

# Radiološka dijagnostika raka prostate

prof. dr. sc. Miljenko Marotti

Zavod za radiologiju, KB "Sestre milosrdnice", Zagreb

Procjena karcinoma prostate radiološkim metodama promijenila se uvođenjem novijih dijagnostičkih slikovnih metoda kao što su transrektalni ultrazvuk, kompjutorizirana tomografija i magnetna rezonancija. Karcinom prostate najčešći je dijagnosticirani karcinom u muškaraca. Procjena proširenosti karcinoma prostate temelj je za odabir liječenja. Unatoč usavršenim dijagnostičkim slikovnim tehnikama, biopsija prostate ostaje temelj dijagnoze karcinoma. Svaka od slikovnih metoda ima svoje prednosti i ograničenja. Najnovije tehnike slikovnog prikaza uključuju i metode molekularnog slikovnog prikaza, koji je ovog trenutka još u fazi razvoja

**D**o uvođenja kompjutorizirane tomografije, ultrazvuka i magnetske rezonancije prostate se radiološki procjenjivala intravenoznom urografijom i cistouretrografijom. Procjena tumorskih procesa ovim dvjema metodama ima poznata ograničenja. Intravenozna urografija prikazuje samo veće tumore dok cistouretrografija s pražnjenjem dobro prikazuje samo prostatični dio uretre. Uvođenjem transrektalnog ultrazvuka (TRUS), kompjutorizirane tomografije (CT) i magnetske rezonancije (MR) promijenio se dijagnostički pristup bolestima prostate.

Karcinom prostate najčešće je dijagnosticiran karcinom u muškaraca. Nalazi se u 30% autopsija iznad 50. godine života i gotovo u 90% autopsija iznad 90. godine života.<sup>1,2</sup>

Iako maligni potencijal karcinoma prostate u pravilu korelira s histološkim stupnjem, volumenom tumora i stadijem tumora, postoje izuzeci, što ukazuje na nedovoljno poznavanje biološke naravi karcinoma prostate. To je i razlogom različitih pristupa u dijagnostici i terapiji. Odabir pojedine metode u dijagnostici i procjeni proširenosti karcinoma prostate ovisi o dostupnim dijagnostičkim uređajima za analizu kao i o ekspertnosti radiologa.<sup>3,4</sup>

Svaka od postojećih dijagnostičkih tehnika (transrektalni ultrazvuk, kompjutorizirana tomografija, magnetna rezonancija) ima svoja ograničenja i najčešće kombinacija ovih metoda daje najbolji rezultat.<sup>5</sup>

Ne postoji prihvaćena *screening* tehnika za prostatični karcinom pa je i uloga transrektalnog ultrazvuka u *screeningu* još nedovoljno definirana. Temeljna suglasnost postoji – ultrazvučno vođena biopsija temeljna je u dijagnostici karcinoma prostate.<sup>6</sup>

U procjeni proširenosti prostatičnog karcinoma svaka od dijagnostičkih metoda ima svoje prednosti i ograničenja. Procjena transrektalnim ultrazvukom je ograničena na lokalno širenje bolesti, dok kompjutorizirana tomografija i magnetna rezonancija omogućuju lokalnu nodalnu i procjenu udaljenih metastaza. Izvješća o točnosti metode razlikuju se u pojedinim studijama. Dosadašnji rezultati pokazuju da je točnost u stajingu karcinoma prostate 58% za ultrazvuk, 65% za kompjutoriziranu tomografiju i 69% za magnetnu rezonanciju.<sup>7-10</sup>

Transrektalni ultrazvuk i magnetna rezonancija uspješno identificiraju ranu transkapsularnu invaziju, ali niti jedna od metoda nije dovoljno osjetljiva da se upotrijebi kao temelj za odluku o terapiji. U procjeni metastaza u limfne čvorove kompjutorizirana tomografija i magnetna rezonancija temelje detekciju na veličini prikazanih čvorova i točnost obje metode je slična. Razvijaju se posebna specifična kontrastna sredstva za magnetsku rezonanciju koja pokazuju obećavajuće rezultate u procjeni metastatske zahvaćenosti limfnih čvorova koji nisu promijenjeni veličinom.

