

Prostat Kanserinin Saptaması ve Derecelendirilmesinde Voksel İçi Tutarsız Hareket (IVIM) Parametrelerinin Tanısal Değeri'

Diagnostic Value of Intravoxel Incoherent Motion Parameters in Differentiating and Grading Prostate Cancer'

İbrahim Halil Sever¹, Furkan Ertürk Urfalı²

¹ Demiroglu Bilim University, School of Medicine, Department of Radiology, Istanbul/Turkey

² Kutahya Health Sciences University, Department of Radiology, Kutahya/Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

İbrahim Halil Sever

İzzetpaşa District, Abide-i Hürriyet Street No:166, 34381, Sisli/Istanbul

T: +90 553 204 03 66 E-mail: halilsever4022@gmail.com

Geniş Tarih / Received: 05.02.2022 Kabul Tarihi / Accepte: 23.05.2022

Orcid:

İbrahim Halil Sever <https://orcid.org/0000-0002-6549-7682>

Furkan Ertürk Urfalı <https://orcid.org/0000-0002-4875-7761>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):236-244) DOI: 10.31832/smj.1068740

Öz

Amaç	Voksel içi tutarsız hareket (IVIM) parametrelerinin, prostat kanseri (PK) ile normal prostat dokusu ve benign prostat lezyonlarından ayırmadaki başarısını ve PK'yi derecelendirmedeki yararını saptamak.
Yöntem ve Gereçler	Bu metodolojik araştırmaya 1,5 T cihaz kullanılarak prostata yönelik yapılan çok parametrelili manyetik rezonans görüntüleme (Mp-MRG)'si ve doku tanısı olan toplam 68 hasta (21 prostatit, 19 benign prostat hiperplazisi, 27 PK) dahil edildi. Rutin Mp-MRG'ye, 0 ile 1200 s/mm ² arasında değişen 15 farklı b değeri içeren IVIM sekansı eklendi. Tüm b değerlerinden yapılan ölçümler baz alınarak görünür difüzyon katsayısı (ADC), gerçek difüzyon katsayısı (D), kan akışıyla ilişkili yalancı difüzyon katsayısı (D*) ve perfüzyon fraksiyonu (f) parametreleri elde edildi. Kolmogorov-Smirnov testine göre tüm veriler normal dağılım göstermekte idi. Bu parametrelerin prostat lezyonlarını saptamadaki ve PK derecelendirmesindeki farklılıkları t testi ile analiz edildi, PK derecesi ile korelasyonu Pearson korelasyon testi ile saptandı. Parametrelerin tanısal performansını değerlendirmek için ROC analizi yapıldı. IVIM sekansının Mp-MRG'ye ek katkısının araştırılması amaçlı lineer diskriminant analizi (LDA) kullanıldı.
Bulgular	ADC, D, D* ve f parametrelerinin rutin Mp-MRG'ye eklenmesi ile duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları sırası ile %87, %92 ve %90'dan %92, %95 ve %94'e yükseldi. Bu dört parametre de PK ile sağlıklı prostat dokusunu ayırmada faydalı idi (her biri için p<0,0001). ADC ve D parametreleri PK'yi benign lezyonlardan ayırt etmede başarılı iken (ikisi için de p<0,0001); D* ve f parametreleri başarısız idi (sırasıyla p=0,603 ve p=0,454). ADC, D, D* ve f parametrelerinin düşük ve orta/yüksek dereceli PK'yi ayırmadaki yararı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p=0,314; p=0,413; p=0,619 ve p=0,628).
Sonuç	IVIM parametrelerinin PK'yi normal dokudan ayırmada başarılı olduğu ve rutin Mp-MRG'ye ek katkı sunduğu görülmüştür.
Anahtar Kelimeler	prostat kanseri; yalancı difüzyon katsayısı; voksel içi tutarsız hareket; görünür difüzyon katsayısı; multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme

Abstract

Introduction To evaluate the value of intravoxel incoherent motion (IVIM) parameters in differentiating prostate cancer (PCa) and predicting PCa grading.

Materials and Methods Sixty-eight patients (21 prostatitis, 19 benign prostatic hyperplasia, 27 PCa) were enrolled in this methodological research. In addition to routine multiparametric magnetic resonance imaging (Mp-MRI), IVIM sequence including 15 different b values ranging from 0 to 1200 s/mm² was taken. Apparent diffusion coefficient (ADC), true diffusion coefficient (D), pseudo-diffusion coefficient (D*) and perfusion fraction (f) parameters were obtained based on the measurements made from all b values. According to the Kolmogorov-Smirnov test, all data were normally distributed. The differences of these parameters in detecting prostate lesions and grading PCa were analyzed by t test, and correlation with PCa grade was determined by Pearson's correlation test. ROC analysis was performed to evaluate the diagnostic performance of the parameters. Linear discriminant analysis was performed to investigate the additional value of the IVIM sequence to Mp-MRI.

Results With the addition of IVIM parameters to routine Mp-MRI; the sensitivity, specificity, and accuracy rates increased from 87%, 92%, and 90% to 92%, 95%, and 94%, respectively. All of parameters showed good diagnostic performance in differentiating PCa from healthy prostate tissue (p<0.0001 for each). While ADC and D were significantly lower in PCa compared with benign lesions (p<0.0001 for both); there were no statistically differences in D* and f (p=0.603 and p=0.454, respectively). IVIM parameters were not successful in differentiating low and moderate/high grade PCa (p=0.314, p=0.413, p=0.619 and p=0.628, respectively).

