

## Magnetic resonance imaging of the prostate with spectroscopic imaging using a surface coil. Initial clinical experience

### *Risonanza magnetica della prostata con imaging spettroscopico mediante bobina di superficie. Esperienza clinica iniziale*

G. Manenti • E. Squillaci • M. Carlini • S. Mancino • M. Di Roma • G. Simonetti

Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radiologia Interventistica, Università di Roma "Tor Vergata", Policlinico, Viale Oxford 81, I-00133 Rome, Italy

Correspondence to: E. Squillaci, Tel.: +39-062-0902401, Fax: +39-062-0902404, e-mail: ettoresquillaci@tiscali.it

Received: 7 February 2005 / Accepted: 12 September 2005

#### Abstract

**Purpose.** The purpose of this study was to evaluate the diagnostic ability of proton magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI) in the detection and localisation of prostate cancer, prospectively compared with histopathologic findings.

**Materials and methods.** Magnetic resonance imaging (MRI) and MRSI were performed on 39 patients with prostate-specific antigen (PSA) levels greater than 4 ng/ml and suspicious findings at trans-rectal ultrasound (TRUS). All patients underwent a TRUS ten-core biopsy within 30 days according to a subdivision of the prostate into octants. All studies were interpreted by a dedicated radiologist who reported the areas of interest as normal, equivocal or suspicious on MRI. At MRSI, cancer was defined as possible if the ratio of choline plus creatine to citrate exceeded mean normal peripheral zone values by two standard deviations (SD) or as definite if that ratio exceeded the normal value by three SD. MRI and MRSI findings were spatially correlated with findings obtained from individual biopsy sites.

**Results.** MRI and MRSI alone had sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and diagnostic accuracy in the detection of prostate cancer equal to 85%, 75%; 53%, 89%; 65%, 88%; 77%, 74%; and 69%, 79%, respectively. These values were 70%, 89%, 88%, 74% and 79% when MRI and MRSI were combined. Site-by-site analysis of MRI and MRSI findings and biopsy results yielded no significant correlation.

**Conclusions.** The combination of MRSI and MRI provides a significantly higher specificity in the detection of tumours as compared with MRI alone and can be recommended as a problem-solving modality before biopsy in patients with high PSA levels and suspicious TRUS.

**Key words** Prostate • Prostatic neoplasm • Biopsy • Magnetic resonance imaging • Magnetic resonance spectroscopy imaging

#### Riassunto

**Obiettivo.** Valutare l'abilità diagnostica della spettroscopia dell'idrogeno con risonanza magnetica (RMsp) nella individuazione e localizzazione del tumore prostatico confrontata prospetticamente con il dato istopatologico.

**Materiali e metodi.** Trentanove pazienti con valori di antigene specifico prostatico (PSA) superiori a 4 ng/ml e reperti sospetti all'ecografia transrettale (TRUS) sono stati sottoposti ad imaging morfologico con risonanza magnetica (RM) e a RMsp. Tutti i pazienti sono stati sottoposti entro 30 giorni ad un prelievo di 10 campioni biotici sotto guida TRUS secondo una suddivisione in ottanti della prostata. Tutti i dati sono stati valutati da un radiologo dedicato che ha classificato le aree di interesse alla RM come normali, equivocate o sospette. Alla RMsp la presenza di tumore è stata definita come possibile se il rapporto tra colina più creatina su citrato era maggiore di 2 DS rispetto al valore medio della zona periferica normale o certa se tale rapporto superava di 3 DS quello normale. I risultati della RM e della RMsp sono stati correlati spazialmente con i risultati ottenuti dai singoli siti biotici.

**Risultati.** La RM e la RMsp singolarmente hanno evidenziato sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo e accuratezza diagnostica per l'individuazione del cancro prostatico del 85%, 75% e 53%, 89% e 65%, 88% e 77%, 74% e 69%, 79% rispettivamente. Questi valori diventavano 70%, 89%, 88%, 74% e 79% quando la RM e la RMsp erano combinate. L'analisi sito per sito dei risultati della RM, della RMsp e dei prelievi biotici non ha evidenziato una correlazione significativa. **Conclusioni.** L'aggiunta della RMsp alla RM permette una significativa più alta specificità nell'individuazione del tumore rispetto alla sola RM e può essere indicata come modalità risolutiva prima della biopsia nei pazienti con elevati valori di PSA ed ecografia transrettale (TRUS) sospetta.

**Parole chiave** Prostata • Neoplasia prostatica • Biopsia • Risonanza magnetica • Spettroscopia con risonanza magnetica

## Introduction

The growing incidence of prostate cancer, together with an increasing ageing population in the Western world, has made prostate tumour an acute medical and socioeconomic problem. In 2004 in the United States, the American Cancer Society estimated 230,000 new cases of prostate carcinoma as well as 29,900 cases of deaths related to this disease [1]. Screening with digital rectal examination associated with evaluation of serum prostate-specific antigen (PSA) and trans-rectal ultrasound (TRUS), possibly complemented by biopsy [2], has enabled physicians to identify cancers at an earlier stage than in the past, drawing attention to the possibility of using treatments (brachytherapy, radiotherapy, thermoablation and cryosurgery) that have less aggressiveness and morbidity than radical prostatectomy.

Hence, locating and staging the cancer accurately as well as assessing its biological aggressiveness have become crucial.

Magnetic resonance imaging (MRI) improves the evaluation of zonal morphology and prostate anatomy although there is still no agreement over diagnostic accuracy of MRI in identifying prostate cancer lesions.

Studies conducted to date have shown extreme variations in accuracy levels, with values ranging from 75% to 90%, with peaks of 97% [3] in locating known lesions, but showing a remarkable drop with lesions <5 mm [4]. However, morphologic evaluation alone had poor specificity (55%) [5] because of a high number of false positives.

These can be attributed to several conditions (post-biopsy haemorrhage, the effects of conservative treatments) or diseases (prostatitis) affecting the prostate tissue, which can mimic cancer and its typical T2 appearance as an area of low signal intensity against a background of relatively hyperintense normal peripheral zone. The introduction of proton MR spectroscopic imaging (MRSI) has enabled direct correlation of anatomical and morphological findings with functional information on tissue metabolism.

Initial studies show the potential of combined MRI and MRSI in determining the presence of prostate cancer with higher accuracy, view its extension and estimate its biological aggressiveness [6]. Therefore, the purpose of our study was to compare the diagnostic performance of MRSI and morphological imaging alone in the identification and localization of prostate tumours by comparing it prospectively with histopathologic findings.

