



Bu çalışma Creative Commons GayriTicari 4.0 Uluslararası lisansı ile lisanslanmıştır

Van Tıp Derg. 30(2): 200-208,2023  
DOI: [10.5505/vtd.2023.79446](https://doi.org/10.5505/vtd.2023.79446)

# Radyoterapi Sonrası Prostat Kanserinin Lokal Nüksünü Değerlendirmede Nüks Raporlama Skorunun (PI-RR) Gözlemciler Arası Değişkenliğinin Araştırılması: Tümör Boyutu ve PSA Önemli mi?

*Investigation of the Interobserver Variability of the Prostate Imaging for Recurrence Reporting (PI-RR) Score in Evaluating Local Recurrence in Prostate Cancer After Radiotherapy: Are Tumor Size and Prostate-specific Antigen Important?*

Hüseyin Akkaya<sup>1</sup>, Ali Can Topaloglu<sup>1</sup>, Nedim Izgi<sup>1</sup>, Feryal Karaca<sup>2</sup>, Gökhan Soker<sup>1</sup>, Bozkurt Gülek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Departmanı, Adana, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Departmanı, Adana, Türkiye

## Özet

**Amaç:** Çalışmanın amacı radyoterapi almış prostat kanserli hastalarda nüksü değerlendirmek için yeni geliştirilen Nüks Raporlama için Prostat Görüntüleme (PI-RR)'in gözlemciler arası değişkenliğini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ocak 2018- Kasım 2022 tarihleri arasında lokal nüks şüphesi nedeniyle multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) tetkiki çalışılan 81 hasta retrospektif olarak incelendi. Tüm mpMRG görüntüleri 3 radyolog tarafından bağımsız olarak incelendi; gözlemciler klinik ve patolojik verilere (birincil tümör konumu dahil) karşı kör değildi. Gözlemciler arası uyumun prostat spesifik antijen (PSA) değeri 0.5 ve 0.6 (µg/L) olduğunda ve tümör şüphesi olan dokunun boyutunun 1 cm ve 1.5 cm olduğunda gözlemciler arası uyumu artırıp arttırmadığına bakıldı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 68.3±6.6 yıl idi. PSA ortalaması 2.32 ± 2.95 (µg/L); boyut ortalamasının ise 1.23 ± 0.77 (cm) olduğu saptandı. Altın standart ile gözlemci 1, gözlemci 2 ve gözlemci 3 arasında çok yüksek düzeyde bir uyumluluk olduğu gözlemlendi (sırasıyla  $\kappa$ : 0.921;  $\kappa$ : 0.873;  $\kappa$ :0.825). Hastaların PSA değeri 0.5 (µg/L) üstü olanlarda olgular değerlendirildiğinde; hem altın standart ile gözlemciler arası uyumun ve hem de gözlemciler arası uyumun da arttığı izlendi. Hastaların tümör boyutu 1 cm üstü olduğunda; altın standart ile gözlemciler arasında çok yüksek düzeyde bir uyumluluk olduğu tespit edildi.

**Sonuç:** PI-RR'in nüks dokusunu saptama oranı ve gözlemciler arasındaki uyum PSA seviyesiyle ve özellikle de nüks dokusunun boyutu ile bağlantılı idi.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri; radyoterapi; PI-RR; prostat MR; PSA.

## Abstract

**Introduction:** The aim of the study was to investigate the interobserver variability of the newly developed Prostate Imaging for Relapse Reporting (PI-RR) to assess recurrence in patients with prostate cancer who received radiotherapy.

**Materials and Methods:** A total of 81 patients who underwent multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) examination between January 2018 and November 2022 due to the suspicion of local recurrence were retrospectively evaluated. All the mpMRI images were independently reviewed by three radiologists. None of the observers were blinded to clinical and pathological data (including primary tumor location). It was examined whether interobserver agreement increased according to the prostate-specific antigen (PSA) cut-off value being taken as 0.5 or 0.6 (µg/L) and the size of the tissue with tumor suspicion being greater than 1 cm or 1.5 cm.

**Results:** The mean age of the patients was 68.3 ± 6.6 years. The mean PSA was 2.32 ± 2.95 (µg/L), and the mean tumor size was 1.23 ± 0.77 (cm). A very high level of agreement was detected between the gold standard and observers 1, 2, and 3 ( $\kappa$ : 0.921 / 0.873 / 0.825, respectively). The agreement between the observers and the gold standard was also increased in the evaluation of patients with a PSA value above 0.5 (µg/L). Furthermore, patients with a tumor size greater than 1 cm had a very high level of agreement between the gold standard and the observers.

**Conclusion:** PI-RR detection rate of relapse tissue and interobserver agreement were correlated with PSA level and size of relapse tissue.

**Keywords:** Prostate cancer; radiotherapy; PI-RR; prostate MRI; PSA.

\*Sorumlu Yazar: Hüseyin Akkaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Departmanı, Yüreğir, Adana, Türkiye E-mail: [dr.hsnyakkaya@gmail.com](mailto:dr.hsnyakkaya@gmail.com), Orcid: Hüseyin Akkaya [0000-0001-5821-670X](https://orcid.org/0000-0001-5821-670X) Ali Can Topaloglu [0000-0003-2281-5692](https://orcid.org/0000-0003-2281-5692), Nedim Izgi [0000-0001-5264-3428](https://orcid.org/0000-0001-5264-3428), Gokhan Soker [0000-0002-5369-4769](https://orcid.org/0000-0002-5369-4769), Feryal Karaca [0000-0002-1474-1382](https://orcid.org/0000-0002-1474-1382), Bozkurt Gülek [0000-0003-1510-6257](https://orcid.org/0000-0003-1510-6257)

