

Tumore della prostata: valutazione con RM con bobina endorettale e Spettroscopia RM 3D CSI

Emanuele CASCIANI - Elisabetta POLETTINI - Luca BERTINI
Paolo EMILIOZZI* - Mostafà AMINI**
Vito PANSADORO*** - Gian Franco GUALDI

Scopo. Stabilire il contributo della Spettroscopia RM (MRS 3D CSI - Magnetic Resonance Spectroscopy 3D Chemical Shift Imaging) alla RM con bobina endorettale nella diagnosi e nella valutazione dell'aggressività delle neoplasie della prostata.

Materiale e metodi. Cinquantatre pazienti con sospetto di neoplasia prostatica, basato sulla esplorazione rettale e/o sulla ecografia endorettale e/o sui livelli di PSA sono stati sottoposti a RM e MRS 3D CSI della prostata. Tutti gli esami sono stati eseguiti con bobina endorettale e magneti da 1,5 T. Abbiamo utilizzato sequenze FSE T2-pesate sul piano assiale e coronale, sequenze SE T1 pesate sul piano assiale e sequenze spettroscopiche PRESS 3D CSI (Point Resolved Spectroscopy 3D Chemical Shift Imaging) localizzate sulle immagini T2 assiali in modo da comprendere la ghiandola prostatica, escludendo il tessuto adiposo periprostatico. Gli esami RM sono stati valutati da due Radiologi non a conoscenza dei dati clinici, del reperto ecografico, dei livelli di PSA e dei risultati istologici. I risultati sono stati confrontati con esame istologico eseguito su materiale ottenuto da prostatectomia laparoscopica in 31 casi e su biopsia eseguita con prelievi multipli in 22 casi.

Risultati. L'esame istologico ha rivelato la presenza di adenocarcinoma in 37 casi, di prostatite in 2 casi, mentre nei rimanenti 14 casi non è stata rilevata alcuna alterazione a carico della porzione periferica della prostata. L'esame morfologico RM ha fatto registrare una sensibilità del 76%, una specificità del 56%, un'accuratezza del 70%, un valore predittivo positivo dell'80% e un valore predittivo negativo del 50%. La MRS 3D CSI combinata con la RM ha fatto registrare una sensibilità del 95%, una specificità dell'81%, un'accuratezza del 91%, un valore predittivo positivo del 92% e un valore predittivo negativo dell'87%. Sia i tumori con Gleason basso (18 casi) che quelli con Gleason alto (19 casi) hanno presentato alla MRS 3D CSI un innalzamento del picco relativo alla concentrazione della colina. Invece una marcata riduzione (n=9) o assenza (n=4) del picco relativo alla concentrazione del citrato è stata rilevata solo nei tumori con Gleason alto mentre livelli di citrato normali sono stati rilevati nei 18 tumori con punteggio di Gleason basso.

Conclusioni. La MRS 3D CSI ha migliorato l'attendibilità della RM nella individuazione e caratterizzazione delle neoplasie della prostata e può fornire indicazioni sull'aggressività (grading) della malattia.

PAROLE CHIAVE: Risonanza magnetica - Prostata, tumore - Spettroscopia.

Prostate cancer: evaluation with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging

Purpose. To establish the additional value of MR Spectroscopy (3D CSI MRS - Three-dimensional Chemical Shift Imaging Magnetic Resonance Spectroscopy) to endorectal MR in the diagnosis and grading of prostate cancer.

Materials and methods. MR and 3D CSI MR spectroscopy were performed in 53 patients with suspicion of prostate cancer on the basis of rectal exploration and/or transrectal ultrasound and/or the PSA levels. All the examinations were performed with a 1.5 T imager using an endorectal coil. We acquired axial and coronal T2-weighted FSE sequences, axial T1-weighted SE sequences and PRESS 3D CSI (Point Resolved Spectroscopy 3D Chemical Shift Imaging) sequences localized on the axial T2 images so as to include the prostatic gland while excluding the periprostatic fat. The MR examinations were evaluated by two radiologists unaware of the clinical data, transrectal ultrasound findings, PSA levels and histological findings. The MR and 3D CSI MRS findings were compared with the biopsy findings in 22 cases and with material obtained from laparoscopic prostatectomy in 31 cases.

Results. The histological examination revealed adenocarcinoma in 37 cases, prostatitis in 2 cases and no alterations in the remaining 14 cases. The morphologic MR scan showed a sensitivity of 76%, a specificity of 56%, an accuracy of 70%, a PPV of 80% and a NPV of 50%. By combining MR and 3D CSI MRS we obtained a sensitivity of 95%, a specificity of 81%, an accuracy of 91%, a PPV of 92% and a NPV of 87%. Elevated choline concentrations were found both in tumours with a low Gleason score (18 cases) and in those with a high Gleason score (19 cases); instead we found markedly reduced (n=9) or absent (n=4) citrate only in the tumours with a high Gleason score, while we found normal citrate levels in the 18 tumours with a low Gleason score.

Conclusions. The 3D CSI MRS improved the reliability of endorectal MR in the diagnosis and characterisation of prostatic cancer. Moreover, the 3D CSI MRS findings demonstrated a linear correlation with tumour grade.

KEY WORDS: Magnetic resonance - Prostate, cancer - Spectroscopy.

Introduzione

La crescente incidenza del tumore della prostata rappresenta un problema non solo medico ma anche socio-economico vista l'età di insorgenza della malattia [1, 2]. L'aumento

Introduction

The growing incidence of prostate cancer is both a medical and a social-economic problem, given the age of onset of

Servizio TC-RM - I Clinica Medica - Servizio Radiologia DEA - Az. Policlinico Umberto I - Università "La Sapienza" - Roma - * Dipartimento di Urologia - Az. Ospedaliera S. Giovanni Addolorata - Roma - ** Dipartimento di Anatomia Patologica - Az. Ospedaliera S. Giovanni Addolorata - Roma *** Fondazione Vincenzo Pansadoro - Roma.

Pervenuto alla Redazione il 5.4.2004; revisionato il 20.5.2004; restituito corretto il 16.6.2004; accettato per la pubblicazione il 5.7.2004.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott. Emanuele Casciani - Servizio TC-RM - I Clinica Medica - Policlinico Umberto I - V.le del Policlinico 155 00161 Roma - Tel. 064959323-0649970774 - E-mail: emanuelecasciani@hotmail.com - E-mail: carlo.pozzato@unimi.it

della incidenza del tumore della prostata è probabilmente in relazione alla diffusione degli esami di screening (esplorazione rettale, ecografia endorettale, dosaggio dei livelli di PSA nel sangue ed esami biotici) [3]. Peraltro tra il 1990 ed il 1997 la mortalità da tumore della prostata è aumentata di circa il 39% [4], suggerendo un reale incremento nell'importanza clinica della malattia.

La terapia chirurgica e radiante rappresentano il trattamento terapeutico principale del tumore della prostata. Il concetto emergente di terapia caso-specifica del tumore prostatico contribuisce al miglioramento della prognosi amplificando l'efficacia del trattamento e riducendo contemporaneamente la morbilità associata alla terapia. A tal proposito l'accurata localizzazione del tumore della prostata è diventata sempre più importante fornendo informazioni utili per la terapia chirurgica, radiante e per la criochirurgia. Inoltre i pazienti che scelgono di non esser trattati ("watching waiting") [5] necessitano di una stretta sorveglianza delle dimensioni e dell'andamento evolutivo del tumore. La terapia caso-specifica è limitata dall'incapacità delle tecniche di immagine di differenziare le forme aggressive da quelle latenti e di rilevarne accuratamente la sede e la stadiazione. L'ecografia endorettale (USTR) è ampiamente utilizzata come guida per esami biotici, ma la sensibilità e la specificità della metodica nella localizzazione e diagnosi del tumore prostatico sono basse [6]. La Risonanza Magnetica (RM) ha una sensibilità significativamente superiore per l'individuazione del tumore rispetto all'USTR, ma anch'essa presenta bassa specificità [6-9]. L'individuazione del tumore della prostata in corrispondenza della porzione periferica in RM è limitata dal reperto aspecifico di ipointensità di segnale nelle sequenze T2-pesate, in quanto si può rilevare anche in presenza di emorragie post-biopsia, prostatiti, displasia intraghiandolare e noduli eterotopici di iperplasia prostatica benigna [10-13]. La recente introduzione della Spettroscopia RM 3D (MRS 3D CSI: Magnetic Resonance Spectroscopy 3D Chemical Shift Imaging) nella pratica clinica aggiunge informazioni ai dati morfologici della RM con bobina endorettale permettendo di localizzare e diagnosticare in modo più specifico il tumore della prostata [14, 15].

Con l'utilizzo della MRS 3D CSI sono stati rilevati nel cancro della prostata elevati livelli di colina e bassi livelli di citrato; tali valori sono risultati significativamente differenti rispetto al tessuto prostatico normale e all'iperplasia prostatica benigna. Il rapporto dei metaboliti (colina rispetto al citrato) nelle zone sostituite da tessuto neoplastico sembra non sovrapporsi al rapporto dei metaboliti ottenuto a livello della porzione periferica normale della prostata, suggerendo che la MRS 3D CSI combinata con la RM con bobina endorettale possa migliorare l'individuazione e la localizzazione del tumore rispetto alla sola RM [13].

