



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



**УТИЦАЈ МУЛТИПАРАМЕТРИЈСКОГ
МАГНЕТНОРЕЗОНАНТНОГ ИМИЦИНГА НА
ИНИЦИЈАЛНУ ЕВАЛУАЦИЈУ И ДАЉИ
ДИЈАГНОСТИЧКИ И ТЕРАПИЈСКИ АЛГОРИТАМ КОД
КЛИНЧКИ СУСПЕКТНИХ ЛЕЗИЈА ПРОСТАТЕ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор:
Проф. др Силвија Лучић

Кандидат:
Др Милена Спировски

Нови Сад, 2022. године

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Милена Спировски
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф. др Силвија Лучић, ванредни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду
Наслов рада:	Утицај мултипараметријског магнетнорезонантног имицинга на инцијалну евалуацију и даљи дијагностички и терапијски алгоритам код клинички суспектних лезија простате
Језик публикације (писмо):	Српски (ћирилица)
Физички опис рада:	Унети број: Страница - 114 Поглавља - 7 Референци - 164 Табела - 24 Слика - 18 Графикона - 15 Прилога /
Научна област:	Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Онкологија, Радиологија
Кључне речи / предметна одредница:	мултипараметријски магнетнорезонантни имицинг; неоплазме простате; стадијуми неоплазме; простата специфични антиген; алгоритам; дијагноза; пажљиво праћење; процена ризика; биопсија
Резиме на језику рада:	<p>Увод</p> <p>Мултипараметријски магнетнорезонантни имицинг (мпМРИ) је неинвазивни дијагностички модалитет за карактеризацију лезија простате, као и за детекцију клинички сигнификантног карцинома простате. Висока негативна предиктивна вредност је недавно уврстила ову методу у дијагностички алгоритам код клиничке сумње на постојање карцинома, а пре биопсије. У случају негативног налаза мпМРИ, односно Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) категорија 1 или 2, у зависности од осталих, клиничких фактора ризика и заједничке одлуке клиничара и информисаног пацијента, актуелне препоруке омогућавају разматрање опције праћења, без биопсије.</p> <p>Циљеви</p> <p>Циљеви овог истраживања су били испитивање изводљивости и безбедности праћења мушкараца са клиничком сумњом на постојање карцинома простате и негативним налазом мпМРИ без начињене биопсије, као и корелација клиничких и мпМРИ параметара између испитиване групе без начињене биопсије и контролне групе мушкараца након негативне биопсије простате.</p> <p>Материјал и методе</p>

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штапане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штапаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

	<p>Ова проспективно-ретроспективна студија је обухватила мушкарце са негативним налазом мпМРИ простате упућених од стране уролога због клиничке сумње на постојање карцинома. Испитивану групу сачињавали су мушкарци који су праћени клинички и мултипараметријским МРИ, без биопсије, изузев у случају клиничког или радиолошког погоршања. Праћење је спроведено у трајању од минимално две године, са минимално два контролна мпМРИ. Контролну групу сачињавали су мушкарци након негативне биопсије. Корелирани су мпМРИ и клинички параметри између испитиване и контролне групе.</p> <p>Резултати</p> <p>У коначну анализу је укључено 118 испитаника. Није регистрована значајна разлика у коефицијенту дифузије између испитиване и контролне групе ($p=0.527$). Није било значајне разлике у ПСА густини ($p=0.147$), нити у ПСА индексу ($p=0.313$) између група, док је ниво укупног серумског ПСА био значајно нижи у испитиваној групи ($p=0.004$). Мушкарци испитиване групе су били праћени у периоду између 2 и 13 година (просечно 8 година). Током периода праћења није начињена биопсија нити је дијагностикован клинички сигнификантан карцином ни једном испитанику.</p> <p>Закључак</p> <p>Код мушараца са са клиничком сумњом на постојање карцинома простате и негативним налазом мпМРИ, коефицијент дифузије, ПСА густина и ПСА индекс се не разликују значајно између праћене групе мушараца без начињене биопсије и мушараца након негативне биопсије, док је ниво серумског ПСА значајно нижи у праћеној групи. Клиничко и мпМРИ праћење без начињене биопсије је изводљиво и безбедно, без регистрованог клинички сигнификантног карцинома простате током просечног периода од осам година.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	23.03.2021.
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Члан: Члан: Члан:
Напомена:	

KEY WORD DOCUMENTATION²

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Milena Spirovski
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Prof. Dr Silviija Lučić, Associate Professor, Faculty of Medicine, University in Novi Sad
Thesis title:	Influence of multiparametric magnetic resonance imaging on initial evaluation and further diagnostic and therapeutic algorithm in clinically suspicious prostate lesions
Language of text (script):	Serbian language (cyrillic)
Physical description:	Number of: Pages - 114 Chapters - 7 References - 164 Tables - 24 Illustrations - 18 Graphs - 15 Appendices /
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Oncology, Radiology
Subject, Key words:	Multiparametric Magnetic Resonance Imaging; Prostatic Neoplasms; Neoplasm Staging; Prostate-Specific Antigen; Algorithms; Diagnosis; Watchful Waiting; Risk Assessment; Biopsy
Abstract in English language:	<p>Introduction</p> <p>Multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) is a non-invasive diagnostic modality for characterization of prostate lesions and for detection of clinically significant prostate cancer. High negative predictive value recently included this method in the diagnostic algorithm before the prostate biopsy. Recommendations after negative mpMRI, defined as Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) 1 or 2, depending on other clinical risk factors allow shared decision-making with the patient to omit biopsy.</p> <p>Aim</p> <p>The aim of this study was to investigate feasibility and safety of follow-up in men with clinical suspicion of prostate cancer and negative mpMRI, without prostate biopsy, and to correlate clinical and mpMRI parameters between the followed group of biopsy-naïve men (BN) and the group of men after a negative prostate biopsy (nBx).</p> <p>Material and Methods</p> <p>This prospective-retrospective study included men with negative mpMRI and urology referral with clinical suspicion of prostate cancer. The biopsy-naïve group was followed clinically and with mpMRI, without prostate biopsy unless clinical or mpMRI progression. Minimal follow-up period was two</p>

² The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5B – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

	<p>years, with minimal two mpMRI controls. Control group consisted of men after a negative prostate biopsy. Multiparametric MRI and clinical parameters were correlated between groups.</p> <p>Results</p> <p>The final analysis included 118 men. No significant difference in apparent diffusion coefficient (ADC) between BN and nBx group was registered (p=0.527). There was no significant difference in prostate-specific antigen (PSA) density (p=0.147) or PSA index (p=0.313) between groups, while total serum PSA level was significantly lower in BN group (p=0.004). BN men were followed between 2 and 13 years (mean 8 years). No prostate biopsy was performed or clinically significant prostate cancer was diagnosed during the follow-up period.</p> <p>Conclusion</p> <p>In men with clinical suspicion of prostate cancer and negative mpMRI, ADC values, PSA density and PSA index are not significantly different between BN and nBx groups, whilst serum PSA level is lower in BN group. Long-term follow-up without a biopsy is feasible and safe in a clinical setting, without a diagnosis of clinically significant cancer during the mean period of eight years.</p>
Accepted on Scientific Board on:	23.03.2021.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member: Member:
Note:	

Захваљујем се пре свега менторки, професорки др Силвији Лучић, на безграничном стрпљењу и драгоценим саветима.

Посебну захвалност дугујем драгим колегама професору др Милошу Лучићу и др Милану Попову, без којих ово истраживање не би било могуће.

Мојој драгој професорки др Катарини Копрившек велико хвала на подстицају, саветима и подршци.

Захваљујем се и осталим колегама Центра за имџинг дијагностику, а највише вишим радиолошким техничарима и инжињерки, који су учествовали у креирању, ажурирању, одржавању и унапређењу квалитета мултипараметријског магнетнорезонантног имџинга, посебно врт. Немањи Павловићу. Велико хвала др Стефану Стојаноском на помоћи у изради дисертације.

На крају бескрајно се захваљујем мом Ненаду на несебичној подршци и разумевању.

Ову дисертацију посвећујем својој мајци Невени.

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. Епидемиологија карцинома простате	1
1.2. Патохистолошка класификација карцинома простате	5
1.2.1 WHO класификација карцинома простате	5
1.2.2 Патохистолошко градирање карцинома простате	7
1.3. Дијагностика карцинома простате	9
1.3.1 Симптоми карцинома простате	9
1.3.2 Скрининг карцинома простате	9
1.3.3. Дигиторектални преглед простате	11
1.3.4 Биопсија простате	11
1.3.4.1 Стандардна биопсија	11
1.3.4.2 Сатурациона биопсија	14
1.3.4.3 Циљана биопсија	15
1.3.5 Имицинг дијагностика	18
1.3.5.1 Ултразвучна дијагностика	18
1.3.5.2 Компјутеризована томографија	19
1.3.5.3 Магнетнорезонантни имицинг	19
1.3.5.4 Молекуларни имицинг	19
1.4 Стратификација ризика карцинома простате	21
1.5 Лечење локализованог карцинома простате	24
1.5.1 Праћење	24
1.5.2 Активно праћење	24
1.5.3 Радикална простатектомија	25
1.5.4 Радијациона терапија	25
1.5.5 Фокална терапија	25
1.6. Мултипараметријски магнетнорезонантни имицинг у детекцији карцинома простате	27
1.6.1 Мултипараметријски магнетнорезонантни имицинг	27
1.6.2. PI-RADS систем стандардизације мпМРИ	30

1.6.3	Процена ПИ-РАДС категорија	32
1.6.4	Индикације мпМРИ у детекцији клинички сигнификантног карцинома простате	38
2.	ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ	42
2.1	Циљеви истраживања	42
2.2	Хипотезе истраживања	42
3.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	44
3.1	Испитаници	44
3.1.1	Испитивана група	44
3.1.2	Контролна група	45
3.1.3	Критеријуми за укључивање у студију	45
3.2	МРИ простате	47
3.3	Клинички параметри	53
3.4	Праћење испитаника	54
3.5	Статистичка обрада података	54
4.	РЕЗУЛТАТИ	56
4.1	Испитаници	56
4.2	МРИ простате	57
4.2.1	PI-RADS категоризација	57
4.2.2	Коефицијент дифузије	57
4.2.3	Дистрибуција и карактеристике лезија	58
4.2.4	Утицај сигналних карактеристика лезија и броја захваћених сегмената на вредности коефицијента дифузије	60
4.2.5	Волумен простате	61
4.3	Клинички параметри	62
4.3.1	Вредности ПСА	62
4.3.1.1	Ниво укупног серумског ПСА	62
4.3.1.2	Вредности ПСА индекса	64
4.3.2	ПСА густина	67
4.4	Корелација магнетнорезонантних и клиничких параметара	69

4.4.1 Корелација параметара дефинисаних у циљевима истраживања између група	69
4.4.2 Динамика промене волумена простате и ПСА густине током МР праћења испитиване групе	71
4.4.3 Испитивање утицаја промене волумена простате и ПСА густине на присуство тегоба и терапију хиперплазије у оквиру испитиване групе	74
4.4.4 Испитивање утицаја промене волумена простате, присуства тегоба и терапије хиперплазије у односу на уринарну ретенцију у оквиру испитиване групе	75
4.4.5 Испитивање фактора ризика	77
4.4.5.1 Животна доб	77
4.4.5.2 Остали фактори ризика	78
4.5 Праћење испитаника	79
4.5.1 Морбидитет и морталитет испитиване групе	79
5. ДИСКУСИЈА	82
6. ЗАКЉУЧЦИ	95
7. ЛИТЕРАТУРА	97

1. УВОД

1.1. Епидемиологија карцинома простате

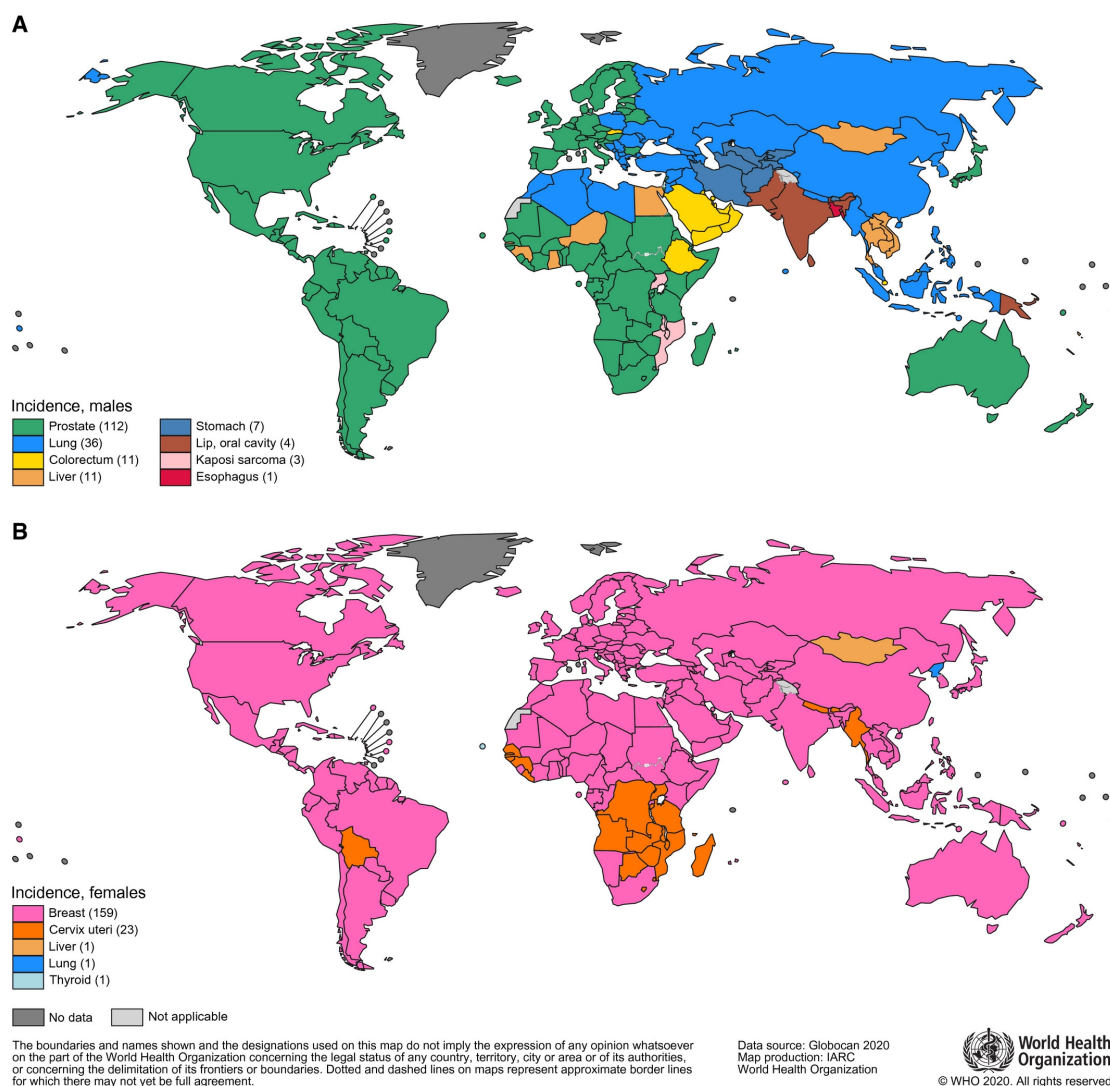
Карцином простате је један од водећих узрочника оболевања од малигнитета у мушкој популацији у свету, са варијабилном регионалном инциденцом (1). Највећи број новооткривених случајева се бележи у развијеним земљама, али се региструје пораст инциденце у појединим земљама Источне Европе и Азије (2). Процењена инциденца карцинома простате у свету за 2020. годину износи 14,1%, што представља други најчешћи карцином у мушкој популацији после карцинома плућа који се јавља у 14,3% случајева, међутим, карцином простате је водећи узрок оболевања у више од половине земаља у свету, који укључује практично комплетан амерички континент, Аустралију и Нови Зеланд, развијене државе Европе и већину држава у Африци, како је приказано на слици 1А (3).

Морталитет карцинома простате је на петом месту у свету са 6,8% укупног броја умрлих мушкараца од малигних болести, са приметном регионалном варијабилности, водећи је узрок смрти од малигнитета у Централној Америци и супсахарској Африци, на другом је месту у Сједињеним Америчким Државама и другим развијеним земљама, док је најнижа стопа смртности регистрована у Источној Азији. Тренд показује тенденцију смањења смртности у развијеним, смањења или стабилизације у већини земаља изузев неколико земаља Јужне Америке, Источне Европе и Азије (2, 3). На слици 2 приказана је процењена инциденца и mortalитет малигних болести за 2022. годину у Сједињеним Америчким Државама.

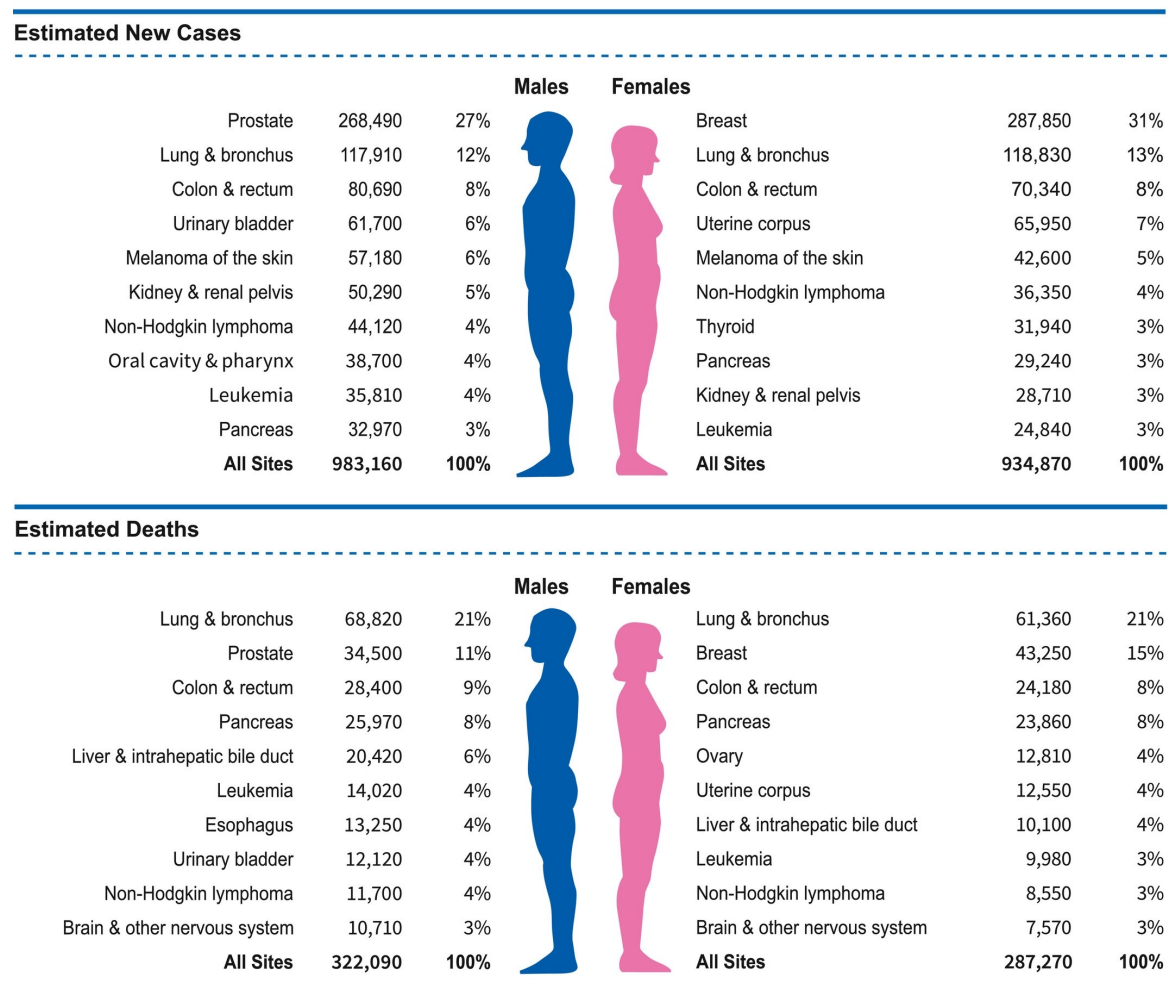
Иако и даље водећи узрок оболевања од карцинома, у развијеним земљама се региструје смањење инциденце, што се повезује са препорукама против ПСА (простата специфични антиген) скрининга, почевши од 2008. године, а које као последицу имају редукацију броја дијагностикованих латентних тумора (3). Ове препоруке су модификоване у последњих десетак година, али се тренд још увек није значајније променио. Као резултат повећања очекиване дужине живота очекује се повећање инциденце карцинома простате и у земљама у развоју (4). Велика

преваленца карцинома простате је резултат високе инциденце и релативно дугог преживљавања, актуелно је на првом месту са уделом 25% свих тумора (5).

У Србији по последњим доступним подацима публикованим 2018. године, карцином простате је на трећем месту по инциденци и морталитету, после карцинома плућа и колоректалног карцинома, са 2320 новооболела мушкарца годишње (6).



Слика 1. Водећи узроци оболевања од малигнух тумора у свету. (Преузето уз дозволу издавача од Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021; 71: 209-249. извор GLOBOCAN 2020).



Слика 2. Процењена инциденца и морталитет малигнух тумора у Сједињеним Америчким Државама за 2022. годину. (Преузето од Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022; 72: 7–33. Дозвола на основу услова Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs лиценце).

Карцином простате је болест старијег животног доба. Ризик за појаву карцинома простате расте након 50. године живота, при чему је актуелно просечна старост пацијената у моменту дијагнозе 65 година (7). Код особа са фамилијарним ризиком ова граница се помера са 50 на 40 година и најчешће су у питању агресивније форме болести. Забрињавајућа је чињеница значајног повећања броја млађих одраслих мушкараца и адолесцената узраста 15-39 година које се региструје у последњих неколико деценија, повећање је током овог периода износило 6-11 пута у поређењу са подацима из 1975. године, а пораст је два пута већи од било ког другог карцинома у овој узрасној групи. Преживљавање у овој групи пацијената је значајно мање у

односу на узраст 40-80 година, без обзира на стадијум болести у моменту постављања дијагнозе (8).

Регионална и етничка припадност има удела у учесталости јављања карцинома простате, која је највиша у Америци, са водећом инциденцом међу припадницима афричког порекла, као и у Западној Европи и Аустралији, а најнижа у Источној Азији (2).

У око 10-20% случајва карцинома простате регистрован је наследни фактор, сматра се да се ризик повећава уколико постоји позитивна породична историја, а посебно уколико је мушки сродник, отац, или још више брат, оболео од карцинома простате. Вероватноћа леталног карцинома се повећава уколико постоји мушки сродник који је преминуо од карцинома простате. Мутације BRCA 1, и посебно BRCA 2 гена, као и Линч (наследни неполипозни колоректални карцином) синдром повећавају ризик појаве карцинома простате, као и агресивније форме болести (1, 5, 9, 10).

Анализа 20 проспективних студија је показала повезаност ниског нивоа слободног циркулишућег тестостерона и мањег ризика за карцином простате (11). Са друге стране, све су већи докази против повезаности супституције тестостерона и ризика за појаву карцинома простате или биохемијски релапс, како мушкараца који примају супституциону терапију тестостероном, код којих је регистрована и инверзна асоцијација тестостеронске терапије и инциденце карцинома, тако и код пацијената након дефинитивног лечења карцинома простате, код којих није регистрована већа инциденца релапса болести при супституционој терапији тестостероном (12, 13, 14, 15, 16, 17).

Допринос различитих фактора је испитиван у бројним истраживањима, укључујући гојазност, телесну висину и друге антрополошке карактеристике, затим физичку активност, исхрану, пушење, конзумирање алкохола, инфекције, утицај и других хормона, сексуалну активност, лекове, спољашње карциногене и друго, али није за сада добијен консензус у вези статистички значајних специфичних фактора ризика за карцином простате, са варијабилном асоцијацијом гојазности, метаболичких синдрома, физичке неактивности, пушења, исхране и примене суплемената у односу на ризик од оболевања, ризик за релапс након лечења и вероватноћу смртог исхода (5, 7, 18, 19).

1.2. Патохистолошка класификација карцинома простате

1.2.1 WHO класификација карцинома простате

Карцином простате је по патохистолошком исходишту у 95% случајева аденокарцином и по правилу подразумеван хистолошки тип тумора; ретки хистолошки типови тумора простате су свамозни, неуроендокрини, мезенхимни, хематолимфоидни, метастатски и остали тумори. Најновија WHO класификација из 2016. године је дата у табели 1. У овој класификацији укључен је нови ентитет - интрадуктални карцином простате, који је дефинисан као интраацинарна или интрадуктална неопластична епителијална пролиферација која има делимичне карактеристике високоградусне простатичне интраепителијалне неоплазије (*енг.* HGPIN, *high-grade prostatic intraepithelial neoplasia*), али показује наглашенију цитолошку атипичност или атипичност у целуларној грађи и обично је повезана са инвазивним карциномом вишег градуса и стадијума (20). Иако се сматра да је интрадуктално ширење касни стадијум у еволуцији карцинома простате високог градуса, у око 10% случајева патохистолошки је верификована интрадуктална форма која окупира комплетни паренхим простате, без детектабилног инвазивног карцинома; велика мета анализа која је обухватила 32 студије је показала да је присуство интрадукталног карцинома знак веће агресивности уз последичну лошију прогнозу која се манифестује већом вероватноћом прогресије болести и смртог исхода (21). Две нове варијанте ацинарног аденокарцинома су такође уврштене у нову WHO класификацију тумора, микроцистични аденокарцином и плеоморфни аденокарцином циновских ћелија (20). Микроцистични аденокарцином је ниског малигног потенцијала а бенигног патохистолошког изгледа због присуства цистичних промена које нису карактеристика карцинома, већ се по правилу виђају у склопу бенигне хиперплазије. Плеоморфни гигантоцелуларни аденокарцином је редак тумор, то је веома агресивна варијанта ацинарног аденокарцинома, карактеришу га бизарне анапластичне ћелије са плеоморфним једрима.

Табела 1. WHO класификација тумора простате (Преузето уз дозволу издавача од Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol 2016; 70 (1): 106-119.).

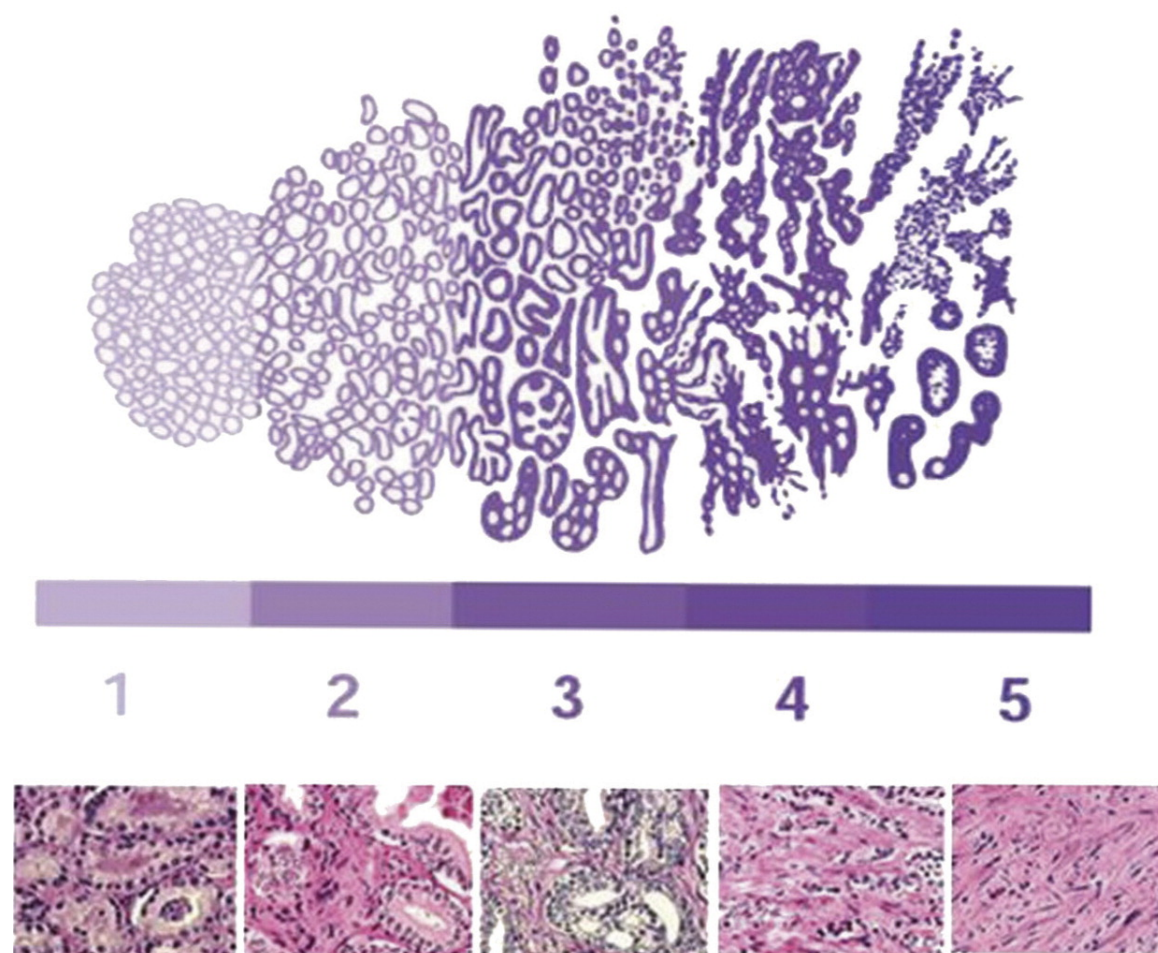
Epithelial tumours		Acute myeloid leukaemia	9861/3
<i>Glandular neoplasms</i>		B lymphoblastic leukaemia/lymphoma	9811/3
Acinar adenocarcinoma	8140/3		
Atrophic		Miscellaneous tumours	
Pseudohyperplastic		Cystadenoma	8440/0
Microcystic		Nephroblastoma	8960/3
Foamy gland		Rhabdoid tumour	8963/3
Mucinous (colloid)	8480/3	Germ cell tumours	
Signet ring-like cell	8490/3	Clear cell adenocarcinoma	8310/3
Pleomorphic giant cell		Melanoma	8720/3
Sarcomatoid	8572/3	Paraganglioma	8693/1
Prostatic intraepithelial neoplasia, high-grade	8148/2	Neuroblastoma	9500/3
Intraductal carcinoma	8500/2		
Ductal adenocarcinoma	8500/3	Metastatic tumours	
Cribriiform	8201/3		
Papillary	8260/3	<i>Tumours of the seminal vesicles</i>	
Solid	8230/3		
Urothelial carcinoma	8120/3	Epithelial tumours	
<i>Squamous neoplasms</i>		Adenocarcinoma	8140/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Squamous cell carcinoma	8070/3
Squamous cell carcinoma	8070/3		
Basal cell carcinoma	8147/3	Mixed epithelial and stromal tumours	
		Cystadenoma	8440/0
Neuroendocrine tumours			
Adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation	8574/3	Mesenchymal tumours	
Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3	Leiomyoma	8890/0
Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3	Schwannoma	9560/0
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Mammary-type myofibroblastoma	8825/0
		Gastrointestinal stromal tumour, NOS	8936/1
Mesenchymal tumours		Leiomyosarcoma	8890/3
Stromal tumour of uncertain malignant potential	8935/1	Angiosarcoma	9120/3
Stromal sarcoma	8935/3	Liposarcoma	8850/3
Leiomyosarcoma	8890/3	Solitary fibrous tumour	8815/1
Rhabdomyosarcoma	8900/3	Haemangiopericytoma	9150/1
Leiomyoma	8890/0		
Angiosarcoma	9120/3	Miscellaneous tumours	
Synovial sarcoma	9040/3	Choriocarcinoma	9100/3
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1	Seminoma	9061/3
Osteosarcoma	9180/3	Well-differentiated neuroendocrine tumour / carcinoid tumour	8240/3
Undifferentiated pleomorphic sarcoma	8802/3	Lymphomas	
Solitary fibrous tumour	8815/1	Ewing sarcoma	9364/3
Solitary fibrous tumour, malignant	8815/3		
Haemangioma	9120/0	Metastatic tumours	
Granular cell tumour	9580/0		
Haematolymphoid tumours			
Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3		
Chronic lymphocytic leukaemia / small lymphocytic lymphoma	9823/3		
Follicular lymphoma	9690/3		
Mantle cell lymphoma	9673/3		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [917A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification [756A], taking into account changes in our understanding of these lesions.

