

定量分析三维质子波谱成像数据诊断 前列腺癌：一种新的模型*

全红¹ 王霄英² 包尚联^{1**} 王慧亮¹ 李飞宇² 黄嵘²

1. 北京大学肿瘤诊疗物理技术研究中心, 医学物理和工程北京市重点实验室, 北京 100871;

2. 北京大学第一医院放射科, 北京 100034

摘要 三维磁共振波谱成像(3DMRSI)有助于鉴别前列腺良性增生与恶性肿瘤,并能反应肿瘤浸润的空间分布.应用 z 分数模型对前列腺恶性肿瘤进行了判断,显示 z 分数模型与 $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 值相结合可有效地提供癌变组织的位置,尤其对于鉴别基质型前列腺良性增生与恶性肿瘤及确诊小灶癌更为有效.

关键词 三维磁共振波谱成像(3DMRSI) 前列腺癌 z 分数模型

前列腺恶性肿瘤是欧美男性泌尿系统最常见的肿瘤,是导致男性死亡的主要原因之一^[1].在我国,高龄男性中前列腺癌的发病率虽然较低,但近年来有上升的趋势^[2-4].核磁共振成像(MRI)以其良好的组织对比度和多参数成像能力虽能较好地显示前列腺病变,但它只能用于结构成像,因而无法获得肿瘤发生时代谢功能信息的变化.所以,用MRI难以鉴别前列腺良性增生与恶性肿瘤,尤其是治疗后的改变会影响恶性肿瘤的检出^[1,3].

在临床实验中多用(胆碱+肌酸)/枸橼酸盐 $((\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit})$ 的比值来鉴别前列腺良性增生与恶性肿瘤^[5-9].由于恶性上皮细胞分泌与浓缩Cit的能力降低,导致Cit在恶性肿瘤中的含量较正常组织降低;Cho与细胞膜的合成和降解有关,其在恶性肿瘤中的含量升高;Cre的浓度在前列腺癌与正常前列腺组织中的含量无明显差异,其化学位移共振峰与Cho峰部分重叠,不易分离,因此多与Cho合并计算.Kurhanewicz等报告美国人前列腺癌 $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 的平均值为2.10,良性增生的平均值为0.61^[1].王霄英等发现中国人穿刺活检阳性的

前列腺癌 $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 的平均值为 2.53 ± 1.02 ,良性增生的平均值为0.62^[4].三维质子波谱成像(3DMRSI)可在体、无创探测前列腺代谢产物的变化,3DMRSI结合MRI,可成为鉴别前列腺良性增生(BPH)与前列腺恶性肿瘤(PC)的有力工具.

但前人的研究有其局限性.第一,未重视肿瘤细胞在整个前列腺中的分布情况.大多数研究都采用把激发区内的某一个感兴趣区(ROI)的 $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 比值与系统穿刺活检的结果对照的方式,即只注意了激发区内单个体素的情况,而未能充分发挥多体素成像的优势.因而,无法知晓肿瘤在整个前列腺中的分布.第二,前人的研究建立在大量统计数据的基础上,对于个体的差异没有建立有效的模型进行判断,因而对于较早期、侵袭性较低、体积较小的癌灶易被漏诊.第三,由于基质型增生与恶性肿瘤的 $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 值有较多重叠的部分,仅以此比值判断是否发生癌变存在较大的困难^[1,4-6].

为了解决以上问题,本文采用全面分析三维质子波谱成像数据的方式,突显高代谢部分在整个前列

2004-05-13 收稿, 2004-07-30 收修改稿

* 国家自然科学基金(批准号: 10275003, 10175004)和北京市自然科学基金(批准号: 3011002)资助项目

** 通讯作者, E-mail: bao@pku.edu.cn

腺中的分布情况, 并采用 z 分数模型^[10] 结合 (Cho + Cre)/Cit 值, 对前列腺恶性肿瘤进行判断. 该方法经与系统穿刺活检病理结果对照, 证明是有效的.

