

cademy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

【Corresponding author】 YIN Long-lin

【Abstract】 **Objective** To explore the value of time-dependent diffusion MRI (td-dMRI) in predicting the risk stratification of prostate cancer (PCa). **Methods** Thirty-four prostate cancer nodules from 29 patients with prostate cancer (PCa) between October 2024 and October 2025 were included in this study. Based on pathological results, the patients were divided into a low-risk PCa (L-PCa, $n=9$) group and high-risk PCa (H-PCa, $n=25$) group. The td-dMRI images were collected using a combination of oscillating gradient spin echo (OGSE) and pulsed gradient spin echo (PGSE) sequences. Microstructural parameters were obtained through fitting. The parameters included average cell diameter (d), intracellular volume fraction (V_{in}), cell density and extracellular diffusion coefficient (D_{ex}). Differences between the groups were compared. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were plotted. The diagnostic performance of individual and combined parameters in predicting PCa risk was evaluated using the area under the curves (AUC). Differences in AUC were compared using the DeLong test. Pearson correlation analysis was used to assess the correlation between each parameter and the International Society of Urological Pathology (ISUP) grade. **Results** Cellularity and V_{in} were significantly higher in the H-PCa nodule group than those in the L-PCa nodule group ($P<0.001$). Mean cell diameter was significantly lower in the L-PCa nodule group ($P<0.001$). However, no statistically significant difference in D_{ex} was found between the two groups. ROC curve analysis revealed that among all parameters derived from td-dMRI, cellularity achieved the highest diagnostic performance. Its AUC was 0.98 (95%CI: 0.96-1.00). The AUC of combination of parameters was 0.99 (95% CI: 0.97-1.00), which was not significantly different from that of cellularity alone. Pearson correlation analysis showed that cellularity and the V_{in} were positively correlated with the ISUP grade ($r=0.839, 0.835, P<0.001$). The d was negatively correlated with ICUP ($r=-0.767, P<0.001$). **Conclusions** Microstructural parameters of td-dMRI can non-invasively and relatively accurate predict the risk stratification of PCa preoperatively. Some parameters show significant correlations with the ISUP grade.

【Key words】 Time-dependent diffusion magnetic resonance imaging; Oscillating gradient spin echo sequence; Prostate cancer; Risk stratification

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是全球男性第二常见恶性肿瘤,在我国发病率逐年上升^[1]。其不同危险度分级直接影响患者的治疗决策及预后^[2]。2014 年国际泌尿病理学会 (International Society of Urological Pathology, ISUP) 将 Gleason 评分 (gleason score, GS) 系统简化为五个 ISUP 分级,其中 ISUP 1~2 级 (GS $\leq 3+4$ 分) 常不具有侵袭性,为低-中低危 PCa,随访监测为主;而 ISUP 3 级 (GS 4+3 分) 及以上为中高-高危 PCa,须积极干预。目前,PCa 术前分级主要依赖穿刺活检,其存在采样误差、有创等局限。磁共振扩散加权成像 (diffusion-weighted imaging, DWI) 是前列腺影像报告和数据系统 (prostate imaging and reporting data system, PI-RADS) 评分的关键序列,辅助临床术前对前列腺病变进行诊断及风险分层。但常规 DWI 易受细胞大小、通透性等因素影响,其表观扩散系数难以完全反映组织真实微观结构差异^[3]。DWI 新兴的衍生技术-振荡梯度自旋回波 (oscillating gradient spin echo, OGSE) 序列能通过调整有效扩散时间,提高对肿瘤细胞微观结构检测的灵敏度、定量测定细胞直径等微观结构特征参数,从而反映肿瘤微环境及异质性^[4,5]。研究表明^[6-9],基于该序列的时间依赖扩散 MRI (time-dependent diffusion MRI, td-dMRI) 在前列腺癌、胶质瘤等肿瘤研究中