I risultati fino ad ora ottenuti con la MRS 3D CSI nell'individuazione del tumore della prostata [16], nella valutazione della diffusione extracapsulare [17, 18], dell'aggressività della neoplasia [16], delle modificazioni indotte dalla radioterapia [19] o dall'ormonoterapia [20] sono promettenti, ma il numero di studi è attualmente insufficiente per dimostrarne la validità. Peraltro dal momento che tutti gli studi fino ad ora pubblicati sono stati eseguiti da pochi gruppi di ricerca, mancano esperienze di confronto che possano dimostrare la riproducibilità dei dati ottenuti.

the disease [1,2]. The increased incidence of prostate cancer is probably related to the spread of screening tests (rectal exploration, endorectal ultrasound, PSA assay and biopsies) [3]. On the other hand, between 1990 and 1997 mortality from prostate cancer increased by approximately 39% [4], suggesting a real increase in the clinical significance of the disease.

Surgery and radiotherapy are the main therapeutic approaches to prostate cancer. The emerging concept of case-specific therapy for prostate cancer has contributed to improve prognosis by increasing the efficacy of treatment while reducing the morbidity associated with the therapy. In this respect the accurate localisation of prostate cancer has become increasingly important in that it provides crucial information for surgery, radiotherapy and cryosurgery. Furthermore, patients refusing treatment ("watchful waiting") [5] require close surveillance of the size and evolution of the cancer. Case-specific therapy is limited by the inability of imaging techniques to distinguish aggressive from latent forms and to accurately identify the site and stage of disease. Transrectal ultrasound (TRUS) is widely used for guiding biopsies, but has a low sensitivity and specificity in localising and diagnosing prostate cancers [6]. Compared to TRUS, Magnetic Resonance (MR) has a significantly higher sensitivity in localising the cancer, but its specificity is also low [6-9]. Identification by MRI of a cancer in the prostate periphery is limited by the non-specific finding of low signal intensity in T2-weighted sequences, a finding also detectable in post-biopsy bleeding, prostatitis, intraglandular dysplasia and heterotopic nodules due to benign prostatic hyperplasia [10-13]. The recent introduction of 3D MR Spectroscopy (3D CSI MRS: 3D Chemical Shift Imaging Magnetic Resonance Spectroscopy) into clinical practice adds information to the morphological data of endorectal MR, enabling a more specific localisation and diagnosis of prostate cancer [14, 15].

The use of 3D CSI MRS has revealed significantly high levels of choline and low levels of citrate in prostate cancer, compared to those found in normal prostatic tissue and benign prostate hyperplasia. Because the metabolite ratio (choline relative to citrate) in the areas replaced by cancer tissue is different from that obtained in the normal peripheral prostate, 3D CSI MRS combined with endorectal MR may improve the identification and localisation of cancer compared to MR alone [13].

The results achieved so far with 3D CSI MRS in the identification of prostate cancer [16] and in the assessment of extracapsular spread [17, 18], tumour aggressiveness [16], and changes produced by radiotherapy [19] or by hormone therapy [20] are promising, but the number of studies is still inadequate to prove its value. In addition, because all of the studies published to date have been conducted by a small number of research groups, there is a lack of experiences to compare and demonstrate reproducibility of the results.

The aim of this study was to define the contribution of 3D CSI MRS to endorectal MR in localising and diagnosing prostate cancers, evaluating the impact of recent bleeding on cancer detection and providing information on cancer aggressiveness.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di stabilire il contributo della MRS 3D CSI alla RM eseguita con bobina endorettale nella localizzazione e diagnosi delle neoplasie della prostata, nella valutazione dell'influenza dei fenomeni emorragici recenti nell'individuazione delle neoplasie prostatiche e nella possibilità di fornire informazioni sull'aggressività della neoplasia.

Materiale e metodi

Popolazione di studio

In questo studio retrospettivo sono stati rivalutati gli esami RM della prostata con bobina endorettale completati con esame di MRS 3D CSI di 97 Pazienti con sospetto di neoplasia prostatica basato sulla esplorazione rettale e/o sulla ecografia endorettale e/o sui livelli di PSA. Dei 97 Pazienti ne sono stati esclusi dallo studio 5 in quanto precedentemente sottoposti a terapia ormonale e/o a radioterapia, 35 per l'impossibilità di avere un riscontro istologico di tipo biotico o post-chirurgico e 4 perché la revisione delle immagini ha dimostrato la presenza di gravi artefatti nell'esame spettroscopico o errori di posizionamento del volume spettroscopico. Il rapporto si riferisce dunque a 53 Pazienti: in 31 casi i risultati della RM e della MRS 3D CSI sono stati confrontati con esame istologico eseguito su materiale ottenuto da prostatectomia laparoscopica e in 22 casi con esame istologico eseguito su materiale ottenuto tramite biopsia eseguita con prelievi multipli.

Tecnica RM

Tutti gli esami sono stati eseguiti con apparecchiatura RM 1,5 T (Signa Excite; GE Medical Systems, Milwaukee, WI) con l'utilizzo di bobina endorettale (Medrad, Pittsburgh, PA) connessa con bobina phased-array a 4 canali posizionata sulla pelvi. La bobina endorettale è stata posizionata con Paziente nel decubito laterale insufflando 80-100 ml di aria, dopo somministrazione di 1 ml di glucagone. Dopo l'esecuzione di una sequenza rapida di localizzazione Fast GRE DP-pesata sui 3 piani ortogonali assiale, sagittale e coronale per valutare il corretto posizionamento della bobina endorettale, sono state eseguite sequenze FSE T2-pesate con tecnica di Driver Equilibrium Fast Recovery sul piano assiale e coronale condotte dalle vescicole seminali fino all'apice prostatico con i seguenti parametri: TR/TE 3000-4000/102, ETL 15-17, sezioni di spessore di 3 mm senza intervallo, FOV 14 cm, matrice 256×192, con una risoluzione spaziale nel piano di 0,5×0,7 mm.

Sono state eseguite inoltre:

— una sequenza T1-pesata SE sul piano assiale con coordinate spaziali uguali alla sequenza T2 FSE a livello della prostata per rilevare l'eventuale presenza di sanguinamento post-biotico con i seguenti parametri: TR/TE 500-700/12, ETL 2-3;

— una sequenza T1 pesata assiale SE condotta dalla biforcazione aortica fino all'apice prostatico per la valutazione delle adenopatie pelviche con i seguenti parametri: TR/TE 500-700/12, sezioni di spessore di 5 mm con intervallo 1 mm, FOV 26 cm, matrice 512×224.

Tutte le immagini RM sono state successivamente rielab-

Materials and methods

Study population

In this retrospective study we reviewed the endorectal MR and 3D CSI MRS prostate scans of 97 patients with suspected prostate cancer based on rectal exploration and/or on transrectal ultrasound and/or PSA levels. Five of the 97 patients were excluded from the study as they had previously undergone hormone and/or radiotherapy, 35 were excluded because of the impossibility of obtaining histological confirmation by biopsy or surgery, and 4 due to heavy artefacts on the spectroscopy images or errors in spectroscopic volume positioning. Thus, our report concerns 53 patients: in 31 cases the MR and 3D CSI MRS findings were compared to the histological examination on material obtained from laparoscopic prostatectomy and in 22 cases to the histological examination on multiple biopsy samples.

MR technique

All examinations were carried out with a 1.5 T MR magnet (Signa Excite; GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) using a endorectal coil (Medrad, Pittsburgh, PA, USA) connected to a 4-channel phased-array coil placed on the pelvis. The endorectal coil was positioned with the patient in lateral recumbent position insufflating 80-100 ml of air, after administration of 1 ml of glucagon. After performing a Fast GRE DP-weighted localisation sequence in the axial, sagittal, and coronal planes to evaluate correct positioning of the endorectal coil, we performed T2-weighted FSE sequences with the Driver Equilibrium Fast Recovery technique in the axial and coronal planes from seminal vesicles to the prostatic apex using the following parameters: TR/TE 3000-4000/102; ETL 15-17; 3 mm-thick sections without interval; FOV 14 cm, matrix 256×192, and an in-plane spatial resolution of 0.5×0.7 mm.

The following sequences were also performed:

— *an axial T1-weighted SE sequence with the same spatial coordinates as the T2 FSE sequence of the prostate to detect post-biopsy bleeding with the following parameters: TR/TE 500-700/12, ETL 2-3;*

— *an axial T1-weighted SE sequence from the aortic bifurcation to the prostate apex to assess pelvic adenopathy with the following parameters: TR/TE 500-700/12, 5 mm-thick sections with a 1 mm interval, 26 cm FOV, 512×224 matrix.*

All the MR images were then processed with filters for the analytic correction signal intensities (SCIC, Surface Coil Intensity Correction, General Electric, USA) in order to equalise the signal of the whole pelvic region.

The time required for every complete morphologic and spectroscopic MR scan (including the time taken to position the patient and insert the coil) was approximately 50 minutes.

MR spectroscopy protocol

For the 3D MRS spectroscopy study we used a PRESS 3D CSI (Point Resolved Spectroscopy 3D Chemical Shift Imaging), developed by General Electric with the brand-name PROSE (Prostate Spectroscopic Exam). Selective spectral 180° re-focusing pulses were used to reduce the conta-

borate con filtri per la correzione analitica delle intensità di segnale (SCIC, Surface Coil Intensity Correction, General Electric, USA) per rendere uniforme il segnale dell'intera regione pelvica in esame.

Il tempo impiegato per ogni esame completo RM morfologico e spettroscopico (comprensivo del tempo impiegato per posizionare il paziente e per inserire la bobina) è stato di circa 50 minuti.

