

Der er behandlingsmæssige konsekvenser af 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 (PCa) er nu den hyppigste maligne sygdom hos mænd i Danmark og den næsthypigste cancerrelaterede dødsårsag. Der er sket en betydelig stigning i incidensen af PCa, hvilket ikke mindst skyldes usystematisk screening ved indførelsen af prostata-specifikt antigen (PSA)-måling, der er en noncancer-specifik blodprøve. PCa opdages nu i tidligere stadier, hvilket resulterer i *stage*-migration, men mortaliteten på 1.200 dødsfald årligt, svarende til 3-4% af alle dødsfald, har dog stort set ikke ændret sig. Omkring 17% af alle mænd vil få påvist PCa, og op mod en tredjedel af alle mænd over 50 år vil have histologiske cancerforandringer i deres prostata [1]. Der findes således en stor gruppe mænd, hos hvem man histologisk kan påvise cancerforandringer, men som aldrig vil udvikle klinisk sygdom. Den største risiko ved screening for PCa er overdiagnostik af insignifikant sygdom, og den største risiko ved overdiagnostik er følgerne af unødvendig behandling [2]. Derfor er diagnosticeringen af PCa og fastlæggelse af den mest hensigtsmæssige behandlingsplan en udfordring for klinikerne.

Den nuværende behandling af primær PCa spænder lige fra observation, kirurgi og stråleterapi til medicinsk hormonbehandling. Bivirkninger i form af impotens, inkontinens, nedsat libido og/eller stråle-

følgeskader på blære eller endetarm gør, at der er brug for den bedst mulige diagnostik før valg af behandlingsmetode.

Multiparametrisk magnetisk resonans (mMR)-skanning anses nu for at være det mest sensitive og specifikke billeddiagnostiske værktøj til udredning af patienter med PCa [3, 4].

HVOR KAN MAGNETISK REZONANS-SKANNING AF PROSTATA HJÆLPE KLINIKEREN?

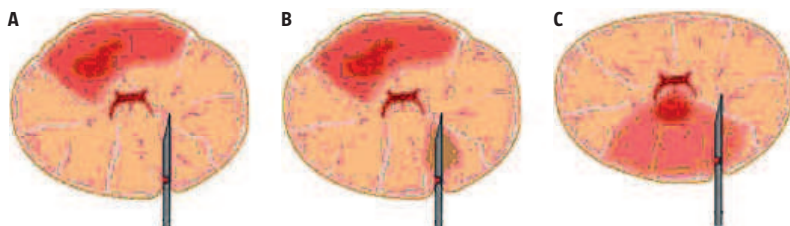
Potentialet for brug af mMR-skanning til primær diagnostik af PCa er omfattende og omfatter bl.a. detektion, lokalisation og stadiemdeling af canceren mhp. behandlingsvalg, vurdering af områder med øget canceraggressivitet og opfølgning af patienter i *active surveillance* (AS). Brug af magnetisk resonans (MR)-skanning til metastaseudredning og recidivopsporing lokalt eller fjernt falder uden for denne statusartikels fokusområde.