Неуроендокрини карцином крупних ћелија је ретка варијанта неуроендокриног тумора, има лошу прогнозу а обично се детектује након хормонске терапије карцинома простате (20).

1.2.2 Патохистолошко градирање карцинома простате

Раних седамдесетих година прошлог века Доналд Глисон је развио метод градирања агресивности карцинома простате у пет група, односно градуса као што је приказано на слици 3.



Слика 3. Глисон градус систем. (Преузето уз дозволу издавача од Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8 (5): 411-419).

Градус 1 су добро диферентовани тумори са јасно ограниченим збијеним ћелијама униформног облика, без инфилтрације строме. Градус 2 су добро диферентовани тумори са мањом варијацијом у величини и распореду ћелија са почетном инфилтрацијом строме. Градус 3 је најчешћи, то су средње диферентовани тумори са нешто већом варијацијом у величини, облику и распореду жлезда, са мање

јасним границама и мањом инвазијом строме. Градус 4 су лоше диферентовани тумори са фузионисаним жлездама које формирају солидне мреже са ирегуларним, инвазивним границама. Градус 5 су лоше диферентовани тумори са потпуним губитком glandularних структура, солидном формом раста у виду плоча или кластера груписаних ћелија. Услед хистолошке варијација тумора два градуса се дефинишу за сваки тумор, примарни доминантни градус који је највише заступљен у узорку и секундарни, мање заступљен највиши градус; примарни и секундарни градус се сабирају у коначан Глисон скор. Уколико је у узорку заступљен само један градус он се дуплира у скор. Глисон систем је и даље моћан предиктор клиничког исхода, како пацијената који се лече, тако и у оквиру активног праћења, али је током времена дошло је до модификација патолошких извештаја и сада се као најнижи Глисон скор дефинише $3+3 = 6$. Као потреба груписања Глисон скорa ради боље предикције исхода, а посебно ради клиничке диференцијације $3+4$ у односу на $4+3$ туморе, консензус Интернационалног удружења за уролошку патологију (*енг.* ISUP - International Society of Urological Pathology) поставља 5 градус групе (*енг.* GG - Grade Group) (22, 23). Градус група 1 одговара Глисон скору $3+3$, градус група 2 скору $3+4$, градус група 3 скору $4+3$, градус група 4 скору $4+4$, а градус група 5 Глисон скору 9 или 10, без обзира да ли је у питању $4+5$, $5+4$ или $5+5$ (22).

У веома ретким случајевима примећено је присуство постојања и трећег градуса, за који се тек скорашњим консензусом дошло до препорука да се наводи у патохистолошком извештају уколико је Глисон градус 4 или 5 заступљен у више од 5% волумена тумора на радикалној простатектомији. Друге актуелне препоруке су да се у склопу Глисон група 2 и 3 наводи проценат градуса 4, да се градира интрадуктални карцином уколико је присутан и инвазивни карцином, а у спротном да се наведе присуство и сигнификантност налаза. Уведене су и препоруке за МРИ циљане биопсије које укључују и патохистолошки налаз бенигну промена код лажно позитивног PI-RADS 4 и 5 скорa (24).

1.3. Дијагностика карцинома простате

1.3.1 Симптоми карцинома простате

Рана детекција карцинома простате је лимитирана одсуством симптома у раним стадијумима болести и одсуством адекватног скрининг модалитета. Клинички знаци се по правилу јављају као последица метастаза скелета, када је у питању одмакли стадијум болести. Синдром ниске уринарне опструкције је последица бенигне хиперплазије и по правилу не говори у прилог карцинома. Субклинички карцином је релативно чест у мушкој популацији старијој од 50 година (25). За разлику од већине других карцинома, значајан је удео клинички несигнификантних, индолентних карцинома простате, за које се сматра да неће довести до клиничке манифестације болести током животног века мушкарца.

1.3.2 Скрининг карцинома простате

Популациони ПСА (простата специфични антиген) скрининг није показао задовољавајуће резултате због ниске специфичности; наиме, повишен ниво серумског ПСА изнад референтних вредности може бити и резултат инфламаторних промена или бенигне хиперплазије, а са друге стране, могуће је присуство карцинома простате и код особа са вредностима ПСА у референтним границама. Искуство деценијског популационог ПСА скрининга у Сједињеним Америчким Државама показује минимални бенефит у виду релативно ниске стопе редукције mortalитета, на рачун повећања морбидитета код већег броја скринингом обухваћених мушкараца (26). Друге проспективне студије су довеле до још слабијих резултата скрининга. Петнаестогодишња мултицентрична рандомизирана проспективна студија спроведена у Сједињеним Америчким Државама није показала статистички значајну редукцију mortalитета у испитиваној групи мушкараца који су укључени у ПСА скрининг у односу на контролну групу мушкараца којима није спроведено годишње ПСА тестирање (27). Слични резултати су добијени у оквиру десетогодишње мултицентричне рандомизираних проспективних студија спроведених у

Великој Британији, у којој такође није потврђено статистички значајно смањење морталитета у испитиваној групи мушкараца који су укључени у ПСА скрининг у односу на контролну групу мушкараца којима није спроведено ПСА тестирање, док је у испитиваној групи дијагностикован значајно већи проценат карцинома простате ниског ризика, односно клинички несигнификантних карцинома (28). Међутим, и даље постоји потреба за рутинским ПСА скринингом, 16-годишњи резултати скрининга спроведеног у осам Европских земаља, иако оптерећени хетерогеним параметрима скрининга показују да редукција стопе морталитета значајно корелира са дужином трајања испитивања и понављањем тестирања (29).

Повишен ниво ПСА изнад референтних вредности имплицира даље испитивање и често води биопсији простате, што отвара могућност за дијагностиковање клинички несигнификантног карцинома.

Потенцијални негативан ефекат скрининга подразумева негативан ефекат ПСА теста, негативан ефекат дијагностике и лечења. Негативан ефекат ПСА теста је лажно позитиван резултат и психолошки ефекат оваквог резултата, негативан ефекат дијагностике су непотребне биопсије, као и компликације биопсије, које обухватају бол, хеморагију и инфламцију, са сепсом као најозбиљнијом компликацијом. Негативан ефекат лечења је у ситуацијама када се дијагностикује клинички несигнификантан карцином, лечење оваквих карцинома не даје бенефит, уз штетни ефекат диферентне онколошке терапије, која између осталог обухвата еректилну дисфункцију, уринарну инконтиненцију и интестиналне проблеме (26, 30). У последњих неколико година се за овакве ситуације користи израз претрана дијагностика (*енг. overdiagnosis*), и претерано лечење (*енг. overtreatment*). Бенефит скрининга је идентификација карцинома високог ризика који захтевају активни третман и смањење броја локално унапредовалих и метастатских стадијума болести у тренутку дијагнозе. Комплексност ефеката популационог ПСА скрининга је довела до препорука против организованог скрининга у већини развијених земаља света. Актуелне препоруке подразумевају индивидуализацију приступа, у Сједињеним Америчким Државама препоруке су да се скрининг у општој популацији понуди мушкарцима узраста 55-69 година, чија је очекивана дужина живота преко 10 година, уз детаљно упознавање са бенефитом и потенцијалним

негативним ефектима скрининга; за особе са повећаним ризиком се препоручује додатна индивидуализација у доношењу информисане одлуке о ПСА скринингу (26). Актуелне NCCN (National Comprehensive Cancer Network) препоруке за рану детекцију карцинома простате замењују “скрининг” са “рано откривање карцинома”, предлажу започињање раног откривања карцинома у 45. години код мушкараца просечног ризика за карцином простате, а за особе са повећаним ризиком у 40. години живота (31). Препоруке Европске асоцијације уролога подразумевају такође детаљну информисаност о бенефитима и ризицима скрининга, као и индивидуализацију приступа која је највише заснована на базном ПСА тесту у 45. години живота и факторима ризика (32).

1.3.3. Дигиторектални преглед простате

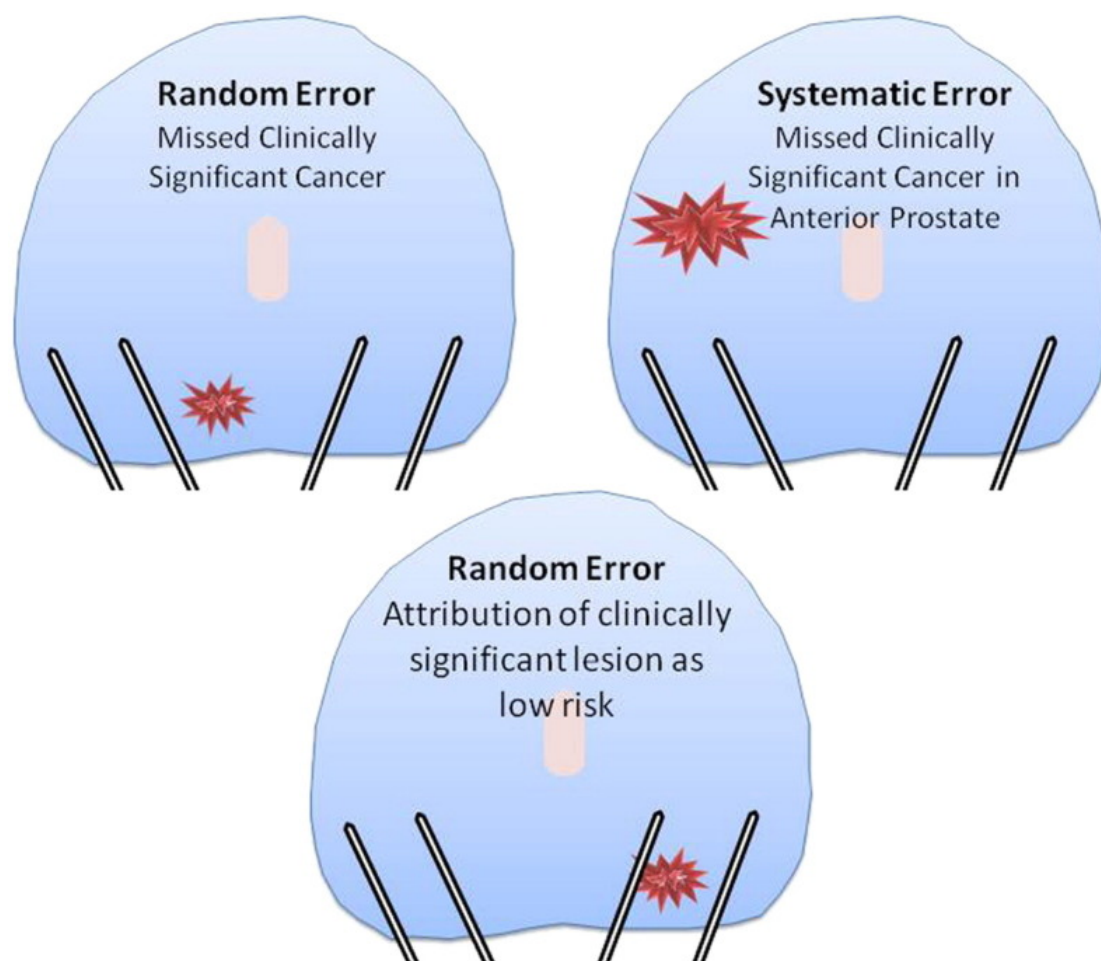
Дигиторектални преглед је клинички стандард који омогућава детекцију суспектних лезија у простати и клиничку процену локалне проширености карцинома. У оквиру раног откривања карцинома постоје препоруке да се изводи као допуна серумском ПСА тесту (31, 32). Код пацијената са симптомима доњег уринарног тракта преглед је индикован и од стране доктора опште медицине, иако се не препоручује рутинска примена у склопу скрининга асимптоматских особа у примарној здравственој заштити (33, 34). Лимит методе су тумори локализовани у антериорним деловима простате и у апексу, неопходно искуство у извођењу прегледа и варијације у интерпретацији налаза.

1.3.4 Биопсија простате

1.3.4.1 Стандардна биопсија

Стандардна дијагностика карцинома простате подразумева трансректалним ултразвуком (ТРУЗ) вођену биопсију - стандардну системску биопсију, где се трансректални ултразвук користи за узимање обично 12 узорака из предефинисаних

делова простате (медијалног и латералног дела базе, нивоа средишње жлезде и апикалног сегмента, на левој и десној страни).

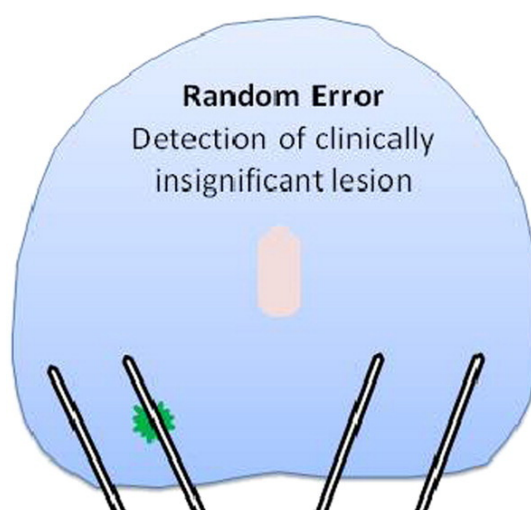


Слика 4. Могуће грешке стандардне системске биопсије. (Преузето уз дозволу издавача од El-Shater Bosaily A, Parker C, Brown LC, Gabe R, Hindley RG, Kaplan R, et al. PROMIS - Prostate MR imaging study: A paired validating cohort study evaluating the role of multi-parametric MRI in men with clinical suspicion of prostate cancer. *Contemp Clin Trials* 2015; 42: 26–40. Дозвола на основу Creative Commons CC-BY лиценце).

Лимити ове методе су могуће компликације, које могу бити и животну угрожавајуће, као у случају сепсе. Најчешће компликације су, међутим хематурија, хематоспермија, ректално крварење, уроинфекција и акутна уринарна ретенција.

Еректилна дисфункција и вазовагална реакција су пролазне и релативно се добро толеришу.

Лимит стандардне биопсије у дијагностици је лажно негативан налаз, када се не узме узорак из тумора, који се у литератури описује у 30-40% случајева стандардне биопсије (35). Могући разлог лажно негативне биопсије је услед ређе локализације карцинома у деловима простате који нису доступни биопсији, у антериорним деловима где нису доступни због дужине игле за стандардну биопсију или у апексу због саме локализације. Такође је могуће да се узме узорак из дела тумора мањег градуса а да заправо имамо агресивнију болест, те се пацијент неадекватно лечи.



Слика 5. Детекција клинички несигнификантног карцинома простате стандардном биопсијом. (Преузето уз дозволу издавача од El-Shater Bosaily A, Parker C, Brown LC, Gabe R, Hindley RG, Kaplan R, et al. PROMIS - Prostate MR imaging study: A paired validating cohort study evaluating the role of multi-parametric MRI in men with clinical suspicion of prostate cancer. Contemp Clin Trials 2015; 42: 26–40. Дозвола на основу Creative Commons CC-BY лиценце).

Детекција клинички несигнификантних, односно индолентних тумора, како је већ претходно наведено је још један од лимита стандардне ТРУЗ вођене биопсије; клинички несигнификантни тумори су тумори ниског градуса (ISUP Grade Group 1, односно Глисон скор $3+3 = 6$) и малог волумена (36). Ови тумори представљају клиничку дилему да ли је индиковано лечење или праћење; сматра се да није оправдано инцијално лечење индолентних тумора обзиром на нежељене ефекте

лечења. Активно праћење опет подразумева понављање биопсије у одређеном временском интервалу, дакле обе опције су повезане са повећаним морбидитетом. Не мање важан је и психички аспект пацијента који сазнаје да има карцином, посебно у светлу чињенице да није начињена биопсија, највероватније никада не би ни сазнао за дијагнозу карцинома простате. Илустративни примери лимита стандардне системске биопсије могу се видети на сликама 4 и 5.

Налаз негативне биопсије у великом броју случајева доводи до понављане биопсије и многи мушкарци су подвргнути већем броју понављаних негативних биопсија. Понављане биопсије смањују вероватноћу детекције клинички сигнификантног карцинома, који је заступљен у мање од половине дијагностикованих карцинома на поновљеној биопсији; вероватноћа детекције карцинома на поновљеној биопсији је мала, али чињеница да у свакој наредној биопсији постоји вероватноћа детекције карцинома поставља потребу за истраживањем додатних дијагностичких процедура (37, 38, 39). Различити биомаркери су испитивани у циљу предикције присуства карцинома и клинички сигнификантног карцинома након негативне биопсије и потребе за ребиопсијом, од чега су се најзначајнији показали поред нивоа ПСА, волумен простате и следствено ПСА густина (*енг.* PSA density), која представља однос нивоа ПСА и волумена простате, затим промена ПСА вредности у функцији времена и брзина ове промене (*енг.* PSA velocity), као и однос слободног и укупног ПСА (37, 40).

Препоруке Европске асоцијације уролога подразумевају примену мултипараметријског магнетнорезонантног имиџинга (мпМРИ) ради одлуке о понављању биопсије (41).

1.3.4.2 Сатурациона биопсија

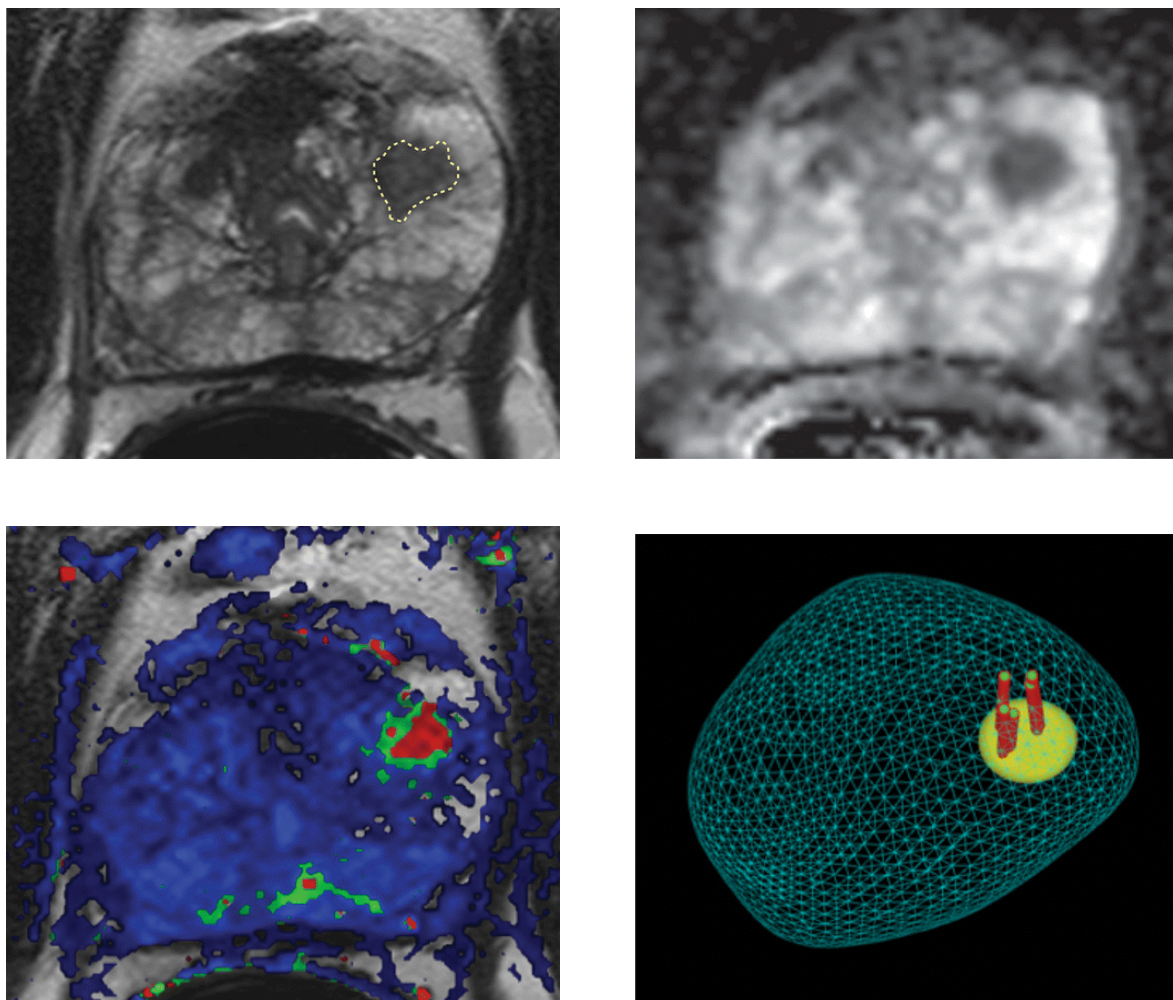
Сатурациона биопсија је техника која се примењује у циљу детекције карцинома након негативних стандардних биопсија, базирана је на чињеници да се вероватноћа детекције карцинома повећава са повећањем броја узорака и подразумева узимање узорака из комплетног волумена простате у размаку од минимално 5mm, број узорака је обично преко 20, а зависи од величине простате (42). Уколико је

трансперинеални приступ, који се и најчешће примењује, значајно је редукована могућност уросепсе у односу на стандардну ТРУЗ вођену биопсију, али са друге стране, због проминентнијег едема простате пролазни проблеми са ретенцијом урина су чешћи и интензивнији. Ова процедура захтева анестезију, од седације са локалном перинеалном анестезијом преко спинале до опште анестезије, у зависности од установе где се спроводи. Вероватноћа детекције карцинома сатурационом биопсијом након негативне стандардне биопсије у литератури је од 11% до преко 50%, од чега је велики удео, и до 80% клинички сигнификантних карцинома (43). Скорашњи резултати показују сигнификантно мањи проценат ребиопсије након трансперинеалне сатурационе биопсије (44).

1.3.4.3 Циљана биопсија

Циљ дијагностике карцинома простате је адекватна детекција клинички сигнификантних тумора уз максималну редукацију учесталости детекције клинички несигнификантних тумора (32). Секторска биопсија органа, иако делимично разумљива услед могућности мултицентричних фокуса тумора, у данашње време се не примењује у случајвима практично ни једног другог карцинома. Могућност лажно негативног налаза и добијања узорка мањег градуса стандардном биопсијом, као и могућност откривања клинички несигнификантних карцинома стандардном и сатурационом биопсијом довела је да примене мултипараметријског магнетнорезонантног имиџинга у навођењу биопсије простате. Циљаном биопсијом се узима узорак суспектног фокуса виђеног магнетнорезонантним имиџингом (МРИ), и ово навођење је могуће на три начина. Први начин је визуелна или когнитивна корегистрација, односно узимање узорка из регије тумора на основу МРИ регистроване локализације, други начин је фузионисање МР и ТРУЗ снимака за локализацију суспектне промене и трећи начин је извођење биопсије у самом МР уређају (45). Когнитивна фузија, односно корегистрација не захтева додатну опрему или дуже време извођења процедуре, али је лимитиране прецизности, која зависи од извођача, не обезбеђује доказ нити слику да је узорак узет из суспектне лезије и захтева добру комуникацију између радиолога који евалуира МР снимке и уролога

који изводи процедуру. Фузија МРИ и ТРУЗ (слика 6) захтева додатне материјалне трошкове у виду софтвера за фузионисање слика у реалном времену, обуку особља за коришћење софтвера, а процедура дуже траје. Најскупљи начин је извођење биопсије у МР апарату, који се показао најпрецизнијом методом у различитим компаративним студијама, али је поред додатног софтвера и обуке особља лимит и цена додатног хардвера, дужина трајања процедура и немогућност извођења и системске биопсије у истом акту (46, 47).



Слика 6. Циљана биопсија простате мпМРИ - ТРУЗ фузијом. (Преузето уз дозволу издавача од Costa DN, Pedrosa I, Donato F, Roehrborn CG, Rofsky NM. MR Imaging–Transrectal US Fusion for Targeted Prostate Biopsies: Implications for Diagnosis and Clinical Management. RadioGraphics 2015; 35: 696–708.).

Циљана МРИ вођена биопсија смањује детекцију клинички несигнификантног карцинома за 50% уз мању учесталост компликација биопсије (48).

Мултипараметријски магнетнорезонантни имицинг смањује број ребиопсија, број узорака по биопсији и учесталост нежељених ефеката, побољшава детекцију карцинома, а клинички сигнификантног карцинома за преко 50%; мета анализе литературе нису показала значајно повећање детекције клинички сигнификантних карцинома уколико се циљана биопсија комбинује са системском биопсијом (49, 50).

Велика мета анализа која је обухватила студије које су тестирале МРИ вођене биопсије или стандардне биопсије са сатурационом биопсијом или МРИ вођене биопсије у односу на стандардну биопсију, код мушкараца код којих није претходно начињена биопсија или је биопсија била негативна, показала је значајно мањи број клинички несигнификантних карцинома и значајно већи број клинички сигнификантних карцинома дијгностикован циљаном, МРИ вођеном биопсијом у односу на стандардну ТРУЗ биопсију (51). Са друге стране, комбинација стандардне и циљане биопсије је показала највећу сензитивност детекције и најбољу корелацију са градусом тумора након радикалне простатектомије, више од два пута у односу на односу на МРИ вођену биопсију и пет пута у односу на стандардну биопсију (52). Позитивни резултати МР имицинга и циљане МРИ вођене биопсије су довели до све већег прихватања и примене ове методе, а анализа доступне литературе је показала бенефит мпМРИ пре сваке биопсије уз циљану биопсију уколико је лезија МРИ детектабилна (53, 54).

1.3.5 Имицинг дијагностика

1.3.5.1 Ултразвучна дијагностика

Ултразвук омогућава процену величине и волумена простате, а трансректални ултразвук и бољу делинеацију зоналне анатомије, где су централна и транзиторна зона мањег ехогенитета у односу на периферну зону.

Хиперплазија и аденомиоматозни нодуси, калцификације унутар транзиторне зоне, цисте, инфламаторне промене, као и еховидљиве фокалне промене могу се детектовати трансректалним ултразвуком, међутим сензитивност и специфичност детекције карцинома је ниска, у рангу 40-50%; разлог овоме је преклапање ултразвучних карактеристика бенигних и малигних лезије, као и хетерогена презентација карцинома који може бити хипо-, хипер или изеохоген (55). Истраживања у области доплер ултразвучне дијагностике, еластографије и примене ултразвучног контраста, као и микроултразвучне и микродоплер технике за сада наилазе на техничке проблеме и нису у склопу препорука ове методе у детекцији карцинома простате (56, 57).

Процена локалне проширености карцинома простате је такође лимитирана трансректалним ултразвуком, а визуализација карцинома је процењена на око 30% при ПСА вредностима испод 10ng/ml, што је типична ситуација у данашње време (58). У дијагностици карцинома простате актуелно улога трансректалног ултразвука је вођење биопсија, што је водећа индикација за трансректални ултразвук. Остале онколошке индикације обухватају процену волумена простате за планирање лечења и израчунавање ПСА густине, вођење и пласирање брахитерапијских импланта, вођење фокалне терапије и имицинг и циљана биопсија код постојања сумње на локални рецидив у ложи простате и регији анастомозе након радикалне простатектомије. Неонколошке индикације обухватају евалуацију узрока симптома доњег уринарног тракта, ејакулаторне дисфункције или болне ејакулације, конгениталних анормалија, хематоспермије и инфертилитета (59).

1.3.5.2 Компјутеризована томографија

Простата се компјутеризованом томографијом презентује у целини хомогеним дензитетом, без могућности делинеације зоналне анатомије и актуелно се не сматра суфицијентним методом за евалуацију простате. Овом методом је могућа детекција калцификација, грубљих фокалних промена и екстензивнијег екстрапростатичног ширења карцинома. Компјутеризована томографија карлице и абдомена је индикована код инцијалне евалуације карцинома високог ризика, у циљу детекције лимфонодалних и удаљених метастаза, а у интермедијерној групи уколико постоји клиничка сумња на лимфогену дисеминацију болести. Компјутеризована томографија се користи у дијагностици и праћењу пацијената са метастатском болести, као и у склопу PET/CT евалуације (60).

1.3.5.3 Магнетнорезонантни имиџинг

Магнетнорезонантни имиџинг је супериорна имиџинг метода за делинеацију зоналне анатомије простате и патолошких промена, што омогућава широко подручје примене, како у онколошким, тако и у неонколошким индикацијама. У склопу онколошких индикација актуелно је метода избора за детекцију, локализацију и карактеризацију клинички сигнификантног карцинома, стратификацију ризика, вођење циљаних биопсија, процену проширености болести, планирање лечења, вођење (и извођење) фокалне терапије, активно праћење и праћење након диферентног онколошког лечења (61, 62).

1.3.5.4 Молекуларни имиџинг

Молекуларни имиџинг (PET/CT и PET/MR) се примењује у дијагностици карцинома простате, уз утилизацију радиообележених PSMA (PSMA - prostate specific membrane antigen) трејсера (^{68}Ga PSMA, ^{18}F PSMA или ^{18}F DCFPyL). Индикације за примену PSMA PET/CT дијагностике генерално обухватају метастатску болест или клиничку сумњу на постојање метастатске болести,

укључујући и лимфонодалну дисеминацију у ситуацијама када се очекује промена у менаџменту болести након ове дијагностике, евалуацију биохемијског релапса и евалуацију одговора та примењену терапију (63). Код тумора високог ризика PSMA PET/CT показује већу сензитивност и специфичност за детекцију метастаза скелета и лимфонодалних метастаза у односу на конвенционални имиџинг (сцинтиграфија скелета и компјутеризована томографија), а вероватноћа детекције примарног тумора у простати такође корелира са стадијумом и градусом тумора, са регистрованом укупном сензитивности детекције карцинома простате високог ризика од преко 80% (64, 65, 66). Скорашње студије проспективног и ретропективног типа су показале високу специфичност а релативно ниску сензитивност PSMA PET/CT за детекцију метастаза у лимфним чворовима код тумора интермедијерног и високог ризика у поређењу са патохистолошким налазом након пелвичне лимфаденектомије, док је претходно публикована мета анализа доступне литературе показала нешто бољу сензитивност PSMA PET/CT, која је боља у поређењу са МР имиџингом, уз сличну специфичност PET/CT и МРИ за лимфонодалне метастазе (67, 68, 69). Коначно, мета анализа која је обухватила 139 студија је показала да постоји велика варијабилност сензитивности и специфичности МРИ и PSMA PET/CT дијагностике у дефинисању Т и N стадијума у различитим испитивањима, док је за удаљене метастазе PSMA PET/CT метода која највише обећава (70).

Увођење различитих радиообележивача отвара велике могућности за процену метаболизма и биолошких карактеристика тумора и следствену индивидуализацију терапије на основу метаболичког фенотипа (71).

1.4 Стратификација ризика карцинома простате

За планирање лечења карцинома простате неопходна је стратификација ризика за клиничку прогресију болести и вероватноћу леталног исхода. На основу клиничког стадијума, градуса тумора и нивоа серумског ПСА, карцином простате се сврстава у групу веома ниског ризика, ниског ризика, интермедијерног ризика са повољном прогнозом, интермедијерног ризика са неповољном прогнозом, групу високог и веома високог ризика како је приказано у табели 2 (60).