展现出良好应用前景。本研究旨在探讨 td-dMRI 在预测前列腺癌危险度分级中的价值,为临床提供更精准的影像学评估手段。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2024 年 10 月至 2025 年 10 月四川省人民医院收治的临床怀疑前列腺癌的 29 例患者,纳入标准:①常规前列腺 MRI 检查及 td-dMRI 图像均显示明确癌结节;②MRI 检查后病理组织学检查时间间隔不超过 2 周;③每个癌结节有详细病理报告 (包含位置、明确的 ISUP 分级)。排除标准:①td-dMRI 扫描范围未包含癌结节 (OGSE 序列扫描层数有限,难以囊括明显增大的整个前列腺);②MRI 检查前 1 个月内进行过穿刺活检;③患者有前列腺等离子电切术、放化疗等治疗史。所有患者均进行常规前列腺 MRI 及 td-dMRI 扫描,且 MRI 检查后均行超声引导下标准 12 核穿刺活检或根治性前列腺切除术,最终病理证实为前列腺癌。患者年龄 55~86 岁 [(72.0 ± 1.6) 岁]。将癌结节确立为研究对象。其中,24 例患者仅纳入单个癌结节;5 例符合以下条件者每例纳入 2 个癌结节:前列腺存在 2 个或以上数目癌结节,所选结节位于前列腺不同区域、彼此分离、病理结果为不同 ISUP 分级、在常规 MRI 序列及 OGSE 序列上均明确显示。最终将筛选出的 34 个癌结节作为研究对象。所有患者中, MRI 检查后 2 周内 10 例患者仅行穿刺活检、1 例直接行根治性前列腺切除、其余 18 例患者先行穿刺活检随后行根治

【基金项目】四川省科技厅重点研发计划项目 (编号: 2022YFS0222)

【通讯作者】印隆林

性前列腺切除。当患者存在穿刺活检 ISUP 分级与根治术切除标本 ISUP 分级不一致时,以目标癌结节的穿刺标本病理结果为准。在目标癌结节中,ISUP 分级及 GS 分布如下:ISUP 1 级(GS 6 分)4 例,ISUP 2 级(GS 3+4 分)5 例,ISUP 3 级(GS 4+3 分)11 例,ISUP 4 级(GS 8 分)10 例,ISUP 5 级(GS 9~10 分)4 例。根据以往研究^[10]的标准将 ISUP $\leq$ 2 级的癌结节定义为低危前列腺癌(low-risk prostate cancer, L-PCa)结节,ISUP $\geq$ 3 级的癌结节定义为高危前列腺癌(high-risk prostate cancer, H-PCa)结节。本研究经医院医学伦理委员会批准(伦理批号:2022010),所有患者或家属检查前均签署知情同意书。

1.2 检查方法 所有患者均采用 MAGNETOM Vida 3.0T (Siemens Healthcare, Germany) MRI 扫描仪及 18 通道体部相控阵线圈完成检查。扫描时患者均取仰卧位,首先行常规轴位 T1WI、高分辨 T2WI 及常规 DWI 扫描。主要扫描参数如下:轴位 T1WI:TR=3.97 ms, TE=2.52 ms, FOV=309 mm $\times$ 380 mm,层厚=3 mm,矩阵=260 mm $\times$ 320 mm;高分辨 T2WI:TR=7000 ms, TE=140 ms, FOV=220 mm $\times$ 220 mm,层厚=3 mm,矩阵=384 mm $\times$ 384 mm;DWI:TR=4000 ms, TE=77 ms, FOV=200 mm $\times$ 200 mm,层厚=3.5 mm,矩阵=220 mm $\times$ 220 mm, b=50、1400 s/mm²。根据常规序列图像选择目标病灶结节(病灶结节置于采集中心层面)行 td-dMRI 扫描,其中 OGSE 序列包括高频、低频两种频率,采用梯形余弦梯度和平面回波成像采集技术实现^[11],并需与常规脉冲梯度自旋回波(pulsed gradient spin echo, PGSE)序列组合在不同的扩散时间上获取扩散 MRI 信号,以捕获不同微结构组成的扩散时间依赖性。因此 td-dMRI 扫描方案包括三种序列:低频振荡梯度自旋回波序列(OGSE N1)振荡频率为 25 Hz(有效扩散时间=10 ms,一个周期, b 值=400、600 和 800 s/mm²);高频振荡梯度自旋回波序列(OGSE N2)振荡频率为 45 Hz(有效扩散时间=5.5 ms,两个周期, b 值=200 和 430 s/mm²);PGSE 序列扩散持续时间和间隔时间分别为 10 ms 和 30 ms(有效扩散时间=26.7 ms, b 值=400、600 和 800 s/mm²);三者采用下列相同参数:TR/TE=5000/140 ms、FOV=220 mm $\times$ 220 mm、层厚=4 mm、层数=10、矩阵=110 mm $\times$ 118 mm。上述三种序列扫描时间分别为 2 分 28 秒、2 分 51 秒与 2 分 16 秒。