Conclusion IVIM parameters are useful in distinguishing PCa from healthy tissue and increase the diagnostic performance of conventional Mp-MRI.

Keywords prostate cancer; pseudo diffusion coefficient; intravoxel incoherent motion; apparent diffusion coefficient; multiparametric magnetic resonance imaging

GİRİŞ

Prostat kanseri (PK), dünya çapında erkeklerde en sık görülen ikinci kanser iken kansere bağlı ölümlerin beşinci önde gelen nedenidir.¹ Gleason skorlama (GS) sistemi, PK'nin malignite derecesini değerlendirmek için en yaygın kullanılan skorlama sistemidir; GS ne kadar yüksekse, malignite ve buna karşılık gelen çevre dokulara yayılım oranı o kadar yüksek olur.² Düşük riskli tümörler için (GS < 7) aktif gözetim ve acil tedavi gerekmez iken; orta risk (GS = 7) için tekli tedavi önerilir ve yüksek riskli prostat kanseri (GS > 7) için ise kombinasyon tedavisi en iyi tedavi seçeneği olacaktır.³ Günümüzde transrektal ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda biyopsi, prostat spesifik antijeni (PSA) yüksek olan hastalarda PK tanısı için standart araç olarak kabul edilmektedir; ancak TRUS biyopsisi kanama, ağrı ve enfeksiyon gibi yan etkilere neden olabilir ve beklediğimizden daha az hassas olduğu bildirilmiştir.^{4,5}

Çok parametrelili Manyetik Rezonans görüntüleme (Mp-MRG), PK yönetiminde giderek artan bir etkiye sahiptir; GS $\geq 3+4$ olan klinik olarak anlamlı tümörleri tespit etme yeteneği nedeniyle, lezyon tanısı ve lokalizasyonu için en doğru görüntüleme tekniği olarak kabul edilmektedir.^{6,7} Mevcut çeşitli MRG teknikleri arasında, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), tümör teşhisi ve agresiv karakterini saptamada klinik bir belirteç olarak büyük bir potansiyel göstermektedir.^{8,9} DAG'nin, PK'nin saptanması ve lokalizasyonunda T2 ağırlıklı görüntülere (T2AG) katkıda bulunduğu ve özellikle prostat periferik zonda PK için baskın sekans olarak belirlendiği bildirilmiştir.¹⁰ DAG, biyolojik dokulardaki su moleküllerinin difüzyon özelliklerini yansıtan girişimsel olmayan bir yaklaşım sunar. Ayrıca, su moleküller difüzyonunun rastgele bir süreç olduğu varsayımıyla daha niceliksel veriler sunan "Görünür difüzyon katsayısı" (apparent diffusion coefficient, ADC) haritaları, DAG'lerden analitik olarak türetilmiştir. Buna göre belirli bir molekülün belirli bir zaman aralığında bir konumdan diğerine yayılma şansı, yalnızca bir olasılık dağılım fonksiyonu tarafından belirlenir. Bu tip difüzyon aynı zamanda Gauss difüzyonu olarak da bilinir ve basit bir tek üslü

bozunma modeli ile karakterize edilir. Bununla birlikte, biyolojik dokularda ölçülen difüzyon sinyalleri bu basit fonksiyonla her zaman iyi karakterize edilememiştir.¹¹

ADC hem perfüzyon hem de difüzyon terimini içerir ve doku difüzyonu kılcal kan akışına bağlı olan perfüzyondan kısmen etkilenir. Dolayısıyla doku difüzyonunu, kılcal kan akışından ayırabilecek yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. İlk olarak Le Bihan ve arkadaşları tarafından tanımlanan "voksel içi tutarsız hareket" (Intravoxel Incoherent Motion, IVIM) modeli, doku difüzyonunu kılcal kan akışına bağlı olan perfüzyondan ayırabilmektedir.¹² Bu sayede gerçek ve daha doğru difüzyon verileri elde edilerek, kılcal kan akımına bağlı yalancı kısıtlılıklar elimine edilmiş olur. Fazla sayıda 'b' değeri alınarak elde edilen IVIM parametreleri; saf difüzyon katsayısını (D), yalancı difüzyon katsayısını (D*), yalancı difüzyon fraksiyonunu (f) içerir. Son çalışmalar IVIM parametrelerinin yararını gösteren umut verici sonuçlar sunsa da, PK tanısı için hangi IVIM parametresinin daha uygun bir ölçüm metodu olduğuna karar verme konusu hala tartışmalıdır.¹³⁻¹⁵

Halihazırda Amerikan Radyoloji Derneği (ACR) ve Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (ESUR)'nin "Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi" (PI-RADS)'ne göre, prostat periferik zonda lezyon saptama ve ayırıcı tanıda en faydalı sekans DAG olmakla birlikte, IVIM parametreleri sunduğu yenilikler ile daha detaylı ve faydalı veriler elde etmemize olanak sağlayabilir. Bu nedenle biz bu çalışmada; IVIM parametrelerinin prostat kanserini normal prostat parankimi ile benign lezyonlardan ayırmadaki ve PK'yi derecelendirmedeki yararını, histopatolojik veriler ile karşılaştırarak saptamayı amaçladık.

