

## IVIM扩散加权成像在前列腺疾病中的研究进展

刘洪源, 李勤

华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430022

**【摘要】**早发现、早诊断和早治疗对前列腺癌患者的预后有重要意义。体素内不相干运动(IVIM)成像可以区分组织水分子扩散和微循环灌注两种效应,能更准确反映组织的病理生理变化。IVIM在肿瘤领域具有很大的潜力,可以用于肿瘤的检出、诊断、分期、监测疗效及预后评估。本文重点就IVIM的原理及在前列腺疾病的研究进展予以综述。

**【关键词】**前列腺疾病;扩散加权成像;体素内不相干运动;综述

**【中图分类号】**R737.25

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2018)06-0666-04

## Research advances of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in prostatic diseases

LIU Hongyuan, LI Qin

Cancer Center, Wuhan Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

**Abstract:** Earlier detection, diagnosis and treatment are of great importance for the prognosis of patients with prostate cancers. Intravoxel incoherent motion (IVIM) can distinguish the diffusion of water molecules in tissue and microcirculation perfusion, and reflect the pathophysiological changes of tissue more accurately. IVIM has great potential as a tool in the treatment of cancer patients, achieving earlier detection, diagnosis, staging of cancer, therapeutic effect monitoring and prognosis evaluation. The principles of IVIM and its application and advances in prostate diseases are mainly summarized in this review.

**Keywords:** prostatic disease; diffusion-weighted imaging; intravoxel incoherent motion; review

### 前言

前列腺增生是老年男性常见的泌尿系统疾病,前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤之一,近年来发病率明显升高<sup>[1]</sup>。多模态核磁共振成像(MRI)是前列腺癌早期诊断的重要影像学模式。扩散加权成像(DWI)可无创反映活体内水分子的扩散特征,然而在活体组织中,组织信号强度并不随 $b$ 值呈单指数线性衰减,低 $b$ 值时DWI信号衰减与微循环灌注相关,表观扩散系数(ADC)值不能真实反映体素内水分子的扩散特征。体素内不相干运动(Intravoxel Incoherent Motion, IVIM)成像采用多 $b$ 值成像,无需注射对比剂,可定量评价组织扩散和微循环血流灌注两种效应,能更准确反映水分子扩散特征,弥补常

规DWI成像技术的不足,由Le Bihan等<sup>[2]</sup>在中枢神经系统研究中首次提出。本文就IVIM技术在前列腺良、恶性疾病诊断中的研究进展作一综述。

### 1 IVIM成像原理

常规DWI是在自旋回波 $T_2$ 加权序列的 $180^\circ$ 脉冲前后,各施加一个位置对称、极性相反的扩散敏感梯度脉冲,自由运动的水分子在横向磁化方向发生相位位移,DWI信号随扩散时相而衰减。在活体组织中,体素内水分子除了做布朗运动,还存在毛细血管血流不相干运动,当施加扩散敏感梯度时,血流灌注也可引起血管内质子群相位不相干而导致信号衰减。这种体素内的微观运动即为IVIM。

#### 1.1 IVIM公式及相关参数

IVIM双指数模型应用的公式如下:

$$S_b/S_0 = f \exp[-b(D+D^*)] + (1-f) \exp(-bD) \quad (1)$$

其中, $S_b$ 是 $b \neq 0$ 时组织信号强度, $S_0$ 是 $b=0$ 时体素内的组织信号强度。 $D$ 为单纯扩散系数,代表活体内单纯的水分子扩散运动,单位为 $\text{mm}^2/\text{s}$ ;  $D^*$ 为假性扩散系数,代表体素内不相干运动,即毛细血管血流灌注效

【收稿日期】2018-01-21

【基金项目】国家重点研发计划(2016YFC0106701)

【作者简介】刘洪源,物理师,研究方向:肿瘤放射剂量学, E-mail: liuhongyuan1991@163.com

【通信作者】李勤,主任医师,研究方向:肿瘤放射剂量学, E-mail: 675181445@qq.com

应,单位为 $\text{mm}^2/\text{s}$ ,与微循环血流速度、平均毛细血管长度相关; $f$ 为灌注分数,代表灌注相关扩散效应占总体扩散效应的容积比率,以百分数(%)表示,与组织微循环的血容量相关。

