

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

**Integruota prostatos mpMRT vizualizuojamų židinių analizė: ADC ir kontrastavimosi
pobūdžio reikšmė**

**Integrated Analysis of Focal Lesions in Prostate mpMRI: Insights from ADC and
Contrast Enhancement patterns**

Gaudas Benediktas Trakymas VI kursas, 16 gr.

Biomedicinos mokslų institutas

Radiologijos, branduolinės medicinos ir medicinos fizikos katedra

Darbo vadovas:

dr. Rūta Briedienė

Katedros vadovas:

prof. dr. Algirdas Edvardas Tamošiūnas

2024-05-10

gaudas.trakymas@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	3
SUMMARY	4
SANTRUMPOS	5
ĮVADAS.....	6
DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	10
TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI	11
REZULTATAI.....	13
DISKUSIJA	17
IŠVADOS	19
LITERATŪROS ŠALTINIAI.....	19

SANTRAUKA

Darbo autorius: Gaudas Benediktas Trakymas.

Darbo vadovas: dr. Rūta Briedienė.

Darbo pavadinimas: Integruota prostatos mpMRT vizualizuojamų židinių analizė: ADC ir kontrastavimosi pobūdžio reikšmė.

Darbo tikslas. Išanalizuoti ir nustatyti kontrastavimosi įtaką prostatos navikinių židinių histologiškai patvirtinto piktybiškumo radiologiniam numatymui pagal PI-RADS balą.

Metodika.

Šis tyrimas buvo atliktas retrospektyviai analizuojant 2021–2022 m. Nacionaliniame Vėžio Institute į biomedicininį tyrimą įtrauktų pacientų prostatos MRT vaizdus ir jų histologinius biopsatų tyrimus. Tyrimo duomenų bazėje buvo apžvelgti PI-RADS 3 ir 4 balais įvertinti židiniai. Visi židiniai buvo įvertinti remiantis multiparametrinio MRT tyrimu. Vertinti nuasmeninti duomenys. Biopsijos buvo atliekamos naudojant ultragarso ir MRT suliejimo technologiją su BIOJET sistema.

Rezultatai.

Tyrimo metu išanalizuoti 332 prostatos židiniai, kurie buvo pagal PI-RADS v2.1 įvertinti 3 ir 4 balais. Iš jų 189 židiniai (57%) buvo histologiškai nustatyti kaip prostatos vėžys. Kliniškai reikšmingas vėžys (\geq GG2) buvo nustatytas 66 židiniuose (20%). Didžiausia kliniškai reikšmingo vėžio dalis buvo nustatyta tarp židinių, įvertintų kaip PI-RADS 4 su ankstyvu kontrasto kaupimu.

Išvados.

Multiparametriniame MRT įtarus patologinį židinį prostatos periferinėje zonoje be ryškios difuzijos restrikcijos, židinio kontrastavimasis paprastai nepadidina kliniškai reikšmingo vėžio tikimybės. Tačiau, žymus difuzijos restrikcijos sutrikimas prostatos periferinėje zonoje ir ankstyvas kontrastavimasis rodo aukštą kliniškai reikšmingo prostatos vėžio tikimybę.

RAKTAŽODŽIAI: PIRADS; prostatos vėžys; biopsija; mpMRT; bpMRT

SUMMARY

Author: Gaudas Benediktas Trakymas.

Scientific supervisor: dr. Rūta Briedienė.

Title: Integrated Analysis of Focal Lesions in Prostate mpMRI: Insights from ADC and Contrast Enhancement patterns.

Aim. To analyze and determine the impact of contrast enhancement on the radiological prediction of histologically confirmed malignancy of prostate lesions based on the PI-RADS v2.1 score.

Methods.

This study was conducted retrospectively by analyzing prostate MRI images and their histological biopsy results from patients included in a biomedical study at the National Cancer Institute of Lithuania during 2021-2022. The reviewed data set included lesions evaluated with PI-RADS v2.1 scores of 3 and 4. All lesions were assessed using multiparametric MRI. All reviewed data was anonymous. Biopsies were performed using ultrasound and MRI fusion technology with the BIOJET system.

Results.

During the study, 332 prostate lesions rated as PI-RADS v2.1 3 and 4 were analyzed. Out of these, 189 lesions (57%) were histologically confirmed as prostate cancer. Clinically significant cancer (\geq GG2) was found in 66 lesions (20%). The highest proportion of clinically significant cancer was observed among lesions rated as PI-RADS 4 with early contrast uptake in dynamic contrast enhancement (DCE).

Conclusions.

In multiparametric MRI, finding a pathological lesion in the peripheral zone of the prostate without significant diffusion restriction usually does not increase the likelihood of clinically significant cancer. However, significant diffusion restriction in the peripheral zone coupled with early contrast enhancement indicates a high probability of clinically significant prostate cancer.

KEYWORDS: PIRADS; prostate cancer; biopsy; mpMRI; bpMRI

SANTRUMPOS

PCa – prostatos vėžys

krPCa – kliniškai reikšmingas prostatos vėžys

knPCa – kliniškai nereikšmingas prostatos vėžys

ADC – nustatytas difuzijos koeficientas (angl. **apparent diffusion coefficient**)

DCE – dinaminis kontrastavimasis (angl. **dynamic contrast enhancement**)

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

PI-RADS – Prostate Imaging Reporting & Data System

mpMRT – multiparametrinis MRT tyrimas

bpMRT – biparametrinis MRT tyrimas

PSA – prostatos specifinis antigenas

ISUP – International Society of Urological Pathology

ĮVADAS

Prostata.

