



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ

ЈЗУ ГОБ „8 Септември“ – Скопје

Маша Раде Костова

ВРЕДНОСТ НА МУЛТИПАРАМЕТРИСКАТА МАГНЕТНА РЕЗОНАНЦА ВО ДЕТЕКЦИЈА НА КАНЦЕР НА ПРОСТАТА

Докторски труд

Скопје, 2026





УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ

ЈЗУ ГОБ „8 Септември“ – Скопје

Маша Раде Костова

ВРЕДНОСТ НА МУЛТИПАРАМЕТРИСКАТА МАГНЕТНА РЕЗОНАНЦА ВО ДЕТЕКЦИЈА НА КАНЦЕР НА ПРОСТАТА

Докторски труд

Скопје, 2026

Докторанд: Маша Раде Костова

Тема: ВРЕДНОСТ НА МУЛТИПАРАМЕТРИСКАТА МАГНЕТНА РЕЗОНАНЦА ВО ДЕТЕКЦИЈА НА КАНЦЕР НА ПРОСТАТА

Ментор:

Проф. д-р Аце Додевски,

Институт за анатомија, Медицински факултет – Скопје, УКИМ

Комисија за одбрана:

Проф. д-р Елизабета Стојовска-Јовановска (претседател)

Универзитетска клиника за радиологија при Клинички центар „Мајка Тереза“ – Скопје, Медицински факултет – Скопје, УКИМ

Проф. д-р Аце Додевски,

Институт за анатомија, Медицински факултет – Скопје, УКИМ

Проф. д-р Билјана Пргова-Вељанова,

Оддел за радиодијагностика и интервентна радиологија – ГОБ „8 Септември“, Скопје

Медицински факултет – Скопје, УКИМ

Проф. д-р Смилјана Бундовска-Коцев,

Универзитетска клиника за радиологија при Клинички центар „Мајка Тереза“ – Скопје,

Медицински факултет – Скопје, УКИМ

Проф. д-р Сашо Дохчев,

Универзитетска клиника за урологија при Клинички центар „Мајка Тереза“ – Скопје, Медицински факултет – Скопје, УКИМ

Научна област: Клиничка медицина – радиологија; Скопје, 11.2026

ВРЕДНОСТ НА МУЛТИПАРАМЕТРИСКАТА МАГНЕТНА РЕЗОНАНЦА ВО ДЕТЕКЦИЈА НА КАНЦЕР НА ПРОСТАТА

Апстракт

Вовед: Карциномот на простата е втор по зачестеност карцином кај машката популација и петта водечка причина за смртност во светот. Податоците на Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) од 2021 год. покажуваат 1 414 259 пријавени нови случаи на карцином на глобално ниво, со повисока преваленца во развиените земји, што е рефлексија на разликите во дијагностичките тестирања. Инциденцата на простатичен канцер и морталитетот се цврсто врзани за возраста, со највисока иициденца кај повозрасната група мажи > 65 години. Скринингот сè уште се смета за најдобра превенција и ги опфаќа мажите над 45 години, оние со фамилијарна историја за простатичен карцином, како и со афроамериканско потекло.

Цели на студијата: Цели на оваа студија се евалуација на дијагностичкиот бенефит од мултипараметриската магнетна резонанца, особено Diffusion Weighted Image (DWI) и спектроскопија во детекција на карцином на простата, поточно евалуација на перформансите на DWI, во смисла на одредување на целуларноста на ткивото, како и евалуација на спектроскопијата со мерење на метаболити во даден воксел.

Материјали и методи: Оваа студија е проспективна, отворена и кохортна. Анализирани се 104 пациенти, а индикацијата ја поставува уролог. Кај сите пациенти во оваа студија направен е ултразвук на простата, лабораториски испитувања на простата специфичен антиген (PSA) и ректално туше. Пациентите се снимани на магнетна резонанца по стандарден протокол за мала карлица со вклучена дифузија (ДВИ) каде што се евалуира целуларноста на ткивото со нејзината нумеричка, apparent diffusion coefficient (ADC) мапа, постконтрастни динамички серии, во кои се евалуира акумулацијата на лезиите, како и Diffusion Spectrum Imaging (DSI) со која се мерат вредностите на одредени метаболити (цитрат, холин и креатин) во даден воксел, како и нивниот сооднос. Добиените резултати се претставуваат со PI-RADS (Prostate Imaging and Reporting Data System) скор од 1 до 5, каде што 1 претставува најниска веројатност за канцероматозна лезија, а 5 претставува највисока веројатност за постоење на канцер-лезија. Резултатите се компарираат со патохистолошкиот на од ТРУС водена биопсија.

Резултати: Во истражувањето беа вклучени 104 пациенти, со просечна возраст од 65,9 ± 7,2 години. Просечната серумска вредност на простата-специфичниот антиген изнесуваше 9,74 ± 10,0 ng/mL, со медијана од 7,75 ng/mL. Претходна биопсија на простатата била извршена кај 36,54% од пациентите, хроничен простатитис бил регистриран кај 58,65%, позитивна семејна историја за карцином на простатата кај 28,85%, а палпаторна тврдина при дигиторектален преглед кај 22,12% од испитаниците. Патохистолошки наод беше достапен кај 101 пациент, односно кај 97,12% од испитуваната популација. Малигна лезија беше потврдена кај 59,61%, бенигна лезија кај 37,50%, додека кај 2,88% од пациентите не беше извршена биопсија. Од вкупниот број испитаници, Gleason скор 3+3 беше утврден кај 29,81%, Gleason 3+4 кај 8,65%, Gleason 4+3 кај 16,35%, а Gleason 4+4 кај 4,81%. Во рамките на групата со патохистолошки потврден малигнитет, 50,00% од карциномите беа со Gleason скор 3+3, 14,52% со Gleason 3+4, 27,42% со Gleason 4+3 и 8,06% со Gleason 4+4. Анализата на PI-RADS категориите покажа статистички високо значајна поврзаност со патохистолошкиот наод ($p<0,001$). Кај малигните лезии, 62,90% беа класифицирани како PI-RADS 4, 32,26% како PI-RADS 5 и 4,84% како PI-RADS 3, додека ниту една малигна лезија не беше класифицирана како PI-RADS 2. Наспроти тоа, 79,49% од бенигните лезии беа PI-RADS 3, 10,26% PI-RADS 2 и 10,26% PI-RADS 4. Сите PI-RADS 5 лезии беа патохистолошки потврдени како малигни, при што оваа категорија покажа специфичност и позитивна предиктивна вредност од 100%. PI-RADS 4 постигна сензитивност од 62,90%, специфичност од 89,74%, позитивна предиктивна вредност од 90,70% и вкупна дијагностичка точност од 73,27%. Сите анализирани параметри на мултипараметарската магнетна резонанца покажаа статистички значајна поврзаност со присуството на малигнитет. На T2-пондерираните секвенции, 83,88% од малигните лезии беа оценети со скор 4 или 5, во споредба со 5,13% од бенигните лезии ($p<0,001$). ADC-вредности

пониски од 750 беа регистрирани кај 82,26% од малигните, наспроти 20,51% од бенигните лезии. Медијаната на ADC-вредностите беше значајно пониска кај малигните лезии и изнесуваше 611,5, во споредба со 892 кај бенигните лезии (p<0,001).Умерена или изразена рестрикција на дифузијата беше присутна кај 79,04% од малигните лезии, додека кај бенигните лезии најчесто беше регистрирана слаба рестрикција на дифузијата. Малиген тип постконтрастна крива беше утврден кај 85,48% од малигните, наспроти 15,38% од бенигните лезии (p<0,001). Спектроскопски сооднос холин+креатин/цитрат поголем од 0,8 беше регистриран кај 87,10% од малигните и кај 28,21% од бенигните лезии (p<0,001). Медијаната на овој сооднос изнесуваше 2,9 кај малигните, наспроти 0,7 кај бенигните лезии (p<0,0001). Волуменот на простатата беше статистички значајно помал кај пациентите со малигни лезии, со медијана од 51,25 mL, во споредба со 70,76 mL кај пациентите со бенигни лезии (p=0,004). Палпаторна тврдина при дигиторектален преглед беше утврдена кај 35,48% од пациентите со малигна лезија, наспроти 2,56% од пациентите со бениген наод (p=0,00006). Не беше утврдена статистички значајна поврзаност на малигнитетот со возраста, индексот на телесна маса, пушењето, консумирањето алкохол, сексуалната активност, семејната историја и присуството на коморбидитети. ROC-анализата покажа висока дискриминаторска способност на сите испитувани МР-параметри. Од поединечните параметри, ADC покажа највисока дијагностичка вредност, со AUC=0,920, по што следуваа T2w со AUC=0,903, спектроскопијата со AUC=0,893, постконтрастната крива со AUC=0,865 и DWI со AUC=0,839. Комбинацијата на T2w, ADC и DWI постигна AUC=0,955, комбинацијата на ADC, DWI и спектроскопијата AUC=0,953, а комбинацијата на ADC, DWI и постконтрастната крива AUC=0,956. Комбинирањето на постконтрастната крива и спектроскопијата постигна AUC=0,968. Највисока дијагностичка ефикасност беше постигната со интегрирање на сите испитувани морфолошки, функционални и метаболички МР-параметри, со AUC=0,976, сензитивност од 96,80% и специфичност од 97,40%. Овие резултати ја потврдуваат високата дијагностичка вредност на мултипараметарската магнетна резонанца во диференцијацијата на бенигните од малигните лезии на простатата.

Заклучок: Нашата студија не најде поврзаност со ниту еден од надворешните фактори освен мала поврзаност на појава на КП кај пациенти кои консумираат алкохол. Незначителна поврзаност се најде помеѓу пациенти со фамилијарна историја за КП. Исто така, КП почесто се јавува кај хроничен простатитис и простати со мал волумен. МПМР е супериорна метода за дистинкција на бенигни од малигни промени на простата. Доколку се реализира пред ТРУС-биопсија, ќе послужи како алатка со помош на која ќе се избегне непотребна биопсија (инвазивна процедура која е болна и може да предизвика крвавење и инфекција), а од друга страна прецизно ја одредува локацијата на суспектниот карцином. Т2 пулссеквенцата анатомски ги лоцира промените, но и дава увид во инволвирањето на капсулата. Постконтрастните серии даваат увид во интензитетот на васкуларизација на промените, што прави дистинкција на бенигните промени (простатитис и БПХ) од карцином на простата. Дифузија со нејзината нумеричка ADC-мапа исто така има одлична предиктивна вредност во одредување на целуларноста на ткивото. Вредности на ADC-мапата ≤ од 750 се високосуспектни за малигни. Со одредување на соодносот холин+креатин/цитрат потврдивме дека граничната вредност бенигни од малигни лезии изнесува 0,8. При корелација на дијагностичката вредност на дифузија и ADC-мапата со спектроскопијата дојдовме до заклучок дека дифузијата односно ADC-мапата е со поголема дијагностичка предиктивна вредност.

Клучни зборови: Мултипараметриска МР, карцином на простата, PI-RADS, спектроскопија, DWI, ADC

VALUE OF MULTIPARAMETRIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DETECTION OF PROSTATE CANCER

Abstract

Introduction: Prostate carcinoma is the second most common cancer in the male population and the fifth leading cause of mortality worldwide. Based on data from the Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2021, there were 1,414,259 reported new cases of carcinoma at the global level, with a higher prevalence in developed countries, reflecting differences in diagnostic testing. The incidence of prostate cancer and mortality are strongly correlated with age, with the highest incidence in the older male group over 65 years of age. Screening is still considered the best prevention and includes men over 45 years of age, those with a family history of prostate carcinoma, as well as men of African-American descent.

Study Objectives: The objectives of this study are the evaluation of the diagnostic benefit of multiparametric Magnetic Resonance Imaging, particularly Diffusion Weighted Imaging (DWI) and spectroscopy in the detection of prostate carcinoma, more specifically the evaluation of the performance of DWI in terms of determining tissue cellularity, as well as the evaluation of spectroscopy through measurement of metabolites in a given voxel.

Materials and Methods: This study is a prospective open cohort study. Patients were analyzed based on indications set by a urologist. All patients in this study underwent prostate ultrasound, laboratory testing of Prostate Specific Antigen (PSA), and digital rectal examination. Patients were scanned on Magnetic Resonance Imaging following a standard small pelvis protocol including Diffusion Weighted Imaging (DWI), where tissue cellularity is evaluated with its numerical Apparent Diffusion Coefficient (ADC) map, post-contrast dynamic series in which lesion uptake is evaluated, as well as Diffusion Spectrum Imaging (DSI) which measures the values of specific metabolites (citrate, choline, and creatine) in a given voxel, as well as their ratios. The obtained results are presented using the PI-RADS (Prostate Imaging and Reporting Data System) score from 1 to 5, where 1 represents the lowest probability of a cancerous lesion and 5 represents the highest probability of a cancerous lesion. The results are compared with the pathohistological findings of TRUS-guided biopsy

Results: The study included 104 patients with a mean age of 65.9 ± 7.2 years. The mean serum prostate-specific antigen (PSA) level was 9.74 ± 10.0 ng/mL, with a median value of 7.75 ng/mL. Previous prostate biopsy had been performed in 36.54% of the patients, chronic prostatitis was recorded in 58.65%, a positive family history of prostate cancer in 28.85%, and palpable induration on digital rectal examination in 22.12%.Histopathological findings were available for 101 patients, representing 97.12% of the study population. Malignant lesions were confirmed in 59.61% and benign lesions in 37.50%, while no biopsy was performed in 2.88% of the patients. Of the total study population, a Gleason score of 3+3 was identified in 29.81%, Gleason 3+4 in 8.65%, Gleason 4+3 in 16.35%, and Gleason 4+4 in 4.81%. Among patients with histopathologically confirmed malignancy, 50.00% of the carcinomas had a Gleason score of 3+3, 14.52% had Gleason 3+4, 27.42% had Gleason 4+3, and 8.06% had Gleason 4+4.Analysis of the PI-RADS categories demonstrated a highly statistically significant association with the histopathological findings ($p<0.001$). Among the malignant lesions, 62.90% were classified as PI-RADS 4, 32.26% as PI-RADS 5, and 4.84% as PI-RADS 3, whereas no malignant lesion was classified as PI-RADS 2. In contrast, 79.49% of the benign lesions were classified as PI-RADS 3, 10.26% as PI-RADS 2, and 10.26% as PI-RADS 4. All PI-RADS 5 lesions were histopathologically confirmed as malignant, with this category achieving a specificity and positive predictive value of 100%. PI-RADS 4 demonstrated a sensitivity of 62.90%, specificity of 89.74%, positive predictive value of 90.70%, and overall diagnostic accuracy of 73.27%.All evaluated multiparametric magnetic resonance imaging parameters showed a statistically significant association with the presence of malignancy. On T2-weighted sequences, 83.88% of the malignant lesions were assigned a score of 4 or 5, compared with 5.13% of the benign lesions ($p<0.001$). ADC values below 750 were recorded in 82.26% of malignant lesions, compared with 20.51% of benign lesions. The median ADC value was significantly lower in malignant lesions, at 611.5, compared with 892 in benign lesions ($p<0.001$).Moderate or marked diffusion restriction was present in 79.04% of the malignant lesions, whereas mild diffusion restriction was most frequently observed among the benign lesions. A malignant-type dynamic contrast-enhancement curve was identified in 85.48% of malignant lesions, compared with 15.38% of benign lesions ($p<0.001$). A spectroscopic choline+creatine-to-citrate ratio greater than 0.8 was recorded in 87.10% of malignant lesions and 28.21% of benign lesions ($p<0.001$). The median value of this ratio was 2.9 in malignant lesions, compared with 0.7 in benign lesions ($p<0.0001$).Prostate volume was significantly

lower in patients with malignant lesions, with a median volume of 51.25 mL, compared with 70.76 mL in patients with benign lesions (p=0.004). Palpable induration on digital rectal examination was identified in 35.48% of patients with malignant lesions, compared with 2.56% of those with benign findings (p=0.00006). No statistically significant association was found between malignancy and age, body mass index, smoking, alcohol consumption, sexual activity, family history, or the presence of comorbidities.ROC analysis demonstrated a high discriminatory ability for all evaluated MRI parameters. Among the individual parameters, ADC showed the highest diagnostic performance, with an AUC of 0.920, followed by T2W imaging with an AUC of 0.903, MR spectroscopy with an AUC of 0.893, the dynamic contrast-enhancement curve with an AUC of 0.865, and DWI with an AUC of 0.839. The combination of T2W imaging, ADC, and DWI achieved an AUC of 0.955; the combination of ADC, DWI, and MR spectroscopy achieved an AUC of 0.953; and the combination of ADC, DWI, and the dynamic contrast-enhancement curve achieved an AUC of 0.956. Combining the dynamic contrast-enhancement curve with MR spectroscopy resulted in an AUC of 0.968. The highest diagnostic performance was achieved by integrating all evaluated morphological, functional, and metabolic MRI parameters, resulting in an AUC of 0.976, a sensitivity of 96.80%, and a specificity of 97.40%. These findings confirm the high diagnostic value of multiparametric magnetic resonance imaging in differentiating benign from malignant prostate lesions.

Conclusion: Our study found no association with any of the external factors, except for a minor association between prostate cancer occurrence and alcohol consumption. An insignificant association was found between patients with a family history of prostate cancer. Prostate cancer also occurs more frequently in cases of chronic prostatitis and prostates with small volume. Multiparametric MRI is a superior method for distinguishing benign from malignant prostate changes. When performed prior to TRUS biopsy, it serves as a tool to avoid unnecessary biopsy, which is an invasive procedure that is painful and can cause bleeding and infection, while on the other hand it precisely determines the location of the suspected carcinoma. The T2 pulse sequence anatomically localizes the changes and also provides insight into capsular involvement. Post-contrast series provide insight into the intensity of vascularization of the changes, distinguishing benign changes such as prostatitis and BPH from prostate carcinoma. Diffusion with its numerical ADC map also has excellent predictive value in determining tissue cellularity. ADC map values equal to or less than 750 are highly suspicious for malignancy. By determining the choline plus creatine to citrate ratio, it was confirmed that the threshold value between benign and malignant lesions is 0.8. Upon correlating the diagnostic value of diffusion and the ADC map with spectroscopy, it was concluded that diffusion and the ADC map have greater diagnostic predictive value.

Keywords: Multiparametric MRI, Prostate Carcinoma, PI-RADS, Spectroscopy, DWI, ADC

Изразувам огромна благодарност до целиот тим од мојот оддел за несебичната помош, поддршката и разбирањето во текот на изработката на мојата докторска дисертација. Вашата поддршка и подготвеност секогаш да помогнете ми значеа многу и беа важен дел од овој пат. Овој успех не го доживувам како личен, туку како резултат на поддршката од луѓето со кои секојдневно го споделувам професионалниот живот, ви благодарам од срце.

На моите драги пријатели им благодарам за секој збор на охрабрување, поддршка и верба во мене. Ви благодарам што бевте покрај мене во текот на целиот овој пат.

Оваа докторска дисертација ја посветувам на моето семејство – на оние кои беа мојата најголема поддршка, сила и сигурност. Ви благодарам за љубовта, трпението и вербата во мене, без кои овој успех немаше да има исто значење.

Од срце ви благодарам што сте мојот дом и мојата сила.

Изјавувам дека докторскиот труд го изработив самостојно, дека уредно ги цитирам сите користени извори и литература и дека трудот не е користен во рамките на други универзитетски студии или за стекнување друго звање.

СОДРЖИНА:

1.ВОВЕД..... 10

1.1. Епидемиологија на карцином на простата..... 10

1.2. Анатомска поделба на простата..... 11

1.3. Биологија на карциномот на простата..... 11

1.4 Дијагностика на карциномот на простата..... 13

1.4.1 Простата-специфичен антиген – PSA..... 13

1.4.1.1 Молекуларни облици и изоформи на PSA..... 15

1.4.1.2. PSA – биохемиски маркер во детекција на карцином на простата..... 15

1.4.2. Дигиторектален преглед..... 16

1.4.3. TPУС-биопсија..... 16

1.4.4. Мултипараметриска магнетна резонанца..... 17

1.4.4.1. Историјат на мпMP на простата..... 17

1.4.4.2 T2-пулссеквенца 22

1.4.4.3 Дифузија со ADC-мапа…….. 23

1.4.4.4. Постконтрастни серии…….. 24

1.4.4.5. Спектроскопија…….. 24

1.4.5. Патохистолошка градација на карциномот на простата – Глисонов скор…… 25

2.0. Мотив за изработка на студијата……... 27

3.0 Цели на студијата…… 28

3.1. Основна цел на студијата…… 28

3.2. Секундарни цели……... 28

4.0. Материјали и методи…… 29

4.1. T2-пулссеквенца…… 30

4.2. Дифузија со ADC-мапа како параметар во мпMP…… 30

4.3. Постконтрастни серии како параметар во мпМР…… 31

4.4. Спектроскопија како параметар во мпМР…… 31

4.5. Критериум за селекција на пациентите…….. 35

5.0 Статистичка анализа…….. 37

6.0. Резултати…….. 38

6.1. Дистрибуција на пациенти врз основа на епидемиолошшки карактеристики…….. 39

6.2. Дистрибуција на пациентите врз основа на клинички карактеристики ……. 40

6.3. Дистрибуција на пациентите врз основа на PI-RADS класификација…… 40

6.4. ROC-анализа на параметрите…….. 42

6.5. ROC-анализа на дистрибуција на простатични карциноми врз основа на
Локализацијата.....…. 81

6.6. ROC-анализа на дистрибуција на простатични карциноми врз основа на волуменот на
простата..... 83

7.0. Дискусија…….. 85

7.1. Демографски карактеристики на испитаниците и влијание на животниот стил
на појава на КП..... 86

7.2. Клинички карактеристики на пациентите во студијата..... 89

7.3. Клинички карактеристики на пациентите во студијата..... 89

7.4. Мултипараметриска магнетна резонанца v.s. ТРУС-биопсија..... 90

7.5. Вредноста на мултипараметриската магнетна резонанца во детекција на карцином на простата во смисла на дистинкција на бенигни од малигни промени..... 91

7.6. Дијагностичка вредност на параметрите вклучени во PI-RADS класификацијата..... 90

7.6.1. Дијагностичка вредност на Т2-пулссеквенцата…… 92

7.6.2. Дијагностичка вредност на дифузијата со нејзината нумеричка ADC-мапа……. 93

7.6.3. Дијагностичка вредност на постконтрастни серии…… 94

7.6.4. Дијагностичка вредност на спектроскопијата…… 95

7.6.5. Дијагностичката вредност на дифузијата и ADC-мапата во однос на спектроскопијата ..96

8.0. Заклучок…… 97

Листа на кратенки и акроними користени во трудот:

– мпМР – мултипараметриска магнетна резонанца

– PSA – простата-специфичен антиген

– fPSA – free (слободен) простата-специфичен антиген

– tPSA – тотален простата-специфичен антиген

– BPSA – бениген простата-специфичен антиген

– DWI – дифузија

– ADC (ADC) – apparent diffusion coeficient

– КП – карцином на простата

– ТРУС – трансректал ултразвук

– БПХ – бенигна простатична хиперплазија

– PI-RADS – prostate imaging and reporting data system

– DCI – постконтрастни серии

– DSI – спектроскопија

– ПХН – патохистолошки наод

– BMI – body mass index

1.0. ВОВЕД

Простата е мал жлездест орган кој припаѓа на машкиот репродуктивен систем. Таа е со големина на орев. Се наоѓа под мочниот меур непосредно пред ректумот. Низ неа поминува дел од уретрата (простатичен дел на уретрата). Нејзината главна функција е создавање семена течност, која ги храни сперматозоидите и го олеснува нивниот транспорт. Анатомски простата е поделена на три региони – база, среден дел и апекс. Базата е горниот дел и е лоцирана во непосредна близина на мочниот меур, додека апексот е всушност долниот, зашилен дел ориентиран кон урогениталната дијафрагма.

Исто така, простата се дели на централен лобус низ кој поминува уретрата и во која минуваат ејакулаторните канали кои понатаму се отвораат во простатичната уретра и латерални зони кои се наоѓаат од двете страни на жлездата.

Простата со возраста најчесто се зголемува, што може да предизвика тешкотии во мокрењето, а во неа најчесто во латералните зони може да се развие и карцином.

1.1. Епидемиологија на карцином на простата

Карциномот на простатата (КП) е најчестиот новодијагностициран канцер во западните земји, со тенденција за зголемување на неговата инциденца во декадите што следуваат. Карциномот на простата е втор по зачестеност карцином кај машката популација и петта водечка причина за смртност во светот. Податоците на Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) од 2022 год. [1] покажуваат 20 милиони пријавени нови случаи на карцином на глобално ниво, со повисока преваленца во развиените земји, што е рефлексија на разликите во дијагностичките тестирања. Инциденцата на простатичен канцер и морталитетот се цврсто врзани за возраста, со највисока ициденца кај повозрасната група мажи > 65 години. Скринингот сè уште се смета за најдобра превенција и ги опфаќа мажите над 45 години, оние со фамилијарна историја за простатичен карцином, како и со афроамериканско потекло.

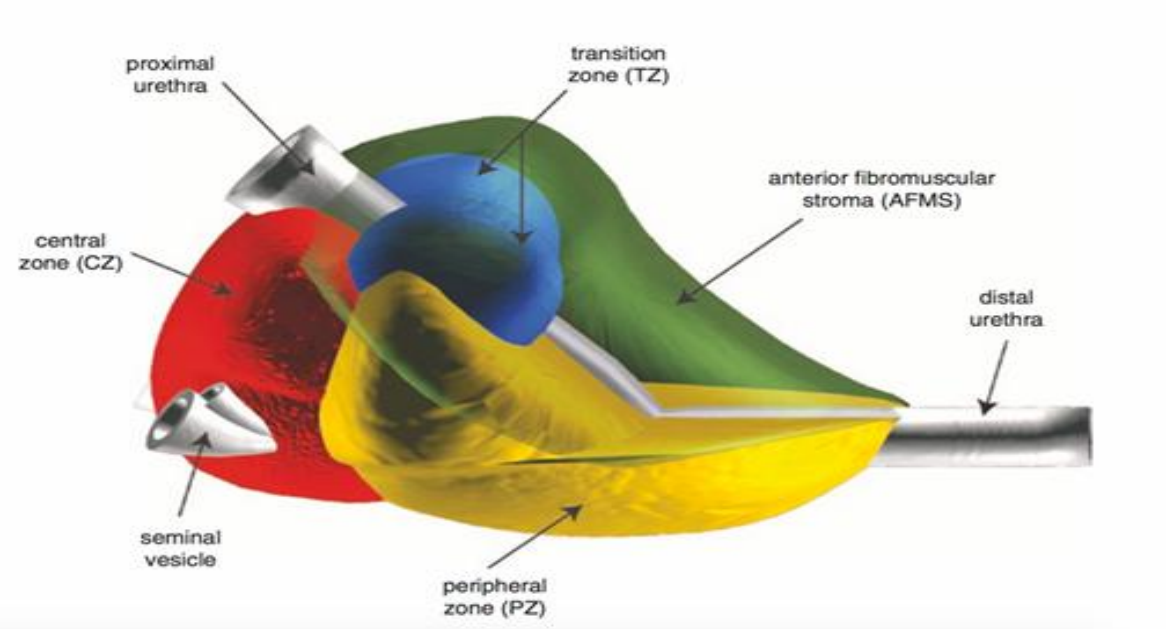
Според Националната студија за карцином на простата во Република Северна Македонија, во периодот 2017-2023 година биле регистрирани вкупно 4 118 мажи со карцином на простата. Во 2023 година биле регистрирани 736 нови случаи, што претставува највисок број во анализираниот седумгодишен период. Во истата година стандардизираната стапка на инциденца изнесувала 81,35 на 100 000 мажи според стандардната популација на Република Северна Македонија и 48,82 на 100 000 мажи според светската стандардна популација. Просечната возраст на дијагностицираните пациенти изнесувала 69,4 ± 9,1 години [2].

Околу 5% од неоплазмите на простата потекнуваат од простатичниот дел на уретрата (уротепителијален карцином), од фиброзното ткиво (сарком) и лимфното ткиво (лимфом). Кај 95% од неоплазмите на простата се од хистолошкиот тип аденокарцином кои потекнуваат од жлездите и каналчињата на простатата. Овие карциноми растат мултифокално и многу ретко продуцираат макроскопски туморски нодули, најчесто локализирани во периферната зона на простатата [3]. Студии на радикална простатектомија покажуваат мултипни фокуси на аденокарцином присутни кај 68-90% од случаевите [4, 5]. Биопсиите и аутопсиите покажуваат висока преваленца

на асимптоматски карциноми на простата [6, 7] која се зголемува со возраста. За разлика од бенигната простатична хиперплазија (БПХ), карциномот на простата се развива асимтоматски во раните стадиуми [8].