## 1.2 $b$ 值的选择

$b$ 值是IVIM的重要扫描参数,组织信号强度的衰减与 $b$ 值相关。由于血流灌注速度远大于组织扩散速度,因此 $b$ 值越高,血流灌注对信号衰减的影响越小,越能真实反映水分子扩散特征。反之,采用低 $b$ 值成像,受微循环灌注影响较大。研究发现 $b$ 值低于 $750\text{ s/mm}^2$ 时,前列腺癌组织的 $f$ 值显著增加;但当 $b$ 值高于 $750\text{ s/mm}^2$ 时, $f$ 值则减小<sup>[3]</sup>。但是随着 $b$ 值的增高,图像质量下降,不利于病变观察和准确测量。Litjens等<sup>[4]</sup>推荐优化 $b$ 值( $b$ 为 $50$ 、 $400\sim 500$ 、 $800\text{ s/mm}^2$ )来鉴别前列腺良、恶性病变。目前 $b$ 值的选择还没有达成共识,是IVIM技术研究的热点之一。

## 2 IVIM在前列腺良、恶性病变中的应用

### 2.1 协助诊断及鉴别诊断良性前列腺增生与前列腺癌

传统DWI在良性前列腺增生和前列腺癌诊断中已经有广泛应用<sup>[5-6]</sup>。在一项评价前列腺动脉栓塞对良性前列腺增生治疗效果的动物实验中,研究者发现ADC、前列腺体积在前列腺动脉栓塞之前和第1、3和6个月之后均逐渐减小,ADC值与前列腺体积变化呈正相关<sup>[6]</sup>。有学者推荐采用高 $b$ 值鉴别前列腺良、恶性病变,他们发现超高 $b$ 值鉴别前列腺上皮内瘤变和前列腺癌最佳,同时能够提高ADC值鉴别前列腺增生和前列腺癌的效能<sup>[4]</sup>。这与Le Bihan等<sup>[2]</sup>提出的IVIM理论相符,即高 $b$ 值时ADC值中微循环血流灌注成分会减少,更能真实反映组织扩散效应。理论上,肿瘤组织细胞密度和血流灌注增加,IVIM参数可以更好反映肿瘤的病理生理特征。部分学者对基于双指数模型理论的IVIM在前列腺良、恶性疾病鉴别诊断方面的价值进行探索。

Valerio等<sup>[7]</sup>对53例临床怀疑前列腺癌患者(血清前列腺特异性抗原 $>2.5\sim 4.0\text{ ng/mL}$ 和直肠指检阳性)进行常规DWI及IVIM检查,发现ADC值、 $D$ 值、 $D^*$ 值对诊断前列腺癌均有重要价值,其中 $D$ 值具有最高的诊断效能,研究认为IVIM相关参数提高了诊断外周带前列腺癌的特异性和敏感性。与上述研究观点相似,Pesapane等<sup>[8]</sup>在联合 $T_2\text{WI}$ 、动态增强(Dynamic Contrast-Enhanced, DCE)MRI和10个 $b$ 值( $0\sim 1\,000\text{ s/mm}^2$ )DWI技术条件下,评价IVIM对外周带前列腺癌的诊断效能,发现前列腺癌组织的 $D$ 值 $[(0.88\pm 0.31)\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}]$ 低于正常前列腺组织 $[(1.78\pm 0.34)\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}]$ 和良性前列腺增

生组织 $[(1.11\pm 0.28)\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}]$ ,差异有统计学意义,并且指出IVIM能够提高多模态MRI检测前列腺癌的效能,表明 $D$ 值在良性前列腺增生和前列腺癌的鉴别诊断中发挥重要作用。此外,Shinmoto等<sup>[9]</sup>和Pesapane等<sup>[8]</sup>研究结果都显示,前列腺癌的 $f$ 值低于正常前列腺组织, $f$ 值在前列腺癌和良性前列腺增生之间无统计学差异。这与通常认为肿瘤组织血管生成增多的理论不一致<sup>[10]</sup>,推测 $f$ 值除了受微循环血流灌注的影响,可能还与腺体分泌、腺管内液体流动等有关,另一个原因可能与前列腺癌的生物学背景相关。闵祥德等<sup>[11]</sup>采用DWI单指数、双指数、拉伸指数模型对34例前列腺疾病患者(癌灶28个、基质增生灶36个、正常外周带区域30个)进行回顾性分析,发现3种指数模型均能鉴别前列腺癌,其中双指数、拉伸指数模型曲线拟合优于单指数模型。综上所述,IVIM参数尤其是 $D$ 值对诊断及鉴别诊断良性前列腺增生和前列腺癌有重要价值。

