

Современный подход к диагностике рака предстательной железы с использованием магнитно-резонансной спектроскопии

(клиническое исследование)

Е.А. Москаленко¹, С.Б. Петров¹, Ю.В. Толкач¹, А.В. Мищенко²

¹Клиника урологии, ²Клиника рентгенологии и радиологии
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Контакты: Елена Анатольевна Москаленко m.lena1976@mail.ru

Благодаря оценке патологического метаболизма магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) является высокоэффективным методом диагностики рака предстательной железы (РПЖ). По результатам нашего исследования наиболее чувствительными и специфически показателями служат содержание цитрата (Сi) и соотношение содержания холина (Сhо) и креатина (Сr) к содержанию цитрата (Сhо + Сr/Сi). Эти показатели могут быть эффективно использованы по отдельности (для диагностики опухолевого поражения и определения степени дифференцировки опухоли), а также в составе разработанной нами дискриминантной модели.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения МРС в комплексной диагностике РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, магнитно-резонансная спектроскопия, цитрат, холин, креатин

Current approaches to diagnosing prostate cancer, by applying magnetic resonance spectroscopy (a clinical study)

E.A. Moskalenko¹, S.B. Petrov¹, Yu.V. Tolkach¹, A.V. Mishchenko²

¹Urology Clinic and ²Radiology Clinic of the S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

By evaluating abnormal metabolism, magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a highly effective tool for diagnosing prostate cancer (PC). Our study has indicated that the level of citrate (Ci) and the ratio of the content of choline (Cho) and creatine (Cr) to that of citrate ((Cho + Cr)/Ci) are the most sensitive and specific indicators. These may be effectively used separately (to diagnose tumor involvement and to determine the degree of tumor differentiation) and as a part of the authors' discriminant model.

The findings suggest that it is expedient to use MRS in the comprehensive diagnosis of PC.

Key words: prostate cancer, magnetic resonance spectroscopy, citrate, choline, creatine

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований и занимает ведущее место по величине прироста и 2-е — среди причин смерти у мужчин [1]. В последние годы отмечен исключительно быстрый рост заболеваемости РПЖ, достигающий около 3% в год, что на фоне старения населения и улучшения диагностики позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г. [2].

К настоящему времени нет идеального диагностического теста на РПЖ. Современные скрининговые программы основаны на сочетании 3 методов: анализа крови на простатспецифический антиген (ПСА), пальпации предстательной железы через прямую кишку (пальцевое ректальное исследование — ПРИ) и ультразвукового исследования (УЗИ) ректальным датчиком

[3]. При подозрении на новообразование выполняют биопсию предстательной железы. Биопсия является достаточно дорогостоящей и инвазивной манипуляцией, что ограничивает возможность ее частого (повторного) выполнения. Информативность биопсии зависит от множества изменчивых факторов: технической точности проведения, алгоритма забора биоптатов, а также от особенностей гистологического исследования. В связи с этим и сегодня продолжают поиски новых технологий ранней диагностики и стадирования РПЖ.

Одна из наиболее перспективных методик диагностики РПЖ — магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), использование которой в этих целях впервые было предложено в 2000 г. R.G. Males et al. [4]. МРС может использоваться как в дооперационной диагностике РПЖ [5–13], так и для оценки эффективности консервативного лечения [14–18].

Методика проведения МРС по химическим сдвигам (CSI — Chemical Shift Imaging) позволяет получать изображения, отражающие концентрацию метаболитов в тканях при выполнении магнитно-резонансных (МР) томограмм.

Основной принцип МР-томографии (МРТ) и МРС основан на свойстве атомных ядер внутри молекулы резонировать на разных частотах в присутствии внешнего магнитного поля [19–21]. МР-сигнал является высокочастотным колебанием, которое с помощью преобразования Фурье можно разложить на частотные составляющие, т.е. представить в виде МР-спектра, имеющего один или несколько пиков. Число и размер этих пиков зависят от того, сколько химических соединений и в какой концентрации содержится в образце [22–25].