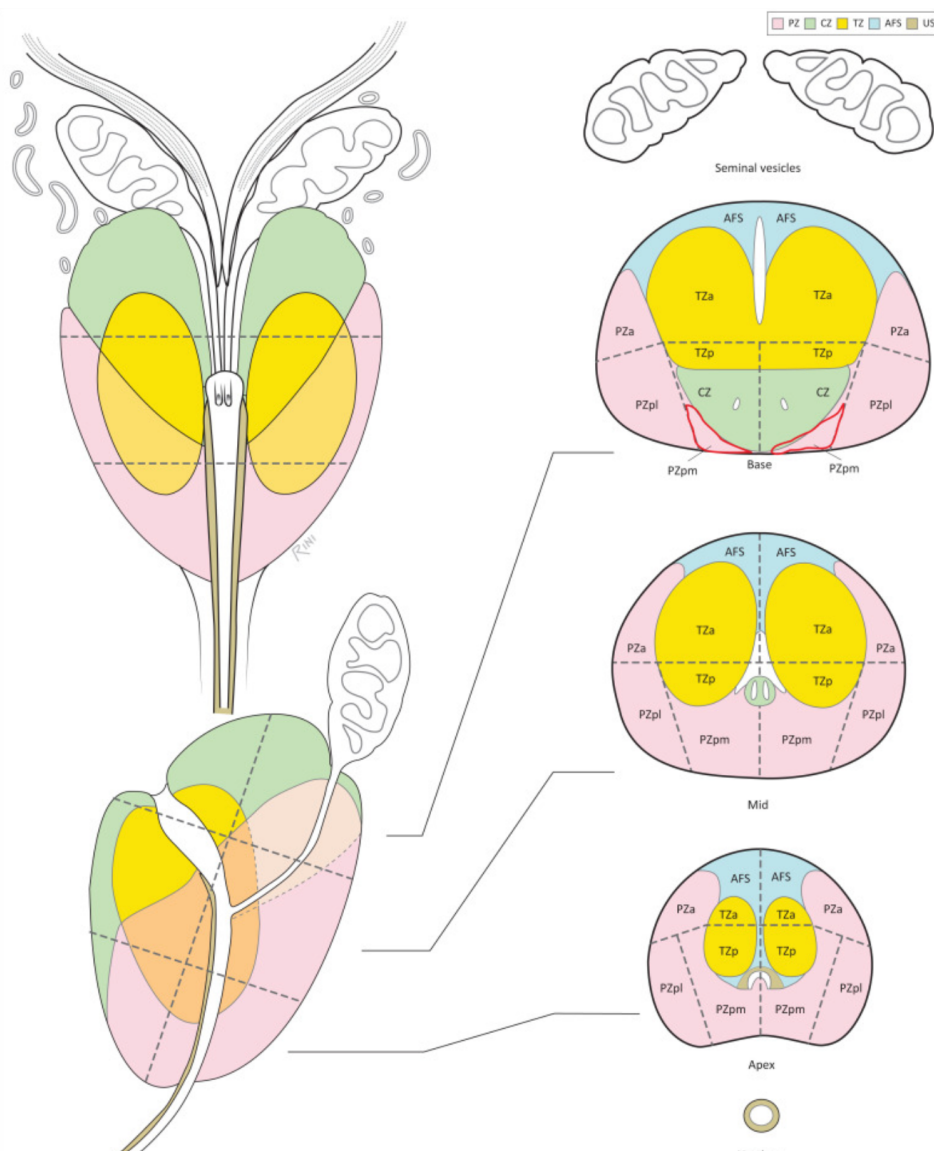
Priešinė liauka (dažniau vadinama prostata) yra nedidelis fibromuskulinis-liaukinis organas, lokalizuotas vyrų mažajame dubenyje, tarp dubens dugno raumenų ir šlapimo pūslės. Prostata savo forma primena apverstą kūgį, jos pagrindas (angl. base) yra viršuje ties šlapimo pūslės kakleliu, viršūnė (angl. apex) yra apačioje ties išoriniu šlaplės rauku (angl. external urethral sphincter). Prostata yra susiformavusi aplink šlaplės proksimalinę dalį – šlaplė eina išilgai prostatos centro vertikaliajoje plokštumoje. Maždaug ties prostatos viduriu, ejakuliaciniai latakai įsislieja į šlaplę. Prostata yra vyrų reprodukcinės sistemos organas, pagrinde atsakingas už prostatos sekreto, vienos pagrindinių spermos sudedamųjų dalių, išskyrimą.

Prostatos vėžys.

Prostatos vėžys yra viena iš dažniausių vyrų onkologinių ligų visame pasaulyje. Ankstyva ir tiksli šios ligos diagnostika gali užtikrinti palankesnes pacientų išgyvenamumo prognozes bei užtikrinti gydymą, paskirtą tinkamu laiku. Daugelį metų prostatos vėžio diagnostika buvo paremta sistemineis transrektalinėmis arba rečiau transperinealinėmis biopsijomis kontroliuojant ultragarsu. Atliekant sisteminę biopsiją buvo stebimas sergamumo prostatos vėžiu padidėjimas, tačiau mirtingumas nuo prostatos vėžio nepadidėjo(1). Sergamumas didėjo dėl plataus vyrų padidėjusios PSA koncentracijos testavimo kraujyje ir po to atliekamų sisteminių biopsijų, kuriomis buvo nustatomas indolentinis arba kliniškai nereikšmingas prostatos vėžys. Tai toks vėžys, kuris vystosi labai lėtai ir nedidina mirtingumo nuo prostatos vėžio. Mirtingumas nuo prostatos vėžio yra sąlygojamas kliniškai reikšmingo vėžio, kuris dažniausiai nustatomas pažengusiose stadijose. Tačiau vizualizuoti ankstyvo kliniškai reikšmingo prostatos vėžio ultragarsiniu ar kitais tyrimais ilgą laiką nepavyko. Pastaraisiais metais magnetinio rezonanso tomografija (MRT), ypač naudojant Prostatos vaizdavimo ataskaitų ir duomenų sistemą (angl. *Prostate Imaging Reporting & Data System* - PI-RADS), tapo vertingu ir nepakeičiamu įrankiu nustatant kliniškai reikšmingą prostatos vėžį. Nors PI-RADS sistema yra labai svarbi numatant tolimesnį paciento diagnostinių metodų pasirinkimą ir gydymą, vis dar kyla diskusijų dėl jos vertinimų tikslumo, patikimumo ir reikšmės. Ši sistema nuolat tobulinama atsižvelgiant į naujausius tyrimų duomenis. PI-RADS v2.1 yra ankstesnių PI-RADS versijų atnaujinimas, išleistas 2019 m. ir tai yra naujausia šios sistemos versija, kuria apibrėžiamas standartizuotas radiologinio prostatos MRT tyrimų interpretavimo algoritmas(2).

