Araştırma Makalesi / *Research Article*

İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi (Medical Journal of İzmir Hospital) 25 (4): 377-385, 2021

PROSTAT BEZİNİN FARMAKOKİNETİK ANALİZİ VE BENİGN-MALİGN HASTALIKLAR İLE FARMOKOKİNETİK PARAMETRELERİN KORELASYONU

PHARMACOKINETIC ANALYSIS OF THE PROSTATE GLAND, AND CORRELATION OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS WITH BENIGN-MALIGN DISEASES

Gülşen YÜCEL OĞUZDOĞAN[1] Zehra Hilal ADİBELLİ[1] Ertuğrul ŞEFİK[2]
Hülya MOLLAMEHMETOĞLU[1] İbrahim Halil BOZKURT[2] Enver VARDAR[3]
Bülent GÜNLÜSOY[2]

[1]SBÜ, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir
[2]SBÜ, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir
[3]SBÜ, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

Anahtar Sözcükler: MpMRG, PI-RADSv2.1, prostat adenokanseri, ISUP, farmakokinetik analiz
Keywords: MpMRI, PI-RADSv2.1, prostate adenocarcinoma, ISUP, pharmacokinetic analysis

Yazının alınma tarihi: 07.09.2021 Kabul tarihi: 21.10.2021 Online basım: 15.12.2021

ÖZ

Giriş: *Bu prospektif çalışmanın amacı, kantitatif-semikantitatif multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (MpMRG) parametrelerinin prostat kanserini (PKa) benign prostat lezyonlarından ayırt etmedeki katkısını değerlendirerek, kanserin patolojik derecesi (ISUP skoru) ile korelasyonunu incelemektir.*

Gereç ve Yöntem: *Prospektif çalışmaya Nisan-Aralık 2019 tarihleri arasında MpMRG yapılmış, transrektal ultrasonografi eşliğinde kognitif füzyon biyopsisi (TRUS-CF Bx) ile tanı alan hastalar dahil edildi. MpMRG görüntüleri, iki radyolog tarafından PI-RADSv2.1 klavuzuna göre biyopsi öncesinde değerlendirilmiştir. Histopatolojik sonuçların farmakokinetik parametreler ile korelasyonu değerlendirildi. Normal periferik zon (PZ) ve lezyonlara ait kantitatif ve semikantitatif parametreler (Ktrans, Kep, Ve, iAUC, chi2, W-in, W-out, TTP, AT, PEI, iAUC) incelendi. Gleason Skoru (GS) ≥6 olan lezyonlar PKa olarak kabul edildi.*

Bulgular: *Çalışmaya toplam 84 hasta, 106 lezyon dahil edildi. Tüm malign lezyonlarda ISUP gradelerine göre sırasıyla 1-2-3-4-5 gruplarda %37,2, %13,9, %13,9, %13,9, %20,9 dağılım izlendi. Farmakokinetik analizde Ktrans ve Kep ortalaması kanser grubunda en yüksek bulundu. Chi2 değeri kanser grubunda en yüksekti. W-in değeri benign prostatik dokuda en yüksek, normal PZ'de en düşüktü. W-out değeri kanser grubunda en düşük ölçülmüştür. TTP değeri kanser grubunda en düşük ve normal PZ'de en yüksek bulundu. AT prostatit grubunda en yüksekti. PEI değeri benign prostatik doku grubunda en yüksek bulunmuştur. PKa olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında PKa'da Ktrans, Kkep ve Chi2 değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Kantitatif ve semikantitatif parametrelerin ortalamaları açısında ISUP grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.*

Sonuç: *PI-RADSV2.1 skorlama sistemi prostat kanseri şüphesi olan hastalarda tanı ve tedavi kararında oldukça etkilidir. PI-RADS, farmakokinetik analizlerin skorlamada daha etkin kullanılarak uluslararası standartlar getirilmesi ile gelecekteki sürümlerinde gelişmeye devam edecektir.*

SUMMARY

Introduction: *The aim of this prospective study is to evaluate the contribution of quantitative and semi-quantitative parameters of multiparametric magnetic resonance imaging in distinguishing prostate cancer (PCa)*

from benign lesions and to examine the relationship between pathological cancer grade (ISUP score) and quantitative and semi-quantitative parameters.

***Material and Method**: Patients who underwent MpMRI and then TRUS-guided cognitive fusion biopsy were included in this prospective study. The MpMRI images were evaluated by two radiologists, based on PI-RADSv2.1 guideline before the biopsy. Quantitative and semi-quantitative parameters (Ktrans, Kep, Ve, iAUC, chi2, W-in, W-out, TTP, AT, PEI, iAUC*), of normal peripheral zone(PZ) and lesions, were recorded. Correlation of the histopathological results with pharmacokinetic parameters were evaluated. The lesions with a pathological GS of ≥6 were considered as malignant.*

***Results:** A total of 84 patients and 106 lesions were included in this study. In all malignant lesions, a distribution of 37.2%, 13.9%, 13.9%, 13.9%, and 20.9% was observed in 1-2-3-4-5 groups, respectively, according to ISUP grades. Pharmacokinetic analysis proved that Ktrans and Kep mean values were highest in the PCa. The Chi2 value was the highest in the cancer group. The W-in value was the highest in benign prostatic tissue and the lowest in the normal PZ. The W-out value was the lowest in the PCa. The TTP value was the lowest in the PCa and the highest in the normal PZ. AT was the highest in the prostatitis group. PEI was found to be the highest in benign prostatic tissue group. Ktrans, Kep and Chi2 values were significantly higher in cancer group when the PCa and the non-PCa were compared. No statistically significant difference was found between ISUP groups in terms of means of all parameters.*