1.2. Анатомска поделба на простата

Mc Neal го воспостави сегашниот и најшироко прифатен концепт за различни зони наместо лобуси на простатата. Тој ја дели простатата на четири зони: периферна, транзиционална, централна, како и антеро фибромускуларна строма (слика 1). Периферната зона го опфаќа простатичното жлездено ткиво околу апексот на простата, како и ткивото кое е постериорно близу до капсулата. Во оваа зона карциномот, хроничниот воспалителен процес, како и постинфламаторната атрофија се многу почести во однос на другите зони [9]. Транзиторната зона се состои од два еднакви дела на жлездено ткиво латерално околу проксималниот дел на уретрата во средината на жлездата (простатата). Во оваа зона бенигната простатична хиперплазија (age-related) е многу почеста во однос на карцином на простата, околу 20-30% ПК се јавува во транзиторната зона и се сметаат дека е со понизок степен на биолошка агресивност [10]. Централната зона има облик на конус, чиј врв се соединува со ејакулаторните дуктуси и простатичната уретра во предел на верумонтанумот. Предната фиброваскуларна строма го формира конвекситетот на предната надворешна површина на простатата [11].



Слика 1. Зонска анатомија на простата Vilanova JC, Catalá V, Algaba F, Laucirica Editors O. Atlas of Multiparametric Prostate MRI: With PI-RADS Approach and Anatomic MRI-Pathological Correlation. Springer

1.3. Биологија на карциномот на простата

За разлика од бенигната простатична хиперплазија (БПХ), карциномот на простата се развива асимтоматски во раните стадиуми [8]. Карциномот на простата е асимптоматски, без клинички значајни симптоми, но често знае да се презентира со опструктивни симптоми кои се специфични за бенигна простатична хиперплазија. Голем број пациентите се дијагностицирани во напреднат стадиум на карцином на простата со метастатски промени, без симптоми поврзани со простатата и уринарниот тракт. Рано дијагностицираниот карцином на простата е потенцијално курабилен. За да биде палпабилен, при дијагностичката процедура дигиторектален преглед, туморскиот фокус треба да биде со големина од најмалку 5 мм во дијаметар [9,12]. Првиот документиран случај за карцином на простата е објавен во 1817 год. од Langstaff. Во 1935 год. ензимот простатична кисела фосфатаза (ПАП) е откриен во ејакулатот кај мажи и се поврзува со карциномот на простата [6]. Историски, единствени достапни методи за откривање на КП биле дигиторектални преглед и простатичната кисела фосфатаза (ПАП). За жал, повеќето карциноми на простата откриени со овие методи се во напреднат стадиум на болеста во моментот на дијагностицирањето [12]. Во 1986 год. Управата за храна и лекови на САД (Food and Drug Administration by USA – FDA) го одобри простата-специфичниот антиген (PSA), како маркер за следење пациенти со КП. Во 1994 год. е одобрен како маркер за рана детекција на карцином на простата [13]. PSA сè уште е најчесто употребуваниот серумски биомаркер за детекција на КП. Рано дијагностицираниот карцином на простата е потенцијално курабилен (со радикална простатектомија) и поради тоа PSA како биомаркер има голема улога во неговата детекција. Но, PSA како биомаркер е орган специфичен и има свои ограничувања, вклучувајќи ја ниската специфичност во детерминирање на присуството на КП, во однос на инфламација, како и неможност да се направи разлика меѓу клинички значаен КП (Gleason score – 7) и индолентен карцином [13]. Исто така, во 40% од случаите на карцином на простата вредноста на PSA е под 4 ng/ml [14]. Специфичноста на tPSA е репортирана во само 12,8% од случаеви со вредности над 4 ng/ml, водејќи кон голем број лажно позитивни дијагнози и 75% на непотребно направени биопсии [11]. Дериватите на PSA, како што се слободниот PSA (free PSA), процентот на слободен и тотален PSA-однос (percentage of free-to-total PSA ratio (%FPSA), густината на PSA (PSA density) се користени како биомаркери во детекција на КП.

1.4. Дијагностика на карциномот на простата

1.4.1. Простата-специфичен атиген – PSA

Со откривањето на PSA настанува вистинска револуција во дијагностицирањето и следењето на карциномот на простата. Простата-специфичниот антиген и неговите изоформи во моментот се најважните туморски маркери за раното откривање на простатичниот карцином. Неговото воведување во уролошката пракса пред 20-ина години доведува до голем пораст на новооткриени карциноми [16]. Молекулот на PSA прв го открил Hara 1971 година во семената течност, а прв го изолирал Wang со соработниците 1979 година [17]. Познат е и како хуман каликреин 3 (hk3), содржи околу 92% пептиди и околу 8% јаглени хидрати. Тој е андроген – регулурана серин протеаза, кој се продуцира речиси ексклузивно во простатичните дуктуси и жлездест епителиум [18]. Постојат три гени од оваа фамилија калекреин: панкреатичен/бубрежен

калекреин (hKLK1), хуман калекреин 2 (hKLK2) и простата-специфичен антиген (PSA) хуман каликреин 3 (hк3) [19]. Генот што е одговорен за продукцијата на PSA се наоѓа на долгиот крак на хромозом 19 сместени во локусот q133-и q134. [20]

Кај нормална жлездеста простата, PSA се екскретира во простатичните каналчиња, но само мала количина на PSA влегува директно во главната, системска циркулација како детектебилна концентрација на серум PSA. Оваа детектебилна концентрација на PSA поминува преку базалната клеточна мембрана, ендотелните клетки и капиларните мембрани и навлегува во системската циркулација, каде што циркулира во слободна или комплексна форма. Слободните форми на PSA презентираат 5%-35% од вкупната PSA, а комплексните форми (65%-95%) се врзани за протеаза инхибитори, кои немаат каталитичка активност [21]. PSA почетно се синтетизира како препропротеин составен од 261 аминокиселина. Во простатичните каналчиња со протеолитичка деградација на водечката секвенца или со отстранување на 17 аминокиселини е формиран прекурсор инактивен проензим proPSA од 244 аминокиселини [22]. Ова проформа понекогаш се означува како (-7)proPSA и содржи 7 аминокиселински пропептид како водечка секвенца. Со понатомошното раздвојување на proPSA се конвертира во зрела или активна форма на PSA кои содржи 237 аминокиселини.. Почетно, ова форма на (-7proPSA) се веруваше дека е единствениот прекурсор на PSA. Но, опишани се и неколку други проформи на PSA, кои настануваат се непотполна деградација и кои содржат -5,-4,-2 аминокиселински водечки секвенци, наместо оригиналните 7 аминокиселински секвенца. Првата форма е бенигна PSA (BPSA) која најмногу се јавува во транзиционалната зона на простатичната жлезда. Бенигната PSA (BPSA) е поврзана за бенигната простатична хиперплазија [13]. Втората форма е интактна PSA (IPSA) која е многу слична со оригиналната, нативна PSA со исклучок дека таа е ензимски инактивна. Третата форма на PSA е proPSA (pPSA), која најмногу се јавува во периферната зона на простатичната жлезда. Оваа форма на PSA е поврзана со појавата на карцином на простата [23] Ова форма, proPSA има неколку проформи. Кај карциномот на простата има загуба на базалната мембрана и дисрупција на нормалната архитектура на простатичната жлезда што доведува до ослободување и навлегување на PSA во системската циркулација.

Најголемо количество на продуцираниот PSA во простатата се лачи во семената течност. Биолошката функција на PSA е да ги раздели гел-формираните протеини семиногелин I и II, кои се протеини со висока молекуларна тежина во помали полипептиди. Овие протеини, семиногелин I и II, се специфични протеини кои се излачуваат во семиналните везикули одговорни се за желатинозната конзистенција на семеналната течност и учествуваат во формирањето на семеналниот коагулум (24). Раздвојувањето на овие протеини со помош на PSA како серин протеаза ја катализира хидролизата на многубројни протеини и води кон ликвефакција на коагулумот, со што се намалува вискозноста, а се зголемува подвижноста (моталитетот) на сперматозоидите и се овозможува полесно забременување. Се претпоставува дека има и значајна улога во растворување на мукусот на грлото на матката, со што се олеснува продирањето на сперматозоидите во утерусот [25].

Во нормалното простатично ткиво, добро организираната и цврсто поврзана простатична жлездена архитектура го задржува PSA внатре во простатичната жлезда и само многу мали концентрации завршуваат во системската циркулација. Во нормални,

физиолошки услови, концентрацијата на PSA во серумот е милион пати пониска во однос на семената течност [26]. Полуживотот на PSA во серумот е помеѓу 2,2 и 3,2 дена [27]. Создавањето на PSA на ниво на клетка е слично и во нормалните клетки на простата и кај малигните клетки. Зголемувањето на нивото на PSA во серумот настанува како последица на оштетувањето и губитокот на клеточната архитектура во жлезденото ткиво, што се случува кај карциномот на простатата во однос на бенигната простатична хиперплазија, при што PSA на грам простатично ткиво можат да бидат покачени десетина пати повеќе во однос на БПХ [28]. PSA расте за околу 0,3 ng/ml по грам на простатично ткиво кај БПХ, додека кај карцином на простата се зголемува многу повеќе и изнесува околу 3 ng/ml [29]. Позната е улогата на PSA во каталитичката деградација на протеините на вонклеточниот матрикс, фибронектин и ламинин. Овие наоди укажуваат дека PSA и сличните на неа протеази имаат значајна улога во инвазијата на карциномот и појавата на метастази (30).

1.4.1.1. Молекуларни облици и изоформи на PSA

Простата-специфичниот антиген како тумор-маркер има свои ограничувања во раното откривање на карциномот на простата. Од таа причина се воведуваат нови биомаркери од типот на соодносот на слободната форма на PSA (англ. free PSA, fPSA), во однос на вкупниот PSA (тPSA). Од вкупниот серумски PSA (tPSA), 70-90% перзистира како комплекс со алфа 1-антихимотрипсин, додека 10-30% од вкупниот PSA не е врзан за протеини и се нарекува слободен (fPSA) [31]. Се претпоставува дека PSA кој се продуцира од страна на туморските клетки сè почесто создава комплекс со алфа 1-антихимотрипсин. На овој начин доаѓа до зголемување на неговата концентрација како комплексна форма (PSA со алфа 1-антихимотрипсин) и процентуално намалување на вкупниот PSA како слободна форма (fPSA) кај мажи со КП за разлика од мажите кои немаат КП чии клетки продуцираат многу помалку алфа 1-антихимотрипсин [32]. Забележано е дека односот на слободниот и вкупниот PSA (free/total PSA) има клиничко значење. Односот f/tPSA значително е понизок кај пациенти со карцином на простата отколку пациенти со БПХ или нормална простата. Ова послужило како основа за разликување на пациентите со карцином на простата од пациентите со БПХ, особено оние што се наоѓаат во сивата зона (пациенти со PSA вредности од 4,0 до 10,0 ng/ml). [33]. Најголем придонес во одобрувањето на %fPSA како биомаркер имаат Catalona и соработниците. Во 1998 година американската Агенција за храна и лекови (англ. Food and Drug 34 Administration – FDA) ја одобрила употребата на %fPSA како биохемиски маркер во предикција на КП кај мажи со вредности на PSA од 4-10 ng/ml и негативен наод на дигиторектален преглед [34]. Тие наведуваат дека односот fPSA/tPSA може да се користи на два начини: – како поединечна гранична вредност за правење на биопсии кај сите пациенти на или под границата од 0,25% fPSA – како процена на ризик за поединечен пациент.

Слободниот PSA се состои од најмалку три различни вида ензимски инактивен PSA: бенигни PSA (BPSA), интактен PSA и proPSA [35]. BPSA предоминантно се наоѓа во простатичната транзиторна зона, во која настанува нодуларната хиперплазија поврзана со настанувањето на бенигната простатична хиперплазија [36]. Серумскиот BPSA не може да направи диференцијација меѓу BPH и PCa [37]. Интактниот PSA чини околу 39% од слободниот PSA и предоминантно е присутен во транзиторната зона на

простатата исто како и BPSA. Како самостоен маркер нема место во клиничката пракса [38].

1.4.1.2. PSA – биохемиски маркер во детекција на карцином на простата

Во 1994 година серумскиот простата-специфичен антиген официјално е воведен како маркер во раното откривање на простатичниот карцином во клиничката пракса [39]. Во уролошката литература, вредностите на PSA од 0 до 4 ng/ml се прифатени како нормални гранични вредности. Како гранична вредност за PSA е земена вредноста од 4,0 ng/ml. Оваа гранична вредност од 4 ng/ml, базирана е на студиите во кои се испитувани вредностите на PSA кај здрави мажи после 40 години старост. Се покажало дека 97% од испитуваните мажи има вредност на PSA помала од 4 ng/ml [40, 41]. Приближно 10% од мажите со вредност на PSA помали од 4 ng/ml имаат карцином, 21% од мажите со PSA меѓу 4-10 ng/ml и 50% со PSA над 10 ng/ml [42].Со PSA вредности помеѓу 2,6-4,0 ng/ml е детектиран карцином кај 7% од мажите кај кои е правена почетна биопсија [42]. Поради ова, се предлага граничната вредност на PSA да се намали на 3,0 ng/ml [43]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) во САД предложува гранични вредности (cutoff од 2,5 ng/ml) [44]. Не постои долна граница на PSA врз основа на која може да се гарантира дека не постои ризик од појава на карцином на простата. Сива зона (англ. gray zone) се нарекува зона во која вредностите на ПСА се меѓу 4,0 и 10,0 ng/ml. Оваа зона е значајна затоа што во неа се испреплетуваат пациенти со бенигна простатична хиперплазија и пациенти со простатичен карцином, така што PSA како самостоен независен маркер не е во можност да ги разграничува овие пациенти. Во сивата зона околу 25% од пациентите имаат карцином на простата (45). Ниската специфичност и сензитивност кој го карактеризира PSA доведува до голем број лажно позитивни резултати со непотребно направени биопсии, како и неможност во разликувањето на агресивните форми на КП со несоодветно лекување (46, 47, 48).

Кај мажи без карцином, вредноста на PSA расте напоредно со стареењето. Користењето специфични вредности на PSA поврзани со староста може да ја зголеми осетливоста за детекција на карциномот кај помлади мажи и да ја подобри специфичноста во детекцијата кај повозрасните мажи.

Референтни вредности на PSA поврзани со возраста: 40-49; 50-59; 60-69; 70-79 PSA (ng/ml) 0,0-2,5; 0,0-3,5; 0,0-4,5; 0,0-6,5 соодветно. Вредностите се објавени од Oesterling и соработниците [49].

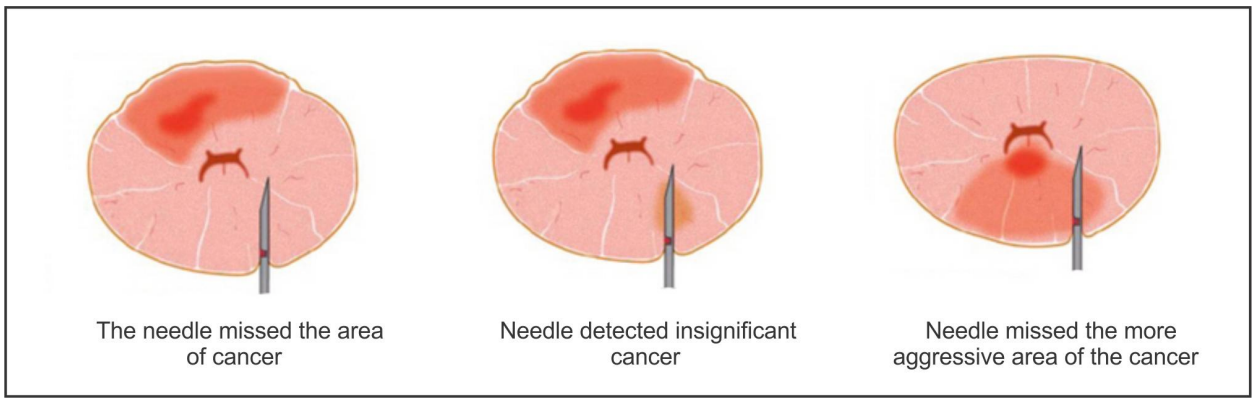
1.4.2. Дигиторектален преглед

Еден од клучните фактори во клиничката дијагностика на КП е дигиторектален преглед, каде што карциномот се детектира како ирегуларна тврдина на палпација. Најголемиот процент од карциномите се лоцирани во периферијата (70-75%) и поради тоа се теоретски палпабилни над одредена величина [50]. Околу 25% од туморите се лоцирани во транзиторната зона и тие се недетектабилни на палпација. Од сите горенаведени причини, дигиторекталниот преглед е со пониска сензитивност и специфичност [51-54]. Во секој случај тврдина на дигиторектален преглед е предиктор за патохистолошки поагресивен тумор [55-57].

1.4.3 ТРУС-биопсија

Трансректално ултразвучно водена биопсија е златен стандард за докажување на КП.

Златен стандард за откривање на КП и тумор-стратификација е простатичната биопсија и Глисоновиот скор. ТРУС-биопсијата е златен стандард за патохистолошка егзаминација на 10-12 кор-биопсии од стандардните зони на простата [58]. Карциномот на простата може да се прикаже како хипоехоген, но 40-50% од карциноматозните промени на простата се презентираат изоехогено [59,60]. Ова е особено изразено во транзиторната зона каде што хетерогениот изглед кој се јавува при БПХ прави визуелизацијата на туморите да е уште по тешка, што ја прави нивната идентификација невозможна. Од тие причини туморот може да биде пропуштен при биопсија или да биде земено парче од тумор со помала малигност (слика 2). Сето ова може да резултира со мултипни биопсии и несоодветна Глисонова класификација. Кога зборуваме негативните страни на ТРУС-биопсиите мора, да се напоменат уште две негативни нуспојави, а тоа се болка, непријатност, како и крвавење и зголемен ризик од инфекција по извршување на биопсијата.



Слика 2. Пример за лошо изведена биопсија

Од сите наведени причини, од клучна важност е урологот да има точна алатка со која ќе може да одреди кои пациенти ќе бидат подложени на биопсија на простата, како и точно да го одреди местото од кое ќе биде земена биопсијата. За таа цел воведена е мултипараметриската магнетна резонанца како помошна алатка во дијагностичкиоткиот алгоритам. Одреден број студии сугерираат дека МР заедно со магнетната спектроскопија треба да биде метода на избор за дијагностицирање на КП кај пациенти со низок ризик [61, 62].

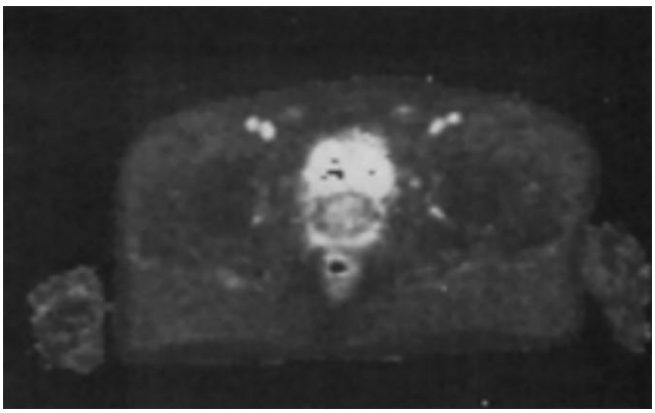
1.4.4. Мултипараметриска магнетна резонанца

1.4.4.1. Историјат на мпМР на простата

Поминаа 40 години откако првата студија на МР на простата беше реализирана од Steyn и Smith во 1982 [63]. Беа испитувани 25 пациенти на магнетна резонанца 0,04 T и дебелина на пресек од 17,53 мм (слика 3, 4, 5, 6). По оперативен третман кај 20 мажи беше најдена БПХ, 5 имаа простатичен карцином. Со ова Steyn и Smith беа првите кои го објавија потенцијалот на МР за дијагностика и менаџинарање на КП.



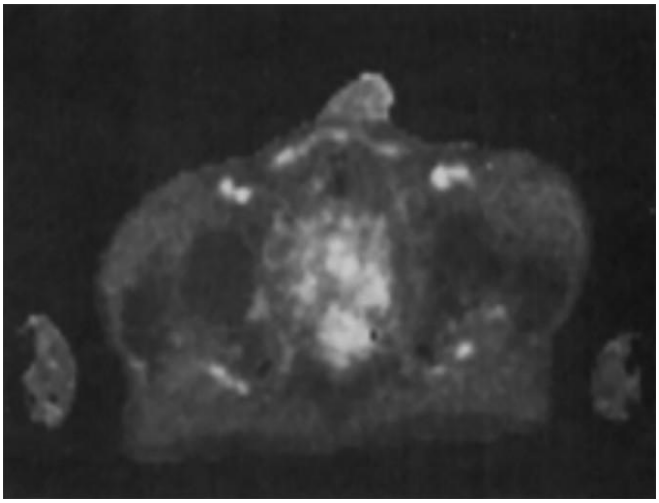
Слика 3. Слика на протон дензити секвенца каде што се визуелизира простата лоцирана помеѓу мочен меур и ректум. Наод за БПХ *Br J Urol* 1982; 54:726–728, © 1982 British Association of Urological Surgeons, with permission from Wiley and Sons)



Слика 4. T1 слика на БПХ каде што уринатa се детектира хиперсигналана поради долго време на релаксација



Слика 5. Сика на протон дензити секвенца каде што е детектиран карцином на простата десно во латералниот лобус



Слика 6. Слика на Т1 секвенца со приказ на КП со хиперсигнални зони на долго време на релаксација

Една година подоцна, Barentsz и соработниците [64] ја користат магнетната резонанца за да ја испитуваат анатомијата на мала карлица кај мажи и тоа 9 мажи со БПХ, 9 со КП и еден со постоперативна лимфоцела. Користен е апарат со јачина 0,35 Т, 7 мм дебелина на пресеци и Т1 и Т2 пулссеквенци. Со ова тие увидоа дека МР со сите три рамнини овозможува добра визуелизација на екстензијата на промените, но главен недостаток на студијата е дистинкција помеѓу воспаление и карцином.
Следната година и соработниците изведуваат МР на 10 пациенти. Нивните резултати се многу слични на Barentsz и соработниците [64], нормална простата има хомоген изглед и на Т1 и Т2 пулссеквенците. КП и инвазија на семиналните везикули се визуелизираат на Т2 секвенцата.

Протоколот за мпМР што се користи денеска, а е и цел на истражување во оваа студија, се нарекува мпМР бидејќи е комбинација од 4 параметри, Т2 пулссеквенца, дифузија, постконтрастни серии и спектроскопија. Во почетоците МР на простата се изведувала само со апликација на Т1 и Т2 пулсеквенците, но подоцна, во текот на 90-тите се додадени дополнителни алатки како дифузија (DWI), спектроскопија (DSI) и постконтрастни серии (DCI) [65].

Постконтрастни серии (DCI) се први кои беа додадени на основните секвенци Т1 и Т2 од страна на Mirowitz и соработниците [66]. Во 1993 год., кога беше објавен

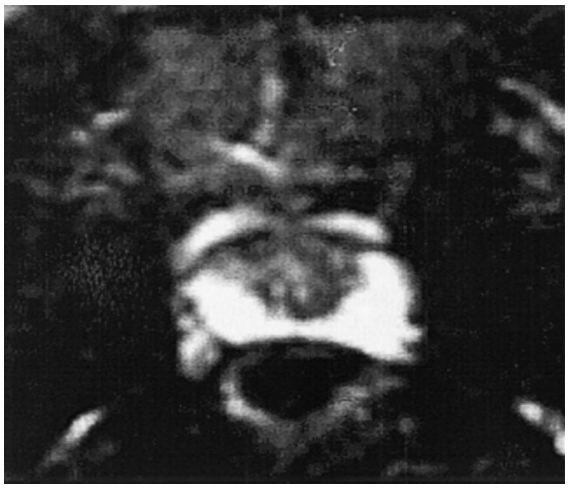
првиот труд за импактот на постконтрастните серии во дијагноза на КП. Тие заклучија дека гадолиниумот не може да се користи за рутински преглед, но може да биде од корист, особено за евалуација на семиналните везикули,
Две години подоцна Brown и соработниците [67] зборуваат за подобра детекција на КП со динамична аквизиција. По овие иницијални студии, следува рапиден развој и употребата на контраст за дијагноза на КП со серија слики кои се прават по болус-апликација на гадолиниу [68-70].

МР спектроскопија – Првата студија за МР-спектроскопија е објавена во 1988 год. од Sillerud и соработниците [71] Овие автори детектираат цитрат во простата, анализирајќи сигнали на цитрат во нормално простатично ткиво на стаорци ин виво простатично ткиво и на луѓе волонтери. Во 1995 год. Kurhanewicz и соработниците [72] доаѓаат до заклучок дека нивоата на цитрат се пониски кај пациенти со КП отколку кај пациенти со БПХ, но и пониско ниво помеѓу пикот на цитрат во однос на збирот од пиковите на холин плус кратин (0,67± 0,17), во однос на пациентите со БПХ (1,2±0,29) и пациенти со нормално простатично ткиво (1,46±0,28) ($p<0,05$)

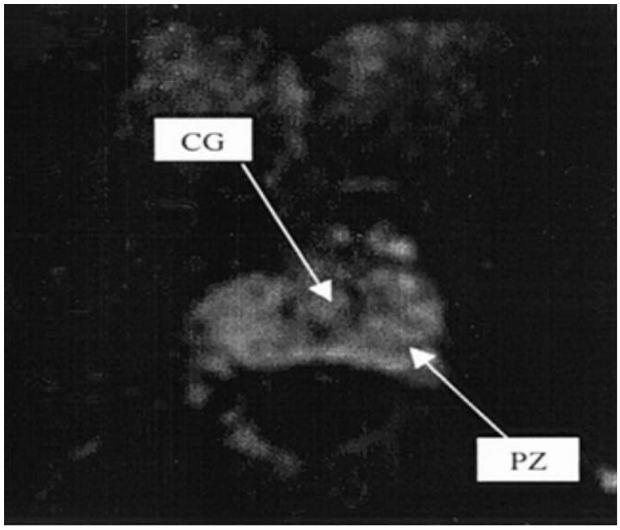
Некои мултицентрични студии покажуваат дека спектроскопијата нема дополнителна вредност на мпМР за релативно мали лезии и лезии со низок градус откако претходно била направена простатектомија. Сепак, спектроскопијата е докажано супериорна техника за детекција на агресивни карциноми [61, 73-75] иако дифузијата (DWI) може да ни ја даде истата информација за пократко време и помала експертиза.

Дифузија (DWI) го прикажува движењето на молекулите на вода во ткивата, што е поврзано со целуларноста на ткивото. Зголемената целуларност кај карциномот на простата резултира со намалена дифузија на водата (намалено движење на молекулите на вода) и пониски вредности на ADC-мапа [61]. Регија на рестрикција на дифузијата (каде што се наоѓа туморот) се презентира хиперсигнално и хипосигнално на истата локација на ADC-мапата.

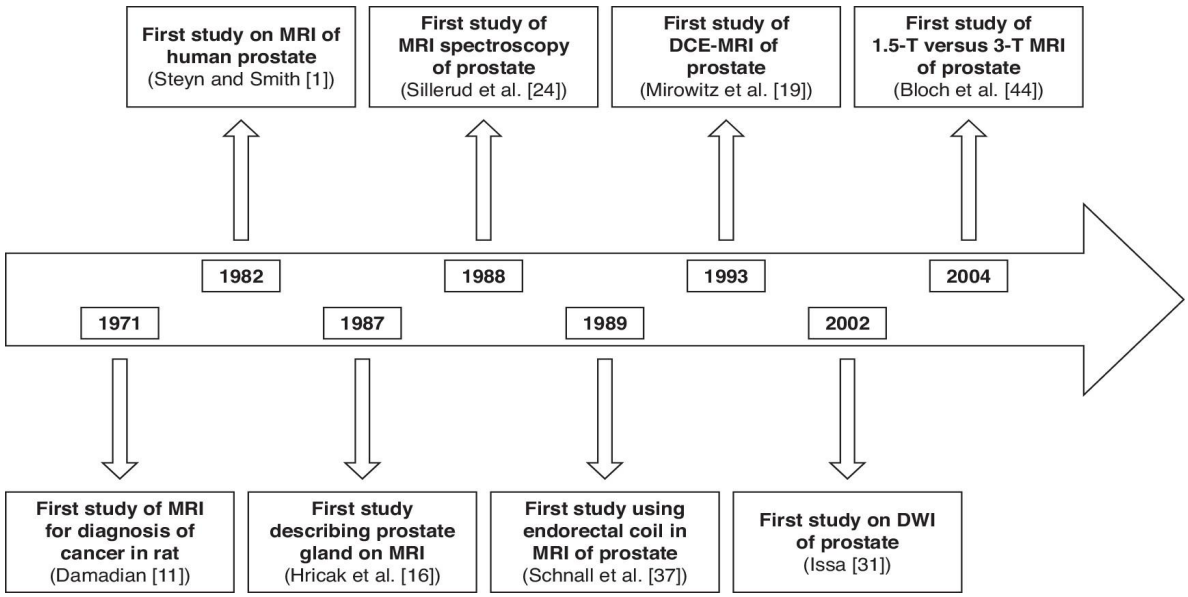
Во 2002 година Issa [76] ја објавува првата студија за апликација на дифузија во дијагностика на КП (слика 7, 8). Вредностите на ADC-мапата се мерени во транзиторната и периферните зони кај 7 здрави пациенти и кај 19 пациенти со карцином. Кај пациентите со КП ADC-вредностите се пониски во малигно ткиво за разлика од здравите регии (1,38 во споредба со 1,92 $\times 10^{-3}$ mm^2/s; $p < 0.001$). Оттогаш многу студии ја потврдија вредноста на дифузијата со нејзината нумеричка ADC-мапа во дијагностика на КП [77-79, 81].



