DOI:10.16016/j.2097-0927.202307044

基于多参数 MRI 影像组学评估前列腺癌侵袭性

杨 静,黄豆豆,陈峻帆,罗银灯,刘玥希 400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院放射科

[**摘要**] **目的** 探讨多参数 MRI 上不同感兴趣区的影像组学模型和结合影像组学、PI-RADS 2.1 评分、临床变量的综合模型在评估前列腺癌侵袭性方面的价值。**方法** 收集本院 2018 年 5 月至 2022 年 9 月 2 个医疗中心经病理确诊为前列腺癌患者 245 例:渝中院区 176 例,其中低侵袭性组[Gleason 评分≤7(3+4)]77 例,高侵袭性组[Gleason 评分≥7(4+3)]99 例;江南院区 69 例(低侵袭性组 33 例,高侵袭性组 36 例)。所有患者行多参数 MRI 检查后,在多参数 MRI 图像上分割 2 种 ROI:肿瘤病变区域(tumor region,TR)和前列腺区域(prostate gland,PG)。评估与前列腺癌侵袭性相关的临床变量,并记录每位患者的 PI-RADS 2.1 评分。使用逻辑回归算法作为机器学习算法,建立多个前列腺癌侵袭性分层模型:影像组学模型($Model_{TR}$、$Model_{PG}$、$Model_{PG+TR}$)、影像组学-临床联合模型、影像组学-PIRADS 联合模型、临床-PIRADS 联合模型和影像组学-临床-PIRADS 综合模型。分别采用受试者工作特性(ROC)曲线、曲线下面积(AUC)和决策曲线分析(DCA)比较各模型的诊断价值和临床收益。结合影像组学评分、独立临床变量和 PI-RADS2.1 评分构建影像组学列线图。通过校准度、区分度和临床应用评价列线图性能。**结果** 在 3 种影像组学模型中,$Model_{PG+TR}$ 的 AUC 值为 0.919,高于 $Model_{TR}$(AUC=0.874)和 $Model_{PG}$(AUC=0.887)。在联合模型中,影像组学-PIRADS -临床综合模型的 AUC 为 0.954,优于影像组学模型(AUC=0.919)、影像组学-临床联合模型(AUC=0.919)、影像组学-PIRADS 联合模型(AUC=0.921)和临床-PIRADS 联合模型(AUC=0.769)。列线图在评估前列腺癌侵袭性方面显示出良好的风险分层性能(AUC=0.919)和校准效能。决策曲线分析显示,影像组学模型 $Model_{PG+TR}$ 和影像组学-临床-PIRADS 综合模型获得了较高的临床净收益。**结论** 结合前列腺和肿瘤区域特征的影像组学模型可准确评估前列腺癌的侵袭性;结合影像组学、PI-RADS 2.1 评分和临床变量的综合模型能进一步提高对前列腺癌侵袭性的评估性能。

[**关键词**] 影像组学;多参数磁共振成像;前列腺肿瘤;侵袭性;前列腺体积;肿瘤体积

[**中图法分类号**] R445.2; R73-37; R737.25 [**文献标志码**] A

Assessment of invasion of prostate cancer with multiparametric MRI-based radiomics

YANG Jing, HUANG Doudou, CHEN Junfan, LUO Yindeng, LIU Yuexi Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the value of a radiomic model of multiparametric MRI different regions of interest (ROI) in assessment of the invasion of prostate cancer (PCa), and explore the evaluation value of an integrated model based on above radiomic model combined with radiomics, PI-RADS 2.1 score, and clinical variables. **Methods** A total of 245 patients with pathologically-confirmed PCa admitted to 2 medical centers in our hospital from May 2018 to September 2022 were collected in this retrospective study.

[**基金项目**] 重庆市科技局技术创新与应用发展专项(cstc2019jscx-msxmX0253)

[**通信作者**] 罗银灯,E-mail:300757@hospital.cqmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Among them, 176 cases were collected in Yuzhong Medical Center, including 77 cases in the low invasive group [Gleason score ≤7 (3+4)] and 99 cases in the high invasive group [Gleason score ≥7 (4+3)]; 69 cases were collected in Jiangnan Medical Center, including 33 cases in the low invasive group and 36 cases in the high invasive group. All patients underwent multiparametric MRI, and then 2 types of ROI, the tumor region (TR) and the prostate gland (PG), were segmented on the multiparametric MRI images. Clinical variables related with PCa invasion were assessed, and PI-RADS 2.1 score was recorded for each patient. Logistic regression algorithm was employed as a machine learning method to develop following invasive stratification models for PCa: radiomics models ($Model_{TR}$, $Model_{PG}$ and $Model_{PG+TR}$), Radiomics-Clinical model, Radiomics-PIRADS model, PIRADS-Clinical model and Radiomics-PIRADS-Clinical combined model. Receiver operating characteristic (ROC) curve, area under ROC curve (AUC) and decision curve analysis (DCA) were applied to compare the diagnostic efficacy and clinical benefit of each model. A nomogram was constructed by combining Radiomics score (Radscore), PI-RADS 2.1 score and independent clinical variables, and its performance was evaluated by calibration, differentiation and clinical application. **Results** In the above 3 radiomics models, the AUC value was 0.919 for $Model_{PG+TR}$, which was higher than that of $Model_{TR}$(0.874) and of $Model_{PG}$(0.887). And the AUC value of the Radiomics-PIRADS-Clinical combined model was 0.954, superior to that of the radiomics model (0.919), Radiomics-PIRADS model (0.921), Radiomics-Clinical model (0.919), and PIRADS-Clinical model (0.769) respectively, The nomogram model showed good performance (AUC=0.919) and calibration efficacy in risk stratification. DSA revealed that both the $Model_{PG+TR}$ model and Radiomics-PIRADS-Clinical combined models achieved a higher net clinical benefit. **Conclusion** Our radiomic model of combining features of the prostate and tumor regions can more accurately assess the invasion of PCa, and our integrated model of combining radiomics, PI-RADS 2.1 score and clinical variables can further improve the assessment.

[**Key words**] radiomics; multiparametric magnetic resonance imaging; prostate cancer; invasion; prostate volume; tumor volume

Supported by the Special Project of Technology Innovation and Application Development of Chongqing Science and Technology Bureau (cstc2019jscx-msxmX0253). Corresponding author: LUO Yindeng, E-mail: 300757@hospital.cqmu.edu.cn

前列腺癌(prostate cancer,PCa)是男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤,已成为男性癌症相关死亡的主要原因之一[1]。值得注意的是,低侵袭性前列腺癌一般不会危及患者的生命,而高侵袭性前列腺癌有可能致命[2]。根据国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南[3]的提示,对于低侵袭性前列腺癌通常采取观察和积极监测,包括定期的前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)筛查、活检或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI);而对于高侵袭性前列腺癌患者,则需要多模式治疗方法,如放射治疗加雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy,ADT)或根治性前列腺切除术加术后放疗加或不加 ADT。因此,评估前列腺癌的侵袭性对疾病管理、治疗方案选择和患者预后评估都极为重要。