Табела 2. Стратификација ризика карцинома простате. (Преузето од [Internet] Schaeffer EM, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng HH, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer NCCN Evidence Blocks. Version 3, 2022. [Cited 2022 March 4]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf. NCCN дозвољава коришћење материјала у академске сврхе без посебне дозволе)

INITIAL RISK STRATIFICATION AND STAGING WORKUP FOR CLINICALLY LOCALIZED DISEASE^a

Risk Group	Clinical/Pathologic Features See Staging (ST-1)		Additional Evaluation ^{g,h}
Very low ^e	Has all of the following: • cT1c • Grade Group 1 • PSA <10 ng/mL • Fewer than 3 prostate biopsy fragments/cores positive, ≤50% cancer in each fragment/core • PSA density <0.15 ng/mL/g		• Consider confirmatory mpMRI ± prostate biopsy if MRI not performed initially. All patients should undergo a confirmatory prostate biopsy within 1-2 years of their diagnostic biopsy.
Low ^e	Has all of the following but does not qualify for very low risk: • cT1–cT2a • Grade Group 1 • PSA <10 ng/mL		• Consider confirmatory mpMRI ± prostate biopsy and/or molecular tumor analysis if MRI not performed initially to establish candidacy for active surveillance. All patients should undergo a confirmatory prostate biopsy within 1-2 years of their diagnostic biopsy.
Intermediate ^e	Has all of the following: • No high-risk group features • No very-high-risk group features • Has one or more intermediate risk factors (IRFs): ▶ cT2b–cT2c ▶ Grade Group 2 or 3 ▶ PSA 10–20 ng/mL	Favorable intermediate	Has all of the following: • 1 IRF • Grade Group 1 or 2 • <50% biopsy cores positive (eg, <6 of 12 cores) • Consider confirmatory mpMRI ± prostate biopsy and/or molecular tumor analysis if MRI not performed initially for those considering active surveillance. All patients should undergo a confirmatory prostate biopsy within 1-2 years of their diagnostic biopsy.
		Unfavorable intermediate	Has one or more of the following: • 2 or 3 IRFs • Grade Group 3 • ≥ 50% biopsy cores positive (eg, ≥ 6 of 12 cores) • Bone and soft tissue imaging ^{i,j} • If regional or distant metastases are found, see PROS-8 or PROS-12
High	Has no very-high-risk features and has exactly one high-risk feature: • cT3a OR • Grade Group 4 or Grade Group 5 OR • PSA >20 ng/mL		Bone and soft tissue imaging ^{i,j} • If regional or distant metastases are found, see PROS-8 or PROS-12
Very high	Has at least one of the following: • cT3b–cT4 • Primary Gleason pattern 5 • 2 or 3 high-risk features • >4 cores with Grade Group 4 or 5		Bone and soft tissue imaging ^{i,j} • If regional or distant metastases are found, see PROS-8 or PROS-12

Клинички стадијум болести се заснива на анатомској проширености болести која је дефинисана TNM класификацијом (енг. T, tumour; N, node; M, metastasis). Осма

класификација је донела неколико измена, уврстивши релевантне неанатомске факторе са све већом тенденцијом прсонализованог приступа стратификацији пацијената (72). Модификован је патолошки Т стадијум, сада се тумор ограничен на простату дефинише као Т2 стадијум, без подстадијума, односно без обзира на број туморских фокуса, величину или захваћеност страна. ISUP градус група тумора је инкорпориран у патохистолошку и клиничку дијагнозу, у циљу побољшања прогностичких параметара (22). Начињена је ревизија прогностичких стадијума, тако да се сада за III стадијум квалификује и селектована група тумора локализованих на простату (Т1 и Т2 стадијума) дефинисана нивоом ПСА и ISUP градусом (73). Нова класификација патолошког Т стадијума дата је у табели 3, а прогностичких стадијума у табели 4.

Табела 3. Патолошки стадијуми у складу са изменама осме TNM класификације карцинома простате

Стадијум	Подстадијум	Критеријум
T2		Тумор ограничен на простату
T3		Екстрапростатична екстензија тумора
	T3a	Унилатерална или билатерална екстензија или микроскопска инфилтрација уретре
	T3b	Инфилтрација семиналних везикула
T4		Тумор је фиксиран или инфилтрише осталне околне структуре - спољашњи уретрални сфинктер, ректум, бешику, леваторну мускулатуру или зид карлице

Табела 4. Прогностички стадијуми у складу са изменама осме класификације карцинома простате

T	N	M	ПСА (ng/ml)	GG	Стадијум
cT1a-c, cT2a	0	0	<10	1	I
pT2	0	0	<10	1	I
cT1a-c, cT2a	0	0	≥10, <20	1	IIA
pT2	0	0	<20	1	IIA
cT2b-c	0	0	<20	1	IIA
T1-2	0	0	<20	2	IIIB
T1-2	0	0	<20	3	IIIC
T1-2	0	0	≥20	4	IIIC
T1-2	0	0	било која вредност	1-4	IIIA
T3-4	0	0	било која вредност	1-4	IIIB
T1-4	0	0	било која вредност	5	IIIC
T1-4	1	0	било која вредност	1-5	IVA
T1-4	0-1	1	било која вредност	1-5	IVB

Легенда. GG - Глисон градус група.

1.5 Лечење локализованог карцинома простате

Терапијски алгоритам се процењује у оквиру мултидисциплинарног тима, а зависи од претходно клинички процењеног ризика и очекиване дужине живота, као и од коморбидитета и преференци пацијента (41). Спектар актуелно примењиваних модалитета код инцијалног лечења локализоване болести обухвата праћење, активно праћење, радикалну простатектомију, радијациону терапију и фокалну терапију (60, 74).

1.5.1 Праћење

Праћење је индиковано уколико је очекивана дужина живота пацијента мања од 10 година, а код високог или веома високог ризика без клиничких симптома уколико је очекивана дужина живота 5 година или мања. Не спроводи се дијагностика или лечење до појаве симптома, а потом следи симптоматска терапија.

1.5.2 Активно праћење

Активно праћење, у односу на праћење разликује се по редовним клиничким контролама које укључују одређивање серумског ПСА (најмање сваких 6 месеци), дигиторектални преглед (најмање годишње), мпМРИ и евентуалне ребиопсије. Индиковано је код тумора веома ниског и ниског ризика, који подразумева и одсуство хистолошки лоших прогностичких параметара. Скорашња истраживања отварају могућност укључивања и селектованих пацијената интермедијерне повољне прогностичке групе у активно праћење (75). Пре укључивања пацијента у овај режим потребно је потврдити тумор ниског ризика, мултипараметријским МРИ или поновљеном биопсијом.

1.5.3 Радикална простатектомија

Радикална простатектомија је индикована код тумора локализованог у простати, а у изолованом случајевима код релапса након радијационе терапије. Пелвична лимфаденектомија се по правилу изводи у склопу радикалне простатектомије као дефинитивног модалитета лечења у дијагностичке сврхе на основу номограмом процењене вероватноће метастаза у лимфним чворовима (76, 77). Иако се сматрало да дисекција пелвичних лимфних чворова има и терапијски ефекат, скорашња анализа је показала да нема поузданих импликација дисекције на боље преживљавање пацијената (78).

1.5.4 Радијациона терапија

Радијациона терапија може да се примењује као дефинитивни терапијски модалитет или у ађувантном режиму. Дефинитивна радијациона терапија је метода која има своје место у свим групама ризика, као и у локално узнапредовалој и метастатској болести. Код лошијих прогностичких група се комбинује са системском, андроген депривационом терапијом, а у групи веома високог ризика евентуално и са доцетакселом (79). Ађувантна радијациона терапија има бенефит у групи пацијената са лошим прогностичким параметрима (80).

1.5.5 Фокална терапија

Фокална терапија је нови модалитет лечења, представља минимално инвазивну процедуру која има за циљ аблацију тумора код локализоване болести, уз максималну поштеду осталог паренхима простате и минимализацију нежељених ефеката и компликација лечења. Ово се постиже циљаним третирањем тумора, најчешће ултразвучно вођеним интервенцијама фузионисањем са МР сликом или у МР уређају. Предуслов за извођење терапије је мали тумор локализован у простати, детектован мултипараметријским МРИ и патохистолошки верификован циљаном биопсијом, прецизна локализација тумора уз неопходност навигационог система.

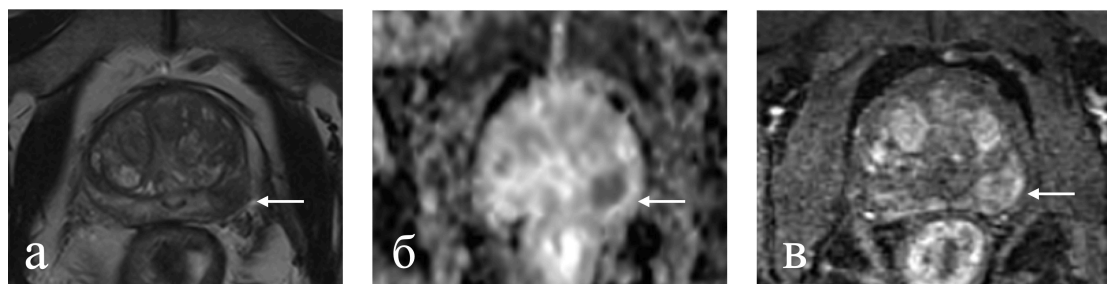
Постоје различите технике аблације базиране на различитим физичким принципима. Високофокусиран ултразвук (*енг.* HIFU - high intensity focused ultrasound) доводи до коагулационе некрозе. Фокална ласерска аблација доводи до термичке некрозе, трансректалним или трансперинеалним приступом (81). Криотерапија користи енергију хлађења за аблацију тумора. Фотодинамичка терапија користи фотосензитивне фармаколошке супстанце, које су биолошки инертне, а имају потенцијал да ослобађају цитотоксичне агенсе приликом светлосне активације која се емитује циљано у регију тумора, најчешће трансперинеално (82). Иреверзибилна електорпорација је новија метода која користи електричну енергију високог напона трансперинеалним пласирањем игле у тумор (83, 84). МРИ вођена трансуретрална ултразвучна аблација (*енг.* TULSA - MRI-guided transurethral ultrasound ablation) је нова метода која користи ултразвук за термалну коагулацију уз прецизно праћење дистрибуције температуре и зоне аблације МР термометријом у реалном времену (85).

Резултати студија показују задовољавајући онколошки исход код пацијената са карциномом интермедијерног ризика, одличан квалитет живота након фокалне терапије, уз минимални проценат пацијената са уринарном инконтиненцијом и еректилном дисфункцијом (86). Технике аблативних фокалних метода лечења се и даље развијају, обзиром да су методе новијег датума недостају резултати вишегодишњег праћења, литературни подаци су лимитирани на 10-годишњи исход, односно преживљавање, због чега се фокална терапија још увек од стране уролога и онколога сматра алтернативним односно експерименталним модалитетом и није препоручена за стандардну клиничку примену (41, 87, 88, 89, 90).

1.6. Мултипараметријски магнетнорезонантни имиџинг у детекцији карцинома простате

1.6.1 Мултипараметријски магнетнорезонантни имиџинг

Зонална анатомија простате се јасно уочава у T2W секвенци, интензитет сигнала је директно пропорционалан количини glandуларних елемената, а обрнуто пропорционалан густини стромалних елемената. Периферне зоне, богате жлезадним ацинусима су хомогено хиперинтензне, а централна и транзиторна зона, које садрже више стромалних елемената и глатких мишићних влакана су умерено хипоинтензне. Карцином простате се у T2W секвенци презентује као фокус ниског сигнала, међутим постоји преклапање сигналних карактеристика карцинома и бенигну промена; хронична инфламација, аденомиоматозни нодуси, ожиљак, хеморагија након биопсије, промене након радијационе терапије или у склопу андроген депривационе терапије показују пад сигнала у T2W секвенци (36, 91). Ради повећања специфичности развијене су функционалне МР технике - дифузиони имиџинг, динамички контрастни имиџинг и МР спектроскопија, у оквиру мултипараметријског МР имиџинга. На слици 7 приказан је мултипараметријски МРИ карцинома простате.



Слика 7. Мултипараметријски магнетнорезонантни имиџинг простате. T2W (а), ADC мапа (б) и динамички контрастни имиџинг (в) приказује хиперпластичну транзиторну зону са фокалном лезијом у левој периферној зони која је ниског T2W сигнала, показује рестрикцију дифузије и рано интензивно и нехомогено контрастно појачање сигнала, што говори у прилог клинички суспектног карцинома (стрелице).

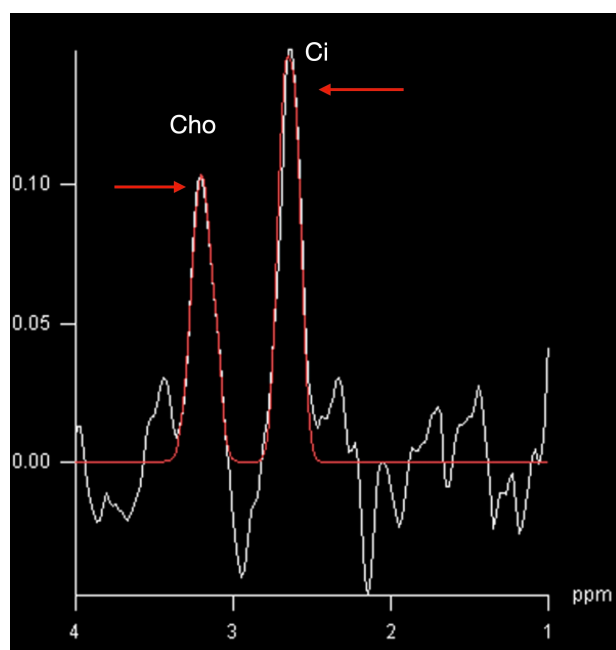
Дифузиони имиџинг (*енг.* DWI - diffusion weighted imaging) региструје слободно молекуларно кретање воде, у екстрацелуларном и интрацелуларном простору, које је редуковано код хиперцелуларног карцинома простате. Редукција слободне дифузије се назива рестрикција дифузије и презентује се повишеним сигналом на дифузионим сликама и ниском вредности коефицијента дифузије (*енг.* ADC - apparent diffusion coefficient). Показано је да постоји корелација између ADC вредности и Глисон скорa, те да је коефицијент дифузије потенцијални предиктор агресивности тумора и рецидива након лечења (92). Дифузиона секвенца је најспецифичнија за детекцију карцинома периферне зоне простате (61).

Динамички контрастни имиџинг даје податке о васкуларизацији, васкуларној пермеабилности и неоангиогенези. Карактеристично је рано иницијално контрастно појачање интензитета сигнала са редукцијом контрастног појачања у каснијим фазама (испирање током времена, *енг.* wash-out) у склопу туморске неоангиогенезе, ови подаци се могу анализирати квантитативно, семиквантитативно и квалитативно. За квантитативну и семиквантитативну анализу динамичке контрастне студије је потребан одговарајући софтвер, а евалуација је временски захтевна, те је у последњих неколико година квалитативна анализа контрастног појачања уобичајена у клиничкој пракси. Динамички контрастни имиџинг се сматра најсензитивнијом секвенцом за детекцију карцинома, ово се посебно односи на детекцију рецидива код биохемијског релапса након терапије, али је специфичност ниска, специјално за транзиторну зону, где се код хиперпластичних нодуса може очекивати проминентна васкуларизација. Са друге стране, сматра се да омогућава бољу детекцију карцинома у антериорном аспекту простате (93). Процена величине индекс лезије је најпоузданија динамичким контрастним имиџингом; индекс лезија је водећа клинички сигнификантна лезија простате, највећег волумена и градуса, која упливише прогнозу тумора (94). Додатно време прегледа, могуће алергијске реакције и скорашњи подаци који указују на потенцијалну токсичност мултиплих апликација парамагнетног контраста су покренуле дебату о неопходности динамичке контрастне студије у детекцији клинички сигнификантног карцинома простате. Резултати проспективне мултицентричне студије на узорку од скоро 500 испитаника су показали минимално, статистички несигнификантно побољшање

специфичности, сензитивности и негативне предиктивне вредности динамичког контрастног имиџинга за детекцију клинички сигнификантног карцинома (95).

Међутим, и даље се спроводе истраживања потенцијалне предиктивне улоге динамичког контрастног имиџинга, посебно различитих квантитативних параметара који су показали предност у детекцији и карактеризацији карцинома простате, од којих скорашња студија говори у прилог могућности и предикције еректилне дисфункције након радикалне простатектомије (96, 97, 98, 99).

МР спектроскопија је заправо прва функционална техника која је испитивана у циљу побољшања специфичности МР дијагностике карцинома простате. Спектроскопија анализира метаболизам тумора преко вредности и међусобних односа холина, креатина и цитрата као што је приказано на слици 8. Резултати десетогодишњег праћења пацијената након радикалне простатектомије су показали да је поред пролиферативне активности МР спектроскопијом потенцијално могуће проценити и прогнозу тумора (100).



Слика 8. МР спектроскопија простате. Повишен ниво холина (Cho) и снижен ниво цитрата (Ci) говоре у прилог малигне лезије (стрелице).

МР спектроскопија је технички и временски захтевна, подложна артефактима, а неопходно је искуство радиолога за анализу података, те није у рутинској клиничкој

примени, међутим допринос МР спектроскопије специфичности дијагностике стимулише даља истраживања у области хардвера, софтвера, аквизиције и анализе података ради веће потенцијалне примене ове методе у будућности (101, 102, 103).

1.6.2. PI-RADS систем стандардизације мпМРИ

Хетерогеност у МР опреми и протоколима снимања у различитим центрима довела је до неопходности стандардизације протокола МР снимања и интерпретације налаза, презентоване у интернационалном водичу, који је први пут публикован 2012. године, а последња верзија - PI-RADS version 2.1 је објављена 2019. године (104, 61). Међу осталим препорукама, у зависности од локализације сумњивих промена и налаза мултипараметријских МР техника - T2W секвенце, дифузионог имиџинга и динамичког контрастног имиџинга, дате су препоруке за процену вероватноће постојања клинички сигнификантног карцинома коришћењем нумеричке скале од 5 нивоа вероватноће: PI-RADS (*енг.* Prostate Imaging Reporting and Data System) категорије од 1 до 5, где је вероватноћа за

PI-RADS 1 - веома мала (клинички сигнификантан карцином веома мало вероватан),

PI-RADS 2 - мала (клинички сигнификантан карцином мало вероватан),

PI-RADS 3 - интермедијерна (клинички сигнификантан карцином еквивокалан),

PI-RADS 4 - велика (клинички сигнификантан карцином вероватан) и

PI-RADS 5 - веома велика (клинички сигнификантан карцином веома вероватан),

где се за клинички сигнификантни карцином сматра патохистолошки Глисон скор 7, односно Глисон градус група (GG) 2 или виши, и/или волумен тумора 0,5ml или већи, и/или екстрапростатична екстензија тумора.

Према препорукама експертског тима, PI-RADS v 2.1 је дизајниран у циљу побољшања детекције, локализације, карактеризације и стратификације ризика код пацијената код којих постоји клиничка сумња на карцином простате, а код којих претходно није спроведено диферентно онколошко лечење. Као специфични циљеви се између осталог наводе постављање минималних техничких параметара за МРИ простате, симплификација и стандардизација терминологије и садржаја

радиолошког извештаја, олакшавање употребе МР имиџинга за циљане биопсије, предлог, односно усавршавање категорија процене ризика које су употребљиве за селекцију кандидата за даље праћење или за биопсију, омогућавање сакупљање података и праћење исхода, едукација радиолога за стандардизацију радиолошког извештаја, односно редукација варијабилности интерпретације мпМР имиџинга, те побољшање интердисциплинарне комуникације са клиничарима.

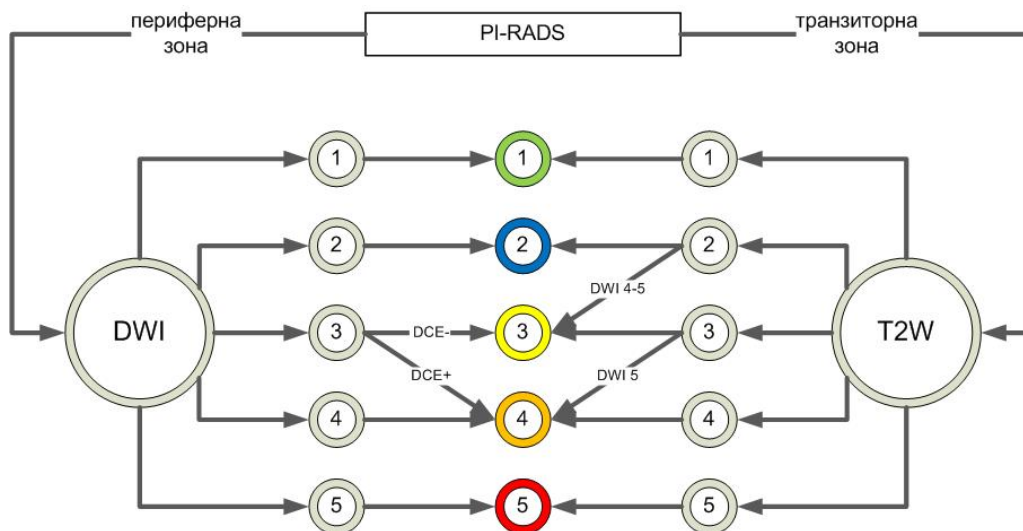
Квалитетан МР уређај је неопходан за имиџинг простате, што поред јачине магнетног поља која је дефинисана на минимум 1,5 Тесла (Т), подразумева и друге техничке параметре - јачина и ефикасност градијената, број калемских елемената и друго, те у складу са наведеним карактеристикама адекватан одабир аквизиционих параметара. Генерална предност у мпМРИ простате је дата МР уређају јачине 3 Т у односу на 1,5 Т, због већег односа сигнал-шум. Неопходност употребе ендоректалног калема је опциона, у зависности од карактеристика МР уређаја.

Уколико је пацијент упућен на МР преглед након биопсије простате потребно је обратити пажњу на временски интервал између биопсије и МР прегледа. Након биопсије у већине пацијената заостају фокуси микрохеморагије, који утичу на деградацију мпМРИ налаза, те је потребно да прође најмање 6 недеља од биопсије до МР прегледа, што је временски интервал унутар кога у већине пацијената долази до резолуције секвела микрохеморагије. У одређеном броју случајева, а превасходно код пацијената на антикоагулантној терапији, секвеле микрохеморагије заостају и значајно дуже.

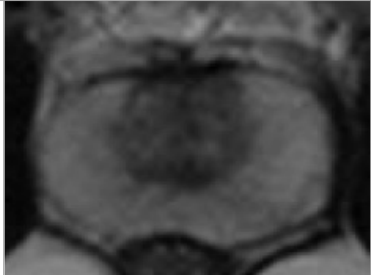
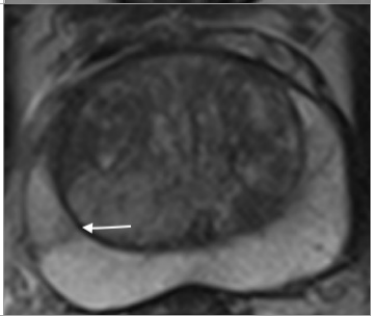
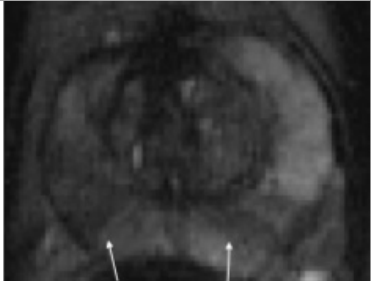
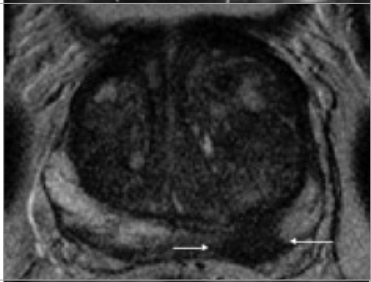
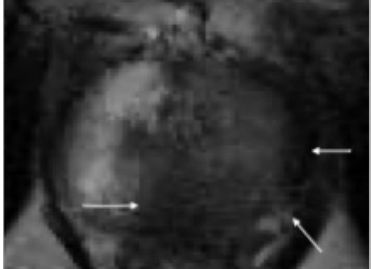
Промене детектоване МР прегледом је потребно локализовати, првенствено ради циљане биопсије, у складу са секторском мапом презентованом у PI-RADS v 2.1 препорукама, која дели простату на на базу, ниво средишње жлезде и апекс, те централну (присутна само у пределу базе), периферну, транзиторну зону и антериорну фибромускуларну строму, на десној и левој страни. Транзиторна зона је даље подељена на антериорни и постериорни сектор, а периферна на постеромедијални, постеролатерални и антериорни сектор, што чини укупно 38 сектора, односно регија простате, плус регију мембранозне уретре (61).

1.6.3 Процена ПИ-РАДС категорија

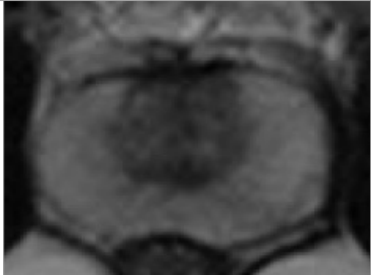
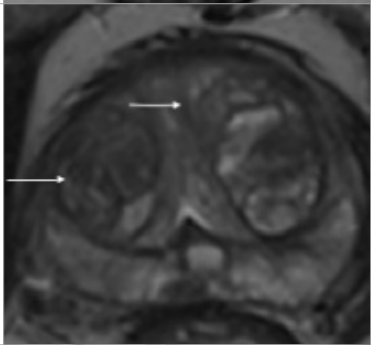
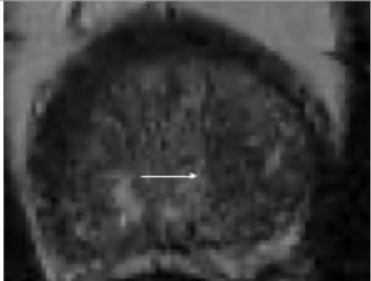
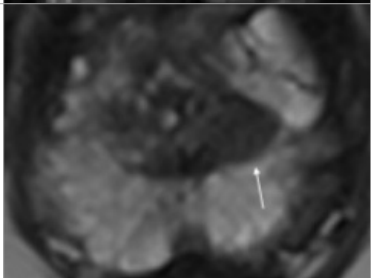
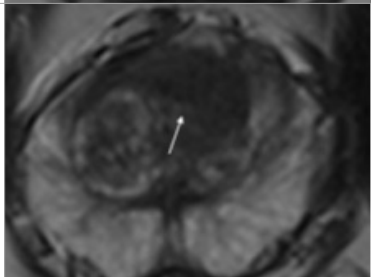
Процена ПИ-РАДС категорија зависи од локализације суспектне промене унутар анатомских зона простате и дата је на слици 9. Уколико је промена локализована унутар периферне зоне, категорија се одређује на основу DWI. Уколико је DWI категорија 3, даља процена је заснована на основу контрастне динамике, те ако промена категорисана као DWI 3 показује рано контрастно појачање које је интензивније у односу на нормалну периферну зону, коначна категорија је PI-RADS 4, а ако не показује рано и интензивније постконтрастно појачање остаје PI-RADS 3. Промене унутар транзиторне зоне се дефинишу на основу T2W категорије, уз варијације у случају PI-RADS 2 и 3, када је могуће повећање категорије за 1 у зависности од DWI. У случају T2W PI-RADS 2 категорије, уколико је DWI ≥ 4 , постаје PI-RADS 3, а уколико је DWI мањи остаје PI-RADS 2. У случају T2W PI-RADS категорије 3, уколико је DWI 5, постаје PI-RADS 4, а уколико је DWI мањи остаје PI-RADS 3. PI-RADS процена за T2W, дифузиони и динамички контрастни имиџинг за периферну и транзиторну зону су дате на сликама 10-14.



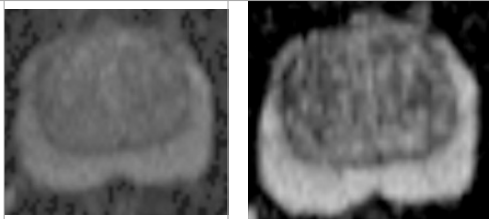
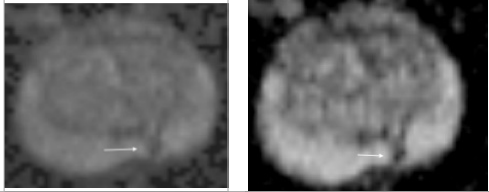
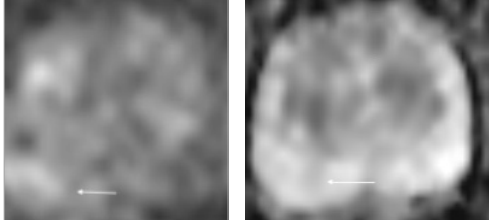
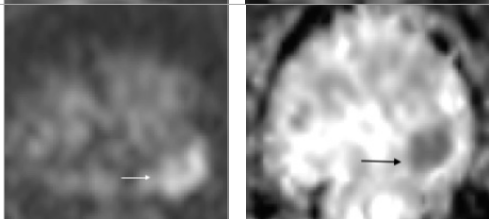
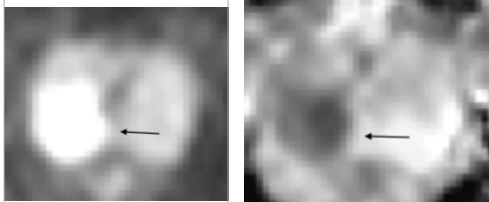
Слика 9. Схематски приказ процене PI-RADS категорије.

1		униформни хиперсигнал
2		линеарни, троугласт или дифузни лак хипоинтензитет, најчешће нејасних граница
3		хетероген сигнал или нејасно ограничен, округласт умерен хипоинтензитет
4		јасно ограничен, хомоген, умерено хипоинтензан фокус или маса ограничен на простату мањи од 1,5cm
5		као 4 али $\geq 1,5$ cm, или са пробојем капсуле/инвазивним карактеристикама

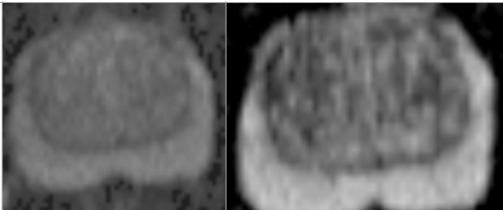
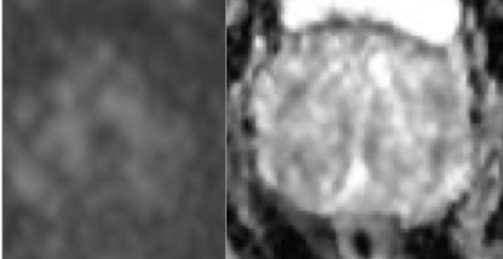
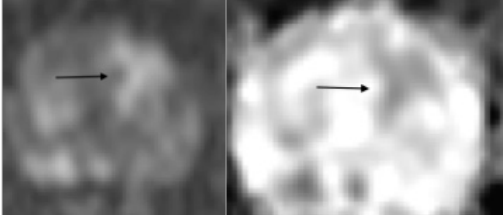
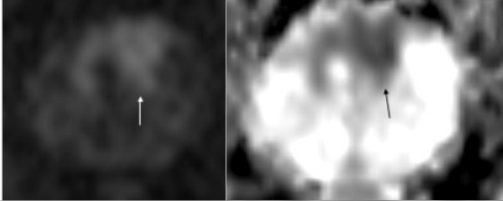

Слика 10. Илустративни примери PI-RADS процене периферне зоне у T2W секвенци, на основу препорука у водичу American College of Radiology. Prostate Imaging – Reporting and Data System. 2019. Version 2.1. [Cited 2022 March 4]. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2-1.pdf>.

1		нормална транзиторна зона хомоген интермедијерни сигнал или јасно ограничени, округласти, комплетно инкапулисани нодус (”типични нодус”)
2		већим делом инкапулисани нодус или хомоген јасно ограничен нодус који није инкапулисан (”атипични нодус”) или хомогена благо хипоинтензна зона између нодуса
3		хетероген сигнал нејасних маргина или налаз који не може да се класификује као 2, 4 или 5
4		лентикуларни, нејасно ограничен, хомоген умерено хипоинтензан фокус мањи од 1,5cm
5		као 4, али $\geq 1,5\text{cm}$, или са екстрапростатичном екстензијом/ инвазивним карактеристикама

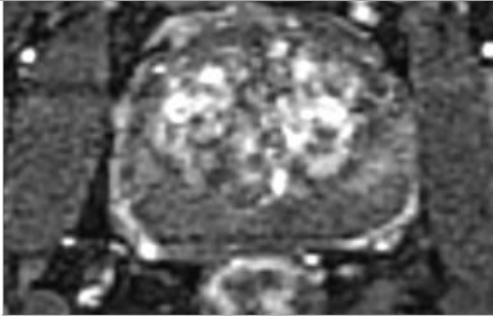
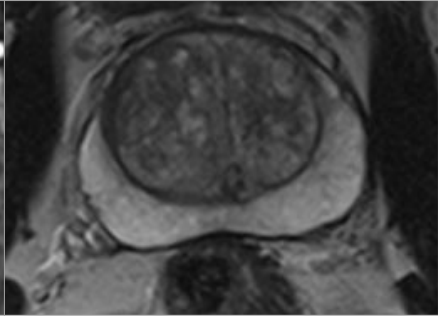
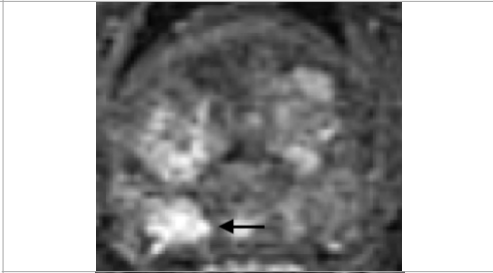
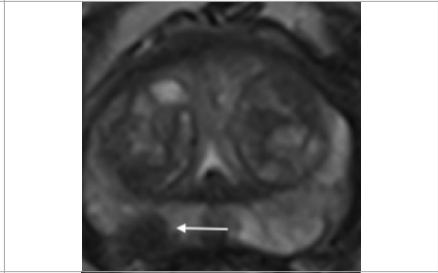
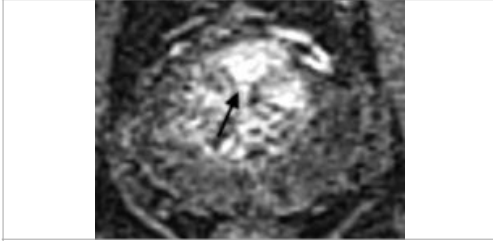
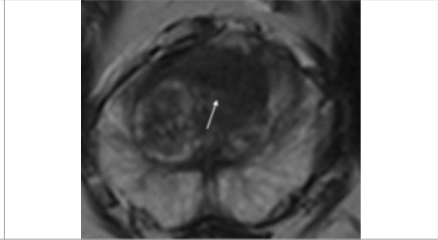
Слика 11. Илустративни примери PI-RADS процене транзиторне зоне у T2W секвенци, на основу препорука у водичу American College of Radiology. Prostate Imaging – Reporting and Data System. 2019. Version 2.1. [Cited 2022 March 4]. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2-1.pdf>.

