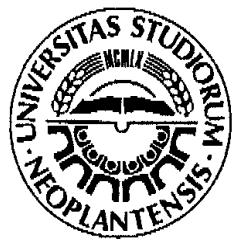




UNIVERZITET U NOVOM SADU  
PRIRODNO-MATEMATIČKI  
FAKULTET  
DEPARTMAN ZA FIZIKU



# Uloga MR difuzije u detekciji karcinoma prostate- histopatološka korelacija

-master rad-

Mentor: Doc. dr Jelena Ostojić

Kandidat: Sonja Čuturilo

Novi Sad, 2015.

## Sadržaj

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 1.     | Uvod.....  | 4  |
| 2.     | Difuzioni MRI imidžing.....  | 5  |
| 2.1.   | Puls gradijent spin echo .....   | 6  |
| 2.2.   | Difuzioni koeficijent (ADC) .....  | 7  |
| 2.3.   | Anizotropija .....   | 8  |
| 2.4.   | Difuzioni tenzorski imidžing, DTI.....   | 9  |
| 2.5.   | Difuzione sekvence .....   | 10 |
| 3.     | Prostata.....  | 11 |
| 4.     | Postupak dijagnostikovanja karcinoma prostate .....  | 12 |
| 4.1.   | MRI u dijagnostikovanju oboljenja prostate .....   | 14 |
| 4.2.   | DWI u dijagnostikovanju karcinoma prostate .....   | 15 |
| 5.     | Predmet i cilj istraživanja.....   | 16 |
| 6.     | Hipoteze istraživanja .....  | 17 |
| 6.1.   | Metodologija istraživanja.....   | 17 |
| 6.2.   | Uzorak istraživanja .....  | 17 |
| 6.3.   | Matematičko-statistička obrada podataka.....   | 18 |
| 6.3.1. | Primenjeni postupci .....  | 18 |
| 7.     | Odnos merenih i procenjenih vrednosti .....  | 19 |
| 7.1.   | Analiza merenih, $ADC_{pr}$ , u odnosu na procenjene vrednosti, $P_{pr}$ .....             | 19 |
| 7.1.1. | Osnovni parametri $ADC_{pr}$ u odnosu na $P_{pr}$ .....                                    | 19 |
| 7.1.2. | Analiza razlika između $P_{pr}$ u odnosu na $ADC_{pr}$ .....                               | 21 |
| 7.1.3. | Karakteristike i homogenost $P_{pr}$ u odnosu na $ADC_{pr}$ .....                          | 22 |
| 7.2.   | Analiza $ADC_{pr}$ u odnosu na $K_{pr}$ .....  | 24 |
| 7.2.1. | Osnovni parametri $ADC_{pr}$ u odnosu na $K_{pr}$ .....                                    | 25 |
| 7.2.2. | Analiza razlika između $K_{pr}$ u odnosu na $ADC_{pr}$ .....                               | 26 |
| 7.2.3. | Karakteristike i homogenost $K_{pr}$ u odnosu na $ADC_{pr}$ .....                          | 27 |
| 7.3.   | Analiza $ADC_{pr}$ grupisanih klaster analizom u odnosu na $P_{pr}$ .....                  | 29 |
| 7.3.1. | Pregled zastupljenosti merenih vrednosti $K_{pr}$ u odnosu na $P_{pr}$ .....               | 30 |
| 7.3.2. | Analiza razlika između $P_{pr}$ u odnosu na ADC vrednosti podeljene klaster analizom ..... | 31 |
| 7.3.3. | Testiranje hipoteza.....   | 34 |
| 8.     | Rezultati istraživanja .....   | 36 |
| 9.     | Završna razmatranja .....  | 36 |
| 10.    | Zaključak i diskusija .....  | 40 |
| 11.    | Prilog .....   | 43 |

|     |                  |    |
|-----|------------------|----|
| 12. | Reference .....  | 47 |
| 13. | Biografija ..... | 51 |

## 1. UVOD

Rak prostate je najrasprostanjeniji tip karcinoma koji pogađa muškarce. U Evropi, godišnje se jednom od šest muškaraca dijagnostikuje ovo oboljenje, što iznosi oko 350 000 slučajeva, odnosno 25% svih maligniteta koji pogađaju muškarce [1]. Trenutno, digitalni rektalni pregled, određivanje nivoa PSA i transrekthalna ultrazvučna biopsija predstavljaju metode dijagnostikovanja karcinoma prostate. Precizna procena je uslov za optimalan klinički pristup i određivanje terapije.

MRI (*magnetic resonance imaging*) predstavlja neinvazivnu tehniku medicinskog imidžinga koja se koristi u radiologiji u cilju dobijanja anatomske i fiziološke slike ljudskog organizma. Ljudsko telo sadrži ogroman broj molekula vode, odnosno vodonikovih atoma, sa jednim protonom unutar jezgra. U prisustvu magnetnog polja skenera,  $B_0$ , magnetni momenti ovih protona poravnavaju se u pravcu polja. Zatim se primenjuje radiofrekventni signal, protoni menjaju položaj magnetizacije u odnosu na polje. Kao odgovor na silu koja ih vraća u prvobitan položaj, protoni podležu rotacionom kretanju (precesiji). Ove promene u položaju vektora magnetizacije uzrokuju promene u magnetnom fluksu, što daje promenljiv napon u prijemnom kalemu- signal. Frekvencija na kojoj protoni ili grupa protona u vokselu rezonuje zavisi od jačine lokalnog magnetnog polja. Primenom dodatnog magnetnog polja (gradijenta) mogu da se izaberu određeni delovi tela, i slika se dobija primenom Furijeove transformacije prostorne frekvencije signala (k- prostor).

Obolelo tkivo, poput tumora, može da se detektuje zbog toga što se protoni u različitim tkivima vraćaju u svoje ravnotežno stanje sa različitim brzinama, tj. imaju različito relaksaciono vreme. Menjajući parametre na skeneru ovaj efekat koristi se za stvaranje kontrasta između različitih tipova tkiva. Slika koju daje magnetna rezonanca je prikaz RF signala emitovanog od strane tkiva prilikom procesa snimanja. Akvizicija MR slika sastoji se iz niza akvizicionih ciklusa koji se ponavljaju mnogo puta, i magnetizacija tkiva prolazi kroz niz promena.

Magnetna svojstva jezgra imaju značajnu primenu u medicinskom imidžingu i biohemijskoj analizi ljudskog organizma. Faktori poput prisustva hemijskih veza, paramagnetsnih jona i brzine protoka fluida utiču na signal magnetne rezonance. Različita tkiva proizvode različite MR signale.

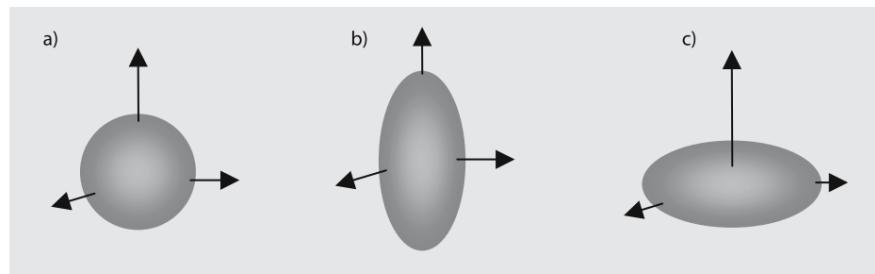
Magnetna rezonanca ima prednost nad ostalim imidžing tehnikama, jer pruža detaljnije anatomske snimke zbog visoke rezolucije, superiornog kontrasta i multiplanarnosti. Tehnike poput difuzionog imidžinga, MR spektroskopije i kontrastnih snimaka omogućava bolji imidžing karcinoma prostate. MR imidži pružaju bolju vizuelizaciju zonalne anatomije prostate, kao i prikaz lokacije, zapremine i stadijuma tumora. Napredak MRI daje obećavajuće rezultate u detekciji i karakterizaciji karcinoma prostate, uz multiparametrijski pristup koji kombinuje anatomske i funkcionalne podatke.

U ovom radu dat je osnovni princip difuzionog MR imidžinga, kao i njegova primena u dijagnostikovanju karcinoma prostate. Data je, takođe, i osnova građe prostate i postupak klasifikacije obolelog tkiva. Na osnovu eksperimentalnih rezultata i njihove statističke obrade izvedeni su zaključci vezani za primenu i pouzdanost ove metode.

## 2. DIFUZIONI MRI IMIDŽING

Slike difuzije (*DWI, diffusion weighted images*) pokazuju promene u intenzitetu signala, koje nastaju usled kretanja molekula vode difuzijom. Signal tkiva ili tečnosti iz organizma određen je srednjim rastojanjem koje pređe molekul vodonika u jedinici vremena, baziran na mikroskopskom translacionom kretanju. Gubitak signala zbog translatornog kretanja na MR slici raste sa brzinom kretanja molekula u gradijentu magnetnog polja. Pravac i količina difuzije na MRI može se kontrolisati menjanjem pravca i jačine primjenjenog gradijenta polja.

Kretanje molekula vode kvantitativno je opisano difuzionom konstantom i obično varira sa pravcem difuzije.



**Slika 1: Difuzioni tenzorski elipsoidi za izotropno (a), tubularno (b), i slojevito (c) okruženje**

Izotropna difuzija prisutna je kada je razdaljina koju pređu molekuli vode jednaka u svim pravcima. U izotropnoj sredini efekat molekularnog kretanja na rezultujućoj MR slici je nezavistan od pravca i gradijenta polja. U ljudskom telu, približno izotropna difuzija odvija se u telesnim fluidima poput cerebrospinalne tečnosti, u srčanim komorama ili cističnim fluidima. Difuziona konstanta takvih tkiva je visoka i identična u svim pravcima. Ovo rezultuje snažnom atenuacijom na difuzionim snimcima.

U okruženju koje je heterogeno na mikroskopskom nivou, difuzija molekula vode je zavisna od pravca, i ovaj fenomen poznat je kao anizotropija. U mozgu, na primer, molekuli vode kreću se brže u pravcu aksona nego normalno na ovaj pravac. Difuziona konstanta viša je duž longitudinalne ose aksona nego u ravni normalnoj na ovu osu. Gubitak signala indukovani difuzijom manji je kada je difuzioni gradijent primjenjen u pravcu normalnom na nervna vlakna a veći kada je primjenjen duž ose.

## 2.1. Puls gradijent spin echo

Metoda koja se obično primenjuje za proizvodnju difuzionog kontrasta je puls gradijent spin echo (PGSE) metoda, takođe poznata i kao Stejskal i Tanner, po izumiteljima ove metode. Sastoji se od  $90^\circ$ - $180^\circ$  spin echo para radiofrekventnih impulsa, sa velikim i jednakim gradijentima smeštenim na obe strane  $180^\circ$  pulsa. Manipulacijom jačine ovog gradijenta i elementima tajminga  $\delta$ , širinom pulsa, i  $\Delta$ , razdaljinom od centara molekula, možemo kontrolisati stepen osetljivosti, ili b faktor.

DW kontrast ponaša se poput inverznog T2, u pogledu da tkivo koje ima veoma pokretne molekule daje niži intenzitet signala, a viši signali dobijaju se ukoliko je tkivo takvo da se molekuli vode unutar njega slabo kreću. Jačina signala je opisana jednačinom:

$$S(b) = S(0)e^{(-bD)} \quad (1.1)$$

gde je  $S(b)$  signal za određenu b-vrednost, a  $D$  je samodifuziona konstanta tkiva. U MRI pričamo o vrednostima ADC (difuzionom koeficijentu, *apparent diffusion coefficient*). Ovo se može izračunati iz dve ili više slike sa različitom vrednošću za  $b$ , i može se prikazati na ADC mapi.

U PGSE sekvenci vrednost za b faktor data je sa:

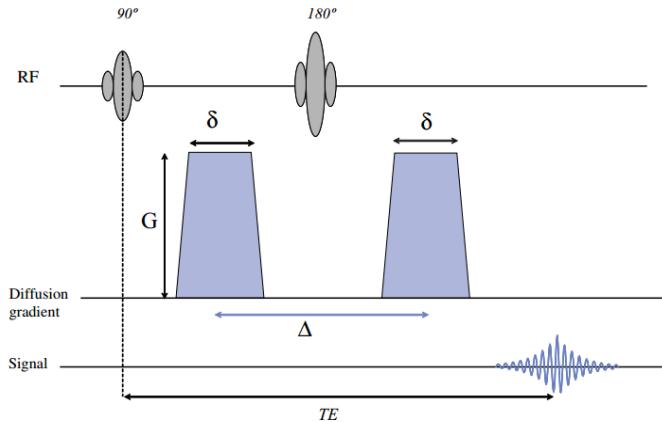
$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \frac{\delta}{3}) \quad (1.2)$$

i određena je sa amplitudom gradijenta  $G$ , dužinom/trajanjem pulsa  $\delta$ , i veličinom *trailing-to-leading edge separation* ( $\Delta-\delta$ ). b faktor ima dimenzije s  $\text{mm}^{-2}$ . Vrednosti do  $1000 \text{ s mm}^{-2}$  su potrebne da bi se dobio dobar kontrast. Velike amplitude gradijenta (do  $30 \text{ mTm}^{-1}$ ) imaju prednost jer njihova upotreba znači da se parametri tajminga mogu minimizirati, izbegavajući pri tom veoma velike vrednosti TE. Čak i tako, DW akvizicija imaće i nešto T2 osetljivosti.

Veličina ( $\Delta-\delta/3$ ) poznata je kao difuziono vreme  $\tau$ , i povezana je sa kretanjem molekula kroz Ajnštajnovu jednačinu

$$\langle r^2 \rangle = 6D\tau \quad (1.3)$$

gde je  $\langle r^2 \rangle$  srednji kvadrat izmeštanja ansambla molekula.



**Slika 2: Osnovna PGSE sekvenca za DWI.  $\delta$  označava širinu pulsa, a  $\Delta$  razmak između centara.  $G$  je jačina gradijenta difuzije**

## 2.2. Difuzioni koeficijent (ADC)

U praksi ono što merimo u PGSE povezano je sa pravim difuzionim koeficijentom, ali može da sadrži doprinose i od ostalih izvora kretanja. Mikrocirkulacija u pseudo-nasumičnom kapilarnom sistemu je jedan takav izvor nekoherentnog kretanja unutar voksela. Kretanje i proticanje veće grupe molekula takođe će ozbiljno degradirati merenja i dovešće do stvaranja artefakata. Dodatno, imidžing gradijenti mogu da doprinesu difuziji, iako je sa velikim difuzionim gradijentima ovaj efekat obično minimalan. Zbog ovoga obično pominjemo difuzioni koeficijent, ADC, koji može da se izračuna iz

$$ADC \text{ image} = \frac{-1}{b} \ln \left( \frac{DW \text{ slika}}{T_2 \text{ slika}} \right) \quad (2.4)$$

gde se jednakost TE primjenjuje i na otežane i neotežane slike.

DW imidžing radi jer se svi spinovi nagomilavaju nasumično, i jedinstvena faza se menja kako se kreću unutar gradijenta. Ovo rezultuje gubitkom ukupnog signala unutar svakog voksela, gde se odvija difuzija. Ograničenje difuzije događa se gde postoje fizičke barijere, na primer ćelijski zidovi, koji zaustavljaju ili ograničavaju kretanje molekula. Visoka vrednost D (sopstvena difuziona konstanta tkiva) ili ADC podrazumevaju jako kretanje i s toga i nizak signal na DW MRI. Odgovarajuća ADC mapa biće svetla.

Difuzioni koeficijent D meri se u jedinicama  $\text{mm}^2 \text{ s}^{-1}$ . Na sobnoj temperaturi voda ima vrednost D približno  $2.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ . Sa  $b= 1000$ , signal vode biće redukovani do 100% njegove neotežane slike ( $b= 0$ ).

Upotrebom gradijenta, spinovi u vokselu koji su pretrpeli različite pomeraje faze, više nisu koherentni i daju slabiji MR signal. Atenuacija signala zavisi od jačine i vremena trajanja pulseva gradijenta, njihovog razmaka i difuzione konstante duž pravca polja gradijenta.

Intenzitet difuzije postignut primenom gradijent pulsa i inverzije pulsa, dat je sa  $b$  vrednošću. Ovaj faktor izražava gubitak signala koji se očekuje od date sekvence pulsa, za datu difuzionu konstantu. Difuziona konstanta u biološkim tkivima može se meriti ponavljanjem skeniranja sa različitim vrednostima za  $b$  faktor, a identičnim ostalim imidžing parametrima, posebno u nepromjenjenom pravcu gradijenta. Merena difuziona konstanta predstavljena je sa ADC veličinom.