### 2.2 在前列腺炎诊断方面的作用

前列腺炎和外周带早期前列腺癌在 $T_2\text{WI}$ 上均表现为低信号,如果将早期前列腺癌误认为炎症,患者有可能失去最佳的治疗时机,影响预后。Kawada等<sup>[12]</sup>发现,DCE MR图像上早期和持续环形强化是区分肉芽肿性前列腺炎与前列腺癌的一个关键。但是两者在DCE上可能存在一定重叠,DWI可以作为 $T_2\text{WI}$ 和DCE的有效补充。Meier-Schroers等<sup>[13]</sup>认为 $b\geq 900\text{ s/mm}^2$ 时,ADC值对前列腺炎诊断效能最高,ROC曲线下面积(Area Under ROC Curve, AUC)为0.859。Esen等<sup>[14]</sup>推荐 $b$ 为600和 $1\,000\text{ s/mm}^2$ 来鉴别正常前列腺组织、前列腺炎和前列腺癌,表明DWI对显示前列腺炎性病变具有一定价值。然而一项个案报道显示<sup>[15]</sup>,肉芽肿性前列腺炎与前列腺癌均有较低的ADC值,前者与高级别前列腺癌ADC值相当,说明前列腺炎与前列腺癌较难鉴别。有学者开始探索IVIM在前列腺炎诊断中的价值。Liu等<sup>[16]</sup>认为ADC值和IVIM相关参数( $D$ 值、 $D^*$ 值、 $f$ 值)均能够鉴别前列腺炎和正常前列腺组织( $P<0.01$ ), $D^*$ 值与ADC值在前列腺癌和炎症之间具有相同的诊断效能。目前相关研究较少,有待进一步研究。

### 2.3 Gleason分级评估

Gleason评分是目前世界范围内使用的前列腺分级法<sup>[17]</sup>,主要依据肿瘤的组织结构类型进行评级(1~5级),Gleason评分范围是2~10分,可反映肿瘤组织的生物学特点,是指导临床治疗和预后判断的重要指标。研究表明,ADC值与Gleason评分呈负相关,能够反映前列腺癌的分化程度<sup>[18-21]</sup>。但是,理论上随着Gleason评分增高,肿瘤细胞密度增加,细胞

外间隙减小,组织扩散受限明显;同时,肿瘤组织的生长和侵袭依赖新生血管,其分化程度越低,微血管的密度越高,ADC值受肿瘤组织血流灌注影响越大。因此常规DWI并不能准确反映肿瘤组织的生物学行为。Yang等<sup>[22]</sup>对41例前列腺癌患者(Gleason评分:9例6分,16例7分,7例8分,7例9分,2例10分)进行8个**b**值IVIM扫描,发现ADC值和**D**值在Gleason评分6分与Gleason评分 $\geq 7$ 分前列腺癌分组之间有统计学差异,两者AUC分别为0.671和0.974。与Gleason评分的相关性分析显示,**D**值( $r=-0.514$ )优于ADC值( $r=-0.490$ ),说明**D**值能更好地评估前列腺癌分化程度,较ADC值更有价值。另外**D**\*值、**f**值与Gleason评分不相关。Valerio等<sup>[7]</sup>和Kuru等<sup>[23]</sup>也得到了相似的观点,均认为**D**值对前列腺癌分级的诊断效能最高。然而,许多研究发现<sup>[8, 22, 24]</sup>,IVIM灌注参数(**D**\*值、**f**值)与Gleason评分之间无明显相关性,原因可能归结于不同**b**值选择、较低的图像信噪比以及较少的样本量导致研究结果偏差。综上所述,**D**值是评估Gleason评分的良好指标,相比于ADC值,IVIM能更好地反映肿瘤组织生物学特点。

#### 2.4 评价前列腺癌内分泌治疗效果

前列腺癌的治疗方式包括手术、内分泌治疗、放疗及化疗、免疫及分子靶向治疗等,其中内分泌治疗是目前进展期或转移性前列腺癌的主要治疗方法。肿瘤形态学的改变通常滞后于肿瘤细胞坏死及微循环变化等内部结构与功能的改变,不能准确评价早期疗效。已经有学者尝试将IVIM用于鼻咽癌<sup>[25]</sup>、乳腺癌<sup>[26]</sup>、宫颈癌<sup>[27]</sup>、结直肠癌<sup>[28]</sup>的新辅助化疗疗效评估中,发现IVIM对监测及反映早期疗效有重要价值。有研究在**b**值为0、188、375、563、750 s/mm<sup>2</sup>条件下,比较前列腺癌患者内分泌治疗组和未治疗组癌区和非癌区**D**值和**f**值,发现内分泌治疗后癌区**D**值升高,**f**值下降,且有统计学意义<sup>[29-30]</sup>,提示IVIM参数可能是评价早期前列腺癌内分泌治疗效果的潜在指标,有待进一步加大样本量进行研究证实。