Prostatični specifični antigen (PSA) danas je jedan od temeljnih *screening* testova. Temeljna ideja upotrebe PSA je detekcija tumora

u ranom stadiju. Rutinski *screening* za asimptomatsku populaciju muškaraca za prostatični karcinom je kontroverzan zbog velike raznolikosti prirodnog tijeka razvoja prostatičnog karcinoma, komplikacija liječenja kao što su impotencija i inkontinencija, te lažno pozitivnih rezultata *screeninga*. Široka upotreba PSA testa stvorila je veliki priljev pacijenata u radiološke odjele jer su radiolozi uključeni u dijagnostiku i procjenu proširenosti prostatičnog karcinoma. Zahtjevi kliničara u modernom zbrinjavanju prostatičnog karcinoma uključuju njegovu lokaciju, procjenu veličine, njegovu agresivnost, što sve zajedno ima direktan utjecaj na planiranje liječenja i prognozu bolesti. Dijagnostička punkcija vođena transrektalnim ultrazvukom široko je rasprostranjena metoda i standardna je u dijagnostici prostatičnog karcinoma. Brzi tehnološki razvoj uređaja za transrektalni ultrazvuk uključuje upotrebu visokih frekvencija, širokopojasne tehnologije, *color* i *power dopplera* i u najnovije vrijeme harmoničnog i kontrastnog snimanja. Usavršeni uređaji omogućuju prikaz vrlo malenih promjena u ehogenosti unutar prostate. Biološki potencijal karcinoma prostate ne može se procijeniti *imaging* metodama. Novi radovi ukazuju da patološka vaskularizacija unutar tumora ima određene prognostičke znakove, što upućuje da procjena *doppler* tehnikama može u budućnosti dati i prognostičku informaciju. Transrektalni ultrazvuk pokazuje nedostatke u ultrazvučnom prikazu prostatičkih tumora glede vođene biopsije jer određeni postotak prostatičnih karcinoma pokazuje izoehogenu strukturu koja se ne može razlikovati sonografski od benignog tkiva.

Prostatični karcinom predstavlja i dalje medicinsko-ekonomski problem za javno zdravstvo i zdravstvene ekonomije jer vrlo mali postotak ljudi s neliječenim karcinomom prostate umire od te bolesti, unatoč visoke prevalencije prostatičnog karcinoma u godišnjem mortalitetu (odmah iza karcinoma pluća). Stoga bi mogućnost razlikovanja pacijenata sa signifikantnim progresivnim karcinomom od klinički insignifikantnog prostatičnog karcinoma bila od velikog značaja.

U perifernoj zoni javlja se 70% karcinoma prostate i stoga su vidljivi transrektalnim ultrazvukom i magnetnom rezonancijom. U centralnoj zoni izrazito je teško diferencirati karcinom prostate bilo transrektalnim ultrazvukom bilo magnetnom rezonancijom. Primarna značajka transrektalnog ultrazvuka u dijagnozi prostatičnog karcinoma je provedba biopsije pod transrektalnim ultrazvukom.

*Imaging* prostatičnog karcinoma predstavlja klinički izazov i dvojbju; raspon mišljenja je od potpune negacije do obaveznog preoperativnog *imaginga*. S obzirom na neslaganja oko detekcije prostatičnog karcinoma i izbora liječenja, različita mišljenja o dijagnostici *imaging* metodama ne iznenađuju.

Scintigrafija kostiju i kompjutorizirana tomografija dopunjuju kliničko-biokemijsku procjenu suspektne metastatske bolesti u kosti i limfne čvorove.

Evidence based preporuke ukazuju na potrebu scintigrafije u pacijenata sa PSA većim od 10 NG/ML, kao i potrebu za kompjutoriziranom tomografijom u bolesnika sa PSA većim od 20 NG/ML.

Kompjutorizirana tomografija je primjer prekomjerne upotrebe imaginga u dijagnostici jer se naručuje 63% pacijenata bez obzira na razinu PSA ili *Glisonov score*.