目前,基于直肠超声组织活检的 Gleason 评分(Gleason score, GS)仍然是评估前列腺癌侵袭性的标准,但由于活检的不精准性和低敏感性,患者可能需要重复进行活检或 MRI 检查[4]。多参数 MRI(multiparametric MRI, mpMRI)越来越多地应用于前列腺癌的诊断和风险评估中,当使用前列腺成像报告和数据系统(prostate imaging-reporting and data system, PI-RADS)评分时,MRI 在诊断前列腺癌方面的综合敏感性为 89%,特异性为 73%[5]。虽然 PI-RADS 评分已被广泛应用于前列腺癌的诊断及风险评估中,但在诊断前列腺病变时,前列腺癌复杂的影像学表现常受到不同信号重叠的影响,导致诊断者内部和诊断者之间的一致性问题持续存在[6]。因此,无创并准确评估前列腺癌侵袭性,对前列腺癌患者极为重要。

影像组学是图像分析的一个新兴领域,可以将图像转换为高维数据,无创定量评估疾病的性质。影像组学与机器学习结合可以作为恶性肿瘤放射学评估的

辅助工具,受到越来越多研究人员和临床医师的关注;影像组学与临床变量结合,可以进一步提高决策模型的性能,为临床医生决策提供增量信息,辅助患者风险分层[7]。此外,受胸片的全肺影像学分析方法的启发,研究者在分析疾病时,除了对特定病灶区域进行分析外,还可以分析整个器官[8-9]。研究表明在前列腺癌中,与特定的肿瘤区域相比,整个前列腺区域包含多个肿瘤病变、瘤周以及肿瘤微环境的信息[10-12],提取整个前列腺区域影像学特征对前列腺癌风险评估及分层极为重要。虽然已有研究使用影像组学对前列腺癌的风险进行分层,但大多数基于多参数 MRI 的研究只关注肿瘤区域的影像组学特征,而没有提取整个前列腺区域的影像组学特征。因此,本研究旨在开发一个基于多参数 MRI 的包含肿瘤区域和前列腺区域影像学特征的影像组学、PI-RADS2.1 评分和临床变量的综合模型,探讨其在评估前列腺癌侵袭性方面的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性纳入 2018 年 5 月至 2022 年 9 月本院 2 个医疗中心(渝中院区和江南院区)经组织病理学证实为前列腺癌的成年男性。2 个院区的患者均接受了 3.0T 多参数 MRI 检查,扫描参数相同。患者选择过程如图 1。纳入标准:①前列腺特异性抗原水平升高或直肠超声提示前列腺异常的成年患者;②完成 MRI 后 2 个月内经病理证实的前列腺癌;③MRI 序列包括轴向 T_2WI、DCE、DWI 和后处理得到的 ADC 图。排除标准:①MRI 检查前 6 周进行前列腺穿刺的患者;②MRI 检查前进行前列腺癌手术或治疗的患者;③合并前列腺其他疾病的患者;④多参数 MRI 检查未完成者;⑤图像质量太差,影响诊断者。本研究经重庆医科大学附属第二医院伦理委员会批准(科伦预审第[2019]056 号),并且豁免纸质患者知情同意书签署。

1.2 MRI 图像获取

所有患者的多参数 MRI 检查在 3.0T 磁体设备上进行(Ingenlia CX 3.0T,飞利浦医疗公司或 Prisma,西门子医疗系统有限公司),使用 32 通道或 18 通道的相控阵线圈采集信号。根据国际推荐的扫描参数获取 T_2WI、DCE 和 DWI(表 1),并通过标准的单指数模型计算获得 ADC 图;DCE 序列在第三期扫描时使用高压注射器经肘静脉注射钆双胺(欧乃影 0.1 mmol/kg,GE 药业有限公司),速率 2.5 mL/s,再用 20 mL 生理盐水溶液冲洗管道及静脉。

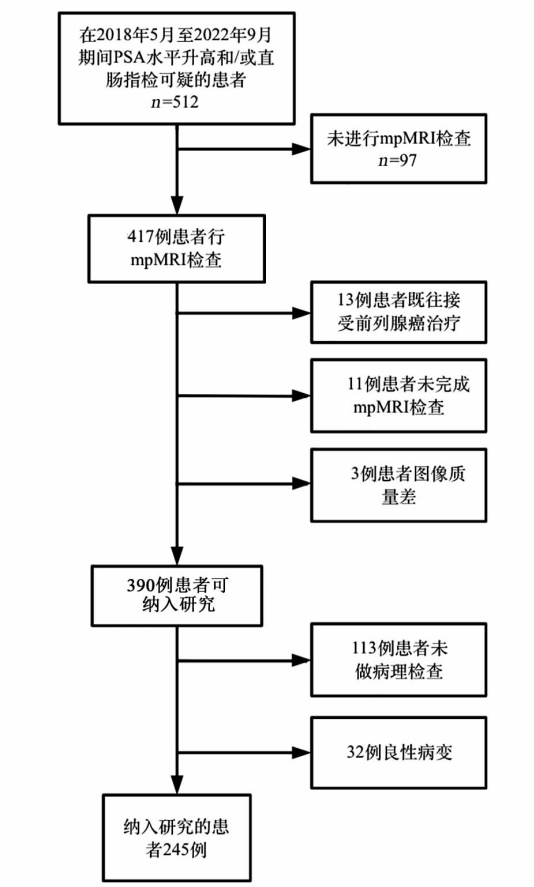


图 1 患者纳入与排除过程

表 1 扫描序列及参数

扫描参数	T_2WI	DCE	DWI
翻转角/°	90	90	90
视野/mm^2	240×240	240×240	300×360
层厚/mm	3	3	3
层距/mm	0.6	1.5	0.6
矩阵	180×159	180×159	120×120
重复时间/ms	3 544	4.6	5 000
回波时间/ms	100	1.42	78
激励次数	1	2	1
是否压脂	否	否	是
b 值/(s/mm^2)	-	-	1 000

1.3 前列腺病理结果获取及侵袭性分组

在接受多参数 MRI 的 1 个月内,所有患者接受了经会阴超声活检或根治性前列腺切除术获得病理标本,由 2 名经验丰富的泌尿病理学专家(5、10 年经验)对病理标本进行检查,确定病灶位置和边界。根据国际泌尿外科病理学会指南[13],记录每位患者的 GS 最高评估类别及其主要和次要模式。在本研究中,GS≤7(3+4)被定义为低侵袭性前列腺癌,GS≥7(4+3)被定义为高侵袭性前列腺癌。

