

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Silva Guljaš

KVANTITATIVNA FARMAKODINAMIČKA ANALIZA KARCINOMA PROSTATE U
ODNOSU NA DOBROĆUDNE PROMJENE KONTRASTNOM STUDIJOM
MULTIPARAMETRIJSKOG PREGLEDA PROSTATE MAGNETSKOM
REZONANCIJOM

Doktorska disertacija

Osijek , 2022.godine

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Silva Guljaš

KVANTITATIVNA FARMAKODINAMIČKA ANALIZA KARCINOMA PROSTATE U
ODNOSU NA DOBROĆUDNE PROMJENE KONTRASTNOM STUDIJOM
MULTIPARAMETRIJSKOG PREGLEDA PROSTATE MAGNETSKOM
REZONANCIJOM

Doktorska disertacija

Osijek , 2022.godine

Mentor rada: doc.dr.sc. Tamer Salha

Rad ima 86 stranica

SADRŽAJ

1.UVOD.....	1
1.1.Karcinom prostate, dijagnostičke i terapijske mogućnosti.....	1
1.2.Prostatična intraepitelna neoplazija.....	6
1.3.Magnetska rezonanca.....	8
1.4.PI-RADS.....	9
1.5.Tehnika multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancom...10	
1.5.1.Morfološke sekvence multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancom.....	11
1.5.2.Difuzijska sekvenca i ADC mapa.....	12
1.5.3.Spektroskopija.....	14
1.5.4.Dinamička kontrastna studija.....	15
2.HIPOTEZA.....	20
3.CILJEVI.....	21
4.METODE I ISPITANICI	22
4.1.Ustroj studije.....	22
4.2.Ispitanici.....	22
4.3.Kontrastno sredstvo.....	23
4.4.Magnetna rezonancija-tehničke postavke pregleda.....	23
4.5.Analiza magnetne rezonance.....	24
4.6.Obrada podataka, statistička analiza.....	26
5.REZULTATI.....	27
5.1.Karakteristike pacijenata i uočenih promjena.....	27

5.2.Kvantitativni farmakokinetički parametri kod omjera morfološki normalno tkivo prostate negativne kontrolne skupine-mišić i omjera morfološki normalno tkivo prostate sa karcinomom-mišić.....	29
5.3.Kvantitativni farmakokinetički parametri kod omjera karcinom-mišić i kod omjera morfološki normalno tkivo-mišić.....	30
5.4.Usporedba vrijednosti kvantitativnih farmakokinetičkih parametara omjera karcinom-mišić u perifernoj (per) i središnjoj zoni (sr).....	32
5.5.Predikcija karcinoma prostate.....	33
5.6.Kvantitativni farmakokinetički parametri kod omjera tkiva karcinom-mišić i omjera tkiva PIN visokog stupnja-mišić.....	36
5.7.Kvantitativni farmakokinetički parametri kod omjera morfološki normalno tkivo prostate-mišić i omjera PIN visokog stupnja-mišić.....	37
5.8.ADC vrijednost u tkivu karcinoma, morfološki normalnom tkivu prostate i PIN-u visokog stupnja.....	38
6.RASPRAVA.....	39
6.1.Porast incidencije karcinoma prostate i problem specifičnost i senzitivnosti dostupnih dijagnostičkih metoda.....	39
6.2.Uloga dinamičke kontrastne studije u multiparametrijskom pregledu prostate magnetskom rezonancom.....	40
6.3.Prostatična intraepitelna neoplazija visokog stupnja i uloga multiparametrijskog magneta prostate.....	47
6.4.Ograničenje.....	51
6.5.Originalnost istraživanja.....	52
7.ZAKLJUČAK.....	53
8.SAŽETAK.....	54
9.SUMMARY.....	57

10.LITERATURA.....	60
11.ŽIVOTOPIS.....	81

KRATICE

PSA Prostata specifični antigen

TRUS biopsija prostate Transrektalna ultrazvučno vođena biopsija prostate

BPH Benigna prostatična hiperplazija

DRE (engl. digital rectal exam) digitorektalni pregled

MR magnetska rezonanca

mpMR multiparametrijski pregled magnetskom rezonancijom

ADT androgen deprivacijska terapija

LHRH agonisti/antagonisti (engl.Luteinizing hormone-releasing hormone) agonisti/antagonisti hormona koji stimulira luteinizirajućí hormon

PIN prostatična intraepitelna neoplazija

T1 TSE T1 pulsna turbo spin echo sekvenca

T2 TSE T2 pulsne turbo spin echo sekvence

DWI (engl. diffusion weighted imaging), difuzijska sekvenca

DCE (engl. dynamic contrast enhanced), dinamička kontrastna studija

MRSI (engl. Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging;MRSI) spektroskopija magnetskom rezonancom

ESOR (engl.European Society of Urogenital Radiology;ESOR) Europskog radiološkog društva za urogenitalnu radiologiju

ACR (engl.American Collage of Radiology;ACR) Američko radiološko društvo

PI-RADS (engl.Prostate Imaging Reporting and Data System)

1.UVOD

1.1.Karcinom prostate, terapijske i dijagnostičke mogućnosti

Karcinom prostate je drugi po učestalosti karcinom u svijetu, širokog spektra kliničke prezentacije od potpuno indolentnog tijeka pa do izrazito letalnog oblika što ga čini petim najčešćim uzrokom smrti te prema tome predstavlja značajan javno zdravstveni problem (1,2).

Kako se stalno usavršava i razvija rana dijagnostika bolesti, tako raste i broj dijagnosticiranih karcinoma prostate, no većina novootkrivenih karcinoma ima nizak rizik progresije te stoga nisku stopu mortaliteta (3,4,5).

Hrvatska u usporedbi s drugim zemljama Europe ima umjerenu incidenciju ali visoki mortalitet od karcinoma prostate zbog kasnog otkrivanja bolesti što ukazuje na potrebu za učinkovitim mehanizmima ranog otkrivanja bolesti (6).

Najraniju ulogu u ranom otkrivanju pacijenata sa karcinomom prostate su imali laboratorijska dijagnostika odnosno prostata-specifičan antigen (PSA) dobiven iz uzoraka krvi, digitorektalni pregled i transrektalna ultrazvučno vođena (TRUS) biopsija prostate.

Biljeg iz krvi koji se koristi kod otkrivanja karcinoma PSA ,prvo je odobren 1986. godine kao tumorski biljeg za otkrivanje povratka bolesti kod bolesnika nakon radikalne prostatektomije, a tek 1996. godine se počeo koristiti u svrhu probira i otkrivanja novih slučajeva (7).

Normalnom vrijednosti PSA smatra se vrijednost ispod 4ng/ml (8). Kao i drugi tumorski biljezi tako i PSA ima svoja ograničenja po pitanju specifičnosti. Povišene vrijednosti mogu ukazivati na postojanje karcinoma prostate, no također mogu biti povećane uslijed prostatitisa, iritacije, benigne prostatične hiperplazije (BPH) te nedavne ejakulacije (9,10). Također, karcinom prostate može postojati i uz normalne vrijednosti PSA (8). Postoje i istraživanja koja ukazuju da pretilost može uvjetovati sniženu razinu PSA te istraživanja koja upućuju da digitorektalni pregled može uzrokovati porast PSA (11,12).

Najraširenija i iznimno pouzdana metoda dokazivanja karcinoma prostate je transrektalna ultrazvučno vođena biopsija prostate (TRUS) posebno u kombinaciji sa povišenim vrijednostima PSA i dvojbjenim nalazom digitorektalnog pregleda (DRE) . Izvodi se rutinski u većini ustanova, a radi se o invazivnoj metodi sa svim rizicima koje invazivna dijagnostika nosi, posebno od infekcije i krvarenja (13). Nedostatak je što TRUS biospija detektira oko 23-53%

karcinoma budući da se uzima nasumično točno određene brojka uzoraka na cijeli volumen prostate, a najveći problem za biopsiju predstavljaju karcinomi smješteni u prednjim segmentima prostate, središnjem dijelu žlijezde i krajnjem apikalnom dijelu (13). Osim toga, karcinom je često multicentričan i različitog stupnja invazivnosti, što može dovesti do pogrešne procjene stupnja bolesti ako se biopsijom uzme uzorak nižeg stupnja agresivnosti (14). Digitorektalni pregled na koji se oslanja ciljana biopsija je ograničen na površinske karcinome koji su dostupni pregledu dok oni smješteni u središnjem dijelu žlijezde nisu dostupni takvim pregledom. TRUS biopsija je naročito ograničen kod lezija smještenih u apikalnom dijelu i prednjim dijelovima prostatične žlijezde gdje korisnu ulogu imaju druge slikovne metode kao što je magnetska rezonanca. Prema nekim istraživanjima čak do 40% pacijenata s pronađenim karcinomskim žarišnim promjenama opisanim u prednjim dijelovima prostate na multiparametrijskom pregledu prostate magnetskom rezonancom, a koje su kasnije potvrđene ciljanom TRUS biopsijom, inicijalno je imalo negativan nalaz TRUS biopsije (14).

Slikovne metode kao što je multiparametrijska magnetska rezonanca (mpMR) prostate pomažu usmjeriti ciljanu biopsiju prema promjenama koje nasumičnom biopsijom ne bi bile obuhvaćene. Zahvaljujući visokoj prostornoj i kontrastnoj rezoluciji te mogućnosti multiparametrijske analize, magnetska rezonanca pruža mogućnost preciznije lokalizacije karcinoma, određivanja lokoregionalnog stupnja bolesti te navođenja ciljane biopsije.

Karcinom prostate ima široki biološki potencijal, a na temelju patohistološke analize uzoraka tkiva dobivenih biopsijom prostate određuje se stupanj agresivnosti bolesti. Neki pacijenti ubrzo nakon dijagnoze umiru od metastatske bolesti dok drugi bolesnici s istom dijagnozom imaju puno duži životni vijek (15). U podlozi te pojave je razlika u histološkom stupnju pronađenog karcinoma. Donald F. Gleason 1966.godine stvara jedinstveni sustav procjene karcinoma prostate temeljen na arhitektistici i morfologiji tumorskog procesa, svima poznata Gleason ljestvica (15,16). Taj se sustav kroz godine mijenjao i unaprjeđivao te danas koristimo posljednju inačicu iz 2014.godine (17,18,19).

Gleason ljestvica ima stupnjevanje od 1 do 5 kojima se opisuje koliko stanice karcinoma nalikuju na normalno zdravo tkivo. Što je zbroj niži to su stanice sličnije normalnom tkivu odnosno što je viši to su stanice abnormalnije. Gleason zbroj je poseban po tome što ne određuje karcinome prema najvišem histološkom stupnju već prema dva najzastupljenija histološka stupnja uočena u nekom tumorskom procesu(16). Kada se razluči koja dva histološka stupnja su u uzorku najzastupljenija, onaj koji je najbrojniji ide na prvo mjesto, a sljedeći po

zastupljenosti na drugo mjesto. Znači ako je Gleason zbroj nekog karcinoma $4+3=7$ to znači da u uzorku najviše prevladava histološki stupanj 4, a zatim stupanj 3. Što je veći Gleason zbroj to je tumor agresivniji te prema tome veća je vjerojatnost metastaziranja tumora. Uglavnom ukupan Gleason zbroj iznosi između 6 i 10. Ako iznosi 6 radi se o karcinomskim stanicama koje slične na normalne stanice odnosno imaju niski rizik agresivnog rasta. Gleason zbroj koji iznosi 7 ima srednji rizik agresivnog rasta, ovisi koji histološki stupanj prevladava. Ako je najčešći stupanj 3, bolja je prognoza i manja opasnost od agresivnog rasta nego ako je najčešći stupanj 4. Gleason zbroj koji je jednak ili veći od 8 upućuje na slabo diferencirani karcinom agresivnog rasta (18,19,20).

Karcinom prostate Gleason zbroja manjeg ili jednakog 6 se smatra karcinomom niskog stupnja (engl. low grade), koji nije klinički značajan te se u određenim okolnostima može izbjeći prostatektomija i osobe s tom dijagnozom pratiti (21).

Klinički značajan karcinom je onaj koji spada u jednu od tri kategorije: Gleason zbroj veći ili jednak 7, ekstraprostatično širenje bolesti ili volumen karcinoma veći od $0,5\text{cm}^3$ (22,23).

Muškarci oboljeli od agresivnijeg oblika karcinoma prostate liječe se kirurški ili zračenjem; prostatektomijom ili radioterapijom. Obje metode imaju svoje rizike i brojne neželjene posljedice uz gubitak kvalitete života osobe te je naglasak na razvijanju i usavršavanju mogućih metoda liječenja koja ne utječu negativno na kvalitetu života, kao što je žarišna ablacija ili aktivni nadzor (engl. active surveillance) za manje agresivne tumore (24). Prema tome točna procjena agresivnosti tumora od presudnog je značenja.

Metode procjene rizika i odluke o terapijskoj opciji temeljene su na kliničkom nalazu, vrijednosti PSA i patohistološkom nalazu (25). U potpunosti pouzdana metoda razlikovanja klinički značajnog karcinoma od onoga koji to nije ne postoji što za posljedicu ima veliku količinu neopravdanih prostatektomija s brojnim komplikacijama koje narušavaju kvalitetu života kao što su urinarna inkontinencija, seksualna disfunkcija, promjene u orgazmu, potencijalno skraćenje spolovila zbog skraćanja mokraćne cijevi, mogući razvoj limfedema, neplodnost, mogućnost razvoja ingvinalne hernije te brojne druge komplikacije (26-32). Također nisu zanemarivi psiho - socijalni problemi koji nastanu kao posljedica pada kvalitete života (33). Radikalnom prostatektomijom ozljede se živci zaduženi za erekciju, no čak i ako se uspiju očuvati živci, može im trebati 18 do 24 mjeseca kako bi se u potpunosti oporavili (34). Upravo to je razlog zašto neki pacijenti radije izabiru radioterapiju kao metodu liječenja. Budući da se impotencija ne javlja neposredno nakon početka radioterapije, psihološki im je

prihvatljiviji taj izbor, no nakon završetka radioterapije sljedeće tri godine produbljuje se proces ožiljkivanja koji zahvaća i neurovaskularni snop te se posljedice na seksualnu funkciju odgode na neko vrijeme (35).

Nekada je većina novootkrivenih karcinoma bila agresivna, a danas većina novootkrivenih karcinoma je niskog malignog potencijala (36). Uzimajući u obzir indolentan tijek karcinoma niskog stupnja postoji opasnost od prekomjernog i neopravdanog liječenja karcinoma onih bolesnika koji su mogli izbjeći prostatektomiju bez bojazni od daljnje progresije karcinoma (37). S druge strane postoji opasnost i od nedovoljnog liječenja mnogo agresivnijih karcinoma (37). Uzrok tim problemima prvenstveno je ograničenost dijagnostičkih mogućnosti i tehnika, a posljedica toga je da se gotovo polovina karcinoma ne uspije dijagnosticirati, dok se u trećine dijagnosticiranih podcijeni agresivnost tumora(38,39).

Budući da je TRUS biopsija ograničena za multicentrični karcinom te karcinom određenih lokacija, a također za sada ne postoji dovoljno pouzdani laboratorijski biljeg u krvi ili u urinu kojim bi se sa sigurnošću mogao dijagnosticirati karcinom prostate i procijeniti stupanj agresivnosti, naglasak je na razvijanju i unaprjeđivanju slikovnih metoda, posebno magnetske rezonance. Do sada se magnetska rezonanca pokazala kao vrlo obećavajuća radiološka slikovna metoda, što u samom otkrivanju karcinoma prostate, tako i u procjeni agresivnosti odnosno razlikovanju klinički značajnog karcinoma od karcinoma niskog stupnja. Tako radiolozi postaju ključna karika u procjeni rizika i odluci o daljnjem terapijskom postupanju s pacijentom.

O terapijskom izboru potvrđenog karcinoma prostate odlučuje tim kojeg čine urolog i onkolog. Odabir metode liječenja ovisi o brojnim čimbenicima kao što su tip i stadij karcinoma, moguće neželjene posljedice terapije, pacijentovo zdravstveno stanje, prisutnost drugih komorbiditeta te želje samoga pacijenta. Cilj je odabir pouzdane terapije s najvećom mogućnošću izlječenja i najmanjim neželjenim posljedicama po zdravlje i kvalitetu života bolesnika (40).

Za rani stadij karcinoma prostate (stadij 1 i 2) preporuka je aktivni nadzor budući da takvi karcinomi vrlo sporo rastu i može proći puno vremena prije nego nastupe simptomi. Kriteriji za procjenu kandidata za aktivni nadzor variraju, a čine ih PSA vrijednost, PSA gustoća, klinički TNM stadij, Gleason zbroj, broj pozitivnih uzoraka i postotak karcinomske infiltracije svakog uzorka (41).

Radioterapija (vanjska ili brahiterapija) i prostatektomija mogu također biti opcije. Ako je Gleason zbroj veći preporuča se prostatektomija i radioterapija ovisno o ukupnom zdravstvenom stanju bolesnika. Muškarci sa lokalno uznapredovalim karcinomom (stadij 3)

koji odaberu radioterapiju trebaju primiti androgen suprimirajuću terapiju tijekom 18 do 24 mjeseca, a kod pacijenata sa ekstraprostatičnim širenjem bolesti uobičajeno nakon prostatektomije slijedi radioterapija(41,42,43).

Kod starijih muškaraca čiji očekivani vijek života je kratak, osobe čiji karcinom ne izaziva značajne simptome te oboljeli koji imaju druge komorbiditete koji su značajniji za život i zdravlje, opcija je budno praćenje (engl.watchful waiting)(42,44).

Aktivni nadzor podrazumijeva kontrolu vrijednosti PSA svakih 3-6 mjeseci, digitorektalni pregled barem jednom godišnje i ponavljanje biopsija prvo unutar 6-12mjeseci, a potom svakih 2-5 godina. Ukoliko karcinom pokaže znakove progresije ili izaziva simptome pacijent se podvrgne operaciji.

Budno praćenje je opcija kod starijih pacijenata sa brojnim dodatnim komorbiditetima kod kojih očekivano trajanje života nije duže od 5 godina. Kod njih se ne provode rutinska kontrola vrijednosti PSA, digitorektalni pregled i ponavljane biopsije. Ukoliko pacijent razvije simptome može se uvesti terapija kao što je androgen deprivacijska terapija (ADT) (42,44).

Primjena androgen deprivacijske terapije temeljena je na činjenici da androgeni potiču rast karcinoma prostate te snižavanjem razine tih hormona se usporava rast karcinoma. Postoje kirurška kastracija obostranom orhidektomijom ili farmakokastracija lijekovima koji suprimiraju funkciju testisa. Učinak obostrane orhidektomije kojom se kirurški odstranjuje izvor testosterona je trajan i nepovratan. Kandidati za ADT su pacijenti sa uznapredovalim karcinomom koji su na radioterapiji te pacijenti kojima su nakon prostatektomije otkrivene karcinomske stanice u limfnim čvorovima (42,45).

Od lijekova koriste se LHRH agonisti koji sprečavaju da testisi prime signale iz tijela za stvaranje testosterona uz prednost što je učinak reverzibilan i funkcija testisa se oporavlja nakon izvjesnog vremena od 6 do 24 mjeseca nakon prestanka primjene terapije(45). Nedostatak ove terapije je što prvo dolazi do porasta razine testosterona u tijelu pa prema tome može doći do porasta aktivnosti karcinomskih stanica u tijelu što izaziva simptome pogotovo kod oboljelih sa metastazama u kostima. Postoje i LHRH antagonisti koji također sprečavaju produkciju testosterona u testisima ali mnogo brže od LHRH agonista i bez početnog porasta razine testosterona, a njihov nedostatak je mogućnost alergijske reakcije (42,45) . Za razliku od LHRH agonista i antagonista koji snižavaju razinu testosterona u krvi, antiandrogeni sprječavaju vezanje testosterona na androgene receptore (42,45). Antiandrogeni se daju oboljelima koji imaju hormonski osjetljiv karcinom prostate što znači da stanice karcinoma reagiraju na terapiju

supresije testosterona no ne koriste se sami kao terapija karcinoma prostate. Antiandrogeni se mogu koristiti i u kombinaciji sa bilateralnom orhidektomijom, budući da se i nakon orhidektomije nastavlja proizvodnja manje količine testosterona u nadbubrežnim žlijezdama. Također može se koristiti u kombinaciji sa LHRG agonistima kako bi se spriječio učinak koji nastane zbog početnog porasta razine testosterona kod primjene LHRH agonista (42,45).

Antiandrogena terapija se uglavnom koristi tijekom cijelog života ili dok ne prestane imati odjek na karcinom no prema novijim smjernicama preporuča se periodična primjena antiandrogene terapije, odnosno daje se tijekom nekog vremena, najčešće 6 mjeseci, a zatim se prestane kako bi se oporavila razina testosterona u tijelu. Primjena lijeka se ponavlja u slučaju porasta vrijednosti PSA (42,46).

Cilj ovakvog načina primjene antiandrogene terapije je smanjiti nuspojave koje se pojavljuju primjenom ove terapije, a nepovoljno utječu na kvalitetu života (42,45-47). Nuspojave nestaju prestankom primjene terapije, a uključuju: erektilnu disfunkciju, smanjenje libida, intervale vrućine i znojenja, ginekomastiju, depresiju, kognitivnu disfunkciju i gubitak pamćenja, debljanje, gubitak mišićne mase, osteoporozu ili osteopeniju te metabolički sindrom kojeg čine pretilost, visoka razina kolesterola u krvi i visoki krvni tlak čime raste rizik od srčanih bolesti, moždanog udara i dijabetesa (42,45,47).

Kod uznapredovalog karcinoma prostate ili kastracijski rezistentnog može se primijeniti kemoterapija koja također ima brojne nuspojave koje ovise o svakom pacijentu i o vrsti primijenjenog lijeka, a neke od njih su: bol, mučnina, povraćanje, proljev, otežana defekacija, gubitak apetita, gubitak kose, spolna disfunkcija, anemija, poremećaji na razini živčanog sustava, kognitivne i biheviorističke promjene, i slično (42,48).

1.2.Prostatična intraepitelna neoplazija

Prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) visokog stupnja (engl.high grade) predstavlja prekancerozu odnosno promjenu sa malignim potencijalom (49). PIN, podliježe procesu maligne transformacije tijekom kojeg se stanice postupno mijenjaju od benignih do malignih.

Prostatična intraepitelna neoplazija je definirana kao neoplastični rast epitelnih stanica unutar postojećih benignih acinusa ili kanalića (50). Također PIN visokog stupnja nerjetko se javlja istovremeno i sa adenokarcinomom prostate zbog čega je postojanje PIN-a u uzorcima biopsije prihvaćena i česta indikacija za ponavljanje biopsije (51-54).

PIN ima svoj sustav ocjenjivanja gdje razlikujemo tri stupnja od kojih prvi stupanj koji se smatra niskim stupnjem većina patologa niti ne opisuje budući da nema rizik od maligne promjene dok drugi i treći stupanj se smatraju PIN-om visokog stupnja (50). Dokazano je da PIN visokog stupnja i karcinom prostate dijele neke zajedničke karakteristike kao što su genetičke i molekularne promjene te neke patohistološke karakteristike (50,55-57).

U tkivu prostate gdje je prisutan PIN promijenjeno je okolno vezivo u smislu veće gustoće mikrožilja što ukazuje na to da PIN producira čimbenike koji potiču neoangiogenezu koja je jedan od glavnih obilježja karcinoma prostate (58,59).

Budući da PIN visokog stupnja i karcinom prostate često postoje istovremeno u tkivu prostate te da PIN visokog stupnja može s vremenom napredovati u invazivni karcinom, preporuke su da se biopsija prilikom koje je dokazan PIN visokog stupnja bez karcinoma, mora ponoviti ubrzo ili nakon nekog određenog vremenskog razdoblja (60).

Prednost ako se PIN visokog stupnja otkrije, osim praćenja i ranog otkrivanja progresije u karcinom, je i mogućnost ranog pristupanja liječenju koja stanje može potencijalno držati pod kontrolom. Neka istraživanja pokazuju veliku učinkovitost katehina zelenog čaja u prevenciji razvoja karcinoma prostate kod muškaraca sa dijagnozom PIN-a te također u usporavanju rasta dokazanog karcinoma (61-63).

Što se tiče kemoprevencije istraživanja pokazuju slab ili nikakav učinak na PIN (64).

