

Prostat biyopsisinde kullanılan görüntü tekniklerindeki ilerlemelerin biyopsi sonuçlarına etkisi

Dr. Levent Mert Günay¹, Dr. Haluk Özen²

¹Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Prostat kanseri erkek malignitelerinin en sık görülenidir. Yüksek PSA ve/veya anormal parmakla rektal muayene bulgusu olan erkeklerde ultrasonografi eşliğinde sistematik transrektal iğne biyopsisi (TRİB) standart tanı yöntemidir. Klasik sekstant (6-kor) TRİB ile prostat kanserlerinin %35'i atlandığından, bu metot zaman içinde daha başarılı tanı koyacak şekilde evrilmiştir. Alınan parça sayısı arttığı gibi, görüntüleme kullanılan gri skala ultrasonografisine alternatif olarak 3D ultrasonografi, Doppler ultrasonografi, kontrast ile güçlendirilmiş Doppler, elastografi, aralıklı harmonik görüntüleme, manyetik rezonans görüntüleme ve 3D manyetik rezonans spektroskopi gibi tanı araçları geliştirilmiştir. Bu teknolojik yatırımın amacı örneklenen kor sayısını azaltarak isabetli tanı konulmasını sağlamaktır. Bugün hedefe yönelik bu biyopsi protokolleri kanser tanısında iyi alternatifler olmakla birlikte, rutin uygulamada sistematik ultrasonografi eşliğinde yapılan biyopsilerin yerini almaktan uzaktırlar.

ABSTRACT

Prostate cancer is the most frequent malignant diagnosis in men. Systematic biopsy with transrectal gray scale ultrasound guidance is the main method of detection in patients with elevated serum PSA and/or abnormal digital rectal examination. As this method may miss approximately 35% of cancers several methods for improving detection rates have evolved. These include 3D ultrasound, Doppler ultrasonography, contrast enhanced Doppler ultrasonography, elastography, intermittent harmonic imaging, magnetic resonance imaging and 3D magnetic resonance spectroscopy. Decreasing the number of biopsied cores and increasing the accuracy at diagnosis are the two main goals of using these technologically improved machines. Although these are encouraging adjuncts to better cancer detection, targeted biopsy protocols are still far from replacing systematic biopsies in routine practice.

Giriş

Prostat kanseri özellikle nüfusu yaşlanan ülkelerde son derece yaygın bir sorundur. Bu kanserin tanısında yapılan prostat biyopsisi ilk ortaya çıktığı yıllarda yüksek morbidite oranlarına sahipken günümüzde ultrasonografi kılavuzluğunda ofis ortamında uygulanabilen rutin bir işlem haline gelmiştir. 1980'lerin başında piyasaya sunulmasından bu yana, transrektal ultrasonografi (TRUS) biyopsi amaçlı prostat görüntülemesinin temel dayanağı olmuştur. İşlemin yaygınlığına rağmen transrektal iğne biyopsisi (TRİB) ile ilgili yaygın kabul görmüş teknik kılavuzlar yoktur.

Geleneksel gri skala TRUS'da kanser odakları bazen hipoeoik lezyonlar olarak görünebilir. Ancak, en hipoeoik alanlar dahi bazen kanser değildir ve bazı tümörler hiperekojen veya izoeoik olabilir (1). Bu nedenle, sadece TRUS'da görülen lezyondan alınan biyopsilerde kanseri bulmak her zaman kolay değildir (2, 3). O halde, TRUS'un prostat hacmi ve prostatın genel görünümündeki informatif değerinin yüksek; ancak hekimi muhtemel tümörden isabetli biyopsi almaya yönlendirmesinin ise suboptimal olduğu söylenebilir. 1989'da tanımlanan klasik sekstant biyopsi tekniğinin prostatın örneklemeinde yetersiz kalması nedeniyle kor sayılarının artırılması ve satürasyon biyopsileri gündeme gelmiştir (4-7).

