

Magnetisk resonans-skanning af patienter med prostatacancer

Lars Boesen¹ & Henrik S. Thomsen²

STATUSARTIKEL

1) Urologisk Afdeling H, Herlev Hospital

2) Radiologisk Afdeling X, Herlev Hospital

Prostatacancer er nu den hyppigste maligne sygdom hos mænd i Danmark med over 4.000 nye tilfælde pr. år og med fortsat stigende incidens. Dette skyldes ikke mindst øget fokus på prostataspecifikt antigen (PSA)-blodprøve og usystematisk screening.

Der opstår mistanke om prostatacancer ved forhøjet PSA-koncentration og/eller suspekt palpatorisk fund ved rektaleksploration. Diagnosen stilles efterfølgende histologisk på 10-12 transrektale ultralydvejledte biopsier fra standardzoner i prostata. Da op mod 40-50% af prostatacancerforandringerne ikke kan ses med ultralyd [1], er der en stor risiko for fejlprøver ved biopsierne, så en eventuel klinisk signifikant tumor enten ikke diagnosticeres, eller den mest aggressive del af tumoren ikke biopteres. Dette resulterer i forkert tumorgradering eller talrige rebiopsier, hvis cancermistanken fortsat er til stede på trods af tidligere negativ histologi.

Når cancer i prostata er diagnosticeret, har det afgørende betydning for behandlingsvalg og prognose at vurdere tumorudbredelsen (det kliniske T-stadie) og specielt afgøre, om tumoren sidder lokalt inden for prostata, eller om den vokser gennem prostatas omgivende kapsel. Klassifikation af T-stadiet afgøres i Danmark udelukkende på baggrund af rektaleksploration og eventuelt ved transrektal ultralydskanning,

hvilket fører til en fejlestimering på op mod 50% [2, 3]. Der er således brug for metoder, der kan forbedre diagnosticering og kortlægning af prostatacancer. Udviklingen af magnetisk resonans (MR)-skanning gør det i dag muligt at fremstille prostatavævet på en helt ny måde. Dette bidrager til at finde og visualisere udbredelsen af eventuelle tumorer og til at guide biopsinålen mod malignitetssuspekterede områder [4].

MODERNE MAGNETISK RESONANS-SKANNING AF PROSTATA

Moderne MR-skanning af prostata, også kaldet multiparametrisk MR (mMR)-skanning, har i de seneste år udviklet sig enormt pga. fremkomsten af kraftigere og hurtigere skannere samt muligheden for MR-funktionelle undersøgelser. mMR-skanning af prostata kan ved kombination af teknikker vise både anatomiske og funktionelle forandringer i prostata med høj sensitivitet, specificitet og nøjagtighed [5, 6]. Herved kombineres typisk højopløselige anatomiske T2-vægtede billeder med diffusionsvægtede og dynamisk kontrastforstærkede MR-skanningsbilleder. Der findes også mulighed for brug af proton-MR-spektroskopisk undersøgelse som supplement til de øvrige MR-skanningsteknikker. Denne undersøgelse viser de ændringer i vævets metabolisme, der typisk sker ved prostatacancer, men undersøgelsen kræver høj ekspertise og længere skanningstid og bruges derfor mest i forskningsøjemed og i differentialdiagnostiske tvivlstilfælde.

MULTIPARAMETRISK MAGNETISK RESONANS-UNDERSØGELSE

MR-skanning af prostata kan udføres på enten en 1,5 tesla-MR-skanner med rektalspole eller en 3 tesla-MR-skanner med eller uden brug af rektalspole, afhængig af den kliniske problemstilling. Der anvendes en overfladespole placeret over bækkenet. Brug af rektalspole øger billedkvaliteten og fikserer prostata under skanningen, hvilket mindsker bevægelsesartefakter. Ulempen ved rektalspolen er forøget skanningstid, øgede omkostninger og nedsat patientkomplians pga. placeringen af spolen i endetarmen. Ved brug af 3 tesla-MR-skanner øges den spatiale opløsning (evnen til at adskille to tætte



FAKTABOKS

Magnetisk resonans (MR)-skanning er den bedst egnede billedmodalitet til detektion, lokalisering og T-stadieinddeling af prostatacancer. Med MR-skanning kan man bedre end med ultralydskanning vise cancer i hele prostata, inklusive den anteriore del og transitionszonen.