PIN je pronađen i u vrlo mladih muškaraca u njihovim 20-im i 30-im godinama te prethodi razvoju karcinoma za više od 10 godina (65).

Transrektalna ultrazvukom vođena biopsija je zlatni standard za dijagnosticiranje i otkrivanje PIN-a kao i karcinoma (66). Progresija PIN-a visokog stupnja u invazivni karcinom ne mora biti praćena porastom vrijednosti PSA (67).

Trenutno ne postoji pouzdana neinvazivna metoda otkrivanja i praćenja pacijenata s PIN-om visokog stupnja, a za pacijente je otežavajuća okolnost što moraju prolaziti ponavljane biopsije sa ciljem otkrivanja karcinoma te su istraživanja usmjerena na otkrivanje pouzdanije neinvazivne metode za praćenje ovih pacijenata (68).

1.3. Magnetska rezonanca

Magnetska rezonanca (MR) svoju ulogu u dijagnostici pacijenata sa karcinomom prostate i okolnog tkiva ima još od 1982. godine prošlog stoljeća, a korišten je uređaj gustoće magnetskog toka 0,08 Tesla (69,70). Na početku je pregled bio zasnovan samo na procjeni morfoloških karakteristika tkiva primjenom T1 pulsne turbo spin echo sekvence (T1 TSE) i T2 pulsne turbo spin echo sekvence (T2 TSE), a uloga mu je bila okolna procjena bolesti osoba s prethodno biopsijom dokazanim karcinomom prostate, no pregled je bio ograničen u razlikovanju benignih promjena i klinički značajnog karcinoma od onog koji to nije.

Razvojem tehnologije dolazi i do unapređenja magnetske rezonance, proizvodnje sve snažnijih uređaja, pojavljuju se nove funkcionalne sekvence kao što su dinamička kontrastna studija (engl. Dynamic Contrast Enhancement; DCE), difuzija (engl. Diffusion Weighted Imaging; DWI) i spektroskopija magnetskom rezonancom (engl. Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging; MRSI) što je dovelo do razvoja koncepta multiparametrijskog pregleda prostate temeljenog na kombinaciji navedenih tehnika (72). Prema tome 2007. godine AdMeTech fundacija je ustrojila međunarodnu skupinu za MR prostate koju su činili veliki svjetski stručnjaci iz Europskog radiološkog društva za urogenitalnu radiologiju (engl. European Society of Urogenital Radiology; ESOR) i Američkog radiološkog društva (engl. American College of Radiology; ACR) sa zadaćom standardizacije protokola snimanja i pisanja radiološkog nalaza (71). Tako nastaje PI-RADS (engl. Prostate Imaging Reporting and Dana System) v.1 2012. godine, zatim 2016. godine PI-RADS v.2, a 2019. godine ažurirana je i PI-RADS v.2.1 (72,73,74).

Multiparametrijski pregled prostate magnetskom rezonancijom (mpMR prostate) omogućuje preciznu lokalizaciju žarišnih promjena prostate, njihovu karakterizaciju i procjenu kliničke značajnosti sa ciljem preciznije biopsije i smanjenja neželjenih posljedica neopravdane upotrebe invazivnih dijagnostičkih metoda, prekomjerne i suviše terapije ali i podmaklog otkrivanja karcinoma prostate (72).

Prema nedavnim istraživanjima negativna prediktivna vrijednost multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancijom je 92%, pozitivna prediktivna vrijednost 52%, senzitivnost 96% i specifičnost 36% (75). Druga istraživanja koja su korelirala nalaz mpMR prostate i nalaz patohistološkog nalaza, utvrdila su da je PI-RADS v2 točna u otkrivanju 94-95% karcinoma prostate volumena većeg od 0,5 mL, dok je kod otkrivanja karcinoma Gleason zbroja većeg ili jednakog 4+3=7 a koji je volumenom manji ili jednaki 0,5 mL pokazao točnost 20-26% (76).

Uloga mpMR prostate i PI-RADS kategorizacije je bitna i kod procjene odluke o prestanku aktivnog praćenja posljedično progresiji karcinoma, kao dodatna informacija za procjenu potrebe ponovne biopsije kod pacijenata s prethodno negativnim nalazom biopsije te kod otkrivanja ekstraprostatičnog širenja karcinoma prostate inicijalno nižeg stupnja (77,78,79). Osim što daje informacije o morfologiji prostate i okolnog tkiva, mpMR također daje funkcionalne informacije o metaboličkoj aktivnosti tumora primjenom spektroskopije, informacije o tumorskoj angiogenezi primjenom dinamičke kontrastne studije te celularnosti tumora primjenom difuzijske tehnike(72).

1.4.PI-RADS

PI-RADS kategorizacija koristi ljestvicu od pet kategorija temeljenih na vjerojatnosti postojanja klinički značajnog karcinoma: PI-RADS 1 vrlo niska vjerojatnost (klinički značajan karcinom je vrlo malo vjerojatan), PI-RADS 2 niska vjerojatnost (klinički značajan karcinom je malo vjerojatan), PI-RADS 3 intermedijarna vjerojatnost (postojanje klinički značajnog karcinoma se ne može pouzdano ocijeniti), PI-RADS 4 visoka vjerojatnost (klinički značajan karcinom je vjerojatan), PI-RADS 5 vrlo visoka vjerojatnost (klinički značajan karcinom je vrlo vjerojatan) (72, 73,74).

Biopsija se u pravilu razmatra kod promjena kategoriziranih kao PI-RADS 4 ili 5, kod promjena kategoriziranih kao 1 i 2 u pravilu se ne radi biopsija, dok za PI-RADS 3 kategoriju jasne smjernice ne postoje budući da se osim nalaza magneta prostate moraju uzeti u obzir i drugi faktori kao laboratorij i klinički nalaz. Upravo iz tih razloga u PI-RADS v2.1. ne postoje preporuke za daljnje postupanje (74).

Prema PI-RADS kategorizaciji za otkrivanje klinički značajnog karcinoma periferne zone glavnu ulogu ima difuzija dok dinamička kontrastna studija u perifernoj zoni ima ulogu samo kod kategorije PI-RADS 3 gdje pozitivan nalaz dinamičke kontrastne studije podiže kategoriju na PI-RADS 4 (74).

Što se tiče tranzicijske zone glavnu ulogu ima T2 TSE pulsna sekvenca, a potom tek difuzijska sekvenca. U slučaju kategorije PI-RADS 2 na T2 TSE pulsnoj sekvenci, ako je nalaz na difuzijskoj sekvenci manji ili jednak kategoriji 3, ostaje ukupna kategorija PI-RADS 2 a ako je nalaz na difuzijskoj sekvenci veći ili jednak kategoriji 4 onda je ukupna kategorija PI-RADS 3. Također kod kategorije PI-RADS 3 na T2 TSE pulsnoj sekvenci ako je nalaz na difuziji manji

ili jednak kategoriji 4 onda ostaje PI-RADS 3, a ako je nalaz na difuziji kategorije 5 onda je ukupna kategorija PI-RADS 4 (74).

1.5. Tehnika multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancom

Najadekvatniji protokol multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancom još uvijek je predmet istraživanja i rasprava sa ciljem postizanja najkvalitetnijeg pregleda u najkraćem vremenskom trajanju pretrage (80,81). Razlikujemo klasičnu i funkcionalnu tehniku pregleda. Klasičnu tehniku čine morfološke visokorezolucijske pulsne T1 pulsna turbo spin echo sekvenca (T1 TSE) i T2 pulsna turbo spin echo sekvence (T2 TSE), a funkcionalnu trenutno spektroskopija, dinamička kontrasta studija (DCE) i difuzijska sekvenca (DWI) (80). No potrebno je napomenuti da PI-RADS v2 isključuje upotrebu spektroskopije kao dio rutinskog pregleda (73). Mnoge rasprava se vodi i oko pitanja treba li multiparametrijski pregled prostate magnetskom rezonancom isključiti iz standardnog protokola primjenu intravenskog kontrastnog sredstva, odnosno dinamičku kontrastnu studiju (82,83).

Pregled se može raditi na uređaju gustoće magnetskog toka 1,5T uz primjenu endorektalne zavojnice ili na uređaju gustoće magnetskog toka 3T. Endorektalna zavojnica omogućava kvalitetniju rezoluciju na uređaju gustoće magnetskog toka 1,5T te stoga ima svoju jasnu dijagnostičku vrijednost, dok na uređaju gustoće magnetskog toka 3T je korisna ali ne i nužna (84,85). Postoje istraživanja koja čak ukazuju na veću incidenciju lažno pozitivnih nalaza primjenom endorektalne zavojnice na uređaju gustoće magnetskog toka 3T (86,87).

Što se tiče potrebnog vremenskog razmaka između biopsije i mpMR prostate smjernice su različite. Prema nekim istraživanjima pregled se može raditi nakon što prođu četiri tjedna od biopsije budući da postbioptičko krvarenje i prostatitis mogu uvelike ometati odnosno umanjiti kvalitetu procjene (88-91). Postoje i istraživanja koja smatraju kako postbioptičko krvarenje umanjuje preciznost samo T2 TSE pulsne sekvence, no ne i drugih tehnika kao što je difuzija i dinamička kontrastna studija, te prema tome da ukupna točnost mpMR prostate, koji je pretraga sastavljena od kombinacije spomenutih tehnika pregleda, nije umanjena (92). No službene preporuke su da ipak treba biti razmak od šest tjedana kada god je to moguće (72).

Prostata je na T1 TSE pulsnoj sekvenci ujednačenog intermedijarnog intenziteta signala, no anatomiju žlijezde se ne može izdiferencirati (93). Ova sekvenca se snima u transverzalnoj ravnini i koristi se za uočavanje krvarenja i patološki uvećanih limfnih čvorova uz ilijačne krvne žile te uz aortu i donju šuplju venu, zatim za otkrivanje koštanih metastaza u zdjelici te za

procjenu opsega postbioptičkog krvarenja u prostatičnoj žlijezdi (93). Postoji mišljenje da se u zonama krvarenja nalazi uredno tkivo prostate što je potkrijepljeno hipotezom kako visoke vrijednosti citrata u benignom tkivu produljuju poluvijek raspada krvnih produkata u tkivu prostate (94).

1.5.1. Morfološke sekvence multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancom

U procjeni morfologije i anatomije prostate koristi se visoko rezolucijska T2 pulsna turbo spin echo sekvenca (T2 TSE) koja se snima u transverzalnoj, koronarnoj i sagitalnoj ravnini odnosno u sve tri međusobno okomite ravnine radi što preciznije anatomske lokalizacije uočenih promjena (95,96). Preporuča se debljina sloja 4mm na 1,5T odnosno 3mm na 3T uređaju, bez razmaka između slojeva sa veličinom polja pregleda (engl. Field Of View, FOV) 12-20cm koje obuhvaća cijelu prostatu i sjemene mjehuriće. (72.). Preporučeno vrijeme odjeka (engl. Time of Echo ;TE) je između 100 i 130 ms kako bi se postigla maksimalna kontrastnost između periferne zone i središnje zone te između benignih i malignih promjena uz vrijeme ponavljanja (engl. Time of Repetition;TR) između 2 i 5s (96).

Prostata se anatomski dijeli u kaudokranijalnom smjeru na apikalni, midglandularni i bazalni dio (72). Histološki razlikujemo četiri zone: prednju fibromuskularnu stromu, perifernu zonu, tranzicijsku zonu oko uretre i centralnu zonu oko ejakulatornih kanalića (97,98). U tranzicijskoj zoni nastaje tek 20% karcinoma, no u njoj nastaju noduli u sklopu benigne prostatične hiperplazije (BPH), dok u perifernoj zoni nastaje 70% karcinoma prostate (99).

Uredna periferna zona na T2 TSE sekvenci ima visoki intenzitet signala zbog velikog udjela tekućinom ispunjenih žljezdanih kanalića i acinarnih dijelova za razliku od centralne žlijezde koja je niskog intenziteta signala ili izointenziteta signala u usporedbi sa intenzitetom signala mišića zbog manjeg udjela žljezdane komponente no može biti i heterogenog izgleda zbog prisutnosti nodula i cista u sklopu benigne prostatične hiperplazije (96).

Nekada su se tranzicijska i centralna zona zajednički nazivale centralna žlijezda budući da se smatralo kako ih nije moguće razlikovati slikovnim metodama, međutim istraživanja su pokazala da zahvaljujući sve kvalitetnijoj rezoluciji pregleda te dvije zone je moguće razlikovati, a centralnu zonu vidimo kao homogenije T2 hipointenzivnu (100).

Prostata je od okolnog tkiva odvojena fibromuskularnom ovojnicom koja je T2 hipointenzivna, nepotpuna u anteriornom i apikalnom dijelu prostatične žlijezde a zajedno sa neurovaskularnim

snopovima koji su smješteni na 5 i 7 sati cirkumferencije prostate, i seminalnim vezikulama predstavlja put ekstraprostatičnog širenja karcinoma. Bitno je uočiti i napisati u radiološki nalaz ako postoje znakovi ekstraprostatičnog širenja budući da to, osim što mijenja stadija bolesti sa T2 na T3, također mijenja tijek operacije. Ukoliko ne postoji invazija neurovaskularnog snopa onda se neurovaskularni snop tijekom operacije može sačuvati i tako pacijent može zadržati veću kvalitetu života (101)

Budući da je uredna periferna zona visokog intenziteta signala na T2 TSE pulsnoj sekvenci, karcinom prostate smješten u njoj lako se izdvaja kao hipointenzivna neoštro ograničena ili okrugla žarišna promjena. Međutim, nalaz hipointenzivne promjene u perifernoj zoni nije specifičan za karcinom budući da druge žarišne promjene kao žarišni prostatitis, krvarenje, atrofija i ožiljne promjene koje su sve benigne, izgledaju isto (102). Otkrivanje karcinomskih žarišta u centralnoj žlijezdi T2 TSE pulsnom sekvencom je puno teži zadatak budući da su i stromalna komponenta benigne prostatične hiperplazije i karcinomska žarišta niskog intenziteta signala, no karcinomska žarišta imaju neke karakteristične oblike rubova i neoštre granice kao i izraženije nizak intenzitet signala na ADC mapi koji korelira sa agresivnošću tumora (103). Karcinomska žarišta karakteristično imaju neoštre brisane rubove, kao znak brisanog ugljena (engl. erased charcoal) ili znak zamrljanog otiska prsta (engl. smudgy fingerprint) ili imaju spikulirani oblik, lentikularan oblik te oblik kaplje vode (104).

Iako je senzitivnost visokorezolucijske T2 TSE pulsne sekvence za karcinom prostate velika, njezina specifičnost je niska, što je rezultiralo uvođenjem dodatnih tehnika snimanja, kao što su difuzijska sekvenca i dinamička kontrastna studija kao dio rutinskog protokola, a u cilju povećanja specifičnosti pregleda (105).

1.5.2. Difuzijska sekvenca i ADC mapa

Difuzijska sekvenca je gradijenta sekvenca temeljena na drugačijim principima od klasičnih pulsnihih sekvenci. Difuzijom se proučava kretanje molekula vode u vremenskom intervalu između primjene dva difuzijska gradijenta (106). Kretanje molekula vode je slobodno u jednostavnim tekućinama, no u biološkom tkivu je ograničeno uglavnom otporom koji pružaju membrane stanica koje su hidrofobične i predstavljaju zapreku kretanju molekula vode u ekstracelularnom prostoru. Prema tome što je veća gustoća stanica to je restrikcija difuzije molekula vode izraženija (106).

Karcinom prostate zbog svoje hipercelularnosti pokazuje restrikciju difuzije, odnosno što je karcinom agresivniji restrikcija difuzije je izraženija, što difuzijsku sekvencu čini obećavajućim biomarkerom agresivnosti karcinoma (107).

Kako bi se mjerilo kretanje molekula vode, najčešće korištena sekvenca je single-shot echo-planar-imaging spin-echo pulsna sekvenca (108).

Primjenjuju se gradijentni pulsevi različite snage, a što je veće snage primijenjeni gradijent, odnosno što je veća b vrijednost, to je veća senzitivnost difuzijske sekvence za kretanje molekula vode, te manje prevladava efekt T2 prosijavanja (engl. T2 shine through) vidljiv kod benignih promjena, a koji se vidi na nižim b vrijednostima. Drugi manje učinkovit način eliminiranja efekta T2 prosijavanja je smanjiti TE ($TE < 90\text{ms}$) (109).

Kvalitativni pristup procjeni difuzijske sekvence kod pregleda prostate magnetskom rezonancom se sastoji od vizualne procjene restrikcije difuzije pri čemu se koristimo sa dva seta podataka: ADC mapom koja je derivat difuzijske slike i b vrijednošću. Primijenjena b vrijednost treba biti veća ili jednaka $800 - 1000 \text{ s/mm}^2$ budući da velika b vrijednost omogućuje veću razliku kontrasta unutar tkiva zbog različitog utišanja signala molekula vode u različitim tkivima (110).

Neka istraživanja su dokazala najveću učinkovitost u otkrivanju karcinoma prostate pri b vrijednostima 1500 s/mm^2 i 2000 s/mm^2 , zato što benigne promjene kao prostatitis ili benigna hiperplazija prostate koji pokazuju visok intenzitet signala pri nižim b vrijednostima, pri vrijednostima iznad 1500 imaju nizak intenzitet signala, no kod kreiranja ADC mape iste ultravisoke b vrijednosti nisu pokazale prednost te b vrijednosti iznad 1000 s/mm^2 ne bi trebale biti uključene u kreiranje ADC mape, već ukoliko se radiolog odluči uključiti ih u protokol snimanja zbog njihove dijagnostičke značajnosti, potrebno ih je snimiti kao zasebnu sekvencu (111-113). Također nedostatak korištenja tako visokih vrijednosti je povećanje artefakata zbog dužeg vremena snimanja.

Izvor artefakata i lošije kvalitete slike je i prisutnost zraka u rektumu zbog čega je bitno da rektum u trenutku pregleda bude prazan (114).

Iz najmanje dvije b vrijednosti računalni program izradi ADC mapu. Vrijednost na ADC mapi je u inverznom odnosu sa najvećom b vrijednosti na DWI i može se kvantificirati (96.).

Iako su brojna istraživanja potkrijepila teoriju kako karcinom prostate ima značajno niže ADC vrijednosti od benignih promjena koje variraju između $0,98 \pm 0,22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ do $1,39 \pm 0,23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, također postoje istraživanja koja pokazuju da je ponekad teško na temelju ADC

vrijednosti razlikovati karcinom od prostatitisa te klinički značajan karcinom od karcinoma koji nije klinički značajan (115-122).

Difuzijska sekvenca svoju ulogu ima i kod karcinoma u tranzicijskoj zoni kao pomoćna sekvenca gdje se gleda zajedno sa nalazom na T2 TSE sekvenci (123).

1.5.3. Spektroskopija

Spektroskopija je funkcionalna slikovna tehnika kojom procjenjujemo omjer metabolita u tkivu prostate na temelju procjene porasta vršne vrijednosti odgovarajuće frekvencije u spektru (96). Kao i kod drugih tumorskih procesa tako i kod karcinoma prostate, mijenja se sastav metabolita u tkivu. Najvažniji metaboliti čije koncentracije određujemo su citrat (2,6 ppm), kolin (3.1 ppm) i kreatin (3.0 ppm) (124).

U normalnom tkivu prostate postoje visoke vrijednosti citrata kojeg stvaraju prostatične epitelne stanice dok su vrijednosti kolina niske. U tumorskom procesu nalazimo nisku vrijednost citrata te povišenu vrijednost kolina koji je marker promjena u staničnoj membrani dok se kreatin ne mijenja značajnije između zdravog tkiva i tumorskog procesa te predstavlja konstantnu vrijednost (124).

Za razliku od inače češće korištene jednovokselne (engl. single voxel) ili 2D tehnike spektroskopije, kod prostate se spektroskopija izvodi primjenom 3D tehnike snimanja zasnovane na kemijskom pomaku (engl. 3D chemical shift) i spektroskopije volumne lokalizacije (engl. pointresolved spectroscopy; PRESS). Prvo se izabire volumen od interesa na temelju T2 TSE sekvence koja nam daje informacije o morfologiji prostatične žlijezde. PRESS volumen od interesa (engl. box) treba uključivati tkivo prostate uz eliminaciju okolnog tkiva. Sam PRESS volumen od interesa se definira primjenom tri ekscitacijska pulsa u sve tri ravnine, a na rubovima volumena od interesa se primjenjuju saturacijske trake kao bi se eliminirao signal okolnog tkiva naručito periprostatične masti i seminalnih vezikula (96).

Za dobivanje kvalitetnog spektra te za adekvatnu supresiju signala vode i masti bitna je homogenost magnetnog polja, izraženije na uređaju gustoće magnetskog toka 3T kod kojeg je izraženiji efekt artefakta osjetljivosti (engl. susceptibility) (124).

Za točno tumačenje dobivenog spektra potrebno je poznavati anatomiju i fiziologiju zona prostate budući da normalna centralna i tranzicijska zona imaju značajno niže razine citrata

nego periferna zona te tkivo uz ejakulatorne kanaliće, uretru i seminalne vezikule može sadržavati visoke razine kolina zbog prisutnosti glicerofosfokolina u tim strukturama (125).

Svakom volumnom elementu, odnosno vokselu, dodjeljuju se izmjerene vrijednosti. U perifernoj zoni voksel sa omjerom kolin-kreatin/citrate (CC/C) većim od dvije standardne devijacije u odnosu na prosječne vrijednosti se smatra moguće malignim, dok ako je taj omjer iznad tri standardne devijacije u odnosu na prosječnu vrijednost smatra se vjerojatno malignim (125).

Iako se spektroskopija pokazala kvalitetnom u razlikovanju karcinoma prostate od benignog tkiva, postoje istraživanja koje su dokazala kako spektroskopija nema značajan doprinos u otkrivanju i lokalizaciji karcinoma prostate u odnosu na konvencionalnu T2 TSE snimku (126,127).

Spektroskopija se pokazala više korisnom u stupnjevanju karcinoma prostate, odnosno procjeni stupnja agresivnosti (128). Neka ograničenja spektroskopije, kao ne mogućnost sigurnog razlikovanja benignog od malignog tkiva, dovele su do toga da se spektroskopija izvodi samo kao opcionalna tehnika u nekim ustanovama te nije uključena u PI-RADS 2.0 kategorizaciju (125).

1.5.4. Dinamička kontrastna studija

Dinamička kontrastna studija (DCE) je dio multiparametrijskog magnetna prostate kojim možemo dobiti informacije o vaskularizaciji uočenih promjena te o permeabilnosti krvnih žila (96). Brojna istraživanja su se bavila senzitivnošću i specifičnošću DCE studije u otkrivanju karcinoma prostate i rezultati su širokog raspona sa specifičnošću od 74-96% te senzitivnošću od 46-96%, ovisno o tehnici snimanja, veličini tumora, dijagnostičkim kriterijima i slično (126-130).

Neoangiogeneza je ključna komponenta rasta karcinoma(131). Kako karcinom raste postoji pojačana potreba za nutritivnim tvarima zbog čega agresivniji tumori molekularnim mehanizmima potiču stvaranje faktora vaskularne permeabilnosti i faktora rasta vaskularnog endotela (engl. Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF) što potiče rast novih žila no te žile su neorganizirane, propusne i nisu kao žile u zdravom tkivu (132,133). To se na DCE sekvenci prikazuje brzim ranoarterijskim kontrastnim nakupljanjem u žarišnoj promjeni te brzim ispiranjem kontrasta (134,135).

Dinamičku kontrastnu studiju se izvodi T1 brzom gradijentnom (engl.gradient-echo;GRE) sekvencom prije, za vrijeme i nakon intravenske aplikacije kontrastnog sredstva na bazi niskomolekularog gadolinijevog kelata (136). Bitna je dobra vremenska i prostorna rezolucija pa prema PI-RADS v2 kategorizaciji postoje standardi izvođenja ove pretrage koji sugeriraju primjenu 2D ili 3D T1 GRE sekvence (preferira se 3D), sa TR < 100ms, TE < 5ms, debljinom sloja 3mm, bez preskakanja slojeva, širinom prozora pogleda (engl.Field Of View;FOV) koji uključuje cijelu prostatu i seminalne vezikule, ravninske dimenzije (engl.in plane dimension) $\leq 2\text{mm} \times \leq 2\text{mm}$, vremenskom rezolucijom $\leq 10\text{s}$ (preferira se <7s), ukupnim vremenom snimanja $\geq 2\text{minute}$ (136,137). Što se tiče doze kontrasta preporuča se 0,1mmol/kg , a brzina apliciranja 2-3cm³/s prilikom kontinuiranog snimanja (74).

