

Enhanced CT radiomics nomogram for predicting muscular infiltration of bladder urothelial carcinoma

LU Liang^{1*}, XU Yuan², YUAN Weibiao¹, LU Dajun¹

(1. Department of Imaging, Jianhu People's Hospital Affiliated to Nantong University, Yancheng 224700, China; 2. Department of Imaging, Yancheng First People's Hospital, Yancheng 224006, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the feasibility of enhanced CT radiomics nomogram for predicting muscular infiltration of bladder urothelial carcinoma. **Methods** A total of 91 patients with bladder urothelial carcinoma were enrolled. According to postoperation pathological results, the patients were divided into non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) group ($n=51$) and muscle invasive bladder cancer (MIBC) group ($n=40$), and CT features were compared between groups. Texture parameters were extracted with Mazda software, while feature parameters were extracted with Lasso algorithm. The Logistic regression radiomics nomogram was constructed combining with ten-fold cross validation. The receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn, and the area under the curves (AUC) was calculated to evaluate the efficacy of the nomogram for predicting muscular infiltration of bladder urothelial carcinoma. **Results** Among CT features, irregular morphology was more common in MIBC group than in NMIBC group. Significant differences of morphological characteristics were found between groups ($P<0.05$). The AUC, specificity and sensitivity of Logistic regression radiomics nomogram for predicting muscular infiltration was 0.881, 76.5% and 87.5%, respectively. The risk factors included $S(3,3)$ SumAverg and $S(4,-4)$ InvDfMom in arterial phase, and $S(3,-3)$ DifEntrp and Perc.90% in venous phase. **Conclusion** Enhanced CT radiomics nomogram was helpful for preoperative prediction of muscular infiltration of bladder urothelial carcinoma.

[Keywords] bladder neoplasm; carcinoma, transitional cell; tomography, X-ray computed; radiomics

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.07.022

增强 CT 影像组学列线图预测膀胱尿路上皮癌肌层浸润

陆亮^{1*}, 徐圆², 袁为标¹, 陆大军¹

(1. 南通大学附属建湖人民医院影像科, 江苏盐城 224700; 2. 盐城市第一人民医院影像科, 江苏盐城 224006)

[摘要] **目的** 评价增强 CT 影像组学列线图预测膀胱尿路上皮癌肌层浸润的可行性。**方法** 纳入 91 例膀胱尿路上皮癌患者, 根据手术病理结果分为非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)组($n=51$)和肌层浸润性膀胱癌(MIBC)组($n=40$), 比较组间 CT 特征差异。利用 Mazda 软件提取病变纹理参数, 以 Lasso 算法筛选, 联合十折交叉验证构建 Logistic 回归影像组学列线图。绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 计算曲线下面积(AUC), 评估列线图预测膀胱尿路上皮癌肌层浸润的效能。**结果** CT 形态不规则多见于 MIBC 组, NMIBC 组与 MIBC 组肿瘤 CT 形态特征差异具有统计学意义($P<0.05$)。

[第一作者] 陆亮(1986—), 男, 江苏盐城人, 本科, 主治医师。研究方向: 腹部放射诊断。

[通信作者] 陆亮, 南通大学附属建湖人民医院影像科, 224700。E-mail: xy86463106@sina.com

[收稿日期] 2020-07-27 **[修回日期]** 2021-04-18

Logistic 回归组学列线图预测肌层浸润 AUC 为 0.881, 特异度为 76.5%, 敏感度 87.5%, 危险因素包括动脉期 S(3,3) SumAverg、S(4,-4) InvDfMom 及静脉期 S(3,-3) DifEntrp、Perc. 90%。结论 增强 CT 影像组学列线图有助于术前预测膀胱尿路上皮癌肌层浸润。

[关键词] 膀胱肿瘤; 癌, 移行细胞; 体层摄影术, X 线计算机; 影像组学

[中图分类号] R737.14; R814.42 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2021)07-1059-05

