

磁共振影像组学联合临床指标对前列腺癌系统穿刺阳性针数的预测价值

潘妮妮¹, 李静², 赵建新¹, 施柳言¹, 熊恋秋¹, 马丽丽¹, 王颖超², 赵莲萍³, 黄刚^{3*}

¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; ²河西学院附属张掖人民医院医学影像科, 甘肃张掖 734000;

³甘肃省人民医院放射科, 甘肃兰州 730000

[中图分类号] R445.2; R737.25 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1057.2024.0105

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 潘妮妮, 李静, 赵建新, 等. 磁共振影像组学联合临床指标对前列腺癌系统穿刺阳性针数的预测价值[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(12): 1350-1359.

[收稿日期] 2023-08-09

[录用日期] 2023-09-06

[上线日期] 2024-01-05

[摘要] **目的** 探讨基于磁共振成像的影像组学特征联合临床指标构建模型对前列腺癌(PCa)系统穿刺阳性针数的预测价值。**方法** 回顾性收集2018年1月—2023年2月甘肃省人民医院和2020年4月—2023年2月河西学院附属张掖人民医院收治的PCa患者的影像和临床资料。按7:3比例将甘肃省人民医院的155例患者随机划分为训练集($n=109$; 穿刺阳性针数 ≥ 6 者80例和 < 6 者29例)与内部验证集($n=46$; 穿刺阳性针数 ≥ 6 者34例和 < 6 者12例), 河西学院附属张掖人民医院的43例患者作为独立外部验证集。选取小视野高分辨率 T_2 加权成像(sFOV HR- T_2 WI)和增强扫描延迟期图像, 勾画全前列腺三维感兴趣容积提取影像组学特征, 经降维筛选后构建影像组学模型并计算影像组学评分; 采用单因素及多因素logistic回归分析筛选系统穿刺阳性针数的独立危险因素; 通过影像组学评分和临床独立危险因素构建列线图, 预测PCa患者系统穿刺阳性针数, 并进行外部验证。**结果** 训练集、内部验证集和外部验证集的年龄、碱性磷酸酶(ALP)、游离前列腺特异性抗原(FPSA)、总前列腺特异性抗原(TPSA)、FPSA/TPSA比值、前列腺特异性抗原密度(PSAD)差异均无统计学意义($P>0.05$)。阳性针数 ≥ 6 与阳性针数 < 6 组间FPSA、TPSA、FPSA/TPSA比值、PSAD差异有统计学意义($P<0.001$)。单因素logistic回归分析结果显示, FPSA($P<0.001$)、TPSA($P<0.001$)、FPSA/TPSA比值($P=0.001$)、PSAD($P<0.001$)及Radscore($P<0.001$)均是PCa系统穿刺阳性针数的影响因素; 多因素logistic回归分析结果显示, PSAD($OR=0.251$, 95%CI 0.063~0.996, $P=0.049$)和Radscore($OR=1.990$, 95%CI 1.409~2.812, $P<0.001$)是PCa系统穿刺阳性针数的独立危险因素; 临床模型在训练集、内部验证集及外部验证集的受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)分别为0.849(95%CI 0.774~0.924)、0.817(95%CI 0.693~0.941)、0.631(95%CI 0.439~0.822); 影像组学模型建模的12个特征均来自sFOV HR- T_2 WI, 影像组学模型在训练集、内部验证集及外部验证集的AUC分别为0.868(95%CI 0.791~0.945)、0.846(95%CI 0.695~0.996)、0.815(95%CI 0.660~0.970); 列线图在训练集、内部验证集及外部验证集的AUC分别为0.921(95%CI 0.869~0.973)、0.868(95%CI 0.743~0.992)、0.840(95%CI 0.702~0.978)。**结论** 基于sFOV HR- T_2 WI的影像组学特征联合PSAD可以术前无创地预测PCa系统穿刺阳性针数, 对PCa患者风险分层并指导临床个体化诊疗有一定价值。

[关键词] 前列腺肿瘤; 影像组学; 磁共振成像; 阳性针数; 前列腺特异性抗原密度

Prediction of the number of positive cores in systematic biopsy of prostate cancer using MRI radiomics combined with clinical indicators

Pan Ni-Ni¹, Li Jing², Zhao Jian-Xin¹, Shi Liu-Yan¹, Xiong Lian-Qiu¹, Ma Li-Li¹, Wang Ying-Chao², Zhao Lian-Ping³, Huang Gang^{3*}

¹The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China

[基金项目] 北京医学奖励基金会项目(YXJL-2022-0665-0197); 甘肃省人民医院内科科研基金项目(22GSSYD-33); 甘肃省高等学校创新基金项目(2021B-258)

[作者简介] 潘妮妮, 硕士研究生, 主要从事腹盆部疾病影像诊断方面的研究

[通信作者] 黄刚, E-mail: keen0999@163.com

²Department of Radiology, Zhangye People's Hospital Affiliated to Hexi College, Zhangye, Gansu 734000, China

³Department of Radiology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China

*Corresponding author, E-mail: keen0999@163.com

This work was supported by the Beijing Medical Award Foundation (YXJL-2022-0665-0197), the Grant from the Gansu Provincial Hospital (22GSSYD-33), and the University Innovation Fund Project of Education Department of Gansu Province (2021B-258)