Difuziona konstanta u različitim pravcima meri se menjanjem pravca gradijenta polja. Ovakva merenja daju detaljnu informaciju o lokalnoj geometriji mikroskopskih struktura koje smanjuju difuziju vode. Na osnovu merenja difuzionih konstanti u 6 izabranih pravaca, čitava geometrija može se izračunati koristeći formalizam trodimenzionalnih tenzora. Ova verzija difuzionog imidžinga je poznata kao difuzioni tenzorski imidžing (DTI, *diffusion tensor imaging*). Ovakav formalizam daje aproksimaciju srednje difuzije molekula vode u svim pravcima u elipsoidu, čije su tri glavne ose različite dužine ukoliko se radi o anizotropnoj difuziji. Tačniji geometrijski model struktura koje ograničavaju difuziju u vokselu može se generisati merenjem i dodatnih difuzionih konstanti.

### 2.3. Anizotropija

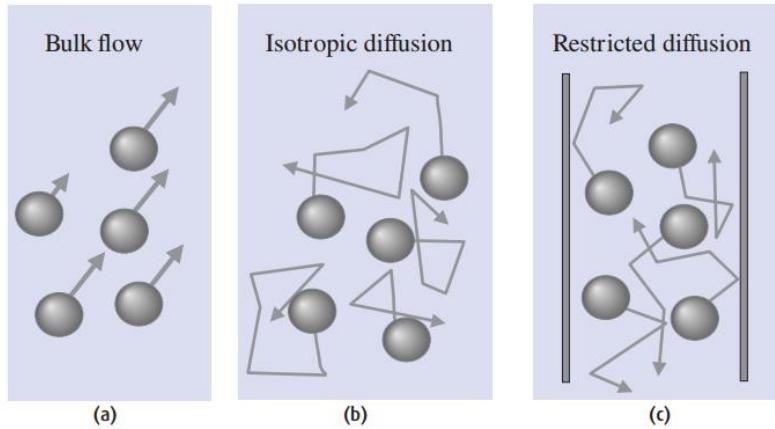
Za čistu vodu se kaže da ima izotropna difuziona svojstva, što znači da se molekuli kreću u svim pravcima. Difuzioni gradijenti mogu se primeniti u bilo kom fizičkom pravcu i efekat na MR signal bi trebalo da bude isti. U mnogim biološkim tkivima (a pogotovo u putevima bele moždane mase) difuzija je ograničena u prisustvu ćelijskih membrana i može imati prioritetni pravac, npr. duž nervnih vlakana.

|                                    | ADC ( $\times 10^{-3}$<br>$\text{mm}^2 \text{s}^{-1}$ ) | Relative signal<br>(at $b = 1000$ ) |
|------------------------------------|---|-------------------------------------|
| CSF                                | 2.94  | 0.05                                |
| Grey matter                        | 0.76  | 0.47                                |
| White matter                       | 0.45  | 0.63                                |
| White matter parallel<br>to fibres | 0.95  | 0.39                                |

Slika 3: Tipične vrednosti za ADC za tkivo u mozgu

Ovakav tip difuzionog ponašanja naziva se anizotropni. Mera stepena difuzione anizotropije može da da korisne biološke informacije o mikrostrukturi tkiva, na primer stepen mijelinizacije. Da bi se merila anizotropija potrebno je primeniti difuzione gradijente na različitim osama, obično tri glavne ose skenera. Mapa u boji za frakcionu anizotropiju pruža

način prikazivanja dva tipa informacije simultano: nijansa predstavlja glavni pravac anizotropije i svetlina predstavlja koliko je jaka anizotropna difuzija unutar tog voksela.



**Slika 4: Tri tipa molekularnog kretanja koja su prisutna u tkivu**

## 2.4. Difuzioni tenzorski imidžing, DTI

Za anizotropna tkiva fizička orientacija tkiva (na primer pravac vlakna) zajedno sa primjenjenim pravcem gradijenta odrediće intenzitet signala. Ako su ova dva pravca ista, nema problema, ali ovo se obično ne dešava. U opštem slučaju svojstva difuzije matematički su opisana tenzorom. Tenzor je matrica vrednosti. Difuzioni tenzor ima devet takvih vrednosti, svaka odgovara orijentaciji gradijenta i orijentaciji ćelije. Difuzioni tenzor je:

$$DT = \begin{matrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{matrix} \quad (2.5)$$

Prvi simbol (x, y, z) odnosi se na prirodnu orijentaciju ćelija ili tkiva, a drugi odgovara orijentaciji gradijenta. Takozvani ortogonalni elementi,  $D_{xx}$ ,  $D_{yy}$  i  $D_{zz}$ , odgovaraju jednostavnom merenju u tri pravca, što možemo naći u komercijalnim skenerima. Da bi se napravilo potpuno merenje ADC u anizotropnom tkivu neophodne su sve ove komponente, kao i  $b = 0$  (neotežane slike). U praksi postoji stepen "otpustanja", (jer je  $D_{xy}$  isto kao i  $D_{yx}$ , itd.) i potrebno je samo sedam merenja, šest tenzorskih komponenata i neotežana slika ( $b=0$ ).

Kada je tenzorski pojам pronađen, difuzivnost se može opisati sa tri karakteristične vrednosti koje opisuju ose elipsoide, koja se može opisati kao "difuzioni prostor" protiona. Prikaz ovako kompleksne informacije je prilično težak ali obećavajuća metoda je traktografija, gde je glavni pravac karakterističnog vektora praćen u tri dimenzije. Rezultujuće slike prikazuju

upečatljivu sličnost sa pravim snopovima vlknastog trakta. Takva metodologija pruža nadu za utvrđivanje veza između različitih delova mozga.

Iz difuzionog tenzora može se izračunati skalarna invarijanta poznata kao trag difuzione konstante, kao:

$$\text{Trag } (D) = D_{xx} + D_{yy} + D_{zz} \quad (2.6)$$

Odakle se prosečna ADC vrednost dobija kao:

$$\text{ADC} = 1/3 \text{ Trag } (D) \quad (2.7)$$

## 2.5. Difuzione sekvence

Spin-echo EPI je izborna sekvencia za DW imidžing. Veoma brza akvizicija znači manje artefakta usled kretanja. PGSE deo je u prilogu na početku sekvence, kao pripremna faza. Često će sekvence biti uređene tako da daju više slika sa opsegom difuzionih pravaca i b vrednosti, a softver skenera računa ADC mapu. Zbog potrebe za razumnim vremenom difuzije u PGSE pripremi, TE vrednost je obično viša od 100 ms.

Konvencionalne sekvence poput spin echo takođe mogu da se koriste za DW snimanje. Međutim, njihovo dugačko vreme snimanja čini da su slike veoma osetljive na pokrete. Jedan način je da se ovde koriste popravke upotrebom navigacionih eho-a. Druge brze sekvence mogu da se koriste za DW imidžing, uključujući Turbo-Flash, RARE, i vremenski obrnut GE. Sve ove metode imaju i svoje mane i do danas nisu premašile spin-echo EPI.

### 3. PROSTATA

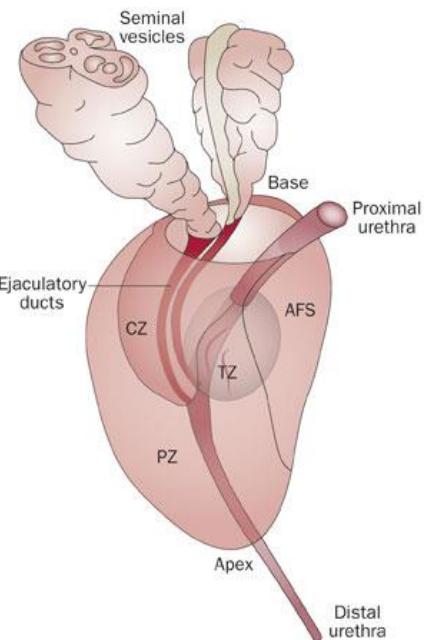
Prostata je žlezda koja predstavlja deo muškog reproduktivnog sistema. Ona proizvodi materije koje ulaze u sastav ejakulata (sperme). Normalno, prostata je veličine i oblike kestena ("kestjenjača"). Prosečne dimenzije prostate su: 3.5 x 4.5 x 2.5 cm. Težina normalne prostate se kreće između 16 i 22 grama. Nalazi se u dubini karlice, ispod mokraćne bešike. Kroz nju prolazi mokraćna cev, tzv. uretra koja transportuje mokraću od bešike do otvora na vrhu penisa. Prostata je sačinjena od žlezdanog, mišićnog i vezivnog tkiva.

Podeljena je na zone: prednja, periferna, centralna i prelazna. Svaka zona ima svoje karakteristike i različit značaj u smislu funkcije i oboljevanja.

Funkcija prostate nije do kraja razjašnjena. Produkti prostate ulaze u sastav ejakulata. U semenoj tečnosti se nalaze materije koje imaju razna biološka dejstva: prostaglandini, imunoglobulini, spermin, fruktoza, limunska kiselina, razni enzimi itd.

Prostaglandini su važni za procese kao što su erekcija, ejakulacija, pokretljivost spermatozoida. Sekret prostate sadrži i materije koje štite reproduktivne i mokraćne puteve od infekcije.

Trenutno znanje o anatomskoj strukturi prostate većinom je zasnovano na klinički značajnim zonama McNeal-a [26]. Tipično, tranziciona zona (TZ) je mesto benigne prostatične hiperplazije (BPH), dok je periferna zona (PZ) obično mesto nastanka za karcinom u 75-85% svih slučajeva raka prostate [27]. Dalje, u poređenju sa karcinomima periferne zone, TZ karcinomi često imaju bolju prognozu sa nižim Gleasonovim skorom, ređa je pojava ekstrakapsularnih ekstenzija i invazije na semene vezikule, i manja je verovatnoća za njegov ponovni nastanak [28-31].



Slika 6: Grada prostate

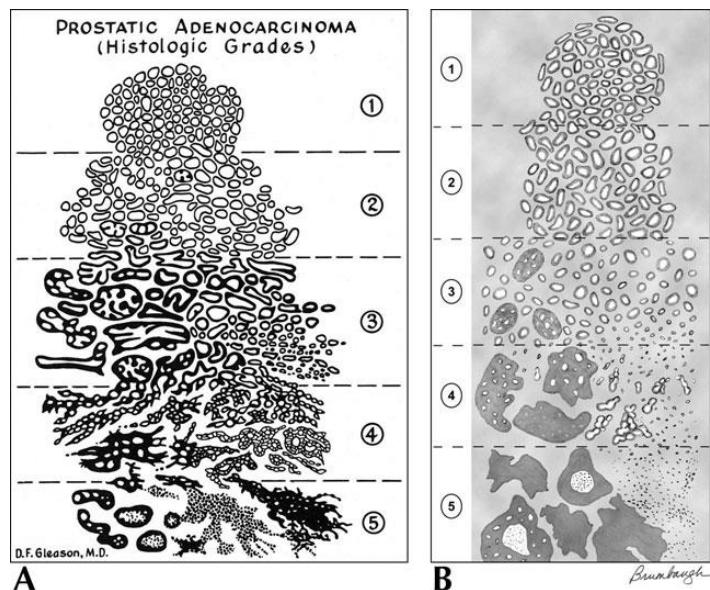
Jedan od faktora koji doprinosi preklapanju ADC vrednosti za tumorsko i zdravo tkivo je i visoka heterogenost tumora prostate. Langer et al [25] pronašli su da 36% tumora u perifernoj zoni pokazuje izraženo preplitanje sa normalnim tkivom unutar maligne žlezde. Ovi tumori nazvani su „sparse“, a ovo mešanje odvija se u raznim proporcijama, ali heterogenost je izražena i utiče na ADC vrednosti, kao i druge karakteristike merene pomoću MRI. ADC i T2 vrednosti merene u *sparse* leziji slične su onim u normalnom tkivu, dok su gušće lezije pokazale niže ADC i T2 vrednosti [25].

## 4. POSTUPAK DIJAGNOSTIKOVANJA KARCINOMA PROSTATE

Još od 1980. godine skrining metode za karcinom prostate uključuju merenje nivoa PSA (*prostate specific antigen*) i digitalni rektalni pregled (*DRE, digital rectal examination*). Ako je neki od pregleda abnormalan ili sumnjiv, izvodi se transrektalna ultrazvučno (*TRUS, transrectal ultrasound*) vođena biopsija prostate. Iako se biopsija odvija ultrazvučnim navođenjem u određenim zonama prostate, ne postoji sigurnost da je tkivo tumora ovim putem uzorkovano. Karcinom prostate je jedini tumor koji se još uvek dijagnostikuje "nasumičnom" metodom uzorkovanja. Ovakva metoda nosi sa sobom razna ograničenja i nedostatke.

Rezultati biopsije predstavljeni su pomoću Gleasonove skale. Gleasonov sistem gradiranja koristi se za procenu prognoze muškaraca sa karcinomom prostate. Zajedno sa ostalim parametrima deo je strategije procene stadijuma kancera prostate koji predviđa prognozu i pomaže vođenje terapije. Gleason-ov skor dodeljuje se na osnovu mikroskopskog izgleda prostate. Karcinomi sa višim Gleasonovim skorom su agresivniji i imaju lošiju prognozu.

Urolog ili radiolog uzima cilindričan uzorak (biopsija) tkiva prostate kroz rektum, korišćenjem iglica. Ovi uzorci biopsije se mikroskopski ispituju na određen izgled tkiva, tzv. Gleasonov "šablon". Ovi šabloni, ili obrasci, povezani su sa sledećim osobinama:



Slika 6: Gleasonovi obrasci

Obrazac 1: Prostata približno istog izgleda kao i normalno tkivo. Žlezda je mala, pravilnog oblika i gusta. Ovo odgovara dobro diferenciranom karcinomu.

Obrazac 2: Žlezda je i dalje ubičajenog oblika, ali uvećana i sa povećanom količinom strome u njenom sastavu. Ovo odgovara srednje diferenciranom karcinomu.

Obrazac 3: Tkivo i dalje ima prepoznatljive žlezde, ali su ćelije tamnije. Pri uvećanju slike vidimo da su neke od ćelija napustile samu žlezdu i počele da 'napadaju' okolno tkivo, tj. imaju infiltrirajući obrazac. Ovo odgovara umereno diferenciranom karcinomu.

Obrazac 4: Tkivo ima par prepoznatljivih žlezda; mnoge od ćelija napadaju okolno tkivo u vidu neoplastičnih grumenova. Ovo odgovara slabo diferenciranom karcinomu.

Obrazac 5: Tkivo nema prepoznatljivih žlezda, ili ih je veoma malo. Ćelije prožimaju okolno tkivo u vidu listova, i ovo odgovara anaplastičnom karcinomu.

U postojećoj formi Gleasonovog sistema, Gleasonovi obrasci 1 i 2 retko se viđaju, dok je najčešće prisutan obrazac 3. Nakon završenog ispitivanja prostate, dodeljuje se stepen uočenom obrascu uzorka tumora. Primaran stepen: dodeljen je dominantnom obrascu tumora, koji mora zauzimati više od 50% posmatrane zapremine, u odnosu na ostale prisutne obrasce. Sekundaran stepen: dodeljen je sledećem obrascu koji se najčešće ponavlja (mora biti između 5%-50% ukupne posmatrane zapremine). Tercijaran stepen: u poslednje vreme sve više detalja pridaje se i ovoj komponenti, koja čini veoma mali deo, ali obično predstavlja agresivniji obrazac.

Gleasonov skor dobija se sabiranjem primarnog i sekundarnog stepena, kada su prisutna dva obrasca. Ukoliko je prisutna i treća aktivna specifičnost, npr. ako je primaran tumor stepena 2 a sekundarni 3, uz prisustvo ćelija stepena 4, Gleasonov skor biće:  $2 + 4 = 6$ .

Gleasonov skor ima vrednosti od 2 do 10, gde 2 predstavlja dobro diferencirane tumore a 10 najmanje diferencirane tumore. Gleasonov skor obično se deli u grupe na osnovu sličnog biološkog ponašanja: nizak stepen (dobro diferencirani), srednji stepen, umereno do slabo diferencirani i visok stepen. Postoji povezanost između Gleasonovog skora i prognoze kao: Gleason  $\leq 6$  (prognostička grupa 1); Gleason skor  $3+4 = 7$  (prognostička grupa 2); Gleason  $4+3 = 7$  (prognostička grupa 3); Gleason  $4+4 = 8$  (grupa 4); Gleason 9-10 (grupa 5). U ovom radu ispitanci su grupisani u tri grupe na osnovu Gleasonovog skora (1: prognostička grupa 1; 2: prognostička grupa 2 i 3; i 3: prognostička grupa 4 i 5).

