

Magnetisk resonans-skanning af det kvindelige bækken

Afdelingslæge Edvard Marinovskij,
afdelingslæge Ramune Kazlauskaitė, overlæge Margit Dueholm &
overlæge Erik Lundorf

Århus Universitetshospital, Skejby, Billeddiagnostisk Afdeling,
MR-Centret og Gynækologisk-obstetrisk Afdeling Y

Siden introduktionen af magnetisk resonans (MR)-skannere i 1980'erne er antallet af MR-undersøgelser af det kvindelige bækken steget betydeligt. MR bygger på protoners påvirkelighed af tilført radiobølgeenergi i tilstedeværelse af et kraftigt magnetfelt. Der anvendes således hverken ioniserende stråling eller radioaktivt sporstof i forbindelse med MR-undersøgelse, hvilket er særligt vigtigt hos gravide og kvinder i den fertile alder. MR er en multiplanær undersøgelse med høj vævskontrast, som er særlig velegnet til at påvise patologi i bløddelene, og modaliteten er således et værdifuldt supplement til ultralyd (UL)-skanning, som er en primær billediagnostisk undersøgelse inden for gynækologi. Ulemperne ved MR er, at undersøgelsen er tidskrævende og kostbar; desuden kan nogle få patienter ikke skannes på grund af klaustrofobi eller indopererede magnetiske genstande. MR-skanning anvendes mest inden for onkogynækologi, men også benigne gynækologiske sygdomme bliver i stigende grad undersøgt med MR. I denne artikel gennemgås de hyppigste indikationer for MR-undersøgelse af de kvindelige genitalier.

Patientforberedelse og teknik

I de fleste tilfælde behøver patienterne ikke at faste før MR-undersøgelsen. Det anbefales, at man undgår blæretømning 1-2 timer før skanningen. For at mindske bevægeartefakter fra tarmen anvendes antiperistaltisk medicin.

Der foretages T2-vægtede billeder i tre planer og T1-vægtede billeder i mindst et plan, evt. suppleret med fedtsuppression og intravenøs (i.v.)-kontrast.

Maligne tilstande

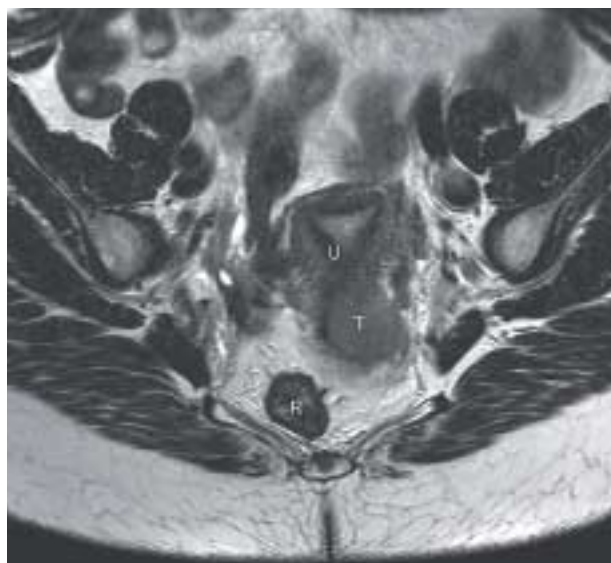
Selv om MR-undersøgelse ikke indgår i den kliniske stadienddeling angivet af *Federation Internationale de Gynécologie et d'Obstetrique*, anvendes MR i stigende grad i præoperativ evaluering af maligne gynækologiske lidelser.

MR spiller i dag en vigtig rolle for korrekt stadienddeling af cervixcancer. Baseret på præoperativ stadienddeling udvælges patienter til radikal kirurgi eller strålebehandling. MR kan med stor sikkerhed (negativ prædiktiv værdi 95% [1]) udelukke tumorindvækst i parametriet (stadium IIB), hvilket ellers

ville have ført til stråleterapi i stedet for kirurgisk behandling, som anvendes i op til stadium IIA (**Figur 1**). På grund af den høje vævskontrast kan MR visualisere cancerindvækst i vagina og blære med diagnostisk nøjagtighed på ca. 90% [2]. Hvis der er mistanke om tumorindvækst i ureter, kan man i samme seance udføre MR-urografi.

MR kan bruges til selektion af patienter med henblik på trakelektomi, som er en fertilitetsbevarende operation for cervixcancer i et tidligt stadie (IA- og små IB-tumorer) [3]. MR giver mulighed for en nøjagtig bedømmelse af den proksimale tumorudstrækning og måling af cervixlængden, hvilket er hensigtsmæssigt i planlægning af dette nyere operative indgreb.