## Materials and methods

### Patients

Between April and October 2004, 39 patients underwent, after giving informed consent, MRI of the prostate with associated spectroscopic evaluation at our department. In all subjects TRUS, performed at least 10 days before MRI, had

## Introduzione

*La crescente incidenza del cancro della prostata, insieme all'invecchiamento costante della popolazione del mondo occidentale, hanno fatto di tale tumore un importante problema medico e socioeconomico. L'American Cancer Society ha stimato negli Stati Uniti, nel 2004, 230.000 nuovi casi di carcinoma prostatico e 29.900 casi di decesso ad esso correlati [1]. Lo screening con esplorazione digito-rettale associato alla valutazione dell'antigene prostatico specifico (PSA) sierico e allo studio con ecografia transrettale (TRUS), eventualmente completato dalla biopsia [2] ha consentito l'individuazione delle neoplasie ad uno stadio più precoce rispetto al passato, richiamando inoltre l'attenzione sulla possibilità di utilizzare degli strumenti terapeutici (brachiterapia, radioterapia, termoablazione e criochirurgia) meno aggressivi e gravati da minore morbilità rispetto alla prostatectomia radicale. Diviene in tal modo di fondamentale importanza la precisa localizzazione e stadiazione della neoplasia e la valutazione della sua aggressività biologica.*

*L'imaging con risonanza magnetica (RM) consente una migliore valutazione della morfologia e dell'anatomia zonale della prostata sebbene riguardo al valore di accuratezza diagnostica della RM nell'identificazione delle lesioni prostatiche neoplastiche non vi sia ancora accordo tra i vari autori. Gli studi finora effettuati hanno mostrato un'ampia variabilità dei risultati di accuratezza con valori che vanno dal 75% al 90%, raggiungendo il 97% [3] nella localizzazione di lesioni già note, ma mostrando una sensibile flessione per lesioni di diametro inferiore ai 5 mm [4]. La sola valutazione morfologica, però, si è rilevata scarsamente specifica (55%) [5], a causa di un elevato numero di falsi positivi, i quali possono essere attribuiti alla presenza di alcune condizioni (emorragia post-biopsica, effetti delle terapie conservative) o patologie (prostatiti) che interessano il tessuto prostatico e che sono in grado di mimare la lesione neoplastica con il tipico aspetto di area a bassa intensità di segnale nelle sequenze T2 pesate nel contesto della relativa iperintensità della zona periferica normale.*

*L'introduzione della spettroscopia dell'idrogeno con RM (RMsp) ha permesso di correlare il dato anatomico e morfologico direttamente con informazioni di tipo funzionale relative al metabolismo tissutale. Studi iniziali mostrano la potenzialità della combinazione del RM e RMsp nel determinare in maniera più accurata la presenza del carcinoma prostatico, visualizzarne l'estensione e stimarne l'aggressività biologica [6]. Lo scopo del nostro studio è stato, pertanto, verificare la performance diagnostica della spettroscopia dell'idrogeno rispetto al solo imaging morfologico nella individuazione e localizzazione della patologia tumorale prostatica, confrontandola prospetticamente con il dato istopatologico.*

## Materiali e metodi

### Pazienti

*Da aprile ad ottobre 2004, 39 pazienti si sono recati presso il nostro Dipartimento per essere sottoposti, previo consenso*

shown evidence of focal or diffuse, unilateral or bilateral prostate lesions suspicious for cancer. Patient mean age was 68.5 (range 55–82) years, and mean serum PSA level was 24.15 (range 4.3–44) ng/ml.

### MRI technique

Images were acquired with a high field intensity device (1.5 T) (Philips Gyroscan Intera, Best, Netherlands) equipped with 30 mT/m gradients, using a body coil for pulse transmission and a surface coil (C1) placed near the pelvis for signal reception. Glucagon or hyoscine N-butylbromide (20 mg/ml Buscopan) was administered intramuscularly to reduce bowel motility and improve image quality. For the morphological study, T2-weighted turbo spin echo (TSE) images with high spatial resolution were acquired in the transverse plane (using the SPIR fat-suppression technique as well) and in the coronal plane, including the entire prostate and seminal vesicles in the acquisition volume. Acquisition parameters were the following: TR 4,000 ms, TE 130 ms (TR 4,750 ms, TE 90 ms in the SPIR sequence), 2.5-mm slice thickness without gap between the slices, four excitations, 190 mm field of view (FOV) and acquisition and reconstruction matrices of 240 and 256, respectively.

The morphological study was completed with the acquisition of ten T1-weighted fast-field echo (FFE) SPIR post-contrast dynamic sequences (TR 20 ms, TE 5 ms, 20° flip angle, 3-mm slice thickness).

The volume to be studied by spectroscopy was selected on the basis of the axial T2 morphological images, trying to include the prostate parenchyma and exclude as much periglandular fat as possible. To this end, a double spin-echo point-resolved spatially localized spectroscopic (PRESS) sequence was used, along with a TE (136 ms) optimised for quantitative evaluation of citrate and choline with multivoxel analysis. Fat and water suppression was performed through selective band inversion with a dephasing gradient (BASING technique). The following acquisition parameters were used: TR 1,600 ms, TE 136 ms, and 1,000 Hz spectrum amplitude, with a nominal spectral resolution of the voxel of 0.24 cm<sup>3</sup>. Spectroscopic sequence acquisition time amounted to 18 min. Post-contrast sequences were used to detect any rapid signal enhancement of the gland periphery occurring simultaneously to the normal homogenisation of the adenomyoma portion, suggestive of a productive lesion with chaotic neoangiogenesis.

### Analysis of morphological images and spectroscopic findings

Image analysis was carried out by an experienced radiologist (ES) in MRI of abdominal-pelvic structures. The radiologist was aware that patients had suspicious lesions for cancer

*informato, ad un esame RM della prostata con associata valutazione spettroscopica. Tutti i soggetti avevano evidenza alla TRUS, eseguita almeno 10 gg. prima dell'esame RM, di lesioni prostatiche focali o diffuse mono o bilaterali, sospette per neoplasia. L'età media dei pazienti esaminati è di 68,5 aa (range 55–82 anni) con un valore medio di PSA sierico di 24,15 ng/ml (range 4,3–44 ng/ml).*