Ako je PSA povišen ( $> 3-4 \text{ ng/ml}$ ) ili ako DRE pokazuje sumnju na tumor, obavlja se TRUS vođena biopsija da bi se detektovalo potencijalno oboljenje, kao i rasprostranjenost, zapremina i agresivnost. Ali, PSA ima nisku specifičnost (36%), s toga povišen PSA ne implicira nužnu prisutnost tumora. TRUS biopsija podcenjuje obim i stepen karcinoma. Na osnovu PSA nalaza, DRE rezultata i histopatoloških nalaza dobijenih TRUS biopsijom, određuje se dalji tretman pacijenta. Lokalizovan karcinom prostate može se podeliti u tri grupe na osnovu verovatnoće za njegovo širenje i ponovno pojavljivanje:

Niskorizični:  $\text{PSA} < 10 \text{ ng/ml}$ , Gleason skor  $\leq 6$ ,

Srednjjerizični:  $\text{PSA} 10-20 \text{ ng/ml}$ , ili Gleason skor 7,

Visokorizični:  $\text{PSA} > 20 \text{ ng/ml}$  ili Gleasonov skor 8-10

Kada je TRUS biopsija negativna, a došlo je do porasta PSA, primenjuje se multiparametrijski MRI (mp- MRI) pre nego što se opet uradi biopsija.

#### **4.1. MRI u dijagnostikovanju oboljenja prostate**

Poboljšanja u MRI kvalitetu, tehnici i tehnikoj dovela je do njegove povećane upotrebe kod pacijenata sa karcinomom prostate. Iako je MRI ograničen u pogledu detektovanja karcinoma niskog stepena i lezija manjih od 5 mm, idealan je u selektovanju pacijenata sa srednjim i visokorizičnim karcinomom prostate sa više od 90% negativne i pozitivne predviđajuće vrednosti [2,3].

Preporučena upotreba MRI kod raka prostate sastoji se od multiparametrijskog MRI (mp-MRI). Ovo podrazumeva kombinaciju T2 snimaka (*T2WI, T2 weighted imaging*) visoke rezolucije i bar dve funkcionalne MRI tehnike, koje daju bolju karakterizaciju nego T2WI sa samo jednom funkcionalnom tehnikom [4-7]. Uz T2WI MRI, koji uglavnom opisuje anatomiju, difuzioni imidžing (*DWI, diffusion weighted imaging*) [8-14] i MR spektroskopija (*MRSI, MR spectroscopy imaging*) daju karakterizaciju lezije [15,16], dok kontrastni snimci MRI (*DCE-MRI, dynamic contrast enhanced MRI*) imaju visoku osetljivost u detekciji karcinoma [8,17,18].

T2 imidžing (*T2WI*) daje najbolju sliku zonalne anatomije prostate. T2WI se koristi za detekciju, lokalizaciju i određivanje stepena karcinoma. Ova tehnika se, međutim, ne proporučuje sama, jer ostale tehnike poboljšavaju senzitivnost i specifičnost. T2WI radi se u dve ili tri ravni. Aksijalna sekvenca mora da pokriva čitavu prostatu i semene vezikule, i ortogonalna je u odnosu na rektum. Pravac kodiranja faze je sa leva na desno tako da artefakti pokretanja ne preklope prostatu. Pokreti creva redukuju se davanjem antipersitaltične supstance.

Karcinom prostate obično se manifestuje kao okrugla ili nedefinisana tačka niskog intenziteta u perifernoj zoni. Međutim, razna stanja poput prostatične intra-epitelijalne neoplazije, prostatitisa, krvarenja, atrofije, ožiljaka i post-traumatskih promena mogu da izgledaju kao karcinom na T2WI. Tumori lokalizovani u tranzicionoj zoni (TZ) teže se otkrivaju, jer se intenzitet signala tranzicione zone i karcinoma obično preklapaju [19], kao i zbog BPH koja izgleda poput karcinoma [21]. TZ tumor često je prikazan kao homogen signal sa „razmazanim“ ivicama.

Krvarenje koje je povezano sa biopsijom može da uzrokuje artefakte koji izgledaju poput karcinoma, što ograničava lokalizaciju i određivanje stepena oboljenja. Da bi se ovo izbeglo, vreme između biopsije i MRI treba da bude bar 4-6 nedelja [20].

## 4.2. DWI u dijagnostikovanju karcinoma prostate

Difuzija je proces termalno indukovanih, nasumičnih kretanja molekula, ili Braunovo kretanje. Difuziona svojstva tkiva povezana su sa količinom intersticijalne tečnosti (vode) i permeabilnošću. Karcinomi obično imaju veću restrikciju difuzije u poređenju sa normalnim tkivom, zbog veće gustine ćelija i prisustva intra- i intercelularnih membrana u karcinomu. DWI je moćan klinički aparat, s obzirom da se iz njega mogu dobiti ADC mape, što daje kvalitativan i kvantitativan uvid u agresivnost kancera prostate. Karcinom pokazuje niže ADC vrednosti u odnosu na normalno tkivo. Dalje, ADC vrednosti su povezane sa Gleasonovim brojevima [9-14].

Difuzioni imidžing odvija se u aksijalnoj ravni, istovremeno sa eho-planarnom imidžing sekvencom. Gradijenti se primenjuju u tri ortogonalna pravca i prilagođeni su vrednosti odnosa signal-šum. Minimalni zahtevi za b vrednosti su 0, 100, i  $800-1000\text{ s/mm}^2$ . Izbor za ove vrednosti omogućava kalkulaciju difuziono osjetljivih ADC vrednosti (uključujući  $b=0$ , u računanju ADC). TE bi trebalo da bude što je moguće kraće (obično  $<90\text{ ms}$ ). ADC mapa može da se dobije iz podataka DWI na samoj konzoli MR aparata, i mora se analizirati kvalitativno i kvantitativno.

Rak prostate pokazuje visoke signale na DWI na visokim b vrednostima i mali signal na ADC mapi [22-24]. Za kvalitativan pristup koriste se visoke vrednosti za b. Zajedno sa ADC mapom, takođe se analiziraju T2W snimci za anatomske detalje. Međutim, pojedino normalno tkivo prostate, pogotovo u tranzicionoj zoni, može da ima visok signal na difuzionoj slici, i niske ADC vrednosti, oponašajući tako tumor. Ovo se prevazilazi korišćenjem b vrednosti  $>1000\text{ s/mm}^2$ . U ovom radu analizirane su slike dobijene sa  $b = 1200\text{ s/mm}^2$ .

Za kvantitativan pristup koriste se ADC vrednosti. Postoji varijabilnost kada se koriste različite jačine polja, različite b vrednosti i različiti modeli za fitovanje podataka. Takođe, postoji i varijabilnost od pacijenta do pacijenta. S toga se absolutne vrednosti posmatraju sa oprezom.

DWI je osnovna komponenta multiparametrijskog MR imidžinga. Daje informaciju o agresivnosti tumora, i poboljšava specifičnost detekcije karcinoma, u poređenju sa samom T2 metodom. DWI pokazuje dobru korelaciju sa zapreminom tumora i prikazivanjem lezija. Na DWI, međutim, utiču efekti magnetne susceptibilnosti, što rezultuje prostornom distorzijom i gubitkom signala. Visoke vrednosti za b su potrebne da bi se prigušio signal normalnog tkiva, a ADC mape se koriste da bi se minimizirao T2 svetlosni proboj (*shine through*) [22].

## **5. PREDMET I CILJ ISTRAŽIVANJA**

Istraživanje je sprovedeno u Centru za radiologiju Kliničkog centra Vojvodine na uređaju za magnetnu rezonancu General electric 1.5T. Predmet istraživanja je razlikovanje benignih od malignih lezija prostate i uspostavljanje sistema karakterizacije lezija, baziranog na podacima dobijenim neinvazivno, primenom novih funkcionalnih tehnika magnetne rezonance. Ovim istraživanjem obuhvaćeno je 65 pacijenata, starosti od 46 do 83 godina. Posmatrana su tri preseka prostate: apeks, sredina i baza, i u okviru svakog preseka rađena je standardna TRUS biopsija sa ukupno 12 tačaka (četiri tačke po preseku). Na svakom preseku očitane su vrednosti difuzije, ADC, koje su poređene sa rezultatima biopsije. Na osnovu histopatoloških nalaza ispitanici su grupisani u tri grupe, prema vrednosti Gleasonovog broja. Ove veličine predstavljaju procenjene vrednosti, dok ADC predstavljaju merene vrednosti. U daljem tekstu navodićemo broj 780, kao broj uzoraka, jer se posmatra ukupna zapremina prostate ispitanika (65 ispitanika sa ukupno 12 tačaka).

Ključni problem, kao i celokupna problemska orijentacija ovog istraživanja, vezuje se za analizu celine prostate, i to: celina  $ADC_{pr}$  u odnosu na procenjene vrednosti  $P_{pr}$ , i  $ADC$  vrednosti grupisane primenom klaster, analize  $K_{pr}$ , u odnosu na  $P_{pr}$ .

Shodno tome, u istraživanju su postavljeni sledeći operativni zadaci:

- da se prikažu osnovni parametri  $ADC_{pr}$  ispitanika u odnosu na klaster vrednosti  $K_{pr}$ , kao i procenjene vrednosti  $P_{pr}$ .
- da se utvrde razlike, definišu karakteristike, odredi homogenost i doprinos obeležja karakteristikama između vrednosti dobijenih klaster analizom  $K_{pr}$ ; između procenjenih vrednosti  $P_{pr}$ , u odnosu na merene  $ADC$  vrednosti,  $ADC_{pr}$ .
- da se odredi doprinos celine karakteristikama.

U završnim analizama dobijenih podataka, sa podjednakom pažnjom razmotriće se i sva druga pitanja za koja je naknadno utvrđeno da su od značaja radi potpunijeg osvetljavanja problema koji se istražuje.

## **6. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

Uzimajući u obzir osnovu problema, predmet i cilj istraživanja, kao i metodološkog pristupa u ovom istraživanju, mogu se postaviti osnovne hipoteze:

Globalna hipoteza istraživanja glasi:

- H<sub>1</sub> : Ne postoji razlika između vrednosti K<sub>pr</sub>, između P<sub>pr</sub>, u odnosu na ADC<sub>pr</sub> ispitanika.  
A<sub>1</sub> : Postoji razlika između K<sub>pr</sub>, između P<sub>pr</sub>, u odnosu na ADC<sub>pr</sub> ispitanika.

Ostale hipoteze glase:

- H<sub>2</sub> : Ne postoji jasno definisana granica između K<sub>pr</sub>, između P<sub>pr</sub>, u odnosu na ADC<sub>pr</sub> ispitanika.  
A<sub>2</sub> : Postoji jasno definisana granica između K<sub>pr</sub>, između P<sub>pr</sub> u odnosu na ADC<sub>pr</sub> ispitanika.

- H<sub>3</sub> : Ne postoji značajna razlika između bilo koja dva subuzorka K<sub>pr</sub>, između P<sub>pr</sub>, u odnosu na pojedina obeležja ADC<sub>pr</sub> ispitanika.  
A<sub>3</sub> : Postoji značajna razlika između bilo koja dva subuzorka K<sub>pr</sub>, između P<sub>pr</sub>, u odnosu na pojedina obeležja ADC<sub>pr</sub> ispitanika.

### **6.1. Metodologija istraživanja**

Posmatrane promenljive su obeležja (ili variable). Obeležja u odnosu na koja se deli uzorak na subuzorke su kriterijumska obeležja. Više obeležja, koja su međusobno smisleno povezana i čine logičnu celinu (C), zovu se jednostavno "celina" (prostor). Sve posmatrane tematske celine čine prostor istraživanja.

### **6.2. Uzorak istraživanja**

Analiziraće se ukupno 780 uzoraka podeljena u 3 subuzorka u odnosu na procenjene vrednosti P<sub>pr</sub> (P<sub>1</sub> (196), P<sub>2</sub> (311), P<sub>3</sub> (273)).

Prostor ovog istraživanja sadrži 3 tematske celine. Celinu C<sub>1</sub>, ADC<sub>pr</sub> ispitanika, (u odnosu na P<sub>pr</sub>) čine ADC<sub>pr</sub>, celinu C<sub>2</sub> ADC<sub>pr</sub> ispitanika (u odnosu na K<sub>pr</sub>) čine ADC<sub>pr</sub>, celinu C<sub>3</sub> ADC<sub>pr</sub> ispitanika (u odnosu na K<sub>pr</sub>) čine P<sub>pr</sub>. Analiziraće se razlika u odnosu na kriterijume P<sub>pr</sub>, K<sub>pr</sub>.

### **6.3. Matematičko-statistička obrada podataka**

Podaci su obradeni odgovarajućim matematičko-statističkim postupcima. Primenjeni postupci i njihov redosled primene imaju svoje mesto u naučno-istraživačkom radu. Potrebno je voditi računa da se što je moguće manje izgube informacije do kojih se došlo u toku istraživanja. Redosled primene postupaka je od izuzetne važnosti kako za zaključivanje tako i za blagovremenu eliminaciju i uključivanje pojedinih obeležja, koja će omogućiti kvalitetnije istraživanje. Analiza će se sprovesti u tri koraka i to: testiranje hipoteza o sličnosti ili razlikama, određivanjem mere razlika sa definisanjem karakteristika i grafičkim prikazom.

#### **6.3.1. Primjenjeni postupci**

Obeležja celine  $C_1$   $ADC_{pr}$  ispitanika i  $C_2$   $ADC_{pr}$  ispitanika imaju parametrijska svojstva shodno tome analiziraće se parametrijskim postupcima.

Obeležja celine  $C_3$   $ADC_{pr}$  ispitanika imaju neparametrijska svojstva shodno tome analiziraće se neparametrijskim postupcima po učestalosti modaliteta.

U ovom radu će se prikazati deskriptivni parametri, srednja vrednost, standardna devijacija ( $S_d$ ), minimum i maksimum svih vrednosti, koeficijent varijacije ( $C_v$ ), interval poverenja, mere asimetrije Skjunis, mere spljoštenosti Kurtozis i vrednost testa Kolmogorov-Smirnov.

Koristiće se multivarijantni postupci MANOVA i diskriminativna analiza. Od univariatnih postupaka primeniće se ANOVA t-test i Roy-ev test.

Da bi se izbeglo gubljenje informacija, pronalaženjem najfinijih veza i saznanja, na neparametrijskim veličinama, izvršeno je skaliranje podataka na tabelama kontigencije. Ovim postupkom se, na osnovu učestalosti, svakoj klasi pridružuje realan broj. Činjenica da je na skaliranim vrednostima moguća primena postupaka vezanih za skalu razmere, ukazuje da na ovaj način dolazi do novih saznanja u istraživačkom radu, do kojih se ne bi došlo primenom postupaka i metoda vezanih za neparametrijske skale. Skaliranje podataka ne isključuje primenu neparametrijskih testova. Na osnovu izloženog vidi se da je na skaliranim podacima moguća primena multivarijantne analize varijanse (MANOVA), diskriminativne analize i drugih parametrijskih postupaka i metoda. Od univariatnih postupaka primeniće se Roy-ev test, Pirsonov koeficijent kontingencije ( $\chi$ ), koeficijent multiple korelacije (R).

Primena postupaka na osnovu kojih se dobija mera daje novu dimenziju ovom istraživanju. Izračunavanjem koeficijenta diskriminacije izdvajaju se obeležja koja određuju specifičnost subuzoraka i obeležja koje je potrebno isključiti iz dalje obrade, odnosno vrši se redukcija posmatranog prostora. Takođe prikaz procena homogenosti subuzoraka, distanca između njih i Klaster analiza, ima za cilj da se što je moguće bolje izuči posmatrana pojava.

Svrha primene matematičko-statističke analize ima za cilj da se odrede karakteristike svakog subuzorka, homogenost i distanca između njih u odnosu na izvedene karakteristike da bi se moglo izvesti pouzdano i precizno predviđanje i prognoza sa određenom pouzdanošću.

## 7. ODNOS MERENIH I PROCENJENIH VREDNOSTI

### 7.1. Analiza merenih, $ADC_{pr}$ , u odnosu na procenjene vrednosti, $P_{pr}$

|            | Grupa 1 | Grupa 2 | Grupa 3 |
|------------|---------|---------|---------|
| N          | 259     | 159     | 362     |
| $ADC_{sr}$ | 14.07   | 7.43    | 10.94   |

U ovom delu istraživanja će se analizirati merene vrednosti,  $ADC_{pr}$ , po procenjenim vrednostima,  $P_{pr}$ .