[Abstract] Objective To explore the value of constructing a model to predict the number of positive cores in systematic biopsy in prostate cancer (PCa) using a combination of radiomics features based on magnetic resonance imaging and clinical indicators. **Methods** Retrospectively collected magnetic resonance imaging and clinical data from two medical institutions (Gansu Provincial Hospital from January 2018 to February 2023, Zhangye People's Hospital Affiliated to Hexi College from April 2020 to February 2023). The 155 patients from Gansu Provincial Hospital were randomly divided into a training set ($n=109$; 80 cases with positive needle count ≥ 6 and 29 cases with positive needle count < 6) and an internal validation set ($n=46$; 34 cases with positive needle count ≥ 6 and 12 cases with positive needle count < 6) in a 7:3 ratio. The 43 patients from Zhangye People's Hospital Affiliated to Hexi College were used as external validation set. Small field of view high-resolution T_2 -weighted imaging (sFOV HR- T_2 WI) and contrast-enhanced delayed-phase images were selected to extract radiomic features from the three-dimensional region of interest of the entire prostate, and radiomics model was constructed and Radscores calculated after dimensionality reduction and feature selection. Univariate and multivariate logistic regressions were used to screen for independent risk factors for positive cores in systematic biopsy. Nomogram was constructed using Radscore and clinical independent risk factors to predict the number of positive cores in systematic biopsy in PCa patients, which was then externally validated. **Results** Age, alkaline phosphatase (ALP), free prostate specific antigen (FPSA), total prostate specific antigen (TPSA), FPSA/TPSA ratio, and prostate specific antigen density (PSAD) were not statistically significantly different between the training, internal validation, and external validation sets ($P>0.05$). FPSA, TPSA, FPSA/TPSA ratio, and PSAD were significantly different between the positive cores < 6 and positive cores ≥ 6 groups ($P<0.001$). Univariate logistic regression analysis showed that FPSA ($P<0.001$), TPSA ($P<0.001$), FPSA/TPSA ratio ($P=0.001$), PSAD ($P<0.001$), and Radscore ($P<0.001$) were risk factors for positive cores in systematic biopsy in PCa. Multivariate logistic regression analysis showed that PSAD (OR=0.251, 95%CI 0.063-0.996, $P=0.049$) and Radscore (OR=1.990, 95%CI 1.409-2.812, $P<0.001$) were independent risk factors for positive cores in systematic biopsy in PCa. The clinical models achieved AUCs of 0.849 (95%CI 0.774-0.924), 0.817(95%CI 0.693-0.941), and 0.631(95%CI 0.439-0.822); the 12 features for radiomics models are derived solely from sFOV HR- T_2 WI, the radiomics models achieved AUCs of 0.868(95%CI 0.791-0.945), 0.846(95%CI 0.695-0.996), and 0.815(95%CI 0.660-0.970); the nomogram achieved AUCs of 0.921(95%CI 0.869-0.973), 0.868(95%CI 0.743-0.992), and 0.840 (95%CI 0.702-0.978) in the training set, internal validation set, and external validation set, respectively. **Conclusions** The combination of radiomic features extracted from sFOV HR- T_2 WI and PSAD can preoperatively be used as a noninvasive manner to predict the number of positive cores of the PCa patients. This approach has a certain value in risk stratification of PCa patients and guiding personalized clinical management.

[Key words] prostate neoplasms; radiomics; magnetic resonance imaging; positive cores; prostate specific antigen density

前列腺癌(prostatic cancer, PCa)是全球男性第2位常见癌症和第5位癌症死亡原因^[1], 其发病率逐年升高^[2]。作为一种高度异型性肿瘤^[3], 85%的PCa呈多灶性及分散性生长^[4], 其精准诊断和评估具有一定的挑战^[5]。经直肠超声引导下系统穿刺活检是目前公认的PCa诊断金标准, 不仅能够对穿刺组织进行Gleason病理分级, 还可通过系统穿刺的阳性针数反映肿瘤的范围和多灶性^[6]。中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)PCa诊疗指南2022^[7]中指出, $\geq 50\%$ 穿刺针数阳性与 $< 50\%$ 穿刺针数阳性PCa患者的预后存在明显差异, 阳性针数的精准识别有利于患者的个体化医疗。系统穿刺活检具有侵入性, 可能引起出血、感染、疼痛、血尿、血精、迷走神经反射、附睾炎等并发症, 且存在一定的抽样误差, 在一定程度上限制了其临床应用。

基于多参数MRI(multi-parameter magnetic resonance, mpMRI)的影像组学模型已被证实能够较好地无创预测PCa的Gleason分级^[8], 尤其是基于整个腺体分割图像的影像组学特征训练的模型AUC最高达到了0.87^[9]。但目前尚无影像组学模型用于预测PCa系统穿刺阳性针数的研究。为此, 本研究探讨基于全前列腺分割的MRI图像中提取的影像组学特征联合临床指标构建模型预测PCa患者系统穿刺阳性针数的价值, 以期PCa患者风险分层及指导临床决策提供帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2018年1月—2023年2月甘肃省人民医院和2020年4月—2023年2月河西学院附属张掖人民医院经系统穿刺活检证实为PCa

的患者(分别155例、43例),系统穿刺活检的针数为12针及以上。根据系统穿刺活检的结果将患者分为穿刺阳性针数 ≥ 6 组与穿刺阳性针数 < 6 组(甘肃省人民医院:穿刺阳性针数 ≥ 6 者114例, < 6 者41例;河西学院附属张掖人民医院:穿刺阳性针数 ≥ 6 者29例, < 6 者14例)。按7:3比例将甘肃省人民医院的155例患者随机划分为训练集($n=109$;穿刺阳性针数 ≥ 6 者80例和 < 6 者29例)与内部验证集($n=46$;穿刺阳性针数 ≥ 6 者34例和 < 6 者12例),河西学院附属张掖人民医院的43例患者作为独立外部验证集。纳入标

准:(1)进行系统穿刺并病理证实为PCa;(2)系统穿刺术前1个月于MRI扫描仪上行盆腔mpMRI检查;(3)mpMRI检查前未接受穿刺、放化疗及手术等相关治疗。排除标准:(1)临床、病理资料或mpMRI图像部分序列缺失;(2)系统穿刺未达12针;(3)mpMRI图像质量不佳,有伪影;(4)合并其他部位肿瘤。本研究获甘肃省人民医院(伦理编号:2022-458)和河西学院附属张掖人民医院医学伦理委员会批准,所有患者免除知情同意书。患者纳入和排除以及分组具体流程如图1所示。