Метаболический спектр ткани предстательной железы характеризуется несколькими специфическими пиками, соответствующими основным тканевым метаболитам, среди которых можно выделить цитрат, холин, креатин и др. [6, 24, 26].

Цитрат (Сi) определяет активность клеточного дыхания, участвует в цикле трикарбоновых кислот. Здоровая ткань предстательной железы характеризуется высоким уровнем цитрата. Снижение внутриклеточного содержания цитрата происходит при повышении активности внутриклеточных реакций окисления [27, 28].

Холин (Сhо) входит в состав фосфолипидов клеточных мембран. Уровень его характеризует метаболизм фосфолипидов, участвующих в трансмембранном транспорте, синтезе мембран клеток и их разрушении. В связи с этим на МР-спектрограмме пик холина отражает концентрацию нескольких метаболитов: свободного холина, фосфохолина, глицерофосфохолина, фосфоэтанолamina. Повышение уровня холина может служить индикатором активно растущей опухоли [29].

Креатин (Сг) — азотистое белковое соединение, ассоциированное с энергетическим обменом в мышечной ткани [30].

Полиамины — комплекс метаболитов с аминными группами (спермин, спермитин, другие полиамины). Данные соединения также являются диагностически значимыми веществами, характеризующими метаболические отклонения в ткани предстательной железы [31]. Их спектральный пик расположен между зонами цитрата и холина. Считается, что при усиленной клеточной пролиферации концентрация полиаминов снижается, достигая минимума при наличии РПЖ [30–33].

При осуществлении МРС в пораженных опухолью участках ткани определяется снижение пика цитрата [34]. Это, по всей вероятности, связано с общей активацией внутриклеточных окислительных процессов, что характерно для злокачественных опухолей, а также с относительным сокращением клеток железистых протоков в опухолевой ткани (которые активно синтезируют цитрат) [35].

Также для клеток аденокарциномы предстательной железы характерно повышение пика холина на МР-спектрограммах, что закономерно объясняется активизацией процессов, связанных с клеточной пролиферацией [9, 18, 36, 37].

Цель исследования — изучение возможностей применения МРС в ранней диагностике РПЖ у пациентов, имеющих показания для выполнения первичной биопсии.

Материалы и методы

В период с марта 2008 по декабрь 2009 г. были обследованы 54 пациента с уровнем ПСА >4 нг/мл и/или наличием типичных для злокачественной опухоли изменений, выявляемых при выполнении ПРИ или трансректального УЗИ (ТРУЗИ). Средний возраст больных составил 66,9 (42–82) года, средний уровень ПСА — 11,1 (1,9–46) нг/мл.

Всем пациентам первоначально была выполнена МРТ предстательной железы с эндоректальной катушкой с использованием методики МРС, а затем трансректальная мультифокальная биопсия. Количество столбиков тканей, полученных при биопсии, определялось в соответствии с Венской номограммой [38].

МРТ с эндоректальной катушкой выполняли на аппарате Magnetom Sonata (Siemens) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Процедура МР-исследования предстательной железы не требовала специальной подготовки. Противопоказаниями для проведения МРС являлись:

- наличие имплантатов, таких как сердечный водитель ритма или слуховой аппарат, а также наличие внутрисердечных сосудистых клипс и внутриглазных металлических инородных тел;

- послеоперационные состояния, воспалительные и прочие заболевания аноректальной области, при которых введение эндоректальной катушки могло вызвать повреждение прямой кишки или обострение воспалительного процесса.

В рамках МР-исследования использовали методику выполнения МРС для характеристики метаболической активности тканей предстательной железы с определением уровней холина, креатина и цитрата, а также соотношения уровня холина к креатину и суммы уровней холина и креатина к уровню цитрата. Для точности интерпретации данных МРС при проведении пункционной биопсии ткань предстательной железы разделяли в соответствии с планом проведения биопсии.

Для получения МРС-информации применяли трехмерную последовательность создания изображений химического смещения (3D-CSI). При этом использовали следующие значения параметров: время Эхо (TE) 120 мс, угол Эрнста от 45 до 90°, размер вокселя 6,7×6,7×6,7 мм. Время повторения (TR) составляло около 1300 мс.

