaukee, WI*) ile pelvik faz dizilimli koil ile birleştirilmiş endorektal sargı (*eCoil, Medrad*) kullanılarak elde edildi. Tek kullanımlık genişleyebilir endorektal sargı, hasta lateral dekübitis pozisyonunda iken rektuma yerleştirildikten sonra 45 ila 50 ml arasında hava ile sargının balonu şişirildi (Şekil 3). Sagittal ve aksiyel T1 ağırlıklı (T1A) fast gradient eko (FGRE) lokalizer görüntüler üzerinden, endorektal sargının prostatı ortalayacak şekilde yerleşiminin uygunluğu kontrol edildikten sonra, hastanemizde halen uygulanmakta olan rutin prostat MRG tetkiki yapıldı. İlk olarak T2 ağırlıklı (T2A) fast spin eko (FSE) sekansı kullanılarak [tekrarlama zamanı 4500 msn, eko zamanı 15 msn (TR/TE=4500/15)], aksiyel, koronal ve sagittal planlarda görüntüleme yapıldı. Parametreler, eko dizisi uzunluğu (*echo train length = ETL*) 19, bant genişliği (*bandwidth = BW*) 31.25 kHz, görüntüleme alanı (*field of view = FOV*) 14 cm, kesit kalınlığı 3 mm, kesit aralığı 0.5 mm, veri toplama sayısı (*number of excitation = NEX*) 3, faz kodlama yönü sağdan sola ve matris 288x224 olarak belirlendi. Daha sonra, aksiyel planda FSE T1A (TR/TE=700/8.9) görüntüler ile, FOV 16 cm, kesit kalınlığı 3 mm, kesit aralığı 0.5 mm, NEX 4 ve matris 228x224 parametreleri kullanılarak tetkik sonlandırıldı. Rutin tetkikin hemen

ardından kesitler T2A ile benzer düzlemde olacak şekilde aksiyel planda EPI sekansı ile b değeri 800 s/mm² kullanılarak difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) yapıldı. DAG için parametreler; TR/TE = 4850/97.5, BW 250 kHz, FOV 24 cm, kesit kalınlığı 4 mm, kesit aralığı 0.5 mm, NEX 8, matris 128x128 olarak belirlendi. DAG için inceleme süresi 2 dakika 35 saniye idi. Tüm olgularda toplam tetkik süresi yaklaşık 25-30 dakika arasında gerçekleşti.



Şekil 3: Tek kullanımlık genişleyebilir endorektal sargı

DEĞERLENDİRME

Elde olunan tüm görüntüler iş istasyonuna (*Advantage Workstation 4.3; GE Healthcare*) aktarıldı. Konvansiyonel T2A MRG ve DAG tetkikleri, konu üzerinde deneyimli bir radyolog tarafından olguların klinik ve laboratuvar bilgisi olmaksızın, önce konvansiyonel T2A görüntüler değerlendirildi. Takiben DAG kantitatif ölçümler yapıldı. En az bir ay sonra histopatolojik sonuçlardan habersiz olarak yapılan ayrı oturumda, her hastanın T2A MRG ve DAG görüntüleri birlikte yeniden değerlendirildi. Bu şekilde, her hasta için “yalnız T2A MRG”, “yalnız DAG” ve “T2A MRG ile DAG birlikte” (T2A+DAG) olmak üzere üç ayrı tetkik değerlendirme bulguları kaydedildi.

Prostatın en geniş transvers çapından prostatın en superior kenarına kadar uzanan kısım baz, verumontanum'daki ejakülatör kanal orifisleri ile en geniş transvers çap arasındaki alan orta gland ve orta glandın inferioru, apeks olarak belirlendi. Prostat dokusu sağ ve solda baz, orta ve apeks olmak üzere altı kadranda incelendi.

T1A görüntülerde, prostat glandı içerisindeki olası hemorajik lezyonu ayırt etmek için, hiperintens lezyon varlığına bakıldı. T2A görüntülerde prostat bezinin santral ve periferik gland anatomik yapısı, periprostatik ve komşu anatomik yapılar incelendi ve radyolojik bulgular kaydedildi. Prostatın sagittal ve transvers planlarda boyutları ölçüldü. Tüm olgularda periferik zon özel olarak incelenerek, tanımlanan her kadranda için, T2A'da fokal veya nodüler hipointensite veya belirgin diffüz hipointensite varlığı malignite bulgusu olarak kaydedildi. T2A'da simetrik, çizgisel, tüysü veya kama şeklindeki hipointensiteler benign olarak kabul edildi. Daha sonra, iş istasyonunda, tüm olguların difüzyon ağırlıklı görüntülerinden ADC haritaları elde edildi. Her kadranda için, gri skala ADC haritasında düşük intensiteli görünen alanlardaki ADC değerlerini belirlemek amacıyla 14 mm² çaplı daire şeklinde ilgi alanı (ROI = "region of interest") kullanılarak periferik zondan ölçümler yapıldı. Her kadrandan en az iki ölçüm yapılarak saptanan en düşük değer kaydedildi. T2A MRG ile DAG birlikte değerlendirilirken, T2A görüntülerde tespit edilen malignite için şüpheli hipointens lezyonlar üzerine ROI yerleştirilerek ADC ölçümleri yapıldı. Lezyonların benign ve malign ayrımı, yapılan ROC analizine göre malignite için belirlenen gri zon eşik ADC değeri dikkate alınarak yapıldı.

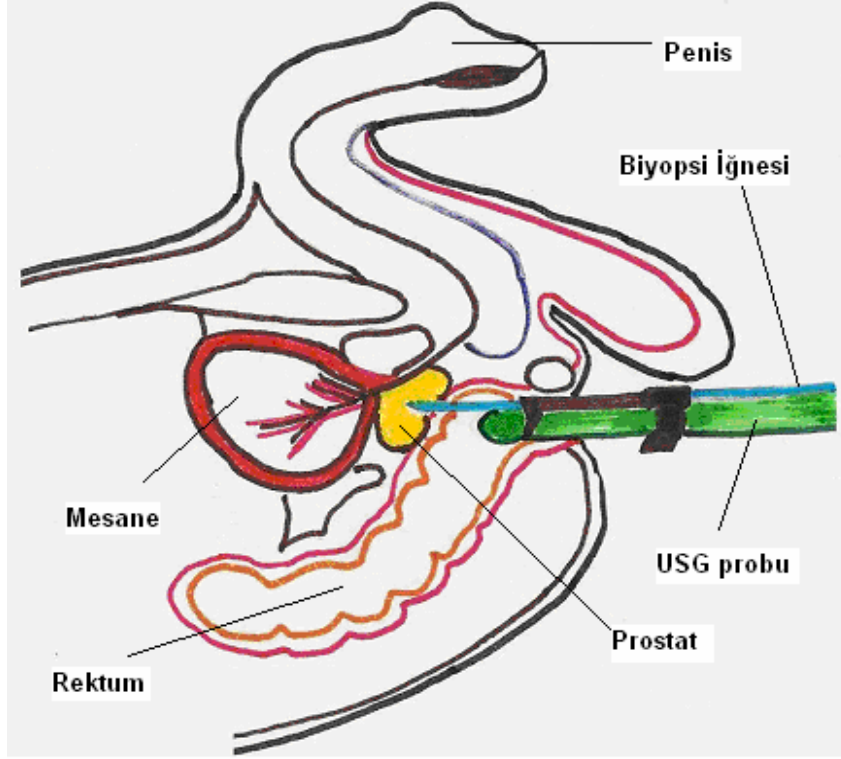
Anormal ADC ile birlikte olan herhangi bir T2A hipointensitesi malign, nodüler/kitleli görünümlü T2A hipointensitesi ve gri zon ADC değerleri varlığında bulgu malign, çizgisel tüysü veya kama şeklinde ilımlı T2A hipointensitesi ve gri zon ADC değerleri birlikteliğinde bulgular benign olarak değerlendirildi.

BİYOPSİ YÖNTEMİ VE PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

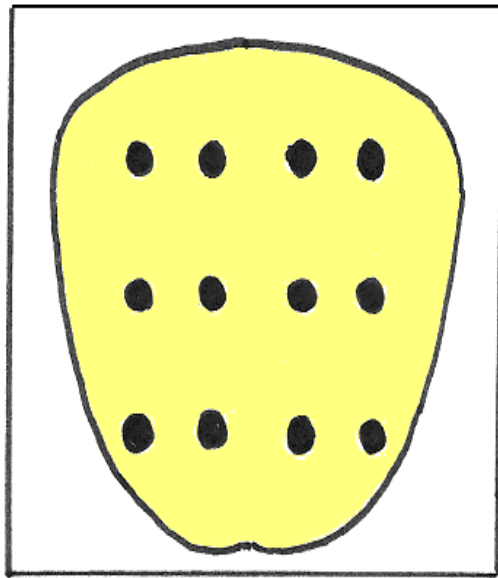
Tüm hastalara işlemden bir gün önce kinolon tedavisi başlanıp, üç gün devam eden antibiyotik profilaksisi uygulanmıştır. Biyopsi öncesi hastaların idrar kültürünün temiz olması şartı aranmıştır. Bütün antikoagülan tedaviler kanama komplikasyonlarını azaltmak için biyopsiden yedi gün önce kesilmiştir.

Hastalar lateral dekübit pozisyona alınarak, 7.5 MHz transrektal prob (PVM-740RT, Nemio 20, Toshiba, Japan) ile prostat dokusu transvers ve sagittal planlarda görüntülendi (Şekil 4). Biyopsi esnasında oluşabilecek ağrıyı azaltmak amacıyla, probun girişinden önce intrarektal lidokain jel ve prob yerleştirildikten sonra US eşliğinde 22G Chiba iğnesi ile 10 ml lidokain verilerek, periprostatik sinir blokajı uygulandı. Tüm olgularda, MRG bulgularından habersiz bir radyolog tarafından, sonografik lezyon varlığı veya yokluğu dikkate alınmaksızın sistematik olarak, prostat periferik glanddan sağ ve sol, apeks, orta, baz, uzak lateral apeks, uzak lateral orta ve uzak lateral baz olmak üzere, 18G "Tru Cut" iğne ve otomatik tabanca kullanılarak, 12'şer adet biyopsi alındı (Şekil 5,6).

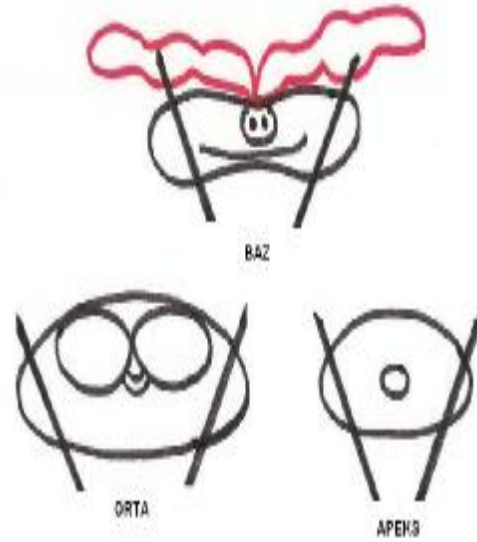
Her kadrandan alınan doku örnekleri, üzerinde kadran adının kodlu olduğu formol içeren ayrı şişelerde, patoloji laboratuvarına gönderildi. Konu üzerinde deneyimli bir patolog tarafından, MRG bulgularından habersiz olarak, her kadran için gönderilen biyopsi örnekleri ayrı ayrı mikroskopik olarak değerlendirildi, benign ve malign bulgular haritalandırılarak raporlandı. Malignite saptanan her prostat için toplam Gleason skoru hesaplandı.