## Giriş

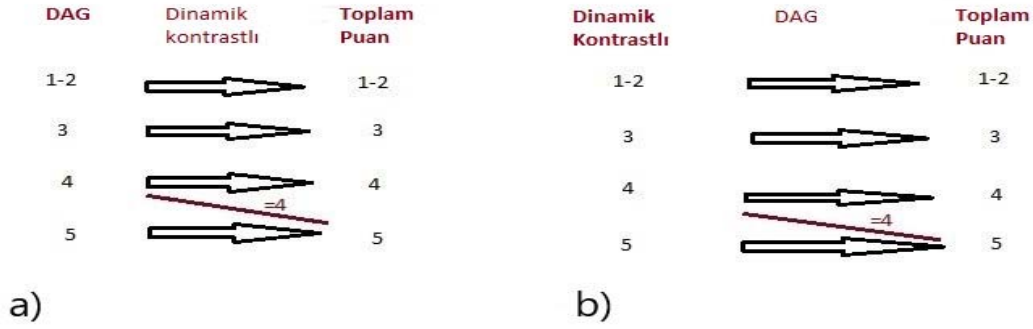
Radyoterapi (RT), cerrahiye uygun olmayan prostat kanserli hastalarda yaygın olarak kullanılan bir tedavi seçeneğidir (1). Ancak radyoterapi almış veya radikal prostatektomi (RP) olmuş hastaların yaklaşık %25-50'sinde biyokimyasal nüks (BKN) gelişmektedir. Nüks ihtimali tabiki hastalığın tanı aldığı evresine ve tümörün derecesine göre değişebilmektedir (2). Prostat spesifik antijen (PSA) tedavi sonrası kontrol muayanelerde en sık kullanılan parametredir ve artması tümör nüksünün işareti olarak kabul edilir. Kurtarma tedavisi için prostat kanserinin (PK) lokal nüksünü belirlemek ve olası metastazları dışlamak için radyodiagnostik veya nükleer tıptaki görüntüleme tekniklerine başvurulur (3). BKN'yi tanımlamak için belirli bir eşik olmamakla birlikte, başarılı bir radyoterapiden sonra takip eden 2 ay içerisinde PSA'nın saptanmaması beklenir. PSA seviyesi  $\geq 0,4$  ng/mL metastatik hastalığı öngördüğünden, bu değer RP'nin sonucunu bildirmek için bir eşik olarak kabul edilir (3,4). Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) için, küratif amaçlı RT veya RP 'den sonra BKN'si olan hastalarda lokal PK nüksetmesini tespit etmek için en sık kullanılan modalitedir. Ancak bu konuda standart bir dilin ihtiyacı doğmuştur (5). PK için

radyoterapi almış ancak nüksü olan veya PSA yüksekliği devam eden, lokal kurtarma tedavisinden fayda sağlayacak hastaların görüntülenmesinde hem lokal hem de sistemik evrelemeyi kolaylaştıran multimodaliter bir algoritma şarttır (1,5). Özellikle metastaz tanısı için PSA eşikinin 0.4 ng/ml olduğu düşünüldüğünde, çok düşük PSA düzeylerinde görüntüleme tekniklerinin duyarlılığı oldukça düşülebilmektedir. mpMRG'nin RT veya RP'den sonra lokal nüksün erken saptanmasında başarılı olduğu kanıtlanmıştır ancak standart ve optimal raporlama protokolleri mevcut değildir ve standardizasyona ihtiyaç şarttır. Ayrıca bilebildiğimiz kadarı ile gözlemciler arası değişkenliğin boyut ve PSA ile değişip değişmediğini değerlendiren bir çalışma henüz yoktur. Görüntü protokollerini ve mpMRG raporlamasını standardize etmek amacıyla, Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği ve Avrupa Ürolojik Görüntüleme Derneği'ne üye uzmanlar ve Prostat Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (PI-RADS) Yönlendirme Komitesi'nin üyeleri 2021 yılında bir panelde bir araya geldiler. Nüks olasılığını değerlendirmek için Nüks Raporlama için Prostat Görüntüleme (PI-RR) skorunu geliştirdiler (Tablo 1), (Resim 1).

**Tablo 1:** Radyoterapi almış olgularda manyetik rezonans görüntülemeye göre PI-RR kategorileri.

Sekans	Skor	Patern değişiklikleri
T2A	1	Dokunun geri kalanına kıyasla anormal sinyal yoğunluğu
	2	Doğrusal, kama şeklinde veya yaygın orta derecede hipointensite veya rezidüel BPH nodülleri
	3	Primer tümör bölgesi dışında fokal veya kitle benzeri hafif hipointens lezyon; 2, 4 veya 5 olarak sınıflandırılmayan lezyonlar
	4	Primer tümör ile aynı bölgede olmayan veya primer tümörün yeri bilinmeyen fokal veya kitle benzeri orta derecede hipointens lezyon
	5	Primer tümörle aynı bölgede; fokal alan veya kitle olarak belirgin hipointensite
DAG	1	Yüksek <i>b</i> -değerli DAG ve ADC haritasında anormallik yok
	2	Yüksek <i>b</i> -değerli DAG'de yaygın orta derecede hiperintensite ve/veya ADC haritasında yaygın orta derecede hipointensite
	3	Yüksek <i>b</i> -değerli DAG'de fokal hiperintensite veya ADC haritasında fokal hipointensite, ancak ikisi birden değil
	4	Yüksek <i>b</i> -değerli DAG'de fokal belirgin hiperintensite ve ADC haritasında primer tümör ile aynı bölgede olmayan veya primer tümörün yeri bilinmeyen hipointensite
	5	Primer tümör ile aynı bölgede olması koşuluyla, yüksek <i>b</i> -değerli DAG'de belirgin hiperintensite ve ADC haritasında eşlik eden hipointensite
DCE	1	Kontrastlanma yok
	2	Diffüz veya heterojen kontrastlanma
	3	Fokal ya da kitle etkisinde geç kontrastlanma
	4	Primer tümörle aynı bölgede olmayan fokal veya kitle benzeri erken kontrastlanma veya primer tümör bölgesi bilinmiyor
	5	Primer tümör ile aynı bölgede fokal veya kitle benzeri erken kontrastlanma

**DAG:** difüzyon ağırlıklı görüntüleme, **DCE:** dinamik kontrastlı seri



**Resim 1.** Radyasyon tedavisinden sonra lokal nüks için Prostat Görüntüleme-Nüksetme Raporlama (PI-RR) değerlendirme skorunun iki ayrı algoritması mevcuttur (a,b). Hangi algoritma daha yüksek puan alırsa, nihai puan odur.