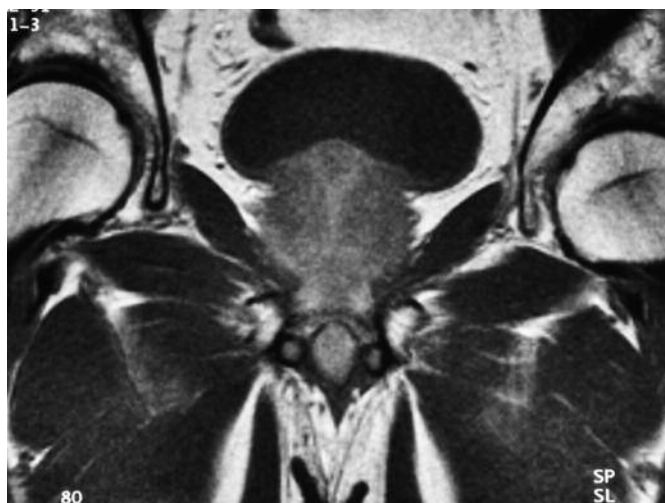
Broj scintigrafija kostiju obavlja se također u visokom postotku bez obzira na pad stadija i smanjenje PSA (niži stadij i niži PSA u vrijeme dijagnoze).

### CT i MR anatomija

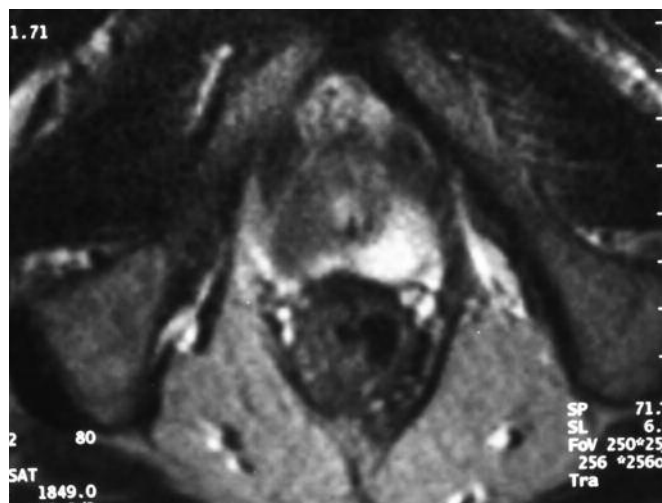
Na slici kompjutorizirane tomografije prostata je okrugla oblika, homogene građe mekih tkiva. Smještena je iza simfize pubis i ispred rektuma. Zdjelična muskulatura, uključujući *musculus psoas*, *musculus iliakus*, *musculus levator ani*, *musculus obturator internus* i *musculus pyriformis*, dobro se prikazuje na CT slici. Na T1 slici magnetske rezonancije prostata ima homogeni signal srednjeg intenziteta, sličnog intenzitetu signala okolne muskulature. Uvođenjem usavršenih aparata za magnetsku rezonanciju, s mogućnošću prikaza tanjih slojeva, moguće je razlikovati centralnu i prijelaznu zonu od periferne zone žlijezde jer potonja ima viši intenzitet signala zahvaljujući obilju žljezdanih komponenti. Razlikovanje perifernih i centralnih zona moguće je uglavnom u muškaraca do trideset pete godine života. Poslije četrdesete godine života razlikovanje periferne

i centralne zone magnetskom rezonancijom moguće je u samo 35% slučajeva. Magnetskom rezonancijom nije moguće uvijek prikazati kapsulu žlijezde. Samu prostatu moguće je razlikovati na magnetskoj rezonanciji od ostalih struktura zahvaljujući okolnom masnom tkivu koje pokazuje u odnosu na žlijezdu i muskulaturu izrazito jaki signal. Periprostatični venozni pleksus katkad je vidljiv na drugom ehru T2 mjerene slike u vidu tortuotične strukture jakog intenziteta signala.

Zdjelični limfni čvorovi koji se nalaze u blizini zdjeličnih krvnih žila uočljivi su ukoliko su veći od jednog centimetra. Ukoliko sadrže kalcifikate vidljivi su i kada su manji od jednog centimetra. Razlikovanje upalno povećanih limfnih čvorova i limfnih čvorova infiltriranih tumorom nije moguće kompjutoriziranom tomografijom niti magnetskom rezonancijom. Stoga ove dvije metode temelje procjenu zahvaćenosti limfnih čvorova metastazama promjenom veličine i oblika limfnih čvorova. Pri procjeni proširenosti bolesti u limfne čvorove kompjutoriziranom tomografijom obavezno je peroralno uzimanje kontrastnog sredstva. Područje debelog crijeva, rektum, sigma i *colon descendes* lako su prepoznatljivi od ostalih struktura zdjelice s obzirom na sadržaj zraka i fecesa. Kompjutorizirana tomografija prostate nije upotrebljiva kao *screening* metoda zbog nemogućnosti razlikovanja između normalne, hiperpalstične ili karcinomom zahvaćene žlijezde. Ograničena mogućnost razlikovanja mekih tkiva unutar prostate onemogućava otkrivanje tumora