1		без абнормалности, односно нормалан изглед на DWI и ADC
2		линеарни или троугласт DWI хиперинтензитет и/или ADC хипоинтензитет
3		фокални дискретан DWI хиперинтензитет и/или ADC хипоинтензитет; може и изразит DWI хиперинтензитет или ADC хипоинтензитет, али не оба
4		фокални изразит DWI хиперинтензитет и изразит ADC хипоинтензитет мањи од 1,5cm
5		као 4 али $\geq 1,5\text{cm}$, или са дефинитивним пробојем капсуле/инвазивним карактеристикама

Слика 12. Илустративни примери PI-RADS процене периферне зоне у дифузионој секвенци, на основу препорука у водичу American College of Radiology. Prostate Imaging – Reporting and Data System. 2019. Version 2.1. [Cited 2022 March 4]. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2-1.pdf>. Легенда. DWI - подразумева дифузиони имиџинг са високом b вредности.

1		без абнормалности, односно нормалан изглед на DWI и ADC
2		линеарни, троугласт или нефокални DWI хиперинтензитет и/или ADC хипоинтензитет без фокалних DWI хиперинтензитета и/или ADC хипоинтензитета
3		фокални дискретан DWI хиперинтензитет и/или ADC хипоинтензитет; може и изразит DWI хиперинтензитет или ADC хипоинтензитет, али не оба
4		фокални изразит DWI хиперинтензитет и изразит ADC хипоинтензитет мањи од 1,5cm
5		као 4 али $\geq 1,5$ cm, или са дефинитивним пробојем капсуле/инвазивним карактеристикама

Слика 13. Илустративни примери PI-RADS процене транзиторне зоне у дифузионој секвенци, на основу препорука у водичу American College of Radiology. Prostate Imaging – Reporting and Data System. 2019. Version 2.1. [Cited 2022 March 4]. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2-1.pdf>. Легенда. DWI - подразумева дифузиони имиџинг са високом b вредности.

<p>Негативно (-)</p>		
		
<p>Позитивно (+)</p>		
	<p>фокално и рано контрастно појачање, раније или истовремено са околним нормалним паренхимом и корелира са суспектном лезијом у фокалној лезијом у T2W и/или дифузионој секвенци</p>	

Слика 14. Илустративни примери PI-RADS процене динамичког контрастног појачања, на основу препорука у водичу American College of Radiology. Prostate Imaging – Reporting and Data System. 2019. Version 2.1. [Cited 2022 March 4]. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2-1.pdf>.

1.6.4 Индикације мпМРИ у детекцији клинички сигнификантног карцинома простате

Мултипараметријски МР имиџинг управо у области раног откривања клинички сигнификантног карцинома простате има велику предност у односу на остале дијагностичке методе чињеницом да се мпМР имиџингом најчешће не могу детектовати клинички несигнификантни, индолентни тумори малог волумена и ниског градуса, док се детектују по правилу клинички сигнификантни тумори, који се могу прецизно локализовати, уз могућност циљане биопсије. Бенефити ове методе су довели до све веће клиничке примене мпМРИ након негативне биопсије простате а перзистентне клиничке сумње на присуство карцинома, у циљу детекције и локализације клинички сигнификантног тумора, са циљаном биопсијом. Иако сигнификантно већа у односу на ТРУЗ биопсију, актуелно регистрована позитивна предиктивна вредност мпМРИ и циљане биопсије показује варијабилност у испитивању које је спроведено у оквиру 26 центара у свету, уз генерално релативно ниску вредност, како за PI-RADS 4 и 5, а посебно PI-RADS 3 категорију (105). Хетерогеност узорка у овој мултицентричној студији, како у селекцији пацијената, локализацији лезија у простати, јачини магнетног поља, перформансама МР уређаја, коришћења различитих калемова, различитих аквизиционих параметара, начина извођења циљане биопсије (когнитивна фузија, мпМРИ - ТРУЗ фузија или циљана биопсија у МР уређају), те искуства радиолога, уролога и патолога, које је такође било релативно варијабилно између центара и у оквиру самих центара, иако су у питању експертски центри који се баве дијагностиком карцинома простате, показује да је неопходно константно усавршавање квалитета и компетентности свих фактора и учесника у дијагностичком алгоритму, од селекције пацијената до патохистолошког извештаја (106).

Препоруке у оквиру PI-RADS v 2.1 за минималне параметре аквизиције су засноване на различитим карактеристикама МР уређаја широм света, али обзиром да се експоненцијално експандира употреба мпМРИ, постоји потреба за унапређењем квалитета мпМР снимака, који нису у свим центрима и у свим

студијама задовољавајућег квалитета иако су у оквиру PI-RADS v 2.1 минималних аквизиционих параметара (107, 108). Квалитет добијених снимака зависи од бројних фактора, који поред потенцијалних хардверских и софтверских односно аквизиционих параметара зависе и од хабитуса пацијента, као и од присуства артефаката, који се у општем смислу могу дефинисати као моторички артефакти порекла померања пацијента или цревне перисталтике, или артефаката суцептибилности порекла гаса у ректуму или металичких артефаката порекла протезе или других металичких имплантата (у регији су најчешће заступљени артефакти артефицијалног зглоба кука) (109). Први корак на глобалном нивоу је начињен у правцу контроле квалитета, у оквиру PI-QUAL (*енг.* Prostate Imaging Quality) скоринг система, скале са 5 поена на основу којих се процењује да ли је могуће искључити клинички сигнификантан карцином и да ли је могуће детектовати све клинички сигнификантне лезије на основу квалитета добијених мпМРИ снимака (110). Иако субјективан систем, препоруке су да се за сваки мпМР преглед обавезно проверава и оцењује квалитет начињених снимака и PI-QUAL скор наводи у радиолошком извештају (111, 112).

PI-RADS v 2.1 је по дефиницији живи документ који се константно валидира и ревидира. За сада не обухвата препоруке минималних захтева за едукацију радиолога и уролога, међутим системска анализа објављених студија је показале потребу за искуством радиолога у интерпретацији мпМРИ извештаја, као и радиолога или уролога који изводи циљане биопсије (113). У складу са наведеним су и остале препоруке консензуса експерата Европског удружења за урогениталну радиологију и Секције за уролошки имиџинг Европске асоцијације уролога које обухватају критеријуме за експертизу радиолога у извођењу и интерпретацији мпМРИ (112). Не мање важна је и едукација и искуство уролога у циљу доношења адекватне одлуке о даљем дијагностичком алгоритму након мпМРИ и успешности извођења циљане биопсије, квалитет опреме за циљану биопсију, експертиза патолога и евалуација пацијената у оквиру мултидисциплинарног тима који је сачињен обавезно од радиолога, уролога и патолога (114, 115).

Са друге стране, негативна предиктивна вредност је висока, за PI-RADS 1 и 2 категорије. Мултипараметријски МРИ показује велики удео негативних налаза у

општој популацији код које постоји клиничка сумња на присуство карцинома простате, који се у литератури евидентира у распону од четвртине до половине испитаника, у зависности од методологије испитивања, односно начина биопсије која се користила за потврду МР налаза (стандардна ТРУЗ вођена биопсија или трансперинеална сатурациона биопсија и/или МР вођена биопсија), што показује да уколико би се мпМРИ користио као тријажни тест пре биопсије код клиничке сумње на постојање карцинома простате, велики удео мушкараца не би морао да буде упућен на биопсију (116, 117).

Революционарни резултати наведених мултицентричних студија су имплицирали скорашњу комплетну ревизију улоге имицинга у дијагностици карцинома простате и нове националне препоруке у Великој Британији а потом и препоруке у оквиру Водича за карцином простате Европске асоцијације уролога, где се по први пут даје могућност за извођења мпМРИ простате пре прве биопсије, а у случају негативног мпМРИ налаза и могућност да се избегне биопсија, у зависности од осталих клиничких налаза, постојања фактора ризика и жеље пацијента након детаљног предочавања могућих опција и исхода (41, 118).

Мета анализа које је обухватила 48 студија и мултицентрична кохортна студија су потврдиле високу негативну предиктивну вредност мпМРИ за детекцију клинички сигнификантног карцинома, која је регистрована у распону и до 100%, а посебно се повећава предиктивна вредност уколико се у обзир узме и ПСА густина (119, 120). ПСА густина је независни предиктор ребиопсије након стандардне ТРУЗ биопсије и један од фактора у калкулацији ризика присуства клинички сигнификантног карцинома (44, 121).

С обзиром на захтевност и трајање мпМРИ простате, тенденције за смањењем цене прегледа, те потенцијалних нежељених ефеката парамагнетног интравенског контраста, као и тежње за дефинисањем погодније и специфичније скрининг методе, у последњих пар година се спроводи истраживање са циљем за скраћење МР протокола који би се базично свео на Т2W секвенцу и дифузиони имицинг, без апликације контраста. Студије које су прелиминарно испитивале поузданост бипараметријског и брзог, односно кратког МР протокола у односу на мултипараметријски протокол нису показале инфериорне резултате

бипараметријског и брзог протокола у односу на мпМРИ у детекцији клинички сигнификантног карцинома простате, нити значајну разлику у интерпретацији налаза између радиолога, уз мањи број PI-RADS 3 налаза и веће субјективне сигурности радиолога у интерпретацији МРИ уз употребу контраста (122, 123, 124, 125, 126). Званичне препоруке PI-RADS Комитета за мпМРИ без апликације контраста за сада се односе на посебне ситуације одличног квалитета МРИ снимака, експертизе радиолога који интерпретира снимке, праћења МР прегледа од стране радиолога или могућности да пацијент буде позван на додатан динамички контрастни имиџинг уколико буде потребно (127).

На основу претходно наведеног, посебно узевши у обзир негативну предиктивну вредност мпМРИ и нове препоруке Европске асоцијације уролога о улози МРИ у дијагностици карцинома простате, корелацију ПСА густине и коефицијента дифузије (ADC) у односу на вероватноћу присуства клинички сигнификантног карцинома, постављени су циљеви и хипотезе овог истраживања (41, 128).

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ

2.1 Циљеви истраживања

1. Утврдити да ли код мушкараца са негативним налазом мултипараметријског магнетнорезонантног имицинга простате постоји статистички значајна разлика у вредности коефицијента дифузије између испитиване групе мушкараца без начињене биопсије простате и контролне групе мушкараца након негативне биопсије простате.
2. Утврдити да ли код мушкараца са негативним налазом мултипараметријског магнетнорезонантног имицинга простате постоји статистички значајна разлика ПСА густине између испитиване групе мушкараца без начињене биопсије простате и контролне групе мушкараца након негативне биопсије простате.
3. Утврдити да ли код мушкараца са негативним налазом мултипараметријског магнетнорезонантног имицинга простате постоји статистички значајна разлика у нивоу серумског ПСА између испитиване групе мушкараца без начињене биопсије простате и контролне групе мушкараца након негативне биопсије простате.
4. Утврдити да ли ће током периода праћења испитаника са негативним налазом мултипараметријског магнетнорезонантног имицинга простате без начињене биопсије, доћи до појаве радиолошки или патохистолошки верификованог сигнификантног карцинома простате.

2.2 Хипотезе истраживања

1. Код мушкараца са негативним налазом мултипараметријског магнетнорезонантног имицинга простате не постоји статистички значајна разлика у вредности коефицијента дифузије између испитиване групе мушкараца без начињене биопсије простате и контролне групе мушкараца након негативне биопсије простате.
2. Код мушкараца са негативним налазом мултипараметријског магнетнорезонантног имицинга простате не постоји статистички значајна разлика

ПСА густине између испитиване групе мушкараца без начињене биопсије простате и контролне групе мушкараца након негативне биопсије простате.

3. Код мушкараца са негативним налазом мултипараметријског магнетнорезонантног имиџинга простате не постоји статистички значајна разлика у нивоу серумског ПСА између испитиване групе мушкараца без начињене биопсије простате и контролне групе мушкараца након негативне биопсије простате.

4. Током периода праћења испитаника са негативним налазом мултипараметријског магнетнорезонантног имиџинга простате без начињене биопсије, неће доћи до појаве радиолошки или патохистолошки верификованог сигнификантног карцинома простате.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Испитивање је конципирано као проспективно-ретроспективна студија у коју су укључени одрасли испитаници мушког пола упућени на МР преглед простате у Центар за имиџинг дијагностику Института за онкологију Војводине, због клиничке сумње на постојање карцинома, а којима мултипараметријским МР прегледом није доказано присуство клинички сигнификантног тумора. Студија је одобрена од стране Етичког одбора Института за онкологију Војводине, Сремска Каменица и Комисије за етичност клиничких испитивања Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, а сви испитаници су након детаљно објашњених информација о испитивању потписом потврдили сагласност за учешће у истраживању.

3.1 Испитаници

3.1.1 Испитивана група

У испитивану групу су укључени мушкарци упућени од стране уролога, са нивоом серумског ПСА изнад референтних вредности, негативним налазом дигиторекталног прегледа, код којих је одсуство сигнификантног карцинома дефинисано само МР прегледом и који су на основу мпМРИ класификовани као PI-RADS 1 или 2 (негативан мпМРИ налаз). Након иницијалног, односно првог негативног МР налаза испитаници су додатно клинички евалуирани, а испитаницима којима је потврђено одсуство клиничких фактора ризика (позитивна породична анамнеза, сукцесивно повећање вредности ПСА или смањење ПСА густине), предочене су предности и ризици, као и могући исходи опција:

- 1) праћења, у коме би се биопсија начинила само у случају интервалног погоршања клиничког или радиолошког статуса (даље повећање нивоа серумског ПСА или контролним мпМРИ уочене суспектне промене, евидентиране категоријом PI-RADS 3, 4 или 5) или
- 2) биопсије.

Одлука је доношена у консултацији испитаника и уролога, а коначна одлука је била

заснована на жељи испитаника. Испитаници који су донели одлуку да учествују у испитивању, односно клиничком и радиолошком праћењу, потписивали су пристанак. Испитивана група је током истраживања праћена клинички и мпМРИ (PI-RADS категорија, ПСА густина) минимално две године, минимално са два контролна мпМРИ прегледа на 6 и 12 месеци (MP праћење), као и редовним контролама уролога. Додатни мпМРИ су рађени у складу са индикацијом уролога.

3.1.2 Контролна група

У контролну групу су укључени мушкарци који према клиничком налазу, вредности ПСА изнад референтних вредности, негативном налазу дигиторекталног прегледа и налазу мпМРИ (PI-RADS категорији) одговарају испитиваној групи, али код којих је одсуство карцинома верификовано биопсијом простате у периоду пре начињеног MP снимања. Уколико је на мпМРИ уочена хеморагија након биопсије, поновљен је MP преглед за неколико недеља, у временском интервалу који је зависио од датума биопсије, МРИ процењеног стања и евентуалне антикоагулантне терапије. У овој групи MP контрола је била начињена по индикацији уролога.

3.1.3 Критеријуми за укључивање у студију

Критеријуми за укључивање у студију (испитивана и контролна група):

- повишен ниво серумског ПСА изнад референтних вредности дефинисаних од стране надлежне лабораторије
- негативан дигиторектални преглед (ДРП)
- негативан налаз мпМРИ, односно дефинисана PI-RADS категорија 1 или 2

Критеријуми за неукључивање у студију (испитивана и контролна група):

- претходно спроведена радијациона терапија карлице
- претходне хируршке интервенције простате
- контраиндикације за снимање на апарату за магнетну резонанцу
- испитаници који нису потписали пристанак за учешће у истраживању

Критеријуми за искључивање из студије

- за испитивану групу - испитаници који не задовољавају претходно дефинисане услове клиничког и радиолошког праћења

- трансуретрална или трансвезикална ресекција простате пре завршеног МР праћења

- за обе групе - присуство значајних артефаката на мпМРИ, који онемогућавају прецизну евалуацију МР налаза или мерење коефицијента дифузије на свим пресецима простате.

На графикону 1 приказан је процес укључивања испитиване групе у студију.

Графикон 1. Формирање испитиване групе



3.2 МРИ простате

МР имиџинг је рађен на уређају за магнетну резонанцу јачине магнетног поља од 3Т (MAGNETOM Trio Tim, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany), употребом калема за карлицу.

МР протокол за мпМРИ састојао се из: TSE T2W (*eng.* TSE - turbo spin echo) секвенце у три ортогоналне равни простате, дифузионе (*енг.* DWI; EPI - echo planar imaging) секвенце у трансверзалној равни простате, уз реконструкцију и аутоматско израчунавање коефицијента дифузије и креирање ADC мапе и динамичке контрастне студије коришћењем GRE (*енг.* gradient echo) T1W секвенце у трансверзалној равни простате. Детаљни параметри наведених секвенци дати су у табели 5.

Табела 5. Параметри секвенци за мпМРИ простате

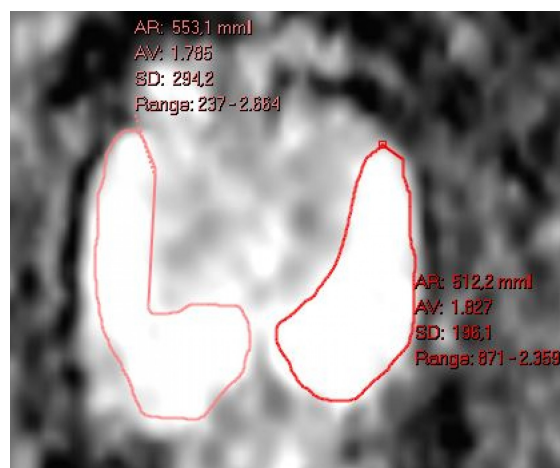
Параметри секвенци	T2W аксијална	T2W коронална	T2W сагитална	Дифузиони имиџинг	Динамички контрастни имиџинг
Тип секвенце	TSE	TSE	TSE	EPSE	GRE
TR/TE [ms]	5040/154	4530/176	4900/106	4900/84	3,66/1,38
FOV [mm ²]	300x220	360x349	270x244	360x293	320x220
Резолуција	512x460	512x512	384x384	128x115	320x320
FA [°]	123	120	140	-	13
Број пресека	30	27	31	30	44
Дебљина пресека [mm]	3	3	3	3	2
Број аквизиција	5	5	3	6	1
Фактор убрзања	2	3	2	2	2
В вредности [s/mm ²]	-	-	-	0/50/400/800/1400	-

Легенда. T2W (*eng.* T2 - weighted) - секвенца са T2 отежањем. DCE (*eng.* dynamic contrast enhanced). TSE - turbo spin echo. EPSE - echo planar spin echo. GRE - gradient echo. TR/TE / repetition time/echo time. FOV - field of view. FA - flip angle.

У складу са ESUR препорукама минимално је промењен протокол 2012.године, у смислу смањења FOV (*енг.* field of view) и повећања резолуције (104). Током динамичке контрастне студије интравенски је апликован контраст у дози од 0,1 mmol/kg, брзином 2,5 ml/s, праћен са 25 ml физиолошког раствора. У већине

испитаника начињена је и протонска МР спектроскопија, коришћењем секвенце дугог еха, обухватом волумена простате вокселском мрежом, али резултати наведене технике нису коришћени у овом истраживању. У складу са клиничком индикацијом неким испитаницима је у истом акту начињен и МР преглед карлице, по стандардном протоколу наше установе.

Обрада података начињена је на радној станици коришћењем софтверског пакета Vue PACS (Carestream Health). PI-RADS категорија дефинисана је за сваког испитаника обе групе, за сваки мпМР преглед на основу претходно наведених препорука датим у водичу, а за МР прегледе начињене пре првих ESUR препорука, ретроспективно је дефинисана PI-RADS категорија током прикупљања података (61, 104). Мерење коефицијента дифузије вршило се мануелним дефинисањем и слободним опцртавањем регија од интереса, које су обухватиле комплетне периферне зоне простате леве и десне стране на свим пресецима на ADC мапи (12-24 ADC вредности за једног испитаника, у зависности од волумена периферних зона и морфологије простате), а потом је израчуната аритметичка средина ADC вредности за једног испитаника и ова вредност поређена између испитиване и контролне групе. Начин опцртавања периферних зона на десној и левој страни на једном пресеку је приказан на слици 15.



Слика 15. Илустративан пример мануелног опцртавања периферних зона простате за мерење коефицијента дифузије.

Регистровано је присуство или одсуство лезија у сваком сегменту периферних зона,

које су дефинисане у складу са препорукама на слици 16 на следећи начин (61):

ДБА - десно базално антериорни сегмент

ДБПЛ - десно базално постеролатерални сегмент

ДБПМ - десно базално постеромедијални сегмент

ЛБПМ - лево базално постеромедијални сегмент

ЛБПЛ - лево базално постеролатерални сегмент

ЛБА - лево базално антериорни сегмент

ДМА - десно медијално антериорни сегмент

ДМПЛ - десно медијално постеролатерални сегмент

ДМПМ - десно медијално постеромедијални сегмент

ЛМПМ - лево медијално постеромедијални сегмент

ЛМПЛ - лево медијално постеролатерални сегмент

ЛМА - лево медијално антериорни сегмент

ДАА - десно апикално антериорни сегмент

ДАПЛ - десно апикално постеролатерални сегмент

ДАПМ - десно апикално постеромедијални сегмент

ЛАПМ - лево апикално постеромедијални сегмент

ЛАПЛ - лево апикално постеролатерални сегмент

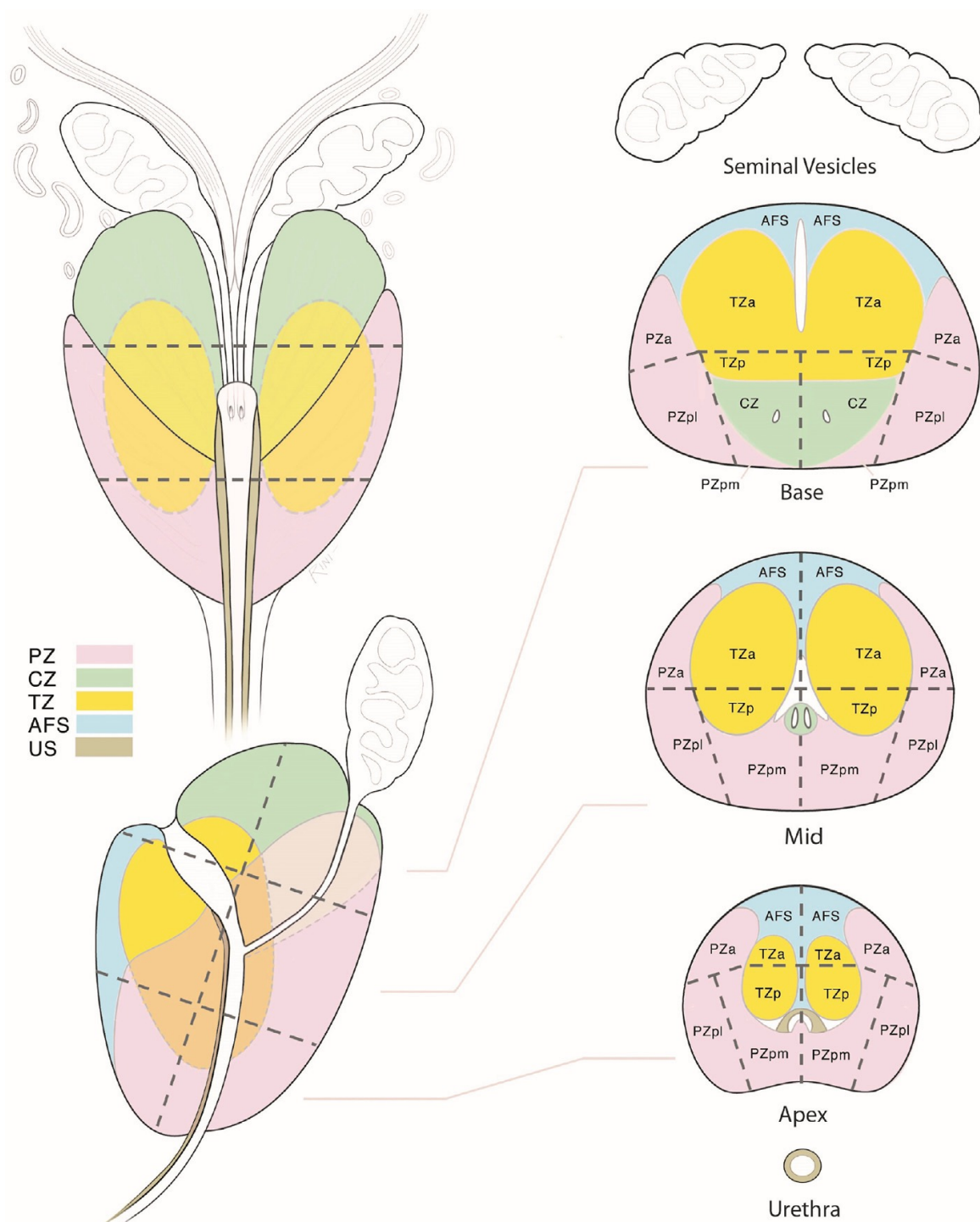
ЛАА - лево апикално антериорни сегмент.

Потом је начињена је процена дистрибуција лезија по сегментима и тестиране су разлике у дистрибуцији између група.

У испитиваној групи праћена је динамика лезија, у смислу промена у току времена и регистровано је присуство и карактер промена - нестанак или појава нових лезија односно смањење или повећање величине или интензитета сигнала лезија.

Регистровано је присуство или одсуство контрастног појачања интензитета сигнала лезија.

Код испитаника који су претходно имали начињен трансректални ултразвук, начињена је корелација МР и ТРУЗ налаза.



Слика 16. Сегменти простате (преузето уз дозволу издавача од Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. Eur Urol 2019; 76 (3): 340–351).

Коефицијент дифузије у свакој зони је корелиран са сигналним карактеристикама лезија и бројем захваћених сегмената у тој зони.

Зоне су дефинисане по истом принципу, где једну зону чине антериорни,

постеролатерални и постеромедијални сегмент, што чини следићих 6 зона:

ДБ – десно базално

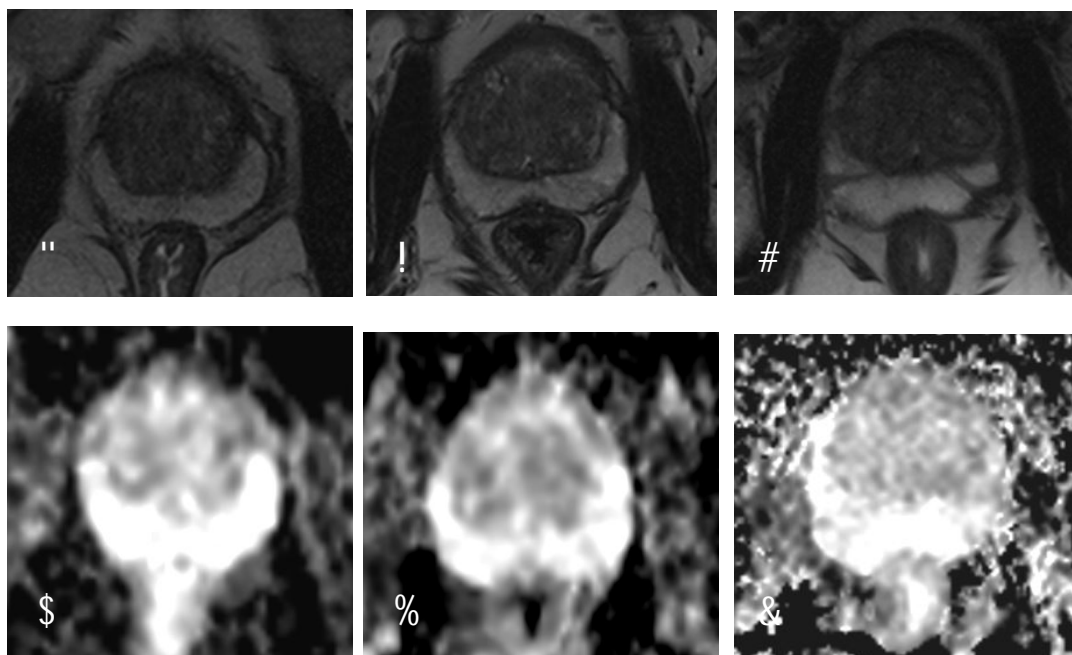
ЛБ – лево базално

ДМ – десно медијално

ЛМ – лево медијално

ДА – десно апикално

ЛА – лево апикално.



Слика 17. Процена присуства и сигналних карактеристика лезија периферних зона простате у T2W секвенци (горњи ред) и на ADC мапи (доњи ред). Нема лезија (а, г), дискретан хипосигнал (б, д), интензиван хипосигнал (в, ђ).

Коефицијент дифузије за сваку зону је израчунат као аритметичка средина вредности добијене на ADC мапи у наведеној зони (до 4 вредности коефицијента дифузије по зони је коришћено за рачунање аритметичке средине, у зависности од волумена и морфологије простате).

У свакој од ових зона је регистровано присуство, у случају присуства и сигналне карактеристика лезија у T2W секвенци и ADC мапи, тако што су додељивани бројеви од 0 до 2, где је:

0 - одсуство лезије у наведеној зони

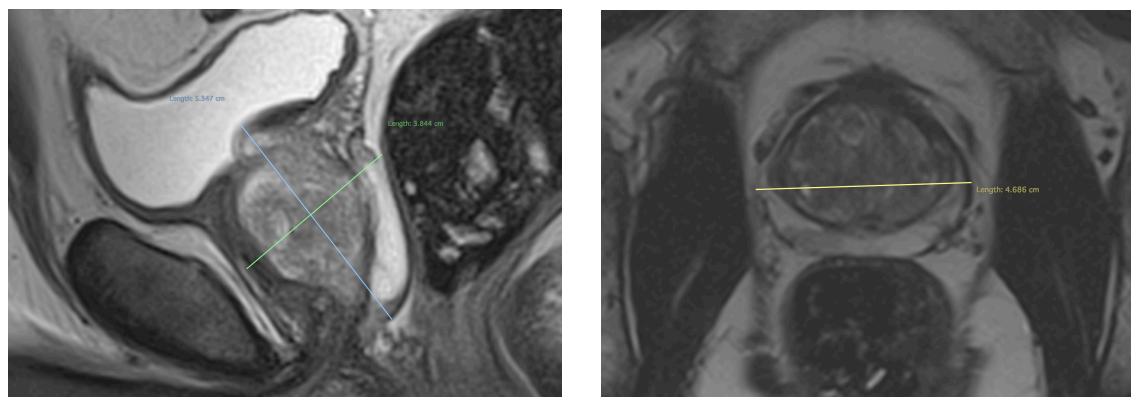
1 - дискретан хипосигнал

2 - интензиван хипосигнал.

Пример присуства и сигналних карактеристика лезија дат је на слици 17.

Број захваћених сегмената у рангу од 0 до 3, добијен је сабирањем сегмената унутар једне зоне у којима је регистровано присуство лезија (антериорни, постеролатерални и постеромедијални), па тако уколико не постоји лезија ни у једном сегменту, број захваћених сегмената је 0, уколико постоји лезија у једном сегменту број захваћених сегмената је 1, за лезије у два сегмента број захваћених сегмената је 2 и у сва три сегмента број захваћених сегмената је 3.

Мерење волумена простате вршило се мануелним мерењем димензија простате на радној станици употребом TSE T2W секвенце у аксијалној и сагиталној равни, и то максималне антеропостериорне (AP), латералне (LL) и краниокаудалне (КК) димензије како се види на слици 18.