Multiparametrisk MR-skanning kombinerer anatomiske billeder med funktionelle MR-undersøgelser.

Det typiske cancerfokus er hypointens på anatomiske billeder med en lav apparent diffusionskoefficient (ADC)-værdi og en hurtig ind- og udvaskning af kontrast.

ADC-værdien er fundet at være moderat korreleret til canceraggressivitet.

Med MR-skanning kan man identificere patienter med risiko for klinisk sygdom, målrette biopsier mod suspekterede områder og reducere antallet af rebiopsier.

MR-skanning til stadieinddeling på 1,5 tesla skal udføres med rektalspole. Rektalspole på 3 tesla er kun nødvendig, hvis viden om minimal ekstraprostatisk vækst er afgørende for behandlingsvalget.

MR-skanning forbedrer den præterapeutiske vurdering af det kliniske T-stadie.

MR-skanning er den mest sensitive billedmodalitet til diagnostik af lokalrecidiv i prostata.

strukturer fra hinanden) og signal-støj-forholdet, hvilket gør det muligt at foretage de fleste prostataundersøgelser med acceptabel billedkvalitet uden brug af en rektalspole.

Ved indledning af undersøgelsen anlægges et periferet venekateter til injektion af kontrast og spasmolytikum for at reducere tarmperistaltikken og undgå bevægelsesartefakter. Herefter optages typisk følgende billesekvenser i henhold til de internationale kliniske retningslinjer for MR-skanning af prostata fra European Society of Urogenital Radiology 2012 [7]:

- 1) T2-vægtede billeder i tre planer.
- 2) T1-vægtede anatomiske oversigtsbilleder.
- 3) Diffusionsvægtede aksiale billeder med multiple b-værdier og udregning af apparent diffusionskoefficient (ADC)-map.
- 4) T1-vægtede aksiale billeder før, under og efter kontrastindgivelse.

MULTIPARAMETRISKE MAGNETISK RESONANS-SKANNINGSTEKNIKKER

T2-vægtede billeder

Højopløselige T2-vægtede (T2W)-billeder i tre planer har vist sig at være yderst velegnede til cancerdiagnostik, da man ved tynde snit kan opnå et godt overblik over prostatas zonale anatomi. Den normale periferone ses som en lysere homogen zone med øget signalintensitet, mens transitionszonen har en mere heterogen intermedier signalintensitet, der typisk er præget af hyperplastiske runde benigne noduli (BPH). Cancerforandringer på T2W-billeder viser sig typisk som hypodense mørke homogene foci (**Figur 1**). Kapslen ses som en mørk, tynd bræmme med lavt signal rundt om periferizonen, og det er derfor nødvendigt med så høj spatialopløsning som muligt, hvis man skal vurdere eventuelle tegn på ekstrakapsulær tumorvækst. Såfremt tegn på minimal ekstrakapsulær vækst er afgørende for behandlingsvalget, anbefales det at bruge rektalspole for at opnå så høj spatialopløsning som muligt.

Udelukkende brug af T2W-billeder til cancerdiagnostik anbefales ikke, da prostatacancer kan fremstå isointens på T2W-billeder og derved overses, og flere benigne lidelser, såsom blødning, hypertrofi (BPH), atrofi og prostatitis kan fremstå med hypointensitet og ligne en tumor. Derfor bør T2W-billeder altid kombineres med MR-funktionelle teknikker i differentialdiagnostisk øjemed.

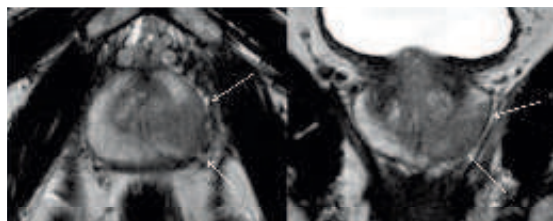
T1-vægtede billeder

T1-vægtede (T1W)-billeder analyseres i sammenhæng med T2W-billeder for at vurdere differentialdiagnostiske tilstande, såsom blødning i prostata [8]. T1W-bille-

FIGUR 1

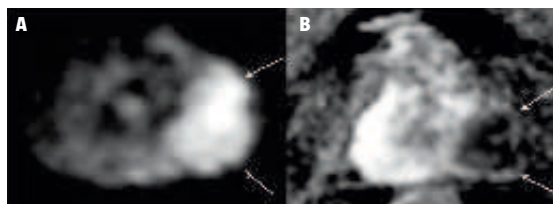
T2-vægtet magnetisk resonans-skanning af prostata med cancer i periferizonen på venstre side (hvide pile).