Prostatos anatomija.

Nepaisant jos nedidelio dydžio, prostatos trijų dimensių anatomija yra pakankamai netolygi. Prostata yra skirstoma į kairę ir dešinę puses, atskirus aukštus išilgai vertikaloje plokštumoje, bei zonas horizontalioje plokštumoje. Skiriami trys prostatos aukštai pradedant nuo viršaus: pagrindo, vidurinis bei viršūnės. Taip pat, horizontalioje plokštumoje prostata skirstoma į šias zonas: periferinę, pereinamąją (tranzitorinę, angl. transition zone) su priekine fibromuskuline stroma (trumpinama AF(M)S, centrinę zonas, atitinkamai trumpinamas PZ, TZ bei CZ. Pereinamoji zona toliau skirstoma į priekinį (angl. anterior) ir užpakalinį (posterior) sektorius – atitinkamai trumpinamus TZa ir TZp. Periferinė zona yra toliau skirstoma į užpakalinį-vidinį sektorių (angl. postero-medial), šoninį- užpakalinį (angl. postero-lateral) ir priekinį (angl. anterior), atitinkamai trumpinamus PZpm, PZpl ir PZa (1 paveikslas).



B. Rosenkrantz AB, Harder MA, Padhani AR, Villiers G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. Eur Urol [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 May 10];76(3):340–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898406/>

1 paveikslas. Prostatos anatomija. Nuo viršaus: pagrindo, vidurinės dalies ir viršūnės pjūviai. Prostatos sektorių skirstymas ir pavadinimų trumpiniai atitinkamuose pjūviuose.

PI-RADS vertinimas.

Į PI-RADS radiologinio prostatos vertinimo sistemą įeina trys pagrindiniai MRT tyrimo vaizdo kriterijai: MRT T2 sekos vertinimas, nustatyto difuzijos koeficiento (angl. *apparent diffusion coefficient* - ADC)/ difuzijos restrikcijos vaizdinimo (angl. *diffusion-weighted imaging* - DWI) sekų vertinimas bei dinaminio kontrastavimosi (angl. *dynamic contrast enhancement* – DCE) vertinimas(3). Priklausomai nuo šių dėmenų verčių yra nustatomos penkios PIRADS balų klasės – nuo 1 iki 5, kurios parodo kliniškai reikšmingo prostatos vėžio tikimybę. Aukščiausiam balui PIRADS 5 priskirti židinių naudojami dar du kriterijai tai – didžiausias matmuo ir ekstraprostatinis plitimas. Jei židinis 15 mm ir didesnis arba MRT stebimas ekstraprostatinis naviko plitimas, tokio židinio vertinimas tampa PIRADS 5.

Periferinės ir tranzitorinės zonų PIRADS vertinimas skiriasi. Periferinėje zonoje pagrindinė vertinama seka yra ADC/DWI, tranzitorinėje zonoje - T2 seka..

Kliniškai reikšmingo vėžio tikimybė priklausomai nuo PIRADS balo:

PI-RADS 1: labai žema (kliniškai reikšmingas vėžys labai mažai tikėtinas)

PI-RADS 2: žema (kliniškai reikšmingas vėžys mažai tikėtinas)

PI-RADS 3: vidutinė (kliniškai reikšmingo vėžio buvimas neaiškus)

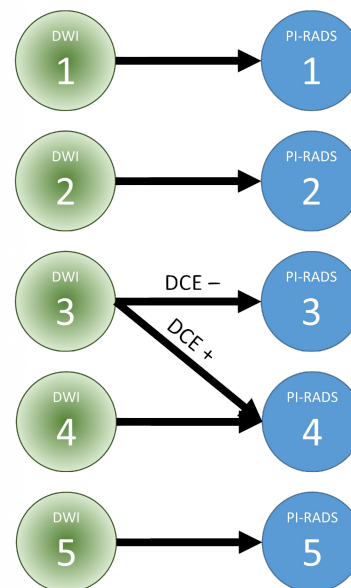
PI-RADS 4: didelė (tikėtina, kad yra kliniškai reikšmingas vėžys)

PI-RADS 5: Labai didelė (kliniškai reikšmingas vėžys yra labai tikėtinas)

PIRADS balo pakėlimas ir pakėlimo reikšmė.

Periferinės zonos židinio, kuris ADC/DWI buvo įvertintas trejetu yra unikali klasė tuo, jog, priklausomai nuo DCE vertės, židinis gali būti priskiriamas arba prie PIRADS 3, arba prie PIRADS 4 (2 Paveikslas). Jei DCE vertė neigiama, židinis priskiriamas prie PIRADS 3, jei teigiama – prie PIRADS 4. Pagal PIRADS v2.1 kontrastinė seka yra atliekama visiems prostatos MRT. MRT su kontrastine seka yra vadinamas multiparametriniu MRT, trumpinamu mpMRT. Kai kontrastinė seka nėra atliekama, MRT vadinamas biparametriniu (trumpinama bpMRT). Tokiu būdu atlikto MRT PIRADS balas negali būti pakeltas iš PIRADS 3 į PIRADS 4 ir yra nustatomas pagal ADC/DWI vertes.

