

# MR 波谱成像对前列腺癌分化程度 预估价值的初步研究

赵阳 徐勇 韩悦 张志宏 刘冉录

**【摘要】** 目的 初步探讨 MRS 检查的(胆碱 + 肌酸)/枸橼酸盐[(Cho + Cr)/Cit, CC/C]值对前列腺癌分化程度及 Gleason 评分的预估作用。方法 回顾性分析行前列腺癌根治术后的 5 枚标本,将每枚标本按照 MRS 检查中最大横径兴趣层面剖开、取层,将层内每一兴趣区的 CC/C 值和病理切片的 Gleason 评分结果进行对照,通过绘制散点图及 Spearman 相关分析探讨二者的相关性,再根据 CC/C 值分别进行中高分化前列腺癌组(Gleason 评分 $\leq 7$ 分)及低分化癌组(Gleason 评分 $> 7$ 分)的 ROC 曲线下面积的假设检验,计算最佳诊断阈值(Cutoff 值)。结果 共取得有效病理诊断结果 90 个,其中有癌区 70 个,无癌区 20 个。MRS 检查共得到 CC/C 值 90 个,以 CC/C 值 $> 0.86$ 为确定癌标准,诊断前列腺癌区 65 个,与病理结果对照诊断正确区域 59 个;诊断无癌区 25 个,与病理结果对照诊断正确区域 14 个。经 Spearman 相关分析,CC/C 值与对应区的 Gleason 评分呈正相关( $r = 0.746, P = 0.000$ )。中高分化前列腺癌组中,以 ROC 曲线下面积计算 Cutoff 值的假设检验无统计学意义( $P > 0.05$ );低分化癌组中,以 ROC 曲线下面积确定 CC/C 值为 0.948 最佳诊断阈值,敏感性为 81.4%,特异性为 75.0%,经 Spearman 分析低分化癌组中的 Gleason 评分与 CC/C 值亦呈正相关( $r = 0.605, P = 0.000$ ),提示 CC/C 值与低分化前列腺癌的分化程度具有相关性,当 CC/C 值大于 0.948 多为低分化癌,Gleason 评分多 $> 7$ 分。结论 CC/C 值与 Gleason 评分呈正相关,MRS 检查可用于预估前列腺癌的分化程度。

**【关键词】** 磁共振波谱学; 前列腺肿瘤; 病理学

**The preliminary study of using MR spectrum to predict the cellular differentiation of prostate cancer**  
ZHAO Yang\*, XU Yong, HAN Yue, ZHANG Zhi-hong, LIU Ran-lu. \* Department of Radiology, Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China  
Corresponding author: HAN Yue, Email: mrhanyue@yahoo.com.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the feasibility of using the ratio of (Cho + Cr)/Cit derived by MRS to predict the differentiation grades of prostatic cancer and Gleason grading. **Methods** Five postoperative prostate specimens were spitted and layered according to the region of interest of MRS inspections. The correlation between the CC/C values of each region of interest in each layer and the Gleason scores of the corresponding pathological sections was analyzed. The optimum diagnostic cutoff value was determined by conducting the hypothesis test of the area below the ROC curve of the well and moderately differentiated groups and poorly differentiated ones on the basis of CC/C values with a Spearman test. **Results** A total of 90 regions with valid pathologic diagnosis were obtained, 70 cancer-affected and 20 cancer-free. In MRS, a CC/C value above 0.86 was used as a criterion for defining a cancer-affected region. As a result, 65 cancer-affected regions and 25 cancer-free regions were identified, among which pathologic diagnosis confirmed 59 and 14, respectively. Spearman's rank correlation analysis revealed that the CC/C values of the prostatic carcinoma had significant positive correlation with Gleason scores ( $r = 0.746, P = 0.000$ ). For the well and moderately differentiated groups, the hypothesis test about the cutoff value, which was obtained by calculating the area below the ROC curve, was of no statistical significance. For the poorly differentiated groups, the optimum cutoff value was defined as 0.948, and the sensitivity and specificity were 81.4% and 75.0%, respectively. It was also observed that the Gleason scores of the poorly

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2011.10.014

基金项目:天津市科委科技支撑项目(07ZCGYSF01000)

作者单位:300211 天津医科大学第二医院放射科(赵阳、韩悦),泌尿外科(徐勇、张志宏、刘冉录)

通信作者:韩悦,Email:mrhanyue@yahoo.com.cn

differentiated endemic regions had positive correlation with the CC/C values ( $r = 0.605, P = 0.000$ ), suggesting that CC/C value was associated with the differentiation grade of the poorly differentiated prostatic cancer. When CC/C value was above 0.948, the poorly differentiated prostatic cancer was typically detected and Gleason score was often above 7. **Conclusions** CC/C values has positive correlation with Gleason scores. MRS may be used to predict the differentiation of prostate cancer.

