

MRS 在前列腺癌诊断中的假阳性、假阴性及其机制

徐淑敏 综述 赵新湘, 闫东 审核

【摘要】 随着磁共振新方法、新技术的发展, MRI 多参数成像已成为诊断前列腺癌(PC)更加准确、敏感的检查技术。其中磁共振波谱(MRS)能够活体内无创性检测前列腺组织生化代谢改变及进行化合物定量分析, 可提供早期诊断和鉴别诊断的相关信息, 同时提供前列腺癌的恶性程度及侵袭性的相关信息。然而前列腺癌的 MRS 诊断存在一定的假阳性和假阴性, 目前对此关注的文献较少, 本文对 MRS 在前列腺癌诊断中的假阳性、假阴性及其机制进行分析和综述。

【关键词】 前列腺肿瘤; 磁共振波谱学; 假阳性; 假阴性

【中图分类号】 R737. 25; R445. 2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)01-0085-03

DOI:10. 13609/j. cnki. 1000-0313. 2018. 01. 017

前列腺癌(prostate cancer, PC)是男性常见的恶性肿瘤, 在全球男性癌症死亡人数中居第二位^[1], 中国的前列腺癌发病率虽然比西方国家低得多, 但在过去的几十年里呈现出迅速增高的趋势^[2]。随着年龄的增长, 前列腺癌呈明显高发趋势, 高年龄组的发病率逐渐增高, 前列腺癌正在成为严重影响我国男性健康的泌尿系恶性肿瘤^[3]。因此, 前列腺癌的早期诊断、准确分期尤为重要。随着磁共振新方法、新技术的发展, MRI 多参数成像已成为诊断前列腺癌更加准确、敏感的检查技术。其中磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)能够活体内无创性检测前列腺组织的生化代谢改变及进行化合物定量分析, 可提供早期诊断和鉴别诊断的信息, 同时提供前列腺癌的恶性程度及侵袭性的相关信息。然而 MRS 诊断前列腺存在一定的假阳性和假阴性, 目前对此关注的文献较少。本文对 MRS 在诊断前列腺癌中的假阳性、假阴性及其机制进行分析和综述。

MRS 原理

MRS 是利用核磁共振现象和化学位移作用进行特定原子核及其化合物定量分析的方法, MRS 的基本原理包括化学位移和自旋耦合两大部分。前列腺 MRS 成像联合使用点分辨自旋回波波谱序列(PRESS)和三维定位 MRS 成像, 而不是传统的在脑波谱成像中使用的单体素 MRS 成像或基于切片的二维 MRS 成像技术^[4]。MRS 提供有关生化和组织代谢环境的重要信息, 可以显示正常组织和肿瘤环境之间的差异^[5]。前列腺 MRS 通过测定前列腺组织内各

种生物化学代谢物的共振峰值水平, 如枸橼酸盐(Citrate, Cit)、胆碱(Choline, Cho)、肌酸(Creatine, Cre)等, 从而对前列腺癌进行诊断^[6]。

前列腺癌的病理基础

正常前列腺和良性前列腺增生的前列腺液有一个独特的特点, 即包含有高水平的枸橼酸盐(8000~15000 nmol/g), 是血浆中枸橼酸盐水平的 400~1500 倍。Cit 是活体细胞线粒体内三羧酸循环的重要代谢产物, 由于前列腺细胞内高浓度的 Zn^{2+} 抑制顺乌头酸酶的活性, 导致三羧酸循环中的 Cit 氧化受限, Cit 在前列腺腺管内浓缩, 分泌到前列腺液中。而在前列腺癌的组织中枸橼酸和锌水平会急剧一致地下降, 恶性前列腺组织中枸橼酸和锌的含量较正常降低 70%~90%; 前列腺癌细胞是增殖细胞, 需要枸橼酸参与细胞生长和增殖中与细胞膜形成相关的脂质合成, 因此前列腺癌细胞在三羧酸循环中氧化枸橼酸, 使前列腺液中的枸橼酸水平降低到 1000~2000 nmol/g^[7,8]。

此外, 因为恶性细胞的需求增加, 前列腺癌的磷酸胆碱和总含胆碱化合物水平显著高于正常前列腺。磷酸胆碱和总含胆碱化合物的水平与肿瘤微环境有关, 缺氧和酸性 pH 值在人前列腺癌异种移植模型中通过 HIF171 调节胆碱激酶 α 的表达来调节胆碱代谢, 使磷酸胆碱和总含胆碱化合物的水平升高。前列腺癌细胞因为胆碱转运体表达增加出现胆碱摄取增加^[7,8]。这些都将导致前列腺癌组织中的胆碱水平高于正常前列腺组织。