膀胱癌起源于膀胱尿路上皮, 是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一, 其中≤T1 期为非肌层浸润性膀胱癌 (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC), 可行经尿道电切术进行治疗; ≥T2 期为肌层浸润性膀胱癌 (muscle invasive bladder cancer, MIBC), 具有明显肿瘤异质性及早期转移倾向^[1], 需行根治性切除术或联合放射、化学治疗等^[2]。目前评价膀胱癌肌层浸润主要依靠膀胱镜检查, 但有创, 存在尿道感染及损伤风险, 且局部取材易致低估, 并难以检测远处转移^[3]。既往研究^[4]表明, MRI 影像组学评估膀胱癌肌层浸润效能良好, 但相关研究尚少。本研究评价增强 CT 影像组学列线图预测膀胱尿路上皮癌肌层浸润的可行性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2015 年 9 月—2019 年 11 月 91 例于南通大学附属建湖人民医院经手术病理证实为膀胱尿路上皮癌患者, 男 84 例, 女 7 例; 年龄 41~83 岁, 平均(64.3±8.1)岁; 其中 60 例接受经尿道膀胱肿瘤切除术, 31 例接受腹腔镜膀胱根治性切除术。纳入标准: ①术前 1 周内接受盆腔增强 CT 检查; ②病灶长径>3 mm。排除因膀胱充盈不佳而部分病灶边界显示不清, 或其他原因导致 CT 图像质量不佳者。根据病理结果分为 NMIBC 组 (n=51) 及 MIBC 组 (n=40)。检查前患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 GE LightSpeed VCT CT99 64 排螺旋 CT/GE Discovery 750 HD CT 仪。嘱患者检查前禁食、禁水 6~8 h, 扫描前 30 min 饮水 1 000 ml, 之后仰卧于检查床, 接受轴位盆腔 CT 扫描, 参数: 管电压 120 kV, 电流 300 mA, 层厚和层间隔均为 1.5 mm, 螺距 0.8 mm, 扫描范围为髌骨嵴水平至耻骨联合下缘水平。完成平扫后经肘静脉以 3 ml/L 流率注射 80~100 ml 碘海

醇(350 mgI/ml), 于注射对比剂开始后 25~40 s、55~60 s 采集盆腔轴位增强 CT 动脉期和静脉期图像。

1.3 图像分析 将增强 CT 图像以“. BMP”格式导出, 保持其窗宽、窗位一致, 采用 μ±3σ 法行图像灰阶校正。由 2 名未知病理结果的具有 5 年以上工作经验的影像科医师参照文献^[5]方法观察病变 CT 特征, 包括病灶数量、形态、基底及最长径范围, 遇有分歧时经协商达成共识; 采用 Mazda 软件于动脉期及静脉期图像上勾画病灶 ROI(图 1), 生成 6 类纹理参数, 即直方图、灰度共生矩阵、游程矩阵、梯度直方图、自回归方程及小波转换参数。采用组内相关性系数 (intra-class correlation efficient, ICC) 评价 2 名医师提取参数的一致性, 纳入 ICC>0.75 参数, 并计算均值。在 R 语言中应用“glmnet”包 Lasso(least absolute shrinkage and selection operator)算法将特征参数降维。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件及 R 语言对纹理参数行 Z-Score 标准化。以频数表示计数资料, 采用 χ² 检验比较组间 CT 特征差异, P<0.05 为差异有统计学意义。将差异有统计学意义的 CT 特征及纹理参数纳入二元 Logistic 回归分析, 以最大局部似然为基础似然比概率检验, 向前逐步选择自变量进行回归建模, OR>1 提示正相关, OR<1 提示负相关。在 R 语言中基于 Logistic 回归危险因素绘制列