### 3 挑战与展望

IVIM技术能够量化ADC值中的灌注成分,可无创反映扩散和灌注两种信息,能更真实地反映组织水分子扩散,比常规DWI技术更有优势。在前列腺良、恶性疾病的诊断、鉴别诊断、Gleason分级以及疗效评价等方面均有重要的临床应用价值。同时,IVIM技术尚面临一些挑战,需要进一步研究和完善:首先,目前**b**值(大小及数量)的选择尚无统一的参考标准,导致IVIM参数值存在一定差异;其次,前列腺

腺体分泌、腺管内液体流动等也可能引起组织信号衰减,多**b**值DWI尚不能区分灌注与这些运动成分;另外,IVIM对MR设备要求较高,图像后处理技术也较为复杂。随着IVIM技术的完善,相信其在前列腺疾病中的应用会越来越广泛。

#### 【参考文献】

- [1] 施晓磊,任善成,孙颖浩.神经内分泌前列腺癌的研究现状[J].中华泌尿外科杂志,2016(2):158-160.  
SHI X L, REN S C, SUN Y H. The progress of neuroendocrine prostate cancer[J]. Chinese Journal of Urology, 2016(2): 158-160.
- [2] LE BIHAN D, BRETON E, LALLEMAND D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders[J]. Radiology, 1986, 161(2): 401-407.
- [3] PANG Y, TURKBAY B, BERNARDO M, et al. Intravoxel incoherent motion MR imaging for prostate cancer: an evaluation of perfusion fraction and diffusion coefficient derived from different *b*-value combinations[J]. Magn Reson Med, 2013, 69(2): 553-562.
- [4] LITJENS G J, ELLIOTT R, SHIH N N, et al. Computer-extracted features can distinguish noncancerous confounding disease from prostatic adenocarcinoma at multiparametric MR imaging [J]. Radiology, 2016, 278(1): 135-145.
- [5] 刘勇,张刘璐,江澜,等.1.5 T MR多**b**值DWI对前列腺增生与前列腺癌的应用[J].实用放射学杂志,2015,31(11):1799-1801.  
LIU Y, ZHANG L L, JIANG L, et al. Application of multi-*b*-value DWI in differential diagnosis of the benign prostatic hyperplasia and prostate cancer at 1.5 T [J]. Journal of Practical Radiology, 2015, 31(11): 1799-1801.
- [6] LI B, XU A, WANG N, et al. Benign prostatic hyperplasia after prostatic arterial embolization in a canine model: a 3 T multiparametric MRI and whole-mount step-section pathology correlated longitudinal study[J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 46(4): 1220-1229.
- [7] VALERIO M, ZINI C, FIERRO D, et al. 3 T multiparametric MRI of the prostate: does intravoxel incoherent motion diffusion imaging have a role in the detection and stratification of prostate cancer in the peripheral zone?[J]. Eur J Radiol, 2016, 85(4): 790-794.
- [8] PESAPANE F, PATELLA F, FUMAROLA E M, et al. Intravoxel incoherent motion (IVIM) diffusion weighted imaging (DWI) in the periferic prostate cancer detection and stratification[J]. Med Oncol, 2017, 34(3): 35.
- [9] SHINMOTO H, TAMURA C, SOGA S, et al. An intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging study of prostate cancer[J]. AJR Am J Roentgenol, 2012, 199(4): W496-W500.
- [10] FRANIEL T, LUDEMANN L, RUDOLPH B, et al. Evaluation of normal prostate tissue, chronic prostatitis, and prostate cancer by quantitative perfusion analysis using a dynamic contrast-enhanced inversion-prepared dual-contrast gradient echo sequence[J]. Invest Radiol, 2008, 43(7): 481-487.
- [11] 闵祥德,王良,冯朝燕,等.MR扩散加权成像不同模型诊断前列腺癌的价值[J].中华放射学杂志,2015,49(11):838-842.  
MIN X D, WANG L, FENG C Y, et al. Different mathematical models of diffusion-weighted MR imaging in diagnosis of prostate cancer[J]. Chinese Journal of Radiology, 2015, 49(11): 838-842.
- [12] KAWADA H, KANEMATSU M, GOSHIMA S, et al. Multiphase contrast-enhanced magnetic resonance imaging features of bacillus calmette-guerin-induced granulomatous prostatitis in five patients[J]. Korean J Radiol, 2015, 16(2): 342-348.