***Conclusion**: PI-RADSV2.1 scoring system is very effective in the diagnosis and treatment decision of patients with suspected prostate cancer. PI-RADS is expected to evolve in the future versions, with setting up the international standards for pharmacokinetic analysis in MpMRI.*

GİRİŞ

Prostat kanseri (PKa), dünyada erkeklerde en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci nedenidir (1). PKa'nın düşük dereceli organa sınırlı tümörlerden, hızla metastaz yapan agresif invaziv tümörlere kadar uzanan geniş bir spektrumu vardır. Klinik önemi olmayan kanser hastalarında radikal tedaviye sekonder ortaya çıkan yan etkileri önlemek için alternatif olarak aktif izlem giderek daha fazla kabul görmektedir (2). Bu nedenle, Gleason skoru(GS) 6 tümörler gibi "sessiz hastalık" olarak ifade edilen lezyonlar ile yüksek dereceli PKa ayrımının yapılmasına yönelik çalışmalar mevcuttur (3). Bu amaçla ileri görüntüleme yöntemlerine ve hedefe yönelik biyopsilere ihtiyaç duyulmuştur. Günümüzde, multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme (MpMRG) ile; anatomik ve fonksiyonel değerlendirme yapılarak hedefe yönelik biyopsi ve tedavi planlanabilmektedir (4). MpMRG verilerinin daha objektif olarak değerlendirilebilmesi için kantitatif ve semikantitatif modellerin geliştirilmesi; bu modellerden elde edilen verilerin PI-RADS'ın subjektif olarak değerlendirilen sinyal skorlaması ile yorumlanması raporlama standardizasyonuna katkı sağlayabilir. MpMRG'de saptanan lezyonların malignite riskini ve biyolojik agresifliğini tahmin etmek için kullanılabilecek kantitatif ve semikantitatif parametreler ve olası eşik değerleri kullanılabilir(3,5).

Bu prospektif çalışmanın amacı, kantitatif ve semikantitatif parametrelerin PKa'yı benign lezyonlardan ayırt etmemize olan katkısının değerlendirilmesi, patolojik tanının noninvaziv olarak öngörülebilirliğinin ve kanserlerin patolojik derecesi (ISUP skoru) ile bu parametrelerin korelasyonunun araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif tek merkezli çalışmada, 2019 Nisan-Aralık arasında PKa tanısı için MpMRG yapılan ardışık 166 hasta değerlendirildi. Bu çalışma için 16.01.2019 tarihinde etik kurul onayı alındı(Karar No:01). Tüm hastalardan onam alınmıştır. Değerlendirme için görüntü kalitesi uygun olan ve hastanemizde transrektal ultrasonografi eşliğinde kognitif füzyon biyopsisi (TRUS-CF-Bx) ile tanısı konulan 84 hastanın 106 lezyonu çalışma grubuna alındı. Çalışmada incelenen MpMRG, 1.5T Siemens Magnetom Aera MRG cihazında PI-RADSv 2.1'de önerilen protokollere uygun olarak yapıldı. DKG'de kontrast maddenin otomatik enjektör ile IV yoldan verilmesi ile tüm prostatı dahil ederek 7sn'de bir olmak üzere 3.5 mm kesit kalınlığında aksiyel kesitler elde olundu. MpMRG görüntüleri, iki radyolog tarafından PI-RADSv2.1 klavuzu temel alınarak, biyopsi öncesinde değerlendirilmiş olup PI-RADS skoru konsensus ile belirlenmiştir. TRUS-CF-Bx, MpMRG'da tanımlanan ve sektör

haritası üzerinde işaretlenmiş odaklar ile korele edilerek yapılmaktadır. GS≥6 olan lezyonlar malign kabul edildi. Histopatolojik bulgular prospektif olarak ölçülmüş farmokokinetik parametreler ile karşılaştırıldı.

Farmokokinetik Analiz

Farmakokinetik analizde SYNGO.VIA iş istasyonunda SYNGO.MR E11 yazılımı kullanıldı. Kantitatif ve semikantitatif değerlendirmede normal periferik zon(PZ) ve lezyonlara ait Ktrans, Kep, Ve, iAUC, Chi2, W-in, W-out, TTP, AT, PEI, iAUC* değerleri kaydedildi. Her bir lezyondan ve karşılaştırma amaçlı iki radyoloğun konsensusu ile belirlenen homojen sinyal gösteren lezyonsuz normal periferik zondan (normal PZ) üçer ölçüm alınarak ortalama değerler kaydedildi. Ölçüm yapılan ortalama ROI alanı 15 mm^2 idi. Semi-kantitatif analizde lezyonun sinyal intensitesinin zamana karşı değişim kinetiği incelendi. Maksimum kontrastlanma değeri(PEI), maksimum kontrastlanma zamanı(TTP), akselerasyon zamanı(AT), kontrast tutulum hızı (W-in), kontrast yıkanma hızı (W-out), eğri altı alan (AUC) değerleri ölçüldü (6–9). Kantitatif DKG analizinde ise kontrast madde konsantrasyonu-zaman eğrileri kullanıldı ve tümoral perfüzyon, volüm parametreleri ve Ktrans, KKep gibi hız sabiti değerleri elde edildi. Ktrans, plazmadan ekstravasküler ekstrasellüler sıvıya (EES/lezyona) kontrast madde difüzyonunu tanımlar. KKep, Ekstrasellüler alandan (lezyondan) vasküler alana geri akım hızını tanımlar. Ve, EES hacim fraksiyonu: interstisyel hacim fraksiyonudur (6,7,9). "Standart Model" olarak da bilinen Toft Modeli gibi farmakokinetik modeller dokuyu besleyen arterdeki intraarteryel kontrast madde konsantrasyonunun zamanla değişimini gösteren Arteriel Input Function(AIF) değerini kullanır(10). AIF popülasyon ortalaması olarak standart bir değer alınabilir veya her bir olgu için spesifik olarak (bireysel AIF) görüntü alanındaki bir arterden veya referans dokudan hesaplanabilir (8,10). Biz çalışmamızda standart AIF değeri kullandık.