1 材料与方法

1.1 病例选择

14 例患者(年龄 57—87 岁)于北京大学第一附属医院进行前列腺的 MRI 和 MRS 检查. 其中 9 例诊断为良性前列腺增生, 其余 5 例经超声引导下系统穿刺活检证实为前列腺癌. 活检时间与 MR 检查前后间隔不超过 1 个月. 每位患者系统活检 6—13 针(六分区法或五区 13 针法), 由操作医师记录活检位置, 并绘图记录. 穿刺针为 16G, 组织条长度约 2 cm, 为半圆柱形.

1.2 MRI 与 MRSI 扫描

1.2.1 线圈放置 患者盆腔 MRI 检查用腹部相控阵线圈. 将腹部相控阵线圈放置于患者的前后盆壁, 使前后线圈的中心一致. 盆壁前方的线圈外面用绑带固定以尽量减少呼吸运动对图像的影响. 前列腺 3DMRS 检查将直肠内线圈和腹部相控阵线圈联合使用. 确认直肠内线圈位置合适后向球囊内注入 30—100 mL 空气, 使线圈紧贴在前列腺的后方.

1.2.2 MR 扫描 使用 GE1.5T SignaTwinSpeed 磁共振扫描仪行 MRI 和 3DMRS 检查. 盆腔 MRI 检查以体线圈为射频发射线圈, 以腹部相控阵线圈为接收线圈. 前列腺局部行轴和冠状面脂肪抑制快速自旋回波(FSE)T2WI: TR 3500 ms, TE 85 ms; 回波链 19; 层厚 5 mm; 层距 0.5 mm; 视野(FOV) 24 cm; 激励次数(NEX) 4; 距阵 320 × 256. 并行 T1WI 薄层扫描: TR 450 ms, TE 12 ms; 层厚 5 mm; 层距 0.5 mm; FOV 24 cm; NEX 2; 距阵 256 × 192. 从前列腺基底部分至主动脉分叉水平行轴面扫描 T1WI, 并行盆腔正中矢状面 T1WI 扫描: TR 450—500 ms, TE 12 ms; 层厚 5—8 mm; 层距 1—2 mm; FOV 28—40 cm; NEX 2; 距阵 256 × 192.

1.2.3 3DMRS 扫描 以 PROSE 序列行 3DMRS 检查: TR 1000 ms, TE 130 ms. 扫描时间约 18—

19 min. 扫描方向为轴面, 3D 矩形兴趣区平面内的范围和上下界应尽量包括全部前列腺组织而少包括前列腺周围脂肪和直肠内气体. 轴面上在兴趣区边缘加饱和带(超选择性饱和脉冲)以消除矩形兴趣区内前列腺周围脂肪的影响. 必要时可在矢状面定位像上兴趣区的后部加饱和带以消除前列腺后方直肠内气体的影响. 采集 3DMRSI 数据前进行常规自动预扫描, 包括自动匀场和抑水, 通常情况下要求线宽小于 15, 方可进行 MRS 数据采集.

1.3 数据处理与分析

1.3.1 数据分析模型 采用 Mcknight 等的统计分析模型, 从采集的谱数据中确定哪些体素为癌变组织^[10]. 这个模型基于两个假设. 第一个假设为: 在正常组织中, 由于部分体积的影响而造成的细胞密度的变化并不对 (Cho + Cre)/Cit 比值产生有效的影响. 第二个假设是: (Cho + Cre)/Cit 比值在正常组织中的变化比癌变组织中的小得多. 在这两个假设的基础上, 可把 (Cho + Cre) 作为纵坐标、Cit 作为横坐标做过零点的拟合回归直线. 然后, 计算每个体素(即每个点)对于这条回归直线的残差 ($residual-\mu$) 及标准偏差 (SD), 计算分数的公式为: $z = [(residual-\mu)/SD]$. 判断体素为正常组织的标准是其 z 分数在 2 以下. 那些不符合该标准的点被剔除, 剩下的点再进行新的直线回归, 这个过程直到剩下的所有的点的 z 分数均在 2 以下才告结束, 最后剩下的这些体素被判断为激发区内的未发生癌变的组织. 最后得到的这条直线的斜率就是激发区内的未发生癌变的组织的 (Cho + Cre)/Cit 比值. 一旦激发区内的未发生癌变的组织确定后, 就可进行计算那些被剔除的病变体素的 z 分数, 并根据计算值来估计它们病变的程度. 选择 z 分数在 2.0 以上为可能发生肿瘤的区域.