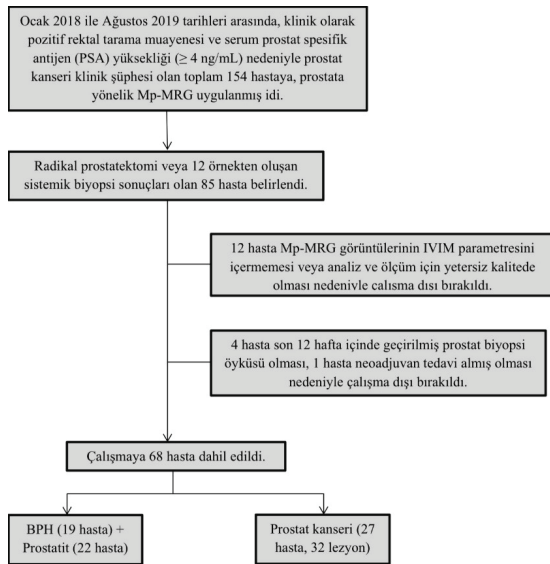
GEREÇ ve YÖNTEMLER

Üniversitemizin etik kurulu çalışmayı 30/11/2021 tarihli ve 2021-24-04 sayılı kararı ile onayladı. Çalışma geriye dönük veri taramasına yönelik bir araştırma olarak tasarlandı. Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alındı.

Hastalar

Ocak 2018 ile Ağustos 2019 tarihleri arasında, klinik olarak pozitif rektal tarama muayenesi ve serum prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği (≥ 4 ng/mL) nedeniyle PK klinik şüphesi olan toplam 154 hastaya, prostata yönelik Mp-MRG uygulanmış idi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; prostat bezinde periferik, santral ya da geçiş zonunda PK şüpheli bir lezyonun bulunması, uygulanan Mp-MRG öncesinde prostat kanserine yönelik tedavi almamış olması ve 3 ay içinde gerçekleştirilmiş sistematik biyopsi ya da radikal prostatektomi operasyonu sonucunda histopatolojik tanının bulunması idi. 12 hasta Mp-MRG görüntülerinin IVIM parametresini içermemesi veya analiz ve ölçüm için yetersiz kalitede olması, 4 hasta son 12 hafta içinde geçirilmiş prostat biyopsi öyküsü olması, 1 hasta neoadjuvan tedavi almış olması ve 69 hasta biyopsi sonucunun yetersiz gelmesi ya da 3 ay içinde gerçekleştirilmiş histopatolojik tanının olmaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 68 hastadaki PK, prostatit ve benign prostat hipertrofisini içeren 73 lezyon (3 hastada 2 lezyon ve 1 hastada 3 lezyon) çalışma kapsamına alındı ve ölçümleme yapıldı (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların genel klinik ve patolojik verileri.

28 hastada radikal prostatektomi yapılmıştı. Kalan 40 hastanın histopatolojik sonuçları MR incelemesinden sonra 3 ay içinde yapılmış olan, 12 örnekten oluşan sistematik biyopsiden elde edildi. Radikal prostatektomi olan 28 hastadan elde edilen 32 PK lezyonu Gleason skoruna göre orta/yüksek dereceli ($GS \geq 4+3$) ve düşük dereceli ($GS \leq 3+4$) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Hastaların tamamı 1.5 T MRI ünitesi (Siemens, Magnetom Symphony, Erlangen, Almanya) ile sinyal alımı için pelvik faz dizili koil (MR Innerva; Medrad, Pittsburgh, PA, ABD) kullanılarak incelendi. Tüm hastalara, bağırsak temizliğini takiben bağırsak aktivitesini baskılamak için işlem öncesi 2 ml betilskopolamin 20 mg/ml (Buscopan; Boehringer Ingelheim GmbH, Ingelheim am Rhein, Almanya) enjekte edildi. Tüm görüntüler tüm prostat bezini kaplayacak şekilde; T2 ağırlıklı görüntüler için kullanılan ile aynı konumlandırma açısı kullanılarak elde edildi. Tarama protokolü; aksiyal, koronal ve sagittal planda yağ baskılı T2-ağırlıklı turbo spin eko (TSE) [Tekrarlama zamanı (TR)/Eko zamanı (TE):4800/90; görüntüleme alanı (FOV):16 cm²; matriks:352x352), aksiyel T2-ağırlıklı TSE (TR/TE:4500/120; FOV:16 cm²; matriks:352x352), aksiyel T1-ağırlıklı TSE (TR/TE:700/10; FOV:34 cm²; matriks:384x336) sekansları ile başlamakta idi. Takiben tüm hastalardan eko-planar görüntüleme (EPG) sekansı kullanılarak 0, 50, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100 ve 1200 s/mm² olmak üzere 15 farklı b değeri ile IVIM ve 50, 400 ve 800 s/mm² olmak üzere 3 farklı b değeri ile konvansiyonel DAG (TR/TE:7000/10; FOV:16 cm²; matriks:140x140) elde edildi. Son olarak intravenöz yoldan 0,2 ml/kg gadoterat meglumin (Dotarem, Guerbet SA, Aulnay-sous-Bois, Fransa) kullanılarak T1-ağırlıklı dinamik kontrastlı görüntüler (TR ve TE olabildiğince kısa; FOV:20 cm² ve matriks:224x192) elde edildi. IVIM sekansı ve konvansiyonel difüzyon görüntüler için geçen süre ortalama 12 dakika idi. Tüm sekanslarda kesit kalınlığı 3 mm ve kesit aralığı 1 mm olarak alındı.