İstatiksel Yöntem

Tanımlayıcı analizlerde sürekli değişkenler ortalama±standard deviasyon ya da ortanca(25-75.persantil) olarak, kategorik değişkenler ise yüzde (%) olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Verilerin dağılımı normal olduğunda iki grup karşılaştırmasında t-testi, non-parametrik koşullarda Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla kategori arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA ya da non-parametrik karşılığı olan Kruskall-Wallis testi kullanılmıştır. İki sürekli değişken arasındaki ilişkinin gücü spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Buna göre elde edilen korelasyon katsayısı (r) değeri r<0.2 ise çok zayıf ilişki ya da korelasyon yok, 0,2-0,4 arasında ise zayıf korelasyon, 0,4-0,6 arasında ise orta şiddette korelasyon, 0,6-0,8 arasında ise yüksek korelasyon, 0,8< ise çok yüksek korelasyon olduğu yorumu yapılır. Elde edilen değişkenlerin prostat kanserine tanı koymadaki başarılarını değerlendirmek ve kesim noktalarını belirlemek için ROC analizi yapılmıştır. SPSS 22.0 ve MEDCALC programları kullanılmıştır. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 84 olgunun ortalama yaş, PSA, prostat hacmi ve PSAd değerleri sırasıyla 63.5±7.5yıl, 11.68±17.34ng/ml, 62.4±38.08cm^3 ve 0.23±0.39ng/ml^2 idi. İncelenen 106 lezyonun 26'sı benign prostatik doku, 36'sı prostatit, 43'ü adenokanser, 1'i HGPIN tanısı aldı. Malign lezyonların %65,11'i PZ'de, %13,95'i TZ'de yerleşmiş, %20,93'ü zonal anatomiyi aşmış yaygın kanserlerdi. PKa grubunda ortalama yaş, serum PSA, prostat hacmi ve PSAd sırasıyla 65.24±7.90, 15.24±24.12, 46.11±29.21, 0.37±0.55'tir. PKa olmayan grupta ise sırasıyla 62.07±6.90, 8.75±7.52, 75.94±39.51, 0.13±0.121'dir. PKa varlığına göre prostat hacmi ve PSAd'nin malign-benign hastalık ayrımında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0.001 ve p<0,001). Yaş ve PSA değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0.053 ve p=0.259).

Tüm malign lezyonlarda ISUP gradelerine göre sırasıyla 1-2-3-4-5 gruplarda %37,2, %13,9, %13,9, %13,9, %20,9 dağılım izlendi. PI-RADSv2.1 skorlarının artışı ile patoloji ISUP skorlarının artışı arasında pozitif korelasyon bulunmuş olup, korelasyon değeri ile 0,814'dir (*p*<0,001). PI-RADS3 lezyonların %22,2'si PKa

(ISUP-1) tanısı almıştır. ISUP>1 grubunda tüm lezyonların (27lezyon) PI-RADS skorları 4-5 olarak değerlendirilmişti. PI-RADS3 gruptaki malign lezyonlarda ISUP>1 patoloji görülmedi. Patoloji'de olguların %25,47'inde ISUP>1 PKa izlenmiş olup; PI-RADS skorlamasında olguların %40,56'ü PI-RADS4-5 olarak değerlendirilmiştir.

Hasta yaşı, PSA ortalaması, prostat hacmi, PSAd, Ktrans ve KKep değerleri arasındaki ilişkinin gücü korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmede yaş PSA ortalaması ile düşük düzeyde pozitif yönde (r=0,308, p=0,004); KKep değeri ile düşük düzeyde ve negatif yönde ilişki göstermiştir (r=-0,343, p=0,003). PSA ile prostat hacmi arasında pozitif yönde zayıf (r=0,275, p=0,011); PSAd ile pozitif yönde orta şiddette (r=0,617, p<0,001); KKep ile negatif yönde zayıf (r=-0,251, p=0,031) ilişki saptanmıştır. Prostat hacmi ile PSAd arasında negatif yönde orta şiddette ilişki (r=-0,502, p<0,001) saptanmıştır. Ktrans ile KKep, Normal PZ Ve, W-in, AT arasında pozitif yönde orta şiddette (sırasıyla r=0.595, p<0,001; r=0,597, p= <0,001; r=0,447, p=0,001; r=0,505, p<0,001;) ve TTP arasında pozitif yönde zayıf şiddette (r=0,382, p=0,006,); W-out ile negatif yönde orta şiddette (r=-0,426, p=0,005) ilişki saptanmıştır. KKep ile Normal PZ Ve ve Chi2 arasında pozitif yönlü zayıf ve çok zayıf (r=0.333, p=0.004; r=0.084, p=0.544), W-out ve TTP arasında negatif yönlü zayıf ilişki (r=-0,311, p=0,038; r=-0,331, p=0,016) saptanmıştır. Chi2 ile W-in arasında pozitif yönde zayıf (r=0,330, p=0,006) ve PEI ile arasında pozitif yönde orta şiddette (r=0,512, p<0,001) ilişki saptanmıştır. W-in ile W-out ve PEI arasında pozitif yönde orta şiddette (r=0,494, p<0.001; r=0.586, p<0.001) ve TTP arasında negatif yönde yüksek şiddette (r=-0,750, p<0,001) ilişki saptanmıştır.