Слика 18. Мерење димензија простате на сагиталним и аксијалним томограмима у T2W секвенци.

Израчунавање волумена начињено је коришћењем формуле

$$V [\text{cm}^3] = AP [\text{cm}] \times LL [\text{cm}] \times \text{КК} [\text{cm}] \times 0,52$$

где је V волумен простате.

Ова вредност је коришћена за израчунавање ПСА густине.

У испитиваној групи израчунаван је волумен и ПСА густина и на контролним МР прегледима, тако да су за сваког мушкараца испитиване групе добијене три

вредности волумена и ПСА густине. За испитанике са више од три МР прегледа, за другу и трећу вредност ових параметара коришћене су вредности израчунате на последња два МР прегледа.

3.3 Клинички параметри

Регистроване су вредности укупног ПСА за сваког испитаника, укључујући обавезно минималне и максималне вредности, као и вредности индекса слободног и укупног ПСА уколико су биле начињене. За сваког испитаника прва вредност (ПСА, ПСА индекс) је дефинисана на основу вредности пре МР прегледа. У испитаника на терапији хиперплазије у складу са медикаментозном терапијом су кориговане ПСА вредности. Код испитаника којима је због тегоба рађена трансуретрална или трансвезикална ресекција простате, није коришћена ПСА вредност након ресекције, а уколико је ресекција у испитиваној групи начињена пре трећег МР прегледа испитаници нису укључени у анализу.

ПСА густина се рачунала о формули:

$$\text{ПСА густина [ng/ml/ml]} = \text{ПСА}/V,$$

где је V волумен простате, уз употребу ПСА вредности непосредно пре МР прегледа.

Прве, минималне и максималне вредности укупног ПСА и ПСА индекса, као и ПСА густина су тестиране између испитиване и контролне групе.

У испитиваној групи евалуирана је динамика промене ПСА густине и волумена простате у сва три МР прегледа.

Следећи клинички параметри су такође коришћени за анализу:

- 1) фактори ризика (старост испитаника, гојазност, физичка активност, исхрана, пушење, конзумирање алкохола, породична анамнеза (за контролну групу)),
- 2) инфекције урогениталног тракта (микробиолошки потврђене уринокултуром,

спермокултуром или брисом уретре),
3) тегобе (у смислу тегоба доњег уринарног тракта),
4) терапија хиперплазије,
5) уринарна ретенција
и корелиране у односу на динамику промене волумена и ПСА густине.

3.4 Праћење испитаника

Праћење испитаника, односно исход је евидентиран на крају истраживања за испитивану групу, из хоспиталне базе података, извештаја уролога или телефонским путем у разговору са испитаницима или родбином. За сваког мушкарца у оквиру испитиване групе је регистрована дужина периода праћења без радиолошке и/или клиничке дијагнозе сигнификантног карцинома, од првог мпМРИ до краја испитивања или смрти. Уколико је у периоду праћења дошло до значајних обољења регистрована је дијагноза болести, а код испитаника који су преминули узрок смрти. Под значајним обољењима су подразумевани малигнитети, цереброваскуларни или кардиоваскуларни инзулти и тешке форме других болести које су захтевале хоспитално лечење.

3.5 Статистичка обрада података

За статистичку обраду и анализу коришћен је софтверски пакет SPSS v24 (IBM Corp, 2016). Дескриптивни статистички метод је примењен са циљем да се процене дескриптивни параметри и потенцијална одступања од нормалне дистрибуције, за континуиране мере. Корелациона анализа је примењена са циљем да се испита повезаност између парова варијабли. Пирсонов χ^2 тест је примењен са циљем да се испита да ли постоји повезаност категорија одговора две категоријалне варијабле. Повезаност већег броја континуираних варијабли је испитана применом вишеструке регресионе анализе, у склопу које се испитује повезаност једне варијабле (критеријумска) са више варијабли (предикторске). Т – тест за независне узорке је примењен у ситуацијама када се испитују разлике између контролне и испитиване

групе у контексту једне континуиране (зависне) варијабле. Тестирање разлика између контролне и испитиване групе, у ситуацијама у којима је присутан већи број континуираних, односно зависних варијабли је спроведено применом једносмерне мултиваријатне анализе варијансе. Промена континуираних варијабли током времена је испитана применом анализе варијансе за поновљена мерења. Разлике за које је p вредност била мања од 0.05 узете су као статистички значајне. Резултати истраживања су презентовани текстуално, табеларно, коришћењем графикана и слика.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1 Испитаници

У коначну анализу овог истраживања укључено је 118 мушкараца који су задовољили критеријуме за укључивање у студију. У испитиваној групи било је 78 (66%), у контролној групи 40 (34%) испитаника.

Просечна животна доб мушкараца у испитиваној групи износила је 61,4 године. Најмлађи испитаник имао је 42, а најстарији 77 година.

Просечна животна доб мушкараца у контролној групи износила је 62,2 године. Најмлађи испитаник имао је 48, а најстарији 74 година.

Разлика у животној доби између група је испитана применом т – теста за независне узорке. Резултати су указали на закључак да не постоје статистички значајне разлике и приказани су у табели 6.

Табела 6. Дескриптивна статистика и разлике између испитиване и контролне групе у животној доби испитаника

Група	Н	АС	СД	Т	ДФ	п вредност
Испитивана	78	61.42	8.29	-0.54	116	0.587
Контролна	40	62.25	6.76			

Легенда. Н – број испитаника. АС – аритметичка средина. СД – стандардна девијација. Т – вредност т – теста. ДФ – број степени слободе.

У контролној групи већина испитаника је имала једну биопсију простате пре МР прегледа. Максимални број од 8 биопсија је забележен код једног испитаника. Детаљан приказ броја биопсија у контролној групи дат је у табели 7. Просечно време од биопсије до МР прегледа било је 31 месец, минимално је протекло месец дана, а максимално 7 година између биопсије и МР прегледа. Уросепса као компликација биопсије била је регистрована код 5 испитаника (12,5%) и није била у корелацији са бројем биопсија.

Табела 7. Број биопсија у контролној групи испитаника

Број биопсија	1	2	3	4	5	8
Број испитаника	24	8	4	2	1	1
Процент (%)	60	20	10	5	2,5	2,5

4.2 МРИ простате

Сви мушкарци у испитиваној групи имали су најмање три МР прегледа, у складу са критеријумима студије. Десет испитаника је имало и додатне МР контроле, тако да је седам испитаника је имало укупно четири, два испитаника пет и један испитаник шест МР прегледа током испитивања.

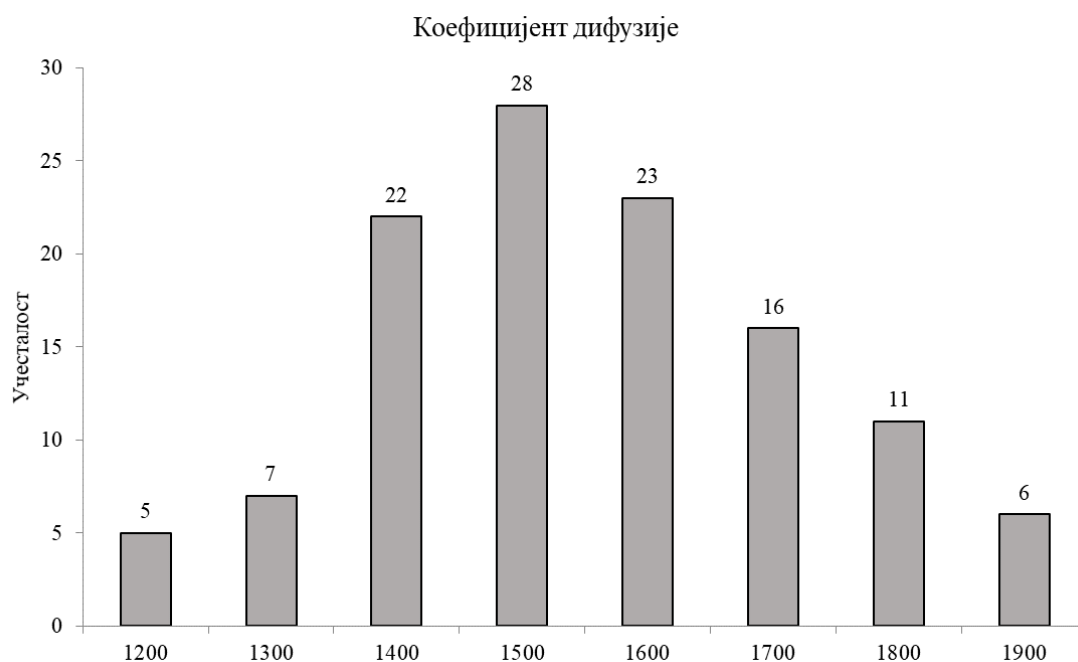
У контролној групи МР контрола је била начињена у 30% испитаника, од чега у већине је начињен један, а у два испитаника два контролна МР прегледа.

4.2.1 PI-RADS категоризација

PI-RADS 2 категорија је најчешће била заступљена, у око 95% испитаника унутар обе групе. У испитиваној групи током праћења регистрована је промена PI-RADS категорије у пет испитаника (6,4%), са смањењем категорије у два испитаника (PI-RADS 1 у PI-RADS 2), а повећањем у три испитаника (PI-RADS 1 у PI-RADS 2).

4.2.2 Коефицијент дифузије

Дистрибуција вредности коефицијента дифузије приказана је на графикону 2. Са циљем да се испита разлика у коефицијенту дифузије, примењен је т – тест за независне узорке. Резултати приказани у табели 8 указују да разлике у вредностима коефицијента дифузије између испитиване и контролне групе нису статистички значајне.

Графикон 2. Дистрибуција коефицијента дифузије ($\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$)Табела 8. Разлике између испитиване и контролне групе у вредности коефицијента дифузије ($\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$)

Група	Н	АС	СД	Т	ДФ	п вредност
Испитивана	78	1511.4	210.2	0.63	116	0.527
Контролна	40	1487.9	145.5			

Легенда. Н – број испитаника. АС – аритметичка средина. СД – стандардна девијација. Т – вредност т – теста. ДФ – број степени слободе.

4.2.3 Дистрибуција и карактеристике лезија

Са циљем да се испита повезаност припадности групи и присуство или одсуства лезија у различитим сегментима периферних зона простате, примењен је χ^2 тест, за сваки сегмент посебно. Резултати су приказани у табели 9. Код мушкараца из испитиване групе су чешће присутне лезије у десном медијалном постеролатералном сегменту, док су код испитаника из контролне групе ређе присутне лезије у овом сегменту. Постојање лезија у преосталим сегментима није значајно повезано са групом којој испитаник припада.

Табела 9. Дистрибуција лезија по сегментима перифериних зона простате

Зона	Лезија	Кон	Исп	Зона	Лезија	Кон	Исп	Зона	Лезија	Кон	Исп
ДБА	Не	10	25	ДМА	Не	13	22	ДАА	Не	12	22
	Да	30	53		Да	27	56		Да	28	56
	$\chi^2(1) = .630, p = .427$				$\chi^2(1) = .234, p = .629$				$\chi^2(1) = .042, p = .839$		
ДБПЛ	Не	14	17	ДМПЛ	Не	17	14	ДАПЛ	Не	8	13
	Да	26	61		Да	23	64		Да	32	65
	$\chi^2(1) = 2.38, p = .123$				$\chi^2(1) = 8.23, p = .004$				$\chi^2(1) = .201, p = .654$		
ДБПМ	Не	13	21	ДМПМ	Не	11	31	ДАПМ	Не	8	23
	Да	27	57		Да	29	47		Да	32	55
	$\chi^2(1) = .401, p = .527$				$\chi^2(1) = 1.79, p = .189$				$\chi^2(1) = 1.229, p = .268$		
ЛБПМ	Не	9	26	ЛМПМ	Не	14	29	ЛАПМ	Не	9	31
	Да	31	52		Да	26	49		Да	31	47
	$\chi^2(1) = 1.49, p = .223$				$\chi^2(1) = 0.54, p = .816$				$\chi^2(1) = 3.51, p = .061$		
ЛБПЛ	Не	23	32	ЛМПЛ	Не	18	22	ЛАПЛ	Не	8	17
	Да	55	86		Да	22	56		Да	32	61
	$\chi^2(1) = 0.65, p = .419$				$\chi^2(1) = 3.33, p = .068$				$\chi^2(1) = 0.51, p = .821$		
ЛБА	Не	12	30	ЛМА	Не	11	25	ЛАА	Не	11	20
	Да	28	48		Да	29	53		Да	29	58
	$\chi^2(1) = 0.83, p = .363$				$\chi^2(1) = 0.26, p = .611$				$\chi^2(1) = .047, p = .828$		

Легенда. ДБА - десно базално anteriорни сегмент. ДБПЛ - десно базално постеролатерални сегмент. ДБПМ - десно базално постеромедијални сегмент. ЛБПМ - лево базално постеромедијални сегмент. ЛБПЛ - лево базално постеролатерални сегмент. ЛБА - лево базално anteriорни сегмент. ДМА - десно медијално anteriорни сегмент. ДМПЛ - десно медијално постеролатерални сегмент. ДМПМ - десно медијално постеромедијални сегмент. ЛМПМ - лево медијално постеромедијални сегмент. ЛМПЛ - лево медијално постеролатерални сегмент. ЛМА - лево медијално anteriорни сегмент. ДАА - десно апијално anteriорни сегмент. ДАПЛ - десно апијално постеролатерални сегмент. ДАПМ - десно апијално постеромедијални сегмент. ЛАПМ - лево апијално постеромедијални сегмент. ЛАПЛ - лево апијално постеролатерални сегмент. ЛАА - лево апијално anteriорни сегмент. Кон – контролна група. Исп – испитивана група.

Промена мофологије лезија у току МР праћења испитиване групе регистрована је у око две трећине испитаника (65%). Од 51 мушкараца испитиване групе код којих је регистрована промена морфологије лезија, код 21 су се лезије смањиле или нестале, у 5 су се повећале или појавиле нове лезије, а у осталих 25 је уочена појава смањења појединих лезија уз повећање других лезија.

Већина лезија (86%) је показивала контрастно појачање интензитета сигнала, које је било умерно, постепено и прогресивно, касније у односу на контрастно појачање

транзиторне зоне (контрастно појачање бенигнух карактеристика, на основу водича PI-RADS негативно (-)).

Око половине испитаника је имало налаз трансректалног ултразвука у временском интервалу од највише 6 месеци пре МР прегледа. Прецизна корелација налаза трансректалног ултразвука и МР налаза је била лимитирана услед употребе различитих радиолошких описа и локализација промена, тако да је сматрано да постоји корелација уколико је ултразвучни налаз био негативан, односно без суспектних лезија, или уколико је ултразвучно регистрована лезија била на истој страни као и на МР прегледу. На овај начин дефинисана корелација трансректалног ултразвучног и МР налаза је била присутна у око трећине испитаника.

4.2.4 Утицај сигналних карактеристика лезија и броја захваћених сегмената на вредности коефицијента дифузије

Вишеструка регресиона анализа је примењена са циљем да се испита да ли сигналне карактеристике лезија или број захваћених сегмената показују бољу релацију са коефицијентом дифузије, у свакој од периферних зона простате појединачно. Резултати су представљени табелом 10. Сигналне карактеристике лезија и захваћене зоне не утичу значајно на коефицијент дифузије у десној апикалној зони простате. У свим преосталим зонама простате, сигналне карактеристике лезија показују бољи утицај на коефицијент дифузије од броја захваћених сегмената, ова релација је инверзног смера.

Табела 10. Утицај сигналних карактеристика лезија и броја захваћених сегмената на коефицијент дифузије

Критеријум	Предиктор	R	R ² _{кор}	Ф тест	ДФ	п	1 β	1 п	2 β	2 п
ДБ коефицијент дифузије (просек)	ДБ сигнал лезије (1), ДБ захваћени сегменти (2)	0.44	0.1690	8.53	2, 72	.000	-.43	.001	-.02	.855
ЛБ коефицијент дифузије (просек)	ЛБ сигнал лезије (1), ЛБ захваћени сегменти (2)	0.52	0.2460	13.23	2, 73	.000	-.48	.000	-.07	.531
ДМ коефицијент дифузије (просек)	ДМ сигнал лезије (1), ДМ захваћени сегменти (2)	0.40	0.1392	7.23	2, 75	.000	-.40	.001	.01	.946
ЛМ коефицијент дифузије (просек)	ЛМ сигнал лезије (1), ЛМ захваћени сегменти (2)	0.45	0.1812	9.52	2, 75	.000	-.34	.005	-.17	.147
ДА коефицијент дифузије (просек)	ДА сигнал лезије (1), ДА захваћени сегменти (2)	0.19	0.0095	1.37	2, 75	.263	-.13	.282	-.71	.480
ЛА коефицијент дифузије (просек)	ЛА сигнал лезије (1), ЛА захваћени сегменти (2)	0.35	0.0970	5.14	2, 75	.012	-.25	.041	-.16	.168

Легенда. ДБ – десно базално. ЛБ – лево базално. ДМ – десно медијално. ЛМ – лево медијално. ДА – Десно антериорно. ЛА – Лево антериорно. Коефицијент дифузије (просек) – просечна вредност коефицијента дифузије у зони ($\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$). Сигнал лезије – сигналне карактеристике лезије (0 – 2), Захваћени сегменти – број захваћених сегмената у зони (0 – 3). R – коефицијент вишеструке корелације. R²_{кор} – кориговани коефицијент детерминације. Ф тест – вредност Ф количника. ДФ – број степени слободe. п – п вредност. 1 β – вредност бета пондера за први предиктор у склопу анализе, наведен под ознаком (1). 1 п – п вредност за први предиктор у склопу анализе, наведен под ознаком (1). 2 β – вредност бета пондера за други предиктор у склопу анализе, наведен под ознаком (2). 2 п – п вредност за други предиктор у склопу анализе, наведен под ознаком (2).

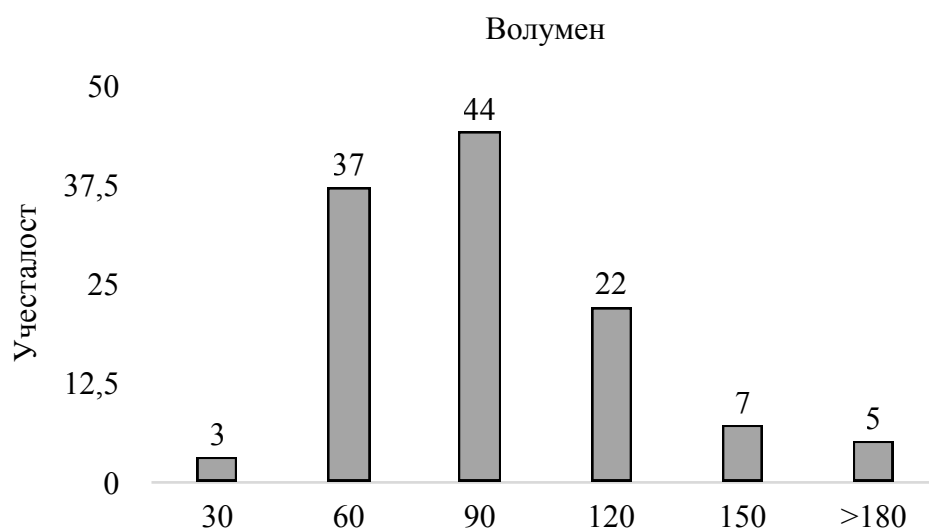
4.2.5 Волумен простате

Са циљем да се испита разлика у волумену простате између испитиване и контролне групе, примењен је т – тест за независне узорке. Резултати приказани у табели 11 указују на закључак да мушкарци из испитиване групе имају значајно мањи волумен простате од мушкараца из контролне групе. Дистрибуција вредности вредности волумена простате у испитиваном узорку приказана је на графикону 3.

Табела 11. Разлике између испитиване и контролне групе у волумену простате

Група	Н	АС	СД	Т	ДФ	п вредност
Испитивана	78	73.38	33.56	-2.23	116	0.027
Контролна	40	91.769	55.46			

Легенда. Н – број испитаника. АС – аритметичка средина. СД – стандардна девијација. Т – вредност Т – теста. ДФ – број степени слободe.

Графикон 3. Дистрибуција волумена простате (cm³) у испитиваном узорку

4.3 Клинички параметри

4.3.1 Вредности ПСА

ПСА вредности код већине испитаника су показивале варијабилност, због чега су као вредности непосредно пре МР прегледа, односно првог МР прегледа узете као прва вредност и оне су дефинисане као ниво ПСА, а као мимална и максимална су узете минимална и максимална вредност у оквиру 6 месеци пре МР прегледа, односно током периода праћења за испитивану групу или током периода МР праћења за контролну групу код испитаника који су имали више МР прегледа.

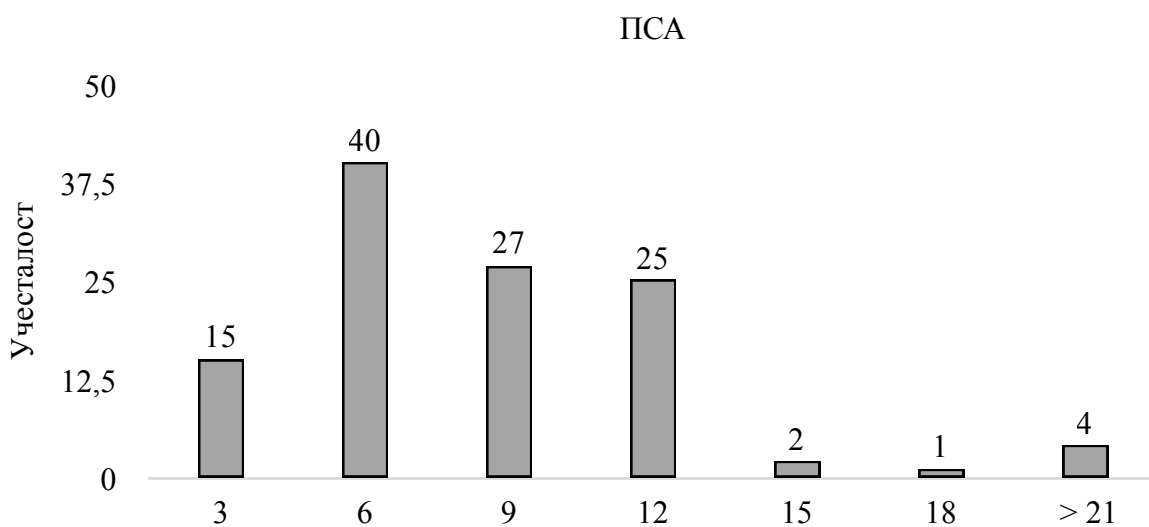
4.3.1.1 Ниво укупног серумског ПСА

Дистрибуција нивоа ПСА, као и вредности минималног и максималног ПСА током испитивања су приказане на графиконима 4-6.

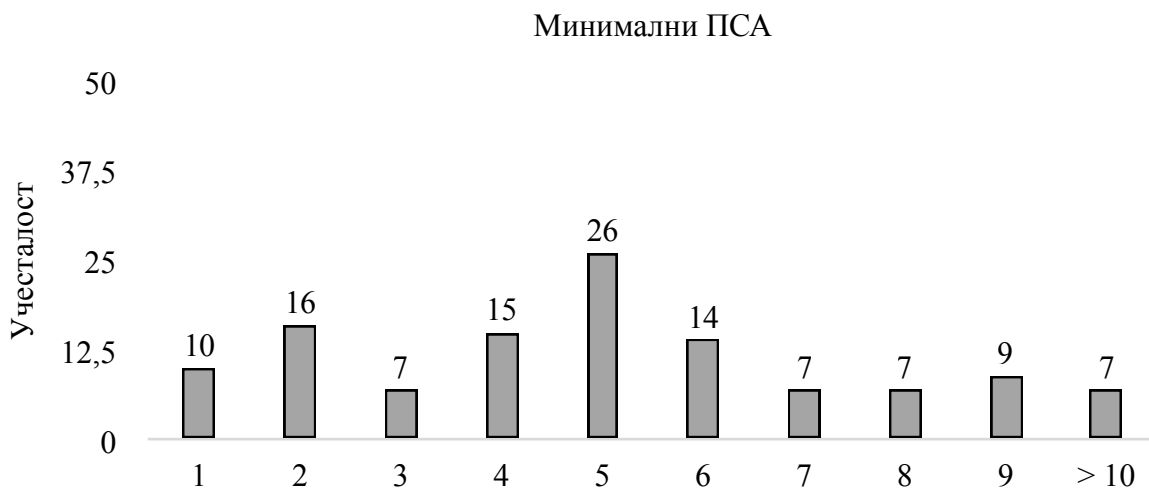
Са циљем да се испита корелација вредности ПСА између група, примењена је једносмерна мултиваријатна анализа варијансе (One-way MANOVA). Резултати су приказани у табели 12. Мултиваријатни ефекат групе је статистички значајан.

Униваријатни ефекат групе на максималну вредност ПСА није статистички значајан, док су униваријатни ефекти групе на ПСА и на минимални ПСА статистички значајни. Мушкарци из испитиване групе имају статистички значајно нижу вредност ПСА нивоа и минималног ПСА у односу на испитанике из контролне групе.

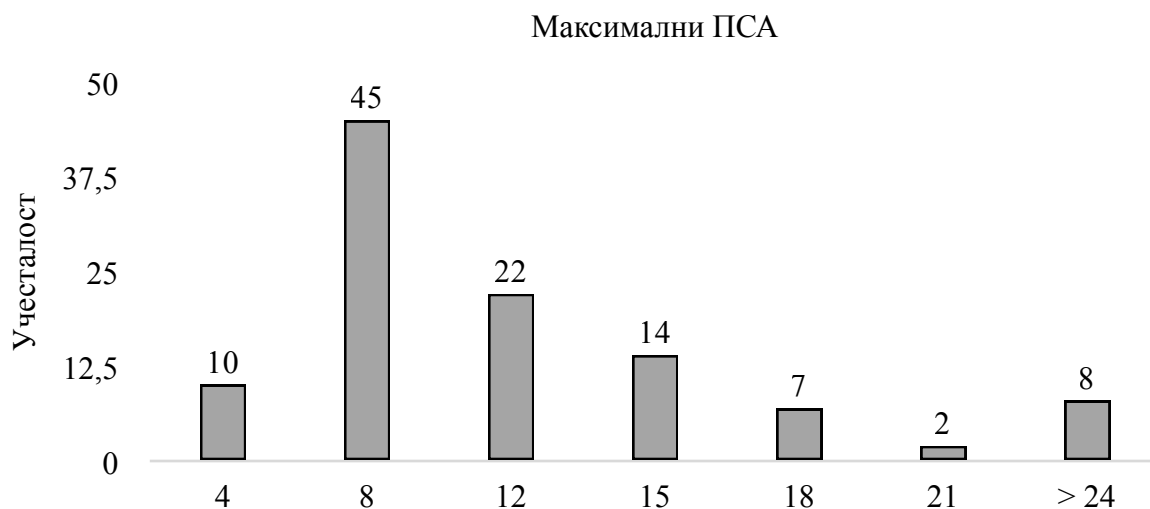
Графикон 4. Дистрибуција нивоа ПСА (ng/ml) пре првог МР прегледа



Графикон 5. Дистрибуција минималне вредности ПСА (ng/ml) током испитивања



Графикон 6. Дистрибуција максималне вредности ПСА (ng/ml) током испитивања



Табела 12. Разлике између испитиване и контролне групе у нивоу ПСА

	λ варијабла	Φ количник	ДФ1	ДФ2	п вредност	АС _и	АС _к
Мултиваријатни ефекат	$\lambda = 0.272$	101.69	3	114	0.000		
Униваријатни ефекат	ПСА	8.51	1	116	0.004	6.84	9.91
	ПСА минимални	13.90	1	116	0.000	4.02	6.28
	ПСА максимални	0.00	1	116	0.956	13.73	13.56

Легенда. λ – вредност Вилксове ламбде. Φ количник – вредност Φ количника. ДФ1 - број степени слободe за групе. ДФ2 – број степени слободe за грешку. АС_и – аритметичка средина вредности ПСА испитиване групе. АС_к – аритметичка средина вредности ПСА контролне групе. ПСА (ng/ml).

4.3.1.2 Вредности ПСА индекса

Дистрибуција ПСА индекса пре првог МР прегледа, и као и вредности минималног и максималног ПСА индекса током испитивања су приказане на графиконима 7-9.

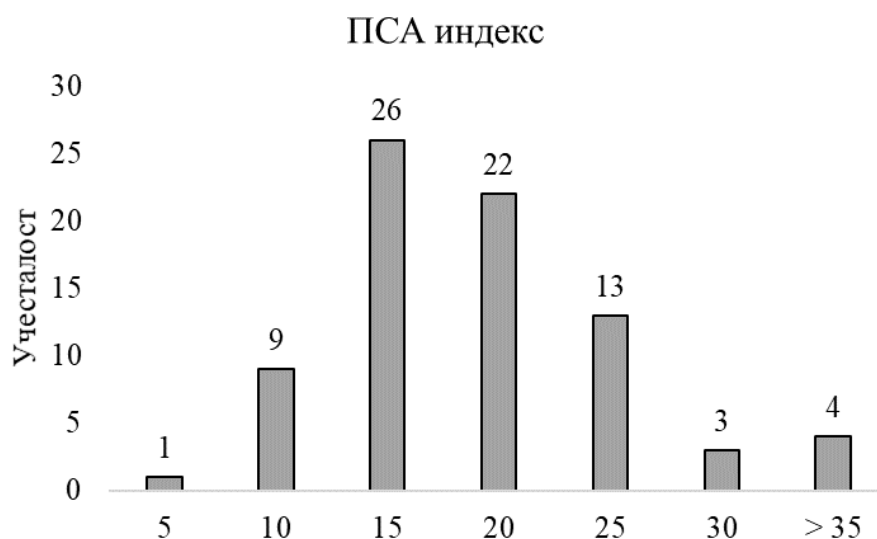
Са циљем да се испита корелација вредности ПСА индекса између група, примењена је једносмерна мултиваријатна анализа варијансе (One-way MANOVA). Резултати су приказани у табели 13. Мултиваријатни ефекат групе није статистички значајан, као ни униваријатни ефекти. Нема статистички значајне разлике у вредностима ПСА индекса, као ни минималне и максималне вредности ПСА индекса између испитиване и контролне групе.

Табела 13. Разлике између испитиване и контролне групе у односу на ПСА индекс

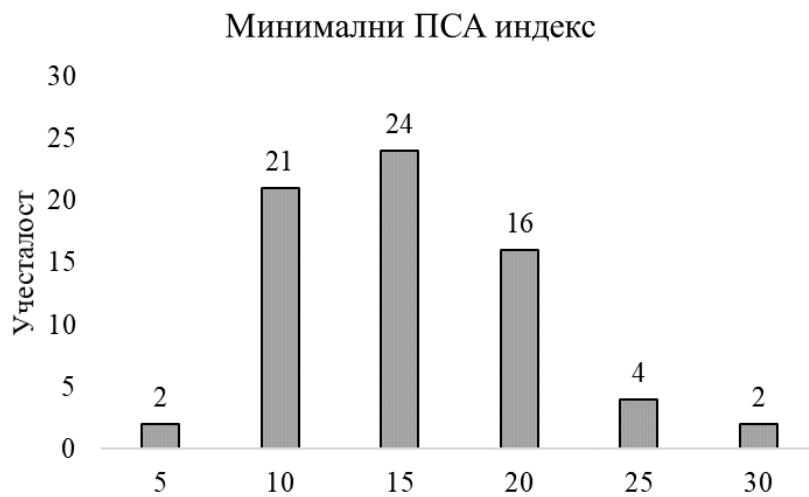
	λ /варијабла	Φ количник	ДФ1	ДФ2	п вредност	АС _и	АС _к
Мултиваријатни ефекат	$\lambda = 0.090$	2.10	3	64	0.109		
Униваријатни ефекат	ПСА индекс	1.03	1	116	0.313	16.70	15.17
	ПСА индекс минимални	3.99	1	116	0.050	14.21	11.48
	ПСА индекс максимални	2.42	1	116	0.125	23.16	20.84

Легенда. λ – вредност Вилковске ламбде. Φ количник – вредност Φ количника. ДФ1 - број степени слободe за групе. ДФ2 – број степени слободe за грешку. АС_и – аритметичка средина испитиване групе. АС_к – аритметичка средина контролне групе. ПСА индекс (%). ПСА индекс први – вредност ПСА индекса пре првог МР прегледа.

