

Eesnäärmevähi levikuulatuse määramine magnetresonantsmograafial

Vladimir Järv¹, Meelis Leht¹, Gennadi Timberg³, Andres Kotsar³, Andrei Šamarin¹, Jüri Hirmo¹, Andres Kulla² – TÜ Kliinikumi ¹radioloogiateenistus, ²patoloogiateenistus, ³TÜ kirurgiakliinik

eesnäärmevähk, staadiumi määramine, MRT

Eesnäärmevähi sagenemise tõttu pööratakse üha suuremat tähelepanu selle diagnoosimisele ja ravile. Operatiivse ravi planeerimisel on äärmiselt oluline võimalikult täpne teave haiguse levikuulatusest. Täna seni puudub ühtne tegutsemisjuhend selle saavutamiseks, sest senised meetodid pole staadiumi määramisel olnud piisava täpsusega. Artikli autorid on võrrelnud magnetresonantsmograafilist leidu histopatoloogilise leiu ja operatsioonandmetega ning leidnud, et kuigi MRT-meetod on veel arendamisjärgus, on siiski tegemist praegusel ajal parima kohapeal kättesaadava prostatakartsinoomi staadiumi määramise viisiga.

Eesnäärmevähi ravi kavandamisel on oluline kasvaja levikuulatuse ehk staadiumi täpne määramine, sest radikaalne prostatektoomia on edukas vaid prostataga piirdunud kartsinoomi (T1/T2 staadiumi) puhul (1, 2). Seni kasutatud kliiniliste ja radioloogiliste meetodite ebatäpsuse tõttu leitakse operatsioonipreparaatide histoloogilisel uurimisel ligi 40%-l juhtudel vähistaadiumi alamääramine, seega vähemalt T3-staadium (3–5).

TÜ Kliinikumis on prostata kartsinoomi staadiumi määramisel kasutusele võetud magnetresonantsmograafia (MRT), mis annab erakordselt kontrastse kujutise vabalt valitud tasapinnas. Prostata puhul ilmestub kontrastaineid kasutamata selgelt selle siseehitus, lisaks saab hea ülevaate ümbritsevatest kudetest ja naaberelunditest.

Meie uurimustöö esmaseks **eesmärgiks** oli selgitada, kui täpne on MRT eesnäärmevähi levikuulatuse hindamisel, kasutades kontrollmeetodina operatsiooni- ja histopatoloogilise leiu andmeid. Lisaks uuriti kasvajakollete avastamise võimalusi MRT-meetodiga, hinnates leiu kattuvust eesnäärme histoloogilisel preparaadil ja vastaval MRT-kujutisel.

Uurimismaterjal ja -meetodid

Uuritava rühma moodustasid 26 järjestikust radikaalselt opereeritud haiget, kes valiti ajavahemikul detsember 2001 kuni september 2003 MRT-l uuritud 66 histoloogilisel tõestatud prostatakartsinoo-

miga patsiendi seast. Patsientide vanus oli 49–74 a (keskmine 64,3 a). MRT-uuringu ja järgneva operatsiooni vaheline periood ulatus seitsmest päevast nelja kuuni (keskmine 49 päeva). MRT uurimise näidustuseks oli patsiendi kuulumine rühma, kus on suur tõenäosus T3-staadiumi tuumori esinemiseks (6). Seda nn vahepealse riski rühma iseloomustab kliiniliselt PSA 10–20 ng/ml, Gleasoni näit 5–7, palpeeritava tuumori olemasolu ja teadaolevate kaugmetastaaside puudumine.

MRT-uuringud tehti 1,5 T magnetvälja tugevusega seadmel Magnetom Symphony (Siemens, 2001) kehavälise elastse faseeritud mähisega (*flexible phased-array coil*) standardprotokoll järgi (vt tabel 1).

Uuringut interpreteerisid retrospektiivselt sõltumatult kaks radioloog, kelle lähteandmed piirdusid teadmisega eesnäärmevähi olemasolust. Staadiumi määramisel kasutati üldtunnustatud (7) diagnostilisi kriteeriume (vt tabel 2).

