

标准化 ADC 值鉴别移行带前列腺癌与间质为主增生结节

杨 栋, 余深平, 郭 燕*, 王焕军, 胡晓书
(中山大学附属第一医院放射科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】采用磁共振弥散加权成像比较绝对表观弥散系数(ADC)值及标准化 ADC 值在鉴别移行带前列腺癌及间质为主增生结节的效能。【方法】55 例临床怀疑前列腺癌的男性患者行 MRI 平扫及弥散加权成像检查,使用 b 值为 0、1 000 s/mm²。所有患者在 MR 检查后 1 个月内行经直肠超声引导下前列腺穿刺活检。分别比较外周带前列腺癌及移行带前列腺癌的 ADC 值及标准化 ADC 值,移行带前列腺癌与间质为主增生结节的 ADC 值及标准化 ADC 值。使用受试者工作特征曲线评估标准化 ADC 值与 ADC 值在鉴别移行带前列腺癌与增生结节的效能。【结果】共 36 例经病理证实前列腺癌的患者纳入分析。包括移行带癌灶 26 个,外周带癌灶 37 个,移行带癌与外周带癌的 ADC 值及标准化 ADC 值差异无统计学意义 P 分别为 0.204、0.308。移行带癌灶的 ADC 值及标准化 ADC 值均明显低于移行带间质增生结节 ($P < 0.05$)。标准化 ADC 值和绝对 ADC 值鉴别移行带前列腺癌和间质增生结节的 ROC 曲线下面积无统计学差异,分别为 1.000、0.997($P = 0.4111$);但当特异性设定为 100%时,标准化 ADC 值较绝对 ADC 值具有更高的敏感性,分别为 100%和 92.3%。【结论】标准化 ADC 值鉴别移行带前列腺癌与间质为主增生结节的效能与绝对 ADC 值相当,在保持高特异性的同时标准化 ADC 值较绝对 ADC 值具有更高的诊断敏感性。

关键词: 标准化 ADC 值;前列腺癌;弥散加权成像;外周带;移行带

中图分类号: R812 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2013)02-0287-05

Differentiation of Transition Zone Prostate Cancer and Stromal Hyperplasia Using Normalized ADC

YANG Dong, YU Shen-ping, GUO Yan*, WANG Huan-jun, HU Xiao-shu

(Department of Radiology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】 The purpose of this study was to compare the diagnostic performance of apparent diffusion coefficient (ADC) versus normalized ADC using the peripheral zone (PZ) as a reference site for the differentiation of transition zone (TZ) prostate cancer (Pca) and stromal hyperplasia (SH). 【Methods】 A total of 55 consecutive male patients with suspected prostate cancer were referred for MR plain scan and diffusion-weighted imaging using b values of 0 and 1000 s/mm². All patients underwent transrectal ultrasound (TRUS)-guided biopsy of the prostate within one month after MR imaging. The differences between normalized ADC and ADC of PZ and TZ prostate cancer, between normalized ADC and ADC of TZ prostate cancer and stromal hyperplasia (SH) were compared, respectively. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to determine the performance of ADC and normalized ADC for prediction of TZ prostate cancer and SH. 【Results】 Thirty-six Pca patients was included in our study, including 37 PZ Pca foci and 26 TZ Pca foci. The ADC and normalized ADC had no statistic significance between PZ Pca and TZ Pca ($P = 0.204, 0.308$, respectively). The ADC and normalized ADC of 26 TZ Pca was significantly lower than corresponding 24 SH ($P < 0.05$). Area under the ROC curve of normalized ADC and ADC was without a difference for the differentiation of TZ prostate cancer and SH (1.000 vs 0.997; $P=0.4111$). However, when set the specificity to 100%, normalized ADC had higher sensitivity than ADC (100% vs 92.3%). 【Conclusion】 Normalized ADC had similar performance to ADC for the differentiation of TZ prostate cancer and SH, with higher sensitivity while kept high specificity.