Многовоксельная методика проведения МРС позволяла расположить в ткани предстательной железы не-

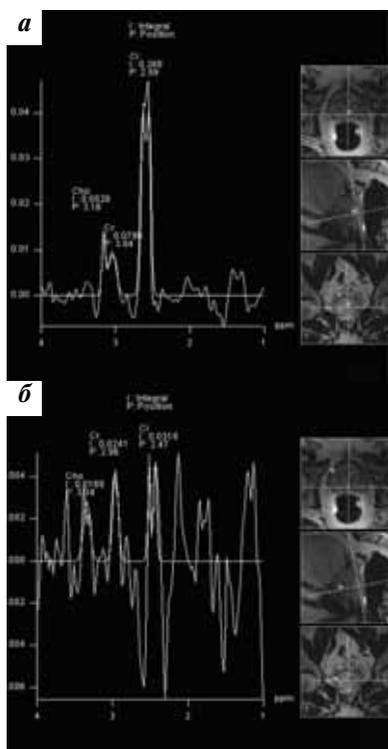


Рис. 1. МР-спектр ткани предстательной железы высокого (а) и низкого качества (б)

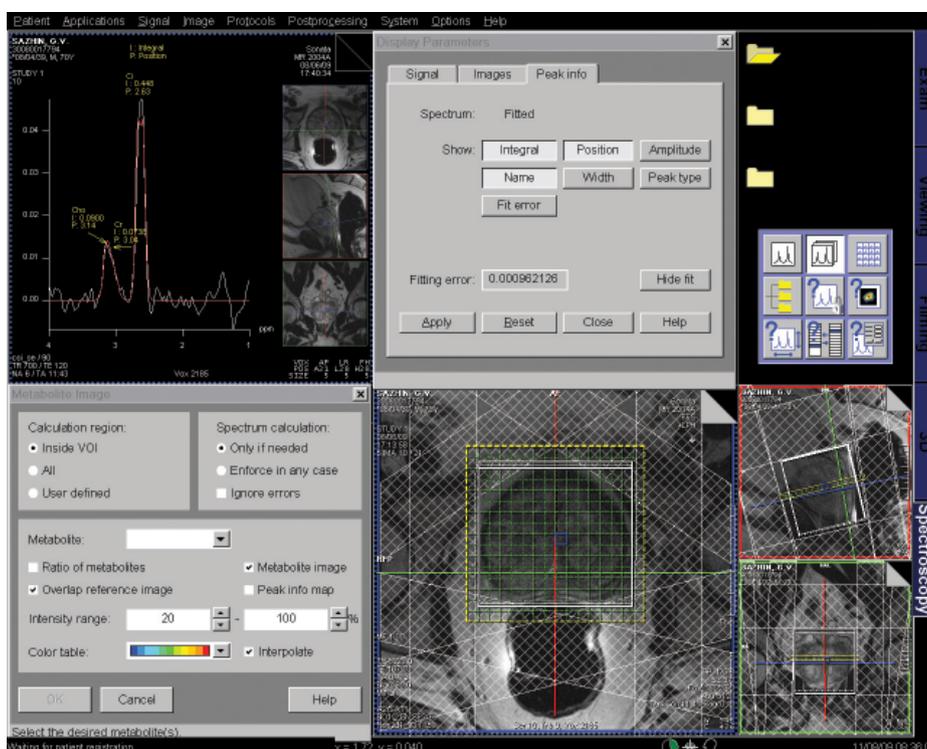


Рис. 2. Интерфейс Spectroscopy Application® на базе оболочки Syngo 2004B®

сколько сотен вокселей одновременно (≥ 512), что делало возможным изучение биохимического состава всех тканей железы.

В ходе отработки методики было выделено несколько критериев правильной установки объема интереса при МРС:

- 1) размер объема интереса при МРС определяется объемом железы, визуализированной на T2-взвешенных изображениях (ВИ) в 3 плоскостях;
- 2) исключение из объема интереса жировой ткани и жидкости посредством наклона и смещения самого блока МРС;
- 3) грани блока МРС должны быть параллельны соответствующим плоскостям срезов T2-ВИ;
- 4) применение ≥ 8 сатураторов для уменьшения влияния жира и жидкости на качество МРС.

