

# Prostat Kanseri Tanı ve Yönetiminde Dinamik Kontrastlı MRG

Aycan Uysal, Mustafa Özmen

## ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Dinamik Kontrastlı Prostat MRG Teknik ve Prensipleri
- Dinamik Kontrastlı Prostat MRG Analiz Yöntemleri
- Prostat MRG'de Farmakokinetik Model
- Prostat Kanserinde Tanı, Evreleme ve Rekürrens Tespitinde Dinamik Kontrastlı MRG'nin rolü

Uysal A, Özmen M. Prostat Kanseri Tanı ve Yönetiminde Dinamik Kontrastlı MRG. Trd Sem 2017; 5: 402-11.

## GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen malign tümördür ve kanser ölümlerinin ikinci en sık nedenidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) anatomik bilgiler yanında fonksiyonel bilgiler de sağlayarak prostat kanserinin erken teşhisi, lokalizasyonu, evrelemesi ve biyolojik agresifliğin belirlenmesinde; tedavi sonrası ise takip ve rekürren kanserin tespitinde önemli bir rol üstlenmektedir [1, 2].

Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sisteminin 2. Sürümü (PIRADS v2) prostat kanserinin tespiti, lokalizasyonu, karakterizasyonu ve risk sınıflandırmasını geliştirmek ve multiparametrik prostat MRG tetkikinin çekimi, yorumlanması ve raporlanmasında uluslararası standardizasyon sağlamak için oluşturulmuş bir kılavuzdur. PIRADS V2'de önemli değişikliklerden biri lezyon lokalizasyonuna göre dominant sekansın değişmesi olup; transizyonel zon lezyonlarında T2 ağırlıklı görüntüler, periferik zonda (PZ) ise difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) dominant sekansdır [1, 2].

## Dinamik Kontrastlı Görüntüleme Faydaları, Kontrast Madde Gerekli mi?

Özellikle PZ'deki DAG'ye dayalı PI-RADS 3 skoru, klinik olarak karar vermek (biyopsi veya takip) için yetersizdir. Dinamik kontrastlı MRG (DK-MRG), eğer DK-MRG bulguları pozitif çıkarsa, esas olarak PI-RADS 3 lezyonların skorunu PI-RADS 4'e yükseltmektedir [2].

**Dinamik kontrastlı görüntüleme, PZ'deki PI-RADS 3 ve 4 lezyonlarda kanser saptama olasılığını artırmaktadır.** Greer ve arkadaşlarının çalışmaları periferik zonda DK-MRG bulgularının pozitif olması durumunda PI-RADS 3 skorunu PI-RADS 4'e yükselten PI-RADS 3+1 stratejisini desteklemektedir [2]. Ayrıca aynı çalışmadan elde edilen veriler DK-MRG pozitifliğinin tüm PIRADS skorları için periferik zonda kanser saptama olasılığını artırdığını göstermekte olup bu etki kısmen transizyonel zonda da görülmekle birlikte PZ lezyonlarındaki kadar yarar sağlamamaktadır. Dolayısı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

✉ Aycan Uysal • aycanuyosal@hotmail.com

© 2017 Türk Radyoloji Derneği.  
Tüm hakları saklıdır.

doi: 10.5152/trs.2017.561  
turkadyolojiseminerleri.org

ile DK-MRG pozitifliği, PZ'de tüm PIRADS skorlarında kanser saptama ihtimalini arttırmaktadır [2-4].

DK-MRG, diğer sekanslarda çevre benign dokudan güçlükle ayırt edilebilen küçük boyutlu tümörlerin, prostat bezindeki lokalizasyonu itibariyle tespiti zor olan, T2 ağırlıklı ve DAG kombinasyonu tek başına kullanıldığında gözden kaçma ihtimali yüksek olan tümörlerin saptanmasında da yarar sağlamaktadır. Ayrıca T2 ağırlıklı ve DAG görüntü kalitesi bozuk olduğunda tetkikin değerlendirilebilmesini sağlamaktadır. DK-MRG, radikal prostatektomi, radyoterapi veya fokal tedavi uygulanan hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve tedavi sonrası lokal rekürrens tanısında fayda sağlamaktadır. Ayrıca aşağıda daha ayrıntılı olarak tartışacağımız tümöral mikrovaskülarizasyon ve anjiyogenezin değerlendirilmesini de sağlamaktadır [4, 5].

### Görüntü Alınması

Dinamik kontrastlı MRG'de düşük molekül ağırlıklı gadolinyum içeren kontrast maddenin (0,1-0,2 mmol/kg konsantrasyonda ve 2-4 mL/sn'lik bir enjeksiyon hızı ile) IV yoldan verilmesi öncesi, verilmesi sırasında ve sonrasında, tüm prostatı içine alacak şekilde hızlı seri 3D T1 ağırlıklı görüntüler alınır [1, 4]. Bu amaç ile tüm prostatı içeren 7-10 sn'de bir olmak üzere en fazla 3 mm kesit kalınlığında, piksel boyutu 1 mm'den küçük, 240-300 sn süre ile aksiyel kesitler hızlı gradient eko T1 sekans olarak elde olunur. Bu şekilde elde edilen kontrastlanma verisi ile perfüzyon haritaları ve farmakokinetik veriler elde edilir.