Key words: normalized apparent diffusion coefficient; prostate cancer; diffusion-weighted imaging; peripheral zone; transition zone

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(2):287-291]

收稿日期:2012-11-15

基金项目:广东省科技计划项目(2010B080701067)

作者简介:杨栋,博士研究生,E-mail:legend1999_y@126.com; * 通信作者:郭燕,教授,博士生导师,E-mail:dr.guoyan@163.com

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)具有较高的组织分辨率,被认为是目前诊断前列腺癌(prostate cancer, Pca)的最佳检查方法,而磁共振功能成像,包括动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)、磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)以及弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)的联合运用可以提高诊断准确率,有结果表明 DWI 具有最高的阳性预测值^[1]。但由于 DWI 所采用的量化值表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)在肿瘤组织及非肿瘤组织中存在较多的重叠、个体间 ADC 值存在较大的变异性,导致 ADC 值的定量分析在不同的研究中较难取得一致的诊断界值,可比性较低。为了克服上述缺点,有作者^[2]提出了标准化 ADC 值的理念,笔者认为标准化 ADC 值相对于绝对 ADC 值来说可以提升不同研究之间的可比性,具有广泛的临床应用及推广价值。因此,笔者采用标准化 ADC 值对前列腺癌的难点之一:移行带前列腺癌与间质为主增生结节的鉴别诊断问题进行了研究,目的是比较绝对 ADC 值及标准化 ADC 值在鉴别移行带前列腺癌及间质为主增生结节的效能。据我们检索所知,国外仅有少量几篇前列腺癌标准化 ADC 值的研究文章,国内尚未见类似报道。

1 材料与方法

1.1 一般资料

我院 2010 年 12 月到 2012 年 8 月期间 55 例 PSA 增高、临床怀疑前列腺癌的患者被纳入本研究,所有患者行 MRI 平扫及弥散加权成像检查,55 例患者平均年龄 71.2 岁,标准差 7.9 岁,年龄范围 55 ~ 88 岁。所有患者在 MRI 检查后 1 个月内行经直肠超声引导下穿刺活检,根据每个患者的具体情况,穿刺针数为 6 ~ 12 针;1 例行前列腺根治性切除术。本研究以穿刺活检组织学结果作为参考标准。55 例患者的平均 PSA 水平为 51.58 ng/mL (10.60 ~ 246 ng/mL,中位数 20.00 ng/mL)。所有患者穿刺术前均未行任何治疗。

1.2 检查方法

使用西门子 3.0T 扫描仪 (Magnetom Trio; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany),体

部 8 通道相控阵体表线圈。

扫描范围包括前列腺及双侧精囊,扫描序列包括 SE 序列 T₁WI,TR/TE:600/21 ms;采集时间 166 s。横断、矢状、冠状脂肪抑制 T₂WI,TR/TE:3500 ~ 3920/83 ~ 95 ms;采集时间 173 ~ 205 s。T₁WI 及 T₂WI 扫描层厚均为 3 mm,层间距 0.6 mm;FOV:200 mm × 200 mm;矩阵:288 × 320;体素大小:0.7 mm × 0.6 mm × 3.0 mm。

横断位 DWI:EPI 序列,TR/TE:4000/81,层厚 3 mm,层间距 0.6 mm;FOV:260 × 220 mm。体素大小:2.2 mm × 1.6 mm × 3.0 mm,b 值 0,1 000 s/mm²。采集时间:142 s。横断位 DWI 定位和横断 T₂WI 定位一致。ADC 图由系统自带软件产生。

1.3 图像分析

由我科两位医生分别对图像进行评估,意见不一致时共同阅片达成共识。诊断前列腺癌的标准为^[1,3-4]:T₂WI 外周带低信号结节,移行带均匀低信号结节,无包膜,边界不清;DWI 图高信号结节,且 ADC 图呈低信号。将穿刺活检为阳性的部位与 ADC 图上参考上述诊断标准确定的前列腺癌病灶相匹配。将感兴趣区(regions of interest, ROI)放置在癌灶中央,不超过癌灶边缘,测量 3 次求平均值,外周带与移行带同时存在多个癌灶时,分别对癌灶进行 ADC 值测量。同时在前列腺正常外周带、移行带间质为主的增生结节内分别放置 ROI,测量 3 次求平均值,其 ADC 值为【均数±标准差×10⁻³ mm²/s(最小值-最大值)】。放置 ROI 时,应注意避开血管神经束和尿道,以减少 ADC 值测量误差。标准化 ADC 值=ADC_{病灶}/ADC_{参考标准},其中 ADC_{病灶}是所选病变的 ADC 值,ADC_{参考标准}是参考区域的 ADC 值,本研究中以正常外周带作为参考标准。