Normal PZ, benign prostatik doku, prostatit ve PKa odaklarından ölçülen farmokokinetik parametrelerin analizi Tablo.1'de gösterilmektedir. Ktrans ortalaması PKa'da en yüksek ve normal PZ'de en düşük bulundu. Ktrans için AUC=0,591 (0,456-0,727), cut-off değeri 0,102 için sensitivite %71 ve spesifite %45 olarak bulunmuştur. Cut-off değeri 0,148 sensitivite %50 ve spesifite %59 olarak bulunmuştur. KKep ortalaması PKa'da en yüksek ve normal PZ'de en düşük bulundu. KKep için AUC=0,633 (0,503-0,764) cut-off değeri 0,410 için sensitivite %85 ve spesifite %28 olarak belirlenmiştir. Cut-off değeri 0,578 için sensitivite %62 ve spesifite %61 olarak belirlenmiştir. Ve ortalamaları tüm gruplarda benzer olarak ölçülmüştür. Kantitatif analizde AUC benign prostatik doku ve PKa'da benzer ve yüksek düzeyde, normal PZ en düşük bulunmuştur. Chi2, PKa grubunda en yüksekti. Diğer gruplarda birbirine yakın bulundu. W-in değeri benign prostatik doku grubunda en yüksek, PKa'da en düşük olarak ölçüldü. W-out değeri PKa grubunda en düşük ölçülmüştür.TTP değeri PKa'da en düşük ve normal PZ'de en yüksek bulundu. AT prostatit grubunda en yüksek, normal PZ'de en düşük olarak ölçülmüştür. PEI değeri benign prostatik doku grubunda en yüksek bulunmuş olup normal PZ grubunda ise en düşüktür. Semikantitatif parametreler için eğri altında kalan değerlendirildiğinde (AUC*) prostatit grubunda en yüksek değerler ölçülmüştür. PKa olan grup ile kanser olmayan grup karşılaştırıldığında PKa'da Ktrans, KKep ve Chi2 değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Diğer parametrelerin ortalalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 2). Kantitatif ve semikantitatif parametrelerin ortalamaları açısında ISUP grupları arasında ve ISUP 1 ile ISUP>1 arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

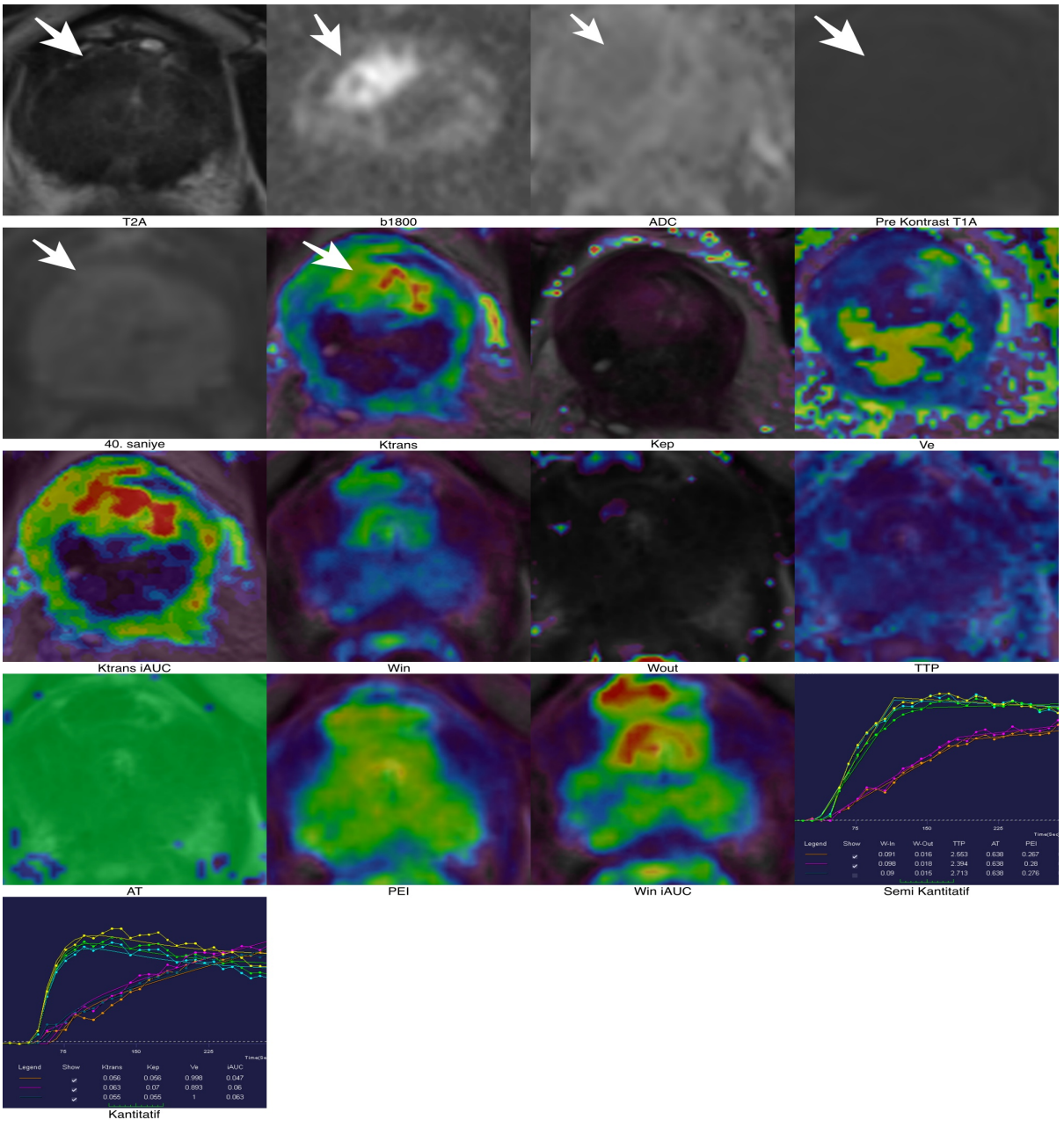
Tablo 1. Normal PZ, benign prostatik doku, prostatit ve prostat kanseri odaklarından ölçülen farmokokinetik parametrelerin analizi