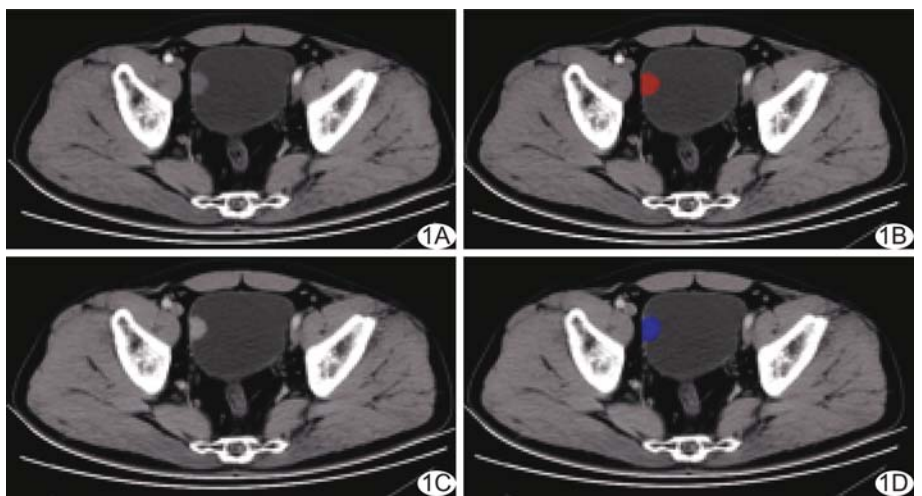


图 1 患者男, 65 岁, 膀胱壁右侧 MIBC A、B. 于轴位动脉期增强 CT 图像上勾画病灶 ROI(红色); C、D. 于轴位静脉期增强 CT 图像上勾画病灶 ROI(蓝色)

线图,以“caret”包行 10 次十折交叉验证。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC),以 10 次测试结果的均值评估列线图预测膀胱尿路上皮癌肌层浸润的效能。采用 Delong 检验比较各参数预测效能间差异。以自举验证方式(1 000 次 Bootstrapping 抽样)绘制校准曲线评价模型的校准精度,以决策曲线量化列线图预测膀胱癌肌层浸润的净效益,评估其临床实用性。

2 结果

2.1 CT 特征及纹理参数 2 组病灶 CT 形态差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。共自动、静脉期图像中生成 588 个纹理参数,493 个 ICC > 0.75,以 Lasso 算法从中选出 13 个(图 2),其中 9 个纹理参数组间差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。

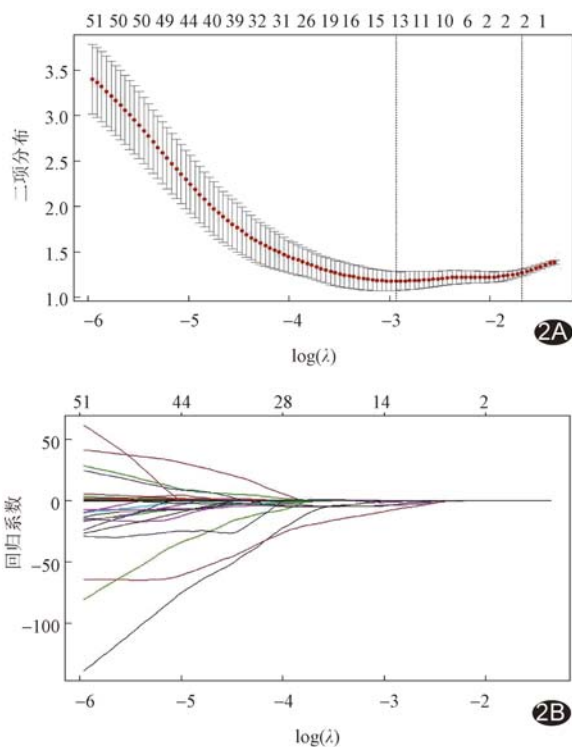


图 2 二元 Logistic 回归模型选择纹理特征 A. Lasso 回归交叉验证图; B. Lasso 回归系数分布图

2.2 多因素分析 对上述 9 个特征纹理参数及 1 个病灶 CT 形态特征为变量行 Logistic 回归分析,其中动脉期 S(4,-4)InvDfMom 及静脉期 S(3,-3)DifEntrp 为正相关危险因素,而动脉期 S(3,3)SumAverg 及静脉期 Perc. 90% 为负相关危险因素,见表 2。

表 1 膀胱尿路上皮癌增强 CT 特征(例)