Kontrastno sredstvo koje se nalazi u krvnim žilama i u okolnom izvanstaničnom prostoru djeluje tako da skraćuje T1 vrijeme relaksacije tkiva što se vidi kao porast intenziteta signala na dinamičkoj kontrastnoj studiji. Također i količina protoka krvi utječe na taj porast intenziteta signala, pa prema tome porast intenziteta signala predstavlja kombiniranu sliku perfuzije i permeabilnosti u tkivu (138).

Analiza dinamičke kontrastne studije može biti kvalitativna, semikvantitativna ili kvantitativna (96). U trenutno važeću PI-RADS v.2 kategorizaciju uključena je kvalitativna vizualna analiza koja je najjednostavnija za primjenu budući da ne zahtijeva poseban računalni program već se može analizirati u sustavu za pohranu slika(engl.Picture Archiving and Communication System; PACS), a analizira se tako da se u promjenama koje su prethodno uočene na T2 TSE i DWI sekvenci , traži ranoarterijsko kontrastno nakupljanje u seriji snimaka nastalih DCE studijom. Ako se uoči nakupljanje u promjenama koje su sumnjive na T2 TSE i DWI sekvenci onda se nalaz kvalitativne DCE studije smatra pozitivnim, međutim ako se ne uoči ranoarterijsko nakupljanje kontrasta ili se uoči difuzno nakupljanje koje ne odgovara lokaciji sumnjive promjene onda je nalaz kvalitativne DCE studije negativan(138). Problem je nemogućnost zadovoljavajuće univerzalne standardizacije ove metode te nalaz najviše ovisi o liječniku koji analizira DCE studiju (139).

Druga metoda je semikvantitativna metoda kojom analiziramo kinetiku nakupljanja kontrasta u uočenoj promjeni odnosno dolazak kontrastnog sredstva (engl.wash-in), ispiranje kontrastnog sredstva (engl.wash-out), vrijeme postizanja vršne vrijednosti (engl.Time To Peak;TTP) te vršno bojanje (engl.Peak Enhancement; PE) (96). Pomoću posebnog računalnog programa na

temelju izmjerenih vrijednosti izrađuju se krivulje promjene intenziteta signala u vremenu snimanja (engl. time-signal intensity curve). Postoje tri tipa krivulje: tip 1 je perzistentna krivulja kod koje postoji postepeni porast nakupljanja kontrasta i ona je karakteristična za benigne promjene, tip 2 krivulje kod koje postoji rano i naglo nakupljanje kontrasta nakon kojeg slijedi plato, a može se vidjeti i kod benignih i kod malignih žarišnih lezija te tip 3 krivulje kod koje imamo rano i naglo nakupljanje kontrasta nakon kojeg slijedi ispiranje kontrastnog sredstva i taj tip krivulje predočuje postojanje karcinoma prostate (138).

Druga mogućnost prikazivanja i analiziranja parametara dobivenih semikvantitativnom metodom su parametrijske obojane mape koje se spajaju sa T2 TSE sekvencama radi lakše anatomske orijentacije (140).

Nedostatak ove metode je što se vrijednosti procjenjuju samo na temelju promjene intenziteta signala, bez fiziološkog ili empirijskog modela, a promjena intenziteta signala u tkivu ovisi o parametrima sekvence, o dozi i vrsti kontrasta te o karakteristikama samog tkiva (136).

Nedostatak ove metode također je slaba mogućnost razlikovanja benignog od malignog procesa budući da se sve tri krivulje mogu vidjeti i u benignom i u malignom tkivu, zatim prema nekim istraživanjima upitna reproducibilnost i točnost metode te potreba za postojanjem posebnog računalnog programa (141). Upravo zbog tih razloga semikvantitativna metoda koja je inicijalno bila uključena u PI-RADS v.1., izbačena je iz PI-RADS v.2.

Treća metoda je kvantitativna metoda koja je najsofisticiranija metoda analize dinamičke kontrastne studije temeljena na mjerenju farmakokinetičkih parametara primjenom jednog od farmakokinetičkih modela, a najčešće je korišten Tofts-ov model (138,142).

Parametri koji se dobivaju Tofts-ovim modelom su K_{trans} (konstanta transendotelijalnog transfera kontrastnog sredstva iz intravaskularnog prostora u ekstravaskularni ekstracelularni prostor), K_{ep} (konstanta transendotelijalnog transfera kontrasta iz ekstravaskularnog ekstracelularnog prostora natrag u intravaskularni prostor), V_p (volumen plazme u odnosu na ukupni volumen tkiva), V_e (volumen ekstravaskularnog ekstracelularnog prostora tumora)(96,143-146). Ti parametri daju podatke o permeabilnosti vaskulature u uočenoj promjeni (143-146). Dobivene vrijednosti parametara se također mogu prikazati parametrijskim obojanim mapama spojenim sa T2 TSE sekvencama radi lakše anatomske orijentacije i analize uočene promjene.

Ovom metodom izrađuju se krivulje promjene koncentracije kontrastnog sredstva u vremenu snimanja (engl. time-concentration curve). Intenzitet signala na snimkama magnetske rezonance

nije proporcionalan koncentraciji kontrasta, te stoga farmakokinetički modeli uzimaju u obzir količinu i koncentraciju kontrasta kao i vrijeme dolaska kontrasta u opskrbnu krvnu žilu (engl. Arterial Input Function; AIF) (96,136,147).

Istraživanja su pokazala povećane vrijednosti K_{trans} -a i K_{ep} -a kod karcinoma prostate u odnosu na normalno tkivo prostate, no te vrijednosti treba gledati multiparametrijskim pristupom, odnosno u kombinaciji sa preostalim sekvencama mpMR pregleda sukladno PI-RADS kategorizaciji (148,149).

Ova metoda također zahtijeva poseban računalni program koji je za sada slabije dostupan u svakodnevnoj kliničkoj praksi, produljuje vrijeme potrebno za analizu snimaka magnetske rezonance te kao i kod računanja parametara semikvantitativne metode može davati abnormalan nalaz i kod benignih promjena kao što su noduli kod BPH ili kod prostatitisa (150).

Upravo iz tih razloga ova metoda nije bila uključena niti u PI-RADS v.1. niti PI-RADS v.2., no istraživanja koja se bave ovom metodom pokazuju prednosti ove metode te mogućnost njezine implementacije u svakodnevnu kliničku praksu. Kod pregleda magnetskom rezonancom drugih organskih sustava ova metoda se pokazala korisnom i primjenjivom (152-155)

Osim nedovoljne specifičnosti, te nedostatka standardizacije prilikom izvođenja, nedostatak DCE studije je i produljenje trajanja samog pregleda zbog čega nastaju artefakti pomicanja, artefakti peristaltike crijeva i punjenja mokraćnog mjehura što za posljedicu ima pomjeranje slike između susjednih slojeva te buku u kontrastnim krivuljama no računalni programi za obradu snimljenih podataka mogu to donekle ispraviti (156).

Trenutno u PI-RADS v.2. kategorizaciji dinamička kontrastna studija ima jasnu primjenu jedino kod lezija periferne zone karakteriziranih na DWI kao PI-RADS 3, gdje ukoliko postoji ranoarterijsko kontrastno nakupljanje uočene promjene, ona prelazi u kategoriju PI-RADS 4, a ukoliko nema bojanja ostaje kategorija PI-RADS 3 (74).

Kod žarišnih promjena u tranzicijskoj zoni, prema PI-RADS v.2. DCE studija nema ulogu no svejedno se savjetuje zabilježiti kakav je nalaz dinamičke kontrastne studije u tranzicijskoj zoni (74).

Također DCE studija ima ulogu u otkrivanju recidiva nakon provedene radioterapije ili radikalne prostatektomije (157-160).

Neka istraživanja su pokazala da postoji korelacija nalaza dobivenog dinamičkom kontrastnom studijom multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancom kod karcinoma prostate i patohistološkog nalaza (127,130).

Istraživanja na uređaju gustoće magnetskog toka 1,5T i 3T pokazala su kako DCE studija povećava specifičnost ukupnog mpMR prostate u odnosu na T2 pulsnu sekvencu (150, 161,162).

Ako se izolirano gleda samo DCE studija, ona pokazuje nisku specifičnost i senzitivnost, no kombinirana sa drugim sekvencama kao što su DWI i T2, povećava specifičnost i senzitivnost ukupnog pregleda (163-165).

2.HIPOTEZA

Vrijednosti obilježja kvantitativne dinamičke kontrastne studije su značajno različita u karcinomu prostate u odnosu na zdravo tkivo. Unutarnji obturatori mišić, manje podložan heterogenosti strukture, u odnosu na tkivo prostate, a podrijetla vaskularne opskrbe ograncima unutarnje ilijačne arterije kao i prostata, može poslužiti kao referentno tkivo za normalizaciju i komparaciju dobivenih vrijednosti.

PIN, kao proliferativni proces drugačiji od zdravog tkiva prostate i od karcinoma, ima drugačije parametre dinamičke kontrastne studije u odnosu na karcinom i/ili morfološki zdravo tkivo.

3.CILJEVI

Cilj ove studije je

1. Ispitati postoji li značajna razlika u vrijednostima kvantitativnih farmakokinetičkih obilježja u odnosu na morfološki zdravo tkivo prostate i unutarnji obturatorni mišić
2. Ispitati postoji li granična vrijednost porasta kvantitativnih parametara dinamičke kontrastne studije u odnosu na unutarnji obturatorni mišić sumnjiva za klinički signifikantni karcinom, unutar koje ćemo imati 100% nađenih karcinoma, a najmanji mogući postotak lažno pozitivnih nalaza
3. Ispitati postoji li granična vrijednost porasta kvantitativnih parametara dinamičke kontrastne studije u odnosu na unutarnji obturatorni mišić koja ukazuje na benignu leziju, odnosno unutar koje je najmanja vjerojatnost postojanja klinički signifikantnog karcinoma.
4. Ispitati postoji li moguća uloga kvantitativne analize dinamičke kontrastne studije kod PIN-a , te razlike u vrijednosti parametara u odnosu na karcinom i morfološki zdravo tkivo prostate

4.METODE I ISPITANICI

Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Osijek u Osijeku 9. lipnja 2020. godine (broj:R2-6974/2020) te Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta J.J.Strossmayera u Osijeku 15. prosinca 2020. godine (URBROJ:2158-61-07-20-178;KLASA: 602-04/20-08/07). Istraživanje je provedeno na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC Osijek na uređaju za magnetnu rezonanciju Simens Magnet 3T MRI system ,Simens AG,Healthcare Sector.

4.1.Ustroj studije

Studija je presječna studija sa povijesnim podacima.

4.2.Ispitanici

Ovom studijom obuhvaćeno je ukupno 190 muškaraca pregledanih multiparametrijskim magnetom prostate na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od 1.mj.2016. do 9.mj.2021. U studiju su uključeni pacijenti kojima je nakon multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancom označenog kao PI-RADS kategorija 3,4 ili 5 učinjena ciljana biopsija kojom se dokazao karcinom prostate Gleason zbroja $3+3=6$ ili većeg zbroja, koji je jednostran bez nasuprotne diseminacije ili ekstraprostatične propagacije i pacijenti kojima je nakon multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancom označenog kao PI-RADS kategorija 3,4 ili 5 učinjena ciljana biopsija kojom se dokazala prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) bez karcinoma u istoj prostati. Za negativnu kontrolnu skupinu zdravih pacijenata uključni kriteriji su bili nalaz biopsije prije pregleda magnetskom rezonancom negativan na karcinom prostate sa nalazom magneta prostate kategorije PI-RADS 1 ili 2, uravnotežena vrijednost PSA i nalaz digitorektalnog pregleda koji nije sumnjiv na karcinom. Pacijenti koji imaju nalaz kategorije PI-RADS 1 i 2 ne upućuju se na biopsiju nego im se uglavnom prate vrijednosti PSA i nalaz digitorektalnog pregleda.

Isključni kriteriji su utvrđeno kronično bubrežno zatajenje s povišenim vrijednostima ureje i kreatinina zbog čega je bila kontraindicirana aplikacija intravenskog kontrastnog sredstva (ukupno 1 pacijent), pacijenti sa karcinomom prostate koji su prethodno prošli terapiju (ukupno

1 pacijent), pacijenti sa tehnički neadekvatnim ili nepotpunim mpMR pregledom (njih 2), pacijenti koji imaju multiparametrijskim pregledom prostate magnetskom rezonancom uočenu leziju kategorije PI-RADS 3, 4 ili 5 bez dostupnog nalaza biopsije, biopsija nije učinjena ili učinjenom biopsijom nije dokazan PIN ili karcinom (njih 37).

Konačan broj pacijenata kojima je poslije multiparametrijskog magneta prostate označenog kao PI-RADS 3, PI-RADS 4 ili PI-RADS 5 učinjena ciljana biopsija i patohistološkom dijagnozom nađena prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) je 39 sa 48 fokusa, a pacijenta kojima je poslije multiparametrijskog magneta prostate označenog kao PI-RADS 3, 4 ili 5 učinjena ciljana biopsija ili prostatektomija i patohistološkom dijagnozom nađen karcinom prostate Gleason zbroja $3+3=6$ ili više je 56 sa 70 fokusa. Ukupan broj pacijenata kontrolne skupine je 54.

Podaci se prikupljaju iz medicinske dokumentacije i dostupnog slikovnog materijala.

Laboratorijski parametri i patohistološki nalaz su preuzeti iz bolničkog sustava ili dostavljeni od strane pacijenata.

Od svih pacijenata su uzeti osnovni laboratorijski podaci obrađenih uzoraka krvi, koji su prethodno učinjeni u sklopu pripreme za dijagnostički postupak ili za kontrolu kod urologa odnosno vrijednosti uree i kreatinina te vrijednosti prostata specifičnog antigena (PSA).

4.3. Kontrastno sredstvo

Kroz desnu antekubitalnu venu aplicirano je 0,2ml/kg kontrastnog sredstva na bazi gadolinija (gadoterate meglumine ;Dotarem, Guerbet, Paris, France), protoka 4ml/s automatskim injektorom, nakon čega je slijedilo 20ml fiziološke otopine također protoka 4ml/s.

4.4. Magnetna rezonancija- tehničke postavke pregleda

Prostata je analizirana na uređaju za magnetnu rezonanciju Simens Magnet Skyra 3T MRI System, Simens AG, Healthcare Sector koristeći protokol preporučan od strane ACR-a. Endorektalna zavojnica nije korištena.

Prokol čine sljedeće sekvence: T2 sekvenca u tri ravnine (veličina vokseli 0,6x0,6x3,5mm; veličina regije od interesa 200mm; debljina sloja 3,5mm; TR 7500,0 ms; TE 101 ms; nagib 160°), T1 sekvenca u transverzalnoj ravnini (veličina vokseli 0,4x0,4x3,5mm; veličina regije od

interesa 200mm; debljina sloja 3,5mm; TR 700,0ms; TE 12ms; nagib 160°), T1 sekvenca za limfne čvorove u transverzalnoj ravini (veličina vokseli 0,6x0,6x5,0mm; veličina regije od interesa 325mm; debljina sloja 5,0mm; TR 1120,0ms; TE 13ms; nagib 150°) difuzijska sekvenca (b50/700/1400s/mm²: veličina vokseli 1,9x1,9x4,0mm; veličina regije od interesa 220mm; debljina sloja 4mm; TR 4500ms; TE 61,0ms; EPI faktor 114) i ADC mapa u transverzalnoj ravini, B1 mapa za T1 mapiranje (veličina vokseli 5,9x5,9x5,0mm; veličina regije od interesa 380mm; debljina sloja 5mm; TR 3480,0ms; TE 1,97ms; nagib 8°) T1 sekvenca sa višestrukim kutevima okretanja ("multiple flip angle") za T1 mapiranje (veličina vokseli 0,7x0,7x2,0mm; veličina regije od interesa 260mm; debljina sloja 2mm; TR 5,00ms; TE 1,71ms; nagib 1- 2°; nagib 2-10°) te dinamička kontrastna sekvenca u transverzalnoj ravini.

Postavke dinamičke kontraste sekvence su sljedeće: veličina vokseli 1,4x1,4x3,5mm; veličina regije od interesa 260mm; debljina sloja 3,5mm; TR 5,00ms; TE 1,77ms; nagib 15°; broj mjerenja 35).

4.5. Analiza magnetne rezonance

Analiza mpMR prostate napravljena je od strane dvoje specijalista radiologa jednog s 18 godina radiološkog iskustva, drugog sa 6 godina radiološkog iskustva, sukladno smjernicama ACR-a i PI-RADS kategorizacije (Prostate Imaging- Reporting and Data System) koja je bila važeća u trenutku pregleda.

Računalni program korišten za analizu snimljenih podataka multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancom je Siemens Syngo.via WebViewer v2018.1.5.0.

Parametri dobiveni kvantitativnom farmakokinetičkom analizom su K_{trans} (konstanta transfera kontrastnog sredstva iz intravaskularnog prostora u ekstravaskularni ekstracelularni prostor), K_{ep} (konstanta transfera kontrastnog sredstva iz ekstravaskularnog ekstracelularnog prostora u intravaskularni), V_e (volumen ekstravaskularnog ekstracelularnog prostora) i iAUC (inicijalno područje ispod gadolinijske koncentracijske krivulje).

Promjene su nađene analizom morfoloških sekvenci (T1 i T2 sekvenca) zatim detaljnije karakterizirane analizom funkcionalnih sekvenci (DWI, ADC mapa te dinamička kontrastna studija) na temelju čega je određena PI-RADS kategorizacija i procijenjen lokoregionalni stadij

bolesti. Za lokaliziranje promjena na dinamičkoj kontrastnoj studiji kao referentna sekvenca je korištena T2 sekvenca.

Za svakog pacijenta ručno je označena regija od interesa (engl. Region Of Interest; ROI).

Navedeni parametri (K_{trans} , K_{ep} , V_e , $iAUC$) su mjereni u pronađenoj promjeni koja je biopsijom učinjenom nakon multiparametrijskog magneta prostate označenog kao PI-RADS 3,4 ili 5 utvrđena kao karcinom Gleason zbroja $3+3=6$ ili više te PIN visokog stupnja, zatim u morfološki zdravom tkivu prostate pacijenata sa karcinom i kontrolne skupine te u unutarnjem obturatornom mišiću. Nakon što su izmjerene vrijednosti u navedenim tkivima računali su se omjeri dobivnih vrijednosti u pronađenoj promjeni (PIN visokog stupnja ili karcinom) i morfološki zdravom tkivu prostate sa dobivenim vrijednostima u mišiću.

Kod računanja kvantitativnih farmakokinetičkih parametara navedeni računalni program koristi Toftsov model sa standardiziranom populacijski baziranom arterijskom ulaznom funkcijom (engl. Arterial Input Function; AIF).

Navedenim računalnim programom iz izmjerenih podataka su izrađene krivulje i parametrijske obojane mape radi lakšeg vizualnog uočavanja promjene kontrastnog nakupljanja i ispiranja.

Istraživanje je obuhvatilo promjene periferne i središnje zone prostate.

U perifernoj zoni promjena se kategorizirala pretežito na temelju promjene intenziteta signala na DWI sekvenci - od blage, preko umjerene do izražene restrikcije difuzije. Za promjene periferne zone označene kao PI-RADS 3, ukoliko je uočeno ranoarterijsko kontrastno nakupljanje za vrijeme dinamičke kontrastne studije nalaz je označen kao PI-RADS 4.

U središnjoj zoni promjena se pretežito kategorizirala na temelju morfološkog prikaza na T2 sekvenci gdje su suspektne promjene one koje su niskog intenziteta signala, neoštro ograničene ili lentikularne forme, a za promjene označene kao PI-RADS 3, u slučaju postojanja restrikcije difuzije koja bi bila kategorizirana kao PI-RADS 5, ukupna kategorija je podignuta na PI-RADS 4, dok za lezije s manjom kategorijom restrikcije difuzije, ostala je ukupna kategorija PI-RADS 3.

Budući da se dinamička kontrastna studija snima na samom kraju multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancom, prije početka snimanja dinamičke kontrastne studije pacijenti su mirno ležali u uređaju za magnetsku rezonancu oko sat vremena, prema tome perfuzijski efekt koji nastaje uslijed aktivnosti mišića se pretpostavlja da je minimalan.

Ukupno oko 45-60 minuta vremena je bilo potrebno za analizu svakog pojedinog pacijenta.

4.6. Obrada podataka, statistička analiza

Koristio se programski jezik R - <https://cran.r-project.org/>.

Za komparaciju kvantitativnih podataka farmakokinetičkih obilježja između omjera karcinom-mišić, morfološki normalno tkivo-mišić i PIN-mišić kao i za ispitivanje statističke značajnosti razlike u lokalizaciji karcinoma prostate (periferna zona ili tranzicijska zona) te postojanja statistički značajne razlike u ADC vrijednosti između morfološki normalnog tkiva prostate, karcinoma i PIN-a koristio se neparametrijski Mann-Whitney U-test. Razina značajnosti je postavljena na 0,05. Statistička zavisnost između varijabli ispitala se pomoću Spermanovnog koeficijenta korelacije ranga. Logistička regresija se koristila za analizu mogućnosti korištenja individualnih obilježja u identifikaciji bolesnog tkiva te za evaluaciju dijagnostičke izvedbe farmakokinetičkih obilježja kod razlikovanja karcinoma prostate od morfološki zdravog tkiva prostate kao i za odabir najprediktivnijeg modela baziranog na kvantitativnim farmakokinetičkim obilježjima.

Za procjenu kvalitete modela koristili su se uobičajeni indikatori kao što su Akaike informacijski kriterij (engl. Akaike Information Criterion, AIC) i područje ispod ROC krivulje (engl. Area Under the ROC Curve, AUC).

Također specifičnost i senzitivnost su se računali za svaku moguću graničnu vrijednost a optimalna granična vrijednost se istražila uz pomoć Youdenovog indeksa.

Korištene su metoda koje ne pretpostavljaju normalnost razdiobe podataka.

Odabrana veličina uzorka (70 lezija po grupi, tj. 140 ukupno) osigurat će jakost Mann-Whitney U testa od barem 85% na razini značajnosti 0,05 i veličini efekta od 0,5 (izračunato korištenjem G*Power aplikacije). Također, taj broj podataka je dovoljno velik za primjenu logističke regresije. Za uspoređivanje karcinoma i PIN-a odabrana veličina uzorka (48 lezija PIN-a i 70 lezija karcinoma) osigurat će jakost testa na razini 80% uz veličinu efekta 0,5 i razinu značajnosti 0,05.

5.REZULTATI

5.1.Karakteristike pacijenata i uočenih promjena

U grupi pacijenata sa karcinomom prostate srednja dob je bila 67 godina (raspon između 42 i 83 godine). Srednja PSA vrijednost je bila 14,47ng/ml (raspon između 1,64 i 64,3).

Ukupan broj pacijenata sa biopsijom i/ili prostatektomijom dokazanim karcinom prostate Gleason zbroja $3+3=6$ ili višeg nakon multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancom je bio 56 sa ukupno 70 lezija, 39 u perifernoj zoni, 31 u tranzicijskoj zoni (10 pacijenata s Gleason zbrojem $4+3=7$, 28 pacijenata sa Gleason zbrojem $3+4=7$, 27 pacijenata sa Gleason zbrojem $3+3=6$, 4 pacijenta s Gleason zbroja $4+4=8$ i 1 pacijent s Gleason zbrojem $5+3=8$).

Ukupan broj pacijenata negativne kontrolne skupine je bio 54.

Ukupan broj pacijenata sa biopsijom dokazanim PIN-om nakon multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancom je bio 39 sa ukupno 48 lezija, 7 u perifernoj zoni, 41 u tranzicijskoj zoni. Deskriptivna statistika kvantitativnih farmakokinetičkih parametara kod omjera karcinom-mišić, normalno tkivo-mišić i PIN-mišić prikazana je u tablici 5.1

Tablica 5.1. Deskriptivna statistika kvantitativnih farmakokinetičkih parametara kod omjera karcinom-mišić, normalno tkivo-mišić i PIN-mišić (Ca-karcinom prostate; N-morfološki normalno tkivo; PIN- prostatična interepitelna neoplazija).