Radioloogide ühisarvamust võrreldi ka esialgse prospektiivse diagnoosiga, kasutades kogu sel ajal olemas olnud kliinilist informatsiooni, et hinnata, kuivõrd muutis varasem diagnoos lõplikku käsitlust. Järgnes MRT tulemuste kõrvutamine histopatoloogilise ja operatsioonileiuga ning MRT täpsuse määramine kartsinoomi ekstrakapsulaarse leviku, seemnepõiekeste haaratuse ja regionaalsete lümfisõlmede metastaaside avastamisel.

Tabel 1. MRT standardprotokoll eesnäärmevähi staadiumi määramiseks

Sekvents/ parameetrid	Tasapind	Piirkond	TR	TE	FOV	Kiht, mm
T1	aksiaalne	sümfüüsisest aordi bifurkatsioonini	500	13	250 x 100	7
T2	aksiaalne	vaagen	4000	101	200 x 100	3
T2	koronaalne	vaagen	4000	101	200 x 100	3
T2	sagitaalne	vaagen	4000	101	200 x 100	3
T2 fat sat	aksiaalne	vaagen	4180	101	200 x 100	3
STIR	koronaalne	vaagen	5000	26	380 x 100	3

fat sat – rasva saturatsioon; TR – kordusaeg; TE – kajaage; FOV – uuritav ala.

Tabel 2. MRT diagnostilised kriteeriumid kartsinoomi avastamiseks, selle leviku määramiseks, metastaatiliste lümfisõlmede ja skeleti metastaaside diagnoosimiseks

Kartsinoomi avastamine	Ekstrakapsulaarne levik	Seemnepõiekestest haaratuse	Lümfisõlme metastaas	Skeleti metastaas
SI langus T2 ja T2 fat sat	1) kontakt kapsliga laial alal 2) kontuuri deformatsioon 3) rektoprostaatiline nurga obliteratsioon 4) neurovaskulaarse kimbu asümmeetria 5) kapsli korrapärase väljavõlvuvus 6) kasvaja vahetu levik kapsli katkemisega	SI langus, kontuuri hägustumine	lühim telg >1 cm	1) osteobl. mts. – SI langus T1, T2 2) osteol. ja segatüüpi mts. – T1, T2 sega SI

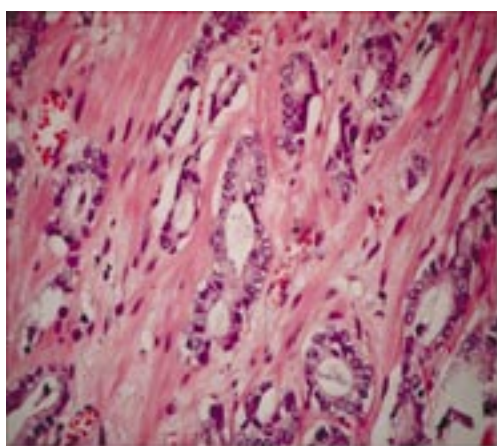
SI – signaali intensiivsus, osteobl. – osteoblastiline, osteol. – osteolüütiline, mts. – metastaas.

Pärast levikuulatuse määramist kõrvutati kasvajakollete olemasolu ja paikme kokkulangevust eesnäärme histoloogiliste preparaatide alusel (vt jn 1) loodud “vähikaartide” ning neile lõiketaspinnalt ja lokaliseerimisele vastavate T2-kaalutud kujutiste vahel (vt jn 2).

Tulemused

Operatsiooni ja histopatoloogilise leiu andmetel (vt tabel 3) oli 19-l MRT abil uuritud patsiendil 26st (73%) kasvaja T1/T2 staadiumis (vt jn 2).