Protocollo di spettroscopia RM

Per lo studio MRS 3D CSI è stata utilizzata una sequenza PRESS 3D CSI (Point Resolved Spectroscopy 3D Chemical Shift Imaging) sviluppata da General Electric con nome commerciale PROSE (Prostate Spectroscopic Exam). Sono stati utilizzati impulsi di rifocalizzazione a 180° selettivi spettrali per ridurre i segnali contaminanti dell'acqua e dei lipidi, rispettivamente alla sinistra del picco della colina e a destra del picco dei lipidi nella scala delle frequenze. Sono state eseguite 1024 codifiche del segnale, rispettivamente $16 \times 8 \times 8$ in x, y e z per un totale di 17 minuti di acquisizione (TR 1000 ms). La scelta del TE è stata obbligatoria a 130 ms per le costanti tissutali T1 e T2 dei principali metaboliti studiati (colina, creatina e citrato) e per fenomeni di spin Coupling (J-Coupling) del citrato. Il FOV di acquisizione è stato di 110 mm, con voxel spettrale isometrico di $0,3 \text{ mm}^3$. La sequenza PRESS 3D CSI è stata localizzata sulle immagini T2 assiali in modo da comprendere la maggior parte della ghiandola prostatica, escludendo il tessuto adiposo periprostatico. Sono state inoltre posizionate 10-12 bande di saturazione spaziale (6 posizionate automaticamente attorno al volume 3D e 4-6 bande posizionate mediante prescrizione grafica) per ridurre al minimo la contaminazione lipidica periprostatica negli spettri.

Analisi delle immagini RM

Gli esami RM sono stati valutati da due Radiologi esperti di RM della prostata (oltre 1000 esami negli ultimi 5 anni). I Radiologi non erano a conoscenza dei dati clinici, del reperto ecografico, dei livelli di PSA e dei risultati istologici. La probabilità RM della presenza di carcinoma prostatico nella porzione periferica della prostata è stata valutata secondo una scala di punteggio a 5 punti:

- 1) sicuramente normale (omogenea iperintensità del segnale nelle sequenze T2-pesate);
- 2) probabilmente normale (immagini ipointense lineari o triangolari);
- 3) dubbio (diffusa ipointensità o immagini ipointense a morfologia rotondeggiante o con aspetto a placca);
- 4) probabilmente patologico (immagini ipointense a morfologia rotondeggiante o con aspetto a placca con segni di penetrazione capsulare minima);
- 5) sicuramente patologico (immagini ipointense a morfologia rotondeggiante o con aspetto a placca con segni di penetrazione capsulare massiva e/o infiltrazione delle vescicole seminali). Nelle immagini T2 pesate la porzione periferica della prostata è stata divisa in due lobi (destro e sinistro) e tre livelli: apice (A), porzione media (M) e base (B) per la corretta localizzazione delle lesioni individuate.

Ogni singola alterazione riscontrata è stata quindi classificata sulla base della probabilità della presenza di cancro, del

minating signals of water and lipids, respectively to the left of the choline peak and to the right of the lipid peak in the scale of frequencies. 1024 signal encodings were performed, $16 \times 8 \times 8$ in x, y, and z respectively for a total of 17 minutes of acquisition (TR 1000 ms). The choice of TE 130 ms was dictated by the T1 and T2 tissue constants of the chief metabolites under study (choline, creatine and citrate) and by the spin Coupling (J-Coupling) of citrate. Acquisition FOV was 110 mm, with a 0.3 mm^3 isometric spectral voxel. The PRESS 3D CSI sequence was localised on the axial T2 images to obtain coverage of most of the prostate without the periprostatic fat. 10-12 presaturation bands (6 placed automatically around the 3D volume and 4-6 bands placed through graphical prescription) were also positioned to minimise contamination of the spectra by periprostatic fat.

Analysis of MR images

The MR scans were assessed by two radiologists expert in prostate MR (over 1000 examinations in the last 5 years), who were not aware of the clinical data, ultrasound findings, PSA levels and/or histological results. The MR likelihood of prostate carcinoma being present in the peripheral portion of the prostate was evaluated using a 5-point scale:

- 1) certainly normal (homogeneous signal hyperintensity in T2-weighted sequences);
- 2) probably normal (linear or triangular hypointense images);
- 3) dubious (diffuse hypointensity or rounded or plaque-like hypointensities);
- 4) probably pathological (rounded or plaque-like hypointensities with signs of minimal capsular penetration);
- 5) certainly pathological (rounded or plaque-like hypointensities with signs of massive capsular penetration and/or infiltration of seminal vesicles). On the T2-weighted images, the peripheral portion of the prostate was divided into two lobes (right and left) and three levels: apex (A), middle portion (M) and base (B) for a correct localisation of the identified lesions.

Therefore each alteration detected was classified based on the likelihood of cancer being present, on the level (apex, middle and base) and on the side (R-L), thereby obtaining the formula: $[1-5]/(A,M,B)/(R,L)$ (e.g. 4/B/R for a probably pathological hypointensity located near the base and involving the right lobe).

To calculate the sensitivity and specificity, the results were subsequently subdivided considering scores of 1 and 2 non-neoplastic and scores of 3, 4, and 5 neoplastic tissue.

The presence of bleeding within the glandular tissue, depicted as an area of hyperintensity on the axial T1 images, was classified based on a four-point scale: 0=absent; 1=minimal; 2=moderate; 3=severe.

Analysis of combined 3D CSI MR spectroscopy - MR images

The data of the PRESS 3D CSI sequence were automatically analysed by the 3D PROSE software both in the time domain by means of a 2Hz Lorentzian filter (apodization filter) to reduce the spectral noise and improve their identification and in the frequency domain by means of phase correction (First Point Phasing Correction). No baseline correction was automatically applied. Subsequently the spectra

livello (apice, medio e base) e del lato (DX-SN), ottenendo in questo modo una formula del tipo: $[1-5]/(A,M,B)/(DX,SN)$ (es. 4/B/DX per un'area ipointensa probabilmente patologica localizzata a livello della base a carico del lobo destro).

Per il calcolo della sensibilità e della specificità i risultati sono stati successivamente dicotomizzati considerando tessuto non neoplastico i punteggi 1, 2 e tessuto neoplastico i punteggi 3, 4 e 5.

La presenza di emorragia nel contesto del tessuto ghiandolare, rilevata come zona iperintensa nelle immagini T1 sul piano assiale, è stata classificata sulla base di una scala di punteggio a quattro punti: 0=assente; 1=minima; 2=moderata; 3=severa.

Analisi delle immagini combinate RM - MRS 3D CSI

I dati della sequenza PRESS 3D CSI sono stati automaticamente analizzati dal software 3D PROSE sia nel dominio tempo mediante un filtro Lorentziano di 2Hz (apodization filter) allo scopo di ridurre il rumore degli spettri per una migliore individuazione degli stessi, sia nel dominio delle frequenze mediante correzione di fase (First Point Phasing Correction). Nessuna correzione della linea di base è stata applicata automaticamente. Successivamente gli spettri ottenuti sono stati analizzati mediante software Functool 2 (General Electric, USA) dotato di algoritmo per ricostruzione e visualizzazione di immagini parametriche delle concentrazioni dei metaboliti della prostata. Tale software inoltre consente la sovrapposizione delle immagini spettroscopiche con i dati delle immagini anatomiche sul piano assiale. Per lo studio sono stati analizzati i metaboliti colina, creatina e citrato mediante rapporto fra le aree delle relative concentrazioni. Per ogni metabolita l'area sottostante il picco è stata approssimata al valore medio delle intensità di segnale comprese nell'intervallo delle frequenze del corrispettivo metabolita, in quanto il software utilizzato non è stato implementato con opportuna funzione di integrazione automatica. La valutazione dello spettro è stata quindi eseguita utilizzando come immagine di riferimento l'immagine RM T2 assiale.

La presenza di cancro prostatico nella porzione periferica della prostata è stata valutata con la combinazione delle due metodiche RM - MRS 3D CSI secondo una scala di punteggio a 2 punti:

1) normale: omogenea iperintensità del segnale o immagini ipointense lineari, triangolari o nodulari nelle sequenze T2-pesate, rapporto creatina+colina/citrato $<0,75$;

2) cancro: immagini ipointense con rapporto tra creatina+colina/citrato maggiore di 2DS rispetto alla popolazione normale ovvero $>0,75$, colina aumentata, creatina ridotta o normale rispetto al rumore di fondo.

La quantificazione dell'aggressività del tumore è stata divisa in due gruppi: pazienti con adenocarcinoma con punteggio di Gleason basso [5-6] e pazienti con punteggio di Gleason alto [7-8-9]. Pazienti con rapporto creatina+colina/citrato $>0,75$ ed $<0,86$ sono stati considerati come affetti da adenocarcinoma di basso grado mentre Pazienti con colina maggiore di 2DS e/o creatina inferiore a 2DS rispetto al rumore di fondo e quelli con rapporto creatina+colina/citrato $>0,86$, con colina maggiore di 3DS e/o creatina inferiore a 3DS rispetto al rumore di fondo come affetti da tumore di alto grado.

obtained were analysed by the Functool 2 software (General Electric, USA) with an algorithm for reconstruction and visualisation of the parametric images of the concentration of metabolites in the prostate. This software also allows superimposition of the spectroscopic images on the axial anatomical imaging data. The metabolites choline, creatine and citrate were analysed considering the ratio between the areas of the respective concentrations. For each metabolite the area under the peak was rounded to the mean value of signal intensities in the frequency interval of the corresponding metabolite, since the software was not used with the appropriate automatic integration function. Spectral evaluation was then carried out by using the axial T2 MR image as a reference.