PI-RR klavuzunun temel amacı, PI-RADS'nin prostat kanseri teşhisdekine benzer şekilde şüpheli lokal nüks durumunda raporlamayı standart hale getirmek ve ortak bir dil oluşturmaktır. PI-RR daha iyi teşhis performansı sağlayıp prostat kanseri nüksü olan hastaların yönetimini iyileştirmeye yönelik bir klinik rehber sunmayı amaçlamıştır. Bu çalışmada amacımız yeni geliştirilen bir klavuz olan PI-RR'nin gözlemciler arası değişkenliğini ve bu değişkenliğin PSA ve tümör boyutuna bağımlı olup olmadığını değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

**Hasta seçimi ve çalışmanın dizaynı:** Çalışmada Ocak 2018- Kasım 2022 tarihleri arasında lokal nüks şüphesi nedeniyle mpMRG tetkiki çalışılmış 128 hasta retrospektif olarak incelendi. PI-RR değerlendirmesi yapılan tüm hastalarda prostata yönelik mpMRG istenmişti ve sabit bir protokol ile çekim yapıldı. PIRADS sürüm 2.1'de önerilen görüntüleme protokolüne tam olarak uymayan mpMRG protokollü hastalar, tetkiki artefakt barındıran hastalar, RT alıp kontrol takiplerine başka merkezde devam eden hastalar çalışma dışında bırakıldı. Değerlendirme kriterlerine uygun 81 hasta çalışmaya dahil edildi.

**MRG Elde etme:** Görüntüleme, 3 Tesla tarayıcı (Philips Healthcare, Hollanda) kullanılarak gerçekleştirildi. MRG sekansları, üç düzlemde T2 ağırlıklı görüntülerden ve difüzyon ağırlıklı görüntülerden oluşuyordu ( $b$  değeri 0, 600,1500 s/mm<sup>2</sup>). Dinamik kontrastlı serilerin zamansal çözünürlüğü 5.5 saniye idi. Kontrast öncesi data hacminin elde edilmesinin ardından, 5 dakika 5 saniye boyunca toplam 55 kontrastlı data hacmi elde edildi. Kontrast madde olarak , 0.1 mmol/kg

gadobutrol (Gadovist, Bayer Schering İlaç, Mississauga, Kanada) antekubital venden 3.0 mL/s hızında enjekte edildi, ardından aynı enjeksiyon hızında 30 mL normal salin yıkaması yapıldı. mpMRG protokollerinin ayrıntıları Tablo 2'de verilmiştir.

**MRG Değerlendirme:** Teknik açıdan bakıldığında PI-RR, üç ortogonal düzeyde (aksiyel, sagittal ve koronal) T2 ağırlıklı bir edinim önermek dışında, vezikoüretal anastomoz, prostat yatağı, mesane tabanı, periüretal doku, levator ani, rektum ve rezidüel seminal vezikülleri dahil edecek şekilde, PI-RADS sürüm 2.1'de açıklananlar ile aynı hasta hazırlığı ve protokolleri önermektedir (4). Radyasyon tedavisinden sonra PI-RR değerlendirme skoru için dinamik kontrastlı seriler (DCE) ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) birlikte kullandı. Bu hastaların değerlendirilmesi için PI-RR iki ayrı algoritma barındırmaktadır. Hastalar klavuzdaki her iki algoritmada da değerlendirildi. Çalışmamızdaki radyologlar da bu iki algoritmayı da kullanıp en yüksek skoru not aldılar. Tüm mpMRG görüntüleri, sırasıyla 32 yıllık, 17 yıllık ve 7 yıllık mpMRG deneyimine sahip 3 radyolog tarafından bağımsız olarak incelendi; gözlemciler klinik ve patolojik verilere (birincil tümör konumu dahil) karşı kör değildi. Görüntüler, PI-RR skoruna 1 ila 5 arasında bir değer atayarak 3 radyolog tarafından birbirinden bağımsız ve habersiz olarak incelendi. Radyologlar olguların RT öncesi primer lezyonlarının lokalizasyonlarından haberdarları. PSA değerlerinden ise habersizlerdi. Gözlemciler arası uyum ve PI-RR skorunun tanısal doğruluğu hasta için mevcut olan histopatolojik verilerle karşılaştırılarak hesaplandı.