### Tecnica RM

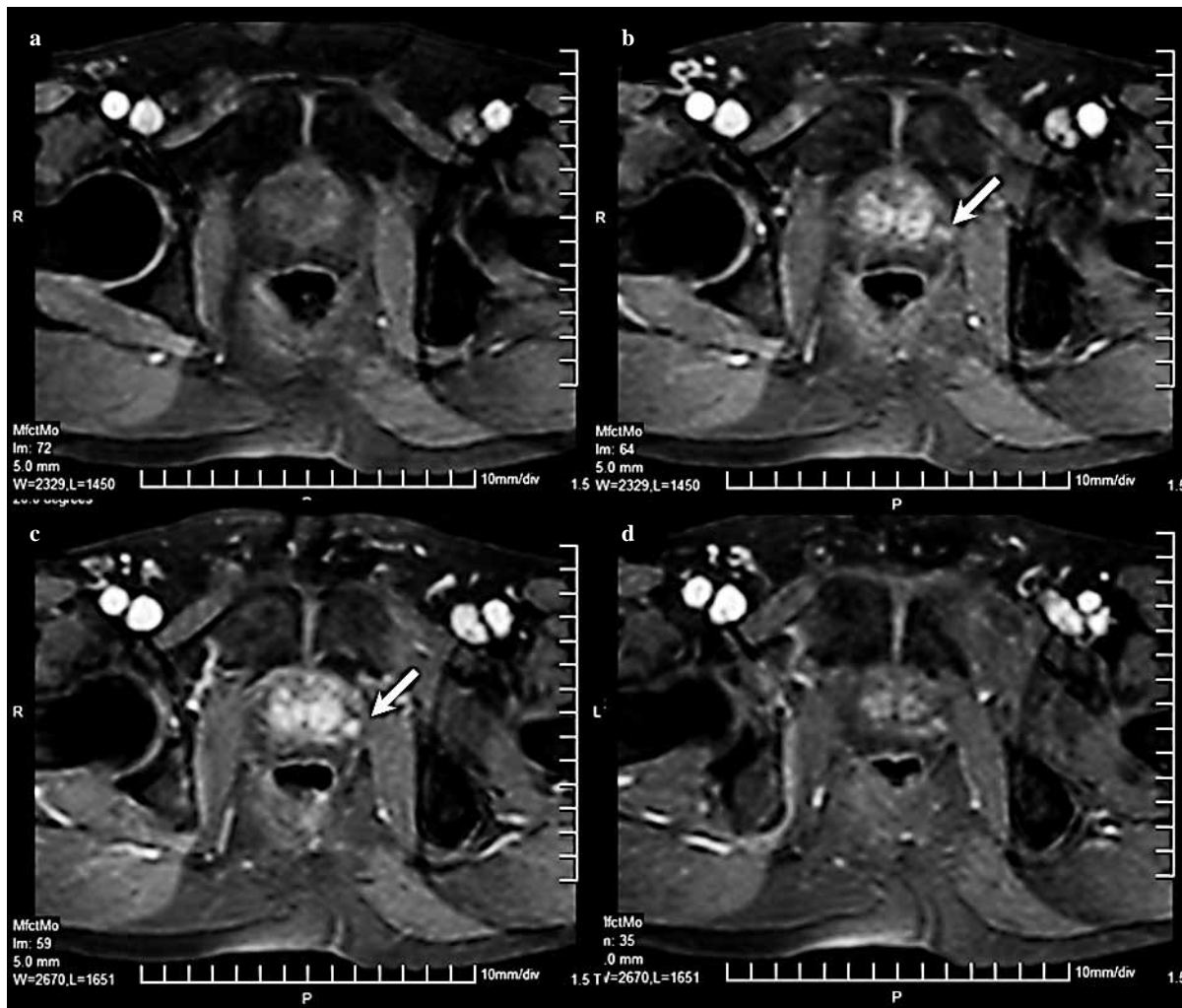
*Le immagini sono state acquisite con un'apparecchiatura ad elevata intensità di campo (1,5 T) (Philips Gyroscan Intera, Best, Netherlands) equipaggiata con gradienti da 30 mT/m, utilizzando la bobina del corpo per la trasmissione degli impulsi e una bobina di superficie (C1), posizionata a livello della pelvi, per la ricezione del segnale. Allo scopo di ridurre la motilità intestinale e migliorare così la qualità delle immagini sono stati somministrati per via i.m. glucagone o N-butylbromuro di ioscina (Buscopan fl 20 mg/ml). Per lo studio morfologico sono state acquisite immagini TSE T2 pesate ad alta risoluzione spaziale sul piano trasversale (utilizzando anche la tecnica della soppressione del grasso SPIR) e su quello coronale includendo nel volume d'acquisizione l'intera prostata e le vescicole seminali. I parametri di acquisizione sono stati i seguenti: TR 4000 ms, TE 130 ms (TR 4750 ms, TE 90 ms nella sequenza SPIR), spessore di sezione 2,5 mm senza intervallo tra le sezioni, 4 eccitazioni, FOV di 190 mm e una matrice di acquisizione e di ricostruzione rispettivamente di 240 e 256. Lo studio morfologico è stato completato con l'acquisizione di 10 sequenze dinamiche post-contrastografiche FFE T1w SPIR (TR 20 msec, TE 5 msec, Flip angle 20°, spessore di sezione 3 mm).*

*Il volume sottoposto ad analisi spettroscopica è stato selezionato, sulla base delle immagini assiali T2 morfologiche, cercando di includere il parenchima prostatico e di escludere il più possibile il grasso perigliandolare. A tal fine è stata utilizzata una sequenza PRESS (Double spin-echo point-resolved spatially localized spectroscopic sequence) con un TE (136 ms) ottimizzato per la valutazione quantitativa del citrato e della colina con analisi multivoxel. La soppressione del grasso e dell'acqua è stata effettuata utilizzando una inversione selettiva di banda con un gradiente di defasamento (tecnica BASING). Sono stati utilizzati i seguenti parametri di acquisizione: TR 1.600 ms, TE 136 ms, ampiezza spettrale 1.000 Hz, con risoluzione spettrale nominale del voxel di 0,24 cm<sup>3</sup>. Il tempo di acquisizione della sequenza spettroscopica è stato di 18 minuti.*

*Le sequenze post-contrastografiche sono state utilizzate nella valutazione di rapidi potenziamenti di segnale, in particolare della porzione periferica della ghiandola, sincroni con la normale omogeneizzazione della porzione adenomiotomata, suggestivi di lesione produttiva con neoangiogenesi anarchica nel contesto.*

Analisi delle immagini morfologiche e dei dati spettroscopici

*L'analisi delle immagini è stata effettuata da un radiologo*



**Fig. 1a-d** Dynamic T1-weighted fast-field (FFE) sequence: the acquisitions at time 0 (a) and 20 s after contrast medium infusion (b) show a focal early wash-in (arrow) in the middle-left peripheral portion. The acquisition at 45 s shows clear enhancement of the focal area (arrow) as compared with the remaining peripheral zone (c). Acquisition at 120 s shows a synchronous wash-out of gadopentate dimeglumine (Gd-DTPA) from the peripheral lesion and the central adenomyoma (d).

*Fig. 1a-d* Sequenza dinamica T1 pesata FFE: acquisizione a tempo 0 (a). Acquisizione a 20 s dalla somministrazione del mezzo di contrasto che evidenzia precoce wash-in focale (freccia) a carico della porzione periferica paramediana sinistra (b). Acquisizione a 45 s che evidenzia netto potenziamento dell'area focale (freccia) rispetto alla restante porzione periferica (c). Acquisizione a 120 s che mostra sincrono wash-out della lesione nella zona periferica e dell'adenomioma centrale (d).

detected by TRUS.

In order to enable a direct correlation between basic and spectroscopic imaging, only morphologic images included in the acquisition volume of the spectroscopic sequence were evaluated.

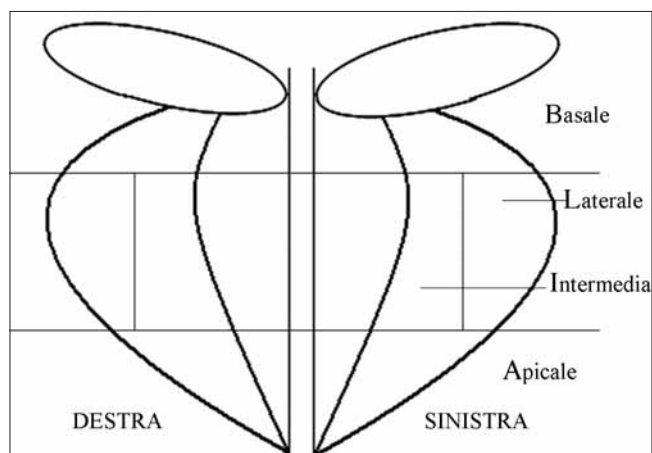
Boundaries of the peripheral area were defined by visualisation of low-signal-intensity bands in the T2-weighted images representing the prostatic capsule and pseudocapsule [7].