The presence of prostate cancer in the peripheral portion of the prostate was evaluated by combining the two methods (MR and 3D CSI MR spectroscopy) based on a 2-point scale:

1) normal: homogeneous signal hyperintensity or linear, triangular or nodular hypointensities in the T2-weighted sequences, creatine+choline/citrate ratio $<0,75$;

2) cancer: hypointensities with a creatine+choline/citrate ratio greater than 2SD as compared to the normal population, i.e. $>0,75$, elevated choline, reduced or normal creatine with respect to background noise.

The quantification of cancer aggressiveness was subdivided into two groups: patients with adenocarcinoma and a low Gleason score [5-6] and patients with a high Gleason score [7-9]. Patients with a creatine+choline/citrate ratio $>0,75$ and $<0,86$ were considered to be affected by low-grade adenocarcinomas whereas those with choline greater than 2SD and/or creatine lower than 2SD relative to background noise and those with a creatine+choline/citrate ratio $>0,86$, with choline greater than 3SD and/or creatine lower than 3SD relative to background noise were considered to have a high-grade cancer.

Finally, the effect of post-biopsy bleeding was evaluated both in MR and in combined RM + 3D MRS spectroscopy.

Histopathological review

All patients underwent a biopsy carried out before the MR scan in 28 cases and after it in 25 cases. Two biopsies were taken for each side (right and left) and level (apex, middle portion and base). In 31 of 53 patients the results of prostate MR and 3D CSI MRS were compared with the histological findings on material obtained from laparoscopic prostatectomy and in 22 of 53 patients on material obtained from multiple biopsy samples.

The excised prostate was coloured on its surface with Indian ink and fixed in formalin. The paraffin-embedded, haematoxylin-eosin-stained histological sections were sliced at 3-mm intervals from the prostate base to apex in a plane perpendicular to the longitudinal axis of the gland which was divided into right and left lobe on three levels: apex (A), middle portion (M) and base (B).

In all cases the histological examination considered the presence or absence of findings compatible with prostate adenocarcinoma and the cell differentiation assessed according to the Gleason score.

È stata infine valutata l'influenza del sanguinamento post-biopsia sia nella RM che nella combinazione RM + MRS 3D CSI.

Revisione istopatologica

Tutti i Pazienti sono stati sottoposti ad esame biptico eseguito in 28 casi prima ed in 25 casi dopo l'esame di RM. Sono stati eseguiti due prelievi biptici per ciascun lato (destra e sinistra) e livello (apice, porzione media e base). In 31 su 53 Pazienti i risultati della RM e della MRS 3D CSI della prostata sono stati confrontati con esame istologico eseguito su materiale ottenuto da prostatectomia laparoscopica e in 22 su 53 Pazienti tramite biopsia eseguita con prelievi multipli.

La prostata asportata è stata colorata in superficie con inchiostro di china e fissata in formalina. Le sezioni istologiche incluse nella paraffina e colorate con ematossilina-eosina, sono state effettuate con intervallo di 3 mm dalla base fino all'apice della prostata su un piano perpendicolare all'asse longitudinale della ghiandola che è stata divisa in lobo destro e sinistro su tre livelli: apice (A), porzione media (M) e base (B).

In tutti i casi l'analisi istologica ha tenuto conto della presenza o meno di reperti compatibili con adenocarcinoma prostatico e della differenziazione cellulare valutata secondo il punteggio di Gleason.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta calcolando i valori di sensibilità e specificità con il loro corrispondente intervallo di confidenza ($p < 0,05$), il valore predittivo positivo e il valore predittivo negativo. Per valutare l'esistenza di una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$) tra le accuratezze della sola RM e della RM combinata con la MRS 3D CSI è stato utilizzato il test di Mc Nemar.

Risultati

L'esame istologico ha rilevato la presenza di adenocarcinoma prostatico in 37 casi e di prostatite in 2 casi (aspecifica $n=1$; tubercolare $n=1$); nei rimanenti 14 casi non è stata rilevata alcuna alterazione a carico della porzione periferica della prostata.

La qualità degli esami morfologici è risultata buona o ottimale in tutti i casi.

La qualità degli esami spettroscopici è risultata buona-ottima in 38 casi, soddisfacente in 14 casi e scarsa in un caso.

La valutazione della RM secondo la scala morfologica sopradescritta ha fornito i seguenti punteggi: 1 in 6 casi, 2 in 12 casi, 3 in 19 casi, 4 in 12 casi e 5 in 4 casi. Nella individuazione di tessuto neoplastico in corrispondenza della porzione periferica della prostata con la RM è stata ottenuta sensibilità 76%, specificità 56%, accuratezza 70%, valore predittivo positivo 80% e valore predittivo negativo 50%, con 7 falsi positivi (fig. 1) e 9 falsi negativi.

La valutazione della RM combinata con la MRS 3D CSI secondo la scala sopradescritta a 2 livelli ha fornito i seguenti punteggi: 1 in 15 casi e 2 in 38 casi.

Nella individuazione di cancro in corrispondenza della porzione periferica della prostata con la RM combinata con

Statistical analysis

The statistical analysis was carried out by calculating sensitivity and specificity with corresponding confidence intervals ($p < 0.05$), and the positive and negative predictive values. In order to assess the existence of statistically significant differences ($p < 0.05$) between the accuracy of MR alone and combined with 3D CSI MRS, the Mc Nemar test was used.

Results

The histological examination revealed the presence of prostatic adenocarcinoma in 37 cases and of prostatitis in 2 cases (aspecific $n=1$; tuberculous $n=1$); in the remaining 14 cases no alteration of the prostate peripheral zone was found.

The quality of morphological examinations was good or excellent in all cases. The quality of spectroscopic examinations was good-excellent in 38 cases, satisfactory in 14 cases and poor in 1 case. The MR assessment based on the morphological scale described above yielded the following scores: 1 in 6 cases, 2 in 12 cases, 3 in 19 cases, 4 in 12 cases, and 5 in 4 cases. In the identification of neoplastic tissue in the peripheral zone of the prostate with MR the following values were obtained: sensitivity 76%, specificity 56%, accuracy 70%, positive predictive value 80%, and negative predictive value 50%, with 7 false positives (fig. 1) and 9 false negatives.

The combined MR - 3D CSI MRS evaluation according to the 2-level scale described above gave the following scores: 1 in 15 cases and 2 in 38 cases.

In the identification of cancer in the peripheral portion of the prostate by MR combined with 3D CSI MRS (fig. 2) the following values were obtained: sensitivity 95%, specificity 81%, accuracy 91%, positive predictive value 92%, and negative predictive value 87%, with 3 false positives and 2 false negatives. The McNemar test showed no significant differences between the accuracy values of the two methods ($\chi^2=0.26$; $p=0.60$).

Twenty-two out of 28 patients undergoing an MR scan after biopsy showed some bleeding in the T1-weighted sequence (score 1 in 5, 2 in 9, and 3 in 8 cases) (fig. 3). Eight cases with bleeding in the peripheral zone of the prostate who were classified as dubious or negative at MR (score 2 in 2 cases and score 3 in 6 cases) were re-classified correctly thanks to 3D CSI MRS. Eleven cases with haemorrhage were classified correctly by both MR and 3D CSI MRS: 10 of these were positive and 1 negative to adenocarcinoma. In 1 case with bleeding both MR and 3D CSI MRS were negative for adenocarcinoma whereas the post-operative histology was positive.

Of the 37 adenocarcinomas, 19 presented a high Gleason score [7-9], indicating poor differentiation and high grade, and 18 a low score [5-6], indicating greater differentiation and lower grade. Both low and high Gleason-score cancers showed an increase in the choline concentration peak at 3D CSI MRS. A marked reduction ($n=9$) or absence ($n=4$) of the citrate concentration peak was demonstrated at 3D CSI

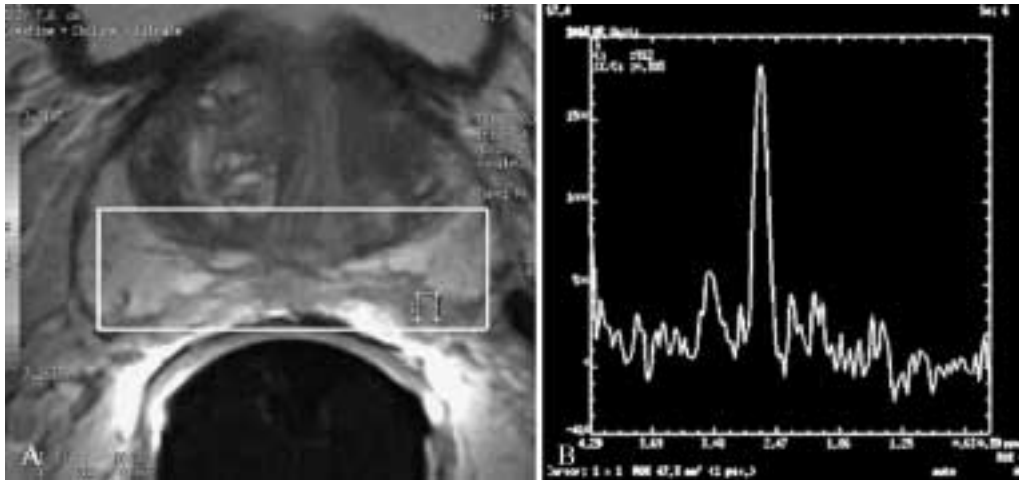


Fig. 1. — Sequenza RM FSE T2-pesata con bobina endorettale sul piano assiale (A) e Spettro RM ottenuto in corrispondenza della porzione periferica del lobo sinistro della prostata (B). Zona di ipointensità di segnale (punteggio RM: 3) in corrispondenza della porzione periferica del lobo sinistro della prostata (A) caratterizzata da uno spettro normale (B) ovvero bassa concentrazione di colina ed alta concentrazione di citrato. Tale reperto è stato confermato dall'esame bioptico.