	Tkivo	K_{trans}	K_{ep}	iAUC	V_e
N	Ca	70	70	70	70
	N	70	70	70	70
	PIN	48	48	48	48
Aritmetička sredina	Ca	3,63	1,51	3,53	3,14
	N	9,83	3,54	8,26	3,96
	PIN	8,89	4,95	5,896	6,87
Medijan	Ca	3,06	0,980	2,93	3,04
	N	7,14	2,01	6,84	3,58
	PIN	6,71	1,99	4,703	5,20
Standardna devijacija	Ca	2,17	1,74	2,09	1,80
	N	6,40	5,27	4,98	2,37
	PIN	6,11	15,0	4,488	4,71
Minimum	Ca	1,19	0,152	0,419	0,185
	N	3,19	0,319	1,06	0,400
	PIN	2,29	0,396	0,419	1,22
Maksimum	Ca	11,2	10,7	11,8	9,02
	N	28,8	31,1	25,6	11,2
	PIN	31,2	105	25,581	24,1

Spearmanovim testom korelacije ranga svi kvantitativni parametri su u pozitivnoj korelaciji osim K_{ep} i V_e gdje nije bilo statistički značajne monotone veze (Tablica 5.2.). Spearmanov koeficijent korelacije ranga za K_{trans} i K_{ep} je bio 0,558(p-value<0,001), za K_{trans} i iAUC 0,782 (p-value<0,001), za K_{trans} i V_e 0,395(p-value<0,001), za K_{ep} i iAUC 0,609 (p-value<0,001), za K_{ep} i V_e -0,037 (p-value 0,662) i za iAUC i V_e 0,429 (p-value<0,001).

Tablica 5.2. Korelacijski matriks farmakokinetičkih parametara

		K_{trans}	K_{ep}	iAUC	V_e
K_{trans}	Spearman's rho	—			
	p-value	—			
K_{ep}	Spearman's rho	0.558	—		
	p-value	< .001	—		
iAUC	Spearman's rho	0.782	0.609	—	
	p-value	< .001	< .001	—	
V_e	Spearman's rho	0.395	-0.037	0.429	—
	p-value	< .001	0.662	< .001	—

5.2. Kvantitativni farmakokinetički parametri kod omjera morfološki normalno tkivo prostate negativne kontrolne skupine-mišić i omjera morfološki normalno tkivo prostate sa karcinomom-mišić

Razlike u vrijednostima farmakokinetičkih parametara u normalnom tkivu negativne kontrolne skupine i zrcalnom morfološki normalnom tkivu prostate sa unilateralnim karcinomom Mann-Whitney U testom nisu bile statistički značajne za K_{trans} ($p=0,896$), K_{ep} ($p=0,828$), iAUC ($p=0,340$) i V_e ($p=0,679$). Deskriptivna statistika kvantitativnih farmakokinetičkih parametara kod omjera morfološki normalno tkivo prostate negativne kontrolne skupine- mišić i omjera morfološki normalno tkivo prostate sa karcinomom-mišić je prikazana u tablici 5.3.

Tablica 5.3. Deskriptivna statistika kvantitativnih farmakokinetičkih parametara kod omjera morfološki normalno tkivo prostate negativne kontrolne skupine- mišić (NC) i omjera morfološki normalno tkivo prostate sa karcinomom-mišić (N).

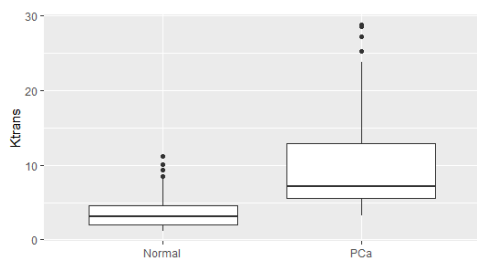
	ROI	K_{trans}	iAUC	V_e	K_{ep}
Ukupan broj	N	70	70	70	70
	NC	54	54	54	54
Aritmetička sredina	N	3,66	3,14	3,53	1,51
	NC	3,64	3,37	3,31	1,65
Medijan	N	3,14	3,04	2,93	0,980
	NC	3,26	3,37	3,09	1,10
Standardna devijacija	N	2,20	1,80	2,09	1,74
	NC	2,07	1,43	1,92	2,71
Minimum	N	1,19	0,185	0,419	0,152
	NC	1,15	0,771	0,404	0,167
Maksimum	N	11,2	9,02	11,8	10,7
	NC	11,5	7,45	11,7	19,4
25. percentila	N	2,01	1,79	1,97	0,696
	NC	2,34	2,42	2,08	0,688
50. percentila	N	3,14	3,04	2,93	0,980
	NC	3,26	3,37	3,09	1,10
75. percentila	N	4,58	4,39	4,48	1,52
	NC	4,23	4,10	3,79	1,56

5.3. Kvantitativni farmakokinetički parametri kod omjera karcinom-mišić i kod omjera morfološki normalno tkivo-mišić

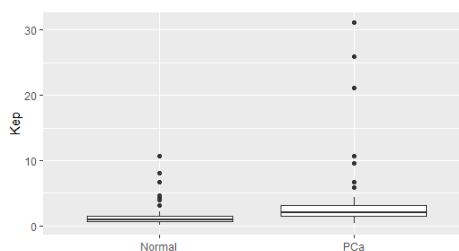
U tablici 5.4. prikazana je deskriptivna statistika kvantitativnih farmakokinetičkih parametara kod omjera karcinom-mišić i normalno tkivo-mišić. Razlika u vrijednostima farmakokinetičkih parametara kod omjera karcinom-mišić i normalno tkivo-mišić Mann-Whitney U testom je bila statistički značajna za K_{trans} , K_{ep} i iAUC, za V_e nije bilo statistički značajne razlike (slika 5.1 a-d).

Tablica 5.4. Kvantitativni farmakokinetički parametri kod omjera karcinom-mišić (PCa) i morfološki normalno tkivo-mišić (N), AS-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija, Min-minimum, Max-maksimum

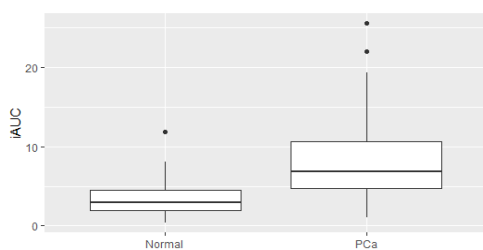
ROI	AS		Medijan		SD		Min		Max		p-value
	N	Pca	N	Pca	N	Pca	N	Pca	N	Pca	
K_{trans}	3,63	9,83	3,06	7,14	2,17	6,4	1,19	3,19	11,2	28,8	$1,226 \cdot 10^{-15}$
K_{ep}	1,51	3,54	0,98	2,01	1,74	5,27	0,152	0,319	10,7	31,1	$5,192 \cdot 10^{-9}$
iAUC	3,53	8,26	2,93	6,84	2,09	4,98	0,419	1,06	11,8	25,6	$2,686 \cdot 10^{-12}$
V_e	3,14	3,96	3,04	3,58	1,8	2,37	0,185	0,4	9,02	11,2	0,05088



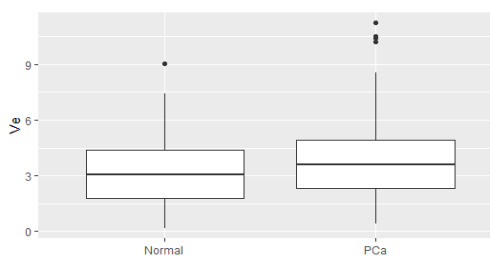
a) $p=1,226 \cdot 10^{-15}$



b) $p=5,192 \cdot 10^{-9}$



c) $p=2,686 \cdot 10^{-12}$



d) $p=0,05088$

Slika 5.1a-d Razlika u vrijednosti kvantitativnih farmakokinetičkih parametara kod omjera morfološki normalno tkivo prostate-mišić (Normal) i karcinom-mišić (PCa): a) K_{trans} , b) K_{ep} , c) iAUC, d) V_e

5.4. Usporedba vrijednosti kvantitativnih farmakokinetičkih parametara omjera karcinom-mišić u perifernoj (per) i središnjoj zoni (sr)

Mann-Whitney U test nije potvrdio postojanje statistički značajne razlike u vrijednostima omjera farmakokinetičkih parametara između karcinoma u perifernoj i tranzicijskoj zoni (tablica 5.5.). Iz dobivenog rezultata proizlazi kako lokacija karcinoma prostate u perifernoj ili središnjoj zoni ne utječe na vrijednosti kvantitativnih farmakokinetičkih parametara.

Tablica 5.5. Kvantitativni farmakokinetički parametri omjera karcinom u perifernoj zoni (per)-mišić i karcinom u središnjoj zoni (sr)-mišić (min-minimalna vrijednost; AS-aritmetička sredina; SD-standardna devijacija; max-maksimalna vrijednost)

		per	sr	p
K_{trans}	min	3,189	3,373	0,4307
	medijan	6,68	9,18	
	AS	8,973	10,903	
	SD	5,873	6,952	
	max	28,786	28,524	
K_{ep}	min	0,5964	0,319	0,4238
	medijan	1,9764	2,045	
	AS	2,9023	4,35	
	SD	4,098	6,437	
	max	25,8947	31,123	
iAUC	min	1,057	1,162	0,1988
	medijan	6,25	7,277	
	AS	7,66	9,022	
	SD	4,716	5,281	
	max	22	25,581	
V_e	min	0,4	0,853	0,4854
	medijan	3,446	3,581	
	AS	3,836	4,114	
	SD	2,502	2,225	
	max	10,517	11,236	

5.5. Predikcija karcinoma prostate

Za analizu mogućnosti korištenja pojedinačnih varijabli u identifikaciji karcinoma prostate koristila se logistička regresija koja je pokazala da najveću samostalnu prediktivnu vrijednost ima K_{trans} (AIC=129; AUC=0,892;), zatim $iAUC$ (AIC=141; AUC=0,843) potom K_{ep} (AIC=183; AUC=0,786). V_e samostalno nema statistički značajnu prediktivnu vrijednost u identifikaciji karcinoma (AIC=193; AUC=0,596).

Prema Youdenovom indeksu granična vrijednost za K_{trans} je 0,3048456 (specifičnost 72,86%; senzitivnost 91,43%), za K_{ep} 0,4112993 (specifičnost 54,28%; senzitivnost 92,86%), $iAUC$ 0,4216619 (specifičnost 75,72%; senzitivnost 82,86%).

Granična vrijednost K_{trans} -a izražena na ovaj način može biti prevedena u vrijednost varijable uz pomoć sljedećeg modela : $\ln(\theta/(1-\theta)) = -3,046 + 0,559 K_{trans}$; odnosno $K_{trans} = (1/0,559)(\ln(\theta/(1-\theta)) + 3,046)$ gdje je θ ranije navedena granična vrijednost. Uporabom ovog modela za θ vrijednost 0,3048456, granična vrijednost porasta vrijednosti K_{trans} -a u leziji u odnosu na mišić indikativna za razlikovanje karcinoma od normalnog tkiva je porast od 3,97 puta (specifičnost 72,8%; senzitivnost 91,43%).

Za stvaranje modela s većom točnošću, K_{trans} i $iAUC$ su kombinirani uz pomoć logističke regresije. Ovaj model je za generiranu graničnu vrijednost 0,438, pokazao vrijednost AIC 125, AUC 0,900, točnost 84,3%, specifičnost 85,7% i senzitivnost 82,9%. Odnosno onaj model pokazuje niži AIC i veći AUC u odnosu na samostalnu uporabu pojedinih varijabli, što znači da je model kvalitetniji. U tablici 5.6. nalazi se prikaz procjene parametara u modelu.

Različite granične vrijednosti su izražene u terminima skorova ($Skore = -3,505 + 0,413 K_{trans}$ Omjer + 0,245 $iAUC$ Omjer) (tablica 5.7.). Prema Youdenovoj metodi predložena je granična vrijednost -0,2996502 sa specifičnošću 81,43% i senzitivnošću 87,14%. To znači da uporabom ove granične vrijednosti 12,8% karcinoma prostate se ne bi detektirali. Ispitali smo kakvu bi senzitivnost i specifičnost pretrage imali ako uzmemo druge moguće granične vrijednosti odnosno ako želimo 100% senzitivnost ili 100% specifičnost pregleda. Ako uzmemo graničnu vrijednost od -1,19002 možemo očekivati 100% detektiranih karcinoma ali također i 35,7% lažno pozitivnih nalaza. Ako uzmemo za graničnu vrijednost 2,701215 sa 100% specifičnošću, imali bi senzitivnost 37,2% što znači da se 62,8% karcinoma prostate ne bi uočilo. Tablica 7 pokazuje različite testirane granične vrijednosti sa pripadajućom senzitivnošću i specifičnošću po redu veličine.

Tablica 5.6. Prikaz procjene parametara u modelu

Model Fit Measures

Model	Devijanca	AIC	R²_{Mcf}
1	119	125	0.385

Model koeficijenti - Ca

Prediktor	Procjena	SE	p
Intercept	-3.505	0.627	< .001
K _{trans}	0.413	0.117	< .001
iAUC	0.245	0.114	0.032

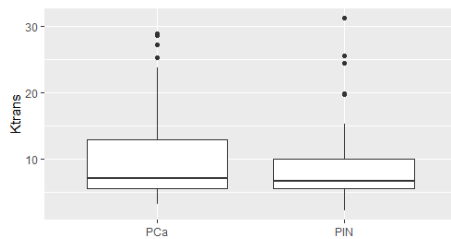
Procjena predstavlja log vjerojatnost "Ca = 1" naspram "Ca = 0"

Tablica 5.7. Granične vrijednosti izražene u terminima skorova

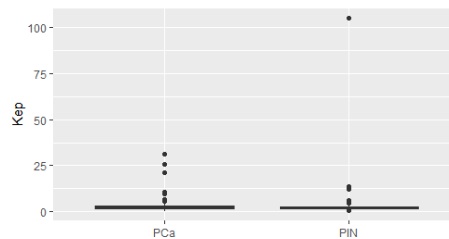
threshold	specificity	sensitivity	threshold	specificity	sensitivity	threshold	specificity	sensitivity
-Inf	0	1	-1.02836	0.657143	0.928571	0.790096	0.885714	0.514286
-2.66082	0.014286	1	-0.99241	0.671429	0.928571	0.88953	0.9	0.514286
-2.60261	0.028571	1	-0.9603	0.671429	0.914286	1.068.181	0.9	0.5
-2.54941	0.057143	1	-0.93245	0.671429	0.9	1.255.032	0.9	0.485714
-2.49298	0.071429	1	-0.88728	0.685714	0.9	1.44787	0.914286	0.485714
-2.45695	0.085714	1	-0.82679	0.7	0.9	1.608311	0.914286	0.471429
-2.41877	0.1	1	-0.80529	0.714286	0.9	1.675484	0.928571	0.471429
-2.40226	0.128571	1	-0.73248	0.714286	0.885714	1.707437	0.942857	0.471429
-2.36022	0.142857	1	-0.63989	0.728571	0.885714	1.767669	0.942857	0.457143
-2.29757	0.171429	1	-0.50382	0.742857	0.885714	1.826922	0.957143	0.457143
-2.26143	0.185714	1	-0.38712	0.757143	0.885714	1.848011	0.957143	0.442857
-2.22523	0.2	1	-0.38122	0.757143	0.871429	1.853801	0.971429	0.442857
-218.518	0.214286	1	-0.36084	0.771429	0.871429	1.889338	0.971429	0.428571
-2.16566	0.228571	1	-0.32833	0.785714	0.871429	1.924979	0.971429	0.414286
-2.15905	0.242857	1	-0.31344	0.8	0.871429	1.971379	0.985714	0.414286
-2.12335	0.257143	1	-0.29965	0.814286	0.871429	2.158728	0.985714	0.4
-2.09039	0.271429	1	-0.27972	0.814286	0.857143	2.429778	0.985714	0.385714
-208.069	0.285714	1	-0.25624	0.828571	0.857143	2.593167	0.985714	0.371429
-2.04931	0.3	1	-0.22884	0.828571	0.842857	2.701215	1	0.371429
-1.94698	0.314286	1	-0.21765	0.828571	0.828571	2.788138	1	0.357143
-1.85676	0.328571	1	-0.21384	0.828571	0.814286	2.860594	1	0.342857
-1.82167	0.342857	1	-0.15951	0.828571	0.8	3.157402	1	0.328571
-1.79188	0.357143	1	-0.10085	0.828571	0.785714	3.564984	1	0.314286
-1.77311	0.371429	1	-0.08079	0.828571	0.771429	3.838291	1	0.3
-1.76021	0.385714	1	-0.0595	0.828571	0.757143	4.049049	1	0.285714
-1.7595	0.4	1	0.006473	0.842857	0.757143	4.211528	1	0.271429
-1.73558	0.414286	1	0.07838	0.857143	0.757143	4.403541	1	0.257143
-1.61963	0.442857	1	0.134185	0.857143	0.742857	4.616431	1	0.242857
-1.52305	0.471429	1	0.1768	0.857143	0.728571	4.718711	1	0.228571
-1.48687	0.485714	1	0.179736	0.857143	0.714286	4.829765	1	0.214286
-1.44573	0.5	1	0.188782	0.857143	0.7	4.93425	1	0.2
-1.42846	0.514286	1	0.213936	0.871429	0.7	5.067708	1	0.185714
-1.41623	0.528571	1	0.253011	0.871429	0.685714	5.429023	1	0.171429
-1.40205	0.542857	1	0.275726	0.871429	0.671429	5.84023	1	0.157143
-1.37022	0.557143	1	0.301966	0.871429	0.657143	6.359393	1	0.142857
-1.31931	0.571429	1	0.340052	0.871429	0.642857	7.11724	1	0.128571
-1.25527	0.585714	1	0.373936	0.871429	0.628571	8.030403	1	0.114286
-1.21835	0.6	1	0.420005	0.871429	0.614286	8.563157	1	0.1
-1.20735	0.628571	1	0.464353	0.885714	0.614286	8.64366	1	0.085714
-1.19002	0.642857	1	0.492963	0.885714	0.6	9.551331	1	0.071429
-1.17999	0.642857	0.985714	0.518181	0.885714	0.585714	10.43716	1	0.057143
-1.17752	0.642857	0.971429	0.552225	0.885714	0.571429	10.64752	1	0.042857
-1.1647	0.642857	0.957143	0.593165	0.885714	0.557143	1124672	1	0.028571
-1.10687	0.642857	0.942857	0.674497	0.885714	0.542857	12.71733	1	0.014286
-1.05925	0.657143	0.942857	0.750178	0.885714	0.528571	Inf	1	0

5.6. Kvantitativni farmakokinetički parametri kod omjera tkiva karcinom-mišić i omjera tkiva PIN visokog stupnja-mišić

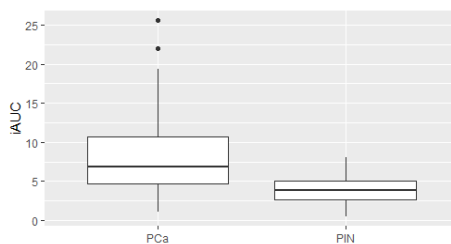
Mann-Whitney U test nije pokazao postojanje statistički značajne razlike u vrijednostima farmakokinetičkih parametara između omjera tkiva karcinoma-mišić i PIN-mišić za K_{trans} ($p=0,5522$) i K_{ep} ($p=0,6356$), dok je razlika u vrijednosti $iAUC$ ($p=3,881 \cdot 10^{-9}$) i V_e ($p = 4,919e-05$) bila statistički značajna (slika 5.2.a-d)



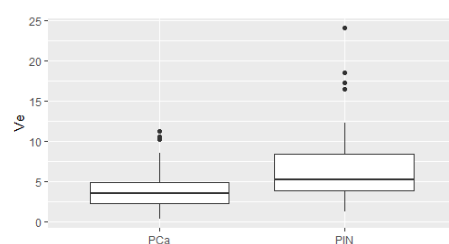
a) p-value = 0,5522



b) p-value = 0,6356



c) p-value = $3,881 \cdot 10^{-9}$

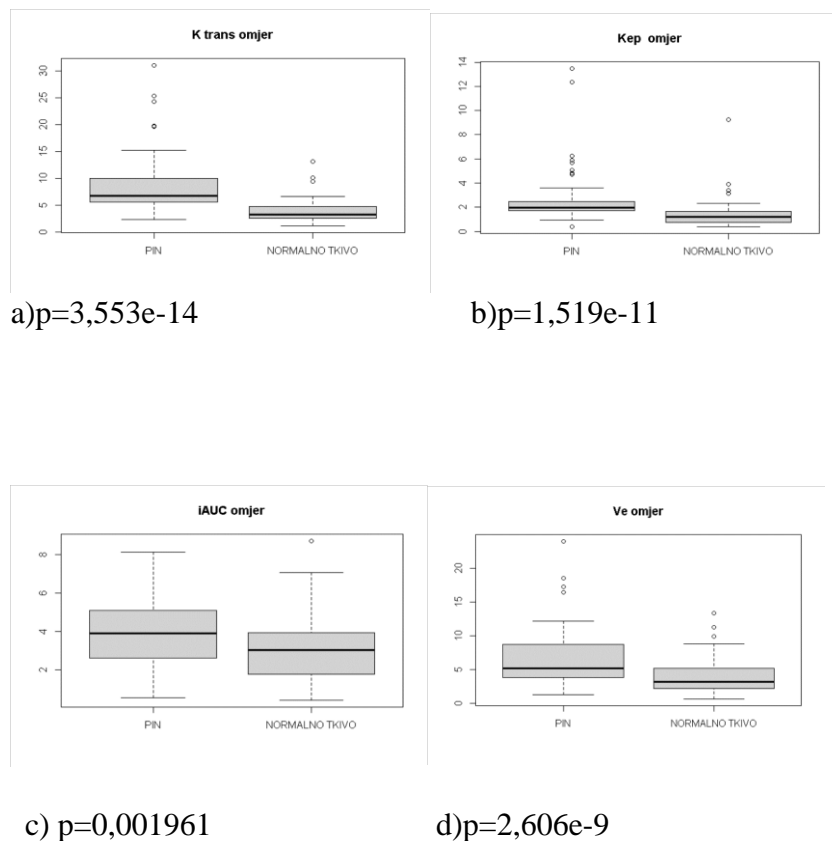


d) p-value = $4,919e-05$

Slika 5.2.a-d Razlika u vrijednosti kvantitativnih farmakokinetičkih parametara kod omjera PIN-mišić (PIN) i karcinom-mišić (Pca): a) K_{trans} , b) K_{ep} , c) $iAUC$, d) V_e

5.7. Kvantitativni farmakokinetički parametri kod omjera morfološki normalno tkivo prostate-mišić i omjera PIN visokog stupnja-mišić

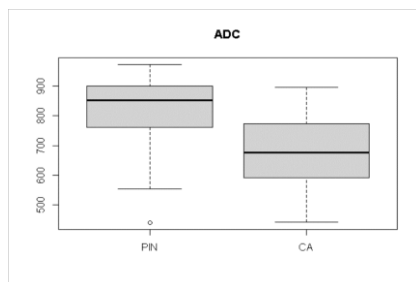
Mann-Whitney U test je pokazao postojanje statistički značajne razlike u vrijednostima K_{trans} -a ($p= 3,553e-14$), K_{ep} -a ($p= 1,519e-11$), $iAUC$ -a ($p= 0,001961$) i V_e ($p= 2,606e-09$) između omjera morfološki normalno tkivo prostate-mišić i PIN-mišić (Slika 5.3.a-d).



Slika 5.3.a-d Razlika u vrijednosti kvantitativnih farmakokinetičkih parametara kod omjera PIN-mišić (PIN) i normalno tkivo-mišić (Normalno tkivo): a) K_{trans} , b) K_{ep} , c) $iAUC$, d) V_e

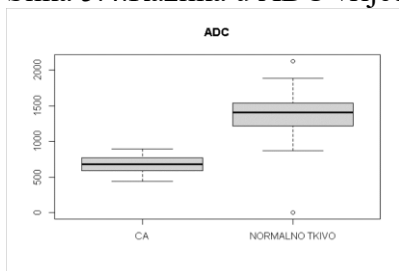
5.8. ADC vrijednost u tkivu karcinoma, morfološki normalnom tkivu prostate i PIN-u visokog stupnja

Mann-Whitney U test je pokazao postojanje statistički značajne razlike u ADC vrijednostima između karcinoma i PIN-a (slika 5.4.), karcinoma i normalnog tkiva (slika 5.5.) te PIN-a i normalnog tkiva (slika 5.6.).



