

Quantitative criteria of MR spectroscopy in the differential diagnosis of prostate cancer in China: preliminary study

WANG Xiaoying, ZHOU Liangping, DING Jianping, LI Fei-yu,

SHAN Gangzhi, XIAO Jiangxi, JIANG Xue-xiang

(Department of Radiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the value of MR spectroscopy in the differential diagnosis of prostate cancer and to incipiently determine the diagnostic criteria of prostate cancer in China using MRS. **Methods** Twenty one cases of prostate cancer and 23 cases of BPH all proved by pathology of operation or systemic biopsy and 17 cases of normal volunteer were quantitatively assessed on a per sextant (region) by MRS. The locations of prostate cancer were marked by the surgeon and enrolled in a region. The corresponding ratios of (Cho+ Cre)/ Cit were calculated on the basis of the MRS metabolic map. The diagnostic accuracy of MRS for prostate cancer was calculated. **Results** The average ratios of (Cho+ Cre)/ Cit in the peripheral zone of normal prostate, cancerous and noncancerous regions were 0.42 ± 0.19 , 2.13 ± 0.82 and 0.60 ± 0.20 , respectively. Taking the high limit of normal variance ($\bar{x} + 3SD$) as diagnostic threshold, that is, the areas with (Cho+ Cre)/ Cit > 0.99 be considered as prostate cancer, the diagnostic sensitivity, specificity and accuracy was 96.0%, 94.7% and 95.1%, respectively. Taking the previously reported criteria as diagnostic threshold, that is, the areas with (Cho+ Cre)/ Cit > 0.86 be considered as prostate cancer, the diagnostic sensitivity, specificity and accuracy was 97.3%, 86.3% and 89.4%, respectively. There was no statistically difference between the sensitivity ($\chi^2 = 0.207$, $P = 0.649$), but there were statistically differences between the specificity ($\chi^2 = 4.563$, $P = 0.005$) and accuracy ($\chi^2 = 5.950$, $P = 0.015$). **Conclusion** The ratio of (Cho+ Cre)/ Cit > 0.99 is a preferable threshold to differentiate prostate cancer and noncancerous tissue.

[Key words] Magnetic resonance spectroscopy; Prostate cancer; Diagnosis

MRS 对中国人前列腺癌鉴别诊断标准的初步研究

王霄英¹, 周良平², 丁建平³, 李飞宇¹, 山刚志⁴, 肖江喜¹, 蒋学祥¹

(1. 北京大学第一医院医学影像科, 4. 泌尿外科, 北京 100034;

2. 复旦大学附属肿瘤医院放射科; 3. 河北省第三医院放射科)

[摘要] **目的** 评价磁共振波谱分析(MRS)对前列腺癌(PCa)的鉴别诊断价值, 初步确定中国人前列腺癌的MRS诊断标准。**方法** 经手术病理或穿刺活检证实的PCa 21例、良性前列腺增生23例和正常老年志愿者17例以六分区的方法进行MRS定量分析。在MRS代谢图上标记出手术病理或穿刺活检取材位置归入相应的分区, 测量其(胆碱+肌酸)/枸橼酸盐[(choline+ creatine)/citrate, CC/C]的比值。计算MRS对癌区外周带和非癌区外周带(包括BPH患者的和PCa患者的)定性诊断的准确性。**结果** 正常前列腺外周带、PCa患者癌区外周带及非癌区外周带的CC/C值分别为: 0.42 ± 0.19 , 2.13 ± 0.82 和 0.60 ± 0.20 。以正常人CC/C值的 $\bar{x} + 3SD$ 为癌的诊断标准, 将CC/C > 0.99者诊断为PCa区。本标准 and 国外文献标准(CC/C > 0.86)鉴别PCa区与非PCa区的敏感性分别为96.0%和97.3% ($\chi^2 = 0.207$, $P = 0.649$), 特异性分别为94.7%和86.3% ($\chi^2 = 4.563$, $P = 0.005$), 准确性分别为95.1%和89.4% ($\chi^2 = 5.950$, $P = 0.015$)。**结论** 以CC/C > 0.99为标准鉴别中国人前列腺外周带的PCa和非PCa组织有较高的特异性和准确性。

[关键词] 磁共振波谱; 前列腺癌; 诊断

[中图分类号] R737.25; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2004)08-1150-04