1.4 统计分析

使用 SPSS16.0 软件包进行统计分析。采用 Mann-Whitney 检验比较外周带癌与移行带癌标准化 ADC 值及 ADC 值,比较移行带癌与其所在的移行带间质增生结节的 ADC 值。采用 *t* 检验比较移行带癌与间质增生结节的标准化 ADC 值。使用 SPSS16.0 软件绘制标准化 ADC 值和 ADC 值鉴别移行带前列腺癌和间质增生结节的 ROC 曲线,使用 MedCalc 软件比较两者 ROC 曲线下面积。所有统计学结果均以 $P < 0.05$ 认为有统计学差异。

2 结 果

所有患者均顺利完成 MRI 检查和穿刺活检, 55 例患者病理均确诊为前列腺癌, 其中 15 例因病灶弥漫无法测量正常外周带 ADC 值而被排除, 3 例患者穿刺活检为阳性, 但 MR 图像(包括 T₂WI、DWI 及 ADC 图)均无阳性发现, 被排除; 1 例患者大体标本组织学提示癌灶直径仅 1.5 mm, 因癌灶太小在 MR 上定位不确定被排除。最终共 36 例患者纳入分析。其中包括 26 个移行带癌灶, 37 个外周带癌灶, 总共 63 个癌灶。Gleason 评分 5~9 分, 中位数 7 分。本组病例中移行带间质为主增生结节平扫 T₂WI 呈低信号, 边界清楚, 包膜完整; DWI (b = 1 000 s/mm²) 示结节呈稍高信号; ADC 图示移行带信号强度不均匀, 结节信号稍减低(图 1)。

移行带前列腺癌平扫 T₂WI 呈均匀低信号, 边界不清, 包膜不完整; DWI (b = 1 000 s/mm²) 示癌结节呈明显高信号; ADC 图示癌结节呈明显低信

号(图 2)。

36 例前列腺癌患者包括移行带癌灶 26 个(分布于 24 例患者), 外周带癌灶 37 个(分布于 32 例患者), 以及 24 个移行带间质增生结节, 3 种组织的 ADC 值、标准化 ADC 值见表 1。移行带间质为主增生结节和移行带前列腺癌 ADC 值差异有统计学意义 ($Z = -6.020, P < 0.05$); 移行带间质为主增生结节和移行带前列腺癌标准化 ADC 值差异有统计学意义 ($t = -11.948, P < 0.05$); 外周带前列腺癌和移行带前列腺癌 ADC 值差异无统计学意义 ($Z = -1.270, P = 0.204$); 外周带前列腺癌和移行带前列腺癌标准化 ADC 值差异无统计学意义 ($Z = -1.019, P = 0.308$)。由表 1 可见移行带前列腺癌和间质为主增生结节的绝对 ADC 值之间有相互重叠; 而标准化 ADC 值之间没有相互重叠。

ROC 曲线分析标准化 ADC 值和 ADC 值鉴别移行带前列腺癌和间质增生结节的效能: 曲线下面积分别为 1.000、0.997 ($P = 0.4111$), 差异无统计学意义; 但当特异性设定为 100% 时, 标准化 ADC