Слика 7. Issa, приказ на дифузија кај здрав пациент, *J Magn Reson Imaging* 2002; 16:196–200, © 2002 Wiley-Liss, Inc., со дозвола на Wiley and Sons)



Слика 8. Приказ на ADC-мапа кај здрав пациент со различни вредности во транзиторните и латералните зони *J Magn Reson Imaging* 2002; 16:196–200, © 2002 Wiley-Liss, Inc., with permission from Wiley and Sons)



Слика 9. Хронологија на главните технички надградби на протоколот за МР на простата [47]

МпМР во Република Северна Македонија по првпат беше имплементирана во 2013 година во ГОБ „8 Септември“ – Скопје. Оттогаш таа се користи во секојдневна пракса и покажа одлични резултати во смисла на докажување малигни лезии, дистинкција на бенигни од малигни промени кај пациенти со покачен тумор-маркер, како и значително ја олесни работата на уролозите кои врз основа на изготвените урнеци, каде што се означува туморското ткиво, ја намали бројката на лошо изведени биопсии. Исто така, голем број пациенти со покачен PSA не завршија на биопсија, болна процедура кај која како ризик-фактор може да се појават инфекции и крвавење. Со таа цел беше направено и ова истражување, за да ги докаже дијагностичките бенефити од мпМР.

Изминати се речиси 40 години откако Steyn и Smith ја направија првата магнетна резонанца на простата во 1982 година [64]. Оттогаш магнетната резонанца бележи значителен технолошки напредок кој покрај стандардната Т2 пулс секвенца вклучува воведување динамички постконтрастни серии (DCI), дифузија (DWI), како и магнетна спектроскопија. Магнетната резонанца е неинвазивна дијагностичка алатка за евалуација на промените кои се причина за пораст на PSA. Најчесто магнетната резонанца е фокусирана на промените во латералните зони бидејќи тие почесто се предилекционо место за појава на карцином, но во околу 20-30% ПК се јавува во транзиторната зона [12] и тие се сметаат дека се со понизок степен на биолошка агресивност.

Транзиторната зона е делот околу проксималната уретра и е зона која хипертрофира во текот на животот со консекутивна појава на БПХ. БПХ, поточно стромална хипертрофија и КП имаат сличен изглед на МР, се презентираат хипосигнално на Т2 пулссеквенца поради што се јавува дијагностички проблем за диференцијација на БПХ нодул од карцином [13]. Во протоколот на евалуација на

простата-спаѓаат Т1, Т2 пулссеквенцатта, дифузија, постконтрастни серии и спектроскопија. Она што е битно да се напомене е дека параметрите кои го одредуваат PI-RADS-скорот ги добиваме од сите наведени освен Т1 пулссеквенцата која се користи кај пациенти со претходно изведена биопсија. Во оваа пулссеквенца ги детектираме евентуалните хеморагични рездуи кои на Т2 ќе се презентираат хипосигнално исто како и карциномот, што може да ни даде лажни позитивни резултати.

1.4.4.2. Т2 пулссеквенца

Т2 пулссеквенцата ја прикажува анатомијата на простата и морфологијата на промените. Т2 пулссеквенцата треба да ги опфати апексот на простатата со внатрешниот уретрален сфинктер од една страна сè до семиналните везикули. Трансверзалните слики треба да бидат ориентирани перпендикуларно на ректумот и да вклучат коронарна и сагитална рамнина [64]. Градиентот се движи од лево кон десно за да се превенираат движечки артефакти [64], а по потреба се користат и антиперисталтички агенси за да се превенираат артефакти од забрзана перисталтика од типот глукагон. Дебелината на слајсовите е 3 мм [82]. Притоа, неопходно е пресеците да бидат снимани наизменично (1, 3, 5... па потоа 2, 4...) за да се избегне мешање на сигналот од соседни пресеци [83], а полето од интерес треба да се намали колку што е можно повеќе. На Т2 пулссеквенцата правиме јасна делинеација на транзиторните зони, уретрата, латераните зони, капсулата и семиналните везикули.

Освен приказ на анатомијата, Т2 пулссеквенцата е корисна за делинеација на суспектни лезии поради нивното пократко Т2 време на релаксација во однос на нормалното жлездено ткиво, што прави да се презентираат хипосигнално, односно потемни од нормалната периферна зона, но сепак по хиперсигнали (посветли) и похомогени од нормалната транзиторна зона. Како и да е, поради високата резолуција на Т2 секвенцата, тие се најдобри за одредување на анатомските релации на туморот со критични структури од типот на простатична капсула и невроваскларна петелка [62].

1.4.4.3. Дифузија со ADC-мапа

Дифузија (DWI) е метода во која се генерира сигнал врз основа на разликите во Брауновото движење. Дифузијата ја еволуира микроархитектониката на телото врз основа на молекуларната функција и е револуционерна метода во развојот на магнетната резонанца [61].

Околу 60-70% од човечкото тело содржи вода. Дифузија претставува случајно Брауново движење на молекулите на вода под дејство на загревање. Во идеално хомогена средина дифузијата е рандомизирана и изотропна (подеднаква веројатност за движење во сите правци).

Во комплексна средина, какво што е човечкото тело, водата е поделена во две средини – екстрацелуларна и интрацелуларна, а тоа подразбира поинакви движења на молекулите. Во екстрацелуларниот компартман движењето е слободно, слободна дифузија, а во интрацелуларните компартмани дифузијата е ограничена, рестрикција на дифузија. Различни ткива во човечкото тело имаат различен сооднос на интра и

екстрацелуларните компартмани – и покажуваат различна дифузија. При патолошки состојби овој сооднос се менува, како и количината на вода, така на пример кај неоплазмите со повисок градус интрацелуларната пропорција е намалена, што консекутивно предизвикува рестрикција на дифузијата, движењето, на молекулите на вода [14].

Земајќи го сево ова предвид, можеме да заклучиме дека дифузијата ни дава квалитативни и квантитативни податоци за структурата на ткивата, со што магнетната резонанца освен анатомски ни дава и функционални информации.

Со DWI секвенцата градиентите на дифузијата се аплицираат на која било страна од 180° рефокусирачки пулс. Параметарот b-value го одредува степенот на дифузијата и се мери во s/mm^2. На овој начин добиваме квалитативна информација за ткивата [61].

Квантитативните податоци ги добиваме на ADC-мапата (apparent diffusion coefficient of water). Ткива што прават рестрикција на дифузијата се презентираат хипоинтензни на ADC-мапата и се со соодветно ниски вредности. Малигните промени се разликуваат во својата целуларност и биоагресивноста, што може да се квантифицира на ADC-мапата [81].

ADC е индикатор за движење на водата и ни овозможува квантификација на брзината и дистанцата на движење на водата. Намален ADC означува редуцирано, намалено, движење или дифузија на молекулите на водата, додека висок ADC значи дека нема рестрикција во движењето на водата.

Повеќе студии ја покажаа сензитивноста и специфичноста на дифузијата и ADC-мапата во диференцирање на малигно од бенигно простатично ткиво во комбинација со стандардна MP на мала карлица, особено T2 пулссеквенцата. Генерално вредностите на ADC-мапата се разликуваат зависно од локализацијата и составот на ткивото, а малигните лезии се за околу 20-40% со пониски вредности во однос на нормалното ткиво.

Исто така, постои мала варијација на нормалните вредности на ADC во различни зони на простата, на пример, во периферните зони вредностите се повисоки (1,5 до 2×10^{-3}mm^2/s) отколку во централната зона (1,4–1,7 $\times10^{-3}$mm^2/s). Во последните три години се појавуваат студии кои ја одредуваат точната нумеричка вредност на ADC која прави дистинкција на бенигна од малигна промена, што е новитет кој значително ја олеснува дијагностиката.

1.4.4.4. Постконтрастни серии

Постконтрастните серии се T1 пулссеквенци со аплицирано парамагнетно контрастно средство (гадолиниум диетилентриамин пентаацетична киселина). Целта е да се разграничи ткиво со абнормална васкуларизација од неоангиогенеза, една од главните карактеристики на канцерот [82]. Од една страна зголемена васкуларизација кај нормално ткиво се презентира добро дефинирана, кај канцер се јавува лошо дефинирана васкуларзација. Од друга страна, интерстициелниот простор е поголем кај

канцер за разлика од нормалното ткиво поради што се јавува голема разлика во концентрацијата на контраст помеѓу плазма и интерстициум [82]. Постојат три типа криви кои ги анализираме. Тип 1 е крива со брзо испирање, тип 2 е крива со плато и тип 3 е прогресивна крива.

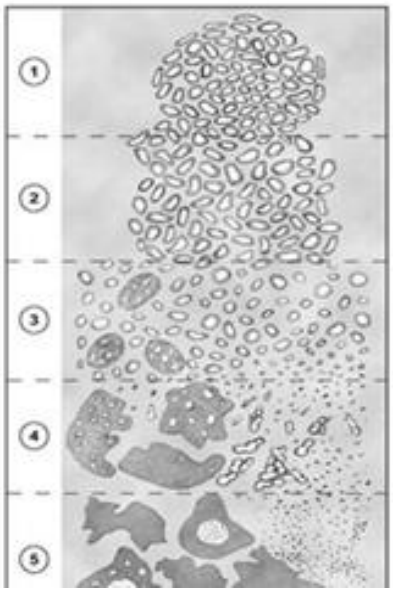
1.4.4.5. Спектроскопија

Главната предност на спектроскопијата е можноста да ни даде податоци за присуство на одредени метаболити преку мерење на нивните концентрации во мал волумен од интерес (воксел). Метаболитите кои ги анализираме со спектроскопија на простата се цитрат (Ci 2,6 ppm), креатинин (Cr 3,0 ppm) и холин (Cho 3,2 ppm). Она што е многу битно е при изведување на прегледот ФОВ да се ограничи на колку што е можно помало поле, кое ќе биде само простатичното ткиво со цел да се избегне интерференција на метаболити од околината, маст, воздух од ректумот, течноста во семиналните везикули, урина од мочниот меур. Генерално, студиите покажуваат дека намален цитрат и покачен холин се индикација за канцер на простата. [64,73,83,84]. Во пракса КП може да се детектира во периферните зони со одредување на соодносот холин+креатин/цитрат кој во нормално ткиво на периферијата изнесува 0,8, а секоја промена со сооднос поголем од 0,8 се смета за суспектен канцер [61,80]. Од друга страна, покачени вредности на холин се сметаат индикативни за присуство на канцер, иако постојат и бенигни состојби каде што може да се јави покачен холин, а тоа е простатитис [84]. Цитрат се наоѓа во многу високи концентрации во здраво простатичен епител, како и во простатична течност, а е во ниски концентрации во другите делови. Исто така, концентрацијата на цитрат се намалува на сметка на покачени концентрации на холин кај малигни состојби [73, 85]. Секоја промена на соодносот холин/кратин во однос на цитрат може да служи како маркер за малигнитет на простата и со тоа да ја зголеми специфичноста на дијагностичката [86]. Она што е важно да се земе предвид е дека овој сооднос (холин+креатин) цитрат е нормален кај БПХ. Лажно позитивни резултати на МРС може да се добијат при контаминација на сигналот со сигнал од семиналните везикули, односно кога сигналот контрибуира во вокселите над простата, потоа кај простатитис, но и кај простатична атрофија [87].

1.4.5. Патохистолошка градација на карциномот на простата – Глисонов скор

Патохистолошката агресивност на КП се градира според Глисоновиот скор (ГС) кој е важен предиктор за прогресијата, морталитетот и исходот на болеста. Глисоновиот скор го опишува архитектонскиот патерн и нивото на диференцијција на клетките на туморот. Се градуира на скала од 1 до 5 и збирот од патерните се прикажува како тотален ГС, на пр. ГС 3+4=7. На слика 10 гледаме симплифициран цртеж на различни градуси на Глисон, од униформи мали клетки до клетки со сè поголема ирегуларност и со помала диференцираност. Повисок ГС индицира повисоко

ниво на агресија со полоша прогноза [86]. ГС добиен од биопсија честопати се разликува од оној добиен по радикална простатектомија.



Слика 10. Пет патохистолошки Глисонови обрасци (61)

Глисоновиот скор е направен од Доналд Глисон и е изменет во периодот 1960-1970 год. [90, 91]. На табела 1 се презентирани Глисоновиот скор и патерните со интернационално прифатениот концепт на Глисоновите групи.

Утврдување на степенот на малигнитет не е едноставно, затоа што поголемиот број карциноми на простатата немаат униформна структура. Често се користи поделбата на карциномот на: gradus I (добро диференциран), gradus II (умерено диференциран) и gradus III (лошо диференциран), и тоа врз основа на степенот на клеточната анаплазија и степенот на сочуваност на жлездената структура. За процена на степенот на малигнитет денес се користи концептот на Gleason и соработниците воведен во 1974 година, а кој во основа ја има хистолошката архитектура на карциномот (степенот на диференцијација на простатичните жлезди и начинот на нивниот раст во однос на стромата). Доминантната хистопатолошка структура се нарекува примарна структура и се оценува со степен (англ. gradus) од 1 до 5. Хистолошката структура која помалку е застапена се дефинира како секундарна структура и исто така се оценува со 1-5. Ако постои само една хистолошка слика, таа се удвојува за да се добие нејзиниот збир. Во случај да постојат три различни хистолошки структури, тогаш се собираат најчестиот патерн и највисокиот степен (94). Нивниот збир го означува Глисоновиот скор (англ. Gleason score – GS) кој се презентира од 2 до 10. Притоа, најнизок степен, добро диференцирани се 5-6, а слабо диференцирани од 8 до 10. Карциномите со GS 7 се средно до слабо диференцирани. Според Меѓународното интернационално здружение на уролошките патолози (International Society of Urological Pathology, ISUP), од 2014 година и новата ревизија се однесува на GS 7, кој е поделен во две посебни категории на (3+4) и (4+3). Поради агресивната природа на PCa означен како ГС (4+3), а со тоа и неговата лоша прогноза,

воведена е поделба во 5 групи во основа земајќи ги вредностите и карактеристиките на Глисоновиот скор (99). ГС 7 се смета за интермедиерен ризик за многу клиничари но ГС 3+4=7 има подобар исход отколку ГС 4+3=7. Понатаму, ГС 6 може погрешно да се интерпретира како показател за среден ризик од агресивност, иако претставува најнизок Глисонов скор и се однесува на градус 1 [90].

Табела 1. Сооднос помеѓу Глисонови групи, скор и обрасци

Grade Group	Gleason Score	Gleason Pattern
1	≤6	≤3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5, 5+3
5	9 or 10	4+5, 5+4, 5+5

2.0 МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈАТА

ТРУС-биопсијата е биопсија на слепо во однос на точната локација на карциномот, што доведува многу пациенти со клинички несигнификантни карциноми да се изложат на биопсија, а од друга страна клинички значајни карциноми да не бидат дијагностицирани. Мултипараметриската МР се смета за исклучително битна дијагностичка алатка во рана детекција на карцином на простата. Нејзината можеби најзначајна улога, освен во детекција, е и можноста за прецизно лоцирање на карциномот, што значајно ја олеснува работата на урологот во изведување на ТРУС-биопсијата. Мултипараметриската МР во голем процент ја редуцира бројката на пациенти кои ќе завршат на биопсија, болна, инвазивна и непријатна процедура, поради покачени вредности на PSA, со што претставува одличен тријажен тест.

Од наведеното јасно произлегува и мотивот за мојот ангажман во истражување на улогата на МР при дијагноза и биопсија на карцином на простата. Оваа студија ни обезбедува точни сознанија за причината за покачениот тумор-маркер (PSA), сознанија за точната локацијата на карциномот и ќе го намали бројот на погрешно индицирани ТРУС-биопсии.

3.0. ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА

3.1. Основна цел на студијата

Да се испита вредноста на мултипараметриската магнетна резонанца во рана детекција на карцином на простата во смисла на дистинкција на бенигни од малигни промени. Наодот на МР корелира со патохистолошкиот наод добиен од ТРУС водена биопсија.

3.2. Секундарни цели

– Да се испита дијагностичката вредност на Т2 пулссеквенцата корелирано со ПХ-наод од биопсија.

– Да се испита дијагностичката вредност на дифузијата со нејзината нумеричка ADC-мапа корелирано со ПХ-наод од биопсија.

– Да се испитаат нумеричките вредности на ADC-мапата, односно граничната вредност која прави дистинкција на бенигна од малигна лезија.

– Да се испита дијагностичката вредност на постконтрастните серии корелирано со ПХ-наод од биопсија.

– Да се испита дијагностичката вредност на спектроскопијата корелирано со ПХ-наод од биопсија.

– Да се испита дијагностичката вредност на дифузијата и ADC-мапата кои ја одредуваат целуларноста на ткивото во однос на спектроскопијата која ги одредува метаболитите во даден воксел.

4.0. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

МЕСТО НА ИЗВЕДУВАЊЕ НА СТУДИЈАТА: Студијата е спроведена во ЈЗУ ГОБ „8 Септември“ – Скопје, на Одделот за дијагностичка и интервентна радиологија

ВРЕМЕ НА ИЗВЕДУВАЊЕ НА СТУДИЈАТА: Студијата е изведувана во периодот од јуни 2024 до декември 2025 год.

ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА: Истражувањето е дизајнирано како отворена, проспективна, нерандомизирана кохортна студија, во која испитаниците беа вклучувани врз основа на клинички утврдена индикација. Во студијата беа опфатени 104 испитаници од машки пол, на возраст од 40 до 85 години, со покачени серумски вредности на простата-специфичниот антиген (PSA).

Сите испитаници претходно беа прегледани од специјалист уролог. Иницијалната дијагностичка процена опфаќаше ултразвучен преглед на простатата, дигиторектален преглед и лабораториски испитувања со определување на серумската концентрација на PSA.

Пациентите со лесно до умерено покачени вредности на PSA, до 15 ng/mL, кај кои со ултразвучниот преглед не беше визуелизирана неопластична промена и/или дигиторекталниот наод беше негативен, беа упатувани на дополнителна евалуација со магнетна резонанца.

По детално информирање за целта и начинот на изведување на испитувањето и по потпишување информирана согласност, пациентите беа подложени на МР-преглед. Испитувањата беа изведени на МР-апарат Siemens Magnetom Essenza со јачина на магнетното поле од 1,5 T, со примена на 16-канална body phased-array површинска антена.

4.1. T2 пулссеквенца како параметар во мпМР

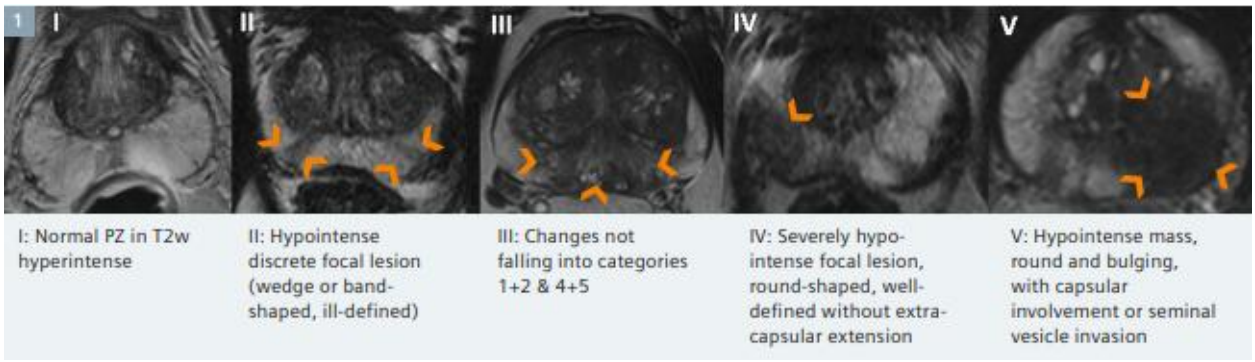
Се реализира МР на мала карлица во стандардни пулс-секвенци и рамнини од кои најважна е T2 HASTE трансверзална рамнина (слика 11), на која иницијално ги демаркираме суспектните зони, кои се презентираат како хипосигнални промени (слика 11). Во постпроцесингот на T2 оценувањето оди на следниов начин:

1 – се означува хомоген хиперсигнален паренхим (нормален);

2 – се означува дискретно хиперсигнална триаглеста или неправилна лезија, со нешто поизразено хиперсигнална промена јасно или лошо ограничена;

4 – интензивна хипосигнална јасно или лошо ограничена лезија без екстракапсуларна пропагација < од 1,5 цм;

5 – изразена хипосигнална промена ≥ 1,5 цм, која врши надувување или пробив на капсулата.

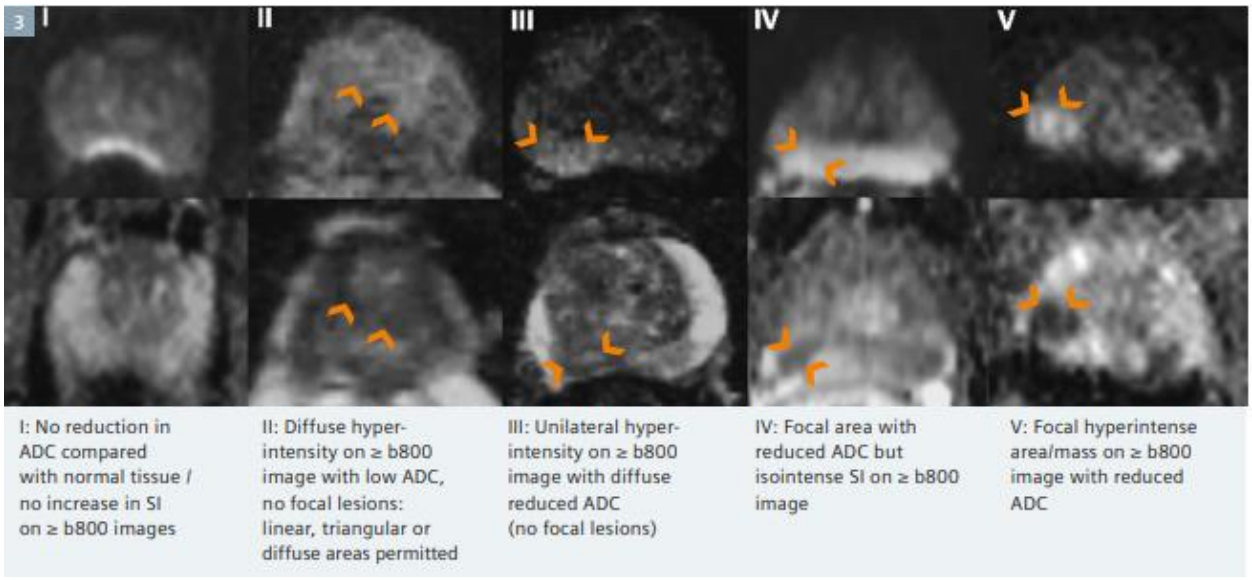


Слика 11. PI-RADS Classification: Structured Reporting for MRI of the Prostate M. Röthke1; D. Blondin2; H.-P. Schlemmer1; T. Franiel3 1Department of Radiology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany 2Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Düsseldorf, Germany 3Department of Radiology, Charité Campus Mitte, Medical University Berlin, Germany

4.2. Дифузија со ADC-мапа како параметар во мпМР

Дополнително се реализираат и DWI со нејзината нумеричка ADC-мапа (слика 12) која дава увид во целуларноста на ткивото. Во постпроцесингот тие се оценуваат на следниов начин:

1- Нема хиперсигнал, односно нема абнормалност на ADC-мапата
2- Дискретен хиперсигнал со дискретен хипосигнал на ADC
3- Фокална абнормалност која е дискретно хипосигнална на ADC, односно хиперсигнална на дифузија
4- Фокална абнормалност < од 1,5 цм која е значително хипосигнална на ADC со назначен хиперсигнал на дифузија
5- Исто како 4 скорот, но > од 1,5 цм со екстрапростатична експанзија



Слика 12. PI-RADS Classification: Structured Reporting for MRI of the Prostate M. Röthke1; D. Blondin2; H.-P. Schlemmer1; T. Franiel3 1Department of Radiology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany 2Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Düsseldorf, Germany 3Department of Radiology, Charité Campus Mitte, Medical University Berlin, Germany

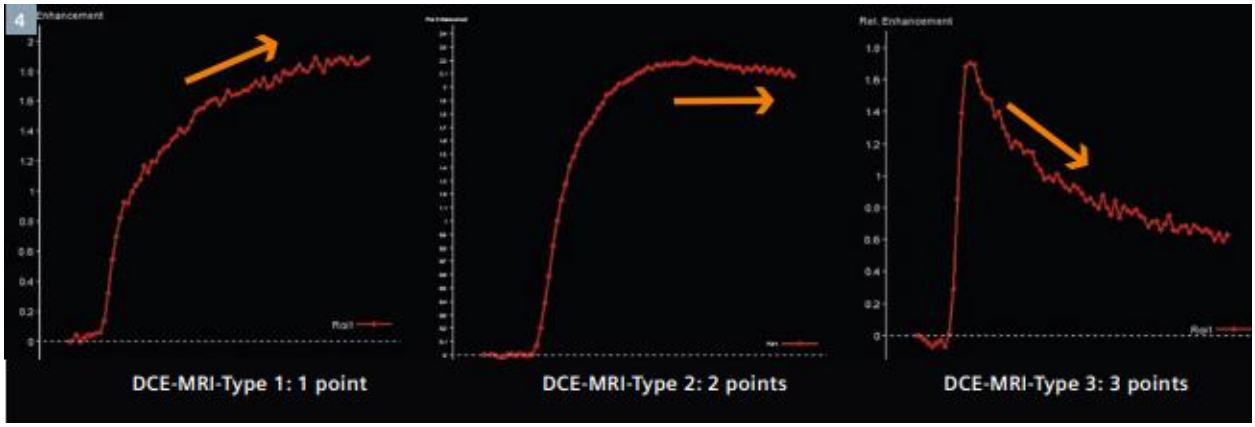
4.3. Постконтрастни серии како параметар во мпМР

Постконтрастните динамички серии, DSI (слика 13), ја евалуираат динамиката на акумулацијата на контрастното средство и васкуларизацијата. Тоа се T1 пулссеквенци каде што се аплицира болус контрастно средство (Gadovist, Bayer Shering Pharma AG, Berlin, Germany) 1,0 ммол/мл. На постпроцесингот оценувањето е на следниов начин:

1-Тип 1 крива која постепено расте

2-Тип 2 крива каде што по нагорен раст се следи плато

3-Тип 3 крива каде што по одреден раст се следи пик после кој следува брзо опаѓање

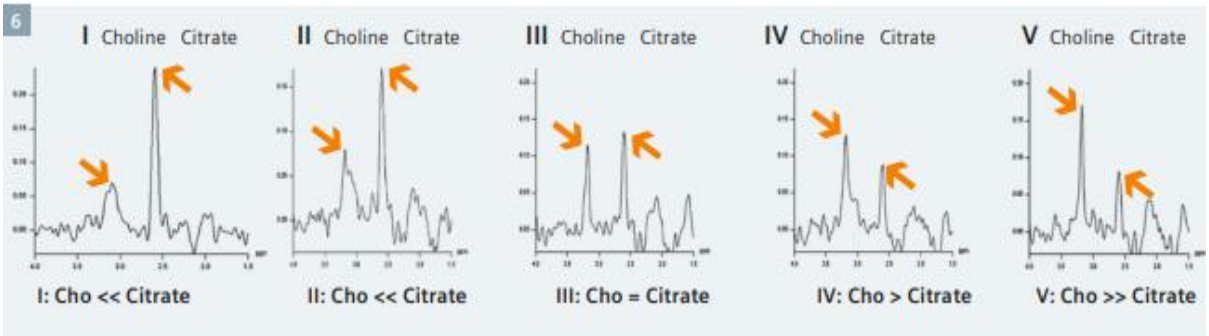


Слика 13. PI-RADS Classification: Structured Reporting for MRI of the Prostate M. Röthke1; D. Blondin2; H.-P. Schlemmer1; T. Franiel3 1Department of Radiology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany 2Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Düsseldorf, Germany 3Department of Radiology, Charité Campus Mitte, Medical University Berlin, Germany

4.4. Спектроскопија како параметар во мпМР

Спектроскопија (ДСИ) (слика 14) со која се евалуираат дадени метаболити (цитрат – кој е присутен во високи концентрации во нормално, здраво простатично ткиво, како и холин и креатин – метаболити кои се среќаваат во патолошки променето ткиво на простата) во даден воксел и соодносот помеѓу нив. Во постпроцесингот оценувањето е на следниов начин:

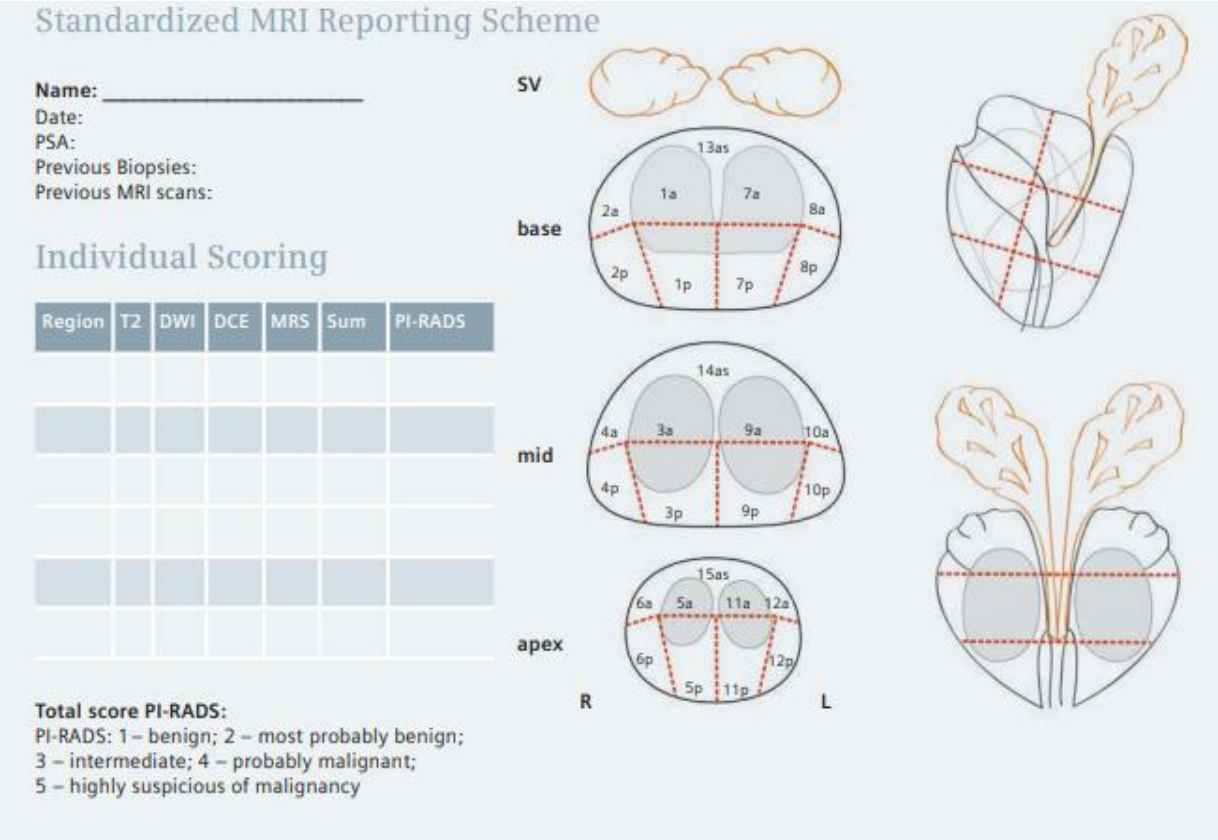
1- Холинскиот пик е значително понизок од цитратот се оценува со 1
2- Холинот е покачен, но е сепак понизок во однос на цитратот
3- Холинот е скоро на исто ниво со цитратот
4- Холинот е лесно покачен во однос на цитратот
5- Холинот е значително покачен во однос на цитратот



Слика 14. PI-RADS Classification: Structured Reporting for MRI of the Prostate M. Röthke1; D. Blondin2; H.-P. Schlemmer1; T. Franiel3 1Department of Radiology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany 2Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Düsseldorf, Germany 3Department of Radiology, Charité Campus Mitte, Medical University Berlin, Germany

Потоа сите зададени параметри се евалуираат во секој воксел каде што постои суспекција за отстапки од нормалата (Слика 15). Тие се детектираат на T2 хасте пулс секвенцата и ADC-мапата. Во периферната зона на простатичното ткиво (choline + creatine)/citrate ratio е <0,8, а суспектно за карцином на простатично ткиво е воксел (choline + creatine)/citrate ratio >0,8. Високосуспектно за карцином е сооднос над 2.

Како дел од стандардните секвенци е вклучена и T1 пулссеквенцата за да исклучи евентуално постоење на хеморагичен супстрат (особено кај претходно биоптирани пациенти) или протеин (кај бактериски инфламации) со цел да се исклучат лажно позитивни промени на T2 пулссеквенцата. Таа не е дел од PI-RADS скорингот.



Слика 15. PI-RADS Classification: Structured Reporting for MRI of the Prostate M. Röthke1; D. Blondin2; H.-P. Schlemmer1; T. Franiel3 1Department of Radiology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany 2Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Düsseldorf, Germany 3Department of Radiology, Charité Campus Mitte, Medical University Berlin, Germany

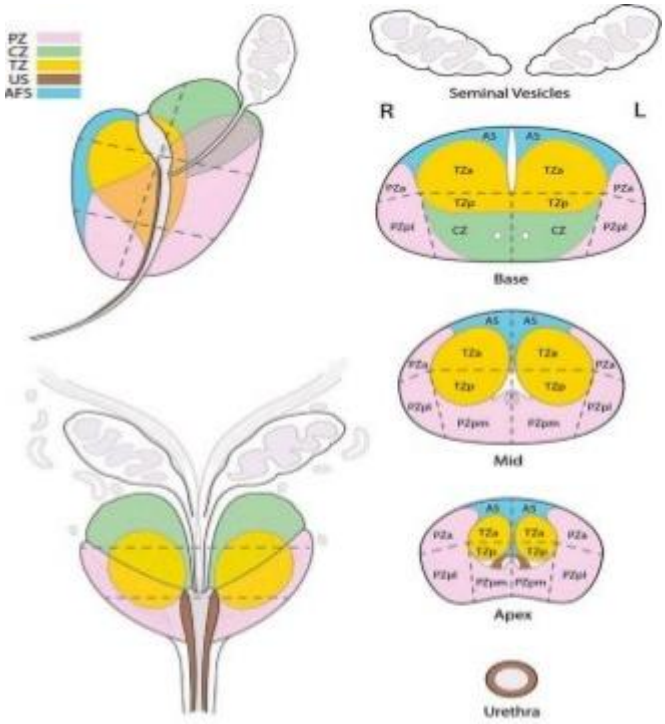
Добиените резултати се претставени со PI-RADS (Prostate Imaging and Reporting Data System) скор од 1 до 5, каде што 1 претставува најмала веројатност за канцероматозна промена, додека 5 претставува највисока веројатност за карцином (табела 2).

Табела 2. Prostate Imaging and Reporting Data System

PI-RADS classification	Definition	Total T2 + DWI + DCE score	Total T2 + DWI + DCE + MRS score
I	Most probably benign	3 - 4	4 - 5
II	Probably benign	5 - 6	6 - 8
III	Indeterminate	7 - 9	9 - 12
IV	Probably malignant	10 - 12	13 – 15
V	Most probably malignant	13 - 15	17 - 20

PI-RADS Classification: Structured Reporting for MRI of the Prostate M. Röthke1; D. Blondin2; H.-P. Schlemmer1; T. Franiel3 1Department of Radiology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany 2Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Düsseldorf, Germany 3Department of Radiology, Charité Campus Mitte, Medical University Berlin, Germany

Промените што ги детектираме на мпМРИ се исцртуваат на зададен урнек (слика 16). Со тоа се овозможува поголема прецизност при извршување на биопсијата од страна на уролоrот. Односно шансата да се промаши карциномот или да се земе примерок од регија со помал малигнитет се сведува на минимум.



Слика 16. Приказ на простата поделена во три регии – база, интермедиерен слој и апекс

Прикажана е простата поделена во три регии – база, интермедиерен слој и апекс. Тие се поделени на централна зона во која се диференцира антериорна зона, како и транзиторна антериорна и постериорна зона, лоцирани околу уретрата. Во проекција на обете латерални зони се наоѓаат латерална антериорна, латерална и медијална регија

Пациентите со PI-RADS 4 и 5 се задолжително подложени на ТРУС-биопсија, додека кај оние со PI-RADS 3 урологот одлучува дали веднаш ќе бидат подложени на биопсија или ќе се следат PSA-вредностите по аплицирана терапија. Пациентите со PI-RADS 2 се исклучително ретко подложени на биопсија, доколку урологот процени дека е потребна. Пациентите со PI-RADS 1 не се подложени на биопсија.

4.5. Критериум за селекција на пациентите

Селекцијата на испитаниците за студијата беше реализирана според претходно утврдени инклузиони и ексклузиони критериуми.

- Инклузиони критериуми:

- Покачени вредности на PSA поголем од 4 ng/ml
- Покачени вредности на PSA кои не се регулираат по аплицирана терапија
- Тврдина на дигиторектален преглед

- Ексклузиони критериуми:

- Вграден остеосинтетски материјал пред 2010 година, како и ОСМ за кои нема официјален документ за магнеторезистентност
- Пациенти со пејс мејкер за кои не постои официјален документ за магнеторезистентност
- Пациенти со вграден коронарен стент за кои не постои официјален документ за магнеторезистентност
- Пациенти со клаустрофобија кои не можат да го издржат прегледот
- Пациенти со PI-RADS 1 кои според протоколите не подлежат на биопсија, со што не може да се верифицира наодот од мпМР

5.0. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичка анализа на податоците беше направена во статистичкиот софтвер SPSS (вер. 25.0; IBM, SPSS, USA). Shapiro Wilk's test беше користен за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците.

Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијална вредност и интерквартилен ранг.

За споредување на групите со бенигна и малигна лезија на простата во однос на категориските (атрибутивни) варијабли беа користени Fisher exact test и Chi-square test, за споредување на нумеричките (квантитативни) варијабли беше користен Mann-Whitney test).

ROC-анализа со одредување на плоштината под ROC-кривата AUC (Area Under the Curve) беше употребена за да се одреди дискриминаторската способност на параметрите од МР за предикција на простатичен карцином.

Валидноста на МР параметрите за дијагностицирање на простатични карциноми беше одредена со пресметување на сензитивноста, специфичноста, позитивните и негативни предиктивни вредности.

Статистичката сигнификантност ќе биде дефинирана на ниво на $p<0.05$.

6.0. РЕЗУЛТАТИ

6.1. Дистрибуција на пациентите врз основа на епидемиолошките карактеристики

Табела 3. Карактеристики на испитаниците

варијабла		
возраст (години)	(mean ± SD) (min – max)	(65.9 ± 7.2) (48 – 83)
етничка припадност n(%)	Македонци	80 (76.92)
	Албанци	19 (18.27)
	Власи	2 (1.92)
	Бошњаци	3 (2.88)
BMI (kg/m^2)	(mean ± SD) (min – max)	(26.60 ± 3.2) (19.82 – 40)
пушач n(%)	да	38 (36.54)
алкохол n(%)	да	45 (43.27)
здрава исхрана n(%)	воопшто	20 (19.23)
	редовно	28 (26.92)
	повремено	45 (43.27)
	ретко	11 (10.58)

Во истражувањето беа вклучени 104 испитаници, пациенти од машки пол, со покачени вредности на простата-специфичен антиген (PSA).

Пациентите беа на возраст 48-83 години, со просечна возраст од 65,9 ± 7,2 години (табела 1). Во етничката структура на пациентите доминираа Македонци – 80 (76.92%) (табела 1). Индексот на телесна маса се движеше во ранг од 19,82 до 40 kg/m^2, со просечна вредност од 26,60 ± 3,2 kg/m^2 (табела 1).

Од анализираните пациенти пушачи беа 38 (36,54%), додека алкохол консумирале 45 (43,27%) (табела 1).

Од најголем дел испитаници беше добиен податок дека здрава храна консумираат повремено – 45 (43.27%) (табела 3).

6.2. Дистрибуција на пациентите врз основа на клинички карактеристики

На претходни биопсии биле подложени 38 (36.54%) пациенти (табела 4). Акутен простатитис имале 17 (16.35%) пациенти, хроничен 61 (58.65%) (табела 4).

Вредностите на PSA се движеа во ранг 3.1-76 ng/mL, просечната вредност беше 9.74±10 ng/mL; кај половина пациенти вредностите на PSA беа повисоки од 7.75 ng/mL [median = 7.75 ng/mL (IQR 5.41-11) (табела 4).

Сексуално активни беа 62 (59.62%) пациенти, фамилијарна историја за карцином на простата имаа 30 (28.85%) пациенти, коморбидитети имаа 62 (59.62%) пациенти (табела 4). На дигиторектален преглед кај 23 (22.12%) пациенти беше палпирана тврдина (табела 4).

Табела 4. Клинички податоци за испитаниците

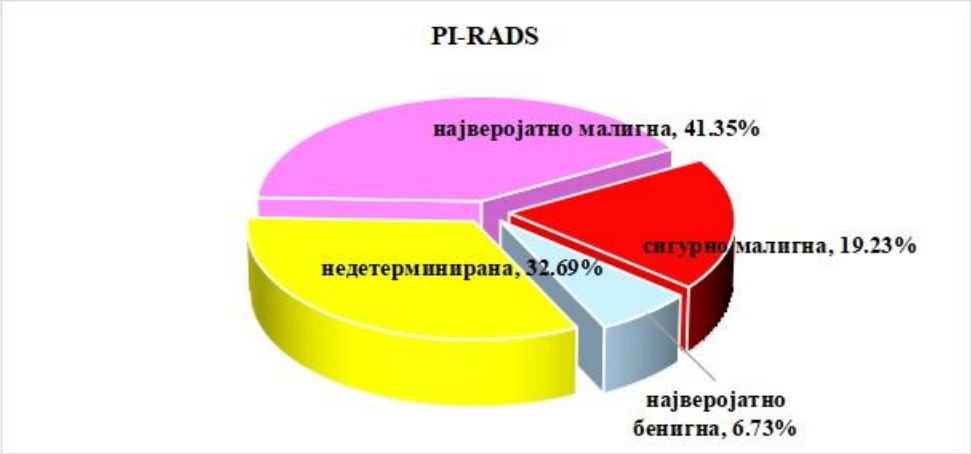
варијабла		
претходни биопсии	n(%)	38 (36.54)
акутен простатитис	n(%)	17 (16.35)
хроничен простатитис	n(%)	61 (58.65)
PSA (ng/mL)	(mean ± SD) (min – max)	(9.74 ± 10.0) (3.1 – 76)
	median (IQR)	7.75 (5.41 – 11)
сексуално активен	n(%)	62 (59.62)
семејна историја на карцином на простата	n(%)	30 (28.85)
палпација на тврдина на дигиторектален преглед	n(%)	23 (22.12)
коморбидитет	n(%)	62 (59.62)

6.3. Дистрибуција на пациентите врз основа на PI-RADS класификација

Во табела 5 прикажана е дистрибуцијата на пациентите во однос на PI-RADS класификацијата за градирање на туморската формација, заснована на наодот од МР на мала карлица. Согласно оваа класификација, најголем дел од пациентите припаѓаа на PI-RADS 4 класификацијата, односно најверојатно имаа канцероматозна промена, следено со 34 (32.69%) пациенти со PI-RADS 3, што укажува дека кај овие пациенти промената е недетерминирана. PI-RADS 5 или сигурно малигна промена на простата имаа 20 (19.23%) пациенти, само 7 (6.73%) пациенти беа означени како PI-RADS 2, односно имаа најверојатно бенигна промена (табела 5, слика 17, 18, 19).

Табела 5. PI-RADS класификација

варијабла		
PI-RADS n(%)	2 – најверојатно бенигна	7 (6.73)
	3 – недетерминирана	34 (32.69)
	4 – најверојатно малигна	43 (41.35)
	5 – сигурно малигна	20 (19.23)
PI-RADS – транзиторна n(%)	2 – најверојатно бенигна	2 (5.41)
	3 – недетерминирана	9 (24.32)
	4 – најверојатно малигна	13 (35.13)
	5 – сигурно малигна	13 (35.13)
PI-RADS – латерална n(%)	2 – најверојатно бенигна	4 (5.06)
	3 – недетерминирана	28 (35.44)
	4 – најверојатно малигна	31 (39.24)
	5 – сигурно малигна	16 (20.25)



Слика 17. PI-RADS класификација за лезии на простата



Слика 18. PI-RADS класификација за лезии во транзиторна зона



Слика 19. PI-RADS класификација за лезии во латерална зона

6.4. Дистрибуција на пациентите врз основа на MP параметрите

T2w пулссеквенцата најчесто имаше скор 4 – 35 (33.65%), следено со скор 3 – 28 (26.92%), скор 2 и 5 – 19 (18.27% поединечно) и скор 1 – 3 (2.88%) (табела 6).

Нумеричкатата вредност на дифузијата, односно ADC се движеше во ранг 364-1 800, со просечна вредност од 769.61 ± 248.3 и медијана 711 (IQR 593-877.5). Најчесто регистрирана вредност беше <750 – 59 (56.73%) пациенти (табела 6).

Рестрикцијата на дифузијата најчесто беше умерена и слаба, односно имаше скор 4 и 3 – 37 (35.58%) и 36 (34.61%), соодветно. Рестрикција на дифузијата беше отсутна кај 12 (11.54%) пациенти, кај 92 (88.46%) овој параметар укажуваше на простатичен карцином (табела 6).

На постконтрасните динамични серии најчесто беше добиен скор 3 – 59 (56.73%), што укажува на малигна простатична лезија (табела 6).

Соодносот холин+креатин/цитрат имаше медијана од 1.1 (IQR 0.7-3.1), што покажува дека кај половина пациенти овој сооднос беше поголем од 1.1. Земајќи ја вредноста од 0.8 како гранична вредност на овој сооднос за бенигна/малигна промена, 65 (62.5%) од пациентите според овој параметар имаа малигна лезија на простата (табела 6).

Табела 6. MP параметри

варијабла		
T2w – n(%)	1	3 (2.88)
	2	19 (18.27)
	3	28 (26.92)
	4	35 (33.65)
	5	19 (18.27)
ADC	(mean ± SD) (min – max) median (IQR)	(769.61 ± 248.3)(364 – 1800) 711 (593 – 877.5)
ADC n(%)	1 <750	59 (56.73)
	2 750-900	25 (24.04)
	3 900-1100	9 (8.65)
	4 ≥1100	11 (10.58)
(DWI) рестрикција n(%) на дифузија	1	2 (1.92)
	2	10 (9.61)
	3 слаба	36 (34.61)
	4 умерена	37 (35.58)
	5 силна	19 (18.27)
постконтрастни n(%) криви динамички серии (DSI)	1	9 (8.65)
	2	36 (34.61)
	3 малигна	59 (56.73)
сооднос n(%) холин + креатин/цитрат	median (IQR)	1.1 (0.7 – 3.1)
сооднос n(%) холин+креатин/цитрат	≤0.8	39 (37.5)
	>0.8	65 (62.5)

Во табела 7 и слика 20 прикажана е дистрибуцијата на пациентите врз основа на резултатите од биопсија на простата.

Табела 7. Дистрибуција на испитаниците во однос на ПХН

ПХН	n (%)
нема биопсија	3 (2.88)
БПХ	17 (16.35)
БПХ хроничен простатит	13 (12.5)
хроничен простатит	8 (7.69)
акутен простатит	1 (0.96)
ГЛ 6 3+3	31 (29.81)
ГЛ7 3+4	9 (8.65)
ГЛ7 4+3	17 (16.35)
ГЛ8 4+4	5 (4.81)

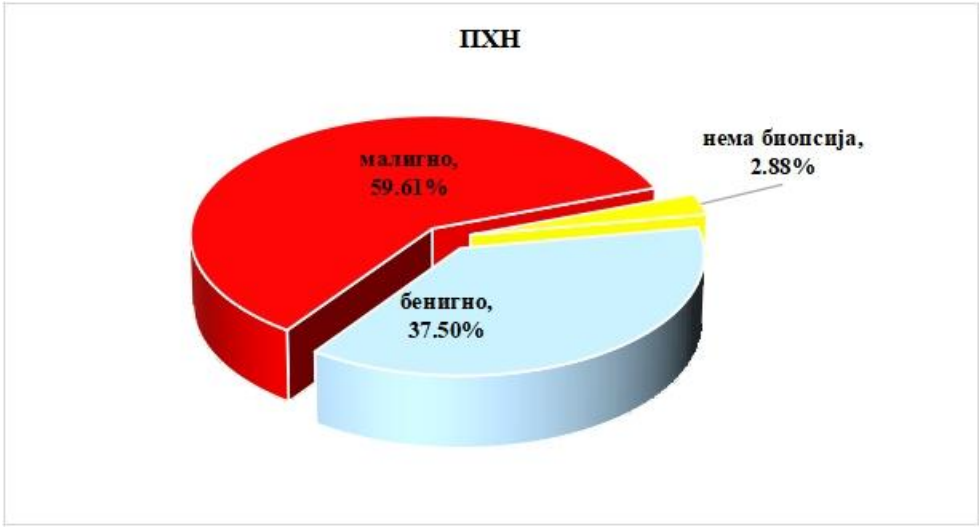


Слика 20. Графички приказ на ПХН од биопсирани простати

Кај повеќе од половина пациенти патохистолошкиот наод потврди малигна лезија на простата – 62 (59.61%), кај 39 (37.5%) пациенти лезијата на простата беше бенигна. (табела 8, слика 21)

Табела 8. Дистрибуција на пациенти со бенигна и малигна лезија на простата

ПХН	n (%)
Бенигно	39 (37.5)
малигно	62 (59.61)
нема биопсија	3 (2.88)



Слика 21. Графички приказ на дистрибуција на бенигни и малигни лезии на простата

Пациентите со малигна лезија на простата беа несигнификантно постари од пациентите со бенигна лезија (p=0.076); просечната возраст на пациентите со бенигна промена беше 64.3 ± 6.7 години, просечната возраст на пациентите со малигна лезија беше 66.9 ± 7.7 години (табела 9).

Табела 9. Возраст на испитаниците во однос на ПХН

Лезија на простата	**Возраст** (години)		p-level
	mean ± SD	min – max	
бенигна	64.3 ± 6.7	49 – 77	t=1.79 p=0.076
малигна	66.9 ± 7.4	48 – 83	

t(Student t-test)

Индексот на телесна маса имаше слични просечни вредности кај пациентите со бенигна и малигна лезија на простата (26.62 ± 3.0 vs 26.08 ± 2.2 kg/m^2, p=0.31) (табела 10).

Табела 10. BMI на испитаниците во однос на ПХН

Лезија на простата	**BMI** (kg/m^2)		p-level
	mean ± SD	min – max	
бенигна	26.62 ± 3.0	19.82 – 36.52	t=1.03 p=0.31
малигна	26.08 ± 2.2	20.28 – 33.13	

t(Student t-test)

Пушачите и непушачите се еднакво распределени во двете групи, непушачите доминираат со 64.1% пациенти во групата со бенигна промена и 64.52% пациенти во групата со малигна промена. Пациентите со бенигна и малигна промена не се разликуваа сигнификантno во однос на пушачкиот статус (p=0.97) (табела 9). Пациентите со простатичен карцином несигнификантно почесто од пациентите со бенигна промена консумирале алкохол (50% vs 35.9%, p=0.165) (табела 11).

Табела 11. Пушачки статус и консумирање алкохол во однос на ПХН

варијабла		Лезија на простата			p-level
		n	бенигна n (%)	малигна n (%)	
Пушач	да	36	14 (35.9)	22 (35.48)	X^2=0.02 p=0.97
	не	65	25 (64.1)	40 (64.52)	
Алкохол	да	45	14 (35.9)	31 (50)	X^2=1.93 p=0.165
	не	56	25 (64.1)	31 (50)	

X^2(Chi-square test)

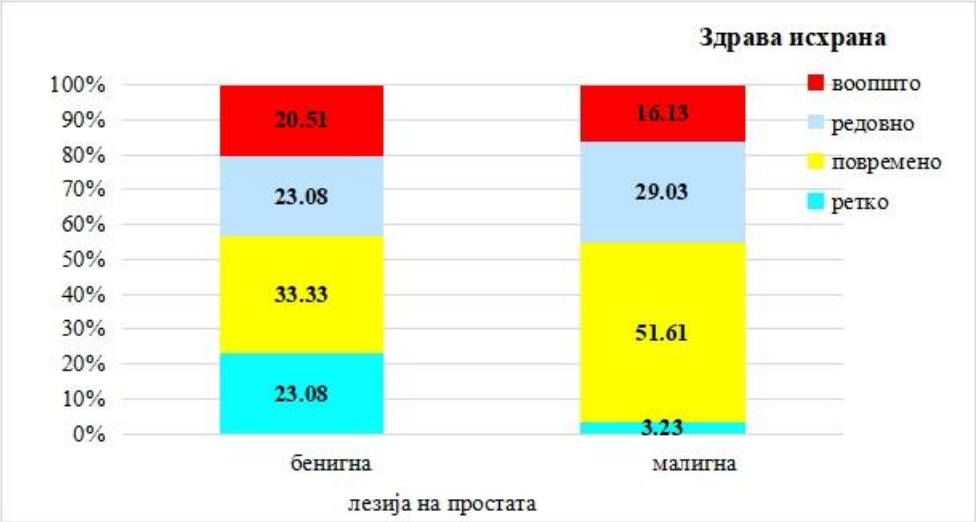
Табела 12. Начин на исхрана во однос на ПХН

Здрава исхрана	Лезија на простата			p-level	
	n	бенигна n (%)	малигна n (%)		
воопшто	18	8 (20.51)	10 (16.13)	X^2=11.03	p=0.576
редовно	27	9 (23.08)	18 (29.03)	***p=0.0115**	p=0.51
повремено	45	13 (33.33)	32 (51.61)		p=0.072
ретко	11	9 (23.08)	2 (3.23)		****p=0.0018**
вкупно	101	39	62		

X^2(Chi-square test)

*sig p<0.05, **sig p<0.01

Начинот на исхрана од аспект на здрава исхрана беше сигнификантно различен кај пациентите од двете групи (p=0.0115). Споредбата на поединечните категории на здрава исхрана, по спроведената корекција со Bonferroni=0.0125), покажа дека оваа вкупна сигнификантна разлика се должи на разликата во однос на ретко консумирање здрава храна (23.08% vs 3.23%, соодветно бенигни и малигни промени, p=0.0018). (табела 12, слика 22)



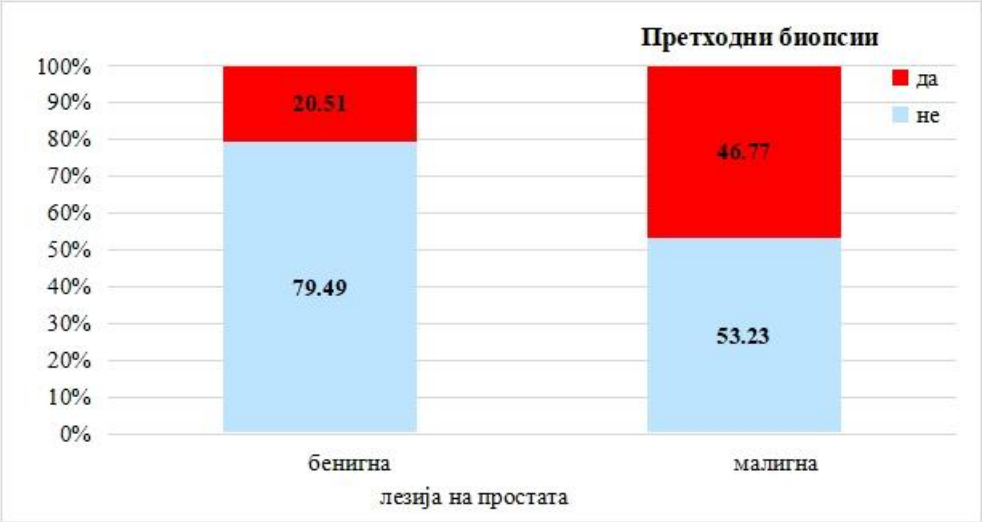
Слика 22. Графички приказ на дистрибуција на начин на исхрана на пациентите во зависност од ПХН

На претходни биопсии значајно почесто биле подложени пациентите со простатичен карцином (46.77% vs 20.51%, p=0.00765) (табела 13, слика 23).

Табела 13. Претходни биопсии во однос на ПХН

Претходни биопсии	Лезија на простата			p-level
	n	бенигна n (%)	малигна n (%)	
Да	37	8 (20.51)	29 (46.77)	X^2=7.11
не	64	31 (79.49)	33 (53.23)	****p=0.00765**
вкупно	101	39	62	

X^2(Chi-square test) **sig p<0.01



Слика 23. Графички приказ на зачестеност на претходни биопсии во однос на ПХН

Акутен и хроничен простатитис имале почесто пациентите со бенигна лезија на простата споредено со пациентите со малигна лезија (23.08% vs 11.29%, и 71.79% vs 51.61%, соодветно), но како сигнификантна се потврди само разликата во честотата на хроничен простатитис (p=0.044) (табела 14, слика 24).