Axial T2-weighted FSE MR sequence obtained with an endorectal coil (A) and MR spectrum for the left peripheral portion (B) of the prostate. Area of signal hypointensity (MR score: 3) in the left peripheral portion (A) with a normal spectrum (high citrate concentration and low choline concentration) (B). These findings were confirmed by biopsy.

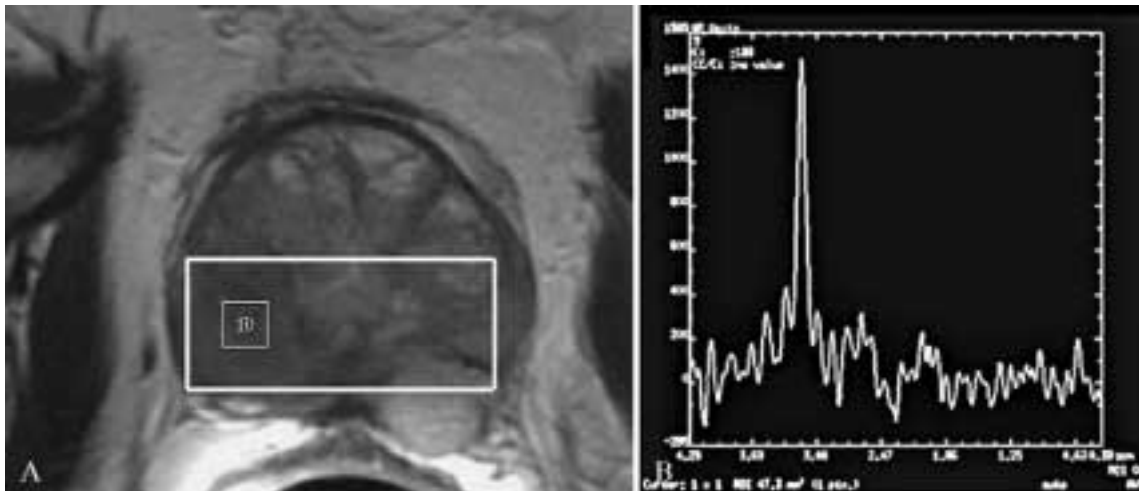


Fig. 2. — Sequenza RM FSE T2-pesata con bobina endorettale sul piano assiale (A) e Spettro RM ottenuto in corrispondenza della porzione periferica del lobo destro della prostata (B). Nodulo ipointenso (punteggio RM: 5) in corrispondenza della porzione periferica del lobo destro della prostata con segni di penetrazione capsulare (A); lo spettro RM dimostra un'alta concentrazione di colina ed una bassissima concentrazione di citrato, indice della presenza di tessuto neoplastico (B). Tale reperto è stato confermato dall'esame bioptico: tumore ad alto grado di malignità (Gleason 9).

Axial T2-weighted FSE MR sequence with endorectal coil (A) and MR spectrum in the right peripheral portion (B) of the prostate. Hypointense nodule (MR score: 5) in the right peripheral portion with capsular penetration (A); the MR spectrum demonstrated elevated choline and reduced citrate, a pattern consistent with high grade cancer (B). These findings were confirmed by biopsy: high grade (Gleason 9) cancer.

la MRS 3D CSI (fig. 2) è stata ottenuta sensibilità 95%, specificità 81%, accuratezza 91%, valore predittivo positivo 92% e valore predittivo negativo 87%, con 3 falsi positivi e 2 falsi negativi. Il Test di Mc Nemar non ha dimostrato significative differenze tra i valori di accuratezza registrati dalle due metodiche ($\chi^2=0,26$; $p=0,60$).

MRS in the cancers with a high Gleason score. Normal citrate levels were found in all cancers with a low Gleason score ($n=18$) (figg. 4 and 5). Eight out of 18 patients with low Gleason scores presented a creatine+choline/citrate ratio >0.75 and <0.86 , and 12/19 patients with a high Gleason score had a creatine+choline/citrate ratio >0.86 .

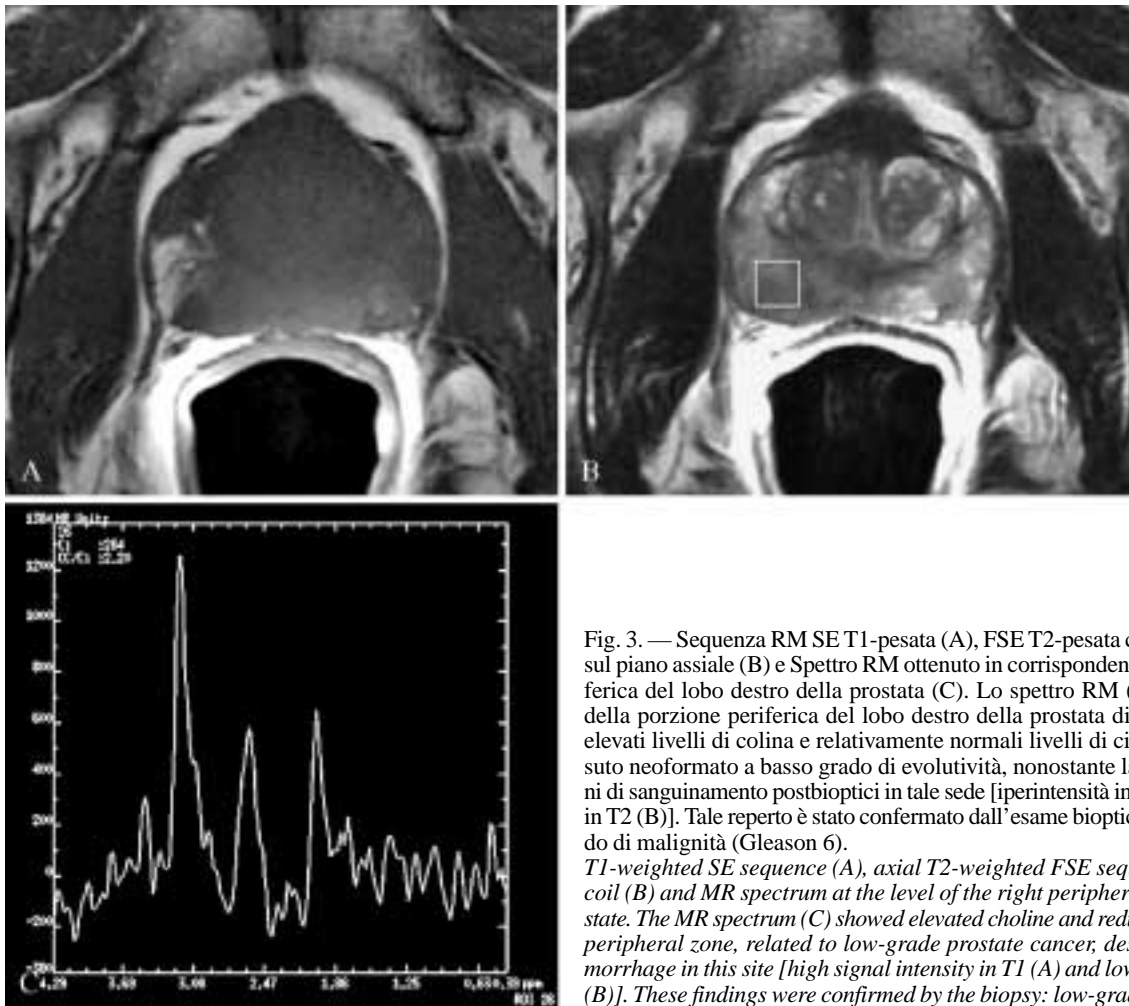


Fig. 3. — Sequenza RM SE T1-pesata (A), FSE T2-pesata con bobina endorettale sul piano assiale (B) e Spettro RM ottenuto in corrispondenza della porzione periferica del lobo destro della prostata (C). Lo spettro RM (C) in corrispondenza della porzione periferica del lobo destro della prostata dimostra la presenza di elevati livelli di colina e relativamente normali livelli di citrato, da riferire a tessuto neoformato a basso grado di evolutività, nonostante la presenza di fenomeni di sanguinamento postbiopici in tale sede [iperintensità in T1 (A) ed ipointensità in T2 (B)]. Tale reperto è stato confermato dall'esame biopistico: tumore a basso grado di malignità (Gleason 6).

T1-weighted SE sequence (A), axial T2-weighted FSE sequence with endorectal coil (B) and MR spectrum at the level of the right peripheral zone (C) of the prostate. The MR spectrum (C) showed elevated choline and reduced citrate in the right peripheral zone, related to low-grade prostate cancer, despite post-biopsy haemorrhage in this site [high signal intensity in T1 (A) and low signal intensity in T2 (B)]. These findings were confirmed by the biopsy: low-grade (Gleason 6) cancer.