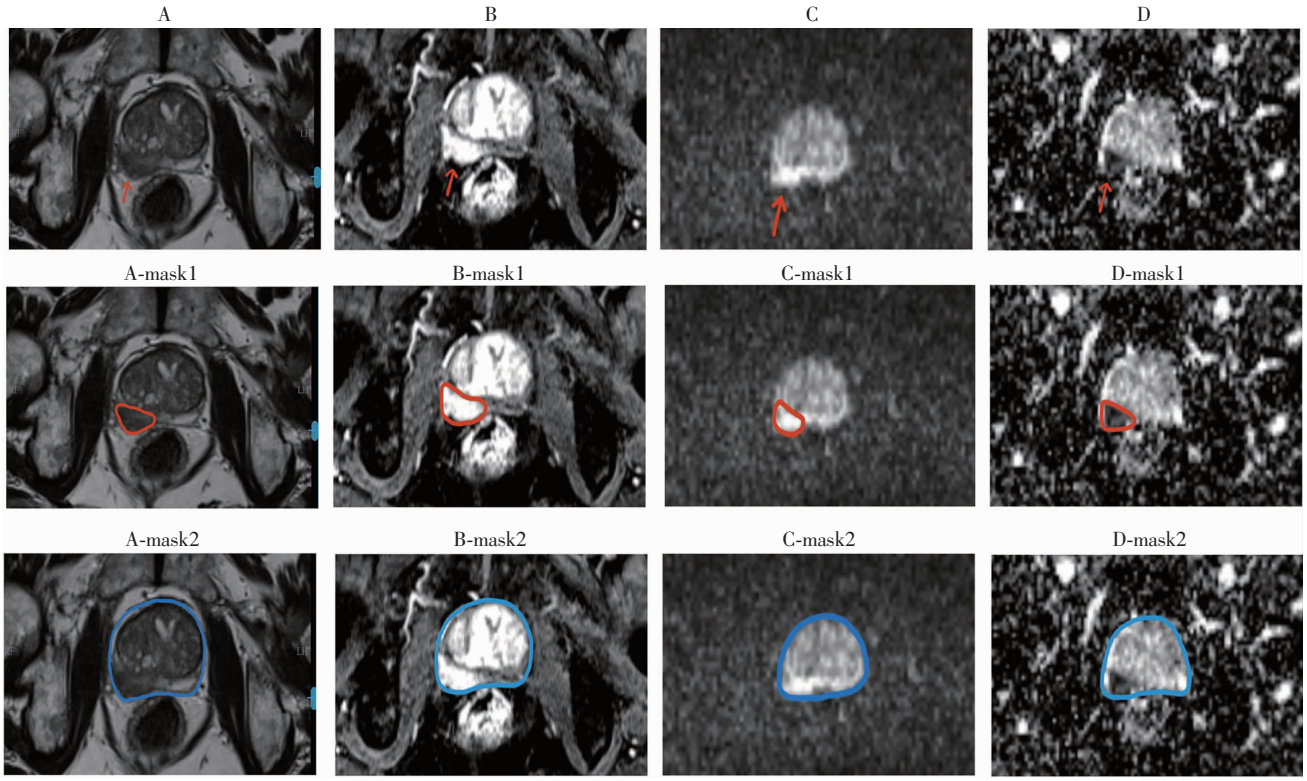
1.4　临床变量的获取

临床变量包括患者年龄、tPSA 水平、fPSA 与 tPSA 比值(F/T)、PSAD 以及肿瘤体积与前列腺体积的比值(TV/PV),均来自患者的医疗记录。tPSA 水平和 fPSA 水平在多参数 MRI 检查前 2 个月内检测。根据 PI-RADS 2.1 的建议,通过手动测量 T_2WI 矢状位图像上前列腺及肿瘤的最大前后径、最大上下径和 T_2WI 横断位图像上前列腺及肿瘤的最大左右径,根据长椭圆公式(体积=最大前后径×最大上下径×最大左右径×0.52)获得前列腺体积和肿瘤体积[6]。通过单变量分析评估与前列腺癌侵袭性明显相关的临床变量,并纳入后续分析。

1.5　前列腺癌影像组学分析

1.5.1　图像分割　　所有患者接受多参数 MRI 检查 3 d 后,由 2 名泌尿生殖方面的放射科医师(5、10 年经验)确定病变的位置,并根据欧洲泌尿协会 2019 更新的 PI-RADS 2.1 评分指南[14]对每例患者进行 PI-RADS 评分,2 名医生对患者的病理结果并不知情。有 6 个月 MRI 诊断经验的研究人员 A 对 2 个感兴趣区域(region of interest,ROI)进行分割。利用 Radcloud 平台(http://radcloud.cn/)上的多种分割工具,研究人员参考患者的影像诊断资料和病理结果,在 T_2WI、DWI 和 ADC 图像上沿着前列腺边缘及肿瘤边缘 2 mm,连续、逐层分割前列腺区域和肿瘤区域(图 2)。分割前列腺区域时,排除周围脂肪、大血管;分割肿瘤时,排除周围器官侵犯、转移淋巴结以及远处转移。对于有多个病变的患者,仅分割 PI-RADS 2.1 评分最高的病变。DCE 图像只在动脉期进行分割。分割由 1 名有 10 年以上经验的医师审核,如果有分歧,则通过协商完成分割。1 个月后,研究人员 A 和 B 随机选择 30 例患者重复分割,分割规则同上,用于组间一致性检验,利用组内相关系数(intraclass correlation coefficient,ICC)评估勾画者内部和勾画者间的一致性,ICC>0.75 则表示一致性良好;同时排除了对分割方式敏感的影像特征,仅 ICC>0.8 的特征用于后续构建影像组学模型。

1.5.2　特征提取与选择　　特征提取是指从 MRI 图像中提取人眼无法识别的特征,可用于提高预测模型的识别能力。特征提取的最后处理步骤是特征计算,其中特征描述符被用来量化 ROI 中的灰色特征[15]。在特征训练集中,在每个序列中提取 1 049 个特征,包括一阶特征、形状特征、纹理特征和高阶特征 4 类。并非所有的特征都有利于模型对前列腺癌侵袭性的评



A~D:原始前列腺 MRI 图像　红色箭头示病灶,T_2 信号低(A),DCE 明显增强(B),扩散明显受限(C:DWI;D:ADC);A-mask1~D-mask1 是在 4 个序列图像上分割的病灶感兴趣区(红色区域);A-mask2~D-mask2 是在 4 个序列上分割的整个前列腺感兴趣区(蓝色区域)

图 2　前列腺右侧外周带 PCa 患者(68 岁,PSA 水平 15 ng/mL)多参数 MRI 图像分割过程

估,有些特征可能会降低模型的预测速度和预测性能,因此需要对提取的特征进行降维筛选。本研究采用多种特征选择方法来确定最佳特征集合。首先,使用StandardScaler 函数对所有影像组学特征进行标准化,然后进行方差阈值分析,保留方差大于 0.8 的特征;其次,使用单变量选择算法,保留 $P<0.05$ 的特征。最后,采用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)算法,通过调整 λ 并进行十折交叉验证,去除冗余的特征,得到特征对应的特征值以及截距。选择最佳特征集构建最终的影像组学模型。

1.5.3 模型建立和列线图 渝中院区的患者按7∶3的比例,采用分层随机采样法分为训练队列、内部验证队列;江南院区的患者作为外部验证队列。采用逻辑回归作为机器学习算法,使用保留的最佳特征集合进行训练,建立 3 种影像组学模型:$Moldel_{TR}$(基于肿瘤区域)、$Model_{PG}$(基于前列腺区域)、$Model_{PG+TR}$(基于前列腺和肿瘤区域)。表现最好的影像组学特征、PI-RADS2.1 评分以及与前列腺癌侵袭性显著相关的临床变量分别作为多元逻辑回归的输入变量,建立多个评估前列腺癌侵袭性的联合模型:影像组学-临床联合模型、影像组学-PIRADS 联合模型、临床-PIRADS 联合模型以及影像组学-PIRADS-临床变量综合模型。根据影像组学评分计算公式得到 Radscore。

$$Radcore = Intercept + \sum_{i=1}^{n} cofficient[i] \times Feature[i]$$

其中 Intercept 和 Feature 是 LASSO 回归中产生的特征对应的截距和特征值,coefficient 是逻辑回归中产生的特征回归系数。结合 Radscore、PI-RADS 2.1 评分和临床变量评分创建列线图,用校正曲线评价列线图的校正效果。为了评估各模型和列线图的临床有效性,通过计算阈值概率范围的净效益,进行决策曲线分析(decision curve analysis,DCA)。为了评估模型和列线图的泛化性能,在内部验证队列和外部验证队列中对各模型和列线图进行验证。