**Tablo 2:** Multiparametrik MR protokolü

Parametreler	T2-ağırlıklı aksiyel/koronal/sagittal	DAG aksiyel	Kontrast öncesi T1 FFE aksiyel	Dinamik kontrastlı T1 FFE aksiyel	Kontrast sonrası T1 SPIR aksiyel
TR (msn)	3.500/3.600 /4.300	4.3	10	5.5	524.3
TE (msn)	100/110/110	86	1.6	1.2	9
Kesit kalınlığı (mm)	3	3	4	4	3
Kestiler arası boşluk (mm)	0.3	0.3	0	0	0
Matrix boyutu	316×272/308×272/316×255	120×118	216×166	216×166	308×266
FOV (mm × mm)	220×220	180×180	300×300	300×300	220×220
b-değeri (s/mm <sup>2</sup> )	–	0, 600,1500	–	–	–
Kesit sayısı	30/30/26	30	24	39	30
Kazanım zamanı (dakika/saniye)	2 dk 15 sn/2 dk 24 sn/2 dk 25 sn	7 dk 9 sn	10 sn /11 sn	4 dk 13 sn	2 dk 26 sn

**DAG:** difüzyon ağırlıklı görüntüleme

**Etik onam:** Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi yönergelerine tam olarak uygun olarak yapılmış olup etik kurul onayı alınmıştır (tarih/onay numarası: 2022/2247). Çalışmanın retrospektif yapısı nedeniyle hastalardan aydınlatılmış onam gerekliliğinden feragat edilmiştir.

**Statistical analysis:** Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum -maksimum) olarak özetlendi. Gözlemci içi ve gözlemciler arası değerlendirmelerde Cohen'in Kappa katsayısı kullanıldı. Olgulara ait toplam altın standart değeri PSA >0.5, PSA >0.6 , tümör boyutu 1 cm üzeri ve 1,5 cm üzeri gruplarına göre ROC eğrisi analizi ile AUC (eğri altında kalan alan), sensitivite ve spesifite hesaplandı. Kappa uyumluluk değerleri referans aralıkları; <0 'şansa bağlı olabilecek uyumdan daha kötü uyum', 0.01-0.20 'önemsiz düzeyde', 0.21-0.40 'zayıf düzeyde uyum', 0.41-0.60 'orta düzeyde uyum', 0.61-0.80 'yüksek düzeyde uyum', 0.81-1.00 'çok yüksek düzeyde uyum' olduğu şeklinde yorumlanmaktadır (Landi ve Koch, 1977). Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.

## Bulgular

Hastaların ortalama yaşı  $68.3 \pm 6.6$  yıl idi. PSA ( $\mu\text{g/L}$ ) ortalaması  $2.32 \pm 2.95$ ; boyut (cm) ortalaması ise  $1.23 \pm 0.77$  cm olduğu saptandı (Tablo 3). Hastaların PSA değeri ile tümör boyutu (cm) arasında pozitif (doğrusal) orta düzeyde bir korelasyon izlendi (Resim 2). Altın standart ile gözlemci 1, gözlemci 2 ve gözlemci 3 arasında çok yüksek düzeyde bir uyumluluk olduğu gözlemlendi (sırasıyla  $\kappa$ : 0.921;  $\kappa$ : 0.873;  $\kappa$ :0.825). gözlemci 1'in gözlemci 2 ve gözlemci 3 ile arasında yüksek düzeyde uyumluluk olduğu tespit edildi (sırasıyla  $\kappa$ : k 0.794;  $\kappa$ :0.747). Gözlemci 2'nin gözlemci 3 ile arasında ise yüksek düzeyde uyumluluk olduğu saptandı ( $\kappa$ :0.715). Hastalardan PSA değeri 0.5 ( $\mu\text{g/L}$ ) üstü olanlarda olgular değerlendirildiğinde; altın standart ile gözlemci 1, gözlemci 2 ve gözlemci 3 arasında çok yüksek düzeyde bir uyumluluk olduğu tespit edildi (sırasıyla  $\kappa$ : 0.917;  $\kappa$ : 0.917;  $\kappa$ :0.944). Gözlemci 1 ile gözlemci 2 ve 3 arasında çok yüksek düzeyde uyumluluk olduğu saptandı (sırasıyla  $\kappa$ : 0.835;  $\kappa$ :0.862). Gözlemci 2 ile 3 arasında da çok yüksek düzeyde uyumluluk olduğu belirlendi ( $\kappa$ :0.862). PSA değeri.6 ( $\mu\text{g/L}$ ) üstü olan ayrı olarak incelendiğinde; altın standart ile gözlemci0 1, 2 ve 3 arasında çok yüksek düzeyde bir uyumluluk olduğu belirlendi.

**Tablo 3:** Hasta grubunun yaş, PSA ve nüks şüphesi olan lezyonların büyüklüğünün dağılımı

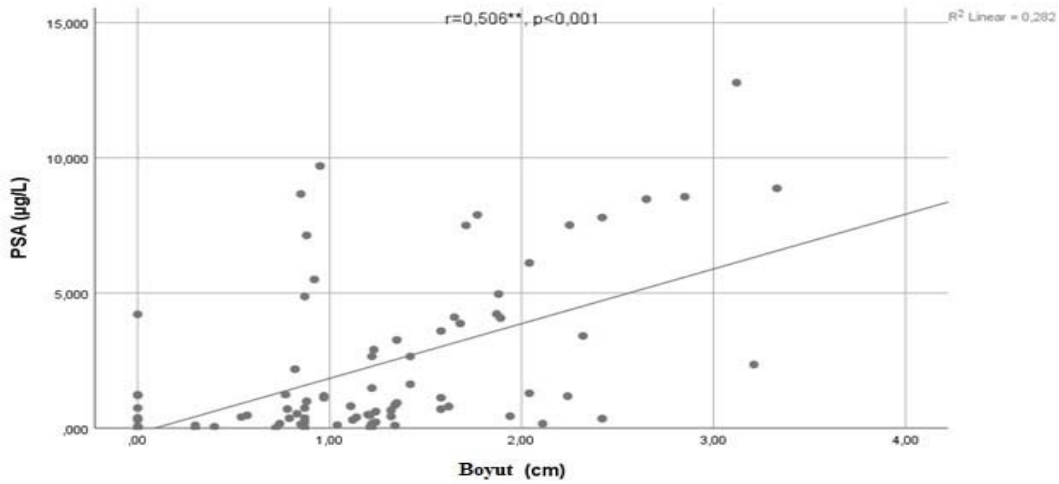
	Ortalama $\pm$ Sd	Ortanca (min-maks)
Yaş	68.3 $\pm$ 6.6	68 (54-87)
PSA ( $\mu$ g/L)	2.32 $\pm$ 2.95	0.85 (0.008-12.78)
Lezyon boyutu (cm)	1.23 $\pm$ 0.77	1.21 (0-3.33)