Табела 14. Зачестеност на акутен и хроничен простатитис во однос на ПХН

варијабла		Лезија на простата			p-level
		n	бенигна n (%)	малигна n (%)	
Акутен простатитис	да	16	9 (23.08)	7 (11.29)	X^2=2.5 p=0.114
	не	85	30 (76.92)	55 (88.71)	
Хроничен простатитис	да	60	28 (71.79)	32 (51.61)	X^2=4.04 ***p=0.044**
	не	41	11 (28.21)	30 (48.39)	

X^2(Chi-square test)



Слика 24. Графички приказ на зачестеност на хроничен простатитис во однос на ПХН

Сексуално активни во моментот на спроведување на студијата биле 66.67% пациенти со бенигна и 56,45% пациенти со малигна лезија на простата, но без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи (p=0.31) (табела 15).

Табела 15. Сексуална активност во однос на ПХН

Сексуално активен	Лезија на простата			p-level
	n	бенигна n (%)	малигна n (%)	
да	61	26 (66.67)	35 (56.45)	X^2=1.0 p=0.31
не	40	13 (33.33)	27 (43.55)	
вкупно	101	39	62	

X^2(Chi-square test)

Пациентите со малигна лезија на простата несигнификантно почесто од пациентите со бенигна лезија имаа позитивна фамилијарна историја за карцином на простата 30.65% vs 28.21%, p=0.79) (табела 16).

Табела 16. Фамилијарна историја за карцином на простата во однос на ПХН

Семејна историја на карцином на простата	Лезија на простата			p-level
	n	бенигна n (%)	малигна n (%)	
да	30	11 (28.21)	19 (30.65)	X^2=0.068 p=0.79
не	71	28 (71.79)	43 (69.35)	
вкупно	101	39	62	

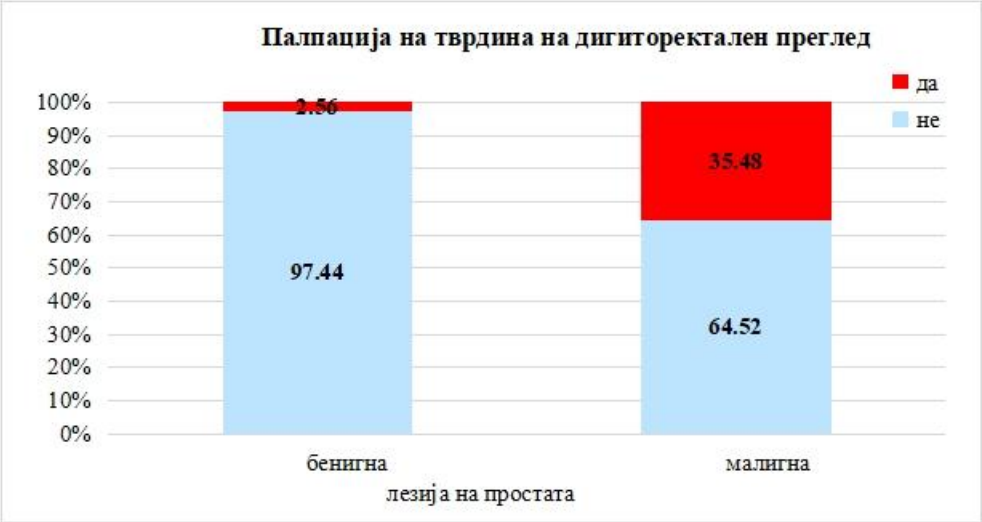
X^2(Chi-square test)

Само 2.56% пациенти со бенигна промена на простата наспроти 35.48% пациенти со простатичен карцином имале тврдина на дигиторектален преглед. Разликата е статистички сигнификантна, за p=0.00006 (табела 17, слика 25).

Табела 17. Наод на дигиторектален преглед во однос на ПХН

Палпација на тврдина на дигиторектален преглед	Лезија на простата			p-level
	n	бенигна n (%)	малигна n (%)	
да	23	1 (2.56)	22 (35.48)	Fisher's exact ****p=0.00006**
не	78	38 (97.44)	40 (64.52)	
вкупно	101	39	62	

**sig p<0.001



Слика 25. Графички приказ на зачестеност на палпаторна тврдина во однос на ПХН

Историја на придружни хронични состојби беше регистрирана кај 53.85% пациенти со бенигна и 62.9% пациенти со малигна промена на простата, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи (p=0.37) (табела 18).

Табела 18. Придружни хронични состојби во однос на ПХН

Коморбидитет	Лезија на простата			p-level
	n	бенигна n (%)	малигна n (%)	
Да	60	21 (53.85)	39 (62.9)	X^2=0.8 p=0.37
Не	41	18 (46.15)	23 (37.1)	
вкупно	101	39	62	

X^2(Chi-square test)

Во транзиторна зона беа локализирани лезиите кај 36 пациенти и сигнификантно почесто тие беа од малигна природа (45.16% vs 20.51%, p=0.0118) (табела 19).

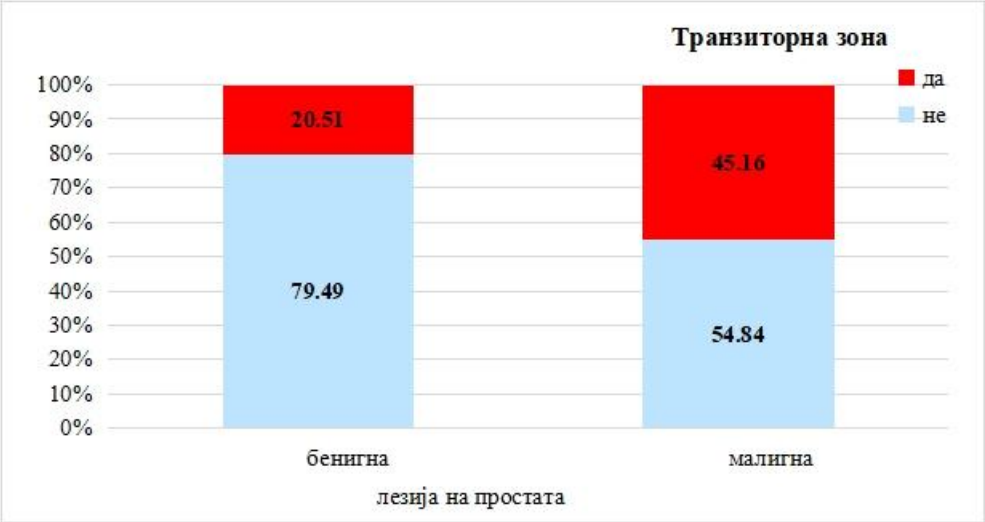
Во латерална зона беа локализирани 77 лезии на простата, 84.62% бенигни и 70.97% малигни, без статистичка сигнификантна разлика (p=0.112) (табела 19, слика 26, 27).

Табела 19. Локализација на лезијата во однос на ПХН

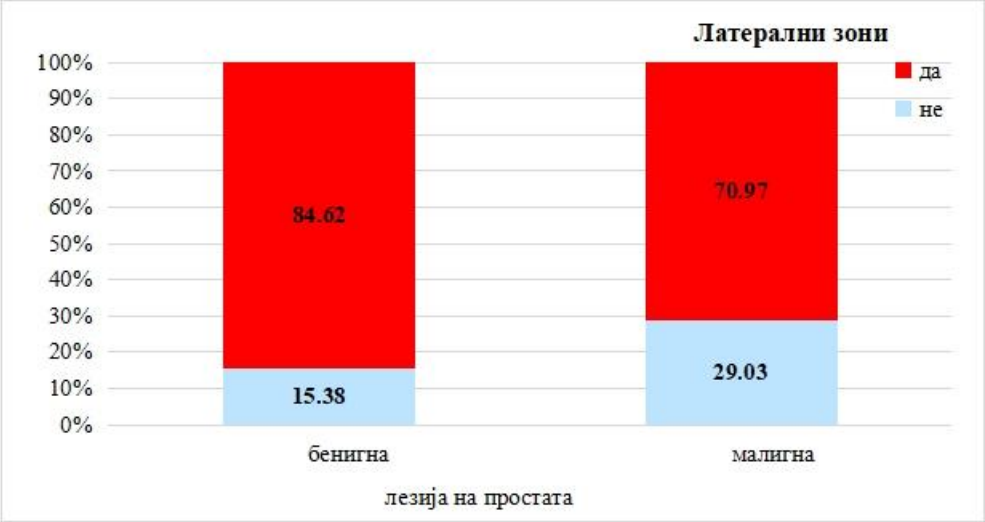
варијабла		Лезија на простата			p-level
		n	бенигна n (%)	малигна n (%)	
Транзиторна зона	да	36	8 (20.51)	28 (45.16)	X^2=6.34 ***p=0.0118**
	не	65	31 (79.49)	34 (54.84)	
Латерални зони	да	77	33 (84.62)	44 (70.97)	X^2=2.46 p=0.112
	не	24	6 (15.38)	18 (29.03)	

X^2(Chi-square test)

*sig p<0.05



Слика 26. Графички приказ на дистрибуција на бенигни/малигни лезии во транзиторна зона



Слика 27. Графички приказ на дистрибуција на бенигни/малигни лезии во латерална зона

PI-RADS класификацијата беше сигнификантно различна кај пациентите со бенигна и малигна лезија на простата ($p<0.001$) (табела 20).

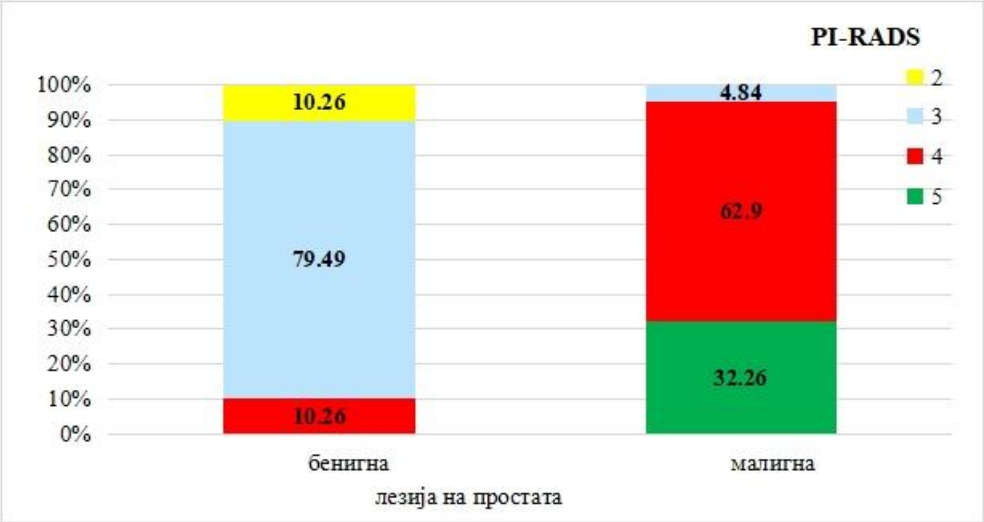
Во групата со бенигни лезии доминираа пациенти со PI-RADS 3 (79.49%), 10.26% пациенти беа распределени во категориите 2 и 4, поединечно (табела 20, слика 28).

Во групата со малигни лезии доминираа пациенти со PI-RADS 4 (62.9%), следено со пациенти со PI-RADS 5 (32.26%) и 3 (4.84%). Во групата со бенигна лезија немаше пациенти со PI-RADS 5, во групата со малигни лезии немаше пациенти со PI-RADS 2 (табела 20, слика 28).

Post-hoc анализа со Bonferroni корекција (α=0.017) беше направена кај PI-RADS 3, 4 и 5. Беше утврдена статистички сигнификантна разлика помеѓу PI-RADS 3 и 4 (p<0.001), како и помеѓу PI-RADS 3 и 5 (p<0.001), додека разликата помеѓу PI-RADS 4 и 5 не беше статистички значајна (p=0.3) (табела 20).

Табела 20. PI-RADS класификација во однос на ПХН

PI-RADS	Лезија на простата			p-level
	n	бенигна n (%)	малигна n (%)	
2	4	4 (10.26)	0	Fisher's exact p<0.001
3	34	31 (79.49)	3 (4.84)	
4	43	4 (10.26)	39 (62.9)	
5	20	0	20 (32.26)	
вкупно	101	39	62	



Слика 28. Графички приказ на PI-RADS класификација во однос на ПХН

Дистрибуцијата прикажана во табела 19, слика 10 покажува дека T2 скор 1 имаа само 2.56% пациенти со бенигна лезија на простата; T2 скор 2 и 3 почесто беше регистриран кај пациентите со бенигна лезија (35.9% vs 6.45% и 56.41% vs 9.68%, соодветно), T2 скор 4 почесто кај пациентите со малигна лезија (53.23% vs 5.13%), T2 скор 5 имаа само пациентите со простатичен карцином (30.65%) (табела 21, слика 29).

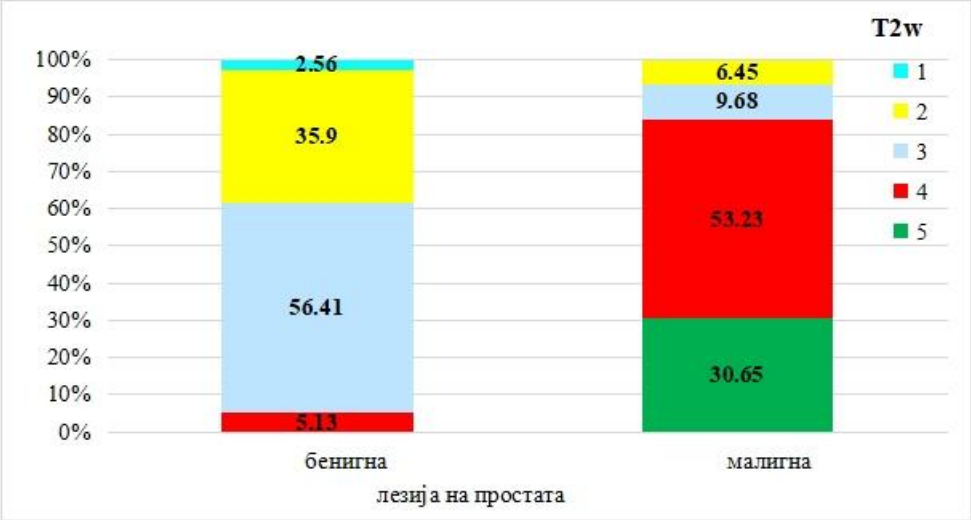
Статистички сигнификантна асоцијација беше утврдена помеѓу T2 скорот и хистопатолошкиот наод ($p<0.001$) (табела 21).

Се утврди статистички значаен растечки тренд на зачестеност на малигни лезии на простата со зголемување на скорот на T2 пулссеквенцата (linear-by-linear association, $p<0.0001$) (табела 21).

Табела 21. T2 пулс секвенца во однос на ПХН

T2w	Лезија на простата			p-level
	n	бенигна n (%)	малигна n (%)	
1	1	1 (2.56)	0	Fisher's exact p<0.001
2	18	14 (35.9)	4 (6.45)	

3	28	22 (56.41)	6 (9.68)	
4	35	2 (5.13)	33 (53.23)	
5	19	0	19 (30.65)	
вкупно	101	39	62	



Слика 29. Графички приказ на T2w во однос на ПХН

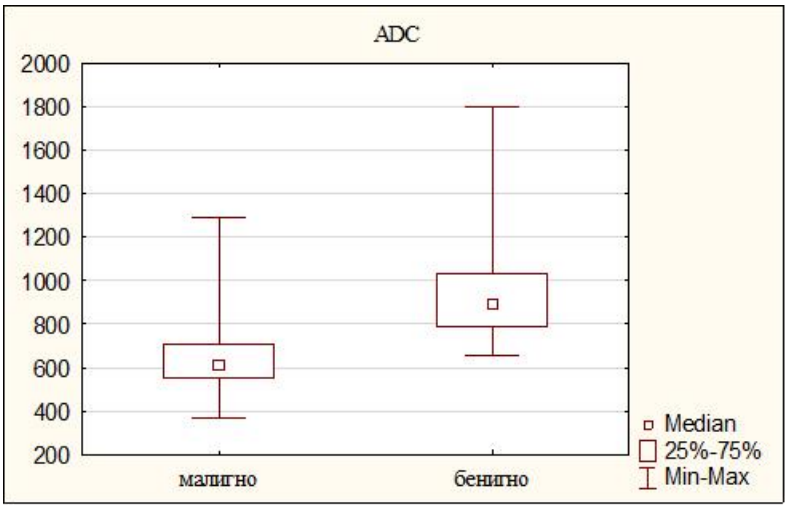
Пациентите со малигна лезија на простата имаа сигнификантно пониски вредности на ADC од пациентите со бенигна лезија [median 611.5 (IQR 550 – 711) vs 892 (IQR 788 – 1034)], p<0.001 (табела 22, слика 30).

Табела 22. Вредности на ADC во однос на ПХН

Лезија на простата	**ADC**		p-level
	n	median (IQR)	
бенигна	39	892 (788 – 1034)	Z=7.07

малигна	62	611.5 (550 – 711)	p<0.001

Z(Mann-Whitney U



test)

Слика 30. Графички приказ на медијана на ADC во однос на ПХН

Статистички сигнификантна асоцијација беше утврдена помеѓу категориите ADC и хистопатолошкиот наод (p<0.001). Дополнително, беше утврден статистички значаен линеарен тренд (linear-by-linear association, p<0.001), при што со намалување на вредностите на ADC се зголемува зачестеноста на малигни лезии (табела 23).

Вредности на ADC пониски од 750 почесто беа измерени кај пациентите со простатичен карцином (82.26% vs 20.51%), вредности од 750-900, 900-1100 и ≥1100 почесто кај пациентите со бенигна лезија на простата (41.03% vs 14.52%, 17.95% vs 1.61%, 20.51% vs 1.61%, соодветно) (табела 23, слика 31).

Табела 23. Дистрибуција на ADC категории во однос на ПХН

ADC	Лезија на простата			p-level
	n	Бенигна n (%)	Малигна n (%)	
1 <750	59	8 (20.51)	51 (82.26)	Fisher's exact
2 750-900	25	16 (41.03)	9 (14.52)	p<0.001

3 900-1100	8	7 (17.95)	1 (1.61)	
4 ≥1100	9	8 (20.51)	1 (1.61)	
вкупно	101	39	62	



Слика 31. Графички приказ на дистрибуција на вредности на ADC во однос на ПХН

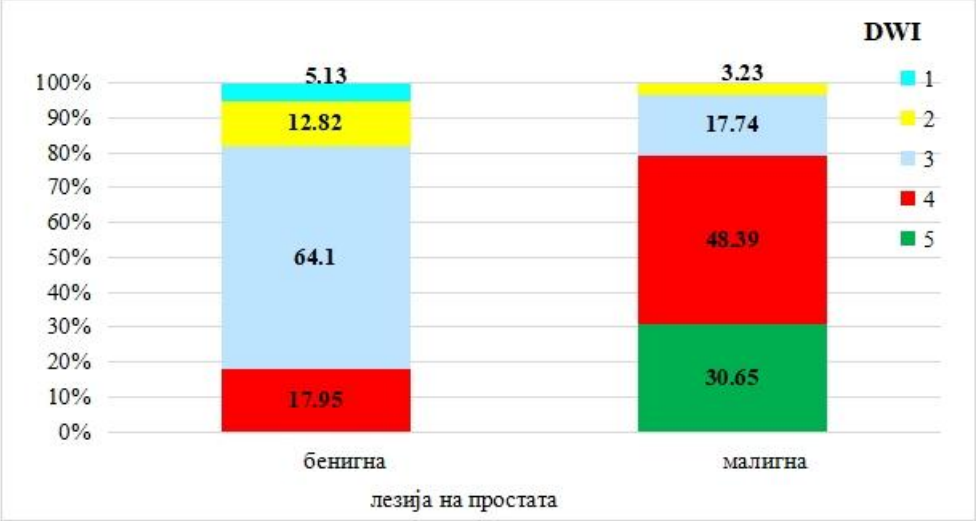
Резултатите во табела 24 и слика 32 покажуваат дека не постои рестрикција на дифузија (оценка 1 и 2) кај 7 (17.95%) пациенти со бенигна лезија и 3.23% пациенти со малигна лезија, слаба рестрикција (оцена 3) почесто беше забележана кај пациентите со бенигна лезија (64.1% vs 17.74%), умерена рестрикција (оценка 4) почесто кај пациентите со малигна лезија (48.39% vs 17.95%), силна рестрикција на дифузијата (оценка 5) беше забележана само кај пациентите со простатичен карцином (30.65%).

Помеѓу DWI и хистопатолошкиот наод беше утврдена статистички сигнификантна асоцијација (p<0.001). Дополнително, беше утврден статистички значаен линеарен тренд (linear-by-linear association, p<0.001), при што со зголемување на рестрикцијата на дифузијата се зголемува зачестеноста на малигни лезии (табела 24).

Табела 24. DWI класификација во однос на ПХН

DWI	Лезија на простата			p-level
	n	бенигна n (%)	малигна n (%)	
1	2	2 (5.13)	0	Fisher's exact p<0.001
2	7	5 (12.82)	2 (3.23)	
3	36	25 (64.1)	11 (17.74)	

4	37	7 (17.95)	30 (48.39)	
5	19	0	19 (30.65)	
вкупно	101	39	62	



Слика 32. Графички приказ на дистрибуција на вредности на DWI во однос на ПХН

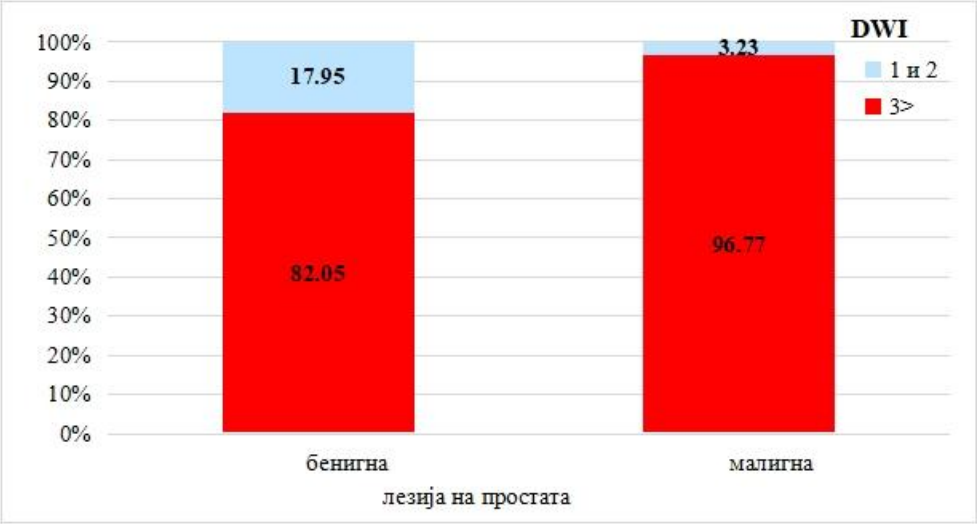
Редукција на дифузијата оценета со 3> што укажува на суспектно малигна лезија беше регистрирана сигнификантно почесто кај пациентите со простатичен карцином (96.77% vs 82.05%, p=0.026) (табела 25, слика 33).

Табела 25. DWI групи во однос на ПХН

DWI	Лезија на простата			p-level
	n	бенигна n (%)	малигна n (%)	
1 и 2	9	7 (17.95)	2 (3.23)	Fisher's exact ***p=0.026**
3 >	92	32 (82.05)	60 (96.77)	

вкупно	101	39	62	

*sig p<0.05



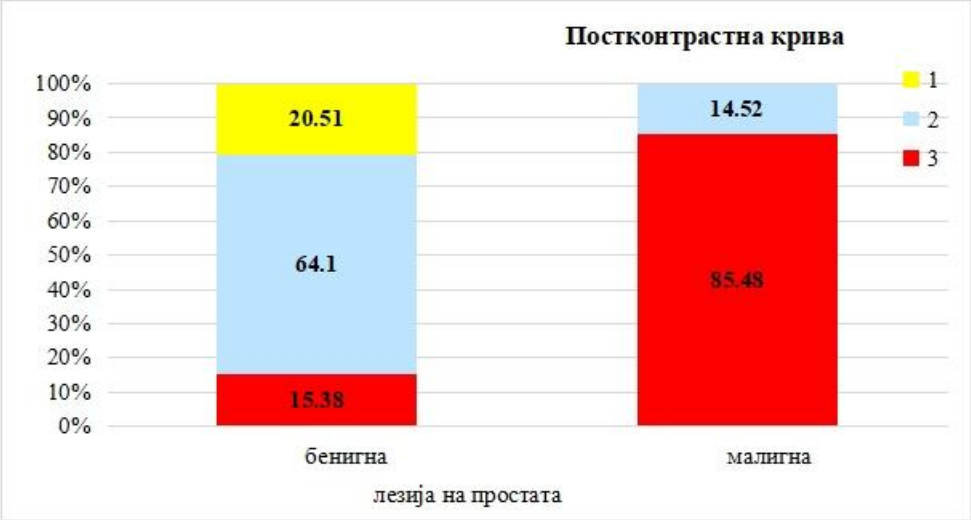
Слика 33. Графички приказ на дистрибуција на вредности на DWI помали и поголеми од 3 во однос на ПХН

Пациентите со бенигна и малигна лезија на простата имаа сигнификантно различни типови постконтрастни криви (p<0.001) (табела 26). Тип 1 беше застапен само кај пациентите со бенигна лезија (20.51%); тип 2 беше утврден кај 64.1% пациенти со бенигна и 14.52% пациенти со малигна лезија на простата, тип 3 кај 15.38% пациенти со бенигна и 85.48% пациенти со малигна лезија (табела 26, слика 34). Беше утврден јасен растечки тренд на зачестеност на малигни лезии на простата од тип 1 кон тип 3 постконтрастна крива (linear-by-linear association, p<0.001) (табела 26).

Табела 26. Категории на постконтрастна крива во однос на ПХН

Постконтрастна крива	Лезија на простата			p-level
	n	бенигна n (%)	малигна n (%)	
1	8	8 (20.51)	0	Fisher's exact

2	34	25 (64.1)	9 (14.52)	**p<0.001**
3	59	6 (15.38)	53 (85.48)	
вкупно	101	39	62	



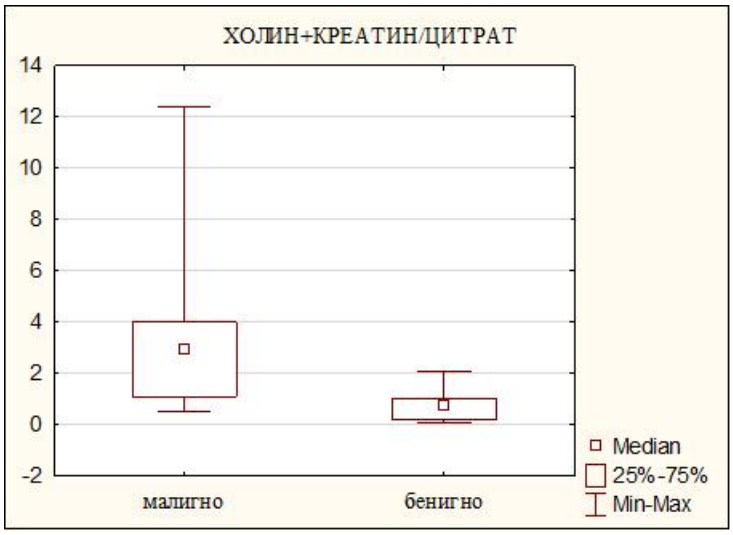
Слика 34. Графички приказ на дистрибуција на типови постконтрасна крива во однос на ПХН

Сооднесот холин+креатин/цитрат беше сигнификантно повисок кај пациентите со простатичен карцином median 2.9 (IQR 1.1-4) vs 0.7 (IQR 0.2-1) (табела 27, слика 35)

Табела 27. Вредности на холин+креатин/цитрат во однос на ПХН

Лезија на простата	**Сооднос холин+креатин/цитрат**		p-level
	n	median (IQR)	
бенигна	39	0.7 (0.2 – 1)	Z=6.62 p<0.0001
малигна	62	2.9 (1.1 – 4)	

Z(Mann-Whitney U test)



Слика 35. Графички приказ на медијана на холин+креатинин/цитрат во однос на ПХН

Сооднос холин+креатин/цитрат >0.8 што укажува на лезија суспектна за малигнитет беше добиен сигнификантно почесто кај пациентите со простатичен карцином (87.1% vs 28.21%, p<0.001) (табела 28, слика 36).