### Prostat Kanseri Anjiogenezi ve DK-MRG Prensipleri

Prostat kanserinde diğer organ tümörlerine benzer şekilde lokal olarak vasküler geçirgenlik faktörü veya vasküler endotelial büyüme faktörü gibi anjiyogenik faktörlerin salınmasına sekonder anjiyogenezis (neovaskülarite) oluşur. Yeni oluşan heterojen yapıdaki damarların duvar bütünlüğü zayıf olup geçirgenlik-

leri fazladır. DK-MRG, vasküler geçirgenlik, ekstraselüler alan ve kan akışındaki değişikliklere duyarlıdır ve tümör anjiyogenezine bağlı mikrovasküler özellikler, perfüzyon ve permeabilite değişikliklerini fonksiyonel olarak görüntüleyebilmektedir. **Dinamik T1 ağırlıklı sekanslarda prostat kanseri çevre normal prostat dokusundan daha erken ve daha yoğun kontrastlanma ve erken kontrast yıkanması göstererek malign dokuların tipik farmakokinetik özelliklerini göstermektedir** [6-9].

Yapılan çalışmalar anjiyogenezdeki artışın prostat kanserinde kötü prognostik faktör olduğunu göstermektedir. Patolojik örneklerde saptanan ve prostat kanserinde normal dokuya kıyasla belirgin artış gösteren mikrodamar yoğunluğunun patolojik evre için bağımsız bir belirteç olduğu ve bunun DK-MRG sonuçları ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu histolojik gözlemler, prostat kanserinde mikrovaskülarizasyon ve anjiyogenezin noninvaziv olarak değerlendirilmesinde DK-MRG'nin etkinliğini göstermektedir [8]. DK-MRG ve bu incelemeden elde edilen kantitatif parametrelerin periferel zonda yer alan kanserlerin biyolojik agresivitesini öngörebileceği gösterilmiştir [10]. DK-MRG noninvaziv olarak elde edilmesi, tekrar edilebilir olması ve sağladığı yumuşak doku rezolüsyonunun da katkısı ile prostat kanserinde tümöral yapının mikrosirkülasyon özelliklerini değerlendirmek için iyi bir biyogösterge niteliğindedir. Bu bilgiler ışığında DK-MRG kullanımının standart prostat değerlendirme ve kanser evreleme protokolüne dahil edilmesi önerilmektedir [11].

### DK-MRG Analiz Yöntemleri

Dinamik kontrastlı prostat MRG incelemesinde kontrast tutulum miktarı ve paternini belirlemek için sinyal intensitesindeki değişiklikler kalitatif, yarı-kantitatif veya kantitatif olarak değerlendirilebilir [4].

Sinyal intensitesi değişikliklerinin kalitatif analizi, sinyal intensitesi - zaman eğrisi, kantitatif analiz ise kontrast madde konsantrasyon - zaman eğrileri ya da fizyolojik farmakokinetik parametreler değerlendirilerek yapılabilir [12].

## Kalitatif Analiz

DK-MRG'nin analizinde en sık kullanılan yöntem kalitatif veya görsel analiz olup, tümör damarlarının permeabilitesinin yüksek oluşuna bağlı olarak tümörün hızlı ve yoğun kontrastlanma göstermesine dayanır. Kalitatif DK-MRG analizi, manuel olarak görüntüler kaydırılarak veya sine modu kullanarak, dinamik görüntülerin doğrudan görsel olarak değerlendirilmesidir. Kontrastlanmanın görsel değerlendirmesi, yağ baskılama veya çıkarma (subtraction) teknikleri ile desteklenebilir [8, 12].

Kalitatif analiz, tümörü görüntülemek ve kontrastlanma eğri tipini tanımlamak için kontrastlanmanın görsel ve subjektif olarak değerlendirilmesine dayanmaktadır. DK-MRG'de malign tümörler için kontrastlanma paterni, kapillerler ve tümöral doku arasında daha hızlı kan ve kontrast madde değişimi olması nedeniyle normal prostat dokusundan farklı olarak kontrast sonrası ilk birkaç dakikada erken, hızlı ve yoğun kontrastlanma ve ardından nispeten hızlı kontrast yıkanması gösterir [12]. Brown ve ark. [13] kontrast sonrası erken görüntülerin sadece görsel olarak değerlendirilmesi ile tek başına T2 ağırlıklı görüntülerden daha doğru bir şekilde tümörün tanımlanabildiğini bildirmişlerdir. Girouin ve ark. [14] da malignite kriteri olarak sadece arteriyel faz kontrastlanma paternini kullanarak değerlendirdikleri DK-MRG görüntülerinin T2 ağırlıklı görüntülerden daha fazla malign lezyon lokalize etme oranına sahip olduğunu göstermişlerdir [12].

## Semikantitatif Analiz ve Zaman - Eğri Analizi

DK-MRG analizi hakkında yayınlanan yakın tarihli çalışmaların çoğu, prostat kanserinin değerlendirilmesi için tercih edilen yöntem olarak kantitatif veya yarı kantitatif analize odaklanmaktadır [12]. Rosenkrantz ve ark. [15], kalitatif analiz yerine semikantitatif veya kantitatif bir yaklaşımın kullanılması ile periferik zonda tümör lokalizasyonunda duyarlılığın arttığını göstermişlerdir [12].