Şekil-4: Sagittal düzlemde TRUS (Transrektal ultrasonografi) eşliğinde biyopsi uygulanması

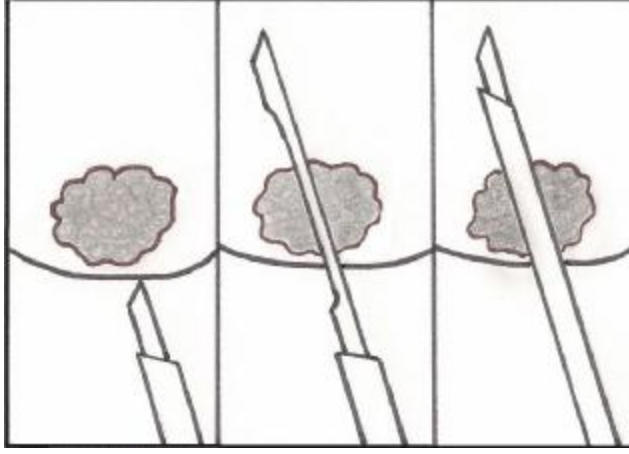


a)



b)

Şekil 5: (a) Koronal planda ve (b) transvers planda sistematik biyopsi şeması



Şekil 6: Malign dokudan “Tru Cut” iğne ile örnek alınması

İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Biyopsi sonuçları altın standart olarak kabul edildi. Malign ile benign kadranlarda saptanan ortalama ADC değerleri arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığını belirlemek için t testi yapıldı. Prostat kanseri olan grupta, toplam Gleason skoru ve malign kadranların ortalama minimum ADC değerleri arasındaki korelasyon Spearman's rho testi kullanılarak belirlendi. DAG için, benign ve malign ayırımında kullanılacak eşik ADC değeri ve gri zon aralığı, ROC (“Receiver Operating Characteristic”) analizi yapılarak belirlendi. Konvansiyonel T2A, DAG ve T2A+DAG yöntemlerinin periferal glandda prostat kanserini saptama ve yerini belirleme performanslarını (ROC eğrisi altındaki alanları = A_z) karşılaştırmak için Z testi ile kullanıldı. A_z değerleri için %95 güven aralığı (“confidence interval”: CI) hesaplandı. Parametrik değişkenlerin ortalamalarının analizinde tek yönlü varyant analizi (Anova) kullanıldı.

BULGULAR

Patolojik inceleme sonucunda, çalışmaya dahil edilen 43 olgunun 21'inde (%48.8) ve 258 kadranın 69'unda (%26.7) prostat kanseri saptandı. Median gleason skoru 7 (4+3) bulundu. Olguların 22'si (%51.2) ise benign olarak raporlandı. Olgularda, biyopsi sırasında ve sonrasında major komplikasyon gelişmedi. Olguların genel özelliklerinin patolojik sonuçlara göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

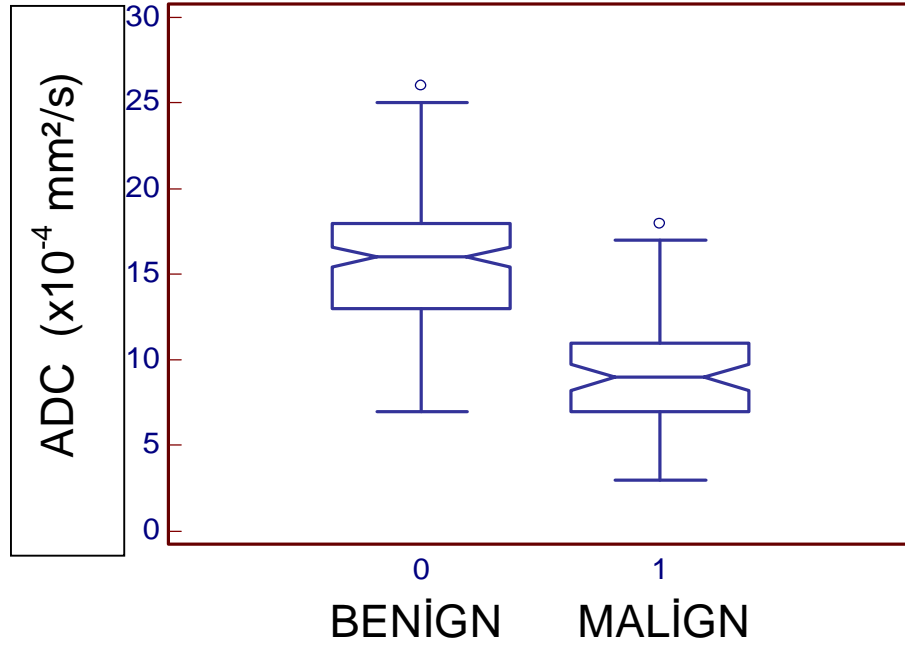
Malignite saptanan kadranlardaki ortalama "ADC" değeri $0.94 \pm 0.32 \times 10^{-3}$ mm²/s, malignite saptanmayan kadranlardaki ortalama "ADC" değerinden $1.58 \pm 0.36 \times 10^{-3}$ mm²/s daha düşük bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 7). Tablo 2' de 12'li sistematik biyopsi sonuçlarına göre malign ve benign dokuların sekstant bazlı ortalama ADC değerleri ve prostat kanserli hastaların Gleason skorlarına göre dağılımı gösterilmiştir. Prostat kanseri saptanan olgularda, malign kadranların ortalama minimum ADC değerleri ile toplam Gleason skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu ($\rho = -0.454$, $p = 0.039$).

Tablo-1: Patoloji sonucuna göre olguların genel özellikleri.

	Prostat kanseri (n=21)	Benign (n=22)	p değeri
Yaş (Yıl)	67.5 ± 6.5	64.6 ± 8.6	0.275
Prostat hacmi (cm³)	50.0 ± 16.7	56.0 ± 21.8	0.551
Periferik zon hacmi (cm³)	27.0 ± 9.2	30.2 ± 15.4	0.365
Total PSA (ng/ml)	21.4 ± 11.3	7.3 ± 4.9	< 0.001
PRM'de anormallik oranı	%62	%44	0.276

PSA: Prostat spesifik antijen, PRM: Parmakla rektal muayene.

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

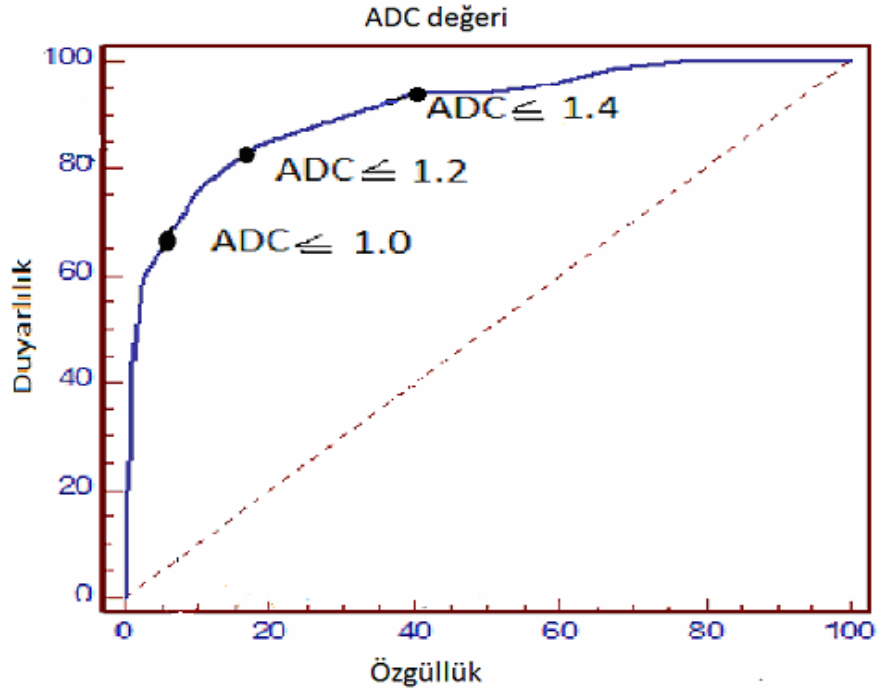


Şekil 7: Prostat periferel zonda, malign ve benign tanıli dokuların ADC (“Apparent Diffusion Coefficient”) değerlerinin dağılımının “*box-and-whisker*” grafiği

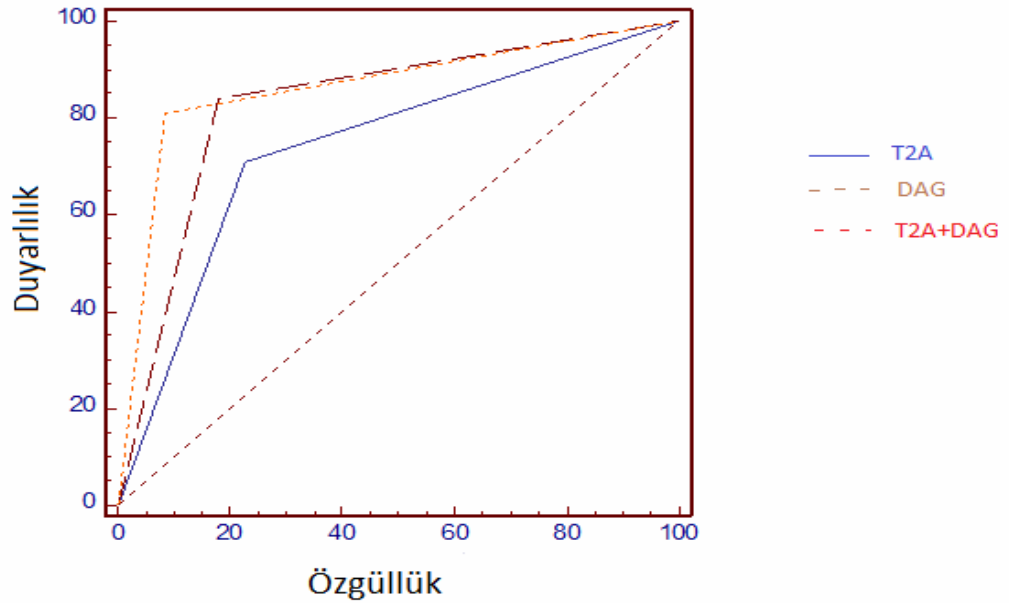
Tablo-2: Biyopsi sonuçlarına göre ADC (“Apparent Diffusion Coefficient”) değerleri

Sistematik 12’li kor biyopsi sonuçları	Hasta sayısı	Sekstant sayısı	Sekstantların ortalama ADC değerleri
Benign	22	189	$1.58 \pm 0.36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$
Malign	21	69	$0.94 \pm 0.32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$
Gleason skoru =6	6	8	$1.18 \pm 0.44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$
Gleason skoru =7	6	23	$1.05 \pm 0.15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$
Gleason skoru ≥ 8	9	38	$0.84 \pm 0.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.