Табела 28. Дистрибуција на холин+креатин/цитрат под и над 0.8 во однос на ПХН

Сооднос холин+креатин/цитрат	Лезија на простата			p-level
	n	бенигна n (%)	малигна n (%)	
<0.8	36	28 (71.79)	8 (12.9)	X^2=36.2 p<0.001
>0.8	65	11 (28.21)	54 (87.1)	
вкупно	101	39	62	

X^2(Chi-square test)



Слика 36. Графички приказ на дистрибуција на вредности на холин+креатинин/цитрат помали и поголеми од 0.8 во однос на ПХН

Во табела 29 е прикажана дистрибуцијата на PI-RADS класификацијата во зависност од патохистолошкиот наод, прикажана како Глисонов скор, класификации и бенигни лезии (табела 29).

Табела 29. PI-RADS класификација во зависност од ПХН

PI-RADS	**патохистолошки наод**					вкупно
	ГЛ 6 3+3	гл7 4+3	ГЛ8 4+4	ГЛ7 3+4	бенигно	
2	0	0	0	0	4	4
3	2	0	0	1	31	34
4	25	6	2	6	4	43
5	4	11	3	2	0	20
вкупно	31	17	5	9	39	101

Сите 4 случаи класифицирани како PI-RADS 2 на MP патохистолошки беа потврдени како бенигни. Од 97 наоди класифицирани на MP како PI-RADS 3, 4, 5, малигни се 62, преостанатите 35 се бенигни (табела 30).

Табела 30. PI-RADS 2 класификација во зависност од ПХН

PI-RADS	ПТХ		вкупно
	малигно n	бенигно n	
RADS 2	0	4	4
останати	62	35	97
вкупно	62	39	101

Дијагностичките перформанси на PI-RADS 2 класификацијата во однос на патохистологијата како златен стандард во потврдување на простатичен карцином се прикажани во табела 31.

Табела 31. Валидност на PI-RADS 2 класификација во детекција на простатичен карцином

PI-RADS 2		
Statistic	**Value**	**95% CI**
Sensitivity	0.00%	0.00% to 5.78%
Specificity	89.74%	75.78% to 97.13%
Positive Likelihood Ratio	0.00	
Negative Likelihood Ratio	1.11	1.00 to 1.24
Positive Predictive Value	0	
Negative Predictive Value	36.08%	33.67% to 38.56%
Accuracy	34.65%	25.46% to 44.77%

Од 34 наоди класифицирани како PI-RADS 3 на МР, 3 се потврдени како малигни, преостанатите 31 се бенигни лезии на простата. Од 67 наоди класифицирани како PI-RADS 2, 4, 5 малигни се 59, преостанатите 8 лезии биле бенигни (табела 32).

Табела 32. PI-RADS 3 класификација во зависност од ПХН

PI-RADS	ПТХ		вкупно
	Малигно n	Бенигно n	
RADS 3	3	31	34
останати	59	8	67
вкупно	62	39	101

Дијагностичките перформанси на PI-RADS3 класификацијата во однос на патохистологијата како златен стандард во потврдување на простатичен карцином се прикажани во табела 33.

Табела 33. Валидност на PI-RADS 3 класификација во детекција на простатичен карцином

PI-RADS 3		
Statistic	**Value**	**95% CI**
Sensitivity	4.84%	1.01% to 13.50%
Specificity	20.51%	9.30% to 36.46%
Positive Likelihood Ratio	0.06	0.02 to 0.19
Negative Likelihood Ratio	4.64	2.49 to 8.63
Positive Predictive Value	8.82%	3.07% to 22.79%
Negative Predictive Value	11.94%	6.80% to 20.14%
Accuracy	10.89%	5.56% to 18.65%

Од 43 наоди класифицирани како PI-RADS 4 на МР, 39 се потврдени како малигни, преостанатите 4 се бенигни лезии на простата. Од 58 наоди класифицирани како PI-RADS 2,3,5 малигни се 23, преостанатите 35 лезии биле бенигни (табела 34).

Табела 34. PI-RADS 4 класификација во зависност од ПХН

PI-RADS	ПТХ		вкупно
	малигно n	бенигно n	
RADS 4	39	4	43
останати	23	35	58
вкупно	62	39	101

Дијагностичките перформанси на PI-RADS 4 во однос на патохистологијата како златен стандард во потврдување на простатичен карцином се прикажани во табела 35.

Табела 35. Валидност на PI-RADS 4 класификација во детекција на простатичен карцином

PI-RADS 4		
Statistic	**Value**	**95% CI**
Sensitivity	62.90%	49.69% to 74.84%
Specificity	89.74%	75.78% to 97.13%
Positive Likelihood Ratio	6.13	2.38 to 15.82
Negative Likelihood Ratio	0.41	0.29 to 0.58
Positive Predictive Value	90.70%	79.07% to 96.18%
Negative Predictive Value	60.34%	51.97% to 68.16%
Accuracy	73.27%	63.54% to 81.59%

Сите 20 случаи класифицирани како PI-RADS 5 на МР, патохистолошки беа потврдени како малигни. Од 81 наоди класифицирани на МР како PI-RADS 2, 3, 4, малигни се 42, преостанатите 39 се бенигни (табела 36).

Табела 36. PI-RADS 5 класификација во зависност од ПХН

PI-RADS	Лезија на простата		вкупно
	бенигно n	малигно n	
RADS 5	20	0	20
останати	42	39	81
вкупно	62	39	101

Дијагностичките перформанси на PI-RADS 5 во однос на патохистологијата како златен стандард во потврдување на простатичен карцином се прикажани во табела 37.

Табела 37. Валидност на PI-RADS 5 класификација во детекција на простатичен карцином

PI-RADS 5		
Statistic	**Value**	**95% CI**
Sensitivity	32.26%	20.94% to 45.34%
Specificity	100.00%	90.97% to 100.00%
Negative Likelihood Ratio	0.68	0.57 to 0.80
Positive Predictive Value	100.00%	83.16% to 100.00%
Negative Predictive Value	48.15%	43.88% to 52.44%
Accuracy	58.42%	48.18% to 68.14%

Од 92 наоди класифицирани како суспектни за малигни на MP дифузија, 62 се потврдени како малигни со спектроскопијата, преостанатите 30 спектроскопијата го класифицирала како бенигни. Од 12 наоди класифицирани како бенигни со MP DWI, спектроскопијата како бенигни класифицирала 9, преостанатите 3 ги класифицирала како малигни (табела 38).

Табела 38. DWI во однос на спектроскопија

DWI	спектроскопија		вкупно
	Малигно n	Бенигно n	
малигно	62	30	92
бенигно	3	9	12
вкупно	65	39	104

Дијагностичките перформанси на DWI во однос на спектроскопијата во потврдување на простатичен карцином се прикажани во табела 39.

Табела 39. Валидност на DWI во однос на спектроскопија

DWI		
Statistic	**Value**	**95% CI**
Sensitivity	95.38%	87.10% to 99.04%
Specificity	23.08%	11.13% to 39.33%
Positive Likelihood Ratio	1.24	1.04 to 1.48
Negative Likelihood Ratio	0.20	0.06 to 0.69
Positive Predictive Value	67.39%	63.32% to 71.22%

Negative Predictive Value	75%	46.35% to 91.24%
Accuracy	68.27%	58.42% to 77.05%

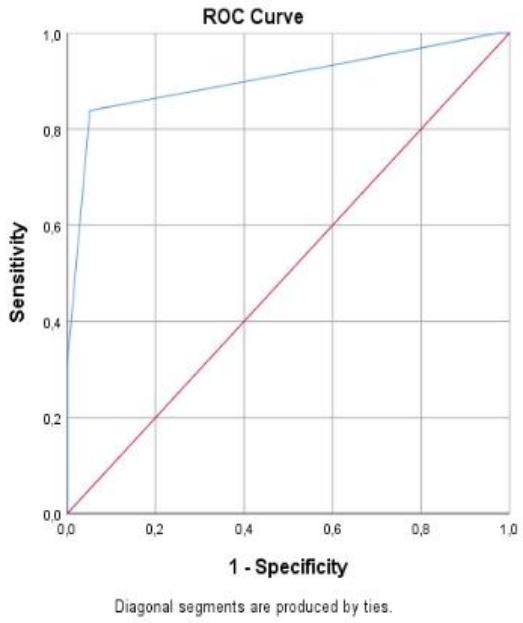
6.4. ROC-анализа на параметрите

Во истражувањето беше користена ROC-анализа за да се одреди дискриминаторската способност на компонентите на PI-RADS класификацијата во предикција на простатичен карцином.

Плоштината под ROC-кривата AUC (Area Under the Curve) за T2w во предикција на простатичен карцином има вредност од 0.903 (AUC=0.903, CI 95% 0.841-0.964), што укажува дека овој параметар има одлична дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со бенигна и малигна лезија на простата, со сензитивност од 83.9% и специфичност од 94.9% (табела 40).

Табела 40. AUC за T2w во предикција на простатичен карцином

варијабла	AUC	Std. Error[a]	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
T2w	0.903	0.031	0.000	0.841	0.964

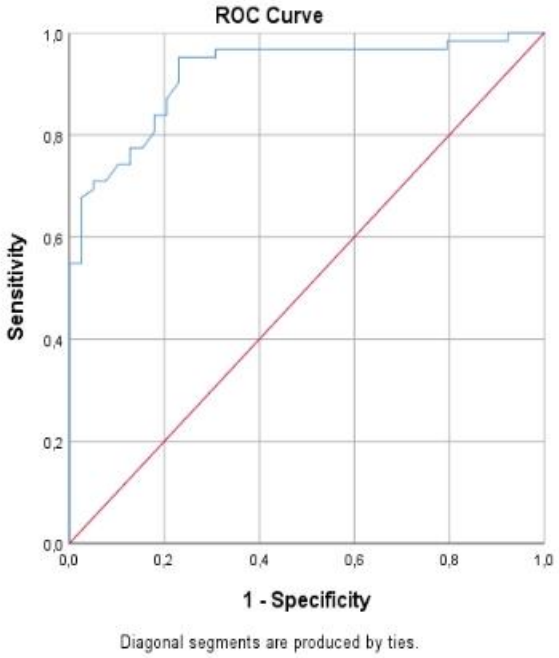


Слика 37. ROC-крива за T2w во предикција на простатичен карцином

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за ADC во предикција на простатичен карцином има вредност од 0.920 (AUC=0.920, CI 95% 0.866-0.973), што укажува дека овој параметар има одлична дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со бенигна и малигна лезија на простата, со сензитивност од 80.6% и специфичност од 82.1% (табела 41).

Табела 41. AUC за ADC во предикција на простатичен карцином

варијабла	AUC	Std. Error[a]	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
ADC	0.920	0.027	0.000	0.866	0.973

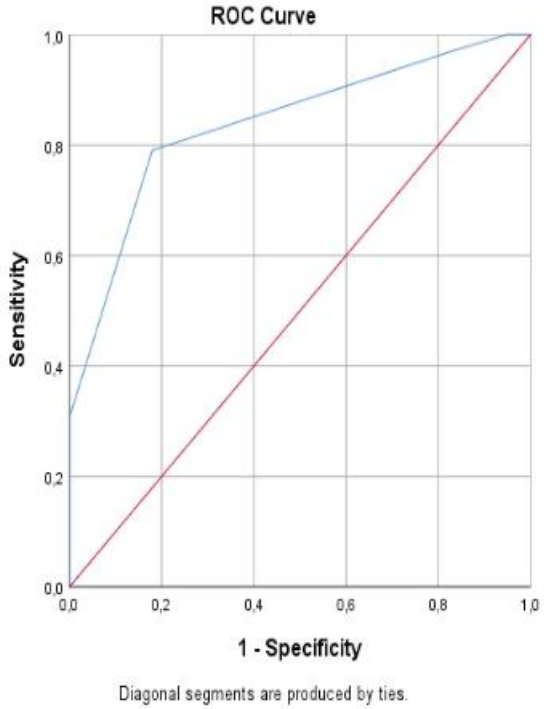


Слика 38. ROC-крива за ADC во предикција на простатичен карцином

Плоштината под ROC-кривата AUC (Area Under the Curve) за рестрикција на дифузијата во предикција на простатичен карцином има вредност од 0.839 (AUC=0.839, CI 95% 0.762-0.917), што укажува дека овој параметар има добра дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со бенигна и малигна лезија на простата, со сензитивност од 77.9% и специфичност од 82.1% (табела 42).

Табела 42. AUC за DWI во предикција на простатичен карцином

варијабла	AUC	Std. Error[a]	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
DWI	0.839	0.04	0.000	0.762	0.917

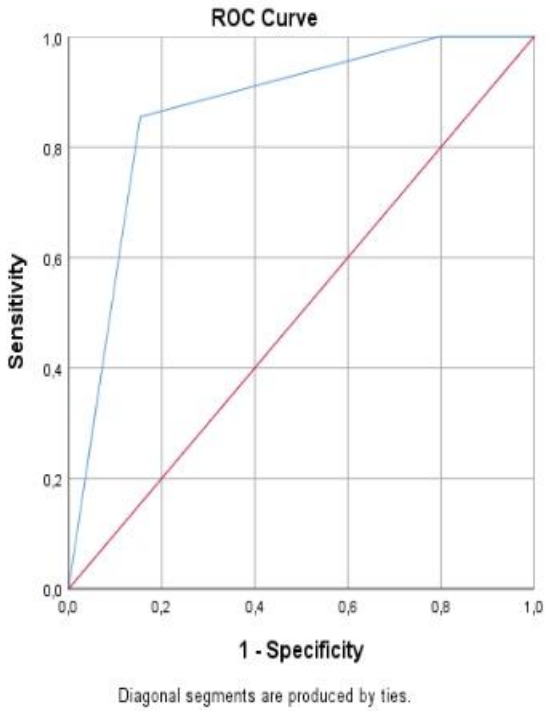


Слика 39. ROC-крива за дифузија во предикција на простатичен карцином

Плоштината под ROC-кривата AUC (Area Under the Curve) за постконтрастната крива во предикција на простатичен карцином има вредност од 0.865 (AUC=0.65 CI 95% 0.786-0.944), што укажува дека овој параметар има добра дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со бенигна и малигна лезија на простата, со сензитивност од 85.5% и специфичност од 84.6% (табела 43).

Табела 43. AUC за постконтрастна крива во предикција на простатичен карцином

варијабла	AUC	Std. Error[a]	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
постконтрастна крива	0.865	0.04	0.000	0.786	0.944

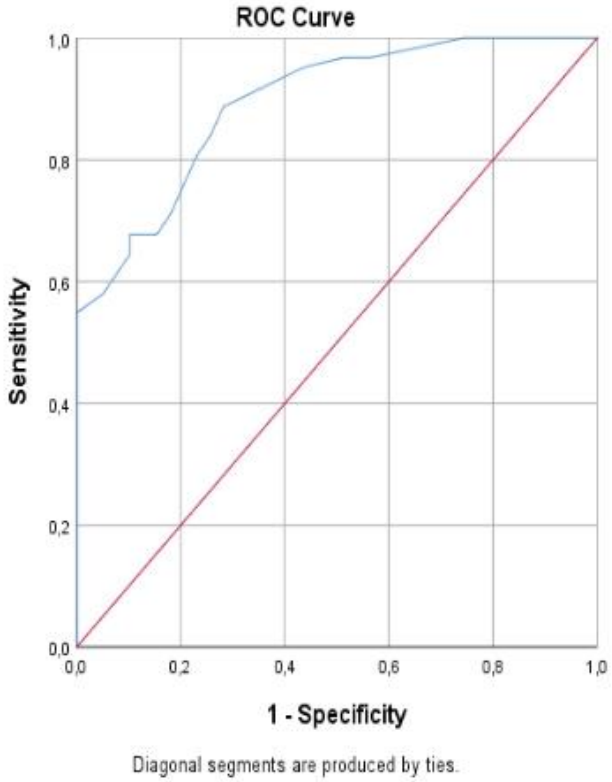


Слика 40. ROC-крива за постконтрастна крива во предикција на простатичен карцином

Плоштината под ROC-кривата AUC (Area Under the Curve) за спектроскопијата, преку односот холин+креатин/цитрат во предикција на простатичен карцином има вредност од 0.893 (AUC=0.893, CI 95% 0.833-0.953), што укажува дека овој параметар има добра дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со бенигна и малигна лезија на простата, со сензитивност од 80.6% и специфичност од 76.9% (табела 44).

Табела 44. AUC за спектроскопија во предикција на простатичен карцином

варијабла	AUC	Std. Error[a]	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
спектроскопија	0.893	31	0.000	0.833	0.953



Слика 41. ROC крива за спектроскопија во предикција на простатичен карцином

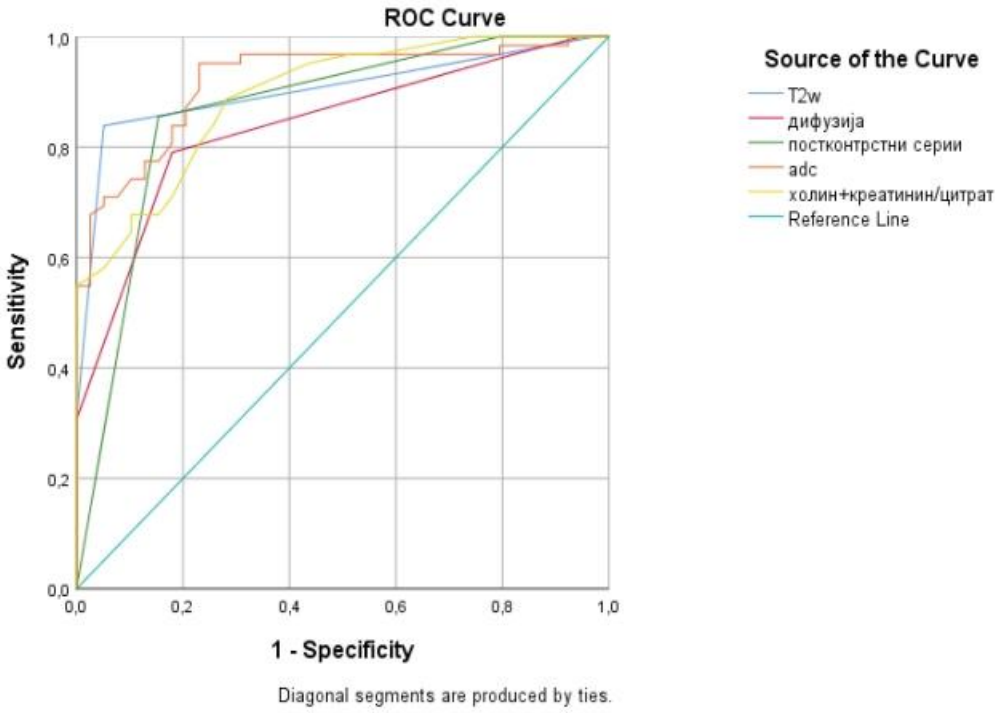
Во табела 45 се прикажани збирно плоштините под ROC-кривата AUC (Area Under the Curve) за сите компоненти на PI-RADS класификацијата.

Како што се забележува, нумеричката вредност на дифузијата има најголема ROC-крива, односно претставува најдобар предиктор за малигни наспроти бенигни лезии на простата.

Табела 45. AUC за MP параметри во предикција на простатичен карцином

варијабла	AUC	std. error[a]	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
T2w	0.903	0.031	0.000	0.841	0.964
ADC	0.92	0.027	0.000	0.866	0.973
дифузија	0.839	0.04	0.000	0.762	0.917

постконтраста крива	0.865	0.04	0.000	0.786	0.944
холин+креатин/цитрат	0.893	31	0.000	0.833	0.953

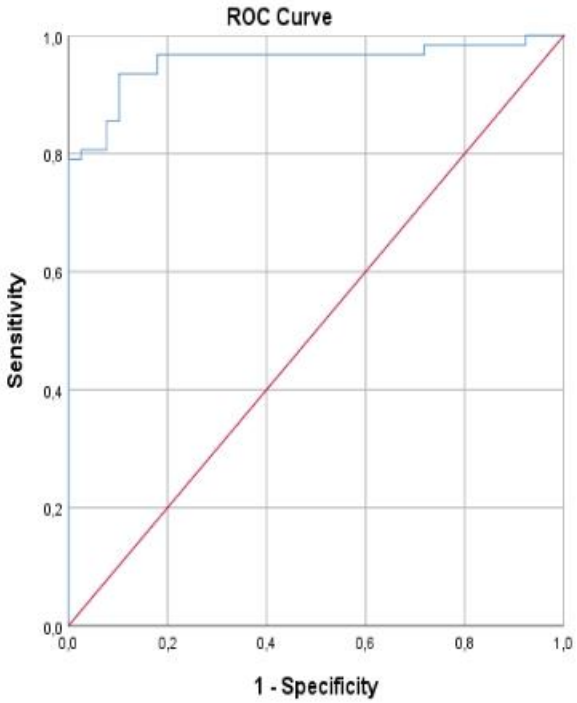


Слика 42. ROC-крива за МР парметри во предикција на простатичен карцином

Плоштината под ROC-кривата AUC (Area Under the Curve) за комбинацијата од T2w+ADC+дифузија во предикција на простатичен карцином има вредност од 0.955 (AUC=0.955, CI 95% 0.915-0.996), што укажува дека овој параметар има одлична дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со бенигна и малигна лезија на простата, со сензитивност од 88.7% и специфичност од 89.7% (табела 46)

Табела 46. AUC за T2w+ADC+дифузија во предикција на простатичен карцином

варијабла	AUC	Std. Error[a]	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
T2w+ADC+ дифузија	0.955	0.021	0.000	0.915	0.996

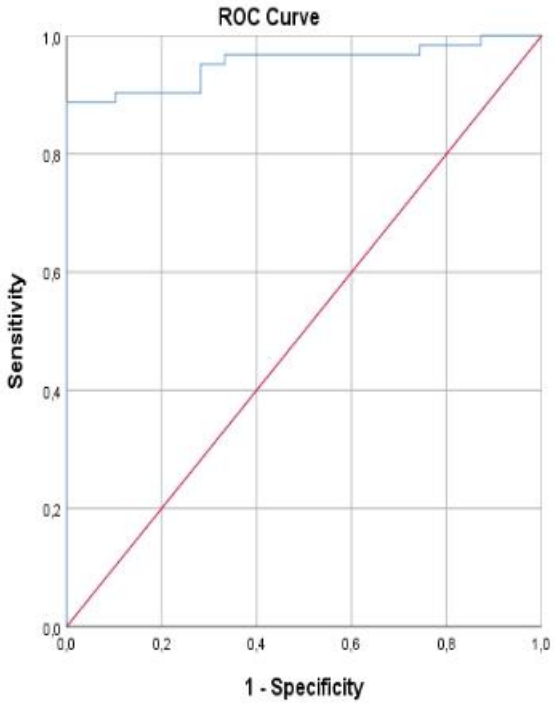


Слика 43. ROC-крива за T2w+ADC+дифузија во предикција на простатичен карцином

Плоштината под ROC-кривата AUC (Area Under the Curve) за комбинацијата од ADC+дифузија+спектроскопија во предикција на простатичен карцином има вредност од 0.953 (AUC=0.953, CI 95% 0.912-0.995), што укажува дека овој параметар има одлична дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со бенигна и малигна лезија на простата, со сензитивност од 88.7% и специфичност од 89.7% (табела 47).

Табела 47. AUC за ADC+дифузија+спектроскопија во предикција на простатичен карцином

варијабла	AUC	Std. Error[a]	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
ADC+дифузија+спектроскопија	0.953	0.021	0.000	0.912	0.995



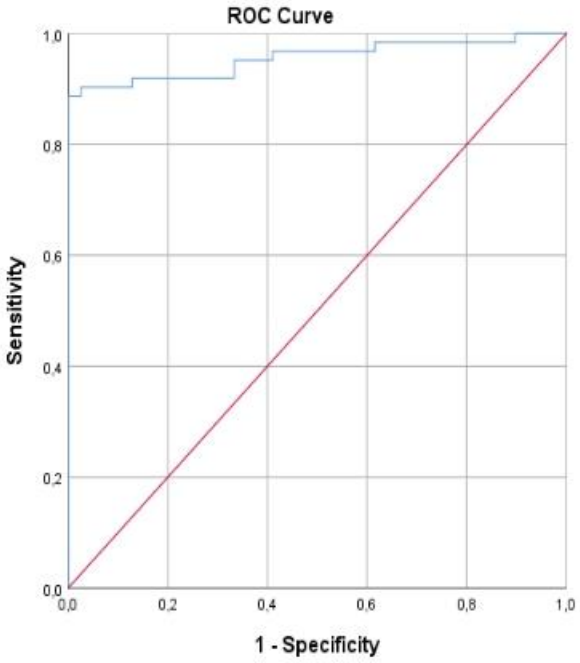
Слика 44. ROC-крива за ADC+дифузија+спектроскопија во предикција на простатичен карцином

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за комбинацијата од ADC+дифузија+постконтрастна крива во предикција на простатичен карцином има вредност од 0.956 (AUC=0.956, CI 95% 0.916-0.996), што укажува дека овој параметар има одлична дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со бенигна

и малигна лезија на простата, со сензитивност од 90.3% и специфичност од 92.3% (табела 48).

Табела 48. AUC за ADC+дифузија+постконтрастна крива во предикција на простатичен карцином

варијабла	AUC	Std. Error[a]	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
ADC+дифузија+постконтрастна крива	0.956	0.02	0.000	0.916	0.996



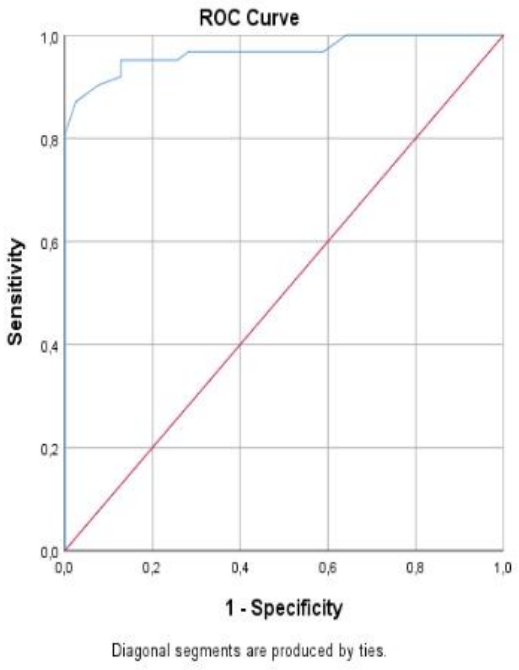
Слика 45. ROC-крива за ADC+дифузија+постконтрастна крива во предикција на простатичен карцином

Плоштината под ROC-кривата AUC (Area Under the Curve) за комбинацијата од постконтрастна крива+спектроскопија во предикција на простатичен карцином има вредност од 0.968 (AUC=0.968, CI 95% 0.936-0.999), што укажува дека овој параметар

има одлична дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со бенигна и малигна лезија на простата, со сензитивност од 90.3% и специфичност од 92.3% (табела 49).

Табела 49. AUC за постконтрастна крива+спектроскопија во предикција на простатичен карцином

варијабла	AUC	Std. Error[a]	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
постконтрастна крива+спектроскопија	0.968	0.016	0.000	0.936	0.999



Слика 46. ROC-крива за постконтрастна крива+спектроскопија во предикција на простатичен карцином

6.5. ROC-анализа на дистрибуција на простатични карциноми врз основа на локализацијата

Простатичните карциноми сигнификантно почесто беа локализирани во транзиторната зона споредено со нивната локализација во латералната зона (80.95% vs 53.33%), p=0.037 (табела 50).

Табела 50. Дистрибуција на бенигни и малигни лезии на простата – транзиторна/латерална зона

лезија на простата	зона			p-level
	n	транзиторната n (%)	латералната n (%)	
бенигна	32	4 (19.05)	28 (46.67)	Fisher exact *p=0.037
малигна	49	17 (80.95)	32 (53.33)	
вкупно	81	21	60	

*sig p<0.05

Карциноми на простата со градус 7 и повисок почесто беа локализирани во латералната зона споредено со транзиторната зона (53.13% vs 23.53%), разликата беше на граница на статистичка значајност (p=0.07) (табела 51).

Табела 51. Дистрибуција на карциноми во транзиторна/латерална зона во зависност од Глисоновиот скор

Глисонов скор	зона			p-level
	n	транзиторната n (%)	латералната n (%)	
<7	28	13 (76.47)	15 (46.88)	Fisher exact p=0.07
7+	21	4 (23.53)	17 (53.13)	
вкупно	49	17	32	

Вредностите на PSA кај карциномите локализирани во транзиторна и латерална зона беа слични (p=0.42). PSA кај карциномите во транзиторна зона имаше просечна

вредност од 7.66±3.6 ng/ml и медијана од 6.48 ng/ml (IQR 5.1-8.7); во групата карциноми локализирани во латералната зона PSA имаше просечна вредност од 8.49±4.2 ng/ml и медијана од 7.6 ng/ml (IQR 5.29-10.85) (табела 52).