Диагностически качественный спектр характеризовался высоким соотношением сигнал/шум, а также сглаженностью базовой линии, четким разделением узких, хорошо дифференцирующихся основных пиков, отсутствием дополнительных пиков «загрязнения» от жира и жидкости (рис. 1). Для МР-спектров низкого качества данные параметры не были характерны.

Обработку данных (рис. 2) проводили с помощью программного обеспечения (Spectroscopy Application® на базе оболочки Syngo 2004B®), установленного производителем (Siemens, Германия). Полученная информация была представлена в виде

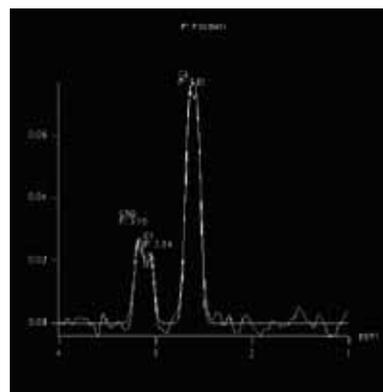


Рис. 3. МР-спектр ткани предстательной железы с идентификацией принадлежности каждого пика к свойственному ему метаболиту по величине химического сдвига для холина (Cho), креатина (Cr) и цитрата (Ci)

МР-спектра, для математической обработки которого с помощью программного обеспечения в автоматическом режиме строилась кривая теоретического спектра. При этом за исходную частоту для построения МР-спектрограмм принимали 2,9 ppm — среднее значение между пиками цитрата и холина (рис. 3). Величины химического сдвига основных пиков метаболитов были следующими: Cho — 3,2, Cr — 3, Ci — 2,6 ppm [39].

При обработке сырых данных, полученных при выполнении МРС с помощью программного обеспечения, были сделаны контрольные изображения с на-

ложением на них матрицы многовоксельной спектроскопии – CSI (рис. 4).

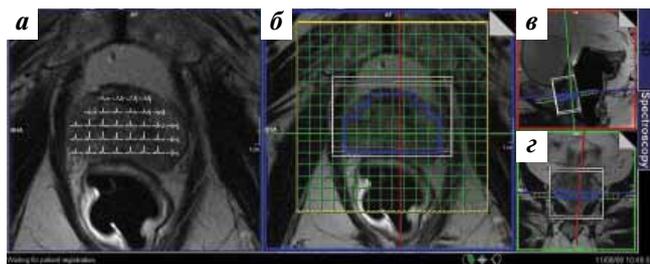


Рис. 4. Представление результатов многовоксельной МРС в виде наложения спектров всех вокселей (а) в определенном срезе референтных T2-ВИ в аксиальной (б), сагиттальной (в) и коронарной (г) плоскостях

Результаты МРС отображались в виде изображений цветового картирования распределения метаболитов и их соотношений (рис. 5).

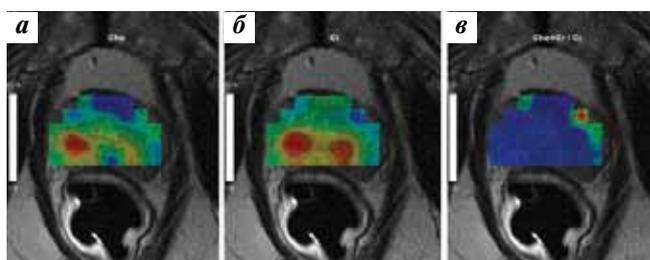


Рис. 5. Результаты многовоксельной МРС, представленные в виде цветового картирования распределения метаболитов: холина (а), цитрата (б), отношения суммы холина и креатина к цитрату (в)

Нагляднее представлялось кодирование, основанное на следующей закономерности: чем теплее цвет, тем больше значение содержания метаболита; чем холоднее цвет, тем значение содержания меньше.