**【Key words】** Magnetic resonance spectroscopy; Prostate neoplasms; Pathology

MRS 成像在提高前列腺癌诊断率方面已显示出较为重要的临床价值,而利用 MRS 无创地研究前列腺癌的代谢,评估其病理及生物学行为特点则是当前研究的主要方向<sup>[1]</sup>。MRS 在显示病变代谢情况的同时精确显示病变的解剖位置,对于发现早期微小前列腺癌灶、提高前列腺癌诊断率等已显示出较为重要的临床价值<sup>[2-4]</sup>。笔者旨在研究总结 MRS 与病理结果 Gleason 评分二者间的关系,并初步探讨 MRS 对前列腺癌组织分化程度及 Gleason 评分的预估作用。

### 资料与方法

1. 研究资料:回顾性分析经穿刺病理证实并准备行前列腺癌根治术的患者 5 例,年龄 55 ~ 81 岁,平均 73 岁,5 例均于 2009 年 7 月至 2010 年 2 月完成常规 MR、直肠内线圈 MR 和 MRS 检查,并于完成检查后 7 d 内行经会阴前列腺癌根治术治疗。全部患者对检查均知情同意。

2. 3D MRS 检查方法:3D MRS 扫描采用美国 GE Signa 1.5 T 超导型 MR 机。先以 Atdtorso 为接收线圈行 T<sub>2</sub>WI 薄层无间隔轴面扫描,TR 3500 ms, TE 85 ms, FOV 13 cm × 13 cm ~ 16 cm × 16 cm, ETL 19, 层厚 5 mm, 无间距扫描, NEX 4, 矩阵 320 × 256, 所得图像作为 3D MRS 检查的定位像以及后处理中的 MRS 叠加图。以直肠内线圈 Endoatd 为接收线圈行前列腺扫描 (PROSE) 序列 3D MRS 检查, TR 1000 ms, TE 130 ms, FOV 为 15 cm × 15 cm, NEX 1, 矩阵 16 × 8 × 12, 层厚 5 mm, 扫描层数 5 ~ 16 层, 扫描时间 17 ~ 19 min。在 MRS 定位像扫描中加扫前列腺小 FOV 的矢状面和冠状面 T<sub>2</sub>WI, 以备制作标本切片时选取对应兴趣层。由 2 名高年资放射科技术及诊断医师共同比对, 在 8 ~ 15 层有效 3D MRS 图像中选取前列腺横径最大的层面, 作为前列腺切除后标本取材的兴趣层, 每例患者 MRS 的扫描范围根据不同患者前列腺形态而大小不同, 兴趣层内共包含 15 ~ 25 个 ROI (图 1)。

3. 3D MRS 结果的诊断与分析:所有患者的 MRS 数据均在 GE AW4. 2 工作站上以 Functool 软

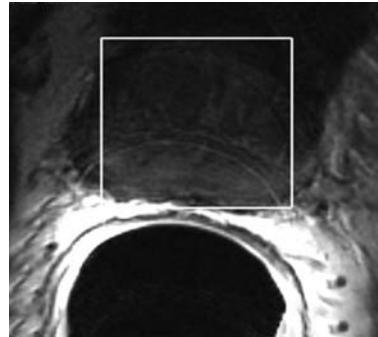


图 1 使用 Atdtorso 为接收线圈,薄层无间隔扫描的前列腺 T<sub>2</sub>WI 轴面像,图中所示为 MRS 定位扫描中前列腺的最宽横径层面,白色方框内为 MRS 的检查范围,具体操作中根据不同前列腺形态调整此区域大小,将此区域分为 15 ~ 25 等份的正方形 ROI,进行 MRS 扫描

件进行自动处理,并计算每个 ROI 中胆碱 (Cho)、肌酸 (Cr)、Cho/Cr、乳酸-脂质 (LL)、枸橼酸盐 (Cit)、(Cho + Cr)/Cit (CC/C) 值的结果,以轴面定位像上最大横径层面为兴趣层,记录该层内每个 ROI 的 CC/C 值。诊断参照 Kurhanewicz 等<sup>[5]</sup>的研究结果,CC/C 值 > 0.86 为确定癌的诊断标准,判断每个 ROI 是否为有癌区。