1.3.2 数据处理 所有原始数据都传送到工作站 (SUN GE Adw 4.0) 进行后处理, 随后采用我们自编的程序对数据进行分析. 数据分析过程包括: (1) 确定主要代谢产物的峰位. 其中 Cho, Cr, Cit 的峰位分别在 3.2, 3.0, 2.65×10^{-6} 附近. (2) 计算激发区内所有体素主要代谢产物的信噪比 (SNR), 只有 SNR > 5 的峰才认为是有效的, 并参

与后面的计算；否则记为无效，且不参与后面的计算。(3) 计算激发区内所有具有有效数据的体素的 z 分数及其 $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 值。(4) 显示激发区内 z 分数大于2.0的区域，提示该区域可能产生癌变。同时，显示 $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 值大于0.86的区域(根据王霄英等的研究，中国成年男性前列腺癌与非癌的 $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 的分界值为0.86^[4])，用以和 z 分数大于2.0的区域进行比较。

2 结果

5例前列腺恶性肿瘤均在外周带出现高代谢的区域，后经穿刺活检证实：肿瘤发生在两个高代谢区的重叠区。图1展示了一例前列腺癌的计算结果。其中，(a)为前列腺扫描定位图，白框示MRS检查的激发区；(b)为该层面的谱线图；(c)为前列腺在超声引导下系统穿刺活检示意图，为前列腺冠