PSA: prostat spesifik antijen; Sd: standard deviasyon

**Tablo 4:** Gözlemciler arası değişkenliğin dağılımı ve altın standartla uyum

Gözlemciler arası uyum	Altın standart	Gözlemci 1	Gözlemci 2
Gözlemci 1	0.921		
Gözlemci 2	0.873	0.794	
Gözlemci 3	0.825	0.747	0.715
<b>PSA &gt; 0.5</b>			
Gözlemci 1	0.917		
Gözlemci 2	0.917	0.835	
Gözlemci 3	0.944	0.862	0.862
<b>PSA &gt; 0.6</b>			
Gözlemci 1	0.943		
Gözlemci 2	0.914	0.858	
Gözlemci 3	0.943	0.887	0.858
<b>Tümör boyutu &gt; 1 cm</b>			
Gözlemci 1	0.969		
Gözlemci 2	0.938	0.908	
Gözlemci 3	0.815	0.785	0.834
<b>Tümör boyutu &gt; 1.5 cm</b>			
Gözlemci 1	1.000		
Gözlemci 2	0.933	0.933	
Gözlemci 3	0.930	0.930	0.861

\* Altın standarda göre yapılan değerlendirmede gözlemci 1, 2 ve 3'ün medyan değerleri dikkate alınmıştır.



**Resim 2.** Hastaların PSA değeri ile tümör boyutu (cm) arasında pozitif (doğrusal) orta düzeyde bir korelasyon gösteren korelasyon grafiği ( $r = 0.506$ ;  $p < 0.001$ ).

(sırasıyla  $\kappa$ : 0.943;  $\kappa$ : 0.914;  $\kappa$ :0.943). Gözlemci 1'in gözlemci 2 ve 3 arasında çok yüksek düzeyde uyumluluk olduğu tespit edildi (sırasıyla  $\kappa$ : 0.858;  $\kappa$ :0.887). Gözlemci 2 ile 3 arasında da çok yüksek

düzye uyumluluk olduğu saptandı ( $\kappa$ :0.858). PSA'nın hem gözlemciler arasındaki uyum ile hem de altın standart ile arasındaki pozitif korelasyon Tablo 4'de gösterildi. Hastaların tümör boyutu 1

cm ve daha büyük olduğunda; altın standart ile gözlemci 1, 2 ve 3 arasında çok yüksek düzeyde bir uyumluluk olduğu tespit edildi (sırasıyla  $\kappa$ : 0.969;  $\kappa$ : 0.938;  $\kappa$ :0.815). Gözlemci 1 ile 2 arasında çok yüksek düzeyde ( $\kappa$ : 0.908), gözlemci 3 ile ise yüksek düzeyde bir uyumluluk olduğu gözlemlendi ( $\kappa$ : 0.785). Gözlemci 2 ile 3 arasında da yüksek düzeyde bir uyumluluk olduğu belirlendi ( $\kappa$ : 0.834). Hastaların tümör boyutu 1.5 cm ve daha büyük olduğunda; altın standart'ın gözlemci 1 ile 2

ve 3 arasında çok yüksek düzeyde bir uyumluluk olduğu saptandı (sırasıyla  $\kappa$ : 1.000;  $\kappa$ : 0.943;  $\kappa$ :0.930). Gözlemci 1'in 2 ve 3 arasında da yüksek düzeyde bir uyumluluk olduğu gözlemlendi (sırasıyla  $\kappa$ : 0.933;  $\kappa$ : 0.930). Gözlemci 2 ile 3 arasında da çok yüksek düzeyde bir uyumluluk olduğu gözlemlendi ( $\kappa$ : 0.861). Tümör boyutundaki artışın gözlemciler arasındaki uyuma pozitif katkısı Tablo 4'de gösterildi. Çalışmada altın standart

**Tablo 5:** Değerlendirilen parametrelerin diagnostik performansı

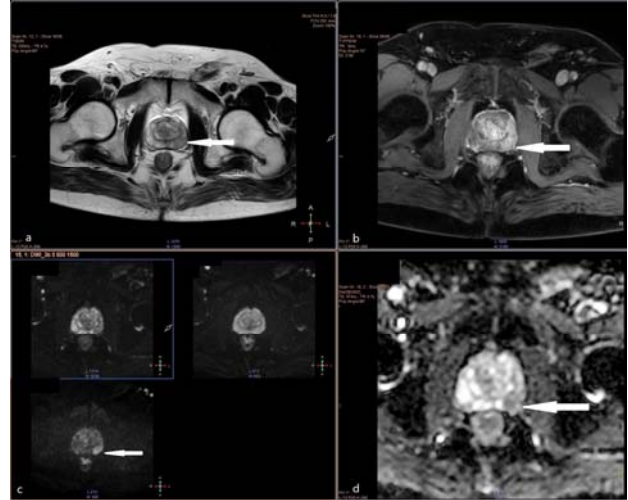
	PSA > 0.5 ( $\mu\text{g/L}$ )	PSA > 0.6 ( $\mu\text{g/L}$ )	Tümör boyutu > 1 cm ( $\mu\text{g/L}$ )	Tümör boyutu > 1.5 cm ( $\mu\text{g/L}$ )
AUC	0.743 (0.634- 0.834)	0.760 (0.652- 0.848)	0.768 (0.661-0.855)	0.787 (0.649-0.846)
Eşik değeri	>3	>3	>3	>3
Sensitivite [95% CI (%)]	80.65 (62.5-92.5)	81.25 (63.6-92.8)	85.74 (85.5-89.5)	87.86 (54.0-89.7)
Spesifite [95% CI (%)]	62 (47.2-75.3)	63.27 (48.3-76.6)	50 (32.4-67.6)	76 (54.9-90.6)
Youden indeksi	0.4265	0.4452	0.4574	0.4386
p	<0.001**	<0.001**	<0.001**	<0.001**