MRS 诊断前列腺癌的标准

正常前列腺在 MRS 的 2.6 ppm 处有明显的 Cit 峰, 在 3.2 ppm 处形成 Cho 峰, Cho 峰由胆碱复合物构成(包括胆碱、磷脂酰胆碱、甘油磷脂酰胆碱、乙醇胺

作者单位: 650000 昆明, 昆明医科大学第二附属医院放射科

作者简介: 徐淑敏(1991—), 女, 安徽省芜湖人, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事 MRI 诊断工作。

通讯作者: 闫东, E-mail: yandong2004@hotmail.com

和磷酸乙醇胺等),与能量代谢有关的 Cre(包括肌酸和磷酸肌酸)共振峰在 3.0 ppm 处,与位于 3.2 ppm 处的 Cho 峰部分重叠,多与 Cho 合并计算^[9]。由于影响波谱中代谢物信号强度的因素较多,绝对值比较无意义,通常采用(Cho+ Cre)/Cit 比值。Kurhanewicz 等于 1996 年提出前列腺癌(Cho+ Cre)/Cit 比值均>0.86,随后又改进为>0.75 可能为癌,>0.86 肯定为癌;只要前列腺外周带出现(Cho+ Cre)/Cit 值大于诊断标准的体素,就考虑有前列腺癌的存在^[10]。但由于国内外的个体差异,国际标准并不适用于国人,因此,对 MRS 诊断前列腺癌的诊断效能尚无统一认识,国内王霄英等^[11]对前列腺癌的 MRS 研究较早且处于国内领先水平,认为以(Cho+ Cre)/Cit>0.99 为标准,鉴别国人前列腺外周带的 PC 和非 PC 组织有较高的特异度和准确度。

MRS 在前列腺癌诊断中的假阳性及其机制

良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)根据增生结节的成分大致分为两种类型:腺体增生为主型和基质增生为主型。以腺体增生为主的良性前列腺增生具有高水平的枸橼酸盐和多胺,因为它们是正常及增生的腺体组织的分泌产物。而以基质增生为主的良性前列腺增生,组织内所含腺体和腺管较少,枸橼酸盐和多胺水平非常低,类似于前列腺癌,并且因为前列腺增生也会类似于前列腺癌出现细胞增殖速率加快而有升高的胆碱峰^[12]。因此,BPH 尤其是以基质增生为主型的 BPH 有时会出现(Cho+ Cre)/Cit 比值的升高,从而造成假阳性的诊断。

慢性前列腺炎也可出现类似于前列腺癌的 Cho 峰升高、Cit 峰减低的现象,从而导致假阳性的 MRS 成像数据^[13]。组织病理学研究结果表明,当发生前列腺炎时腺上皮内出现炎性细胞浸润,前列腺炎的炎性细胞可压迫腺体管腔,造成精液含量减少,导致 Cit 水平降低^[14],进而使(Cho+ Cre)/Cit 的比值升高。

局灶性前列腺萎缩(focal prostatic atrophy, FPA)为亚型增生性萎缩(或萎缩后增生),偶尔也会出现类似于前列腺癌的 MRS 表现^[9,15],相关研究结果证实前列腺癌 Cho 水平的升高,是恶性组织增殖中高磷脂细胞膜的合成和降解所致^[16],萎缩后增生的特征也是高磷脂细胞膜的合成和降解从而使 Cho 升高,因此出现类似于前列腺癌的 MRS 表现^[17]。

前列腺的 MRS 成像是在 T₂WI 成像的基础上获得的,从而使潜在的混杂部分容积效应纳入到最后的波谱评价^[18]。前列腺的非腺体成分包括纤维肌肉基质、尿道周围组织,这些区域有较低水平的枸橼酸。另外,在前列腺周围的组织如射精管、尿道和精囊腺,这

些结构中的液体内有高水平的甘油磷酸胆碱,当前列腺波谱的体素中包含有这些结构,则会出现 Cit 峰减低和 Cho 峰升高,(Cho+ Cre)/Cit 比值升高,从而导致假阳性的诊断^[19]。

中央带围绕射精管位于移行带和尿道后部及精阜近端。当移行带增生时它将先从精阜延伸,随后使中央带到基底部压缩移位,如果这个过程导致了中央带的不对称,可以造成前列腺波谱的体素中含有精囊腺的信号即被邻近的精囊代谢物污染,将会出现类似于前列腺癌的 Cho 峰升高,进而导致前列腺波谱的假阳性诊断^[20,21]。

