

Prostat patolojilerinde endorektal manyetik rezonans görüntülemenin yeri

Endorectal magnetic resonance imaging in prostate pathologies

Nevin Sekmenli¹, Mustafa Koplay², Pinar Polat¹, Tevfik Ziyapak³

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

²Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Kütahya

³Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Erzurum

Özet

Amaç: Prostat kanseri, erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında gelmekte ve erken evrede tanı konulduğunda başarı ile tedavi edilebilmektedir. Klasik klinik tanı yöntemleri parmakla rektal inceleme (PRİ) bulguları ve serumda prostata spesifik antijen (PSA) ölçümüdür. Biz bu çalışmamızda prostat bezi patolojilerinde endorektal koil manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) tanıya katkılarını araştırdık.

Gereç ve yöntem: Serum PSA düzeyleri yüksek ve DRM'si pozitif olan, transrektal ultrasonografi aracılığıyla kesici iğne biyopsisi yapılacak olan olgulara biyopsi yapılmadan önce batin koili ve endorektal koil uygulamasını takiben rutin MRG çekimi, şüpheli alana yönelik tek voksel manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) uygulaması ve intravenöz yoldan kontrast madde enjeksiyonunu takiben dinamik görüntüleme yaptık. Tüm olgulara transrektal ultrasonografi eşliğinde kesici iğne biyopsisi, MRG incelemiden sonra yapıldı.

Bulgular: Çalışma kapsamına alınan 39 olgunun 11'inin histopatolojik inceleme sonucu prostat adenokarsinomu olarak rapor edildi (%28). Olgularımızın hepsinde santal zon ve transizyonel zon hiperplazisi nedeniyle aynı zamanda benign prostat hiperplazisi mevcuttu. MRS ile olgularda kolin+ kreatin/sitrat ve kolin/sitrat oranları hesaplandı. Prostat kanseri olan olgularda, periferik zonda bu oranlarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artış saptandı. Alınan dinamik MRG'de tümör negatif olgularla kıyaslandığında, tümör pozitif olan olgularda tümörlü dokularda pik intensiteye ulaşım eğrisinin daha dik bir seyir gösterdiği ve kontrasttan temizlenme zamanının (washout) tümörlü dokuda daha kısa olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızın sonunda MRS ve dinamik görüntüleme imkanları da sağlayan endorektal MRG'nin, prostat bezi patolojilerinde önemli ve aynı zamanda klinisyene yol gösterici tetkik olduğu sonucuna vardık.

Anahtar sözcükler: Manyetik rezonans görüntüleme; prostat hiperplazisi; prostat kanseri.

Abstract

Objective: Prostat cancer is the most common cause of death due to cancer in men and can be cured successfully if diagnosed at early stages. The most common clinical diagnosis methods are digital rectal examination (DRE) and serum prostate specific antigen (PSA) measurement. In this study, we evaluated the contribution of the endorectal coil magnetic resonance imaging (MRI) to the diagnosis of prostate pathologies.

Materials and methods: Patients with positive DRE and high PSA levels were applied routine MRI following the body coil and rectal coil applications, single voksel magnetic resonance spectroscopy (MRS) for the suspected lesion, and the dynamic imaging following intravenous contrast injection, all before the biopsy. For all the cases, biopsy was performed with transrectal ultrasonography after MRI.

Results: A total of 39 cases, among which 11 (28%) had diagnosis of prostate adenocarcinoma, were included in the study. All of the cases were diagnosed with benign prostate hyperplasia due to hyperplasia of central and transitional zones. Choline+creatine /citrate and choline/citrate ratios were measured with MRS. A statistically significant increase in these ratios for the peripheral zone was detected in cases with prostate cancer. In dynamic MRI, the curve for the peak enhancement time had a higher slope, and contrast washout time was shorter in tumorous structure of tumor positive cases compared with the tumor negative cases.

Conclusion: In conclusion, endorectal MRI, which also enables MRS and dynamic imaging, is an important and effective diagnostic tool for prostate pathologies.

Key words: Magnetic resonance imaging; prostate cancer; prostate hyperplasia.

Giriş

Prostat bezi patolojilerinin yaygın bir sebebi olan prostat kanseri (PK), erkeklerde en sık görülen kanser olup (50 yaş üzerinde %14-46), akciğer kanserinden sonra ölümlerin ikinci en sık sebebinin oluşturmaktadır. [1] Otopsi çalışmalarında 50 yaşın üzerinde %30 olguda PK saptanması, hatta 4. ve 5. dekatlarda %25-36 oranında histolojik olarak kanser tespit edilmesi bunun ne kadar ciddi ve üzerinde durulması gereken bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır.[2]

PK tanısında klasik tanı yöntemi parmakla rektal incelemedir (PRİ). Prostat spesifik antijen (PSA) düzeylerinin değerlendirilmesi muayeneye ek olarak yapılan yardımcı bir tanısal testtir. PSA'nın spesifitesinin düşük olması, 4-10 ng/mL arasında biyopsi ile yaklaşık %25 oranında kanser tespit edilmesi ve benign prostat hiperplazisi (BPH) olgularında serum PSA değerinin %21-86 oranında 4 ng/mL'nin üzerinde bulunması, PK tanısında yeni arayışlara ihtiyaç göstermiştir.[3,4]

Prostat bezi içinde sınırlı tümörlerde radikal prostatektomi gibi ciddi bir ameliyat önerilirken, bez dışına yayılmış tümörlerde diğer tedavi metodları önerilmektedir. Bu nedenle tümörün tanısı, prostat dışına yayılımın belirlenmesi ve evreleme önem taşımaktadır. Tümörün prostat bezi ile sınırlı olup olmadığını belirlemede klinik evrelemenin doğruluğu düşük olduğundan gereksiz operasyonları önlemek için transrektal ultrasonografi (TRUS) ve özellikle son yıllarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri ön plana çıkmıştır.

Biz de bu çalışmamızda; PRİ'si pozitif ve serum PSA düzeyleri yüksek olan, TRUS aracılığıyla kesici iğne biyopsisi yapılacak olan olgulara, biyopsi yapılmadan önce batın koili ve endorektal koil uygulanmasını takiben MRG çekimi yaptık. Rutin alınan görüntülerde periferik zonda izlenen hipointens alanlara yönelik olarak tek voksel MR spektroskopisi çalışması yaptık. İntravenöz yoldan kontrast madde infüzyonu sonrası dinamik kontrastlı kesitler alarak normal alanlar ile prostat kanseri gelişen dokuyu ayırt etmeye çalıştık. Biyopsi sonuçları ile birlikte endorektal koil kullanımının, prostat hastalıklarındaki tanı değeri, avantaj ve dezavantajlarını belirlemeyi amaçladık. Ayrıca PRİ'si normal olan ve PSA değeri 4-10 ng/mL arasında bulunan ve bu açıdan 'gri zon değere sahip' olarak tabir edilen hastalarda endorektal MRG yöntemi ile gereksiz prostat biyopsisi alınmasının azaltılıp azaltılamayacağı sorusuna cevap aramaya çalıştık.