In 22 su 28 pazienti che hanno eseguito l'esame RM dopo la biopsia, sono stati rilevati fenomeni emorragici nella sequenza T1-pesata (punteggio 1 in 5, 2 in 9 e 3 in 8 casi) (fig. 3).

Otto casi con fenomeni emorragici nella porzione periferica della prostata classificati alla RM come dubbi o negativi (punteggio 2 in 2 casi e punteggio 3 in 6 casi), sono stati riclassificati correttamente con la MRS 3D CSI. Undici casi con emorragia sono stati classificati correttamente sia alla RM sia alla MRS 3D CSI: di questi 10 erano positivi per adenocarcinoma e 1 negativo. In 1 caso con emorragia sia la RM sia la MRS 3D CSI sono risultate negative per la presenza di adenocarcinoma mentre l'esame istologico post-operatorio è risultato positivo.

Dei 37 adenocarcinomi, 19 presentavano un punteggio di Gleason alto [7-9], indice di scarsa differenziazione e di elevata aggressività, e 18 un punteggio basso [5-6], indice di maggiore differenziazione e minore aggressività. Sia i tumori con Gleason basso che quelli con Gleason alto presentavano alla MRS 3D CSI un innalzamento del picco relativo alla concentrazione della colina. Marcata riduzione (n=9) o assenza (n=4) del picco relativo alla concentrazione del citrato è stata rilevata alla MRS 3D CSI nei tumori con punteggio di

Discussion

The current imaging methods have some limits in localising and identifying prostate cancer. TRUS misses 8-30% of palpable lesions at rectal exploration and also has a high rate of false positives given that only 20% of hypoechogenic lesions are malignant [8, 21-22].

Endorectal-coil MR has shown a high sensitivity (91%), significantly higher than TRUS, but a low specificity (27%) in identifying prostate cancer [7], as the diagnosis is based on the finding of signal hypointensity in T2-weighted sequences, which is non specific and can also be detected with post-biopsy haemorrhage, prostatitis, intraglandular dysplasia and heterotopic nodules due to benign prostatic hyperplasia [6-8, 13, 23]. MR spectroscopy is the only non-invasive method capable of quantifying chemical substances in the body. A number of in vitro [24-26] and, recently, also in vivo studies [14-16] found high choline levels and low citrate levels in the areas affected by prostate carcinoma; these values were found to be significantly different from those measured in the normal peripheral area and in the nodules of benign prostatic hyperplasia. Low citrate concentrations

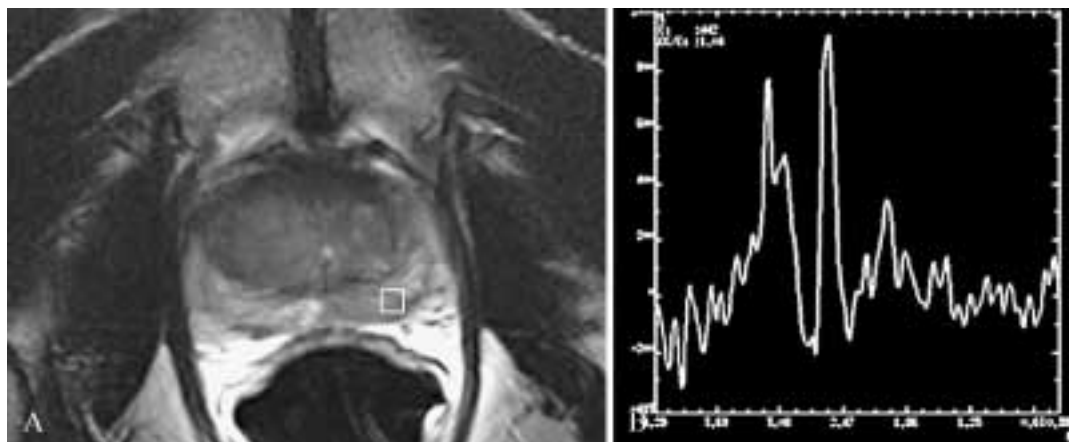


Fig. 4. — Sequenza RM FSE T2-pesata con bobina endorettale sul piano assiale (A) e Spettro RM ottenuto in corrispondenza della porzione periferica del lobo sinistro della prostata (B). Zona di ipointensità di segnale (punteggio RM: 3) in corrispondenza della porzione periferica del lobo sinistro della prostata (A); lo spettro RM (B) dimostra elevata concentrazione di colina e normale concentrazione di citrato, indice della presenza di un tessuto neoformato a basso grado di malignità. Tale reperto è stato confermato dall'esame biotico: tumore a basso grado di malignità (Gleason 5).

Axial T2-weighted FSE MR sequence with endorectal coil (A) and MR spectrum in the left peripheral zone (B). Area of signal hypointensity (MR score: 3) in the left peripheral zone (A); at the same level, the MR spectrum demonstrated high choline and normal citrate, a pattern consistent with low-grade cancer. These findings were confirmed by biopsy: low-grade (Gleason 5) cancer.

Gleason alto; livelli di citrato normali sono stati rilevati in tutti i tumori con punteggio di Gleason basso (n=18) (figg. 4, 5). Otto su 18 pazienti con Gleason basso presentavano un rapporto creatina+colina/citrato $>0,75$ ed $<0,86$ e 12/19 Pazienti con Gleason alto presentavano un rapporto creatina+colina/citrato $>0,86$.

Discussione

Le attuali metodiche di immagine hanno dei limiti nella localizzazione ed individuazione del tumore della prostata. Gli USTR non individuano l'8-30% delle lesioni palpabili all'esplorazione rettale ed hanno inoltre un'elevata percentuale di falsi positivi dal momento che solo il 20% delle lesioni ipocogene sono maligne [8, 21, 22].

La RM con bobina endorettale ha dimostrato elevata sensibilità (91%), significativamente superiore all'USTR, ma bassa specificità (27%) nella individuazione del tumore della prostata [7], in quanto la diagnosi si basa sul reperto di ipointensità di segnale nelle sequenze T2-pesate, reperto aspecifico che si può rilevare anche in presenza di emorragie post-biopsia, prostatiti, displasia intraghiandolare e noduli eterotopici di iperplasia prostatica benigna [6-8,13,23]. La Spettroscopia a RM è l'unica metodica non invasiva che permette di individuare quantitativamente le sostanze chimiche contenute nell'organismo. Diversi studi in vitro [24-26] e recentemente anche in vivo [14-16] hanno dimostrato elevati livelli di colina e bassi livelli di citrato nelle regioni affette da carcinoma prostatico; tali valori sono risultati significativamente diversi rispetto a quelli riscontrati a livello della porzione periferica normale e ai noduli di iperplasia prostatica benigna. Basse concentrazioni di citrato sono in relazione alle modificazioni della funzione cellulare e dell'architettura tissutale in quanto le cellule neoplastiche possiedono mino-

are related to changes in cellular function and tissue architecture since neoplastic cells have a reduced ability to synthesise citrate and the normal glandular epithelium is replaced by neoplastic tissue [27]. High concentrations of choline, a component of cell membranes, are detected in prostate cancer as a result of the disorderly proliferation of cancer membranes [28].

In a study on 53 patients with biopsy-proven prostate cancer undergoing radical prostatectomy, Scheidler et al [16] found a 79% specificity with MR alone, whereas specificity increased to 87% with the combination of Mr and MR spectroscopy. Our study as well showed an improvement in the sensitivity, specificity and accuracy in the identification of peripheral prostate cancer by combining MR with 3D CSI MRS. The data obtained were sensitivity 95%, specificity 81%, accuracy 91%, as against a sensitivity of 76%, a specificity of 56% and an accuracy of 70% with MR alone.

Although the difference between the accuracy of MR alone and of MR combined with 3D CSI MRS was not statistically significant, we believe that the latter technique is extremely useful in interpreting the morphological data: the combination of the two methods allowed us to correctly re-classify 9 of the 19 dubious cases (score=3) at MR alone, 7 of the 12 probably normal cases (score=2) and of 1 of the 6 certainly normal cases (score=1), defining them as neoplastic in 12 cases and non-neoplastic in 5 cases.

Of the two false negatives, in one case the tumour was located at the apex and was not covered by the spectroscopic volume, whereas the other was a small-sized neoplastic mass (diameter less than 1 cm) with a low Gleason score (3+3 = 6); this case also showed haemorrhage in the T1-weighted sequence.

In one of the three false positives, a large hyperplastic nodule compressed the peripheral portion of the prostate

re capacità di sintetizzare citrato e l'epitelio ghiandolare normale viene sostituito da tessuto neofornato [27]. Eelevate concentrazioni di colina, componente delle membrane cellulari, si rilevano nel tumore della prostata per moltiplicazione disordinata delle membrane tumorali [28].

In uno studio su 53 Pazienti con tumore prostatico provato biotticamente e successivamente sottoposti a prostatectomia radicale, Scheidler *et al.* [16] hanno registrato solo con l'esame morfologico una specificità del 79% mentre abbinandolo all'esame Spettroscopico la specificità è salita all'87%. Anche nella nostra esperienza abbiamo rilevato un miglioramento della sensibilità, della specificità e della accuratezza nella individuazione di cancro in corrispondenza della porzione periferica della prostata con la RM combinata con la MRS 3D CSI; i dati ottenuti sono stati i seguenti: sensibilità 95%, specificità 81%, accuratezza 91%, mentre con la sola RM sono state rilevate rispettivamente sensibilità 76%, specificità 56% ed accuratezza 70%.