枸橼酸盐峰和多胺峰在体外放射治疗或雄激素剥夺治疗后随着时间的推移,以比 Cho 和 Cre 减低更快的速度迅速减低(因为 Cit 作为正常细胞的一种生物标志物比肿瘤细胞更先凋亡,此外,在体外放射治疗后获得的活检标本和高分辨率的 MRS 成像研究表明,在几乎所有的良性和恶性活检标本中 Cit 都是不可检测的)。在放射学细胞损伤后前列腺组织的修复增生将促进前列腺组织中 Cit 到 Cit 氧化的能量代谢转化,从而抑制 Cit 的代谢和分泌,而参与细胞膜磷脂的合成和降解的 Cho 则需求增加,结果表现为无论是在良性还是恶性区域,Cit 趋于降低而 Cho 趋于增加,从而导致假阳性的结果^[22]。

MRS 在前列腺癌诊断中的假阴性及其机制

虽然 MRS 诊断 PC 具有很高的特异性,但它有低灵敏度的限制。部分容积效应可能会掩盖前列腺癌的存在,特别是小的或浸润性病变,由于 MRS 的体素中存在前列腺增生腺体或周围正常组织而被掩盖^[23],因此导致前列腺癌的漏诊。罕见的细胞外粘蛋白(仅见于 0.4%的前列腺腺癌)和前列腺癌的侵袭性粘液亚型往往使前列腺腺癌在 T₂WI 成像和 MRS 中都无法检测到^[23],从而造成假阴性的诊断。前列腺癌约 70% 发生在外围叶,而非定向经直肠超声引导下 6-12 针穿刺活检通常只能采样到外围叶部分区域。此外,前列腺的某些区域(如纤维肌肉基质、移行带和尖部)一般难以采样或在常规非定向经直肠超声引导下穿刺活检中不采样^[24]。这些穿刺活检的局限会因为取样误差而造成假阴性的诊断。

MRS 的研究进展

如今的 MRS 成像为¹H 质子成像,目前有研究采用超极化[1-¹³C]丙酮酸成像。超极化剂成像生物系统与体内¹³C 快速采集磁共振数据结合,有可能在几秒钟之内评价[1-¹³C]丙酮酸及其代谢产物乳酸、丙氨酸、碳酸氢盐的分布,在癌症模型的临床前研究中已经

检测到肿瘤超极化 $[1-^{13}\text{C}]$ 乳酸盐水平的升高,伴 $[1-^{13}\text{C}]$ 乳酸/ $[1-^{13}\text{C}]$ 丙酮酸的比值在高级别肿瘤中增加,治疗成功后降低。这种技术应用到人类是通过构建专门的射频线圈来检测 ^{13}C 核,并开发新的脉冲序列去有效地捕捉信号。目前研究人群包括活检证实的前列腺癌患者,有 31 例 PC 患者被注射超极化 $[1-^{13}\text{C}]$ 丙酮酸, $[1-^{13}\text{C}]$ 乳酸/ $[1-^{13}\text{C}]$ 丙酮酸比值升高的区域活检证实为癌。这些研究结果对前列腺癌无创性诊断和治疗监测方面非常有价值^[25]。

Validate 等尝试了不抑水的 3DMRS 在前列腺中的应用,研究结果表明不抑水的 3D MRSI 图像中胆碱聚集的区域代表 Gleason 评分高的 PC。在癌区(Cho+Cre)/Cit 比值与胆碱含量的相关系数为 (0.64 ± 0.20) ,与枸橼酸盐的相关系数为 (-0.56 ± 0.10) ,而在正常区域相关系数则分别为 (0.38 ± 0.21) 和 (0.57 ± 0.11) 。因此,不抑水的 3D MRS 能够发现 $T_1\text{WI}/T_2\text{WI}$ 图像中不明显的病灶^[26]。

总之,提高前列腺癌假阳性、假阴性诊断的认识有助于我们对 MRS 结果进行正确分析和判断,从而尽可能减少前列腺癌的误诊与漏诊,这点对于前列腺癌的诊断至关重要;随着 MRS 技术的发展,其在前列腺癌的早期诊断、预后评估中会发挥更重要的作用。

参考文献:

- [1] Anwar M, Westphalen AC, Jung AJ, et al. Role of endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging in defining treatable intra-prostatic tumor foci in prostate cancer: quantitative analysis of imaging contour compared to whole-mount histopathology[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(2): 303-308.
- [2] Zhang GM, Zhu Y, Chen HT, et al. Association between the body mass index and prostate cancer at biopsy is modified by genetic risk: a cross-sectional analysis in China[J]. *Medicine*, 2015, 94(42): e1603.
- [3] 覃涛, 邢芬, 吴光耀. IVIM 扩散加权成像在前列腺癌中的应用研究[J]. *放射学实践*, 2015, 30(7): 790-792.
- [4] Nagarajan R, Margolis DJ, Raman SS, et al. MR spectroscopic imaging of peripheral zone in prostate cancer using a 3T MRI scanner: endorectal versus external phased array coils[J]. *Magn Reson Insights*, 2013, 15(6): 51-58.
- [5] Jacobs MA, Ouwerkerk R, Petrowski K, et al. Diffusion weighted imaging with ADC mapping and spectroscopy in prostate cancer[J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2008, 19(6): 261-272.
- [6] Sankineni S, Osman M, Choyke PL. Functional MRI in prostate cancer detection[J]. *Biomed Res Int*, 2014; 2014: 590638.
- [7] Thapar R, Titus MA. Recent advances in metabolic profiling and imaging of prostate cancer[J]. *Curr Metabolomics*, 2014, 2(1): 53-69.
- [8] Costello LC, Franklin RB. Prostatic fluid electrolyte composition for the screening of prostate cancer: a potential solution to a major problem[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2008, 12(1): 17-24.
- [9] Bonekamp D, Jacobs MA, Elkhoul R, et al. Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions[J]. *Radiographics*, 2011, 31(3): 677-703.
- [10] 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[J]. *中华放射学杂志*, 2010, 44(3): 282-287.
- [11] 王霄英, 周良平, 丁建平, 等. MRS 对中国人前列腺癌鉴别诊断标准的初步研究[J]. *中国医学影像技术*, 2004, 20(8): 1150-1153.
- [12] Kurhanewicz J, Vigneron DB. Advances in MR spectroscopy of the prostate[J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2008, 16(4): 697-710.
- [13] Shukla-Dave A, Hricak H, Eberhardt SC, et al. Chronic prostatitis: MR imaging and ^1H MR spectroscopic imaging findings—initial observations[J]. *Radiology*, 2004, 231(3): 717-724.
- [14] Luca SD, Passera R, Milillo A, et al. Histological chronic prostatitis and high-grade prostate intra-epithelial neoplasia do not influence urinary prostate cancer gene 3 score[J]. *BJU Int*, 2012, 110(11): 778-782.
- [15] Prando A, Billis A. Focal prostatic atrophy: mimicry of prostatic cancer on TRUS and 3D-MRSI studies[J]. *Abdom Imaging*, 2009, 34(2): 271-275.
- [16] Hricak H. New horizons in genitourinary oncologic imaging[J]. *Abdom Imaging*, 2006, 31(2): 182-187.
- [17] Prando A, Billis A. Focal prostatic atrophy: mimicry of prostatic cancer on TRUS and 3D-MRSI studies[J]. *Abdom Imaging*, 2009, 34(2): 271-275.
- [18] Westphalen AC, Coakley FV, Rd RM, et al. Locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: diagnostic performance of 1.5T endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for detection[J]. *Radiology*, 2010, 256(2): 485-492.
- [19] Verma S, Rajesh A, Fütterer JJ, et al. Prostate MRI and 3D MR spectroscopy: how we do it[J]. *AJR*, 2010, 194(6): 1414-1426.
- [20] Jacobs MA, Ouwerkerk R, Petrowski K, et al. Diffusion weighted imaging with ADC mapping and spectroscopy in prostate cancer[J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2008, 19(6): 261-272.
- [21] Yu J, Fulcher AS, Turner MA, et al. Prostate cancer and its mimics at multiparametric prostate MRI[J]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1037): 20130659.
- [22] Barchetti F, Panebianco V. Multiparametric MRI for recurrent prostate cancer post radical prostatectomy and postradiation therapy[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 316272.
- [23] Bonekamp D, Jacobs MA, Elkhoul R, et al. Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions[J]. *Radiographics*, 2011, 31(3): 677-703.
- [24] Quon JS, Moosavi B, Khanna M, et al. False positive and false negative diagnoses of prostate cancer at multi-parametric prostate MRI in active surveillance[J]. *Insights Imaging*, 2015, 6(4): 449-463.
- [25] Nelson SJ, Kurhanewicz J, Vigneron DB, et al. Metabolic imaging of patients with prostate cancer using hyperpolarized $[1-^{13}\text{C}]$ pyruvate[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(198): 198ra108.
- [26] 蔡杰, 王良, 李亮, 等. 2014 年 ISMRM 年会前列腺 MRI 研究进展[J]. *放射学实践*, 2015, 30(3): 290-294.