1.3 图像分析 将获取的 PGSE、OGSEN1 及 OGSEN2 序列 DICOM 文件通过 MRICROGL 软件

(访问地址 <http://www.cabiatl.com/microgl/>) 转换为 NIFTI 格式。诊断医师以常规 MRI 的高分辨 T2WI 图像为基准定位癌结节,用 ITK-SNAP 软件在 PGSE 序列 TRACEW 图像(b 值=800 s/mm²)上于癌结节最大径层面手动勾画感兴趣区(region of interest, ROI),ROI 的选择标准:①ROI 置于癌灶的中央区域,避开癌结节的边缘;②勾画 ROI 时尽量避开血管、囊变、坏死及出血区;③ROI 的面积 $\geq$ 5 mm²。每个癌结节勾画三次,由一位有 10 年以上腹部诊断经验的资深医师对 ROI 进行审核及修改。然后采用 IMPULSED 双室模型对 OGSE 序列、PGSE 序列图像数据及三次 ROI 数据分别进行拟合,获得微观结构参数包括:平均细胞直径(mean cell diameter, d)、细胞内体积分数(intracellular volume fraction, V_{in})、细胞外扩散系数(dextracellular diffusion coefficient, Dex)及细胞密度,取三次所得微观结构参数的平均值作为最终结果。

1.4 组织病理学分析 穿刺标本由活检医师经直肠超声引导下进行标准 12 核系统穿刺获得,手术标本则由泌尿外科医生行根治性前列腺切除术后获得,标本经固定、脱水、透明、浸蜡、包埋^[12]等一系列处理后,进行苏木精-伊红染色制片,然后由 1 位具有 10 年诊断经验的病理科医师在低、高倍光学显微镜下观察,并根据指南^[13]标准对癌结节进行 Gleason 评分及 ISUP 分级。对于纳入两个癌结节的患者,按照病理报告所示各癌结节分布位置,与常规 MRI 图像及 OGSE DWI 图像进行匹配,做到病理-影像精准对应。

1.5 统计学方法 应用 SPSS(IBM, version 26.0)、R(version 4.5.2)统计学软件进行数据分析。计量资料首先行 Shapiro-Wilk 正态性检验,符合正态分布数据用均数 $\pm$ 标准差表示,采用独立样本 t 检验进行组间差异比较;不符合正态分布数据用中位数(上下四分位数)表示,采用 Mann-Whitney U 检验进行组间比较。绘制受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线,并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)及截断值、约登指数、敏感度、特异度,评估微观结构参数单独及联合预测 PCa 危险度分级的诊断效能,采用 DeLong 检验比较参数间 AUC 值的统计学差异。Pearson 法分析微观结构参数与 ISUP 分级的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 L-PCa 结节组和 H-PCa 结节组 td-dMRI 拟合微观结构参数比较 H-PCa 结节组的细胞密度和