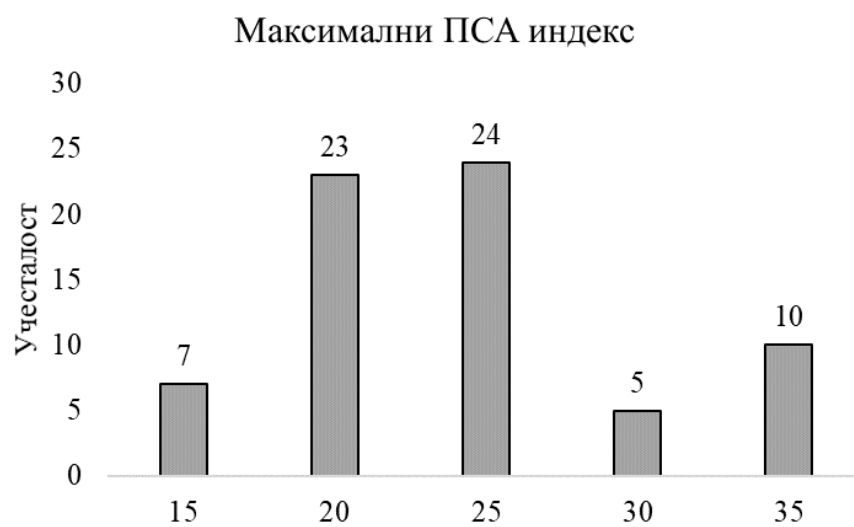
Графикон 7. Дистрибуција вредности ПСА индекса (%) пре првог МР прегледа



Графикон 8. Дистрибуција вредности минималног ПСА индекса (%) током испитивања



Графикон 9. Дистрибуција вредности максималног ПСА индекса (%) током испитивања



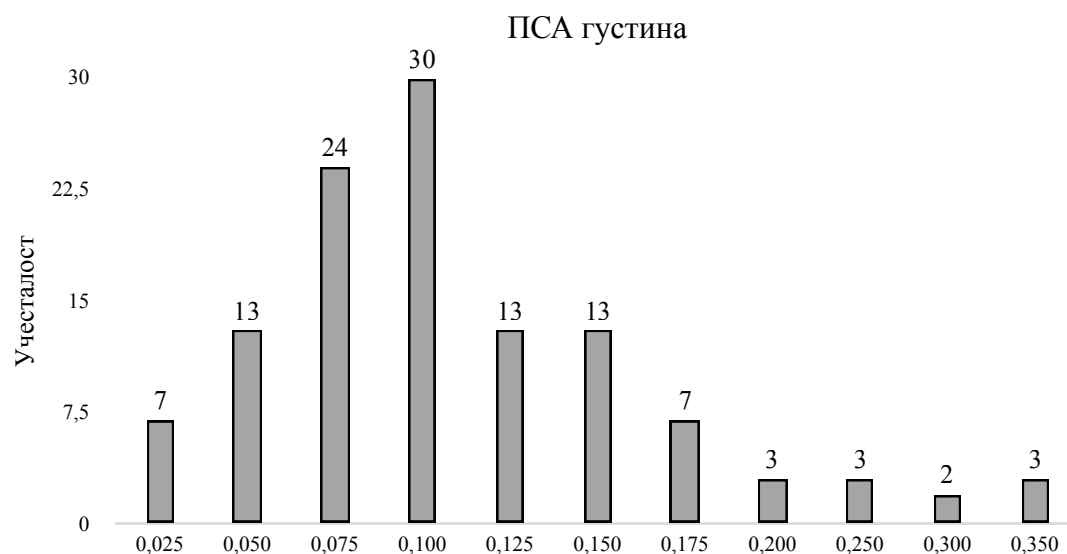
4.3.2 ПСА густина

За рачунање ПСА густине коришћене су вредности ПСА непосредно пре МР прегледа и волумена простате израчунатог на МР снимцима. Због претходно наведене варијабилности нивоа серумског ПСА код већине испитаника, додатно је израчуната минимална ПСА густина за сваког испитаника, где је као дељеник коришћена минимална вредност серумског ПСА забележеног у временском интервалу од 6 месеци пре МР прегледа.

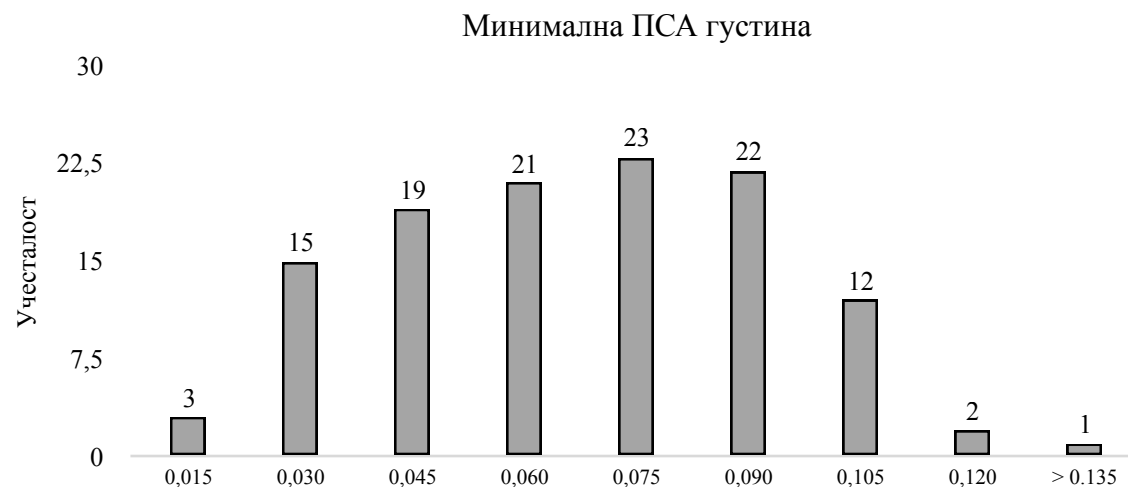
Дистрибуција вредности ПСА густине и минималне ПСА густине су приказане на графиконима 10 и 11.

Са циљем да се испита корелација вредности ПСА густине између група, примењена је једносмерна мултиваријатна анализа варијансе (One-way MANOVA). Резултати су приказани у табели 14. Мултиваријатни ефекат групе је значајан. Униваријатни ефекат групе на ПСА густину при првом МР прегледу није статистички значајан, односно не постоје статистички значајне разлике између испитиване и контролне групе у односу на ПСА густину. Униваријатни ефекат групе на минималну ПСА густину јесте статистички значајан, при чему мушкарци из испитиване групе имају ниже минималне вредности густине ПСА.

Графикон 10. Дистрибуција вредности ПСА густине (ng/ml/ml)



Графикон 11. Дистрибуција вредности минималне ПСА густине (ng/ml/ml)



Минимална ПСА густина је ближа нормалној дистрибуцији од вредности ПСА густине израчунате на првом МР прегледу.

Табела 14. Разлике између испитиване и контролне групе у односу на вредности ПСА густине и минималне вредности ПСА густине (ng/ml/ml)

	λ варијабла	Φ количник	ДФ1	ДФ2	п вредност	АС _и	АС _к
Мултиваријатни ефекат	$\lambda = 0.102$	6.57	2	115	0.002		
Униваријатни ефекат	ПСА густина	2.13	1	116	0.147	0.09	0.11
	ПСА густина минимална	13.01	1	116	0.000	0.05	0.07

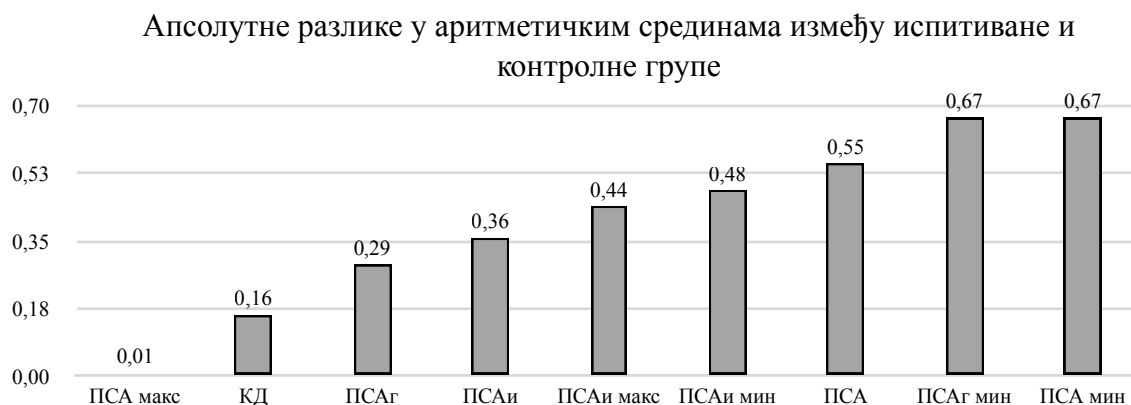
Легенда. λ – вредност Вилковске ламбде. Φ количник – вредност Φ количника. ДФ1 - број степени слободe за групе. ДФ2 – број степени слободe за грешку. АС_и – аритметичка средина испитиване групе. АС_к – аритметичка средина контролне групе.

4.4 Корелација магнетнорезонантних и клиничких параметара

4.4.1 Корелација параметара дефинисаних у циљевима истраживања између група

Са циљем да се процени који од претходно анализираних параметара показују најмању односно највећу разлику између група, премењени су т – тестови за независне узорке. Анализе су спроведене над стандардизованим скоровима, са циљем лакшег поређења резултата. Резултати су приказани графиком 12 и табелом 15. Претходно је регистровано постојање сигнификантних разлика између испитиване групе која има значајно ниже вредности од контролне групе у нивоу укупног ПСА, минималном ПСА и у минималној ПСА густини, од чега су највише изражене разлике у минималном ПСА и минималној ПСА густини. Најмање разлике између група региструју се у максималној ПСА вредности и коефицијенту дифузије.

Графикон 12. Приказ апсолутних разлика између испитиване и контролне групе у односу на коефицијент дифузије, ПСА вредности, ПСА индекс и ПСА густину



Легенда. ПСА макс - максимални ПСА. КД – коефицијент дифузије. ПСАг - ПСА густина. ПСАи - ПСА индекс. ПСАи макс - максимални ПСА индекс. ПСАи мин - минимални ПСА индекс. ПСАг мин - минимална ПСА густина. ПСА мин - минимални ПСА.

Табела 15. Разлике између испитиване и контролне групе у односу на коефицијент дифузије, ПСА вредности, ПСА индекс и ПСА густину

Варијабла	Група	Н	АС	СД	Т	ДФ	п вредност
Коефицијент дифузије	Испитивана	78	0.05	1.23	-0.83	116	0.409
	Контролна	40	-0.11	0.14			
ПСА	Испитивана	78	-0.19	0.86	2.92	116	0.004
	Контролна	40	0.36	1.16			
ПСА минимални	Испитивана	78	-0.23	0.71	3.73	116	0.000
	Контролна	40	0.45	1.30			
ПСА максимални	Испитивана	78	0.00	1.16	-0.05	116	0.956
	Контролна	40	-0.01	0.58			
ПСА густина	Испитивана	78	-0.10	0.99	1.46	116	0.147
	Контролна	40	0.19	1.00			
ПСА густина минимална	Испитивана	78	-0.23	0.92	3.61	116	0.000
	Контролна	40	0.44	1.02			
ПСА индекс	Испитивана	26	-0.24	0.71	-1.52	76	0.131
	Контролна	52	0.12	1.10			
ПСА индекс минимални	Испитивана	25	-0.31	0.74	-1.96	67	0.054
	Контролна	44	0.17	1.09			
ПСА индекс максимални	Испитивана	25	-0.28	0.75	-1.76	67	0.082
	Контролна	44	0.16	1.09			

Легенда. Н – број испитаника. АСс – аритметичка средина за стандардизовани скор. СДс – стандардна девијација за стандардизовани скор. Т – вредност т количника. ДФ – број степени слободe.

4.4.2 Динамика промене волумена простате и ПСА густине током МР праћења испитиване групе

Анализа варијансе за поновљена мерења (ANOVA RM) је примењена са циљем да се испита промена волумена простате током МР праћења. Резултати су приказани табелама 16 и 17. Мултиваријатни ефекат мерења на волумен простате је статистички значајан, као и разлике у волумену између свих парова мерења који су упоређени. Волумен простате се значајно повећавао са протоком времена и приказан је на графикону 13.

Табела 16. Мултиваријатни ефекат промене волумена простате током МР праћења

	λ	Ф количник	ДФ1	ДФ2	п вредност
Мултиваријатни ефекат	0.744	13.04	2	76	0.000

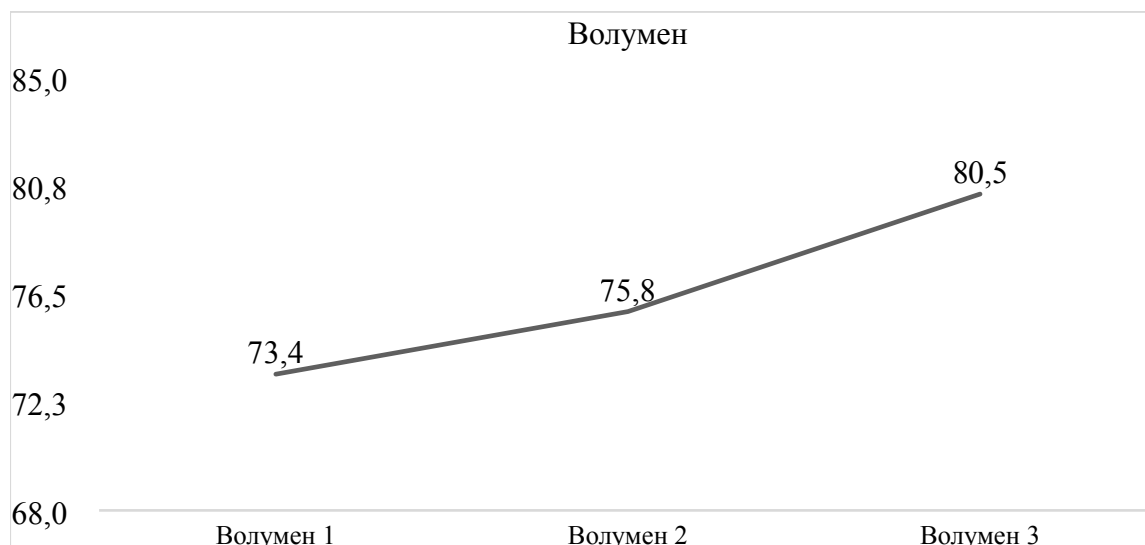
Легенда. λ – вредност Вилковске ламбде. Ф количник – вредност Ф количника. ДФ1 - број степени слободe за групе. ДФ2 – број степени слободe за грешку.

Табела 17. Разлике у вредностима волумена простате израчунате током три мпМР прегледа, односно три мерења волумена

	Мерење 1	АС _{М1}	Мерење 2	АС _{М2}	АС _{диф}	п вредност
Разлике између мерења	Први МРИ	74.28	Други МРИ	76.79	-2.50	0.00
	Први МРИ	74.28	Трећи МРИ	81.44	-7.16	0.00
	Други МРИ	76.79	Трећи МРИ	81.44	-4.65	0.00

Легенда. Мерење 1 – мерење које се пореди са наредним. Мерење 2 – мерење које се пореди са претходним. АС_{М1} – аритметичка средина првог поређеног мерења. АС_{М2} – аритметичка средина другог поређеног мерења.

Графикон 13. Динамика промене волумена простате (cm^3) током МР праћења за испитивану групу



Легенда. Волумен 1 - израчунат на првом мпМРИ. Волумен 2 - израчунат на другом мпМРИ. Волумен 3 - израчунат на трећем мпМРИ.

Анализа варијансе за поновљена мерења (ANOVA RM) је примењена са циљем да се испита промена ПСА густине током МР праћења. Резултати су приказани табелама 18 и 19. Мултиваријатни ефекат мерења на ПСА густину је статистички значајан, као и разлике у густини ПСА између свих парова мерења који су упоређени. ПСА густина се значајно смањивала са протоком времена и приказана је на графикону 14.

Табела 18. Мултиваријатни ефекат промене ПСА густине током МР праћења

	λ	Ф количник	ДФ1	ДФ2	п вредност
Мултиваријатни ефекат	0.649	25.61	2	78	0.000

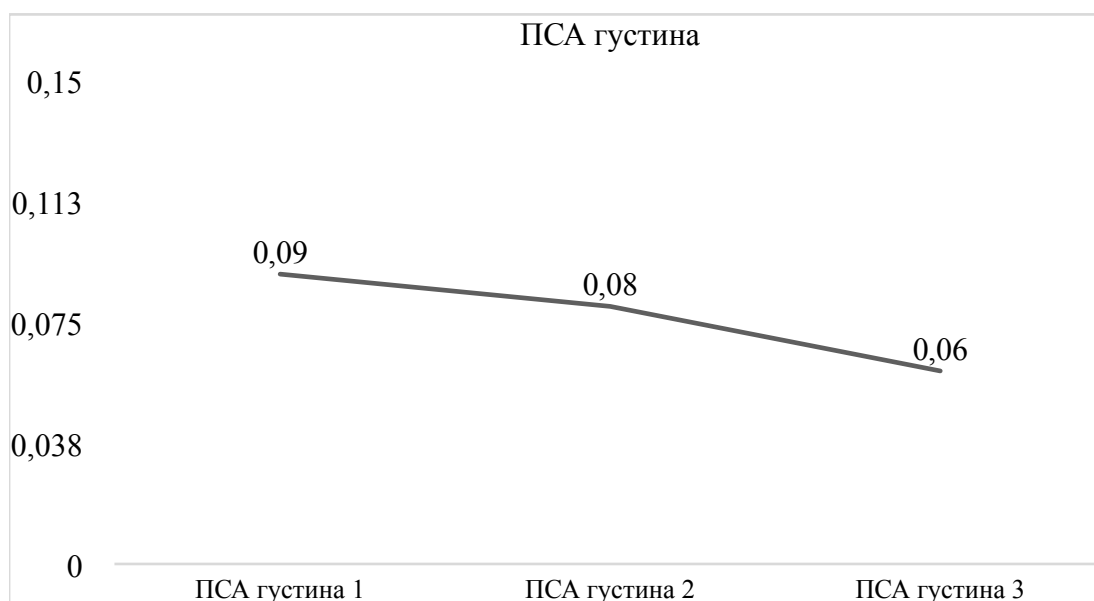
Легенда. λ – вредност Вилковске ламбде. Ф количник – вредност Ф количника. ДФ1 - број степени слободe за групе. ДФ2 – број степени слободe за грешку.

Табела 19. Разлике у вредностима ПСА густине израчунате током три мпМР прегледа, односно три мерења ПСА густине

	Мерење 1	АС _{М1}	Мерење 2	АС _{М2}	АС _{диф}	п вредност
Разлике између мерења	Први МРИ	0.09	Други МРИ	0.08	0.02	0.00
	Први МРИ	0.09	Трећи МРИ	0.06	0.03	0.00
	Други МРИ	0.08	Трећи МРИ	0.06	0.01	0.00

Легенда. Мерење 1 – мерење које се пореди са наредним. Мерење 2 – мерење које се пореди са претходним. АС_{М1} – аритметичка средина првог поређеног мерења. АС_{М2} – аритметичка средина другог поређеног мерења.

Графикон 14. Динамика промене ПСА густине (ng/ml/ml) током МР праћења за испитивану групу



Легенда. ПСА густина 1 - израчуната на првом мпМРИ. ПСА густина 2 - израчуната на другом мпМРИ. ПСА густина 3 - израчуната на трећем мпМРИ.

4.4.3 Испитивање утицаја промене волумена простате и ПСА густине на присуство тегоба и терапију хиперплазије у оквиру испитиване групе

Табела 20. Корелација волумена простате и ПСА густине са присуством тегоба и терапијом хиперплазије

Варијабла	Статистика	Тегобе	Терапија хиперплазије
Волумен (први МРИ)	Пирсонов р	.376	.410
	п вредност	.001	.000
	Н	78	77
Волумен (други МРИ)	Пирсонов р	.379	.432
	п вредност	.001	.000
	Н	78	77
Волумен (трећи МРИ)	Пирсонов р	.379	.453
	п вредност	.001	.000
	Н	78	77
ПСА густина (први МРИ)	Пирсонов р	.176	.302
	п вредност	.123	.008
	Н	78	77
ПСА густина (други МРИ)	Пирсонов р	.284	.397
	п вредност	.012	.000
	Н	78	77
ПСА густина (трећи МРИ)	Пирсонов р	.253	.341
	п вредност	.025	.002
	Н	78	77
ПСА густина - минимална	Пирсонов р	.172	.271
	п вредност	.132	.017
	Н	78	77

Легенда. Н – број испитаника.

Пирсонов коефицијент корелације је примењен са циљем да се испита повезаност волумена простате у сва три мерења, густине ПСА у сва три мерења и минималне вредности густине ПСА са присуством тегоба и терапије хиперплазије. Резултати су приказани табелом 20. ПСА густина забележена на првом МР прегледу и минимална ПСА густина нису значајно повезане са присуством тегоба. Све преостале релације између приказаних парова варијабли су статистички значајне, позитивне и умереног интензитета, дакле постоји значајна повезаност вредности сва три волумена простате и ПСА густине на другом и трећем МР прегледу са присуством тегоба, а све вредности волумена и ПСА густине са терапијом хиперплазије.

4.4.4 Испитивање утицаја промене волумена простате, присуства тегоба и терапије хиперплазије у односу на уринарну ретенцију у оквиру испитиване групе

Пирсонов коефицијент корелације је примењен са циљем да се испита повезаност волумена простате у сва три мерења, присуства инфекција, тегоба и терапије хиперплазије са присуством уринарне ретенција. Резултати су приказани табелом 21. Присуство уринарне ретенције је статистички значајно, позитивно и умерено по интензитету повезано са волуменом простате у сва три мерења, док није значајно повезано са присуством инфекција, тегоба и терапије хиперплазије.

Табела 21. Корелација волумена простате кроз три мерења, присуства инфекције, тегобе и терапије хиперплазијом са присуством уринарне ретенције.

Варијабла	Статистика	Уринарна ретенција
Волумен (први МРИ)	Пирсонов р	.353
	п вредност	.002
	Н	78
Волумен (други МРИ)	Пирсонов р	.369
	п вредност	.001
	Н	78
Волумен (трећи МРИ)	Пирсонов р	.327
	п вредност	.003
	Н	78
Инфекција	Пирсонов р	.222
	п вредност	.051
	Н	78
Тегобе	Пирсонов р	.155
	п вредност	.174
	Н	78
Терапија хиперплазије	Пирсонов р	.204
	п вредност	.075
	Н	77

Легенда. Н – број испитаника.

4.4.5 Испитивање фактора ризика

4.4.5.1 Животна доб

Дескриптивна статистика и корелације претходно испитиваних варијабли са животном доби испитаника су приказане табелом 22 за испитивану групу и табелом 23 за контролну групу. У испитиваној групи, животна доб је значајно, позитивно и умерено по интензитету повезана са минималном ПСА вредности, волуменом, минималном ПСА густином и максималним ПСА индексом. У контролној групи, животна доб је значајно, позитивно и умерено по интензитету повезана са минималном, максималном и првом ПСА вредности, волуменом простате и максималним ПСА индексом.

Табела 22. Дескриптивна статистика и корелације испитиваних варијабли са животном доби за испитивану групу

Варијабла	Животна доб		АС
	г	р	
Коефицијент дифузије	-.061	0.597	1511.40
ПСА први	.111	0.335	6.84
ПСА минимални	.257	0.023	4.02
ПСА максимални	-.098	0.394	13.73
Волумен	.331	0.003	73.39
ПСА густина	-.077	0.505	0.09
Минимална ПСА густина	.251	0.026	0.05
ПСА индекс	.235	0.094	17.84
ПСА индекс минимални	.297	0.050	14.21
ПСА индекс максимални	.356	0.018	23.16

Легенда. г – Пирсонов коефицијент корелације. р – п вредност. АС - аритметичка средина.

Табела 23. Дескриптивна статистика и корелације испитиваних варијабли са животном доби за контролну групу.

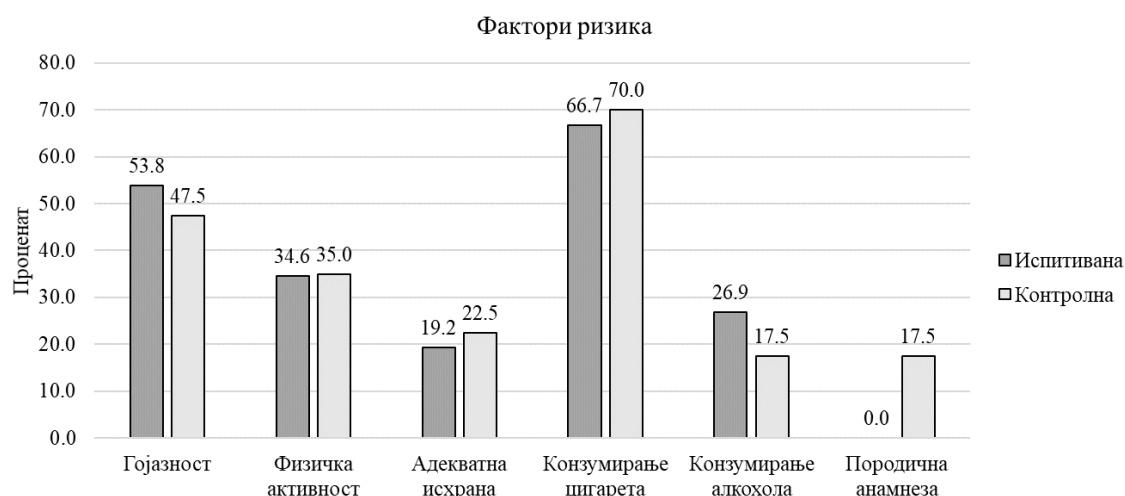
Варијабла	Животна доб		АС
	r	p	
Коефицијент дифузије	-.064	0.695	1487.88
ПСА први	.464	0.003	9.91
ПСА минимални	.479	0.002	6.28
ПСА максимални	.590	0.000	13.56
Волумен	.525	0.001	91.77
ПСА густина	-.029	0.860	0.11
Минимална ПСА густина	.066	0.686	0.07
ПСА индекс	.266	0.189	15.35
ПСА индекс минимални	.242	0.244	11.58
ПСА индекс максимални	.459	0.021	20.55

Легенда. r – Пирсонов коефицијент корелације. p – п вредност. АС - аритметичка средина.

4.4.5.2 Остали фактори ризика

Остали фактори ризика у процентима, за испитивану и контролну групу су приказани на графикону 15. У испитиваној групи, у складу са критеријумима укључивања у студију, није било испитаника са потизитивном породичном анамнезом, док је у контролној групи позитивна породична анамнеза регистрована у седам (17,5%) испитаника. Адекватна исхрана и физичка активност су биле регистроване код малог броја испитаника, уз присутну гојазност, која је била присутна у око половине испитаника, а конзумирање цигарета у преко две трећине испитаника обе групе. Конзумирање алкохола је било чешће заступљено у испитиваној групи, док су остали фактори ризика сличне дистрибуције између група.

Графикон 15. Заступљеност фактора ризика у испитиваној и контролној групи



4.5 Праћење испитаника

У испитиваној групи мушкарци су праћени минимално 2.08 година, односно 25 месеци, док су максимално праћени 12.83 година, односно 154 месеца. У просеку, испитаници су праћени 7.89 година, односно 94.68 месеци. Током периода праћења, нико од испитаника није имао радиолошки или патохистолошки верификован карцином простате. Није било значајног погоршања радиолошког, нити клиничког налаза, те биопсија није начињена ни једном испитанику.

4.5.1 Морбидитет и морталитет испитиване групе

Трансуретрална или трансвезикална ресекција простате због хиперплазије, у периоду након завршеног МР праћења (три МР прегледа) је била начињена у седам испитаника.

Током периода праћења у 30 (38,5%) испитаника је регистрована значајна болест, која је довела до смртог исхода 9 (11,5%) испитаника. Малигна болест је забележена код 18 испитаника. Колоректални карцином је био најчешће заступљен тумор у испитиваној групи, дијагностикован код 5 испитаника, од чега је код једног испитаника карцином локализован у пределу ректосигмоидног прелаза први пут детектован на МР прегледу. Карцином плућа је дијагностикован у три испитаника, а

малигни меланом у два. По један случај карцинома Ватерове папиле, тироидног карцинома, реноцелуларног карцинома, транзициоцелуларног карцинома, липосаркома, псеудомиксома перитонеума, планоцелуларног карцинома пениса и планоцелуларног карцинома коже су дијагностиковани током периода праћења.

Табела 24. Регистроване болести и смртни исход током периода праћења испитиване групе

Болест	Учесталост	Смртни исход
Колоректални карцином	5	2
Карцином плућа	3	1
Малигни меланом	2	1
Карцином Ватерове папиле	1	0
Тироидни карцином	1	0
Реноцелуларни карцином	1	0
Транзициоцелуларни карцином	1	0
Липосарком	1	0
Псеудомиксом перитонеума	1	1
Планоцелуларни карцином пениса	1	0
Планоцелуларни карцином коже	1	0
Инфаркт миокарда	10	2
Цереброваскуларни инзулт	2	0
COVID-19	5	2

Компликације атеросклеротске болести забележене су у 12 испитаника, од чега инфаркт миокарда у десет и цереброваскуларни инзулт у два испитаника. Тежак

облик COVID-19 инфекције, која је захтевала хоспитализацију регистрован је код 5 испитаника.

Од претходно наведених болести, три испитаника су имали инфаркт миокарда и тежак облик COVID-19 инфекције, један оба обољења и планоцелуларни карцином пениса.

У току периода праћења преминуло је девет испитаника, као последица дисеминације малигне болести пет (два метастатски колоректални карцином и по један малигни меланом, карцином плућа и псеудомиксом перитонеума), као последица инфаркта миокарда два и у склопу секвела COVID-19 инфекције два испитаника (у оба испитаника преминула од COVID-19 инфекције претходно регистрован инфаркт миокарда).

Детаљан приказ узрока болести и смрти дат је у табели 24.

5. ДИСКУСИЈА

Обзиром да је карцином простате један од водећих узрочника оболевања од малигних болести у мушкој популацији, а у многим развијеним земљама је на првом месту по инциденци, постоји велики глобални здравствени интерес у унапређењу превенције, ране дијагностике и лечења овог тумора.

Поред високе инциденце дијагностикованог карцинома простате, веома је висока преваленца латентних карцинома. Латентни карциноми се дефинишу као карциноми који се детектују први пут на аутопсији, без претходних клиничких знакова карцинома простате током живота пацијента. Латентни карцином простате се у студијама региструје са преваленцом од скоро 60% обдукованих мушкараца, са највишом преваленцом у страријем животном добу (129, 130). Велики удео латентних карцинома су клинички несигнификантни, док се Глисон скор 7 и виши се детектује у рангу од 8% код мушкараца европског порекла млађих од 70 година до 13% старијих од 70 година, уз већу удео 3+4 у односу на 4+3 тумора (131). Наведено говори у прилог значајног присуства карцинома простате у општој популацији која нема клиничку манифестацију болести и у већини случајева је у питању клинички несигнификантни карцином.

Регистрована лажно позитивна вредност ПСА која се у литератури евидентира и до 60%, доводи до стандардне биопсије и вероватноће дијагностике клинички несигнификантног карцинома у 40% случајева новодијагностикованих карцинома простате (132). Као директна последица лажно позитивног ПСА теста са последичном биопсијом и потенцијалним третманом клинички несигнификантних карцинома, процењује се да на сваких 1000 мушкараца обухваћених ПСА скринингом, једна особа ће бити хоспитализована због сепсе, а као нежељени ефекат лечења три особе ће имати уринарну инконтиненцију и 25 еректилну дисфункцију (133). Дијагноза карцинома доводи до даљег испитивања и лечења, иако је иминентна терапија упитна код локализоване болести. Једна од великих мултицентричних студија које су испитивале ефекте лечења у односу на праћење пацијената са локализованим карциномом простате је пратила укупно преживљавање 731 пацијента, дијагностикованих у склопу ПСА скрининга у

Сједињеним Америчким Државама, који су рандомизирани у групу којима је начињена радикална простатектомија и групу која је праћена, без активног, односно диферентног онколошког лечења; резултати су показали да је након просечног осамнаестогодишњег праћења (минимално 15, максимално 21 година), укупно преживљавање минимално дуже, за 1 годину, у групи оперисаних пацијената, са већим бенефитом у подгрупи са интермедијерним ризиком, док је у групи са ниским ризиком разлика у преживљавању била мала (134). Наведено је довело до потребе за налажењем адекватнијег биомаркера, специфичнијег скрининга и бољом стратификацијом мушкараца за одлуку о биопсији.