Gereç ve yöntem

Hasta seçimi

Üroloji polikliniğinden PRİ ve PSA değeri ile PK düşünülmüş gönderilen yaşları 48-84 yıl (ortalama, 64.7±8.8) arasında değişen 39 olgu üzerinde prospektif çalışma yapıldı. MRG için kontrendikasyon varlığı saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışma dışı bırakılan olgularda şu kriterler göz önünde bulunduruldu; uygulanmış intrakranial anevrizmal klips, vena kava filtresi, intravasküler stent, orbital metalik yabancı cisim ve orta kulak protezi.

Çalışmamızdaki tüm olgulara MRG tetkiki, biyopsi sırasında oluşabilecek kanamaların görüntüleme bulgularında karışıklığa sebep olmaması için biyopsiden önce yapıldı. Çalışma, etik kurul tarafından değerlendirilip onaylandıktan sonra yapıldı. Hastalar çalışma yöntemi hakkında dikkatlice bilgilendirilerek inceleme öncesi aşağıdaki işlemlerle hazırlandı. Tetkik öncesinde tüm hastalara yapılacak işlemlerle ilgili detaylı bilgi verilerek onayları alındı.

- 1- Rektum temizliği: Tam bir kolon temizliğine gerek duyulmadığından hastalara 1 gün önceden posalı yiyecekleri kısıtlaması ve rektal yoldan kendi kendine uygulanabilen lavmanların (Libalaks tüp) tetkikten iki saat önce uygulaması tavsiye edildi.
- 2- Mesanede idrar biriktirilmesi: Yarı dolu bir mesane prostat ve seminal veziküllerin değerlendirilmesini kolaylaştırdığından hastaların tetkik öncesi 0.5-1 litre su içmeleri sağlandı.

Görüntüleme tekniği

Hazırlıkları tamamlanan tüm hastalar 1,5 T süper-kondüktif MRG ünitesine (Magnetom Symphony Maestro Class, Siemens, Almanya) öncelikle koilin uygulanması amacıyla sol yan pozisyonunda yatırılmış, daha sonra sırtüstü pozisyonunda çekim yapılmıştır. Endorektal koil ön yüzü prostata tam oturacak şekilde planlanmış ve bu işlem için özel üretilmiştir (MRInnervu; Medrad, Indianola, PA, ABD). Koil 8 cm uzunluğunda, 3.5 cm eninde olup, penetrasyon derinliği 4 cm olarak bildirilmektedir. Yerleştirmeyi kolaylaştırmak için ucuna jel sürülen koil, rektuma uygulanımını takiben 60-100 cm³ hava ile şişirildi ve anterior yüzü prostat posterioruna tam olarak oturtuldu. Vücut koili ile sagittal topogram (*localizer*) alınarak koilin rektum içinde yerleşimi görüldü ve tam orta hattın geçen görüntü üzerinden, iliak bifurkasyondan prostat apeksine kadar olan alanı kapsayacak şekilde görüntüler alındı.

Görüntülemeye Turbo spin eko (TSE) T1 A transvers görüntülerle başladı. T1AG'lerde görüntüleme parametreleri şu şekilde belirlendi; *repetition time (TR)/Echo time (TE)* 552/13 msn, görüntüleme alanı (FOV) 18 cm, kesit kalınlığı 7 mm, kesitler arası boşluk 5 mm, eksitasyon sayısı (NEX) 2, matriks 256x256. Koronal, sagittal ve transvers düzlemlerde 3 TSE T2 AG'ler alındı. Çekim parametreleri TSE T2 AG'lerde şu şekilde belirlendi; TR/TE 3750x100 msn, FOV 25 cm, kesit kalınlığı 3 mm, kesitler arası boşluk 0.6 mm, NEX 2, matriks 230x256 idi. Faz kodlama yönü aksiyel ve sagittal kesitlerde önden arkaya, koronal kesitlerde sağdan sola idi.

Spektroskopik incelemeler, ünitemizdeki cihazın tek voksel MRS çalışmalarına izin verdiği için T2 AG'lerde şüphelenilen lezyon alanına yönelik tek voksel MRS inceleme yapıldı. Çevre yağ dokularının ve diğer prostatik dokuların spektroskopide gürültüye sebep olmaması için incelenecek alan sinyalin maksimum, gürültünün en az olacağı şekilde ayarlandı. MRS incelemeleri cihazımızda *point-resolved* spektroskopi voksel eksitasyon (PRESS) yöntemi ile su ve yağ süpresyonu yapılarak gerçekleştirildi. Kimyasal şift yöntemi ile uzaysal kodlama yapıldı. MRS incelemelerde TR ve TE süreleri sırasıyla 1500 ve 135 msn olup, görüntüleme süreleri de 4.54 dakika idi.

Olguların periferik zonlarında şüphe edilen lezyonlara yönelik olarak tek voksel proton MRS çalışması yapıldı. MRG bulguları itibariyle periferik zonda lezyonu olmayan olgularda santral veya transizyonel zonlarındaki nodüllerde MRS çalışması yapıldı. Periferik zonları normal olan olgulardan bazılarında kontrol grubu olarak normal periferik zonda spektroskopi çalışıldı. Kooperasyon problemi nedeniyle MRS çalışması optimal olmayıp artefaktlı olan olguların spektroskopi inceleme sonuçları çalışma dışı bırakıldı, bu nedenle 35 hastanın sonucu istatistiksel analize dahil edildi. Olgularda kolin+ kreatin/sitrat ve kolin/sitrat oranları hesaplandı.

MRS inceleme bittikten sonra hastalar dinamik prostat görüntülemesine tabii tutuldu. Daha önce açılmış antekubital ven yoluyla 0.2 mL/kg gadopen-tetate dimeglumine'nin (Magnevist; Schering, Berlin, Almanya), otomatik enjektör (Spectris MR injection system; Medrad, Indianola, PA, ABD) yardımıyla bolus enjeksiyonu sonrası 80, 160 ve 240. saniyelerde dinamik kontrastlı çekimler yapıldı. Dinamik seriler sonunda bir seri geç faz çekim yapıldı. Normal periferik zondaki kontrast tutulum eğrisini saptamak amacıyla 0.2 cm² ROI kullanılarak her dinamik seride ayrı ayrı kantitatif değerlendirmeler yapıldı. Aynı

işlem, patolojik periferik zondaki lezyon ve transizyonel zon için de tekrarlandı. Dinamik kesitler, T1 A iki boyutlu Fast low-angle shot (FLASH) sekansı kullanılarak aksiyel planda alındı. TR/TE süreleri 805/13, flip angle (FA) 150 derece, kesit kalınlığı 4 mm, FOV 26 cm, matrix 384x512 olarak belirlendi. Dinamik görüntülerin tümü, farklı bir ortamda analize tabii tutuldu. Kullanılan MRG yazılımı, kontrastlı dinamik MR görüntülerinden alınan verilerin kantitatif ve eğrisel olarak görüntülenmesine izin verdiği için, kontrast ajan verildikten sonra bilgisayar tarafından intensite-zaman eğrileri oluşturuldu.