Son dönemde radyoloji alanında çoğu doğrudan prostat biyopsisi için geçerli olan birçok gelişme yaşandı. Bunlar üç boyutlu

“3D US, 2D-US ile karşılaştırıldığında lezyonların saptanmasındaki duyarlılığı anlamlı yüksek bulunurken, özgüllüğü azalmış, bununla beraber prostat kanseri tanı ve evrelemesinde kliniği anlamlı değiştirmemiştir (12).”

ultrasonografi (3D US), renkli Doppler ultrasonografi (CDU), kontrastlı ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG). Yöntemlerin ortak hedefi örneklenen kor sayısını azaltarak hasta konforunu artırmak, sistematik biyopsilerdeki işlem ve patolojik inceleme maliyetlerini düşük tutmaktır.

Üç Boyutlu (3D) Ultrason

Üç boyutlu ultrasonografi solid yapıların bütün hacminin görüntüsünü üretebilir. İlk utero-fetal görüntüleme için kullanılmış olmasına rağmen, 3D US karaciğer, (8) meme, (9) ve kardiyovasküler sistem görüntülemesinde de uygulanmıştır (10). Ayrıca 2D ultrason ile

karşılaştırıldığında intraprostatik lezyonların tanısında daha gelişmiş algılama göstermiştir (11). 3D US, 2D-US ile karşılaştırıldığında lezyonların saptanmasındaki duyarlılığı anlamlı yüksek bulunurken, özgüllüğü azalmış, bununla beraber prostat kanseri tanı ve evrelemede kliniği anlamlı değiştirmemiştir (12).

Doppler Ultrasonografi

Renkli Doppler ultrasonografi (RDU) tekniğiyle perfüzyon görüntülemesi bileşeni sağlanmaktadır. Prostat kanserli dokulardaki vaskülarite normal prostat dokusuna göre artmıştır; aynı zamanda yüksek Gleason skoru olan kanserlerde yüksek vaskülarite derecelerine rastlanmaktadır. RDU, tümör kan akımını göstererek, hipervasküler nodül tespitinin pozitif prediktif değerini artırır (13). Ancak, hipervasküler nodüller her zaman kötü huylu değildir; benign prostat hiperplazisi ya da prostatit gibi benign durumlar da artmış vaskülariteye neden olabilir (14).

Power Doppler ultrasonografi (PDU) RDU'ya göre daha düşük seviyelerde kan akımı algılar ve daha yüksek hassasiyet ile kullanılabilir (15). PDU güdümlü lezyon hedefli biyopsi rastgele sektant biyopsi ile birlikte uygulandığında kanser tespitini artırmış; ancak tek başına kullanıldığında yeterli kalmıştır (16).

Duyarlık aralıkları gerek RDU gerekse PDU'da geniş olmakla birlikte (sırasıyla %43-87 ve %17-92), RDU'da daha yüksek gibi görünmektedir. İki yöntemin özgüllükleri arasında bir fark yoktur. Doppler US cihazlarının görüntü kaliteleri arasındaki fark ve öğrenme eğrisinden doğan kişisel farklara yayınlarda fazla değinilmemiştir. Prostatın anterior kesiminin değerlendirilmesinde yanlış-pozitiflik oranı yüksektir. Yine hastanın üzerine yattığı taraftaki prostat dokusunun kanlanması da değişebilmektedir. Doppler çalışmalarının genellikle radyologlar tarafından yayımlandığı da göz önünde bulundurulması gereken bir diğer husustur (13).

Kontrastlı Doppler Ultrason

RDU'nun tümör çevresindeki damar perfüzyonunun görüntülenmesindeki görece kısıtlamaları nedeniyle ultrason kontrast ajanları geliştirilmiştir. Mikrovasküler sisteme nüfuz eden bu kontrast ajanların çoğu gaz içerisine hapsedilmiş 10 µm'den küçük çapta mikro-kabarcıklardan oluşur. Bu ajanların çevredeki kan bileşenleriyle görece akustik uyumsuzluğu sinyalin güçlenmesine yol açar (17, 18). Bu da sadece Doppler ile tespit edilemeyen küçük damarların sinyallerinin de yakalamasını sağlar.

“Prostat kanserinin doğru lokalizasyonu endorektal bobin kullanımıyla TRUS ve parmakla rektal incelemeye göre artmasına rağmen, MRG hala düşük genel özgüllüğü olan bir tanı aracıdır (30).”