1.6 统计学分析

采用 R 4.0.3 软件和 SPSS 25.0 软件进行分析。应用方差分析(ANOVA)或 Kruskal-Wallis H 检验来评估训练队列和验证队列之间的临床病理数据的统计学差异,其中 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示;计数资料和等级资料以例数表示。采用单因素分析评估临床变量对前列腺癌侵袭性评估的能力,将 $P<0.05$ 的临床变量纳入后续分析。使用 Python 3.7.0、Scikit-learn 包 0.19.2 和 Pyradiomics 包 2.2.0 进行特征的归一化、特征的选择和模型的构建。采用一致性检验来评估特征的重现性和分界线的可靠性。采用 DeLong 检验来分析影像组学-临床联合模型、影像组学-PIRADS 联合模型、临床-PIRADS 联合模型和影像组学-PIRADS-临床综合模型之间 AUC 值的差异是否有统计学有意义。使用多个指标来评价本研究中分类器的性能,包括 ROC、AUC、准确度、灵敏度与特异度等。

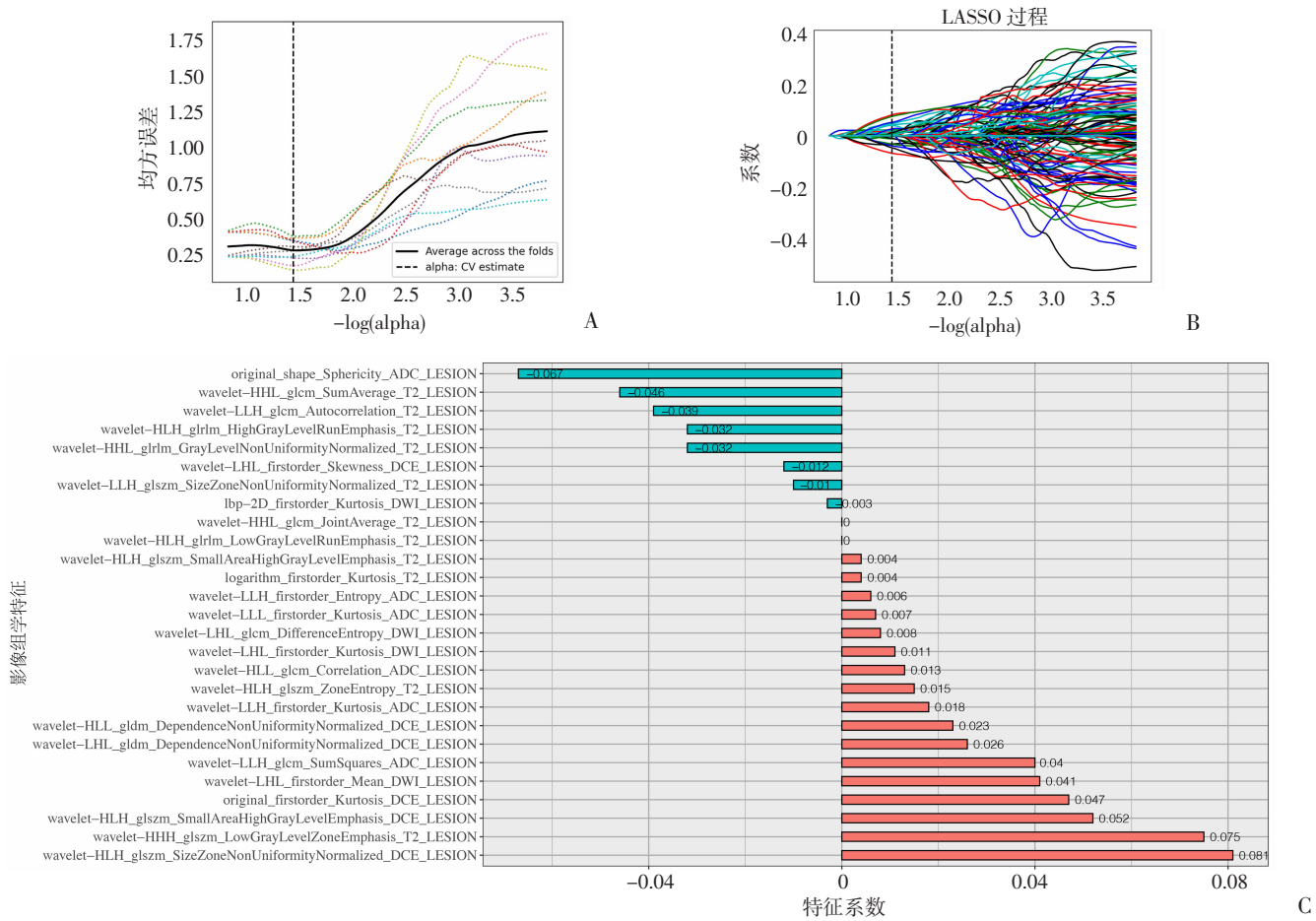
2 结果

2.1 人口统计学和特征选择

本研究共纳入 245 例患者(表 2),来自渝中院区的 123 例患者作为训练队列,53 例患者作为内部验证队列;来自江南院区的 69 例患者作为外部验证队列。在训练队列、内部验证队列和外部验证队列之间,临床病理信息差异无统计学意义。在单因素分析中(表 3),tPSA、PSAD、TV/PV 与前列腺癌侵袭性显著相关($P<0.01$),并纳入后续分析,年龄($P=0.73$)和 fPSA/tPSA($P=0.52$)不纳入后续分析。

表 2 患者队列的人口学和组织病理学特征 [$M(P_{25},P_{75})$,例(%)]

指标	训练队列	内部验证队列	外部验证队列	P 值
年龄/岁	72(68,78)	73(66,79)	72(66,78)	0.80
PSA/(ng/mL)	135(11.4,105.0)	35.7(12.6,93.5)	42.00(11.6,176.5)	0.77
fPSA / PSA	0.08(0.06,0.13)	0.09(0.08,0.14)	0.09(0.07,0.11)	0.42
PSAD/(ng/mL^2)	0.78(0.31,1.55)	0.80(0.22,2.49)	0.88(0.30,3.79)	0.23
病灶体积/前列腺体积	0.13(0.04,0.28)	0.20(0.07,0.47)	0.13(0.05,0.35)	0.16
PI-RADS 2.1 评分				0.65
3	17(13.8)	7(13.2)	6 (8.7)	
4	24(19.5)	8(15.1)	13(18.8)	
5	82(66.7)	38(71.7)	50(72.5)	
Gleason 评分				0.70
≤7(3+4)	52(42.3)	25(47.2)	33(47.8)	
≥7(4+3)	71(57.7)	28(52.8)	36(52.2)	



A:均方误差图;B:回归系数收缩图;C:最佳特征集

图 3 LASSO 算法基于肿瘤区域筛选影像组学特征路径图和保留的最佳特征集

表 3 临床变量的单因素分析[$M(P_{25},P_{75})$]