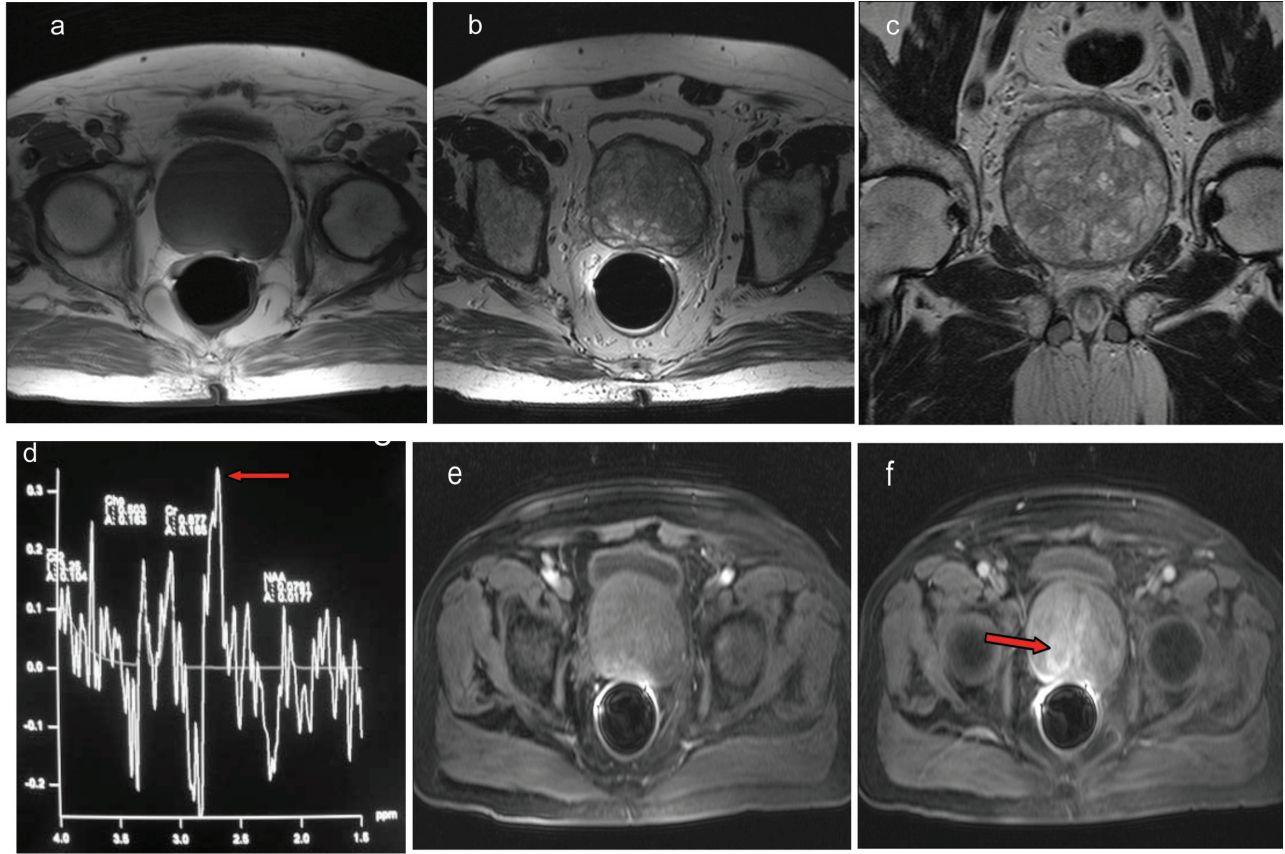
Görüntülerin analizi

Histopatolojik sonuçlardan haberdar olmaksızın periferik zonda düzensiz sınırlı, hipointens ve asimetrik lezyonlar malignite yönünden pozitif kabul edilerek bu bölgeye yönelik MRS incelemeler ve dinamik görüntüler alındı. PK tanısında ve invazyonun tespitinde önemli bir yere sahip olan MRG ile prostat bezin zonal anatomisi, prostat kapsülü, periprostatik yağ dokusu, seminal veziküller, lenf nodları, mesane, çevre yumuşak dokular, rektum ve çekim alanına giren tüm kemik yapılar değerlendirildi (Şekil 1-3).

Prostat bezi volümü elips formülü ile MRG'de aksiyel, sagittal ve koronal görüntülerde 3 çap ölçülerek hesaplandı. $\text{Ağırlık} = \text{yükseklik(cm)} \times \text{genişlik(cm)} \times \text{xön-arka çapı(cm)} \times 0.525$ (Çıkan sonuç gram cinsinden kabul edilmektedir).

Tüm görüntüler; PSA, iğne biyopsisi ve DRM sonuçları bilinmeden bağımsız ve prospektif olarak değerlendirildi. Prostatın her zonu; kanser varlığı, lateralitesi, ekstrakapsüler ve seminal vezikül invazyonu açısından incelendi. Tümör lokalizasyonu için MRG kriterimiz, T2AG'lerde periferik zonda düşük yoğunluklu odak tespiti idi. Ekstrakapsüler uzanım için MRG kriterleri; T2AG'lerde düzensiz kenarla birlikte kapsüler çıkıntı, sınır düzensizliği veya direk tümör genişlemesiyle kapsüler yırtılmadır. Seminal vezikül invazyonu için kriterler seminal vezikül içine direkt tümör yayılımı, ejakülatuar kanallarda genişlemeye beraber T2AG'lerde hipointens görünümü içerir. Bu bulgular açısından sağ ve sol lob, periferik ve santral zonlar ayrı ayrı değerlendirildi. Ayrıca santral zonlardaki boyut değişiklikleri ve iç yapı intensite özellikleri (stromal ve glandüler) değerlendirildi.

MRS de kolin+ kreatin/sitrat ve kolin/sitrat oranları saptandı. Bu iki parametre tümör pozitif ve negatif olan periferik zonlar ve glandüler santral zonlar için ayrı ayrı hesaplandı ve daha sonra sonuçlar karşılaştırıldı. Dinamik MRG incelemelerinde zaman-intensite eğrilerinde pik kontrasta, pik kontrasta ulaşma süre-



Şekil 1

Yetmişbeş yaşında BPH hastasına ait görüntüler. Aksiyel T1AG'de (a) zonal anatomi ve nodüller net izlenemiyor. Aksiyel T2AG (b) ve koronal T2AG'lerde (c) santral ve transizyonel zonda belirgin hipertrofi izlenmektedir. Hipertrofik nodüllere ait MRS çalışmasında 2.62 ppm'de sitrat pikine (Ok) ait görünüm (d). Kontrast madde enjeksiyonu sonrası aksiyel T1AG erken (e) ve geç fazlarda (f) hipertrofik nodüllerde kontrast artımı (Ok).

sine ve kontrasttan temizlenme süresine (*washout*) bakıldı. Tümör pozitif ve negatif periferik zonlarda ve glandüler santral zonlarda farklı eğriler elde edildi.

Histopatolojik inceleme

Hiçbir olguda radikal prostatektomi yapılmadığı için (bir hastanın operasyonu kabul etmemesi, diğerlerinde ise prostat dışına yayılım nedeniyle) histopatolojik inceleme TRUS aracılığıyla yapılan 14 kadran sistematik biyopsi ile değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

İstatistik analiz SPSS 10.0 paket bilgisayar programı ile yapıldı. Sayısal değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Histopatolojik inceleme sonuçları referans alınarak tümör (+) hastalar ile tümör (-) hastalar arasında sayısal değerlerin karşılaştırılmasında *student t* testi kullanıldı. Olguların PSA ve fPSA/PSA değerleri ile MRS çalışmasında elde edilen kolin+kreatin/sitrat ve kolin/sitrat değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde *pearson* korelas-

yon testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca değerlendirilen yöntemin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri, tanısal doğruluk oranı hesaplandı.