DWI	T2W	DCE	PI-RADS
1	Any*	Any	1
2	Any	Any	2
3	Any	-	3
3	Any	+	4
4	Any	Any	4
5	Any	Any	5



2 paveikslas. Prostatos periferinės zonos židinių PIRADS balo apskaičiavimo schema. ADC/DWI 3 įvertintų židinių PIRADS balo pakėlimo taisyklės iliustracija.

*„Any“ (liet. *bet koks*): T2 – balas nuo 1 iki 5, DCE + arba –.

Histologinė (Gleason) ir ISUP gradavimo sistemos.

Gleason skalė naudojama histologiškai nustatyti prostatos vėžio audinių agresyvumą (1 lentelė). Ši metodika grindžiama vėžio ląstelių diferenciacijos laipsniu – kuo labiau ląstelės skiriasi nuo sveikų prostatos ląstelių, tuo aukštesniu Gleason balu yra vertinamos. Skiriami 1-5 Gleason balai, kur kiekvienas skaičius atspindi vėžio ląstelių histologinę išvaizdą. Vertinant prostatos vėžį, dažniausiai naudojami du skaičiai, kurie sudaro Gleason sumą. Pirmasis skaičius nurodo vyraujančią vėžio formą, o antrasis – antrą pagal plotą formą audinyje. Kuo aukštesnė Gleason suma, tuo agresyvesnis yra vėžys ir prastesnė paciento prognozė. Gleason suma dažnai naudojama sprendžiant dėl gydymo taktikos ir prognozuojant ligos eigą.

Gleason vertinimo sistema tiesiogiai siejama su Tarptautinės Urologinės Patologijos Grupės (angl. *International Society of Urological Pathology* – ISUP) klasifikacija, plačiau žinomos kaip ISUP laipsnio grupės (angl. *Grade Groups* – GG). Ši klasifikacija pradėta naudoti siekiant supaprastinti ir standartizuoti Gleason skalės taikymą klinikinėje praktikoje, atsižvelgiant į tobulėjančias diagnostines galimybes ir gydymo strategijas.

1 lentelė. Gleason balų ir ISUP laipsnio balų atitikmenys.

Gleason balas (histologinis)	ISUP laipsnio balas
2-6	(GG)1
7 (3+4)	(GG)2
7 (4+3)	(GG)3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	(GG)4
9-10 (4+5 or 5+4 or 5+5)	(GG)5

Kliniškai reikšmingas prostatos vėžys.

Kliniškai reikšmingas prostatos vėžys laikomas Gleason 3+4=7 histologinės diagnozės(4,5). Kitaip tariant, jei židinyje graduojamas GG2 arba aukščiau, vėžys yra laikomas kliniškai reikšmingas (1 lentelė).

Prostatos vėžio verifikacija.

Nacionaliniame vėžio institute nuo 2018m. yra atliekamos pritaikomos ir sisteminės MRT vaizdais kontroliuojamos prostatos biopsijos. Tai atliekama naudojant kognityvinę koreliaciją, suliejimo programą ir tiesiogiai MRT kontroliuojamą biopsiją. Kadangi suliejimo MRT kontroliuojama biopsija yra taikoma daugumai NVI pacientų, nes jos metu galima atlikti kelių įtartinų židinių biopsiją, taip pat sisteminę biopsiją, be to visos biopsijos vietos yra fiksuojamos 3D modelyje, todėl biopsijų rezultatų nagrinėjimas ir analizė yra tikslūs ir veiksmingi.

DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Hipotezė.

Kontrastinės MRT sekos vertinant prostatos periferinės zonos židinius, turinčius aukštą ADC vertę, nesuteikia papildomos diagnostinės vertės.

Darbo tikslas. Išanalizuoti ir nustatyti kontrastavimosi įtaką prostatos navikinių židinių histologiškai patvirtinto piktybiškumo radiologiniam numatymui pagal PI-RADS balą.

Uždaviniai:

1. Sudaryti duomenų bazę iš nuasmenintų prostatos periferinės zonos MRT tyrimo vaizduose nustatytų PI-RADS 3 ir 4 balų židinių charakteristikų ir jų biopsatų histologinio tyrimo išvadų.

2. Išanalizuoti kontrastinių MRT tyrimo sekų įtaką kliniškai reikšmingo prostatos vėžio nustatymui PIRADS 3 ir 4 grupėse atsižvelgiant į minimalias ADC židinio vertes.

TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI

Retrospektyviai buvo analizuojami 2021 m. – 2022 m. laikotarpyje Nacionaliniame Vėžio Institute į PVD2 biomedicininį tyrimą (Nr. 2019/11-166-654 ir 2020-LP-68) įtrauktų pacientų nuasmeninti prostatos tyrimo vaizdai, vaizdų PI-RADS sistema įvertintų balais nuasmeninti aprašai ir histologiniai biopsatų tyrimai. Šio tyrimo metu pacientams po MRT tyrimo įvertintiems PIRADS 3, 4, 5 balu buvo atlikta transperinealinė ultragarso suliejimo su MRT vaizdais kontroliuojama prostatos biopsija naudojant BIOJET sistemą (D&K Technologies, Barum, Vokietija)(6) (3 paveikslas). Į biomedicininį tyrimą įtrauktų pacientų MRT tyrimai buvo atlikti skirtingose Lietuvos gydymo ir diagnostikos įstaigose.

Iš turimų duomenų buvo sudaryta duomenų bazė su kiekvieno tiriamojo kiekvieno PIRADS 3,4,5 židinio atskirais duomenimis: bendras PI-RADS balas, ADC PI-RADS balas, DCE PI-RADS vertė (teigiama ar neigiama), minimali židinio ADC vertė bei histologinė išvada pagal ISUP klasifikaciją. Kiekvieno tiriamojo duomenų vienetas buvo skirstytas į atskirus židinius, nustatytus MRT tyrimu. Kiekvienas židinyje turėjo atskirą biopsijos stulpelių skaičių (nuo 1 iki 5), jei bent vienas stulpelis iš židinio buvo histologiškai įvertintas kaip piktybinis, tas židinyje buvo vertinamas kaip piktybinis. Jei nei viename iš židinio paimtame biopsijos stulpelyje nebuvo nustatyta naviko, židinyje buvo laikomas kaip klaidingai teigiamas. Kliniškai nereikšmingam vėžiui buvo priskirti GG1 navikai, kliniškai reikšmingam GG2 ir aukštesnio laipsnio grupės.