Değişkenler		Normal periferik zon	Benign prostatik doku	Prostatit	Prostat Kanseri	p	p*
Ktrans	Ortalama±SD	0.080±0.0578[A]	0.151±0.075	0.122±0.060	0.171±0.100[B]	0.07	<0.001
	Ortanca (25p-75p)	0.068 (0.043-0.100)	0.13 (0.0917-0.2033)	0.133 (0.077-0.17)	0.148 (0.087-0.241)		
Kkep	Ortalama±SD	0.469±0.284	0.594±0.278	0.543±0.22	0.713±0.33	0.067	<0.001
	Ortanca (25p-75p)	0.392 (0.293-0.573)	0.556 (0.347-0.828)	0.550 (0.370-0.680)	0.663 (0.425-0.928)		
Ve	Ortalama±SD	0.214±0.155	0.271±0.089	0.226±0.076	0.238±0.104	0.466	0.570
	Ortanca (25p-75p)	0.180 (0.119-0.265)	0.2733 (0.1950-0.3235)	0.247 (0.179-0.280)	0.2242 (0.163-0.307)		
AUC	Ortalama±SD	0.084±0.064 [A]	0.169±0.09	0.131±0.07	0.168±0.095	0.223	<0.001
	Ortanca (25p-75p)	0.073 (0.040-0.1025)	0.140 (0.100-0.0230)	0.137 (0.077-0.190)	0.148 (0.100-0.307)		
Chi2	Ortalama±SD	0.050±0.037	0.051±0.017	0.049±0.022	0.067±0.046	0.522	0.123
	Ortanca (25p-75p)	0.040 (0.030-0.0533)	0.053 (0.032-0.065)	0.050 (0.030-0.063)	0.047 (0.033-0.093)		
W-in	Ortalama±SD	0.145±0.121 [A]	0.266±0.171	0.229±0.138	0.258±0.158	0.815	<0.001
	Ortanca (25p-75p)	0.117 (0.062-0.173)	0.247 (0.107-0.330)	0.195 (0.148-0.305)	0.226 (0.125-0.360)		
W-out	Ortalama±SD	0.0074±0.0189	0.0024±0.022	0.0058±0.019	0.0017±0.044	0.666	0.797
	Ortanca (25p-75p)	0.0033 (0.000-0.0167)	0.001 (-0.02-0.023)	0.010 (-0.010-0.013)	0.0033 (-0.0183-0.0100)		
TTP	Ortalama±SD	1.257±0.642	1.13±0.64	1.17±0.68	0.99±0.44	0.693	0.227
	Ortanca (25p-75p)	1.14 (0.790-1.588)	0.80 (0.738-1.58)	1.00 (0.74-1.23)	0.878 (0.650-1.28)		
AT	Ortalama±SD	0.332±0.313 [A]	0.565±0.091	0.610±0.232	0.4915±0.25858	0.397	0.001
	Ortanca (25p-75p)	0.290 (0.00-0.615)	0.583 (0.437-0.638)	0.583 (0.437-0.837)	0.588 (0.186-0.700)		
PEI	Ortalama±SD	0.190±0.098[C]	0.492±0.652	0.251±0.082	0.2498±0.10676	0.487	<0.001
	Ortanca (25p-75p)	0.163 (0.130-0.243)	0.278 (0.227-0.382)	0.246 (0.207-0.306)	0.245 (0.174-0.347)		
AUC*	Ortalama±SD	0.085±0.067	0.155±0.089	0.224±0.353	0.144±0.08018[D]	0.919	0.005
	Ortanca (25p-75p)	0.070 (0.043-0.110)	0.143 (0.078-0.201)	0.157 (0.095-0.194)	0.136 (0.083-0.201)		

[A]Benignprostatik doku, Prostatit ve Prostat kanseri grubundan anlamlı olarak düşük [B]Benignprostatik doku ve Prostatit grubundan anlamlı olarak yüksek [C]Prostatit ve Prostat kanserinden anlamlı olarak düşük [D] Normal gruptan anlamı olarak yüksek p: benignprostatik doku, prostatit ve kanser arasında 3'lü karşılaştırma p*: normal periferikzon, benignprostatik doku, prostatit ve kanser arasında 4'lü karşılaştırma

Tablo 2. Prostat kanseri varlığına göre farmokokinetik parametrelerin ortalama değerleri

Değişkenler	PKa grubu	PKa olmayan grup	p değeri
Ktrans	0.171±0.100	0.129±0.064	0.037
Kkep	0.712±0.233	0.555±0.325	0.022
Ve	0.2379±0.105	0.2375±0.080	0.984
AUC	0.168±0.096	0.141±0.076	0.189
Chi2	0.0675±0.04602	0.0499±0.02057	0.046
W-in	0.258±0.15783	0.2363±0.14502	0.559
W-out	0.0017±0.04435	0.005±0.01973	0.710
TTP	0.9858±0.43832	1.1581±0.66219	0.218
AT	0.4915±0.25858	0.5976±0.20497	0.137
PEI	0.2498±0.10676	0.3133±0.34135	0.317
AUC*	0.144±0.08018	0.2061±0.30746	0.272