组别	数量		形态		基底		最大径	
	单发	多发	规则	不规则	窄基底	宽基底	<3 cm	≥3 cm
NMIBC 性(n=51)	46	5	12	39	8	43	19	32
MIBC 性(n=40)	34	6	3	37	2	38	11	29
χ^2 值	0.570		4.184		2.617		0.965	
P 值	0.450		0.041		0.106		0.326	

表 2 膀胱尿路上皮癌肌层浸润多因素

Logistic 回归分析

危险因素	OR(95%CI)	P 值
动脉期 S(3,3)SumAverg	0.272(0.125,0.591)	0.001
动脉期 S(4,-4)InvDfMom	2.056(1.046,4.041)	0.037
静脉期 S(3,-3)DifEntrp	2.990(1.392,6.424)	0.005
静脉期 Perc. 90%	0.406(0.197,0.836)	0.014

2.3 预测效能 动脉期 S(4,-4)InvDfMom、S(3,-3)DifEntrp 及静脉期 S(3,3)SumAverg、Perc. 90% 预测膀胱尿路上皮癌肌层浸润的效能,见表 3,不同期相参数之预测效能差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。以动、静脉期 4 个参数预测肌层浸润的 AUC 为 0.881,特异度为 76.5%,敏感度为 87.5%(图 3);构建影像组学列线图(图 4)将 4 个变量分值相加,将分值定位于总得分轴并投射到膀胱癌肌层浸润概率轴,得出肌层浸润概率。校准曲线可见预测曲线较贴近理想标准曲线,即模型校准精度良好(图 5)。决策曲线显示,在一定风险阈值范围内,增强 CT 影像组学列线图净收益最高(图 6)。

表 3 影像组学参数预测膀胱尿路上皮癌肌层浸润的效能

参数期相	AUC	特异度	敏感度	P 值
动脉期	0.839	70.6%	89.4%	<0.01
静脉期	0.866	79.8%	83.5%	0.04
动、静脉期	0.881	76.5%	87.5%	0.03