3 paveikslas. Ultragarso suliejimo su MRT vaizdais kontroliuojama prostatos biopsija.

Tiriamieji židiniai buvo išskirstyti į grupes pagal ADC, DCE ir bendro PI-RADS balo įverčius (2 lentelė). Židiniai su įvertinimu PI-RADS 3 (ADC 3) be ankstyvo kontrasto kaupimo buvo priskirti prie 3- grupės. Židiniai su įvertinimu PI-RADS 4 (ADC 3) su ankstyvu kontrasto kaupimu buvo priskirti prie 3+ grupės. Židiniai su įvertinimu PI-RADS 4 (ADC 4) be ankstyvo kontrasto kaupimo buvo priskirti prie 4- grupės. Židiniai su įvertinimu PI-RADS 4 (ADC 4) su ankstyvu kontrasto kaupimu buvo priskirti prie 4+ grupės. Židiniai, įeinantys į 4- ir 4+ grupes, buvo priskirti prie 4 grupės.

2 lentelė. Tyrimo grupių sudarymo schema.

bendras PI-RADS balas	PI-RADS balo dėmenys	Grupės PAVADINIMAS tyrime	Grupės apibūdinimas žodžiais	
PI-RADS 3	ADC3 DCE-	3- grupė	PI-RADS 3 (ADC 3) be ankstyvo kontrasto kaupimo	
PI-RADS 4	ADC3 DCE+	3+ grupė	PI-RADS 4 (ADC 3) su ankstyvu kontrasto kaupimu	
	ADC4 DCE-	4- grupė	4 grupė	PI-RADS 4 (ADC 4) be ankstyvo kontrasto kaupimo
	ADC4 DCE+	4+ grupė		PI-RADS 4 (ADC 3) su ankstyvu kontrasto kaupimu

Iš duomenų bazės buvo apskaičiuoti vėžio dažniai atskirose tyrimo grupėse. Dažniai tarp grupių buvo palyginti ir įvertintas jų skirtumo reikšmingumas tarp grupių: prostatos vėžio dažnio skirtumai buvo vertinti naudojant Chi-kvadrato skaičiavimą (pasirinkta p reikšmė 0,05).

Iš duomenų bazės buvo apskaičiuotos minimalios ADC vertės atskirose tyrimo grupėse. Minimalių ADC vertės buvo palygintos: vidurkių skirtumo tarp grupių palyginimui buvo taikomas t-test skaičiavimas (pasirinkta p reikšmė 0,05).

REZULTATAI

Tiriamųjų atrankos rezultatai.

Pirminėje duomenų bazėje buvo užregistruoti 318 pacientų duomenys, kiekvienas pacientas turėjo nevienodą nustatytų įtariamų židinių skaičių - bendras visų židinių skaičius pirminėje duomenų bazėje - 567 židiniai. Iš 567 židinių buvo atmesta: 111 židinių dėl lokalizacijos pereinamojoje zonoje, 7 židiniai dėl lokalizacijos centrinėje zonoje, 69 židiniai dėl bendro PI-RADS balo 5, 9 dėl nevertintos DCE sekos ir bendro PI-RADS balo 3 ir 39 dėl duomenų nepilnumo. Viso atmesti 235 židiniai, į

galutinę duomenų bazę ir analizę įtraukti 332 židiniai (23 PI-RADS 3 DCE-, 49 PI-RADS 4 DCE-, 217 PI-RADS 4 DCE+, 43 PI-RADS 4 DCE nevertintas).

Rezultu apžvalga

332 prostatos biopsijos židiniai buvo įtraukti į analizę. Vidutinis pacientų amžius ar medianą: 62 m. 6 mėnesiai. SD 7 m. 10 mėnesių. 189 iš 332 židinių histologiškai buvo nustatytas prostatos vėžys (57%). Iš jų, 123 iš 332 židinių histologiškai buvo nustatytas kliniškai nereikšmingas prostatos vėžys (37%). 66 iš 332 židinių histologiškai buvo nustatytas kliniškai reikšmingas prostatos vėžys (20%). Likusiuose 143 židiniuose vėžys nebuvo nustatytas (43%), t.y. buvo nustatytas arba prostatos audinys su arba be uždegiminių pokyčių ir be neoplazinių pokyčių. GG2 prostatos vėžys nustatytas 53 tirtuose židiniuose (16%), o GG3 – 13-ai (4%) visų tirtų židinių. Kliniškai reikšmingo vėžio dažnis 3+ grupėje buvo labai žemas (5,5%). Kliniškai reikšmingo vėžio dažnis 4+ grupėje buvo aukštas (20%).

3 lentelė. Imties ir grupių dažniai.

Grupė	nn	Ca-	PCa	krPCa	knPCa
Viso	332	143 (43%)	189 (57%)	66 (20%)	123 (37%)
3-	23	12 (52%)	11 (48%)	2 (9%)	9 (39%)
3+	76	49 (64%)	27 (36%)	4 (5,5%)	23 (30,5%)
4	233	82 (35%)	151 (65%)	60 (26%)	91 (39%)
4-	49	24 (49%)	25 (51%)	5 (10%)	20 (41%)
4+	141	44 (31%)	97 (69%)	42 (30%)	55 (39%)
4n	43	14 (33%)	29 (67%)	13 (30%)	16 (37%)

Ca- – vėžys nenustatytas; PCa – prostatos vėžys; krPCa – kliniškai reikšmingas PCa (\geq GG2); knPCa – kliniškai nereikšmingas PCa

4n „grupė“ – PI-RADS 4 (ADC4) DCEnvertintas (ši grupė įtraukta tik į 4 grupės skaičiavimus).