Resim 1. 68 yaşında, serum PSA: 6.47, prostat volüm: 40 cc, PSAd: 0.162, patoloji: Prostat kanseri GS 5+5 ISUP:5 (TZ invazyonu ve ekstraprostatik yayılım +) T2A görüntülerde sağ PZ'de belirgin hipointens alan izlenmektedir. DAG'de bu alanlarda belirgin difüzyon kısıtlanması izlendi. DKG'de erken kontrastlanma izlendi. PI-RADS: 5 Lezyondan ve T2A'da homojen görünen bir alandan yapılan kantitatif ve semikantitatif parametreler incelendiğinde renk haritalarında tanımlanan alanın farklı renklerde temsil edildiği görülmüştür. Lezyonda tip 3 ve normal PZ(pembe, turuncu, lacivert)'de tip 1 eğri izlenmiştir. Lezyondan elde edilen ölçümlerde (mavi, yeşil, sarı) daha yüksek değerler elde edilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda serum PSA'nın benign malign hastalık ayrımında anlamlı fark göstermediği ancak yaş ile PSA'nın düşük düzeyde pozitif yönde ilişkisi olduğu saptandı. PSAd'nin ise PKa grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p<0,001). Ayrıca serum PSA ile prostat hacmi arasında düşük düzeyde pozitif yönde ilişki olduğu gösterilmiş olup bu sonuç PSAd'nin PSA'ya göre daha önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde prostat hacmi ile PKa arasında ters ilişki bulunmuştur (12). Greer ve ark(13), PI-RADS skoru arttıkça malignite sıklığının arttığını göstermiştir. Çalışmamızda PI-RADS skorları ile ISUP

grade korelasyonu yapıldığında iki ölçüm yöntemi arasında uyumsuzluk olmadığı görülmektedir. Ancak çalışmamızda lezyonların %25,47'inde GS≥7 PKa görülürken; PI-RADS skorlamasında %40,56'ü PI-RADS 4-5 olarak skorlanmıştır. PI-RADSv2.1'in de geliştirilmeye ihtiyaç duyduğu açıktır ve yapılacak sonraki araştırmalar bu yönde katkılar sağlayacaktır.

PKa'da neoanjiyogeneze sekonder oluşan damarların permeabiliteleri yüksektir. DKG'de PKa sıklıkla normal prostat dokusundan daha erken ve yoğun kontrastlanma, ardından nispeten hızlı kontrast yıkanması gibi malign dokuların tipik farmakokinetik özelliklerini gösterir(8,10,13). Ancak PKa'nın kontrastlanma kinetiği oldukça değişken ve heterojendir. DKG'nin, konvansiyonel sekanslara eklendiğinde PKa tanısında doğruluğu arttırdığı ve kullanılan kantitatif parametrelerin PZ kanserlerinin biyolojik agresivitesini öngörebileceği gösterilmiştir(6). Rosenkrantz ve ark. DKG'nin nodüler olmayan, infiltran seyreden lezyonları ayırt etmede diğer konvansiyonel sekanslara göre daha önemli rol oynadığını göstermiştir(16).Literatürde PKa ile Ktans ve KKep arasında pozitif yönde ve güçlü korelasyon olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur(7). Ancak normal PZ için bu değerlerin birbiri ile olan ilişkisini değerlendiren bir çalışma mevcut değildir. Bu parametrelerin normal dokuda kendi içlerinde genel olarak zayıf ve orta düzeyde korelasyon göstermelerinin farmakokinetik analizin standardizasyonunu zorlaştıran bir faktör olduğunu düşünüyoruz.