Kontrastlı [2,5 gr Levovist® (%99,9 galaktoz ve %0,1 palmitik asit)] Doppler ultrason ile prostat kanseri tanısında duyarlılık %38'den %85'e yükseldiğini; özgüllüğün ise yaklaşık %80 olduğunu bildiren yayınlara rağmen (19); kimi yazarlar hipoeoik nodülün benign-malign ayırımının bu yöntemle her zaman güvenilir şekilde yapılmadığını bildirmişlerdir (20). Avusturya'dan Pelzer ve arkadaşları ortalama PSA'sı 6,2 ng/ml olan 380 gönüllünün taramasında kontrastlı PDU kılavuzluğunda alınan biyopsilerle sistematik alınan biyopsileri karşılaştırmış ve tüm gruptaki kanser tanısında kontrastlı Doppler US lehine (%32,6'ye %17,9; p<0,01) bir fark görmüşler; ancak PSA'sı 4-10 ng/ml arasında değişen hastalarda önemli bir farkın olmadığını (sırasıyla %27,4'e %27,6) da bildirmişlerdir (21).

Elastografi

TRUS zeminindeki diğer bir yaklaşım da prostatın rijidite ve elastisitesinin değerlendirildiği elastografidir. Bu yöntemde transrektal prob ile prostata bastırılır ve doku gerginliği ölçülerek prostatik lezyonlar tanımlanmaya çalışılır (22). Parmakla rektal incelemede olduğu gibi şüpheli sertlikler tespit edilir. 137 hastanın dahil edildiği bir çalışmada transrektal renkli Doppler US kılavuzluğunda elastografi ile tespit edilen odaklardan alınan biyopsiler ile klasik sektant biyopsiler karşılaştırıldığında, hedefe yönelik biyopsilerde daha fazla kanser tespit edilmiştir (Odds oranı 1,82) (23). Gleason skoru yüksek (8-10) olanlarda anormal renkli akım daha belirgin (Odds oranı 4,12-10,61), anormal elastografi bulguları tüm Gleason derecelerinde aynı bulunmuştur. Tek merkezli prospektif diğer bir çalışmada ise radikal prostatektomi planı yapılmış hastalara TRUS eşliğinde elastografi hedefli biyopsi yapılmış ve biyopsi sonuçları prostatektomi spesimeninin patolojik incelemesinde görülen kanser odakları ile

karşılaştırılmıştır (24). Buna göre elastografiyle alınan biyopsilerde pozitif öngörü değeri %87,8, negatif öngörü değeri %59, duyarlılık %75,4 ve özgüllük %76,7 olarak hesaplanmıştır. Özgüllük lezyon çapı 5 mm'nin üzerine çıktığında %80'e ulaşmaktadır.

Aralıklı/Harmonik Görüntüleme

Aralıklı/harmonik görüntüleme tekniğinde kontrast madde enjeksiyonu ile birlikte ardışık olarak yüksek yoğunluklu ve düşük yoğunluklu ultrasonografi uygulanır (25). Yüksek yoğunluklu ultrasonik dalgalar kontrast ajanları taranan düzlemde parçalar, düşük yoğunluklu ultrasonografi esnasında da reperfüzyon gerçekleşir. Yüksek yoğunluklu dalgaların etkisinin hemen öncesinde ve sonrasında alınan görüntülerde kontrast dağılımı hassas bir şekilde ölçülerek karşılaştırılır. 301 hastalık bir seride bu teknikle kanserli dokuların hedefe yönelik biyopsilerde yakalanma oranı gri skala US eşliğindeki sektant biyopsilere göre iki kat daha yüksek bulunurken, standart kontrastlı Doppler US'ye göre minimal avantaj izlenmiştir (26).