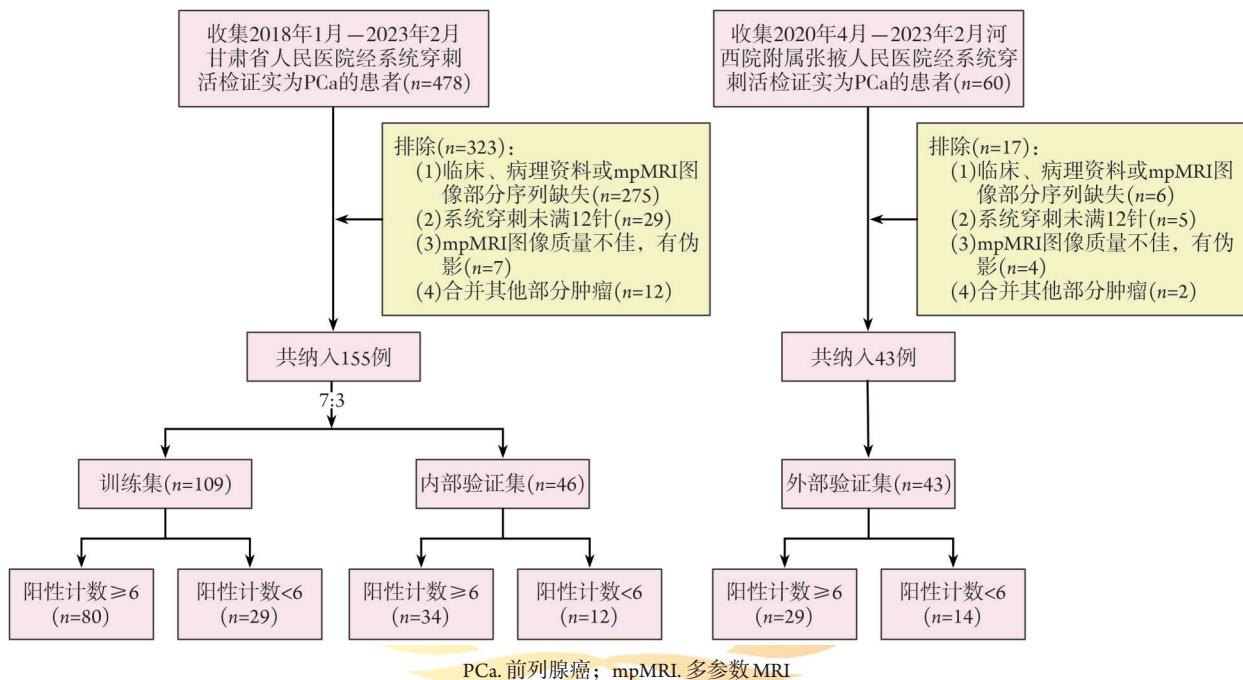


图1 PCa患者纳入、排除及分组流程

Fig.1 The inclusion, exclusion process, and grouping process for PCa patients

1.2 临床资料收集 收集患者的术前临床资料[年龄、血清游离前列腺特异性抗原(free prostate specific antigen, FPSA)、血清总前列腺特异性抗原(total prostate specific antigen, TPSA)、FPSA/TPSA比值、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)]及病理穿刺结果等。计算前列腺特异性抗原密度(prostate specific antigen density, PSAD): $PSAD[ng/(ml \cdot cm^3)] = TPSA(ng/ml)/前列腺体积(cm^3)$, 其中前列腺体积(cm^3)=最大左右径(cm) \times 最大前后径(cm) \times 最大上下径(cm) $\times 0.52$ 。

1.3 PCa系统穿刺方法 所有患者均行经直肠超声引导下前列腺穿刺,穿刺方法采取标准的前列腺10点+X(1~3针)穿刺法,穿刺活检后标本送病理科,行常规病理学检查(HE染色),由泌尿系统专业病理医师阅片并记录结果。

1.4 影像学检查方法 两家医院MRI扫描均采用3.0T MRI(德国西门子公司)。所有患者常规MRI扫

描序列包括 T_1 加权成像(T_1 -weighted imaging, T_1WI)、 T_2 加权成像(T_2 -weighted imaging, T_2WI)、弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、小视野高分辨率 T_2 加权成像(small field of view high-resolution T_2 -weighted imaging, sFOV HR- T_2WI)和动态对比增强(dynamic contrast enhancement, DCE)序列。本研究所采用序列的详细参数如表1所示。

1.5 图像处理与分割 将sFOV HR- T_2WI 和增强扫描延迟期图像以DICOM格式导入ITK-SNAP软件,勾画感兴趣区(region of interest, ROI),并将原始图像和相对应ROI以NiFti格式保存。由1名工作经验为5年的放射科医师沿前列腺轮廓逐层勾画边界,避开患者尿道、射精管、精阜及精囊根部,勾画完成后软件自动生成全前列腺三维感兴趣容积(volume of interest, VOI)。随机抽取30例患者,由同一名医师在3个月后再次进行ROI勾画,用于评估影像组学特征的再现性和稳定性。

表1 MRI扫描序列和参数

Tab.1 MRI scan sequences and parameters

参数	甘肃省人民医院		河西学院附属张掖人民医院	
	小视野 高分辨T ₂	增强 延迟期	小视野 高分辨T ₂	增强 延迟期
方位	轴位	轴位	轴位	轴位
种类	TSE	TSE	TSE	TSE
TR(ms)	7500	4.21	4000	5.5
TE(ms)	101	1.98	134	2.46
FOV(mm ²)	180×100	320×100	220×100	350×100
矩阵	320×320	320×240	340×340	109×109
翻转角	160°	9°	160°	9°
层厚(mm)	3	2	3	3
压脂	否	否	否	否
屏气	是	是	是	是

TR. 重复时间; TE. 回波时间; FOV. 视野; TSE. 自旋回波

1.6 特征提取与选择 对分割后的图像进行N4偏置场校正处理,消除磁场不均匀对信号强度的影响。将全前列腺VOI导入Feature Explorer(v0.5.5; <https://github.com/salan668/FAE>)软件,对图像进行等体素重采样,体素大小为1 mm×1 mm×1 mm,图像体素强度值通过固定箱宽度(binwidth)=25进行离散化处理,体素强度范围归一化至[0, 1]之间,以减少不同机型及扫描参数对影像组学特征的影响。提取一阶、形态、灰度共生矩阵(gray level co-occurrence matrix, GLCM)、灰度游程矩阵(gray level run length matrix, GLRLM)、灰度大小区域矩阵(gray level size zone matrix, GLSZM)、灰度相关矩阵(gray level dependence matrix, GLDM)和邻域灰度差矩阵(neighbouring gray tone difference matrix, NGTDM)参数影像组学特征。所有影像组学特征均遵循成像生物标志物标准化倡议(Imaging Biomarker Standardization Initiative, IBSI)指南^[10]。采用合成少数类过采样技术(synthetic minority oversampling technique, SMOTE)平衡样本数据。对所有特征进行Z-score标准化处理,用皮尔森相关系数(Pearson correlation coefficients, PCC)对特征进行降维处理,系数阈值设定为0.99。最后,使用方差分析(analysis of variance, ANOVA)、Relief算法、递归式特征消除(recursive feature elimination, RFE)及Kruskal-Wallis(K-W测试)进行特征筛选。选择的分类器有支持向量机(support vector machine, SVM)、线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)、逻辑回归(logistic regression, LR)和LASSO逻辑回归(logistic regression via LASSO, LR-LASSO)。训练集模型验证采用内部5-折交叉验证设置参数。

1.7 模型构建与效能评估 通过单因素及多因素

logistic回归分析筛选系统穿刺阳性针数的独立危险因素;将筛选的临床独立危险因素及组学特征采用logistic回归分别建立临床模型、影像组学模型及列线图。通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)对模型的性能进行评估。根据最大约登指数界值计算准确度(accuracy)、敏感度(sensitivity)、特异度(specificity)、阳性预测值(positive predictive value, PPV)和阴性预测值(negative predictive value, NPV)。用Bootstrape重采样法估计1000个样本的95%置信区间(95%CI)。使用Hosmer-Lemeshow检验和校准曲线评估列线图的拟合程度,采用ROC和决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)衡量模型的鉴别效能和临床应用价值。以上所有过程使用Feature Explorer Pro(FAE, v0.5.5)、R(v4.3.0)、GraphPad Prism(v9.0.0)及IBM SPSS Statistics 21.0软件实现。