Semikantitatif yaklaşım da malign dokunun erken ve yoğun kontrastlanması ve ardından kontrast yıkanması göstermesine dayanır ve malign prostat dokusunun normal veya patolojik fakat iyi huylu prostat dokusundan ayrımını sağlar. Semikantitatif analiz, belirli bir ROI için sinyal yoğunluğunun zaman içindeki değişimini tanımlar. Kontrast madde enjeksiyonunu takiben dokudan alınan ardışık multiple ölçümler sonucunda sinyal intensitesi (Sİ) - zaman grafikleri elde edilir. Bu grafiklerden de dokuda ilk kontrastlanma başladığı anda kontrastlanma başlangıç zamanı, maksimum Sİ değerine ulaşıldığında maksimum Sİ piki ve pik zamanı (time to peak), Sİ pikinden sonra sinyal kaybı oranından da kontrast yıkanma (wash-out) değeri elde edilir [8, 9, 12, 16].

Lezyon üzerine veya normal prostat dokusuna koyulan ROI içindeki tüm piksellerin ortalama sinyal intensitesi zamanın bir fonksiyonu olarak hesaplanır ve her bir ROI için Sİ - zaman eğrisi elde edilir [12]. Her voksel için kontrastlanma eğrisini elde etmek ve eğri morfolojisini değerlendirmek için basit bir algoritma uygulanmaktadır. Bu algoritma iki özelliğe dayanmaktadır; birincisi elde edilen eğrinin maksimum değerinin eğrinin ilk yarısında mı yoksa ikinci yarısında mı olduğu, ikincisi kontrast yıkanmasının son aşamasının (4-5.dakikalar) maksimum değerden en az %20 daha düşük olup olmadığıdır. Bu algoritmaya göre üç adet kinetik kontrastlanma eğrisi tanımlanmıştır (Şekil 1) [8, 16].

Tip 1 eğri: Maksimum kontrastlanma değeri eğrinin ikinci yarısındadır ve yıkanmanın son aşaması maksimum seviyeden % 20'den az farklılık gösterir (Progresif).

Tip 2 eğri: Maksimum kontrastlanma değeri eğrinin ilk yarısındadır ve yıkanmanın son aşaması maksimum seviyeden % 20'den az farklılık gösterir (Plato).

Tip 3 eğri: Maksimum kontrastlanma değeri eğrinin ilk yarısındadır ve yıkanmanın son aşaması maksimum seviyenin en az % 20'si daha düşük seviyededir (wash-in ve wash-out).

Tip 3 eğri lezyonun hızlı ve yoğun kontrast tuttuğunu, geç fazda da yıkanma gösterdiğini

ve malignite lehine olduğunu göstermektedir. Ancak prostat kanserinde kontrastlanma paterni heterojenite göstermekte ve literatürde tanımlanan bu eğri tipleri prostat kanseri için spesifikasyon göstermemektedir. Hansford ve arkadaşları tüm eğri tipleri için prostat kanseri ve sağlıklı periferik zon arasında belirgin çakışma olduğunu ve çoğu kanser odağından alınan ölçümlerde kontrastlanmanın tip 2 eğri paterni gösterdiğini bildirmişlerdir [8, 12, 16]. Ren ve arkadaşlarının çalışmasında hem prostat kanseri hem de benign prostat hiperplazisinde tip 2 ve tip 3 eğri paternleri bildirilmiş olmakla birlikte prostat kanserinde progresif kontrastlanmayı gösteren tip 1 eğri paterni oldukça nadirdir [7, 12].

Kinetik kontrastlanma eğrisinden elde edilen diğer semikantitatif parametrelerden; “maksimum kontrastlanma zamanı” (Time to peak) maksimum kontrast değerine ulaşma süresidir, “yukarı eğim” (upslope) maksimum - bazal kontrast seviyesi farkının pik kontrast zamanı - kontrastlanma başlangıç zamanı arasındaki farka bölünmesi ile elde edilir, “eğri altındaki alan” (Area under curve-AUC) kontrastlanma eğrisi altındaki toplam alanı belirtir. AUC60 kontrast tutma başlangıcı - 60. saniye arasındaki eğri altı alanı belirtir (Şekil 2). Upslope ve AUC60 dokunun kontrast tutma hızını tanımlayan parametrelerdir. Bu değerler özellikle periferik zonda yer alan kanser dokusu ile normal

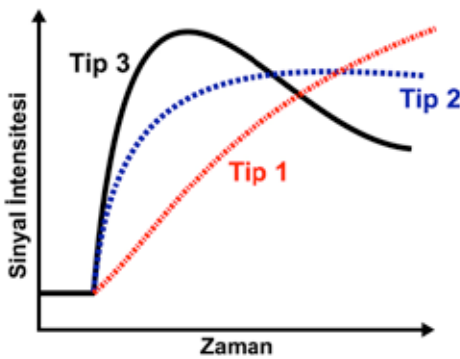
periferik zon arasında belirgin fark göstermekte olup farmakokinetik parametrelerden  $K_{trans}$  ve  $K_{ep}$  ile güçlü korelasyon göstermektedir [8, 12, 16, 17].

### Kantitatif Analiz - Farmakokinetik Model

Geçtiğimiz on yıllık süreç içinde, DK-MRG'nin kantitatif analizi, yaygın olarak kullanılan yazılım yöntemleri ve bu yaklaşıma ilişkin artan fikir birliği sayesinde prostat görüntülemeye daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır [8].