前列腺磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是最新的能显示前列腺代谢变化的非侵入性检查方

法^[1-3]。但不同研究的结果显示前列腺癌(prostate cancer, PCa)与良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)等非肿瘤性病变的(胆碱+肌酸)/枸橼酸盐[(choline+ creatine)/citrate, CC/C]比值可有一定的重叠^[4], 适用于中国人的MRS诊断标准尚未确定。本研究对手术病理及穿刺活检确诊的21例PCa和23例BPH的MRS检查结果进行定量分

[作者简介] 王霄英(1970-), 女, 河北人, 博士, 副主任医师。研究方向: 体部MR诊断。E-mail: bjwxyen@tom.com

[收稿日期] 2004-06-16

析,并与 17 例正常中老年人的前列腺 MRS 进行对照,探讨中国人 PCa 和 BPH 的代谢改变及 MRS 对 PCa 和非 PCa 组织鉴别的价值。

1 材料与方法

1.1 活检和定位方法

1.1.1 超声引导下系统穿刺活检 根据前列腺大小和临床需要先常规系统活检 6~13 针,并对重点怀疑部位行靶穿刺 2~5 针。由操作医师记录活检位置。标本以 10% 福尔马林固定,用石蜡包埋切片,由泌尿科病理医师观察报告。

1.1.2 前列腺分区方法 在 MRI 和 MRS 上将前列腺分为左、右两侧,每侧由上到下分为底部、中部和尖部三部分,共六分区。根据手术病理或穿刺活检的结果,将病变归入相应的分区。

1.2 临床资料 经手术病理和穿刺活检证实的未行任何治疗的 PCa 21 例、BPH 23 例和正常前列腺 17 例,手术或活检时间与 MRI 检查时间间隔不超过 1 个月。

1.2.1 正常组 年龄 43~77 岁,平均 63.1 岁。检查当时均无明显前列腺疾病的症状和体征,血清 PSA < 4.0 ng/ml,影像学检查外周带正常(只测量外周带代谢),中央带可有轻度的 BPH。

1.2.2 BPH 组 年龄 61~85 岁,平均 72.4 岁,PSA 2.12~29.65 ng/ml,平均 13.29 ng/ml。23 例 BPH 患者共系统穿刺 276 针,均无癌。经耻骨上前列腺摘除两例, TURP 21 例。病理均为混合性 BPH,其中以基质增生为主 5 例,以腺体增生为主 10 例,混合性增生 8 例。

1.2.3 PCa 组 年龄 57~83 岁,平均 71.2 岁。血清 PSA 5.76~205.2 ng/ml,平均 35.7 ng/ml。共系统穿刺 236 针,其中 114 针为 PCa,涉及 74 分区, Gleason 评分为 3~9,平均 6.29。根治切除两例,病理显示肿瘤范围与穿刺结果相符,但一例 Gleason 评分较穿刺活检高 2 分。18 例(3 例 6 分区均有癌),52 分区活检未见癌。

1.3 检查方法 使用 GE 1.5T Twin Speed MR 扫描仪。患者检查前一天多饮水,进食少渣饮食并口服缓泻剂,以保证直肠内清洁。盆腔 MRI 检查用腹部相控阵线圈(Torso PA),线圈外面用绑带固定以尽量减少呼吸运动的影响。前列腺 3D MRS 检查时将直肠内线圈(ERC)和 Torso PA 联合使用。

盆腔 MRI 检查序列包括:前列腺局部薄层轴位和冠状位压脂 FSE T2WI (TR/TE 3 500/85 ms; ETL 19; 层厚 5 mm; 层距 0.5 mm; FOV 24 cm; NEX 4; 矩阵 320×256) 和 FSE T1WI 薄层扫描 (TR/TE 450/12; 层厚 5 mm; 层距 0.5 mm; FOV 24 cm; NEX 2; 矩阵 256×192)。大范围轴位 T1WI 从前列腺基底部扫描至主动脉分叉水平 (TR/TE 450/12; 层厚 5~8 mm; 层距 1~2 mm; FOV 28~40 cm; NEX 2; 矩阵 256×192) 或行相应位置的屏气 FSPGR 序列扫描 (TR=125 ms; TE=2.3/4.6 ms; 层厚=8 mm; 层距=1.5 mm; FOV=30~34 cm; NEX=1; 矩阵=256×160)。