1.8 统计学处理 采用IBM SPSS Statistics 21.0软件进行统计分析。对计量资料进行正态性检验。符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验;非正态分布者以M(Q₁, Q₃)表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。采用组内相关系数(intraclass correlation coefficients, ICC)对观察者前后所测数据的一致性进行检测,若ICC值>0.75,即一致性良好。影像组学评分(Radiomics score, Radscore)组间比较采用Wilcoxon检验。采用单因素和多因素logistic回归分析筛选系统穿刺阳性针数的独立危险因素。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCa患者的临床特征 筛选甘肃省人民医院PCa患者478例,最终纳入155例,其中阳性针数≥6者114例,<6者41例。将患者按照7:3的比例分配至训练集(共109例,阳性针数≥6者80例,<6者29例)与内部验证集(共46例,阳性针数≥6者34例,<6者12例)。

河西学院附属张掖人民医院最终纳入43例PCa患者作为独立外部验证集,其中阳性针数≥6者29例,<6者14例。训练集、内部验证集和外部验证集的年龄、ALP、FPSA、TPSA、FPSA/TPSA比值、PSAD差异均无统计学意义(P>0.05,表2)。阳性针数≥6组FPSA、TPSA、PSAD水平及FPSA/TPSA比值均高于阳性针数<6组差异有统计学意义(P<0.001;两组间年龄、ALP水平比较差异无统计学意义(P>0.05,表3)。图2为阳性针数≥6与<6患者典型MRI图像和病理结果示例。

2.2 PCa患者临床模型构建 单因素logistic回归分析结果显示,FPSA(P<0.001)、TPSA(P<0.001)、FPSA/

表2 训练集、内部验证集和外部验证集PCa患者临床资料比较[M(Q₁, Q₃)]Tab.2 Comparison of the clinical data of PCa patients in the training set, internal validation set, and external validation set [M(Q₁, Q₃)]

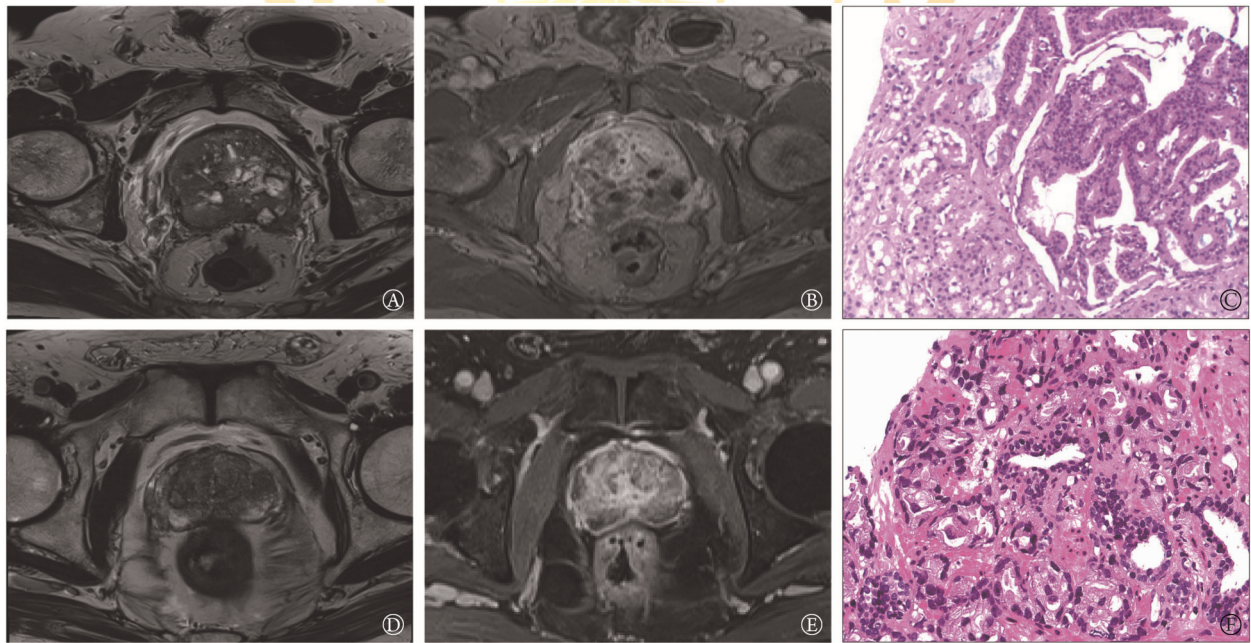
指标	训练集(n=109)	内部验证集(n=46)	外部验证集(n=43)	P
年龄(岁)	73.0(68.0, 78.0)	73.0(66.8, 79.3)	74.0(69.0, 79.0)	0.689
ALP(U/L)	93.000(70.000, 145.190)	84.500(68.250, 145.190)	80.000(60.000, 124.000)	0.096
FPSA(ng/ml)	8.870(2.829, 30.000)	11.793(3.346, 29.550)	5.620(2.470, 15.300)	0.562
TPSA(ng/ml)	65.796(21.190, 100.000)	68.814(21.840, 100.000)	42.110(21.510, 100.000)	0.375
FPSA/TPSA 比值	0.200(0.116, 0.300)	0.217(0.114, 0.300)	0.160(0.110, 0.230)	0.444
PSAD[ng/(ml·cm ³)]	1.150(0.505, 1.840)	1.220(0.498, 1.985)	1.050(0.650, 1.580)	0.988

PCa. 前列腺癌; ALP. 碱性磷酸酶; FPSA. 游离前列腺特异性抗原; TPSA. 总前列腺特异性抗原; FPSA/TPSA. 游离前列腺特异性抗原/总前列腺特异性抗原; PSAD. 前列腺特异性抗原密度

表3 阳性针数≥6与<6组间PCa患者临床资料比较[M(Q₁, Q₃)]Tab.3 Comparison of the clinical data of PCa patients with positive cores ≥6 and <6 [M(Q₁, Q₃)]

指标	总数(n=155)	阳性针数≥6(n=114)	阳性针数<6(n=41)	Z	P
年龄(岁)	73.0(67.0, 78.0)	74.0(67.8, 78.0)	72.0(67.0, 78.0)	-0.658	0.511
ALP(U/L)	90.000(70.000, 145.190)	94.000(70.750, 145.190)	89.000(66.000, 136.000)	-1.536	0.124
FPSA(ng/ml)	9.250(2.836, 30.000)	16.098(6.383, 30.000)	1.930(1.202, 4.215)	-6.547	<0.001
TPSA(ng/ml)	65.796(21.690, 100.000)	100.000(42.515, 100.000)	13.710(7.900, 37.465)	-6.676	<0.001
FPSA/TPSA 比值	0.200(0.116, 0.300)	0.280(0.130, 0.300)	0.130(0.096, 0.195)	-3.799	<0.001
PSAD[ng/(ml·cm ³)]	1.200(0.500, 1.880)	1.535(0.798, 2.230)	0.390(0.270, 0.940)	-6.467	<0.001

PCa. 前列腺癌; ALP. 碱性磷酸酶; FPSA. 游离前列腺特异性抗原; TPSA. 总前列腺特异性抗原; FPSA/TPSA. 游离前列腺特异性抗原/总前列腺特异性抗原; PSAD. 前列腺特异性抗原密度