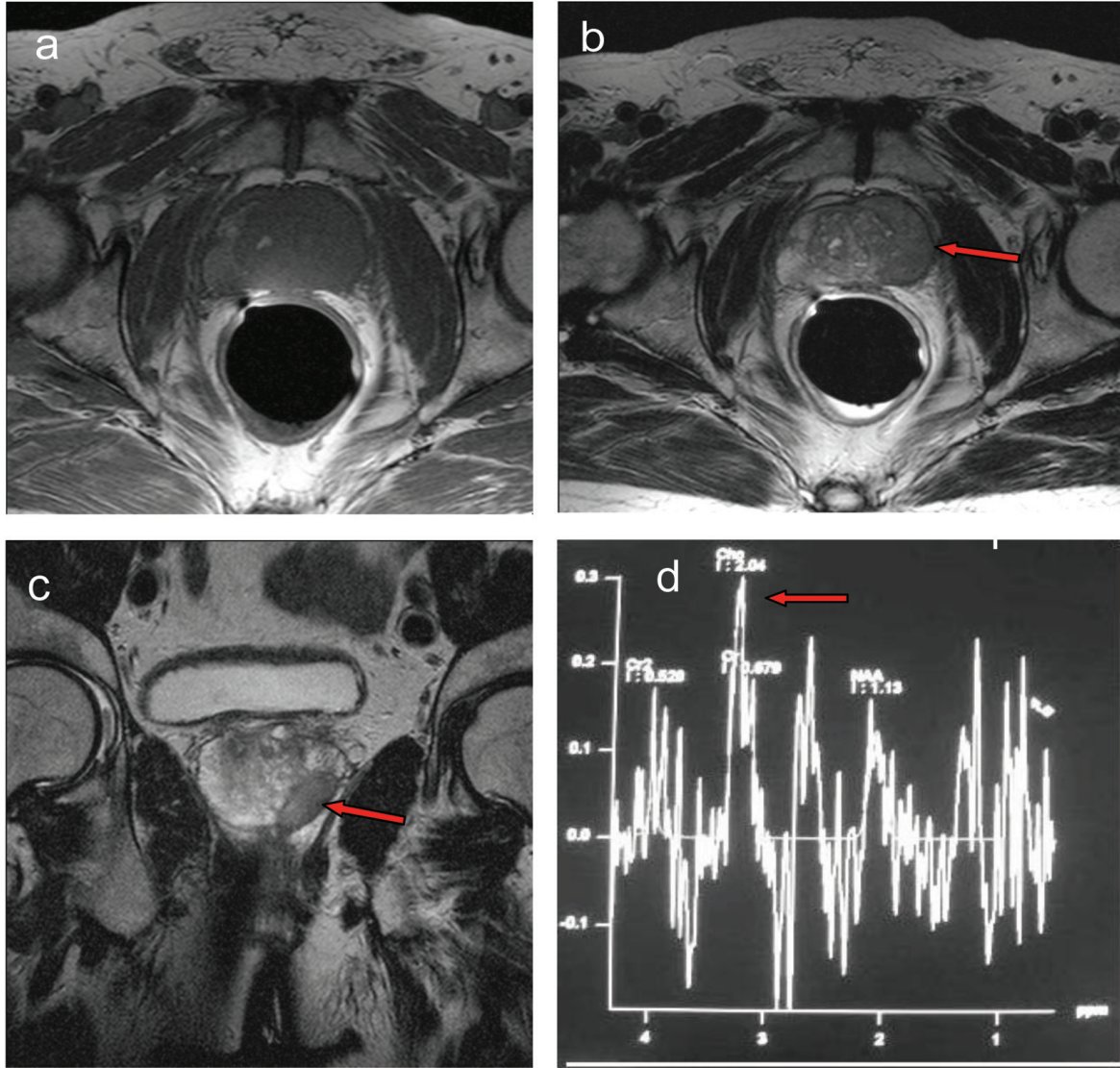
Bulgular

Hasta verileri

Çalışmaya 48-84 yaş arası (ortalama, 64.7 ± 8.8) 39 hasta alındı. Olguların PSA seviyesi, histopatolojik ve MRG bulguları itibarı ile PK olan olgularda 0.011-100 ng/mL (ortalama, 33.4 ± 35.3), BPH olan olgularda 0.57-82.05 ng/mL (ortalama, 20.2 ± 22.7) idi.

Prostat bezinin ağırlığı PK'li olgularda 24-69 g (ortalama, 47 ± 17.9) arasında, BPH'li olgularda 18-222 g (ortalama, 71 ± 60.1) arasında idi.

Çalışma kapsamına alınan 39 hastanın 11'inin histopatolojik inceleme sonucu prostat adenokarsinomu olarak rapor edildi (%28). MRG incelemelerimizin çoğu 50 yaş ve üzeri hasta grubunda yapılması nedeni



Şekil 2

Altmışüç yaşında prostat adenokarsinomlu hastaya ait görüntüler. Aksiyel T1AG'de (a) sol periferel zonda sağa oranla daha hipointens görünüm (zonal anatomi ve nodüller net izlenemiyor). Aksiyel T2AG (b), ve koronal T2AG'lerde (c) sol periferel zonun hemen tamamında hipointens lezyon alanı (Ok) ve nodüler santral zonlar. Sol periferel zonda lezyona yönelik çalışılan MRS'de 3.2 ppm'de kolin pikine (Ok) ait görünüm (d).