Табела 52. Вредности на PSA – транзиторна/латерална зона

зона	PSA		p-level
	mean ± SD	median (IQR)	
транзиторната	7.66 ± 3.6	6.48 (5.1 – 8.7)	Z=0.81 p=0.42
латералната	8.49 ± 4.2	7.6 (5.29 – 10.85)	

Z(Mann-Whitney U Test)

6.6. ROC-анализа на дистрибуција на простатични карциноми врз основа на волуменот на простата

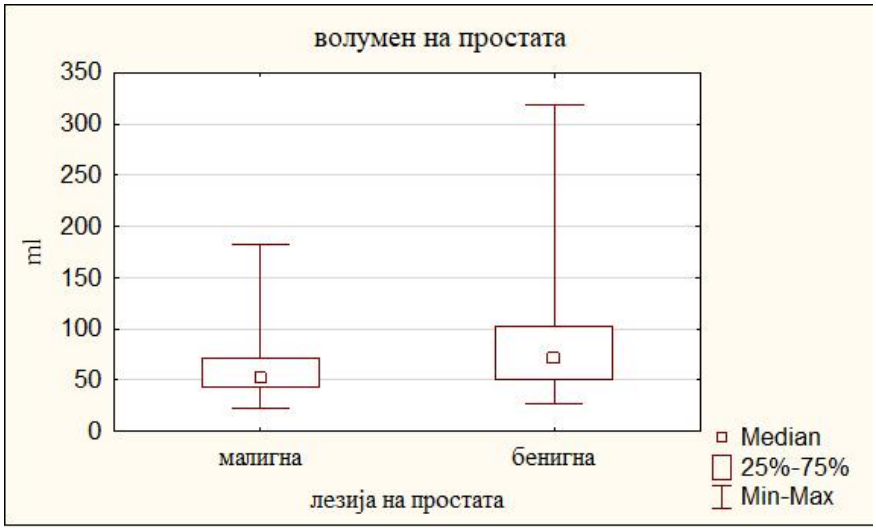
Волуменот на простата кај малигните лезии беше сигнификантно помал од волуменот кај бенигните лезии (p=0.004). Просечниот волумен на простата кај карциномите беше 87.9±61.3 ml и медијана од 70.76 ml (IQR 50.48-101.93); кај бенигните лезии беше измерен просечен волумен на простата од 63.31±38.5 ml и медијана од 51.25 ml (IQR 42.55-71.55) (табела 53, слика 47).

Табела 53. Волумен на простата – бенигни/малигни лезии

	волумен		p-level
	mean ± SD	median (IQR)	
бенигно	87.90 ± 61.3	70.76 (50.48 – 101.93)	Z=2.88 **p=0.004
малигно	63.31 ± 38.5	51.25 (42.55 – 71.55)	

Z(Mann-Whitney U Test)

**sig p<0.01



Слика 47. Медијана на волумен на простата – бенигни/малигни лезии

7.0 ДИСКУСИЈА

Карциномот на простата е втор по зачестеност кај машката популација и петта водечка причина за смртност во светот. Податоците на Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) од 2021 год. покажуваат 1 414 259 пријавени нови случаи на карцином на глобално ниво, со повисока преваленца во развиените земји, што е рефлексија на разликите во дијагностичките тестирања. Инциденцата на простатичен канцер и морталитетот се цврсто врзани за возраста, со највисока иициденца кај повозрасната група мажи > 65 години.. Скринингот сè уште се смета за најдобра превенција и ги опфаќа мажите над 45 години, оние со фамилијарна историја за простатичен карцином, како и со афроамериканско потекло.

7.1. Демографски карактеристики на испитаниците и влијание на животниот стил на појава на КП

Во ова истражувањето беа вклучени 104 испитаници, пациенти од машки пол, со покачени вредности на простата-специфичен антиген (PSA) до 15 ng/ml. Тие беа испитувани на апарат за магнетна резонанца Сименс Соматом 1,5 Т.

Пациентите беа на возраст 48-83 години, со просечна возраст од 65,9 ± 7,2 години.

Пациентите со малигна лезија на простата беа несигнификантно постари од пациентите со бенигна лезија; просечната возраст на пациентите со бенигна промена беше 64 години, просечната возраст на пациентите со малигна лезија беше 66 години.

Во етничката структура на пациентите каде што беа вклучени Македонци, Албанци, Власи и Бошњаци, доминираа Македонци – 80%.

Индексот на телесна маса ((БМИ) се движеше во ранг од 19,82 до 40 kg/m^2, со просечна вредност од 26,60. Притоа, индексот на телесна маса (БМИ) имаше слични просечни вредности кај пациентите со бенигна и малигна лезија на простата.

Пушачи беа 38 (36,54%) пациенти. Пушачите и непушачите се подеднакво распределени во двете групи, непушачите доминираат со 64,1% пациенти во групата со бенигна промена и 64,52% пациенти во групата со малигна промена. Пациентите со бенигна и малигна промена не се разликуваа сигнификантно во однос на пушачкиот статус.

Од најголем дел испитаници беше добиен податок дека здрава храна консумираат повремено – 45 испитаници (43,27%).

Во студијата на Sung H и соработниците [95], каде што зборуваат за КП како најчесто дијагностициран карцином од податоци земени од 112 земји, од кои е втор по зачестеност дијагностициран карцином кај земјите со повисок БДП, веднаш по карциномот на белите дробови. Податоците за пораст најверојатно се тесно поврзани со подобрениот здравствен систем и поширока употреба на PSA-тестирањето.

КП, како и повеќето карциноми, има мултифакторијална етиологија која сè уште не е разјаснета. Многубројни фактори го зголемуваат ризикот од појава на КП, меѓу кои се фамилијарна историја, генетски карактеристики, етничка припадност и возраст. Тие спаѓаат во немодифицирачки фактори [98, 99,100]

Настрана од нив, многу модифицирачки фактори се круцијални за појава на КП, пушење, алкохол, изразено голем БМИ, физичка неактивност и неадекватна исхрана [100]. Како и да е, механизмот како тие влијаат, односно како го зголемуваат ризикот сè уште е нејасен. Кумулативното дејство на модифицирачките и немодифицирачките фактори индуцираат дисфункција на гените.

Постои голем интерес за евалуацијата на стероидните хормони и етиологијата на КП бидејќи голем број од нив, особено тестостеронот, се интегрален дел во растот и одржувањето на простатичната жлезда [101]. Од тие причини ние ја евалуиравме улогата на животниот стил (консумирање алкохол, пушење, физичка активност), како и антрополошките карактеристики (висина, тежина односно БМИ), како фактори кои корелираат или ги модулираат ендогените стероидни хормони како ризик-фактори за простатичен карцином.

Во една голема кохортна студија на Putnam и соработниците [102] правена во сојузната држава Ајова на околу 10 000 мажи, каде што средната возраст на испитаниците изнесува 68, како најголем ризик фактор се јавува консумирањето алкохол кој значително го зголемува ризикот од простатичен канцер. Не се јавува позитивна асоцијација помеѓу БМИ, физичката активност и пушењето.

Во една друга студија на Marino и соработниците [103] се вели дека еден од најсигнификантните лоши навики за појава на КП е **алкохолот.** Една метаанализа од 2016 година [104] покажува 18% зголемување на морбидитетот и морталитетот од КП во однос на пациент кои не консумирале алкохол. Иако постојат студии кои не наоѓаат конекција помеѓу консумирање алкохол и КП, како оние на и Rota, M и соработниците и Bagnardi, V. и соработниците [105, 106], сепак, повеќето од нив наоѓаат поврзаност во смисла на ризик-фактор во количината и раната експонираност за појава на КП, како и метастатско ширење. Поради тоа, на пациентите кај кои е веќе дијагностициран им се препорачува да престанат со консумирање алкохол [107]. Во нашата студија, од вкупната бројка на испитаници, 45% се изјасниле дека консумираат алкохол, од нив кај 50% што консумираат алкохол е најден и верифициран КП, додека кај 39% од оние што консумирале алкохол се најдени промени со бенигни карактеристики. Споредбено со горенаведените студии, резултатите се слични, односно се јавува разлика од 11% во корист на консументите на алкохол.

Пушењето е еден од главните фактори поврзан со многу карциноми. Многу студии ја имаат анализирано конекцијата помеѓу пушењето и КП, но резултатите се конфузни. Не е најдена значајна поврзаност помеѓу пушењето и КП, но во некои студии се говори дека може да го зголеми морталитетот од 15% до 25% [108-110].

До денеска сè уште не постојат значајни асоцијации помеѓу пушењето и општо појавата на КП [108]. Во студијата на Huncharek е најдено дека кај 10% од мажите кај кои е најден КП биле пушачи во моментот на појава на болеста. Една друга студија

објавена во 2016 год. од Farhad Islami и соработниците [109], каде што е правена метаанализа на повеќе студии од САД и Европа, говори дека КП се јавил кај 6,7% од пушачите во САД, односно 9,5% од пушачите во Европа

Резултатите во нашата студија ги дадоа истите податоци, односно пушачите и непушачите се еднакво распределени во двете групи, непушачите доминираат со 64,1% пациенти во групата со бенигна промена и 64,52% пациенти во групата со малигна промена. Пациентите со бенигна и малигна промена не се разликуваа сигнификантно во однос на пушачкиот статус.

Интересен е фактот за кој говорат Watters и соработниците (2009) дека фактот што кај пушачите не се среќава поголем процент на КП се должи на дијагностичка пристрасност, односно претпоставката дека пушачите поретко се јавуваат на доктор, односно поретко бараат медицинска помош во однос на непушачите кои се посклони на медицински проверки [111].

БМИ – индексот на телесна маса имаше слични просечни вредности кај пациентите со бенигна и малигна лезија на простата (26,62 ± 3.0 vs 26,08 ± 2.2 kg/m^2, што говори за тоа дека БМИ не влијае на појава на КП.

Сексуално активни во моментот на спроведување на студијата биле 66,67% пациенти со бенигна и 56,45% пациенти со малигна лезија на простата, но без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи.

Пациентите со малигна лезија на простата несигнификантно почесто од пациентите со бенигна лезија имаа позитивна фамилијарна историја за карцином на простата 30,65% vs 28,21%, p=0,79). Мора да се земе предвид фактот дека современите дијагностички методи значително ја имаат подобрено дијагностиката, особено раната дијагностика на КП. Поради тоа, не се исклучува можноста кај голем број од пациентите тој да не бил воопшто дијагностициран.

Историја на придружни хронични состојби беше регистрирана кај 53,85% од пациентите со бенигна и 62,9% од пациентите со малигна промена на простатата, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи.

7.2. Клинички карактеристики на пациентите во студијата

Во однос на инфламаторните промени, акутен и хроничен простатитис имале почесто пациентите со бенигна лезија на простата, притоа пациентите почесто имаа хроничен простатитис. Пациентите со малигна лезија во поголем процент имаа хроничен простатитис кој претходел на појавата на КП.

Benedetti I. и соработниците во својата студија, каде што се евалуирани 203 пациенти со биопсија, потврдуваат дека кај 77,3% од пациентите со хроничен прстатитис сега е најден КП, што говори за сигнификантна поврзаност [112].

Само 2,56% пациенти со бенигна промена на простатата наспроти 35,48% пациенти со простатичен карцином имале тврдина на дигиторектален преглед.

Разликата е статистички сигнификантна, Уште една дијагностичка метода на која не можеме да се потпреме. Овде спаѓа и една голема група карциноми од централната зона, особено оние во антериорната транзиторна зона кои се недостапни за дигиторектален преглед.

7.3. Анатомска локализација и патохистолошки карактеристики на КП

Во однос на дистрибуција на промените во транзиторна и латераните зони, за промени во транзиторна зона беа сметани оние промени кои заземаа околу 70% од централниот лобус. Истото важеше и за промените во латерална зона.

Во транзиторна зона беа локализирани лезиите кај 36 пациенти и сигнификантно почесто беа од малигна природа. Тие не беа регистрирани на дигиторектален преглед.

Во нашата студија во латералните зони беа локализирани поголем број од лезиите, но беа без статистичка сигнификантна разлика, бенигно од малигно. Сепак, простатичните карциноми сигнификантно почесто беа локализирани во транзиторната зона споредено со нивната локализација во латералната зона. Ова корелира со податокот во нашата студија каде што само мал процент од КП се детектирани на дигиторектален преглед, односно не постоела тврдина. Карциномите во транзиторните зони се потешко достапни за палпација на дигиторектален преглед.

Вредностите на PSA кај карциномите локализирани во транзиторна и латерална зона беа слични. PSA кај карциномите во транзиторна зона беа со нешто пониски вредности и имаа просечна вредност од 7,66 ng/ml; во групата карциноми локализирани во латералната зона PSA имаше просечна вредност од 8,49 ng/ml.

Карциноми на простата со градус 7 и повисок почесто беа локализирани во латералната зона споредено со транзиторната зона. Во транзиторните зони карциномите беа почесто со понизок градус односно Глисон 6 (3+3).

Сето ова корелира со студијата на Sakai I. и соработниците која вели дека и покрај повисоките серумски вредности на PSA кај КП од транзиторната зона и поголемото плоштинско зафаќање, тие на патохистолошките наоди се со понизок Глисонов скор и помалку агресивен фенотип [113]. Разликата е што во оваа студија процентуалната распределеност на карциномите е 20,1% во транзиорната зона и 79,9% во латералните зони.

Слични се резултатите и во студијата на Ali A. и соработниците. Повторно, и покрај повисоки серумски вредности на PSA и поголема туморска плоштина, карциномите од транзиторната зона се со пониска биолошка агресивност, односно понизок Глисонов скор [111].

7.4. Мултипараметриска магнетна резонанца v.s. ТРУС-биопсија

Во нашата студија на претходни биопсии значајно почесто биле подложени пациентите со простатичен карцином, односно кај 47% од пациентите кај кои не е најден простатичен карцином со биопсија, тој е виден на МР и докажан со повторна

биопсија. Кај 20% од претходно биопсираните е докажано дека нема карцином, што всушност значи дека 20% од испитаниците би избегнале биопсија доколку претходно била направена мпМР.

Слични се резултатите во една поголема ПРОМИС-студија (Prostate MR imaging study) на El-Shater Bosaily каде што кај 576 пациенти со PSA до 15 ng/ml се испитувани на 1,5 T МР. Кај нив на претходна ТРУС-биопсија се детектирани 48% од карциномите додека на мпМР кај истата група пациенти карцином е детектиран во 70%. Во оваа студија 27% од пациентите би избегнале биопсија доколку претходно била направена мпМР [112].

Во една помала студија од 2024 година на Mohammed Musheer Ahmed и соработниците кај помала група пациенти кои се претходно биопсирани, па потоа евалуирани на мпМР, со ТРУС-биопсија се детектирани 20% од карциномите, додека кај истата група карцином е најден кај 46,7%. Истата студија доведува до идентичен заклучок, а тоа е дека ТРУС-биопсијата сама по себе е лимитирана во детекција на КП [114].

Lars Boesen во својата докторска дисертација од 2017 год. говори за изразено сигнификантна корелација помеѓу лезии суспектни на мпМР и канцер-позитивни биопсии, што ја потврдува улогата на мпМР за детекција на клинички сигнификантен карцином. Во оваа студија од вкупната бројка пациенти, со две последователни негативни биопсии, кај 47% од нив е најден карцином со помош на претходно направена мпМР. Од нив, 26% се со Глисонов скор 8 [115].

Сето ова повторно ја поткрепува нашата теорија дека мпМР, освен што прави тријажа, односно со нејзина помош се избегнуваат непотребни биопсии, процедура која е непријатна, болна и носи ризик од крвавење и инфекција, туку и помага за попрецизно одредување промени кои се клинички сигнификантни и заслужуваат биопсија.

7.5. Вредноста на мултипараметриската магнетна резонанца во детекција на карцином на простата во смисла на дистинкција на бенигни од малигни промени

МПМР се состои од серија на пулссеквенци кои може да ги поделиме на анатомски и функционални. Се работи за четири параметри кои при анализата ги бодираме врз основа на изгледот и карактеристиките на промените, при што го добиваме PI-RADS скорот. Во нашата студија, следејќи ги протоколите на уролозите со кои соработувавме, според кои на биопсија подлежат пациенти со PI-RADS скор ≥ 3, вредност која беше земена како гранична и според неа вршевме дистинкција на бенигни од малигни промени добиени на МР и ПХ-наод од биопсија. Притоа треба да се земе предвид дека PI-RADS 3 скорот е означен како недетерминиран во глобално утврдената PI-RADS класификација и се смета за дијагностички проблем. Она што ние го добивме со анализа на резултатите на 97 наоди класифицирани на МР како PI-RADS 3, 4, 5, малигни се 62, преостанатите 35 се бенигни. PI-RADS класификацијата беше сигнификантно различна кај пациентите со бенигна и малигна лезија на простата, што

говори за изразено висока дијагностичка предиктивна вредност на оваа метода со сензитивност 96,8% и специфичност е 97,4%.

Во нашата студија еден дел од пациентите со PI-RADS 2 беа подложени на биопсија по одлука на уролог и нивните ПХ-податоци беа искористени во оваа студија. Притоа, сите 4 случаи класифицирани како PI-RADS 2 на МР, патохистолошки беа потврдени како бенигни.

Во групата со бенигни лезии доминираа пациенти со PI-RADS 3 (79,49%). PI-RADS 3 промените се карактеризираат како недетерминирани и со тоа претставуваат најголем дијагностички проблем. Во нашата студија тие се покажаа како промени кои се најчесто бенигни во смисла на БПХ и простатитис (31 пациент), а само 3 пациенти беа со ПХ-наод за КП после биопсија. По 10,26% пациенти со бенигни лезии беа распределени во категориите 2 и 4, поединечно.

Во групата со малигни лезии доминираа пациенти со PI-RADS 4 (62,9%), следено со пациенти со PI-RADS 5 (32,26%) и со најмал процент се оценети со PI-RADS 3 (4,84%).

Резултатите во студијата на Szempliński S. и соработниците се до некаде слични ако се изземе мошне нискиот процент на малигни лезии кои во нашата студија беа оценети како PI-RADS 3. Во нивната студија од 740 пациенти со дијагностициран КП кај PI-RADS 3 малигни лезии се 10,5%.PI-RADS 4 се 30,7% и PI-RADS 5 се 54,6% [116].

Во групата со бенигна лезија во нашата студија немаше пациенти со PI-RADS 5. Земајќи предвид дека PI-RADS 5 лезиите се сметаат за малигни, ова повторно оди во прилог за високата дијагностичка вредност на оваа метода. Во групата со малигни лезии немаше пациенти со PI-RADS 2 (најверојатно бенигна лезија).

Постои статистички сигнификантна разлика помеѓу PI-RADS 3 и 4, односно најголем процент од PI-RADS 4 лезиите (најверојатно малигна лезија) беа малигни. Следствено на тоа, постои голема статичка разлика и помеѓу PI-RADS 3 и 5. Разликата помеѓу PI-RADS 4 и 5 не беше статистички значајна, односно висок процент од лезиите оценети со PI-RADS 4 и 5 со ПХ-наод беа потврдени за малигни.

Во една поголема студија на Khalid MJ. и соработниците 61 пациент биле класифицирани како PI-RADS 3 од 688 испитувани пациенти на МР. Од нив, 58 биле биопсирани и кај 17% е најдена малигна промена, што повторно говори во прилог дека PI-RADS 3 промените се најчесто лезии од бенигна природа [117].

7.6. Дијагностичка вредност на параметрите вклучени во PI-RADS класификацијата

7.6.1. Дијагностичка вредност на T2 пулссеквенцата

На T2 пулссеквенцата карциномот се прикажува како хипосигнална промена која е лошо дефинирана од околниот здрав паренхим и таа е оценета со скор 4 и 5 соодветно на карактеристиките. Детектибилноста на карциномот зависи од карактеристиките на туморот, вклучувајќи ги Глисоновиот скор, волуменот, архитектурата и локацијата [118]. Вредноста на T2w сама по себе се покажа во детекција на напреднати карциноми и стејџинг во смисла на пробив на капсула и инволвирање на семиналните везикули и околните органи.

Резултатот во нашата студија покажува дека T2 скор 1 имаа само 2,56% пациенти со бенигна лезија на простата; T2 скор 2 и 3 почесто беше регистриран кај

пациентите со бенигна лезија, Т2 скор 4 почесто кај пациентите со малигна лезија, Т2 скор 5 имаа само пациентите со простатичен карцином.

Статистички сигнификантна асоцијација беше утврдена помеѓу Т2 скорот и хистопатолошкиот наод.

Се утврди статистички значаен растечки тренд на зачестеност на малигни лезии на простата со зголемување на скорот на Т2 пулссеквенцата.

Плоштината под ROC-кривата AUC (Area Under the Curve) за T2w во предикција на простатичен карцином има вредност од 0,903, што укажува дека овој параметар има одлична дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со бенигна и малигна лезија на простата, со сензитивност од 83,9% и специфичност од 94,9%.

Во студијата на Jing и соработниците, каде што Т2 пулссеквенците беа комбинирани со ADC-мапата, а потоа резултатите корелирани со ПХ-наод од биопсија, беа земени предвид анализите кои се идентични со нашата студија, односно со 1 и 2 беа оценети промени со бенигни карактеристики, а за потенцијално малигни беа земени лезии оценети со 3, 4 и 5. Во оваа студија Т2 пулссеквенцата се покажа дека со сензитивност од 25% и специфичност од 100%, каде што плоштината под ROC-кривата има вредност 0,884, што говори за добра дискриминаторска способност на Т2 пулссеквенцата [119].

Во студијата на Delongchamps и соработниците, како и во уште три релевантни светски студии [118, 121-123] се зборува за фактот дека Т2 пулссеквенцата има висока сензитивност за одредување поголеми, додека таа е со помала можност за детекција на помали лезии. Кај пациенти со палпабилен канцер на дигиторектален преглед, сензитивноста е повисока [123] и изнесува 96%. Најверојатно, поради поголема димензија на туморот. Но дијагностички предизвик претставуваат пациенти со мали тумори кои можат да подлегнат на фокална аблација и оперативен третман доколку немаат дисеминирана болест, односно рана дијагностика. Според оваа студија, сензитивноста на КП изнесува 20% за карциноми во латералните зони [123, 124]. Земајќи го ова предвид, Т2 пулссеквенцата е најподобна за детектирање пробив на капсулата, инвазија на семиналните везикули и евентуално зафаќање на капсулата. За карциноми на транзиторна зона се вели дека Т2 пулссеквенцата има уште помала способност за детекција. Иако станува збор за помалку агресивни тумори, сепак тие се застапени со околу 30%. Во оваа серија се вели дека речиси 80% од туморите не биле визуелизирани со Т2. Но, за разлика од оваа група автори, во студиите на Villers Cornud F.A. и соработниците, Cornud F., Beuvon F., Thevenin F. соработниците и Sugimura K., Kaji Y. и соработниците [128, 129, 130], соодветно, објавуваат студии со сензитивност и специфичност на Т2 секвенцата од 24-68%, односно од 91-99,9%.

Во студијата Singla од 2023 год. Т2 пулссеквенцата во склоп на мпМР е повторно најсензитивна за детекција на абнормалности со сензитивност од 75,8% и специфичност од 80% [81].

7.6.2. Дијагностичка вредност на дифузијата со нејзината нумеричка ADC-мапа

Редукција на дифузијата оценета со 3 ја земавме како гранична вредност за суспектно малигна лезија. Таа беше регистрирана сигнификантно почесто кај

пациентите со простатичен карцином (96,77% vs 82,05%). Дифузијата се валоризира преку нејзината ADC-мапа, при што пациентите со малигна лезија на простата имаа сигнификантно пониски вредности на ADC, односно поголема рестрикција на дифузијата од пациентите со бенигна лезија [median 611,5 vs 892×10-3 мм 2/сек].

Статистички сигнификантна асоцијација беше утврдена помеѓу категориите ADC и хистопатолошкиот наод. Дополнително, беше утврден статистички значаен линеарен тренд, при што со намалување на вредностите на ADC се зголемува зачестеноста на малигни лезии.

Вредности на ADC пониски од 750×10-3 мм 2/сек почесто беа измерени кај пациентите со простатичен карцином, што во според нашата студија претставува гранична вредност помеѓу бенигни од малигни лезии (cut off вредност) (82,26% vs 20,51%), со средна вредност од 611 ×10-3 мм 2/сек за малигни лезии. Вредности 750-900, 900-1100 и ≥1100 ×10-3 мм 2/сек почесто кај пациентите со бенигна лезија на простата (41,03% vs 14,52%, 17,95% vs 1,61%, 20,51% vs 1,61%, соодветно). Средната вредност на ADC за бенигни лезии изнесува 892.

Плоштината под ROC-кривата AUC (Area Under the Curve) за ADC во предикција на простатичен карцином има вредност од 0,920 ×10-3 мм 2/сек, што укажува дека овој параметар има одлична дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со бенигна и малигна лезија на простата, со сензитивност од 80,6% и специфичност од 82,1%.

Во студијата на Singla и соработниците [80] гранична вредност на ADC-вредностите е нешто повисок во однос на нашата студија < 841×10-3мм 2/сек со сензитивност 75% и специфичност 94%. Гранична вредност за карциноми со висок градус во однос на карциноми со низок градус е вредност на ADC < 752×10-3 мм 2/сек со 84% сензитивност и 50% специфичност. Вредноста на простатитис и нормален паренхим од друга страна изнесува 959×10-3 мм2/сек односно 1310×10-3 мм 2/сек.
Во обете студии заклучокот е дека постои сигификантна корелација помеѓу вредностите на ADC мапата и хистопатолошкиот градус

Исто така, во контекст за одличната дискриминаторска моќ на дифузијата, односно ADC-мапата, говори и студијата на Watanabe и соработниците [126]. Каде што по направена биопсија кај 1 448 пациенти во 90% локализацијата на туморот се совпаѓа со локализацијата на ниски вредности на ADC, при што за бенигни промени средните вредности се 950×10-3 мм 2/сек за малигни 650×10-3 мм 2/сек.

7.6.3. Дијагностичка вредност на постконтрастни серии

Според резултатите од нашата студија, постконтрастните серии прават одлична дистинкција на бенигни од малигни промени, односно бенигните лезии имаат сигнификантно различен тип крива од малигните. Притоа, тип 1 кривата е застапена само кај лезии од бениген карактер, односно бенигните промени. Тип 2 кривата е почесто застапена кај лезии од бениген карактер (64%) во однос на малигни лезии кај кои се јавила само во (14,5%). Тип 3 кривата во висок процент се јавува кај малигни лезии, и тоа 85%, додека во многу мал процент (15%) се јавува кај бенигни промени. Притоа, овој параметар има добра дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со бенигна и малигна лезија на простата, со сензитивност од 85,5% и специфичност од 84,6%.

Во студијата на Singla A. [81], и покрај добрата дискриминаторска способност односно висок процент на тип 1 крива кај бенигни лезии односно висок процентна тип 3 крива кај малигни лезии, сепак кај нив се јавува ниска сензитивност од 45,5% во однос на висока специфичност од 80% во дијагностика на КП

Во една студијата каде што е опфатена поголема бројка на пациенти со негативни биопсии и растечко PSA, направена е корелација на постконтрастните криви и повторените биопсии. Таа говори за нешто повисок процент на сензитивност 76,5%, специфичност од 89,5% и точност од 82%. Оваа студија говори за изразено поголема сензитивност и специфичност од 93,7% односно 90,7% доколку постконтратстните серии се искомбинираат со резултатите од спектроскопијата со точност од 90,9% [129]. Сето ова ги потврдува резултатите од нашата студија за релативно добра предиктивна моќ на постконтрастните серии, но во комбинација со некој останатите параметри (ADC или спектроскопија).

7.6.4. Дијагностичка вредност на спектроскопијата

Со спектроскопија ги анализиравме вредностите на цитрат, холин и креатин во регииите на рестрикција на дифузијата, односно кои на ADC-мапата се презентираа со хипосигнал. Карциномите имаа значително поголема концентрација на холин и намалена концентрација на цитрат. Креатинот честопати беше релативно константен во малигните и бенигните лезии. Притоа, го одредувавме нивниот сооднос, при што како гранична вредност за дистинкција на бенигна од малигна лезија ја земавме 0,8. Притоа, средна вредност на бенигните лезии беше сооднос од 0,7, додека кај малигните лезии средна вредност изнесуваше 2,9. Кај мошне висок процент од пациентите (87,9%) со патохистолошки наод беше докажано присуство на карцином, додека кај помал процент од 28,2% ПХ-наодот покажа бенигна лезија и покрај покачената концентрација на патолошки метаболити. Сето ова укажува дека овој параметар има добра дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со бенигна и малигна лезија на простата, со сензитивност од 80,6% и специфичност од 76,9%.