MRS 检查先扫描 ERC FSE 轴位 T2WI 做为 MRS 检查的定位像。扫描参数: TR/TE 3 500/85 ms; ETL 19; 层厚 3 mm; 层距 0 mm; FOV 16 cm; NEX 4; 矩阵 320×256。MRS 用

PROSE 序列扫描: TR 1 000; TE 130; FOV 11 cm; NEX1; 矩阵 16×8×8。矩形兴趣区平面内的范围和上、下界尽量包括全部前列腺组织而尽量少包括前列腺周围脂肪和直肠内气体。采集 MRS 数据前进行常规自动预扫描,包括自动匀场和抑水,要求线宽小于 15,方可进行 MRS 数据采集。波谱分辨率约 0.32 ml。

1.4 数据分析和统计 以 functool CSI 软件对扫描数据进行自动后处理,并以软件自带的测量和计算公式分别测量相关代谢物平均峰值和比值。可用体素的标准是:75% 以上位于兴趣区,没有受到未能抑制的水和脂肪信号的污染,主要代谢物波谱的信噪比大于 5。测量正常前列腺外周带、PCa 患者外周带癌区、PCa 患者外周带非癌区和 BPH 患者中央带及外周带的 CC/C 比值。各组内先进行正态分布性(K-S)检验。经证实数据为正态分布后,用 One way ANOVA 进行不同组间的比较。每两组之间的比较先进行 Levene 方差齐性检验,然后行 *t* 检验。*P* < 0.05 认为有统计学意义。以文献报道^[1]的 MRS 诊断 PCa 的标准和本组正常中老年前列腺 MRS 检查结果确定的标准为阈值,分别计算 PCa 区和非 PCa 区 MRS 诊断的阳性、假阳性、阴性和假阴性数。对两种诊断标准的效能的比较以 χ^2 检验进行分析。

2 结果

2.1 MRS 定量分析

2.1.1 MRS 表现 正常前列腺外周带波谱主要表现为枸橼酸盐(citrate, Cit)峰最高,胆碱(choline, Cho)峰次之,肌酸(creatine, Cre)峰较小。PCa 主要表现为 Cit 明显下降,Cho 峰显著升高(图 1, 2)。PCa 患者非癌区和 BPH 患者一般均有较显著的 Cit 峰。

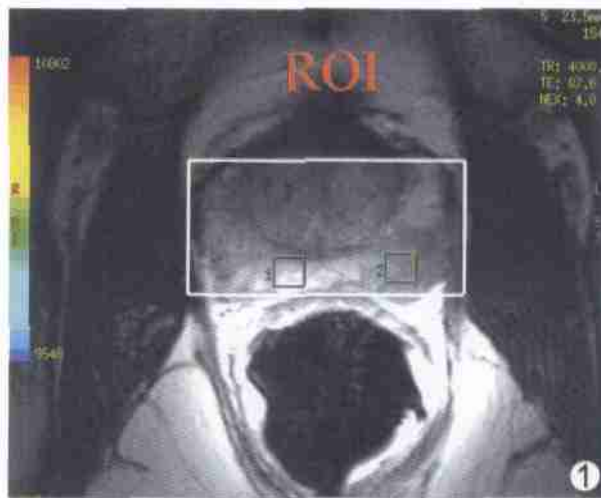


图 1 前列腺 MRS 扫描的定位图 白色框为扫描的兴趣区。ROI 1 (紫色小方框) 和 ROI 2 (绿色小方框) 分别代表后处理时在前列腺内不同区域所取谱线的位置

2.1.2 MRS 定量测量 正常前列腺外周带(102 个分区)、PCa 患者癌区外周带(74 个分区)及非癌区(包括 PCa 患者的 52 个分区和 BPH 患者的 138 个分区)的 CC/C 值分别为: 0.42 ± 0.19 、 2.13 ± 0.82 和 0.60 ± 0.20 。PCa 的 CC/C 值显

表 1 不同诊断标准对前列腺癌诊断的准确性

诊断标准	癌区(74)			非癌区(190)			全部(264)		
	真阳性	假阴性	敏感性(%)	真阳性	假阴性	敏感性(%)	真阳性	假阴性	敏感性(%)
CC/ C> 0. 99	71	3	96	180	10	94. 7	251	13	95. 1
CC/ C> 0. 86	72	2	97. 3	164	26	86. 3	236	28	89. 4
χ^2 值	0. 207			7. 855			5. 950		
P 值	0. 649			0. 005			0. 015		