Görüntü Analizi

Mp-MRG incelemeleri, patolojik PK sınıflandırmasının farkında olan ancak histopatolojik sonuçtan habersiz olan, Avrupa Radyoloji Derneği sertifikalı ve prostat görüntülemesinde 10 yıllık deneyime sahip bir radyolog (İ.H.S) tarafından yorumlandı ve analiz edildi. Kantitatif analiz, özel yazılıma sahip bir iş istasyonu (AW Volume Share 04, GE Medical Systems, Chicago, Ill, ABD) ile yapıldı. IVIM'nin nicel değerlendirmesi amacı ile, 0 ile 1200 s/mm² arasında değişen her b değerinde, incelenecek ilgili bölgelerdeki (ROI) sinyal değeri manuel olarak ölçüldü. ROI'ler; DAG, T2 ağırlıklı görüntüler ve kontrast sonrası T1 ağırlıklı imajlar detaylıca değerlendirildikten sonra, lezyonu olabildiğince çok kapsayacak şekilde, komşu dokular ve damarsal yapılardan sakınarak yerleştirildi. Her lezyondan birbirine komşu 3 farklı ölçüm yapılarak ortalama değer hesaplandı ve her bir b değerine ait sinyal değeri kaydedildi. D (gerçek difüzyon katsayısı), D* (kan akışıyla ilişkili yalancı difüzyon katsayısı) ve f (perfüzyon fraksiyonu) değerlerini içeren IVIM parametreleri, web sitesine dayalı olarak ücretsiz olarak temin edilebilen ve $S1b/S10 = (1-f) \cdot \exp(-bD) + f \cdot \exp(-bD^*)$ ($S10 = b0$ 'daki sinyal yoğunluğu; $S1b =$ belirli bir b değeri için sinyal yoğunluğu) denklemi baz alınarak tasarlanmış özel bir yazılım programı kullanılarak sonradan işlendi (http://yamarad.umin.ne.jp/ivim/simplex_en.html).

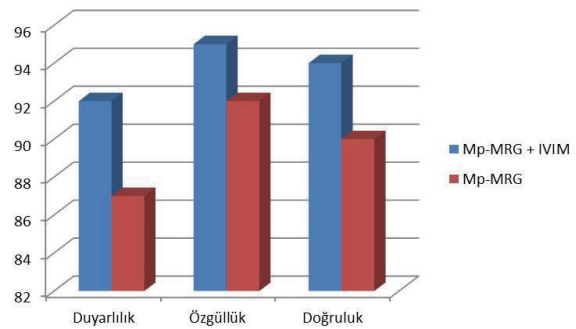
İstatistik Analiz

Histopatoloji, istatistiksel değerlendirme için standart referans olarak kabul edildi. Konvansiyonel DAG ve IVIM parametrelerinin istatistiksel değerlendirmesi için; prostat lezyonlarının ADC, D, D* ve f değerleri karşılaştırıldı. Sayısal veri setinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Daha sonra bu değerlerdeki farklılıklar Student t testi ile analiz edildi. Konvansiyonel DAG ve IVIM parametrelerinin PK derecesi ile korelasyonu Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. Derece tespiti için parametrelerin tanısal değerini değerlendirmek ve testlerin duyarlılığını ve özgüllüğünü tanımlamak için alıcı operatör karakteristiği (ROC) analizi yapıldı. Son ola-

rak, IVIM görüntülemenin kullanımının PK tanısında ek katkısının olup olmadığını değerlendirmek amacıyla, geleneksel parametreler ve eklenen IVIM parametreleri için lineer diskriminant analizi (LDA) hesaplandı. Tüm analizler SPSS (IBM, Armonk, NY, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

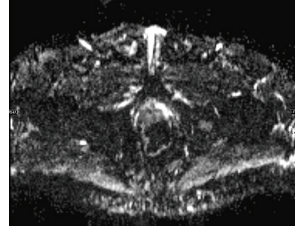
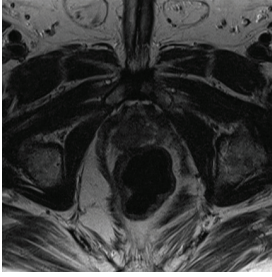
Çalışmaya dahil edilen 68 hastanın 41'inde benign prostat lezyonu (22 prostatit ve 19 benign prostat hipertrofi) mevcut iken 27'sinde (32 lezyon) PK tanısı mevcut idi. Benign lezyonu olan hastaların yaş ortalaması 62,5±10,9, PSA değerleri 6,8±0,6 iken; malign lezyon tanısı konan hastalarda sırası ile 64,1±7,1 ve 20,1±6 idi. Histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre 7 hastada GS:3+3, 8 hastada GS:3+4 olmak üzere düşük evre PK; 12 hastada GS:4+3, 2 hastada GS:4+4 ve 3 hastada GS 4+5 olmak üzere orta/yüksek evre PK tanısı mevcut idi. 68 hastanın toplam 73 lezyonundan IVIM ve DAG'lere ait veri setleri başarıyla elde edildi.³ PK tanısı alan hastadan 2 farklı lezyondan, 1 hastadan ise 3 farklı lezyondan ölçümleme yapıldı. LDA analizine göre klasik Mp-MRG ile yapılan değerlendirmede PK'yi saptamadaki duyarlılık oranı %87, özgüllük %92 ve doğruluk %90 iken; IVIM parametrelerini dahil ederek yapılan değerlendirmede hesaplanan değerler sırası ile %92, %95 ve %94 olarak hesaplandı (Şekil 2).