指标	低侵袭性	高侵袭性	P 值
年龄/岁	72(68.00,77.00)	73(66.00,78.00)	0.731
fPSA/tPSA	0.09(0.07,0.14)	0.08(0.06,0.13)	0.523
tPSA/(ng/mL)	21.95(7.96,48.70)	58.95(23.33,156.00)	<0.001
PSAD/(ng/mL^2)	0.45(0.15,1.03)	1.21(0.49,2.46)	<0.001
TV/PV	0.09(0.03,0.19)	0.23(0.11,0.34)	<0.001

采用 ICC 针对分割结果进行评估,结果显示勾画者内部和勾画者之间的一致性良好(ICC 值均大于 0.75),同时排除对分割方式敏感的影像特征,仅保留 ICC>0.80 的影像特征。每个 ROI 自动提取 1 049 个影像特征,经过 ICC 检验后,基于前列腺区域的特征集合保留 1 213 个特征,基于肿瘤区域的特征集合保留 1 245 个特征,基于前列腺和肿瘤区域的特征集合保留 1 098 个特征。经过多种特征选择方法排除多余和冗余特征后,基于前列腺区域保留 57 个特征;基于肿瘤区域保留 27 个特征;基于前列腺和肿瘤区域保留 65 个特征。图 3 显示基于肿瘤区域的影像特征 LASSO 降维路径图及最佳特征集。

2.2 各模型评估前列腺癌侵袭性的表现

影像组学模型在 3 个队列中均表现出良好的检测性能,训练队列 AUC=0.874~0.919,内部验证队列 AUC=0.743~0.848,外部验证队列 AUC=0.706~0.751,见表 4、图 4。$Model_{PG+TR}$ 在 3 个影像组学模型中表现最好,训练队列 AUC=0.919,内部验证队列 AUC=0.848,外部验证队列 AUC=0.751。因此,$Model_{PG+TR}$ 被确定为评估前列腺癌侵袭性的最佳影像组学模型,该模型的 Radscore 被纳入后续的联合模型及列线图的开发。

所有联合模型在评估前列腺癌侵袭性方面表现良好(影像组学-临床联合模型,AUC=0.919;影像组学-PIRADS 联合模型,AUC=0.921;临床-PIRADS 联合模型,AUC=0.769;影像组学-PIRADS-临床综合模型,AUC=0.954),见表 5、图 5。在所有模型中,影像组学-临床-PIRADS 综合模型显著优于临床-PIRADS 联合模型(P<0.01),但与影像组学-临床联合模型(P=

0.219)和影像组学-PIRADS 联合模型(P=0.238)差异不具有统计学意义。

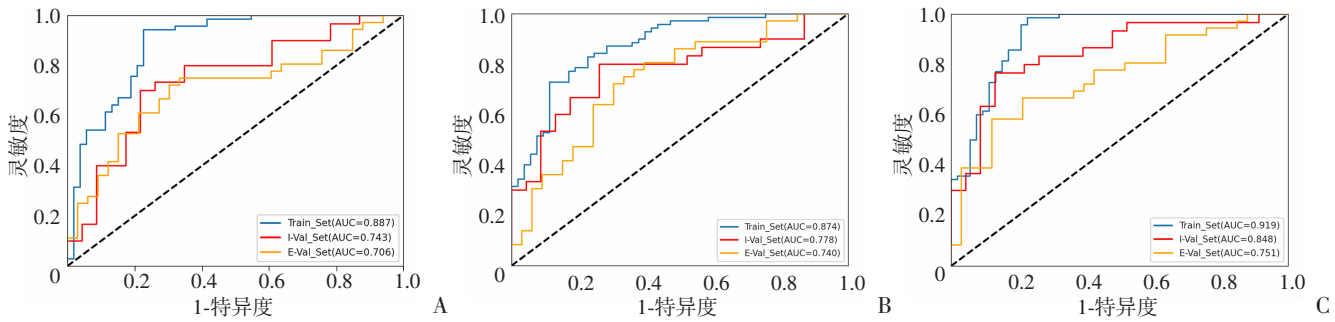
2.3 列线图的实现

采用列线图作为影像组学-PIRADS-临床综合模型的表现形式(图 6)。例如 1 例患者的 Radscore=0.435(分数约为 52.5 分),PSA 水平是 300 ng/mL(分数约为 2.5 分),PSAD 水平为 5.66(分数约为 7.5 分),肿瘤体积与前列腺体积之比是 0.319(分数为 10),PI-RADS 评分是 5 分(分数为 5 分),患者的综合评分为 77.5 分,则该患者为高侵袭性前列腺癌水平的可能性为 93.6%,实际该患者病理结果显示 GS=4+3,为高侵袭性前列腺癌。结合影像组学、临床变量和 PI-RADS 2.1 评分的多预测因子列线图可以个性化预测前列腺癌患者的侵袭性高低的概率。

各模型在训练队列中整体效用的决策曲线分析如图 6 所示。在一定的阈概率范围内,所有模型比全治疗或无治疗方案获得更高的净效益。综合模型和影像组学模型显示净增益较高,阈概率范围较大,且差异无统计学意义。校正曲线显示,预测的侵袭程度概率和观测的侵袭程度概率之间有很好的一致性。

表 4 影像组学模型的预测性能

模型	队列	AUC	准确度	灵敏度	特异度
$Model_{PG}$	训练队列	0.887(0.843~0.941)	0.780	0.771	0.792
	内部验证队列	0.743(0.614~0.840)	0.623	0.467	0.826
	外部验证队列	0.706(0.593~0.803)	0.710	0.750	0.667
$Model_{TR}$	训练队列	0.874(0.829~0.928)	0.797	0.829	0.755
	内部验证队列	0.778(0.657~0.879)	0.717	0.633	0.826
	外部验证队列	0.740(0.644~0.834)	0.696	0.750	0.636
$Model_{PG+TR}$	训练队列	0.919(0.879~0.961)	0.846	0.857	0.830
	内部验证队列	0.848(0.747~0.930)	0.698	0.533	0.913
	外部验证队列	0.751(0.657~0.837)	0.681	0.778	0.576