Kantitatif DK-MRG analizi; plazma, hücre dışı boşluk, hücre içi boşluk ve renal atılım yolu olmak üzere dört kompartman olarak modellenmiştir. Kontrast madde hücre içine girmediği için hücre içi boşluk göz ardı edilmektedir. Dokudaki kontrast madde konsantrasyonu ve dokuyu besleyen arterdeki kontrast madde değişimine farmakokinetik model uygulanır [8, 9, 16].

DK-MRG'de kantitatif ölçümler elde etmek için dokuda intravasküler ve ekstrasvasküler ekstrasellüler kompartmanlar arasındaki kontrast madde konsantrasyon değişimini tanımlayan farmakokinetik parametreler kullanılır. Kantitatif farmakokinetik model, dokudaki kontrast maddenin lokal konsantrasyonunu doğrudan tahmin ederek kanser dokusunun



Şekil 1. Lezyonların kontrastlanma paterni ve eğri tipleri.



Şekil 2. Kinetik kontrastlanma eğrisi.

mikrovasküler ortamının patofizyolojik değişikliklerini yansıtan farmakokinetik parametreleri verir. Kantitatif değerlendirme, doku perfüzyonu, mikrovasküler permeabilite, plazma hacim fraksiyonu ve hücre dışı hacim fraksiyonu değerlerinin tahmin edilmesine dayanır [8, 9, 16].

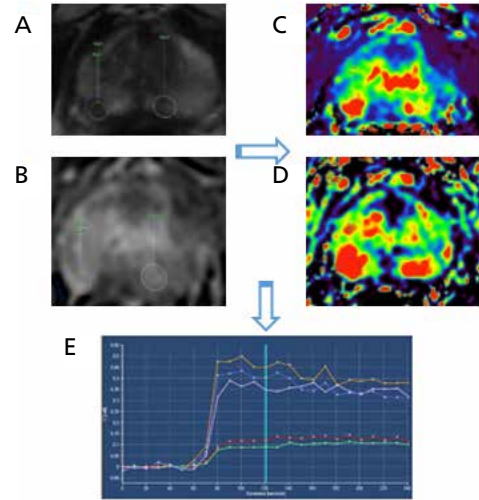
MRG sinyal intensitesi gadolinyum konsantrasyonu ile orantılı değildir. Farmakokinetik model dokunun prekontrast T1 değerlerinin bilinmesini gerektirir. Farmakokinetik model konsantrasyon değerlerine ihtiyaç duyduğundan sinyal intensitesi T1 haritasına dayalı olarak kontrast madde konsantrasyon değeri hesaplanır. Böylece sinyal intensitesi - zaman eğrileri, farmakokinetik modelde kontrast madde konsantrasyon - zaman eğrilerine dönüştürülür [8, 9, 16].

Farmakokinetik model aynı zamanda, doku besleyen arterin kontrast madde konsantrasyonunu tanımlayan AIF (arteriel input function) değerinin bilinmesini gerektirir. AIF değeri toplum çalışmalarından elde edildiği üzere standart bir değer olabilir ya da her bir olgu için spesifik olarak hesaplanabilir [11, 16].

Biyolojik dokularda kontrast madde kinetiğini tanımlayan farmakokinetik model ile tümoral perfüzyon, volüm parametreleri ve plazma ile ekstrasvasküler ekstrasellüler alan arasında değişim sabitleri olan Ktrans ve Kep değerleri elde edilir. Ktrans ve Kep plazma ile ekstrasellüler alan arasındaki kontrast değişim hızını belirtmekte olup perfüzyon ve permeabilitenin bir göstergesidir. IV yoldan verilen kontrast madde plazmada dağıldıktan sonra pasif olarak ekstrasvasküler ekstrasellüler sıvıya (EES) geçer. **Transfer sabiti Ktrans, plazmadan ekstrasvasküler ekstrasellüler sıvıya (EES) kontrast madde difüzyonunu tanımlar. Dağılım ve atılım sonrası plazmada azalan kontrast madde EES'den plazmaya geri difüze olur. Hız sabiti Kep kontrastın EES'den plazmaya geri dönüşünü tanımlar. EES hacim fraksiyonu (Ve) interstisyel alanı kaplayan hacim fraksiyonudur. Vasküler boşluk hacim fraksiyonu (Vp) damarların hacimce yüzdesi ile ilgili olup dokuda birim hacimde yer alan plazma fraksiyonudur** [8, 9, 16].

DK-MRG verilerinden renkli Ktrans ve Kep haritaları gibi parametrik haritalar üreten ticari yazılım paketleri mevcuttur. Farmakokinetik parametrelere dayalı olarak elde edilen parametrik haritalar lezyonda artan veya azalan perfüzyon alanlarını ya da hacim değerlerini renkli olarak göstermektedir. DK-MRG serilerinde şüpheli lezyona ait voksellerden elde edilen kantitatif farmakokinetik parametreler en yüksek pik perfüzyon, vasküler permeabilite, kan hacmi ve interstisyel alan hacmi ile ilgili fizyolojik bilgiler sağlayarak malign dokunun normal prostat dokusundan ayırt edilmesini sağlamaktadır (Resim 1) [8, 9, 16].