A-C. PCa患者, 79岁, 系统穿刺阳性针数12针(≥6针), Radscore为-0.669, 影像组学模型的预测概率为0.339, 列线图的预测概率为0.197; D-F. PCa患者, 84岁, 系统穿刺阳性针数2针(<6针), Radscore为1.770, 影像组学模型的预测概率为0.854, 列线图的预测概率为0.833; A、D为小视野高分辨率T₂加权成像(sFOV HR-T₂WI)图像, B、E为增强扫描延迟期图像, C、F为系统穿刺病理结果图像

图2 前列腺癌(PCa)患者的MRI图像及病理结果示例

Fig.2 Prostate cancer (PCa) patient's MRI image and pathological results illustrated

TPSA 比值 ($P=0.001$)、PSAD ($P<0.001$) 及 Radscore ($P<0.001$) 均是 PCa 系统穿刺阳性针数的影响因素; 多因素 logistic 回归分析结果显示, PSAD ($P=0.049$) 和 Radscore ($P<0.001$) 是 PCa 系统穿刺阳性针数的独立危

险因素(表4)。使用 PSAD 构建临床模型, 训练集 AUC 为 0.849, 内部验证集 AUC 为 0.817, 外部验证集 AUC 为 0.631。

2.3 影像组学特征提取和筛选 从 sFOV HR-T₂WI

表4 预测阳性针数的单因素及多因素 logistic 回归分析

Tab.4 Univariate and multivariate logistic regression analyses to predict the number of positive cores

变量	单因素 logistic 回归分析		多因素 logistic 回归分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄	0.987(0.941~1.035)	0.585		
ALP	0.994(0.987~1.000)	0.069		
FPSA	0.881(0.834~0.930)	<0.001	0.938(0.795~1.107)	0.450
TPSA	0.962(0.948~0.975)	<0.001	1.010(0.966~1.056)	0.669
FPSA/TPSA 比值	0.002(0.001~0.080)	0.001	0.281(0.001~1309.858)	0.768
PSAD	0.122(0.054~0.276)	<0.001	0.251(0.063~0.996)	0.049
Radscore	2.293(1.677~3.136)	<0.001	1.990(1.409~2.812)	<0.001

ALP. 碱性磷酸酶; FPSA. 游离前列腺特异性抗原; TPSA. 总前列腺特异性抗原; FPSA/TPSA. 游离前列腺特异性抗原/总前列腺特异性抗原; PSAD. 前列腺特异性抗原密度; Radscore. 影像组学评分; 95%CI. 95%置信区间

和增强扫描延迟期两个序列的 VOI 中分别提取 1781 个特征, 共提取 3562 个特征。通过 ICC 评估分割和特征提取的观察者内的可重复性, 保留 ICC 值 >0.75 的影像组学特征。经过 LR 降维最终筛选出 12 个非零

系数的影像组学特征(表 5)。用最终筛选的 12 个影像组学特征构建影像组学模型并计算 Radscore。训练集、内部验证集和外部验证集中阳性计数 ≥6 组 Radscore 均低于阳性计数 <6 组 (P < 0.001) (图 3)。

表5 影像组学特征及其系数

Tab.5 Radiomics features and coefficients

特征类型	特征	系数
一阶特征	exponential_firstorder_InterquartileRange	0.774
一阶特征	exponential_firstorder_RobustMeanAbsoluteDeviation	-0.173
一阶特征	gradient_firstorder_10Percentile	-0.537
一阶特征	gradient_firstorder_Median	-0.466
纹理特征	gradient_gldm_MaximumProbability	-2.975
纹理特征	lbp-3D-k_gldm_DependenceVariance	-0.680
高斯特征	log-sigma-1-mm-3D_firstorder_10Percentile	0.999
高斯特征	log-sigma-1-mm-3D_firstorder_InterquartileRange	0.479
小波特征	wavelet-LLH_firstorder_Mean	-1.071
小波特征	wavelet-LLL_gldm_Idm	-0.410
小波特征	wavelet-LLL_gldm_DependenceNonUniformityNormalized	-0.949
小波特征	wavelet-LLL_gldm_DependenceVariance	0.133