Prognosen hos patienter med endometrie-cancer afhænger af graden af tumorinfiltration i myometriet, nedvækst i cervix, lymfeknudemetastasering, tumortype og histologisk malignitetsgrad. Ved 50% eller mere myometrieinvasion (stadium IC) er der betydelig større risiko for tumorspredning til lymfeknuder [1], og operation af stadium IC-endometrie-cancer bør derfor ledsages af fjernelse af pelvine lymfeknuder [4]. En metaanalyse har vist, at MR med i.v.-kontrast er signifikant bedre end MR uden kontrast og UL-skanning til at klarlægge tumorinfiltration i myometriet; med denne metode opnås også lidt højere diagnostisk sikkerhed end ved computertomografi (CT) [5]. MR er god til at påvise tumoredvækst i cervix (stadium IIB).



Figur 1. Magnetisk resonans, aksial T2-vægtet sekvens viser tumor (T) i collum uteri, der vokser ind i venstre parametrium. R = rektum; U = uterus.

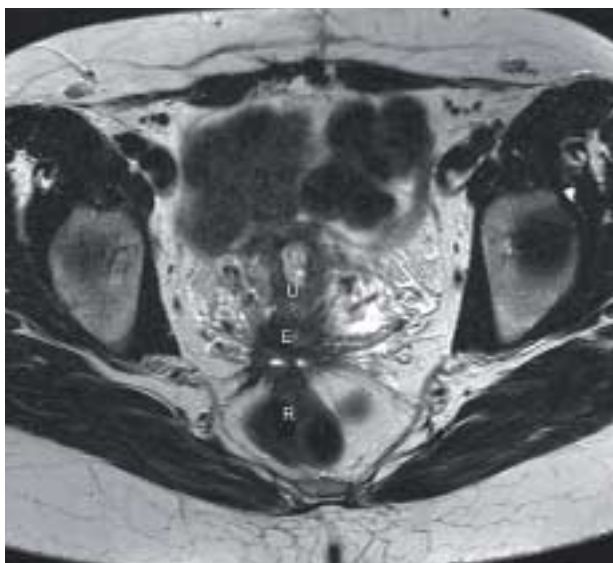
VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Flere studier har vist, at én ud af 250-400 kvinder, der hysterektomerer pga. fibrom, i virkeligheden har et sarkom. Endvidere er der efter introduktion af nye konservative behandlinger af fibromer øget opmærksomhed på risikoen for at forsinke diagnostikken af en malign tumor, primært leiomyosarkom, som udgør mere end 50% af alle uterine sarkomer. Hverken UL-skanning, evt. med Doppler, eller MR kan med rimelig sikkerhed skelne mellem leiomyom med degenerative forandringer og leiomyosarkom. Kombination af MR med i.v.-kontrast og serum laktatdehydrogenasebestemmelse har vist op til 99% diagnostisk nøjagtighed ved leiomyosarkom [6]. Eftersom uterine sarkomer er sjældne tumorer, er der dog fortsat kun begrænsede data på området.

Ovariecancer er den hyppigste gynækologiske cancer hos kvinder i Danmark; livstidsrisikoen er ca. 1,4%. MR kan i mange tilfælde være et supplement til UL-skanning, når formålet er at skelne mellem benigne og maligne bækken-tumorer [7]. MR med i.v.-kontrast kan bedst visualisere papillifere processer og tykke septae, som er tegn på malignitet [8]. MR og CT er vigtige modaliteter i planlægningen af behandlingsstrategi (kirurgi eller primær kemoterapi), da de bedst demonstrerer udbredelsen af sygdommen, specielt i tilfælde af inoperable metastaser [9].

Lymfeknudemetastaser er en vigtig prognostisk faktor hos patienter med malign gynækologisk sygdom. MR har ligesom CT vist sig ikke at være optimal til påvisning af lymfeknudemetastaser i bækkenet og retroperitoneum (sensitivitet for begge teknikker 24-70% [2]), da der billedmæssigt findes en vis overlappning mellem metastaser og inflammatorisk reaktive lymfeknuder.

Helkropspositronemissionstomografi (PET) med glukoseanalogen 18-F-fluoro-2-deoxy-glukose (FDG) som sporstof



Figur 2. Magnetisk resonans, aksial T2-vægtet sekvens viser et subperitonealt endometrioseinfiltrat (E), som trækker i uterus (U) og rectum (R).

er en nyere procedure, som måler og visualiserer metabolisk aktivitet i cancerceller. Flere studier har vist lovende resultater af PET eller PET kombineret med CT eller MR ved diagnostik af lymfeknudemetastaser over for flere cancertyper, blandt dem gynækologiske cancere [10]. Man forventer, at teknikken i stigende grad vil kunne anvendes både i udredningen og i followup af patienter med cancer.