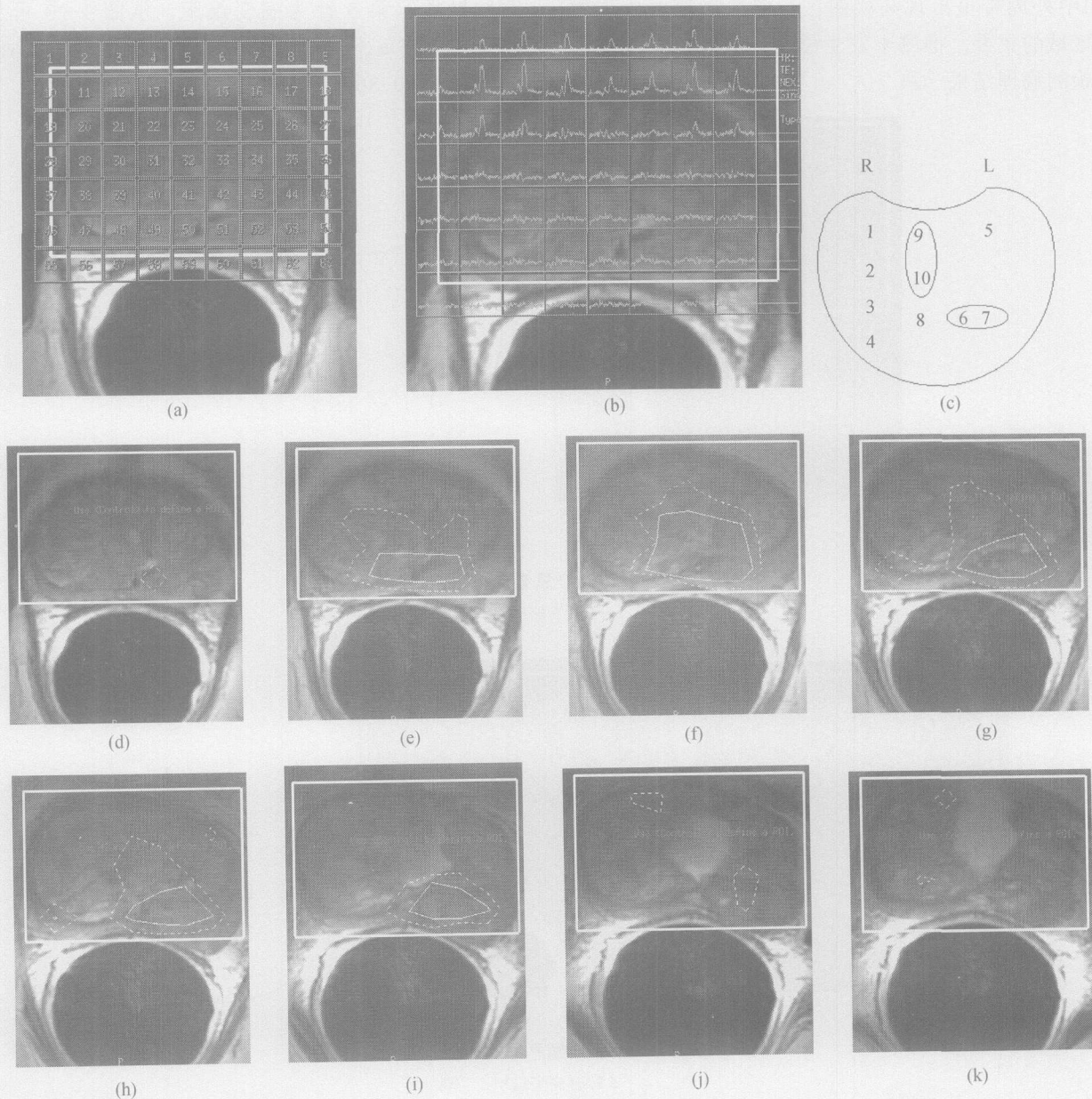


图1 一例PC患者的计算结果
6, 7, 9, 10针有癌变组织

状位前面观, L 示前列腺左侧, R 示前列腺右侧. 其中, 第 6, 7, 9, 10 针为癌变组织. (d)–(k) 展示前列腺由底部至尖部的 3DMRSI 扫描的定位图及高代谢区域计算结果, 白色的实线示 z 分数在 2.0 以上的区域, 白色的虚线代表 $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 值大于 0.86 的区域. 这两个区域均可认为是代谢异常区, 可能发生肿瘤. 注意到 (e)–(i) 中有两个高代谢区域的重叠区, 推测发生了癌变; 而 (d), (j), (k) 中外周带虽出现高代谢区, 但未出现两个高代谢区域的重叠, 推测未发生癌变. 这些推测与穿刺活检的病理结果一致.

图 2 展示了另一例前列腺癌的计算结果. 其中, (a) 为前列腺 3DMRSI 扫描中一个层面的定位图及高代谢区域计算结果; (b) 为前列腺在超声引导下系统穿刺活检示意图, 病理结果显示第 1, 4 针为癌变组织. 图 3 展示了一例前列腺小灶癌的计算结果. 图中, (a) 和 (b) 为 3DMRSI 扫描中前列腺底部两个连续层面的定位图及高代谢区域计算结果; (c) 为前列腺在超声引导下系统穿刺活检示意图, 病理结果显示第 5 针为癌变组织. 从图 1–3 可见, 癌变发生在 z 分数大于 2.0 的区域与 $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 值大于 0.86 的区域的重叠处.