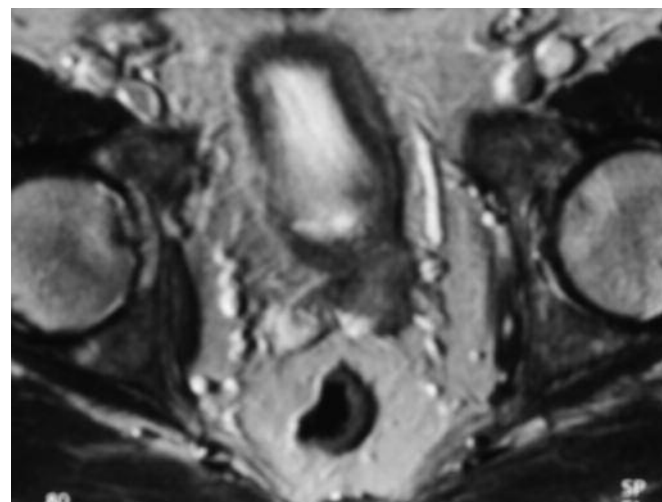
Slika 1. Frontalni presjek magnetskom rezonancijom. T1 mjerena slika. Impresija na dno mokraćnog mjehura uvećanom prostatom. Benigna hipertrofija prostate.



Slika 2. Poprečni presjek magnetskom rezonancijom T2 mjerena slika. Niski signal u perifernoj zoni prostate desno. Karcinom prostate.



Slika 3. Sagitalni presjek magnetskom rezonancijom. Protonska slika. Invazija stražnjeg dijela mokraćnog mjehura karcinomom prostate.



Slika 4. Poprečni presjek magnetskom rezonancijom. T2 mjerena slika. Invazija karcinoma prostate u vezikule seminales.

unutar žlijezde. Kompjutorizirana tomografija daje vrlo korisne podatke o proširenosti tumora i omogućuje razlikovanje T1 i T2 stadija od T3 i T4 stadija bolesti.<sup>11,12</sup> Ekstrakapsularno širenje karcinoma prostate temelji se na asimetričnosti žlijezde i masnog tkiva i obliteraciji kuta kojeg prostata čini s *vesikulama seminales*. Direktno širenje karcinoma prostate vidljivo je u periprostatičnom masnom tkivu koje postaje zamućeno uz širenje tračaka u okolinu. Daljim rastom postaje vidljiv mekotkivni tumor koji se širi u okolno masno tkivo, okolne organe i miškulaturu. Poteškoća se javlja u trenutku procjene postoji li infiltracija organa ili pak samo kompresija tumorom. Osjetljivost kompjutorizirane tomografije u otkrivanju tumora prostate iznosi svega 18%, specifičnost 100% i točnost 47%.<sup>20</sup> Početni rezultati magnetske rezonancije u procjeni bolesti prostate bili su vrlo obećavajući.<sup>13-15</sup> Nakon više stečenog iskustva različiti autori navode dosta oprečnih rezultata.<sup>16-18</sup>

Magnetska rezonancija uglavnom otkriva intraprostatičnu bolest, ali nedostaje joj specifičnost te ne razlikuje benigne od malignih promjena.<sup>19</sup> Na T2 mjerenoj slici prostatični karcinom prikazuje se magnetskom rezonancijom kao zona sniženog (33%), povišenog (18%) ili heterogenog intenziteta signala (18%). Nažalost u 31% bolesnika s karcinomom prostate nema promjene intenziteta signala T1. Stoga magnetska rezonancija ne može služiti kao *screening* metoda. U slučaju pozitivne histološke dijagnoze dobivene biopsijom magnetska rezonancija postaje pouzdana metoda u procjeni proširenosti bolesti.<sup>19-21</sup> Slične rezultate postiže i kompjutorizirana tomografija.<sup>23-25</sup> Unatoč tehničkom razvitku s razvojem aparature visoke rezolucije, kompjutoriziranom tomografijom teško se razlikuje prostatični parenhim od kapsule.<sup>26,27</sup> Kompjutoriziranom tomografijom nemoguće je razlikovati benignu hipertrofiju od karcinoma prostate.<sup>26-28</sup>