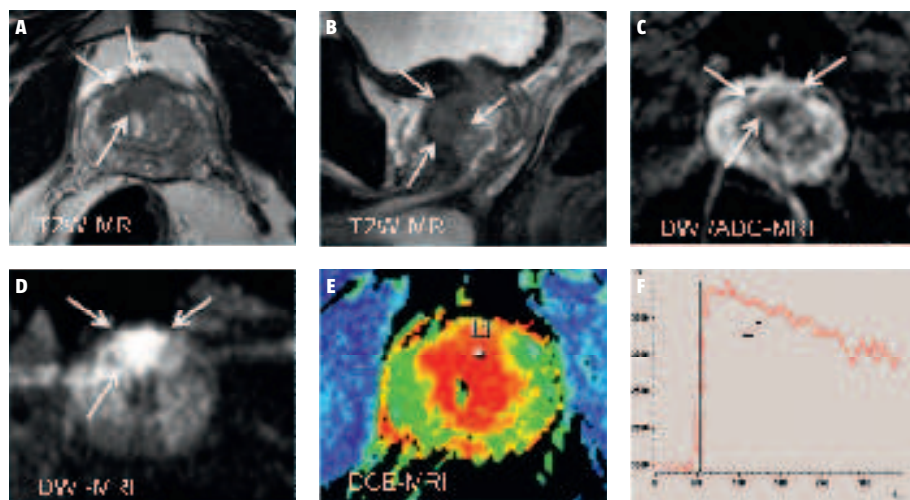
DETEKTION: INITIAL DIAGNOSE OG BIOPSI

Ved forhøjet koncentration af PSA og/eller suspekterede palpatoriske fund ved digital rektaleksploration (DRE) øges mistanken om PCa. Diagnosen verificeres histologisk ved transrektal ultralydskanning (TRUS) af prostata kombineret med 10-12 biopsier fra standardzoner i prostata. TRUS er velegnet til volumenbestemmelse og til at guide biopsinålen, men undersøgelsen mangler både sensitivitet og specificitet til PCa-diagnostik [5]. Op mod 50% af cancerforandringerne ses ikke ved TRUS [5, 6], hvilket giver risiko for, at en signifikant cancer enten overses, eller at den mest aggressive del af canceren ikke biopteres. Dette resulterer i forkert tumorgradering eller rebiopsi, hvis cancermistanken fortsat er til stede på trods af tidligere negativ histologi (Figur 1). Omvendt kan en insignifikant cancer, der aldrig vil påvirke patientens livsførelse, biopteres ved en tilfældighed og øge risikoen for overbehandling. Prostata er efterhånden det eneste solide organ, hvor cancerdiagnosen stilles ved sådanne delvist »blinde biopsier« spredt i organet. Der er brug for metoder, der kan forbedre den diagnostiske ratio

FIGUR 1

Problematikken ved transrektal ultralydskannings-vejledte biopsier. **A.** Biopsi, hvor en anterior signifikant cancer overses. **B.** Biopsi, hvor en klinisk insignifikant cancer biopteres ved en tilfældighed og en eventuel større signifikant cancer overses (hos 85% er der multifokalitet). **C.** Biopsi, hvor den mest aggressive del af tumoren ikke rammes. (Figur venligst udlånt af professor Barentsz, Nijmegen).




FIGUR 2


Undersøgelse af en 63-årig mand: prostataspecifikt antigen-niveau 12 ng/ml, normal rektaleksploration og transrektal ultralydskannings (TRUS). Der blev foretaget tre hold negative TRUS-vejledte biopsier (36 indstik). Multiparametrisk magnetisk resonans (mMR)-skanning viser en suspekt tumorlæsion anteriori i prostata (hvide pile). A + B. Læsionen er mørk på T2-vægtet-mMR-skanning og *apparent diffusion coefficient*-kortet (C) samt lyst på diffusionsvægtet mMR-skanning (D), hvilket indikerer en solid tumormasse. E. Det korresponderende *dynamic contrast enhanced*-mMR-skanningsfarvekort udviser maksimal kontrastopladdning i læsionen (rødt område) og den dynamiske kurve (L1). F. En typisk malignitetskurve med hurtig, kraftig kontrastopladdning efterfulgt af tidlig udvaskning igen grundet øget vaskularisering. MR-skannings-*target*-biopsi og den efterfølgende prostatektomi viste et adenokarcinom Gleason 7 (3 + 4).

mellem klinisk signifikante og insignifikante cancere.