Vin 显著高于 L-PCa 结节组,而 d 值显著低于 L-PCa 结节组,差异有统计学意义 ($P<0.001$);两组间 Dex 值差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

2.2 td-dMRI 不同拟合微观结构参数预测前列腺癌结节危险度分级的效能评估 细胞密度、d、Vin 单独预测前列腺癌结节危险度分级的 AUC 值分别为 0.98、0.96、0.86;其中细胞密度的诊断效能最高,当 2.596 为截断值时,其诊断的敏感度为 100.00%,特异度为 88.90%,DeLong 检验表明其与 Vin 的 AUC 值差异有统计学意义 ($P<0.05$)。联合三个参数预测的 AUC 为 0.99,虽数值上略高于细胞密度单独预测,但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 1、表 2。

表 1 L-PCa 结节组、H-PCa 结节组 td-dMRI 拟合微观结构参数比较

参数	L-PCa 结节组 (n=9)	H-PCa 结节组 (n=25)	t	P
Vin	0.24±0.07	0.35±0.08	-3.793	<0.001
细胞密度	2.21±0.39	3.73±0.72	-7.794	<0.001
Dex (μm ² /ms)	2.01±0.28	1.94±0.19	0.737	0.467
d (μm)	15.33±1.76	11.06±1.99	5.661	<0.001

表 2 微观结构参数单独及联合预测前列腺癌结节危险度分级的诊断效能评估

参数	AUC	95%CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
Vin	0.86	0.73~0.99	0.342	60.00	100.00
细胞密度	0.98	0.96~1.00	2.596	100.00	88.90
d (μm)	0.96	0.91~0.99	13.484	84.00	100.00
Vin+d+细胞密度	0.99	0.97~1.00	0.682	92.00	100.00

2.3 td-dMRI 拟合微观结构参数与前列腺癌结节 ISUP 分级的相关性分析 Pearson 相关分析显示,细胞密度、Vin 均与 ISUP 分级呈强正相关 ($r=0.839、0.835,P<0.001$),d 与 ISUP 分级呈强负相关 ($r=-0.767,P<0.001$);而 Dex 与 ISUP 分级无显著相关性 ($r=-0.195,P=0.269$)。

3 讨论

目前 PCa 的无创诊断与风险分层主要依赖 MRI。常规 MRI 的 DWI 序列结合 ADC 值虽对 PCa 病理变化相当敏感,但其在定量、准确区分危险度分级方面应用价值存在一定局限性。时间依赖扩散 MRI(td-dMRI)作为 MRI 功能成像新技术,通过模型拟合可量化 Vin、d 等微观结构参数,从而更客观地从细胞与组织学层面反映 PCa 的病理生理状态,已有研究证实基于时间依赖扩散 MRI 的微观结构映射能较准确地无创探测 PCa 病理特征,但其在协助临床进行 PCa 风险分层方面的研究尚少。因此,本研究旨在评估 td-dMRI 区分 PCa 危险度分级的准确性及临床应用潜力。

本研究结果显示,在 td-dMRI 拟合微观结构参数中,高危 PCa 结节组的细胞密度和 Vin 值显著高

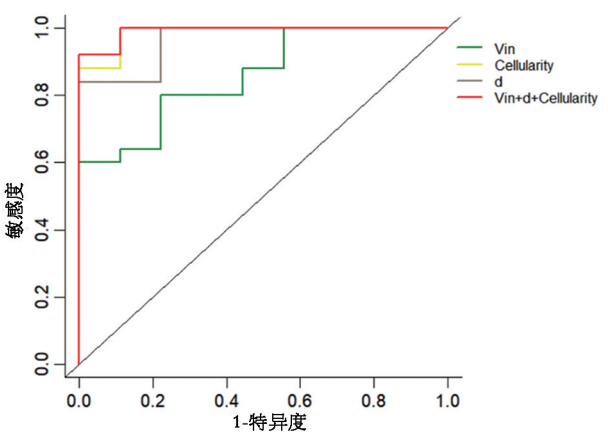


图 1 微观结构参数单独及联合诊断 PCa 危险度分级的 ROC 曲线

于低危组,而 d 值则显著低于低危组。Dex 值组间差异不显著。这些参数,尤其是细胞密度,在区分 PCa 危险度分级中表现出较高的诊断效能 (AUC = 0.98),且与 ISUP 分级具有显著相关性。