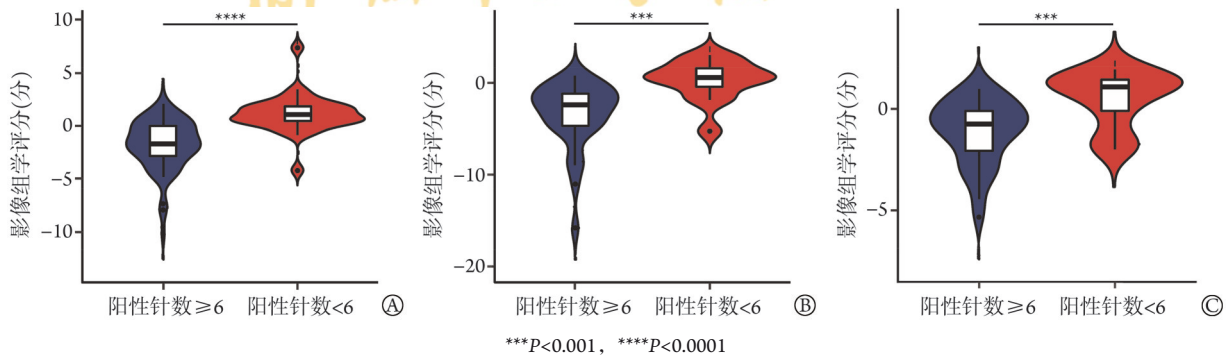


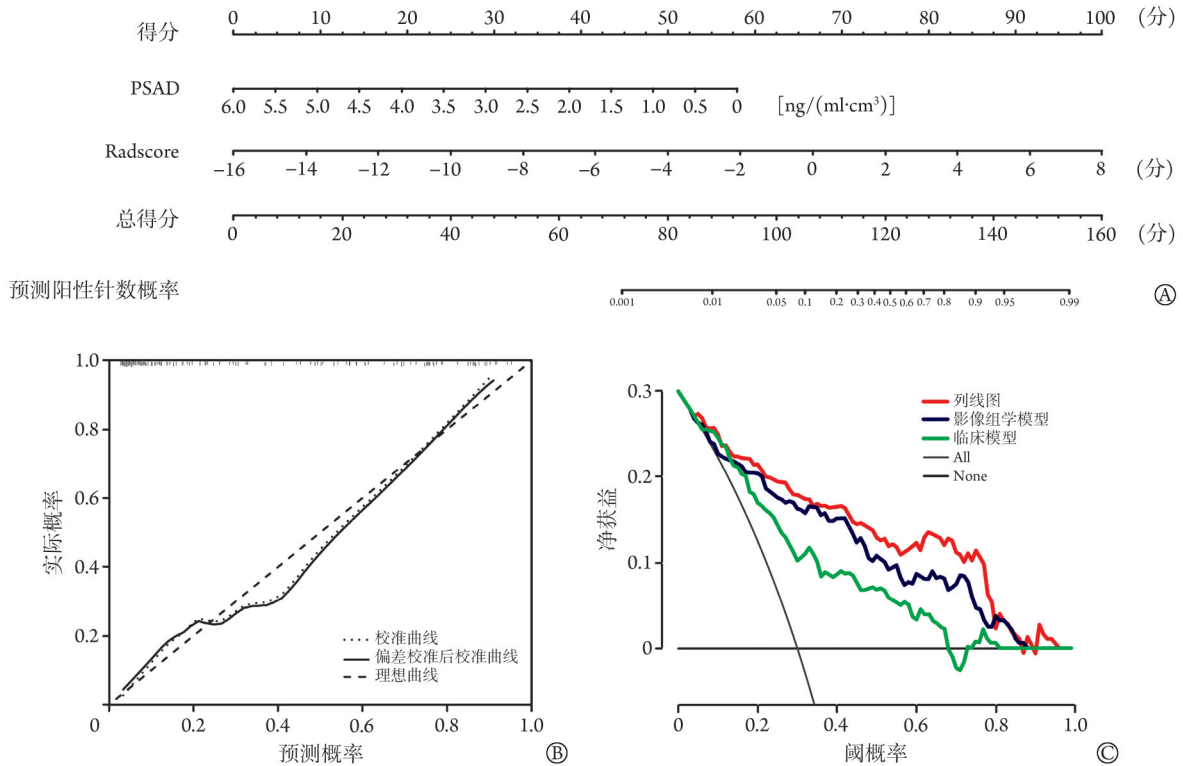
图3 影像组学评分在训练集(A)、内部验证集(B)和外部验证集(C)中阳性针数 ≥6 和阳性针数 <6 组间差异的小提琴图
Fig.3 Violin plots showing the differences in Radscore between groups with positive cores ≥6 and positive cores <6 in the training set (A), internal validation set (B), and external validation set (C)

2.4 列线图的构建 用 PSAD 和 Radscore 构建列线图 (图 4A), 预测阳性针数 ≥6 和阳性针数 <6 的概率。使

用 Hosmer-Lemeshow 检验和校准曲线评估列线图的拟合程度, 显示所有校正曲线均与理想曲线有较好

的吻合度,提示列线图的准确性较高(图4B),DCA衡量列线图的临床实用性,当模型预测概率阈值为0.06~0.80时,列线图的临床净效益最高(图4C)。列线图的效能在训练集、内部验证集和外部验证集中

均高于临床模型和影像组学模型(图5)。列线图在训练集、内部验证集和外部验证集的AUC分别为0.921(95%CI 0.869~0.973)、0.868(95%CI 0.743~0.992)、0.840(95%CI 0.702~0.978),显示模型的效能较好(表6)。



A. PSAD和Radscore联合构建的预测模型列线图; B、C. 临床模型、影像组学模型和列线图的校准曲线(B)及决策曲线(C)

图4 预测前列腺癌系统穿刺阳性针数的列线图及其准确性验证和预测效能评价

Fig.4 Nomogram for predicting positive cores, verification and efficiency evaluation of the nomogram

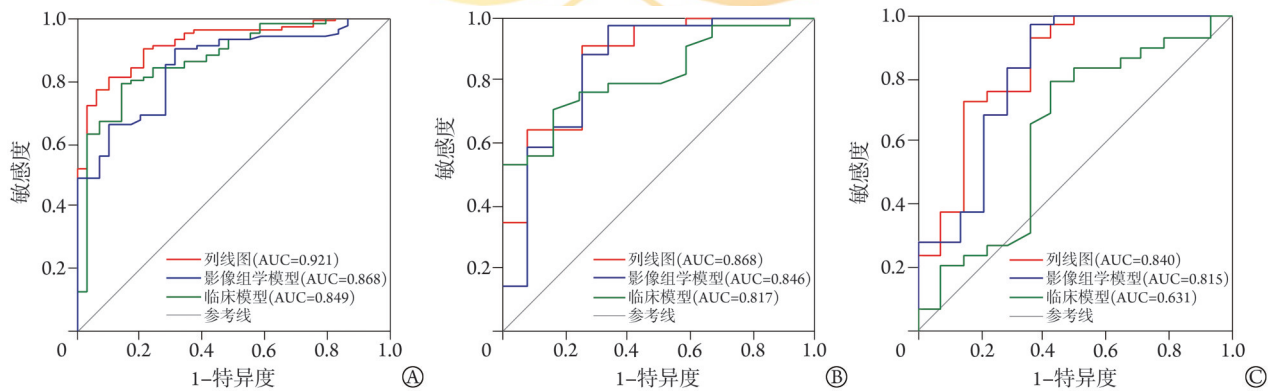


图5 临床模型、影像组学模型和列线图在训练集(A)、内部验证集(B)和外部验证集(C)中的ROC曲线

Fig.5 ROC curves of the clinical models, radiomics models, and nomogram in the training set (A), internal validation set (B), and external validation set (C)

3 讨论

本研究基于PCa患者系统穿刺术前sFOV HR-T₂WI和增强扫描延迟期MRI图像提取影像组学特征构建影像组学模型, Radscore联合临床独立危险因素PSAD构建列线图来预测PCa患者系统穿刺的阳性

针数,并分别在内部验证集和外部验证集进行验证。结果显示,临床模型、影像组学模型和列线图对PCa患者系统穿刺的阳性针数具有一定的预测价值,有助于避免患者进行不必要的有创性穿刺活检。

血清前列腺特异性抗原是PCa的特异性标志物,也是唯一具有器官特异性的肿瘤标志物^[11],在PCa

表6 临床模型、影像组学模型和列线图对PCa系统穿刺阳性针数预测的效能

Tab.6 Performance of the clinical models, radiomics models, and nomogram in predicting the number of positive cores in PCa systematic biopsy

模型	AUC(95%CI)	准确度	约登指数	敏感度	特异度	PPV	NPV
临床模型							
训练集	0.849(0.774~0.924)	0.826	0.521	0.900	0.621	0.867	0.692
内部验证集	0.817(0.693~0.941)	0.761	0.299	0.882	0.417	0.811	0.556
外部验证集	0.631(0.439~0.822)	0.698	0.183	0.897	0.286	0.722	0.571
影像组学模型							
训练集	0.868(0.791~0.945)	0.807	0.650	0.862	0.788	0.595	0.940
内部验证集	0.846(0.695~0.996)	0.891	0.638	0.667	0.971	0.889	0.892
外部验证集	0.815(0.660~0.970)	0.861	0.608	0.643	0.966	0.900	0.849
列线图							
训练集	0.921(0.869~0.973)	0.861	0.637	0.913	0.724	0.901	0.750
内部验证集	0.868(0.743~0.992)	0.848	0.579	0.912	0.667	0.886	0.727
外部验证集	0.840(0.702~0.978)	0.744	0.436	0.793	0.643	0.821	0.600