Analysis of T2-weighted images based on the following criteria determined the likelihood of cancer in the periphery:

1. Failure to view hypointense areas was considered a sign of normality.
2. Presence of an inhomogeneously hypointense area with irregular margins was considered equivocal for cancer.
3. Presence of a rounded homogeneously hypointense area

*esperto (ES) nell'imaging RM delle strutture addomino-pelviche il quale era a conoscenza del fatto che i pazienti avevano lesioni sospette per neoplasia alla TRUS. Al fine di consentire una diretta correlazione tra l'imaging di base e quello spettroscopico sono state valutate solamente le immagini morfologiche incluse nel volume di acquisizione della sequenza spettroscopica. I confini della zona periferica sono stati definiti grazie alla visualizzazione delle bande di bassa intensità di segnale nelle immagini T2 dipendenti riferibili alla capsula e alla pseudocapsula prostatica [7]. La probabilità della presenza della neoplasia a livello della zona periferica è stata definita analizzando le immagini T2 pesate in base ai seguenti criteri:*

1. la mancata visualizzazione di aree ipointense è stata considerata come segno di normalità;
2. la presenza di un'area disomogeneamente ipointensa a



with blurred margins was considered suspicious for cancer.

The single voxels of the volume selected in the spectroscopic sequences were graphically represented in two-dimensional (2-D) images as a grid overlying the corresponding T2-weighted transverse images.

The spectra of prostatic metabolites were automatically generated by manually positioning a region of interest (ROI) for each voxel represented in the grid. Particular care was given to the spectroscopic analysis of voxels with abnormal signal enhancement in dynamic sequences (Fig. 1). By using dedicated software for spectroscopic analysis, values of the integral of the areas underlying citrate, choline and creatine peaks were calculated.

To detect the presence of cancer, the ratio between the integral of choline plus creatine and the integral of citrate was calculated for each voxel. Cancer was considered possible when the ratio of choline plus creatine over citrate (Cho+Cr/Cit) in the suspicious area showed more than two SD from the value obtained in the healthy reference area ( $>0.75$ ).

Cancer was considered definitely present when the Cho+Cr/Cit ratio showed more than three SD from the value of the normal area ( $>0.86$ ). Voxels with a Cho+Cr/Cit ratio lower than 0.75 were defined as normal tissue of the peripheral area [8]. Equivocal or suspicious areas at morphological imaging and voxels with a Cho+Cr/Cit ratio greater than three SD and between two and three SD were assigned to the apical, central, lateral and basal portions of the prostate for each side.

To allow spatial correlation between MRI and MRSI findings and histopathological findings, the latter were also assigned to the portions of the prostate listed above (Fig. 2).

#### Needle biopsy of the prostate

Each patient underwent a trans-perineal prostate biopsy under ultrasound (US) guidance within 30 days of spectro-

**Fig. 2** Scheme (coronal view) of magnetic resonance imaging (MRI) and MR spectrographic imaging (MRSI) findings correlated with biopsy results.

*Fig. 2* Schema (visione coronale) della correlazione dei risultati della RM e RMsp con quelli della biopsia.

*margini irregolari è stata considerata come equivoca per neoplasia;*

*3. la presenza di un'area omogeneamente ipointensa a margini rotondeggianti e limiti sfumati è stata considerata come sospetta per neoplasia.*

*I singoli voxel del volume selezionato nella sequenza spettroscopica sono stati rappresentati bidimensionalmente in forma grafica di griglia sovrapposta alle corrispondenti immagini trasverse T2 pesate. Gli spettri relativi ai metaboliti prostatici sono stati generati automaticamente posizionando manualmente una ROI per ciascun voxel rappresentato nella griglia. Particolare attenzione è stata dedicata all'analisi spettroscopica dei voxels che presentavano anomali potenziamenti dell'intensità di segnale nelle sequenze dinamiche (Fig. 1).*

*Mediante l'utilizzo di un software dedicato all'analisi spettroscopica sono stati calcolati i valori dell'integrale delle aree sottese ai picchi del citrato, della colina e della creatina. Per individuare la presenza del cancro è stato calcolato per ciascun voxel il rapporto tra gli integrali relativi a colina più creatina e quello relativo al citrato. La possibile presenza di cancro è stata definita qualora il rapporto colina più creatina su citrato (Cho+Cr/Cit) nella zona sospetta deviasse più di 2 DS rispetto al valore ottenuto nella zona sana di riferimento ( $>0.75$ ); mentre un rapporto colina più creatina su citrato maggiore di 3 DS rispetto a quello della zona normale ( $>0.86$ ) è stato definito come sicura presenza di neoplasia. I voxel con valore del rapporto colina più creatina su citrato inferiore a 0,75 sono stati definiti come normale tessuto della zona periferica [8].*

*Le aree equivocate o sospette all'imaging morfologico e i voxel con rapporto Cho+Cr/Cit  $>3$  DS ed anche tra 2 e 3 DS sono stati localizzati assegnandoli alle porzioni apicale, intermedia, laterale e basale della prostata per ciascun lato. Per correlare spazialmente i risultati della RM e della RMsp con quelli istopatologici, questi ultimi sono stati assegnati facendo riferimento alla suddivisione della prostata sopra descritta (Fig. 2).*

#### Agobiopsia prostatica

*Ci ciascun paziente entro 30 gg. dall'esame spettroscopico è stato sottoposto a biopsia prostatica per via trans-perineale sotto guida ecografica. In tutti i pazienti sono stati effettuati 10 prelievi secondo suddivisione in ottanti della prostata (1 prelievo per apice, zona intermedia, basale e 2 per la zona laterale per ciascun lato).*

*Almeno 2 campionamenti sono stati ottenuti dalle zone che presentavano caratteristiche patologiche alla RM ed alla RMsp. Questa decisione è scaturita dalla necessità di compensare l'inaccuratezza nella correlazione dei siti biop-*

scopy. In all patients, ten samples were taken according to the subdivision of the prostate into octants (one sample from the apical, intermediate and basal areas and two samples for the lateral area on each side).

At least two samples were taken from the areas that presented pathological features at MRI and MRSI. This decision was justified by the need to compensate for inaccuracy in the correlation of biopsy sites according to the sextant technique, with voxel-by-voxel morphological and spectroscopic imaging.

All biopsies were taken by using an 18-gauge BioPince needle (MD TECH, Florida, USA). Samples were classified based on the sampling site, and histological analysis was carried out for each site.

Every biopsy sample was analysed by a single pathologist specialized in prostatic diseases.

### Statistical analysis

Findings were processed with the Statistical Package for Social Sciences, version 12 (SPSS, Chicago, IL, USA). Results obtained with MRI and MRSI used separately and in combination and with biopsy were analysed in terms of sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative predictive value (NPV) and accuracy values.

Statistically significant differences in the comparison between MRI and MRSI and MRI and MRSI combined versus biopsy were processed through an  $\chi^2$  test according to Pearson, assuming a value of  $p \leq 0.05$ , to indicate a significant correlation. Although images had been classified as normal, equivocal or suspicious for cancer, in the statistical analysis, results were divided into two groups only: positive (suspicious and equivocal,  $>3$  SD and  $<2-3$  SD) and negative (normal and  $<2$  SD).