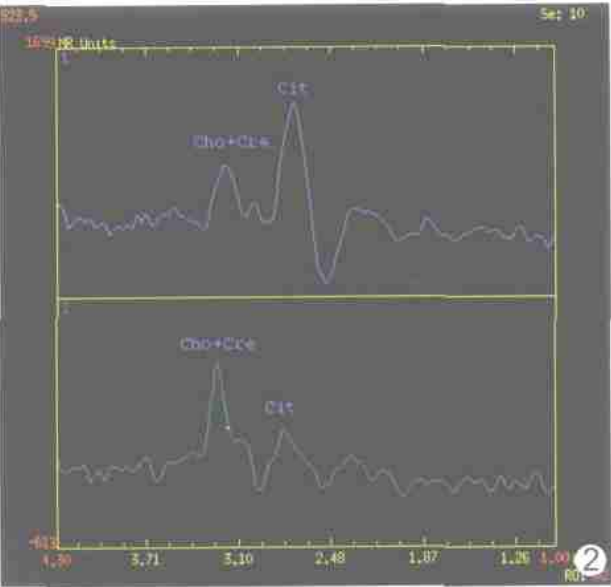


图 2 图 1 患者的 MRS 谱线 前列腺左侧低信号区(ROI 2)的 Cho 明显升高,Cit 显著降低,其 CC/C 的比值为 2. 22, 符合 PCa 的代谢表现。右侧高信号区(ROI 1)的 MRS 谱线未见异常,其 CC/C 的比值为 0. 53。穿刺活检病理证实为左侧前列腺腺癌, Gleason score 3/ 3= 6

著高于正常和 BPH 患者, t 值分别为 8. 349 和 8. 702, P 值均为 0. 000; 正常和 BPH 的 CC/C 值无显著差异, $t= 0. 510$, $P= 0. 613$ 。但各组间 CC/C 比值有少量重叠。PCa 分区有 3/ 74 (约 4%) 分区 $CC/C < 0. 99$, 而非 PCa 区有 8/ 190 (约 4%) 分区的 $CC/C > 0. 99$ (图 3)。

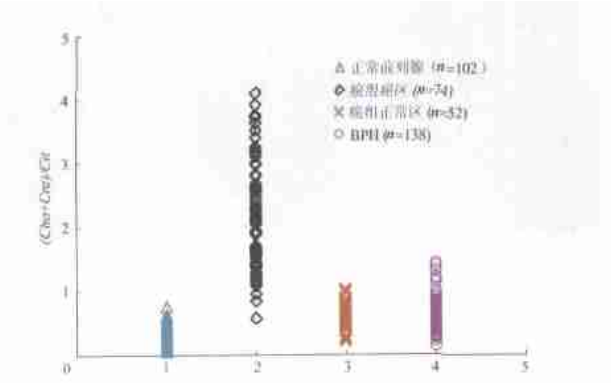


图 3 正常前列腺、前列腺癌及良性前列腺增生的 CC/C 值

2. 2 MRS 定性诊断 以正常人的($\bar{x} + 3SD$) 为癌的诊断标准, 将 $CC/C > 0. 99$ 者诊断为 PCa 区。本标准($CC/C > 0. 99$)

和国外文献标准($CC/C > 0. 86$) 鉴别 PCa 区与非 PCa 区的敏感性分别为 96. 0% 和 97. 3% ($\chi^2= 0. 207$, $P= 0. 649$), 特异性分别为 94. 7% 和 86. 3% ($\chi^2= 4. 563$, $P= 0. 005$), 准确性分别为 95. 1% 和 89. 4% ($\chi^2= 5. 950$, $P= 0. 015$) (表 1)。