AUC. 受试者工作特征曲线下面积; 95%CI. 95%置信区间; PPV. 阳性预测值; NPV. 阴性预测值

患者中阳性率达80%。随着血清PSA水平的升高,前列腺的穿刺阳性率及Gleason评分也会增高^[12]。但PSA诊断PCa的特异性较低,部分前列腺增生、前列腺炎以及一些临床操作(膀胱镜检查、直肠指检、服用药物等)也会导致PSA水平升高。PSAD排除了体积对PSA的影响,是检测PCa更有效的指标^[13],可为前列腺活检提供参考信息,免于部分患者过度诊断或活检。有学者认为,PSAD是PCa和高级别PCa的独立预测因子^[14],PSAD水平能够更好地反映PCa肿瘤分布范围及腺体的破坏情况^[15]。本研究单因素及多因素logistic回归分析显示,PSAD是PCa系统穿刺阳性针数的临床独立危险因素,PSAD构建的临床模型在训练集和内部验证集均达到了较好的预测效能(训练集AUC=0.849、内部验证集AUC=0.817),证实了PSAD预测系统穿刺阳性针数的价值。但临床模型在外部验证集中的效能较低(AUC=0.631),可能是因为样本量较小及两家医院血清学检查设备的参数设置差异导致临床模型的泛化性较差。

影像组学特征具有鉴别PCa组织与正常组织的潜力,为定量研究肿瘤的异质性提供了可能^[16]。有学者基于T₂WI的GLCM纹理特征来预测临床有意义的PCa(Gleason评分≥4+3),展现出较好的预测价值^[17]。

本研究最终筛选了12个影像组学特征来预测PCa系统穿刺的阳性针数,其中纹理特征(gradient_glcm_MaximumProbability)占比最大,提示基于GLCM的纹理特征对预测PCa系统穿刺阳性针数有重要价值。此外,高斯特征(log-sigma-1-mm-3D_firstorder_10Percentile)和小波特征(wavelet-LLH_firstorder_Mean)的重要性也较高。高斯特征反

映了全前列腺信号强度的分布特征和形态信息,提示肿瘤病灶的分布与PCa系统穿刺的阳性针数密切相关;小波特征表明图像的整体灰度与PCa系统穿刺的阳性针数有一定的联系。有研究报道,小波和高斯滤波器对原始图像从不同的方向进行分解,进一步呈现出多维空间异质性,有助于揭示原始图像中未检测到的肿瘤异质性^[18-19]。小波特征可以反映更多关于肿瘤异质性的信息^[20-23]。然而,纹理特征、小波特征和高斯特征能否成为预测PCa异质性的特异性影像学生物标志物,仍需进一步多中心大样本临床试验来验证。

目前,关于PCa的影像组学研究大多采用单中心的数据,临床应用价值有限。本研究采用双中心数据分别构建了临床模型、影像组学模型和列线图,均能较好地预测PCa系统穿刺的阳性针数,其中列线图预测效能最佳(训练集AUC=0.921,内部验证集AUC=0.868,外部验证集AUC=0.840),提示影像组学模型与临床指标联合能够提升预测效能,与大多数研究结果一致^[24-26]。尽管临床模型在外部验证集中的预测效能较低,但通过对MRI图像的预处理减小了不同医疗机构之间仪器及扫描参数信号的差异,影像组学模型在外部验证集中效能明显较高(AUC=0.815),表明图像的预处理能够提升影像组学在不同机构数据之间的稳定性和泛化性。此外,本研究中影像组学模型初期采用sFOV HR-T₂WI和增强扫描延迟期图像两个序列,但是最终建模的特征均来自于sFOV HR-T₂WI,可能的原因是sFOV HR-T₂WI能够提供相对更多的解剖细节和信号对比,基于此提取的影像组学特征能够较充分地反映前列腺内的肿瘤信息。部分学者认为,mpMRI的影像组学

特征对于PCa的诊断效能并无明显提高^[27-29], MRI增强序列的诊断价值是有限的^[30]。如果仅用MRI平扫图像即能满足诊断需要,可减少增强检查可能带来的造影剂风险并节省检查时间。

大部分PCa相关的影像组学研究都是基于病灶的分割^[31-33]分析肿瘤本身,对于一些体积较小、界限不清的病灶精确分割存在困难。恶性肿瘤的生物学行为不仅与癌细胞密切相关,还受瘤周微环境中的各种机制的控制^[34]。有研究显示,肿瘤周围区域携带了与肿瘤异质性相关的信息,有助于病变的诊断和预后评估^[35-37]。相较既往研究,本研究基于全前列腺分割,一方面简化了分割方法,节省了分割的时间,有助于未来实现全自动分割;另一方面全腺体的分割同时包含了瘤内和瘤周微环境的MRI影像组学特征,能够更全面地提取肿瘤相关信息,通过捕捉肉眼不可见的隐匿性病灶减少漏诊的可能。

然而,本研究尚存在以下不足:(1)为回顾性研究,样本量较小,患者数据分布不平衡,可能出现研究结果的偏倚;(2)MRI图像只选取了sFOV HR-T₂WI和增强延迟期图像,未纳入其他序列图像,可能未充分挖掘mpMRI的优势;(3)两家医疗机构的设备扫描参数存在差异,尽管图像进行了预处理,但可能会降低影像组学模型的整体效能;(4)两家医疗机构的病理评估并不能保证为同一泌尿系统专业的病理医师在同一时间段内评估,存在一定的主观差异性。后续研究可统一扫描参数进一步探讨影像组学参数在PCa预测中的应用价值。

综上所述,本研究结果表明,基于sFOV HR-T₂WI MRI图像的影像组学模型以及Radscore联合临床独立危险因素PSAD构建的列线图可用于预测PCa患者系统穿刺的阳性针数,这为PCa患者诊断及分层提供了一个可视化、个体化的工具,具有一定的临床应用价值。