## Results

Findings of the dynamic post-contrast acquisitions were not used in statistical evaluation of the selected sample. Twenty-six out of 39 patients (66%) showed focal and/or unilateral or bilateral signal hypointensity in the T2-weighted images whereas the remaining 13 (33%) showed no pathological signal alterations. In particular, as regards location within the gland, MRI detected five suspicious areas at the apical level (three on the right, two on the left), eight at the intermediate level (three on the right, five on the left), nine at the lateral level (five on the right, four on the left) and four at a basal level (two on the right, two on the left).

Of the 26 patients in whom MRI was suggestive of a neoplastic lesion, histology confirmed adenocarcinoma in 17 [65% true positive (TP)] but diagnosed benign lesions in nine [35% false positive (FP)]. These were inflammatory in fi-

*tici secondo la tecnica di sestante con l'imaging morfologico e spettroscopico "voxel by voxel".*

*Tutti i campionamenti bioptici sono stati effettuati utilizzando un strumento Biopince<sup>TM</sup> per biopsia profonda carotante equipaggiata con ago da 18 gauge (MDTECH Florida, USA).*

*I prelievi sono stati classificati facendo riferimento al sito del prelievo ed è stata effettuata un'analisi istologica individuale per ciascun sito del prelievo. Ciascun campione bioptico è stato analizzato da un unico anatomo-patologo specialista nella patologia prostatica.*

### Analisi statistica

*I dati sono stati elaborati utilizzando lo Statistical Package for Social Sciences, versione 12 (SPSS, Chicago, Illinois). I risultati ottenuti rispettivamente dalla RM, dalla RMsp, dalla combinazione RM-RMsp e dalla biopsia sono stati tabulati calcolando i valori di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP) e negativo (VPN) ed accuratezza.*

*I valori di significatività statistica nel confronto tra i risultati della RM e della RMsp e della combinazione RM-RMsp rispetto alla biopsia sono stati elaborati mediante test  $\chi^2$  secondo Pearson, assumendo un valore di  $p \leq 0,05$  indicante una correlazione significativa.*

*Sebbene le immagini fossero state classificate come normali, equivocate o sospette per neoplasia, ai fini dell'analisi statistica i risultati sono stati suddivisi in due soli gruppi ovvero positivi (sospetti ed equivoci,  $>3$  DS e  $<2-3$  DS) e negativi (normali,  $<2$  DS).*

## Risultati

*I dati relativi alle acquisizioni dinamico-contrastografiche non sono stati utilizzati nella valutazione statistica del campione selezionato.*

*Ventisei pazienti dei 39 totali (66%) presentavano ipointensità di segnale di tipo focale e/o diffusa mono o bilateralmente nelle immagini T2 dipendenti, mentre i rimanenti 13 (33%) non mostravano alterazioni di segnale di carattere patologico.*

*In particolare, in riferimento alla localizzazione a livello della ghiandola, con la RM sono state attribuite 5 aree sospette a livello dell'apice (3 a destra, 2 a sinistra), 8 in regione intermedia (3 a destra, 5 a sinistra), 9 in sede laterale (5 a destra, 4 a sinistra) e 4 in regione basale (2 a destra, 2 a sinistra).*

*Dei 26 pazienti con RM suggestiva per lesione discariocinetica, 17 (65% VP) hanno trovato conferma istologica di adenocarcinoma, mentre 9 (35% FP) hanno avuto diagnosi di lesione benigna, in 5 casi di natura flogistica (prostatiti acute o croniche) nei rimanenti 4 di iperplasia nodulare benigna. Dei 13 pazienti che non presentavano immagini sospette per neoplasia, 10 (77% VN) hanno confermato all'esame istologico l'assenza di lesioni discariocinetiche (7 casi di iperplasia nodulare benigna e 3 di prostatite granu-*

ve cases (acute or chronic prostatitis) and benign nodular hyperplasia in the remaining four. Of the 13 patients without suspicious findings for cancer, histology confirmed the absence of neoplastic lesions in ten [77% true negative (TN): seven cases of benign nodular hyperplasia and three of granulomatous prostatitis] but detected adenocarcinoma in three [23% false negative (FN)] (Table 1).

Based on these results, MRI had a 85% sensitivity, 53% specificity, with 65% PPV and 77% NPV and 69% accuracy with a  $p=0.013$  (Table 2). MRSI identified pathological spectra (Cho+Cr/Cit ratio  $>3$  SD or  $<2-3$  SD) in 17 patients (43%) whereas spectrum analysis was normal (Cho+Cr/Cit ratio  $<2$  SD) in the remaining 22 (57%). Based on the gland subdivision into octants, there were two suspicious areas at the apex, seven at an intermediate level (three on the right, four on the left), seven at lateral sites (four on the right, three on the left) and one in the right basal region.

Out of 17 patients with a pathological Cho+Cr/Cit ratio, histology confirmed cancer in 15 (88% TP) (Fig. 3) but detected benign lesions (one chronic prostatitis, one benign nodular hyperplasia) in two (12% FP). As for the 22 patients with a Cho+Cr/Cit ratio less than two SD, histology confirmed benign lesions in 17 (85% TN) (seven cases of prostatitis and ten of benign nodular hyperplasia) (Fig. 4) but identified an adenocarcinoma in the remaining five (15% FN) (Table 1). MRSI had a 75% sensitivity, 89% specificity, 88% PPV and 74% NPV with 87% accuracy and a  $p=0.000$  (Table 2). By combining the results of MRI and MRSI, we obtained a 70% sensitivity with 89% specificity, 88% PPV, 74% NPV, 79% accuracy and  $p=0.000$  (Table 2).

As regards lesion location, no significant correlation was found between results obtained with biopsy and of MRI and MRSI other than results of histology and MRSI in the me-

lomatosa), mentre 3 di essi (23% FN) hanno avuto un riscontro istologico positivo per adenocarcinoma (Tabella 1).

Sulla base di tali risultati, la RM ha evidenziato una sensibilità del 85%, una specificità del 53%, con VPP del 65% e VPN del 77% ed accuratezza del 69% con un valore di  $p=0,013$  (Tabella 2). La RMsp ha individuato spettri di tipo patologico (rapporto Cho+Cr/Cit  $>3$  DS o  $<2-3$  DS) in 17 pazienti (43%), mentre nei restanti 22 (57%) l'analisi spettrale è risultata nei limiti della normalità (rapporto Cho+Cr/Cit  $<2$  DS). In base alla suddivisione in ottanti 2 erano le aree sospette a livello dell'apice prostatico, 7 in regione intermedia (3 a destra, 4 a sinistra), 7 in sede laterale (4 a destra, 3 a sinistra) 1 in regione basale destra. Dei 17 pazienti con rapporto Cho+Cr/Cit di tipo patologico, 15 (88% VP) hanno avuto conferma all'esame istologico di lesione neoplastica (Fig. 3) mentre 2 (12% FP) hanno avuto diagnosi istologica di lesione benigna (1 prostatite cronica, 1 iperplasia nodulare benigna).

Nei 22 pazienti con rapporto Cho+Cr/Cit  $<2$  DS, in 17 (85% VN) si è avuto riscontro istologico di benignità (7 casi di prostatite e 10 casi di iperplasia nodulare benigna) (Fig. 4) mentre nei rimanenti 5 (15% FN) veniva fatta diagnosi istologica di adenocarcinoma (Tabella 1). La RMsp ha dimostrato una sensibilità del 75% con specificità del 89%, un VPP del 88%, un VPN del 74% con un'accuratezza del 87% con un valore di  $p=0,000$  (Tabella 2).