Brug af mMR-skanning af prostata forbedrer detektion og lokalisering af signifikant PCA i forhold til brug af DRE og TRUS [3, 7]. Suspekter områder, der er set på mMR-skanning, inden man foretager TRUS-biopsi, kan udgøre specifikke biopsimål – *target*-biopsier (Figur 2). Detektionsraten af PCA ved TRUS-rebiopsi kombineret med *target*-biopsi af mMR-skanningssuspekterede foci er vist at variere mellem 21% og 40%; af dem blev 54% udelukkende fundet grundet mMR-skanning [8]. MR-guidede biopsier (MR-GB) kan også udføres direkte i MR-skanneren. Hos patienter, hvor man havde vedvarende klinisk cancermistanke pga. fortsat forhøjet PSA-koncentration trods mindst to hold negative TRUS-biopsier, fandt man ved MR-GB en PCA-detektionsrate på 59%, hvilket er usædvanlig høj [9]. Heraf var 93% signifikante tumorer vurderet ud fra Gleason-score (GS) ≥ 7 , PSA-koncentration ≥ 10 ng/ml eller tumorvolumen $\geq 0,5$ ml. MR-skanningsproceduren tog i gennemsnit 35 min med median fire indstik pr. patient mod 10-12 indstik ved standard-TRUS-rebiopsi. Metoder til at fusionere MR-billedata med TRUS er under udvikling, således at det vil være muligt TRUS-vejledt at bioptere suspekterede foci, der er set på mMR-skanninger, med større præcision.

Teknologiske fremskridt som mMR-skannings- og mMR-skannings-*target*-biopsier, der kan øge detektionsraten af PCA, mødes ofte med skepsis og kritiseres for potentielt at øge overdiagnostikken og derved overbehandlingen samt medføre *stage*-migration. Fortalerne for mMR-skanning hævder omvendt, at målrettede biopsier kan: 1) øge detektionsraten af

signifikante cancere (tumorvolumen $\geq 0,5$ ml eller GS ≥ 7), 2) reducere detektionsraten af insignifikante cancere, der typisk ikke kan ses på mMR-skanning, og 3) mindske antallet af komplikationer, der er forbundet med TRUS-biopsi, ved at reducere antallet af biopsiindstik pr. patient og antallet af rebiopsier, da der er høj negativ prædiktiv værdi for signifikant cancer ved mMR-skanning [10, 11].

I en nyligt publiceret metaanalyse [12] har man påvist, at mMR-skannings-*target*-biopsi er mere effektiv end standard TRUS-biopsi ved færre biopsiindstik. En tredjedel af patienterne undgik helt biopsi, og 10% undgik diagnostik af insignifikant cancer ved brug af mMR-skannings-*target*-biopsier. Dog var der stor heterogenitet i patientkohorten, interventions-teknikken, udstyret og erfaringsgrundlaget for udførelsen af mMR-skannings-*target*-biopsi. Det samme fristes man til også at hævde om TRUS-biopsi, der generelt praktiseres bredt på alle landets urologiske afdelinger.

CANCERAGGRESSIVITET

GS er den mest udbredte metode til gradering af PCA-væv; det er den vigtigste prognostiske faktor for tumoraggressivitet, sygdomsudvikling og risiko for sygdomsspecifik mortalitet [13]. GS opgraderes i forhold til de initiale diagnostiske TRUS-biopsier hos hver tredje patient efter radikal prostatektomi [14, 15]. Ukorrekt GS ved biopsi kan medføre fejlagtig risikostificering og dermed enten over- eller underbehandling.

Den relative ændring i vævets diffusion angivet på *apparent diffusion coefficient* (ADC)-kortet på diffusionsvægtet MR (DWI-MR)-skanning er moderat til



FAKTABOKS

Klinikerne kan med multiparametrisk magnetisk resonans (mMR)-skanning: Øge detektionsraten af signifikant prostatacancer (PCa) ved rebiopsi.

Reducere detektionsraten af insignifikant PCa, der ofte ikke er synlig på mMRI-skanning.

Afkræfte tegn på signifikant PCa med høj negativ prædiktiv værdi og støtte klinikerne i fravalg af biopsi/rebiopsi.

Reducere antallet af biopsiindstik og dermed potentielt reducere blødnings- og infektionskomplikationer.