DKG'nin kantitatif analizi bir çok çalışmaya konu edilmiş olup özellikle kanser ile benign dokunun ayırt edilmesinde hangi parametrelerin daha etkili olduğunu araştırılmaktadır. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, normal PZ dokusunun; benign prostatik doku, prostatit ve PKa'nın kontrastlanma özelliklerinde farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Periferik zonda PKa'da Ktrans, KKep, Chi2 ve W-in değeri benign dokular ile karşılaştırıldığında daha yüksek olup daha önce yapılan çalışmalar ile uyumludur(tablo.1)(17,18). PKa'da W-out, TTP, AT, PEI değeri ve zaman sinyal eğrisinde eğri altında kalan alan benign dokulara kıyasla daha düşüktü (Tablo.2). Chen ve ark. Ktrans ve KKep değerinin PKa dokusunda anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir, Ve değerinde ise malign ve benign dokular arasında anlamlı fark saptamamışlardır (19). Çalışmamızda; Ktrans ve KKep değerleri benign durumlarda daha düşük bulunmuş olup PKa ve normal PZ ayrımında yüksek tanısal doğruluk göstermiştir(p<0,001). Başka bir çalışmada GS≥7 malign lezyonlar, GS<7 lezyonlara kıyasla daha düşük TTP değeri göstermiştir. W-out değerleri arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır(20). Bizim çalışmamızda da TTP'nin PKa'da benign gruplara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Daha önce yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızda da olduğu gibi Ve değerinde malign ve benign dokular arasında anlamlı fark saptanmamıştır (35,37). Ocak ve ark. çalışmasında DKG verileri prostatit için incelendiğinde bu lezyonların yarısının yanlış pozitif yoruma neden olan erken kontrastlanma ve W-out gösterdiği görüldü. Ktrans, Kep ve AUC değerleri için ise, PKa ile oldukça yakın değerler elde edilmiştir(23). Çalışmamızda PKa ile prostatitleri ayırt edebilecek farmokokinetik parametre saptayamadık.Ocak ve ark.(23) çalışmasında Ktrans, KKep ve AUC kanserli dokular için sağlıklı bir PZ'e göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu çalışmada, DKG-MRG'nin PKa tanısında doğruluğu artırdığı ve Ktrans ve Kkep ile tanısal performansın geliştirebileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte malign ve benign PZ lezyonlarında parametreler önemli derecede örtüşmüştür ve bu parametreler için mutlak bir cut-off değeri belirlemenin zor olduğu belirtilmiştir. PKa için; Peng ve ark.(18) Ktrans cut-off değerini 0,257, Sung ve ark.(24) ise KKep cut-off değerini 0,353 olarak bildirmişlerdir. PKa tanısı için; Cho ve ark.(21) çalışmalarında Ktrans cut-off değerini 0,184,KKep cut-off geşerini 0,695 (sensitivite %83, spesifisite %77) olarak bildirmişlerdir. Farmakokinetik parametrelerin, PKa'nın tanısı ve agresifliğinin değerlendirilmesinde yararlı olduğu kanıtlanmıştır ancak evrensel cut-off değerler belirlenememiştir. Literatürde farmakokinetik parametreler ile ilgili çalışmalarda malign ve benign lezyonlardan elde edilen verilerin ortalama değerleri çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bu farklılıkların nedenleri hakkında MpMRG çekim protokol farklılıkları, kullanılan kontrast maddenin özellikleri, hasta popülasyonunun özellikleri, kullanılan AIF değerleri vb tartışılmaktadır(19). DKG'nin etkinlik ve faydalarının daha fazla ortaya konabilmesi için, DKG tekniğinin ve bunu analiz etmek için kullanılan farmakokinetik modellerin standartizasyonuna ihtiyaç vardır.

Vos ve ark. Ktrans ile GS arasındaki pozitif korelasyon olduğunu bildirmişler ve DKG'nin prostat kanserinin biyolojik agresiflik derecesi tespit edilebileceğini belirtmişlerdir(25). Padani ve ark. ve Chen ve ark. da Ktrans ve KKep değerinin PKa ile benign prostat dokusu ayrımında faydalı olduğunu ancak bu parametrelerin tümör grade ile anlamlı ilişkili göstermediğini bildirmişlerdir (17,19). Oto ve ark. PKa'da, KKep ile GS ve diğer perfüzyon parametreleri arasında orta derecede bir korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir(26). Peng ve ark. Ktrans'ın GS ile orta derecede anlamlı ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir(18). Ancak bizim çalışmamızda farmakokinetik parametreler ile ISUP grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Kısıtlılıklarımızın ilki doku tanısı için TRUS-CF-Bx'in kullanılmış olmasıdır. Bu çalışma tek merkezde ve 1,5T MRG ile yapıldı. Merkezler arası protokol ve cihaz farklılıkları sonuçları etkileyebilir. Hastaların kiloları, yaşları ve eşlik eden hastalık gibi farklılıkların farmakokinetik model ile hesaplanan parametreleri etkileyebileceğini düşünüyoruz. Ayrıca farmakokinetik modelin ve AIF değerinin seçimi de çalışmalar arasında farklılıklar göstermekte olup sonuçların genellenmesini ve karşılaştırılmasını güçleştirmektedir.

SONUÇ

MpMRG ve PI-RADSV2.1 skorlama sisteminin yüksek NPD ve sensitivitesi ile biyopsi yapılacak hasta ve lezyon seçimine yön verdiğini ve tanısal doğruluğu artırdığı görülmektedir. MpMRG'nin tümör agresivitesini öngörebileceği ve düşük riskli hastaların aktif izleminde giderek önem kazanacağı bilinmektedir. Bu çalışmada sunulan sonuçların, MpMRG'den elde edilen kantitatif ve semikantitatif parametreler için tümör ve normal prostat değerlerinin standardizasyonuna katkıda bulunacağını düşünüyoruz. PI-RADS; kantitatif-semikantitatif analizlerin skorlamada daha etkin kullanılarak uluslararası standartlar getirilmesi ile gelecekteki sürümlerinde gelişmeye ve değişmeye devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics 2021. CA Cancer J Clin 2021; 71(1): 7–33.
2. Drost FJH, Rannikko A, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Remmers S et al. Can active surveillance really reduce the harms of overdiagnosing prostate cancer? A reflection of real life clinical practice in the PRIAS study. Transl Androl Urol 2018; 7(1): 98–105.
3. Dinh AH, Melodelima C, Souchon R, Lehaire J, Bratan F, Florence ML et al. Quantitative analysis of prostate multiparametric MR images for detection of aggressive prostate cancer in the peripheral zone: A multiple imager study. Radiology 2016; 280(1): 117–27.
4. ACR. Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS). Am Coll Radiol [Internet] 2015;
5. Seitz M, Stanislaus P, Stief C. Detection of prostate cancer: Quantitative multiparamotric mr imaging models developed using registered correlative histopathology. MMW Fortschr Med 2008; 150(28–31): 1–12.
6. Verma S, Turkbey B, Muradyan N, Rajesh A, Cornud F, Haider MA et al. Overview of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and management. Am J Roentgenol. 2012; 198(6): 1277–88.
7. Sanz-Requena R, Martí-Bonmatí L, Pérez-Martínez R, García-Martí G. Dynamic contrast-enhanced case-control analysis in 3T MRI of prostate cancer can help to characterize tumor aggressiveness. Eur J Radiol 2016; 85(11): 2119-26.
8. Hansford BG, Peng Y, Jiang Y, Vannier MW, Antic T, Thomas S et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging curve-type analysis: Is it helpful in the differentiation of prostate cancer from healthy peripheral zone? Radiology 2015; 275(2): 448-57.
9. Franiel T, Hamm B, Hricak H. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer. Eur Radiol 2011; 21(3): 616–26.
10. Paudyal R, Poptani H, Cai K, Zhou R, Glickson JD. Impact of transvascular and cellular-interstitial water exchange on dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging estimates of blood to tissue transfer constant and blood plasma volume. J Magn Reson Imaging 2013; 37(2): 435-44.
11. Fennessy FM, Mckay RR, Beard CJ, Taplin ME, Tempany CM. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in prostate cancer clinical trials: Potential roles and possible pitfalls. Transl Oncol 2014; 7(1): 120-9.
12. Al-Khalil S, Ibilibor C, Cammack JT, de Riese W. Association of prostate volume with incidence and aggressiveness of prostate cancer. Res Reports Urol 2016; 8: 201-5.