4. 前列腺离体标本的病理切片制备及病理诊断:术后共取得完整前列腺标本 5 枚 (均保留完整的双侧精囊),固定后标本取材由 1 名病理科医师和 1 名放射科医师共同完成。取材以 MRI 轴面、冠状面、矢状面小视野 T<sub>2</sub>WI 标定前列腺标本的解剖位置,以尿道、双侧精囊为标志点,前列腺尖部为基准,比对 MRI 中已选择的前列腺最大横径层位置,以该层为中心切取 5 mm 厚标本 1 片,再对照 MRS 图像中的 ROI 划分将该层标本均分为与 ROI 对应的 15 ~ 25 等份,经脱水、制作蜡块后,做切片处理,使每一标本切片中均含有该区域中 3 片随机的组织样本。由 2 名副主任医师以上职称的病理科医师采用双盲法书写病理报告,检验确定每一区域的 Gleason 评分。临床上一般将 Gleason 评分在 8 ~ 10 分区间的前列腺癌定义为低分化癌。因此,以 Gleason 评分 7 分为分界点分组,≤ 7 分的病变为中分化癌组, > 7 分的为低分化癌组。

5. 统计学方法:所有统计学分析均采用 SPSS 11.5 软件完成。将同一有癌区域内的 CC/C 值与 Gleason 评分采用 Spearman 等级相关分析,比较二者的相关性;采用 ROC 曲线分析法,分别计算中高

分化癌组及低分化癌组 CC/C 值的 ROC 曲线下面积, 并做假设检验, 确定最佳诊断阈值 (Cutoff 值)。P < 0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 前列腺癌根治术后离体标本切片的病理诊断结果: 结合病理诊断结果, 5 例前列腺癌患者最终 TNM 分期结果为: T<sub>1c</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 1 例, T<sub>2b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 2 例, T<sub>2c</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 2 例, 5 例均未发现淋巴结的区域及远处转移。共选取符合病理诊断标准的前列腺标本蜡块 90 个, 实际切片共 95 个区域, 因其中 5 个区域过于靠近前列腺边缘且切片标本内无前列腺组织而放弃, 共计病理切片 90 张, 病理样本 270 个, 最终病理结果 90 个, 诊断为前列腺癌区 70 个, 无癌区 20 个。

2. CC/C 值 > 0.86 标准下 MRS 诊断前列腺癌的结果: 5 例 MRS 检查共得 CC/C 值 90 个, 0.182 ~ 5.303, 平均值为 1.527。MRS 诊断前列腺癌区 65 个, 与病理对照诊断前列腺癌正确区域共 59 个; MRS 诊断无癌区 25 个, 与病理对照诊断正确区域 14 个。

3. CC/C 值对照同区域前列腺癌病理 Gleason 评分结果: 将 70 个前列腺癌区的 CC/C 值与同区域 Gleason 评分结果进行相关分析, 结果显示二者间呈正相关 (图 2); 经 Spearman 相关分析, 具有统计学意义 (r = 0.746, P = 0.000)。

4. 不同分化癌组的 CC/C 值及其在 ROC 曲线表现: 低分化癌组及中高分化癌组的 CC/C 值以病理诊断为依据, Gleason 评分 > 7 分的低分化癌组共 54 区, CC/C 值为 2.080 ± 1.020 (95% 可信区间为 1.802 ~ 2.359); Gleason 评分 ≤ 7 分的中高分化癌

组共 16 区, CC/C 值为 0.836 ± 0.509 (95% 可信区间为 0.565 ~ 1.107), 经正态分布检验, 上述结果符合正态分布。

低分化癌组及中高分化癌组的 CC/C 值在 ROC 曲线下面积的假设检验及其 Cutoff 值: (1) 低分化癌组: 区分低分化癌的 Cutoff 值以 0.948 最佳, 即 CC/C 评估低分化癌可能性大的最佳阈值为 0.948, 其敏感性达 81.4%, 特异性为 75.0%。经 Spearman 相关分析, 低分化病变区 Gleason 评分与 CC/C 值呈正相关 (r = 0.605, P = 0.000), 即以 CC/C > 0.948 为阈值, 超过该值的病变可预估为低分化癌可能性大 (Gleason 评分 > 7 分), 且病变区 Gleason 评分随 CC/C 值增加而呈升高趋势 (图 3)。(2) 中高分化癌组: 以 ROC 曲线下面积 (0.569) 分析中高分化癌组 CC/C 值的 Cutoff 值的假设检验无统计学意义 (P = 0.484; 图 4)。