Benignu prostatičnu hipertrofiju nalazi se u gotovo 80% muškaraca iznad 40. godine života i u 95% slučajeva nakon 70. godine života. Žlijezda je simetrično uvećana sferičnog oblika, a promjene se nalaze u medijalnom i dva lateralna lobusa. Povećanje promjera najveće je u anteroposteriornom promjeru žlijezde. Žlijezda može sadržavati multiple mikrociste i mikrokalifikacije. Potonje su vidljive kompjutoriziranom tomografijom. Benigna prostatična hipertrofija javlja se uglavnom u prijelaznoj zoni. Rjeđa je u submukoznom tkivu periuretralne regije. Na slici magnetske rezonancije benigna nodularna hipertrofija ima različit intenzitet signala, koji je dijelom izrazito jak, a dijelom snižene jačine signala u odnosu na normalni parenhim žlijezde. Detekcija benigne nodularne hipertrofije vidljiva je u 53% slučajeva. U manjem broju slučajeva vidljiva je kapsula oko pojedinih nodula, koja se prikazuje poput tankog ruba sniženog intenziteta signala.

### Karcinom prostate

Na slici kompjutorizirane tomografije kod uznapredovalog karcinoma prostate kontura žlijezde je nepravilna i neravna. Uznapredovali karcinom mijenja anteroposteriorni promjer žlijezde koja postaje asimetrična i nodularno oblikovana. Kompjutorizirana tomografija ne može razlikovati benignu hipertrofiju od karcinoma prostate na temelju apsorpcijskih vrijednosti ili promjene kuta koji prostata čini s *vesikulama seminales*. Prednost kompjutorizirane pred bimanualnom pretragom i biopsijom sastoji se u mogućnosti procjene proširenosti bolesti u limfne čvorove.<sup>29-31</sup> Dosadašnji rezultati postojećih istraživanja detekcije karcinoma prostate kao i procjene proširenosti magnetskom rezonancijom daju kontroverzne rezultate.<sup>32-35</sup> Karcinom prostate prikazuje se magnetskom rezonancijom kao defekt sniženog intenziteta signala na T2 mjerenoj slici (SE 2000/60 msec) u perifernoj zoni koja normalno pokazuje jaki intenzitet signala. Defekti se klasificiraju prema njihovom intenzitetu signala. Volumen promjene mjeri se magnetskom rezonancijom tako da se izračuna površina defekta s brojem slojeva na kojima je vidljiva i to pomnoži s debljinom sloja kao i širinom prostora između slojeva. Bezzi i suradnici pokazuju da postoji korelacija između volumena tumora i stadija. Ukoliko je vanjska kontura žlijezde promijenjena izbočenjem, takav nalaz smatra se ekstraprostatičnim širenjem. Pros-

tatična kapsula vidi se poput tankog ruba sniženog intenziteta signala na periferiji prostate. Nažalost, vidljiva je u samo 54% slučajeva. Ukoliko se prikazuje u cijelosti, prekid i defekt njezina kontinuiteta interpretira se kao znak ekstrakapsularnog širenja.<sup>34,35</sup> Širenje u peroprostatično masno tkivo vidi se magnetskom rezonancijom poput tračaka sniženog intenziteta signala u izrazito jakom signalu masnog tkiva. Procjena zahvaćenosti vesikula seminales temelji se na njihovoj asimetričnosti, sniženom intenzitetu signala ili defekata unutar normalne intermedijarne jačine signala. Evaluacija zahvaćenosti kostiju zdjelice temelji se na promjeni intenziteta signala koštane moždine. Budući da se magnetskom rezonancijom slika u jednoj sekvenci snimanja samo područje zdjelice, evaluacija koštanih metastaza ostaje domenom scintigrafije.