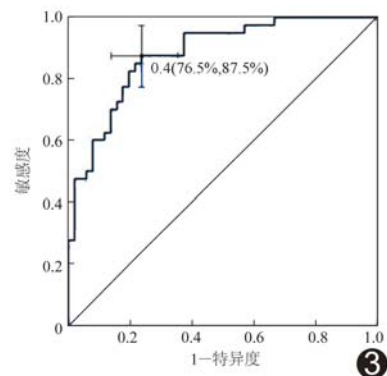


图 3 CT 影像组学动、静脉期参数预测膀胱尿路上皮癌肌层浸润的 ROC 曲线

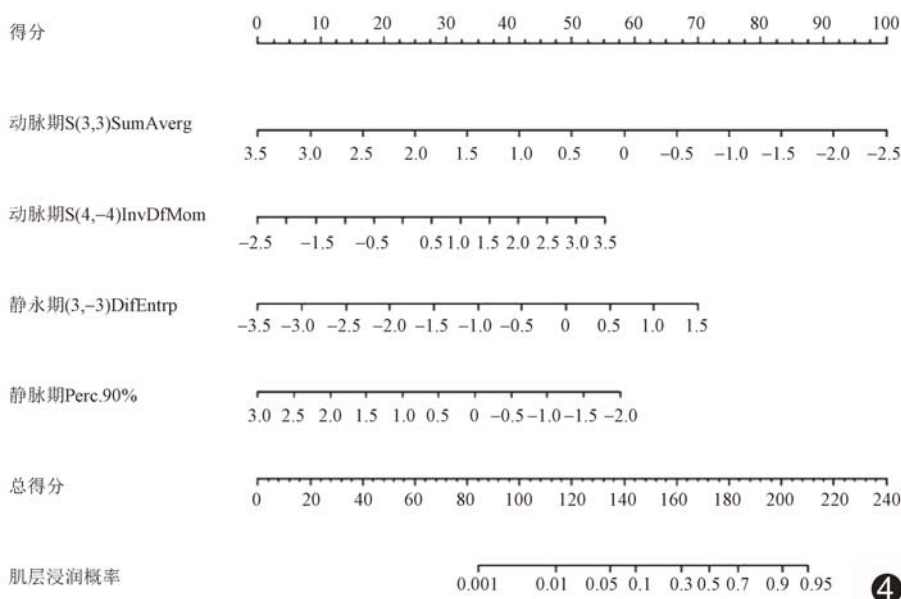


图 4 影像组学列线图

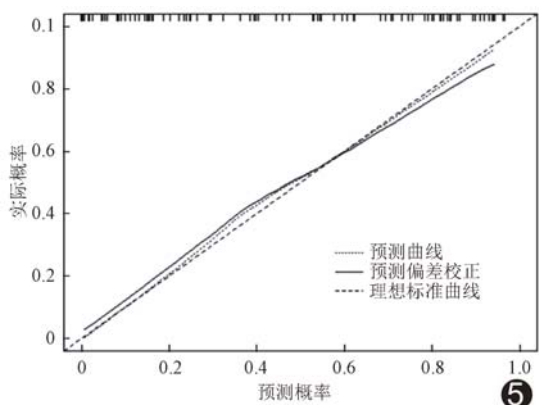


图 5 CT 影像组学列线图校准曲线图

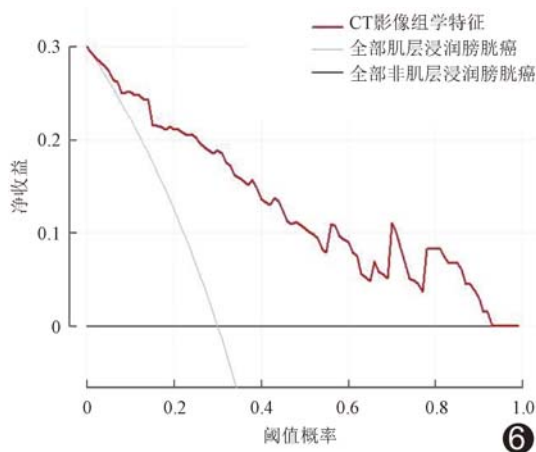


图 6 CT 影像组学决策曲线图

3 讨论

肿瘤异质性与细胞异常增殖、坏死、纤维化、血管

生成和特异性受体等组织生物学特征密切相关^[5]。从医学影像中提取的纹理特征可反映肿瘤潜在空间异质性和时间异质性,为鉴别肌肉侵袭、病理分级^[6]和评估预后等提供有效信息^[4]。

本研究基于影像组学绘制列线图,用于术前评估膀胱癌肌层浸润,发现 CT 特征中的病灶形态不规则多见于 MIBC 组,与马中正等^[5]的结果相似。列线图危险因素包括 SumAverg、InvDfMom、DifEntrp 及 Perc. 90%,前三者是灰度共生矩阵参数,后者是直方图参数。SumAverg、InvDfMom 及 DifEntrp 分别反映图像整体明暗程度、局部纹理变化的同质性及纹理分布的随机性;

Perc. 90%则反映直方图某一区域内灰度值分布范围。随 InvDfMom 及 DifEntrp 值加大,膀胱癌肌层浸润风险增高;SumAverg 及 Perc. 90%则与之相反,即肌层浸润组病灶异质性更加显著,CT 图像中纹理分布更加复杂,但局部纹理变化较小,灰度亮度低于 NMIBC 组。列线图可将抽象的回归模型转变为可视化图形^[7]。宁培钢等^[8]发现影像组学列线图用于肿瘤病理分级、淋巴结转移^[9]及预后评估^[10]具有良好表现。本研究根据动、静脉期参数预测肌层浸润的 AUC 达 0.881,诊断效能较高;列线图校准曲线及决策曲线表现出良好的校准精度及实用性。