Kliniškai reikšmingo vėžio dažnių skirtumai tarp grupių.

Pagal Chi-kvadratą apskaičiavus vėžio buvimo ar nebuvimo reikšmes skirtumų tarp visų šalia esančių grupių buvo gauta:

- Tarp grupių **3- ir 3+** statistiškai reikšmingas **skirtumas nebuvo nustatytas** ($p = 0,546$)
- Tarp grupių **3+ ir 4-** statistiškai reikšmingas **skirtumas nebuvo nustatytas** ($p = 0,297$)
- Tarp grupių **4- ir 4+** buvo **nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas** ($p = <0,001$)
- Tarp grupių **3+ ir 4** buvo **nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas** ($p = <0,001$)

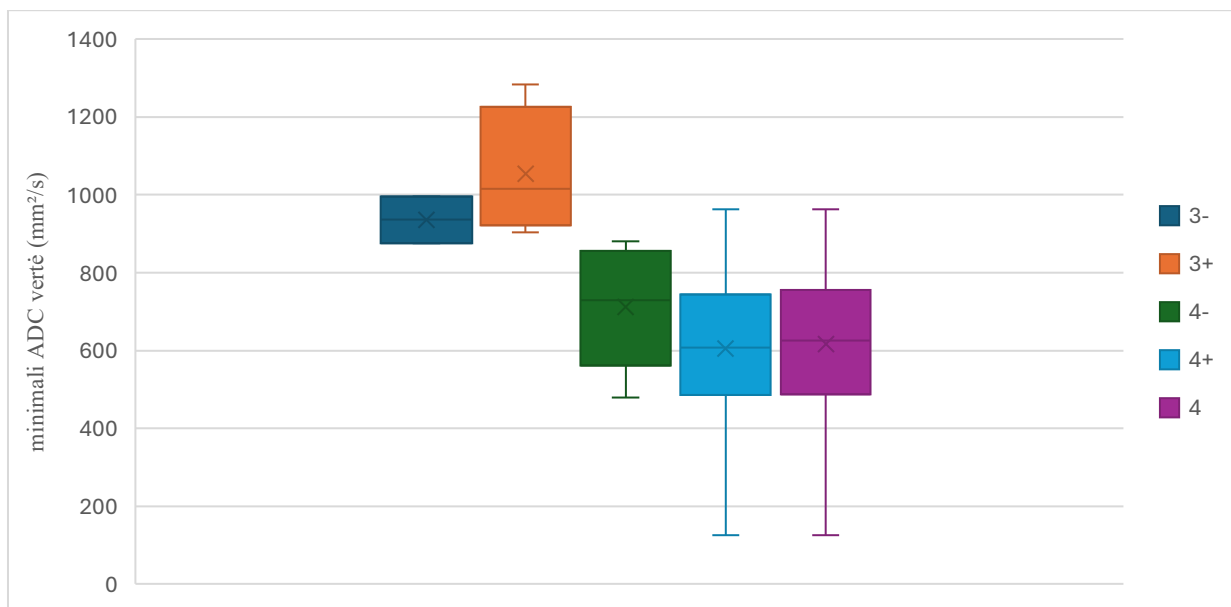
Minimalių ADC verčių vidurkių skaičiavimas ir palyginimas tarp grupių.

Pagal t-test apskaičiavus minimalių ADC verčių skirtumus tarp grupių vidurkių (4 lentelė) buvo gauta:

- Tarp grupių 3- ir 3+ statistiškai reikšmingas skirtumas nebuvo nustatytas ($p = 0,411$)
- Tarp grupių 3+ ir 4- buvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p = 0,02$)
- Tarp grupių 4- ir 4+ statistiškai reikšmingas skirtumas nebuvo nustatytas ($p = 0,222$)
- Tarp grupių 3+ ir 4 buvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p = <0,001$)

4 lentelė. Minimalių ADC verčių grupių vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai

Grupė	minimalių ADC verčių vidurkis (mm ² /s)	Standartinis nuokrypis
3-	936	85
3+	1054	165
4-	713	160
4+	606	185
4	617	184



2 paveikslas. Minimalių ADC verčių rodikliai atskirose tyrimo grupėse: X pažymėta vidurkiai, centrinė linija – mediana, spalvota dalis – interkvartilinis plotis, taip pat, minimalios ir maksimalios vertės grupėse.

