

Nomogram based on clinical, MR T2WI and apparent diffusion coefficient map radiomics features for predicting bone metastasis of incipient prostate cancer

JI Jianzhi¹, ZHANG Qian¹, NIU Meng², GUO Shunlin^{2*}, ZHAI Yanan²

(1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

2. Department of Radiology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the value construct of a nomogram based on clinical, MR T2WI and apparent diffusion coefficient (ADC) map radiomics features for predicting bone metastasis of incipient prostate cancer. **Methods** Data of 110 patients with incipient prostate cancer confirmed by pathology who underwent prostate MR examinations were retrospectively analyzed. The patients were divided into bone metastasis group ($n=50$) and non-bone metastasis group ($n=60$) according to ⁹⁹Tc^m-methylene diphosphonate whole body skeletal imaging. Totally 1 702 radiomics features were extracted from T2WI ($n=851$) and ADC ($n=851$) maps, and the optimal features were selected to calculate the radiomics score and establish a radiomics model. Univariate and multivariate logistic regression analysis were used to screen the independent clinical risk factors of bone metastasis of incipient prostate cancer, and a clinical model was established. Then a combined model based on the independent clinical risk factors and radiomics score was constructed, and a nomogram was drawn to visualize the combined model. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the efficacy of each model for predicting bone metastasis in incipient prostate cancer, and the value of the combined model was explored with decision curve analysis (DCA). **Results** Eleven optimal radiomics features were selected based on T2WI and ADC maps to establish a radiomics model, with the area under the curve (AUC) for predicting bone metastasis of incipient prostate cancer of 0.82. The total prostate specific antigen, alkaline phosphatase and N stage were all independent clinical risk factors of bone metastasis of incipient prostate cancer (all $P<0.05$), and AUC of the clinical model was 0.93. AUC of combined model (0.96) was higher than that of clinical model ($Z = -2.066$, $P = 0.039$) and radiomics model ($Z = -3.451$, $P < 0.001$). The combined model had greater clinical net benefit than the clinical model at the threshold probability of 0–0.98. **Conclusion** Nomogram based on clinical data, MR T2WI and ADC map radiomics features could effectively predict bone metastasis of incipient prostate cancer.

[Keywords] prostatic neoplasms; neoplasm metastasis; bone and bones; magnetic resonance imaging; radiomics; nomogram

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2022.07.020

[第一作者] 姬健智(1995—),男,安徽亳州人,在读硕士。研究方向:泌尿生殖系统影像学诊断。E-mail: 1476034139@qq.com

[通信作者] 郭顺林,兰州大学第一医院放射科,730000。E-mail: guoshunlin@msn.com

[收稿日期] 2022-02-23

[修回日期] 2022-05-01

联合临床、MR T2WI 及表观弥散系数图影像组学特征列线图预测初发前列腺癌骨转移

姬健智¹, 张倩¹, 牛猛², 郭顺林^{2*}, 翟亚楠²

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院放射科, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] **目的** 评估基于临床、MR T2WI 及表观弥散系数(ADC)图影像组学特征构建的联合模型列线图预测初发前列腺癌骨转移的价值。**方法** 回顾性分析 110 例接受前列腺 MR 检查且经病理证实的初发前列腺癌患者, 根据⁹⁹Tc^m 亚甲基二磷酸盐(⁹⁹Tc^m-MDP)全身骨显像分为骨转移组($n=50$)和无骨转移组($n=60$)。基于 T2WI 及 ADC 图各提取 851 个、共 1 702 个影像组学特征, 筛选最佳特征, 计算影像组学评分并建立影像组学模型。应用单因素和多因素 logistic 回归分析筛选初发前列腺癌骨转移的临床相关独立危险因素, 建立临床模型, 并构建临床独立危险因素联合影像组学评分联合模型, 绘制列线图将之可视化。以受试者工作特征(ROC)曲线评估各模型预测初发前列腺癌骨转移的效能, 以决策曲线分析(DCA)评价联合模型的价值。**结果** 最终选出 11 个最佳影像组学特征, 以之建立的影像组学模型预测初发前列腺癌骨转移的曲线下面积(AUC)为 0.82。总前列腺特异性抗原、碱性磷酸酶和 N 分期是初发前列腺癌骨转移的临床独立危险因素(P 均 <0.05), 以之构建的临床模型的 AUC 为 0.93。联合模型的 AUC(0.96)高于临床模型($Z=-2.066$, $P=0.039$)和影像组学模型($Z=-3.451$, $P<0.001$)。联合模型在阈值概率 0~0.98 时的临床净获益大于临床模型。**结论** 基于临床联合 T2WI 及 ADC 图影像组学特征的列线图可有效预测初发前列腺癌骨转移。