Guide biopsinålen mod den mest aggressivt udseende del af tumoren og forbedre den præterapeutiske Gleason-score-gradering.

Forbedre den præterapeutiske vurdering af klinisk tumor-stadiet og understøtte klinikerne i valget af relevant individuel behandling.

Potentielt forbedre det terapeutiske resultat af kurativ behandling pga. bedre kortlægning af canceren og dennes relation til det omgivende væv.

godt korreleret til GS [16, 17]. Da GS er en prognostisk faktor for tumorens aggressivitet, kan ADC-kortet potentielt bruges som et noninvasivt mål herfor. DWI-MR-skanning kan ikke erstatte biopsi, men kan målrette biopsinålen mod den mest aggressivt udseende del af tumoren og supplere de øvrige kliniske parametre i risikostratificeringen af aggressiv PCa. Der blev fundet korrekt præoperativ GS af MR-positive tumorer ved hjælp af DWI-MR-skanningsvejledte biopsier hos 88% [18]. Risikoen for, at man med disse biopsier fejlagtigt underscorede områder med en GS 4- eller 5-komponent som en GS 3-komponent var under 5%.

LOKAL STADIEINDELING

Når PCa er diagnosticeret, er det afgørende at vurdere tumorudbredelsen, klinisk tumor (cT)-stadiet, herunder om der er ekstrakapsulær vækst (EKV). I dag afgøres cT-stadiet udelukkende ved DRE og evt. TRUS, der har en fejlestimering på op mod 50% [6]. mMR-skanning er påvist at være signifikant bedre end statistikker (nomogrammer), DRE og TRUS til at visualisere den intraprostatisk tumorudbredelse og mulige EKV, herunder bedømme det endelige cT-stadie [3, 4, 19]. mMR-skanning kan således supplere DRE og TRUS i den præterapeutiske vurdering af cT-stadiet og risikostratificering, så planlægningen af relevant individuel behandling forbedres.

MULTIPARAMETRISK MAGNETISK RESONANS-SKANNING FØR KURATIV BEHANDLING

I 2011 blev der udført ca. 970 radikale prostatektomier i Danmark [20]. For at opnå det bedste kirurgiske, onkologiske og funktionelle resultat med totalresektion af tumoren inkl. frie resektionsrande samt

forsøge at bevare potens og kontinens er information om tumorens størrelse, lokalisation og relation til såvel prostaticke- som ekstraprostaticke strukturer afgørende.

Der er påvist god korrelation mellem præterapeutiske cancersuspekterede områder set ved mMR-skanning og signifikante histologiske cancerforandringer fundet i prostatektomi præparatet [11, 19, 21]. Bloch *et al* [22] fandt en sensitivitet, specificitet, positiv prædiktiv værdi og negativ prædiktiv værdi for mMR-skanning på hhv. 86%, 95%, 90% og 93% i at forudsige EKV. Den operative strategi for \pm resektion af det neurovaskulære bundt (NVB) på tumorsiden ved prostatektomi blev ændret hos 44% efter præoperativ mMR-skanning [23]. Ved den efterfølgende histopatologiske undersøgelse fandt man en sensitivitet, specificitet og *accuracy* på hhv. 92%, 100% og 100% for at opnå korrekt præoperativ beslutning om NVB-resektion ud fra mMR-skanning.

Kurativ stråleterapi kan afhængigt af den kliniske situation, cT-stadie, PSA-niveau samt biopsieresultater udføres med intern (brakyterapi) eller ekstern strålekilde. Planlægning af ekstern stråleterapi baseres i dag på tredimensionel computertomografi (CT) og MR-skanning, hvor *clinical target volume* (CTV) indtegnes. Dette inkluderer hele prostata og evt. vesiculae seminales med tillæg af en smal margin i det bestrålede volumen [24]. Høj stråledosis mod CTV forbedrer behandlingen, men øger også risikoen for stråleskader på de omkringliggende organer (risikoorganerne) [24]. Udviklingen inden for moderne stråleterapi går mod at øge den terapeutiske ratio med øget stråledosis mod CTV uden påvirkning af risikoorganerne. Dette opnås bedst ved tredimensionelle konforme teknikker kombineret med billedstyret behandling [6].