Результаты

В ходе осуществления анализа информации было проведено сопоставление результатов биопсии предстательной железы с данными, полученными при выполнении МРС, для поиска метаболических закономерностей и оценки диагностической точности исследуемой методики.

При проведении мультифокальной биопсии аденокарцинома предстательной железы была выявлена у 22 (40,7%) из 54 пациентов. Из 707 полученных при биопсии столбиков ткани железы в 132 (18,6%) были обнаружены злокачественные клетки.

При анализе полученных результатов для поиска диагностических закономерностей были определены значения основных метаболитов и их соотношений согласно результатам биопсии ткани предстательной железы (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что достоверными критериями опухолевого метаболизма являются изменения содержания цитрата и соотношения

Таблица 1. Содержание метаболитов в периферической зоне предстательной железы по данным МРС

Показатель	Ткань*	
	опухолевая	неизменная
Cho	0,104 (0,060–0,211)	0,174 (0,084–0,293)
Cr	0,081 (0,050–0,180)	0,095 (0,033–0,192)
Ci	0,221 (0,084–0,328)**	0,848 (0,461–1,409)**
Cho/Cr	1,233 (0,500–2,733)	1,704 (0,786–4,381)
Cho + Cr/Ci	1,118 (0,897–1,606)**	0,358 (0,234–0,358)**

*Здесь и в табл. 2 — медиана (интерквартильный размах $Q_{25}-Q_{75}$), ** $p < 0,01$ (U-критерий Манна–Уитни).

холин + креатин к цитрату, в то время как холин и креатин в отдельности, а также соотношение холина к креатину достоверно не изменялись.

В последующем нами было проведено сопоставление метаболических изменений в ткани опухоли в зависимости от гистологической характеристики клеточной атипичности по критериям Глисона (табл. 2).

Таблица 2. Содержание метаболитов по данным МРС и сумма атипичности по Глисона

Показатель	Сумма Глисона		Неизменная ткань
	2–4	5–6	
Cho	0,169 (0,169–0,231)* ¹	0,085 (0,050–0,160)* ¹	0,174 (0,084–0,293)**
Cr	0,151 (0,079–0,227)	0,072 (0,037–0,170)	0,095 (0,033–0,192)
Ci	0,334 (0,235–0,462)* ²	0,097 (0,080–0,240)* ²	0,848 (0,461–1,409)** [^]
Cho/Cr	1,130 (0,475–2,408)	0,970 (0,493–2,733)	1,704 (0,786–4,381)
Cho + Cr/Ci	0,835 (0,793–0,936)* ³	1,400 (1,043–2,125)* ³	0,358 (0,234–0,358)** [^]

Примечание. U-критерий Манна–Уитни: * $p < 0,01$ — различия достоверны между группами с разной степенью дифференцировки; ** $p < 0,01$ — различия достоверны между группами с умеренной степенью дифференцировки опухоли и с неопухолевой тканью; [^] $p < 0,05$ различия достоверны между группами с умеренной степенью дифференцировки опухоли и с неопухолевой тканью. Коэффициент корреляции (τ): ¹ $\tau = 0,27$, $p = 0,018792$; ² $\tau = -0,36$, $p = 0,001351$; ³ $\tau = 0,43$; $p = 0,000138$.

Среднее значение степени дифференцировки аденокарциномы (сумма баллов по шкале Глисона – сумма Глисона) в когорте исследуемых пациентов составило $5,24 \pm 0,3$.

При этом умеренно-дифференцированный тип аденокарциномы (сумма Глисона 5–6) встречался в 68,4%, высокодифференцированный (2–4) — в 31,6% случаев.

Результаты показывают, что при снижении уровня дифференцировки опухоли увеличивается диагностическая значимость показателей цитрата и отношения суммы холина и креатина к цитрату. Кроме того, умеренно-дифференцированный тип опухоли проявляет более выраженные изменения в паттерне метаболизма холина, что делает его также достоверно значимым критерием опухолевой ткани при МРС.

Обсуждение

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что МРС является высокоэффективным методом диагностики РПЖ у пациентов, имеющих показания для выполнения первичной биопсии.