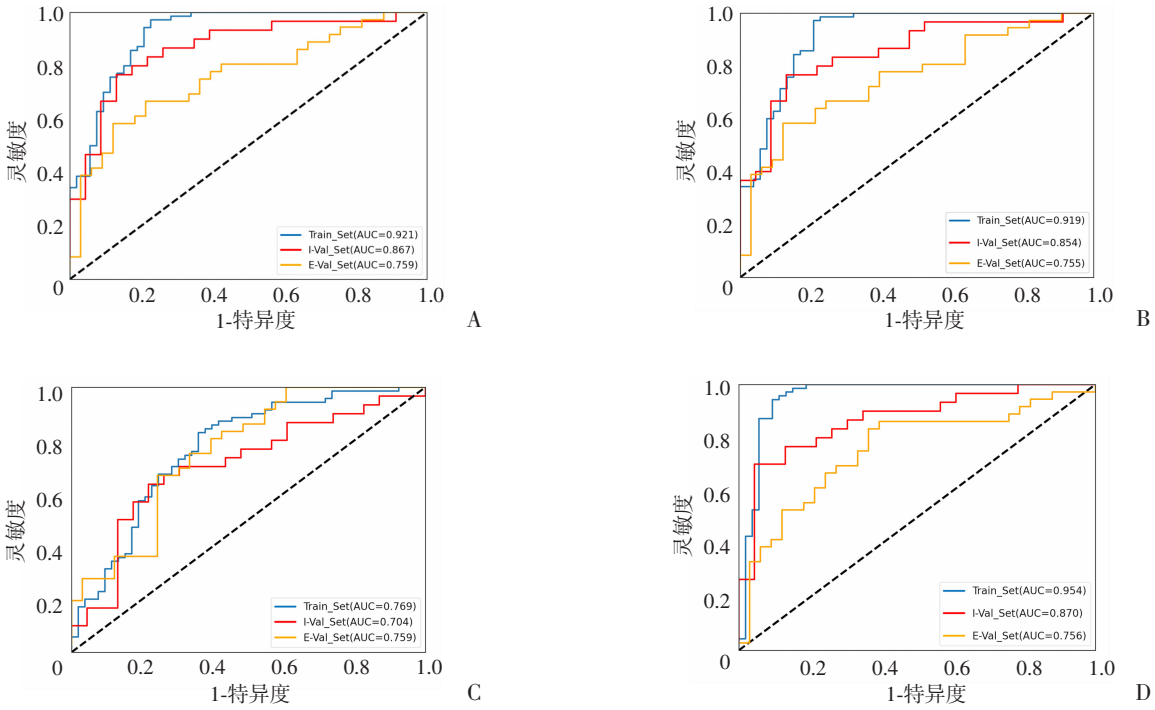


A~C:分别是 $Model_{PG}$、$Model_{TR}$ 和 $Model_{PG+TR}$ 在 3 组队列预测模型的 ROC 曲线

图 4 影像组学模型的性能

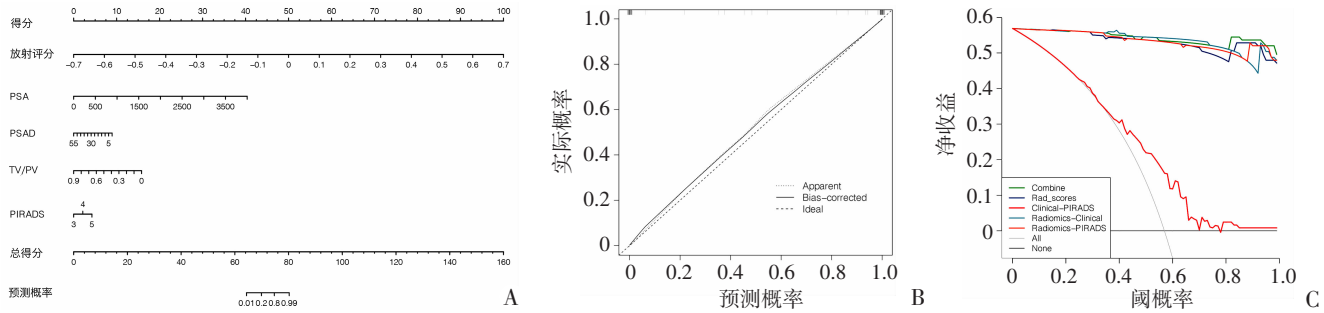
表 5 各联合模型的预测性能

模型	队列	AUC	准确度	灵敏度	特异度
临床-PIRADS 联合模型	训练队列	0.769(0.691~0.841)	0.748	0.843	0.623
	内部验证队列	0.704(0.575~0.817)	0.623	0.867	0.304
	外部验证队列	0.759(0.663~0.851)	0.681	0.889	0.455
影像组学-PIRADS 联合模型	训练队列	0.921(0.882~0.961)	0.846	0.857	0.830
	内部验证队列	0.867(0.772~0.940)	0.698	0.533	0.913
	外部验证队列	0.759(0.665~0.844)	0.696	0.778	0.606
影像组学-临床联合模型	训练队列	0.919(0.878~0.961)	0.837	0.843	0.830
	内部验证队列	0.854(0.755~0.932)	0.698	0.533	0.913
	外部验证队列	0.755(0.662~0.841)	0.681	0.778	0.576
影像组学-PIRADS-临床综合模型	训练队列	0.954(0.914~0.989)	0.919	0.986	0.830
	内部验证队列	0.870(0.777~0.943)	0.792	0.733	0.870
	外部验证队列	0.756(0.661~0.852)	0.681	0.556	0.818



A:影像组学-PIRADS 联合模型;B:影像组学-临床联合模型;C:临床-PIRADS 联合模型;D:影像组学-PIRADS-临床综合模型

图 5 模型在 3 组队列中预测前列腺癌侵袭性的 ROC 曲线



A:多因素逻辑回归构建的列线图;B:校准曲线 对角虚线表示理想模型的完美预测;实线表示影像组学列线图的性能;C:决策曲线 综合模型(影像组学、临床特征和 PI-RADS 评分)和影像组学模型的净增益最高,阈概率范围最大,且差异无统计学意义

图 6 结合影像组学、PI-RADS 2.1 评分和临床变量的列线图、校准曲线图以及决策曲线分析

3 讨论

本研究比较基于多参数 MRI 不同 ROI(前列腺区域、肿瘤区域)的影像组学模型评估前列腺癌侵袭性的价值,并开发结合影像组学、PI-RADS2.1 评分和临床变量的综合模型评估前列腺癌的侵袭性,将列线图作为综合模型的表现形式,与其他联合模型(影像组学-临床联合模型、影像组学-PIRADS 联合模型、临床-PIRADS 联合模型)评估前列腺癌侵袭性的效能进行比较。结合前列腺和肿瘤区域的影像组学模型比仅基于前列腺区域或仅基于肿瘤区域的影像组学模型表现好。在所有模型中,结合影像组学、PI-RADS 2.1 评分和临床变量的综合模型取得了最好的 AUC 值。此外,校准曲线显示出较好的一致性,且综合模型和影像组学模型($Model_{PG+TR}$)在决策曲线上表现出较好的临床获益,可能有助于前列腺癌患者的个体化治疗决策。

基于多参数 MRI 的影像组学模型已被用于前列腺癌的诊断和前列腺癌患者的风险分层。然而,大多数研究仅利用肿瘤区域的信息,而没有利用整个前列腺区域的影像组学特征[16-17]。整个前列腺区域比肿

瘤区域能提供更多的肿瘤微环境信息,对于多发、散在的肿瘤病变提供更多的影像特征[18]。本研究结果显示,在评估前列腺癌侵袭性时,仅基于前列腺区域的影像组学模型(AUC 为 0.874)和仅基于肿瘤区域的影像组学模型(AUC 为 0.887)表现令人满意,但包括前列腺区域和肿瘤区域的模型表现最好(AUC 为 0.919),与文献[10,18]的结果相似。HAN 等[10]研究提示基于整个前列腺的模型(AUC 为 0.710)与基于肿瘤区域的模型(AUC 为 0.731)的表现略有不同,但只研究了整个前列腺的 ADC 图,没有研究前列腺和肿瘤区域结合的模型的表现。CHENG 等[19]的一项基于双参数 MRI 的研究也显示,将整个前列腺区域和肿瘤区域结合的模型(AUC 为 0.865)优于单独基于前列腺的模型(AUC 为 0.800)或单独基于肿瘤区域的模型(AUC 为 0.760)。本研究的 $Model_{PG+TR}$ 在评估前列腺癌侵袭性方面比另外 2 种影像组学模型效能更优越。这可能是因为 $Model_{PG+TR}$(基于肿瘤+前列腺)不仅包含 $Model_{PG}$(基于前列腺)关键的影像学特征也包含 $Model_{TR}$(基于肿瘤区域)关键的影像学特征。与特定病变区域相比,整个前列腺区域包括多种病变信息和瘤周环境,已被报道有助于肿瘤的诊断和预后分析[20]。肿瘤区域的纹理特征与肿瘤的诊断与鉴别、GS 评分密切相关[12,21],而前列腺区域的影像特征可能反映了肿瘤的多灶性、异质性和侵袭性[19,22]。