U skladu sa ranije utvrđenim nacrtom istraživanja analiziraće se tematska celina  $ADC_{pr}$  u odnosu na  $P_{pr}$ . U prvom delu biće prikazani centralni i disperzionalni parametri, mere asimetrije i spljoštenosti u odnosu na praćene parametre. U drugom delu analiziraće se razlika između  $P_{pr}$ , odnosno dokazaće se ili odbaciti hipoteze, kako bi se procenili dobijeni rezultati i svrsishodnost daljeg razmatranja, utvrdili pravci i metodološki prioriteti njihove obrade. Zatim će se, ako za to postoje uslovi, definisati karakteristike i homogenost svake  $P_{pr}$ , odrediti distanca između njih. Na kraju će se dobijeni rezultati grafički prikazati.

Analiza će se sprovesti na  $ADC_{pr}$ , na uzorku od 780 ispitanika, koji čine 3 subuzorka procenjenih vrednosti, odnosno  $P_1$  (196),  $P_2$  (311),  $P_3$  (273).

#### 7.1.1. Osnovni parametri $ADC_{pr}$ u odnosu na $P_{pr}$

Centralni i disperzionalni parametri, mere asimetrije i spljoštenosti praćenih obeležja prostate reprezentuju procenjene vrednosti  $P_{pr}$  i usmeravaju na mogućnost primene parametrijskih postupaka.

**Tabela 1 Centralni i disperzionalni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti  $ADC_{pr}$  ispitanika iz grupe  $P_1$  (196)**

|            | sr.vr | std.d | min | maks | k.var | interv.pov. | sk    | ku  | p   |      |
|------------|-------|-------|-----|------|-------|-------------|-------|-----|-----|------|
| $ADC_{pr}$ | 12.38 | 2.20  | 6.4 | 19.6 | 17.77 | 12.07       | 12.69 | .50 | .92 | .522 |

Napomena: vrednosti asimetrije i spljoštenosti u intervalu od -.04 do .04 nisu diskutovane

**Minimalne** (min) i **maksimalne** (maks) vrednosti  $ADC_{pr}$  iz grupe  $P_1$  ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Vrednosti **koeficijenta varijacije** (k.var) ukazuju na homogenost obeležja  $ADC_{pr}$  (17.77). Povećane vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *negativno asimetrična*, to znači da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu, kod:  $ADC_{pr}$  (.50). Veće vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva izdužena, kod:  $ADC_{pr}$  (.92). Distribucija vrednosti uglavnom se kreće u okviru normalne raspodele (p) kod:  $ADC_{pr}$  (.52).

**Tabela 2 Centralni i disperzionalni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti  $ADC_{pr}$  iz grupe  $P_2$  (311)**

|            | sr.vr | std.d | min | maks | k.var | interv.pov. | sk    | ku   | p   |      |
|------------|-------|-------|-----|------|-------|-------------|-------|------|-----|------|
| $ADC_{pr}$ | 12.06 | 2.14  | 5.7 | 17.5 | 17.71 | 11.82       | 12.30 | -.19 | .11 | .000 |

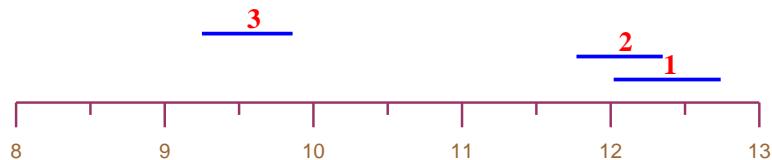
**Minimalne** (min) i **maksimalne** (maks) vrednosti  $ADC_{pr}$  iz grupe  $P_2$  ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Vrednosti **koeficijenta varijacije** (k.var) ukazuju na homogenost obeležja  $ADC_{pr}$  (17.71). Smanjene vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *pozitivno asimetrična*, to znači da kriva raspodele rezultata naginje ka manjiim vrednostima, odnosno da ima više manjih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu, kod:  $ADC_{pr}$  (-.19). Veće vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva izdužena, kod:  $ADC_{pr}$  (.11). Distribucija vrednosti odstupa od normalne raspodele (p) kod:  $ADC_{pr}$  (.00).

**Tabela 3 Centralni i disperzionalni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti  $ADC_{pr}$  iz grupe  $P_3$  (273)**

|            | sr.vr | std.d | min | maks | k.var | interv.pov. | sk   | ku  | p    |      |
|------------|-------|-------|-----|------|-------|-------------|------|-----|------|------|
| $ADC_{pr}$ | 9.56  | 2.57  | 3.6 | 16.0 | 26.92 | 9.25        | 9.86 | .18 | -.58 | .000 |

**Minimalne** (min) i **maksimalne** (maks) vrednosti  $ADC_{pr}$  iz grupe  $P_3$  ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti **koeficijenta varijacije** (k.var) ukazuju na heterogenost grupe  $P_3$ :  $ADC_{pr}$  (26.92). Povećane vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *negativno asimetrična*, to znači da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu, kod:  $ADC_{pr}$  (.18). Negativne vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva spljoštena, kod:  $ADC_{pr}$  (-.58). Distribucija vrednosti odstupa od normalne raspodele (p) kod:  $ADC_{pr}$  (.00).

**Grafikon 1 interval poverenja ADC<sub>pr</sub> po P<sub>pr</sub>**



Legenda: P<sub>1</sub> (1), P<sub>2</sub> (2), P<sub>3</sub> (3).

#### 7.1.2. Analiza razlika između P<sub>pr</sub> u odnosu na ADC<sub>pr</sub>

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između procenjenih vrednosti P<sub>pr</sub> u odnosu na ADC<sub>pr</sub>

**Tabela 4 Značajnost razlike između P<sub>pr</sub> u odnosu na ADC<sub>pr</sub>**

| analiza         | N | F       | p    |
|-----------------|---|---------|------|
| MANOVA          | 1 | 115.583 | .000 |
| diskriminativna | 1 | 115.434 | .000 |

Na osnovu vrednosti p = .000 (analize MANOVA) i p = .000 (diskriminativne analize), odbacije se hipoteza H<sub>1</sub> i hipoteza H<sub>2</sub> i prihvata se alternativna hipoteza A<sub>1</sub> kao i alternativna hipoteza A<sub>2</sub>, to znači da postoji razlika i jasno definisana granica između procenjenih vrednosti P<sub>pr</sub>.

**Tabela 5 Značajnost razlike između P<sub>pr</sub> u odnosu na ADC<sub>pr</sub>**

|                   | F       | P    | k.dsk |
|-------------------|---------|------|-------|
| ADC <sub>pr</sub> | 115.583 | .000 | .108  |

Legenda: k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je  $p < .1$  prihvata se alternativna hipoteza  $A_3$ , to znači da postoji značajna razlika između nekih procenjenih vrednosti  $P_{pr}$  kod:  $ADC_{pr} (.000)$ .

Koefficijent diskriminacije upućuje da je najveći doprinos diskriminaciji između procenjenih vrednosti  $P_{pr}$  u odnosu na  $ADC_{pr}$ , odnosno da je razlika najveća, kod:  $ADC_{pr} (.108)$ .

### 7.1.3. Karakteristike i homogenost $P_{pr}$ odnosu na $ADC_{pr}$

Na osnovu dosadašnjih razmatranja i analize uzorka, u skladu sa primjenjenom metodologijom, logički sled istraživanja je određivanje karakteristika i homogenosti svake procenjene vrednosti  $P_{pr}$  i distance između njih.

Činjenica da je  $p = .000$ , diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između  $P_{pr}$ , odnosno moguće je odrediti karakteristike svake procenjene vrednosti u odnosu na merene vrednosti  $ADC_{pr}$ .

**Tabela 6 Karakteristike i homogenost  $P_{pr}$  u odnosu na  $ADC_{pr}$**

|            | $P_1$              | $P_2$                 | $P_3$   | dpr %   |
|------------|--------------------|-----------------------|---------|---------|
| $ADC_{pr}$ | veće* <sup>1</sup> | umerene* <sup>1</sup> | manje   | 100.000 |
| n/m        | 120/196            | 190/311               | 192/273 |         |
| %          | 61.22              | 61.09                 | 70.33   |         |

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

Svojstvo svakog subuzorka procenjene vrednosti  $P_{pr}$  najviše definiše merene vrednosti  $ADC_{pr}$  jer je doprinos obeležja karakteristikama 100.00%. Zatim slede: homogenost:  $P_1$  je 61.22%,  $P_2$  je 61.09% i  $P_3$  je 70.33%.

Na osnovu izloženog može se reći da karakteristike grupe  $P_{pr}$  ima 120 od 196 uzoraka, homogenost je 61.2% (veća), to znači da 76 uzoraka ima druge karakteristike a ne karakteristike svoje grupe, a karakteristike grupe  $P_2$  ima 190 od 311 uzoraka, homogenost je 61.1% (veća) jer 121 uzoraka ima druge karakteristike, takođe karakteristike grupe  $P_3$  ima 192 od 273 uzoraka, homogenost je 70.3% (veća) jer 81 uzorak ima druge karakteristike.

To znači, da uzorak čije su karakteristike slične karakteristikama  $P_1$ , a nepoznata je njegova pripadnost grupi procenjenih vrednosti, može se očekivati sa pouzdanošću od 61.2% da pripadaju baš grupi  $P_1$ , odnosno moguće je izvršiti prognozu sa određenom pouzdanošću.

Na osnovu  $ADC_{pr}$  vrednosti može se reći da su:

- grupa  $P_1$  ima sledeća svojstva: vrednosti  $ADC_{pr}$  su *veće\*<sup>1</sup>*.
- grupa  $P_2$  ima sledeća svojstva: vrednosti  $ADC_{pr}$  su *umerene\*<sup>1</sup>*.
- grupa  $P_3$  ima svojstva: vrednosti  $ADC_{pr}$  su *manje*.

**Tabela 7 Distanca (Mahalanobisova) između procjenjenih,  $P_{pr}$ , u odnosu na merene vrednosti,  $ADC_{pr}$**

|       | $P_1$ | $P_2$ | $P_3$ |
|-------|-------|-------|-------|
| $P_1$ | .00   | .14   | 1.22  |
| $P_2$ | .14   | .00   | 1.08  |
| $P_3$ | 1.22  | 1.08  | .00   |

Računanjem Mahalanobisove distance između procjenjenih vrednosti dobija se još jedan pokazatelj sličnosti ili razlika. Distance različitih prostora mogu se upoređivati. Distance iz tabele ukazuju da je najmanje rastojanje između procjenjenih vrednosti:  $P_2$  i  $P_1$  (.14) (manje) a najudaljenije su grupe:  $P_3$  i  $P_1$  (1.22) (veća).

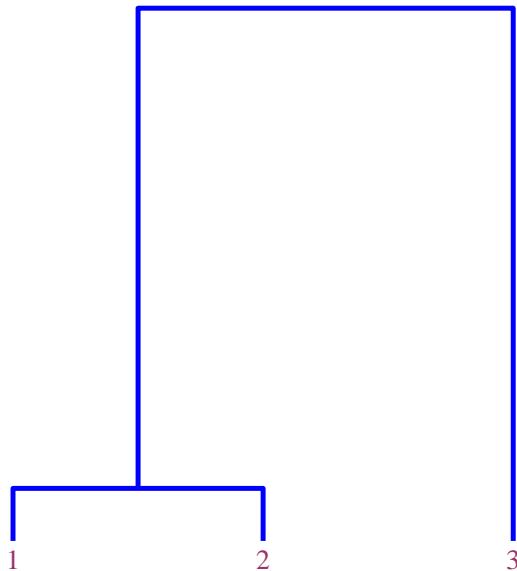
**Tabela 8 Grupisanje procjenjenih,  $P_{pr}$ , u odnosu na merene vrednosti,  $ADC_{pr}$**

| nivo       | bliskost |
|------------|----------|
| $P_1, P_2$ | .14      |
| $P_1, P_3$ | 1.42     |

Na osnovu prikazanog dendrograma uočava se da su najbliže grupe  $P_1$  i  $P_2$  sa distancom .14, a najveća razlika je između grupe  $P_1$  i  $P_3$ , distanca 1.42.

1.42

0.14



Legenda:  $P_1$  (1),  $P_2$  (2),  $P_3$  (3)

## 7.2. Analiza $ADC_{pr}$ u odnosu na $K_{pr}$

U ovom delu istraživanja će se analizirati merene vrednosti  $ADC_{pr}$  po vrednostima dobijenim klaster analizom  $K_{pr}$ .

U skladu sa ranije utvrđenim nacrtom istraživanja analiziraće se tematska celina  $ADC_{pr}$  u odnosu na  $K_{pr}$ . U prvom delu biće prikazani centralni disperzionalni parametri, mere asimetrije i spljoštenosti u odnosu na praćene parametre. U drugom delu analiziraće se razlika između vrednosti dobijenih klaster analizom,  $K_{pr}$ , odnosno dokazaće se ili odbaciti hipoteze, kako bi se procenili dobijeni rezultati i svršishodnost daljeg razmatranja, utvrdili pravci i metodološki prioriteti njihove obrade. Zatim će se, ako za to postoje uslovi, definisati karakteristike i homogenost svake  $K_{pr}$ , i odrediti distanca između njih. Na kraju će se dobijeni rezultati grafički prikazati.

Analiza će se sprovesti na  $ADC_{pr}$ , na 780 uzoraka, koji čine 3 subuzorka  $K_{pr}$  odnosno  $K_1$  (259),  $K_2$  (362),  $K_3$  (159).

### 7.2.1. Osnovni parametri $ADC_{pr}$ u odnosu na $K_{pr}$

Centralni i disperzionalni parametri, mere asimetrije i spljoštenosti praćenih obeležja reprezentuju  $K_{pr}$  usmeravaju na mogućnost primene parametrijskih postupaka.

**Tabela 9 Centralni i disperzionalni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti  $ADC_{pr}$  iz grupe  $K_1$  (259)**

|            | sr.vr | std.d | min  | maks | k.var | interv.pov. | sk    | ku   | p    |         |
|------------|-------|-------|------|------|-------|-------------|-------|------|------|---------|
| $ADC_{pr}$ | 14.07 | 1.27  | 12.6 | 19.6 | 9.01  | 13.91       | 14.22 | 1.58 | 3.31 | 999.990 |

*Napomena vrednosti asimetrije i spljoštenosti u intervalu od -.04 do .04 nisu diskutovane*

**Minimalne** (min) i **maksimalne** (maks) vrednosti  $ADC_{pr}$  iz  $K_1$  ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Vrednosti **koeficijenta varijacije** (k.var) ukazuju na homogenost obeležja  $ADC_{pr}$  (9.01). Povećane vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *negativno asimetrična*, to znači da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu, kod:  $ADC_{pr}$  (1.58). Veće vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva izdužena, kod:  $ADC_{pr}$  (3.31). Distribucija vrednosti uglavnom se kreće u okviru normalne raspodele (p) kod:  $ADC_{pr}$  (999.99).

**Tabela 10 Centralni i disperzionalni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti vrednosti  $ADC_{pr}$  iz grupe  $K_2$  (362)**

|            | sr.vr | std.d | min | maks | k.var | interv.pov. | sk    | ku   | p     |      |
|------------|-------|-------|-----|------|-------|-------------|-------|------|-------|------|
| $ADC_{pr}$ | 10.94 | .94   | 9.2 | 12.5 | 8.56  | 10.85       | 11.04 | -.01 | -1.17 | .090 |

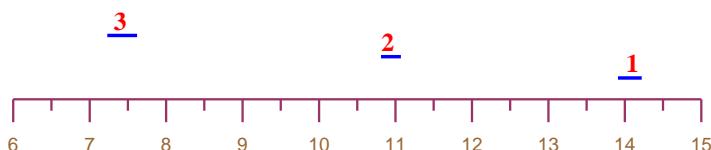
**Minimalne** (min) i **maksimalne** (maks) vrednosti  $ADC_{pr}$  iz grupe  $K_2$  ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Vrednosti **koeficijenta varijacije** (k.var) ukazuju na homogenost obeležja  $ADC_{pr}$  (8.56). Vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da raspodela nije asimetrična kod:  $ADC_{pr}$  (-.01). Negativne vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva spljoštena, kod:  $ADC_{pr}$  (-1.17). Distribucija vrednosti odstupa od normalne raspodele (p) kod:  $ADC_{pr}$  (.09).