### 讨 论

1. 前列腺癌 MRS 结果与 Gleason 评分间的相互关系: 前列腺癌 Gleason 评分是目前病理学上使用较广泛的前列腺癌分级系统, 是临床进行前列腺癌分期, 判断患者预后的重要指标之一<sup>[6]</sup>。MRS 与 Gleason 评分对前列腺癌的评估具有各自特点和优势, 而 MRS 可反映活体组织代谢情况, 与病理改变具有一定的相关性<sup>[7]</sup>。Wefer 等<sup>[8]</sup>通过前列腺 6 区穿刺活检的病理结果与 MRI 结果对照后认为, MRI 和 MRS 诊断前列腺癌的准确性与穿刺病理诊断近似, MRS 对于前列腺尖部病变的检出则更敏感, 二者可互为补充规划前列腺癌靶向治疗方案。Zakian 等<sup>[9]</sup>在基于前列腺癌根治术后逐层病理切片

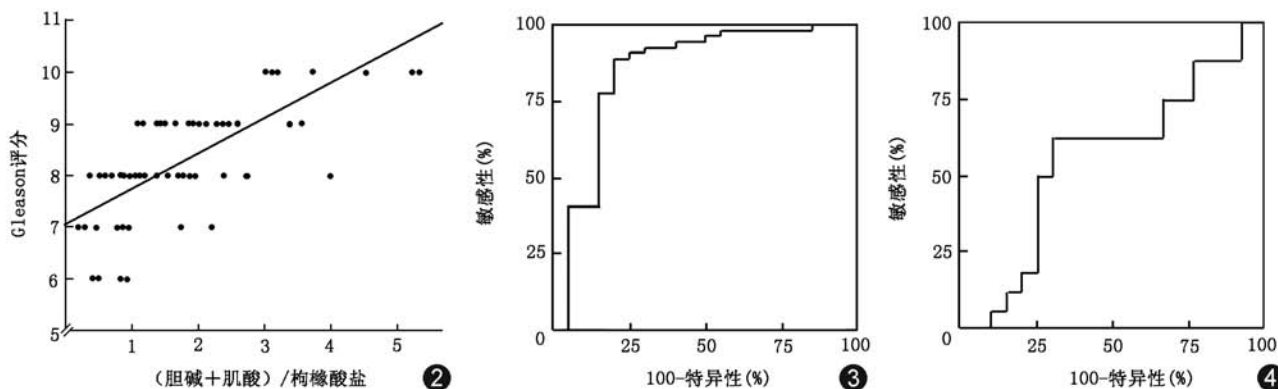


图 2 MRS 检查中 70 个有癌区域的 (胆碱 + 肌酸) / 枸橼酸盐 (CC/C) 值与对应标本切片的 Gleason 评分绘制散点图, Gleason 评分与 CC/C 值的变化趋势呈正相关 图 3 切片中病理诊断为低分化癌组的 ROC 分析曲线。区分低分化癌的最佳诊断阈值 (Cutoff 值) 以 0.948 最佳, 该阈值下假阳性和假阴性比例最合适 图 4 切片中病理诊断为中高分化癌组的 ROC 分析曲线。ROC 曲线下面积分析, 中高分化癌组 Cutoff 值的假设检验无统计学意义, 计算 Cutoff 值的实际意义不大

的基础上进行的 MRS 与 Gleason 评分相关性研究显示,前列腺癌 CC/C 值与 Gleason 评分呈正相关,CC/C 值在不同 Gleason 评分级中存在的重叠反映了不同病理类型肿瘤组织间相同的生物学变化,并认为 MRS 联合 Gleason 评分在预测前列腺癌进展和侵袭性方面有巨大的潜力。笔者采用单体素 ROI 为单位,MRS 结果与同区病理切片 Gleason 评分对照的方式,较准确地评价了 CC/C 值与病理学 Gleason 评分间的关系,较 Wefer 等<sup>[8]</sup>通过穿刺获得病理结果的研究方式更具对应性,实验结果和可信度进一步深化。笔者也进一步证实了 Zakian 等<sup>[9]</sup>的结果,显示 Gleason 评分与 CC/C 二者呈正相关,这可能是由于 Gleason 评分越高的前列腺癌组织内的细胞分化越差,正常腺管的形成能力越差,Cit 水平越低,同时低分化的前列腺癌细胞增殖快,产生的 Cho 更多所致<sup>[10]</sup>。前列腺癌 Gleason 评分可随 CC/C 值的升高而增高这一变化趋势,提示 MRS 的代谢结果具有正确反映前列腺癌病理组织变化及前列腺癌 Gleason 评分的能力。