Seitsmel haigel tuvastati vähi ekstrakapsulaarne levik (vt jn 3), kusjuures kolmel neist piirdus protsess



Histoloogiline leid: eesnäärme adenokartsinoom GII, Gleasoni näit: 3+3=6, hem.-eosin, x200

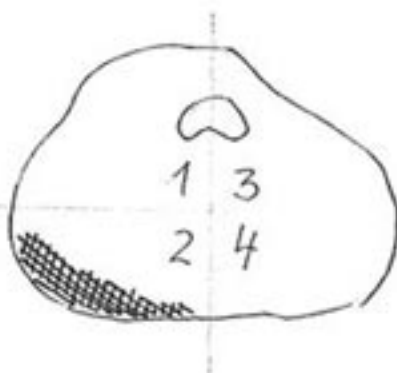
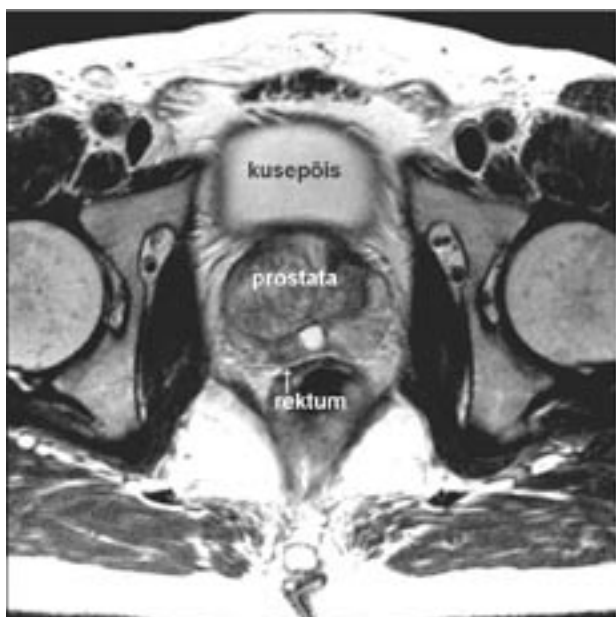


histoloogiliste lõike paiknemine



kasvaja paiknemine histoloogilisel preparaadil

Joonis 1. “Vähikaartide” valmistamine.



Joonis 2. Aksiaalse T2-kaalutud MRT kujutise kõrvutamise "vähikaardiga".
Patsient 1. Hüpointensiivne ala, kartsinoom (↑), pole levinud kapslist väljapoole. Pseudokapsliga ümbritsetud nääre tsentraalne osa on madala signaaliintensiivsusega, tõelise kapsliga piiratud perifeerne osa on intensiivsema signaaliga.

Tabel 3. Eesnäärmevähi staadiumi määramine MRT ja patohistoloogilise leiu alusel 26 opereeritud patsiendil

MRT-leid	Patohistoloogiline leid			
	T1/T2 (19)	T3 (7)	N0 (26)	N1 (0)
T1/T2	16	3		
T3	3	4		
N0			25	
N1			1	

kapsli haaratuse või neurovaskulaarse kimbu algava infiltratsiooniga (T3a-staadium), kolmel juhul leiti lisaks ka tuumori sissekasv seemnepõiekestesse (vt jn 4).

MRT-uringutel esines ulatusliku lokaalse leviku ja lümfisõlmede haaratusega tuumoreid (vt jn 5) ning üksikjuhtudel ka skeleti metastaase (vt jn 6), kuid opereeritute hulgas selliseid leide ei olnud. Ühel patsiendil avastati MRT-l suurenenud regionaalsed lümfisõlmed, mis morfoloogilise uuringu põhjal olid tingitud kaasuvast Hodgkini lümfoomist.