**Tabela 11 Centralni i disperzionalni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti ADC<sub>pr</sub> iz grupe K<sub>3</sub> (159)**

|                   | sr.vr | std.d | min | maks | k.var | interv.pov. | sk   | ku   | p    |      |
|-------------------|-------|-------|-----|------|-------|-------------|------|------|------|------|
| ADC <sub>pr</sub> | 7.43  | 1.26  | 3.6 | 9.2  | 16.95 | 7.23        | 7.62 | -.61 | -.10 | .209 |

**Minimalne** (min) i **maksimalne** (maks) vrednosti ADC<sub>pr</sub> iz grupe K<sub>3</sub> ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Vrednosti **koeficijenta varijacije** (k.var) ukazuju na homogenost obeležja ADC<sub>pr</sub> (16.95). Smanjene vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *pozitivno asimetrična*, to znači da kriva raspodele rezultata naginje ka manjim vrednostima, odnosno da ima više manjih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu, kod: ADC<sub>pr</sub> (-.61). Negativne vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva spljoštena, kod: ADC<sub>pr</sub> (-.10). Distribucija vrednosti uglavnom se kreće u okviru normalne raspodele (p) kod: ADC<sub>pr</sub> (.21).

**Grafikon 2 intervali poverenja ADC<sub>pr</sub> vrednosti klaster analize, K<sub>pr</sub>**



Legenda: K<sub>1</sub> (1), K<sub>2</sub> (2) i K<sub>3</sub> (3)

### 7.2.2. Analiza razlika između K<sub>pr</sub> u odnosu na ADC<sub>pr</sub>

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između K<sub>pr</sub>, u odnosu na ADC<sub>pr</sub> vrednosti.

**Tabela 12 Značajnost razlike između  $K_{pr}$  u odnosu na  $ADC_{pr}$** 

| analiza         | n | F        | p    |
|-----------------|---|----------|------|
| MANOVA          | 1 | 1747.229 | .000 |
| diskriminativna | 1 | 1744.979 | .000 |

Na osnovu vrednosti  $p = .000$  (analize MANOVA) i  $p = .000$  (diskriminativne analize), odbacije se hipoteza  $H_1$  i hipoteza  $H_2$  i prihvata se alternativna hipoteza  $A_1$  kao i alternativna hipoteza  $A_2$ , to znači da postoji razlika i jasno definisana granica između  $K_{pr}$ .

**Tabela 13 Značajnost razlike između  $K_{pr}$  u odnosu na  $ADC_{pr}$** 

|            | F        | P    | k.dsk |
|------------|----------|------|-------|
| $ADC_{pr}$ | 1747.229 | .000 | 2.214 |

*Legenda:* k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je  $p < .1$  prihvata se alternativna hipoteza  $A_3$ , to znači da postoji značajna razlika između nekih  $K_{pr}$  kod:  $ADC_{pr}$  (.000).

Koeficijent diskriminacije upućuje da je najveći doprinos diskriminaciji između  $K_{pr}$  u odnosu na  $ADC_{pr}$ , odnosno da je razlika najveća, kod:  $ADC_{pr}$  (2.214).

### 7.2.3. Karakteristike i homogenost $K_{pr}$ u odnosu na $ADC_{pr}$

Na osnovu dosadašnjih razmatranja i analize 780 uzorka, u skladu sa primenjenom metodologijom, logički sled istraživanja je određivanje karakteristika i homogenosti svake  $K_{pr}$  i distance između njih.

Činjenica da je  $p = .000$ , diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između  $K_{pr}$ , odnosno moguće je odrediti karakteristike svake  $K_{pr}$  u odnosu na  $ADC_{pr}$ .

**Tabela 14 Karakteristike i homogenost  $K_{pr}$  u odnosu na  $ADC_{pr}$** 

|            | $K_1$              | $K_2$                 | $K_3$   | dpr %   |
|------------|--------------------|-----------------------|---------|---------|
| $ADC_{pr}$ | veće* <sup>2</sup> | umerene* <sup>1</sup> | manje   | 100.000 |
| n/m        | 259/259            | 220/362               | 159/159 |         |
| %          | 100.00             | 60.77                 | 100.00  |         |

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

Svojstvo svakog subuzorka  $K_{pr}$  najviše definiše  $ADC_{pr}$  jer je doprinos obeležja karakteristikama 100.00% zatim slede: Homogenost  $K_1$  je 100.00%,  $K_2$  je 60.77% i  $K_3$  je 100.00%.

Na osnovu izloženog može se reći da karakteristike  $K_1$  ima 259 od 259 uzoraka, homogenost je 100.0% (veća), to znači da 0 uzoraka ima druge karakteristike a ne karakteristike svoje grupe, a karakteristike  $K_2$  ima 220 od 362 uzoraka, homogenost je 60.8% (veća) jer 142 uzorka ima druge karakteristike, takođe karakteristike  $K_3$  ima 159 od 159 uzoraka, homogenost je 100.0% (veća) jer 0 uzoraka ima druge karakteristike.

To znači, da uzorci čije su karakteristike slične karakteristikama  $K_1$ , a nepoznata je njihova pripadnost  $K_{pr}$ , može se očekivati sa pouzdanošću od 100.0% da pripadaju baš grupi  $K_1$ , odnosno moguće je izvršiti prognozu sa određenom pouzdanošću.

Na osnovu  $ADC_{pr}$  može se reći da su:

- **$K_1$**  ima sledeća svojstva: vrednosti  $ADC_{pr}$  su *veće*\*<sup>2</sup>.
- **$K_2$**  ima svojstva:  $ADC_{pr}$  su *umerene*\*<sup>1</sup>.
- **$K_3$**  ima svojstva:  $ADC_{pr}$  su *manje*.

**Tabela 15      Distanca (Mahalanobisova) između  $K_{pr}$  u odnosu na  $ADC_{pr}$**

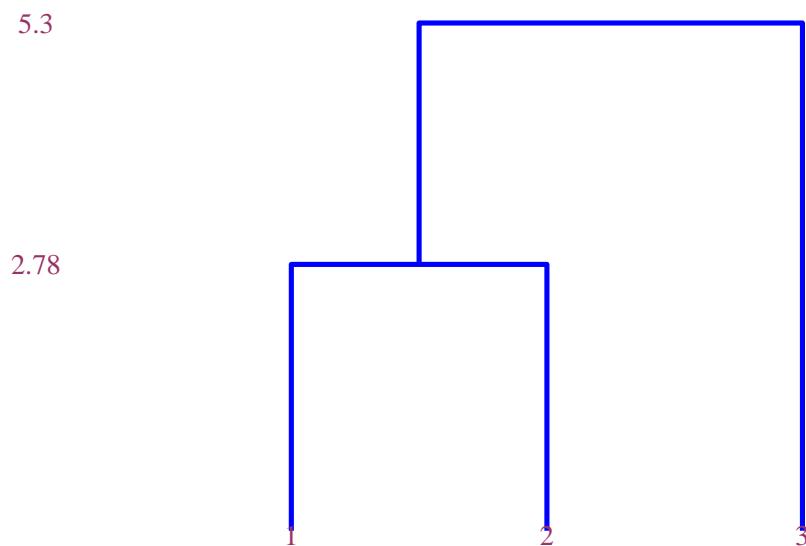
|       | $K_1$ | $K_2$ | $K_3$ |
|-------|-------|-------|-------|
| $K_1$ | .00   | 2.78  | 5.91  |
| $K_2$ | 2.78  | .00   | 3.13  |
| $K_3$ | 5.91  | 3.13  | .00   |

Računanjem Mahalanobisove distance između  $K_{pr}$  dobija se još jedan pokazatelj sličnosti ili razlika. Distance različitih prostora mogu se upoređivati. Distance iz tabele ukazuju da je najmanje rastojanje između grupa  $K_{pr}$ :  $K_2$  i  $K_1$  (2.78) (veća) a najudaljenije su:  $K_3$  i  $K_1$  (5.91) (veća).

**Tabela 16      Grupisanje  $K_{pr}$  u odnosu na  $ADC_{pr}$**

| Nivo       | Bliskost |
|------------|----------|
| $K_1, K_2$ | 2.78     |
| $K_1, K_3$ | 5.30     |

Na osnovu prikazanog dendrograma uočava se da su najbliže grupe  $K_1$  i  $K_2$  sa distancom 2.78, a najveća razlika je između grupa  $K_1$  i  $K_3$ , distanca 5.30.



Legenda:  $K_1$  (1),  $K_2$  (2),  $K_3$  (3)

### 7.3. Analiza $ADC_{pr}$ grupisanih klaster analizom u odnosu na $P_{pr}$

U ovom delu istraživanja će se analizirati  $ADC_{pr}$  po procenjenim vrednostima,  $P_{pr}$ .

**Tabela 17 Prikaz  $ADC_{pr}$  sa rasponom i zastupljeniču klasa**

|    | $P_{pr}$ | $K_{pr}$ |
|----|----------|----------|
| 1. | 196      | 259      |
| 2. | 311      | 362      |
| 3. | 273      | 159      |

U tabeli 17 su prikazana obeležja koja će se analizirati, sa rasponom i učestalosti svake klase. Brojčana vrednost u koloni ispod šifre obeležja je učestalost klase. Kriterijumsko obeležje  $P_{pr}$  se nalazi u prvoj koloni, u sledećim kolonama nalaze se ADC vrednosti.

U skladu sa ranije utvrđenim nacrtom istraživanja analiziraće se tematska celina  $ADC_{pr}$  u odnosu na  $P_{pr}$ , na taj način da će u prvom delu biti prikazana brojčana i procentualna zastupljenost modaliteta analiziranih parametara u odnosu na procenjene vrednosti. U drugom delu analiziraće se razlika između  $P_{pr}$ , odnosno dokazaće se ili odbaciti hipoteze, kako bi se procenili dobijeni rezultati i svršishodnost daljeg razmatranja, utvrdili pravci i metodološki prioriteti njihove obrade. Zatim će se, ako za to postoje uslovi, definisati karakteristike svake  $P_{pr}$ , odrediti distanca i homogenost između njih. Na kraju će se dobijeni rezultati grafički prikazati.

Analiza će se sprovesti na merene vrednosti i to:  $K_{pr}$ , na 780 uzoraka, koji čine 3 subuzorka i to:  $P_1$  (196),  $P_2$  (311) i  $P_3$  (273). Svaka  $ADC_{pr}$  ima više modaliteta tako da:  $K_{pr}$  ima 3 modaliteta:  $K_1$ ,  $K_2$  i  $K_3$ .

### 7.3.1. Pregled zastupljenosti merenih vrednosti $K_{pr}$ u odnosu na $P_{pr}$

U tabelama je prikazana brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost ADC vrednosti iz  $K_{pr}$ , u odnosu na  $P_{pr}$ , i biće skrenuta pažnja na značajne razlike, ako postoje, između i unutar nivoa. Deskriptivnim postupkom je moguće samo nagovestiti neke karakteristike pojedinih nivoa  $ADC_{pr}$ , dok će se značajnost razlike između  $P_{pr}$  kasnije analizirati.

**Tabela 18 Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost ADC vrednosti podeljenih u  $K_{pr}$ , u odnosu na procenjene vrednosti**

|       | $K_1$ |       | $K_2$ |       | $K_3$ |       |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|       | n     | %     | N     | %     | n     | %     |
| $P_1$ | 85.   | 43.4* | 102.  | 52.0* | 9.    | 4.6   |
| $P_2$ | 130.  | 41.8" | 154.  | 49.5" | 27.   | 8.7"  |
| $P_3$ | 44.   | 16.1  | 106.  | 38.8  | 123.  | 45.1* |

Inspekcijom prikazane tabele 18 moguće je zapaziti da je kod  $P_1$  najviše zastupljen  $K_2*$  koji čini 102 uzorka (52.0%) od ukupno 196, je značajno veće od učestalosti  $K_1*$  (85 uzorka 43.4%  $p=.086$ ), zatim  $K_3$  (9 uzorka 4.6%  $p=.000$ ). Kod  $P_2$  zastupljenost  $K_2"$  (154 uzorka 49.5%), je značajno veće od učestalosti  $K_1"$  (130 uzorka 41.8%  $p=.054$ ), zatim  $K_3"$  (27 uzorka 8.7%  $p=.000$ ). Kod  $P_3$  zastupljenost  $K_3*$  (123 uzorka 45.1%), je značajno veće od učestalosti  $K_1$  (44 uzorka 16.1%  $p=.000$ ).

Razlika između procenjenih vrednosti: za  $K_1$  najviše je zastupljeno  $P_1$  (43.37%), a to je značajno veće od zastupljenosti  $P_3$  (16.12%  $p=.000$ ), a za  $K_2$  najviše je zastupljeno  $P_1$

(52.04%), a to je značajno veće od zastupljenosti  $P_3$  (38.83%  $p=.005$ ), a za  $K_3$  najviše je zastupljeno  $P_3$  (45.05%), a to je značajno veće od zastupljenosti  $P_2$  (8.68%  $p=.000$ ),  $P_1$  (4.59%  $p=.000$ ).

Na osnovu dobijenih rezultata moguće je izdvojiti karakteristike svake procenjene vrednosti u odnosu na  $K_{pr}$  sledi da,  $P_1$  ima više izraženo svojstvo  $K_1^*$ ,  $K_2^*$ ,  $P_2$  ima više izraženo svojstvo  $K_1$ ,  $:K_2^*$ ,  $P_3$  ima najviše izraženo svojstvo  $K_3^*$ .

Kako je  $p = .000 \chi^2$  - testa, može se reći da postoji povezanost između  $P_{pr}$  i  $K_{pr}$  s obzirom da je  $\chi^2 = .422$  povezanost je umerena.

### **7.3.2. Analiza razlika između $P_{pr}$ u odnosu na ADC vrednosti podeljene klaster analizom**

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između  $P_{pr}$ , u odnosu na  $K_{pr}$

**Tabela 19 Značajnost razlike između  $P_{pr}$  u odnosu na  $ADC_{pr}$**

| analiza         | n | F       | p    |
|-----------------|---|---------|------|
| MANOVA          | 1 | 107.201 | .000 |
| diskriminativna | 1 | 107.063 | .000 |

Na osnovu vrednosti  $p = .000$  (analize MANOVA) i  $p = .000$  (diskriminativne analize), odbacuje se hipoteza  $H_1$  i hipoteza  $H_2$  i prihvata se alternativna hipoteza  $A_1$  kao i alternativna hipoteza  $A_2$ , to znači da postoji razlika i jasno definisana granica između  $P_{pr}$ .

**Tabela 20 Značajnost razlike između  $P_{pr}$  u odnosu na  $K_{pr}$**

|          | $\chi$ | R    | F       | p    | k.dsk |
|----------|--------|------|---------|------|-------|
| $K_{pr}$ | .422   | .465 | 107.339 | .000 | .819  |

*Legenda:* k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je  $p < .1$  prihvata se alternativna hipoteza  $A_3$ , to znači da postoji značajna razlika između nekih  $P_{pr}$  kod:  $K_{pr}$  (.000).

Koeficijent diskriminacije upućuje da je najveći doprinos diskriminaciji između  $P_{pr}$  uzoraka u odnosu na ADC, odnosno da je razlika najveća, kod:  $K_{pr}$  (.819).

### 7.3.2.1. Karakteristike i homogenost $P_{pr}$ uzorka u odnosu na $K_{pr}$

Na osnovu dosadašnjih razmatranja i analize od 780 uzoraka, u skladu sa primjenjenom metodologijom, logički sled istraživanja je određivanje karakteristika i homogenosti svake  $P_{pr}$  uzorka i distance između njih.

Činjenica da je  $p = .000$ , diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između  $P_{pr}$  uzorka, odnosno moguće je odrediti karakteristike svake procenjene vrednosti u odnosu na merenu vrednost.

**Tabela 21 Karakteristike i homogenost  $P_{pr}$  uzorka u odnosu na merene vrednosti**

|          | $P_1$          | $P_2$                 | $P_3$   | dpr %   |
|----------|----------------|-----------------------|---------|---------|
| $K_{pr}$ | $K_1^*, K_2^*$ | $K_1^*, K_2^*, K_3^*$ | $K_3^*$ | 100.000 |
| n/m      | 187/196        | 284/311               | 123/273 |         |
| %        | 95.41          | 91.32                 | 45.05   |         |

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

Svojstvo svakog subuzorka  $P_{pr}$  najviše definiše  $K_{pr}$ , jer je doprinos obeležja karakteristikama 100.00% zatim slede:  $P_{pr} (.00\%)$  i  $P_{pr} (.00\%)$ . Homogenost,  $P_1$  je 95.41%,  $P_2$  je 91.32% i  $P_3$  je 45.05%.