Şekil-8: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme için ROC (“Receiver Operating Characteristic”) eğrisi analizi. (ADC: “Apparent Diffusion Coefficient”)



Şekil 9: ROC (“Receiver Operating Characteristic”) eğrisi üzerinde T2A MRG (Manyetik rezonans görüntüleme) ve DAG’nin (Difüzyon ağırlıklı görüntüleme) ayrı ayrı ve birlikte tanısal performanslarının karşılaştırılması

Tablo-3: Endorektal MRG (Manyetik rezonans görüntüleme)'nin sekanslara göre periferal zonda (n=258) biyopsi öncesi prostat kanserini saptama ve sekstan bazlı yerini belirleme performansı

Performans değerlendirilmesi	Tek başına T2A	Tek başına kantitatif DAG	T2A+kantitatif DAG
Duyarlılık	%71	%84	%81
Özgüllük	%77	%82	%92
PKD	%53	%63	%78
NKD	%88	%93	%93
Doğruluk	%76	%83	%89
ROC eğrisi altındaki alan (%95 CI)	0.741 (0.683 -0.794)	0.830 ^a (0.779 – 0.874)	0.863 ^{b,c} (0.815 – 0.903)

^a $p = 0.020$ ve ^b $p = 0.001$, tek başına T2A ile karşılaştırıldığında

^c $p = 0.277$, tek başına kantitatif ADC ile karşılaştırıldığında

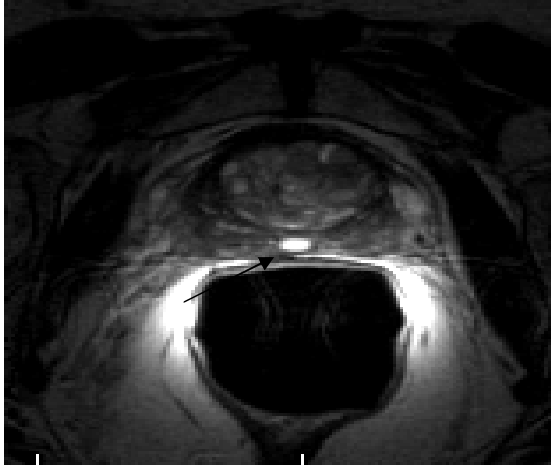
(T2A: T2 ağırlıklı görüntüleme, DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, PKD: Pozitif kestirim değeri, NKD: Negatif kestirim değeri, ROC: "Receiver Operating Characteristic")

Kantitatif DAG incelemede maligniteyi saptama için yapılan ROC analizine göre $ADC \leq 1.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ değeri eşik olarak belirlendi ($A_z = 0.907$; 95% CI: 0.865 - 0.940) (Şekil 8). T2A+DAG için, 1.0×10^{-3} ve $1.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ aralığı gri zon olarak belirlendi.

Tablo 3'te her üç yöntemin duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim, negatif kestirim, doğruluk ve A_z değerleri verilmiştir. T2A, DAG ve T2A+DAG'ın periferal glanddaki prostat kanserini saptama ve yerini belirleme performansları (A_z) sırasıyla 0.741 (%95 CI: 0.683 – 0.794), 0.830 (%95 CI:

0.779 – 0.874) ve 0.863 (%95 CI: 0.815 – 0.903) olarak hesaplandı (Şekil-9). Yalnız T2A'ya göre yalnız DAG ve T2A+DAG incelemelerin tanısal performanslarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla, $p=0.020$ ve $p=0.001$). Yalnız DAG'a göre, T2A+DAG'ın özellikle özgüllük ve pozitif kestirim oranlarında belirgin artış olmakla birlikte, A_z değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.277$)

OLGULARDAN ÖRNEKLER



a)T2A

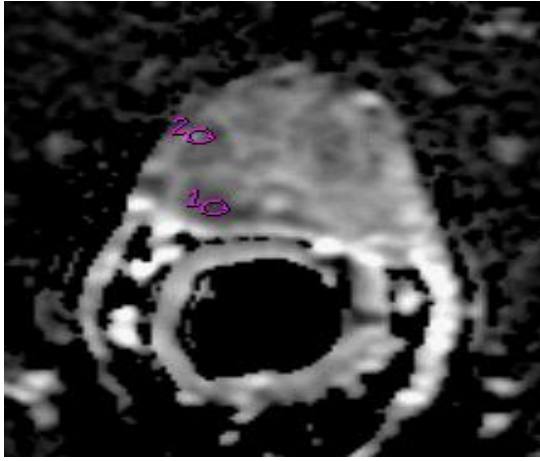


b)ADC Haritası

Olgu 1: PSA düzeyi 12 ng/ml olan, 71 yaşındaki olguda endorektal MRG ile a) T2A'da bilateral orta periferik zonda genel bir hipointensite görülüyor (Ok; utrikulus kisti), b) Gri skala ADC haritasında periferik zon hiperintensite izleniyor. Ölçülen en düşük ADC değeri ortalama $1,7 \times 10^{-3}$ mm²/s ölçüldü. Biyopsi sonucu; sağ bazda adenokarsinom (Gleason 6=3+3) saptandı.

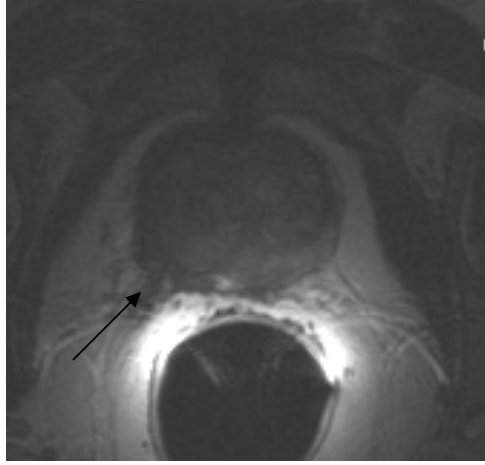


a)T2A

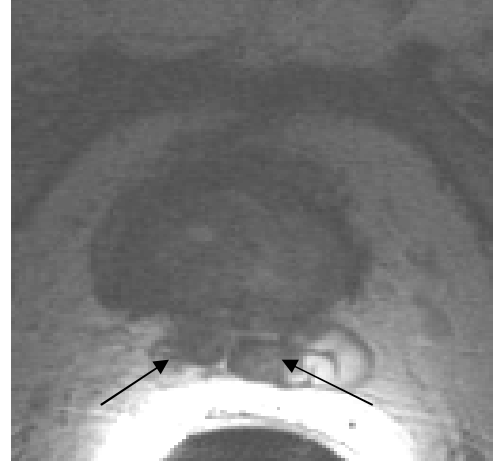


b)ADC

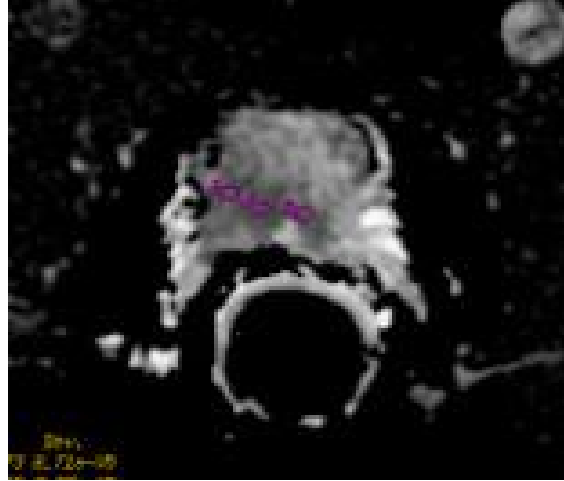
Olgu 2: PSA düzeyi 5ng/ml olan 67 yaşındaki olgunun a) T2A aksiyal kesitlerinde sağ apekte bilateral simetrik hipointensite izleniyor, b) Gri skala ADC haritasında bu lokalizasyonda hipointensite izlenmekte. En düşük kantitatif ADC değeri 0.7×10^{-3} mm²/s ölçüldü. Yapılan biyopsi sonucu adenokarsinom Gleason (8=4+4) saptandı.



a)T2A



b)T2A

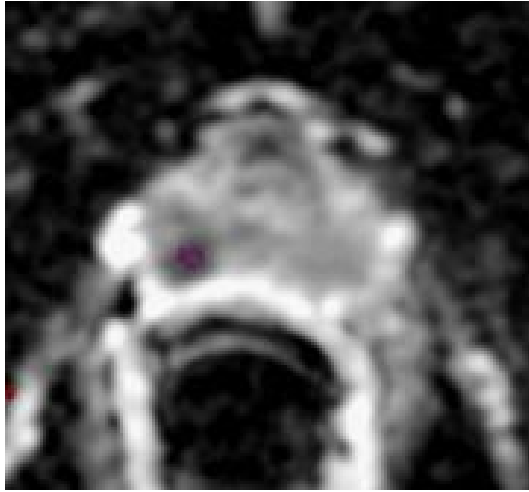


c) ADC Haritası

Olgu 3: PSA düzeyi 12 ng/ml olan 63 yaşındaki olgunun a) T2A aksiyal kesitlerinde sağda nörovasküler demette hipointensite görülmekte. b) T2A aksiyal kesitlerinde bilateral seminal veziküllerde hipointensite izlenmekte. Ayrıca prostat glandı genel olarak T2A'da hipointensite izleniyor. c) Gri skala ADC haritasında sağ periferik glandda hipointensite izlenmekte. En düşük kantitatif ADC değeri 0.5×10^{-3} mm²/s ölçüldü. Yapılan biyopsi sonucunda adenokarsinom (Gleason 9=5+4) saptandı.



a)T2A



b) ADC Haritası

Olgu 4: PSA düzeyi 4ng/ml olan 58 yaşındaki olgunun a) T2A aksiyal kesitlerinde orta kesimde genel hipointensite izleniyor. b) Gri skala ADC haritasında difüzyon kısıtlamasını gösteren alanda hipointensite izleniyor. Bu alanda en düşük kantitatif ADC değeri 0.8×10^{-3} mm²/s ölçüldü. Patoloji sonucunda adenokarsinom Gleason (8=4+4) saptandı.

TARTIŞMA

Prostat kanseri batı dünyasında erkekler arasında en sık görülen malignensidir. Son zamanlarda prostat kanserinin tanısı, lokal evrelendirilmesi ve tedavisinin takibinde görüntülemenin önemi artmıştır. Rutin tarama yöntemleriyle prostat kanseri insidansı sürekli artmaktadır. Buna karşın, prostat kanserine bağlı mortalite düzeyi azalmaktadır. Bu durum kanserin erken saptanmasına ve iyi tedavi stratejilerine bağlanmakla birlikte, prostat kanseri erkekler arasındaki kanserden ölüm nedenleri arasında hala ilk sıralardaki yerini korumaktadır (55,54).