A. Aksialt snit. B. Koronalt snit.



FIGUR 2

Diffusionsvægtet magnetisk resonans (DWI-MR)-skanning med korreponderende apparent diffusionskoefficient (ADC)-map af den samme prostatacancer, som i Figur 1. A. Tumoren ses lys på DWI-MR-skanningen og B. mørk på ADC-map'et.



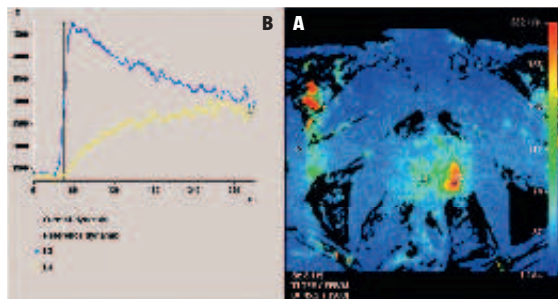
der kan desuden med fordel bruges med udvidet felt til at se efter patologiske lymfeknuder i det lille bækken, identificere det neurovaskulære bundt og se efter metastaser i de medskannede knogler.

DIFFUSIONSVÆGTEDE BILLEDER

Diffusionsvægtet (DWI)-skanning er en noninvasiv funktionel MR-teknik, der reagerer på ændringer i vandmolekyler diffusion gennem væv pga. mikroskopiske strukturelle forandringer. Prostatacancer-væv har generelt større celletæthed og mere hæmmet diffusion end det normale glandulære væv, hvilket ses som lyse områder på DWI-billeder (**Figur 2**). Nedsat diffusion giver tilsvarende lavere udregnede ADC-værdier, der afspejler sig som mørke områder på ADC-map'et. DWI-billeder og ADC-map kan således være til hjælp i differentieringen mellem malignt og benignt prostatavæv. Helt nye studier tyder desuden på, at den relative ændring i vævets diffusion, der er angivet på ADC-map'et, er korreleret til den histologiske Gleasonscore [9]. Da Gleasonscoren er et mål for tumorens aggressivitet, kan ADC-map'et således potentielt bruges som et noninvasivt mål herfor. Brug af DWI sammen med T2W øger især MR-undersøgelses specificitet [10].

FIGUR 3

Dynamisk *contrast-enhanced* (DCE)-magnetisk resonans-skanning af den samme prostatacancer som i Figur 1 og Figur 2. **A.** DCE-farvekortet viser maksimal kontrastoptagelse i tumoren (rødt område). **B.** Den tilsvarende blå kurve L3 er en typisk suspekt malignitetskurve med hurtig og kraftig kontrastoplading (øget *enhancement*) efterfulgt af en hurtigere udvaskning. Den gule kurve L4 er fra et område i den kontralaterale prostatahalvdel og viser tilsvarende en opladningskurve fra normalt prostatavæv.



DYNAMISK CONTRAST-ENHANCED MAGNETISK REZONANS-SKANNING

Ved dynamisk *contrast-enhanced* (DCE)-MR-skanning udnytter man, at malignt og benignt prostatavæv udviser forskellige opladningsprofiler efter injektion af kontraststof. Med DCE-MR-skanning kan man analysere ændringer i vævets farmakokinetiske egenskaber ved cancer pga. øget vaskularisering og karpermeabilitet.

Tumorer udviser typisk en hurtigere og kraftigere kontrastoplading (øget *enhancement*) efterfulgt af en hurtigere udvaskning af kontrasten (Figur 3). DCE-MR-skanning kræver både høj spatial og høj temporal opløsning, da andre benigne tilstande i prostata, såsom BPH og prostatitis, også kan give patologisk opladning på DCE-MR-billeder [11]. Derfor analyseres DCE-MR-billeder bedst i sammenhæng med de øvrige mMR-teknikker, for at man kan opnå bedst mulig sensitivitet og specificitet. Brugen af DCE-MR-skanning øger især mMR-undersøgelsens sensitivitet [10].