【参考文献】

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, *et al.* Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates[J]. *Eur Urol*, 2020, 77(1): 38-52.
- [3] Brady L, Kriner M, Coleman I, *et al.* Inter- and intra-tumor heterogeneity of metastatic prostate cancer determined by digital spatial gene expression profiling[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1426.
- [4] 高芬,孙锟,汪登斌. MRI与经直肠超声融合导航技术引导前列腺靶向穿刺研究[J]. *放射学实践*, 2017, 32(10): 1067-1069.
- [5] 李渊,王欣鑫,陈世勇,等. 小核仁RNA宿主基因17在癌症进展中的作用研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(9): 932-940.
- [6] 贾震震,魏灿,魏杰,等. 经直肠剪切波弹性成像对前列腺良恶性病变的鉴别诊断价值[J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(9): 867-870.
- [7] Yang Y. Comments on national guidelines for diagnosis and treatment of prostate cancer 2022 in China (English version) [J]. *Chin J Cancer Res*, 2022, 34(5): 456-457.
- [8] Hectors SJ, Cherny M, Yadav KK, *et al.* Radiomics features measured with multiparametric magnetic resonance imaging predict prostate cancer aggressiveness[J]. *J Urol*, 2019, 202(3): 498-505.
- [9] Rodrigues A, Santinha J, Galvão B, *et al.* Prediction of prostate cancer disease aggressiveness using bi-parametric MRI radiomics [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(23): 6065.
- [10] Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, *et al.* The image biomarker standardization initiative: standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping[J]. *Radiology*, 2020, 295(2): 328-338.
- [11] 郭晓翔,朱海松,张超,等. 血清前列腺特异性抗原和 α -甲酰辅酶A消旋酶水平对前列腺癌根治术后患者预后的预测价值[J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(11): 1056-1060.
- [12] 胡晨波. 不同血清PSA水平的前列腺穿刺阳性率及Gleason评分结果分析[D]. 广州: 广州医科大学, 2020.
- [13] Bhat NR, Vetter JM, Andriole GL, *et al.* Magnetic resonance imaging-defined prostate-specific antigen density significantly improves the risk prediction for clinically significant prostate cancer on biopsy[J]. *Urology*, 2019, 126: 152-157.
- [14] Song ZJ, Qian JK, Yang Y, *et al.* PSA density in the diagnosis of prostate cancer in the Chinese population: results from the Chinese Prostate Cancer Consortium[J]. *Asian J Androl*, 2021, 23(3): 300-305.
- [15] 陈志强,张丹,王卓,等. DISCO和MUSE-DWI联合前列腺特异性抗原密度在前列腺癌诊断及危险分层中的价值[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(19): 1461-1468.
- [16] Nketiah GA, Elschof M, Scheenen TW, *et al.* Utility of T₂-weighted MRI texture analysis in assessment of peripheral zone prostate cancer aggressiveness: a single-arm, multicenter study[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2085.
- [17] Ogbonnaya CN, Zhang X, Alsaedi BSO, *et al.* Prediction of clinically significant cancer using radiomics features of pre-biopsy of multiparametric MRI in men suspected of prostate cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(24): 6199.
- [18] Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, *et al.* Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4006.
- [19] Gu D, Xie Y, Wei J, *et al.* MRI-based radiomics signature: a potential biomarker for identifying glypican 3-positive hepatocellular carcinoma[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 52(6): 1679-1687.
- [20] Jing R, Wang J, Li J, *et al.* A wavelet features derived radiomics nomogram for prediction of malignant and benign early-stage lung nodules[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 22330.
- [21] Zheng Y, Zhou D, Liu H, *et al.* CT-based radiomics analysis of different machine learning models for differentiating benign and malignant parotid tumors[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(10): 6953-6964.
- [22] Xia W, Hu B, Li H, *et al.* Multiparametric-MRI-based radiomics model for differentiating primary central nervous system lymphoma from glioblastoma: development and cross-vendor validation[J]. *J*

- Magn Reson Imaging, 2021, 53(1): 242-250.
- [23] Bai H, Xia W, Ji X, *et al.* Multiparametric magnetic resonance imaging-based peritumoral radiomics for preoperative prediction of the presence of extracapsular extension with prostate cancer[J]. J Magn Reson Imaging, 2021, 54(4): 1222-1230.
- [24] Woźnicki P, Westhoff N, Huber T, *et al.* Multiparametric MRI for prostate cancer characterization: combined use of radiomics model with PI-RADS and clinical parameters[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(7): 1767.
- [25] Antonelli M, Johnston EW, Dikaios N, *et al.* Machine learning classifiers can predict Gleason pattern 4 prostate cancer with greater accuracy than experienced radiologists[J]. Eur Radiol, 2019, 29(9): 4754-4764.
- [26] Zhang L, Zhang J, Tang M, *et al.* MRI-based radiomics nomogram for predicting prostate cancer with gray-zone prostate-specific antigen levels to reduce unnecessary biopsies[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(12): 3005.
- [27] Chen T, Zhang Z, Tan S, *et al.* MRI based radiomics compared with the PI-RADS V2.1 in the prediction of clinically significant prostate cancer: biparametric *vs* multiparametric MRI[J]. Front Oncol, 2021, 11: 792456.
- [28] Xu L, Zhang G, Shi B, *et al.* Comparison of biparametric and multiparametric MRI in the diagnosis of prostate cancer[J]. Cancer Imaging, 2019, 19(1): 90.
- [29] Tamada T, Kido A, Yamamoto A, *et al.* Comparison of biparametric and multiparametric MRI for clinically significant prostate cancer detection with PI-RADS version 2.1[J]. J Magn Reson Imaging, 2021, 53(1): 283-291.
- [30] 陈燕生, 杨洁, 杜连泽, 等. 基于多参数MRI的影像组学特征对泪腺良恶性上皮性肿瘤的诊断价值研究[J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(7): 769-772.
- [31] Zheng H, Miao Q, Liu Y, *et al.* Multiparametric MRI-based radiomics model to predict pelvic lymph node invasion for patients with prostate cancer[J]. Eur Radiol, 2022, 32(8): 5688-5699.
- [32] Zhang W, Zhang W, Li X, *et al.* Predicting tumor perineural invasion status in high-grade prostate cancer based on a clinical-radiomics model incorporating T₂-weighted and diffusion-weighted magnetic resonance images[J]. Cancers (Basel), 2022, 15(1): 86.
- [33] Hectors SJ, Chen C, Chen J, *et al.* Magnetic resonance imaging radiomics-based machine learning prediction of clinically significant prostate cancer in equivocal PI-RADS 3 lesions[J]. J Magn Reson Imaging, 2021, 54(5): 1466-1473.
- [34] Feng D, Xiong Q, Wei Q, *et al.* Cellular landscape of tumour microenvironment in prostate cancer[J]. Immunology, 2023, 168(2): 199-202.
- [35] Homayounieh F, Ebrahimian S, Babaei R, *et al.* CT radiomics, radiologists, and clinical information in predicting outcome of patients with COVID-19 pneumonia[J]. Radiol Cardiothorac Imaging, 2020, 2(4): e200322.
- [36] Gong L, Xu M, Fang M, *et al.* The potential of prostate gland radiomic features in identifying the Gleason score[J]. Comput Biol Med, 2022, 144: 105318.
- [37] Wu X, Dong D, Zhang L, *et al.* Exploring the predictive value of additional peritumoral regions based on deep learning and radiomics: a multicenter study[J]. Med Phys, 2021, 48(5): 2374-2385.

(责任编辑: 纪方方)

解放军医学杂志®