MRI 具有较高的软组织分辨率,可清晰显示肿瘤与肌层的关系^[11]。朱丽娜等^[12]报道,MR T2WI 预测膀胱癌肌层浸润的准确率为 67%,联合弥散加权成像时可达 88%。XU 等^[4]基于 T2WI 影像组学预测肌层浸润的 AUC 达 0.861。CT 软组织分辨率不及 MRI,但临床应用广泛,成本亦低于 MRI,其潜在临床价值不容忽视;而本研究所建模型的诊断效能与多参数 MRI 及 MRI 影像组学相当。常规 CT 分期诊断 T3 期及以上膀胱癌的准确率可达 100%,但肿瘤伴慢性炎症时,判断病灶侵及肌层和浸润深度存在一定难度^[12],借助列线图辅助诊断可提高准确率。因此,考虑成本与效益,应利用 CT 影像组学的潜在价值,通过可视化列线图充分发挥其与多参数 MRI 相当的诊断效能。

目前影像组学尚处于探索阶段,其实际应用仍面临重重障碍,如图像获取和重建、提取纹理参数的可重复性^[13]以及软、硬件差异等^[14],且分类器算法及统计处理等仍需持续优化。本研究样本量略有不足,为此进行了 10 次十折交叉验证,通过反复验证及损失函数充分利用样本,避免过拟合,得到了较好的诊断模型,并自举验证方式以 1 000 次 Bootstrapping 抽样验证了模型的预测精度较好。

总之,本研究基于增强 CT 影像组学构建的影像组学列线图术前预测膀胱癌肌层浸润具有较高效能,有助于避免膀胱镜检查导致的尿道损伤及感染风险。本研究的局限性:①部分入组患者接受经尿道膀胱癌切除术,可能低估肿瘤 T 分期;②手动勾画病灶二维 ROI 可能存在误差,后续将结合半自动等方法加以完善。

[参考文献]

- [1] 曹煜东, 杜鹏. 肌层浸润性膀胱癌分子分型的研究进展[J]. 中华泌尿外科杂志, 2019, 40(6): 477-480.
- [2] FLAIG T W, SPIESS P E, AGARWAL N, et al. NCCN guidelines insights: Bladder cancer, version 5. 2018 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(9): 1041-1053.
- [3] 杨志刚, 胡江, 刘和, 等. 膀胱癌术前活检较术后病理分级低估的临床分析[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(1): 105-106.
- [4] XU X, LIU Y, ZHANG X, et al. Preoperative prediction of muscular invasiveness of bladder cancer with radiomic features on conventional MRI and its high-order derivative maps [J]. Abdom Radiol (NY), 2017, 42(7): 1896-1905.
- [5] 钟睿, 李慧, 张爽, 等. 如何认识和处理肿瘤异质性[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(9): 712-718.
- [6] 徐圆, 段钰, 吴晶涛, 等. 基于 CT 增强扫描的纹理分析技术鉴别肾脏透明细胞癌恶性程度的可行性研究 [J]. 临床放射学杂志, 2019, 38(9): 1693-1697.
- [7] 舒震宇, 方松华, 邵园, 等. 基于 T2WI 图像的影像组学列线图预测直肠癌同步肝转移的价值 [J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(3): 205-211.
- [8] 宁培钢, 高飞, 海金金, 等. 基于增强 CT 放射组学预测肝细胞肝癌病理分级 [J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(7): 1051-1056.
- [9] 李梦蕾, 张敬, 淡一波, 等. 术前预测结直肠癌淋巴结转移的临床-影像组学列线图的建立和验证 [J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(1): 49-56.
- [10] 李齐英, 张广风, 王欣如, 等. 影像组学在胃癌中的研究进展 [J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(2): 286-289.
- [11] 朱丽娜, 李飞宇. MRI 评估膀胱癌 T 分期及预测其组织学分级的探讨 [J]. 放射学实践, 2017, 32(10): 1075-1078.
- [12] 王艳春, 胡道予, 李震. 膀胱癌 T 分期: CT 和 MR 应用探讨 [J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2014, 6(5): 257-260.
- [13] PARK C M. Can artificial intelligence fix the reproducibility problem of radiomics? [J]. Radiology, 2019, 292(2): 374-375.
- [14] STEIGER P, SOOD R. How can radiomics be consistently applied across imagers and institutions? [J]. Radiology, 2019, 291(1): 60-61.