Şekil 2. Sağlıklı prostat periferik zon dokusu ve Prostat Kanseri (PK)'ni ayırt etmede, rutin çok parametrelili manyetik rezonans görüntüleme (Mp-MRG)'de elde edilen oranlar ile voksel içi tutarsız hareket (IVIM) parametreleri eklendikten sonra elde edilen sonuçların karşılaştırılması.

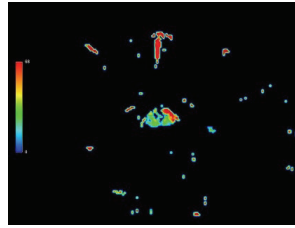
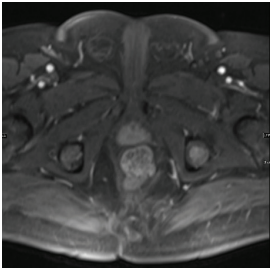
ADC ve D değerleri; tanımlanan PK lezyonlarında, simetrik normal prostat dokusuna (her iki değer için $p < 0,0001$) ve benign prostat lezyonlarına (her iki değer için $p < 0,0001$) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi (Şekil

3). D* parametresi, tanımlanan PK lezyonlarında normal prostat dokusuna kıyasla anlamlı derecede yüksek ($p < 0,0001$) iken; f parametresi anlamlı derecede düşük ($p < 0,0001$) olarak hesaplandı (Şekil 4).



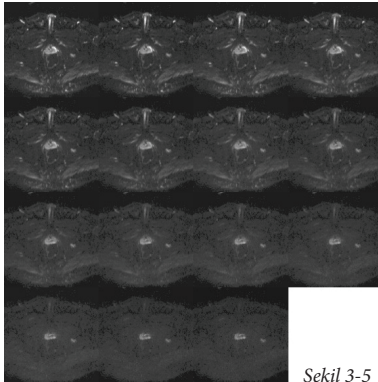
Şekil 3-1

Şekil 3-2



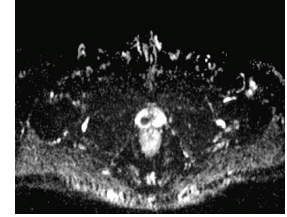
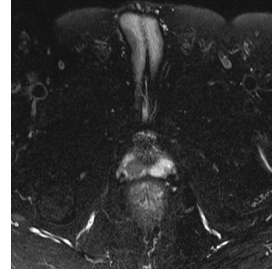
Şekil 3-3

Şekil 3-4



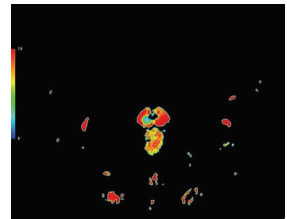
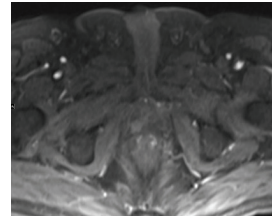
Şekil 3-5

Altmış-altı yaşında Gleason skoru 4+4 olan hasta. (1) Aksiyel T2 ağırlıklı görüntüde, apeks periferik zonda, yatar pozisyonda saat 7-8 hizasında, kapsül invazyonu bulunan PK izlenmektedir. (2) Difüzyon ağırlıklı görüntülerden (DAG) türetilen görünür difüzyon katsayısı (ADC) değeri $0,60 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak ölçülmüş olup; $1,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ölçülen normal dokuya kıyasla belirgin düzeyde düşük idi. (3) Dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüde kitlenin heterojen kontrastlandığı görülmektedir. (4) Kitle düzeyinden elde edilen D değeri $0,57 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ölçülmüş olup; $1,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ölçülen normal dokuya kıyasla belirgin düzeyde düşük idi. (5) IVIM parametrelerinin hesaplanabilmesi amacıyla kitle düzeyinden geçen 15 farklı b değerindeki DAG'lerden ölçüm yapıldı.



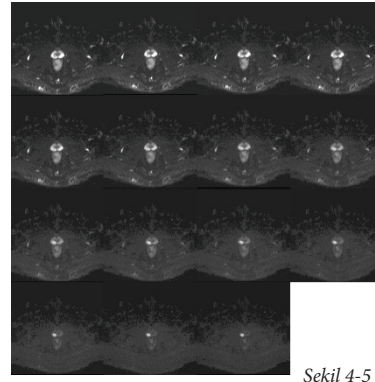
Şekil 4-1

Şekil 4-2



Şekil 4-3

Şekil 4-4



Şekil 4-5

Yetmiş-üç yaşında Gleason skoru 4+4 olan hasta. (1) Aksiyel yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüde, apeks periferik zonda, yatar pozisyonda saat 7-8 hizasında, kapsül içi PK izlenmektedir. (2) ADC değeri $0,86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak ölçülmüş olup belirgin hipointens görünümüyle net olarak ayırt edilmekte idi. (3) Dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüde kitlenin homojen noduler kontrast tuttuğu görülmektedir. (4) Kitle düzeyinden elde edilen D değeri $0,83 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ölçüldü. (5) PK lezyonu düzeyinde 0 ile $1200 \text{ sn}/\text{mm}^2$ arasında değişen 15 farklı b değerinde ölçümler yapılarak elde edilen D* ve f değerleri (sırasıyla $509,72 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve %4,62), normal parankime kıyasla (sırasıyla $321,42 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve %8,16) anlamlı derecede farklılık göstermekte idi.