Combinando i risultati della RM con quelli della RMsp abbiamo avuto una sensibilità del 70% con una specificità del 89%, VPP 88%, VPN 74%, un'accuratezza del 79% e un valore di  $p=0,000$  (Tabella 2).

Riguardo alla localizzazione delle lesioni non si è evidenziata una significativa correlazione tra i risultati ottenuti ai prelievi biotici e quelli evidenziati alla RM e alla RMsp, se non per quanto riguarda i risultati dell'istologia e della RMsp nella zona intermedia e laterale ( $p=0,003$  e  $p=0,002$  rispettivamente).

**Table 1** Correlation of magnetic resonance imaging (MRI), MR spectroscopic imaging (MRSI) and biopsy findings

Biopsy findings	MRI		MRSI	
	Negative	Positive	Negative	Positive
Negative	10	9	17	2
Positive	3	17	5	15
Total	13	26	22	17

**Table 2** Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and accuracy of magnetic resonance imaging (MRI), MR spectroscopic imaging (MRSI) and combined MRI/MRSI

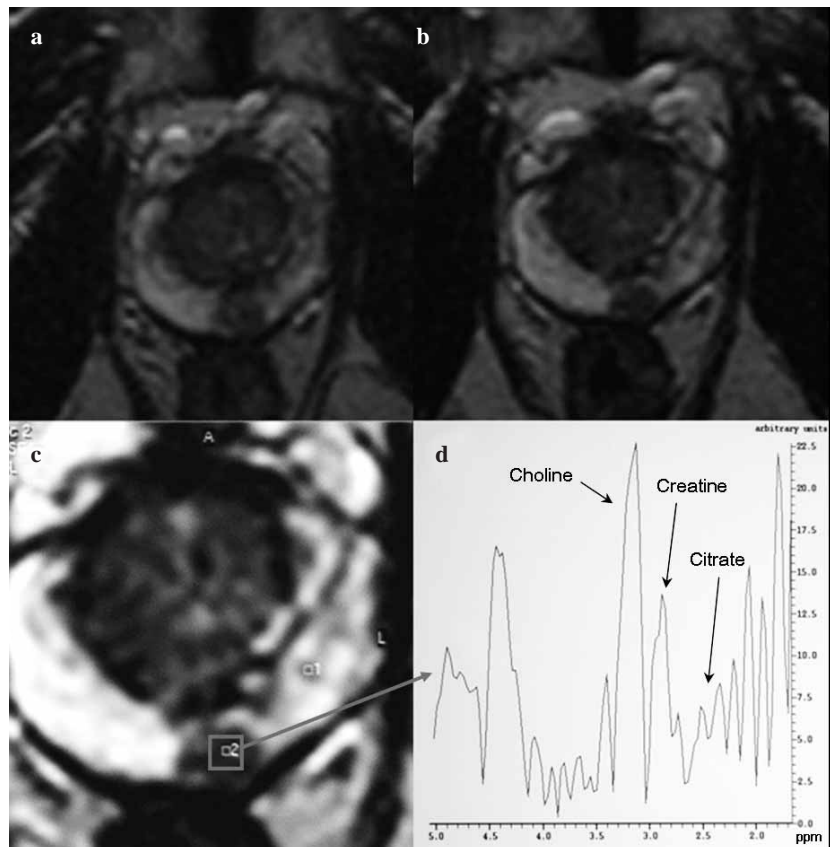
	MRI, %	MRSI, %	MRI/MRSI, %
Sensitivity	85	75	70
Specificity	53	89	89
PPV	65	88	88
NPV	77	77	74
Accuracy	69	82	79

**Tabella 1** Correlazione tra RM, RMsp e reperti biotici

Risultati biopsia	RM		RMsp	
	Negativi	Positivi	Negativi	Positivi
Negativi	10	9	17	2
Positivi	3	17	5	15
Totale	13	26	22	17

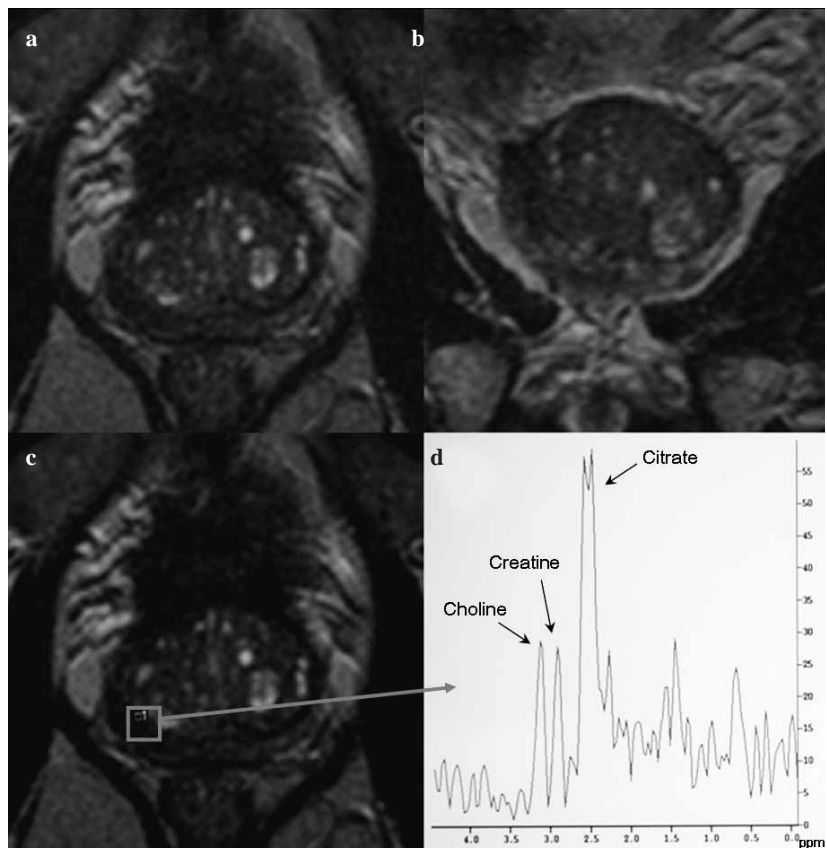
**Tabella 2** Sensibilità, specificità, VPP, VPN, accuratezza della RM, RMsp e RM/RMsp combinate

	RM, %	RMsp, %	RM/RMsp, %
Sensibilità	85	75	70
Specificità	53	89	89
VPP	65	88	88
VPN	77	77	74
Accuratezza	69	82	79



**Fig. 3a-d** Focal low-intensity area in the peripheral left median portion on axial T2-weighted images. The spectrum obtained from the area with altered signal intensity showed increased choline and reduced citrate, a pattern consistent with cancer (d). The histopathologic analysis confirmed the neoplastic nature of the lesion.

*Fig. 3a-d* Ipointensità focale nelle immagini assiali T2-pesate nella zona periferica in sede mediana sinistra. Lo spettro ottenuto dall'area di alterata intensità di segnale ha evidenziato un'elevazione della colina e una riduzione del citrato compatibile con la presenza di cancro (d). L'analisi istopatologica ha confermato la natura neoplastica della lesione.