- Biopsijos buvo atliktos 318 pacientams. Šiems pacientams atliktos biopsijos iš 567 židinių. Vidutinis pacientų amžius 62,5 m.
- 23 (7%) židiniai buvo įvertinti kaip PI-RADS 3 (ADC 3) be ankstyvo kontrasto kaupimo, 76 (23%) – PI-RADS 4 (ADC 3) su ankstyvu kontrasto kaupimu, 49 (15%) – PI-RADS 4 (ADC 4) be ankstyvo kontrasto kaupimo ir 141 (42%) – PI-RADS 4 (ADC 4) su ankstyvu kontrasto kaupimu (bendras PI-RADS 4 židinių skaičius – 233 (70%)).
- Vienam pacientui atliktos biopsijos iš vidutiniškai 1,8 židinio.
- 189 (57%) židinių buvo histologiškai nustatyta prostatos vėžio diagnozė (\geq GG1), skaičiuojant iš visų imties židinių.
- 66/189 (20%) židinių buvo histologiškai nustatyta reikšmingo prostatos vėžio diagnozė (\geq GG2), skaičiuojant iš visų imties židinių.
- Daugiausia prostatos vėžio nustatyta PI-RADS 4 (ADC 4) įvertintuose židiniuose su ankstyvu kontrasto kaupimu: 97/141 (69%), skaičiuojant iš visų šios grupės židinių. Mažiausiai prostatos vėžio nustatyta PI-RADS 4 (ADC 3) įvertintuose židiniuose su ankstyvu kontrasto kaupimu: 27/76 (36%), skaičiuojant iš visų šios grupės židinių.
- Daugiausia kliniškai reikšmingo prostatos vėžio nustatyta PI-RADS 4 (ADC 4) įvertintuose židiniuose su ankstyvu kontrasto kaupimu: 42/141 (30%), skaičiuojant iš visų šios grupės židinių. Mažiausiai prostatos vėžio nustatyta PI-RADS 4 (ADC 3) įvertintuose židiniuose su ankstyvu kontrasto kaupimu: 4/76 (5,5%), skaičiuojant iš visų šios grupės židinių.
- Statistiškai reikšmingi kliniškai reikšmingo prostatos vėžio dažnio skirtumai buvo nustatyti tarp PI-RADS 4 (ADC 4) įvertintų židinių be ankstyvo kontrasto kaupimo ir su ankstyvu kontrastu kaupimu ($p = <0,001$) bei tarp PI-RADS 4 (ADC 3) įvertintų židinių su ankstyvu kontrasto kaupimu ir PI-RADS 4 (ADC 4) įvertintų židinių nepriklausomai nuo kontrasto kaupimo ($p = <0,001$).
- Didžiausias minimalios ADC vertės vidurkis buvo nustatytas PI-RADS 4 (ADC 3) įvertintuose židiniuose su ankstyvu kontrasto kaupimu. Mažiausias minimalios ADC vertės vidurkis buvo nustatytas PI-RADS 4 (ADC 4) įvertintuose židiniuose nepriklausomai nuo kontrasto kaupimo.

- Palyginus minimalios ADC vertės vidurkius, statistiškai reikšmingi skirtumai nustatyti tarp PI-RADS 4 (ADC 3) įvertintų židinių su ankstyvu kontrasto kaupimu ir visų PI-RADS 4 (ADC 4) įvertintų židinių nepriklausomai nuo kontrasto kaupimo ($p = <0,001$).

DISKUSIJA

Šia analize buvo siekiama ištirti kontrastinės medžiagos naudojimo prostatos MRT tyrimo reikšmę PIRADS balui ir numatomo prostatos vėžio tikslumui. Šiuo metu literatūroje yra svarstomas multiparametrinio prostatos MRT tyrimo (tyrimas su DCE, *angl. dynamic contrast-enhanced*, i.e. su kontrastine medžiaga) privalumas lyginant su biparametriniu prostatos MRT tyrimu (be kontrastinės medžiagos)(7). Šiai dienai, pagal Amerikos radiologijos koledžo, Europos urogenitalinės radiologijos draugijos ir AdMeTech fondo 2019 m. paskelbtą PIRADS v2.1 versiją(3), kontrastinė medžiaga yra naudojama tam, kad židinius prostatos periferinėje zonoje, turinčius ADC 3 vertę, priklausomai nuo DCE vertės (teigiamas arba neigiamas ankstyvas kontrasto kaupimas), būtų galima priskirti prie PIRADS 4 (jei DCE+) arba PIRADS 3 (jei DCE-)(2). Šiuo sprendimu siekiama sumažinti kliniškai nereikšmingų prostatos pakitimų invazyvų tyrimą ir gydymą bei tiksliau aptikti ir gydyti tik kliniškai reikšmingus prostatos vėžius. Tačiau pastaraisiais metais literatūroje vis labiau šnekama apie tai, kad biparametrinis prostatos MRT tyrimas gali būti pakankamas ir su dideliu tikslumu nustatyti kliniškai reikšmingą prostatos vėžį. Prie šios hipotezės patrauklumo prisideda ir faktas, jog kontrastinės medžiagos naudojimas yra siejamas su ilgesne MRT tyrimo trukme, nepageidaujamų reiškinių galimybe bei didesne bendra tyrimo kaina, palyginti su MRT tyrimu, kur kontrastinė medžiaga nebūtų naudojama.

Mūsų tyrimo analizėje galime pastebėti, kad 3+ grupėje kliniškai reikšmingo vėžio dažnis statistiškai nesiskyrė nuo 3- grupės. Literatūroje pateikiami rezultatai kardinaliai skiriasi. Panašaus tyrimo rezultatai rodo, kad jų 3+ grupėje kliniškai reikšmingas vėžys sudarė 14,5% ir reikšmingai skyrėsi nuo jų 4 grupės(8). Tuo tarpu Taghipour et al. nustatė priešingus rezultatus: jų tyrimo 3+ grupėje kliniškai reikšmingo PCa buvo nustatytas 68,9%(9). Tačiau šiame tyrime MRT stebimo židinio vieta buvo lyginama ne pagal bioptatus, o prostatektomijos metu atliekamu patologijos tyrimu. Mūsų tyrimo rezultatus būtų galima aiškinti uždegiminių pokyčių, galinčių sukelti pataloginį židinių kontrastavimąsi, buvimu prostatoje, ir dėl to pasireiškiančiu klaidingai teigiamu DCE rezultatu, kuris pastebimas ir literatūroje(10). Pasak mūsų tyrimo rezultatų, aukštos minimalios ADC vertės rodo mažesnę kliniškai reikšmingo prostatos vėžio tikimybę, tačiau kontrastavimasis, sąlygodamas

PIRADS balo pakilimą (iš 3 į 4), ją padidina. Falagario U et al. tyrime taip pat patvirtinama, jog prostatos uždegiminiai pakitimai yra dažniausia klaidingai teigiamų rezultatų nustatymo mpMRT tyrimu priežastis(10).

Tuo tarpu mes pastebėjome nenumatytą ir literatūroje neaprašytą fenomeną, kai 4+ ir 4- grupių kliniškai reikšmingo PCa nustatymo dažniai reikšmingai skyrėsi, o 4-, 3+ ir 3- grupių kliniškai reikšmingo PCa dažniai buvo panašūs. Tai leidžia teigti, kad kontrastavimasis yra reikšmingas, bet tik žemų minimalių ADC verčių kontekste.