Bununla birlikte her iki parametre için de ölçülen değerler arasında PK ve benign prostat lezyonlarını ayırmada anlamlı fark bulunamadı (D^* için $p=0,603$, f için $p=0,454$) (Tablo 1).

Benign-malign prostat lezyonu ayırımında en iyi tanımlayıcı parametre, ROC eğrisi altında kalan alan 0,730 ölçülen D değeri idi. Bunu sırasıyla ADC (AUC:0,719), f

(AUC:0,571) ve D^* (AUC:0,538) takip etmekte idi (Tablo 2). PK tanısı konan lezyonlarda düşük ve orta/yüksek evre lezyon ayırımını yapmada ADC, D , D^* ve f parametrelerinin tamamı başarısız idi (sırasıyla $p=0,314$; $p=0,413$; $p=0,619$ ve $p=0,628$) (Tablo 3) ADC ve D değerleri düşük ve orta/yüksek evre PK ayırımında negatif düşük korelasyon göstermiş iken, D^* ve f parametreleri ile PK evrelemesi arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 1. Görünür difüzyon katsayısı (ADC) ve voksel içi tutarsız hareket (IVIM) parametrelerinin sonuçları.

ROI	ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$)	D ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$)	D^* ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$)	f (%)
Normal Dokü	1.24 \pm 0.09	1.29 \pm 0.10	306.48 \pm 41.08	7.92 \pm 2.17
Benign Prostat Lezyonu	1.20 \pm 0.03	1.16 \pm 0.03	584.50 \pm 57.13	5.09 \pm 1.06
Prostat Kanseri	0.99 \pm 0.05	0.95 \pm 0.05	537.08 \pm 72.05	4.51 \pm 1.02

Veriler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.
 D , gerçek difüzyon katsayısı; D^* , kan akışıyla ilişkili yalancı-difüzyon katsayısı; f , perfüzyon fraksiyonu; ROI, incelenen alan.

Tablo 2. Benign-malign prostat lezyonu ayırımında IVIM parametrelerinin ROC analizi.

Parametreler	AUC \pm SEM	p	Duyarlılık	Özgüllük	Eşik Değeri
ADC	0.719 \pm 0.062	<0.001	%78	%59.4	1.03 $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$
D	0.730 \pm 0.061	<0.001	%82.9	%59.4	0.99 $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$
D^*	0.538 \pm 0.070	.578	%68.3	%50.0	491.14 $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$
f	0.571 \pm 0.075	.313	%60.0	%56.7	% 3.16

ADC, görünür difüzyon katsayısı; D, gerçek difüzyon katsayısı; D^* , kan akışıyla ilişkili yalancı-difüzyon katsayısı; f, perfüzyon fraksiyonu; ROC, alıcı işlem karakteristikleri; AUC, eğri altında kalan alan; SEM, standart hata; IVIM, voksel içi tutarsız hareket.

Tablo 3. ADC ve IVIM parametrelerinin farklı prostat kanseri evrelerindeki kantitatif sonuçları.

Parametreler	Düşük Evre (15 lezyon)	Orta/Yüksek Evre (17 lezyon)	p Değeri
ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$)	1.05 \pm 0.08	0.94 \pm 0.05	.314
D ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$)	1.00 \pm 0.08	0.92 \pm 0.05	.413
D^* ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$)	576.71 \pm 119.64	502.11 \pm 87.85	.619
f (%)	5.01 \pm 1.03	4.08 \pm 1.04	.628

Veriler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.
ADC, görünür difüzyon katsayısı; D, gerçek difüzyon katsayısı; D^* , kan akışıyla ilişkili yalancı-difüzyon katsayısı; f, perfüzyon fraksiyonu; IVIM, voksel içi tutarsız hareket.

Tablo 4. ADC ve IVIM parametreleri ile histolojik derecenin korelasyonu.

Parametreler	r	p Değeri	Korelasyon
ADC	-0.187	.307	Korele değil
D	-0.154	.401	Korele değil
D^*	-0.093	.613	Korele değil
f	-0.095	.619	Korele değil

ADC, görünür difüzyon katsayısı; D, gerçek difüzyon katsayısı; D^* , kan akışıyla ilişkili yalancı-difüzyon katsayısı; f, perfüzyon fraksiyonu; IVIM, voksel içi tutarsız hareket.

TARTIŞMA

Bu çalışmada elde edilen bulgular; ADC, D, D* ve f parametrelerinin kanserli olmayan normal prostat dokusunda PK'ye kıyasla farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur (Tablo 1). Ayrıca klasik prostat Mp-MRG'ye eklenen IVIM parametrelerinin PK'yi saptamadaki doğruluk, özgüllük ve duyarlılık oranlarında belirgin artış sağladığı saptanmıştır (Şekil 2). 2017 yılında Pesapane ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer bir şekilde, IVIM parametrelerinin kanseröz dokuyu normal prostat parankiminden ayırmadaki yüksek başarısı ifade edilmiştir.¹⁶ Yine aynı çalışmada IVIM ölçümlerinin klinik olarak anlamlı PK'yi teşhis etmek için mevcut Mp-MRG paradigmasına dahil edilebileceği ve gelecekte gadolinyum ile güçlendirilmiş dinamik kontrastlı MRG'ye uygun bir alternatif olabileceği sonucuna varılmıştır.¹⁶