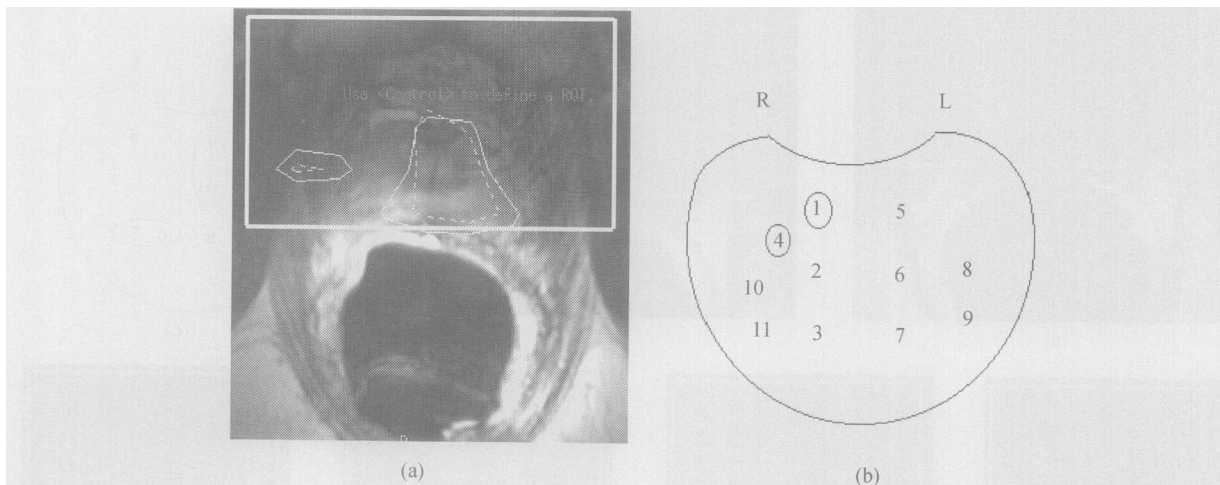


图 2 一例 PC 患者的计算结果
1, 4 针有癌变组织

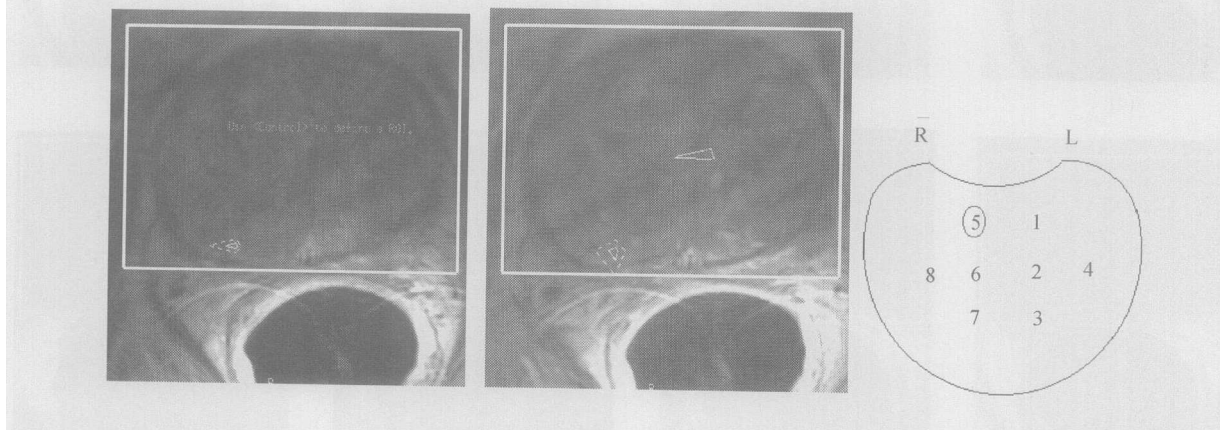


图 3 一例小灶癌患者的计算结果
5 针有癌变组织

9 例 BPH 虽在激发区内可见高代谢的区域, 但这些区域多位于中央区与泌尿组织附近, 少见外周带

出现高代谢的部位; 而对于外周带出现高代谢的病例, 均不见 $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 值大于 0.86 的区域与 z

分数大于2.0的区域的重叠. 图4为1例BPH的计算结果. (a)和(b)分别为前列腺外周带出现高代谢区

域的两个层面, 但实线区与虚线区并未重叠, 提示该处为良性增生. 后经穿刺活检验证了以上的判断.