**PSA:** prostat spesifik antijen; **AUC:** Eğri altında kalan alan; **CI:** confidence interval (Güven aralığı)

değerinin PSA 0.5 ( $\mu\text{g/L}$ ), PSA 0.6 ( $\mu\text{g/L}$ ), tümör boyutu 1 cm ve 1.5 cm gruplarına göre tanısal test performansları Tablo 4'de gösterildi. Buna göre PSA 0.5 ( $\mu\text{g/L}$ ), PSA 0.6 ( $\mu\text{g/L}$ ), tümör size 1 cm ve 1,5 cm değerlerinde tespit edilen eşik değerin (cut off) değerinin altında kalan alanlar sırasıyla % 74.3; % 76.0; % 76.8; % 78.7 olduğu gözlenirken; en iyi tanısal test performansın tümör size değerinde 1.5 cm'nin üzerinde olduğu durumda % 78.7 ile olduğu tespit edildi (sırasıyla  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ) (Tablo 5).

## Tartışma

RT tedavisi alan prostat kanserli hastalarda PSA yüksekliği ve BKN yaşayan hastaların nasıl yönetileceği ürogenital radyoloji ile ilgilenen radyodiagnostik uzmanlarının ve ürologların son zamanlarda ki en büyük tartışma konusudur (1,6). Avrupa kılavuzları tarafından prostat kanseri nüksü gelişme riski taşıyan olgular için iki temel görüntüleme yöntemi vardır; temel olarak RT tedavisi gören hastalar için manyetik rezonans görüntüleme, RP ile tedavi edilen hastalar için prostata özgü membran antijen bazlı (PSMA) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET/BT)'dir (7,8). Ancak PSMA-PET/BT'nin özellikle radyoterapi sonrası oluşan granülasyon dokusu ve fibröz değişiklikler nedeni ile prostatta sınırlı lokal nüksün değerlendirilmesi için yeterli özgüllüğe sahip olmadığı güncel literatürde belirtilmiştir (9).



**Resim 3.** Periferik yerleşimli PI-RR 5 lezyon, PSA 1.18  $\mu\text{g/L}$ , **a:** T2A görüntülerde hafif hipointens lezyon, **b:** dinamik kontrast görüntülerde primer tümör lokalizasyonunda yoğun kontrastlanma görülüyor, **c,d:** yüksek b değerli difüzyon serilerinde belirgin hiperintens ve ADC sekansında hipointens.

Bu nedenle 2021 yılında üroloji uzmanları ve genitoüriner radyodiagnostik uzmanlarının konsensüsü ile PI-RR klavuzu oluşturuldu (4,11). RT sonrası prostata yönelik mpMRG tetkikinde dinamik kontrastlı görüntüleme lokal nüks ve post operatif fibrotik değişiklikler hızlı bir kinetik eğri ile hızlı ve erken bir kontrastlanma göstererek

kanser ayrıcı tanısında kafa karışıklığına neden olabilmektedir (12-15). Benign doku en sık bir tip 1 (progresif) eğri ile ilişkilendirilirken, nüksler genellikle tip 2 (plato) ve 3 (hızlı yıkanma) eğrileri gösterir. RT sonrası en yaygın lokal nüks bölgeleri retrovezikal bölge, tutulan taraf seminal veziküllerdir. Özellikle bu alandaki kontrastlanan yumuşak doku lezyonları şüphe uyandırır (3,16). RP'den sonra BKN olan ve PSA yüksekliği devam eden hastalarda öncelikle sistemik nüks ekarte edilmeye çalışılır. Ancak bunun aksine RT sonrası BKN olan hastalarda önce lokal nüks ekarte edilmeye çalışılır. Tedaviden 18 ya da 24 ay sonra yapılan biyopsi ile lokal nüksün saptanması ise prognozun esas belirleyicisidir (17,18). RT sonrası lokal kurtarma tedavisi gerektiğinde olası morbidite riskini arttırmamak için tedaviye başlamadan önce lokal nüksün histopatolojik kanıtını sağlamak esastır (19). Bu nedenle, RT sonrası klinik öncelik hem lokal hem de sistemik nüksü ekarte etmektir (20,21). Bu ortamda, mevcut Avrupa yönergeleri, metastatik hastalığı dışlamak için PSA > 0.2 ng/mL olması durumunda bir PSMA PET/BT taraması önermektedir; PI-RR, klinik olarak lokal nüks şüphesi yüksek olan hastalarda PSMA PET/BT'ye ek olarak kullanılabilir. Çalışmamızın esas araştırma hedeflediği PSA'nın PI-RR'ın değerlendirmesini etkileyip etkilemediği sorusunun çıkış noktalarından biri de PSA'nın nüksü öngörmedeki değerini araştırarak mevcut literatür çalışmalarını (1,6,11,15). PI-RR sistemi yeni geliştirilmiş olmasına rağmen prostat kanseri için tedaviden sonra lokal nüksün değerlendirilmesini sağlayan çok gözlemci içeren güncel bir çalışmada duyarlılığı doğrulanmıştır (22). Yakın tarihli bir makalede %75 ila %85 arasında değişen (gözlemciye bağlı olarak) yüksek bir tanı doğruluğu ile nüks raporlamada (sınıflar arası korelasyon katsayısı 0.87) mükemmel bir gözlemciler arası anlaşma gösterdi ve bu da PI-RR skorunun klinik raporlamada kullanılmasına uygun olduğu söylendi (1). Bizim çalışmamızda da PSA ve nüks doku boyutuna bakılmaksızın değerlendiriciler arası uyum literatürdekine yakın bir şekilde  $\kappa$ :0.715 ile 0.794 arasında değişmektedir. Ayrıca altın standart olarak histopatolojik sonuç ile gözlemciler arasındaki uyum ise 0.825- 0.921 aralığında değişmektedir ve kabul edilebilir düzeydedir. Bizim çalışmamızda PSA değeri > 0.5 ( $\mu\text{g/L}$ ) olan hastalar da gözlemciler arası değişkenliğe bakıldığında 3 gözlemcinin ikisinde altın standart ile uyum artmıştır. PSA değeri >0.6 ( $\mu\text{g/L}$ ) olan hastalar da gözlemciler arası değişkenliğe bakıldığında 3 gözlemcinin de altın standart ile uyumu artmıştır. Elde ettiğimiz veriler ışığında