本研究的结果与近期 td-dMRI 用于 PCa 微观结构映射的研究结果趋势相符^[14],也与肿瘤发展的病理生物学过程一致。高危 PCa 通常表现出更强的细胞增殖活性,细胞排列更加密集、紊乱,细胞核异型性增加、体积增大,是癌症侵袭性增强的核心特征,这也与本研究观察到的细胞密度和 Vin 值升高趋势相对应。同时,高危肿瘤细胞增殖周期进一步缩短、幼稚细胞迅速分裂,可能导致细胞体积变小、形态更不规则,这也解释了本研究中高危癌结节 d 值降低的现象,揭示了高级别 PCa 的细胞更原始、分化更差的病理特征。这种“小型化”趋势是肿瘤生长失控和侵袭性强的另一表现。同时,Pearson 相关分析进一步证实了上述参数均与 ISUP 分级间的强相关性,肯定了拟合参数的准确性。

然而本研究中两组间 Dex 值无显著差异,可能说明细胞外间隙的结构或通透性在不同危险度 PCa 结节中变化不显著。但值得注意的是,既往 Wu

等^[11]的研究曾报道临床显著 PCa 组 (ISUP 2 级及以上) 与临床不显著疾病组 (良性前列腺增生、ISUP 1 级) 的 Dex 值存在统计学差异。本研究结果与之不同,可能与所采用的特定模型、参数拟合范围或样本特征等因素有关。

既往研究^[15]已证实,传统 DWI 在评估前列腺癌危险度方面具有一定的临床价值,T2WI 联合 DWI 对中危或高危前列腺癌的诊断 AUC 介于 0.73~0.89 之间,但对低危 PCa 的鉴别效能有限。近年,李鹏等^[16]的研究进一步表明,基于传统 DWI 的 ADC 值不仅有助于鉴别前列腺良恶性病变,还能在一定程度上反映肿瘤分化程度,部分参数在鉴别移行带高危前列腺癌方面表现极佳,AUC 可达 0.91,但其诊断效能仍有提升空间。与常规 DWI 仅提供总体扩散受限程度的单一信息不同,td-dMRI 的核心优势在于其“时间依赖性”——通过捕捉水分子在不同扩散时间下的运动轨迹,能够解构出细胞层面更为精细的结构信息(如细胞直径、细胞内体积分数等),从而更真实地还原肿瘤的微观病理异质性。本研究结果进一步印证了这一技术优势:基于双室模型拟合的微观结构参数(尤其是细胞密度),在预测 PCa 危险度分级方面的效能明显优于传统 DWI、ADC 值,为术前无创风险评估提供了更精确、更具潜力的影像学生物标志物。尽管联合参数($V_{in} + d +$ 细胞密度)取得了略高的 AUC 值(0.99),但与单独使用细胞密度相比诊断效能并无统计学意义上的提升。这表明在临床实践中,采用单一参数(如细胞密度)可能已具备足够的鉴别能力,有利于简化应用流程。

本研究存在一定局限性。首先,样本量较小,且为单中心、前瞻性研究,未进行外部验证,结果可能存在一定偏倚及过拟合风险,有待更大规模、多中心的数据加以验证。其次,td-dMRI 的序列扫描范围有限,对于体积较大或多发的病灶难以进行全面评估。最后,本研究混合使用了穿刺活检和手术病理结果作为“金标准”。虽然我们以目标结节的穿刺病理为准,但穿刺活检本身存在采样误差的风险,“金标准”的确定性无法完全保证。未来的研究可扩大样本量,以患者为研究对象,并以根治术后病理作为最终分级标准,同时开展多中心外部验证以提高结论的可靠性。