Rutin taramalarda serum PSA düzeyi yüksekliği veya rektal muayene anormallliği saptanan hastalarda, TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılmaktadır. Geliştirilen yeni tekniklere rağmen klinik şüpheli birçok hastada tekrarlayan negatif biyopsi oranı yüksektir. Yılda ortalama 1.5 milyon biyopsi yapılmakta olup, pozitif biyopsi oranı ancak %37'ye ulaşırken, yanlış negatif biyopsi oranı %20-31 düzeyindedir (2,3,73). TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisinin muhtemel komplikasyonları rektal ve üretral kanama, idrar yolları enfeksiyonu ve akut prostatittir. Gelişebilecek enfeksiyonlar için verilen antibiyotik profilaksisinin geciktirilmesi ciddi sepsis tablosuna yol açmakta, profilaksisinin etkinliği ise hiçbir zaman %100'e ulaşmamaktadır. Avrupada yapılan çok merkezli prostat kanseri tanı ve tarama çalışmasında sistematik altı kadran biyopsiye bağlı basit ve ciddi komplikasyon oranları sırasıyla %69.7 ve % 0.1 olarak bildirilmiştir (74). TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisi güvenli bir prosedür olmasına rağmen morbiditesi %64-78 oranıyla ciddi düzeylerde dir. Prostat kanserinin tanısında yardımcı tanı ve görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır (75). Konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle lokalize prostat kanserinin tanısını koymak oldukça zordur ve BPH varlığı bu ayrımı daha da zorlaştırır (76). Tanı sırasında TRUS, özellikle biyopsiye güvenli bir şekilde rehberlik amacıyla kullanılmakla birlikte, tümör odaklarını saptamadaki duyarlılığı ve özgüllüğü %40-%50 arasında değişmektedir (55). Yeni geliştirilen mikrokabarcıklı US kontrast ajanları sayesinde, kılcal damarlara daha duyarlı olan "power Doppler" ve renkli

Doppler US ile tümör saptanabilirliği iyileşse de, prostat kanserinin tanısında bu tekniklerin başarısı hala yetersiz düzeydedir (76,77). Multidedektör BT teknolojisine rağmen BT, prostat kanserinin saptanması ve evrelemede sınırlı rol almaktadır. Diğer taraftan, manyetik rezonans görüntüleme ile prostat konturları iyi çizilebilmekte ve internal zonal anatomik detay ortaya konulabilmektedir. Ek olarak DAG, MRS ve dinamik kontrastlı MRG gibi teknikler ile fonksiyonel veriler de sağlanabilmektedir. Tüm bu veriler ile kanser lokalizasyonu, tümör volümü ve agresifliği daha doğru biçimde saptanabilir. MRG, PSA düzeyi yüksek, tekrarlayan negatif biyopsi sonuçları bulunan prostat kanseri klinik şüphesi olan olgularda tümörün anatomik lokalizasyonunu ortaya koyarak, yapılacak biyopsiler ve cerrahi için yol haritası görevi görür, ayrıca fokal radyoterapi yaklaşımına da olanak tanır (55,78). Son zamanlarda, MR uyumlu düzener ve ataçmanlar ile MRG rehberliğinde de prostat biyopsisi yapılabilmektedir; ancak MR-uyumlu sistemlerin maliyeti oldukça yüksektir (79). Anastasiadis ve arkadaşlarının tekrarlayan negatif biyopsili 27 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bu hastaların 15'inde prostat kanseri saptayarak MR rehberliğinde biyopsinin kanser saptanabilirliğini potansiyel olarak düzelttiğini saptamışlardır (80).

Prostat kanseri tanısında güncel yaklaşım manyetik alan gücü en az 1.5 T cihaz ile endorektal ve pelvik dizimli koil kombinasyonu ile görüntülemenin yapılması şeklindedir (78,81,82). Endorektal sarmallar ile sadece hedef organa yönelik küçük FOV kullanılarak, yüksek kontrast çözünürlük ve yüksek uzaysal çözünürlük sağlanabilmektedir. Kullanılmadan önce ağır hemoroid varlığı inflamatuvar barsak hastalığı, daha önce yapılmış rektum cerrahisi varlığı sorgulanmalıdır. Endorektal sarmalın rektuma yerleştirilerek şişirilen bir balon kısmı olup, konkav yüzü ile bezin posterior inferiorundan gelen sinyalleri toplamaktadır. Pelvik dizimli çoklu sarmallarsa daha geniş bir alanın değerlendirilmesini sağlayarak bezin anterosüperiorundan ve pelvik organlardan gelen sinyalleri toplamaktadır (7,83,84). Ancak yöntemin nispeten konforsuz ve pahalı oluşu kullanımda dezavantaj oluşturmaktadır (55). Prostat görüntülemede endorektal sarmalın ve pelvik sarmalın birlikte kullanılmasıyla tümörün lokalizasyonu, maksimum çapı, lokal yayılımı

hakkında mükemmel anatomik bilgi sağlanmaktadır (8,85). Endorektal sarmal kullanımı ile T2A konvansiyonel MRG'nin 1 cm'den büyük tümör odaklarının saptanmasındaki duyarlılığı %85.3, pozitif kestirim değeri %92.6 iken bu değerler 1cm'den küçük tümör odakları için duyarlılığı %26.2, pozitif kestirim değeri %75.9 bulunmuş, 1cm'den küçük tümör odakları için değerlerin dramatik olarak düştüğü gözlenmiştir. Endorektal MRG, özellikle 1cm'den büyük tümör odaklarını saptayarak ve lokal yayılımı belirleyerek, tedaviye yön verebilir (86).

Bazı çalışmalarda FSE sekanslarda manyetik duyarlılık etkilerini arttırmamasından dolayı endorektal sarmal kullanımı tercih edilmemiştir (87). Rektum içindeki ve endorektal sarmalın içindeki hava manyetik alanın homojen olmamasına, manyetik duyarlılık artefaktlarına neden olabilmektedir. Bu artefaktların azaltılması için hava ile şişirilen kısmın absorbe olmayan baryum sülfat, *perfluorochemicals* veya *kaopectate* gibi ajanlarla doldurularak hava-doku arayüzü eliminasyonu ile manyetik alan homojenitesi ve spektral rezolüsyon artırılmakta, manyetik duyarlılık artefaktları azaltılabilmektedir. (11,88, 89). Hejimin ve arkadaşlarının 3T, Fütterer ve arkadaşlarının 1.5T ile pelvik sarmal ve endorektal sarmal kullanarak yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada imaj kalitesi ve prostat kanserinin lokalizasyonunu saptama performansı endorektal sarmal ile daha yüksek bulunmuştur (90, 91). Bununla birlikte 3T ile yapılan bazı çalışmalarda pelvik sarmal ile endorektal sarmal kullanımının duyarlılık ve özgüllük değerlerinde birbirine yakın sonuçlar bildirilmiştir (92, 93). Pelvik sarmalın kullanılması, artan FOV ile pelvik yapıların daha iyi kapsanması ve artefaktların azalmış olması nedeniyle ve hasta konforu açısından görüntüleme tercih edilebilir. Ancak bazı araştırmacılar yayınlarında eksternal sarmalın tümöral volüm ve kapsüler yayılımın saptanmasında yetersiz olabileceğini belirtmişlerdir (94,95).

Diğer taraftan, endorektal balon 100 cm³ ve üzerinde fazla miktarda hava ile şişirildiğinde 4mm'ye kadar prostatta distorsiyona yol açabilir. 50-60 cm³ hava kullandığında daha az distorsiyon oluşmaktadır (56). Biz de

çalışmamızda, prostatta distorsiyona sekonder olabilecek değerlendirme sorunlarını minimize etmek amacıyla endorektal bolonu 45-50 cm³ hava ile şişirdik.

Prostat kanseri T2A görüntülerde hipointens olarak görülür. Bununla birlikte periferik zonda T2A'da hipointens olarak izlenen lezyonlar kanser dokusu olabileceği gibi, hemoraji, hiperplastik nodül, radyoterapi veya hormon tedavisine bağlı değişiklik, prostatit gibi benign nedenlere de bağlı olabileceğinden prostat kanseri için özgül değildir. Santral glanda lokalize tümörlerde oluşan değişikliklerin varlığını, santral glandın genel heterojenitesinden ve hipertrofik değişikliklerden ayırt etmek oldukça zordur (10,54,59,78). Çalışmamızda endorektal MRG'yi biyopsi öncesi yaparak biyopsi sonrası hemorajiden dolayı oluşabilecek değişiklikleri ekarte etmeyi amaçladık. T2A imajlar sık kullanılsa da prostat kanserinin saptanması, lokalizasyonu, kapsüler yayılım ve seminal vezikül invazyonunu belirlemede duyarlılığı ve özgüllüğü sınırlı bir tetkiktir. Genel olarak literatürde tek başına T2A imajların duyarlılığı %22-85, özgüllüğü %50-99 arasında geniş bir aralıkta bildirilmiştir (7,78). Fonksiyonel ve metabolik MR teknikleriyle prostat kanserini saptanma performansı artırılabilir (7,55,78).

MRS ve kontrastlı dinamik MRG'nin tek başına T2A imajlarla karşılaştırıldığında prostat kanserinin saptanmasını ve evrelendirilmesini iyileştirdiği gösterilmiştir (85). MRS gibi fonksiyonel prosedürlerin uygulanmasıyla prostat kanseri lokalizasyonu ve tanısında uygulamada oldukça spesifik sonuçlar elde edilmiştir. MRS tekniğinde özel puls sekanslar kullanılarak prostat dokusu içindeki metabolitlerin düzeyi ölçülebilmektedir. Kolin seviyesi, proliferatif malign dokudaki yüksek fosfolipid hücre membran dönüşümünden dolayı yükselir. Kanserli epitelyal hücrelerin çinko düzeyinin azalmasıyla hücrelerdeki sitrat sekresyonu önemli biçimde azalmaktadır. Pratikte Kurhanewichz ve arkadaşları tarafından tariflenen "Kolin + Kreatin / Sitrat" oranı kullanılmaktadır (56,78,96). Yapılan çalışmalarda kolin ve kreatinin sitrata oranının, Gleason evresi ve tümör agresivitesi ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (97). Genel olarak literatürde

konvansiyonel MRG ve MRS birlikte kullanıldığında tümörün varlığını göstermedeki duyarlılığı %29-89 özgüllüğü %65-95 aralığında bildirilmiştir (55). Ancak MRS teknik olarak zor ve sekans süresi oldukça uzun bir incelemedir.