Nonostante la differenza tra l'accuratezza della sola RM e della RM combinata con la MRS 3D CSI non sia risultata statisticamente significativa riteniamo che la MRS 3D CSI sia estremamente utile nella interpretazione dei dati morfologici: infatti la combinazione delle due metodiche ha consentito di riclassificare correttamente 9 dei 19 casi dubbi (punteggio=3) alla sola RM, 7 dei 12 casi probabilmente normali (punteggio=2) e 1 dei 6 casi sicuramente normali (punteggio=1), definendoli neoplastici in 12 casi e non neoplastici in 5 casi.

Dei due falsi negativi, in un caso il tumore era localizzato in sede apicale non coperto dal volume spettroscopico, mentre l'altro era un focus neoplastico di piccole dimensioni (diametro inferiore ad 1 cm) e presentava basso Gleason (3+3=6); peraltro in questo caso erano presenti fenomeni emorragici nella sequenza T1-pesata.

In uno dei tre falsi positivi, la contaminazione dei picchi da parte di un voluminoso nodulo di iperplasia che determinava fenomeni compressivi sulla porzione periferica della prostata non ha permesso di interpretare correttamente lo spettro nella regione di ipointensità nella sequenza T2-pesata localizzata nella porzione periferica compressa.

Nel secondo falso positivo in cui la porzione periferica della prostata risultava diffusamente ipointensa nella sequenza T2-pesata e la MRS 3D CSI dimostrava aumento della concentrazione di colina, la biopsia ha dimostrato trattarsi di prostatite.

Nel terzo falso positivo l'alterazione del rapporto creatina+colina/citrato era localizzata a livello della zona periferica periuretrale: in tale sede è frequente un aumento dei livelli di colina anche in prostate normali [15].

Le modificazioni post-biottiche rappresentano una delle cause più frequenti di falsi positivi a causa del basso segnale del sangue nelle sequenze T2 il che può causare una sovrastima del volume tumorale o dell'estensione extracapsulare [13]. Kaji Y *et al.* [29] hanno dimostrato che la RM combinata con la MRS 3D CSI migliora rispetto alla sola RM l'individuazione del tumore della prostata nei Pazienti in cui sono presenti fenomeni emorragici post-biottici. Nella nostra esperienza le modificazioni post-biottiche non hanno influenzato in maniera significativa le decisioni diagnostiche. Otto casi con fenomeni emorragici nella porzione periferica della prostata classificati alla RM come dubbi o negativi (pun-

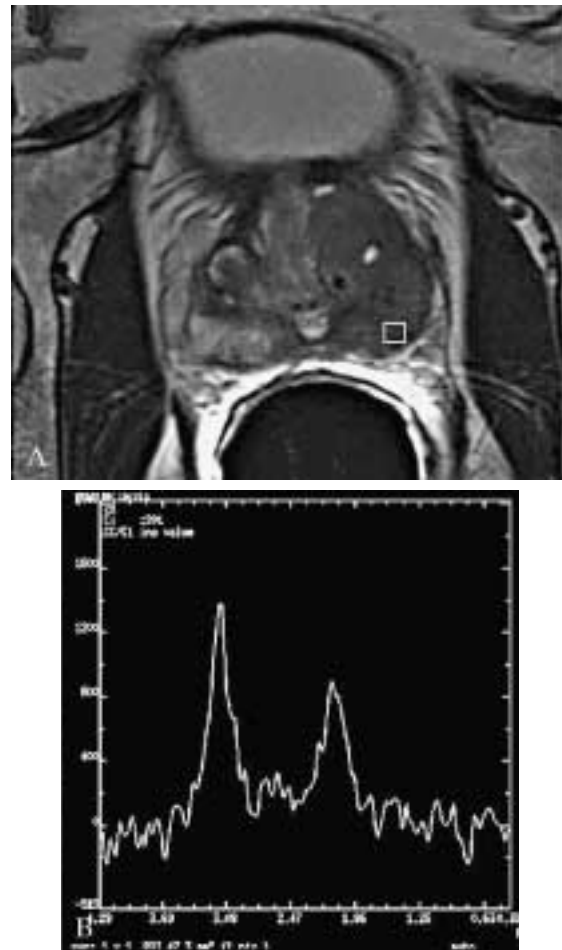


Fig. 5. — Sequenza RM FSE T2-pesata con bobina endorettale sul piano assiale (A) e Spettro RM ottenuto in corrispondenza della porzione periferica del lobo sinistro della prostata (B). Zona di ipointensità di segnale (punteggio RM: 4) in corrispondenza della porzione periferica del lobo sinistro della prostata (A); l'esame di spettroscopia (B) dimostra elevata concentrazione della colina e assenza del picco del citrato in accordo con carcinoma prostatico ad alto grado di malignità. Tale reperto è stato confermato dall'esame biottico (Gleason 8).

Axial T2-weighted FSE MR sequence with endorectal coil (A) and MR spectrum in the left peripheral zone (B). Area of decreased signal intensity (MR score: 4) in the left peripheral portion of the prostate (A); spectroscopy (B) shows elevated choline and low citrate concentration, a pattern consistent with high-grade prostate cancer (B). These findings were confirmed by biopsy - Gleason 8.

contaminating the peaks and preventing correct interpretation of the spectrum in the area of hypointensity seen in the T2-weighted sequence. In the second false positive in which the peripheral zone of the prostate appeared diffusely hypointense in the T2-weighted sequence and the 3D CSI MRS showed an increased concentration of choline, the biopsy demonstrated prostatitis. In the third false positive the altered the creatine+choline/citrate ratio was located at the level of the periurethral peripheral zone, a site that shows elevated choline even in normal prostates [15].

Post-biopsy modifications represent one of the most frequent causes of false positives because of the low blood

teggio 2 in 2 casi e punteggio 3 in 6 casi), sono stati riclassificati correttamente con la MRS 3D CSI. Undici casi con emorragia sono stati classificati correttamente sia alla RM sia alla MRS 3D CSI: di questi 10 erano positivi per adenocarcinoma e 1 negativo. In 1 caso con emorragia sia la RM che la MRS 3D CSI sono risultate negative per la presenza di adenocarcinoma mentre l'esame istologico post-operatorio è risultato positivo. In 2 casi con fenomeni emorragici sia la RM che la MRS 3D CSI sono risultate positive per adenocarcinoma mentre all'esame istologico post biotico sono risultati essere uno un nodulo di iperplasia eterotopica e l'altro una prostatite.

Recenti studi [16, 30] hanno valutato la possibilità di stabilire una correlazione tra l'aggressività della neoplasia, valutata in base al punteggio di Gleason e livelli di concentrazione della colina e del citrato nella regione neoplastica. Nella nostra esperienza sia i tumori con Gleason basso che quelli con Gleason alto presentavano alla MRS 3D CSI un innalzamento del picco relativo alla concentrazione della colina, senza poter stabilire una soglia tra i due gruppi. Marcata riduzione (n=9) o assenza (n=4) del picco relativo alla concentrazione del citrato è stata rilevata alla MRS 3D CSI in 13/19 tumori con punteggio di Gleason alto; livelli di citrato normali sono stati rilevati in tutti i tumori con punteggio di Gleason basso (n=18). Questi risultati sono in accordo con quelli di altri autori [30] che hanno registrato una marcata riduzione, fino all'assenza, del picco relativo al citrato nei casi di tumori con Gleason alto e una minore riduzione di tale picco nei tumori con Gleason basso: un dato questo da mettere in relazione verosimilmente alla minore presenza di strutture ghiandolari (grandi produttrici di citrato) nei tumori scarsamente differenziati. Peraltro i reperti negli studi preliminari di Vigneron *et al.* [30] suggeriscono che piccoli tumori di basso grado possono non essere rilevati con la MRS 3D CSI dal momento che la severità delle alterazioni dei metaboliti si correla con l'aggressività del tumore. Non abbiamo invece riscontrato una correlazione tra rapporto creatina+colina/citrato e Gleason; infatti soltanto 8/18 pazienti con Gleason basso presentavano un rapporto creatina+colina/citrato $>0,75$ ed $<0,86$ e 12/19 Pazienti con Gleason alto presentavano un rapporto creatina+colina/citrato $>0,86$.

Un limite di questo studio è rappresentato dal fatto che i reperti RM e MRS CSI 3D sono stati confrontati in un gruppo di pazienti con esame istologico ottenuto dopo prostatectomia radicale ed in un altro gruppo con esame istologico di campioni ottenuti con ago-biopsia; nonostante l'ago-biopsia fosse stata eseguita in modo accurato con campionamenti multipli, non rappresenta il gold standard dal momento che, com'è noto, i tumori di piccole dimensioni possono sfuggire al prelievo.