MRT täpsus eesnäärmevähi ekstrakapsulaarse leviku kindlakstegemisel oli uuringu esmasel

interpreteerimisel 64%, retrospektiivsel hindamisel saavutati radioloogide konsensusliku otsuse täpsuseks 74% (vt tabel 3). See jäigi MRT lõplikuks täpsuseks, sest juhtumeid, kus prospektiivne hinnang oleks andnud olulist lisa hilisemale diagnoosile, meie materjalis ei esinenud. Kolmel patsiendil esines hüperdiagnostikat ekstrakapsulaarse leviku leidmisel nii esmasel kui ka hilisemal uuringul. MRT spetsiifilisus oli vastavalt 84%. Ülemääramisjuhtumite peapõhjuseks peame kujutise kvaliteeti halvendavate liikumisartefaktide esinemist. Seemnepõiekestes haaratus tuvastati MRT-l täpselt kahel haigel kolmest, problemaatiliseks kujunes siin suur valepositiivsete otsuste arv. Kuuel haigel kahtlustati tuumori algavat ülekasvu. Võimalikuks eksitavaks põhjuseks peame kaasuvaid põletikulisi muutusi.

Sarnaselt "klassikaliste" tunnustega oli ka meie materjalis prostata kartsinoom T2-kaalutud ja T2-kaalutud rasvasaturatsiooniga MRT-kujutistel enamasti hüpointensiivne (vt jn 2) ning normaalne perifeerne tsoon intensiivse signaaliga, kuid esi-

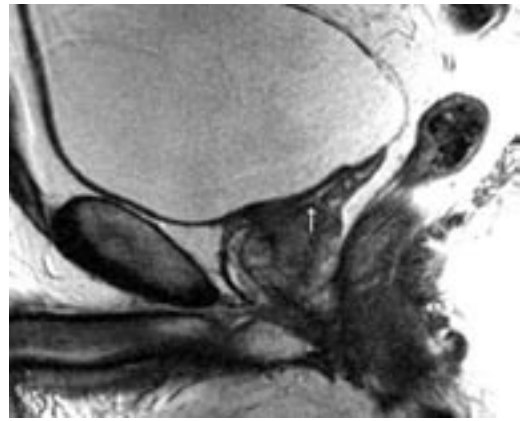


Joonis 3. Patsient 2. Kartsinoomi ekstrakapsulaarne levik (↑).

nes ka kõrvalekaldeid sellest. Kui isointensiivseid vähikoldeid, mida seostatakse mutsiini produktsiooniga, leiti meie materjalis vaid üksikjuhtudel, siis kartsinoomisarnast põletikulis-düstroofilist või adenomatoosset leidu esines sageli. Diagnostikat raskendasid varajane biopsiajärgne seisund ja kasvaja väikesed mõõtmed.



Joonis 5. Patsient 4. Tuumori levik kusepõiele (↑↑), metastaasid lümfisõlmedes (↑).

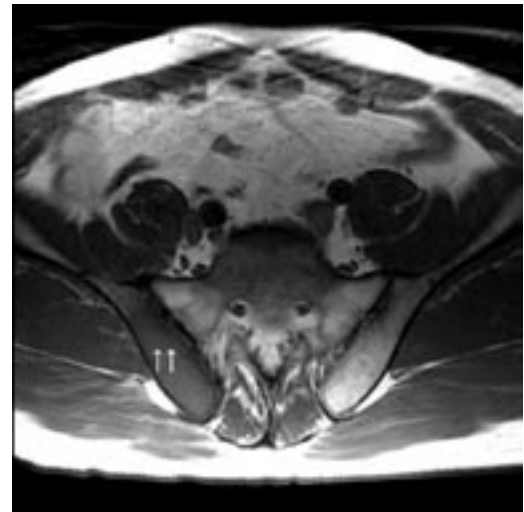


Joonis 4. Patsient 3. Vähi levik seemnepõiekestele (↑).

Radioloogide subjektiivne hinnang üldisest korrelatsioonist MRT aksiaalsete kujutiste ja neile vastavate "vähikaartide" vahel, mille puhul arvestati kokkulangevusi nii signaali intensiivsuse kui kasvajakollete paiknevuse osas, näitas head kokkulangevust 62% juhtudest.