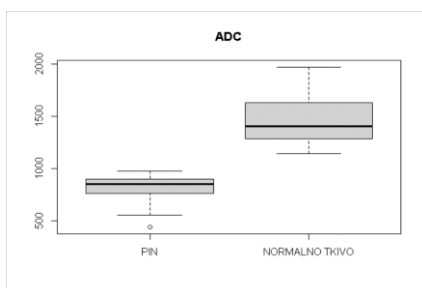
$p=1,773e-09$

Slika 5.4. Razlika u ADC vrijednosti između PIN-a i karcinoma (CA)



$p=1,555e-10$

Slika 5.5. Razlika u ADC vrijednosti između karcinoma (CA) i normalnog tkiva



$p=2,274e-13$

Slika 5.6. Razlika u ADC vrijednosti između PIN-a i normalnog tkiva

6.RASPRAVA

6.1. Porast incidencije karcinoma prostate i problem specifičnosti i senzitivnosti dostupnih dijagnostičkih metoda

U proteklim desetljećima incidencija karcinoma prostate znatno je u porastu posljedično čimbenicima okoliša, genetskom nasljeđu i prehrambenim navikama što je za posljedicu imalo i promjene u liječenju te neprestani razvoj pouzdanijih metoda dijagnosticiranja sa ciljem ranijeg otkrivanja karcinoma prostate, povećanjem stope preživljenja te poboljšanjem kvalitete života (166).

Veliki problem kod dijagnostike i liječenja karcinoma prostate predstavlja neopravdano dijagnosticiranje i liječenje indolentne bolesti koje osim morbiditeta zbog lokalne i sistemske terapije ima posljedice i na kvalitetu života zbog čega je nužno razvijati strategije kojima će se lakše razlučiti agresivni od indolentnog tumora prostate (167).

Standardne metode dijagnosticiranja su određivanje vrijednosti PSA u krvi, digitorektalni pregled te transrektalnim ultrazvukom vođena biopsija prostate (168).

Ove metode same nisu uvijek dovoljno pouzdane za sigurno postavljanje dijagnoze. Iako je biopsija prostate zlatni standard, ipak se dio karcinoma ne uspije otkriti biopsijom, posebno karcinomi lokalizirani u prednjim segmentima prostate ili multicentrični karcinomi. Također biopsija, osim što nije ugodna za pacijenta, kao invazivna metoda dijagnosticiranja nosi svoje rizike od razvoja dodatnih komplikacija (169).

U početku magnetska rezonanca kod dijagnostike karcinoma prostate se prvenstveno koristila u svrhu određivanja stadija bolesti te procjene lokoregionalnog statusa bolesti. Magnetska rezonancija je dokazala svoju prednost u odnosu na druge slikovne metode u prostornoj i kontrastnoj rezoluciji te napredak tehnologije i mogućnosti funkcionalnog pregleda što ju je učinilo vjerodostojnom metodom za otkrivanje karcinoma i pomoć u navođenju biopsije s izrazito visokom negativnom prediktivnom vrijednosti između 90-93% (168). Razvojem tehnologije razvija se mogućnost multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancom. Multiparametrijski magnet prostate je morfološki i funkcionalni pregled gdje se

morfološkim sekvencama uočavaju lezije i potom kombinacijom morfoloških i funkcionalnih sekvenci stavljaju u kategoriju kojim se procjenjuje vjerojatnost postojanja klinički značajnog karcinoma (73). Morfološke sekvence su T1 i T2 pulsna sekvenca, a funkcionalne difuzijska sekvenca, spektroskopija i dinamička kontrastna studija. Uočene promjene kategoriziraju se prema važećoj PI-RADS kategorizaciji u pet stupnjeva vjerojatnosti postojanja klinički značajnog karcinoma (73).

Zahvaljujući visokoj prostornoj rezoluciji, T2 pulsna sekvenca služi za razlučivanje zonalne anatomije, prednje fibromuskularne strome, sjemenih mjehurića, mokraćne cijevi i neurovaskularnih snopova (170). Nedostatak ove sekvence predstavlja što mnoge benigne promjene kao što su prostatitis, fibroza i benigna prostatična hiperplazija pokazuju slikovno slične morfološke karakteristike kao i karcinom (171).

Difuzijska sekvenca predstavlja funkcionalni dio pretrage koji reflektira Brownianovo gibanje molekula vode. Koristi se u kombinaciji sa ADC mapom koja je produkt difuzijske sekvence i zajedno daju podatak o ograničenju difuzije molekula vode u tkivu. Za sada se smatra najvažnijom funkcionalnom sekvencom multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancom, no zbog preklapanja karcinoma sa drugim patomorfološkim promjenama i benignim stanjima također ima svoje okvire točnosti i pouzdanosti (172).

Glavno obilježje malignih tumora koje potencira njihov rast, agresivnost tumora te omogućuje širenje metastaza po tijelu, je neoangiogeneza, odnosno produkcija nezrelih, anomalnih i propusnih krvnih žila (173).

Za razumijevanja dinamičke kontrastne studije bitno je razumjeti što se zapravo događa sa krvnim žilama kod tumorskog procesa. Povećana permeabilnost žila znači bržu izmjenu kontrastnog sredstva između intravaskularnog prostora i ekstravaskularnog izvanstaničnog prostora što za posljedicu ima povećanje intersticijskog prostora zbog porasta intersticijskog tlaka i sporije limfne drenaže s ukupnim povećanjem protoka krvi zbog čega se kontrastno sredstvo uočava u tumorskom procesu ranije nego u okolnom tkivu te isčezava brže nego u okolnom tkivu (173).

6.2. Uloga dinamičke kontrastne studije u multiparametrijskom pregledu prostate magnetskom rezonancom

Dinamička kontrastna studija multiparametrijskog magneta prostate daje podatak o karakteristikama mikrožilja uočene žarišne promjene.

Do sada dinamička kontrastna studija se koristila kao glavna sekvenca kod detekcije rezidue ili recidiva tumora prostate, budući da nakon prostatektomije ili iradijacije prevladava fibroza što limitira analizu difuzijske sekvence (174). Haidar i suradnici su uočili da dinamička kontrastna studija ima senzitivnost do 72%, pozitivnu prediktivnu vrijednost do 46% i negativnu prediktivnu vrijednost do 95% u odnosu na T2 sekvencu koja kod otkrivanja recidiva/rezidue poslije radioterapije u perifernoj zoni ima senzitivnost do 38%, pozitivnu prediktivnu vrijednost do 24% i negativnu prediktivnu vrijednost do 88% (175)

Što se tiče PI-RADS kategorizacije, dinamička kontrastna studija se koristi kao dodatna sekvenca uz T2 pulsnu sekvencu ili DWI te pomaže kod kategorizacije dvojbjenih žarišnih promjena, kao i za otkrivanje točkastih žarišnih tumora koji bi se drugim tehnikama mogli lako previdjeti. Mnoga benigna stanja kao što su BPH noduli u tranzicijskoj zoni ili prostatitis u perifernoj zoni pokazuju obrazac kontrastnog nakupljanja slično zloćudnoj promjeni prostate te se stoga dinamička kontrastna studija, unatoč velikom potencijalu u otkrivanju i kategorizaciji promjena, ne koristi kao samostalna sekvenca već samo u kombinaciji sa preostalim sekvencama (172).

Brojna istraživanja su usmjerena na povećanje iskoristivosti dinamičke kontrastne studije, te su tako Hara i suradnici u svome istraživanju pokazali da dinamička kontrastna studija može otkriti klinički značajan karcinom u 93% slučajeva uz ultrazvukom vođenu transrektalnu biopsiju (176).

Za dinamičku kontrastnu studiju koristi se izovokselna T1 brza gradijentna sekvenca prije, tijekom i nakon intravenske aplikacije kontrastnog sredstva unutar nekoliko minuta ukupnog trajanja akvizicije, a s vremenskom rezolucijom, odnosno vremenskim razmacima od 5-10s. Vremenska rezolucija dulja od 15 sekundi se ne preporučuje budući da se previdi ranoarterijsko kontrastno nakupljanje, a srednje kapilarno tranzitorno vrijeme je očekivano ispod 5 sekundi. Intenzitet signala koji vidimo analizom dinamičke kontrastne studije u žarišnoj promjeni ovisi o kombinaciji ekstravazacije kontrasta i protoka krvi u ciljanom području, odnosno kombinacija je permeabilnosti krvnih žila, perfuzije i gustoće krvnih žila (143). Prema tome analiza promjene intenziteta signala ne daje specifične podatke o samoj mikrocirkulaciji žarišne promjene. Postoji nekoliko načina analize dinamičke kontrastne studije - razlikujemo kvalitativnu, semikvantitativnu i kvantitativnu analizu (176).

Kvalitativni način analize čini samo vizualna procjena obrasca nakupljanja kontrasta u tkivu, semikvantitativni način analize zahtijeva primjenu posebnog računalnog programa kojim se analizira nakupljanje kontrastnog sredstva izradom farmakodinamičkih krivulja koje govore o promjeni intenziteta signala u uočenoj promjeni u vremenu snimanja (engl. time-intensity curves) na temelju parametara kao što su dolazak kontrastnog sredstva u tkivo (engl. wash in), ispiranje kontrastnog sredstva iz tkiva (engl. wash out), vrijeme do postizanja vršne koncentracije (engl. time to peak), vršno kontrastno bojanje (engl. peak enhancement) kojima se ne dobivaju podaci o mikrovaskularnim karakteristikama tkiva već samo o promjeni intenziteta signala u vremenu snimanja (176).

Sve veći interes, ne samo kod prostate nego i kod drugih organskih sustava, privlači kvantitativni pristup kojim se dobivaju vrijednosti farmakokinetičkih parametara koji daju podatke o patofiziološkim promjenama mikrožilja unutar karcinoma što je značajno za otkrivanje karcinoma i procjenu njegove zloćudnosti, ali i za praćenja odgovora na neoadjuvantnu terapiju gdje se prati promjena obrasca kontrastnog nakupljanja (177). Kvantitativni način analize dinamičke kontrastne studije zahtijeva primjenu posebnog računalnog programa koji uzima u obzir parametre koji utječu na promjenu intenziteta signala nekog tkiva kao što su parametri vezani uz kontrast (vrsta, osmolarnost), krvni protok odnosno vrijeme dolaska kontrasta u tkivo (engl. Arterial Input Function-AIF) i tehničke parametre snimanja. Ova metoda zahtijeva primjenu farmakokinetičkog modela, a najčešće se koristi Toftsov model dva odjeljka primjenom kojeg se dobiju parametri K_{trans} (konstanta influksa kontrasta iz intravaskularnog u ekstravaskularni ekstracelularni prostor), K_{ep} (konstantna efluksa kontrasta iz ekstravaskularnog ekstracelularnog prostora u intravaskularni prostor), V_e (volumen ekstravaskularnog ekstracelularnog prostora) te iAUC (inicijalno područje ispod gadolinijske koncentracijske krivulje) (178).

Farmakokinetički parametar K_{trans} predstavlja brzinu kojom kontrastno sredstvo dolazi iz intravaskularnog prostora u ekstravaskularni ekstracelularni prostor, K_{ep} brzinu kojom se kontrastno sredstvo vraća u žile, a V_e predstavlja volumen ekstravaskularnog ekstracelularnog prostora odnosno frakcijski volumen rasipanja kontrastnog sredstva izvan krvnih žila.

Istraživanja su potvrdila kako su K_{trans} i K_{ep} povišeni kod različitih vrsta karcinoma (179-182). Naravno to se prvenstveno odnosi na dobro prokrvljene karcinome u kojima se zbog brzog rasta stvaraju nezrele, permeabilne krvne žile što se odražava u narušenim vrijednostima K_{trans} -a, K_{ep} -a i V_e , hemodinamičkih parametara koji daju podatak ne samo o perfuziji tkiva već i o raspodjeli kontrastnog sredstva unutar tkiva što omogućava uvid u mikrovaskulaturu tumorskog

procesa. Semikvantitativni parametar $iAUC$ dobiven kvantitativnom analizom dinamičke kontrastne studije održava i permeabilnost i perfuziju u tkivu (180).

Farmakokinetički parametri su se pokazali obećavajući i kod praćenja odgovora karcinoma na neoadjuvantnu terapiju, budući da se uvidjelo da daju podatak o promjeni mikrocirkulacije u tumoru kao odgovor na primijenjenu terapiju, neovisno o tome je li se promijenila veličina tumora (183,184).

U ovom istraživanju vrijednost K_{trans} -a, K_{ep} -a i $iAUC$ -a je bila značajno veća u karcinomu Gleason zbroja $\geq 3+3=6$ u usporedbi sa istim vrijednostima u morfološki normalnom tkivu prostate. Ovakav nalaz upućuje na povećanu permeabilnost u karcinomu prostate što je u skladu s prethodnim istraživanjima (185-190). Kod vrijednosti V_e nije nađena statistički značajna razlika u vrijednosti između tkiva karcinoma i morfološki normalnog tkiva što je također u skladu s nekim prethodnim istraživanjima (189,190).

Oto A. i suradnici su u svome istraživanju zaključili kako K_{trans} u središnjoj glandularnoj zoni kada se kombinira zajedno sa ADC vrijednošću olakšava razlikovanje karcinoma središnje glandularne zone, stromalne i glandularne hiperplazije prostate (191).

Ocak I. i suradnici su zaključili kako su vrijednosti K_{trans} -a, K_{ep} -a te područja ispod gadolinijске koncentracijske krivulje (AUCG, under the gadolinium curve) značajno veći kod karcinoma prostate u poredbi sa normalnim tkivom periferne zone prostate, dok u njihovom istraživanju V_e nije pokazao značajne razlike u karcinomu u odnosu na normalnu perifernu zonu (154). Ono što su istaknuli kao nedostatak dinamičke kontrastne sekvence multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancom je značajno preklapanje vrijednosti navedenih parametara sa vrijednostima istih parametara u benignim promjenama kao što su prostatitis, benigna prostatična hiperplazija i postbiopsičko krvarenje, odnosno dobro vaskularizirane promjene, što smatraju da sugerira postojanje razlike u vaskularnoj permeabilnosti, protoku i volumenu krvi između svakog pojedinog pacijenta zbog čega nisu predložili granične vrijednosti navedenih kvantitativnih farmakokinetičkih parametara.

Bonekamp i suradnici su u svome istraživanju došli do zaključka kako su kvantitativni parametri dinamičke kontrastne sekvence u direktnoj poveznici sa patofiziološkim karakteristikama tkiva prostate, odnosno da povišene vrijednosti K_{trans} -a predstavljaju kombinaciju povećane permeabilnosti i povećanog protoka, kao posljedica neoangiogeneze u tumoru zbog čega se K_{trans} u većini istraživanja pokazao kao najkorisniji parametar (177). Iako

je njegova specifičnost manja, snižene vrijednosti volumena ekstravaskularnog ekstracelularnog prostora (V_e) obrazložili su povećanjem broja novih krvnih žila koje zauzimaju prostor između stanica.

Što se tiče volumena ekstravaskularnog izvanstaničnog prostora karcinoma, različita istraživanja imaju različite rezultate. Sanz-Raquena R. i suradnici su našli statistički značajnu razliku u vrijednosti V_e između karcinoma prostate i morfološki normalnog tkiva prostate (192). Jackson A.S. i suradnici su također imali slične rezultate (193), kao i Ludemann L. i suradnici (194). Suprotno navedenim istraživanjima Chen Y.I. (195) i Kozlowski P. (187) u svojim istraživanjima nisu našli statistički značajnu razliku u vrijednosti V_e između normalnog tkiva prostate i tkiva karcinoma. Iako istraživanja koja su našla snižene vrijednosti V_e u karcinomu u odnosu na normalno tkivo prostate svoje rezultate obrazlažu gustoćom stanica i vaskulature u karcinomu, V_e nije uvjetovan samo gustoćom stanica i krvožiljem već na njegovu vrijednost utječu i promjene u intersticijskom tlaku. Može se reći kako vrijednost V_e odražava kompleksan odnos promjene intersticijskog tlaka, kao posljedice ekstravazacije iz intravaskularnog prostora te narušenog hidrostatskog i osmotskog tlaka na razini svake stanice, koji se poremeti zbog promjene u veličini jezgre, stresom izazvanog kolapsa limfnih žila te izlučivanja različitih faktora koji potiču angiogenezu ili enzima koji razgrađuju matriks (196).

Različiti rezultati V_e u različitim istraživanjima stoga mogu biti posljedica ovih kompleksnih odnosa.

Neka istraživanja parametara kvantitativne analize dinamičke kontrastne studije su pokušala predložiti i granične vrijednosti pojedinih parametara.

Wei C. i suradnici u svome istraživanju su pokazali kako su vrijednosti K_{trans} -a i K_{ep} -a značajno različita kod karcinoma prostate Gleason zbroja $\geq 3+3=6$ u odnosu na benigne promjene tkiva prostate te su predložili graničnu vrijednost za K_{trans} 0,205/min i za K_{ep} 0,625/min (197). Cristel G. i suradnici su istraživali razliku u vrijednosti kvantitativnih parametara dinamičke kontrastne studije između karcinoma sa različitim Gleasonovim zbrojem te su zaključili kako su vrijednosti K_{trans} -a i K_{ep} -a značajno veće kod karcinoma Gleason zbroja ≥ 7 u odnosu na karcinome prostate Gleason zbroja < 7 te su predložili graničnu vrijednost $191 \times 10^{-3}/\text{min}$ sa točnošću 0,87, senzitivnošću 0,95 i specifičnošću 0,61 (198). Za K_{ep} nisu uspjeli predložiti klinički prihvatljivu graničnu vrijednost za koju bi točnost bila iznad 0,80.

Granična vrijednost za K_{trans} koju su predložili Sanz-Raquena R. i suradnici (192) iznosi $210 \times 10^{-3}/\text{min}$, granična vrijednost K_{trans} -a koju su predložili Cho E. i suradnici (199) iznosi $257 \times 10^{-3}/\text{min}$, a Peng Y. i suradnici su predložili graničnu vrijednost za K_{trans} $257 \times 10^{-3}/\text{min}$.

³/min(200). Razlike u predloženim graničnim vrijednostima nekih istraživanja su obrazložene razlikom u parametrima snimanja, vrsti uređaja za magnetsku rezonancu na kojem je pregled napravljen, različitim računalnim programima koji su korišteni za rekonstrukcije i računanje parametara te zbog karakteristika odabranih skupina pacijenata koji su uključeni u neko istraživanje.

Premoštavanje problema varijabilnosti dobivenih vrijednosti između pacijenata je predmet mnogih istraživanja.

Von Niekerk i suradnici su u svome istraživanju pokušali korelirati farmakokinetičke parametre kvantitativne analize dinamičke kontrastne studije sa patohistološkim parametrima mikrocirkulacije (201). Korelaciju su uspjeli postići tek kada su radili omjer vrijednosti farmakokinetičkih parametara dinamičke kontrastne studije izmjerenih u tkivu karcinoma i vrijednosti izmjerenih u normalnom tkivu, dok kada su koristili apsolutne vrijednosti izmjerenih parametara korelaciju nisu uspjeli postići. U svome radu su sugerirali kako bi računanje omjera karcinom-normalno tkivo prostate moglo korigirati varijabilnosti u interpretaciji rezultata između pacijenata. Sanz-Requena R. i suradnici u svome istraživanju su zaključili kako farmakokinetički parametri mogu pomoći predvidjeti stupanj agresivnosti karcinoma prostate, no također samo ako se vrijednosti farmakokinetičkih parametara izmjerenih u karcinomu gledaju u odnosu na vrijednosti izmjerene u normalnoj perifernoj zoni (192).

Problem je što je pronaći morfološki uredno tkivo prostate često izazovan zadatak, zbog atrofije i ožiljnih promjena periferne zone, benigne prostatične hiperplazije središnje glandularne zone i drugih benignih promjena. Također, iako je negativna prediktivna vrijednost multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancom visoka oko 90-93%, i dalje postoji vjerojatnost lažno pozivnog nalaza koja iznosi 7-10% ako koristimo morfološki normalno tkivo prostate kao referentno tkivo (185). Iz navedenog proizlazi potreba za referentnim tkivom koje je homogenije i konstantnije.

Za razliku od prethodnih istraživanja koja su uspoređivala apsolutne vrijednosti izmjerenih farmakokinetičkih parametara kvantitativne analize dinamičke kontrastne studije ili su radili omjere vrijednosti navedenih parametara u tkivu karcinoma u odnosu na izmjerene vrijednosti istih parametara u normalnom tkivu prostate, u ovom istraživanju mjerene su vrijednosti farmakokinetičkih parametara kvantitativne analize dinamičke kontrastne studije u pronađenoj promjeni (PIN/karcinom), morfološki normalnom tkivu prostate i mišiću, potom su se računali omjeri vrijednosti farmakokinetičkih parametara u pronađenoj promjeni (PIN/karcinom) i normalnom tkivu prostate sa vrijednostima farmakokinetičkih parametara u mišiću.

Računanje omjera vrijednosti farmakokinetičkih parametara u odnosu na mišić se pokazalo da potencijalno smanjuje varijabilnost između pacijenata i kompenzira čimbenike (kao srčani minutni volumen) koji utječu na vrijednosti dobivene dinamičkom kontrastnom studijom (200-210).

Ako koristimo samostalno pojedine farmakokinetičke parametre kvantitativne analize u identifikaciji karcinoma, K_{trans} ima samostalno najveću prediktivnu vrijednost (AIC=129;AUC=0,892).

Međutim ako kombiniramo K_{trans} i iAUC kao dva parametra sa najvećom samostalnom prediktivnom vrijednošću u model, navedeni model pokazuje veći AUC i manji AIC u usporedbi sa upotrebom samostalnih varijabli (AIC= 125;AUC= 0,900).

Kalibracija referentnih vrijednosti parametara dinamičke kontrastne studije prema mišiću se pokazala vjerodostojnom kod procjene brojnih drugih promatranih malignih procesa (202-208). Mišići su manje heterogene strukture te sporije perfuzije u komparaciji sa drugim tkivima. Brojna istraživanja su sugerirala kako kalibracija parametara dinamičke kontrastne studije izmjerenih u karcinomu prema referentnom normalnom tkivu kao što je mišić, može nadomjestiti različite faktore koji utječu na vrijednosti parametara dinamičke kontrastne studije, kao što su minutni volumen srca, pod pretpostavkom da referentno normalno tkivo ima manju kinetičku varijabilnost (200-210).

Noworolski S. i suradnici u njihovom istraživanju semikvantitativnih parametara su zaključili kako karcinom prostate ima izraženije inicijalno kontrastno nakupljanje (engl.initial enhancement), kraće vrijeme do vršnog bojanja (engl.time to peak,TTP), veće vršno bojanje (engl.peak enhancemet) u poredbi s normalnim tkivom prostate. Također, s ciljem smanjenja varijabilnosti vrijednosti parametara između pojedinih pacijenata, uspoređivali su vrijednosti parametara dobivenih u karcinomu i normalnom tkivu prostate s vrijednostima istih parametara koje su dobili u mišiću, te su zaključili da su tako uspjeli smanjiti varijabilnost parametara između pacijenata za vršno bojanje, iako je i dalje bilo određenog preklapanja između karcinoma i normalnog tkiva prostate u vrijednostima (211).

Svakako treba spomenuti i istraživanje iz područja muskuloskeletne radiologije De Coninck-a T. i suradnika koji su istraživali razliku između enhondroma i hondrosarkoma niskog gradusa semikvantitativnim parametrima dinamičke kontrastne sekvence (203). Mjerali su navedene parametre u leziji i u mišiću regije u kojoj se lezija nalazi te zaključili kako ako postavimo graničnu vrijednost omjera porasta parametara kontrastnog nakupljanja u leziji u odnosu na mišić na porast od dva puta, dobiju 100% senzitivnosti, 63,3% specifičnosti i 93,4% točnost u

razlikovanju enhondroma i hondrosarkoma, što znači da tako neće promašiti niti jedan hondrosarkom, odnosno imati lažno negativan nalaz, iako će imati 36,7% lažno pozitivnih nalaza, odnosno enhondroma koje će proglasiti sumnjivima za hondrosarkom.