söyleyebiliriz ki özellikle şüpheli durumlarda PSA değerinin tanıyı öngörebilemeye pozitif katkısı belirgindir. Nüks dokusu olduğu şüphelenen lezyonların boyutunun hem altın standart ile uyumuna hem de gözlemciler arası değişkenliği etkileyip etkilemediğine bakıldığında; lezyon boyutu 1 cm ve üzeri olan olgularda altın standart ile gözlemciler arasındaki uyumun 0.815-0.969 arasında olduğu ve uyumu belirgin arttırdığı dikkati çekmektedir. Benzer şekilde lezyon boyutu 1 cm ve üzeri olan olgularda gözlemciler arası uyumun 0.785-0.908 arasında olduğu ve lezyon boyutundan bağımsız olgulara göre uyumu belirgin arttırdığı dikkati çekmiştir. ; lezyon boyutu 1.5 cm ve üzeri olan olgularda altın standart ile gözlemciler arasındaki uyumun 0.930-1.00 arasında olduğu, interobserver uyumun ise 0.861-0.933 arasında olduğu izlenmiştir. Çalışmamızda elde edilen veriler ışığında tümör boyutunun hem nüks tanısına hem de gözlemciler arası uyuma pozitif katkısı tespit edilmiştir. Bu nedenle PI-RR algoritmasında tümör boyutu da değerlendirilen parametrelerden biri olmalıdır. Bu durum PI-RR'ın klinik kullanımını kolaylaştırıp yaygınlaştıracaktır. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzları, sonucun tedavi kararlarını ve yönetimi etkilemesi durumunda görüntüleme yapılmasını önerdiğinden, görüntülemeyi haklı çıkaran optimal bir PSA eşiği belirlenmeli ve PI-RR kılavuzuna eklenmesi düşünülmelidir (23-26). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ile bunun tanıya katkısı ve klinik kullanıma katkısı belirgindir. Bizim çalışmamıza benzer fikir ile yapılan nükleer tıp çalışmalarında PSA < 0.5 ng/mL'de, PSMA PET/BT'nin lokal nüksü saptama oranı %11 ile %65 arasında geniş bir skalaya sahip olduğunu ve düşük bir duyarlılığa gösterdi. Ayrıca düşük PSA değerleri durumunda PI-RR skorunun sınırları olabileceğinden, hastaların yönetimini etkilemeyecek gereksiz tetkiklerden kaçınılmasına yardımcı olabilir. Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttu. Bunların başlıcaları çalışmamızın retrospektif olması, vaka sayımızın az olması, nüks şüphesi olan olguların tamamının histopatolojik tanılarının olmaması, çalışmamızın tek merkezli olmasıdır.

**Çalışma kısıtlılıkları:** Çalışmanın birtakım limitasyonları mevcuttur. İlk olarak çalışmanın retrospektif olması sayılabilir. İkinci olarak hasta sayısının nispeten az olması ve çalışmanın tek merkezli olması genellebilirliğini sınırlandırmaktadır. Son olarak sadece radyoterapi alan hastaların değerlendirilmiş olması PI-RR algoritmasının radikal prostatektomili hastalar için kullanılabilirliğinin değerlendirilmemiş olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

## Sonuç

PI-RR skorunun tekrarlanabilirliğini sağlamak, nüks raporlamasını standardize etmek için klinik uygulamada kullanımı arttırılmalıdır. PSA değeri ve nüks şüphesi barındıran dokunun boyutu PI-RR'ın nüks saptama oranı ve gözlemciler arasındaki uyumunu belirgin etkilemektedir.

**Etik Onam:** Bu çalışma Etik Kurul tarafından onaylandı (tarih/onay numarası: 2022/2247) ve Helsinki deklarasyonuna göre yapıldı.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar bu çalışma için herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

**Finansal Destek:** Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır..

**Yazar Katkıları:** Konsept, Veri Toplama ve Literatür Taraması: HA, ACT, FK, BG, NI, Tasarım, Malzeme ve Analiz:HA, FK, NI, ACT, BG Yorumlama ve Yazım : HA,FK, ACT, NI, BG

**Resimler:** Çalışmamızda kullanılan tüm resimler orjinaldir.

## Kaynaklar

1. Taguchi S, Shiraishi K, Fukuhara H, Nakagawa K, Morikawa T, Naito A et al. Optimal timing of salvage radiotherapy for biochemical recurrence after radical prostatectomy: is ultra-early salvage radiotherapy beneficial? *Radiat Oncol* 2016; 11:102.
2. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Hahn C et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol* 2013;190:441–449.
3. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2021 Feb;79(2):243-262.
4. Panebianco V, Villeirs G, Weinreb JC, Turkbey BI, Margolis DJ, Richenberg J et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging for Local Recurrence Reporting (PI-RR): International Consensus -based Guidelines on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Recurrence after Radiation Therapy and Radical Prostatectomy. *Eur Urol Oncol* 2021;4:868-876.
5. De Visschere PJJ, Standaert C, Fütterer JJ, Villeirs GM, Panebianco V, Walz J, et al. A

systematic review on the role of imaging in early recurrent prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 2019;2:47-76.