Kontrastlı Doppler US bazlı teknoloji halen en umut vadeden biopsi kılavuzluğunu sağlamaktadır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) prostatik, periprostatik ve pelvik anatomik yapıların ayrıntılı değerlendirilmesini sağlar. MRG'nin kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra prostat kanseri lezyonlarının bulunduğu periferik bölgedeki T2 sinyal yoğunluğunun düşük olduğu görüldü (normalde periferik bölgede T2 sinyal yoğunluğu yüksektir) (27). Ancak, bazı tümörlerin MRG'de izointens oluşu duyarlılığı sınırlandırmaktadır. Ayrıca, kanama, prostatit, skarlaşma, radyoterapi, kriyoterapi, hormonoterapi gibi durumlarda da düşük T2 sinyal intensitesi görülmektedir (28, 29). Prostat kanserinin doğru lokalizasyonu endorektal bobin kullanımıyla TRUS ve parmakla rektal incelemeye göre artmasına rağmen, MRG hala düşük genel özgüllüğü olan bir tanı aracıdır (30).

MRG eşliğindeki biyopsiler hala deneme aşamasındadır. Beyersdorff ve arkadaşları başarılı sonuçlar yayınladılar da tekniğin fazla zaman alan, özellikli enstrüman gereksinimi fazla olan ve hastanın hareketiyle kolaylıkla etkilenen bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (31). Çeşitli grupların bu dezavantajları ortadan kaldıracabilecek robot manipülatörler geliştirme yönünde çalışmaları vardır (32).

“Üç boyutlu MRS ile hedefleme, özellikle daha önce negatif biyopsisi olan yüksek PSA değerli hastaların sonraki TRUS biyopsilerinde verimi olumlu yönde etkilemiştir.”

Üç Boyutlu Manyetik Rezonans Spektroskopisi

Üç boyutlu manyetik rezonans spektroskopisi (3D MRS) prostat hücreleri içindeki özel metabolitlerin rezonanslarının hassas ölçümüne izin verir. 3D MRS prostat kanseri hücrelerinde kolin değerlerinin kreatin değerlerinden görece yüksek ve hücre içi sitrat düzeyinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Dokulardaki hücre içi ölçümler “(kolin+kreatin)/sitrat” formülünde hesaplanarak, prostat kanseri odakları normal dokudan ayırt edilebilmektedir (33). Casciani ve arkadaşları endorektal bobin MRG’yi 3DMRS ile birlikte kullandıklarında duyarlılığın %76’dan %95’e, özgüllüğün ise %56’dan %81yükseldiğini bildirmişlerdir (34). Ayrıca, 3D MRS görüntüleme incelemeleri ve metabolik veri kanserli bölgelerin örneklenebilmesi için TRUS görüntülerine de aktarılabilir (35).

Kaynaklar

1. Partin AW, Stutzman RE. Elevated prostate-specific antigen, abnormal prostate evaluation on digital rectal examination, and transrectal ultrasound and prostate biopsy. *Urol Clin North Am.* Nov 1998;25(4):581-589, viii.
2. Presti JC, Jr. Prostate biopsy: how many cores are enough? *Urol Oncol.* Mar-Apr 2003;21(2):135-140.
3. Eskicorapci SY, Guliyev F, Akdogan B, Dogan HS, Ergen A, Ozen H. Individualization of the biopsy protocol according to the prostate gland volume for prostate cancer detection. *J Urol.* May 2005;173(5):1536-1540.
4. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* Jul 1989;142(1):71-74; discussion 74-75.
5. Presti JC, Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol.* Jan 2000;163(1):163-166; discussion 166-167.
6. Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol.* May 2001;165(5):1554-1559.

2008 yılında yayınlanan bir meta-analizde ise 9 kombine MRG/MRS çalışmasında, prostat kanseri tanısı doğrulanmış 297 hastanın 1518 spesimenini değerlendirilmiş ve duyarlılık %68, özgüllük ise %85 olarak hesaplanmıştır. Yüksek klinik riski olan hastalarla düşük riskli gruba girenler karşılaştırıldığında duyarlılık ilk grupta daha yüksekken [%74 (58-85) vs %58 (46-69); p>0,05], özgüllük düşük riskli grupta daha yüksek [%78(70-84) vs %91 (86-94); p<0,001] bulunmuştur (36).

Üç boyutlu MRS ile hedefleme, özellikle daha önce negatif biyopsisi olan yüksek PSA değerli hastaların sonraki TRUS biyopsilerinde verimi olumlu yönde etkilemiştir. Ayrıca küçük hacimli kanseri olanlarda prostat büyüklüğü ile TRUS ile kanser tespiti arasında ters bir ilişki olduğu göz önünde bulundurulursa hedeflenerek yapılan biyopsilerin faydalı etkisi olacağı da öngörülebilir.