Der er nye lymfeknudespecifikke MR-kontraststoffer under udvikling. Kontraststoffet *ultrasmall supermagnetic iron oxide (USPIO)* optages i det retikuloendoteliale system i regionale lymfeknuder. Da metastaser ikke indeholder makrofager, vil der være signalforskel mellem de raske og de malignt invaderede lymfeknuder. Metoden har vist høj specificitet, men lav sensitivitet ved præoperativ lymfeknude *staging* og kræver fortsat udvikling, før den kan bruges rutinemæssigt [11].

De studier, som systematisk har anvendt MR, UL og CT til postterapeutisk followup af maligne gynækologiske lidelser med henblik på at opspore tidligt recidiv, har kun inkluderet få patienter og mangler dermed evidens. Flere og større prospektive studier er derfor påkrævet, inden der kan tages stilling til, om modaliteterne kan bruges rutinemæssigt til at diagnosticere tidligt recidiv.

Benigne tilstande

En stor udvikling inden for farmakoterapi og miniinvasive procedurer, såsom hysteroskopi og laparoskopi, har gennem de sidste årtier skabt en stor interesse for billeddiagnostiske modaliteter, som med stor nøjagtighed kan kortlægge patologien i det kvindelige bækken og på den måde optimere behandlingsplanlægning og -kontrol.

UL-skanning er en førstevalgsundersøgelse ved mistanke om endometriom, mens MR i stigende grad bruges til demonstration af dybt infiltrerende endometriose og større endometrioseaffektioner. MR er formentlig mere præcis end transvaginal UL-skanning og laparoskopi til at diagnosticere dyb endometriose, det vil sige subperitoneale endometriose-elementer svarende til sakrouterine ligamenter, rektum, rektovaginalt septum, vagina og urinblære [12] (Figur 2). MR har en sensitivitet og specificitet for påvisning af dyb endometriose på henholdsvis 91% og 90,3% [13]. Metoden er desuden brugbar til karakteristik af tarm- og ureterstenose pga. infiltrerende endometriose. Dette er vigtigt i præoperativ planlægning, da endometrioseforandringer bør reseceres/destrueres i videst muligt omfang (*debulking*) hos patienter med underlivssmerter for at opnå det bedst mulige behandlingsresultat. Ved dyb endometriose eller præoperativt påvist tarm- eller urinvejsaffektion bør operationen foretages centralt af tværfaglige teams med rutine heri, hvor tarmkirurgisk og/eller urologisk assistance er planlagt.

Selvom der er foretaget tilsyneladende radikal kirurgisk revision af endometriose, udebliver den kurative effekt på underlivssmerter og blødningsforstyrrelser nogle gange. Tilstedeværelse af adenomyose kan være en konkurrerende årsag til

Faktaboks

Som multiplanær undersøgelse med høj vævskontrast er magnetisk resonans (MR) særlig velegnet til at påvise patologi i bløddelene, og MR er et værdifuldt supplement til ultralyd (UL)-skanning inden for gynækologi.

MR-skanning er den bedste billedteknik i onkogynækologien, specielt ved *staging* af cervixcancer og visualisering af myometriindvækst ved endometrie-cancer. Herudover er MR effektiv til demonstration af dyb endometriose og større endometrioseaffektioner samt kortlægning af komplekse urogenitale misdannelser.

MR kan supplere UL ved uklare bækkentumorer, ved mistanke om adenomyose, forud for fibromkirurgi og i tilfælde af udviklingsanomalier af uterus og tubae uterinae.

Der er fortsat usikker diagnostisk værdi af MR til påvisning af lymfeknudemetastaser og i postterapeutisk followup af gynækologiske cancere.

dysmenoré/acykliske smerter [14]. Adenomyose kan måske også være en vigtig ætiologisk faktor ved sub- og infertilitet [15,16]. UL-diagnostikken af adenomyose er enkel og billig, men den er meget observerafhængig og kræver en sufficient trænet undersøger [17]. Ved diagnosticering af adenomyose har MR samme høje diagnostiske sikkerhed som transvaginal UL-skanning ved en erfaren undersøger. Billeddiagnostiske kriterier for adenomyose er fokalt/diffust fortykket eller uregelmæssigt indre myometrium, den såkaldte *junctional zone* (JZ). Cut-off for JZ hyperplasi er >12-15 mm. Ved adenomyose sker det ofte, at endometrieglandler/endometriestroma ekspanderer ind i myometriet (endometriuminfiltration); dette giver på MR-billedet højsignalforandringer i uterus-musklen.