При ретроспективном анализе метод демонстрирует достаточно низкую вероятность получения как ложноположительных (10,5%), так и ложноотрицательных (12,1%) результатов.

Причиной ложноположительного результата (наличие опухоли по данным МРС, не подтвержденное результатами биопсии) могут являться загрязнение сигнала от семенных пузырьков, хронический простатит, простатическая интраэпителиальная неоплазия, постбиопсийные и атрофические изменения. Ложноотрицательный результат (наличие опухоли в отсутствие изменений при МРС) может быть получен в связи с усреднением МР-сигнала от маленького злокачественного очага и окружающих условно здоровых тканей, неточностью наведения при биопсии на зону, определенную, по данным МРС, как злокачественная, а также с наличием опухоли в переходной или центральной зонах.

Проведенный нами анализ содержания метаболитов продемонстрировал, что высокочувствительными и специфическими показателями присутствия в тканях предстательной железы опухоли могут являться цитрат и соотношение суммы содержания холина и креатина к цитрату (Cho+Cr/Ci). Более того, эти показатели с высокой точностью позволяют количественно оценивать степень дифференцировки опухоли.

Так, при значениях соотношения Cho+Cr/Ci > 0,78 весьма вероятен диагноз аденокарциномы предстательной железы. При этом значение соотношения в пределах от 0,78 до 0,90 может свидетельствовать о высокой степени дифференцировки опухоли (сумма Глисона 2–4) и низкой степени злокачественности, от 0,90 до 2,10 — об умеренной степени дифференцировки опухоли (сумма Глисона 5–6) и средней степени злокачественности, а > 2,10 — о низкой степени дифференцировки ее клеток.

В нашем исследовании не было отмечено повышения содержания холина в тканях высокодифференцированных опухолей, тем не менее по мере уменьшения степени дифференцировки опухоли этот показатель может демонстрировать более высокую специфичность, что соотносится с данными литературы о необходимости активного роста опухоли для наличия отклонений дан-

ного показателя [28]. Этот факт может иметь большое значение для определения злокачественного потенциала опухоли при МРС.

На основе анализа данных биопсии ткани предстательной железы (707 биоптатов) был проведен дискриминантный анализ данных МРС с использованием уровней Cho, Cr и Ci, а также соотношения Cho+Cr/Ci. Полученные закономерности содержания метаболитов в ткани предстательной железы были реализованы в математической модели. Дискриминантная модель содержит 2 переменные — соотношение Cho+Cr/Ci ($F=28,71$; $p<0,001$) и уровень Ci ($F=27,89$; $p<0,001$), имевших статистически достоверную связь с типом поражения ($F=22,56$; $p<0,001$).

В результате нами были получены 2 функции:

$F1 = -1,808 + 1,475 \times CI + 1,027 \times (Cho + Cr)/CI$ — функция наличия РПЖ;

$F2 = -2,068 + 0,711 \times CI + 1,852 \times (Cho + Cr)/CI$ — функция отсутствия РПЖ.

Функция, значение которой оказывается больше, указывает на группу, вероятность принадлежности к которой выше. Средняя информативность модели близка к 90%, что подтверждает возможность осуществления достаточно качественной диагностики опухолевого поражения предстательной железы по данным МРС.

Выводы

В заключение следует отметить, что МРС является высокоэффективным методом не только диагностики РПЖ, но и определения степени дифференцировки новообразования на основе метаболических паттернов его жизнедеятельности, а соответственно, и потенциала злокачественности опухоли. Все это может оказать существенную помощь в планировании лечения, составлении прогноза и оценке отдаленных результатов.

Немаловажный аспект применения МРС — возможность выполнения целенаправленной биопсии подозрительных участков в предстательной железе, что повышает точность диагностики новообразований.