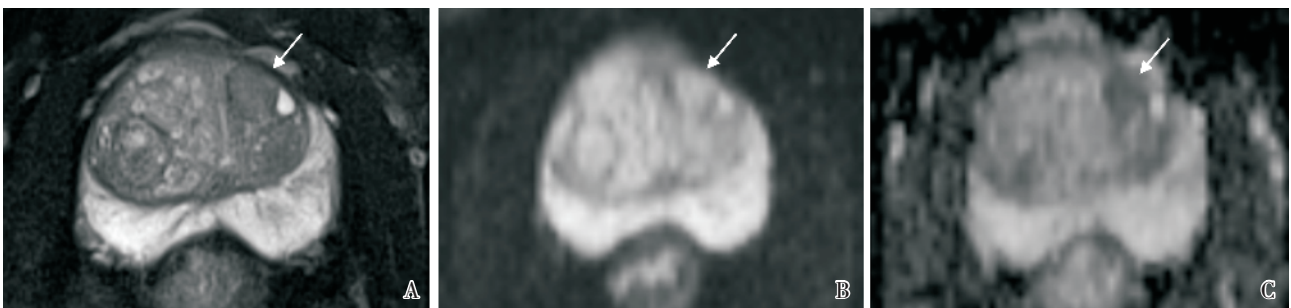


图 1 移行带间质为主增生结节

Fig.1 Transition zone stromal hyperplasia

A: T₂WI; B: DWI; C: ADC. Transition zone stromal hyperplasia (white arrow), ADC value of SH and PZ were $0.970 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and $1.780 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectively, normalized ADC was 0.54.

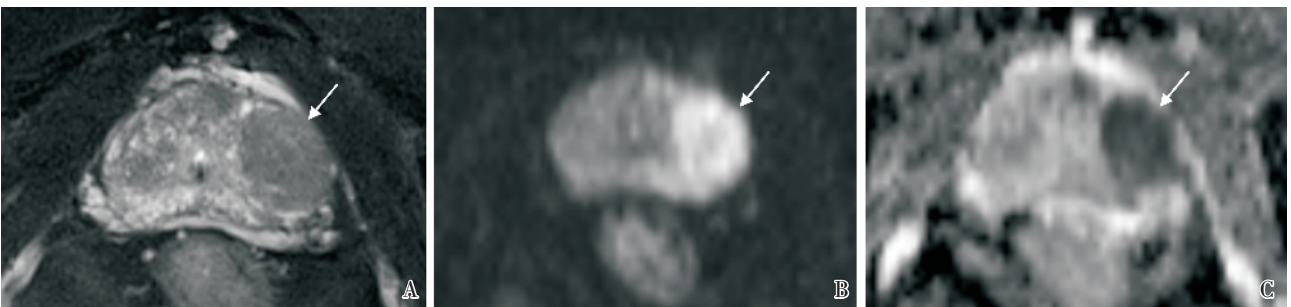


图 2 移行带前列腺癌

Fig.2 Transition zone Pca

A: T₂WI; B: DWI; C: ADC. Transition zone Pca (white arrow), ADC value of Pca and PZ were $0.664 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and $1.389 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectively, normalized ADC was 0.478.

表 1 不同组织的 ADC 值及标准化 ADC 值比较

Table 1 Comparison of ADC and normalized ADC between different tissues

 $\bar{x} \pm s (\text{min} \sim \text{mix})$

Tissue	ADC	Normalized ADC
TZ Pca (26 ROIs)	$0.70 \pm 0.12 (0.49 \sim 1.02)$	$0.382 \pm 0.073 (0.260 \sim 0.515)$
TZ SH (24 ROIs)	$1.26 \pm 0.17 (0.87 \sim 1.62)$	$0.674 \pm 0.100 (0.516 \sim 0.858)$
PZ Pca (37 ROIs)	$0.77 \pm 0.19 (0.49 \sim 1.44)$	$0.408 \pm 0.096 (0.233 \sim 0.643)$