- [13] MEIER-SCHROERS M, KUKUK G, WOLTER K, et al. Differentiation of prostatitis and prostate cancer using the prostate imaging-reporting and data system (PI-RADS) [J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(7): 1304-1311.
- [14] ESEN M, ONUR M R, AKPOLAT N, et al. Utility of ADC measurement on diffusion-weighted MRI in differentiation of prostate cancer, normal prostate and prostatitis [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2013, 3(4): 210-216.
- [15] LEE S M, JOSHI J, WOLFE K, et al. Radiologic presentation of chronic granulomatous prostatitis mimicking locally advanced prostate adenocarcinoma [J]. *Radiol Case Rep*, 2016, 11(2): 78-82.
- [16] LIU X, PENG W, ZHOU L, et al. Biexponential apparent diffusion coefficients values in the prostate: comparison among normal tissue, prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and prostatitis [J]. *Korean J Radiol*, 2013, 14(2): 222-232.
- [17] 程亮, 徐嘉雯, 王丽莎, 等. 2016版WHO前列腺肿瘤新分类解读 [J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(8): 513-518.
- CHENG L, XU J W, WANG L S, et al. 2016 new version of WHO prostate tumor [J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2016, 45(8): 513-518.
- [18] 闵祥德, 王良, 冯朝燕, 等. 高分辨率扩散加权成像表观扩散系数与前列腺癌Gleason评分的相关性 [J]. *中华放射学杂志*, 2015, 49(3): 191-194.
- MIN X D, WANG L, FENG Z Y, et al. Prostate cancer: the correlation between apparent diffusion coefficient values obtained from high resolution diffusion-weighted imaging and Gleason scores [J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2015, 49(3): 191-194.
- [19] WOO S, KIM S Y, CHO J Y, et al. Preoperative evaluation of prostate cancer aggressiveness: using ADC and ADC ratio in determining Gleason score [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2016, 207(1): 114-120.
- [20] PARK S Y, OH Y T, JUNG D C, et al. Diffusion-weighted imaging predicts upgrading of Gleason score in biopsy-proven low grade prostate cancers [J]. *BJU Int*, 2017, 119(1): 57-66.
- [21] GUPTA R T, KAUFFMAN C R, GARCIA-REYES K, et al. Apparent diffusion coefficient values of the benign central zone of the prostate: comparison with low-and high-grade prostate cancer [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 205(2): 331-336.
- [22] YANG D M, KIM H C, KIM S W, et al. Prostate cancer: correlation of intravoxel incoherent motion MR parameters with Gleason score [J]. *Clin Imaging*, 2016, 40(3): 445-450.
- [23] KURU T H, ROETHKE M C, STIELTJES B, et al. Intravoxel incoherent motion (IVIM) diffusion imaging in prostate cancer - what does it add? [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2014, 38(4): 558-564.
- [24] 王晴, 张玉东, 武晨江, 等. DWI双指数模型参数与前列腺癌Gleason评分及临床侵袭性相关性研究 [J]. *实用放射学杂志*, 2015, 31(2): 258-261.
- WANG Q, ZHANG Y D, WU C J, et al. A study of relationship between biexponential parameters and Gleason score, clinical risk score for prostate cancer [J]. *Journal of Practical Radiology*, 2015, 31(2): 258-261.
- [25] XIAO Y, PAN J, CHEN Y, et al. Intravoxel incoherent motion-magnetic resonance imaging as an early predictor of treatment response to neoadjuvant chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(24): e973.
- [26] CHE S, ZHAO X, OU Y, et al. Role of the intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging in the pre-treatment prediction and early response monitoring to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(4): e2420.
- [27] WANG Y C, HU D Y, HU X M, et al. Assessing the early response of advanced cervical cancer to neoadjuvant chemotherapy using intravoxel incoherent motion diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a pilot study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(6): 665-671.
- [28] GRANATA V, FUSCO R, CATALANO O, et al. Early assessment of colorectal cancer patients with liver metastases treated with antiangiogenic drugs: the role of intravoxel incoherent motion in diffusion-weighted imaging [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e142876.
- [29] 郑信德, 陈财忠, 郭怡菁, 等. 磁共振成像表观扩散系数对前列腺癌分级诊断的价值 [J]. *中国临床医学*, 2017, 24(5): 696-700.
- ZHENG X D, CHEN C Z, GUO Y J, et al. Diagnosis value of apparent diffusion coefficient of magnetic resonance imaging in grading of prostate cancer [J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2017, 24(5): 696-700.
- [30] 蔡文超, 李玮, 李飞宇, 等. 前列腺癌内分泌治疗后体内不均一运动扩散加权成像的初步研究 [J]. *实用放射学杂志*, 2012, 28(12): 1823-1826.
- CAI W C, LI W, LI F Y, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging of prostate cancer after endocrine therapy: preliminary study [J]. *Journal of Practical Radiology*, 2012, 28(12): 1823-1826.

(编辑:陈丽霞)