Полученная дискриминантная модель позволяет на основании данных МРС-исследования ткани предстательной железы эффективно оценить риск наличия злокачественного поражения. На наш взгляд, включение данных МРС в прогностические номограммы является перспективным, поскольку на данный момент лишь один показатель (сумма Глисона) содержит характеристику злокачественного потенциала опухоли, тогда как метаболический профиль может представлять не менее важную информацию об этом аспекте. Тем не менее в этом направлении необходимо проведение дополнительных исследований метаболического профиля опухолей и оценки его корреляции с клиническим курсом заболевания. Перспективным может также являться использование МРС для выявления рецидива РПЖ после проведения радикальных методов лечения.

Необходимо отметить, что в нашем исследовании присутствуют некоторые ограничения (небольшое число пациентов), которые следует учитывать при интерпретации результатов. Тем не менее полученные нами данные

согласуются с результатами многих исследований [7, 14, 16, 18, 22, 27, 30, 33, 35], посвященных определению роли МРС в диагностике РПЖ, однако требуется дальнейшее накопление клинического опыта в этой области.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17(3).
2. Parkin D.M., Bray F.I., Devesa S.S. Cancer burden in the year 2000: the global picture. Eur J Cancer 2001;37(Suppl 8):4–66.
3. Воробьев А.В., Крживицкий П.И. Перспективы, профилактика, диагностика и стадирование рака предстательной железы. Практик онкол 2008;9(2):71–82.
4. Males R.G., Vigneron D.B., Star-Lack J. et al. Clinical application of BASING and spectral/spatial water and lipid suppression pulses for prostate cancer staging and localization by in vivo 3D 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. Magn Reson Med 2000;43(1):17–22.
5. Adusumilli S., Pretorius E.S. Magnetic resonance imaging of prostate cancer. Semin Urol Oncol 2002;20(3):192–210.
6. Coakley F.V., Qayyum A., Kurhanewicz J. Magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging of prostate cancer. J Urol 2003;170:69–76.
7. Fütterer J.J., Scheenen T.W., Heijmink S.W. et al. Standardized threshold approach using three-dimensional proton magnetic resonance spectroscopic imaging in prostate cancer localization of the entire prostate. Invest Radiol 2007;42(2):116–22.
8. Getty D.J., Seltzer S.E., Tempny C.M. et al. Prostate cancer: relative effects of demographic, clinical, histologic, and MR imaging variables on the accuracy of staging. Radiology 2001;204(2):471–9.
9. Jung J.A., Coakley F.V., Vigneron D.B. et al. Prostate depiction at endorectal MR spectroscopic imaging: investigation of a standardized evaluation system. Radiology 2004;233(3):701–8.
10. Koutcher J.A., Zakian K., Hricak H. Magnetic resonance spectroscopic studies of the prostate. Mol Urol 2000;4(3):143–52.
11. Ohigashi T., Kanao K., Kikuchi E. et al. Prostate specific antigen adjusted for transition zone epithelial volume: the powerful predictor for the detection of prostate cancer on repeat biopsy. J Urol 2005;173(5):1541–5.
12. Purohit R.S., Shinohara K., Meng M.V., Carroll P.R. Imaging clinically localized prostate cancer. Urol Clin North Am 2003;30:279–93.
13. Taouli B. MR spectroscopic imaging for evaluation of prostate cancer. J Radiol 2006;87:222–7.
14. Casciani E., Poletini E., Bertini L. et al. Contribution of the MR spectroscopic imaging in the diagnosis of prostate cancer in the peripheral zone. Abdom Imaging 2007.
15. Golder W. Magnetic resonance spectroscopy in clinical oncology. Oncology 2004;27(3):304–9.
16. Hulse P., Carrington B. MRI manual in pelvis cancer. London—NY: Taylor & Francis, 2004.
17. Kelloff G.J., Choyke P., Coffey D.S. Prostate Cancer Imaging Working Group. Challenges in clinical prostate cancer: role of imaging. AJR Am J Roentgenol 2009;192(6):1455–70.
18. Mueller-Lisse U.G., Scherr M.K. Proton MR spectroscopy of the prostate. Eur J Radiol 2007;63(3):351–60.