Bazı araştırmacılar, dinamik kontrastlı MRG görüntülemeyle, normal prostatik dokudan kanserli dokunun ayrımının yapılabileceğini savunmuşlardır. Kanserli prostat dokusu nonkanseroz prostat dokusuna göre daha hızlı kontrastlanma göstermektedir (98). Kanseroz dokudaki artmış mikrovasküleritenin, normal prostat dokusundan farklı kontrast tutulumuna neden olduğu düşünülmektedir. Kanseroz dokunun benign dokudan ayrımı için, kontrastlanmanın başlama zamanı, pik kontrastlanma zamanı, pik kontrastlanma değeri, relatif pik kontrastlanma değeri ve kontrast bırakma zamanı gibi çok sayıda farklı kontrast tutma parametreleri kullanılabilir. Son yapılan çalışmalarda pik kontrastlanma değerinin kanseroz dokuyu benign dokudan ayırmada kullanılacak en doğru parametre olduğu gösterilmiştir (99). Genel olarak prostat kanserinde kontrastlı MR'ın tek başına tümör saptamadaki duyarlılığı literatürde %52-96 ve özgüllüğü %65-95 arasında bildirilmiştir (55).

Le Bihan (1986) ve Moseley (1990) yürüttükleri çığır açan hayvan çalışmalarında inmenin erken saptanması için DAG'ın değerli olduğunu göstermişlerdir. O zamandan beri DAG başlıca iki konu üzerinde araştırılmaktadır; biri serebral iskeminin saptanması, ikincisi kanserle ilgili patolojilerdir (11). DAG biyolojik dokulardaki su moleküllerinin termal hareketlerine duyarlıdır ve çeşitli organlardaki malign dokuların değerlendirilmesinde DAG'tan türetilen ADC haritası ile birlikte kullanılmıştır. DAG görüntüleme ile biyolojik dokulardaki spinlerin mikromoleküler hareketi açığa çıkartılır. Böylece baskılanmış zemin sinyali ile patolojik dokuların yüksek kontrastı fark edilebilir. Su moleküllerinin difüzyonu normal dokulara göre malign dokularda kısıtlanmıştır; bunun nedeni sellüler dansitenin artmasıyla ekstrasellüler aralığın azalmasıdır. Prostat kanserinde normal bez yapısının yerini kanser hücreleri ve fibrotik stroma olarak difüzyonun

kısıtlanmasına ve ADC değerlerinin azalmasına neden olmaktadır (94,100). Ayrıca yapılan çalışmalarda santral zon ADC değerleri periferik zondan daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni periferik zonda gevşek düz kasların santral zondaysa longitudinal dizimli sıkı kasların bulunmasıdır. Bunun dışında ADC değerleri periferik zon ve santral zonda yaşla birlikte artmaktadır (94).

Abdominal organların DAG sekansları teknik problemlerden dolayı klinik pratiğe yeteri kadar girememiş olsa da geliştirilen MR teknolojileriyle batında da uygulanabilmektedir. Solunum hareketi, bağırsak ve akciğerlerin manyetik duyarlılık, hareket ve pulsasyon artefaktları sıklıkla DAG'nin suboptimal kalitede olmasına neden olmaktadır. Ultrafast single shot ekoplanar görüntülemenin (SSEPI) ve nefes tutma tekniğinin DAG imajlara uygulanmasıyla DAG'lar abdominal bölgede uygulanabilir hale gelmiştir. DAG'nin bir avantajı intravenöz kontrast madde gerektirmeyen basit uygulanabilir bir yöntem olmasıdır. Uygulanabilmesi için MRS'ten daha kısa süre ve daha az teknolojik eğitim gerektirmesi DAG'yi diğer yöntemlere göre avantajlı kılmaktadır (85,100). Ancak DAG'ninde bazı limitasyonları vardır. Kullanılan (EPI) sekanslarının manyetik duyarlılıktan etkilenmesi sonucu spasyal distorsiyon ve sinyal kaybı oluşabilmektedir. Bununla birlikte alternatif difüzyon metodlarının kullanılması veya paralel görüntülemenin yapılması distorsiyonun azalmasını sağlayabilir (10,11,78,85).

Tamada ve arkadaşlarının 114 gönüllü üzerinde yaptığı çalışmada normal prostat dokusunda periferik ve santral zondaki ADC değerleri uniform bulunmuş ve kanserli dokuda oluşan değişikliklerden dolayı değişen ADC değerlerinin kullanılabileceğini desteklemiştir (101). Biyolojik dokulardaki DAG ile yapılan birkaç çalışmada da prostat dokusunda DAG'nin uygulanabileceğini göstermişler ve periferik zon dokusunda hesaplanan ADC değerleri ile kanseröz ve nonkanseröz doku arasındaki ayırımı başarılı olmuşlardır (57- 59,102)

Tablo 4: Literatürdeki farklı b değeri, manyetik alan gücü ve sarmal kullanımında malign ve benign dokuların ADC (“*Apparent Diffusion Coefficient*”) değerleri

	Prostat periferel zon ADC değerleri (10^{-3} mm ² /s) (\pm SD)		b(s/mm ²)	T	n	Sarmal	MR yapıma zamanı	
	Benign	Malign					Biyopsi öncesi	Biyopsi Sonrası
1.Bizim çalışmamız (09)	1.58 \pm 0.36	0.94 \pm 0.32	800	1.5	43	ES	+	
2.Hosseinzadeh ve ark. ⁵⁷ (04)	1.61 \pm 0.27	1.34 \pm 0.38	1000	1.5	10	ES		+
3.Hyun Kim ve ark. ¹⁰² (08)	1.572 \pm 0.24	0.99 \pm 0.214	1000	1.5	47	ES		+
4.Pickles ve ark. ¹⁰³ (06)	1.95 \pm 0.50	1.38 \pm 0.32	500	3	49	torso		+
5.Manendi ve ark. ¹⁰⁴ (06)	1.98. \pm 23	0.96 \pm 17	500	1.5	19	torso		+
6.Tanimoto ve ark. ⁵⁸ (07)	1.72 \pm 0.35	0.93 \pm 0.11	1000	1.5	83	torso		+
7.Tamada ve ark. ⁵⁹ (08)	1.80 \pm 0.27	1.02 \pm 0.25	800	1.5	125	torso	+	
8.Kyo Kim. ve ark. ¹⁰⁵ (07)	1.97 \pm 0.25	1.32 \pm 0.24	1000	3	35	torso		+
9.Gibbs ve ark. ⁸⁷ (06)	1.9 \pm 0.26	1.64 \pm 0.2	500	3	67	torso	+	
10.Kitajimo ve ark. ¹⁰⁶ (08)	1.69 \pm 0.23	0.82 \pm 0.27	1000	1.5	26	torso		+
11.Kitajimo ve ark. ¹⁰⁵ (08)	1.0 \pm 0.14	0.61 \pm 0.19	2000	1.5	26	torso		+

12.Reinsberg ve ark. ¹⁰⁷ (07)	1.51±0.27	1.03±0.18	800	1.5	42	ES		+
13.Mazahari ve ark. ¹⁰⁸ (08)	1.69±0.24	1.39± 0.23	800	1.5	61	ES		+
14.Kozlowski ve ark. ¹⁰⁹ (06)	1.57±0.27	0.99±0.15	600	1.5	14	ES	+	
15. Kim. jhve ark. ¹⁰² (07)	1.57±0.34	0.99±0.21	1000	3	36	ES		+
16.deSouza ve ark. ¹¹⁰ (08)	1.71±0.16	1.30±0.30	1000	3	44	ES		+
17.Zelhof ve ark. ¹¹¹ (08)	1.90±0.331	1.45±0.26	500	3	36	torso		+
18.Sato ve ark. ¹¹² (2005)	1.80±0.41	1.08±0.39	600	1.5	29	torso	+	

(b: b değeri, T: Tesla, n: hasta sayısı, ES: Endorektal Sarmal, Torso: Vücut sarmalı MR: Manyetik rezonans)

Literatürde prostatta malign dokularda ADC değerlerinin benign dokulara göre düştüğü gösterilmiştir (Tablo-4). Literatürde 1,5 ve 3T manyetik alan gücünde yapılan çalışmalarda tek başına DAG'ın duyarlılığı % 81–94, özgüllüğü %72.2–91 arasında, malign ve benign dokuların ayımındaki eşik değer ise $1.45\text{--}1.67 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ arasında bildirmiştir (59,87,110). Tümörlü dokuda yüksek sellüler dansite ve artmış nukleus/stoplazma oranına bağlı olarak su hareketlerinin kısıtlanmasıyla ADC haritasında kantitatif olarak bu değişikliklerin gösterilebildiği düşünülmektedir (94).

Bizim çalışmamızda da sekstant bazlı benign dokulardaki ortalama ADC değeri malign dokulara göre düşük bulundu ve malign–benign ayrımı için $\leq 1.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ eşik ADC değeri kullanıldığında, yalnız kantitatif DAG'ın duyarlılığı %84, özgüllüğü %82 bulundu. Önceki çalışmaların bir kısmında prostat kanserinde Gleason skoru, PSA düzeyi ve ADC değerleri arasında korelasyon gösterilememiş olmakla birlikte Tamada ve arkadaşlarının, de

Souza ve arkadaşlarının son zamanlarda yaptığı çalışmalarda Gleason skoru ve ADC değerleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. (59,87,110). Bazı çalışmalarda ise ADC değerleri ile prostat kanseri selülarite derecesi arasında negatif korelasyon gösterilmiştir (111,113). Bizde çalışmamızda malign dokularda düşen ADC değerleri ile yükselen gleason skoru arasında istatistiki olarak negatif korelasyon saptadık. ADC değerleri ve histopatolojik sonuçlar arasındaki anlamlı korelasyon olmasıyla, ADC değerleri ölçülmesi potansiyel olarak prostat kanserindeki tümör diferansiyasyon derecesi hakkında bir bilgi verebilir. En düşük ADC değerlerinin belirlenmesi yüksek tümör sellüaritesi gösteren alanları belirleyerek bu bölgelerden hedefe yönelik biyopsi alınmasını sağlayabilir ve böylece gereksiz biyopsi sayısı da azaltılabilir. Prostat kanserinde ADC değerleri ve patolojik sonuçlar arasındaki korelasyon ile tümör diferansiyasyon derecesinin belirlenebilmesi hastalığın prognostik bir belirleyicisi olarak da kullanılabilir.