Uterusfibrom er den hyppigst forekommende gynækologiske tumor og påvises primært ved UL-skanning. Standardbehandlingen er kirurgisk og består af hysterektomi, mens selekterede patienter kan tilbydes uterusbevarende interventioner. Forud for fibromkirurgi kan ved behov udføres MR-skanning, da metoden er mere præcis end transvaginal UL-skanning til at demonstrere antal, størrelse og lokalisation af uterusfibromerne [18]. MR kan især anvendes for at bedømme, om den kirurgiske adgangsvej skal være hysteroskopisk, laparoskopisk eller abdominal, idet man ved UL ofte overser, hvis der er flere og større myomer. Klinisk og billedmæssigt ligner symptomgivende uterusfibromer og adenomyose meget hinanden. En korrekt diagnose har indflydelse på behandlingsstrategi og -kontrol. Myomer har en veldefineret kapsel, og fjernelse er oftest simpel, mens adenomyose vokser infiltrativt i myometriet, og operativ fjernelse er ofte kompliceret og ikke den optimale behandlingsstrategi. I tvivlsomme tilfælde synes MR at være bedst til at skelne mellem

adenomyose og uterusfibrom, især i de tilfælde hvor uterus er betydelig forstørret, og der er flere fibromer. Dynamisk MR-undersøgelse med i.v.-kontrast viser vaskulariseringen af tumor og anvendes til at selektere patienter til endovaskulær uterusfibromembolisation (UFE). De bedste UFE-resultater opnås ved velvaskulariserede, submukøst og intramuralt lokaliserede fibromer [19]. MR-angiografi kan anvendes for at afsløre en eventuelt afvigende blodforsyning til fibromer, f.eks. når fibromet forsynes fra arteria ovarica [20]. Der er publiceret opmuntrende foreløbige behandlingsresultater ved MR-vejledt kryoterapi af uterusfibromer [21].

Kongenitte anomalier

MR-skanning, herunder MR-urografi, er den bedste billeddiagnostiske modalitet til kortlægning af komplekse urogenitale misdannelser (f.eks. urogenital sinus og kloakanomalier). Selvom UL-skanning og hysterosalpingografi er de primære undersøgelser i udredning af tubar- og uterinfaktorer ved kvindelig infertilitet, kan MR bidrage med værdifulde oplysninger i tilfælde af udviklingsanomalier af uterus og tubae uterinae som følge af ufuldstændig fusion af Müllers gange (f.eks. uterus didelfys og uterus unicornis) [22].

Graviditet

MR af gravide i første trimester foretages kun på tvingende indikation, idet sikkerheden for fostret er uafklaret. I.v.-kontrast kan anvendes hos gravide, hvis dette har en afgørende betydning for den gravide mors helbred [23]. Der er dog ikke påvist nogen mutagen eller teratogen effekt.

Konklusion

MR er et værdifuldt supplement til UL-skanning inden for gynækologi. På nuværende tidspunkt mener vi, at MR er den bedste billedteknik i onkogynækologien, specielt ved *staging* af cervixcancer og visualisering af myometriindvækst ved endometrie-cancer. Herudover er metoden effektiv til demonstration af dyb endometriose og større endometrioseaffektioner samt kortlægning af komplekse urogenitale misdannelser. MR kan supplere UL ved uklare bækkentumorer, ved mistanke om adenomyose, forud for fibromkirurgi og i tilfælde af udviklingsanomalier af uterus og tubae uterinae. Der er fortsat usikker diagnostisk værdi af MR til påvisning af lymfeknudemetastaser og i postterapeutisk followup af gynækologiske cancere.

Den indskrænkende faktor i brugen af MR har indtil nu været begrænset kapacitet, men efterhånden som adgangen til MR bliver mere udbredt, må man forvente, at dette diagnostiske værktøj kommer til at spille en endnu større rolle på det gynækologiske område. Da undersøgelsesmetoden er relativt ny og kostbar, er en tæt dialog mellem henvisende klinikere og radiologer meget væsentlig og frugtbar med henblik på videnskabelig evaluering og dermed planlægning af den optimale sygdomsudredning og udvikling på MR-området.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Korrespondance: *Edvard Marinovskij*, MR-Centret, Billeddiagnostisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Skejby, DK-8200 Århus N.
E-mail: mailto:aem@sks.aaa.dk

Antaget: 17. april 2008
Interessekonflikter: Ingen

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk.