值较 ADC 值具有更高的敏感性,分别为 100%和 92.3%。

3 讨论

DWI 是目前唯一能无创性评估活体水分子弥散、提供关于组织的细胞组成、细胞密度、微细结构等信息的技术^[5]。组织构成及微环境的不同是 ADC 值鉴别不同组织的基础。DWI 及 ADC 值定量分析用于诊断前列腺癌的研究较多,但由于不同的研究者使用的磁共振扫描设备、场强、所选用的 b 值不同,因而所得到的前列腺癌、良性前列腺增生及外周带组织的 ADC 值各不相同,文献报道^[6-10]的外周带前列腺癌及正常外周带的平均 ADC 值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) 范围分别为 0.99 ~ 1.38、1.57 ~ 1.82,ADC 值变异较大,降低了研究的可比性。Kitajima 等^[11]报道同一组病例,当 $b=1\ 000 \text{ s}/\text{mm}^2$ 时,前列腺癌及正常外周带的 ADC 值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) 分别为 $0.82 \pm 0.27 (0.43 \sim 1.29)$ 、 $1.69 \pm 0.23 (1.31 \sim 2.18)$;当 $b=2\ 000 \text{ s}/\text{mm}^2$ 时,前列腺癌及正常外周带的 ADC 值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) 分别为 $0.61 \pm 0.19 (0.30 \sim 0.94)$ 、 $1.01 \pm 0.14 (0.73 \sim 1.35)$,可见在使用较高的 b 值时,ADC 值随 b 值增高有下降趋势。ADC 值的测量在很大程度上取决于所选择的 b 值^[12],目前正是因为 b 值的选择没有统一的标准,因而进行标准化 ADC 值的研究显得更为重要。其二,水分子在某种组织中的弥散性可能会因为不同的生理因素而改变,Tamada^[13]等的研究结果表明正常成人外周带及移行带 ADC 值随着年龄增大而增大,两者呈正相关。DWI 形成图像对比的基础是水分子微观弥散运动的快慢^[14],在温度高的时候弥散快、ADC 值高,反之弥散减慢、ADC 值低。由此可见患者年龄、体温等生理因素也是导致 ADC 值存在个体间变异的原因。因此 ADC 值用于鉴别肿瘤组织与非肿瘤组织的能力,可能会因为患者年龄、体温的不同而

受到限制。为了减少上述影响 ADC 值测量的外部因素(扫描设备、场强、b 值)及患者本身的内部因素(年龄、体温),尝试找到一种更具可比性及更可靠的参数是非常有必要的^[15],Lim 等^[2]提出把 ADC 值进行标准化。标准化 ADC 值(normalized ADC, nADC) 也叫做相对 ADC 值(relative ADC, rADC),其计算公式为:标准化 ADC = ADC_{病灶}/ADC 参考标准,ADC 病灶为病变的 ADC 值,ADC 参考标准为参考区域的 ADC 值。在神经系统中常选用病变对侧相应区域的正常组织的 ADC 值作为参考组织,来计算标准化 ADC 值^[2]。在前列腺疾病的诊断中,移行带以间质增生为主的增生结节和以腺体增生为主的增生结节的 ADC 值差异较大,不适宜作标准化 ADC 值的参考组织;而正常外周带主要由腺体构成,组织结构相对单一,同一个体内其 ADC 值的变化范围相对较小,所以本研究中选择正常外周带作为计算标准化 ADC 值的参考组织。

本组 26 个移行带癌灶与间质为主的增生结节 ADC 值分别为: $0.70 \pm 0.12 (0.49 \sim 1.02)$ 、 $1.26 \pm 0.17 (0.87 \sim 1.62)$,两者间存在部分重叠,ADC 值不能完全区分移行带癌和间质增生组织;而两者的标准化 ADC 值分别为 $0.382 \pm 0.073 (0.260 \sim 0.515)$ 、 $0.674 \pm 0.100 (0.516 \sim 0.858)$,两者间没有相互重叠,提示经标准化的 ADC 值可以减少绝对 ADC 值的重叠,有助于两者鉴别诊断。

ROC 曲线分析标准化 ADC 值及 ADC 值用于鉴别移行带前列腺癌和间质增生为主的增生结节的效能。标准化 ADC 值与 ADC 值的 ROC 曲线下面积分别为 1.000(95%置信区间:0.929 ~ 1.000)、0.997(95%置信区间:0.923 ~ 1.000), $P = 0.411$ 。根据 ROC 曲线提示的诊断界值:标准化 ADC 值的最佳诊断界值为 0.515,此时诊断敏感性为 100%,特异性为 100%;ADC 值的最佳诊断界值为 1.018,此时诊断敏感性为 100%,特异性为 95.8%;当特异性设定为 100%时,ADC 值的敏感性为 92.3%、