Висока негативна предиктивна вредност је од 2019. године укључила мпМРИ у дијагностички алгоритам пре одлуке о првој биопсији (41).

Анализа четири проспективне студије спроведене у Финској, од којих је једна мултицентрична, укључила је хетерогену групу мушкараца по факторима ризика, претходним биопсијама и дијагнозом карцинома на режиму активног праћења, којима је рађен бипараметријски МРИ пре биопсије. У 132 мушкараца код којих регистрована PI-RADS 1 или 2 категорија, девет је дијагностиковано са клинички сигнификантним карциномом (седам Глисон скор 3 + 4, два 4 + 3, ни један са Глисон скором већим од 7). Негативна предиктивна вредност од 93% у овој кохорти веома добро искључује веома агресивне градусе тумора. (135).

Бројна истраживања су показала значајно бољи исход уколико се мпМРИ начини пре одлуке о првој биопсији, а аналитички модел хипотетичке кохорте од 4,48 милиона мушкараца старости 55-69 година је показала значајно побољшање односа бенефита према потенцијалном штетном ефекту, као и исплативости стратегије мпМРИ пре биопсије (136).

Велика проспективна студија која је обухватила 900 мушкараца са претходном негативном биопсијом или без начињене биопсије је показала да иако је ризик за постојање карцинома и клинички сигнификантног карцинома мањи код мушкараца након негативне биопсије код суспектног МР налаза, за PI-RADS категорије 3-5, уколико је PI-RADS категорија 1 или 2, дакле у случајевима негативног МРИ, ризик за постојање клинички сигнификантног карцинома је приближан за обе групе (137).

У последње време се испитује поузданост одустајања од биопсије и код PI-RADS 3 категорије. Скорашња студија која је обухватила преко 200 мушкараца са нивоом ПСА 4-10 ng/ml у корелацији са налазом системске биопсије са 10-24 узорака и додатне циљане биопсије је потврдила поред велике поузданости PI-RADS 1 и 2 категорије, поузданост и PI-RADS 3 категорије, уколико је у питању лезија транзиторне зоне, за искључење клинички сигнификантног карцинома (138). У овом истраживању, осим PI-RADS категорије, статистички значајна разлика између бенигнух промена и карцинома простате је регистрована у животној доби испитаника, чија је средња вредност износила 62 године за групу са бенигнуим лезијама и 67 година за испитанике са карциномом, потом у волумену простате, који је био у просеку 55 ml и 38ml, ПСА густини од 0,12 ng/ml/ml и 0,18 ng/ml/ml респективно.

Студија са великим бројем PI-RADS 3 налаза, чак 121 од 683 мушкараца укључених у анализу, показала је значајно већи проценат клинички сигнификантних карцинома периферне зоне (18,5%) од клинички сигнификантних карцинома транзиторне зоне (6%) за ову PI-RADS категорију (139). Код PI-RADS 3 категорије периферне зоне већа ПСА густина и старија животна доб су били независни предиктори клинички сигнификантног карцинома. Препоруке на основу ових резултата су праћење мушкараца са PI-RADS 3 категоријом транзиторне зоне уколико су одсутни клинички фактори ризика, док је за периферну зону и овде закључак да је потребна даља стратификација ризика на основу ПСА густине и животне доби.

Анализа литературе је показала да се проценат клинички сигнификантних карцинома дијагностикованих код PI-RADS 3 мпМРИ налаза креће у распону 4-12%, те да је апсолутно могуће размотрити праћење и ових пацијената, што би даље смањило број непотребних биопсија (140).

У нашем истраживању тестирана је изводљивост и безбедност клиничког и радиолошког праћења мушкараца са повишеном вредности серумског ПСА и негативним налазом мпМРИ (PI-RADS 1 и 2 категорија), без начињене биопсије, као и корелација радиолошких и клиничких параметара код негативног налаза мпМРИ између наведене праћене студијске групе и групе мушкараца након негативне биопсије простате. У одсуству мпМРИ суспектног фокуса (негативан МР

налаз), као радиолошки параметар одабран је коефицијент дифузије, обзиром да ова вредност дефинише PI-RADS категорију, односно вероватноћу постојања клинички сигнификантног карцинома периферне зоне, а већина карцинома су исходишта ове регије. Као клинички параметри дефинисани су ниво серумског ПСА, као актуелни критеријум за постављање клиничке сумње на присуство карцинома простате, те ПСА густина, која у значајној мери детерминише даљи клинички алгоритам (37, 40, 120, 141).

Мали број студија је у испитивању вредности коефицијента дифузије обухватио и бенигне лезије, већина студија је тестирала вредности коефицијента дифузије између несигнификантних и сигнификантних карцинома, због значаја у стратификацији ризика и могућности активног праћења. У мета анализи која је обухватила 26 студија и 1633 малигних лезија простате, коефицијент дифузије је био значајно нижи код клинички сигнификантних карцинома и износио је у просеку $860 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, за разлику од клинички несигнификантних карцинома где је просечна вредност износила $1100 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ и није забележена нижа вредност од $750 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ни у једном од 555 клинички несигнификантна тумора (142).

Неколико студија које су поредиле карциноме и бенигне промене простате показале су сигнификантно нижу вредност коефицијента дифузије код карцинома у односу на бенигне лезије простате. Резултати Јанга и сарадника добијени анализом 40 пацијената са биопсијом доказаним карциномом простате и 60 пацијената са дијагнозом хиперплазије, показали су да је средња вредност коефицијента дифузије у групи са малигним лезијама је износила $810 \pm 210 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, а у групи са бенигним лезијама $1100 \pm 210 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (143). Сигнификантно мања вредност коефицијента дифузије је регистрована унутар карцинома простате у односу на измерену вредност у регији нормалног паренхима на истој локацији контралатерално, у студији која је обухватила 58 пацијената са карциномом простате и износила је $842 \pm 7 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ за карцином и $1138 \pm 3 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ за нормалан паренхим (144).

Наведене две студије су користиле две b вредности, што је минималан број за израчунавање ADC мапе, највећа b вредност је била $1000 \text{ mm}^2/\text{s}$, што је испод минималних препорука за мпМРИ (дефинисана на $1400 \text{ mm}^2/\text{s}$); наведено је

највероватније узроковано перформансама МР уређаја (коришћени МР уређаји од 1,5 Т), те последичне потребе да се одржи ниво сигнал-шум, односно квалитет слике (61). Постоји, међутим могућност да се синтетички добије коефицијент дифузије коришћењем додатне секвенце са већом b вредности или коришћењем секвенце која омогућава израчунавање сета слика са већом b вредности, иако све наведено захтева додатно време снимања. У истраживању спроведеном на 15 испитаника од којих је 7 имало малигне а 8 бенигне лезије простате прелиминарно је показано да је могуће компјутерско израчунавање вредности коефицијента дифузије на основу веће изабране b вредности (преко 1000 mm²/s) уз минималну грешку мерења; студија је показала да се на овај начин такође добијају статистички значајне разлике у коефицијенту дифузије између бенигних и малигних лезија, које су у њиховом узорку нешто ниже у односу на остале радове за b вредности преко 1000 mm²/s (145). Значај дифузионог имицинга у детекцији карцинома и процени градуса имплицира тежњу за усавршавањем дифузионих секвенци, посебно у правцу смањења дисторзије и побољшања квалитета слике, обзиром да је PI-RADS класификација заснована на визуелној процени, док је квантификација коефицијента дифузије дискрециона и обично додатан параметар који се користи у еквивокалним случајевима (146, 147).

Ретроспективна анализа базе података имицинг центра која је обухватила 60 испитаника са биопсијом доказаним карциномом простате и 62 испитаника којима је биопсијом искључен малигни тумор показала је највећу усаглашеност између налаза два радиолога у величини тумора и коефицијенту дифузије, као квантитативним параметрима, у односу на остале мпМРИ карактеристике лезија простате - морфологију, контуре, Т2 сигнал, контрастну динамику, субјективну процену рестрикције дифузије, контакт са капсулом, ретракцију капсуле и PI-RADS категорију (148). Средња вредност коефицијента дифузије је у овој студији износила 1080 x10⁻⁶ mm²/s (СД 200) за једног и 1090 x10⁻⁶ mm²/s (СД 240) за другог радиолога код бенигних лезија, односно 810 x10⁻⁶ mm²/s (СД 220) и 840 x10⁻⁶ mm²/s (СД 220) код карцинома простате респективно. Мултипараметријски МРИ у овој студији је начињен на МР уређају од 3Т и коришћене су b вредности од 50, 400, 800 и 1500 mm²/s, што је најближе методама у нашем истраживању.

Иако у литератури није публикована студија која би корелирала вредности коефицијента дифузије испитаника са PI-RADS 1 и 2 налазом без начињене биопсије и након негативне биопсије, вредности коефицијента дифузије у обе испитиване групе у нашем истраживању се уклапају у бенигне вредности. Одсуство значајних разлика између испитиване и контролне групе у вредности коефицијента дифузије, морфологије, карактеристика и дистрибуције лезија потврђује хипотезу да се испитаници радиолошки не разликују између група. Више вредности коефицијента дифузије у нашем истраживању у односу на вредности у претходно наведеним студијама су највероватније последица методологије мерења, односно опцртавања комплетних периферних зона, док су у већини студија мерене циљано лезије.

Волумен простате је параметар који је повезан са нивоом укупног серумског ПСА и индикацијом за сатурациону биопсију. У ретроспективној анализи резултата 580 сатурационе биопсије у којој је било 73 испитаника са пребиопсионо негативним мпМРИ, показано је да волумен простате изнад 50 ml значајан предиктивни фактор за негативни налаз сатурационе биопсије (149). Средња вредност волумена простате и ПСА густине у узорку ове студије је била 66,26 ml (СД 33,96) и 0,15 ng/ml/ml (СД 0,11) у групи негативних биопсија или Глисон скор 6, а 41,72 ml (СД 10,95) и 0,21 ng/ml/ml (СД 0,11) у групи клинички сигнификантних карцинома респективно, и једино ова два параметра, од преко 20 испитиваних клиничких параметра тестираних у истраживању, показала су статистички сигнификантну разлику између две групе.

У нашем узорку средње вредности волумена простате су 10% (испитивана група) и 40% (контролна група) веће, а средње вредности ПСА густине 40% (испитивана група) и 27% (контролна група) мање од средњих вредности за групу негативних биопсија у претходно наведеној студији, што потврђује велику вероватноћу одсуства клинички сигнификантног карцинома. Током праћења испитиване групе регистровано је континуирано повећање волумена простате, у склопу хиперплазије. У проспективно-ретроспективној студији која је укључила 40 испитаника са клиничком индикацијом за оперативно лечење хиперплазије и нивоом серумског ПСА преко 4 ng/ml, а којима је након мпМРИ начињена стандардна ТРУЗ биопсија,

у случају PI-RADS 3-5 категорије и додатно циљано узимање 2-3 узорака из регије МРИ суспектне лезије, МРИ/ТРУЗ фузијом, резултати су показали да су једино PI-RADS категорија и волумен простате (просечна вредност волумена простате у студији је износила 116,5 ml) значајни предиктивни параметри за одсуство клинички сигнификантног карцинома, док животна доб, расна припадност, ниво серумског ПСА и ПСА густина нису показале значајну предиктивну вредност (150). Резултати су такође показали високу негативну предиктивну вредност мултипараметријског МРИ, те да је у случају негативног мпМРИ налаза апсолутно изводљиво и безбедно хируршко лечење хиперплазије без неопходности претходно биопсијом искључивања карцинома.

Ретроспективна студија која је обухватила резултате биопсије 1012 пацијената без претходно начињене биопсије или након негативне биопсије, од којих је 225 имало негативан налаз бипараметријског МРИ пре биопсије показала је да млађи мушкарци са негативним дигиторекталним налазом и ПСА густином испод 0,15 ng/ml/ml могу потпуно безбедно бити праћени, обзиром да је у овој групи клинички сигнификантни карцином дијагностикован у распону 0-1,59% испитаника, у зависности да ли је претходно начињена биопсија (151). Статистички значајна разлика између група са бенигним налазом биопсије и са клинички сигнификантним карциномом је регистрована у животној доби, суспектном налазу дигиторекталног прегледа, нивоу серумског ПСА, волумену простате и ПСА густини, док није регистрована статистички значајна разлика у нивоу ПСА, волумену простате и ПСА густини. Просечне вредности животне доби пацијента су у овој студији износиле 65 година за пацијенте са бенигним и 71 година са малигним налазом биопсије, средња вредност нивоа серумског ПСА је износила 9,02 ng/ml и 12,60 ng/ml, волумена простате 47,68 ml и 30,05 ml, ПСА густине 0,19 ng/ml/ml и 0,42 ng/ml/ml респективно.

У ретроспективној анализи базе података која је селектовала преко 200 испитаника са нивоом серумског ПСА између 4 ng/ml и 10 ng/ml, којима је начињена трансректалним ултразвуком вођена биопсија, осим PI-RADS категорије, статистички значајна разлика између групе са бенигним променама и са карциномом простате је регистрована у животној доби испитаника, чија је средња

вредност износила 62 године за групу са бенигним налазом биопсије и 67 година за испитанике са карциномом, потом у волумену простате, који је био у просеку 55 ml и 38 ml, те ПСА густини од 0,12 ng/ml/ml и 0,18 ng/ml/ml респективно (138). Значајност разлике свих наведених параметара је перзистирала и код стратификације испитаника у групу клинички сигнификантног карцинома и осталих (бенигни налаз и клинички несигнификантни карцином) и износила је 68 и 63 године, 36 ml и 52 ml за волумен и 0.19 ng/ml/ml и 0.13 ng/ml/ml за ПСА густину у групи са биопсијом доказаним клинички сигнификантним карциномом у односу на групу осталих испитаника респективно. PI-RADS v 2.1 категорија је у овом истраживању била најбољи предиктор за постојање карцинома и клинички сигнификантног карцинома у односу на остале испитиване клиничке параметре. Одсуство значајне разлике у нивоу серумског ПСА између група је вероватно било услед методологије испитивања, односно селекције испитаника са ПСА нивоом 4-10 ng/ml.

Проспективна студија која је обухватила хетерогену групу испитаника са клинички суспектним карциномом простате, без претходно начињене биопсије, међу којима је било 101 мушкараца са негативним налазом МРИ, а којима је биопсија вођена трансректалним ултразвуком уз когнитивни корегистрацију са МР налазом, или циљана биопсија у МР уређају, или на оба начина, показала је статистички значајну разлику у вредности ПСА, ПСА густине, волумена простате и налазу дигиторекталног прегледа између PI-RADS 1-2 и PI-RADS 3-5 група (152). Просечне вредности ових параметара за PI-RADS 1-2 и PI-RADS 3-5 групу су биле респективно 5.8 ng/ml и 9.7 ng/ml за ниво серумског ПСА, 0.09 ng/ml/ml и 0.23 ng/ml/ml за ПСА густину, 57 ml и 40 ml за волумен. У PI-RADS 1-2 групи је било 11, а PI-RADS 3-5 60 испитаника са позитивним налазом дигиторекталног прегледа. У узорку од 101 испитаника са PI-RADS 1-2 категоријом дијагностиковано је 5 клинички сигнификантних карцинома, што је мање од 5%.

Десетогодишња анализа хетерогене групе 503 мушкараца је показала да су предиктори постојања клинички сигнификантног карцинома у групи са негативним МРИ, вредности ПСА густине од 0.15 ng/ml/ml и више, клинички стадијум T2a и

виши (односно позитиван дигиторектални налаз) и позитивна породична анамнеза у правцу карцинома простате (153).

Велика ретроспективна анализа преко хиљаду биопсија током шестогодишњег периода је такође потврдила вредност ПСА густине од 0,15 ng/ml/ml код негативног МРИ налаза за одлуку о биопсији (154). У овом истраживању је било 135 испитаника са PI-RADS категоријом 1 или 2, а између групе са бенигним налазом биопсије, клинички несигнификантним и клинички сигнификантним карциномом простате значајне разлике су регистроване у волумену простате, ПСА густини и претходној негативној биопсији, док није забележена значајна разлика у животној доби, нивоу серумског ПСА, породичној анамнези, нити налазу дигиторекталног прегледа. Средње вредности волумена простате и ПСА густине су биле 64 ml, 43 ml, 36 ml и 0.09 ng/ml/ml, 0.1 ng/ml/ml, 0.16 ng/ml/ml за групу са негативним налазом биопсије, клинички несигнификантним и клинички сигнификантним карциномом респективно.

Мета анализа скорашњих студија у којима је мпМРИ начињен пре биопсије је показала да код негативног налаза МРИ, односно за PI-RADS категорије 1 или 2 и ПСА густине испод 0,10 ng/ml/ml, ризик за постојање клинички сигнификантног карцинома је 4%, што је мање од ризика у општој популацији која износи 5%, док је за исту мпМРИ категорију и ПСА густину у распону 0,10-0,15 ng/ml/ml, те 0,15-0,20 ng/ml/ml тај ризик 7% и 8% респективно, што подржава релевантност препорука да се у овој групи мушкараца може избећи биопсија (155).

У нашем истраживању сви испитаници су, у складу са критеријумима за укључивање у студију имали негативан налаз дигиторекталног прегледа. Животна доб испитаника се није значајно разликовала између испитиваних група и износила је 61,4 године у испитиваној и 62,2 године у контролној групи.

Ниво серумског ПСА је варирао током испитивања. Иницијална вредност, која је дефинисана као вредност непосредно пре првог мпМРИ је била значајно нижа у испитиваној групи, што је највероватније последица селекције мушкараца за праћење, а у складу са клиничким факторима ризика. Минимална вредност ПСА забележена током истраживања, или у временском интервалу од 6 месеци пре мпМРИ за испитанике контролне групе који су имали један мпМРИ, такође је била

значајно нижа у испитиваној групи, и овај параметар се највише разликовао између група, што корелира са уоченом тенденцијом смањења ПСА вредности током времена; наиме одређен број испитаника је дијагностикован са инфекцијом урогениталног тракта, која је била вероватно узрок пораста ПСА, и следственог смањивања са резолуцијом инфекције. Максимална вредност ПСА, као ни ПСА индекс нису показивали значајну разлику између група.

Инцијална ПСА густина није се значајно разликовала између група и износила је просечно 0,09 ng/ml/ml за испитивану и 0,11 ng/ml/ml за контролну групу. Током праћења испитиване групе регистрован је континуирани пад ПСА густине, са средњом вредности минималне ПСА густине од 0,05 ng/ml/ml, што је последица снижења нивоа серумског ПСА и континуираног повећања волумена простате. Минимална ПСА густина и у контролној групи, израчуната коришћењем минималне ПСА вредности у временском периоду од 6 месеци пре мпМРИ, такође је показивала мању вредност и износила је просечно 0.07 ng/ml/ml. Разлике између испитиване и контролне групе у минималној ПСА густини су следствено највероватније последица методологије истраживања, обзиром да је мали број испитаника контролне групе имао мпМРИ контроле.

Животна доб испитаника, волумен простате, минимални ПСА и минимална ПСА густина за обе групе, као и инцијалне вредности серумског ПСА и ПСА густине испитиване групе су у оквиру бенигних налаза забележених у литератури, те препорука о могућности праћења испитаника без биопсије.

Клинички биомаркери и калкулатори ризика за карцином простате су у употреби дуги низ година, док се мултипараметријски МРИ биомаркери испитују у скорије време и постоји тенденција валидације и инкорпорирања у мултипараметријске калкулаторе ризика. Ретроспективна анализа базе података је тестирала факторе ризика за клинички сигнификантан карцином простате на параметрима 773 мушкараца којима је начињена биопсија; резултати су потврдили животну доб, волумен простате, ниво серумског ПСА и PI-RADS категорију као сигнификантне контрибуторе, али је комбинација наведених параметара у оквиру модела, односно калкулатора ризика дефинисаних од стране аутора, показала је најбоље перформансе у предикцији постојања клинички сигнификантног карцинома (156).

Сличан закључак је добијен и ретроспективном анализом базе података која је коришћена за тестирање различитих калкулатора ризика, где је од 211 у студију укључених мушкараца без начињене биопсије код 43 мпМРИ дефинисан као PI-RADS 1 или 2 и резултати су показали да мпМРИ додатно побољшава перформансе свих тестираних калкулатора ризика (157). Комбинација калкулатора ризика, клиничких биомаркера и мпМРИ даје набољи клинички бенефит у одлуци о биопсији или праћењу (158). Мултидирекциони приступ дијагностици карцинома простате у различитим клинички сценаријима, међутим, поред одлуке о биопсији или праћењу код негативног налаза мпМРИ, а у комбинацији за осталим факторима ризика, између осталог подразумева и примену клиничких калкулатора ризика за процену потребе за мпМРИ пре прве биопсије, одлуку о врсти биопсије након позитивног мпМРИ налаза, као и место мпМРИ у дијагностичком алгоритму, а свакако укључивање магнетно резонантног имиџинга у мултиваријантни предиктор ризика у будућности (159).

У литератури до сада није публикована оваква структура испитивања. Само две студије су у оквиру обухваћених испитаника имале групу мушкараца којима није начињена биопсија након дијагностиковане мпМРИ PI-RADS категорије 1 или 2. Ретроспективна анализа хоспиталне базе података референтног центра у Италији у периоду од 7 година, која је обухватила хетерогену групу мушкараца у смислу постојања позитивне породичне анамнезе и позитивног налаза дигиторекталног прегледа, присуства и одсуства негативне биопсије пре негативног мпМРИ прегледа, који су минимално праћени 24 месеци, са биопсијом или поновљеним мпМРИ. Резултати истраживања су у групи 659 испитаника показали вероватноћу 95% за одсуство клинички сигнификантног карцинома након периода од минимално 24 месеци (160). Закључак ове студије је да негативан налаз мпМРИ је веома поуздан за искључивање клинички сигнификантног карцинома.

Ретроспективна анализа националне базе података у Холандији, спроведена од стране Вендеринка и сарадника, селектовала је такође хетерогену групу од 4259 испитаника којима је начињен мпМРИ у току 6-годишњег периода, са или без претходно начињене биопсије пре мпМРИ, са позитивним или негативним налазом дигиторекталног прегледа, од којих је више од половине дијагностикована са PI-

RADS 1 или 2 категоријом, а већини није начињена субсеквентна биопсија (161). У овој групи МРИ контрола начињена само у случају клиничке индикације, у 14% испитаника, а биопсија је начињена у 74 пацијента и показала је велики проценат од 99,6% испитаника без дијагнозе клинички сигнификантног карцинома у периоду од 3 године и препоручено је дуже праћење испитаника у оквиру систематски креиране студије уз праћење нивоа ПСА и мпМРИ контролама.

Клинички сигнификантни карцином није регистрован у испитиваној групи нашег истраживања током праћења од 13 година. Одсуство дијагнозе клинички сигнификантног карцинома у нашем узорку је највероватније последица строге селекције испитаника и параметара праћења у односу на селекцију само на основу негативног мпМРИ налаза. У односу на претходне две студије, предност нашег истраживања је у проспективној анализи и праћењу испитаника, за које имамо исход, док се у наведеним студијама исход документовао само на основу података из хоспиталних база и ови подаци недостају за одређен број испитаника. Друга предност је већа дужина праћења, које је двоструко дужа у односу на претходне студије. Лимит је мањи број праћених испитаника, као и одсуство патохистолошке потврде у свих мушкараца, док је различит проценат испитаника у наведеним студијама подвргнут биопсији, међутим, ово је и био циљ нашег истраживања, да се тестира клиничка изводљивост праћења мушкараца са негативним налазом мпМРИ без биопсије простате.

У претходним студијама је регистрован веома мали број испитаника којима је доказан карцином простате или клинички сигнификантан карцином простате, док се у нашој кохорти није регистровао ни један случај доказаног карцинома простате. Разлог овоме је већа хомогеност наше испитиване групе, без постојања позитивне породичне анамнезе и позитивног налаза дигиторекталног прегледа, за разлику од претходних студија. Наведено потврђује безбедност неинвазивног праћења испитаника са негативним клиничким факторима ризика и негативним налазом мпМРИ.

Прва проспективна мултицентрична студија која је у оквиру скрининга поредила ниво ПСА, ТРУЗ и брзи МРИ протокол заснован само на Т2W и дифузионој секвенци у аксијалној равни, показала је бољи резултат МРИ скрининга у односу на

ПСА и ТРУЗ, са више детектовних клинички сигнификантних карцинома PI-RADS категорије 4 и 5 код у односу на ПСА ниво од 3 ng/ml и виши, без повећања дијагностикованих клинички несигнификантних карцинома и без повећања броја биоптираних испитаника, док ТРУЗ није показао бенефит у односу на ниво ПСА (161). Осим прелиминарних резултата изводљивости, хипотетичка анализа кохорте и резултати великих мултицентричних студија су показали апсолутну могућност кратког МРИ протокола у скринингу опште популације, која ће бити валидирана већим проспективним студијама у будућности (163, 164).

6. ЗАКЉУЧЦИ

1. Код мушкараца са негативним налазом мултипараметријског магнетнорезонантног имиџинга простате не постоји статистички значајна разлика у вредности коефицијента дифузије између испитиване групе мушкараца без начињене биопсије простате и контролне групе мушкараца након негативне биопсије простате; ова вредност је у опсегу нормалног паренхима и бенигнух промена, што значи да се мултипараметријски МР биомаркер целуларности, који је карактеристичан за клинички сигнификантан карцином, не разликује између група, те да се може очекивати негативна хистологија у смислу одсуства клинички сигнификантног карцинома и у групи без начињене биопсије.
2. Не постоји статистички значајна разлика ПСА густине између испитиване и контролне групе, ова вредност је такође у опсегу бенигнух налаза и потврђује хипотезу да не постоји разлика између група ни у клиничком параметру који детерминише потребу за биопсијом код негативног налаза мпМРИ.
3. Значајно смањење ПСА густине у испитиваној групи током периода праћења и значајно нижа минимална вредност ПСА густине регистрована током студије у испитиваној групи, као последица дужег праћења у односу на контролну групу, фаворизује опцију праћења у односу на иминентну биопсију простате.
4. И поред варијабилности нивоа серумског ПСА током испитивања, није регистрована статистички значајна разлика у нивоу максималне вредности укупног серумског ПСА, нити у вредности ПСА индекса између група, док је ниво серумског ПСА непосредно пре МР прегледа и минимална ПСА вредност забележена током испитивања значајно нижа у испитиваној групи у односу на контролну групу; наведено указује на предност експетативног приступа и мониторинга ПСА пре доношења одлуке за биопсију.
5. Праћење селектованих испитаника са негативним налазом мултипараметријског магнетнорезонантног имиџинга простате без начињене биопсије је изводљиво и безбедно у клиничкој пракси, обзиром да није дошло до појаве радиолошки или

патохистолошки верификованог сигнификантног карцинома простате током просечног периода праћења од осам година.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Neupane S, Bray F, Auvinen A. National economic and development indicators and international variation in prostate cancer incidence and mortality: an ecological analysis. *World J Urol* 2017; 35: 851–858.
2. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol* 2020; 77 (1): 38–52.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249.
4. Teoh JYC, Hirai HW, Ho JMW, Chan FCH, Tsoi KKF, Ng CF. Global incidence of prostate cancer in developing and developed countries with changing age structures. *PLoS ONE* 2019; 14 (10): e0221775.
5. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; 8: a030361.
6. [Internet] Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut” Malignant tumours in Republic of Serbia 2018; [cited 2022 Feb 21], Available from: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/MaligniTumori2018.pdf>
7. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol* 2019; 10 (2): 63-89.
8. Bleyer A, Spreafico F, Barr R. Prostate cancer in young men: An emerging young adult and older adolescent challenge. *Cancer* 2020; 126 (1): 46-57.
9. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, et al. Prostate cancer risks for male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Eur Urol* 2020; 77: 24–35.
10. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O’Leary E, et al. Prevalence of germline variants in prostate cancer and implications for current genetic testing guidelines. *JAMA Oncol* 2019; 5: 523–528.
11. Watts EL, Appleby PN, Perez-Cornago A, Bueno-de-Mesquita HB, Chan JM, Chen C, et al. Low free testosterone and prostate cancer risk: a collaborative analysis of 20 prospective studies. *Eur Urol* 2018; 74: 585–594.

12. Lopez DS, Huang D, Tsilidis KK, Khera M, Williams SB, Urban RJ, et al. Association of the extent of therapy with prostate cancer in those receiving testosterone therapy in a US commercial insurance claims database. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 91: 885–891.
13. Santella C, Renoux C, Yin H, Yu OHY, Azoulay L. Testosterone Replacement Therapy and the Risk of Prostate Cancer in Men With Late-Onset Hypogonadism. *Am J Epidemiol* 2019; 188 (9): 1666–1673.
14. Huynh LM, Ahlering TE. Challenging beliefs of testosterone therapy and prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2019; 16: 699–701.
15. Sarkar RR, Patel SH, Parsons JK, Deka R, Kumar A, Einck JP, et al. Testosterone therapy does not increase the risks of prostate cancer recurrence or death after definitive treatment for localized disease. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020; 23: 689–695.
16. Teeling F, Raison N, Shabbir M, Yap T, Dasgupta P, Ahmed K. Testosterone Therapy for High-risk Prostate Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology* 2019; 126: 16-23.
17. Natale C, Carlos C, Hong J, Khera M, Baum N, Raheem OA. Testosterone Replacement Therapy After Prostate Cancer Treatment: A Review of Literature. *Sex Med Rev* 2021; 9 (3): 393-405.
18. Perez-Cornago A, Key TJ, Allen NE, Fensom GK, Bradbury KE, Martin RM, Travis RC. Prospective investigation of risk factors for prostate cancer in the UK Biobank cohort study. *Br J Cancer* 2017; 117: 1562–1571.
19. Malik SS, Batool R, Masood N, Yasmin A. Risk factors for prostate cancer: A multifactorial case-control study. *Curr Probl Cancer* 2018; 42 (3): 337-343.
20. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016; 70 (1): 106-119.
21. Miura N, Mori K, Mostafaei H, Quhal F, Motlagh RS, Pradere B, et al. The Prognostic Impact of Intraductal Carcinoma of the Prostate: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol* 2020; 204: 909-917.
22. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. *APMIS* 2016; 124 (6): 433-435.

23. Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. *Chin J Cancer Res* 2016; 28 (1): 58-64.
24. van Leenders G, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2020; 44: e87–99.
25. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31 (9): 1119-1134.
26. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018; 319 (18): 1901–1913.
27. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, Kramer BS, Black A, Gohagan JK, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer* 2017; 123 (4): 592-599.
28. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319 (9): 883-895.
29. Hugosson J, Roobol MJ, Mansson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2019; 76: 43–51.
30. Lardas M, Liew M, van den Bergh RC, De Santis M, Bellmunt J, Van den Broeck T, et al. Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017; 72: 869–885.
31. [Internet] Moses KA, Sprenkle PC, Box G, Carlson SV, Carroll PR, Catalona WJ, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer Early Detection. Version 1, 2022. [Cited 2022 March 4]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf.
32. Gandaglia G, Albers P, Abrahamsson P, Briganti A, Catto JW, Chapple CR, et al. Structured Population-based Prostate-specific Antigen Screening for Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2019. *Eur Urol* 2019; 76 (2): 142-150.

33. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med* 2018; 16 (2): 149-154.
34. Jones D, Friend C, Dreher A, Allgar V, Macleod U. The diagnostic test accuracy of rectal examination for prostate cancer diagnosis in symptomatic patients: a systematic review. *BMC Fam Pract* 2018; 19 (1): 79.
35. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol* 2019; 75 (4): 582-590.
36. Lučić MA, Lučić S, Spirovski M, Đilas D. Dijagnostički imidžing u onkologiji. In: Mileusnić D, Marošević G, Durbaba M, eds. *Radijaciona onkologija*. Banja Luka: Univerzitet u Banjoj Luci; 2020. p 125-157.
37. Ploussard G, Nicolaiew N, Marchand C, Terry S, Allory Y, Vacherot F, et al. Risk of repeat biopsy and prostate cancer detection after an initial extended negative biopsy: longitudinal follow-up from a prospective trial. *BJU Int* 2013; 111 (6): 988-996.
38. Tan N, Lane BR, Li J, Moussa AS, Soriano M, Jones JS. Prostate cancers diagnosed at repeat biopsy are smaller and less likely to be high grade. *J Urol* 2008; 180(4): 1325-1329.
39. Abraham NE, Mendhiratta N, Taneja SS. Patterns of Repeat Prostate Biopsy in Contemporary Clinical Practice. *J Urol* 2015; 193 (4): 1178-1184.
40. Pietzak EJ, Resnick MJ, Mucksavage P, Van Arsdalen K, Wein AJ, Malkowicz SB, Guzzo TJ. Multiple Repeat Prostate Biopsies and the Detection of Clinically Insignificant Cancer in Men With Large Prostates. *Urology* 2014; 84 (2): 380-385.
41. 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; 79 (2): 243-262.
42. Zhang F, Shao Q, Du Y, Tian Y. Evaluation of 24-core coaxial needle saturation biopsy of the prostate by the transperineal approach in detecting prostate cancer in

patients without previous biopsy history: A single-center report. *J Can Res Ther* 2019; 15: 380-385.