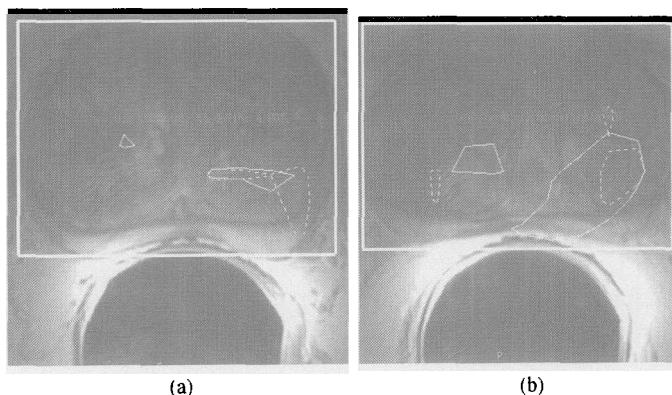


图4 一例BPH患者的计算结果
外周带无两个高代谢区的重叠处

3 讨论与结论

前列腺癌临床诊断的重要问题是如何用无创手段来检出前列腺癌并对其进行准确的术前分期. MRI和经直肠超声(TRUS)等常规影像手段对良性前列腺增生和前列腺癌的鉴别有一定困难, 尤其是治疗后和活检后的病例, 癌的检出更加困难. 血清前列腺特异抗原(PSA)可作为筛查前列腺癌的指标, 虽敏感性高而特异性很差, 不能显示肿瘤的浸润范围. 目前术前诊断的标准是前列腺穿刺活检, 但活检是有创检查, 且由于取样误差导致假阴性率高, 因而也有无法克服的缺陷. 国内外文献报道前列腺的3DMRSI检查对解决上述问题是有帮助的^[1-8].

从前人的研究看, $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 值能较好地地区分腺体型BPH与PC, 但对于区分基质型BPH与PC及诊断小灶癌存在一定的困难^[1,4-6]. 由于基质型增生时其Cit水平的下降使得 $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 比值升高, 并与PC相似. 在此情况下, 如果仅用比值作为判断的标准显然不够. 对于小灶癌, 其单个体素内的Cit可能下降并不厉害, 此时其 $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 值可能并不很高. $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 残差 z 分数模型不同于 $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 值之处, 在于该模型分别考虑了单个体素中的 $(\text{Cho} + \text{Cre})$ 与Cit的水平, 从而突出了Cho水平这个对癌细胞生长较为灵敏的指标. 如此, 对于基质型增生, 即使其 $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 值较高, 但其Cho水平并未升高, 因而 z

分数不会高; 而对于小灶癌, 其 $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 值虽然不高, 但其Cho水平有所升高, 因而 z 分数会随之升高. 这样, 结合 z 分数模型与 $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 值, 可望使3DMRSI在鉴别BPH与PC中发挥更大的作用. 从本文的初步结果来看, 该方法是有有效的, 但仍需进一步临床实验的证实.

3DMRSI能显示肿瘤的浸润范围, 结合前列腺结构像的信息, 可为PC制定个性化的治疗方案提供有效的依据^[6,8]. 对于手术与植入放疗计划而言, 可根据图1—3中所确定的肿瘤体积制定合适的治疗方案; 尤其对于植入放疗计划, 确定准确的肿瘤的浸润范围, 可使辐射剂量集中于肿瘤区而保护周围的正常组织^[8]. 但要确定适合中国人PC的MRSI的分界值, 也采取与根治切除术后逐层切片病理结果对照的方式. 因系统穿刺活检取材范围小, 假阴性率高, 有理由认为那些较晚期、侵袭性较高、体积较大的癌灶更易被穿刺证实, 而较早期、侵袭性较低、体积较小的癌灶则易被漏穿^[4]. 请注意图4(b)中的腺体区的 $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 值大于0.86与 z 分数大于2.0的重叠区域, 由于穿刺针不能到达该区域, 无法证实该区域是否发生癌变.