Kantitatif model çeşitli sekans ve parametreler arasında standardizasyon potansiyeline sahiptir. **Ktrans ve Kep gibi DK-MRG'ye dayalı fizyolojik parametreler prostat kanserinde yüksek ve prostat kanserini saptamak için diğer sekanslarla kombine olarak kullanılır** [18].



Resim 1. A-E. Biyopsi ile konfirme edilmiş prostat kanseri olan olguda; prostat periferik zonda sağ ve solda T2 hipointens (A) ve dinamik incelemede kontrast tutulumu gösteren (B) iki adet lezyon izlenmektedir. Farmakokinetik incelemede lezyonların K trans (C) ve Kep (D) haritalarında artmış değerler kırmızı renkte izleniyor. Kontrastlanma-zaman eğrilerinde (E) lezyonlardan yapılan ölçümlerde (yüksek kontrastlanma gösteren sarı, mavi ve mor çizgiler) lezyonun kontrast tutulum paterni ve yıkınma göstermesi izleniyor. Normal periferik zondan yapılan ölçümlerde normal dokunun bazale yakın kontrastlanma paterni izleniyor (kırmızı ve yeşil çizgiler).

Kantitatif (Ktrans ve Kep) ve yarı kantitatif (upslope ve AUC60) perfüzyon parametrelerinin periferik zondaki tümörler ve sağlıklı doku arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdikleri bildirilmiştir [19].

### Görüntü Yorumlama

Anjiyogenez tüm tümörlerin mutlak özelliği değildir ve tüm anjiyogenez kansere bağlı olmayıp aynı zamanda inflamatuvar koşullardan da kaynaklanabilir. Benign ve malign dokular için hız sabitlerinin dikkate değer biçimde çakışması nedeniyle, kalitatif veya kantitatif de olsa DK-MRG, daha iyi tanı performansı elde etmek için daima T2 ağırlıklı görüntüler ve DAG ile birlikte değerlendirilmelidir [8, 20].

Periferik zon santral glanddan farklı şekilde yorumlanır. Prostat kanseri periferik zonda T2 sinyal intensitesinin azalması ile karakterizedir. Bununla birlikte, T2 sinyal yoğunluğunda fokal azalmalar benign süreçlerden de kaynaklanabilir ve hatta bazı kanserler hafif azalmış T2 sinyali gösterebilirler. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde tümörler difüzyon kısıtlılığı ve ADC haritalarında düşük sinyal özelliği göstermektedir. **DK-MRG diğer MR sekansları ile birlikte değerlendirilir. Örneğin, T2 sinyali düşük olan fakat aynı zamanda hızlı wash-in ve wash-out veya yüksek Ktrans ya da yüksek Kep değeri bulunan lezyonlar maliginite açısından daha yüksek risklidir.** Dolayısıyla, bu sekanslar birlikte değerlendirilmekte ve birbirlerine oldukça bağımlılık göstermektedirler [8, 16].

Benign prostat hiperplazisinden (BPH) kaynaklanan sinyal heterojenitesi nedeniyle santral glandda ortaya çıkan prostat kanserinin tanısı daha zordur. Prostat kanseri tanısında multiparametrik MRG periferik zonda santral glanda kıyasla daha etkindir. T2 ağırlıklı görüntülerle, ADC değerleri ve lezyonun farmakokinetik parametreleri birlikte değerlendirildiğinde santral glandda ortaya çıkan kanseri stromal hiperplaziden ayırt etmek kolaylaşacaktır. Yakın tarihli bir çalışma, DK-MRG'den elde edilen Ktrans değerleri ile ADC haritalarının kombine kullanımının, santral glandda tümör saptanmasına katkı sağladığını göstermiştir [21].

Multiparametrik MR incelemesinde, biyopsi yapılacak lezyonun seçilmesinde de DK-MRG'nin yüksek duyarlılığı kullanılabilir. Bu amaç için DK-MRG hem bağımsız olarak hem de diğer sekanslarla birlikte yorumlanabilir [8].

### Tanı ve Lokal Evreleme

DK-MRG'nin başarısı genellikle belirli hacimdeki (>0,5 mL) tümörler ve Gleason derecesi ( $\geq 6$ ) için bildirilmiştir. Tek başına DK-MRG, tümör saptanmasında sırasıyla % 46-96 ve % 74-96 oranında sensitivite ve spesifite göstermektedir. Ancak bu aralıklar hasta seçimi, MR tekniği, tanı kriterleri, patolojik korelasyon yöntemi (biyopsi ve/veya prostatektomi) ve tümör boyutuna oldukça bağımlıdır [8, 22, 23].

Son on yılda, multiparametrik yaklaşımın prostat MRG'nin doğruluğunu arttırdığı gösterilmiştir. DK-MRG daima diğer MRG parametreleri bağlamında değerlendirilmelidir. Örneğin, prostat kanseri tanısında tek başına DK-MRG'nin sensitivitesi yaklaşık %43 iken, T2 ağırlıklı MR görüntülemenin DAG ve DK-MRG ile birleştirilmesinin sensitiviteyi %83'e çıkardığı bildirilmiştir [8].