Arutelu

Eesnäärme radioloogilisel uurimisel kasutatakse laialdaselt rektaalset sonograafiat, mis annab hea ülevaate näärme sisestruktuurist ja võimaldab juhtida biopsiat. Vähi avastamiseks ja selle staadiumi määramiseks pole sonograafia piisavalt täpne (1, 8).



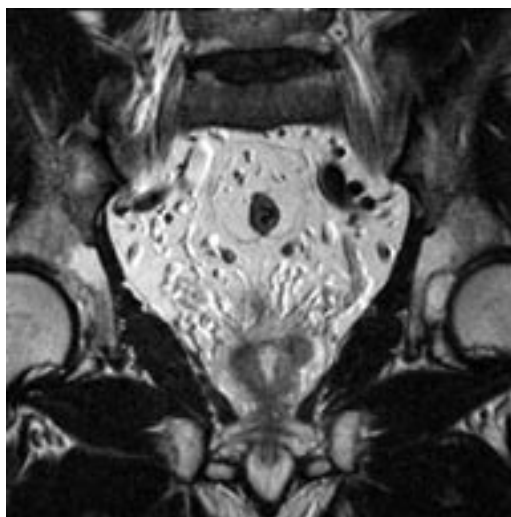
Joonis 6. Patsient 6. Parema niudeluu osteoblastiline metastaas (↑↑).

Kompuutertomograafia (KT) on üldkättesaadav, universaalne ja laialt kasutatav viis keha eri piirkondade uurimiseks ning sobib hästi ulatusliku lokaalse levikuga eesnäärmevähi ja kaugmetastaside kindlakstegemiseks. Uuemad retrospektiivsed uurimused eesnäärmevähi avastamisest spiraal-KT-l veenisese kontrasteerimisega näitavad häid tulemusi (9) ja ilmselt on selles vallas lähiajal oodata ka prospektiivseid uurimistöid. KT ei ole eesnäärmevähi diagnoosimisel laiemat kliinilist kasutust leidnud, sest ei võimalda selgelt esile tuua prostata siseehituse kasvajakude selles.

MRT on parim nüüdisaegne pildidiagnostiline moodus pehmekeeliste struktuuride uurimiseks. Selle meetodi rakendamine on hoogsalt arenenud ka mitmesuguste onkoloogiliste haiguste puhul. Rektaalmähisega uuringu täpsus teadaoleva eesnäärmevähi lokaliseerimisel on mõne töö põhjal isegi kuni 97%, sensitiivsuseks on saavutatud 83%. Kuigi vähi avastamisel ei korreleeru MRT-leid oluliselt biopsialeiuga ja enamik alla 5 mm diameetriga vähkkasvajatest jääb märkamata, ületab kirjanduse andmetel MRT-meetodi täpsus oluliselt nii digitaalse palpatsiooni kui ka rektaalsonograafia täpsust (8, 10).

Meie tulemuste põhjal võib ka kehavälise mähisega tehtud MRT-uuring anda väärtuslikku diagnostilist informatsiooni. Saadav teave kasvaja lokaalsest levikust oli oluline eelkõige patsientide paremaks operatsioonieelseks selekteerimiseks; mitteradikaalsete operatsioonide vältimine on nii haiget säästev kui ka majanduslikult otstarbekas. Ühelgi meie uuritud patsientidest ei esinenud operatsioonil mitte-eemaldatavat, laialdase levikuga kasvajat. Uurimuses saavutatud 74% täpsus on sarnane F. Cornud' jt (6) andmetega, kes leidsid 175 radikaalselt opereeritud prostata-kartsinoomi uurimisel, et MRT sensitiivsus varjatud T3-kasvaja avastamisel oli 50% ja ulatusliku tuumori korral 69%, sealjuures märgiti samuti ära MRT üldine suur spetsiifilisus staadiumi määramisel.