Literatürde T2A ve DAG'ı birlikte kullanan çalışmalarda, konvansiyonel T2A'nın duyarlılığının %50-%84, özgüllüğünün %78-%85 arasında, T2A imajlara DAG'nin eklenmesiyle sırasıyla duyarlılık ve özgüllüğün %73-%95 ve %80-%91 değerlerine yükseldiği bildirilmiştir (Tablo-5). Haider ve arkadaşlarının pelvik sarmal kullanarak yaptıkları çalışmada tek başına T2A'ya göre T2A+DAG'nin birlikte değerlendirilmesiyle özellikle periferel zonda Gleason skoru \geq 6 ve çapı $>$ 4mm olan kanserli dokuların saptanabilirliğini iyileştirdiği sonucuna varılmıştır (10). Lim ve arkadaşlarının endorektal MR kullanarak yaptığı çok okuyuculu çalışmada T2A+DAG görüntülerin tanısal performansı tüm okuyucularda yalnız T2A'ya göre yüksek bulunmuştur (114) Çalışmamızda literatürde bildirilen duyarlılık ve özgüllük değerlerine benzer değerler elde edildi. Biz çalışmamızda tek başına T2A, tek başına kantitatif difüzyon ve T2A+DAG'ı birlikte değerlendirdik. Çalışmamızda yalnız T2A duyarlılığı %71, özgüllüğü %77, yalnız DAG için duyarlılık %84, özgüllük %82 bulunurken, T2A+DAG imajların birlikte değerlendirilmesiyle; duyarlılık %81, özgüllük %92 bulundu. Kantitatif DAG ve T2A+DAG'ın tanısal performansı T2A'dan yüksek bulundu. Kantitatif difüzyonun T2A ile birlikte değerlendirilmesiyle özgüllük ve pozitif prediktif

değer artmakla birlikte, tek başına DAG'a göre tanısal performanstaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ADC haritasındaki lezyon kontrastının T2A'ya göre daha yüksek olmasına bağlı olarak, kantitatif DAG ile prostat kanserinin saptanması ve lokalizasyonunu belirleme performansının da arttığını düşünmekteyiz. Diğer taraftan kantitatif ADC analizi ile hedeflenen diagnostik amaca göre seçilen eşik değerler değiştirilerek istenilen daha yüksek duyarlılık veya özgüllük oranları elde olunabilir. MRG'yi, bir tarama test amacıyla kullanabilmek için daha yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değerleri gereklidir. Bu amaçla, eşik ADC değeri $\leq 1.4 \times 10^{-3}$ mm²/s olarak belirlediğimizde, yalnız DAG'ın duyarlılığı %94, özgüllüğü %60 ve negatif prediktif değeri %97'ye çıkmaktadır. Bu durumda sadece DAG'a göre kadranlardan biyopsi almış olsaydık, prostat kanseri tespit edilen hasta sayımız değişmeyecekti ancak hasta sayısı ve biyopsi alınan kadran sayısı %9 ila %46 oranlarında azalacaktı. Ancak DAG'nin bu potansiyel kullanımının değerini belirlemeye yönelik ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

ADC ölçümlerinin, kanser saptanmasında potansiyel bir sınırlılığı ölçülen değerlerin aynı doku içerisinde çeşitli varyasyonlar gösterebilmesidir. Dokunun difüzyonu çeşitli biyolojik faktörlerden yaş, vücut sıcaklığı ve teknik faktörlerden, kullanılan manyetik alan gücü (1.5 veya 3T), b faktörü, lokalizasyon ve ROI boyutundan etkilenebilir. Bundan dolayı kanseröz ve nonkanseröz dokular arasındaki eşik ADC değerleri farklılıklar gösterebileceğinden bu ayırım için belli bir değeri genellemek çok zordur. (102). Her merkezin kendi ADC eşik değerini belirlemesi ile DAG'lerin bu değere göre yorumlanması tanısal performansın optimal düzeyde olmasını sağlayacağını düşünmekteyiz.

Pariver ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kötü diferansiye tümörlerin sınırlarının saptanamıyacağını, çünkü normal prostatik doku ile karışarak beze infiltre olma eğiliminde olduklarını belirtmişlerdir (115). Çalışmamızda da prostat kanserinin saptanmasında benign ve malign dokuların üst üste gelerek ADC değerlerini etkileyebilmesi bir limitasyon olabilir. Ancak

kullandığımız ROİ boyutunun küçük ile standart olmasının bu etkiyi en aza indirdiğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamız sadece periferik zon tümörlerinde yapılmış olup santral zondan kaynaklanan tümörlerin çalışılmaması bu çalışmanın bir kısıtlılığı olabilir.

Yüksek b değerlerinde imajlar difüzyonun etkilerine daha hassas hale gelmekte, bununla birlikte çok yüksek b değerleri kullanıldığında ise gürültü artmakta ve sinyal gürültü oranı azalmaktadır (105). ADC değerlerini etkileyebilecek faktörlerden olan b değeri için, literatürde en uygun b değerinin ne olduğu konusunda bir görüş birliği yoktur. Bizde çalışmamızda DAG'da perfüzyon etkisini düşük tutup difüzyon etkisini arttırırken görüntü kalitesinin yeterli seviyede olabildiği $b = 800 \text{ s/mm}^2$ değerini kullandık.

Tümörle ilgili değişikliklerin tam olarak değerlendirilebilmesi için total prostatektomi materyalinin histopatolojik olarak incelenmesi en uygun yöntem olarak kullanılmaktadır. Ancak bu çalışmanın formatında bu mümkün olmamakla birlikte prostat kanseri tanısında 6'lı biyopsiye göre kanser saptama oranını %29 arttıran güncel 12'li sistematik biyopsi tekniği kullanılmıştır (118). Yine de potansiyel olarak yalancı negatif biyopsi sonuçlarımız olabileceği gibi biyopsi alınan yer ile MR'da tespit edilen lokalizasyon arasında haritalamada farklılıklar olabilir.

Sonuç olarak kantitatif DAG ile malign lezyonlarda ölçülen ADC değerleri benign lezyonlara göre anlamlı derecede düşmektedir. Uygun eşik değer belirlendiğinde sadece DAG incelemenin sadece T2A'ya göre periferik zondaki tanısallık performansı daha iyidir. T2A+DAG birlikte değerlendirildiğinde periferik zondaki prostat kanserinin saptamasında ve yerinin belirlenmesinde yalnız T2A MRG'ye göre tanısallık performansı daha iyi olmaktadır. Gleason skoru ile malign dokulardaki ortalama ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. Bulgularımıza göre prostat kanseri şüphesi olan her hasta grubunda, yapılacak rutin MRG protokollerine DAG'ın eklenmesini önermekteyiz.

Persistan PSA yüksekliği nedeniyle daha önce TRUS eşliğinde yapılmış tekrarlayan negatif biyopsi sonuçları bulunan hastalarda DAG inceleme yapılması problem çözücü olabilir. Kantitatif DAG ile birlikte değerlendirilerek yapılan endorektal MRG ile prostat kanserinin saptanması ve yerinin belirlenmesi, TRUS ile yapılan prostat biyopsilerine yn vererek, yanlış negatif biyopsi, gereksiz biyopsi, tekrar biyopsi oranlarını potansiyel olarak azaltabilir.

Tablo 5: Literatürdeki farklı b değeri, manyetik alan gücü ve sarmal kullanımında T2A, T2A+DAG'ın duyarlılık ve özgüllüğü

	n	T	b	Kullanılan Sarmal	T2A		T2A+DAG		MR Yapılma Zamanı		PM
					D	Ö	D	Ö	Biyopsi Öncesi	Biyopsi Sonrası	
1.Bizim çalışmamız (09)	43	1.5	800	ES	%71	%77	%81	%92	+		12'li biyopsi
2.Morgan ve ark. ¹¹⁶ (08)	54	1.5	800	ES	%50	%79	%73	%80		+	6'lı biyopsi
3.Lim ve ark. ¹¹⁴ (08)	52	1.5	1000	ES	%74	%79	%88	%88		+	RP
4.Shimofusa ve ark. ⁸⁸ (05)	37	1.5	1000	Torso	%73	%83	%86	%91		+	10'lu biyopsi
5.Masoom ve ark. ¹⁰ (07)	49	1.5	600	Torso	%54	%84	%81	%91		+	RP
6.Tanimoto ve ark. ⁵⁸ (08)	83	1.5	1000	Torso	%84	%85	%95	%74	+		6'lı biyopsi
7.jurgen ve ark. ¹¹⁷ (06)	34	1.5	—	ES	%67	%73				+	6'lı biyopsi
8.Nakashimo ve ark. ⁸⁶ (04)	95	1.5	—	ES	%74.7	%57.1				+	RP
9.Chen ve ark. ¹¹⁸ (08)	42	1.5	—	Torso	%88.2	%67.2			+		6'lı biyopsi

(n: hasta sayısı, T: Tesla, b: b değeri, ES: Endorektal sarmal, D:Duyarlılık, Ö:Özgüllük, PM: Karşılaştırılan patolojik materyal, RP: Radikal prostatektomi materyali, MR: Manyetik rezonans DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme)

SONUÇLAR

1. Çalışmamıza dahil edilen PSA düzeyi yüksek veya anormal PRM bulgusu nedeniyle biyopsi yapılan 43 hastanın 21'inde (%52), 258 kadranın 69'unda biyopsi ile prostat kanseri saptandı (Median Gleason skoru 7).

2. Malign dokulardaki ADC değeri benign dokulara göre anlamlı derecede düşük bulundu. DAG inceleme için, yapılan ROC analizine göre eşik değer ADC $\leq 1.2 \times 10^{-3}$ mm²/s olarak belirlendi.

3. Gleason skoru ile malign dokulardaki ortalama ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu.

4. Periferal glandda prostat kanserinin saptanmasında ve yerinin belirlenmesinde T2A+DAG'ın tek başına T2A'ya göre, tek başına DAG'ın tek başına T2A'ya göre tanısal performansı yüksek bulundu. T2A+DAG'ın yalnız DAG'a göre tanısal performansı ise benzer düzeyde saptandı.

ENDOREKTAL MRG İLE PROSTAT KANSERİNİN YERİNİ BELİRLEMEDE T2 AĞIRLIKLI VE DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ

Nurgül ÖZARI

Bu çalışmada prostat biyopsisi planlanan olgularda, tek başına ve birlikte, T2 ağırlıklı (T2A) ve difüzyon ağırlıklı endorektal prostat manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) prostat kanserini saptamada ve yerini belirlemedeki etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda Eylül 2007- Mart 2009 tarihleri arasında prostat spesifik antijen değeri ≥ 2.5 ng/dl veya parmakla rektal muayenesi pozitif olan, biyopsi planlanan 43 olguda, biyopsi öncesi 1.5 Tesla MRG cihazı ile endorektal sarmal kullanılarak prostat MRG incelemeleri yapıldı. Aksiyel, sagittal ve koronal planlarda T2A ve aksiyel planda T1A rutin görüntülerin alınmasını takiben, $b=800$ s/mm² değeri kullanılarak aksiyel planda difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) yapıldı. Her olguda prostat dokusu sağ ve solda, baz, orta ve apeks olmak üzere altı kadranda incelendi. Her kadrandaki periferik gland değerlendirilerek (n=258), T2A'da şüpheli hipointensite varlığı ve DAG'da tespit edilen en düşük ADC ("Apparent Diffusion Coefficient") değeri kaydedildi. Transrektal ultrason rehberliğinde 18G biyopsi iğneleri ile tanımlanan her kadrandan ikişer adet olmak üzere 12'li sistematik prostat biyopsisi yapıldı.