Procjena infiltracije limfnih čvorova kompjutoriziranom tomografijom i magnetskom rezonancijom temelji se na procjeni njihove veličine. Gornja granica normalne veličine limfnih čvorova progresivno raste pa je tako u retrokruralnom području 0,6 centimetra, u paraaortalnom i parakavalnom području oko 1 centimetra a u zdjelici 1,5 do 2 centimetra. Poteškoće nastaju u procjeni infiltracije limfnih čvorova koji nisu promijenili veličinu. Kompjutorizirana tomografija i magnetska rezonancija su u tim slučajevima nedostadni u procjeni. Za definitivnu dijagnozu često je potrebna ciljana biopsija limfnih čvorova.<sup>36,37</sup> Kod karcinoma prostate najčešće su zahvaćeni obturatorni limfni čvorovi, zatim medijalna grupa uz ilijaku eksternu i na kraju limfni čvorovi uz ilijaku internu.<sup>38</sup>

Radiološki prikaz i imaging prostatičnog karcinoma kao i drugih bolesti ide u smjeru omogućavanja prikaza funkcionalne i metaboličke aktivnosti. Najveća očekivanja u prikazu i procjeni proširenosti tumora temelje se na funkcionalnom metaboličkom i molekularnom *imagingu*.<sup>38,39</sup> To uključuje revolucionarne prodore u molekularnoj biologiji i genetici u prostoru dijagnostičkih uređaja, što pak uključuje magnetnu rezonanciju, pozitron emision tomografiju i optički *imaging*.

Molekularni *imaging* se može definirati kao *in vivo* mjerenje i otkrivanje metaboličkih procesa na celularnom i molekularnoj razini.<sup>40,41</sup> Ovo se temeljito razlikuje od klasičnog dijagnostičkog prikaza koji se temelji na anatomskim abnormalnostima.

Razvoj temeljnih molekularnih bioloških dijagnostičkih tehnika omogućuje bolje razumijevanje i liječenje transgeničnih bolesti na temeljnoj razini. Razvoj transgeničnih i nokaut životinjskih modela u humanih bolesti omogućuje genetsku i molekularnu bazu, sustavno istraživanje sinoma na reproducibilnom životinjskom modelu. U sklopu razvoja ovih tehnika kao i novouvedenih reporter gen sustava omogućuje se neinvazivnim načinom prikazivanje tih temeljnih bioloških procesa. Upotrebljavajući iskustva dobivenih iz aplikacije celularnih i sekvencionalnih specifičnih DNA testova za florescentnu mikroskopiju tkivnih presjeka, razvio se novi pristup za *in vivo* studiju u tim procesima. To je rezultiralo novim analognim tehnikama s razvojem novih reporter konstruktivnih i molekularnih testova koji omogućuju mjerenje i monitoring transkripcionalnih aktivnosti (aktivacije i supresije) endogenih gena u tkivu primaoaca. Vjerojatno će se posttranskripcionalni modulatori mRNA, proteinska interakcija specifičnih koraka u selektiranoj signalnoj transdukciji, koji određuju fenotip na molekularnoj razini, biti prikazivani slikovnim tehnikama. Ovaj razvoj će omogućiti slikovno praćenje putova specifične signalne transdukcije ciljane specifičnim antitumorskim lijekovima. U budućnosti to vodi u individualnu, za pacijenta specifičnu terapiju sa slikovnim tehnikama kao temeljem za procjenu optimalne doze i mjesta aplikacije. Ovakav razvoj pak vodi u potencijalnu mogućnost praćenja terapijskog djelovanja selektivnih lijekova, mjereći učinak lijeka na specifične proteinsko-proteinske veze i signalnu transdukciju metaboličkih putova ne samo s individualnom optimalnom selekcijom lijekova nego i procjenom odgovarajuće efektivne doze.<sup>41-43</sup>

Klinički će biti moguće procijeniti i identificirati djelomični ili potpuni odgovor određenog lijeka u liječenju, kvantitativnom metodom, što će se direktno slikovnom metodom prikazati kao smanjenje tumora koje će se moći izmjeriti. Dalji razvoj slikovnih testova

uključuje radiooznačene supstrate ciljanih kontrastnih sredstava koji će omogućiti detekciju specifičnog staničnog ciklusa signalne transdukcije promijenjenih u karcinomu.

Daljnijim razvojem molekularnih slikovnih tehnika bit će moguće vizualizirati aktualne molekularne karakteristike karcinoma u bolesnika. Ta se istraživanja na molekularnoj razini trenutačno rade na životinjskim modelima.