3 讨论

PCa 和 BPH 均是老年男性常见的疾病, 其临床症状和体征相似, 且可以共同发生, 但治疗和预后迥然不同, 因此鉴别诊断对于临床治疗方案的制定至关重要。MRI T2WI 能区分前列腺的外周带和中央带, 对于外周带内低信号的肿瘤, MRI 诊断敏感性很高。但正常前列腺中央带 T2WI 亦呈低信号, 位于中央带的肿瘤常规 MRI 很难检出。外周带内的其他病变包括炎症、增生、瘢痕等亦可表现为低信号, 常规 MRI 往往无法鉴别^[2, 5]。MRS 通过观察代谢变化显示病变, 与信号的对比无关, 可在很大程度上弥补常规 MRI 的局限之处, 有很重要的临床价值^[1, 5]。

3. 1 MRS 代谢变化与病理基础

3. 1. 1 正常前列腺 正常前列腺外周带 MRS 的特点是在 2. 6~ 2. 7 ppm 附近可见到显著的 Cit 峰, 其峰值高于 Cho 和 Cre。本组结果也表明正常前列腺外周带 CC/C 的比值均小于 1, 与文献报道相符^[1, 6]。原因是正常前列腺腺体细胞独特的线粒体和胞质转运能合成 Cit, 而细胞内高浓度的 Zn^{++} 导致顺乌头酸酶的活性降低, 三羧酸循环中的 Cit 氧化受限。因此前列腺分泌液中含有极高浓度的 Cit, 约为血浆的 240~ 1 300 倍^[7, 8]。

3. 1. 2 前列腺癌 文献报道 PCa 最显著的代谢变化是 Cit 明显下降和 Cho 水平的升高^[1, 4, 6, 8]。本组结果也表明 PCa 的 CC/C 比值显著高于正常前列腺和 BPH, 结果与文献报道相符。病理上 PCa 表现为异型的肿瘤细胞增多、细胞核大, 核仁明显和不同程度地丧失形成正常腺管的能力, 堆积的恶性上皮细胞取代了正常的腺泡和导管形态^[9]。Cit 下降的原因有两方面: ①PCa 细胞不同程度减少或丧失了产生和分泌 Cit 的能力, Cit 净产生量减少; ②无法分化形成能浓缩和储存高浓度 Cit 的腺管, Cit 的浓缩和储存能力下降。两种因素作用的结果是在 PCa 组织内 Cit 的浓度很低。Cho 化合物与细胞膜的合成与降解有关, Cho 升高是 PCa 的又一代谢特征。本组中 71/ 74 分区 (Cho+ Cre) 代谢的平均水平高于 Cit。与文献的研究结果相符^[1, 4, 6, 8]。3 分区 Cit 水平高于 Cho+ Cre, 2 例 2 分区病理证实为灶状癌 (体积小于 0. 5ml), 可能受周围健康组织的影响, 也表明目前的 MRS 对小体积肿瘤的诊断尚有难度。1 分区原因不明。

3. 1. 3 BPH BPH 病理组织学变异很大, 表现为不同程度的

腺体萎缩和萎缩后增生、基底细胞增生和非典型腺瘤样增生。本组 BPH 绝大多数有显著的 C_{it} 峰, 仅约 4% BPH 的 C_{it} 峰值低于 Cho+ Cre。部分 BPH 的 C_{it} 甚至高于正常外周带, 病理均显示为腺体增生为主, 部分伴腺管潴留囊肿, 与文献报道一致。低信号结节的 C_{it} 峰值较高信号结节较低, CC/C 的比值有所增高, 但本组资料未见文献报道的类似典型 PCa 的基质型 BPH 代谢表现。5 例有较大的低信号结节, MRS 均显示有明显的 C_{it} 峰。仅 5 分区的 C_{it} 水平低于 Cho+ Cre, 1 例 2 分区病人有数年服用治疗前列腺中药史, 2 例 1 分区为前列腺底部, 基线稍差。1 例不明原因。BPH 的 Cho 代谢文献未做深入研究, 一般认为 BPH 组织增殖速率加快, Cho 可有小幅上升, Kurhanewicz 等^[1,6]报道 BPH 的 Cho 较志愿者中央带约升高 15%。本组 BPH 结果与文献相仿, Cho 无显著升高趋势。即使是在 CC/C 的比值大于 1 的病例, 也主要是 C_{it} 下降所致, Cho 并未见异常升高。