[关键词] 前列腺肿瘤; 肿瘤转移; 骨和骨组织; 磁共振成像; 影像组学; 列线图

[中图分类号] R737.25; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2022)07-1050-06

前列腺癌易发生骨转移。⁹⁹Tc^m 亚甲基二磷酸盐(⁹⁹Tc^m-methylene diphosphonate, ⁹⁹Tc^m-MDP)全身骨显像是检查骨转移癌的常用方法^[1], 敏感度高而特异度低^[2]; 而常规骨显像并非适用于所有初诊前列腺癌患者^[1]。2014 版《中国前列腺癌诊断治疗指南》建议对初诊前列腺癌患者行⁹⁹Tc^m-MDP 骨扫描, 但对其是否应作为所有初诊前列腺癌患者的常规检查仍存在争议^[3]。本研究基于临床联合 T2WI 及表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)图影像组学特征建立联合模型列线图, 观察其预测初诊前列腺癌骨转移的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2017 年 1 月—2022 年 1 月 110 例于兰州大学第一医院接受前列腺 MR 检查、且经病理证实的初发前列腺癌患者, 年龄 50~84 岁、平均(68.7±7.2)岁; 根据⁹⁹Tc^m-MDP 骨显像分为骨转移组($n=50$)和无骨转移组($n=60$); MR 检查前均未接受组织穿刺活检或手术; ⁹⁹Tc^m-MDP 骨显像与 MR 检查间隔 ≤ 14 天^[4], 且临床及影像学资料完整。排除标准: ①前列腺手术、放射化学治疗、激素治疗和靶向治疗史; ②无法确定骨转移癌来源; ③合并其他骨损伤或骨代谢病; ④图像质量差; ⑤病灶过小或边界不清。

110 例中, 腺泡腺癌 69 例、腺癌 41 例; T 分期结果为 48 例 T2、24 例 T3 及 38 例 T4; N 分期结果为 64 例 N0、46 例 N1 分期; 前列腺癌 Gleason 评分 5~10 分, 中位评分 9 分, 其中 4 例 Gleason 评分 ≤ 6 分、23 例为 7 分、83 例 ≥ 8 分; 总前列腺特异性抗原(total prostate specific antigen, tPSA) 3.36~100.00 ng/ml(参照文献^[5], 将 tPSA >100 ng/ml 视为 100 ng/ml), 中位 tPSA 为 55.26 ng/ml; 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) 39~4 189 U/L, 中位 ALP 为 90 U/L, 其中 78 例 ALP <121 U/L、32 例 ALP ≥ 121 U/L; 血钙 1.45~2.83 mmol/L, 中位血钙 2.22 mmol/L; 血磷 0.63~1.67 mmol/L, 中位血磷 1.09 mmol/L。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Magnetom Skyra 3.0T MR 仪、腹部相控阵线圈采集前列腺 MRI。嘱患者仰卧, 头先进, 采集轴位 T2WI, TR 6 580 ms, TE 99 ms, 层厚 3 mm, 层间距 0.8 mm, 矩阵 256×100, FOV 200 mm×100 mm; 行轴位弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI), TR 4 700 ms, TE 88 ms, 层厚 3 mm, 层间距 0.8 mm, FOV 200 mm×90 mm, $b=0, 800, 1 400, 3 000$ s/mm²。

1.3 提取及筛选影像组学特征 由 2 名具有 10 年以上影像学诊断经验、不知晓骨显像结果的副主任医师, 参考病理所见肿瘤区域, 结合 DWI, 以 3D Slicer 软件

(版本 4.10.2, <http://www.slicer.org>) 于轴位 T2WI 和软件自动获得的 ADC 图上逐层手动勾画病灶 ROI (图 1), 存在多发病灶时, 根据病理结果勾画 Gleason 评分最高者; 意见发生分歧时经讨论达成一致。