### Zaključak

U dijagnostici i procjeni proširenosti prostatičnog karcinoma svaka od postojećih dijagnostičkih tehnika ima svoja ograničenja i najčešće kombinacija tih metoda daje najbolji rezultat. Temelj dijagnostike karcinoma prostate i nadalje čini biopsija pod ultrazvučnom kontrolom. U procjeni proširenosti karcinoma prostate svaka od prikazanih slikovnih metoda ima svoje prednosti i ograničenja.

Magnetna rezonancija uz ultrazvuk smatra se metodom izbora u lokalnoj proširenosti karcinoma prostate, dok magnetna rezonancija i kompjutorizirana tomografija imaju prednosti u procjeni proširenosti metastaza u limfne čvorove kao i u procjeni udaljenih metastaza. **M**

### LITERATURA

1. Hricak H. Imaging prostate carcinoma. *Radiology* 1988; 569-71.
2. Hricak H, Dooms GC, Jeffrey RB et al. Prostate carcinoma: Staging by clinical assessment, CT and MR imaging. *Radiology* 1987; 162:325.
3. Bates TS, Gillatt DA, Cavanagh PM. A comparison of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the local staging of prostate cancer with histopathological correlation. *Br J Urol* 1997; 79:927-32.
4. Coakley FV, Kurhanewicz J, Lu Y, Jones KD, Swanson MM, Chang SD, Carroll PR, Hricak H. Prostate cancer tumor volume: measurement by endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2002; 223(1):91-7.
5. Coakley FV, Wei DC, Kattan MW, Eberhardt S, Scardino P, Hricak H. Urinary continence after radical retropubic prostatectomy: relationship to membranous urethral length on preoperative endorectal MR imaging. *J Urol* 2002; 168(3):1032-5.
6. Smith JA, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol* 1997; 157:902-6.
7. Cruz M, Tsuda K, Harumi Y, Kuroyawa Y, Nose T, Kojima Y, Okuyama A, Takahashi S, Aozasa K, Barentsz JO, Nakamura H. Characterization of low-intensity lesions in the peripheral zone of prostate on pre-biopsy endorectal coil MR imaging. *European Radiology* 2002; 12(2):357-65.
8. Giri PGS, Walsh JW, Hazra TA, Texter JH, Koontz WW. Role of computed tomography in the evaluation and management of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:283-7.
9. Golimbu M, Morales P, Al-Asari S, Shulman Y. CAT scanning in staging of prostatic cancer. *Urology* 1981; 18:305-8.
10. Gothlin JH, Hoiem L. Percutaneous fine needle biopsy of radiographically normal lymph nodes in staging of prostate carcinoma. *Radiology* 1982; 141:351-4.
11. Gross IC, Carpinello V, Greenberg SH, et al. Staging pelvic lymphadenectomy for carcinoma of the prostate: review of 91 cases. *J Urol* 1980; 124:6634.
12. Hricak H, Dooms GC, Jeffrey EB, et al. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT and MR imaging. *Radiology* 1987; 162:331-6.
13. Hricak H, Dooms GC, McNeal JE, et al. MR imaging of the prostate gland: normal anatomy. *AJR* 1987; 148:51-8.
14. Hricak H, Tanagho EA. Prostatic pathology: correlation between MRI and histologic findings (Abstr). Society of Magnetic Resonance in Medicine, 5<sup>th</sup> Annual Meeting Montreal, Canada, 1986.
15. Hricak H, Williams RD, Spring DB, et al. Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic resonance imaging. *AJR* 1983; 141:1101-11.
16. Jewett JH. The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. *Urol Clin North Am* 1975; 2:105-24.
17. Larkin BT, Berquist TH, Uty DC. Evaluation of the prostate by magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 1986; 4:53-8.
18. Lee JKT, Heiken JP, Ling D, et al. Magnetic resonance imaging of abdominal and pelvic lymphadenopathy. *Radiology* 1984; 153:181-8.
19. Lee JKT, Rholl KS. MRI of the bladder and prostate. *AJR* 1986; 147:732-6.
20. Ling D, Lee JKT, Heiken JP, Balfe DM, Glazer HS, McClellan BL. Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: inability of MR imaging to distinguish between two diseases. *Radiology* 1986; 158:103-7.
21. McCullough DL, Prout GR, Daly JJ, et al. Carcinoma of the prostate and lymphatic metastasis. *J Urol* 1974; 111:65-71.
22. Morgan CL, Calkins RF, Cavalcanti EJ. Computed tomography in the evaluation, staging and therapy of carcinoma of bladder and prostate. *Radiology* 1981; 140:751-61.
23. Lee JKT, Stanley JR, Sagel SS, McClellan BL. Accuracy of CT in detecting intrabdominal and pelvic lymph node metastases from pelvic cancers. *AJR* 1978; 131:675-9.
24. Levitt RG, Sagel SS, Stanley RJ, Evens RG. Computed tomography of the pelvis. *Semin Roentgenol* 1987; 13:193-200.
25. Mukamel E, Hannah J, Barbaric Z, Dekernion JB. The value of computerized tomography scan and magnetic resonance imaging in staging prostatic carcinoma: comparison with clinical and histological staging. *J Urology* 1986; 162:1231-3.