De nye MR-teknikker kan medføre forbedret indtegnelse af CTV og tydeligere afgrænsning af prostata og vesiculae seminales mod risikoorganerne [25]. Særlige tumorkarakteristika set på præterapeutisk mMR-skanning synes at være korreleret til risiko for recidiv efter stråleterapi [26, 27], og man undersøger, om øget stråledosis mod et specifikt dominerende tumor-*subtarget* giver bedre sygdomskontrol [25].

Transperineal ultralydvejledt implantering af radioaktive korn i prostata til brakyterapi af lokaliseret PCa anvendes i stigende omfang. Postoperativt kontrolleres implantaternes placering med røntgen og CT, men brug af CT giver en tendens til, at man overvurderer prostatas volumen [28]. Dette har stor betydning for udregningen af postoperativ dosimetri, der er et værktøj til vurdering af kvaliteten af implanteringen ud fra indtegnelse af kornenes placering i pro-

stata og prostatas volumen. Med mMR-skanning visualiserer man bedre end med CT prostatas indre anatomi samt kapsulære afgrænsning og forbedrer udregningen af postoperativ dosimetri [28].

ACTIVE SURVEILLANCE/OVERVÅGNING

I PIVOT-studiet har man netop påvist, at mænd i en PSA-screenet population, der havde lokaliseret lavrisiko-PCa, ikke havde gavn af radikal kirurgisk behandling frem for blot observation [29].

Mænd med nydiagnosticeret lokaliseret PCa med lille tumorbyrde kan afhængigt af den kliniske situation tilbydes AS. AS er forbeholdt mænd, der har PCa i lavrisikogruppen. Formålet er at undgå overbehandling af cancere, der på diagnosetidspunktet findes insignifikante. AS omfatter tæt overvågning med måling af PSA-niveau, DRE og rebibiopsi, så aktiv behandling kan indsættes, hvis canceren ændrer karakter. Det er helt afgørende, at disse patienter risikostificeres og stadiendeles korrekt, således at tumorkarakteristika ikke undervurderes, og patienter med mere avanceret sygdom fejlagtigt sættes i AS. mMR-skanning før påbegyndelse af AS kan afsløre tegn på større signifikant cancer eller potentielle områder med højere GS end påvist ved TRUS-biopsi. I de tilfælde kan der udføres en supplerende målrettet rebibiopsi og en reevaluering af behandlingsplanen. Omvendt kan mMR-skanning bidrage til at afkræfte tegn på en behandlingskrævende tilstand, således at AS kan iværksættes. Udenlandske undersøgelser tyder på, at brug af mMR-skanning forbedrer selektionen af patienter til AS og har relevans i den løbende monitorering; herunder kan man reducere antallet af kontrolbiopsier [30].

KONKLUSION

Brug af mMR-skanning i Danmark ved håndteringen af PCa er en specialisopgave, der har et stort potentiale, da teknikken kan supplere de nuværende metoder ved at øge detektionsraten af signifikant PCa ved rebibiopsi, reducere detektionen af insignifikant PCa og reducere antallet af biopsiindstik og gentagne unødige rebiopsier. *Target*-biopsier kan guides mod den mest aggressive del af tumoren og forbedre den præterapeutiske GS. Brug af mMR-skanning forbedrer ligeledes den præterapeutiske vurdering af tumorens cT-stadie og understøtter valget af relevant behandling.