Vertinant tyrimo hipotezę, remiantis mūsų tyrimo rezultatais, galima teigti, kad, išties, kontrastavimasis vertinant aukštų minimalių ADC verčių kontekste, jis nesuteikia papildomos diagnostinės vertės, priešingai – šiose grupėse nustatyti žemiausi kliniškai reikšmingo PCa dažniai, kas galėtų pagrįsti prostatos MRT su kontrastu tyrimo atsisakymą ir biparametrinio tyrimo naudojimą. Tačiau papildomas mūsų tyrimo radinys, t.y. svarbi kontrastavimosi reikšmė žemų minimalių ADC verčių kontekste, leidžia teigti, jog galbūt multiparametrinis prostatos MRT tyrimo, visgi, negalima atsisakyti, atsižvelgiant į statistiškai reikšmingai aukštesnius kliniškai reikšmingo PCa dažnius žemų minimalios ADC verčių tyrimo grupėse.

TYRIMO TRŪKUMAI IR PRIVALUMAI

Mūsų tyrimo imtis apėmė pakankamai didelį pacientų ir analizuotų židinių skaičių. Panašaus dizaino tyrimuose, imtys dažnai buvo mažesnės(8,9,11). Galime teigti, kad mūsų rezultatai imties atžvilgiu yra reprezentatyvūs realiai situacijai.

Analizėje buvo vertinami MRT tyrimų duomenys iš skirtingų gydymo ir diagnostikos įstaigų ir magnetinio rezonanso tomografų. Nepaisant to, kad ADC apskaičiuojamas pagal identišką formulę, nepriklausomai nuo aparato, visgi, tai galėjo nulemti ADC verčių gavimo ir vertinimo netikslumus ir židinio priskyrimą prie kitos PI-RADS balo klasės.

Mūsų tyrime nebuvo analizuotas uždegiminis prostatos audinio komponentas. Tyrimas su papildomų aspektų, tokių kaip uždegimas, vertinimu galėtų išsamiau atsakyti į šio tyrimo eigoje iškilusius klausimus.

IŠVADOS

1. Vertinant prostatos multiparametrinio MRT tyrimo vaizdus, prostatos periferinėje zonoje nustačius pataloginį židinį be žybaus difuzijos restrikcijos sutrikimo, židinio ankstyvas kontrastavimasis dažniausiai nedidina kliniškai reikšmingo prostatos vėžio tikimybės.
2. Esant ženkliai difuzijos restrikcijai židinyje prostatos periferinėje zonoje ankstyvas židinio kontrastavimasis rodo ženkliai padidėjusią kliniškai reikšmingo prostatos vėžio tikimybę.
3. Reikalingi papildomi tyrimai, kurie padėtų nustatyti uždegiminio fono prostatoje sukeltus radiologinius pokyčius, klaidingai imituojančius prostatos vėžio požymius.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Walter SD, Hu J, Talala K, Tammela T, Taari K, Auvinen A. Estimating the rate of overdiagnosis with prostate cancer screening: evidence from the Finnish component of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Cancer Causes and Control* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 May 11];32(11):1299–313. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10552-021-01480-8>
2. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 May 10];76(3):340–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898406/>
3. PI-RADS® v2.1 PI-RADS® Prostate Imaging-Reporting and Data System 2019 Version 2.1 PI-RADS® Prostate Imaging-Reporting and Data System 2019 Version 2.1.
4. Prostate Cancer - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2024 May 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470550/>
5. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darragh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* [Internet]. 2024 [cited 2024 May 11]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38614820/>
6. Matulevičius A, Bakavičius A, Ulys A, Trakymas M, Ušinskienė J, Naruševičiūtė I, et al. Multiparametric MRI Fusion-Guided Prostate Biopsy for Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Eliminates the Systemic Prostate Biopsy. *Applied Sciences* 2022, Vol 12,

Page 10151 [Internet]. 2022 Oct 9 [cited 2024 May 10];12(19):10151. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3417/12/19/10151/htm>

7. Tamada T, Kido A, Yamamoto A, Takeuchi M, Miyaji Y, Moriya T, et al. Comparison of Biparametric and Multiparametric MRI for Clinically Significant Prostate Cancer Detection With PI-RADS Version 2.1. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 May 11];53(1):283–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32614123/>
8. Messina E, Pecoraro M, Laschena L, Bicchetti M, Proietti F, Ciardi A, et al. Low cancer yield in PI-RADS 3 upgraded to 4 by dynamic contrast-enhanced MRI: is it time to reconsider scoring categorization? *Eur Radiol* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 May 10];33(8):5828–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37045981/>
9. Taghipour M, Ziaei A, Alessandrino F, Hassanzadeh E, Harisinghani M, Vangel M, et al. Investigating the role of DCE-MRI, over T2 and DWI, in accurate PI-RADS v2 assessment of clinically significant peripheral zone prostate lesions as defined at radical prostatectomy. *Abdom Radiol (NY)* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 May 10];44(4):1520–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361870/>
10. Falagario UG, Recchia M, Silecchia G, Milillo P, Francavilla A, Bruno SM, et al. Bioptic prostatic inflammation correlates with false positive rates of multiparametric magnetic resonance imaging in detecting clinically significant prostate cancer. *Cent European J Urol* [Internet]. 2021 [cited 2024 May 10];74(3):308–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34729218/>
11. Cosma I, Tennstedt-Schenk C, Winzler S, Psychogios MN, Pfeil A, Teichgraeber U, et al. The role of gadolinium in magnetic resonance imaging for early prostate cancer diagnosis: A diagnostic accuracy study. *PLoS One* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 May 11];14(12). Available from: [/pmc/articles/PMC6927639/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34729218/)