Tähelepanuväärseks peame asjaolu, et ühel meil uuritud haigel saadi pärast korduvaid kartsinoom-negatiivseid rektaalbiopsiaid MRT-leiu põhjal (vt jn 7) tehtud suunatud biopsial pahaloomulise kasvaja



Joonis 7. Patsient 5. TURPi järgne seisund, esmaselt avastatud prostata kartsinoom (↑).

histoloogiline kinnitus. Seetõttu näib olevat alust osa autorite arvamusel, et biopsia rektaultraheli kontrolli all ei ole tänapäeval parim eesnäärmevähi skriiningmeetod, koeproove soovitatakse võtta MRT kontrolli all (11).

Leidsime, et lisaks kasvaja vahetu leviku hindamisele võimaldas MRT avastada ka regionaalsete lümfisõlmede suurenemist (vt jn 5) ning luumetastaase (vt jn 6), sellest piirkonnast polnud lisaks vaja teha KT-uuringut.

Metastaatiliste lümfisõlmede avastamisel ei ole MRT-l siiski eelseid KT ees, sest mõlema puhul on ainukeseks radioloogiliseks maliigsuse kriteeriumiks lümfisõlme mõõtmed ja paratamatult esineb mõlemal meetodil hüperdiagnostikat reaktiivselt suurenenud sõlmede puhul ning hüpodiagnostikat mikrometastaaside korral.

Suurima hindamistäpsuse andis meie uurimuses radioloogide ühisarvamus. Tähelekasime uute meetodite rakendamisel tavalist (7) täpsuse kasvu hilisematel uuringutel. MRT tulemuslikkust seostatakse veel hea koostööga suunava arstiga ja kliinilise informatsiooni kättesaadavusega (12). Meie uurimiserühmas oli algselt juhtumeid, kus uuringut raskendas värsked biopsiajärgne hematoom. Suurendades ajavahet biopsiast, seda enam ei esinenud.

Et MRT ja histoloogilise leiu korrelatsioon kasvaja paiknevuse kohta oli hea vaid 62% juhtudest, siis selle peamiseks põhjuseks peame kartsinoomitunnuste väikest spetsiifilisust MRT-l ja kehavälise mähisega saadava kujutise vähest eraldusvõimet.

Lisaks varem märgitud tehnilistele artefaktidele ja biopsiajärgsele seisundile oli diagnoosimine keerulisem ka operatsiooni, samuti transuretraalse prostata reseksiooni (TURP) järel, samuti väljendunud adenoomi ja kasvaja tsentraalse paiknevuse korral.

Seda, et MRT pole veel leidnud laialdast kasutamist eesnäärmevähi uurimisel, põhjendatakse nii uuringu kõrge hinna ja vähese kättesaadavusega kui ka vähese spetsiifilisusega vähi avastamisel. Suured lootused on pandud uutele meetoditele nagu positronemissioontomograafia (PET) ja MR-spektroskoopia (MRS), viimasega on saadud eesnäärmevähi avastamise täpsuseks isegi 100% ja spetsiifilisuseks 94% (13, 14).

Kokkuvõte

Histoloogiliselt kindlaks tehtud eesnäärmevähi staadiumi määramisel MRT-uuringul kehavälise faseeritud elastse mähisega esines meie uurimuses raskusi eesnäärme kapsli algava läbikasvu (T3a-stadium) hindamisel, saavutatud kujutise eral-

dusvõime polnud piisav ka väiksemate vähikollete avastamiseks eesnärves.

Naaberelundite haaratuse ja metastaatiliste lümfisõlmede hindamiseks osutus MRT-meetod efektiivseks; ühelgi MRT-meetodiga uuritud haigel ei esinenud ulatuslikku levikut naaberstruktuuridele, kõik kasvajad olid eemaldatavad.

Kuigi prostata kartsinoomi avastamisel on MRT piiratud tähtsusega leiu vähese spetsiifilisuse tõttu, võib uuringust abi olla kasvaja avastamiseks ja biopsia sihtkoha määramiseks suure vähikahtluse, kuid negatiivse biopsiatulemuse korral. MRT-kujutiste hindamistäpsus sõltub oluliselt radioloogi kogemustest ja kliinilise informatsiooni kättesaadavusest. Üksikasjalik histopatoloogiline kirjeldus koos "vähikaardiga" on radioloogile väga vajalik tagasiside.