将病灶 ROI 导入 3D Slicer 软件, 基于 T2WI 和 ADC 图分别提取 851 个影像组学特征, 包括 14 个形态学(shape)特征、18 个一阶直方图(first order)特征、14 个灰度依赖矩阵(gray Level dependence matrix, Gldm)特征、24 个灰度共生矩阵特征(gray level cooccurrence matrix, Glcm)特征、16 个灰度运行长度矩阵(gray level runlength matrix, Glrlm)特征、16 个灰度区域大小矩阵(gray level size zone matrix, Glszm)特征、5 个临域灰度差矩阵(neighbouring gray tone difference matrix, Ngtm)特征和 744 个小波(wavelet)滤波特征; 将其标准化后, 以 5 折交叉验证、最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)算法筛选最佳影像组学特征, 计算相应系数, 并以系数加权求和获得影像组学评分(rad-score)。

1.4 统计学分析及构建模型 采用 R 语言(版本 4.1.2, <https://www.r-project.org/>) 和 SPSS 26 统计分析软件。以中位数(上下四分位数)表示不符合正态分布的计量资料。因 ALP 结果差异较大, 以受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线判定其诊断骨转移的最佳截断值, 设定 < 截断值定义为 0, ≥ 截断值定义为 1, 转换为二分类变量。以 Wilcoxon 秩和检验比较无骨转移组与骨转移组间 rad-score 的差异。以组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)评估 2 名医师勾画病灶 ROI 的一致性, ICC > 0.75 为一致性较好。将最佳影像组学特征纳入多因素 logistic 回归分析, 构建影像组学模型。以单因素及多因素 logistic 回归分析筛选初发前列腺癌骨转移的临床相关独立危险因素, 建立临床模型, 并以方差膨胀系数(variance inflation factor, VIF)判断变量间是否存在

在共线性。采用多因素 logistic 回归构建 rad-score 联合临床独立危险因素的联合模型, 并绘制列线图将其可视化, 以 C 指数评估其区分度, 并通过 Bootstrap 重抽样 1 000 次的方法进行内部验证, 计算校正 C 指数, 应用 Hosmer-Lemeshow 检验评估联合模型的拟合优度, 绘制其校正曲线。绘制各模型预测初发前列腺癌骨转移的 ROC 曲线, 以 DeLong 检验比较其曲线下面积(area under the curve, AUC)的差异。以决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评价联合模型的临床净获益。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 构建模型 2 名医师勾画各层面病灶 ROI 的一致性较好, ICC 为 0.87 [95% CI (0.92, 0.95)] ~ 0.93 [95% CI (0.90, 0.93)]。经 LASSO 分析, 最终基于 T2WI 及 ADC 图筛选出 11 个关键特征(表 1), 构建影像组学模型。骨转移组 rad-score [-0.15, 0.41] 高于无骨转移组 [-0.49 (-0.95, -0.09), Z = -6.159, P < 0.001]。

ROC 曲线结果显示, 以 ALP 121 U/L 为预测初发

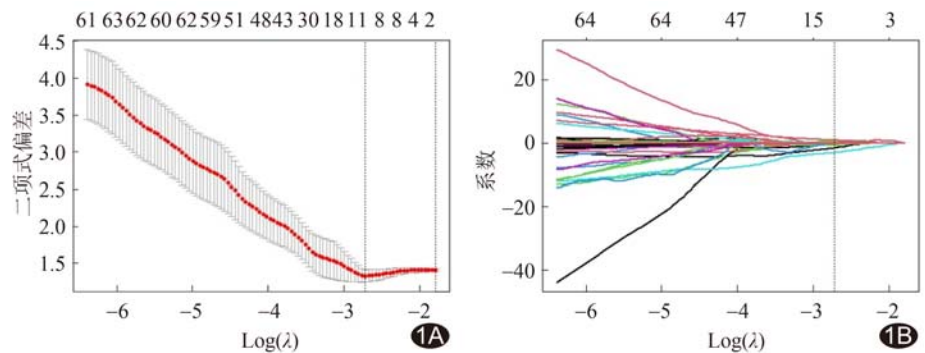


图 1 基于 T2WI 及 ADC 图筛选最佳影像组学特征 A. 采用 LASSO 回归及 5 折交叉验证选择调节参数 λ; B. 最终选出的 11 个系数非零的影像组学特征