Conclusioni

I risultati ottenuti in questo studio si aggiungono a quelli fino ad ora pubblicati dai pochi gruppi di ricerca che sino ad ora si sono occupati di MRS 3D CSI della prostata, dimostrando la validità dei software dedicati alla spettroscopia della prostata attualmente in commercio e quindi la potenziale utilità clinica delle informazioni metaboliche che, se valutate in combinazione con l'esame morfologico, permettono di

signal in T2 sequences, which may cause an overestimate of the cancer volume or of the extracapsular extension [13]. Kaji Y et al [29] demonstrated that MR combined with 3D CSI MRS improves, as compared to MR alone, the identification of prostate cancer in patients with post-biopsy haemorrhage. In our experience post-biopsy changes did not significantly affect the diagnostic decisions. Eight cases with bleeding in the peripheral zone of the prostate which were classified as dubious or negative at MR (score 2 in 2 cases and score 3 in 6 cases), were re-classified correctly with the 3D CSI MRS. Eleven cases with bleeding were classified correctly both with MR and with 3D CSI MRS: 10 of these were positive and 1 was negative for adenocarcinoma. In 1 case with bleeding both MR and 3D CSI MRS were negative owing to the presence of adenocarcinoma, whereas the histological post-operative examination was positive. In 2 cases with bleeding, both MR and 3D CSI MRS were positive for adenocarcinoma, while the post-biopsy histological examination showed that one was a heterotopic hyperplasia nodule and the other was prostatitis.

Recent studies [16, 30] have assessed the possibility of establishing a correlation between the aggressiveness of the cancer, as assessed with the Gleason scores, and the concentration levels of choline and citrate in the neoplastic region. In our experience, both low and high Gleason-score cancers showed an increased peak of choline concentration at 3D CSI MRS, without being able to determine a threshold between the two groups. Marked reduction (n=9) or absence (n=4) of the citrate concentration peak was found at 3D CSI MRS in the 13/19 cancers with a high Gleason score. Normal citrate levels were found in all cancers with a low Gleason score (n=18). These results are consistent with those obtained by other authors [30] who found a marked reduction, even disappearance, of the citrate peak in high Gleason-score tumours and a smaller reduction of this peak in low Gleason-score tumours: a fact which is probably related to the presence of fewer glandular structures (great producers of citrate) in poorly differentiated tumours. However, the findings of the preliminary studies by Vigneron et al [30] suggest that small low-grade tumours may go undetected by 3D CSI MRS since the severity of metabolite alterations correlates with tumour aggressiveness. Conversely, we found no correlation between the creatine+choline/citrate ratio and the Gleason score. Only 8/18 patients with a low Gleason score presented a creatine+choline/citrate ratio $>0,75$ and $0,86$, and 12/19 patients with a high Gleason score showed a creatine+choline/citrate ratio $>0,86$.

One limit of this study is that the MR and CSI 3D MRS findings were compared with the histological examination obtained after radical prostatectomy in one group of patients and with the histological examination of biopsy samples in another group. Although the needle-biopsy was carried out accurately with multiple passes, it cannot be regarded as a gold standard as small-sized tumours may be missed.

Conclusions

The results obtained in this study together those published by the few groups that have investigated prostate 3D CSI MRS demonstrate the value of current prostate spectroscopy

rilevare con elevata sensibilità e specificità le neoplasie in corrispondenza della porzione periferica delle prostata. Peraltroneanche con la MRS 3D CSI è possibile individuare piccoli foci neoplastici nella porzione periferica né localizzazioni di tumore della prostata in corrispondenza della porzione centrale della ghiandola. Sulla base della nostra esperienza, noi riteniamo che il tempo di impiego ed i costi aggiuntivi di un esame spettroscopico siano giustificati alla luce dei risultati ottenuti nella individuazione del cancro della prostata, in termini di sensibilità e soprattutto di specificità; in particolare riteniamo che una possibile indicazione all'uso della MRS 3D CSI possa essere l'individuazione, in Pazienti con elevato sospetto di tumore della prostata e precedente biopsia negativa, di aree che presentano un'alterata concentrazione dei metaboliti in modo da guidare l'esecuzione di una nuova indagine biotica su tali aree.

Ringraziamenti: si ringrazia per la collaborazione e per la preparazione del materiale fotografico Dino D'Amico, Stefano Caprasecca e Piero Ghedin.

software and the potential clinical usefulness of metabolic data which, if assessed in combination with the morphological information, are able to identify to a high degree of sensitivity and specificity cancers of the peripheral portion of the prostate. On the other hand, even 3D CSI MRS misses small neoplastic masses in the peripheral portion or cancers in the central portion of the prostate. On the basis of our experience, we believe that the additional cost and time of spectroscopy are justified in the light of the method's sensitivity and specificity in identifying prostate cancer. In particular, we believe that the use of 3D CSI MRS could be indicated for the identification of areas of altered metabolite concentration in patients with a strong suspicion of prostate cancer and previous negative biopsy so as to guide the performance of a new biopsy.

Acknowledgements: We thank Dino D'Amico, Stefano Caprasecca and Piero Ghedin for their co-operation and for preparing the photographic material.

Bibliografia/References

- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 50: 7-33, 2000.
- Aihara M, Wheeler TM, Ohori M, Scardino PT: Heterogeneity of prostate cancer in radical prostatectomy specimens. *Urology* 43: 60-67, 1994.
- Waterbor JW, Bueschen AJ: Prostate cancer screening (United States). *Cancer Causes Control* 6: 267-274, 1995.
- Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 47: 5-27, 1997.
- Chodak GW, Thisted RS, Gerber GS *et al*: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 330: 242-248, 1994.
- Presti JC, Hricak H, Narayan PA *et al*: Local staging of prostatic carcinoma: comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging. *AJR* 166:103-108, 1996.
- Jager GJ, Ruijter ET, Van de Kaa CA *et al*: Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR* 166: 845-852, 1996.
- Hricak H, White S, Vigneron D *et al*: Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal - pelvic phased-array coils. *Radiology* 193:703-709, 1994.
- Schiebler M, Schnell MD, Pollack HM *et al*: Current role of MR imaging in the staging of adenocarcinoma of the prostate. *Radiology* 189: 339-352, 1993.
- Sommer FG, Nghiem HV, Herfkens R *et al*: Determining the volume of prostatic carcinoma: value of MR imaging with an external-array coil. *AJR* 161: 81-86, 1993.
- Schiebler M, Tomaszewskij JE, Bezz M *et al*: Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: correlation with high-resolution MR and histopathologic findings. *Radiology* 172: 131-137, 1989.
- Schnall MD, Imai Y, Tomaszewski J *et al*: Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MR imaging. *Radiology* 178: 797-802, 1991.
- White S, Hricak H, Forstner R *et al*: Prostate cancer: effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images. *Radiology* 195: 385-390, 1995.
- Kurhanewicz J, Vigneron DB, Nelson SJ *et al*: Citrate as an in vivo marker to discriminate prostate cancer from benign prostatic hyperplasia and normal prostate peripheral zone: detection via localized proton spectroscopy. *Urology* 45: 459-466, 1995.
- Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H *et al*: Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm3) spatial resolution. *Radiology* 198: 795-805, 1996.
- Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB *et al*: Prostate Cancer: Localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging-clinicopathologic study. *Radiology* 213: 473-480, 1999.
- Yu K, Scheidler J, Hedvig Hricak *et al*: Prostate Cancer: Prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 213: 481-488, 1999.
- Coakley FV, Kurhanewicz J, Lu Y *et al*: Prostate cancer tumor volume: measurement with endorectal MR and MR spectroscopic imaging. *Radiology* 223: 91-97, 2002.
- Pickett B, Pirzkall J, Kurhanewicz J *et al*: Radiosurgical intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 48: 138, 2000.
- Mueller-Lisse UG, Swanson MG, Vigneron DB *et al*: Hormone ablation of localized prostate cancer: time-dependent therapy effects on prostate metabolism detected by 3D 1H MR spectroscopy. *Magn Reson Med* 46: 49-57, 2001.
- Lee F, Torp-Pedersen S, Littrup PJ *et al*: Hypoechoic lesions of the prostate: clinical relevance of tumor size, digital rectal examination, and prostate-specific antigen. *Radiology* 170: 29-32, 1989.
- Olsson C: Prostatic cancer. *Kidney Int* 43: 955-965, 1993.
- Quint LE, Van Erp JS, Bland PH *et al*: Carcinoma of the prostate: MR images obtained with body coils do not accurately reflect tumor volume. *AJR* 156: 511-516, 1991.
- Yacoe ME, Sommer G, Peehl D: In vitro proton spectroscopy of normal and abnormal prostate. *Magn Reson Med* 19: 429-438, 1991.
- Cornel EB, Heerschap A, Smits GA *et al*: Magnetic resonance spectroscopy detects metabolic differences between seven Dunning rat prostate tumor sublines with different biological behavior. *Prostate* 25: 19-28, 1994.
- Cornel EB, Smits GA, Oosterhof GO *et al*: Characterization of human prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and normal prostate by in vitro 1H and 31P magnetic resonance spectroscopy. *J Urol* 150: 2019-24, 1993.
- Costello LC, Franklin RB: Concepts of citrate production and secretion by prostate. 1. Metabolic relationships. *Prostate* 18: 25-46, 1991.
- Aboagye EO, Bhujwala ZM: Malignant transformation alters membrane choline phospholipid metabolism of human mammary epithelial cells. *Cancer Res* 59: 80-84, 1999.
- Kaji Y, Kurhanewicz J, Hricak H *et al*: Localizing prostate cancer in the presence of postbiopsy changes on MR Spectroscopy imaging. *Radiology* 206: 785-790, 1998.
- Vigneron DB, Males R, Noworolski S *et al*: 3D MRSI of prostate cancer: correlation with histologic grade (abstr) In: Proceedings of the Sixth Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Berkeley, Calif: International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 1998.

Dott. Emanuele Casciani
Servizio TC-RM - I Clinica Medica -
Policlinico Umberto I -
V.le del Policlinico 155 - 00161 Rome
Tel. 064959323-0649970774
E-mail: emanuelecasciani@hotmail.com