Kırküç olgunun 21'inde ve 258 kadranın 69'unda, biyopsi ile prostat kanseri saptandı (Median Gleason skoru 7). DAG incelemede malignite saptanan kadranlardaki ortalama "ADC" değeri ($0.94 \pm 0.32 \times 10^{-3}$ mm²/s), malignite saptanmayan kadranlardaki ortalama "ADC" değerinden ($1.58 \pm 0.36 \times 10^{-3}$ mm²/s) daha düşük bulundu ($p < 0.001$). DAG inceleme için, yapılan ROC ("Receiver Operating Characteristic") analizine göre $ADC \leq 1.2 \times 10^{-3}$

mm²/s değerleri eřik değer olarak kabul edildi. Malign dokularda dūřuk bulunan ADC değerleri ile Gleason skoru arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon saptandı. Endorektal MRG'nin prostat kanserini saptanmada ve yerini değerlendirmedeki duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri ve doğruluk oranı T2A için sırasıyla %71, %77, %53, %88, %76, yalnız DAG için %84, %82, %63, %93, %83, T2A+DAG birlikte değerlendirildiğindeyse %81, %92, %78, %93, %89 bulundu.

T2A ve DAG birlikte değerlendirilerek yapılan endorektal prostat MRG ile periferal glandda prostat kanserinin saptanması ve yerinin belirlenmesinde T2A+DAG'ın ve "tek başına kantitatif DAG"ın, "tek başına T2A"ya göre tanısal performansları yüksek bulundu. T2A+DAG'ın "yalnız kantitatif DAG"a göre tanısal performansı ise benzer düzeyde saptandı.

THE ROLE OF T2-WEIGHTED AND DIFFUSION WEIGHTED ENDORECTAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN DETECTION AND LOCALIZATION OF THE PROSTATE CANCER

Nurgül ÖZARI

In this study, we aimed to evaluate T2-weighted imaging (T2WI), diffusion-weighted imaging (DWI), and the combination of these MR techniques (T2WI+DWI), in the detection and localization of prostate cancer.

Between October 2007 - May 2009, in the radiology department of medical school of Pamukkale University, a total of 43 patients with serum prostate specific antigen levels of ≥ 2.5 ng/ml or positive digital rectal examinations were evaluated by T2WI and DWI (b value = 800 s/mm²) using an endorectal coil at 1.5 T, before a systematic 12-core biopsy. The peripheral zone of the prostate was divided into base, mid, and apex and left and right halves, thus yielding six regions (n=258 sextants). The lowest apparent diffusion coefficient (ADC) values of each sextant in the peripheral zone were recorded. Using 18G biopsy needle, two core biopsies were obtained from each sextant under transrectal ultrasound guidance.

Prostate cancer was pathologically detected in 21 of the 43 patients, and in 69 of 258 sextants (median Gleason score 7). The mean ADC values were found lower at malignant sextants ($0,94 \pm 0,32 \times 10^{-3}$ mm²/s), than benign sextants ($1,58 \pm 0,36 \times 10^{-3}$ mm²/s) (p<0.001). The receiver operating characteristic curve analysis (ROC) revealed an optimal cut-off ADC value of

$\leq 1.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ to predict prostate cancer. We found statistically significant negative correlation between Gleason scores and ADC values. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy for the detection and localization of prostate cancer within peripheral zone were 71, 77, 53, 88, and 76% for T2WI; 84, 82, 63, 93, and 83% for DWI; 81, 92, 78, 93, and 89% for T2WI+DWI, respectively.

Compared with T2WI, use of DWI alone or combined with T2WI improved diagnostic performances in prostate cancer detection and localization. However, overall diagnostic performances diagnostic DWI alone and T2WI+DWI were similar.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, "et al". Cancer Statistics 2006. CA Cancer J Clin 2006;56: 106-130.
2. 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: 433-438.
3. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. Cancer Control 2006;13: 158-168.
4. Donahue T, Moul J. Diagnostic accuracy of prostate needle biopsy. Curr Urol Rep 2002;3: 215-221.
5. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. J Urol 2000;163: 158-162.
6. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. J Urol 2001;166: 86-91.
7. Akin O, Hricak H. Imaging of prostate cancer. Radiol Clin North Am 2007; 45: 207-222.
8. Aigner F, Pallwein L, Pelzer A, Schaefer G, Bartsch G, Nedden D, "et al". Value of magnetic resonance imaging in prostate cancer diagnosis. World J Urol 2007; 25: 351-359.

9. Müller MF, Prasad P, Siewert B, Nissenbaum MA, Raptopoulos V, Edelman RR. Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system. *Radiology* 1994;190: 475-478.
10. Charles-Edwards EM, deSouza NM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and its application to cancer. *Cancer Imaging* 2006;6: 135-143.
11. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, Evans AJ, Hashmi AT, Lockwood G, "et al". Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189: 323-328.
12. Hagen SI. Küçük organlar. Hagen SI, eds. *Tanısal Ultrasonografi*. Beşinci baskı, Güneş Kitabevi, 2005; 359-429.
13. Brooks JD. Alt üriner sistem ve erkek genital sistemin anatomisi. Walsh PC, eds. *Campbell Üroloji*. Sekizinci basım, İstanbul: Güneş Kitabevi, Saunders, 2005; 41-81.
14. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981; 2: 35-49.
15. John N.K. Retroperiton, Böbrek ve Üreterlerin Cerrahi Anatomisi Walsh PC, eds. *Campbell Üroloji*. Sekizinci basım, İstanbul, Güneş Kitabevi, Saunders, 2005; 1-40.
16. Boczko J, Messing E, Dogra V. Transrectal sonography in prostate evaluation. *Radiol Clin North Am* 2006;44: 679-687.
17. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57: 43-66.
18. Chan JM, Jou RM, Carroll PR. The relative impact and future burden of prostate cancer in the United States. *J Urol* 2004;172: 13-16.

19. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002;90: 162-173.
20. Fidaner C, Esen S, Parkin D.M. Incidence in İzmir in 1993-1994: first results from İzmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001;37: 83-92.
21. Rao AR, Motiwala HG, Karim OM. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int* 2008;101: 5-10.
22. Stephan C, Jung K, Lein M, Diamandis EP. PSA and other tissue kallikreins for prostate cancer detection. *Eur J Cancer* 2007;43: 1918-1926.
23. Karazanashvili G, Abrahamsson P. Prostate specific antigen and human glandular kallikrein 2 in early detection of prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 445-457.
24. Partin W, Carter B. Prostat kanserinin tanı ve evrelemesi. Walsh PC, eds. *Campbell Üroloji. Sekizinci basım, İstanbul, Güneş Kitabevi, Saunders, 2005; 3055-3080.*
25. Eskiçorapçı S. Prostat kanseri doğal seyri, prognostik faktörler ve nomogramlar. Editör: Özen H, Türkeri L. *Üroonkoloji. Ankara: Ertem Basım Yayın, 2007: 593-608.*
26. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stageT1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271: 368-374.
27. Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, Blake M. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology* 200; 223: 282-283.

28. Leventis AK, Shariat SF, Utsunomiya T, Slawin KM. Characteristics of normal prostate vascular anatomy as displayed by power Doppler. *Prostate* 2001;46: 281-288.
29. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005;174: 1292-1293.
30. Lee HY, Lee HJ, Byun SS, Lee SE, Hong SK, Kim SH. Effect of intraprostatic local anesthesia during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: comparison of 3 methods in a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2007;178: 469-472.
31. Watanabe H, Kato H, Kato T, Morita M, Tanaka M. Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1968;59: 273-279.
32. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, "et al". Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152: 2037-2042.
33. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994;152: 1831-1836.
34. Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *JAMA* 1996;276: 1309-1315.
35. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology* 2005;65: 549-553.

36. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, Yan Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology* 2000;55: 791-795.
37. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, Smith DS, Thorson P, Yan Y, "et al". Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology* 2002;60: 469-473.
38. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med* 2003;349: 393-395.
39. Martha K. Terris MD. Çeviri: Özden E. Prostat Ultrasonografisi ve Biyopsisi. Walsh PC, eds. Campbell Üroloji. Sekizinci basım, İstanbul, Güneş Kitabevi, Saunders, 2005; 3038-3079.
40. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142: 71-74.
41. Ismail M, Gomella LG. Ultrasound for prostate imaging and biopsy. *Curr Opin Urol* 2001;11: 471-477.
42. Cookson MS. Update on transrectal ultrasound-guided needle biopsy of the prostate. *Mol Urol* 2000;4: 93-97.
43. Öbek Can. Yencilek F. Transrektal prostat ultrasonografisi ve transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi. Üroonkoloji Kitabı Editör: Özen H. Türkeri L. Ankara: Üroonkoloji Derneği. Birinci Basım. 2007: 633-648.
44. Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL. Prostate biopsy: indications and technique. *J Urol* 2003;169: 12-19.

45. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995;45: 2-12.
46. Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti JC. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J Urol.* 1998;160: 2111-2114.
47. Bauer JJ, Zeng J, Zhang W, McLeod DG, Sesterhenn IA, Connelly RR "et al. Lateral biopsies added to the traditional sextant prostate biopsy pattern increases the detection rate of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2000;3: 43-46.
48. Presti JC Jr, O'Dowd GJ, Miller MC, Mattu R, Veltri RW. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J Urol* 2003;169: 125-129.
49. Presti JC Jr. Prostate biopsy strategies. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4: 505-511.
50. Baydar ED. Prostat kanserinin Patolojisi Üroonkoloji Kitabı Editör: Özen H. Türkeri L. Üroonkoloji Derneği. Birinci Basım. 2007: 549-570.
51. Epstein JI. What's new in prostate cancer disease assessment in 2006 *Curr Opin Urol* 2006;16: 146-151.
52. Akata D. Prostat Kanserinde Radyolojik Görüntüleme. Editör: Özen H. Türkeri L. Üroonkoloji Kitabı. Ankara: Üroonkoloji Derneği. 2007: 624-644.
53. Pretorius ES. Siegelman ES. Erkek pelvis ve mesane MR görüntüleme. Tüm vücut MRG. Editör: Deniz Çebi Ongun. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2008: 371-424.

54. Fuchsjäger M, Shukla-Dave A, Akin O, Barentsz J, Hricak H. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol* 2008;49: 107-120.
55. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192: 1471-1480.
56. Kumar V, Jagannathan NR, Kumar R, Thulkar S, Gupta SD, Hemal AK, "et al". Transrectal ultrasound-guided biopsy of prostate voxels identified as suspicious of malignancy on three-dimensional (1)H MR spectroscopic imaging in patients with abnormal digital rectal examination or raised prostate specific antigen level of 4-10 ng/ml. *NMR Biomed* 2007;20: 11-20.
57. 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: 654-661.
58. Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. 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;25: 146-152.
59. Kim CK, Park BK, Han JJ, Kang TW, Lee HM. Diffusion-weighted imaging of the prostate at 3 T for differentiation of malignant and benign tissue in transition and peripheral zones: preliminary results. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31: 449-454.
60. Keyik B, Edgüer T, Çakmakçı E, Bakdık S, Hekimoğlu B. Difüzyon ağırlıklı MRG'nin konvansiyonel beyin MRG'ye katkısı. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2002;8: 323-329.