Günümüzde DAG'den elde edilen ADC değeri, PK'nin tanımlanması ve lokalizasyonu için yaygın olarak kullanılan ve vazgeçilmez bir parametre olarak kabul edilmektedir. Canlıdan ölçülen ADC, bir dokunun her görüntü vokselinde mevcut olan tüm tutarsız hareket tiplerini kapsar; dolayısıyla ADC değeri, gerçek difüzyon yerine kısıtlı difüzyon ve doku perfüzyonunun bir kombinasyonunu yansıtır.¹⁷ Bu mikrodolaşım perfüzyon etkilerinin canlıda termal difüzyon etkilerinden ayrılması amacıyla Le Bihan ve arkadaşları tarafından önerilen IVIM modeli özellikle kanser görüntüleme alanında, tüm vücut sisteminde yaygın olarak uygulanmaktadır.¹⁸⁻²⁰ PK'nin benign lezyonlardan ayrımı klinik uygulamada büyük bir zorluktur ve ek tanısal bilgi sağlamak için yeni anlayışlar gerektirir.²¹ Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada, PK'nin BPH'den ayırıcı tanısında IVIM'nin faydası araştırılmış ancak tutarsız sonuçlar rapor edilmiş idi. Pesapane¹⁶ ile Shinmoto¹⁴ ve arkadaşlarının yaptıkları 2 farklı çalışmada; ADC ve D değerleri normal prostat dokusu ve BPH'den anlamlı derecede düşük iken, D* ve f parametreleri PK ile BPH ayırımında başarılı bulunmamış idi. Bir başka çalışmada Liu ve arkadaşları; ADC, D, D* ve f parametrelerini, PK ile stromal ve glandüler hipertrofiyen ayırmada istatistiksel ola-

rak farklı bulmuşlar idi.²² Biz kendi çalışmamızda bu parametrelerin PK ile benign prostat lezyonları (prostatit ve BPH) ayırımındaki başarısını araştırdık. Literatürdeki bazı çalışmalara benzer şekilde ADC ve D değerleri PK'de, benign lezyonlara kıyasla anlamlı derecede düşük iken; D* ve f parametreleri PK ile benign lezyonları ayırmada başarısız idi (Tablo 1). Saptadığımız bu D parametresindeki anlamlı değişiklik; PK'deki myofibroblastlardaki artış ile karakterize bol miktarda fibrotik bileşenlerin varlığı veya diğer mikroyapısal farklılıklar nedeniyle olabilir. Buna karşın D* ve f parametrelerindeki başarısız sonuçları; muhtemelen her iki dokudaki kılcal kan akışının artması, glandüler sekresyona bağlı prostatik kanal akışı ve prostat parankimindeki doğal olarak düşük f değerlerine bağlı olarak gürültü varyasyonlarına daha duyarlı olmaları nedeniyle elde ettiğimizi düşünmekteyiz. Perfüzyondan türetilen parametrelerdeki (özellikle D* ve f) istatistiksel anlamlı olmayan sonuçların bir diğer nedeni, prostat parankiminin kronik iltihaplanmasına ikincil olabilen PK'nin biyolojik arka planı ile ilgili olabilir. Kollajen liflerinin birikmesiyle birlikte kronik inflamasyon, su moleküllerinin Brownian hareketini azaltabilir ve mikrodolaşım anatomisinin bozulması nedeniyle prostat kılcal kan akışında değişikliklere yol açabilir.²³

PK evrelemesinde IVIM parametrelerinin değerini araştıran birkaç çalışma mevcut olmakla birlikte sonuçlar genel olarak birbiri ile tutarsızdır. Pesapane ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada, IVIM parametrelerinin PK evrelemesinde başarılı olmadığını bildirdi.¹⁶ Buna karşın Shan ve arkadaşları 2019 yılında yaptığı bir başka çalışmada IVIM modellerinin, PK'nin GS'sini tahmin etmede ve dolaylı olarak agresifliğini tahmin etmede faydalı olduğunu ve ADC'nin yanı sıra birbirleriyle karşılaştırılabilir bir teşhis performansına sahip olduklarını bildirdiler.²⁴ Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar; ADC, D, D* ve f parametrelerinin, düşük ve orta/yüksek evreli PK lezyonlarını ayırt etmede yetersiz olduğunu ortaya koymaktadır (Tablo 3, 4). IVIM mantığı ile çelişen bu sonuçların nedeni ROI'leri mümkün olduğunca büyük seçmemize rağmen,

kısmen düşük b değerlerindeki sinyal ölçüm hatalarına bağlanabilir.

Çalışmamızda bazı limitasyonlar bulunmaktadır. İlk olarak sadece 28 hastaya radikal prostatektomi uygulandı, geri kalan 40 hastada ise görüntülememizi doğrulamak için referans olarak sistemik biyopsi sonuçlarını kullandık. Bu nedenle yanlış negatif olasılığını tamamen dışlamak mümkün değildir. İkincisi, örnekleme yanlılığı hatalara yol açabileceği için, literatürdeki benzer çalışmalara kıyasla yüksek olmakla birlikte kısıtlı sayıdaki hasta sayımız idi. Son olarak bu çalışmada prostat bezine uygun b değerlerinin sayısı ve seçimi henüz bilinmemekle birlikte 15 b değeri kullandık. Yapılabilecek geniş grupları içeren çalışmalar ile prostat bezine özgü en uygun b değerleri ve sayıları hesaplanmalıdır.