2. MRS 用于预估不同组织分化癌及其 Gleason 评分区间的初步研究结果分析:本研究结果显示低分化癌组与中高分化癌组间 CC/C 值的差异有统计学意义,经 ROC 曲线分析,低分化癌组的 Cutoff 值以 0.948 最佳,以此标准诊断低分化前列腺癌的敏感性和特异性分别可达 81.4% 和 75.0%,同时低分化癌组内的 Gleason 评分经检验与 CC/C 值呈正相关,表明 CC/C 值 >0.948 时提示低分化癌的可能性大,且 Gleason 评分多 >7 分,同时随 CC/C 值的增加 Gleason 评分呈上升趋势。Brame 等<sup>[11]</sup>利用 MRS 对前列腺癌的 Gleason 分级进行预估,并将结果应用于临床放疗剂量和生物治疗剂量的选择上,说明利用 MRS 预估前列腺癌组织分化及 Gleason 评分区间具有一定的临床应用价值。本研究结果提示,利用 MRS 可对低分化癌及其 Gleason 评分作出较可靠的预估,并通过量化的指标为临床治疗提供重要参考。由于当前普遍采用的 6 区穿刺法存在一定的盲区,目前国内已有学者推荐选用 MRS 阳性体素比最大值标准指导穿刺活检<sup>[12]</sup>,本研究结果则提示,对 MRS 预测出的低分化癌区域进行定位穿刺可增加穿刺活检的针对性。

中高分化癌组中 CC/C 值在 ROC 曲线下面积的假设检验结果显示不具有统计学意义,因此计算

中高分化癌组的 CC/C 阈值无实际意义,这可能与本组资料中多为低分化癌样本,中高分化癌的样本数量相对较少有关,相信今后随着样本量的增加,有望对其进行准确评价。

3. MRS 用于预估不同分化前列腺癌及 Gleason 评分的展望:前列腺癌作为多灶、多生长方式的恶性肿瘤,全面评估其生物学特性和病理级别是临床准确制定治疗方案的重要依据,MRS 为无创性预测、评价前列腺癌的分化情况和 Gleason 评分提供了一种新的可能。随着研究数据的不断积累及 MRS 与术后前列腺标本逐层大病理切片对照研究的开展,将使前列腺癌的 MRS 结果与病理改变间的相关性更加准确。

#### 参 考 文 献

- [1] 徐勇,张志宏. 前列腺癌·现代肿瘤临床诊治丛书. 北京:科学技术文献出版社,2009:1-10.
- [2] 叶锦棠,郭雪梅,王霄英,等. MR 波谱分析对前列腺癌诊断效能的研究. 中华放射学杂志,2009,43:616-620.
- [3] Shukla-Dave A, Hricak H, Kattan MW, et al. The utility of magnetic resonance imaging and spectroscopy for predicting insignificant prostate cancer: an initial analysis. *BJU Int*, 2007, 99:786-793.
- [4] Kurhanewicz J, Vigneron DB, Males RG, et al. The prostate: MR imaging and spectroscopy: present and future. *Radial Clin North Am*, 2000, 38:115-138.
- [5] Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, et al. Three-dimensional <sup>1</sup>H MR imaging of the in situ human prostate with high (0.24—0.7 cm<sup>3</sup>) spatial resolution. *Radiology*, 1996, 198:795-805.
- [6] 郭应禄,曾荔. 临床泌尿外科病理学. 北京:北京大学医学出版社,2004:5-24.
- [7] Swanson MG, Vigneron DB, Tabatabai ZL, et al. Proton HR-MAS spectroscopy and quantitative pathologic analysis of MRI/3D-MRS-targeted postsurgical prostate tissues. *Magn Reson Med*, 2003, 50:944-954.
- [8] Wefer AE, Hricak H, Vigneron DB, et al. Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology. *J Urol*, 2000, 164:400-404.
- [9] Zakian KL, Sircar K, Hricak H, et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology*, 2005, 234:804-814.
- [10] Mueller-Lisse UG, Scherr MK. Proton MR spectroscopy of the prostate. *Eur J Radiol*, 2007, 63:351-360.
- [11] Brame RS, Zaider M, Zakian KL, et al. Regarding the focal treatment of prostate cancer: inference of the Gleason score from magnetic resonance spectroscopic imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74:110-114.
- [12] 王翠艳,王霄英,李新民,等. 以穿刺活检为金标准对前列腺 MRS 检查评价指标选择的研究. 中华放射学杂志,2010,44:282-287.

(收稿日期:2010-12-06)

(本文编辑:张晓冬)