### Rekürren Hastalığın Tespiti: Tedavi Sonrası PSA Yükselmesi

Biyokimyasal relaps radikal prostatektomi sonrası hastaların %15-30'unda, eksternal-beam radyoterapi sonrası hastaların %20-40'ında ortaya çıkabilmektedir. Tedavi sonrası PSA değeri yükselen hastalarda, rekürren veya rezidü hastalığın saptanmasında MRG tetkiki fayda sağlamaktadır. Radikal prostatektomi uygulanan hastalarda DK-MRG, PSA yükselmeye başladığında kanser nüksünü saptayabilmektedir. Radikal tedaviden sonra normal landmarkların olmaması ve skar dokusunun belirsizliğe neden olabilmesi nedeniyle tümör rekürrensini saptanması zor olabilir. Rekürrensini belirlenmesi önemlidir, çünkü hastalar prostatektomi rezeksiyon yatağına radyoterapi ya da fokal tedavi gibi daha ileri tedavilerden fayda görebilirler. Radyoterapi sonrası rekür-

rensi saptamak klinik olarak zor olabilir çünkü PSA düzeyi güvenilir bir belirteç değildir ve ışınlanmış prostat bezinde fibrotik değişiklikler nedeniyle dijital rektal muayene nonspesifik olabilir [8, 9].

MRG, lokal rekürrensi boyut, lokasyon ve sfinkter gibi kritik yapılarla ilişkili olarak net bir şekilde tanımlamak için en doğru görüntüleme modalitesidir. Prostektomi sonrası rekürren lezyon T2A sekanslarda kasla karşılaştırıldığında biraz daha yüksek sinyal intensitesi gösteren kitle veya yumuşak doku alanı olup, kontrast sonrası dinamik görüntülerde erken (gadolinium enjeksiyonundan 90 saniye sonra) kontrastlanma ve geç fazda wash-out veya plato paterni gösterir. Kitajima ve ark. [19] çalışmalarında T2A MRG'ye DK-MRG eklenmesinin prostektomi yatağında lokal rekürrensin belirlenmesinde önemli bir araç olduğunu göstermişlerdir.

Kara ve arkadaşları çalışmalarında T2A görüntüleme ve DK-MRG'nin prostat kanseri hastalarının takibinde ve radyoterapi sonrası rekürrensin saptanmasında yararlı ve etkin olduğunu göstermiş olup DK-MRG'nin T2A görüntülerden daha güvenilir olduğunu bildirmişlerdir [24].

### Limitasyonlar ve Tuzaklar

Avantajlarına rağmen, DK-MRG için bazı kısıtlılıklar da bulunmaktadır. DK-MRG'de önemli bir hata kaynağı harekettir. Hareket rektal peristaltizmden, mesane dolumundan ve aynı zamanda hasta hareketlerinden kaynaklanabilir. DK-MRG tetkiki 5 dakika veya daha fazla sürdüğünden, ardışık kesitler arasında önemli kayıt hatası oluşabilir. Bu, wash-in ve wash-out eğrilerinde gürültüye ve eğrinin farmakokinetik modellerle uyumunun zorlaşmasına neden olabilir [8].

DK-MRG'nin bir diğer kısıtlılığı nonspesifik olmasıdır. Periferik zonda prostatitte ve santral glandda vaskülarize BPH nodüllerinde permeabilite artışı ve kontrast tutulumu görülebilir. Ek olarak, anterior hipovasküler transizyonel zon tümörleri DK-MRG'de kontrast tutulumu göstermeyebilir [8]. Buna ek olarak, kanser doku-

sunu normal dokudan ayırt etmek için optimal perfüzyon parametresi konusunda herhangi bir görüş birliği bulunmamaktadır [17].

Biyopsi sonrası kanamalar hem yanlış-negatif hem de yanlış-pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle DK-MRG, eğri paterni veya kontrastlanma yoğunluğuna bakılmaksızın her zaman diğer MRG parametreleri ile birlikte değerlendirilmelidir ve tek başına tanısal bir yöntem olarak kullanılmamalıdır [8].

### SONUÇ

DK-MRG ve elde edilen dinamik veriler klinik uygulamada her geçen gün daha yaygın kullanılmaktadır. Bu dinamik verinin analizi, basit görsel olarak veya semikantitatif yaklaşımlarla veya farmakokinetik modeller kullanılarak kantitatif yaklaşımlarla yapılabilir. DK-MRG, farmakokinetik modeller ve parametreler, geleneksel T2 ağırlıklı görüntüler tarafından sağlanan anatomik bilgilere fonksiyonel bilgiler de ekleyerek özellikle DAG ile birlikte değerlendirildiğinde prostat kanseri tanısı ve ayırıcı tanısında büyük önem göstermektedir. Özellikle semikantitatif yöntemler, prostat kanseri lokalizasyonu ve evrelemesinde temel gereksinimleri pratik ve etkin bir şekilde karşılayabilir [8].

Farmakokinetik parametreler renkli haritalar şeklinde anatomik olarak elde edilebilmekte olup diğer MRG sekanslarından elde edilen bulgular ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi lezyon lokalizasyonu ve karakterizasyonunda rutin kullanımda kolaylık sağlamaktadır.

Prostat kanserinin saptanması, lokalizasyonu, evrelendirilmesi ve rekürrensinin tanısında hem multiparametrik MRG tetkikinin bir parçası olarak hem de konvansiyonel sekanslar ile karşılaştırıldığında tek başına olmak üzere DK-MRG'nin tanısal faydalar sağladığı klinik uygulamalarda gösterilmiştir [8].