3.2 前列腺癌和 BPH 的 MRS 鉴别 PCa 组和非 PCa 组的 CC/C 差异有高度显著性, 两者仅有约 8% 的重叠。表明 MRS 是 PCa 和 BPH 鉴别的可靠方法。因为 PCa 多起源于外周带, 多见于 40 岁以上的中老年人, 而前列腺的代谢随年龄增长有一定的变化, 因此本组选用正常中老年前列腺作为对照。而 Kurhanewicz 等^[1]报道是以正常青年志愿者确定的标准。以本研究标准和文献标准鉴别 PCa 和 BPH 组均获得了较高的准确率, 但应用本研究标准 BPH 组的假阳性率显著低于用文献标准的假阳性。原因主要是由于 BPH 的代谢变异较大, CC/C 的比值介于 0.8~1.0 之间的 BPH, 尤其是低信号的基质为主 BPH 有一定的比率^[9]。提示在中国人应用本研究的方法(以 functool CSI 软件分析波谱资料和主要以穿刺活检病理作对照)定量鉴别 PCa 与 BPH(特别是低信号的基质为主 BPH)时 CC/C 以稍大为宜。因本组病例尚不够多, 有待大样本的进一步研究。

中央带 PCa 的诊断在临床上一一直是难题, 长期以来一直只能依靠 PSA 监测和穿刺活检诊断, 部分前列腺癌是在因 BPH 行 TURP 或前列腺摘除时偶然发现。但穿刺活检组织条的长度有限, 中央带 PCa 的假阴性率偏高。在常规的影像检查中, 中央带的回声与信号均与 PCa 相近, 且老年男性前列腺中央带往往合并有程度不同的 BPH, 超声与常规 MRI 均难发现。目前文献报道只有团注 Gd-DTPA 后的动态增强 MRI 对检出中央带的 PCa 有一定价值^[9]。MRS 使我们看到了应用非侵入性的方法术前诊断 PCa 的可能性, 但在中国人中应用时其诊断标准仍有待大样本、多中心临床试验的结果

来确定。

[参考文献]

- [1] Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, et al. Three dimensional H-1 MR imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7 cm³) spatial resolution[J]. Radiology, 1996, 198(3): 795-805.
- [2] Cornud F, Flam T, Chauveinc, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results[J]. Radiology, 2002, 224(1): 203-210.
- [3] Wang XY, Zhou LP, Ding JP, et al. Quantitative analysis of normal prostate with Chinese male adult[J]. Chin J Med Imaging Technol, 2003, 19(5): 576-578.
王霄英, 周良平, 丁建平, 等. 中国正常男性前列腺的 MRS 定量分析[J]. 中国医学影像技术, 2003, 19(5): 576-578.
- [4] Wang XY, Zhou LP, Ding JP, et al. Quantitative analysis of prostate adenocarcinoma by magnetic resonance spectroscopy: correlation study with systemic biopsy[J]. Chin J Radiol, 2004, 38(3): 268-272.
王霄英, 周良平, 丁建平, 等. 前列腺癌的 MR 波谱定量分析: 与系统穿刺活检对照研究[J]. 中华放射学杂志, 2004, 38(3): 268-272.
- [5] Bartolozzi C, Crocetti L, Menchi I, et al. Endorectal magnetic resonance imaging in local staging of prostate carcinoma[J]. Abdom Imaging, 2001, 26(2): 111-122.
- [6] Lowry M, Liney GP, Turnbull LW, et al. Quantification of citrate concentration in the prostate by proton magnetic spectroscopy: zonal and age related differences[J]. Magn Reson Med, 1996, 36(3): 252-358.
- [7] Kurhanewicz J, Swanson MG, Wood PJ, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging: improved patient selection and potential for metabolic intermediate endpoints in prostate cancer chemoprevention trials[J]. Urology, 2001, 57(suppl 4A): 124-128.
- [8] Hahn P, Smith ICP, Leboldus L, et al. The classification of benign and malignant human prostate tissue by multivariate analysis of ¹H magnetic resonance spectra[J]. Cancer Research, 1997, 57(6): 3398-3401.
- [9] Schiebler ML, Tomaszewski JE, Bezzi M, et al. Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: correlation of high resolution MR and histopathologic findings[J]. Radiology, 1989, 172(1): 131-137.
- [10] Muramoto S, Uematsu H, Kimura H, et al. Differential of prostate cancer from benign prostate hypertrophy using dual echo dynamic contrast MR imaging[J]. Euro J Radio, 2002, 44(1): 52-58.