Još jedno istraživanje koje naglašava potencijalnu korist komparacije dobivenih nalaza dinamičke kontrastne studije sa referentnim tkivom je istraživanje Yankeelova i suradnika koji su u svome radu pokazali kako mjerenje kvantitativnih farmakokinetičkih parametara dinamičke kontrastne studije u tumoru, sa normaliziranjem dobivenih vrijednosti u odnosu na referentno zdravo mišićno tkivo, daje pouzdane vrijednosti K_{trans} -a i V_e , eliminirajući potrebe za direktnim određivanjem AIF-a (205). Njihova ideja o tome kako bi normalizacija vrijednosti dobivenih u tumoru sa referentnim zdravim mišićnim tkivom mogla zamijeniti komplicirano mjerenje AIF-a ima temelje u pozitronskoj emisijskoj tomografiji gdje se dobivene vrijednosti normaliziraju u odnosu na referentno zdravo tkivo (212).

6.3. Prostatična intraepitelna neoplazija visokog stupnja i uloga multiparametrijskog magneta prostate

Iako je prednost multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancom izrazito visoka prediktivna vrijednost oko 90-93% (168), nedostatak je i dalje visok postotak lažno pozitivnih nalaza, čak do 70% zbog preklapanja sa benignim promjenama kao što su akutni i kronični prostatitis, atrofija, benigna prostatična hiperplazija, atipična proliferacija malih acinusa, prostatična intraepitelna neoplazija i sl. (185).

Lažno pozitivni nalazi multiparametrijskog magneta prostate rezultiraju nepotrebnim biopsijama sa svim potencijalnim rizicima i mogućim komplikacijama za pacijenta kao i suvišnim novčanim izdatcima. Ne treba zanemariti niti psihološku komponentu tjeskobe koju pacijenti prolaze zbog dijagnoze mogućeg karcinoma prostate (213).

Jedan od najčešćih uzoraka lažno pozitivnih nalaza je prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) visokog stupnja koja je također predmet ovog istraživanja (186). Prostatična intraepitelna neoplazija visokog stupnja predstavlja problem zbog moguće progresije u klinički značajan karcinom.

Trenutno se pacijentima s tom dijagnozom prate vrijednosti PSA i sukladno kliničkoj procjeni stanja periodično se ponavljaju biopsije.

Brojna istraživanja su usmjerena na pronalaženje neinvazivne metode otkrivanja i praćenja ove skupine pacijenata.

Hom i suradnici u svome istraživanju prvi su ispitivali morfološke karakteristike PIN-a na T2 sekvenci i metaboličke karakteristike PIN-a visokog stupnja MR spektroskopijom (214). Došli su do zaključka kako PIN ne pokazuje nikakve morfološke promjene u smislu sniženja intenziteta signala na T2 sekvenci, no kako je metabolički drugačiji u odnosu na normalno tkivo prostate i na karcinom, odnosno omjer kolin+kreatin/citrat u PIN-u je bio između vrijednosti izmjerenih u karcinomu prostate i normalnom tkivu prostate.

Sciarra i suradnici su također istraživali ulogu spektroskopije kod PIN-a visokog stupnja i došli do zaključka kako PIN visokog stupnja u usporedbi sa normalnim tkivom prostate pokazuje značajno više vrijednosti kolina i omjer kolin+kreatin/citrat, ali nisu našli značajne razlike u apsolutnim vrijednostima kreatina i citrata(215). Što se tiče metaboličke razlike između karcinoma prostate i PIN-a visokog stupnja našli su slične vrijednosti kolina između PIN-a i karcinoma prostate Gleason zbroja $\leq 3+4=7$ i niži kolin kod PIN-a visokog stupnja u odnosu na karcinom prostate Gleason zbroja $\geq 3+4=7$. Promjene uočene na spektroskopiji su protumačili razlikama u proliferativnoj (promjene vrijednosti kolina) i sekretornoj aktivnosti (promjene vrijednosti citrata) između navedenih tkiva. Osim uloge spektroskopije, Sciarra i suradnici u svome istraživanju su također ispitali ulogu semikvantitativne metode dinamičke kontrastne studije, no nisu našli statistički značajnu razliku u vrijednostima koje su mjerili (vrijeme početka pojačanja signala -engl.onset time of signal enhancement,OT; vrijeme dosezanja vršnog bojanja -engl.time to peak,TTP; vrijednosti bojanja krivulja promjene intenziteta signala u vremenu snimanja-engl.peak enhancement ,PE; vrijednosti krivulje promjene intenziteta signala u vremenu snimanja-engl.values of the respective SI-T curve).

Nasuprot tome, Sciarra i suradnici su u svome istraživanju ispitivali postoji li razlika u nalazu spektroskopije i semikvantitativnih parametara dinamičke kontrastne sekvence između karcinoma prostate, kroničnog prostatitisa, te karcinoma prostate (216). Što se tiče dinamičke kontrastne studije uspoređivali su semikvantitativne parametre u karcinomu, PIN-u visokog stupnja, upalnoj promjeni, morfološki normalnom tkivu prostate i referentnom tkivu zdjeličnog mišića, te su zaključili kako se dobivene vrijednosti razlikuju u karcinomu, upali i PIN-u visokog stupnja u odnosu na kontrolna tkiva no nisu dobili statistički značajne razlike između karcinoma, kronične upale i PIN-a. Spektroskopskom analizom su dobili značajne razlike u vrijednostima citrata, kolina i kreatinina između lezija.

Dwivedi i suradnici su multiparametrijskim magnetom prostate pratili pacijente kojima je biopsijom učinjenom nakon inicijalnog magnetu prostate, pronađen PIN visokog stupnja bez u tom trenutku prisutnog karcinoma prostate (217). U svome istraživanju došli su do zaključka kako na inicijalnom magnetu prostate PIN visokog stupnja ima ADC vrijednost i omjer metabolita na spektroskopiji sličan karcinomu prostate, dok je ADC vrijednost i omjer metabolita bio značajno manji kod PIN-a u odnosu na normalno tkivo. Pacijente su pratili na kontrolnim pregledima i uočili su kako četiri od pet pacijenata na kontrolnim biopsija je imalo progresiju nalaza i dijagnozu karcinoma prostate, što je na multiparametrijskom magnetu prostate uočeno kao progresija u restrikciji difuzije promatrane promjene, odnosno progresija redukcije intenziteta signala na ADC mapi, a na spektroskopiji koju su također uključili kao dio standardnog protokola nisu uočili promjenu u omjeru metabolita kod progresije nalaza iz PIN-a u karcinom.

Litjens i suradnici su istraživali koja je najbolja karakteristika dostupnih morfoloških i funkcionalnih sekvenci multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancijom za razlikovanje pojedine benigne promjene tkiva prostate od karcinoma prostate (186). Benigne promjene koje su istraživali su PIN, upala, atrofija i benigna prostatična hiperplazija. Zaključili su kako je ADC mapa najznačajnija sekvenca multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancom za razlikovanje PIN-a od karcinoma prostate, zatim Gauss (XX,s=4.1) T2 sekvenca i Hess (K_{trans}) (200). Volumen ekstravaskularnog ekstracelularnog prostora (V_e) su zaključili da je značajniji za razlikovanje atrofije i prostatitisa od karcinoma prostate. Također zaključili su kako se upotrebom najspecifičnijih karakteristika za svaku pojedinu benignu promjenu povećava točnost u razlikovanju karcinoma prostate od benignih promjena, posebno PIN-a i atrofije.

Slično prethodnim istraživanjima, ovo istraživanje je potvrdilo ulogu ADC vrijednosti kod razlikovanja PIN-a visokog stupnja od karcinoma i morfološki normalnog tkiva prostate. Vrijednosti izmjerene u PIN-u visokog stupnja su značajno različite u odnosu na vrijednosti izmjerene u karcinomu i u morfološki normalnom tkivu. To se može objasniti činjenicom da je PIN visokog stupnja proliferativni proces veće celularnosti u odnosu na morfološki normalno tkivo, no manje u odnosu na karcinom prostate, odnosno PIN je drugačijih citoloških karakteristika od oba tkiva te drugačijih vrijednosti indeksa proliferacije (218,219).

Razlikom u celularnosti PIN-a visokog stupnja i karcinoma može se pokušati objasniti i razlika u vrijednosti V_e između PIN-a visokog stupnja i karcinoma, te između PIN-a visokog stupnja i morfološki normalnog tkiva prostate.

Istraživanja koja pokazuju snižene vrijednosti V_e kod karcinoma prostate objašnjavaju to hipercelularnošću tumora, što je teorija koju podržavaju i istraživanja koja su se bavila promjenama V_e u sklopu odgovora na provedenu neoadjuvantnu kemo/radioterapiju (220,221). Već je prethodno rečeno da V_e predstavlja kompleksan odnos gustoće stanica i vaskulature te ekstravazacije iz intravaskularnog prostora sa posljedičnim promjenama odnosa hidrostatskog i osmotskog tlaka na razini svake stanice unutar tkiva, a kao posljedica promjene u veličini jezgre, stresom induciranog kolapsa limfnih žila i sekrecije različitih faktora koji induciraju angiogenezu ili enzima koji potiču razgradnju matriksa zbog čega su potrebna istraživanja koja će pominje ispitati ulogu V_e kod karcinoma i PIN-a u korelaciji sa patohistološkom slikom (205).

U ovom istraživanju nije nađena značajna razliku u vrijednosti K_{trans} -a i K_{ep} -a između karcinoma i PIN-a, no nađena je značajna razlika u vrijednostima između PIN-a i normalnog tkiva što sugerira da su vaskularizacija i vaskularna permeabilnost u PIN-u slični tkivu karcinoma, odnosno drugačiji u odnosu na normalno tkivo.

Semikvantitativni parametar koji se dobiva kvantitativnom analizom dinamičke kontrastne studije, $iAUC$, daje podatak o perfuziji i permeabilnosti promjene odnosno predstavlja količinu kontrastnog sredstva koja je dostavljena u tumorsku leziju i unutar koje se zadržala u vremenu snimanja (222-224). Ovaj parametar govori o promjeni koncentracije kontrastnog sredstva u tkivu unutar vremena snimanja i prednost mu je u odnosu na kvantitativne parametre dinamičke kontrastne studije bolji odnos signala i šuma (engl.signal-to-noise), no za razliku od kvantitativnih parametara dinamičke kontrastne studije ne daje nikakvu informaciju o fiziološkim mehanizmima u tkivu koji utječu na promjenu koncentracije kontrastnog sredstva (222). Inicijalno područje ispod gadolinijske koncentracijske krivulje prvenstveno daje podatak o inicijalnom dolasku kontrastnog sredstva u promatranu promjenu, odnosno govori o povećanoj vaskularizaciji promjene bez uvida u promjene unutar mikrocirkulacije, odnosno nalazi li se kontrast u intravaskularnom prostoru te su povećane vrijednosti posljedica veće gustoće krvnih žila ili se kontrast nalazi u ekstravaskularnom prostoru te su povećane vrijednosti posljedica povećane permeabilnosti krvnih žila (223).

6.4. Ograničenja

Ovo istraživanje ima određena ograničenja. Kao prvo, patohistološka dijagnoza karcinoma i PIN-a potvrđena je najviše ciljanom biopsijom, a među oboljelima od karcinoma prostate manje od četvrtine je bilo podvrgnuto radikalnoj prostatektomiji. Kod TRUS biopsije su moguće greške uzimanja uzoraka te ponekad podcjenjivanje karaktera lezije.

Također u ustanovam koje nemaju mogućnost primjene fuzijske MR/US biopsije, unatoč priloženoj sektorskoj karti nerjetko je urolozima i koji su izvodili biopsiju stvaralo poteškoće sa slikom MR pregleda. No rezultati pokazuju statistički značajnu razliku u vrijednostima farmakokinetičkih parametara u karcinomu prostate i zdravom tkivu što govori u prilog točnom lociranju lezija od strane urologa.

Što se tiče veličine uzorka, baza podataka nije ogromna i zbog tog razloga validacija modela je učinjena krosvalidacijom, a ne podjelom uzorka na podatke za treniranje i podatke za testiranje.

Podjela na ovaj način bi značajno umanjila kvalitetu procjene. Osim toga raspolaže se brojnim statističkim načinom kontrole kvalitete modela kao što su AIC, devijanca i drugo. Dobiveni rezultati su indikativni budući da govore koliko prediktivan model može biti te pomažu usmjeriti daljnja istraživanja koja su potrebna radi usavršenja ovog modela.

Što se tiče samog pregleda magnetskom rezonancom i analize dobivenog slikovnog materijala, AIF je dobiven na temelju populacijski baziranog AIF-a, suprotno individualiziranom pristupu mjerenju, no u kliničkoj primjeni to se smatra opravdanim te se čak i preporuča (225-227).

Također, koristili smo prosječnu ROI analizu (engl. ROI-averaged) obuhvaćenog područja koja ne uzima u obzir heterogenost kontrastnog nakupljanja unutar obuhvaćenog područja, za razliku od analize svakog piksela (engl. pixel-by-pixel).

Predloženi prediktivni model ima ograničenja no namjera nije bila napraviti model koji će biti klinički primjenjiv, nego dokazati da se može napraviti kvalitetni prediktivni model na temelju dobivenih vrijednosti uz povećanje senzitivnosti pretrage, odnosno smanjenja lažno pozitivnih nalaza, a uz zadržavanje i dalje visoke negativne prediktivne vrijednosti pregleda prostate magnetskom rezonancom.

Nakon ovih rezultata jasno je da fokus sljedećih istraživanja treba biti na K_{trans} -u i $iAUC$ -u sa većom bazom podataka kako bi dobili dovoljan broj kvalitetnih podataka za razvoj klinički primjenjivog modela.

U ovom istraživanju cilj je bio kao u dijelu prethodnih istraživanja, istražiti postojanje razlike u vrijednostima kvantitativnih farmakokinetičkih parametara dinamičke kontrastne studije između karcinoma Gleason zbroja $\geq 3+3=6$ i morfološki normalnog tkiva prostate, no potrebna su daljnja istraživanja sa širim rasponom vrijednosti Gleasonovog zbroja kako bi se istražila mogućnost predikcije agresivnosti pronađenog karcinoma.

6.5. Originalnost istraživanja

U trenutno objavljenj literaturi ovo je prvo istraživanje koje uspoređuje vrijednosti kvantitativnih parametara dinamičke kontrastne sekvence u karcinomu prostate, PIN-u visokog stupnja i morfološki zdravom tkivu prostate na način da su se računali omjeri izmjerenih vrijednosti u tkivu sa dobivenim vrijednostima u mišiću te potom uspoređivali omjeri. Ovo je prvo istraživanje u trenutno objavljenj literaturi gdje je predložena granična vrijednost za razlikovanje karcinoma i morfološki normalnog tkiva prostate izražena u omjeru porasta vrijednosti K_{trans} -a u promjeni u odnosu na vrijednost K_{trans} -a u mišiću. Također predložen je i model koji kombinira dva parametra kvantitativne analize dinamičke kontrastne sekvence s najvećom samostalnom prediktivnom vrijednosti.

7. Zaključak:

Dinamička kontrastna studija je neinvazivna metoda za procjenu tumorske neovaskularizacije i u kombinaciji sa T2 sekvencom i DWI ima svoju ulogu kod razlikovanja karcinoma od normalnog tkiva prostate. Kalibracija i normalizacija kvantitativnih parametara dinamičke kontrastne studije prema unutarnjem obturatornom mišiću kao referentom tkivu može povećati i olakšati primjenjivost dinamičke kontrastne studije te povećati specifičnost pretrage u pronalaženju karcinoma.

Ovo istraživanje je pokazalo da su vrijednosti K_{trans} -a, K_{ep} -a i $iAUC$ -a značajno veće kod karcinoma Gleason zbroja $\geq 3+3=6$ u usporedbi sa vrijednostima istih parametara u morfološki zdravom tkivu prostate.

Ukoliko uzmemo graničnu vrijednost porasta vrijednosti K_{trans} -a u uočenoj promjeni u odnosu na vrijednosti K_{trans} -a u unutarnjem obturatornom mišiću od 3,97 puta sa specifičnošću 72,86% i senzitivnošću 91,43% možemo sugerirati postojanje karcinoma u uočenoj promjeni. Primjena modela koji kombinira K_{trans} i $iAUC$, kao dva parametra s najvećom samostalnom prediktivnom vrijednosti, pokazuje veći AUC i manji AIC u odnosu na primjenu individualnih varijabli. Na temelju modela predložena je granična vrijednost sa kojom je moguće pronaći 100% karcinoma, uz 35,7% lažno pozitivnih nalaza.

Prostatična intraepitelna neoplazija kao proliferativni proces drugačije celularnosti od normalnog tkiva i karcinoma ima drugačiju ADC vrijednost te stoga difuzijska sekvenca i korespondirajuća ADC mapa imaju najvažniju ulogu kod razlikovanja PIN-a od karcinoma i morfološki zdravog tkiva prostate. Dinamička kontrastna studija ima potencijanu ulogu kod razlikovanja PIN-a od morfološki zdravog tkiva, no kod razlikovanja PIN-a i karcinoma uloga je od manje važnosti.

8.Sažetak:

Uvod

Multiparametrijski magnet prostate čine morfološke (T1, T2 mjereno vrijeme) te funkcionalne sekvence (difuzijska sekvenca i korespondirajuća ADC mapa, spektroskopija, dinamička kontrastna studija).

Prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) visokog stupnja predstavlja prekancerozu, a čest je uzrok lažno pozitivnih nalaza multiparametrijskog pregleda prostate magnetskom rezonancom. Unatoč visokoj negativnoj prediktivnoj vrijednosti, multiparametrijski magnet prostate ima visok postotak lažno pozitivnih nalaza. Predmet ovog istraživanja je kvantitativna analiza dinamičke kontrastne studije koja je pokazala primjenjivom i korisnom kod brojnih vrsta tumora.

Metode

Ukupan broj pacijenata s prostatičnom intraepitelnom neoplazijom visoko stupnja (PIN) je 39 sa 48 fokusa, a pacijenta s karcinom prostate Gleason zbroja 3+3=6 ili više je 56 sa 70 fokusa. Ukupan broja pacijenata kontrolne skupine je 54.

Mjerali su se parametri dobiveni kvantitativnom farmakokinetičkom analizom K_{trans} , K_{ep} , V_e i $iAUC$ u pronađenoj leziji (PIN ili karcinom), morfološki zdravom tkivu prostate sa karcinomom, morfološki zdravom tkivu prostate kontrolne skupine i u unutarnjem obturatornom mišiću.

Računali su se omjeri dobivnih vrijednosti u pronađenoj leziji (PIN ili karcinom) i morfološki zdravom tkivu prostate sa vrijednostima u mišiću.

Rezultati

Razlika u vrijednostima farmakokinetičkih parametara kod omjera karcinom-mišić i normalno tkivo-mišić je bila statistički značajna za K_{trans} , K_{ep} i $iAUC$, za V_e nije bilo statistički značajne razlike.

Granična vrijednost porasta K_{trans} -a u promjeni u odnosu na vrijednosti u unutarnjem obturatornom mišiću od 3,97 puta, sugerira postojanje karcinoma sa specifičnošću 72,86% i senzitivnošću 91,43%.

Na temelju modela koji kombinira K_{trans} i iAUC, kao dva parametra s najvećom samostalnom prediktivnom vrijednosti, predložena je granična vrijednost sa kojom je moguće pronaći 100% karcinoma, uz 35,7% lažno pozitivnih nalaza.

PIN ima statistički značajnu razliku ADC vrijednosti u odnosu na vrijednosti u morfološki zdravom tkivu i karcinomu. Nađena je značajna razlika u vrijednosti K_{trans} -a, K_{ep} -a, iAUC-a i V_e između PIN-a i morfološki zdravog tkiva prostate. Nije nađena značajna razlika u vrijednosti K_{trans} -a i K_{ep} -a između PIN-a i karcinoma, dok je nađena značajna razlika u vrijednosti iAUC-a i V_e .

Zaključak:

Kalibracija i normalizacija kvantitativnih parametara dinamičke kontrastne studije prema unutarnjem obturatornom mišiću kao referentom tkivu može povećati i olakšati primjenjivost dinamičke kontrastne studije te povećati specifičnost pretrage u pronalaženju karcinoma.

Ključne riječi: Karcinom prostate, magnetska rezonanca, mišić, perfuzija, permeabilnost, prostatična intraepitelna neoplazija

9. Summary

Quantitative pharmacodynamic analysis of prostate cancer in relation to benign changes by contrast study of multiparametric examination of the prostate with magnetic resonance imaging

Introduction

Multiparametric MRI sequences are morphological (T1-weighted, T2-weighted) and functional (diffusion and corresponding ADC map, spectroscopy, dynamic contrast study).

High-grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) is a precancerous condition and it is often the reason for false positive findings of mpMRI of the prostate. Despite its high negative predictive value, mpMRI has high percentage of false positive findings. The subject of this research is quantitative analysis of dynamic contrast sequence that has been found applicable and useful in many types of cancer.

Methods

The total number of patients included in this research was 95 - 39 patients with total of 48 lesions with pathohistological diagnosis of PIN and 56 patients with total of 70 lesions, with pathohistological diagnosis of prostate cancer Gleason score 3+3=6 or higher. The total number of patients in the control group was 54.

Measurements of the parameters obtained by quantitative pharmacokinetic analysis K_{trans} , K_{ep} , V_e and $iAUC$ in the detected lesion (PIN or cancer), in the morphologically healthy tissue of the prostate containing cancer, in the morphologically healthy tissue of the prostate in the control group, and in the obturator internus muscle were performed.

The ratio between the values obtained in the detected lesion (PIN or cancer) and in the muscle was calculated, as well as the ratio between the morphologically healthy prostate tissue and the muscle.

Results

The difference in pharmacokinetic parameters values in cancer-to-muscle ratio and normal tissue-to-muscle ratio was statistically significant in K_{trans} , K_{ep} and $iAUC$, while there was no significant difference in V_e .

The 3.97 higher K_{trans} value in the detected lesion in relation to the K_{trans} value in the muscle was the increase considered the cut-off value to suggest the presence of cancer with specificity of 72.86% and sensitivity of 91.43%.

Model combining K_{trans} and iAUC enabled proposing the optimal cut-off value for detecting cancer in 100% of cases with 35.7% of false positive findings.

In PIN there was significant difference between the values in the morphologically healthy tissue and in cancer presented on ADC map. There was significant difference in the K_{trans} , K_{ep} , iAUC, V_e values in the PIN and morphologically healthy prostate. There was no significant difference in K_{trans} and K_{ep} values between the PIN and the cancer, while there was significant difference in the iAUC and V_e values.

Conclusion

Calibration and normalisation of quantitative parameters in dynamic contrast study using obturator internus muscle as the reference tissue can increase applicability of dynamic contrast study and increase the specificity of examinations.

ADC map has a key role in distinguishing PIN from cancer and morphologically healthy tissue. Dynamic contrast study has potentially important role in distinguishing PIN from morphologically healthy tissue, while it is not important in distinguishing PIN from cancer.

Key words: prostate cancer, magnetic resonance, muscle, perfusion, permeability, prostatic intraepithelial neoplasia

10.Literatura

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6):394-424.
2. Ferlay J, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Soerjomataram I. et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Dostupno na adresi: <https://gco.iarc.fr/today>, Datum pristupa: 2.2.2019.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010;60(5):277-300.
4. Klotz L. Active surveillance versus radical treatment for favorable-risk localized prostate cancer. *Current treatment options in oncology*. 2006 ;7(5):355-62.
5. Eggener SE, Mueller A, Berglund RK, Ayyathurai R, Soloway C, Goldenberg L. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *The Journal of urology*. 2013;189(1S):S19-25.
6. Reljić A., Čukelj P., Tomašković I., Ružić B., Sekerija M. Epidemiology of Prostate Cancer in Croatia - Situation and Perspectives. *Acta clinica Croatica*. 2018; 57: 27-34.
7. Schellhammer PF. A Urologist's Personal View of Prostate Cancer. *Turk J Urol*. 2016;42(3):121–126.
8. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350 (22): 2239–46.
9. Rajaei, M., Momeni, A., Kheiri, S., Ghaheri, H. Effect of ejaculation on serum prostate specific antigen level in screening and non-screening population. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 2013; 18(5): 387.
10. Umbehre, M. H., Gurel, B., Murtola, T. J., Sutcliffe, S., Peskoe, Platz, E. A. et al. Intraprostatic inflammation is positively associated with serum PSA in men with PSA < 4 ng ml⁻¹, normal DRE and negative for prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 2015;18(3): 264-269.
11. Bañez LL, Hamilton RJ, Partin AW, Vollmer RT, Sun L, Rodriguez C, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *JAMA*. 2007;298 (19): 2275–80.