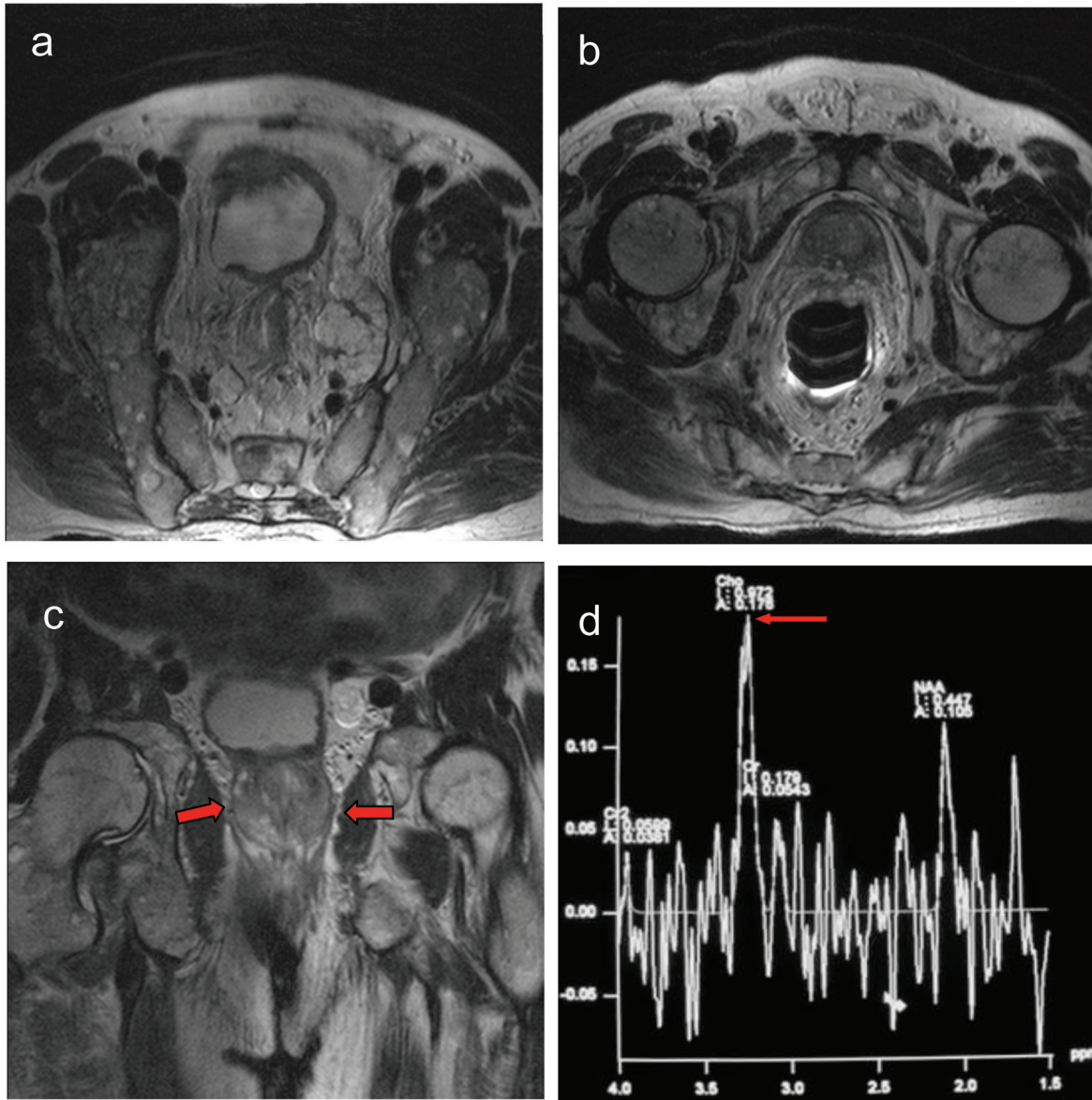
ile 37 olguda aynı zamanda BPH saptandı. İki olgu daha önce BPH nedeni ile opere edilmişti. Yaklaşık 1 yıllık süre izlediğimiz çalışma popülasyonunda bu iki tanı dışında histopatolojik olarak tanımlanan farklı bir tanı yoktu. Bu nedenle prostatın diğer hastalıkları hakkında yeterli bilgi sahibi olamadık ve istatistiksel veriler elde edemedik.

MRG verilerinin değerlendirilmesi

Çalışılan 39 olgunun 11'ine histopatolojik olarak prostatik adenokarsinoma tanısı konuldu (%28). Bu 11 olgunun tümünde de aynı zamanda santral ve transizyonel zonda belirgin glandüler BPH'ı düşündüren nodüler lezyonlar saptandı. Bunların sadece

birinde tümör prostat bezi ile sınırlı idi ve ekstrakapsüler invazyon bulguları saptanmadı, diğer 10 olguda ise ekstrakapsüler invazyon bulguları gözlemlendi. Olguların 5'inde seminal vezikül invazyonu, 1'inde mesane tabanı invazyonu mevcuttu. Beş vakada lezyon tek taraf periferik zonda sınırlı iken diğer 6 olguda lezyon bilateral olarak izlendi. İki olguda iliak ve obturatuvar bölgede patolojik lenf nodları saptandı.

Çalışmamızda histopatolojik olarak BPH saptanan tüm olgularda santral ve transizyonel zonların MRG'de hipertrofik olduğu izlendi. Olguların 2 tanesine daha önce transüretral rezeksiyon yapılmış olduğundan bu olgularda prostat bezi anatomisi optimal



Şekil 3 Altmışbeş yaşında prostat adenokarsinomlu hastaya ait görüntüler. Kapsül dışı yayılım ve seminal vesikül invazyonu da bulunan olguda her iki iliak kanatta, sakrumda, asetabulum tavanlarında, her iki ramus pubiste kemik metastazlarının (a) T2A koronal ve (b) T2A aksiyel görüntüleri. (c) Koronal T2AG'de prostat çevresinde kapsül dışı yayılım nedeniyle düzensiz görünüm (Oklar). (d) Tümöral lezyona yönelik çalışılan MRS'de 3,2 ppm'de kolin pikine ait görünüm (Ok).

değerlendirilemedi. Diğer olguların 2'si stromal, 35'i glandüler hipertrofik (%94.5) olarak değerlendirildi. Glandüler hipertrofi olan olgularda santral ve transizyonel zon volümü belirgin artmış olarak gözlemlendi (ortalama ağırlık, 75 ± 54.1 g). Ancak stromal BPH'lı 2 olgumuzda da prostat volumünün, glandüler olanlara oranla belirgin olarak daha az olduğu dikkati çekti (ortalama ağırlık, 27.8 ± 13.4 g).

Prostat kanserinde prostat dokusunun volümü ile PSA arasında çok sıkı bir korelasyon vardır.

Çalışmamızda bir olgu haricinde (histopatolojisi indifferansiye karsinom olarak bildirilen bu olguda tPSA 0.70, fPSA/total PSA oranı 0.24 idi) tüm olgularımızda tPSA değeri 4 ng/mL'nin üzerinde idi. Ancak BPH'da da PSA değerlerinde belirgin artış gözlemlendiği için, PK'ne daha spesifik olan fPSA/total PSA oranı, daha önemli bir parametre olarak ön plana çıkmaktadır. PK tanısı alan bizim olgularımızda bu oran 0.08-1.36 (ortalama, 0.30 ± 0.36) arasında iken sadece BPH tespit edilen 28 olguda 0.04-4.85 (ortalama, 0.49 ± 0.91) arasında idi.

BPH olarak değerlendirilen 37 olgunun 35'inde glandüler hipertrofi, 2'sinde stromal hipertrofi saptandı. Glandüler hipertrofi olan olgularda, MRG'de T1AG ve T2AG'lerde transizyonel ve santral zon volümünde belirgin artış görüldü. Nodüller T1AG'lerde genellikle hipointens, T2AG'lerde genellikle heterojen hiperintens görünümdeydi. Stromal hipertrofi olan olgularda, nodüler hipertrofiye göre santral ve periferik zondaki volüm artışı daha azdı ve intensite nispeten daha homojendi.

Prostat karsinomlu olgularımızın 11'inde de periferik zonda saptanan lezyonlar, özellikle T2AG'lerde hipointens olarak izlenmiş olup, T1AG'lerde bu alanların normal periferik zondan ayrımı net olarak yapılamamıştır. Belirgin çevre yapılarında invazyonu olan olgular dışında T1AG'lerde bulgular silikti.