综上所述, 3DMRSI能全面地反应肿瘤细胞在整个前列腺中的分布情况, z 分数模型能有效地提供癌变组织的位置, 结合 $(\text{Cho} + \text{Cre})/\text{Cit}$ 值与 z 分数模型, 对于鉴别基质型BPH与PC, 确诊体积小、侵袭性低的小灶癌更为有效. 但MRSI要成为临床

常规的前列腺癌的诊断手段, 仍有大量的工作要做。

参 考 文 献

- 1 Kurhanewicz J, Vigneron D B, Hricak H, et al. Three-dimensional H-1 spectroscopic imaging of the *in situ* human prostate with high (0.24—0.7cm³) spatial resolution. *Radiology*, 1996, 198: 795—805
- 2 王霄英, 周良平, 蒋学祥. 前列腺三维磁共振波谱成像的初步研究. *中国医学影像技术*, 2002, 18: 1154—1157
- 3 王霄英, 蒋学祥, 肖江喜, 等. 前列腺癌内分泌治疗疗效的 MRI 评价. *中华放射学杂志*, 2000, 34: 402—404
- 4 王霄英, 周良平, 丁建平, 等. 前列腺癌 MRS 定量分析: 与系统穿刺活检病理对照研究. *中华放射学杂志*, 2004, 38: 368—272
- 5 Garcia-Segura J M, Sanchez-Chapado M, Ibarburen C, et al. *In vivo* proton magnetic resonance spectroscopy of diseased prostate: Spectroscopic features of malignant versus benign pathology. *Magn Reson Imaging*, 1999, 17(5): 755—765
- 6 Kurhanewicz J, Vigneron D B, Hricak H, et al. Prostate cancer: Metabolic response to cryosurgery as detected with 3D H-1 MR spectroscopic imaging. *Radiology*, 1996, 200: 489—496
- 7 Scheidler J, Hricak H, Vigneron D B, et al. Prostate cancer: Localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging-clinical pathology study. *Radiology*, 1999, 213: 252—358
- 8 Zaider M, Zelefsky M J, Lee E, et al. Treatment planning for prostate implants using magnetic-resonance spectroscopy imaging. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2000, 47(4): 1085—1096
- 9 Menard C, Smith C P, Somorjai R L, et al. Magnetic resonance spectroscopy of the malignant prostate gland after radiotherapy: A histopathologic study of diagnostic validity. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2001, 50(2): 317—323
- 10 Mcknight T R, Noworolski S M, Vigneron D B, et al. An automated technique for the quantitative assessment of 3D-MRSI data from patients with glioma. *JMRI*, 2001, 13: 167—177



国家自然科学基金研究专著

《海南岛热带林生物多样性维持机制》

臧润国 安树青 陶建平 蒋有绪 王伯荪 等著

科学出版社 定价: 48.00 元

本书是国家自然科学基金重点项目“海南岛热带林生物多样性形成机制研究(39830301)”和几个面上基金项目的研究成果之一, 主要以课题组成员对海南岛热带林及相关对象的第一手调查、测定材料为基础, 结合研究者以往对海南岛研究经验的积累和对国内外相关文献的消化吸收, 在热带林生物多样性维持机制的主题下贯穿生成。本书分别从森林植物群落生态学、种群生态学、干扰生态学等角度, 研究了海南岛热带林生物多样性的格局及其维持机制。主要内容包括: 海南岛热带林群落类型与数量分类、热带林物种多样性随海拔梯度的变化、热带林低密度种、热带林物种多样性的动态维持机制、热带林林隙与树种多样性、热带林森林循环过程、采伐干扰后热带林群落结构与物种多样性的变化、热带次生林群落恢复与动态演替规律、热带林藤本植物动态变化、热带林种子雨及种子库动态、热带林景观斑块特征等, 最后概述了海南岛热带林生物多样性维持机制研究的理论成果, 并对海南岛生物多样性的保护与可持续利用提出了对策。

本书可供从事生态学、林学、植物学、地理学、农学和环境科学的研究人员和管理工作者及大专院校师生参考。