Na osnovu izloženog može se reći da karakteristike  $P_1$  ima 187 od 196 uzoraka, homogenost je 95.4% (veća), to znači da 9 uzoraka ima druge karakteristike a ne karakteristike svoje grupe, a karakteristike  $P_2$  ima 284 od 311 uzoraka, homogenost je 91.3% (veća) jer 27 uzoraka ima druge karakteristike, takođe karakteristike  $P_3$  ima 123 od 273 uzoraka, homogenost je 45.0% (manja) jer 150 uzoraka ima druge karakteristike.

To znači, da uzorci čije su karakteristike slične karakteristikama  $P_1$ , a nepoznata je njihova pripadnost  $P_{pr}$ , može se očekivati sa pouzdanošću od 95.4% da pripadaju baš  $P_1$ , odnosno moguće je izvršiti prognozu sa određenom pouzdanošću.

Na osnovu ADC vrednosti uzorka u  $K_{pr}$  grupama može se reći da su:

- $P_1$  ima sledeća svojstva, za  $K_{pr}$  je  $K_1^*, K_2^*$
- $P_2$  ima svojstva, za  $K_{pr}$  je  $K_1^*, K_2^*, K_3^*$
- $P_3$  ima svojstva, za  $K_{pr}$  je  $K_3^*$

**Tabela 22 Distanca (Mahalanobisova) između  $P_{pr}$  uzorka u odnosu na  $ADC_{pr}$**

|       | $P_1$ | $P_2$ | $P_3$ |
|-------|-------|-------|-------|
| $P_1$ | .00   | .11   | 1.16  |
| $P_2$ | .11   | .00   | 1.05  |
| $P_3$ | 1.16  | 1.05  | .00   |

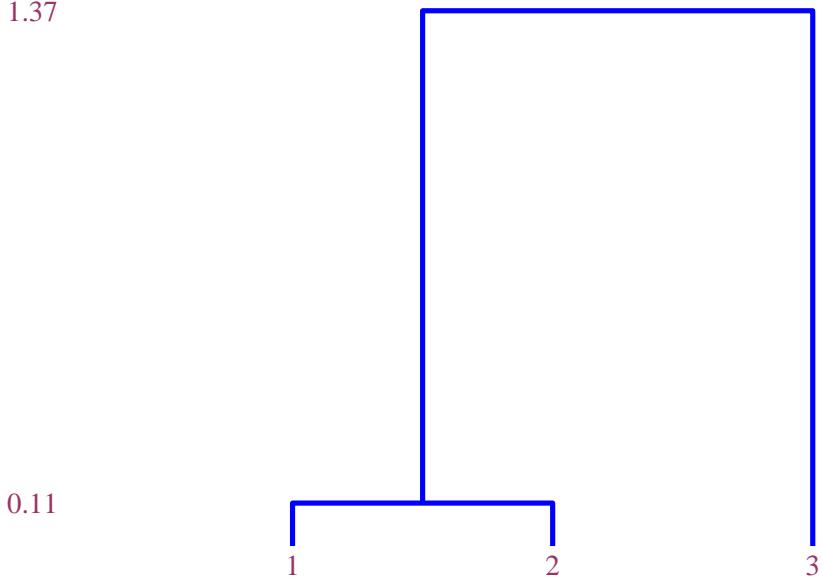
Računanjem Mahalanobisove distance između procenjenih vrednosti uzorka dobija se još jedan pokazatelj sličnosti ili razlika. Distance različitih prostora mogu se upoređivati. Distance iz tabele ukazuju da je najmanje rastojanje između  $P_{pr}$ :  $P_2$  i  $P_1$  (.11) (manje) a najudaljenije su  $P_{pr}$ :  $P_3$  i  $P_1$  (1.16) (veća).

**Tabela 23 Grupisanje  $P_{pr}$  u odnosu na  $ADC_{pr}$**

| nivo       | bliskost |
|------------|----------|
| $P_1, P_2$ | .11      |
| $P_1, P_3$ | 1.37     |

Na osnovu prikazanog dendrograma uočava se da su najbliže  $P_1$  i  $P_2$  sa distancom .11, a najveća razlika je između  $P_1$  i  $P_3$ ; distanca 1.37.

1.37



Legenda: P<sub>1</sub> (1) P<sub>2</sub> (2) P<sub>3</sub> (3)

### 7.3.3. Testiranje hipoteza

Postupci koji dokazuju postojanje sličnosti ili razlika između subuzoraka potvrđuju hipotezu o sličnosti ili je odbacuju (potvrđuju alternativnu hipotezu), odnosno ukazuju na postojanje razlika. Pri testiranju hipoteza koristi se kritična vrednost p, koja predstavlja rizik zaključivanja. Ako je  $p > 0.100$  nema razloga da se ne prihvati početna hipoteza. Za odbacivanje početne hipoteze koristiće se dva praga značajnosti. U slučaju kada je  $0.10 > p > 0.05$  prihvata se alternativna hipoteza sa povećanim rizikom zaključivanja, kada je  $p < 0.05$  prihvata se alternativna hipoteza i kaže se da postoje značajne (bitne) razlike.

Definisanje hipoteza za primenjene postupke vrši se na sledeći način:

Postupkom MANOVA se testira hipoteza H<sub>1</sub> koja glasi:

H<sub>1</sub>      Ne postoje značajne razlike između subuzoraka za posmatranu tematsku celinu.

A<sub>1</sub>      Postoje značajne razlike između nekih subuzoraka za posmatranu tematsku celinu.

Postupkom diskriminativne analize se testira hipoteza H<sub>2</sub>:

H<sub>2</sub> Ne postoji jasno definisana granica između subuzoraka za posmatranu tematsku celinu.

A<sub>2</sub> Postoji jasno definisana granica između nekih subuzoraka za posmatranu tematsku celinu.

Postupkom MANOVA ili Roy-evog testa se testira hipoteza H<sub>3</sub>:

H<sub>3</sub> Ne postoji značajna razlika između subuzoraka po pojedinim obeležjima.

A<sub>3</sub> Postoji značajna razlika između nekih subuzoraka po pojedinim obeležjima.

## **8. REZULTATI ISTRAŽIVANJA**

U skladu sa ciljevima istraživanja, metodološkim pristupom i postavljenim hipotezama u ovom istraživanju analizirane su razlike u okviru 3 tematske celine, i to: celina  $ADC_{pr}$  ispitanika ( $C_1$ ), u odnosu na  $K_{pr}$ ,  $P_{pr}$ . Na osnovu primenjenih analiza određene su karakteristike svakog subuzorka kao i distanca između njih, i izračunat je doprinos obeležja i doprinos tematske celine karakteristikama.

## **9. ZAVRŠNA RAZMATRANJA**

Celokupno istraživanje sprovedeno je u 3 tematske celine. Analizirana je razlika između  $K_{pr}$ , između  $P_{pr}$  u odnosu na celinu  $ADC_{pr}$ . U prvom delu ovog poglavlja je dat skraćeni pregled dobijenih rezultata primenjenih postupaka. Zatim je prikazana tabela doprinosa celine karakteristikama svakom subuzorku. Potrebno je napomenuti da što je veća diskriminacija-razlika između subuzoraka to su karakteristike svakog subuzorka izraženije. Za svaku celinu je dat procenat doprinosa (%), koji pokazuje koliko posmatrana celina definiše karakteristike subuzorka u odnosu na ostale celine. Zatim je dat pregled karakteristika sa homogenošću svakog subuzorka u odnosu na meru diskriminacije i stepen izvedenih karakteristika od najvišeg ka najnižem stepenu.

Kod celine je utvrđena razlika i jasno definisana granica između  $P_{pr}$  u odnosu na  $ADC_{pr}$  ispitanika; između  $K_{pr}$  u odnosu na  $ADC_{pr}$  ispitanika; između  $K_{pr}$  u odnosu na  $ADC_{pr}$  iz  $P_{pr}$ .

1. Utvrđena je razlika između  $P_{pr}$  u odnosu na  **$ADC_{pr}$**  ispitanika, kod  $ADC_{pr}$ . Egzistencija granice je potvrđena za  $ADC_{pr}$ .
2. Utvrđena je razlika između  $K_{pr}$  u odnosu na  **$ADC_{pr}$**  ispitanika, kod  $ADC_{pr}$ . Egzistencija granice je potvrđena za  $ADC_{pr}$ .
3. Utvrđena je razlika između  $K_{pr}$  u odnosu na  **$ADC_{pr}$**  ispitanika, kod  $P_{pr}$ . Egzistencija granice je potvrđena za  $P_{pr}$ .

Povezivanje celokupnog istraživanja u jednu logičku hijerarhijski uređenu celinu je značajno, a i moguće je. Doprinos celine (prostora) karakteristikama i doprinos obeležja karakteristikama unutar celine su veličine koje jasno određuju hijerarhiju između celina i redosled važnosti obeležja.

Prikaz karakteristika je dat po redosledu doprinosa celine:

**Tabela 24 Karakteristike i doprinos obeležja karakteristikama  $P_{pr}$  ispitanika u odnosu na  $ADC_{pr}$**

|            | $P_1$              | $P_2$                 | $P_3$ | dpr %  |
|------------|--------------------|-----------------------|-------|--------|
| $ADC_{pr}$ | veće* <sup>1</sup> | umerene* <sup>1</sup> | manje | 100.00 |
| hmg %      | 61.22              | 61.09                 | 70.33 |        |

hmg - homogenost; dpr - doprinos obeležja karakteristikama

Svojstvo svakog subuzorka  $P_{pr}$  najviše definiše  $ADC_{pr}$  jer je doprinos obeležja karakteristikama 100.00%. Homogenost,  $P_1$  je 61.22%,  $P_2$  je 61.09%,  $P_3$  je 70.33%

Na osnovu  $ADC_{pr}$  ispitanika može se reći da:

- **$P_1$**  ima sledeća svojstva za  $ADC_{pr}$  : vrednosti su *veće\**, a homogenost je 61.22% (120/196)
- **$P_2$**  ima sledeća svojstva za  $ADC_{pr}$  : vrednosti su *umerene\**, a homogenost je 61.09% (190/311)
- **$P_3$**  ima sledeća svojstva za  $ADC_{pr}$ : vrednosti su *manje*, a homogenost je 70.33% (192/273)

**Tabela 25 Karakteristike i doprinos obeležja karakteristikama  $K_{pr}$  ispitanika u odnosu na  $ADC_{pr}$**

|            | $K_1$              | $K_2$                 | $K_3$ | dpr % |
|------------|--------------------|-----------------------|-------|-------|
| $ADC_{pr}$ | veće* <sup>2</sup> | umerene* <sup>1</sup> | manje | 100   |
| hmg %      | 100%               | 60.77%                | 100%  |       |

hmg - homogenost; dpr - doprinos obeležja karakteristikama

Svojstvo svakog subuzorka  $K_{pr}$  najviše definiše  $ADC_{pr}$  jer je doprinos obeležja karakteristikama 100.00%. Homogenost,  $K_1$  je 100%,  $K_2$  je 60.77%,  $K_3$  je 100%.

Na osnovu ADC<sub>pr</sub> ispitanika može se reći da:

- **K<sub>1</sub>** ima sledeća svojstva za ADC<sub>pr</sub> : vrednosti su *veće\**<sup>2</sup> a homogenost je 100% (259/259).
- **K<sub>2</sub>** ima sledeća svojstva za ADC<sub>pr</sub> : vrednosti su *umerene\**<sup>1</sup> a homogenost je 60.77% (220/362).
- **K<sub>3</sub>** ima sledeća svojstva za ADC<sub>pr</sub>: vrednosti su *manje* a homogenost je 100% (159/159).

**Tabela 26 Karakteristike i doprinos obeležja karakteristikama K<sub>pr</sub> ispitanika u odnosu na ADC<sub>pr</sub> iz P<sub>pr</sub>**

|                 | K <sub>1</sub> | K <sub>2</sub> | K <sub>3</sub> | dpr %  |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|--------|
| P <sub>pr</sub> | P <sub>1</sub> | P <sub>1</sub> | P <sub>3</sub> | 100.00 |
| hmg %           | 43.4           | 52             | 45.1           |        |

hmg - homogenost; dpr - doprinos obeležja karakteristikama

Svojstvo svakog subuzorka K<sub>pr</sub> najviše definiše P<sub>pr</sub> jer je doprinos obeležja karakteristikama 100.00%. Homogenost, K<sub>1</sub> je 43.3%, K<sub>2</sub> je 52%, K<sub>3</sub> je 45.1%.

Na osnovu ADC<sub>pr</sub> ispitanika može se reći da:

- **K<sub>1</sub>** ima sledeća svojstva za P<sub>pr</sub>: vrednosti su P<sub>1</sub> a homogenost je 43.4% (85/192)
- **K<sub>2</sub>** ima sledeća svojstva za P<sub>pr</sub>: vrednosti su P<sub>1</sub> a homogenost je 52% (102/192)
- **K<sub>3</sub>** ima sledeća svojstva za P<sub>pr</sub>: vrednosti su P<sub>3</sub> a homogenost je 45.1% (123/272)

**Tabela 27 Karakteristike i doprinos obeležja karakteristikama P<sub>pr</sub> ispitanika u odnosu na ADC<sub>pr</sub> iz K<sub>pr</sub>**

|                 | P <sub>1</sub>                    | P <sub>2</sub>                                       | P <sub>3</sub>  | dpr %  |
|-----------------|-----------------------------------|--|-----------------|--------|
| K <sub>pr</sub> | K <sub>1*</sub> , K <sub>2*</sub> | K <sub>1'',</sub> K <sub>2'',</sub> K <sub>3''</sub> | K <sub>3*</sub> | 100.00 |
| hmg %           | 95.41                             | 91.32  | 45.1            |        |

hmg - homogenost; dpr - doprinos obeležja karakteristikama

Svojstvo svakog subuzorka P<sub>pr</sub> najviše definiše K<sub>pr</sub> jer je doprinos obeležja karakteristikama 100.00%. Homogenost, P<sub>1</sub> je 95.41% (187/196), P<sub>2</sub> je 91.32% (284/311), P<sub>3</sub> je 45.1% (123/273).

Na osnovu ADC<sub>pr</sub> ispitanika može se reći da:

- **P<sub>1</sub>** ima sledeća svojstva, za K<sub>pr</sub> je: K<sub>1\*</sub>, K<sub>2\*</sub>, homogenost je 95.41%
- **P<sub>2</sub>** ima svojstva, za K<sub>pr</sub> je: K<sub>1“</sub>, K<sub>2“</sub>, K<sub>3“</sub>, a homogenost je 91.32%
- **P<sub>3</sub>** ima svojstva, za K<sub>pr</sub> je: K<sub>3\*</sub>, a homogenost je 45.1%

## 10. ZAKLJUČAK I DISKUSIJA

Analizirano je ukupno 780 uzoraka izvučenih iz populacije, koji je podeljen u 3 subuzorka, prema  $P_{pr}$ ; i prema  $K_{pr}$ .

U skladu sa ranije utvrđenim ciljevima istraživanja, metodološkim pristupom i postavljenim hipotezama, u ovom istraživanju analizirala se razlika u okviru 3 poglavila, između  $P_{pr}$  u odnosu na  $ADC_{pr}$  ispitanika; između  $K_{pr}$  u odnosu na  $ADC_{pr}$ . Na osnovu dobijenih rezultata i njihove interpretacije mogu se izvesti sledeći zaključci:

- Kod  $ADC_{pr}$  (MANOVA .000 i diskriminativna .000) ukazuju da postoji značajna razlika između 3 grupe procenjenih vrednosti  $P_{pr}$ ,  $ADC_{pr}(.000)$ , sa diskriminacijom,  $ADC_{pr}(.108)$ .
- Kod  $ADC_{pr}$  (MANOVA .000 i diskriminativna .000) ukazuju da postoji značajna razlika između 3  $K_{pr}$ ,  $ADC_{pr}(.000)$ , sa diskriminacijom,  $ADC_{pr}(2.214)$ .
- Kod  $ADC_{pr}$  (MANOVA .000 i diskriminativna .000) ukazuju da postoji značajna razlika između 3  $K_{pr}$ ,  $P_{pr} (.000)$ , sa diskriminacijom,  $P_{pr}(.819)$ .

Kako su, u većini slučajeva, prihvачene alternativne hipoteze  $A_1$ ,  $A_2$  i  $A_3$ , odnosno ustanovljene razlike i jasno definisane granice, određene su karakteristike i homogenost svakog subuzorka.