综上,td-dMRI 是一种有前景的新兴影像学技术,其拟合微观结构参数(特别是细胞密度)能够在术前较准确无创性预测 PCa 的危险度分级,并且部分参数与病理 ISUP 分级显著相关,有望为临床前

列腺癌的个体化治疗决策提供有价值的影像学依据。未来研究可致力于技术优化、模型拓展及在更广泛临床场景中转化验证。

【参考文献】

- [1] 中国抗癌协会男性生殖系统肿瘤专业委员会. 前列腺癌全程管理专家共识(2025 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2025, 47(7): 617-634.
- [2] 刘辰,刘特立,杨志,等. 68Ga-PSMA-617 PET/CT 对高危前列腺癌的预测价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(2): 77-80.
- [3] Bai Y, Liu T, Chen L, et al. Study of diffusion weighted imaging derived diffusion parameters as biomarkers for the microenvironment in gliomas[J]. Front Oncol, 2021, 11: 672265.
- [4] 丁婕,尤超,顾雅佳,等. 基于时间扩散谱的定量 MRI 技术研究进展[J]. 中华放射学杂志, 2023, 57(10): 1124-1127.
- [5] Ejima F, Fukukura Y, Kamimura K, et al. Time-dependent diffusion MRI for 2023 FIGO stage of uterine endometrial cancer[J]. Magn Reson Imaging, 2025, 123: 110486.
- [6] Lembersliy G, Rosenkrantz AB, Veraart J, et al. Time-dependent diffusion in prostate cancer[J]. Investigative Radiology, 2017, 52(7): 405-411.
- [7] 陆珏,汪晶. 扩散磁共振成像振荡梯度自旋回波原理及其在脑胶质瘤中的应用进展[J]. 磁共振成像, 2024, 15(6): 185-189.
- [8] Yue W, Han R, Xu J, et al. Quantitative time-dependent diffusion MRI for diagnosis and aggressiveness assessment of endometrial cancer: a prospective study[J]. Korean J Radiol, 2025, 26(10): 973-985.
- [9] Peng S, Sun P, Liu J, et al. Imaging microstructural parameters of breast tumor in patient using time-dependent diffusion: a feasibility study[J]. Diagnostics, 2025, 15(7): 823.
- [10] 肖遵健,任静,韩晔,等. 双参数 MRI 定位解剖分区预测前列腺癌危险度的价值[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(19): 1455-1460.
- [11] Wu D, Liu D, Hsu Y, et al. Diffusion-prepared 3D gradient spin-echo sequence for improved oscillating gradient diffusion MRI[J]. Magnetic Resonance in Medicine, 2020, 85(1): 78-88.
- [12] 关义满,李沛,房勤茂. 磁共振-经直肠超声靶向穿刺联合病理大切片在前列腺癌诊断中的应用[J]. 影像科学与光化学, 2022, 40(5): 1098-1102.
- [13] Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part b: prostate and bladder tumours[J]. European Urology, 2016, 70(1): 106-119.
- [14] Zhang J, Liu F, Peng Q, et al. Improving the diagnostic efficacy of MR cytometry in prostate cancer imaging[J]. Abdom Radiol (NY), 2026, 51(6): 2993-3003.
- [15] 王丽霞,高晋军,齐志民,等. T2WI 结合弥散加权成像对前列腺癌危险分级的应用[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2015, 13(3): 78-82.
- [16] 李鹏,李艳,徐洁,等. 磁共振表观扩散系数鉴别诊断移行带高危前列腺癌及与病理分级分组的相关性[J]. 磁共振成像, 2024, 15(2): 77-82, 89.

(收稿日期:2026-01-12;修回日期:2026-03-16)

(本文编辑:林 赞)