Litteratur

- Ascher SM, Takahama J, Jha RC. Staging of gynaecologic malignancies. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 2001;12:105-29.
- Akin O, Mironov S, Pandit-Taskar N et al. Imaging of uterine cancer. *Radiol Clin N Am* 2007;45:167-82.
- Kinkel K, Yasushi K, Yu KK et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999;212:711-8.
- Hricak H, Chen M, Coakley FV et al. Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging – multivariate analysis. *Radiology* 2000;214:39-46.
- Forstner R. Radiological staging of ovarian cancer: imaging findings and contribution of CT and MRI. *Eur Radiol* 2007;17:3223-46.
- Frate CD, Girometti R, Pittino M et al. Deep retroperitoneal pelvic endometriosis: MR imaging appearance with laparoscopic correlation. *Frate CD, Girometti R, Pittino M et al. Radiographics* 2006;26:1705-18.
- Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES et al. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:409-15.
- Ascher SM, Jha RC, Reinhold C. Leiomyomas and adenomyosis. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 2003;14:281-304.
- Troiano RN. Magnetic resonance imaging of mullerian duct anomalies of the uterus. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 2003;14:269-80.
- Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK et al. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005;15:1234-40.

Associationsstudier af hele genomet

Statistiker Bjarke Feenstra, epidemiolog Heather Allison Boyd & professor Mads Melbye

Statens Serum Institut, Afdeling for Epidemiologisk Forskning, København

Det genetiske associationsstudium er et vigtigt redskab til afdækning af genetiske risikofaktorer for sygdom. I sin simpleste form sammenligner metoden hyppigheden af en genvariant blandt personer med en given sygdom med hyppigheden i en gruppe af raske kontrolpersoner. Man kan derved afgøre, om genvarianten er associeret med sygdommen.

Indtil for nylig er associationsstudier primært blevet benyttet til undersøgelser af kandidatgener, hvor et eller flere gener udvælges med baggrund i deres funktion og en formodet sammenhæng med den givne sygdom. Derpå undersøges man, om en målbar genetisk markør, f.eks. en enkeltnukleotidpolymorfi (*single nucleotide polymorphism, SNP*), har forskellig allelfrekvens hos patientgruppen i forhold til kontrolgruppen.

Tusindvis af associationer mellem genvarianter og komplekse folkesygdomme er publiceret i tidens løb, men til stor frustration for forskerne er stort set ingen af disse associationer konsekvent genfundet i efterfølgende uafhængige undersøgelser [1] – indtil for nylig.

I 2007 skete der et nybrud inden for den genetiske epidemiologi. Teknologiske landvindinger har gjort det muligt at foretage associationsstudier med 100.000-vis af SNP'er fordelt over hele genomet (såkaldte *genome-wide association studies, GWA-studier*). I modsætning til kandidatgenstudier opstilles

ingen a priori-hypoteser om, at SNP'er i bestemte udvalgte gener har betydning for sygdommen. I stedet lader man data tale ved at undersøge SNP'er over hele genomet – og kan derved identificere SNP'er i hidtil upåagtede gener eller i regulatoriske områder uden for noget gen. Et uset stort antal genetiske risikofaktorer er blevet identificeret og eftervist for komplekse sygdomme som f.eks. prostatakræft, brystkræft, kardiovaskulær sygdom, diabetes, inflammatorisk tarmsygdom, grøn stær og leddegigt inden for det seneste år. I denne statusartikel ser vi på baggrunden for denne udvikling, nogle af resultaterne og de fremtidige perspektiver.

Metoder til genkortlægning

Klassiske familie- og tvillingestudier har etableret, at der er en betydelig genetisk prædisponering både for sjældne lidelser som cystisk fibrose, seglcelleanæmi og blødersygdom samt for almindelige komplekse sygdomme som cancer, hjerte-kar-sygdom, diabetes, psoriasis og fedme.

På molekylært niveau benyttes to centrale værktøjer i jagen på kausale genvarianter: genetiske koblingsanalyser og associationsstudier. Koblingsanalyse indebærer, at familier med to eller flere afficerede personer undersøges. De afficerede og eventuelt nogle raske slægtninge genotypes for op til et par tusinde genetiske markører (mikrosatellitter) fordelt over hele genomet, og man undersøger, om de afficerede genetisk set ligner hinanden mere, end man skulle forvente ud fra deres familiære relation.

Koblingsanalyse og efterfølgende finkortlægning er med succes blevet benyttet i studiet af mendelske sygdomme, hvor et enkelt defekt gen er impliceret, og hvor den relative risiko for at udvikle sygdommen for bærere af sygdomsallelen er