61. Grossman CB. Physical Principles of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging In: Grossman CB. Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Head and Spine. 2nd edition. Williams and Wilkins 1996; 10-58.
62. Provenzale JM, Sorensen AG. Diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: theoretic considerations and clinical applications. AJR Am J Roentgenol. 1999;173: 1459-1467.
63. Baur A, Dietrich O, Reiser M. Diffusion-weighted imaging of the spinal column. Neuroimaging Clin N Am 2002;12: 147-160.
64. Oyar O. Gülsoy UK. Manyetik rezonans görüntüleme fiziği. Editör: Oyar O. Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Baskı Rekmay Ltd. Şti. Eylül 2003 5: 277-372.
65. Ito R, Mori S, Melhem ER Neuroimaging Clin N Am 2002;12: 119.
66. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. Magn Reson Q 1991;7: 1-30.
67. Grossman RI. Yousem DM. Editör: Gelal F. Yünten N. Nöroradyoloji. İzmir Güven Kitabevi 2009: 75-85.
68. Patel MR, Siewert B, Warach S, Edelman RR. Diffusion and perfusion imaging techniques. Magn Reson Imaging Clin N Am 1995;3: 425-438.
69. DeLano MC, Cao Y. 1: High b-value diffusion imaging Neuroimaging Clin N Am 2002;12: 21-34.
70. Bammer R, Fazekas F. Diffusion imaging in multiple sclerosis. Neuroimaging Clin N Am 2002;12: 71-106.

71. Le Bihan D, van Zijl P NMR Biomed. 2002 Nov-Dec;15 (7-8): 431-4. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. Comment on: NMR Biomed. 2002;1: 561-569.
72. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D.J Magn Reson B. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. J Magn Reson B 1994;103: 247-254.
73. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. Epidemiology of prostate cancer in Africa: another step in the understanding of the disease? Curr Probl Cancer 2007;31: 226-236.
74. Rabets JC, Jones JS, Patel AR, Zippe CD. Bupivacain provides rapid, effective periprostatic anaesthesia for transrectal prostate biopsy. BJU International 2004;93: 1216-1217.
75. Boczko J, Messing E, Dogra V. Transrectal sonography in prostate evaluation. Radiol Clin North Am 2006;44: 679-687.
76. Ross R, Harisinghani M. Prostate cancer imaging what the urologic oncologist needs. to know. Radiol Clin North Am 2006;4: 711-722.
77. Pallwein L, Mitterberger M, Pelzer A, Bartsch G, Strasser H, Pinggera GM "et al". Ultrasound of prostate cancer: recent advances. Eur Radiol 2008;18: 707-715.
78. Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Muellner A, Hricak H. MR imaging of the prostate in clinical practice. MAGMA 2008;21: 379-392.
79. Yakar D, Hambrock T, Hoeks C, Barentsz JO, Fütterer JJ. Magnetic resonance-guided biopsy of the prostate: feasibility, technique, and clinical applications. Top Magn Reson Imaging 2008;19: 291-295.

80. Anastasiadis AG, Lichy MP, Nagele U, Kuczyk MA, Merseburger AS, Hennenlotter J, "et al". RI-guided biopsy of the prostate increases diagnostic performance in men with elevated or increasing PSA levels after previous negative TRUS biopsies. *Eur Urol* 2006;50: 738-748.

81. Hricak H, Wang L, Wei DC, Coakley FV, Akin O, Reuter VE, "et al". The role of preoperative endorectal magnetic resonance imaging in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 2004; 100: 2655-2663.

82. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, Schnall M, Schultz D, Cote K, "et al". Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2000;164: 759-763.

83. Cüneyt A, M. İleriş T, A Muhteşem A, Cem A, Aydın K, Fatih B. Rektal muayenesi normal, PSA değeri rastlantısal olarak yüksek bulunan hastalarda prostatın endorektal MRG ile değerlendirilmesi. *Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi Eylül* 2000: 180-184.

84. Akin O, Agildere AM, Ersoy H, Ozen H, Tekin I, Ayhan A. Local staging of prostate cancer with endorectal surface coil MR imaging in amid-field magnetic system. *Clin Imaging* 2003;27: 47-51.

85. Shinmoto H, Oshio K, Tanimoto A, Higuchi N, Okuda S, Kuribayashi S. Biexponential apparent diffusion coefficients in prostate cancer. *RV. Magn Reson Imaging* 2009;27: 355-359.

86. Nakashima J, Tanimoto A, Kikuchi E, Miyajima A, Nakagawa K, Oya M, "et al". Clinical implications of tumor size and local extent of primary prostatic lesions in prostate cancer patients with metastases: value of endorectal magnetic resonance imaging in patients with metastases. *Urology* 2007;70: 86-90.

87. Gibbs P, Pickles MD, Turnbull LW. Diffusion imaging of the prostate at 3.0 tesla. *Invest Radiol* 2006;41: 185-188
88. Shimofusa R, Fujimoto H, Akamata H, Motoori K, Yamamoto S, Ueda T. Diffusion-weighted imaging of prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29: 149-153.
89. Mulkern RV, Barnes AS, Haker SJ, Hung YP, Rybicki FJ, Maier SE, "et al". Biexponential characterization of prostate tissue water diffusion decay curves over an extended b-factor range *Magn Reson Imaging* 2006;24: 563-568.
90. Heijmink SW, Fütterer JJ, Hambrock T, Takahashi S, Scheenen TW, Huisman HJ, "et al". Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 2007;244:184-195.
91. Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Jager GJ, Hartman RP, King BF, Hulsbergen-Van de Kaa CA, "et al". Prostate cancer: comparison of local staging accuracy of pelvic phased-array coil alone versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. Local staging accuracy of prostate cancer using endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol* 2007;17: 1055-1065.
92. Park BK, Kim B, Kim CK, Lee HM, Kwon GY. Comparison of phased-array 3.0-T and endorectal 1.5-T magnetic resonance imaging in the evaluation of local staging accuracy for prostate cancer. *J. Comput Assist Tomogr* 2007;31: 534-538.
93. Miao H, Fukatsu H, Ishigaki T. Prostate cancer detection with 3-T MRI: comparison of diffusion-weighted and T2-weighted imaging. *Eur J Radiol* 2007;61: 297-302.

94. Tamada T, Sone T, Jo Y, Toshimitsu S, Yamashita T, Yamamoto A, "et al". Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *J Magn Reson Imaging* 2008;28: 720-726.
95. Comet-Batlle J, Vilanova-Busquets JC, Saladié-Roig JM, Gelabert-Mas A, Barceló-Vidal C. The value of endorectal MRI in the early diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44: 201-207.
96. Kurhanewicz J, Vigneron DB. Advances in MR spectroscopy of the prostate. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008;16: 697-710.
97. Zakian KL, Sircar K, Hricak H, Chen HN, Shukla-Dave A, Eberhardt S, "et al". Correlation of proton MR spectroscopic imaging with gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology* 2005;234: 804-814.
98. Schlemmer HP, Merkle J, Grobholz R, Jaeger T, Michel MS, Werner A, "et al". Can pre-operative contrast-enhanced dynamic MR imaging for prostate cancer predict microvessel density in prostatectomy specimens? *Eur Radiol* 2004;14: 309-317.
99. Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ, Jager GJ, van Leenders GJ, Hulsbergen-Van De Kaa. Di, "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.
100. Kılıçkesmez Ö, Cimilli Tan, İnci E, Kayhan A, Bayramoğlu S, Taşdelen S. Mesane ve prostat kanserlerinde difüzyon-ağarlıklı manyetik rezonans görüntüleme *Türk Radyoloji Bülteni* 2009;18 : 65-70.

101. Tamada T, Sone T, Toshimitsu S, Imai S, Jo Y, Yoshida K, "et al". Age-related and zonal anatomical changes of apparent diffusion coefficient values in normal human prostatic tissues. *Magn Reson Imaging* 2008;27: 552-556.
102. Kim JH, Kim JK, Park BW, Kim N. Apparent diffusion coefficient: prostate cancer versus noncancerous tissue according to anatomical region *Magn Reson Imaging* 2008;28: 1173-1179.
103. J Pickles MD, Gibbs P, Sreenivas M, Turnbull LW. Diffusion-weighted imaging of normal and malignant prostate tissue at 3.0T. *Magn Reson Imaging* 2006;23: 130-134.
104. Manenti G, Squillaci E, Di Roma M, Cariani M, Mancino S, Simonetti G. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissue using thin-slice echo-planar imaging. *Radiol Med* 2006;111: 1124-1133.
105. Kim CK, Park BK, Lee HM. Prediction of locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: incremental value of 3T diffusion-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging* 2009;29: 391-397.
106. Kitajima K, Kaji Y, Kuroda K, Sugimura K. High b-value diffusion-weighted imaging in normal and malignant peripheral zone tissue of the prostate: effect of signal-to-noise ratio. *Magn Reson Med Sci* 2008;7: 93-99.
107. Reinsberg SA, Payne GS, Riches SF, Ashley S, Brewster JM, Morgan NM "et al". Combined use of diffusion-weighted MRI and ¹H MR spectroscopy to increase accuracy in prostate cancer detection. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188: 91-98

108. Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Hricak H, Fine SW, Zhang J, Inurrigarro G, "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.
109. Kozlowski P, Chang SD, Jones EC, Berean KW, Chen H, Goldenberg SL. Combined diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer diagnosis--correlation with biopsy and histopathology. *J Magn Reson Imaging* 2006;24: 108-113.
110. de Souza NM, Riches SF, Vanas NJ, Morgan VA, Ashley SA, Fisher C, "et al". Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a potential non-invasive marker of tumour aggressiveness in localized prostate cancer. *Clin Radiol* 2008;63: 774- 782.
111. Zelhof B, Pickles M, Liney G, Gibbs P, Rodrigues G, Kraus S, "et al". Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU Int.* 2009;10: 883-888.
112. Sato C, Naganawa S, Nakamura T, Kumada H, Miura S, Takizawa O, "et al". Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. *J Magn Reson Imaging* 2005;21: 258-262.
113. Gibbs P, Liney GP, Pickles MD, Zelhof B, Rodrigues G, Turnbull LW. Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 Tesla. *Invest Radiol* 2009;44: 572-6.
114. Lim HK, Kim JK, Kim KA, Cho KS. Prostate cancer: apparent diffusion coefficient map with T2-weighted images for detection multireader study. *Radiology* 2009;250: 145-151.

115. Parivar F, Rajanayagam V, Waluch V, Eto RT, Jones LW, Ross BD. Endorectal surface coil MR imaging of prostatic carcinoma with the inversion-recovery sequence. *J Magn Reson Imaging* 1991;1: 657-664.

116. Morgan VA, Kyriazi S, Ashley SE, DeSouza NM, Morgan VA. Evaluation of the potential of diffusion-weighted imaging in prostate cancer detection. *Acta Radiol* 2007;48: 695-703.

117. Fütterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, Veltman J, Huisman HJ, Vos P, "et al". Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2006;241: 449-458.

118. Chen M, Dang HD, Wang JY, Zhou C, Li SY, Wang WC , "et al". Prostate cancer detection: comparison of T2-weighted imaging, diffusion-weighted imaging, proton magnetic resonance spectroscopic imaging, and the three techniques combined. *Acta Radiol* 2008;49: 602-610.