6. Sandgren K, Westerlinck P, Jonsson JH, Blomqvist L, Thellenberg Karlsson C, Nyholm T, et al. Imaging for the detection of locoregional recurrences in biochemical progression after radical prostatectomy a systematic review. *Eur Urol Focus* 2019;5:550-560.
7. Valle LF, Greer MD, Shih JH, Barrett T, Law YM, Rosenkrantz AB, et al. Multiparametric MRI for the detection of local recurrence of prostate cancer in the setting of biochemical recurrence after low dose rate brachytherapy. *Diagn Interv Radiol* 2018;24:46-53.
8. Patel P, Mathew MS, Trilisky I, Oto A. Multiparametric MR imaging of the prostate after treatment of prostate cancer. *RadioGraphics* 2018;38:437- 449.
9. Lindenberg L, Mena E, Turkbey B, Shih JH, Reese SE, Harmon SA, et al. Evaluating biochemically recurrent prostate cancer: histologic validation of 18 FDCFPyL PET/CT with comparison to multiparametric MRI. *Radiology* 2020;296(3):564-572.
10. Panebianco V, Turkbey B. Magnetic resonance imaging for prostate cancer recurrence: it's time for precision diagnostic with Prostate Imaging for Recurrence Reporting (PI-RR) score. *Eur Radiol.* 2023 Feb;33(2):748-751.
11. Gaur S, Turkbey B. Prostate MR imaging for posttreatment evaluation and recurrence. *Urol Clin North Am* 2018;45:467-79.
12. Lowrance WT, Breau RH, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, et al. Advanced prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline part I. *J Urol* 2021;205:14-21.
13. Alonzo F, Melodelima C, Bratan F, Vitry T, Crouzet S, Gelet A, et al. Detection of locally radiorecurrent prostate cancer at multiparametric MRI: can dynamic contrast-enhanced imaging be omitted? *Diagn Interv Imaging* 2016;97:433-434.
14. Maenhout M, van Vulpen M, Moerland M, Peters M, Meijer R, van den Bosch M. et al. Second salvage high-dose-rate brachytherapy for radiorecurrent prostate cancer. *J Contemp Brachyther* 2017;2:161-166.
15. Ciccamese F, Corcioni B, Bianchi L, De Cinque A, Paccapelo A, Galletta GL et al.



- Clinical Application of the New Prostate Imaging for Recurrence Reporting (PI-RR) Score Proposed to Evaluate the Local Recurrence of Prostate Cancer after Radical Prostatectomy. *Cancers (Basel)*. 2022;14(19):4725.
16. Pecoraro M, Turkbey B, Purysko AS, Girometti R, Giannarini G, Villeirs G et al. Diagnostic Accuracy and Observer Agreement of the MRI Prostate Imaging for Recurrence Reporting Assessment Score. *Radiology* 2022;304(2):342-350.
  17. Kam J, Yuminaga Y, Krelle M, Gavin D, Koschel S, Aluwihare K et al. Evaluation of the accuracy of multiparametric MRI for predicting prostate cancer pathology and tumour staging in the real world: an multicentre study. *BJU Int*. 2019;124(2):297-301.
  18. Boesen L. Multiparametric MRI in detection and staging of prostate cancer. *Dan Med J* 2017;64(2):B5327.
  19. Eissa A, Elsherbiny A, Coelho RF, Rassweiler J, Davis JW, Porpiglia F et al. The role of 68Ga-PSMA PET/CT scan in biochemical recurrence after primary treatment for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Minerva Urol Nefrol* 2018;70(5):462-478.
  20. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, Cumberbatch M, Tilki D, et al. Biochemical recurrence in prostate cancer: the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel recommendations. *Eur Urol Focus* 2020;6:231-234.
  21. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, et al. Prognostic value of biochemical recurrence following treatment with curative intent for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2019;75:967-987.
  22. Ménard C, Navarro-Domenech I, Liu ZA, Joseph L, Barkati M, Berlin A et al. MRI-guided focal or integrated boost high dose rate brachytherapy for recurrent prostate cancer. *Front Oncol* 2022;26:971344.
  23. Henríquez López I, González-San Segundo C, Vegas JO, Gutierrez C, Hervas A, Cabeza Rodriguez MÁ, et al. Salvage brachytherapy for locally-recurrent prostate cancer after radiation therapy: A comparison of efficacy and toxicity outcomes with high-dose rate and low-dose rate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2019;141:156-163.
  24. Mayadev J, Viswanathan A, Liu Y, Li CS, Albuquerque K, Damato AL, et al. American Brachytherapy Task Group Report: A pooled analysis of clinical outcomes for high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Brachytherapy* 2017;16(1):22-43.
  25. Valle LF, Lehrer EJ, Markovic D, Elashoff D, Levin-Epstein R, Karnes RJ et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). *Eur Urol* 2021;80(3):280-292.
  26. Liu W, Loblaw A, Laidley D, Fakir H, Mendez L, Davidson M, et al. Imaging Biomarkers in Prostate Stereotactic Body Radiotherapy: A Review and Clinical Trial Protocol. *Front Oncol* 2022;12:863848.