13. Greer MD, Shih JH, Lay N, Barrett T, Bittencourt LK, Borofsky S et al. Validation of the dominant sequence paradigm and role of dynamic contrast-enhanced imaging in Pi-RADS version 2. Radiology 2017; 285(3): 859–69.

14. Alonzi R, Padhani AR, Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. Eur J Radiol 2007; 63(3): 335-50.

15. Ream JM, Doshi AM, Dunst D, Parikh N, Kong MX, Babb JS et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of the prostate: An intraindividual assessment of the effect of temporal resolution on qualitative detection and quantitative analysis of histopathologically proven prostate cancer. J Magn Reson Imaging 2017; 45(5): 1464-75.

16. Rosenkrantz AB, Taneja SS. Radiologist, be aware: Ten pitfalls that confound the interpretation of multiparametric prostate MRI. American Journal of Roentgenology 2014; 202: 109-20.

17. PADHANI AR, GAPINSKI CJ, MACVICAR DA, PARKER GJ, SUCKLING J, REVELL PB et al. Dynamic Contrast Enhanced MRI of Prostate Cancer: Correlation with Morphology and Tumour Stage, Histological Grade and PSA 2000; 55(2): 99–109.

18. 18. Peng Y, Jiang Y, Yang C, Brown JB, Antic T, Sethi I et al. Quantitative analysis of multiparametric prostate MR images: Differentiation between prostate cancer and normal tissue and correlation with Gleason score - A computer-aided diagnosis development study. Radiology 2013; 267(3): 787–96.

19. Chen YJ, Chu WC, Pu YS, Chueh SC, Shun CT, Tseng WYI. Washout gradient in dynamic contrast-enhanced MRI is associated with tumor aggressiveness of prostate cancer. J Magn Reson Imaging 2012; 36(4): 912-9.

20. Cristel G, Esposito A, Briganti A, Damascelli A, Brembilla G, Freschi M et al. MpMRI of the prostate: is there a role for semi-quantitative analysis of DCE-MRI and late gadolinium enhancement in the characterisation of prostate cancer? Clin Radiol [Internet] 2019; 74(4): 259–67.

21. Cho E, Chung DJ, Yeo DM, Sohn D, Son Y, Kim T et al. Optimal cut-off value of perfusion parameters for diagnosing prostate cancer and for assessing aggressiveness associated with Gleason score. Clin Imaging 2015; 39(5): 834-40.

22. Langer DL, Van Der Kwast TH, Evans AJ, Plotkin A, Trachtenberg J, Wilson BC et al. Prostate tissue composition and MR measurements: Investigating the relationships between ADC, T2, Ktrans, Ve, and corresponding histologic features. Radiology 2010; 255(2): 484-94.

23. Ocak I, Bernardo M, Metzger G, Barrett T, Pinto P, Albert PS et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3 T: a study of pharmacokinetic parameters. AJR Am J Roentgenol 2007; 189(4): 192-201.

24. Kwon H, Cho K, Ys S, Hj K, Bw P. Prostate Cancer Detection on Dynamic Contrast-Enhanced MRI: Computer-Aided Diagnosis Versus Single Perfusion Parameter Maps 2011; 197(5): 1122–9.

25. Vos EK, Litjens GJS, Kobus T, Hambrock T, Kaa CAH Van De, Barentsz JO et al. Assessment of prostate cancer aggressiveness using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging at 3 T. Eur Urol 2013; 64(3):448-55.

26. Oto A, Yang C, Kayhan A, Tretiakova M, Antic T, Schmid-Tannwald C et al. Diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer: Correlation of quantitative MR parameters with gleason score and tumor angiogenesis. Am J Roentgenol 2011; 197(6): 1382–90.

Sorumlu yazar

Gülşen YÜCEL OĞUZDOĞAN (Uzm. Dr.)
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
Telefon: 05058276395
Fax: 02129096000
E-posta: gulsenyuceloguzdogan@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6762-6820

Zehra Hilal ADİBELLİ (Prof. Dr.) ORCID: 0000-0001-9265-8114
Ertuğrul ŞEFİK (Doç. Dr.) ORCID: 0000-0002-7514-7133
Hülya MOLLAMEHMETOĞLU (Uzm. Dr.) ORCID: 0000-0002-2435-5434
İbrahim Halil BOZKURT (Doç. Dr.) ORCID: 0000-0003-1268-5636
Enver VARDAR (Doç. Dr.) ORCID: 0000-0001-5371-4021
Bülent GÜNLÜSOY (Prof. Dr.) ORCID: 0000-0002-2496-7457