本研究除了纳入常规的临床变量(PSA、PSAD),还创新性地纳入了肿瘤体积与前列腺体积的比值(TV/PV)作为评估前列腺癌侵袭性的生物指标。以往的研究表明,肿瘤体积与肿瘤风险分级相关,但仍存在争议的地方。有研究报道更大的肿瘤体积代表了前列腺癌更具有侵袭性[23-24]。YE 等[20]的研究发现,肿瘤体积大的前列腺癌患者的腹膜外延伸率、精囊浸润率、手术切缘阳性等病理结果均较肿瘤体积小的前列腺癌患者差,上述病理指标(腹膜外延伸率、精囊浸润率、手术切缘阳性)均与前列腺癌的侵袭程度密切相关。KILIC 等[25]研究结果显示<5 mm 的病变中有 43%存在前列腺癌,而 10~14 mm 组的前列腺癌检出率较<5 mm 组高 22%,表明前列腺肿瘤大小对于预测前列腺癌具有重要意义。有研究报道了前列腺体积和不良病理结果之间的联系[26-27]。而 BRIGANTI 等[28]发现,前列腺体积较小的前列腺癌比前列腺体积大的前列腺癌更具有侵袭性。近年来,肿瘤体积百分比逐渐成为研究的热点。KIM 等[29]的研究表明肿瘤体积百分比(肿瘤体积/前列腺体积×100%)是前列腺癌 GS 升级的独立预测因子。本研究将肿瘤体积和前列腺体积的比值纳入前列腺癌侵袭性评估的研究,结果显示低侵袭性前列腺癌 TV/PV 的中位数为 0.09,高侵袭性前列腺癌 TV/PV 的中位数为 0.23,差异有统计学意义($P<0.001$),但是纳入临床特征(PSA、PSAD、TV/PV)的影像组学-临床联合模型在评估前列腺癌侵袭性的性能并没有得到显著提升,这可能是因为纳入其他临床特征后,评估前列腺癌侵袭性的价值有限,也有可能是因为本研究的样本量较小。

以往的研究表明,影像组学的加入提高了临床变量和(或)PI-RADS 评分对前列腺癌风险评估的效能[30-31],KIM 等[32]在预测临床显著性前列腺癌方面的研究结果显示,加入了影像特征、临床变量以及 PI-RADS 评分的列线图效能(AUC=0.888)明显优于单独的临床变量的预测效能(AUC=0.762)和单独的 PI-RADS 评分的预测性能(AUC=0.824)。与他们的研究结果相似,本研究建立的基于整个前列腺和肿瘤区域的影像组学结合临床特征或 PI-RADS 2.1 评分的联合模型在评估前列腺癌侵袭性方面均优于不加入影像组学的临床-PIRADS 联合模型。然而,根据 DeLong 检验结果显示,综合模型的表现明显优于临床-PIRADS 联合模型($P<0.001$),但与影像组学-临床联合模型($P=0.219$)、影像组学-PIRADS 联合模型($P=0.238$)比较差异无统计学意义。与本研究不同的是,HIREMATH 等[33]结合深度学习、PI-RADS 评分以及临床变量创建的列线图(AUC=0.81)在识别临床显著性前列腺癌方面的表现优于结合了深度学习和 PI-RADS 评分的列线图(AUC=0.76),也优于结合了深度学习和临床变量的列线图(AUC=0.74),且差异有统计学意义($P<0.01$)。这可能是因为本研究样本量较小或者纳入的临床特征与前列腺癌侵袭性的相关性不明显。

一些研究探索了基于多参数 MRI 的前列腺癌诊断和风险评估[34];然而,大多数研究使用来自单一站点的数据和内部验证。在这项研究中,使用来自 2 个不同院区的数据验证本研究的方法,发现本研究的模型在外部验证集中也表现良好。此外,本研究利用影像组学-PIRADS 评分-临床变量开发了一种多预测因子列线图。这个列线图可以估计每个前列腺癌患者侵袭性高低的概率,对临床医生进行个体化预测和早期干预有极大帮助。从校准曲线来看,前列腺癌侵袭性高低估计值与实际临床结果具有良好的一致性。

本研究也存在一些局限性。首先,本研究将 PI-RADS2.1 评分纳入了模型的构建,需要手动阅读或解释 MRI,这可能会导致诊断者之间的变化,但本研究显示包含 PI-RADS2.1 评分的联合模型的 AUC 比没有 PI-RADS2.1 评分的模型增加了 3.5%。其次,本研究

只评估了 mpMRI 上可见的前列腺癌的侵袭性,而忽略了不可见前列腺癌的 mpMRI,后续将进一步研究所有 mpMRI 上可见和不可见前列腺癌的侵袭性。最后,本研究的样本量较小,未来将继续扩充研究的样本量。

总之,本研究构建了一个综合模型,利用多参数 MRI 影像组学结合 PI-RADS2.1 评分和常规临床参数(PSA、PSAD、TV/PV)来评估前列腺癌的侵袭性。研究结果表明,综合模型可以作为前列腺癌患者风险分层的非侵入性诊断辅助,为疾病管理、治疗、预后评估和临床医生决策提供增量信息。

利益冲突声明 全体作者声明无利益冲突

参考文献:

[1] REBELLO R J, OING C, KNUDSEN K E, *et al*. Prostate cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 1-27. DOI: 10.1038/s41572-020-00243-0.

[2] HURWITZ L M, AGALLIU I, ALBANES D, *et al*. Recommended definitions of aggressive prostate cancer for etiologic epidemiologic research[J]. J Natl Cancer Inst, 2021, 113(6): 727-734. DOI: 10.1093/jnci/djaa154.

[3] SCHAEFFER E, SRINIVAS S, ANTONARAKIS E S, *et al*. NCCN guidelines insights: prostate cancer, version 1.2021[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(2): 134-143. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0008.

[4] TURKBEY B, XU S, KRUECKER J, *et al*. Documenting the location of systematic transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: correlation with multi-parametric MRI[J]. Cancer Imaging, 2011, 11(1): 31-36. DOI: 10.1102/1470-7330.2011.0007.

[5] WOO S, SUH C H, KIM S Y, *et al*. Diagnostic performance of prostate imaging reporting and data system version 2 for detection of prostate cancer: a systematic review and diagnostic meta-analysis[J]. Eur Urol, 2017, 72(2): 177-188. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.01.042.

[6] SONN G A, FAN R E, GHANOUNI P, *et al*. Prostate magnetic resonance imaging interpretation varies substantially across radiologists[J]. Eur Urol Focus, 2019, 5(4): 592-599. DOI: 10.1016/j.euf.2017.11.010.