**Fig. 4a-d** Diffuse signal abnormality in the right peripheral zone on T2-weighted images (axial a-c and coronal b view). Spectrum analysis showed choline and citrate levels suggestive of a normal peripheral zone (c). No tumour was present at post-biopsy histopathology, confirming that magnetic resonance spectrographic imaging (MRSI) correctly excluded cancer and that the MRI results were misleading.

*Fig. 4a-d* Diffusa alterata intensità di segnale nella zona periferica a destra nelle immagini T2-pesate (piano assiale, a e c e piano coronale, b). L'analisi spettrale ha dimostrato livelli di colina e citrato indicativi di zona periferica normale (c). L'analisi istopatologica post-bioptica non ha rilevato lesioni tumorali confermando come la spettroscopia aveva correttamente escluso la presenza di cancro e come l'imaging morfologico era stato fuorviante.



dian and lateral area ( $p=0.003$  and  $p=0.002$ , respectively).

## Discussion

Prostate carcinoma remains one of the leading causes of death from cancer among the male population [1].

Despite the high mortality, there are many cases of sub-clinical prostate cancers that are only detected at post-mortem examination [9]. Currently, available non-invasive diagnostic techniques are strongly limited in discriminating latent disease from aggressive and progressive forms [10, 11].

TRUS misses up to 30% of lesions that are palpable on rectal examination and has a high rate of false positives given that only 20% of hypoechoic lesions (the main sonographic sign of malignancy) are in fact malignant [12]. US-guided biopsy also has a high rate of sampling errors.

The reason for this is that only a small portion of the prostate is actually analysed, so many patients with abnormal PSA values ( $>4$  ng/ml) undergoing systematic biopsies along the prostate sextants have negative biopsy results and require further sampling [13, 14].

The advent of less invasive treatments than radical prostatectomy has led to a need for accurate identification and evaluation of the extent of disease, allowing a targeted therapy with increased effectiveness and lower morbidity.

In addition, knowledge of the site of disease can be extremely helpful to those patients who have undergone repeated biopsies owing to persistently high PSA values.

MRI has demonstrated a good sensitivity (78%) but low specificity (55%) in identifying the site of cancer because of its high number of false positives resulting from a variety of conditions (post-biopsy haemorrhages, inflammation, fibrosis, etc.) [15].

Studies published to date that have used three-dimensional (3-D) spectroscopic imaging to combine morphologic and metabolic data have demonstrated improved detection rates and better definition of stage, volume and grade [8, 16, 17].

Most data are, however, based on retrospective studies that assessed diagnostic accuracy of MRI and MRSI with reference to histopathologic findings obtained after radical prostatectomy. In contrast, our study aimed at assessing the ability of MRI and MRSI to identify and localise prostate cancer by prospectively correlating findings of single techniques with biopsy results.

The decision to use a surface coil was dictated by the need to obviate the poor tolerability of the examination carried out with an intracavitary coil and to improve the quality of images corrupted by specific artefacts of endorectal coils (coil flare, straight line, glandular distortion) [18].

As regards the morphological evaluation alone, MRI had 85% sensitivity and 53% specificity in the detection of lesions – values in line with those reported in the literature.

## Discussione

*Il carcinoma prostatico rappresenta a tutt'oggi un'importante causa di morte per cancro nella popolazione maschile [1]. Di contro a questa rilevante mortalità, ci sono molti casi di tumore a decorso subclinico rilevati casualmente al solo esame autoptico [9].*

*Le tecniche diagnostiche non invasive correntemente disponibili presentano delle forti limitazioni nel discriminare forme latenti da forme aggressive e progressive [10, 11].*

*La TRUS ha dimostrato di non essere in grado di individuare fino al 30% delle lesioni palpabili all'esplorazione rettale e di avere un'elevata percentuale di falsi positivi in quanto solo il 20% delle lesioni ipoecogene (principale caratteristica ecografia di malignità) sono realmente maligne [12]; la biopsia ecoguidata inoltre presenta un'elevata percentuale di errori nel campionamento per il fatto che solo una piccola parte della ghiandola prostatica viene effettivamente analizzata cosicché molti pazienti che presentano valori di PSA alterati ( $>4$  ng/ml) e che sono sottoposti ad un campionamento sistematico lungo i sestanti prostatici hanno esito negativo all'esame bioptico e sono candidati ad un ulteriore prelievo [13, 14].*

*Con l'emergere di nuove strategie terapeutiche meno invasive rispetto alla prostatectomia radicale, si sente, inoltre, maggiormente l'esigenza di una precisa localizzazione e valutazione dell'estensione della malattia, per eseguire una terapia mirata che incrementi l'efficacia del trattamento, riducendone la morbilità. Oltre a ciò, la conoscenza della sede della malattia può essere di notevole ausilio a quel gruppo di pazienti che per persistenti valori di PSA elevato sono stati sottoposti a ripetute biopsie.*

*La RM ha dimostrato una buona sensibilità (78%), ma bassa specificità (55%) nell'identificazione della sede tumorale a causa di un elevato numero di falsi positivi attribuibili a diverse condizioni (emorragia post-bioptica, flogosi, fibrosi, etc.) [15]. Le esperienze sinora pubblicate, aggiungendo al dato morfologico quello metabolico mediante l'imaging spettroscopico 3D, evidenziano un miglioramento nell'individuazione della neoplasia e nella definizione della stadiazione, volume e grado di aggressività [8, 16, 17].*

*La maggior parte dei dati in letteratura deriva però da studi di tipo retrospettivo, in cui l'accuratezza diagnostica della RM e della RMsp è stata valutata facendo riferimento al dato istopatologico ottenuto dopo prostatectomia radicale. Nel nostro studio abbiamo voluto invece valutare la capacità della RM e della RMsp nell'individuazione e localizzazione del tumore prostatico, correlando prospetticamente i risultati ottenuti dalle singole tecniche con quelli bioptici. La scelta di utilizzare una bobina di superficie si è imposta per ovviare alla scarsa tollerabilità dell'esame eseguito con bobina endocavitaria e per migliorare la qualità dell'immagine corrotta da artefatti specifici delle bobine endorettali (coil flare, straight line, distorsione ghiandolare) [18].*

*Per quanto riguarda la sola valutazione morfologica la RM ha mostrato, nell'identificazione delle lesioni, una sensibilità del 85% e una specificità del 53%, valori questi sostanzialmente sovrapponibili a quelli riportati in letteratura. La RMsp, con l'aggiunta del dato metabolico ha mostrato*

MRSI, with the addition of metabolic data, proved to be significantly more specific in identifying tumours as compared with MRI alone (89% versus 53%). A positive result at MRI and MRSI indicates the likely presence of cancer (PPV 88%) whereas a negative result excludes it with a slightly lower likelihood (NPV 77%). Presumably, this is affected by the number of false negatives, which are likely due to limitations of the current multivoxel technology, with a nominal voxel value that is still high ( $0.24 \text{ cm}^3$ ), and is typical of 1.5T magnetic fields, with a possible summation of the tumour's metabolic findings with those of surrounding healthy tissue in the sampled volume. Another possible explanation of the failed identification of tumour lesions by MRSI may be the low biological aggressiveness of some cancers.

Some authors [19] have already reported that small, low-grade tumours (Gleason scores 4 and 5) may be missed owing to slight alterations of citrate and choline. Initial clinical studies employing high-intensity (3T) magnetic fields show that the spectral resolution can be significantly increased, with a far more accurate spatial identification of the metabolic findings [20].