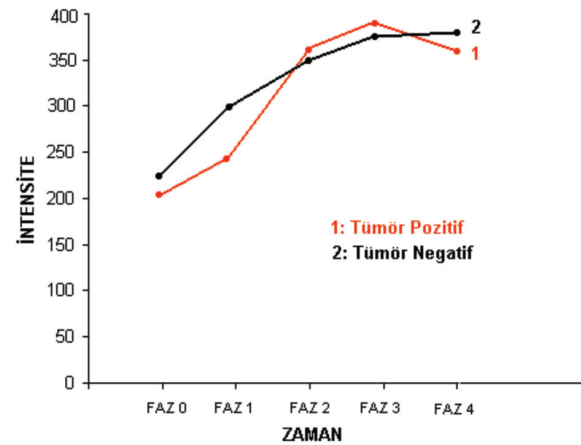
Olgulara, periferik zonda MR kriterlerine göre tümör düşünülen alanlara yönelik olarak tek voksel proton MRS çalışması yapıldı. Her olgu için ayrı ayrı kolin+kreatin/sitrat ve kolin/sitrat oranları hesaplandı. Çalışmamızda PK'li olgularda bu oranlar sırasıyla 2.17-12.12 (ortalama, 5.63 ± 3.28) ve 1.7-7.3 (ortalama, 3.81 ± 2.18) arasında bulundu. Periferik zon normal olan kontrol grubu olgularında periferik zon için bu oranların ortalaması sırasıyla 3.06 ± 2.11 ve 2.04 ± 1.07 idi. Bu değerlerin Pearson korelasyon testi ile istatistiksel analizinde tümör pozitif olan olgularla kolin+kreatin/sitrat oranları arasında pozitif bir korelasyon bulundu ($p=0.005$). Yine aynı istatistiksel yöntemle tümör pozitif olgularla kolin/sitrat oranları arasında pozitif korelasyon bulundu ($p=0.001$). Ayrıca, periferik zonda karsinom saptanan olgularda elde edilen kolin+kreatin/sitrat ve kolin/sitrat oranları ile glandüler BPH saptanan olgularda santral ve transizyonel zondan elde edilen kolin+kreatin/sitrat ve kolin/sitrat oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$).

Daha önce BPH nedeniyle transüretal rezeksiyon geçirmiş olgular test dışı bırakılarak olguların gland ağırlığı ile spektroskopi değerleri karşılaştırıldı. Pearson korelasyon testi ile olgularda ağırlık arttıkça kolin+kreatin/sitrat ve kolin/sitrat oranlarının azaldığı tespit edildi ancak anlamlı bir istatistiksel sonuç bulunamadı ($p>0.05$). Aynı yöntemle hastaların PSA ve fPSA/total PSA oranları ile ayrı ayrı kolin+kreatin/sitrat ve kolin/sitrat oranları arasında korelasyon çalışması yapıldı, yine anlamlı bir istatistiksel sonuç bulunamadı ($p>0.05$).

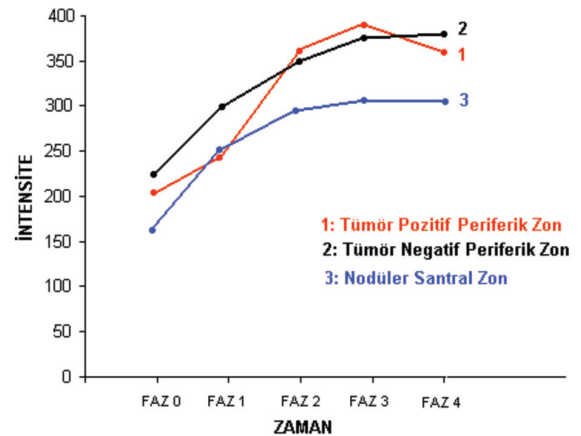
Patoloji sonucu itibarıyla tümör negatif olan olgulardan bizim MRG bulguları ve MRS özellikleri iti-

barıyla periferik zonda malign lezyon düşündüğümüz 10-17 mm arasında değişen lezyon boyutuna sahip 5 olguda bu alandan yapılan spektroskopik çalışmada kolin+kreatin/sitrat ve kolin/sitrat oranları sırasıyla 1.45-7.2 (ortalama, 3.8 ± 2.4) ve 0.52-4.65 (ortalama, 2.21 ± 1.59) arasında idi. Bu olgularda fPSA/total PSA oranı 0.11-0.50 (ortalama, 0.21 ± 0.16) arasında idi. Bu grupta MRS değerleri ve fPSA/total PSA oranları bakımından tümürlü olgulara benzerlik mevcuttu, ancak bu olgular operasyon ya da biyopsi tekrarını kabul etmediklerinden histopatolojik doğrulama yapılamadı.

Dinamik kontrastlı incelemelerde tümör saptanan periferik zonda izlenen zaman- intensite eğrisi ile tümör saptanamayan periferik zondaki zaman-intensite eğrisi Şekil 4'de verilmiştir. Tümör negatif ve pozitif periferik zonlar arasında kontrastın ilk tutulma süresi, pik boyanma intensitesi ve pik intensiteye ulaşma süre-



Şekil 4 Tumor pozitif ve tumor negatif olguların periferik zonlarındaki zaman-intensite eğrileri



Şekil 5 Tumor pozitif ve tumor negatif periferik zon ile glandüler santral zonlar arasındaki zaman-intensite eğrileri

si arasında herhangi bir farklılık gözlenmedi. Ancak tümörlü dokularda pik intensiteye ulaşım daha dik bir seyir göstermektedir ve kontrasttan temizlenme hızı (*washout*) tümörlü dokuda daha kısadır. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tümör negatif ve pozitif periferik zon ile glandüler BPH'lı olgularda patolojik nodüllerden elde edilen zaman intensite eğrileri Şekil 5'de verilmektedir. Burada da tümör negatif periferik zon ile glandüler santral zon arasında kontrast tutulum intensitesi zamanı ve kontrast boşalım süresi açısından bir farklılık izlenmedi. Ancak, tümör pozitif periferik zonda glandüler santral zona göre pik intensiteye ulaşma süresi daha dik, kontrast boşalım süresi daha hızlı olarak izlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Çalışmamızda değerlendirilen yöntemin sensitivite ve negatif prediktif değeri %100, spesifitesi %69, pozitif prediktif değeri %82, tanısal doğruluk oranı ise %87 olarak bulundu.

Tartışma

Prostat bezi patolojilerinden en fazla klinik öneme sahip olan PK, erkeklerde kanser ölümlerinde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Bu nedenle klinik ve laboratuvar bulguları itibarıyla kanseri taklit eden glandin diğer benign lezyonlarını tanımak ve ayırtetmek, ve sık görülen ve mortalite oranı yüksek olan prostat kanserinde erken teşhis ve tedavi olanağı nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Erken teşhis, tedavi edilebilir kanseri ortaya koymakta ve mortaliteyi düşürmektedir. Amerikan Kanser Derneği, 50 yaş üstü tüm erkeklerin ve risk faktörleri (siyah ırk, ailede PK öyküsü varlığı) taşıyan daha genç erkeklerin, yıllık PRİ ve serum PSA değerlerinin kontrolünü önermektedir.^[5] Buna rağmen, her yıl PK mortalitesindeki artış, erken teşhiste yeni tanı yöntemlerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Erken teşhis için; PSA düzeyi tayini, fPSA/total PSA oranının hesaplanması, rektal muayene, TRUS ve MRG uygulamaları ya da bunların kombinasyonları kullanılmaktadır.^[6,7]