19. John S.S., Zietman A.L., Shipley W.U., Harisinghani M.G. Newer imaging modalities to assist with target localization in the radiation treatment of prostate cancer and possible lymph node metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71(1):43–7.
20. Ravizzini G., Turkbey B., Kurdziel K., Choyke P.L. New horizons in prostate cancer imaging. Eur J Radiol 2009;70(2):212–26.
21. Shah N., Sattar A., Benanti M. et al. Magnetic resonance spectroscopy as an imaging tool for cancer: a review of the literature. J Am Osteopath Assoc 2006;106(1):23–7.
22. Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
23. Squillaci E., Manenti G., Mancino S. et al. MR spectroscopy of prostate cancer. Initial clinical experience. J Exp Clin Cancer Res 2005;24(4):523–30.
24. Swanson M.G., Vigneron D.B., Tran T.K. Single-voxel oversampled J-resolved spectroscopy of in vivo human prostate tissue. Magn Reson Med 2001;45(6):973–80.
25. Wang P., Guo Y.M., Liu M. et al. A meta-analysis of the accuracy of prostate cancer studies which use magnetic resonance spectroscopy as a diagnostic tool. Korean J Radiol 2008;9(5):432–8.
26. Thomas M.A., Lange T., Velan S.S. et al. Two-dimensional MR spectroscopy of healthy and cancerous prostates in vivo. MAGMA 2008;21(6):443–58.
27. Costello L.C., Franklin R.B., Narayan P. Citrate in the diagnosis of prostate cancer. Prostate 1999;38:237–45.
28. Zakian K.L., Shukla-Dave A., Ackerstaff E. et al. 1H magnetic resonance spectroscopy of prostate cancer: biomarkers for tumor characterization. Cancer Biomark 2008;4(4–5):263–76.
29. Zapotoczna A., Sasso G., Simpson J. Current role and future perspectives of magnetic resonance spectroscopy in radiation oncology for prostate cancer. Neoplasia 2007;9(6):455–63.
30. Swindle P., Ramadan S., Stanwell P. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the central, transition and peripheral zones of the prostate: assignments and correlation with histopathology. MAGMA 2008;21(6):423–34.
31. Van der Graaf M., Schipper R.G., Oosterhof O.O. et al. Proton MR spectroscopy of prostatic tissue hewed on the detection of spermine, a possible biomarker of malignant behavior to prostate cancer. MAGMA 2000;10(3):153–60.
32. Kurhanewicz J., Vigneron D.B. Advances in MR spectroscopy of the prostate. Magn Reson Imaging Clin North Am 2008;16(4):697–710.
33. Pels P., Ozturk-Isik E., Swanson M.G. et al. Quantification of prostate MRSI data by model-based time domain fitting and frequency domain analysis. NMR Biomed 2006;19(2):188–97.
34. Vilanova J.C., Barceló J. Prostate cancer detection: magnetic resonance (MR) spectroscopic imaging. Abdom Imaging 2007;32(2):253–61.
35. Kumar R., Nayyar R., Kumar V. et al. Potential of magnetic resonance spectroscopic imaging in predicting absence of prostate cancer in men with serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/ml: a follow-up study. Urology 2008;72(4):859–63.
36. Glunde K., Ackerstaff E., Mori N. et al. Choline phospholipid metabolism in cancer: consequences for molecular pharmaceutical interventions. Mol Pharm 2006;3(5):496–506.
37. Lenkinski R.E., Bloch B.N., Liu F. et al. An illustration of the potential for mapping MRI/MRS parameters with genetic over-expression profiles in human prostate cancer. MAGMA 2008;21(6):411–21.
38. Remzi M., Fong Y.K., Dobrovits M. et al. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. J Urol 2005;174(4 Pt 1):1256–60.
39. Мищенко А.В. Комплексное магнитно-резонансное исследование в диагностике заболеваний внутренних половых органов у мужчин. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2010.
40. Магнитно-резонансная спектроскопия. Под ред. Г.Е. Труфанова, Л.А. Тютина. СПб., 2008.
41. Tiwari P., Rosen M., Madabhushi A. A hierarchical spectral clustering and nonlinear dimensionality reduction scheme for detection of prostate cancer from magnetic resonance spectroscopy (MRS). Med Phys 2009;36(9):3927–39.