Der er international konsensus om, at mMR-skanning er det mest sensitive og specifikke billeddiagnostiske værktøj til diagnostik af primær prostatacancer [5, 12-20] (Tabel 1).

DISKUSSION

Internationalt publicerede data [7, 14, 21] underbygger den stærkt voksende brug af mMR-skanning som værende det mest sensitive og specifikke billeddiagnostiske værktøj til brug hos prostatacancerpatienter.

mMR-skanning kan give information om morfologiske, metaboliske og cellulære forandringer samt

karakterisere vævs- og tumorvaskularitet og korrelere det til tumoraggressivitet.

mMR-skanning kan som minimum hjælpe klinikerne på tre afgørende punkter:

- 1) Detektion af klinisk signifikant prostatacancer ved rebiopsi med et reduceret antal indstik [22].
- 2) Karakterisering af den præterapeutiske vurdering af tumorens udbredelse og bedre planlægning og målretning af relevant individuel behandling [22].
- 3) Tidlig identifikation af lokalrecidiv hos patienter med biokemisk recidiv efter primærbehandling [23].

MR-target-biopsier af suspekter forandringer set med mMR-skanning har vist en høj sensitivitet og specificitet ved rebiopsi [22]. Brugen af mMR-skanning har ikke til formål at øge detektionsraten af prostatacancer generelt, men at øge detektionsraten af klinisk signifikante cancere og reducere detektionsraten af klinisk insignifikante cancere, der typisk ikke ses på mMR-skanninger. Antallet af biopsiindstik pr. patient ved rebiopsi kan reduceres ved at gøre biopsierne mere målrettede, hvorved komplikationsraten potentielt også reduceres tilsvarende. Brugen af mMR-skanning kan desuden støtte klinikerne i at udvælge de patienter, hvis mMRI-skanningsbilleder ikke viser suspekter forandringer, således at de ikke behøver yderligere unødige rebiopsier [22].

Brug af mMR-skanning i den præterapeutiske vurdering af T-stadiet hos patienter med nydiagnosticeret prostatacancer kan forbedre planlægningen af relevant individuel behandling pga. bedre kortlægning af tumoren og dennes relation til det omgivende væv.

Moderne mMR-skanning af prostata i Danmark skal ses som et nyt og forbedret noninvasivt diagno-

TABEL 1

Diagnostik af primær prostatacancer.

Billedmodalitet, reference	Accuracy, %
TRUS, [14]	50
T2W-MR, [15, 16]	70-80
T2W + DWI-MR, [17, 18]	85
T2W + DCE-MR, [19, 20]	85
T2W + DWI + DCE-MR, [20]	90

DCE = dynamisk *contrast-enhanced*; DWI = diffusionsvægtet; MR = magnetisk resonans-skanning; T2W = T2-vægtet; TRUS = transrektal ultralydsskanning. a) Mål for hvor godt man med en test identificerer eller udelukker en tilstand.

stisk supplement til de konventionelle metoder, såsom rektaleksploration, transrektal ultralydskanning og statistikker (nomogrammer) i udredningen af udvalgte patienter med prostatacancer. I skrivende stund anbefales mMR-skanning i internationale kliniske retningslinjer før rebiopsi og indgang i *active surveillance*-protokol samt ved stadietinddeling før kurativ behandling [7]. Brugen af mMR-skanning hertil vil efter vor mening føre til forbedret behandlingseffekt og ikke bidrage til øget overdiagnostik, overbehandling og *stage-migration*.

Udførelsen af mMR-skanning af prostata er en specialisopgave, der kræver avanceret udstyr samt erfarne dedikerede radiologer og urologer samlet på centraliserede centre, hvor man er trænet i at læse mMR-skanningsbillederne. Der findes talrige differentialdiagnostiske tilstande i prostata, der vanskeliggør tolkningen af billederne.