### Kaynaklar

- [1]. American College of Radiology. MR Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.0. Reston, Va: American College of Radiology, 2015. Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2.pdf?la=en>

- [2]. Greer MD1, Shih JH1, Lay N1, Barrett T1, Kayat Bittencourt L1, Borofsky S, et al. Validation of the Dominant sequence Paradigm and role of Dynamic contrast-enhanced imaging in PI-RADs Version 2. *Radiology* 2017; 285: 859-69. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Delongchamps NB, Lefevre A, Bouazza N, Beuvon F, Legman P, Cornud F. Detecton of significant prostate cancer with magnetic resonance targeted biopsies-should transrectal ultrasound-magnetic resonance imaging fusion guided biopsies alone be a standard of care? *J Urol* 2015; 193: 1198-204. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22: 746-57. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Scialpi M, Rondoni V, Aisa MC, Martorana E, D'Andrea A, Malaspina CM, et al. Is contrast enhancement needed for diagnostic prostate MRI? *Transl Androl Urol* 2017; 6: 499-509. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Nicholson B, Schaefer G, Theodorescu D. Angiogenesis in prostate cancer: biology and therapeutic opportunities. *Cancer Metastasis Rev* 2001; 20: 297-319. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. Ren J, Huan Y, Wang H, Chang YJ, Zhao HT, Ge YL, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma: correlation with angiogenesis. *Clin Radiol* 2008; 63: 153-9. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Verma S, Turkbey B, Muradyan N, Rajesh A, Cornud F, Haider MA, et al. Overview of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and management. *Am J Roentgenol* 2012; 198: 1277-88. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Franiel T, Hamm B, Hricak H. Dynamic contrast-enhanced MRI and pharmacokinetic models in prostate cancer. *Eur Radiol* 2011; 21: 616-26. [\[CrossRef\]](#)
- [10]. Vos EK, Litjens GJ, Kobus T, Hambroek T, Hulshagen-van de Kaa CA, Barentsz JO, et al. Assessment of prostate cancer aggressiveness using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging at 3 T. *Eur Urol* 2013; 64: 448-55. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Fennessy FM, McKay RR, Beard CJ, Taplin ME, Tempany CM. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in prostate cancer clinical trials: potential roles and possible pitfalls. *Transl Oncol* 2014; 7: 120-9. [\[CrossRef\]](#)
- [12]. Hansford BG, Peng Y, Jiang Y, Vannier MW, Antic T, Thomas S, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging curve-type analysis: is it helpful in the differentiation of prostate cancer from healthy peripheral zone? *Radiology* 2015; 257: 448-57. [\[CrossRef\]](#)
- [13]. Brown G, Macvicar DA, Ayton V, Husband JE. The role of intravenous contrast enhancement in magnetic resonance imaging of prostatic carcinoma. *Clin Radiol* 1995; 50: 601-6. [\[CrossRef\]](#)
- [14]. Girouin N, Mège-Lechevallier F, Tonina Senes A, Bissery A, Rabilloud M, Maréchal JM, et al. Prostate dynamic contrast-enhanced MRI with simple visual diagnostic criteria: is it reasonable? *Eur Radiol* 2007; 17: 1498-509. [\[CrossRef\]](#)
- [15]. Rosenkrantz AB, Sabach A, Babb JS, Matza BW, Taneja SS, Deng FM. Prostate cancer: comparison of dynamic contrast-enhanced MRI techniques for localization of peripheral zone tumor. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: 471-8. [\[CrossRef\]](#)
- [16]. Sanz-Requena R, Marti-Bonmati L, Pérez-Martínez R, García-Martí G. Dynamic contrast-enhanced case-control analysis in 3T MRI of prostate cancer can help to characterize tumor aggressiveness. *Eur J Radiol* 2016; 85: 2119-26. [\[CrossRef\]](#)
- [17]. Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho KS. Functional MR imaging of prostate cancer. *RadioGraphics* 2007; 27: 63-75. [\[CrossRef\]](#)
- [18]. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection-histopathologic correlation. *Radiology* 2010; 255: 89-99. [\[CrossRef\]](#)
- [19]. Kitajima K, Hartman RP, Froemming AT, Hagen CE, Takahashi N, Kawashima A. Detection of Local Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy Using Endorectal Coil MRI at 3 T: Addition of DWI and Dynamic Contrast Enhancement to T2-Weighted MRI. *Am J Roentgenol* 2015; 205: 807-16. [\[CrossRef\]](#)
- [20]. Alonzi R, Padhani AR, Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. *Eur J Radiol* 2007; 63: 335-50. [\[CrossRef\]](#)
- [21]. Oto A, Kayhan A, Jiang Y, Tretiakova M, Yang C, Antic T, et al. Prostate cancer: differentiation of central gland cancer from benign prostatic hyperplasia by using diffusionweighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2010; 257: 715-23. [\[CrossRef\]](#)
- [22]. Oon SF, Watson RW, O'Leary JJ, Fitzpatrick JM. Epstein criteria for insignificant prostate cancer. *BJU Int* 2011; 108: 518-25. [\[CrossRef\]](#)
- [23]. Ocak I, Bernardo M, Metzger G, Barrett T, Pinto P, Albert PS, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3 T: a study of pharmacokinetic parameters. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 849. [\[CrossRef\]](#)
- [24]. Kara T, Akata D, Akyol F, Karcaaltincaba M, Ozmen M. The value of dynamic contrast-enhanced MRI in the detection of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: correlation with transrectal ultrasound and pathological findings. *Diagn Interv Radiol* 2011; 17: 38-43.