Zhang ve ark. prostat kanserlerinin %87.5-90.5'inde fPSA/total PSA oranının 0.25'in altında olduğunu göstermişler ve bu kriter ile tPSA seviyesi 4-10 mg/dL olan olgularda %26.7, 10-20 mg/dL olanlarda %11.3 oranında biyopsiden kaçınılabileceğini bildirmişlerdir.^[8] Bizim olgularımızın 8'inde bu oran, 0.25'in altında idi (%72.7). Diğer tümörlü olgularımızda, bu değer 0,25'in üstünde idi. Bu oranlar Zhang ve ark.'ın sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Multiplanar görüntüleme imkanı sunan MRG, operabilite kriterleri içinde iken PK'ni tanıma ve biyopsi için yol gösterici olması nedeniyle umut verici bir görüntüleme yöntemidir.^[9] PK'ni tespit edebilme kadar, tespit edilen tümörün radikal prostatektomiye uygunluğunun belirlenmesi de önemlidir. Son zamanlara kadar genellikle ekstrakapsüler yayılım nedeniyle radikal cerrahi sınırlarını aşmış safhada tanınan PK'li olguların daha erken teşhis edilmesi hayat kurtarıcı olabilecektir. Fokal ekstrakapsüler uzanımı bulunan olgular preoperatif olarak doğru bir şekilde tanımlanırsa cerrah, negatif cerrahi sınırlara ulaşma olasılığını artırmak amacıyla ipsilateral nörovasküler demetlerin geniş eksizyonunu seçebilir.^[10]

İlerleyen teknik gelişmelere rağmen, MRG dahil hiçbir görüntüleme yöntemi mikroskopik düzeydeki tümörü belirleyememektedir. Böyle olgular patolojik incelemede yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır.

MRG'de koil dizaynındaki teknik gelişmeler, endorektal koil gelişimine izin vermiştir. 1990 yılında klinik kullanıma giren endorektal koil ile duyarlılık ve özgüllük artırılmıştır. Prostat glandına yakın bir şekilde rektuma yerleştirilen endorektal koil, vücut koili ve faz dizilimli koil kullanılarak yapılan MRG, TRUS veya bilgisayarlı tomografiye göre daha yüksek kontrast rezolusyonu sağlamaktadır. Endorektal koilin faz dizilimli koil ile kombine kullanımı, endorektal koilin yalnız kullanılmasından daha üstün bulunmuştur. Endorektal koil ile pelvik faz dizilimli koilin birlikte kullanımının, PK'lı olgularda ekstrakapsüler yayılımın (doğruluk %81, kapsül dışı uzanım için sensitivite %91) ve seminal vezikül invazyonunun değerlendirilmesinde önemli ölçüde ilerleme sağladığı vurgulanmaktadır.^[11] Bununla beraber endorektal koil MRG'nin, evre doğrulama raporları %51-92 arasında değişmektedir.^[11,12] Yüksek görüntü kalitesi sağlamasına rağmen; endorektal koil MRG, eğitim ve deneyim gerektiren operatör bağımlı bir tetkiktir.

İnsan prostat dokusunun proton MRS'si, farklı selüler komponentler ve farklı patolojik süreçlerle ilişkili ince kimyasal farklılıkları belirler. Vücutta prostatın derin yerleşimi, zonal anatomisinin karışıklığı ve prostat kanserinin multifokal doğası, elde edilen MRS'nin uzaysal rezolusyonu ve duyarlılığı üzerinde önemli etkiler oluşturur. Şüpheli alanın rutin alınan T1 ve T2 AG'lerde, düşük intensite farklılıkları ve küçük boyutu nedeniyle belirlenemediği durumlarda tüm prostat dokusundan multivoksel spektroskopi çalışmalarının yapılması, tekniğin duyarlılığını artıracak bir yöntemdir. Tek voksel proton MRS,

prostatın tek bölgesinden metabolik bilgi sağlayabilmesine rağmen, kanser heterojenitesi ve yayılımı hakkında bilgi vermez ve kanser lokalizasyonu hakkında önceki bilgilere, T1 ve T2AG'lere bağımlılık gösterir. Multivoksel görüntüleme ise kanserin tam lokalizasyonunu bilme gereksinimini ortadan kaldırır ve kanserin uzaysal uzanımı hakkında bilgi sağlar.^[10]

Prostatik glandüler dokunun %70'ini oluşturan periferik zon, yüksek sitrat seviyeleri ve orta derecede kolin seviyeleri içerir. Sitrat üretimi, sekresyonu ve depolanması sadece prostatik glandüler dokularla ilişkilidir ve bunun büyük kısmı periferik zondadır. Santral glandin glandüler içeriği az olduğundan, periferik zona oranla sitrat oranı düşüktür. Artan yaşla birlikte periferik zonanın sitrat ve kolin içeriğinde önemli bir değişiklik gözlenmez. Ancak artan yaşla birlikte, hipertrofik transizyonel zonanın sitrat içeriğinde %95 oranında artış dikkati çeker. Bu bulgular BPH doku örneklerinin önceki raporlarıyla ve proton MRS çalışmalarıyla birbirine uygundur.^[13,14]

Periferik zonda malign değişikliklerle birlikte sitratta dramatik bir düşüş gözlenir. Glandüler BPH ile kıyaslandığında stromal BPH'da sitrat seviyesi azdır.^[13,15] Hem stromal BPH hem de adenokarsinomali dokuda nisbeten düşük seviyelerde bulunan sitrat, uygun bir belirleyici değildir.^[16] Bu nedenle periferik zonda kolindeki artış PK tanısında ön plana çıkar. Bizim BPH'lı vakalarımızdan sadece 2'si, stromal BPH özellikleri göstermekteydi. Bunlardan birinde optimal MRS çalışması yapıldı ve kolin+ kreatin/sitrat oranı 1.25, kolin/sitrat oranı ise 0.73 olarak bulundu. Stromal BPH'lı olgu sayımızın yetersiz olması nedeniyle bu açıdan istatistiksel bir değerlendirme yapamadık.

Önceki çalışmalarda normal periferik zondaki kolin seviyesi ile karşılaştırıldığında BPH'de kolin seviyesinin artmış olduğu bildirilmiştir.^[13,17] Kurhanewicz ve ark.^[13,18] ve Cornel ve ark.^[19], BPH'ya kıyasla kanserde kolin seviyelerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Kolin, membran sentezi ve parçalanmasının bir ürünüdür ve birçok kanser türünde artar. Bu artmanın en önemli sebeplerinden birisi de, kanserli dokuda artmış hücre proliferasyonudur. Bizim çalışmamızda, PK'li olgularda kolin+ kreatin/sitrat ve kolin/sitrat oranları bu çalışmalarla paralellik göstermektedir. Tümör dokusunda kolin oranlarının artması, tümör hücrelerinde artmış hücre proliferasyonu ve dolayısıyla membran sentezindeki artışa bağlanabilir.

Prostatın santral zonu glandüler içeriği nedeniyle intravenöz gadolinium enjeksiyonu sonrası alınan

kesitlerde heterojen kontrast tutulumu gösterirken, periferik zon daha homojen kontrast tutulumu gösterir. PK gelişen periferik zonda heterojen kontrast artımı gözlenir. PK dışında periferik zonanın heterojen kontrast artımına sebep olan, diğer nedenler biyopsiye bağlı hemoraji ve geçirilmiş prostatite sekonder fibrozistir.

Mirowitz ve ark., zonal yapının, kontrastsız T1 AG'lerle kıyaslandığında kontrastlı T1 AG'lerde daha iyi belirlendiğini, T2 AG'lerin ise kontrastlı T1 AG'lerden daha iyi olduğunu bildirmişlerdir.^[20] Biz de çalışmamızda periferik zondaki malin alanı belirlemede T2AG'nin, kontrastsız T1AG ve kontrastlı T1AG'lerden daha üstün olduğunu saptadık.