Sonuç olarak, literatürdeki bazı tutarsız sonuçlara rağmen, IVIM modelleri sayesinde intravenöz kontrast madde uygulamasına gerek kalmadan perfüzyon bilgisinin elde edilebilmesi teorisi; gadolinyum bazlı kontrast nedeniyle artan nefrojenik sistemik fibroz endişesi göz önüne alındığında özellikle önemli ve ilgi çekicidir. DAG sinyal bozulma davranışının matematiksel modellemesindeki daha fazla iyileştirme, IVIM parametrelerinin fizyolojik temelini daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Daha dengeli ve stabil sonuçlar içeren geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalar ile IVIM ölçümleri, Mp-MRG paradigmasına dahil edilebilir ve gelecekte gadolinyum ile güçlendirilmiş dinamik kontrastlı MRG'ye uygun bir alternatif olabilir.

Çıkar Çatışması Beyanı (Conflict of Interest Statement)

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı (Ethical Approval)

Demiroğlu Bilim Üniversitesi etik kurulu çalışmayı 30/11/2021 tarihli ve 2021-24-04 sayılı kararı ile onayladı ve çalışma geriye dönük veri taramasına yönelik bir araştırma olarak tasarlandı. Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alındı. Çalışma "Helsinki Deklaras-

yonu"na uygun olarak gerçekleştirildi.

Bilgilendirilmiş Onam

(Consent to Participate and Publish)

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman (Funding)

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

(Availability of Data and Materials)

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları (Authors Contributions)

Literatür araştırması; İHS, FEU

Veri toplama; İHS

Çalışma tasarımı; İHS

Verilerin analizi; İHS, FEU

Makale hazırlama; İHS, FEU

Makalenin gözden geçirilmesi; İHS, FEU

Kaynaklar

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. 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.
- Anwar SSM, Anwar Khan Z, Shoaib Hamid R, Haroon F, Sayani R, Beg M, et al. Assessment of Apparent Diffusion Coefficient Values as Predictor of Aggressiveness in Peripheral Zone Prostate Cancer: Comparison with Gleason Score. *ISRN Radiology* 2014;2014:1-7.
- Ahmed HU, El-Shater BA, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389:815-22.
- Rosenkrantz AB, Taneja SS. Prostate MRI Can Reduce Overdiagnosis and Overtreatment of Prostate Cancer. *Acad Radiol* 2015;22:1000-6.
- Kurhanewicz J, Vigneron D, Carroll P, Coakley F. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future. *Curr Opin Urol* 2008;18(1):71-7.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2016;S0302-2838(16):30470-5.
- Tan CH, Wei W, Johnson V, Kundra V. Diffusion-weighted MRI in the detection of prostate cancer: meta-analysis. *Am J Roentgenol* 2012;199:822-9.
- Jin G, Su DK, Luo NB, Liu LD, Zhu X, Huang XY. Meta-analysis of diffusionweighted magnetic resonance imaging in detecting prostate cancer. *J Comput Assis Tomography* 2013;37:195-202.
- Jie C, Rongbo L, Ping T. The value of diffusion-weighted imaging in the detection of prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2014;24:1929-41.
- Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009;11(2):102-25.
- Le BD, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988;168:497-505.
- Valerio M, Zini C, Fierro D, Giura F, Colarieti A, Giuliani A, et al. 3T multiparametric MRI of the prostate: Does intravoxel incoherent motion diffusion imaging have a role in the detection and stratification of prostate cancer in the peripheral zone. *Eur J Radiol* 2016;85:790-794.
- Shinmoto H, Tamura C, Soga S, Shiomi E, Yoshihara N, Kaji T, et al. An intravoxel incoherent motion diffusionweighted imaging study of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:496-500.
- Bao J, Wang X, Hu C, Hou J, Dong F, Guo L. Differentiation of prostate cancer lesions in the Transition Zone by diffusion-weighted MRI. *Eur J Radiol Open* 2017;4:123-128.
- Pesapane F, Patella F, Fumarola EM, Panella S, Ierardi AM, Pompili GG, et al. Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Diffusion Weighted Imaging (DWI) in the Periferic Prostate Cancer Detection and Stratification. *Med Oncol* 2017;34(3):35.
- Le BD, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986;161:401-407.
- Le BD. Intravoxel incoherent motion perfusion MR imaging: a wake-up call. *Radiology* 2008;249:748-752.
- Iima M, Le BD. Clinical Intravoxel Incoherent Motion and Diffusion MR Imaging: Past, Present, and Future. *Radiology* 2016;278:13-32.
- Koyuncu Sokmen B, Sabet S, Oz A, Server S, Namal E, Dayangaç M, et al. Value of Intravoxel Incoherent Motion for Hepatocellular Carcinoma Grading. *Transplantation Proceedings* 2019;51:1861-66.
- Thai JN, Narayanan HA, George AK, Siddiqui MM, Shah P, Merten FV, et al. Validation of PI-RADS Version 2 in Transition Zone Lesions for the Detection of Prostate Cancer. *Radiology* 2018;288:485-491.
- Liu X, Zhou L, Peng W, Wang C, Wang H. Differentiation of central gland prostate cancer from benign prostatic hyperplasia using monoexponential and biexponential diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Imaging* 2013;31:1318-1324.
- Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002;60:78-83.
- Shan Y, Chen X, Liu K, Zeng M, Zhou J. Prostate cancer aggressive prediction: preponderant diagnostic performances of intravoxel incoherent motion (IVIM) imaging and diffusion kurtosis imaging (DKI) beyond ADC at 3.0 T scanner with gleason score at final pathology. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44(10):3441-3452.