## Prostat Kanseri Tanı ve Yönetiminde Dinamik Kontrastlı MRG

Aycan Uysal, Mustafa Özmen

### Sayfa 402

Dinamik kontrastlı MRG (DK-MRG) prostat kanserinde mikrovaskülarizasyon ve anjiyogenezin farmakokinetik olarak değerlendirilmesinde fayda sağlamaktadır. Tedavi sonrası takip ve lokal rekürrens tespitinde de DK-MRG etkin ve güvenilir bir yöntemdir.

### Sayfa 403

Dinamik kontrastlı görüntüleme, PZ'deki PI-RADS 3 ve 4 lezyonlarda kanser saptama olasılığını artırmaktadır.

### Sayfa 404

Dinamik T1 ağırlıklı sekanslarda prostat kanseri çevre normal prostat dokusundan daha erken ve daha yoğun kontrastlanma ve erken kontrast yıkanması göstererek malign dokuların tipik farmakokinetik özelliklerini göstermektedir

### Sayfa 406

DK-MRG'nin analizinde en sık kullanılan yöntem kalitatif veya görsel analiz olup, tümör damarlarının permeabilitesinin yüksek oluşuna bağlı olarak tümörün hızlı ve yoğun kontrastlanma göstermesine dayanır.

### Sayfa 406

Transfer sabiti  $K_{trans}$ , plazmadan ekstravasküler ekstrasellüler sıvıya (EES) kontrast madde difüzyonunu tanımlar. Dağılım ve atılım sonrası plazmada azalan kontrast madde EES'den plazmaya geri difüze olur. Hız sabiti  $K_{ep}$  kontrastın EES'den plazmaya geri dönüşünü tanımlar. EES hacim fraksiyonu ( $V_e$ ) interstisyel alanı kaplayan hacim fraksiyonudur. Vasküler boşluk hacim fraksiyonu ( $V_p$ ) damarların hacimce yüzdesi ile ilgili olup dokuda birim hacimde yer alan plazma fraksiyonudur

### Sayfa 407

DK-MRG diğer MR sekansları ile birlikte değerlendirilir. Örneğin, T2 sinyali düşük olan fakat aynı zamanda hızlı wash-in ve wash-out veya yüksek  $K_{trans}$  ya da yüksek  $K_{ep}$  değeri bulunan lezyonlar malignite açısından daha yüksek risklidir

## Prostat Kanseri Tanı ve Yönetiminde Dinamik Kontrastlı MRG

Aycan Uysal, Mustafa Özmen

1. Prostat kanserinde Dinamik kontrastlı MRG’de tipik kontrastlanma paterni nasıldır?
  - a. Erken-yoğun kontrastlanma ve geç fazda yıkanma gösterir.
  - b. Gecikmiş ve giderek artan paternde kontrastlanma gösterir.
  - c. Normal doku ile aynı anda kontrastlanır ve giderek artar.
  - d. Normal dokuya göre daha az kontrastlanma gösterir.
2. Ktrans değeri neyi ifade eder?
  - a. Plazmadan ekstravasküler ekstrasellüler sıvıya (EES) kontrast madde difüzyonunu tanımlar.
  - b. EES’den plazmaya kontrast geri dönüşünü tanımlar.
  - c. İnterstisyel alanı kaplayan hacim fraksiyonunu tanımlar.
  - d. Tümöral dokuda birim hacimde yer alan plazma fraksiyonudur.
3. Prostatta Dinamik kontrastlı MRG analizi ile ilgili hangi ifade yanlıştır?
  - a. Kalitatif ya da kantitatif olarak yapılabilir.
  - b. Difüzyon ağırlıklı ve T2 ağırlıklı görüntüler ile birlikte değerlendirilmelidir.
  - c. Sinyal intensitesi – zaman eğrilerinden farmakokinetik parametreler elde edilebilir.
  - d. Tedavi sonrası prostat kanserlerinde takipte fayda sağlamamaktadır.
4. Prostat kanserinde Dinamik Kontrastlı MRG kriterlerinden yanlış olanı seçiniz.
  - a. Malign lezyonlar genellikle tip 3 eğri paterni gösterir.
  - b. Malign lezyonlarda Ktrans ve Kep değerleri normal dokuya kıyasla yüksektir.
  - c. Malign lezyonlar erken ve yoğun kontrastlanma ve ardından kontrast yıkanması gösterir.
  - d. Pik kontrastlanma zamanının gecikmesi malignite lehinedir.
5. Prostat dinamik kontrastlı MRG (DK-MRG) ile ilgili yanlış ifadeyi seçiniz.
  - a. Periferel zonda malign lezyonlarda Ktrans ve Kep değerleri normal dokuya kıyasla artar.
  - b. İç glandda erken kontrastlanma gösteren lezyonlar daima malignite lehinedir.
  - c. Prostat kanserinin radyoterapi sonrası takibinde DK-MRG yararlıdır.
  - d. DK-MRG multiparametrik MRG tetkikin bir parçasıdır.