Manglende erfaring og teknisk uegnet udstyr har tidligere været delvist årsag til vekslende resultater med for stor interobservervariation ved brug af mMR-skanning til prostatacancerdiagnostik. Udviklingen af moderne 3 tesla-MR-udstyr med øget spatial opløsning og muligheden for funktionelle undersøgelser med diffusion og kontrast øger den diagnostiske værdi af mMR-skanning markant og muliggør bedre differentiering imellem de mange differentialdiagnostiske tilstande.

Der foreligger endnu ingen eksakte data fra evaluering af cost-benefit for mMR-skanning af prostata, men internationale erfaringer fra de førende urologiske prostatacentre angiver, at mMR-skanning af prostata giver forbedret initial diagnose, hvilket medfører en mere effektiv og individuelt målrettet behandlingsstrategi, der reducerer de samlede udgifter.

KONKLUSION

Brug af moderne mMR-skanning i klinikken kan forbedre udredningen og behandlingsplanlægningen hos danske mænd med prostatacancer og er klar til implementering i klinikken.

KORRESPONDANCE: Lars Boesen, Urologisk Afdeling H, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev E-mail: lboe0051@heh.regionh.dk

ANTAGET: 24. oktober 2012

FØRST PÅ NETTET: 18. februar 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Ellis WJ, Brawer MK. The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J Urol* 1994;152:2304-7.
2. European Association of Urology. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology, 2009. www.uroweb.org/professional-resources/guidelines (27. nov 2012).
3. Obek C, Louis P, Civantos F et al. Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. *J Urol* 1999;161:494-8.
4. Villers A, Lemaitre L, Haffner J et al. Current status of MRI for the diagnosis, staging and prognosis of prostate cancer: implications for focal therapy and active surveillance. *Curr Opin Urol* 2009;19:274-82.
5. Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Muellner A et al. MR imaging of the prostate in clinical practice. *MAGMA* 2008;21:379-92.
6. Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH et al. Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging – initial results. *Radiology* 2007;245:176-85.
7. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746-57.
8. White S, Hricak H, Forstner R et al. Prostate cancer: effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images. *Radiology* 1995;195:385-90.
9. Hambrock T, Hoeks C, Hulsbergen-van de Kaa C et al. Prospective assessment of prostate cancer aggressiveness using 3-T diffusion-weighted magnetic resonance imaging-guided biopsies versus a systematic 10-core transrectal ultrasound prostate biopsy cohort. *Eur Urol* 2012;61:177-84.
10. Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H et al. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:146-52.
11. Fuchsjäger M, Shukla-Dave A, Akin O et al. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol* 2008;49:107-20.
12. Puech P, Huglo D, Petyt G et al. Imaging of organ-confined prostate cancer: functional ultrasound, MRI and PET/computed tomography. *Curr Opin Urol* 2009;19:168-76.
13. Chen M, Dang HD, Wang JY et al. Prostate cancer detection: comparison of T2-weighted imaging, diffusion-weighted imaging, proton magnetic resonance spectroscopic imaging, and the three techniques combined. *Acta Radiol* 2008;49:602-10.
14. Heijmink SW, Futterer JJ, Strum SS et al. State-of-the-art urologic imaging in the diagnosis of prostate cancer. *Acta Oncol* 2011;50(suppl 1):25-38.
15. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging – clinicopathologic study. *Radiology* 1999;213:473-80.
16. Heijmink SW, Futterer 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;244:184-95.
17. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:323-8.
18. 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;61:297-302.
19. Ito H, Kamoi K, Yokoyama K et al. Visualization of prostate cancer using dynamic contrast-enhanced MRI: comparison with transrectal power Doppler ultrasound. *Br J Radiol* 2003;76:617-24.
20. Futterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW et al. Prostate cancer: local staging at 3-T endorectal MR imaging – early experience. *Radiology* 2006;238:184-91.
21. Sciarra A, Barentsz J, Bjartell A et al. Advances in magnetic resonance imaging: how they are changing the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:962-77.
22. Boesen L, Thomsen HS. Der er behandlingsmæssige konsekvenser af moderne magnetisk resonans-skanning af patienter med prostatacancer. *Ugeskr Læger* 2013;175:1634-7.
23. Rouviere O. Imaging techniques for local recurrence of prostate cancer: for whom, why and how? *Diagn Interv Imaging* 2012;93:279-90.