Во студијата на Yuen и соработниците [130], каде што се евалуира МР спектроскопијата во склоп на мпМР, сензитивноста е 70,6%, специфичноста е 83,5%, а 57,1% од туморите корелирале во однос на локализациајата со МР спектроскопијата. Во студии кои опфаќаат помала бројка на пациенти, сензитивноста и специфичноста се 73,35, односно 96,3 и 88% прецизност [131]. Во оваа студија се анализирани пациенти кај кои е направена МР без спектроскопија, а потоа е вклучена и спектроскопија. Од вкупно 15 пациенти, кај 10 пациенти карциномот бил детектиран без ДСИ, додека спектроскопијата овозможила дополнителна локализација на карцином кај преостанатите 5 пациенти. Ова е докажано со ПХ-наод, со што степен на детекција во овој случај изнесува 35,7%. Сензитивноста мерена во многубројни различни студии како онаа на Panebianco V., Sciarra A., Ciccariello M. и соработниците која вклучува поголема бројка на пациенти изнесува од 57%-100%, додека специфичноста е од 44%-95%. Точноста е 67%-85% [133].

Во студијата на слична на нашата Singla A, Deep N, Naik S, Mohakud S, Nayak P, Sable M и соработниците, каде што е анализиран секој параметар од PI-RADS системот посебно мерејќи го соодносот на холин+креатин/цитрат, средната вредност на високоградусни карциноми изнесува 2,60, за низок градус изнесува 1,92 со гранична

вредност од 1,5, додека кај простатитис е 0,50. Со ова граничната вредност за диференцирање на простатитис од карцином изнесува 0,50, додека во нашата студија изнесува 0,8. Во истата студија сензитивноста и специфичноста се исто така високи и изнесуваат 87,9% односно 80,0% [81]

7.6.5. Дијагностичката вредност на дифузијата и ADC-мапата во однос на спектроскопијата

Во нашата студија една од целите беше да се корелираат овие два параметри за кои се докажа дека се со изразено висока дијагностичка вредност во однос на другите два параметри од мпМР. Освен потребата да се анализира секој одделно, целта беше да се утврди која е дијагностичката вредност на обата заедно, земајќи предвид дека едниот ни дава квантитативни податоци за ткивото, а другиот квалитативни. Од 92 наоди класифицирани како суспектни за малигни на МР дифузија, 62 се потврдени како малигни со спектроскопијата, преостанатите 30 спектроскопијата ги класифицирала како бенигни. Од 12 наоди класифицирани како бенигни со МР DWI, спектроскопијата како бенигни класифицирала 9, преостанатите 3 ги класифицирала како малигни. Ова говори дека дифузијата со нејзината ADC-мапа е супериорна во однос на спекторскопијата и е со поголема дијагностичка валидност од 68,27%. Исто така, ROC-кривата за ADC-мапата изнесува 0,920, додека за спектроскопијата е 0,893, што повторно говори во прилог на ADC-мапата и дифузијата.

ROC-кривата за комбинацијата од ADC+спектроскопија во предикција на простатичен карцином има вредност од 0,953, што укажува дека комбинацијата од овие два параметри заедно има одлична дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со бенигна и малигна лезија на простата, со сензитивност од 88,7% и специфичност од 89,7%.

Во една студија на Mazaheri Y. и соработниците, каде што исто така се корелирани МР спектроскопија и дифузија, односно вредностите на ADC-мапата, при анализа на сите параметри од мпМР само ADC-мапата и соодносот холин+креатин/цитрат, односно спектроскопијата се сигнификантни предиктори на КП. Сензитивноста и специфичноста се 81%, односно 82% соодветно, при што ADC-мапата е со 79% сензитивност и 90% специфичност, а спектроскопијата е со 98% и 51% соодветно. ROC-кривата покажува одлична дискриминаторска моќ од 0,96, што е речиси идентично со онаа од нашата студија [132].

Reinsberg SA и соработниците имаат објавено многу слична студија која ја евалуира дијагностичката вредност при комбинирање на дифузија со ADC и спектроскопија и ја одредува дијагностичката вредност на секој од нив. Во својата студија, каде што се евалуирани 42 пациенти, велат дека кога вокселот содржи ≥70% од туморот се смета за позитивен за тумор и притоа комбинацијата од дифузија и МР спектроскопија ја зголемува специфичноста за детекција на простатичен канцер во однос на секој параметар одделно. Притоа, ADC-мапата дала сензитивност од 93,3%, специфичност 57,4%, а спектроскопијата сензитивност од 93,3% и специфичност од 93%. Променетите клеточни метаболити и промените што ги валоризираме на ADC-мапата кои ја рефлектираат рестрикцијата на екстраклеточната дифузија на водата во хиперцелуларно ткиво заедно ни дава значително зголемена специфичност отколку

секој параметар одделно, односно сензитивност од 93,3% и специфичност 90,9% [133]. Овие резултати до некаде се разликуваат од оние добиени во нашата студија кои одат во прилог на дифузијата со нејзината ADC-мапа.

8.0. ЗАКЛУЧОК

КП, како и повеќето карциноми, има мултифакторијална етиологија која сè уште не е разјаснета. Многубројни фактори го зголемуваат ризикот од појава на КП, меѓу кои се фамилијарна историја, генетски карактеристики, етничка припадност и возраст, тие спаѓаат во немодифицирачки фактори. Исто така, начинот на живот, во смисла на консумирање алкохол, пушење, нездрава исхрана, спортска активност, може да влијае на појава на КП (тоа се модифицирачки фактори). Нашата студија не најде поврзаност со ниту еден од надворешните фактори со исклучок на мала поврзаност на појава на КП кај пациенти што консумираат алкохол. Не беше најдена конекција помеѓу сексуална активност, БМИ, здрава исхрана и пушењето. Незначителна поврзаност се најде помеѓу пациенти со фамилијарна историја за КП. Исто така, КП почесто се јавува кај пациенти со историја на хроничен простатитис и пациенти со помал волумен на простата. Блага поврзаност имаше помеѓу други хронични болести, од типот на дијабетес и хипертензија и КП, но не може да се исклучи фактот дека ова се пациенти во возраст кога овие хронични заболувања се чести.

Нашата студија покажа дека мултипараметриската магнетна резонанца е супериорна метода за дистинкција на бенигни од малигни промени на простата. Доколку таа се реализира пред ТРУС-биопсија, од една страна ќе послужи како алатка со помош на која ќе се избегне непотребна биопсија (инвазивна процедура која е болна и може да предизвика крвавење и инфекција), а од друга страна прецизно ја одредува локацијата на суспектниот карцином, со што шансата за лошо изведување на биопсијата се сведува на минимум.

Секој од параметрите во мпМР игра важна улога во дијагностиката. Т2 пулссеквенцата анатомски ги лоцира промените, но и дава увид во инволвирањето на капсулата, постоење на нејзин пробив, како и инволвирањето на семиналните везикули. Постконтрастните серии даваат увид во интензитетот на васкуларизација на промените, што прави одлична дистинкција на бенигните промени (простатитис и БПХ) од простатичен канцер. Дифузија со нејзината нумеричка ADC-мапа исто така има одлична предиктивна вредност во одредување на целуларноста на ткивото. Вредностите на ADC-мапата ≤ од 750 се високосуспектни за малигни. Со намалување на вредностите се зголемува целуларноста на промените, односно веројатноста за малигнитет. Спектроскопијата е секвенца со одлична дијагностичка вредност во одредување малигни лезии. Карциномите имаа значително поголема концентрација на холин и намалена концентрација на цитрат. Креатинот честопати беше релативно константен во малигните и бенигните лезии. Со одредување на соодносот холин+креатин/цитрат потврдивме дека граничната вредност бенигни од малигни лезии изнесува 0,8, при што средна вредност на бенигните лезии беше 0,7, додека средна вредност на малигните лезии изнесуваше 2,9. Добиените резултати во голем

процент се совпаѓаат со светски релевантни студии кои ја обработуваат истата тематика.

При корелација на дијагностичката вредност на дифузија и ADC-мапата со спектроскопијата, дојдовме до заклучок дека дифузијата, односно ADC-мапата е со поголема дијагностичка предиктивна вредност.

Секој од анализираните параметри во мпМР има висока специфичност и сензитивност и тие се надополнуваат, со што се зголемува предиктивната моќ на секој од нив.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.

2. Велиќ Стефановска В, Зафирова Ивановска Б, Гривчевска Илиевска М, Трифуновски А. Национална студија за рак на простата, 2023 [Интернет]. Скопје: Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Медицински факултет, Институт за епидемиологија и биостатистика со медицинска информатика; 2025 [цитирано 18 септември 2026]. Достапно на: https://epistat.mk/wp-content/uploads/2025/03/2024-Nacionalna-studija-Prostata-Final.pdf

3. Cancer incidence in Oman, 2013. Dept of Non-Communicable Disease Surveillanceand Control, Directorate General of Primary Healthcare, Ministry of Health, Oman [cited:2017 April]. Available from: http//www.moh.gov.om/en-US/web/general-directorate-of-primary-health-care/resource.

4. Wise AM, Stamey TA, McNeal JE, Clayton JL. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. Urology. 2002;60(2):264-269.

5. Arora R, Koch MO, Eble JN, Ulbright TM, Li L, Cheng L. Heterogeneity of Gleason grade in multifocal adenocarcinoma of the prostate. Cancer. 2004;100(11):2362-2366.

6. Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. Int J Cancer. 2015;137(12):2795-2802.

7. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. Eur Urol. 1996;30(2):138-144.

8. Knipper S, Pecoraro A, Palumbo C, et al. The effect of age on cancer-specific mortality in patients with prostate cancer: a population-based study across all stages. Cancer Causes Control. 2020;31(3):283-290.

9. Cancer Research UK. Prostate Cancer Incidence Statistics. 2014 [cited:2016 Dec].Available from: http://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancerregistrationstatisticsengland/previousReleases.

10. Grignon DJ, Sakr WA. Zonal origin of prostatic adenocarcinoma: are there biologic differences between transition zone and peripheral zone adenocarcinomas of the prostate gland? J Cell Biochem Suppl. 1994;19:267-269.

11. Oh WK, Hurwitz M, D'Amico AV, et al. Biology of Prostate Cancer. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003.

12. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet. 2017;389(10071):815-822.

13. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. J Clin Oncol. 2003;21(2):383-391.

14. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004;350(22):2239-2246.

15. Roobol MJ, Kranse R, de Koning HJ, Schröder FH. Prostate-specific antigen velocity at low prostate-specific antigen levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (ROTTERDAM). Urology. 2004;63(2):309-315.

16. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL: Measurement of prostate specific antigen in serum as screening test for prostate cancer. N Engl J Med. 1991;324:1156-1161.

17. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al. Purification of human prostate specific antigen. Invest Urol. 1979;17:159.

18. Young CY, Andrews PE, Montgomery BT, Tindall DJ. Tissue specific and hormonal regulation of human prostate-specific glandular kallikrein. Biochemistry. 1992;31(3):818-824.

19. Mc Cormac RT, Rittenhous HG, Finlay JA, et al. Molecular forms of prostate specific antigen and human kallikrein gene family: A new era. Urology. 1995;45(5):729-744.

20. Yousef GM, Luo LY, Diamandis EP. Identification of novel human kallikrein-like genes on chromosome 19q13.3– q13.4. Anticancer Res. 1999;19(4B):2843-2852.

21. Piironen T, Nurmi M, Irjala K, et al. Clin Chem. 2001;47:703– 11.

22. Mikolajczyk SD, Song Y, Wong JR, et al. Are multiple markers the future of prostate cancer diagnostics? Clin Biochem. 2004;37:519-528.

23. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, et al. _BPSA,‘ a specific molecular form of free prostate-specific antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. Urology. 2000;55(1):41-45 (b.

24. Mikolajczyk SD, Grauer LS, Millar LS, et al. A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum. Urology. 1997;50(5):710-714.

25. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostate fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. J Clin Invest. 1985;76(5):1899-1903.

26. Lilja H, Weiber H. Synthetic protease inhibitors and post-ejaculatory degradation of human semen proteins. Scand J Clin Lab Invest. 1984;44:433-438.

27. Stephan C, Jung K, Lein M, et al. PSA and other tissue kallikreins for prostate cancer detection. Eur J Cancer. 2007;43(13):1918-1926.

28. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate.N Engl J Med. 1987;317(15):909-916.

29. Meng FJ, Shan A, Jin L, et al. The expression of a variant prostate-specific antigen in human prostate. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002;11:305-309.

30. Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. Untreated patients. J Urol. 1989;141:1070-1075. 112.

31. Webber MM, Waghray A, Bells D. Prostate specific antigen, a serin protease, facilitates human prostate cancer cell invasion. Clin Cancer Res. 1995;1(10):1089– 94 113.

32. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. Nat Rev Cancer. 2008;8(4):268-278.

33. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. J Urol. 1995;154(2 Pt 1):407-413.

34. Klein LT, Lowe FC. The effects of prostatic manipulation on prostate-specific antigen levels. Urol Clin North Am. 1997;24(2):293-297.

35. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, et al. The effect of digital rectal examination on prostatespecific antigen levels. JAMA. 1992;267(16):2227-2228.

36. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology. 2002;60(3):434-441.

37. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med.1991;324:1156-1161.

38. Monne M, Croce CM, Yu H, et al. Molecular characterization of prostate-specific antigen messenger RNA expressed in breast tumors. Cancer Res. 1994;54(24):6344-6347.

39. Parekh N, Lin Y, Marcella S, Kant AK, Lu-Yao G. Associations of lifestyle and physiologic factors with prostate-specific antigen concentrations: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (2001-2004). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17(9):2467– 72.

40. Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. JAMA. 1996;276(16):13.

41. Nogueira L, Corradi R, Eastham, JA. Prostatic specific antigen for prostate cancer detection. International braz j urol.2009;35(5):521-531.

42. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. J Urol. 1994 Dec; 152(6Ph1):2037-2042.

43. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GE, Yan Y. Lovering prostate specific antigen cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. Urology. 2000 Jun;55(6):791– 5.

44. Schroder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, van der Kwast T, Krause R. Prostate specific antigen based early detection of prostate cancer-validation of screening without rectal examination. Urology. 2001 Jan;57(1):83-90.

45. De Angelis G, Rittenhouse HG, Mikoljezyk SD, Blair Shamel L, Semjonow A. Twenty Years of PSA: From Prostate Antigen to Tumor Marker. Rev. Urol.2007 Summer;9(3):113-123.

46. Nativ O, E. Sabo, A. Lonir, M. Wald, B. Moskowitz, I. Leibovitz, G. Raiv, and J. Ramon. Percent free PSAD: a new variable for better differentiation of prostate cancer for benign prostate anlargement. BJU. 2000;86(3):101-103.

47. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostatespecific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. J Am Board Fam Pract. 2003;16:95-101.

48. Postma R, Schroder FH. Screening for prostate cancer. Eur J Cancer. 2005;41:825– 33.

49. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, et al. Lead time and overdiagnosis in prostatespecific antigen screening: importance of methods and context. J Natl Cancer Inst. 2009;101:374-383.

50. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate specific antigen in a community basedpopulation of healthy men. Esatblishment of age specific reference ranges. JAMA. 1993;.

51. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. J Urol. 1999;161:835-839.

52. Varenhorst E, Berglund K, Löfman O, Pedersen K. Inter observer variation in assessment of the prostate by digital rectal examination. Br J Urol. 1993;72:173-176.

53. Chodak GW. Early detection and screening for prostatic cancer. Urology. 1989;34:10-12; discussion 46-56.

54. Pedersen KV, Carlsson P, Varenhorst E, Löfman O, Berglund K. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. BMJ. 1990;300:1041-1044.

55. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol. 1994;151:1283-1290.

56. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol. 2008;54:581 8.

57. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. Urology. 2007;70:1117-1120.

58. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. Guidelines on Prostate Cancer 2009.

59. Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. Br J Radiol. 2012;85 Spec No.

60. Spajic B, Eupic H, Tomas D, Stimac G, Kruslin B, Kraus O. The incidence of hyperechoic prostate cancer in transrectal ultrasound-guided biopsy specimens. Urology. 2007;70:734.

61. Umbehr M, Bachmann LM, Held U, et al. Combined magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2009;55(3):575-590.

62. Giganti F, Rosenkrantz AB, Villeirs G, et al. The evolution of MRI of the prostate: the past, the present, and the future. AJR Am J Roentgenol. 2019;213(2):384-396.

63. Steyn JH, Smith FW. Nuclear magnetic resonance imaging of the prostate. Br J Urol. 1982 Dec;54(6):726-728.

64. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol. 2012 Apr;22(4):746-757.

65. Buonocore E, Hesemann C, Pavlicek W, Montie JE. Clinical and in vitro magnetic resonance imaging of prostatic carcinoma. AJR. 1984;143:1267-1272.

66. Cornud F, Delongchamps NB, Mozer P, et al. Value of multiparametric MRI in the work-up of prostate cancer. Curr Urol Rep. 2012;13:82-89.

67. Mirowitz SA, Brown JJ, Heiken JP. Evaluation of the prostate and prostatic carcinoma with gadolinium-enhanced endorectal coil MR imaging. Radiology. 1993;186:153-157.

68. Brown G, Macvicar DA, Ayton V, Husband JE. The role of intravenous contrast enhancement in magnetic resonance imaging of prostatic carcinoma. Clin Radiol. 1995;50:601-606.

69. Franiel T, Hamm B, Hricak H. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer. Eur Radiol. 2011;21:616-626.

70. Bonekamp D, Macura KJ. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of the prostate. Top Magn Reson Imaging. 2008;19:273-284.

71. Kayhan A, Fan X, Oto A. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in prostate cancer. Top Magn Reson Imaging. 2009;20:105-112.

72. Sillerud LO, Halliday KR, Griffey RH, Fenoglio-Preiser C, Sheppard S. In vivo 13C NMR spectroscopy of the human prostate. Magn Reson Med. 1988;8:224-230.

73. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Nelson SJ, et al. Citrate as an in vivo marker to discriminate prostate cancer from benign prostatic hyperplasia and normal prostate peripheral zone: detection via localized proton spectroscopy. Urology. 1995;45:459-466.

74. Mowatt G, Scotland G, Boachie C, et al. The diagnostic accuracy and cost-effectiveness of magnetic resonance spectroscopy and enhanced magnetic resonance imaging techniques in aiding the localisation of prostate abnormalities for biopsy: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2013;17, 1-281.

75. Villeirs GM, De Meerleer GO, De Visschere PJ, Fonteyne VH, Verbaeys AC, Oosterlinck W. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: a single-institution experience of 356 patients. Eur J Radiol. 2011;77:340-345.

76. Chatterjee A, Watson G, Myint E, Sved P, McEntee M, Bourne R. Changes in epithelium, stroma, and lumen space correlate more strongly with Gleason pattern and are stronger predictors of prostate ADC changes than cellularity metrics. Radiology. 2015;277:751-762.

77. Issa B. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging. J Magn Reson Imaging. 2002;16:196-200.

78. Tan CH, Wang J, Kundra V. Diffusion weighted imaging in prostate cancer. Eur Radiol. 2011;21:593-603.

79. 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.

80. Singla A, Deep N, Naik S, Mohakud S, Nayak P, Sable M. Correlation of multiparametric MRI with histopathological grade of peripheral zone prostate carcinoma. J Cancer Res Ther. 2023 Jan 1;19(Suppl 2).

81. Jacobs MA, Ouwerkerk R, Petrowski K, Macura KJ. Diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient mapping and spectroscopy in prostate cancer. Top Magn Reson Imaging. 2008;19:261-272.

82. Gibbs P, Pickles MD, Turnbull LW. Diffusion imaging of the prostate at 3.0 Tesla. Invest Radiol. 2006;41:185-188.

83. PI-RADS v2 Prostate Imaging and Reporting and Data System: Version 2. The American College of Radiology. 2015. http:// www.acr.org/Quality-Safety/Resources/PI-RADS. Accessed 15 July 20.

84. Costello LC, Franklin RB, Narayan P. Citrate in the diagnosis of prostate cancer. Prostate. 1999;38(3):237-245.

85. Schiebler ML, Miyamoto KK, White M, Maygarden SJ, Mohler JL. High resolution spectroscopy of the human prostate: Benign prostatic hyperplasia, normal peripheral zone and adenocarcinoma. Magn Reson Med. 1993;29(3):285-291.

86. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm3) spatial resolution. Radiology. 1996;198(3):795-805.

87. Cooper JF, Imfeld H. The role of citric acid in the physiology of the prostate: a preliminary report. J Urol. 1959;81(1):157-164. [Google Scholar65983-4&.

88. Yacoe ME, Sommer G, Peehl D. In vitro proton spectroscopy of normal and abnormal prostate. Magn Reson Med. 1991;19(2):429-438.

89. Heerschap A, Jager GJ, van der Graaf M, et al. In vivo proton MR spectroscopy reveals altered metabolite content in malignant prostate tissue. Anticancer Res. 1997;17(3A):1455-1460.

90. Prando, A., Billis, A. Focal prostatic atrophy: mimicry of prostatic cancer on TRUS and 3D-MRSI studies. Abdom Imaging 34, 271-275 (2009).

91. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. Diagn Pathol. 2016;11:25. 016-0478-2.

92. Sfoungaristos S, Perimenis P. Clinical and pathological variables that predict changes in tumour grade after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. Can Urol Assoc J. 2013;7.

93. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol. 2016;40:244-252.

94. Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. Chinese J Cancer Res. 2016;28:58-64.

95. Gleason DF, Mellinger GT, Arduino LJ, et al. Prediction of Prognosis for Prostatic Adenocarcinoma by Combined Histological Grading and Clinical Staging. J Urol. 1974;111:58-64.

96. Epstein, J.I., et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternativeto the Gleason Score. Eur Urol, 2016. 69:428. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26166626/.

97. EAU, Vodič za karcinom prostate, 2016.

98. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2016;1-146. http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/ (accessed September 7, 2016).

99. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics. 2020;GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-249.

100. Perez-Cornago, A., Key, et al. Prospective investigation of risk factors for prostate cancer in the UK Biobank cohort study. Br. J. Cancer 2017, 117, 1562-1571. [] [].

101. Kimura, T.; Egawa, S. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. Int. J. Urol. 2018, 25, 524-531. [] [] [.

102. Rawla, P. Epidemiology of prostate cancer. World J. Oncol. 2019, 10,63.

103. Plym, A., Zhang, et al. A healthy lifestyle in men at increased genetic risk for prostate cancer. Eur. Urol. 2023, 83, 343-351.

104. Hsing AW. Hormones and prostate cancer: where do we go from here? J Natl Cancer Inst. 1996;88(16):1093-1095.

105. Putnam SD, Cerhan JR, Parker AS, et al. Lifestyle and anthropometric risk factors for prostate cancer in a cohort of Iowa men. Ann Epidemiol. 2000;10(6):361-369.

106. Marino P, Mininni M, Deiana G, et al. Healthy lifestyle and cancer risk: modifiable risk factors to prevent cancer. Nutrients. 2024;16(6):800.

107. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Chikritzhs T. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2016;16:845.

108. Rota M, Scotti L, Turati F, et al. Alcohol consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. Eur J Cancer Prev. 2012;21(4):350-359.

109. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. Br J Cancer. 2015;112(3):580-593.

110. D'Ecclesiis O, Pastore E, Gandini S, et al. Association between alcohol intake and prostate cancer mortality and survival. Nutrients. 2023;15(4):925.

111. Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. Am J Public Health. 2010;100(4):693-701.

112. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. Eur Urol. 2014;66(6):1054-1064.

113. Littlejohns TJ, Travis RC, Key TJ, Allen NE. Lifestyle factors and prostate-specific antigen testing in UK Biobank: implications for epidemiological research. Cancer Epidemiol. 2016;45:40-46.

114. Watters JL, Gail MH, Weinstein SJ, Virtamo J, Albanes D. Associations between alpha-tocopherol, beta-carotene, and retinol and prostate cancer survival. Cancer Res. 2009 May 1;69(9):3833-3841.

115. Benedetti I, Bettin A, Reyes N. Inflammation and focal atrophy in prostate needle biopsy cores and association to prostatic adenocarcinoma. Ann Diagn Pathol. 2016 Oct;24:55-61.

116. Sakai I, Harada K, Kurahashi T, Yamanaka K, Hara I, Miyake H. Analysis of differences in clinicopathological features between prostate cancers located in the transition and peripheral zones. Int J Urol. 2006 Apr;13(4):368-372.

117. Ali A, Elumalai T, Venkatesulu B, et al. Tale of two zones: investigating the clinical outcomes and research gaps in peripheral and transition zone prostate cancer through a systematic review and meta-analysis. BMJ Oncol. 2024;3.

118. El-Shater Bosaily A, Parker C, Brown LC, et al. PROMIS—Prostate MR imaging study: a paired validating cohort study evaluating the role of multiparametric MRI in men with clinical suspicion of prostate cancer. Contemp Clin Trials. 2015;42:26-40.

119. Ahmed MM, Kaushik J, Yogesh S, et al. Evaluating prostate cancer: the diagnostic impact of MRI and its relationship with transrectal ultrasound-guided biopsy. Cureus. 2024;16(9).

120. Boesen L. Multiparametric MRI in detection and staging of prostate cancer. Dan Med J. 2017;64(2).

121. Szempliński S, Kamecki H, Dębowska M, et al. Predictors of clinically significant prostate cancer in patients with PI-RADS categories 3-5 undergoing magnetic resonance imaging-ultrasound fusion biopsy of the prostate. J Clin Med. 2023;12(1):156.

122. Khalid MJ, Parker P, Smith S, Byass OR, Cast JEI. Prevalence of clinically significant prostate carcinoma in PI-RADS 3 lesions detected in the peripheral zone on biparametric MRI: a local experience. Clin Radiol. 2024;79(10):773-780.

123. Zelhof B, Pickles M, Liney G, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. BJU Int. 2009;103(7):883-888.

124. Ren J, Yang Y, Zhang J, et al. T2-weighted combined with diffusion-weighted images for evaluating prostatic transition zone tumors at 3 Tesla. Future Oncol. 2013;9(4):585-593.

125. Delongchamps NB, Rouanne M, Flam T, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: combination of T2-weighted, dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging. BJU Int. 2011;107(9):1411-1418.

126. Carter HB, Brem RF, Tempany CM, et al. Non palpable prostate cancer: detection with MR imaging. Radiology. 1991;178:523-525.

127. Graser A, Heuck A, Sommer B, et al. Per-sextant localization and staging of prostate cancer: correlation of imaging findings with whole-mount step section histopathology. AJR Am J Roentgenol. 2007;188:84-90.

128. Nogueira L, Wang L, Fine SW, et al. Focal treatment or observation of prostate cancer: pretreatment accuracy of transrectal ultrasound biopsy and T2-weighted MRI. Urology. 2010;75:472-477.

129. Ikonen S, Karkkainen P, Kivisaari L, et al. Magnetic resonance imaging of clinically localized prostatic cancer. J Urol. 1998;159:915-919.

130. 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 tumour volume: correlation with radical prostatectomy findings. J Urol. 2006;176:2432-2437.

131. Cornud F, Beuvon F, Thevenin F, et al. [Quantitative dynamic MRI and localisation of non-palpable prostate cancer]. Prog Urol. 2009;19:401-413.

132. H, Sugimura K, Kaji Y, et al. Conventional MRI capabilities in the diagnosis of prostate cancer in the transition zone. AJR Am J Roentgenol. 2006;186:729-742.

133. Singla A, Deep N, Naik S, Mohakud S, Nayak P, Sable M. Correlation of multiparametric MRI with histopathological grade of peripheral zone prostate carcinoma. J Cancer Res Ther. 2023 Jan 1;19(Suppl 2).

134. Watanabe, et al. Thörmer G, Otto J, Horn L-C, Garnov N, Do M, Franz T, et al. Non-invasive estimation of prostate cancer aggressiveness using diffusion-weighted MRI and 3D proton MR spectroscopy at 3.0 T. Acta Radiol. 2014;.

135. Panebianco V, Sciarra A, Ciccariello M, et al. Role of magnetic resonance spectroscopic imaging ([(1)H]MRSI) and dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) in identifying prostate cancer foci in patients with negative biopsy and high levels of prostate-specific antigen (PSA). Radiol Med (Torino) 2010;115:1314-13.

136. Yuen JSP, Thng CH, Tan PH, et al. Endorectal magnetic resonance imaging and spectroscopy for the detection of tumor foci in men with prior negative transrectal ultrasound prostate biopsy. J Urol. 2004;171(4):1482-1486.

137. Amsellem-Ouazana D, Younes P, Conquy S, et al. Negative prostatic biopsies in patients with a high risk of prostate cancer: is the combination of endorectal MRI and magnetic resonance spectroscopy imaging a useful tool? A preliminary study. Eur Urol. 2005;47(5):582-586.

138. Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Goldman DA, et al. Characterization of prostate cancer with MR spectroscopic imaging and diffusion-weighted imaging at 3 Tesla. Magn Reson Imaging. 2019;55:93-102.

139. Reinsberg SA, Payne GS, Riches SF, et al. Combined use of diffusion-weighted MRI and 1H MR spectroscopy to increase accuracy in prostate cancer detection. AJR Am J Roentgenol. 2007;188(1):91-98.