43. Nakai Y, Tanaka N, Anai S, Miyake M, Hori S, Tatsumi Y, et al. Transperineal template-guided saturation biopsy aimed at sampling one core for each milliliter of prostate volume: 103 cases requiring repeat prostate biopsy. *BMC Urol* 2017; 17: 28.

44. Marenco Jimenez JL, Claps F, Ramón-Borja JC, Mascarós Martínez JM, Gutierrez AW, Lozano AG, et al. Rebiopsy rate after transperineal or transrectal prostate biopsy. *Prostate Int* 2021; 9 (2): 78-81.

45. Venderink W, Bomers JG, Overduin CG, Padhani AR, de Lauw GR, Sedelaar MJ, Barentsz JO. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: What Urologists Need to Know. Part 3: Targeted Biopsy. *Eur Urol* 2020; 77 (4): 481-490.

46. Costa DN, Cai Q, Xi Y, Recchimuzzi DZ, Subramanian N, Bagrodia A, et al. Gleason Grade Group Concordance between Preoperative Targeted Biopsy and Radical Prostatectomy Histopathologic Analysis: A Comparison Between In-Bore MRI-guided and MRI-Transrectal US Fusion Prostate Biopsies. *Radiol Imaging Cancer* 2021; 3 (2): e200123.

47. Prince M, Foster BR, Kaempf A, Liu J, Amling CL, Isharwal S, et al. In-Bore Versus Fusion MRI-Targeted Prostate Biopsy of PI-RADS Category 4 or 5 Lesions: A Retrospective Comparative Analysis Using Propensity Score Weighting. *AJR Am J Roentgenol* 2021; 217 (5): 1123-1130.

48. Klotz L, Chin J, Black PC, Finelli A, Anidjar M, Bladou F, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy With Systematic Transrectal Ultrasonography Biopsy for Biopsy-Naive Men at Risk for Prostate Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7 (4): 534-542.

49. Elwenspoek MMC, Sheppard AL, McInnes MDF, Merriel SWD, Rowe EWJ, Bryant RJ, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Targeted Biopsy With Systematic Biopsy Alone for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2 (8): e198427.

50. Goldberg H, Ahmad AE, Chandrasekar T, Klotz L, Emberton M, Haider MA, et al. Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Transrectal Ultrasound Informed

Prostate Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy Naïve Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urology* 2020; 203: 1085-1093.

51. Drost FJH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, Schoots IG. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Db Syst Rev* 2019; 4: CD012663.

52. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, Mehralivand S, Gomella PT, et al. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2020; 382: 917-928.

53. Saar M, Linxweiler J, Borkowetz A, Füsseck S, Urbanova K, Bellut L, et al. Current Role of Multiparametric MRI and MRI Targeted Biopsies for Prostate Cancer Diagnosis in Germany: A Nationwide Survey. *Urol Int* 2020; 104: 731-740.

54. Drost FH, Osses D, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate magnetic resonance imaging, with or without magnetic resonance imaging-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2020; 77: 78–94.

55. Chen FK, de Castro Abreu AL, Palmer SL. Utility of Ultrasound in the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Prostate Cancer: State of the Art. *J Nucl Med* 2016; 57: 13S–18S.

56. Okihara K. Prostate cancer diagnosis and treatment using multiparametric transrectal ultrasonography. *J Med Ultrason* 2019; 46: 363–366.

57. Correias JM, Halpern EJ, Barr RG, Ghai S, Walz J, Bodard S, et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J Urol* 2021; 39(3): 661-676.

58. Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *Br J Radiol* 2012; 85: S3–17.

59. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM Practice Parameter for the Performance of Ultrasound Evaluations of the Prostate (and Surrounding Structures). *J Ultrasound Med* 2021; 40 (5): E25–E29.

60. [Internet] Schaeffer EM, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng HH, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer NCCN Evidence Blocks. Version 3, 2022. [Cited 2022 March 4]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf.

61. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* 2019; 76 (3): 340–351.
62. 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 (6): 868-876.
63. Fanti S, Goffin K, Hadaschik BA, Herrmann K, Maurer T, MacLennan S, et al. Consensus statements on PSMA PET/CT response assessment criteria in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48 (2): 469-476.
64. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020; 395 (10231): 1208–1216.
65. Kwan TN, Spremo S, Teh AY, McHarg D, Thangasamy I, Woo HH. Performance of Ga-68 PSMA PET/CT for diagnosis and grading of local prostate cancer. *Prostate Int* 2021; 9 (2): 107-112.
66. Esen T, Kılıç M, Seymen H, Acar O, Demirkol MO. Can Ga-68 PSMA PET/CT replace conventional imaging modalities for primary lymph node and bone staging of prostate cancer? *Eur Urol Focus* 2020; 6 (2): 218-220.
67. van Kalmthout LWM, van Melick HE, Lavalaye J, Meijer RP, Kooistra A, de Klerk JMH, et al. Prospective validation of gallium-68 prostate specific membrane antigen-positron emission tomography/computerized tomography in primary staging of patients with prostate cancer. *J Urol* 2020; 203: 537–545.
68. Jansen BHE, Bodar YJL, Zwezerijnen GJC, Meijer D, van der Voorn JP, Nieuwenhuijzen JA, et al. Pelvic lymph-node staging with 18F-DCFPyL PET/CT prior to extended pelvic lymph-node dissection in primary prostate cancer - the SALT trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48 (2): 509-520.
69. Wu H, Xu T, Wang X, Yu YB, Fan ZY, Li DX, et al. Diagnostic Performance of 68Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission

Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Mens Health* 2020; 38: 208–219.

70. Abrams-Pompe RS, Fanti S, Schoots IG, Moore CM, Turkbey B, Vickers AJ, et al. The Role of Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Primary Staging of Newly Diagnosed Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Oncol* 2021; 4 (3): 370-395.

71. Jochumsen MR, Sörensen J, Pedersen BG, Nyengaard JR, Krag SRP, Frøkiær J, et al. Tumour blood flow for prediction of human prostate cancer aggressiveness: a study with Rubidium-82 PET, MRI and Na⁺/K⁺-ATPase-density. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48: 532–542

72. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 93-99.

73. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67 (3): 245-253.

74. Moris L, Cumberbatch MG, Van den Broeck T, Gandaglia G, Fossati N, Kelly B, et al. Benefits and risks of primary treatments for high-risk localized and locally advanced prostate cancer: an international multidisciplinary systematic review. *Eur Urol* 2020; 77: 614–627.

75. Kane CJ, Eggener SE, Shindel AW, Andriole GL. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason score 7, International Society of Urological Pathology Gleason group 2–3) and Implications for Risk Stratification: a Systematic Review. *Eur Urol Focus* 2017; 3: 4 87–97.

76. Gandaglia G, Martini A, Ploussard G, Fossati N, Stabile A, De Visschere P, et al. External validation of the 2019 Briganti nomogram for the identification of prostate cancer patients who should be considered for an extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol* 2020; 78: 138–142.

77. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, Fossati N, et al. A novel nomogram to identify candidates for extended pelvic lymph node dissection among patients with clinically localized prostate cancer diagnosed with magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsies. *Eur Urol* 2019; 75: 506–514.
78. Fossati N, Willemsse PM, Van den Broeck T, Van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017; 72: 84–109.
79. Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, Gomella LG, Amin MB, Purdy J, et al. Effect of chemotherapy with docetaxel with androgen suppression and radiotherapy for localized high-risk prostate cancer: the randomized phase III NRG Oncology RTOG 0521 trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1159–1168.
80. Gupta M, Patel HD, Schwen ZR, Tran PT, Partin AW. Adjuvant radiation with androgen-deprivation therapy for men with lymph node metastases after radical prostatectomy: identifying men who benefit. *BJU Int* 2019; 123: 252–260.
81. Walser E, Nance A, Ynalvez L, Yong S, Aoughsten JS, Eyzaguirreet EJ, et al. Focal laser ablation of prostate cancer: results in 120 patients with low- to intermediate-risk disease. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30 (3): 401-409.
82. Noweski A, Roosen A, Lebdai S, Barret E, Emberton M, Benzaghrou F, et al. Medium-term follow-up of vascular- targeted photodynamic therapy of localized prostate cancer using TOOKAD soluble WST-11 (phase II trials). *Eur Urol Focus* 2019; 5 (6): 1022-1028.
83. Blazeovski A, Scheltema MJ, Yuen B, Masand N, Nguyen TV, Delprado W, et al. Oncological and Quality-of-life Outcomes Following Focal Irreversible Electroporation as Primary Treatment for Localised Prostate Cancer: A Biopsy-monitored Prospective Cohort. *Eur Urol Oncol* 2020; 3 (3): 283-90.
84. Collettini F, Enders J, Stephan C, Fischer T, Baur AD, Penzkofer T, et al. Image-guided irreversible electroporation of localized prostate cancer: functional and oncologic outcomes. *Radiology* 2019; 292 (1): 250-257.
85. Anttinen M, Mäkelä P, Suomi V, Kiviniemi A, Saunavaara J, Sainio T, et al. Feasibility of MRI-guided transurethral ultrasound for lesion-targeted ablation of prostate cancer. *Scand J Urol* 2019; 53 (5): 295-302.

86. Connor MJ, Gorin MA, Ahmed HU, Nigam R. Focal therapy for localized prostate cancer in the era of routine multi-parametric MRI. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020; 23: 232–243.
87. Wang A, O'Connor LP, Yerram NK, Nandan N, Ahdoot M, Lebastchi AH, et al. Focal Therapy for Prostate Cancer: Recent Advances and Future Directions. *Clin Adv Hematol Oncol* 2020; 18 (2): 116-125.
88. Nahar B, Parekh DJ. Focal therapy for localized prostate cancer: Where do we stand? *Eur Urol Focus* 2020; 6 (2): 208-211.
89. Ahdoot M, Lebastchi AH, Turkbey B, Wood B, Pinto P. Contemporary treatments in prostate cancer focal therapy. *Curr Opin Oncol* 2019; 31: 200-206.
90. Van der Poel HG, Van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, Govorov A, Henry AM, et al. Focal therapy in primary localised prostate cancer: the European Association of Urology position in 2018. *Eur Urol* 2018; 74: 84–91.
91. Altun E, Noone T, Elias JJr, Spirovski M, Kubik RA, Ku YM, Semelka RC. Male Pelvis. In: Semelka RC, ed. *Abdominal-Pelvic MRI*. 3rd ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2010. p.1343-400.
92. Manetta R, Palumbo P, Gianneramo C, Bruno F, Arrigoni F, Natella R, et al. Correlation between ADC values and Gleason score in evaluation of prostate cancer: multicentre experience and review of the literature. *Gland Surg* 2019; 8 (Suppl 3): S216-22.
93. Ward E, Baad M, Peng Y, Yousuf A, Wang S, Antic T, Oto A. Multi-parametric MR imaging of the anterior fibromuscular stroma and its differentiation from prostate cancer. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42 (3): 926-934.
94. Sun C, Chatterjee A, Yousuf A, Antic T, Eggener S, Karczmar GS, Oto A. Comparison of T2-Weighted Imaging, DWI, and Dynamic Contrast-Enhanced MRI for Calculation of Prostate Cancer Index Lesion Volume: Correlation With Whole-Mount Pathology. *AJR Am J Roentgenol* 2019; 212: 351–356.
95. El-Shater Bosaily A, Frangou E, Ahmed HU, Emberton M, Punwani S, Kaplan R, et al. Additional Value of Dynamic Contrast-enhanced Sequences in Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging: Data from the PROMIS Study. *Eur Urol* 2020; 78 (4): 503-511.

96. Wei C, Jin B, Szewczyk-Bieda M, Gandy S, Lang S, Zhang Y, et al. Quantitative parameters in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the detection and characterization of prostate cancer. *Oncotarget* 2018; 9: 15997-16007.
97. Wu X, Reinikainen P, Kapanen M, Vierikko T, Ryymin P, Kellokumpu-Lehtinen P. Dynamic Contrast-Enhanced Imaging as a Prognostic Tool in Early Diagnosis of Prostate Cancer: Correlation with PSA and Clinical Stage. *Contrast Media Mol Imaging* 2018; 2018: 3181258.
98. Lai CC, Huang PH, Wang FN, Shen SH, Wang HK, Liu HT, et al. Histogram analysis of prostate cancer on dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: A preliminary study emphasizing on zonal difference. *PLoS One* 2019; 14 (2): e0212092.
99. Schmid FA, Poyet C, Rizzi G, Gomolka RS, Donati OF, Hötcker AM, Eberli D. Dynamic contrast enhancement in prostate MRI as predictor of erectile function and recovery after radical prostatectomy. *Aging Male* 2020; 23 (5): 1518-1526.
100. Zakian KL, Hatfield W, Aras O, Cao K, Yakar D, Goldman DA, et al. Prostate MRSI predicts outcome in radical prostatectomy patients. *Magn Reson Imaging* 2016; 34 (5): 674-681.
101. Bellomo G, Marcocci F, Bianchini D, Mezzenga E, D'Errico V, Menghi E, et al. MR Spectroscopy in Prostate Cancer: New Algorithms to Optimize Metabolite Quantification. *PLoS One* 2016; 11 (11): e0165730.
102. Tayari N, Heerschap A, Scheenen TW, Kobus T. In vivo MR spectroscopic imaging of the prostate, from application to interpretation. *Anal Biochem* 2017; 529: 158-170.
103. Philips BWJ, van Uden MJ, Rietsch SHG, Orzada S, Scheenen TWJ. A multitransmit external body array combined with a 1 H and 31 P endorectal coil to enable a multiparametric and multimetabolic MRI examination of the prostate at 7T. *Med Phys* 2019; 46 (9): 3893-3905.
104. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22: 746-757.
105. Westphalen AC, McCulloch CE, Anaokar JM, Arora S, Barashi NS, Barentsz JO, et al. Variability of the Positive Predictive Value of PI-RADS for Prostate MRI across 26 Centers: Experience of the Society of Abdominal Radiology Prostate Cancer Disease-focused Panel. *Radiology* 2020; 296 (1): 76-84.

106. Padhani AR, Barentsz J, Weinreb J, Schoots I, Tempany C. Re: Variability of the Positive Predictive Value of PI-RADS for Prostate MRI Across 26 Centers: Experience of the Society of Abdominal Radiology Prostate Cancer Disease-focused Panel. *Eur Urol* 2020; 78 (4): 633-636.
107. Giganti F, Allen C. Imaging quality and prostate MR: it is time to improve. *Br J Radiol* 2021; 94 (1118): 20200934.
108. Sackett J, Shih JH, Reese SE, Brender JR, Harmon SA, Barrett T, et al. Quality of prostate MRI: is the PI-RADS standard sufficient? *Acad Radiol* 2020; 28 (2): 199-207.
109. Engels RRM, Israël B, Padhani AR, Barentsz JO. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: What Urologists Need to Know. Part 1: Acquisition. *Eur Urol* 2020; 77 (4): 457-468.
110. Giganti F, Allen C, Emberton M, Moore CM, Kasivisvanathan V. Prostate imaging quality (PI-QUAL): a new quality control scoring system for multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate from the precision trial. *Our Urol Oncol* 2020; 3 (5): 615-619.
111. Turkbey B, Choyke PL. PI-QUAL, a new system for evaluating prostate magnetic resonance imaging quality: is beauty in the eye of the beholder? *Eur Urol Oncol* 2020; 3: 620–621.
112. de Rooij M, Israël B, Tummers M, Ahmed HU, Barrett T, Giganti F, et al. ESUR/ESUI consensus statements on multi-parametric MRI for the detection of clinically significant prostate cancer: quality requirements for image acquisition, interpretation and radiologists' training. *Eur Radiol* 2020; 30: 5404–5416.
113. Stabile A, Giganti F, Kasivisvanathan V, Giannarini G, Moore CM, Padhani AR, et al. Factors Influencing Variability in the Performance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Detecting Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Literature Review. *Eur Urol Oncol* 2020; 3 (2): 145–167.
114. Giannarini G, Valotto C, Girometti R, Dal Moro F, Briganti A, Padhani AR. Measuring the Quality of Diagnostic Prostate Magnetic Resonance Imaging: A Urologist's Perspective. *Eur Urol* 2021; 79 (4): 440-441.

115. Padhani AR, Schoots IG, Turkbey B, Giannarini G, Barentsz JO. A multifaceted approach to quality in the MRI-directed biopsy pathway for prostate cancer diagnosis. *Eur Radiol* 2021; 31 (6): 4386-4389.
116. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017; 389: 815–822.
117. Van der Leest M, Cornel E, Israel B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol* 2019; 75: 570–578.
118. Appayya MB, Adshead J, Ahmed HU, Allen C, Bainbridge A, Barrett T, et al. National implementation of multi-parametric magnetic resonance imaging for prostate cancer detection – recommendations from a UK consensus meeting. *BJU Int* 2018; 122: 13–25.
119. Sathianathen NJ, Omer A, Harriss E, Davies L, Kasivisvanathan V, Punwani S, et al. Negative predictive value of multiparametric magnetic resonance imaging in the detection of clinically significant prostate cancer in the prostate imaging reporting and data system era: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2020; 78: 402–414.
120. Stonier T, Simson N, Shah T, Lobo N, Amer T, Lee S, et al. The ‘Is mpMRI Enough’ or IMRIE study: a multicentre evaluation of prebiopsy multiparametric magnetic resonance imaging compared with biopsy. *Eur Urol Focus* 2021; 7 (5): 1027-1034.
121. Mortezaei A, Eklund M, Bergman M, Kiosavik SR, Discacciati A, Nordstrom T. Association between PSA density and prostate cancer in men without significant MRI lesions. *BJU Int* 2020; 125: 763-764.
122. Zawaideh JP, Sala E, Shaida N, Koo B, Warren AY, Carmisciano L, et al. Diagnostic accuracy of biparametric versus multiparametric prostate MRI: assessment of contrast benefit in clinical practice. *Eur Radiol* 2020; 30: 4039–4049.
123. Tamada T, Kido A, Yamamoto A, Takeuchi M, Miyaji Y, Moriya T, Sone T. Comparison of Biparametric and Multiparametric MRI for Clinically Significant Prostate Cancer Detection With PI-RADS Version 2.1. *J Magn Reson Imaging* 2021; 53: 283–291.

124. Cho J, Ahn H, Hwang SI, Lee HJ, Choe G, Byun S-S, Hong SK. Biparametric versus multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate: detection of clinically significant cancer in a perfect match group. *Prostate Int* 2020; 8 (4): 146-151.
125. Van der Leest M, Israel B, Cornel EB, Zámečník P, Schoots IG, van der Lelij H, et al. High diagnostic performance of short magnetic resonance imaging protocols for prostate cancer detection in biopsy-naïve men: The Next Step in Magnetic Resonance Imaging Accessibility. *Eur Urol* 2019; 76 (5): 574-581.
126. Xu L, Zhang G, Shi B, Liu Y, Zou T, Yan W, et al. Comparison of biparametric and multiparametric MRI in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Imaging* 2019; 19 (1): 90.
127. Schoots IG, Barentsz JO, Bittencourt LK, Haider MA, Macura KJ, Margolis DJA, et al. PI-RADS Committee Position on MRI Without Contrast Medium in Biopsy-Naive Men With Suspected Prostate Cancer: Narrative Review. *AJR Am J Roentgenol* 2021; 216 (1): 3-19.
128. Stavrinides V, Syer T, Hu Y, Giganti F, Freeman A, Karapanagiotis S, et al. False Positive Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Phenotypes in the Biopsy-naïve Prostate: Are They Distinct from Significant Cancer-associated Lesions? Lessons from PROMIS. *Eur Urol* 2021; 79: 20–29.
129. Kimura T, Sato S, Takahashi H, Egawa S. Global Trends of Latent Prostate Cancer in Autopsy Studies. *Cancers* 2021; 13 (2): 359.
130. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015; 137: 1749–1757.
131. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: Cross-sectional study on unscreened caucasian and asian men. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1050–1058.
132. Klotz L. Overdiagnosis in urologic cancer. *World J Urol* 2022; 40 (1): 1-8.
133. Ilic D, Djulbegovic M, Jung J H, Hwang E C, Zhou Q, Cleves A, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 362: k3519.

134. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, Dahm P, Wheeler T, Aronson WJ, et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol* 2020; 77 (6): 713-724.
135. Knaapila J, Jambor I, Ettala O, Taimen P, Verho J, Perez IM, et al. Negative Predictive Value of Biparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging in Excluding Significant Prostate Cancer: A Pooled Data Analysis Based on Clinical Data from Four Prospective, Registered Studies. *Eur Urol Focus* 2021; 7 (3): 522-531.
136. Callender T, Emberton M, Morris S, Pharoah PDP, Pashayan N. Benefit, Harm, and Cost-effectiveness Associated With Magnetic Resonance Imaging Before Biopsy in Age-based and Risk-stratified Screening for Prostate Cancer. *JAMA Netw Open* 2021; 4(3): e2037657.
137. Patel HD, Koehne EL, Shea SM, Bhanji Y, Gerena M, Gorbonos A, et al. Risk of Prostate Cancer for Men With Prior Negative Biopsies Undergoing Magnetic Resonance Imaging Compared With Biopsy-Naïve Men: A Prospective Evaluation of the PLUM Cohort. *Canc* 2022; 128: 75-84.
138. Chen Y, Ruan M, Zhou B, Hu X, Wang H, Liu H, et al. Cutoff Values of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1 Score in Men With Prostate-specific Antigen Level 4 to 10 ng/mL: Importance of Lesion Location. *Clin Genitourin Cancer* 2021; 19 (4): 288-295.
139. Yang S, Zhao W, Tan S, Zhang Y, Wei C, Chen T, Shen J. Combining clinical and MRI data to manage PI-RADS 3 lesions and reduce excessive biopsy. *Transl Androl Urol* 2020; 9 (3): 1252-1261.
140. Gómez Rivas J, Giganti F, Álvarez-Maestro M, Freire MJ, Kasivisvanathan V, Martínez-Piñeiro L, Emberton M. Prostate Indeterminate Lesions on Magnetic Resonance Imaging-Biopsy Versus Surveillance: A Literature Review. *Eur Urol Focus* 2019; 5 (5): 799-806.
141. Zhang Y, Zeng N, Zhang F, Huang Y, Tian Y. How to make clinical decisions to avoid unnecessary prostate screening in biopsy-naïve men with PI-RADs v2 score ≤ 3 ? *Int J Clin Oncol* 2020; 25 (1): 175-186.

142. Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Discrimination between clinical significant and insignificant prostate cancer with apparent diffusion coefficient – a systematic review and meta analysis. *BMC Cancer* 2020; 20 (1): 482.
143. Yang X, Shan L, Cao H, Jiang X, Ma X. A valuable MRI examination method for prostate cancer screening. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (48): e23134.
144. Ragheb SR, Bassiouny RH. Can mean ADC value and ADC ratio of benign prostate tissue to prostate cancer assist in the prediction of clinically significant prostate cancer within the PI-RADSv2 scoring system?. *Egypt J Radiol Nucl Med* 2020; 51: 242.
145. Sahoo P, Rockne RC, Jung A, Gupta PK, Rathore RK, Gupta RK. Synthetic Apparent Diffusion Coefficient for High b-Value Diffusion-Weighted MRI in Prostate. *Prostate Cancer* 2020: 5091218.
146. Merrem A, Hofer S, Seif Amir Hosseini A, Voit D, Merboldt KD, Tan Z, Frahm J. Diffusion-weighted MRI of the prostate without susceptibility artifacts: Undersampled multi-shot turbo-STEAM with rotated radial trajectories. *NMR Biomed* 2019; 32 (5): e4074.
147. Moraes MO, Roman DH, Copetti J, de S Santos F, Agra A, Noronha JA, et al. Effects of the addition of quantitative apparent diffusion coefficient data on the diagnostic performance of the PI-RADS v2 scoring system to detect clinically significant prostate cancer. *World J Urol* 2020; 38 (4): 981-991.
148. Mussi TC, Martins T, Tachibana A, Mousessian PN, Baroni RH. Objective value on Apparent diffusion coefficient (ADC) map to categorize the intensity of diffusion-weighted imaging (DWI) restriction for prostate cancer detection on multiparametric prostate MRI. *Int Braz J Urol* 2018; 44 (5): 882-891.
149. Artiles Medina A, Rodríguez-Patrón Rodríguez R, Ruiz Hernández M, Mata Alcaraz M, García Barreras S, Fernández Conejo G, et al. Identifying Risk Factors for MRI-Invisible Prostate Cancer in Patients Undergoing Transperineal Saturation Biopsy. *Res Rep Urol* 2021; 13: 723-731.
150. Wroclawski ML, Kayano PP, Amaral BS, Mariotti GC, Yamauchi FI, Cha JD, et al. Can multiparametric magnetic resonance of the prostate avoid biopsies in patients with elevated PSA and surgical indication for benign prostatic enlargement? *Abdom Radiol (NY)* 2020; 45 (10): 3278-3282.

151. Liang L, Qi F, Cheng Y, Zhang L, Cao D, Cheng G, Hua L. Analysis of risk factors for determining the need for prostate biopsy in patients with negative MRI. *Sci Rep* 2021; 11: 6048.
152. Krüger-Stokke B, Bertilsson H, Langørgen S, Sjøbakk TAE, Bathen TF, Selnæs KM. Multiparametric Prostate MRI in Biopsy-Naïve Men: A Prospective Evaluation of Performance and Biopsy Strategies. *Front Oncol* 2021; 11: 745657.
153. Buisset J, Norris JM, Puech P, Leroy X, Ramdane N, Drumez E, et al. Negative Prebiopsy Magnetic Resonance Imaging and Risk of Significant Prostate Cancer: Baseline and Long-Term Followup Results. *J Urol* 2021; 205 (3): 725-731.
154. Oishi M, Shin T, Ohe C, Nassiri N, Palmer SL, Aron M, et al. Which Patients with Negative Magnetic Resonance Imaging Can Safely Avoid Biopsy for Prostate Cancer? *J Urol* 2019; 201 (2): 268-276.
155. Schoots IG, Padhani AR. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int* 2021; 127 (2): 175-178.
156. Sakaguchi K, Hayashida M, Tanaka N, Oka S, Urakami S. A risk model for detecting clinically significant prostate cancer based on bi-parametric magnetic resonance imaging in a Japanese cohort. *Sci Rep* 2021; 11: 18829.
157. Falagario UG, Silecchia G, Bruno SM, Di Nauta M, Auciello M, Sanguedolce F, et al. Does Multiparametric Magnetic Resonance of Prostate Outperform Risk Calculators in Predicting Prostate Cancer in Biopsy Naïve Patients? *Front Oncol* 2021; 10: 603384.
158. Falagario UG, Martini A, Wajswol E, Treacy PJ, Ratnani P, Jambor I, et al. Avoiding Unnecessary Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Biopsies: Negative and Positive Predictive Value of MRI According to Prostate-specific Antigen Density, 4Kscore and Risk Calculators. *Eur Urol Oncol* 2020; 3 (5): 700-704.
159. Schoots IG, Padhani AR. Personalizing prostate cancer diagnosis with multivariate risk prediction tools: how should prostate MRI be incorporated? *World J Urol* 2020; 38 (3): 531-545.
160. Panebianco V, Barchetti G, Simone G, Del Monte M, Ciardi A, Grompone MD, et al. Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer: What's Next? *Eur Urol* 2018; 74 (1): 48-54.

161. Venderink W, van Luijtelaar A, van der Leest M, Barentsz JO, Jenniskens SFM, Sedelaar MJP, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and follow-up to avoid prostate biopsy in 4259 men. *BJU Int* 2019; 124: 775–784.
162. Eldred-Evans D, Burak P, Connor MJ, Day E, Dip ME, Fiorentino F, et al. Population-Based Prostate Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging or Ultrasonography The IP1-PROSTAGRAM Study. *JAMA Oncol* 2021; 7 (3): 395-402.
163. Borre M. Prostate Cancer Screening-The Need for and Clinical Relevance of Decision Analytical Models. *JAMA Netw Open* 2021; 4 (3): e212182.
164. Lee SI, O’Shea A. Community-Based Screening for Prostate Cancer: A Role for Magnetic Resonance Imaging? *JAMA Oncol* 2021; 7 (3): 402–403.

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Утицај мултипараметријског магнетнорезонантног имиџинга на иницијалну евалуацију и даљи дијагностички и терапијски алгоритам код клинички суспектних лезија простате
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
Центар за имиџинг дијагностику, Институт за онкологију Војводине
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Докторске академске студије-Клиничка истраживања, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду
1. Опис података
<p>1.1 Врста студије</p> <p><i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i></p> <p>Ова докторска дисертација представља проспективно-ретроспективну студију испитивања изводљивости и безбедности клиничког и мултипараметријског МР праћења мушкараца са клиничком сумњом на карцином простате и негативним налазом мултипараметријског магнетнорезонантног имиџинга (мпМРИ), без начињене биопсије. Клинички и мпМРИ подаци праћених испитаника су корелирани са подацима мушкараца након негативне биопсије простате, код којих је такође постојала клиничка сумња на карцином простате и након биопсије, као и негативан налаз мпМРИ.</p>
<p>1.2 Врсте података</p> <p>а) квантитативни</p> <p>б) квалитативни</p>
<p>1.3. Начин прикупљања података</p> <p>а) анкете, упитници, тестови</p> <p>б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи</p> <p>в) генотипови: навести врсту _____</p> <p>г) административни подаци: навести врсту _____</p> <p>д) узорци ткива: навести врсту _____</p> <p>ђ) снимци, фотографије: DICOM, JPG</p> <p>е) текст: оригинални радови, водичи и уџбеници, у оквиру наведене литературе</p>

ж) мапа, навести врсту _____

з) остало: описати _____

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

а) **Excel фајл**, датотека .xlsx

б) **SPSS фајл**, датотека .sav

в) **PDF фајл**, датотека .pdf

г) **Текст фајл**, датотека .docx

д) **JPG фајл**, датотека .jpg

е) **Остало**, датотека DICOM

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли велики број варијабли

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) 118 испитаника, 302 мпМР прегледа, велики број клиничких података

1.3.3. Поновљена мерења

а) **да**

б) **не**

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) временски размак између поновљених мера је 1, 3, 6 и више месеци

б) варијабле које се више пута мере односе се на клиничке и мпМРИ варијабле

в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као

нису прављене нове верзије фајлова, већ су се подаци добијени поновљеним мерењима уписивали у исти фајл као и претходна мерења

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

а) **Да**

б) **Не**

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип _____

б) **корелационо истраживање**, навести тип – опсервационо, проспективно-ретроспективно

ц) анализа текста, навести тип _____

д) остало, навести шта _____

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

MAGNETOM Trio Tim (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany)

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) Колики је број недостајућих података? _____

б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не

в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Прикупљање анамнестичких и клиничких података вршено је директном комуникацијом аутора и испитаника, кроз разговор и увид у медицинске налазе у папирном или електронском облику. Мултипараметријски МР преглед је рађен под супервизијом аутора. Обрада података на радној станици је вршена од стране аутора. Све подаци су уношени у базу података и обрађивани од стране аутора.

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података у матрицу спроведена је двоструком провером, применом одговарајућих статистичких тестова и поређењем добијених података са литературним.

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у репозиторијуму докторских дисертација Универзитета у Новом Саду.

3.1.2. URL адреса <https://cris.uns.ac.rs/searchDissertation.jsf>

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- а) Да
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____
- в) Не

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и

процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? неограничено

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? **Да Не**

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

01.06.2020. Комисија за етичност клиничких испитивања Медицинског факултета у Новом Саду

број 01-39/201/1

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да **Не**

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) Подаци нису у отвореном приступу
- б) Подаци су анонимизирани
- ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

- а) **јавно доступни**
- б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области
- ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство – некомерцијално – без прераде.

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Милена Спировски

milena.spirovski@gmail.com

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Милена Спировски

milena.spirovski@gmail.com

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Милена Спировски

milena.spirovski@gmail.com