Given the generally poor correlation between the results of MRI and MRSI and histopathological results as regards lesion localisation, our study was unable to establish whether the site of prostate cancer affects the capabilities of the two techniques in detecting the cancer.

In fact, given the difficulty of a US-guided biopsy in ensuring the precise correspondence between biopsy site and suspicious areas at MRI and MRSI, only histological analysis after radical prostatectomy can really answer this question.

## Conclusions

Although ours was a preliminary study carried out on a small sample of patients and larger series are needed to confirm our findings, we can reasonably conclude that the combination of MRI and MRSI – also considering the greater tolerability of an examination that avoids the use of endorectal coils – may be indicated as a problem-solving modality for two categories of patients: those whose high serum PSA and suspicious TRUS finding, which make them candidates for biopsy; and those who have already undergone multiple biopsies, all with a negative outcome but persistent serum PSA alterations, and are therefore candidates for further biopsy. Identification of suspicious areas on MRI and MRSI also provides the possibility of performing targeted biopsies of those areas, under direct MRI guidance, and to remove the error inherent in correlating MRI with TRUS findings [21].

*una specificità significativamente più alta nell'individuazione del tumore rispetto alla sola RM (89% rispetto al 53%). Un risultato positivo alla RM ed alla RMsp indica la presenza di tumore con elevata probabilità (VPP 88%), mentre un risultato negativo la esclude con una probabilità (VPN 77%) lievemente inferiore, che risente verosimilmente del numero dei FN, probabilmente da ascrivere ai limiti intrinseci dell'attuale tecnologia multivoxel. Il valore nominale del voxel è infatti ancora elevato ( $0,24 \text{ cm}^3$ ), caratteristico per campi magnetici di 1,5T, e ciò potrebbe determinare un effetto di somministrazione del dato metabolico tumorale con quello del tessuto sano circostante nel volume campionato. Un'altra possibile spiegazione della non avvenuta identificazione delle lesioni tumorali da parte la RMsp può essere correlata alla scarsa aggressività biologica di alcune neoplasie.*

*Infatti, è già stato riportato da alcuni autori [19] come piccoli tumori a basso grado (Gleason 4 e 5) possono non essere rilevati per le lievi alterazioni del citrato e della colina. Iniziali studi clinici, che vedono l'applicazione di campi magnetici ad alta intensità (3T), dimostrano come sia possibile aumentare sensibilmente la risoluzione spettrale, con un sostanziale incremento di accuratezza nell'identificazione spaziale del dato metabolico [20].*

*La scarsa correlazione complessiva tra i risultati della RM e della RMsp e quelli istopatologici, riguardo la localizzazione spaziale delle lesioni, fa sì che il nostro studio non sia in grado di rispondere alla domanda se la localizzazione del tumore prostatico influenzi la capacità delle due tecniche di rilevare il tumore stesso. In realtà, per l'intrinseca difficoltà della biopsia ecoguidata di garantire una precisa corrispondenza tra il sito del prelievo e le aree sospette alla RM e alla RMsp, solo l'analisi istologica dopo prostatectomia radicale è in grado di rispondere realmente a tale quesito.*

## Conclusioni

*In conclusione, sebbene il nostro sia certamente uno studio iniziale, realizzato su di una piccola popolazione campione e che siano necessarie più ampie serie di pazienti per confermare quanto da noi evidenziato, è ragionevole ritenere che l'associazione RM/RMsp, anche in relazione alla maggiore tollerabilità di un esame che evita l'utilizzo della bobina endorettale, possa essere indicata come modalità problem-solving in quei pazienti che, con elevati valori di PSA sierico e TRUS sospetta per lesione neoplastica, sono candidati al prelievo biopsico oppure in coloro che, già sottoposti a biopsie multiple con esito negativo, per il persistere delle alterazioni sieriche del PSA, rientrano in una zona di incertezza e sono candidati ad un'ulteriore biopsia. L'individuazione di aree sospette all'indagine di RM e RMsp offre inoltre la possibilità di effettuare biopsie mirate a tali zone direttamente sotto guida RM evitando l'errore insito nel correlare i reperti RM con quelli della TRUS [21].*

## References/Bibliografia

1. American Cancer Society, (2004) Publication no. 5008.04. American Cancer Society, Atlanta, GA. Cancer Facts and Figures 2004
2. Waterbor JW, Bueschen AJ (1995) Prostate Cancer screening (United States). *Cancer Causes Control* 6:267–274
3. Ikonen S, Karkkainen P, Kivisaari L et al (1998) Magnetic resonance imaging of clinically localized prostatic cancer. *J Urol* 159:915–919
4. Ellis JH, Tempny C, Sarin MS et al (1994) MR imaging and sonography of early prostatic cancer pathologic and imaging features that influence identification and diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 162:865–872
5. Hricak H, White S, Vigneron D et al (1994) Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. *Radiology* 193:703–709
6. Kurhanewicz J, Swanson MG, Nelson SJ et al (2002) Combined magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging approach to molecular imaging of prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 16:451–463
7. Hricak H, Dooms GC, McNeal JE et al (1987) MR imaging of prostate gland: normal anatomy. *AJR Am J Roentgenol* 148:51–55
8. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB et al (1999) Prostate cancer: localization with threedimensional proton MR spectroscopic imaging - clinicopathologic study. *Radiology* 213:473–480
9. Stamey TA, McNeal JE (1992) Adenocarcinoma of the prostate. In Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED (eds) *Campbell's urology*, 6th ed, Vol 2, Saunders, Philadelphia, pp 1159–1221
10. Mettlin CJ, Black B, Lee F et al (1993) Workgroup #2: screening and detection - reference range/clinical issues of PSA. *Cancer* 71:2679–2680
11. Smith JA, Scardino PT, Resnick MI et al (1997) Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial. *J Urol* 157:902–906
12. Olsson C (1993) Prostatic cancer. *Kidney Int* 43:955–965
13. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS (1994) Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 151:1571–1574
14. Ellis WJ, Brawer MK (1995) Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *J Urol* 153:1496–1498
15. White S, Hricak H, Forstner R et al (1995) Prostate cancer: Effect of post-biopsy hemorrhage on interpretation of MR images. *Radiology* 195:385–390
16. Yu KK, Scheidler J, Hricak H et al (1999) Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 213:481–488
17. Coakley FV, Kurhanewicz J, Lu Y et al (2002) Prostate cancer tumor volume: measurement with endorectal MR and MR spectroscopic imaging. *Radiology* 223:91–97
18. Husband JE, Padhani AR, Macvicar AD et al (1998) Magnetic resonance imaging of prostate cancer: Comparison of image quality using endorectal and pelvic phased-array coils. *Clinical Radiology* 53: 673-681.
19. Vigneron DB, Males R, Noworolski S et al (1998) 3D MRSI of prostate cancer: correlation with histologic grade. In: *Proceedings of the Sixth Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, Berkeley, California (Abstr. 487)
20. Futterer JJ, Scheenen TW, Huisman HJ et al (2004) Initial experience of 3 Tesla endorectal coil magnetic resonance imaging and 1H-spectroscopic imaging of the prostate. *Invest Radiol* 39:671–680
21. D'Amico AV, Tempny CM, Cormack R et al (2000) Transperineal magnetic resonance image guided prostate biopsy. *J Urol* 164:385–387