Na osnovu  $ADC_{pr}$  vrednosti može se reći da su:

- grupa  $P_1$  ima sledeća svojstva: vrednosti  $ADC_{pr}$  su *veće*\*<sup>1</sup>.
- grupa  $P_2$  ima sledeća svojstva: vrednosti  $ADC_{pr}$  su *umerene*\*<sup>1</sup>.
- grupa  $P_3$  ima svojstva: vrednosti  $ADC_{pr}$  su *manje*.

Na osnovu  $ADC_{pr}$  može se reći da su:

- $K_1$  ima sledeća svojstva: vrednosti  $ADC_{pr}$  su *veće*\*<sup>2</sup>.
- $K_2$  ima svojstva:  $ADC_{pr}$  su *umerene*\*<sup>1</sup>.
- $K_3$  ima svojstva:  $ADC_{pr}$  su *manje*.

Na osnovu ADC vrednosti uzoraka u  $K_{pr}$  grupama može se reći da su:

- $P_1$  ima sledeća svojstva, za  $K_{pr}$  je:  $K_{1*}$ ,  $K_{2*}$ , homogenost: 95.41% (187/196)
- $P_2$  ima svojstva, za  $K_{pr}$  je:  $K_{1''}$ ,  $K_{2''}$ ,  $K_{3''}$ , homogenost: 91.32% (284/311)
- $P_3$  ima svojstva, za  $K_{pr}$  je:  $K_{3*}$ , homogenosti: 45.1% (123/273)

Prema ranijim istraživanjima na osnovu DWI snimaka moguće je odrediti lokaciju karcinoma prostate, kao i vrednost difuzionog koeficijenta, ADC. Pokazano je da ADC vrednosti odgovaraju određenom histopatološkom nalazu i da ih je moguće podeliti u grupe prema vrednosti Gleasonovog broja. Prilikom izrade ovog rada Gleasonov skor, koji uzima vrednosti od 2 do 10, sveden je na tri grupe, tako da grupi jedan pripada Gleasonov broj  $\leq 6$ , grupi dva Gleasonov broj 7, a u grupu tri spadaju uzorci sa Gleasonovim brojevima 8-10. Uspeli smo da u 780 uzoraka odredimo ADC vrednosti prostate, koje su potom povezane sa odgovarajućom histopatološkom grupom. Dobijeni su intervali poverenja ADC vrednosti koji pripadaju histopatološkoj dатој grupi, tj. stepenu oboljenja, tako da najniže vrednosti odgovaraju benignom oboljenju, srednje ADC vrednosti malignitetu nižeg i srednjeg stepena, a najniže merene vrednosti odgovaraju tumoru visokog stepena. Ovo daje mogućnost novom pristupu dijagnostikovanja karcinoma prostate bez invazivnih metoda. Dok sam T2 MRI snimak ne daje zadovoljavajuće rezultate u detekciji PC-a, jer ima nisku specifičnost za karcinom (signal niskog intenziteta može da potiče i od prostatitisa, ožiljaka ili hiperplazije i tako navede na pogrešan zaključak) pokazano je da multiparametrijski pristup omogućava detekciju karcinoma sa visokom osjetljivošću i specifičnošću dobijenih vrednosti [46-49]. Standardna biopsija prostate može da promaši detekciju karcinoma u 35% slučajeva [50-52], a tu su i komplikacije zbog nepotrebnog uzorkovanja normalnog tkiva prostate. Iz ovih razloga potreban je imidžing modalitet koji će omogućiti preciznu detekciju i lokalizaciju PC-a, kao i određivanje stepena oboljenja, za vođenje biopsije i u adekvatnom praćenju pacijenta nakon tretmana. Brojne studije pokazale su da MRI daje morfološku informaciju o zonalnoj anatomiji prostate sa novijim dostignućima koja uključuju funkcionalni imidžing prostate (DCE, DWI i MRSI). Primena multiparametrijskog MRI dovodi do smanjenog broja biopsija i terapijskih procedura koje nisu neophodne što značajno umanjuje troškove i unapređuje kvalitet života.

Naime, postoji pojam klinički značajnog i klinički nesignifikantnog karcinoma prostate. Definicija klinički nesignifikantnog karcinoma (*insignificant PC, Ins-PC*) prostate bazirana je na činjenici da tumori nižeg stadijuma, male i ograničene zapremine mogu biti bezbolni i bez naznaka progresivnosti u odustvu tretmana. Najčešće korišten kriterijum definisanja Ins-PCa baziran je na patološkim nalazima uzorka tkiva: Gleason skor  $\leq 6$  bez Gleasonovog obrasca 4 ili 5; ograničena zapremina tumora (bez ekstraprostatične invazije); zapremina tumora  $< 0,5\text{cm}^3$ . Epštajn et al [32, 33] odredili su ovu granicu. U kliničkoj praksi ovo je karcinom koji je dijagnostikovan bez simptoma povezanih sa oboljenjem.

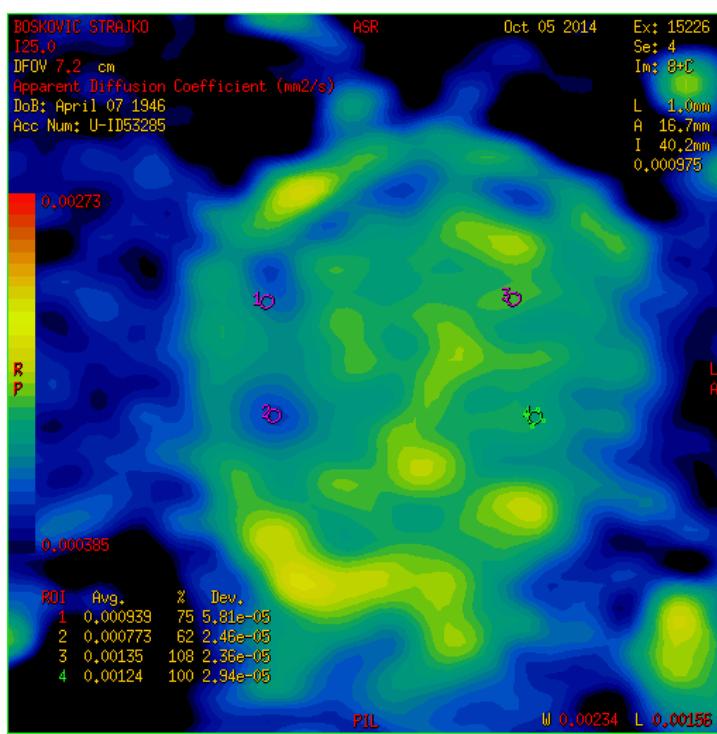
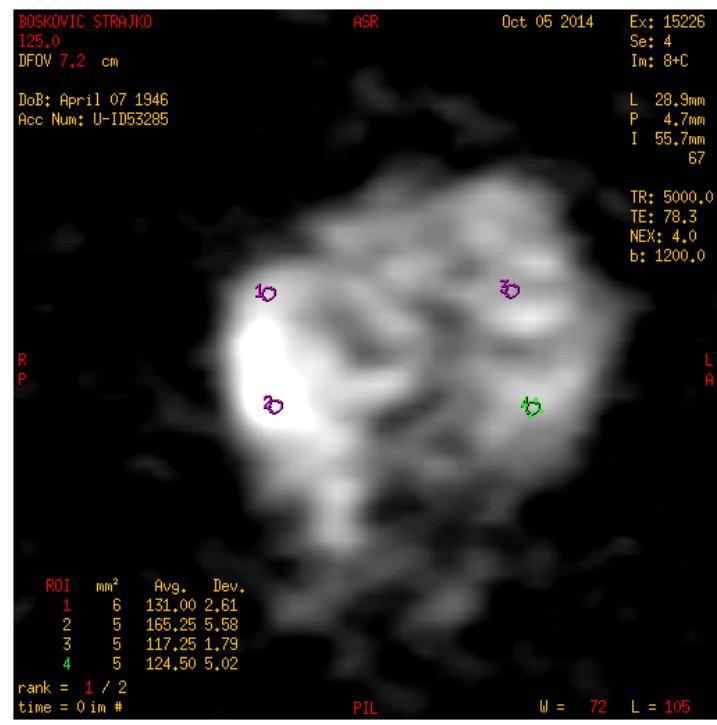
Zonalna lokacija tumora je važan faktor za detekciju PC-a kao i za njegovu prognozu. Oko 20% karcinoma je predominantno lokalizovano u tranzicionoj zoni [34, 35]. Konvencionalna biopsija često „promaši“ ovaj tip tumora, jer rutinski protokol ne podrazumeva uzimanje uzoraka iz tranzicione zone. Međutim, karcinomi tranzicione zone čine većinu tzv.

incidentnih karcinoma prostate, obično detektovanih u transuretralnoj regiji, u slučaju benigne prostatične hiperplazije. Karcinomi nastali u TZ najčešće ostaju bezopasni, te se stoga smatraju nesignifikantnim tipom. Stephenson et al. našli su da samo 0,003% pacijenata sa zapreminski ograničenim tumorom, Gleasonovog skora 6 preminuli u roku od 15 godina od dijagnostikovanja Ins-PC [36].

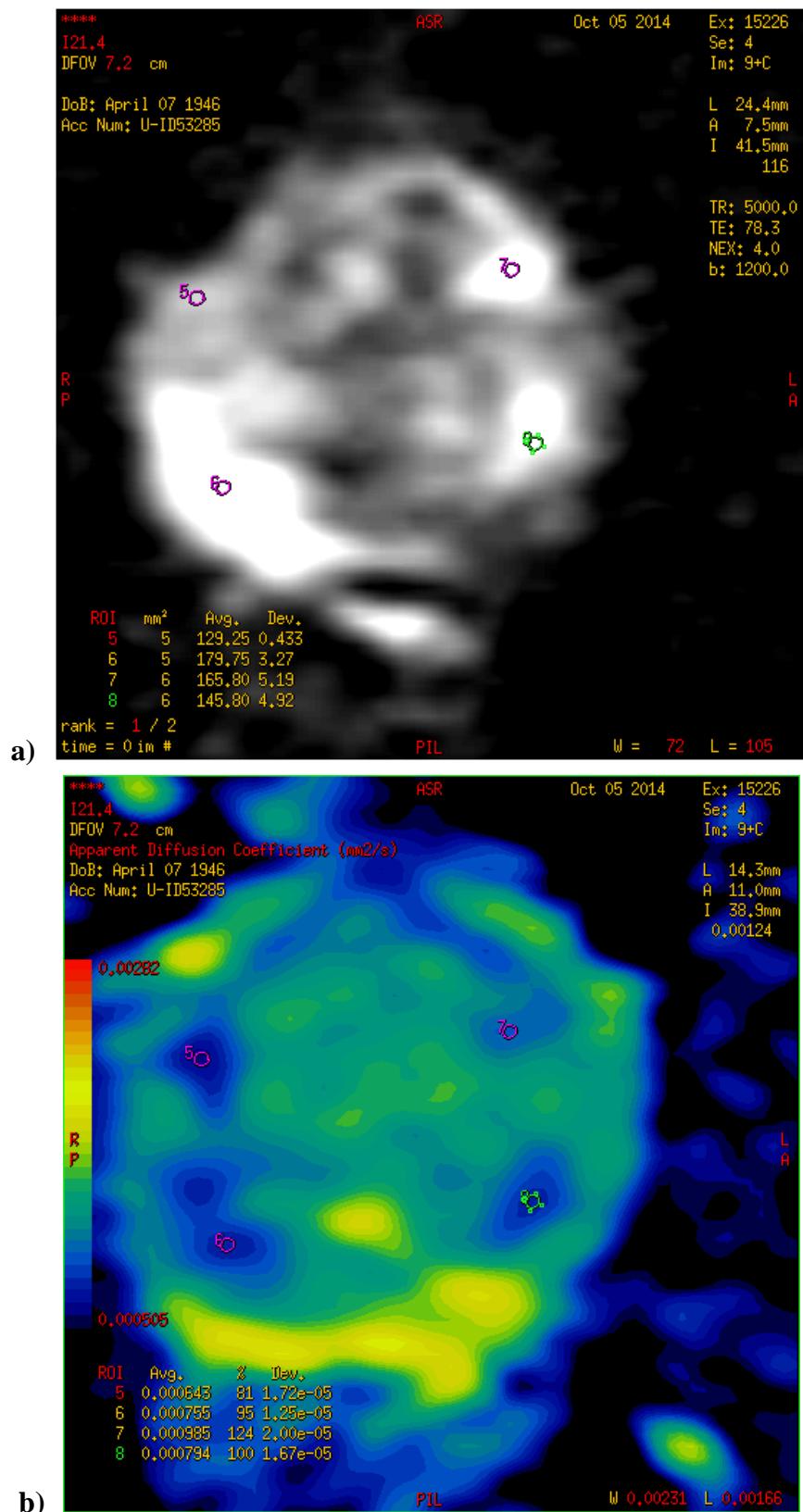
Definisan je i pojam *overdiagnosis* i *overtreatment* [42]. Napor uložen u cilju smanjenja smrtnosti od karcinoma prostate skrining metodama i ranom detekcijom može da rezultuje u tzv. *overdiagnosis* oboljenja koje je klinički nesignifikantni, i koje za vreme života pacijenta nikada ne bi bilo dijagnostikovano. Ovo može da bude uzrok bespotrebnog tretiranja tumora, koje u slučaju karcinoma prostate često sa sobom nosi više negativnih posledica. Jasno je da pojedini karcinomi u ranom stadijumu mogu biti uništeni samim imunim sistemom pacijenta. Odnos korisnih i štetnih efekata ranog tretiranja karcinoma nižeg stepena određuje se za svakog pacijenta individualno, na osnovu više parametara [43, 44, 45].

Dijagnostičke performanse u detekciji PC-a putem MRI poboljšane su uz dodatak ADC mape T2 slikama [37]. Pokazalo se da DW MRI razlikuje kancerogeno od BPH tkiva, kao i niskorizični PC od srednje- i visoko- rizičnih karcinoma [38]. Preporuke su da se T2WI, DCE i DWI MRI koriste kao ključne metode u dijagnostikovanju, posebno kod klinički značajnog oboljenja, definisanog kao lezije  $> 0,5 \text{ cm}^3$  (oko 10mm) u perifernoj zoni [39]. Shukla- Dave et al. pokazali su da noviji modeli, koji kombinuju kliničke i podatke dobijene biopsijom sa nalazima MRI i MRSI daju bolju verovatnoću predikcije tipa i stadijuma karcinoma prostate u uzorku [41, 40]. MRI prostate se i dalje razvija i napretkom tehnologije može se poboljšati njegova primena i efikasnost; međutim potrebno je još istraživanja da bi se videlo da li ovi preliminarni rezultati MRI prostate mogu da evoluiraju u kliničkoj primeni.