12. Tarhan F, Orçun A, Küçükercan I, Camursoy N, Kuyumcuoğlu U. Effect of prostatic massage on serum complexed prostate-specific antigen levels. *Urology*. 2005;66 (6): 1234–8.
13. Harvey, C. J., Pilcher, J., Richenberg, J., Patel, U., Frauscher, F. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *The British journal of radiology*,2012; 85:S3-S17.
14. Komai Y, Numao N, Yoshida S et al. High diagnostic ability of multiparametric magnetic resonance imaging to detect anterior prostate cancer missed by transrectal 12-core biopsy. *J Urol* 2013; 190(3):867–873
15. Gleason, D. F., Mellinger, G. T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The Journal of urology*,1974.; 111(1):58-64.
16. Epstein, J. I., Allsbrook Jr, W. C., Amin, M. B., Egevad, L. L., ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2005.; 29(9):1228-1242.
17. Epstein, J. I. An update of the Gleason grading system. *The Journal of urology*, 2010.;183(2): 433-440.
18. Epstein, J. I., Egevad, L., Amin, M. B., Delahunt, B., Srigley, J. R., Humphrey, P. A.. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*,2016.; 40(2): 244-252.
19. Kryvenko, O. N., Epstein, J. I. Changes in prostate cancer grading: Including a new patient-centric grading system. *The Prostate*,2016; 76(5):427-433.
20. Chen, N., Zhou, Q.. The evolving Gleason grading system. *Chinese Journal of Cancer Research*.2016; 28(1):58.
21. Shapiro, R. H., Johnstone, P. A. Risk of Gleason grade inaccuracies in prostate cancer patients eligible for active surveillance. *Urology*,2012; 80(3), 661-666.
22. Seo, J. W., Shin, S. J., Taik Oh, Y., Jung, D. C., Cho, N. H., Park, S. Y. PI-RADS version 2: detection of clinically significant cancer in patients with biopsy gleason score 6 prostate cancer. *American Journal of Roentgenology*, 2017; 209(1): W1-W9.
23. Ploussard, G., Epstein, J. I., Montironi, R., Carroll, P. R., Wirth, M., Van Der Kwast, T. H. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *European urology*, 2011; 60(2): 291-303.

24. Bomers, J. G., Cornel, E. B., Fütterer, J. J., Jenniskens, S. F., Schaafsma, H. E., Witjes, J. A. MRI-guided focal laser ablation for prostate cancer followed by radical prostatectomy: correlation of treatment effects with imaging. *World journal of urology*, 2017;35(5): 703-711.
25. Lawrentschuk N, Klotz L. Active surveillance for low-risk prostate cancer: an update. *Nature Reviews Urology*. 2011;8(6):312.
26. Briganti, A., Capitanio, U., Chun, F. K. H., Karakiewicz, P. I., Salonia, A., Montorsi, F. et al. Prediction of sexual function after radical prostatectomy. *Cancer*, 2009;115(S13): 3150-3159.
27. Sun, M., Lughezzani, G., Alasker, A., Isbarn, H., Jeldres, C., Karakiewicz, P. I. Comparative study of inguinal hernia repair after radical prostatectomy, prostate biopsy, transurethral resection of the prostate or pelvic lymph node dissection. *The Journal of urology*, 2010;183(3): 970-976.
28. Kong, J., Lichtbroun, B., Sterling, J., Wang, Y., Wang, Q., Kim, I. Y. (2022). Comparison of perioperative complications for extended vs standard pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer: a meta-analysis. *American Journal of Clinical and Experimental Urology*, 2022;10(2): 73.
29. Rosiello, G., Gandaglia, G., Scuderi, S., Barletta, F., Fossati, N., Montorsi, F. Reducing the risk of postoperative complications after robot-assisted radical prostatectomy in prostate cancer patients: results of an audit and feedback intervention following the implementation of prospective data collection. *European Urology Focus*, 2022; 8(2): 431-437.
30. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, Pisansky TM, Finelli A, Feifer A, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2018; 32: 3251-3258.
31. Barnas JL, Pierpaoli S, Ladd P, et al. The prevalence and nature of orgasmic dysfunction after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2004;94:603-605.
32. Savoie M, Kim SS, Soloway MS. A prospective study measuring penile length in men treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*. 2003;169:1462-1464.
33. Roth AJ, Weinberger MI, Nelson CJ. Prostate cancer: psychosocial implications and management. *Future Oncol*. 2008;4(4):561-568.
34. Mulhall, J. P., Bella, A. J., Briganti, A., McCullough, A., Brock, G. Erectile function rehabilitation in the radical prostatectomy patient. *The journal of sexual medicine*, 2010; 7(4):1687-1698.

35. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, Harlan LC. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(18):1358-67.
36. Klotz, L. Prostate cancer overdiagnosis and overtreatment. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 2013; 20(3):204-209.
37. Porten SP, Whitson JM, Cowan JE et al. Changes in prostate cancer grade on serial biopsy in men undergoing active surveillance. *J. Clin. Oncol.* 2011; 9:2795-2800
38. Lecornet, E., Ahmed, H. U., Hu, Y et al. The accuracy of different biopsy strategies for the detection of clinically important prostate cancer: a computer simulation. *The Journal of urology.* 2012; 188(3): 974-980.
39. Kvåle, R., Møller, B., Wahlqvist, R., et al. Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. *BJU international.* 2009.; 103(12):1647-1654.
40. Denberg, T. D., Melhado, T. V., Steiner, J. F. Patient treatment preferences in localized prostate carcinoma: The influence of emotion, misconception, and anecdote. *Cancer.* 2006; 107(3), 620-630.
41. Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol* 2015; 67(4):619–626
42. American society of clinical oncology. *Cancer.net*. Dostupno na adresi: <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/types-treatment>. Datum pristupa: 3.8.2022.
43. Hamdy, F. C., Donovan, J. L., Lane, J. A., Mason, M., Metcalfe, C., Oxley, J. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *New England Journal of Medicine.* 2016; 375(15): 1415-1424.
44. Adolfsson, J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU international.* 2008; 102(1): 10-14.
45. Ahmadi, H., Daneshmand, S.. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: long-term safety and patient outcomes. *Patient related outcome measures.* 2014; 5: 63–70.
46. Schulman, C. , Irani, J. Aapro, M., Improving the management of patients with prostate cancer receiving long-term androgen deprivation therapy. *BJU International.* 2012; 109: 13-21.
47. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: Evidence-based management of side effects. *BJU international.* 2013; 111(4):543-8.

48. Nader, R., El Amm, J., Aragon-Ching, J. B.. Role of chemotherapy in prostate cancer. *Asian journal of andrology*. 2018;20(3): 221.
49. Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia: an overview. *Rev Urol*. 2005;7 (S3):S11.
50. Montironi, R., Mazzucchelli, R., Lopez-Beltran, A., Scarpelli, M., Cheng, L. Prostatic intraepithelial neoplasia: its morphological and molecular diagnosis and clinical significance. *BJU international*. 2011; 108(9): 1394-1401.
51. Srirangam, V., Rai, B. P., Abroaf, A., Agarwal, S., Tadtayev, S., Vasdev, N. et al. Atypical small acinar proliferation and high grade prostatic intraepithelial neoplasia: should we be concerned? An observational cohort study with a minimum follow-up of 3 years. *Current Urology*. 2016; 10(4): 199-205.
52. Zhou, M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. *Modern Pathology*. 2018; 31(1): 71-79.
53. Klink, J. C., Miocinovic, R., Galluzzi, C. M., Klein, E. A. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Korean journal of urology*, 2012; 53(5): 297-303.
54. De Nunzio, C., Albisinni, S., Cicione, A., Gacci, M., Leonardo, C., Tubaro, A. et al. Widespread high grade prostatic intraepithelial neoplasia on biopsy predicts the risk of prostate cancer: A 12 months analysis after three consecutive prostate biopsies. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. 2013; 85(2): 59-64.
55. Gomes IM, Arinto P, Lopes C, Santos CR, Maia CJ. STEAP1 is overexpressed in prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia lesions, and it is positively associated with Gleason score. *Urol Oncol*. 2014;32(1):53-e23.
56. Jung, S. H., Shin, S., Kim, M. S., Baek, I. P., Lee, J. Y., Chung, Y. J. et al. Genetic progression of high grade prostatic intraepithelial neoplasia to prostate cancer. *European urology*. 2016; 69(5): 823-830.
57. Devaney, J. M., Wang, S., Funda, S., Long, J., Taghipour, D. J., Kwabi-Addo, B. et al. Identification of novel DNA-methylated genes that correlate with human prostate cancer and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2013; 16(4): 292-300.
58. Mazzucchelli R, Montironi R, Santinelli A, et al. Vascular endothelial growth factor expression and capillary architecture in high-grade PIN and prostate cancer in untreated and androgen-ablated patients. *Prostate*. 2000;45:72–79.
59. Mavrou, A., Brakspear, K., Hamdollah-Zadeh, M., Damodaran, G., Babaei-Jadidi, R., Oltean, S. et al. Serine–arginine protein kinase 1 (SRPK1) inhibition as a potential novel targeted therapeutic strategy in prostate cancer. *Oncogene*. 2015; 34(33): 4311-4319.

60. Lefkowitz, G. K., Taneja, S. S., Brown, J., Melamed, J., Lepor, H. Follow up interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *The Journal of urology*. 2002; 168: 1415-1418.
61. Perletti, G., Magri, V., Vral, A., Stamatiou, K., Trinchieri, A. Green tea catechins for chemoprevention of prostate cancer in patients with histologically-proven HG-PIN or ASAP. Concise review and meta-analysis. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 2019; 91(3).
62. Bettuzzi, S., Brausi, M., Rizzi, F., Castagnetti, G., Peracchia, G., Corti, A.. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer research*. 2006; 66(2): 1234-1240.
63. Cui, K., Li, X., Du, Y., Tang, X., Arai, S., Geng, Y., Zhang, T. et al. Chemoprevention of prostate cancer in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN): a systematic review and adjusted indirect treatment comparison. *Oncotarget*. 2017; 8(22): 36674–36684.
64. Cui, K., Li, X., Du, Y., Tang, X., Arai, S., Geng, Y., Zhang, T. et al. Chemoprevention of prostate cancer in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN): a systematic review and adjusted indirect treatment comparison. *Oncotarget*. 2017.;8(22): 36674–36684.
65. Bostwick, D. G., Liu, L., Brawer, M. K., Qian, J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Reviews in urology*. 2004;6(4): 171–179.
66. Tosoian, J. J., Alam, R., Ball, M. W., Carter, H. B., Epstein, J. I. Managing high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and atypical glands on prostate biopsy. *Nature Reviews Urology*. 2018; 15(1): 55-66.
67. Godoy, G., Huang, G. J., Patel, T., Taneja, S. S. Long-term follow-up of men with isolated high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia followed by serial delayed interval biopsy. *Urology*. 2011; 77(3): 669-674.
68. Sequeiros, T., Bastarós, J. M., Sánchez, M., Rigau, M., Montes, M., Placer, J., .Olivan, M. Urinary biomarkers for the detection of prostate cancer in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *The Prostate*, 2015; 75(10):1102-1113.
69. Oppenheimer, D. C., Weinberg, E. P., Hollenberg, G. M., Meyers, S. P.. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of Recurrent Prostate Cancer. *Journal of clinical imaging science*. 2016; 6:18.

70. Steyn JH, Smith FW, Nuclear magnetic resonance imaging of the prostate., *Br J Urol.* 1982 ;54(6):726-8.
71. Dickinson, L., Ahmed, H. U., Allen, C., Barentsz, J. O., Carey, B., Persad, R. et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *European urology.* 2011; 59(4): 477-494.
72. Barentsz, J. O., Richenberg, J., Clements, R., Choyke, P., Verma, S., Fütterer, J. J. et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European radiology.* 2012; 22(4): 746-757.
73. Weinreb, J. C., Barentsz, J. O., Choyke, P. L., Cornud, F., Haider, M. A., Thoeny, H. C. et al. PI-RADS prostate imaging–reporting and data system: 2015, version 2. *European urology.* 2016;69(1): 16-40.
74. Turkbey, B., Rosenkrantz, A. B., Haider, M. A., Padhani, A. R., Villeirs, G., Thoeny, H. C. et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. *European urology.* 2019 ; 76 (3): 340–351.
75. Thompson JE, van Leeuwen PJ, Moses D, Shnier R, Brenner P, Delprado W, et al. The Diagnostic Performance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging to Detect Significant Prostate Cancer. *The Journal of Urology.* 2016; 195 (5): 1428-1435.
76. Vargas HA, Hötker AM, Goldman DA, Moskowitz CS, Gondo T, Matsumoto K, et al. Updated prostate imaging reporting and data system (PI-RADS V2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *European Radiology.* 2016; 26 (6): 1606–12.
77. Abdi H, Pourmalek F, Zargar H, Walshe T, Harris AC, Chang SD, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging enhances detection of significant tumor in patients on active surveillance for prostate cancer. *Urology.* 2015; 85 (2): 423–8.
78. Schieda N, Quon JS, Lim C, El-Khodary M, Shabana W, Singh V, et al. Evaluation of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) PI-RADS scoring system for assessment of extra-prostatic extension in prostatic carcinoma. *European Journal of Radiology.* 2015; 84 (10): 1843–8.
79. Elkhoury FF, Simopoulos DN, Marks LS. MR-guided biopsy and focal therapy: new options for prostate cancer management. *Curr Opin Urol.* 2018;28(2):93-101.
80. Aigner, F., Pallwein, L., Pelzer, A., Schaefer, G., Bartsch, G., Zur Nedden, D., Frauscher, F. Value of magnetic resonance imaging in prostate cancer diagnosis. *World journal of urology.* 2007;25(4): 351-359.

81. Girometti R, Cereser L, Bonato F, Zuiani C. Evolution of prostate MRI: from multiparametric standard to less-is-better and different-is better strategies. *Eur Radiol Exp*. 2019;3(1):5.
- 82.. Hötker, A.M.; Vargas, H.A.; Donati, O.F. Abbreviated MR Protocols in Prostate MRI. *Life*. 2022; 12:552.
83. Alabousi, M., Salameh, J. P., Gusenbauer, K., Samoilov, L., Jafri, A., Yu, H., Alabousi, A. Biparametric vs multiparametric prostate magnetic resonance imaging for the detection of prostate cancer in treatment-naïve patients: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *BJU international*. 2019; 124(2): 209-220.
84. Yoshizako, T., Wada, A., Hayashi, T., Uchida, K., Sumura, M., Igawa, M. et al. Usefulness of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate transition-zone cancer. *Acta radiologica*. 2008; 49(10): 1207-1213.
85. Engelbrecht, M. R., Jager, G. J., Laheij, R. J., Verbeek, A. L., Van Lier, H. J., Barentsz, J. O. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *European radiology*. 2002; 12(9): 2294-2302.
86. Gawlitza, J., Reiss-Zimmermann, M., Thörmer, G., Schaudinn, A., Linder, N., Moche, M. et al. Impact of the use of an endorectal coil for 3 T prostate MRI on image quality and cancer detection rate. *Scientific reports*.2017; 7: 40640.
87. Shah, Z. K., Elias, S. N., Abaza, R., Zynger, D. L., DeRenne, L. A., Jia, G. et al. Performance comparison of 1.5-T endorectal coil MRI with 3.0-T nonendorectal coil MRI in patients with prostate cancer. *Academic radiology*. 2015; 22(4): 467-474.
88. Ko, Y. H., Song, P. H., Moon, K. H., Jung, H. C., Cheon, J., Sung, D. J. The optimal timing of post-prostate biopsy magnetic resonance imaging to guide nerve-sparing surgery. *Asian journal of andrology*. 2014; 16(2): 280–284.
89. Panebianco, V., Barchetti, F., Barentsz, J., Ciardi, A., Cornud, F., Futterer, J., Villeirs, G. Pitfalls in Interpreting mp-MRI of the Prostate: A Pictorial Review with Pathologic Correlation. *Insights into imaging*.2015; 6(6): 611–630.
90. Panebianco, V., Giganti, F., Kitzing, Y. X., Cornud, F., Campa, R., Villeirs, G. et al. An update of pitfalls in prostate mpMRI: a practical approach through the lens of PI-RADS v. 2 guidelines. *Insights into imaging*. 2018; 9(1): 87–101.
91. Rosenkrantz, A. B., Taneja, S. S. Radiologist, be aware: ten pitfalls that confound the interpretation of multiparametric prostate MRI. *American Journal of Roentgenology*. 2014; 202(1):109-120.

92. Rosenkrantz AB, Mussi TC, Hindman N, Lim RP, Kong MX, Babb JS, Melamed J, Taneja SS. Impact of delay after biopsy and post-biopsy haemorrhage on prostate cancer tumour detection using multi-parametric MRI: a multi-reader study. *Clin Radiol*. 2012;67(12):e83-90.
93. Lovegrove, C. E., Matanhelia, M., Randeva, J., Eldred-Evans, D., Tam, H., Shah, T. T. et al. Prostate imaging features that indicate benign or malignant pathology on biopsy. *Translational andrology and urology*. 2018; 7(S 4), S420–S435.
94. Barrett T, Vargas HA, Akin O, Goldman DA, Hricak H. Value of the hemorrhage exclusion sign on T1-weighted prostate MR images for the detection of prostate cancer. *Radiology* 2012; 263(3):751–757
95. Aigner, F., Pallwein, L., Pelzer, A., Schaefer, G., Bartsch, G., Zur Nedden, D., Frauscher, F. Value of magnetic resonance imaging in prostate cancer diagnosis. *World journal of urology*. 2007; 25(4):351-359.
96. Rosenkrantz, Andrew, ed. *MRI of the Prostate: A Practical Approach*. New York: Thieme; 2016.
97. Greer, M. D., Shih, J. H., Barrett, T., Bednarova, S., Kabakus, I., Turkbey, B. et al. All over the map: An interobserver agreement study of tumor location based on the PI-RADSv2 sector map. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2018; 48(2): 482–490.
98. Purysko AS, Rosenkrantz AB, Turkbey IB, Macura KJ. RadioGraphics Update: PI-RADS Version 2.1-A Pictorial Update. *Radiographics*. 2020;40(7):E33-E37.
99. Claus FG, Hricak H, Hattery RR. Pretreatment evaluation of prostate cancer: role of MR imaging and 1H MR spectroscopy. *Radiographics*. 2004 ;24 (S 1):S167-80.
100. Vargas HA, Akin O, Franiel T, Goldman DA, Udo K, Touijer KA et al. Normal central zone of the prostate and central zone involvement by prostate cancer: clinical and MR imaging implications. *Radiology* 2012; 262 (3):894–902
101. Hricak H, Wang L, Wei DC, Coakley FV, Akin O, Reuter VE et al. The role of preoperative endorectal magnetic resonance imaging in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Cancer*. 2004; 100(12):2655–2663
102. Murphy G, Haider M, Ghai S, Sreeharsha B. The expanding role of MRI in prostate cancer. *AJR. AmJ Roentgenol*. 2013; 201(6):1229–1238.
103. Yu, J., Fulcher, A. S., Winks, S. G., Turner, M. A., Clayton, R. D., Brooks, M., Li, S. Diagnosis of typical and atypical transition zone prostate cancer and its mimics at multiparametric prostate MRI. *The British journal of radiology*. 2017;90(1073):20160693.

104. Sung YS, Kwon HJ, Park BW, Cho G, Lee CK, Cho KS et al. Prostate cancer detection on dynamic contrast-enhanced MRI: computer-aided diagnosis versus single perfusion parameter maps. *AJR. Am J Roentgenol.* 2011; 197(5):1122–1129.
105. Kim JK, Hong SS, Choi YJ, Park SH, Ahn H, Kim CS et al. Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI: usefulness for prostate cancer detection and localization. *JMagnReson Imaging.* 2005; 22(5):639–646
106. Baliyan, V., Das, C. J., Sharma, R., Gupta, A. K. Diffusion weighted imaging: technique and applications. *World journal of radiology.* 2016; 8(9): 785.
107. Padhani AR, Liu G, Koh DM et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia.* 2009; 11(2):102–125
108. Neil JJ. Diffusion imaging concepts for clinicians. *J Magn Reson Imaging.* 2008; 27(1):1–7
109. Gatidis, S., Schmidt, H., Martirosian, P., Nikolaou, K., Schwenzer, N. F. Apparent diffusion coefficient-dependent voxelwise computed diffusion-weighted imaging: An approach for improving SNR and reducing T2 shine-through effects. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2016; 43(4): 824-832.
110. Bammer, R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European journal of radiology.* 2003; 45(3):169-184.
111. Metens T, Miranda D, Absil J, Matos C. What is the optimal b value in diffusion-weighted MR imaging to depict prostate cancer at 3T? *Eur Radiol.* 2012; 22(3):703–709
112. Katahira K, Takahara T, Kwee TC et al. Ultra-high-b-value diffusion-weighted MR imaging for the detection of prostate cancer: evaluation in 201 cases with histopathological correlation. *Eur Radiol.* 2011; 21(1):188–196
113. Rosenkrantz AB, Hindman N, Lim RP et al. Diffusion-weighted imaging of the prostate: Comparison of b1000 and b2000 image sets for index lesion detection. *J Magn Reson Imaging* 2013; 38(3):694–700
114. Plodeck V, Radosa CG, Hübner HM, Baldus C, Borkowetz A, Platzek I. et al. Rectal gas-induced susceptibility artefacts on prostate diffusion-weighted MRI with epi read-out at 3.0 T: does a preparatory micro-enema improve image quality? *Abdom Radiol (NY).* 2020;45(12):4244-4251.
115. Tamada T, Sone T, Jo Y, Toshimitsu S, Yamashita T, Ito K. et al. Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *J Magn Reson Imaging.* 2008 ;28(3):720-6.