[7] GILLIES R J, KINAHAN P E, HRICAK H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278(2): 563-577. DOI: 10.1148/radiol.2015151169.

[8] KRAFFT S P, RAO A, STINGO F, *et al*. The utility of quantitative CT radiomics features for improved prediction of radiation pneumonitis[J]. Med Phys, 2018, 45(11): 5317-5324. DOI: 10.1002/mp.13150.

[9] 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. DOI: 10.1148/ryct.2020200322.

[10] HAN C, MA S, LIU X, *et al*. Radiomics models based on apparent diffusion coefficient maps for the prediction of high-grade prostate cancer at radical prostatectomy: comparison with preoperative biopsy[J]. J Magn Reson Imaging, 2021, 54(6): 1892-1901. DOI: 10.1002/jmri.27565.

[11] JING G D, XING P Y, LI Z H, *et al*. Prediction of clinically significant prostate cancer with a multimodal MRI-based radiomics nomogram[J]. Front Oncol, 2022, 12: 918830. DOI: 10.3389/fonc.2022.918830.

[12] BERNATZ S, ACKERMANN J, MANDEL P, *et al*. Comparison of machine learning algorithms to predict clinically significant prostate cancer of the peripheral zone with multiparametric MRI using clinical assessment categories and radiomic features[J]. Eur Radiol, 2020, 30(12): 6757-6769. DOI: 10.1007/s00330-020-07064-5.

[13] EGEVAD L, DELAHUNT B, SRIGLEY J R, *et al*. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer: An ISUP consensus on contemporary grading[J]. APMIS, 2016, 124(6): 433-435. DOI: 10.1111/apm.12533.

[14] TURKBEY B, ROSENKRANTZ A B, HAIDER M A, *et al*. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2[J]. Eur Urol, 2019, 76(3): 340-351. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.033.

[15] YANG L, LI M, ZHANG M N, *et al*. Association of prostate zonal volume with location and aggressiveness of clinically significant prostate cancer: A multiparametric MRI study according to PI-RADS version 2.1[J]. Eur J Radiol, 2022, 150:110268. DOI:10.1016/j.ejrad.2022.110268.

[16] ZHANG G M Y, HAN Y Q, WEI J W, *et al*. Radiomics based on MRI as a biomarker to guide therapy by predicting upgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy[J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 52(4): 1239-1248. DOI: 10.1002/jmri.27138.

[17] BLEKER J, KWEE T C, DIERCKX R A J O, *et al*. Multiparametric MRI and auto-fixed volume of interest-based radiomics signature for clinically significant peripheral zone prostate cancer[J]. Eur Radiol, 2020, 30(3): 1313-1324. DOI: 10.1007/s00330-019-06488-y.

[18] GONG L X, XU M, FANG M J, *et al*. The potential of prostate gland radiomic features in identifying the Gleason score[J]. Comput Biol Med, 2022, 144: 105318. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2022.105318.

[19] CHENG X Q, CHEN Y T, XU H, *et al*. Avoiding unnecessary systematic biopsy in clinically significant

prostate cancer: comparison between MRI-based radiomics model and PI-RADS category[J]. J Magn Reson Imaging, 2023, 57(2): 578-586. DOI: 10.1002/jmri.28333.

[20] YE C H, BYUN S S, HONG S K, *et al*. mp74-13 evaluation of the tumor volume from surgical specimens after radical prostatectomy and its clinical impact on the prognosis of patients with localized prostate cancer[J]. J Urol, 2020, 203(Supplement 4): e1136-e1137. DOI: 10.1097/ju.0000000000000960.013.

[21] WU M, KRISHNA S, THORNHILL R E, *et al*. Transition zone prostate cancer: Logistic regression and machine-learning models of quantitative ADC, shape and texture features are highly accurate for diagnosis[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 50(3): 940-950. doi: 10.1002/jmri.26674.

[22] NKETIAH G, ELSCHOT M, KIM E, *et al*. T2-weighted MRI-derived textural features reflect prostate cancer aggressiveness: preliminary results[J]. Eur Radiol, 2017, 27(7): 3050-3059. DOI: 10.1007/s00330-016-4663-1.

[23] HUMPHREY P A. Tumor amount in prostatic tissues in relation to patient outcome and management[J]. Am J Clin Pathol, 2009, 131(1): 7-10. DOI: 10.1309/AJCPAU2KQURY6COY.

[24] EPSTEIN J I. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens[J]. J Urol, 2011, 186(3): 790-797. DOI: 10.1016/j.juro.2011.02.2695.

[25] KILIC M, MADENDERE S, VURAL M, *et al*. The role of the size and number of index lesion in the diagnosis of clinically significant prostate cancer in patients with PI-RADS 4 lesions who underwent in-bore MRI-guided prostate biopsy[J]. World J Urol, 2023, 41(2): 449-454. DOI: 10.1007/s00345-022-04274-y.

[26] FREEDLAND S J, ISAACS W B, PLATZ E A, *et al*. Prostate size and risk of high-grade, advanced prostate cancer and biochemical progression after radical prostatectomy: a search database study[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(30): 7546-7554. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.525.

[27] NEWTON M R, PHILLIPS S, CHANG S S, *et al*. Smaller prostate size predicts high grade prostate cancer at final pathology[J]. J Urol, 2010, 184(3): 930-937. DOI: 10.1016/j.juro.2010.04.082.

[28] BRIGANTI A, CHUN F K H, SUARDI N, *et al*. Prostate volume and adverse prostate cancer features: fact not artifact[J]. Eur J Cancer, 2007, 43(18): 2669-2677. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.09.022.

[29] KIM K H, LIM S K, SHIN T Y, *et al*. Upgrading of Gleason score and prostate volume: a clinicopathological analysis[J]. BJU Int, 2013, 111(8): 1310-1316. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2013.11799.x.

[30] 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, 2020, 12(7): 1767. DOI: 10.3390/cancers12071767.

[31] CHEN T, ZHANG Z Y, TAN S, *et al*. MRI based radiomics compared with the PI-RADS $V_{2.1}$ in the prediction of clinically significant prostate cancer: biparametric vs multiparametric MRI[J]. Front Oncol, 2022, 11:792456. DOI: 10.3389/fonc.2021.792456.

[32] KIM M J, PARK S Y. Biparametric magnetic resonance imaging-derived nomogram to detect clinically significant prostate cancer by targeted biopsy for index lesion[J]. J Magn Reson Imaging, 2022, 55(4): 1226-1233. DOI: 10.1002/jmri.27841.

[33] HIREMATH A, SHIRADKAR R, FU P F, *et al*. An integrated nomogram combining deep learning, Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) scoring, and clinical variables for identification of clinically significant prostate cancer on biparametric MRI: a retrospective multicentre study[J]. Lancet Digit Health, 2021, 3(7): e445-e454. DOI: 10.1016/S2589-7500(21)00082-0.

[34] LIU B, CHENG J, GUO D J, *et al*. Prediction of prostate cancer aggressiveness with a combination of radiomics and machine learning-based analysis of dynamic contrast-enhanced MRI[J]. Clin Radiol, 2019, 74(11): 896.e1-896.e8. DOI: 10.1016/j.crad.2019.07.011.

(收稿:2023-07-08;修回:2023-09-04)

(编辑 汪勤俭)