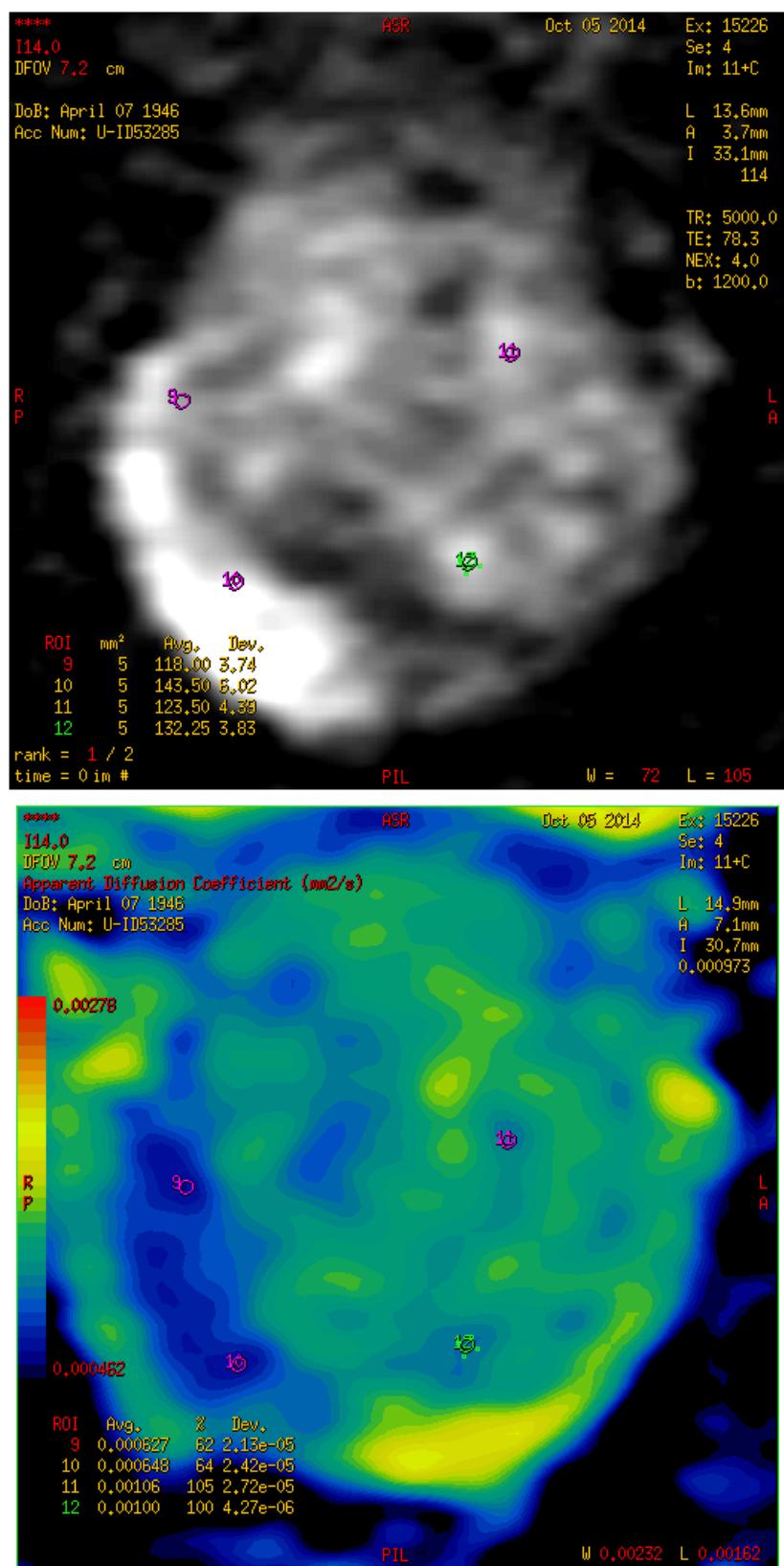
## 11. PRILOG



Prilog 1: Presek apeks prostate: a) DWI na b= 1200 s/mm<sup>2</sup>, b) ADC mapa



Prilog 2: Presek sredina prostate: a) DWI na  $b = 1200 \text{ s/mm}^2$ , b) ADC mapa



**Prilog 3: Presek baza prostate: a) DWI na b= 1200 s/mm<sup>2</sup>, b) ADC mapa**



**Prilog 4: T2 snimci prostate**

## **12. REFERENCE**

- 1 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ (2009) Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 59:225–249
- 2 Turkbey B, Mani H and Shah V: Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. J Urol 2011;186:1818.
- 3 Haffner J, Lemaitre L and Puech P: Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imagingtargeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. BJU Int 2011;108:E17
- 4 Franiel T, Stephan C, Erbersdobler A, Dietz E, Maxeiner A et al (2011) Areas suspicious for prostate cancer: MR-guided biopsy in patients with at least one transrectal US-guided biopsy with a negative finding—multiparametric MR imaging for detection and biopsy planning. Radiology 259:162–172
- 5 Kitajima K, Kaji Y, Fukabori Y, Yoshida K, Suganuma N et al (2010) Prostate cancer detection with 3T MRI: comparison of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in combination with T2-weighted imaging. J Magn Reson Imaging 31:625–631
- 6 Fütterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, Veltman J, Huisman HJ et al (2006) Prostate cancer localization with dynamic contrastenhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. Radiology 241:449–458
- 7 Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S (2007) Prostate cancer screening: the clinical value of diffusionweighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. J Magn Reson Imaging 25:146–152
- 8 Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S (2007) Prostate cancer screening: the clinical value of diffusionweighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. J Magn Reson Imaging 25:146–152
- 9 van As NJ, de Souza NM, Riches SF, Morgan VA, Sohaib SA et al (2009) A study of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in men with untreated localised prostate. Eur Urol 56:981–987
- 10 Zelhof B, Pickles M, Liney G, Gibbs P, Rodrigues G et al (2009) Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. BJU Int 103:883–888
- 11 Tamada T, Sone T, Jo Y, Toshimitsu S, Yamashita T et al (2008) Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. J Magn Reson Imaging 28:720–726

- 12 Turkbey B, Shah VP, Pang Y, Bernardo M, Xu S et al (2011) Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology* 258:488–495
- 13 Itou Y, Nakanishi K, Narumi Y, Nishizawa Y, Tsukuma H (2011) Clinical utility of apparent diffusion coefficient (ADC) values in patients with prostate cancer: can ADC values contribute to assess the aggressiveness of prostate cancer? *J Magn Reson Imaging* 33:167–172
- 14 Hambrock T, Huisman HJ, van Oort IM, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA et al (2011) Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 259:453–461
- 15 Villeirs GM, Oosterlinck W, Vanherreweghe E, De Meerleer GO (2010) A qualitative approach to combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the diagnosis of prostate cancer. *Eur J Radiol* 73:352–356
- 16 Scheenen TW, Klomp DW, Roll SA, Futterer JJ, Barentsz JO et al (2004) Fast acquisition-weighted three-dimensional proton MR spectroscopic imaging of the human prostate. *Magn Reson Med* 52:80–88
- 17 Girouin N, Mège-Lechevallier F, Tonina Senes A, Bissery A et al (2007) Prostate dynamic contrast-enhanced MRI with simple visual diagnostic criteria: is it reasonable? *Eur Radiol* 17:1498–1509
- 18 Yoshizako T, Wada A, Hayashi T, Uchida K, Sumura M et al (2008) Usefulness of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate transition-zone cancer. *Acta Radiol* 49:1207–1213
- 19 Akin O, Sala E, Moskowitz CS et al (2006) Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology* 239:784–792
- 20 Wang L, Mazaheri Y, Zhang J, Ishill NM, Kuroiwa K, Hricak H (2008) Assessment of biologic aggressiveness of prostate cancer: correlation of MR signal intensity with Gleason grade after radical prostatectomy. *Radiology* 246:168–176
- 21 Oto A, Kayhan A, Jiang Y et al (2010) Prostate cancer: differentiation of central gland cancer from benign prostatic hyperplasia by using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 257:715–723
- 22 Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J et al (2007) Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 189:323–328
- 23 Kim CK, Park BK, Lee HM, Kwon GY (2007) Value of diffusionweighted imaging for the prediction of prostate cancer location at 3T using a phased-array coil: preliminary results. *Invest Radiol* 42:842–847
- 24 Lim HK, Kim JK, Kim KA, Cho KS (2009) Prostate cancer: apparent diffusion coefficient map with T2-weighted images for detection—a multireader study. *Radiology* 250:145–151
- 25 Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, et al. Intermixed normal tissue within prostate cancer: effect on MR imaging measurements of apparent diffusion coefficient and T2-sparse versus dense cancers. *Radiology* 2008; 249:900–908

- 26 McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1968; 49:347–357
- 27 Augustin H, Erbersdobler A, Hammerer PG, Graefen M, Huland H. Prostate cancers in the transition zone. Part 2. Clinical aspects. *BJU Int* 2004; 94:1226–1229
- 28 Stamey TA, Dietrick DD, Issa MM. Large, organ confined, impalpable transition zone prostate cancer: association with metastatic levels of prostate specific antigen. *J Urol* 1993; 149:510 –515
- 29 Noguchi M, Stamey TA, Neal JE, Yemoto CE. An analysis of 148 consecutive transition zone cancers: clinical and histological characteristics. *J Urol* 2000 ; 163:1751–1755
- 30 Augustin H, Erbersdobler A, Graefen M, et al. Biochemical recurrence following radical prostatectomy: a comparison between prostate cancers located in different anatomical zones. *Prostate* 2003; 55:48–54
- 31 Lee F, Siders DB, Torp-Pedersen ST, Kirscht JL, McHugh TA, Mitchell AE. Prostate cancer: transrectal ultrasound and pathology comparison: a preliminary study of outer gland (peripheral and central zones) and inner gland (transition zone) cancer. *Cancer* 1991; 67(suppl):1132–1142
- 32 Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368–74
- 33 Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998; 160:2407–11
- 34 King CR, Ferrari M, Brooks JD. Prognostic significance of prostate cancer originating from the transition zone. *Urol Oncol* 2009;27: 592–7.
- 35 Reissigl A, Pointner J, Strasser H, Ennemoser O, Klocker H, Bartsch G. Frequency and clinical significance of transition zone cancer in prostate cancer screening. *Prostate* 1997;30:130–5.
- 36 Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Prostate cancer-specific mortality after radicalprostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009;27: 4300–5
- 37 Kajihara H, Hayashida Y, Murakami R, et al. Usefulness of diffusionweighted imaging in the localization of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:399–403
- 38 van As NJ, de Souza NM, Riches SF, et al. A study of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in men with untreated localised prostate cancer on active surveillance. *Eur Urol* 2009;56:981–8
- 39 Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 2011;59:477–94
- 40 Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Scardino PT, Kuroiwa K. Prediction of organ-confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology* 2006;238:597–603

- 41 Shukla-Dave A, Hricak H, Kattan MW, et al. The utility of magnetic resonance imaging and spectroscopy for predicting insignificant prostate cancer: an initial analysis. *BJU Int* 2007;99:786–93
- 42 Laurence Klotz, Prostate cancer overdiagnosis and overtreatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013, 20:204–209
- 43 Andriole GL, Grubb RL, Buys SS, et al., for the PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360:1310–1319
- 44 Crawford ED, Grubb R 3rd, Black A, et al. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:355–361
- 45 Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al., for the ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360:1320–1328
- 46 Kim CK, Park BK, Kim B. Localization of prostate cancer using 3T MRI: comparison of T2-weighted and dynamic contrastenhanced imaging . *J Comput Assist Tomogr* 2006 ; 30 ( 1 ): 7 – 11 .
- 47 Fütterer JJ , Heijmink SW , Scheenen TW , et al . Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging . *Radiology* 2006 ; 241 ( 2 ): 449 – 458 .
- 48 Heijmink SW , Fütterer JJ , Hambrock T , et al . Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T—comparison of image quality, localization, and staging performance . *Radiology* 2007 ; 244 ( 1 ): 184 – 195 .
- 49 Miao H , Fukatsu H , Ishigaki T . Prostate cancer detection with 3-T MRI: comparison of diffusion-weighted and T2-weighted imaging . *Eur J Radiol* 2007 ; 61 ( 2 ): 297 – 302
- 50 Chen ME, Troncoso P, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ (1997) Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis. *J Urol* 158:2168–2175
- 51 Motulsky H (1995) *Intuitive biostatistics*. Oxford University Press, New York, p 129
- 52 Norberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparen P, Norlen BJ, Busch C (1997) The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology* 50:562–566

## **13. BIOGRAFIJA**

Sonja Čuturilo rođena je 02.12.1989. godine u Bačkoj Topoli, gde završava gimnaziju Dositej Obradović, 2008 godine. Iste godine upisuje medicinsku fiziku na Prirodno- matematičkom fakultetu, Univerziteta u Novom Sadu. Nakon završenih osnovnih studija, 2014. godine nastavlja sa master studijama na istom smeru. Od septembra 2015. godine volonter je na Institutu za onkologiju u Sremskoj Kamenici.

UNIVERZITET U NOVOM SADU  
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

*Redni broj:*

**RBR**

*Identifikacioni broj:*

**IBR**

*Tip dokumentacije:* Monografska dokumentacija

**TD**

*Tip zapisa:* Tekstualni štampani materijal

**TZ**

*Vrsta rada:* Master rad

**VR**

*Autor:* Sonja Čuturilo

**AU**

*Mentor:* Doc. Dr Jelena Ostojić

**MN**

*Naslov rada:* Uloga MR difuzije u detekciji karcinoma prostate- histopatološka korelacija

**NR**

*Jezik publikacije:* srpski (latinica)

**JP**

*Jezik izvoda:* srpski/engleski

**JI**

*Zemlja publikovanja:* Srbija

**ZP**

*Uže geografsko područje:* Vojvodina

**UGP**

*Godina:* 2015

**GO**

*Izdavač:* Autorski reprint

**IZ**

|   |  |
|---|--|
| <i>Mesto i adresa:</i>                    | Prirodno-matematički fakultet, Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad   |
| <b>MA</b>                                 |  |
| <i>Fizički opis rada:</i>                 | 13/55/14/27  |
| <b>FO</b>                                 |  |
| <i>Naučna oblast:</i>                     | Fizika   |
| <b>NO</b>                                 |  |
| <i>Naučna disciplina:</i>                 | Medicinska fizika  |
| <b>13.1.1.1.ND</b>                        |  |
| <i>Predmetna odrednica/ ključne reči:</i> | Karcinom prostate, DWI , Magnetna rezonanca, ADC mapa  |
| <b>PO</b>                                 |  |
| <b>UDK</b>                                |  |
| <i>Čuva se:</i>                           | Biblioteka departmana za fiziku, PMF-a u Novom Sadu  |
| <b>ČU</b>                                 |  |
| <i>Važna napomena:</i>                    | Nema   |
| <b>VN</b>                                 |  |
| <i>Izvod:</i>                             | Primena difuzionog MRI u dijagnostikovanju karcinoma prostate. Merene vrednosti difuzije poređene su sa vrednostima dobijenim biopsijom, na osnovu čega su dobijeni intervali ADC vrednosti koji odgovaraju određenoj histopatološkoj grupi. Pokazano je da MRI daje obećavajuće rezultate u dijagnostikovanju i određivanju stepena oboljenja prostate. |
| <i>Datum prihvatanja teme od NN veća:</i> | 03.12.2015.  |
| <b>DP</b>                                 |  |
| <i>Datum odbrane:</i>                     | 07.12.2015.  |
| <b>DO</b>                                 |  |
| <i>Članovi komisije:</i>                  | Doc. dr Jelena Ostojić, Doc. dr Nataša Todorović, Doc. dr Olivera Klisurić   |
| <b>KO</b>                                 |  |
| <i>Predsednik:</i>                        | Doc. dr Olivera Klisurić   |
| <i>član:</i>                              | Doc. dr Nataša Todorović   |
| <i>član:</i>                              | Doc. dr Jelena Ostojić   |

UNIVERSITY OF NOVI SAD  
FACULTY OF SCIENCE AND MATHEMATICS

KEY WORDS DOCUMENTATION

*Accession number:*

**ANO**

*Identification number:*

**INO**

*Document type:* Monograph publication

**DT**

*Type of record:* Textual printed material

**TR**

*Content code:* Master thesis

**CC**

*Author:* Sonja Čuturilo

**AU**

*Mentor/comentor:* Doc. dr Jelena Ostojić

**MN**

*Title:* The role of diffusion- weighted MRI in prostate cancer detection-histopathologic correlation

**TI**

*Language of text:* Serbian (Latin)

**LT**

*Language of abstract:* English

**LA**

*Country of publication:* Serbia

**CP**

*Locality of publication:* Vojvodina

**LP**

*Publication year:* 2015

**PY**

*Publisher:* Author's reprint

**PU**

|  |   |
|--|---|
| <i>Publication place:</i>                | Faculty of Science and Mathematics, Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad   |
| <b>PP</b>                                |   |
| <i>Physical description:</i>             |   |
| <b>PD</b>                                | 13/55/14/27   |
| <i>Scientific field:</i>                 | Physics   |
| <b>SF</b>                                |   |
| <i>Scientific discipline:</i>            | Medical Physics   |
| <b>SD</b>                                |   |
| <i>Subject/ Key words:</i>               | Prostate carcinoma, DWI , Magnetic resonance imaging, ADC map   |
| <b>SKW</b>                               |   |
| <b>UC</b>                                |   |
| <i>Holding data:</i>                     | Library of Department of Physics, Trg Dositeja Obradovića 4   |
| <b>HD</b>                                |   |
| <i>Note:</i>                             | None  |
| <b>N</b>                                 |   |
| <i>Abstract:</i>                         | The use of diffusion- weighted MRI in prostate carcinoma diagnosis. Measured values of diffusion are compared with the ones obtained by biopsy. Based on this, we got intervals of ADC values that correspond to a specific histopathologic group. It is confirmed that MRI gives promising results in prostate malignancy diagnosis and staging. |
| <i>Accepted by the Scientific Board:</i> | 03.12.2015.   |
| <b>ASB</b>                               |   |
| <i>Defended on:</i>                      | 07.12.2015.   |
| <b>DE</b>                                |   |
| <i>Thesis defend board:</i>              | Doc. dr Jelena Ostojić, Doc. dr Nataša Todorović, Doc. dr Olivera Klisurić  |
| <b>DB</b>                                |   |
| <i>President:</i>                        | Doc. dr Olivera Klisurić  |
| <i>Member:</i>                           | Doc. dr Nataša Todorović  |
| <i>Member:</i>                           | Doc. dr Jelena Ostojić  |