标准化 ADC 值敏感性为 100%, 可见在选择较高的特异性时, 标准化 ADC 值的敏感性高于 ADC 值。

据我们所知, 到目前为止大部分研究者得到的前列腺癌组织的 ADC 值和非癌组织间存在不同程度重叠, 仅 Tanimoto 等^[16]所获得的癌组织与非癌组织 ADC 值没有明显重叠。而本组资料表明, 使用标准化 ADC 值可以减少前列腺癌与间质增生结节的重叠, 有助于两者的鉴别。在选择高特异性的时候, 标准化 ADC 值比绝对 ADC 值具有更高的敏感性。①由于选用了穿刺活检作为参考标准, 可能会存在假阴性的情况, 阳性穿刺点和所选择的 ROI 可能不完全匹配; ②样本量相对较小, 有待更大样本量及病理大切片与 MRI 影像对照, 以进一步对结论进行验证。

参考文献:

- [1] Portalez D, Rollin G, Leandri P, et al. Prospective comparison of T2w -MRI and dynamic -contrast -enhanced MRI, 3D -MR spectroscopic imaging or diffusion-weighted MRI in repeat TRUS-guided biopsies [J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(12): 2781-2790.
- [2] Lim HK, Kim JK, Kim KA, et al. Prostate cancer: apparent diffusion coefficient map with T2 -weighted images for detection --a multireader study [J]. *Radiology*, 2009, 250(1): 45-151.
- [3] Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer[J]. *AJR*, 2007, 189(2): 323-328.
- [4] Kitajima K, Kaji Y, Fukabori Y, et al. Prostate cancer detection with 3 T MRI: comparison of diffusion -weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in combination with T2-weighted imaging [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 31(3): 625-631.
- [5] Manenti G, Squillaci E, Di Roma M, et al. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissue using thin -slice echo-planar imaging[J]. *Radiol Med*, 2006, 111(8): 1124-1133.
- [6] Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Hricak H, et al. Prostate cancer: identification with combined diffusion-weighted MR imaging and 3D 1H MR spectroscopic imaging: correlation with pathologic findings [J]. *Radiology*, 2008, 246(2): 480-488.
- [7] Hosseinzadeh K, Schwarz SD. Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2004, 20(4): 654-661.
- [8] Issa B. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2002, 16(2): 196-200.
- [9] Kozłowski P, Chang SD, Jones EC, et al. Combined diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer diagnosis: correlation with biopsy and histopathology [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2006, 24(1): 108-113.
- [10] Desouza NM, Reinsberg SA, Scurr ED, et al. Magnetic resonance imaging in prostate cancer: the value of apparent diffusion coefficients for identifying malignant nodules[J]. *Br J Radiol*, 2007, 80(950): 90-95.
- [11] Kitajima K, Kaji Y, Kuroda K, et al. High b-value diffusion-weighted imaging in normal and malignant peripheral zone tissue of the prostate: effect of signal-to-noise ratio[J]. *Magn Reson Med Sci*, 2008, 7(2): 93-99.
- [12] Dopfert J, Lemke A, Weidner A, et al. Investigation of prostate cancer using diffusion-weighted intravoxel incoherent motion imaging [J]. *Magn Reson Imaging*, 2011, 29(8): 1053-1058.
- [13] Tamada T, Sone T, Toshimitsu S, et al. Age-related and zonal anatomical changes of apparent diffusion coefficient values in normal human prostatic tissues[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 27(3): 552-556.
- [14] Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging[J]. *Eur J Radiol*, 2003, 45(3): 169-184.
- [15] Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, et al. Intermixed normal tissue within prostate cancer: effect on MR imaging measurements of apparent diffusion coefficient and T2--sparse versus dense cancers [J]. *Radiology*, 2008, 249(3): 900-908.
- [16] Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, et al. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2007, 25(1): 146-152.

(编辑 张恩健)