Sonuç

Yukarıdaki radyolojik gelişmelerin birçoğu TRUS eşliğinde sekstant biyopsi ile birlikte kullanıldığında genel kanser tanısında iyileşme sağlarken, tek başına kullanıldıklarında pek azı tanıyı kolaylaştırır. Bu teknolojilerin amacı, klinik olarak anlamlı kanserlerin atlanmasını önlerken alınan biyopsi örneği sayısını da en aza indirmektir.

Doppler ultrasonografi, 3D US, kontrastlı Doppler, elastografi, MRI gibi yeni

görüntüleme teknikleri ve MRS prostat kanseri tümörlerinin tespitinde yardımcı olabilir. Hedefe yönelik biyopsi ile doğru kanser tanısı ve hastanın işleme olan toleransı artırılabilir. Çok kordan alınan biyopsilerin günümüzdeki popülerliğine rağmen biyopsi protokollerinin prostat volümüne göre hastaya özel hale getirilmesi kanser tanısında handikap oluşturmadan gereksiz kor sayısını düşürebilir.

Günümüzde sistematik prostat biyopsileri düşük riskli hastalık için gerek tanı gerekse takipte en güvenilir yöntemlerdir. İlk biyopsinin Gleason skorunu %27-35 oranında düşük tanyabileceği göz önüne alındığında özellikle aktif izlem protokollerinde tekrar biyopsiler tedavinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Prostat kanserinin heterojen çok odaklı yapısı kanserin gelecekteki davranışını gösteren güvenilir moleküler belirteçler üzerinde uzlaşma sağlanmasını engellemektedir. Klinik olarak önemli kanserin tanınmasında duyarlılığı en yüksek yöntemi bulmak araştırmacıların ortak hedefidir. Radyolojik gelişmelerin kılavuzluğunda hedefe yönelik biyopsiler bu amaca ulaşmada önemli katkı sunabilir.

Açıkçası, bilim camiası prostat kanserine yeterli ilgiyi göstermektedir. Bu da tedavi edilebilir ve iyileştirilebilir yaygın bir hastalık olan prostat kanserinin saptanma, tedavi ve uzun dönem sonuçlarının iyileştirilmesindeki gelişmelerin devam etmesini sağlayacaktır.

7. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol.* Nov 2007;52(5):1309-1322.
8. Xu HX, Yin XY, Lu MD, Liu GJ, Xu ZF. Estimation of liver tumor volume using a three-dimensional ultrasound volumetric system. *Ultrasound Med Biol.* Jun 2003;29(6):839-846.
9. Chen DR, Chang RF, Chen CJ, Chang CC, Jeng LB. Three-dimensional ultrasound in margin evaluation for breast tumor excision using Mammotome. *Ultrasound Med Biol.* Feb 2004;30(2):169-179.
10. Belohlavek M, Foley DA, Gerber TC, Greenleaf JF, Seward JB. Three-dimensional ultrasound imaging of the atrial septum: normal and pathologic anatomy. *J Am Coll Cardiol.* Nov 15 1993;22(6):1673-1678.
11. Elliot TL, Downey DB, Tong S, McLean CA, Fenster A. Accuracy of prostate volume measurements in vitro using three-dimensional ultrasound. *Acad Radiol.* May 1996;3(5):401-406.
12. Sedelaar JP, van Roermund JG, van Leenders GL, Hulsbergen-van de Kaa CA, Wijkstra H, de la Rosette JJ. Three-dimensional grayscale ultrasound: evaluation of prostate cancer compared with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* May 2001;57(5):914-920.
13. Heijmink SW, van Moerkerk H, Kiemeny LA, Witjes JA, Frauscher F, Barentsz JO. A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer. *Eur Radiol.* Apr 2006;16(4):927-938.
14. Louvar E, Littrop PJ, Goldstein A, Yu L, Sakr W, Grignon D. Correlation of color Doppler flow in the prostate with tissue microvasculature. *Cancer.* Jul 1 1998;83(1):135-140.
15. Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. *Radiology.* Mar 1994;190(3):853-856.
16. Kimura G, Nishimura T, Kimata R, Saito Y, Yoshida K. Random systematic sextant biopsy versus power doppler ultrasound-guided target biopsy in the diagnosis of prostate cancer: positive rate and clinicopathological features. *J Nippon Med Sch.* Oct 2005;72(5):262-269.
17. Burns PN. Ultrasound contrast agents in radiological diagnosis. *Radiol Med.* May 1994;87(5 Suppl 1):71-82.
18. Wijkstra H, Wink MH, de la Rosette JJ. Contrast-specific imaging in the detection and localization of prostate cancer. *World J Urol.* Nov 2004;22(5):346-350.
19. Bogers HA, Sedelaar JP, Beerlage HP, et al. Contrast-enhanced three-dimensional power Doppler angiography of the human prostate: correlation with biopsy outcome. *Urology.* Jul 1999;54(1):97-104.