116. Sato C, Naganawa S, Nakamura T, Kumada H, Miura S, Ishigaki T. et al. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. *J Magn Reson Imaging*. 2005 ;21(3):258-62.
117. Gibbs P, Pickles MD, Turnbull LW. Diffusion imaging of the prostate at 3.0 tesla. *Invest Radiol*. 2006; 41(2):185–188
118. Pickles MD, Gibbs P, Sreenivas M, Turnbull LW. Diffusion-weighted imaging of normal and malignant prostate tissue at 3.0 T. *J Magn Reson Imaging*. 2006; 23(2):130–134
119. deSouza NM, Reinsberg SA, Scurr ED, Brewster JM, Payne GS. Magnetic resonance imaging in prostate cancer: the value of apparent diffusion coefficients for identifying malignant nodules. *Br J Radiol*. 2007; 80(950):90–95
120. Kim CK, Park BK, Han JJ, Kang TW, Lee HM. Diffusion-weighted imaging of the prostate at 3 T for differentiation of malignant and benign tissue in transition and peripheral zones: preliminary results. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31(3):449–454
121. Jie, C., Rongbo, L., Ping, T. The value of diffusion-weighted imaging in the detection of prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2014; 24: 1929–1941.
122. Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Hricak H, Fine SW, Zhang J, Koutcher JA et al. Prostate cancer: identification with combined diffusion-weighted MR imaging and 3D 1H MR spectroscopic imaging--correlation with pathologic findings. *Radiology*. 2008;246(2):480-8.
123. Jung SI, Donati OF, Vargas HA, Goldman D, Hricak H, Akin O. Transition zone prostate cancer: incremental value of diffusion-weighted endorectal MR imaging in tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology*. 2013; 269(2):493–503
124. Sharma, U., Jagannathan, N. R. (2020). Metabolism of prostate cancer by magnetic resonance spectroscopy (MRS). *Biophysical Reviews*.2020; 12(5):1163-1173.
125. Verma S, Rajesh A, Fütterer JJ, Turkbey B, Scheenen TW, Pang Y et al. Prostate MRI and 3D MR spectroscopy: how we do it. *AJR. Am J Roentgenol*. 2010; 194(6):1414–1426
126. Kim JK, Hong SS, Choi YJ, Park SH, Ahn H, Cho KS et al. Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI: usefulness for prostate cancer detection and localization. *J Magn Reson Imaging*. 2005;22(5):639-46.
127. Villers A, Puech P, Mouton D, Leroy X, Ballereau C, Lemaitre L. Dynamic contrast enhanced, pelvic phased array magnetic resonance imaging of localized prostate cancer for predicting tumor volume: correlation with radical prostatectomy findings. *J Urol*. 2006; 176:2432–2437

128. Cheikh AB, Girouin N, Colombel M, Maréchal JM, Gelet A, Rouvière O. et al. Evaluation of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in localizing prostate cancer before repeat biopsy. *Eur Radiol.* 2009;19(3):770-8.
129. Isebaert S, De Keyzer F, Haustermans K, Lerut E, Roskams T, Oyen R et al. Evaluation of semi-quantitative dynamic contrast-enhanced MRI parameters for prostate cancer in correlation to whole-mount histopathology. *Eur J Radiol.* 2012; 81:e217–e222
130. Ocak I, Bernardo M, Metzger G, Barrett T, Pinto P, Choyke PL et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3 T: a study of pharmacokinetic parameters. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 ;189(4):849.
131. Albini, A., Bruno, A., Noonan, D. M., Mortara, L. Contribution to tumor angiogenesis from innate immune cells within the tumor microenvironment: implications for immunotherapy. *Frontiers in immunology*, 2018; 9: 527.
132. Stefanou, D., Batistatou, A., Kamina, S., Arkoumani, E., Papachristou, D. J., Agnantis, N. J. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and association with microvessel density in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *In vivo*, 2004;18(2): 155-160.
133. Nicholson B, Schaefer G, Theodorescu D. Angiogenesis in prostate cancer: biology and therapeutic opportunities. *Cancer Metastasis Rev.* 2001; 20:297–319
134. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, Choyke PL et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation. *Radiology.* 2010;255(1):89-99.
135. Romeo, V. Standardization of Quantitative DCE-MRI Parameters Measurement: An Urgent Need for Breast Cancer Imaging. *Academic Radiology.*2022; 29: S87-S88.
136. Mazaheri, Y., Akin, O., Hricak, H. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of prostate cancer: a review of current methods and applications. *World journal of radiology.*2017; 9(12): 416.
137. Ream, J. M., Doshi, A. M., Dunst, D., Parikh, N., Kong, M. X., Rosenkrantz, A. B. et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of the prostate: An intraindividual assessment of the effect of temporal resolution on qualitative detection and quantitative analysis of histopathologically proven prostate cancer. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.*2017; 45(5): 1464-1475.
138. Verma, S., Turkbey, B., Muradyan, N., Rajesh, A., Cornud, F., Harisinghani, M. et al. Overview of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and management. *American Journal of Roentgenology*,2012; 198(6): 1277-1288.

139. Türkbey B, Thomasson D, Pang Y, Bernardo M, Choyke PL. The role of dynamic contrast-enhanced MRI in cancer diagnosis and treatment. *Diagn Interv Radiol* 2010; 16(3):186–192
140. Hauth, E., Halbritter, D., Jaeger, H., Hohmuth, H., Beer, M. Diagnostic value of semi-quantitative and quantitative analysis of functional parameters in multiparametric MRI of the prostate. *The British journal of radiology*. 2017;90(1078): 20170067.
141. Hansford BG, Peng Y, Jiang Y, Vannier MW, Antic T, Oto A. et al. Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Curve-type Analysis: Is It Helpful in the Differentiation of Prostate Cancer from Healthy Peripheral Zone? *Radiology*. 2015 ;275(2):448-57.
142. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*. 1999; 10:223–232
143. Choyke PL, Dwyer AJ, Knopp MV. Functional tumor imaging with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2003; 17(5):509–520
144. Hötker AM, Mazaheri Y, Aras Ö, Zheng J, Moskowitz CS, Akin O. et al. Assessment of prostate cancer aggressiveness by use of the combination of quantitative DWI and dynamic contrast-enhanced MRI. *AJR. American journal of roentgenology*.2016; 206(4): 756.
145. Huang W, Chen Y, Fedorov A, Li X, Jajamovich GH, Li X et al. The impact of arterial input function determination variations on prostate dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging pharmacokinetic modeling: a multicenter data analysis challenge. *Tomography*,2016; 2(1): 56-66.
146. Winkel DJ, Heye TJ, Benz MR, Glessgen CG, Wetterauer C, Boll DT et al. Compressed sensing radial sampling MRI of prostate perfusion: utility for detection of prostate cancer. *Radiology*.2019; 290(3): 702.
147. Ziayee F, Müller-Lutz A, Gross J., Quentin M, Ullrich T, Schimmöller L et al. Influence of arterial input function (AIF) on quantitative prostate dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI and zonal prostate anatomy. *Magnetic Resonance Imaging*.2018;53: 28-33.
148. Fütterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, Veltman J, Huisman HJ, Barentsz JO et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 2006;241(2):449-58.
149. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, Choyke PL. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation. *Radiology*. 2010;255(1):89-99.

150. Quon JS, Moosavi B, Khanna M, Flood TA, Lim CS, Schieda N. False positive and false negative diagnoses of prostate cancer at multi-parametric prostate MRI in active surveillance. *Insights Imaging*. 2015 ;6(4):449-63.
151. Surov A, Meyer HJ, Gawlitza M, Höhn AK, Boehm A, Kahn T, Stumpp P. Correlations between DCE MRI and histopathological parameters in head and neck squamous cell carcinoma. *Translational oncology*. 2017; 10(1): 17-21.
152. Shao, J., Zhang, Z., Liu, H., Song, Y., Yan, Z., Wang, X., Hou, Z. DCE-MRI pharmacokinetic parameter maps for cervical carcinoma prediction. *Computers in Biology and Medicine*, 2020;118: 103634.
153. Song D, Wang Y, Wang W, Wang Y, Cai J, Wang X et al. Using deep learning to predict microvascular invasion in hepatocellular carcinoma based on dynamic contrast-enhanced MRI combined with clinical parameters. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*.2021; 147(12): 3757-3767.
154. Conte L, Tafuri B, Portaluri M, Galiano A, Maggiulli E, De Nunzio G. Breast Cancer Mass Detection in DCE–MRI Using Deep-Learning Features Followed by Discrimination of Infiltrative vs. In Situ Carcinoma through a Machine-Learning Approach. *Applied Sciences*. 2020;10(17): 6109.
155. Dijkhoff RA, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Beets GL, Maas M. Value of DCE-MRI for staging and response evaluation in rectal cancer: a systematic review. *European journal of radiology*.2017; 95: 155-168.
156. Junker D, Steinkohl F, Fritz V, Bektic J, Tokas T, Nagele U et al. Comparison of multiparametric and biparametric MRI of the prostate: are gadolinium-based contrast agents needed for routine examinations? *World J Urol*. 2019;37(4):691-699.
157. Parra NA, Orman A, Padgett K, Casillas V, Punnen S, Stoyanova R et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for automatic detection of foci of residual or recurrent disease after prostatectomy. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2017; 193(1): 13-21.
158. Bottero M, Faiella A, Giannarelli D, Farneti A, D'Urso P, Sanguineti, G et al. A prospective study assessing the pattern of response of local disease at DCE-MRI after salvage radiotherapy for prostate cancer. *Clinical and translational radiation oncology*, 2022; 35: 21-26.
- 159.. Yu T, Meng N, Chi D, Zhao Y, Wang Z, Luo Y. Diagnostic value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in detecting residual or recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: a pooled analysis of 12 individual studies. *Cell biochemistry and biophysics*, 2015;72(3): 687-694.

160. Scherr MK, Seitz M, Muller-Lisse UG, Ingrisich M, Reiser MF, Muller-Lisse UL. MR-perfusion (MRP) and diffusion-weighted imaging (DWI) in prostate cancer: quantitative and model-based gadobenate dimeglumine MRP parameters in detection of prostate cancer. *Eur J Radiol* 2010; 76:359–366
161. Li H, Sugimura K, Kaji Y, Kitamura Y, Fujii M, Hara I, Tachibana M. Conventional MRI capabilities in the diagnosis of prostate cancer in the transition zone. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(3):729-42.
162. Kim CK, Park BK, Kim B. Localization of prostate cancer using 3T MRI: comparison of T2-weighted and dynamic contrast enhanced imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30:7-11
163. Tamada T, Sone T, Higashi H, Jo Y, Yamamoto A, Ito K et al. Prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen levels of 4-10 ng/mL: diagnostic efficacy of diffusion-weighted imaging, dynamic contrast-enhanced MRI, and T2-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(3):664-70.
164. Pinker K, Bogner W, Baltzer P, Gruber S, Bickel H, Helbich TH et al. Improved diagnostic accuracy with multiparametric magnetic resonance imaging of the breast using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging, and 3-dimensional proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Investigative radiology.* 2014;49(6): 421-430.
165. Bosaily AE, Frangou E, Ahmed HU, Emberton M, Punwani S, Kirkham A, PROMIS Group 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.
166. Denmeade, S. R., Isaacs, J. T. A history of prostate cancer treatment. *Nature Reviews Cancer.* 2002; 2(5):389-396.
167. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Etzioni R et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(6):1046-55.
168. Sathianathan NJ, Omer A, Harriss E, Davies L, Kasivisvanathan V, Lamb AD. 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(3):402-414.
169. Guichard G, Larré S, Gallina A, Lazar A, Faucon H, de la Taille A et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur Urol.* 2007;52(2):430-5.

170. Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho KS. Functional MR imaging of prostate cancer. *Radiographics*. 2007;27:63–77.
171. Rosenkrantz AB, Lim RP, Haghghi M, Somberg MB, Babb JS, Taneja SS. Comparison of interreader reproducibility of the prostate imaging reporting and data system and likert scales for evaluation of multiparametric prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201:W612–8.
172. Ghai S, Haider MA. Multiparametric-MRI in diagnosis of prostate cancer. *Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India*. 2015;31(3):194–201.
173. Somford DM, Fütterer JJ, Hambroek T, Barentsz JO. Diffusion and perfusion MR imaging of the prostate. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2008;16(4):685-695.
174. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Froemming AT, Hagen CE, Kawashima A et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med*. 2014; 55(2):223-32.
175. Haider MA, Chung P, Sweet J, Toi A, Jhaveri K, Milosevic M et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for localization of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(2):425-30.
176. Hara N, Okuizumi M, Koike H, Kawaguchi M, Bilim V. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) is a useful modality for the precise detection and staging of early prostate cancer. *Prostate*. 2005;62(2):140-7.
177. Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, Macura KJ. Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. *Radiographics*. 2011;31(3):677-703.
178. Riches SF, Payne GS, Morgan VA, Sandhu S, Fisher C, deSouza NM et al. MRI in the detection of prostate cancer: combined apparent diffusion coefficient, metabolite ratio, and vascular parameters. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(6):1583-91.
179. Knopp MV, Giesel FL, Marcos H, von Tengg-Kobligk H, Choyke P. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 2001; 12(4):301-308.
180. Huang B, Wong CS, Whitcher B, Kwong DL, Lai V, Khong PL et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for characterising nasopharyngeal carcinoma: comparison of semiquantitative and quantitative parameters and correlation with tumour stage. *Eur Radiol*. 2013;23(6):1495-502.

181. van Dorsten FA, van der Graaf M, Engelbrecht MR, van Leenders GJ, Verhofstad A, Heerschap A et al. Combined quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging and ¹H MR spectroscopic imaging of human prostate cancer. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2004;20(2):279-87.
182. Shen FU, Lu J, Chen L, Wang Z, Chen Y. Diagnostic value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in rectal cancer and its correlation with tumor differentiation. *Molecular and clinical oncology*, 2016; 4(4): 500–506.
183. Hayes C, Padhani AR, Leach MO. Assessing changes in tumour vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*. 2002 ;15(2):154-63.
184. Zou HH, Yu J, Wei Y, Wu JF, Xu Q. Response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectum cancer: Texture analysis of dynamic contrast-enhanced MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2019;49(3):885-93.
185. Rourke E, Sunnapwar A, Mais D, Kukkar V, DiGiovanni J, Liss MA et al. Inflammation appears as high Prostate Imaging–Reporting and Data System scores on prostate magnetic resonance imaging (MRI) leading to false positive MRI fusion biopsy. *Investigative and clinical urology*. 2019;60(5):388-395.
186. Litjens, G. J., Elliott, R., Shih, N. N., Feldman, M. D., Kobus, T., Hulsbergen-van de Kaa, C. et al. Computer-extracted features can distinguish noncancerous confounding disease from prostatic adenocarcinoma at multiparametric MR imaging. *Radiology*, 2016; 278(1): 135-145.
187. Kozlowski P, Chang SD, Jones EC, Berean KW, Chen H, Goldenberg SL. Combined diffusion weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer diagnosis—correlation with biopsy and histopathology. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:108–13.
188. Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, Trachtenberg J, Wilson BC, Haider MA. Prostate cancer detection with multi-parametric MRI: logistic regression analysis of quantitative T2, diffusion-weighted imaging, and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30:327–34
189. Padhani AR, Gapinski CJ, Macvicar DA, Parker GJ, Suckling J, Revell PB, et al. Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer: correlation with morphology and tumour stage, histological grade and PSA. *Clin Radiol*. 2000;55:99–109

190. van Dorsten FA, van der Graaf M, Engelbrecht MR, van Leenders GJ, Verhofstad A, Rijpkema M, et al. Combined quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging and ¹H MR spectroscopic imaging of human prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2004;20:279–87.
191. Oto A, Kayhan A, Jiang Y, Tretiakova M, Yang C, Stadler WM et al. Prostate cancer: differentiation of central gland cancer from benign prostatic hyperplasia by using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2010;257(3):715-23.
192. Sanz-Requena R, Martí-Bonmatí L, Pérez-Martínez R, García-Martí G. Dynamic contrast-enhanced case-control analysis in 3T MRI of prostate cancer can help to characterize tumor aggressiveness. *European journal of radiology*. 2016;85(11): 2119-2126.
193. Jackson AS, Reinsberg SA, Sohaib SA, Charles-Edwards EM, Jhavar S, Dearnaley DP et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer localization. *Br J Radiol*. 2009;82(974):148-56.
194. L. Lüdemann, D. Prochnow, T. Rohlfing, T. Franiel, C. Warmuth et al. Simultaneous quantification of perfusion and permeability in the prostate using dynamic contrast-enhanced MRI with an inversion-prepared dual-contrast sequence, *Ann. Biomed. Eng.* 2009; 37 :749–762.
195. Chen YJ, Chu WC, Pu YS, Chueh SC, Shun CT, Tseng WY. Washout gradient in dynamic contrast-enhanced MRI is associated with tumor aggressiveness of prostate cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(4):912-9.
196. Wu M, Frieboes HB, McDougall SR, Chaplain MA, Cristini V, Lowengrub J. The effect of interstitial pressure on tumor growth: coupling with the blood and lymphatic vascular systems. *Journal of theoretical biology*,2013; 320: 131–151.
197. Wei C, Jin B, Szewczyk-Bieda M, Gandy S, Lang S, Nabi G et al. Quantitative parameters in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the detection and characterization of prostate cancer. *Oncotarget*. 2018; 9(22): 15997.
198. Cristel G, Esposito A, Damascelli A, Briganti A, Ambrosi A et al. Can DCE-MRI reduce the number of PI-RADS v. 2 false positive findings? Role of quantitative pharmacokinetic parameters in prostate lesions characterization. *European journal of radiolog*. 2019;118: 51-57.
199. Cho E, Chung DJ, Yeo DM, Sohn D, Son Y, Hahn ST et al. (2015). Optimal cut-off value of perfusion parameters for diagnosing prostate cancer and for assessing aggressiveness associated with Gleason score. *Clinical imaging*. 2015;39(5): 834-840.

200. Peng Y, Jiang Y, Yang C, Brown JB, Antic T, Oto A et al. Quantitative analysis of multiparametric prostate MR images: differentiation between prostate cancer and normal tissue and correlation with Gleason score—a computer-aided diagnosis development study. *Radiology*. 2013; 267:787–96.
201. Van Niekerk CG, van der Laak JA, Hambroek T, Huisman HJ, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA et al. Correlation between dynamic contrast-enhanced MRI and quantitative histopathologic microvascular parameters in organ-confined prostate cancer. *European radiology*. 2014;24(10): 2597-2605.
202. Galbraith SM, Lodge MA, Taylor NJ, Rustin GJ, Bentzen S, Padhani AR et al. Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MRI in human muscle and tumours: comparison of quantitative and semi-quantitative analysis. *NMR Biomed*. 2002;15(2):132-42.
203. De Coninck T, Jans L, Sys G, Huysse W, Verstraeten T, Verstraete K et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging for differentiation between enchondroma and chondrosarcoma. *Eur Radiol*. 2013;23(11):3140-52.
204. Yuan J, Chow SKK, Yeung DKW, Ahuja AT, King AD. Quantitative evaluation of dual-flip-angle T1 mapping on DCE-MRI kinetic parameter estimation in head and neck. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2012; 2(4): 245.
205. Yankeelov TE, Cron GO, Addison CL, Wallace JC, Wilkins RC, Gore JC et al. Comparison of a reference region model with direct measurement of an AIF in the analysis of DCE-MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2007; 57(2): 353-361.
206. Simoncic U, Leibfarth S, Welz S, Schwenzer N, Schmidt H, Thorwarth D et al. Comparison of DCE-MRI kinetic parameters and FMISO-PET uptake parameters in head and neck cancer patients. *Medical physics*, 2017; 44(6): 2358-2368.
207. Yabuuchi H, Kamitani T, Sagiya K, Yamasaki Y, Hida T, Yamamoto H et al. Characterization of parotid gland tumors: added value of permeability MR imaging to DWI and DCE-MRI. *European Radiology*. 2020; 30(12): 6402-6412.
208. Malek M, Oghabian Z, Tabibian E, Rahmani M, Yazdi SNM, Parviz S et al. Comparison of Qualitative (Time Intensity Curve Analysis), Semi-Quantitative, and Quantitative Multi-Phase 3T DCE-MRI Parameters as Predictors of Malignancy in Adnexal. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2019; 20(6): 1603.
209. Rygh CB, Wang J, Thuen M, Gras Navarro A, Huuse EM et al. Dynamic contrast enhanced MRI detects early response to adoptive NK cellular immunotherapy targeting the NG2 proteoglycan in a rat model of glioblastoma. *PLoS One*. 2014; 9(9): e108414.

210. Padhani AR, Hayes C, Landau S, Leach MO. Reproducibility of quantitative dynamic MRI of normal human tissues. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*. 2002; 15(2): 143-153.
211. Noworolski SM, Henry RG, Vigneron DB, Kurhanewicz J. Dynamic contrast-enhanced MRI in normal and abnormal prostate tissues as defined by biopsy, MRI, and 3D MRSI. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2005; 53(2): 249-255.
212. Jackson RS, Schlarman TC, Hubble WL, Osman MM. Prevalence and patterns of physiologic muscle uptake detected with whole-body 18F-FDG PET. *Journal of nuclear medicine technology*, 2006; 34(1): 29-33.
213. Carlsson S, Aus G, Wessman C, Hugosson J. Anxiety associated with prostate cancer screening with special reference to men with a positive screening test (elevated PSA)—Results from a prospective, population-based, randomised study. *European Journal of Cancer*. 2007;43(14): 2109-2116.
214. Hom JJ, Coakley FV, Simko JP, Lu Y, Qayyum A, Kurhanewicz J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in patients with prostate cancer: MR and MR spectroscopic imaging features—initial experience. *Radiology*. 2007;242(2):483-9.
215. Sciarra A, Panebianco V, Salciccia S, Gentilucci A, Alfarone A, Dimare L, et al. Value of magnetic resonance spectroscopy (MSR) and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (DCEMR) imaging for the characterization of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) foci. *Urol Oncol*. 2011;29:634-40
216. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, Salciccia S, Lisi D, Gentile V et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging (1H-MRSI) and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (DCE-MRI): pattern changes from inflammation to prostate cancer. *Cancer investigation*. 2010; 28(4): 424-432.
217. Dwivedi DK, Kumar R, Bora GS, Sharma S, Thulkar S, Jagannathan NR et al. Multiparametric MR can identify high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) lesions and predict future detection of prostate cancer in men with a negative initial prostate biopsy. *Magnetic resonance imaging*, 2016;34(8): 1081-1086.
218. Valdman A, Jonmarker S, Ekman P, Egevad L. Cytological features of prostatic intraepithelial neoplasia. *Diagn Cytopathol*. 2006;34(5):317-22.
219. Rioux-Leclercq, N., Leray, E., Patard, J. J., Lobel, B., Guillé, F., Epstein, J. I. The utility of Ki-67 expression in the differential diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia and ductal adenocarcinoma. *Human pathology*, 2005;36(5): 531-535.

220. Walker-Samuel S, Leach MO, Collins DJ. Evaluation of response to treatment using DCE-MRI: the relationship between initial area under the gadolinium curve (IAUGC) and quantitative pharmacokinetic analysis. *Physics in Medicine & Biology*. 2006;51(14): 3593.
221. Aryal MP, Nagaraja TN, Keenan KA, Bagher-Ebadian H, Panda S, Ewing JR et al. Dynamic contrast enhanced MRI parameters and tumor cellularity in a rat model of cerebral glioma at 7 T. *Magnetic resonance in medicine*. 2014; 71(6): 2206-2214.
222. Parker GJ, Buckley DL. *Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology*. Berlin: Springer;2005.
223. Choi YS, Ahn SS, Lee HJ, Chang JH, Kang SG, Lee SK et al. The Initial Area Under the Curve Derived from Dynamic Contrast-Enhanced MRI Improves Prognosis Prediction in Glioblastoma with Unmethylated MGMT Promoter. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2017; 38(8):1528–1535.
224. Walker-Samuel S, Leach MO, Collins DJ. Evaluation of response to treatment using DCE-MRI: the relationship between initial area under gadolinium curve (IAUGC) and quantitative pharmacokinetic analysis. *Phys Med Biol*. 2006; 51:3593-3602.
225. Ziayee F, Müller-Lutz A, Gross J, Quentin M, Ullrich T, Schimmöller L. Influence of arterial input function (AIF) on quantitative prostate dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI and zonal prostate anatomy. *Magn Reson Imaging*. 2018;53:28-33.
226. Azahaf M, Haberlay M, Betrouni N, Ernst O, Behal H, Puech P et al. Impact of arterial input function selection on the accuracy of dynamic contrast-enhanced MRI quantitative analysis for the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43(3):737-49.
227. Othman AE, Falkner F, Kessler DE, Martirosian P, Weiss J, Notohamiprodjo M et al. Comparison of different population-averaged arterial-input-functions in dynamic contrast-enhanced MRI of the prostate: effects on pharmacokinetic parameters and their diagnostic performance. *Magnetic resonance imaging*. 2016; 34(4): 496-501.

11. Životopis

Pristupnica Silva Guljaš rođena je 15. lipnja 1988. godine u Osijeku. Po zanimanju je liječnik, specijalist radiologije u Kliničkom bolničkom centru Osijek, na Zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju.

Osnovnu školu „Retfala“ pohađala je od 1995.-2003. godine. Srednju školu, Prvu gimnaziju u Osijeku, pohađala je od 2003.-2007. godine. Medicinski fakultet u Osijeku, integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij; pohađala je od 2007.-2013. godine. Pripravnički staž u trajanju od 5 mjeseci odradila je u Kliničkom bolničkom centru Osijek. Specijalizaciju iz kliničke radiologije započela je 2015. godine, a specijalistički ispit položila u srpnju 2020. godine. Europski specijalistički ispit iz radiologije (European Diploma in Radiology; EDiR) položila je u rujnu 2020. godine. Poslijediplomski doktorski studij iz biomedicine i zdravstva upisala je 2013. godine na Medicinskom fakultetu u Osijeku. Tema doktorske disertacije obranjena je 2022. godine. Suradnik je pisanih tekstova iz područja Biomedicine i zdravstva, objavljenih u različitim radovima, kongresnim posterima te prezentacijama stručnih skupova.