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

ANTAGET: 3. januar 2013

FØRST PÅ NETTET: 29. april 2013

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

TAKSIGELSE: Kari J. Mikines, Herlev Hospital, takkes for gennemlæsning af og kommentarer til manuskriptet

LITTERATUR

1. Prostatecancer. 2010. www.sundhed.dk (20. dec 2012).
2. Borre M, Iversen P. Screening for prostatecancer. Ugeskr Læger 2007;169:1887.
3. Boesen L, Thomsen HS. Magnetisk resonans-skanning af patienter med prostatecancer. Ugeskr Læger 2013 ;175:1630-3.
4. Turkbey B, Choyke PL. Multiparametric MRI and prostate cancer diagnosis and risk stratification. Curr Opin Urol 2012;22:310-5.
5. Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J et al. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. Br J Radiol 2012;85:S3-S17.
6. European Association of Urology 2009. Guidelines on prostate cancer. www.uroweb.org/guidelines (20. dec 2012).
7. Puech P, Sufana IA, Renard B et al. Detecting prostate cancer with MRI – why and how. Diagn Interv Imaging 2012;93:268-78.
8. Lawrentschuk N, Fleshner N. The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels. BJU Int 2009;103:730-3.
9. Hambrock T, Somford DM, Hoeks C et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. J Urol 2010;183:520-7.
10. Villeirs GM, de Meerleer GO, de Visschere PJ et al. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: a single-institution experience of 356 patients. Eur J Radiol 2011;77:340-5.
11. Puech P, Potiron E, Lemaître L et al. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. Urology 2009;74:1094-9.
12. Moore CM, Robertson NL, Arsanian N et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. Eur Urol 2013;63:125-40.
13. Egevad L, Granfors T, Karlberg L et al. Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer. BJU Int 2002;89:538-42.
14. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ et al. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. Eur Urol 2012;61:1019-24.
15. Kwale R, Moller B, Wahlqvist R et al. Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. BJU Int 2009;103:1647-54.
16. Turkbey B, Shah VP, Pang Y et al. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? Radiology 2011;258:488-95.
17. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. Radiology 2011;259:453-61.
18. 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.
19. Hegde JV, Chen MH, Mulkern RV et al. Preoperative 3-tesla multiparametric endorectal magnetic resonance imaging findings and the odds of upgrading and upstaging at radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:e101-e107.
20. Annerstedt M, Jakobsen H. Robotassisteret laparoskopisk kirurgi i dansk urologi. Ugeskr Læger 2009;171:1078.
21. Turkbey B, Mani H, Aras O et al. Correlation of magnetic resonance imaging tumor volume with histopathology. J Urol 2012;188:1157-63.
22. Bloch BN, Furman-Haran E, Helbic 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.
23. Labanaris AP, Zugor V, Takriti S et al. The role of conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging in the decision of whether to preserve or resect the neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. Scand J Urol Nephrol 2009;43:25-31.
24. Dansk Urologisk Cancer Gruppe. Prostatecancer retningslinjer Danmark. 2010. http://ducc.dk/prostata/retningslinjer/ (20. dec 2012).
25. Abdel-Wahab M, Mahmoud O, Merrick G et al. ACR appropriateness criteria(R) external-beam radiation therapy treatment planning for clinically localized prostate cancer. J Am Coll Radiol 2012;9:233-8.
26. Fuchsjager MH, Pucar D, Zelefsky MJ et al. Predicting post-external beam radiation therapy PSA relapse of prostate cancer using pretreatment MRI. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:743-50.
27. Westphalen AC, Koff WJ, Coakley FV et al. Prostate cancer: prediction of biochemical failure after external-beam radiation therapy – Kattan nomogram and endorectal MR imaging estimation of tumor volume. Radiology 2011;261:477-86.
28. Singh AK, Krieger A, Lattouf JB et al. Patient selection determines the prostate cancer yield of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging-guided transrectal biopsies in a closed 3-tesla scanner. BJU Int 2008;101:181-5.
29. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med 2012;367:203-13.
30. Ouzzane A, Puech P, Villers A. MRI and surveillance. Curr Opin Urol 2012;22:231-6.