20. Karaman CZ, Unsal A, Akdilli A, Taskin F, Erol H. The value of contrast enhanced power Doppler ultrasonography in differentiating hypoechoic lesions in the peripheral zone of prostate. *Eur J Radiol.* Apr 2005;54(1):148-155.
21. Pelzer A, Bektic J, Berger AP, et al. Prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 4 to 10 ng/ml using a combined approach of contrast enhanced color Doppler targeted and systematic biopsy. *J Urol.* Jun 2005;173(6):1926-1929.
22. Hou AH, Swanson D, Barqawi AB. Modalities for imaging of prostate cancer. *Adv Urol.* 2009;818065.
23. Nelson ED, Sotoroff CB, Gomella LG, Halpern EJ. Targeted biopsy of the prostate: the impact of color Doppler imaging and elastography on prostate cancer detection and Gleason score. *Urology.* Dec 2007;70(6):1136-1140.
24. Salomon G, Kollerman J, Thederan I, et al. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur Urol.* Dec 2008;54(6):1354-1362.
25. Roscigno M, Scattoni V, Bertini R, Pasta A, Montorsi F, Rigatti P. Diagnosis of prostate cancer. State of the art. *Minerva Urol Nefrol.* Jun 2004;56(2):123-145.
26. Halpern EJ, Ramey JR, Strup SE, Fauscher F, McCue P, Gomella LG. Detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging. *Cancer.* Dec 1 2005;104(11):2373-2383.
27. Hricak H, Williams RD, Spring DB, et al. Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic resonance imaging. *AJR Am J Roentgenol.* Dec 1983;141(6):1101-1110.
28. Sommer FG, Nghiem HV, Herfkens R, McNeal J. Gadolinium-enhanced MRI of the abnormal prostate. *Magn Reson Imaging.* 1993;11(7):941-948.
29. Schiebler ML, Tomaszewski JE, Bezzi M, et al. Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: correlation of high-resolution MR and histopathologic findings. *Radiology.* Jul 1989;172(1):131-137.
30. Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, et al. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol.* Dec 2005;174(6):2158-2163.
31. Beyersdorff D, Winkel A, Hamm B, Lenk S, Loening SA, Taupitz M. MR imaging-guided prostate biopsy with a closed MR unit at 1.5 T: initial results. *Radiology.* Feb 2005;234(2):576-581.
32. Pondman KM, Futterer JJ, ten Haken B, et al. MR-guided biopsy of the prostate: an overview of techniques and a systematic review. *Eur Urol.* Sep 2008;54(3):517-527.
33. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm³) spatial resolution. *Radiology.* Mar 1996;198(3):795-805.
34. Casciani E, Poletti E, Bertini L, et al. Prostate cancer: evaluation with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiol Med.* Nov-Dec 2004;108(5-6):530-541.
35. Prando A, Kurhanewicz J, Borges AP, Oliveira EM, Jr., Figueiredo E. Prostatic biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings: early experience. *Radiology.* Sep 2005;236(3):903-910.
36. Umbehr M, Bachmann LM, Held U, et al. Combined magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* Mar 2009;55(3):575-590.