Prostattaki dinamik MRG'nin bir sınırlaması, hareket artefaktlarına olan belirgin hassasiyetidir. Engelbrecht ve ark. hareket ve biyopsi artefaktları nedeniyle, olgularının 1/3'ünde optimal görüntüler alamadıklarını bildirmişlerdir.^[21] Biz de çalışmamızda, kontrast madde enjeksiyonu sonrası damarlardan kaynaklanan artefaktlar ve endorektal koilin prostata yakın iç yüzeyinde oluşan artefaktların dinamik incelemelerin duyarlılığını düşürdüğünü saptadık.

Prostat bezinin tüm patolojilerini tespit etmede, benign lezyonlarla malign lezyonların ayırımında ve mevcut prostat kanserlerinin erken evrede belirlenmesinde endorektal MRG incelemeleri noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. T2 AG'ler, zonal anatomisinin belirlenmesinde daha duyarlı olup, kanserli dokunun intensite farklarını ortaya koymada da avantaj sağlamaktadır. Saptanan lezyonda spektroskopik incelemelerin yapılabilmesi, MRG'nin diğer bir avantajıdır. Spektroskopik incelemenin multivoksel olması T1 ve T2 AG'lere olan bağımlılığı ortadan kaldırdığı gibi, tümörün çevre dokulara yayılımını belirlemede de avantajlar sağlar. Multivoksel MRS imkanı olmasa da, şüphelenilen alana yönelik olarak tek voksel MRS çalışması yapılmalıdır. Dinamik incelemeler, rutin MRG uygulamaları ve MRS çalışmalarına ek olarak yöntemin duyarlılığını daha da artıran bir uygulamadır. Her ne kadar histopatolojik incelemeler prostat hastalıklarının değerlendirilmesinde standart olsa da MRS rutin histolojik incelemeye ilave diagnostik ve prognostik bilgiler sağlayabilir. Stromal BPH, glandüler BPH ve adenokarsinomun herbirinin uygun kimyasal parmak izleri vardır. Bu nedenle prostat doku örneklerinin proton MRS'si, hastalığın objektif ve bağımsız değerlendirilmesini sağlar.

Sonuç olarak endorektal MRG, klinik ve laboratuvar bulguları nedeniyle prostat hastalığı düşünülen olgularda, ayırıcı tanıda sistematik iğne biyopsisi gibi

invaziv olan girişimler öncesinde önemli bilgiler sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Klinik ve laboratuvar bulguları doğrultusunda, tümöral lezyonun ekarte edilmesi açısından kesici iğne biyopsisi endikasyonu konulan olgulara, önce endorektal koil MRG ve MRS çalışması, hatta mümkünse dinamik MRG yapılmalıdır. Bu sayede latent ve okkült PK olan olgular operabilite kriterleri dahilinde erken evrede teşhis edilerek radikal prostatektomi şansına sahip olacaklardır. İleri evre prostat kanseri olan olgularda ise hekime daha doğru bir evreleme imkanı sunulacaktır. Hatta olgulardan bazıları da endorektal MRG sayesinde tespit edilebilen diğer benign prostat hastalıkları nedeniyle kesici iğne biyopsisi gibi gereksiz invaziv girişimlerden kurtularak hastalıklarına yönelik doğrudan medikal tedavi imkanı bulacaklardır.

Kaynaklar

1. Bostwick DG, McNeal JE: Pathology of Prostat. W. B. Saunders Company. Philadelphia London Toronto Montreal Sdney Tokyo; 1998; p. 155-60.
2. Silverberg E, Boring CC, Squires TS. Cancer statistic. Cancer 1990;40:9-26.
3. Stamey TA, Yang N, Hay AR, Mc Neal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate spesific antijen as a serum marker for adenokarsinoma of prostate. N Engl J Med 1987;317:909-16.
4. Hudson MA, Bakson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate spesific antigen in patients with prostate cancer. J Urol 1989;142:1011-7.
5. Mettlin C, Jones G, Averette H, Gusberg SB, Murphy GP. Defining and updating the ACS guidelines for the cancer related check-up: prostate and endometrial cancer. CA Cancer J Clin 1993;43:42-6.
6. Rifkin MD, Piccoli CW. Male pelvis and bladder. Magnetic Resonance Imaging. St Louis: Mosby Year Book; 1992. p. 2022-57.
7. Borley N, Feneley MR. Prostate cancer: diagnosis and staging. Asian J Androl 2009;11:74-80.
8. Zhang L, Ji G, Li X, Wang W, Gao H, Pan Y et al. Research center of prostate disease prevention and treatment. Jilin University, Changchun, Jilin 2004;10:582-5.
9. Villeirs GM, Oosterlinck W, Vanherreweghe E, De Meerleer GO. A qualitative approach to combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the diagnosis of prostate cancer. Eur J Radiol 2008 [Epub ahead of print].
10. Hricak H and Carroll PR. The prostate gland: A clinically revelant approach to imaging. Radiol Clin North Am 2000;38:115-38.
11. Hricak H, White S, Vigneron D, Kurhanewicz J, Kosco A, Levin D et al. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal pelvic phased-array coils. Radiology 1994;193:703-9.
12. Schnall MD, Lenkinski RE, Pollack HM, Imai Y, Kressel HY. Prosate: MR imaging with an endorectal surface coil. Radiology 1989;172:570-4.
13. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Nelson SJ, Hricak H, MacDonald JM, Konety B, Narayan P. Citrate as an in vivo marker to discriminate prostate cancer from benign prostatic hyperplasia and normal prostate peripheral: Detection via localized proton spectroscopy. Urology 1995;45:459-66.
14. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging-clinicopathologic study. Radiology 1999;213:473-80.
15. Kristen Z, Steven E, Hedvig H, Amita D, Shnon K, Manickam M et al. Transition zone prostate cancer: Metabolic characteristics at H MR spectroscopic imaging-initial results. Radiology 2003;229:241-7.
16. 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.
17. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm³) spatial resolution. Radiology 1996;198:795-805.
18. Kurbanewicz J, Dahiya R, Macdonald JM, Chang LH, James TL, Narayan P. Citrate alterations in primary and metastatic human prostatic adenocarcinomas: H1 magnetic resonance Spectroscopy and biochemical study. Magn Reson Med 1993;29:149-57.
19. Cornel EB, Smits GA, Oosterhof GO, Karthaus HF, Deburyn FM, Schalken JA, Heerschap A. Characterization of human prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, and normal prostate by in vitro ¹H and ³¹P magnetic resonance spectroscopy. J Urol 1993;150:2019-24.
20. Mirowitz SA, Brown JJ, Heiken JP. Evaluation of the prostate and prostatic carcinoma with gadolinium-enhanced endorectal coil MR imaging. Radiology 1993;186:153-7.
21. Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ, Jager GJ, van Leenders GJ, Hulsbergen-Van De Kaa CA, et al: Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology 2003;229:248-54.

Yazışma (Correspondence): Yard. Doç. Dr. Mustafa Koplay, Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Merkez Kampüs 43100 Kütahya, Türkiye
Tel: +90505-671 90 81 e-posta: koplaymustafa@hotmail.com