MRT kui tänasel päeval parim meil kättesaadav meetod prostata kartsinoomi staadiumi määramisel, võimaldaks saavutada veelgi paremaid tulemusi rektaalmähise kasutusele võtmisel, sest selle eraldusvõime tagab detailsema anatoomilise kujutise eesnärvest. Tulevikulootuseks on MRT edasiarendus MRS, mis lisab anatoomilisele kujutisele funktsionaalse informatsiooni, hõlbustades sel teel oluliselt pahaloomuliste kasvajaalaste haiguste diagnoosimist.

Kirjandus

1. Epstein JI, Carmichael M, Walsh PC. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. *J Urol* 1993;149(5):1040–5.
2. McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Capsular penetration in prostate cancer. Significance for natural history and treatment. *Am J Surg Pathol* 1990;14(3):240–7.
3. Rosen MA. Impact of prostate-specific antigen screening on the natural history of prostate cancer. *Urology* 1995;46:757–68.
4. Perrotti M, Kaufman RP Jr, Jennings TA, et al. Endo-rectal coil magnetic resonance imaging in clinically localized prostate cancer: is it accurate? *J Urol* 1996;156:106–9.
5. D'Amico AV, Whittington R, Schnall M, Malkowicz SB, Tomaszewski JE, Schultz D, Wein A. The impact of the inclusion of endorectal coil magnetic resonance imaging in a multivariate analysis to predict clinically unsuspected extraprostatic cancer. *Cancer* 1995;75(9):2368–72.
6. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, Hamida K, Chrétien Y, Vieillefond A, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology* 2002;224:203–10.
7. Yu KK, Hricak H, Alagappan R, Chernoff DM, Bacchetti P, Zaloudek CJ. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology* 1997;202:697–702.

8. Beyersdorff D, Taupitz M, Winkelmann B, Fischer T, Lenk S, Loening SA, et al. Patients with a history of elevated prostate-specific antigen levels and negative transrectal US-guided quadrant or sextant biopsy results: value of MR imaging. *Radiology* 2002;224:701–6.
9. Prando A, Wallace S. Helical CT of prostate cancer: early clinical experience. *Am J Roentgenol* 2000;175(2):343–6.
10. Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR, de la Rosette JJ, Ruijs SHJ, Barentsz JO. Prostate cancer staging: should MR imaging be used? A decision analytic approach. *Radiology* 2000;215:445–51.
11. Hata N, Jinzaki M, Kacher D, Cormak R, Gering D, Nabavi A, et al. MR imaging-guided prostate biopsy with surgical navigation software: device validation and feasibility. *Radiology* 2001;220:263–8.
12. Getty DJ, Seltzer SE, Tempany CMC, Pickett RM, Swets JA, McNeil BJ. Prostate cancer: relative effects of demographic, clinical, histologic, and MR imaging variables on the accuracy of staging. *Radiology* 1997;204:471–9.
13. Coakley FV, Qayyum A, Kurhanewicz J. Magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging of prostate cancer. *J Urol* 2003;170(6):S69–S76.
14. Swindle P, McCredie S, Russell P, Himmelreich U, Khadra M, Lean C, Mountford C. Pathologic characterization of human prostate tissue with proton MR spectroscopy. *Radiology* 2003;228:144–51.

Summary

MR staging of prostate cancer

Correct diagnosis and staging of prostate cancer are essential in administration of effective therapy. Although MR imaging has a limited role in detection of prostate cancer, it may be helpful in patients with high suspicion and negative initial biopsy.

MR imaging showed a good potential for the preoperative staging of established prostate cancer in a preselected subgroup of patients with

a moderate or high prior probability of developing extracapsular disease. The results of MR staging should be interpreted in combination with clinical findings. The reader's experience plays an important role in the ability to interpret prostate MR images, contributing also largely to interobserver variability.

vladimir.jarv@kliinikum.ee