26. Pilepich MV, Perez CA, Prasad C. Computed tomography in definitive radiotherapy of prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:923-6.
27. Price JM, Davidson AJ. Computed tomography in evaluation of suspected carcinomatous prostate. *Urol Radiol* 1979; 1:39-42.
28. Sukov RJ, Scaradino PT, Sample WF, Winter J, Confer DJ. Computed tomography and transabdominal ultrasound in the evaluation of the prostate. *J Comput Assist Tomogr* 1977; 1:281-9.
29. van Engelshoven JMA, Kreef L. Computed tomography of the prostate. *J Comput Assist Tomogr* 1979; 3:45-51.
30. Walsh JW, Amendola MA, Konerding KF, Tisnado J, Hazra TA. Computed tomographic detection of pelvic and inguinal lymph node metastases from primary and recurrent pelvic malignant disease. *Radiology* 1980; 137:157-66.
31. Weinerman PM, Arger PH, Coleman BG, Pollack HM, Banner MP, Wein AJ. Pelvic adenopathy from bladder and prostate carcinoma: detection by rapid-sequence computed tomography. *AJR* 1983; 140:95-9.
32. Phillips ME, Kressel HJ, Spritzer CE, et al. Prostatic disorders: MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1987; 164:386-92.
33. Phillips ME, Spritzer CE, et al. Normal prostate and adjacent structures: MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1987; 164:381-5.
34. Poon PY, McCallum RW, Henkelman MM, et al. Magnetic resonance imaging of the prostate. *Radiology* 1985; 154:143-9.
35. Sommer GM, McNeal JE, Carroll CL. MR depiction of zonal anatomy of the prostate 1.5 T. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10:983-9.
36. Spellman MC, Castellino RA, Ray GR, et al. An evaluation of lymphangiography in localized carcinoma of the prostate. *Radiology* 1977; 125:637-44.
37. Spinak JP, Resnic MI. Carcinoma of the prostate. *Semin Urol* 1983; 1:269-79.
38. Whitehead ED, Leiter E. Prostatic carcinoma, clinical and surgical staging. *NY State J Med* 1981; 81:184-93.
39. Doubrovina M, Ponomarev V, Beresten T, Balatoni J, Finn R, Humm J, Larson S, Sadelain M, Blasberg R, Gelovani Tjuvajev J. Imaging transcriptional regulation of p53 dependent genes with positron emission tomography *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:9300-5.
40. Ponomarev V, Doubrovina M, Lyddane C, Beresten T, Balatoni J, Finn R, Akhurst T, Larson S, Blasberg RG, Sadelain M, Gelovani Tjuvajev JG. Imaging TCR-dependent NFAT-mediated T-cell activation with positron emission tomography *in vivo*. *Neoplasia* 2001; 3(6):480-8.
41. Gambhir SS, Hershman HR, Cherry SR, Barrio JR, Satyramurthy N, Toyokuni T, Phelps ME, Larson SM, Balatoni J, Finn R, Sadelain M, Tjuvajev J, Blasberg R. Imaging transgene expression with radionuclide imaging technologies. *Neoplasia* 2000; 2(1-2):118-38, (cited 43 times).
42. Morris MJ, Akhurst T, Osman I, Nunez R, Macapinlac S, Siedlecki K, Verbel D, Schwartz L, Larson SM, Scher HI. Fluorinated deoxyglucose positron emission tomography imaging in progressive metastatic cancer prostate. *Urology* 2002; 59(6):913.
43. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, Hamida K, Chretien Y, Vieillfond A, Helenon O, Moreau JF. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology* 2002; 224(1):203-10.