表 1 预测初发前列腺癌骨转移的最佳影像组学特征及其系数

影像组学特征	系数
T2_original_shape_Sphericity	-1.56
ADC_original_shape_Elongation	0.83
ADC_original_gldm_SmallDependenceEmphasis	-0.74
T2_wavelet-HLL_firstorder_Median	-0.06
T2_wavelet-HLL_glszm_ZoneVariance	-1.21 × 10 ⁻⁸
T2_wavelet-LHL_firstorder_Kurtosis	0.07
T2_wavelet-LHH_glrlm_GrayLevelNonUniformityNormalized	0.51
T2_wavelet-LLH_glszm_SmallAreaEmphasis	-3.04
T2_wavelet-HHH_glszm_SmallAreaEmphasis	-0.35
T2_wavelet-HHH_glszm_SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	-0.38
T2_wavelet-HHL_glszm_ZoneVariance	-9.97 × 10 ⁻⁹
常数项	2.09

前列腺癌骨转移的截断值,其敏感度为 60.00%, 特异度为 96.70%, 约登指数为 0.567。单因素和多因素 logistic 分析显示, tPSA、ALP 及 N 分期是骨转移的临床相关独立危险因素(表 2), 三者的 VIF 值均为 1.01, 表明变量间不存在多重共线性; 以之构建临床模型, 并与 rad-score 构建联合模型。

2.2 各模型效能及绘制列线图

影像组学模型预测初发前列腺癌骨转移的 AUC 为 0.82 [95% CI(0.74, 0.90)], 敏感度和特异度分别为 0.98 和 0.53; 临床模型 AUC 为 0.93 [95% CI(0.88, 0.98)], 敏感度和特异度分别为 0.82 和 0.93; 联合模型 AUC 达 0.96 [95% CI(0.94, 0.98)], 高于临床模型 ($Z = -2.066, P = 0.039$) 和影像组学模型 ($Z = -3.451, P < 0.001$), 其敏感度和特异度分别为 0.84 和 0.97, 见图 2。绘制联合模型列线图(图 3), 以 Bootstrap 重抽样 1 000 次后, 校正 C 指数为 0.96, 表明联合模型的区分度良好; Hosmer-Lemeshow 检验显示其拟合优度佳 ($\chi^2 = 1.13, P = 0.99$); 校正曲线(图 4)显示联合模型预测结果与实际结果的一致性良

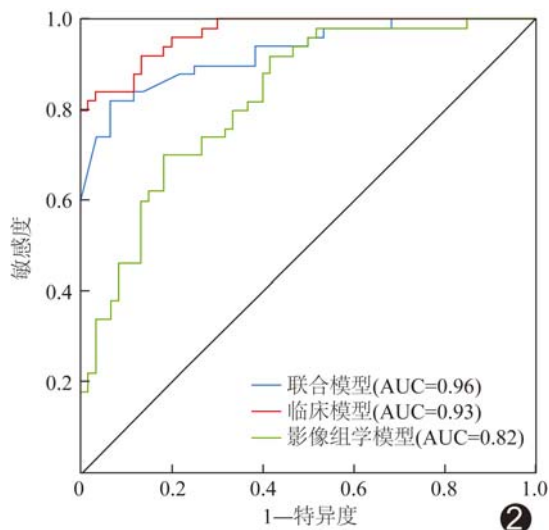


图 2 影像组学模型、临床模型及联合模型预测初发前列腺癌骨转移的 ROC 曲线

表 2 单因素和多因素 logistic 回归分析初发前列腺癌骨转移的临床相关特征

临床特征	单因素分析			多因素分析		
	OR 值	95% CI	P 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄	0.99	(0.94, 1.05)	0.827			
Gleason 评分			0.124			
≤6	0.98	(0.13, 7.26)	0.981			
=7	0.35	(0.12, 0.96)	0.042			
≥8		作为参考				
tPSA	1.03	(1.02, 1.05)	<0.001	1.03	(1.01, 1.05)	0.005
ALP(U/L)						
<121	0.02	(0.01, 0.11)	<0.001	0.02	(0.01, 0.18)	<0.001
≥121		作为参考			作为参考	
血钙(mmol/L)	0.13	(0.01, 1.64)	0.114			
血磷(mmol/L)	1.49	(0.21, 10.76)	0.694			
T 分期			<0.001			0.065
T2	0.05	(0.02, 0.05)	<0.001	0.17	(0.03, 0.98)	0.047
T3	0.19	(0.06, 0.60)	0.005	1.01	(0.20, 5.14)	0.991
T4		作为参考			作为参考	
N 分期			<0.001			
N0	0.06	(0.02, 0.16)		0.21	(0.05, 0.87)	0.031
N1		作为参考			作为参考	
组织学类型			0.886			
腺癌	1.06	(0.49, 2.30)	0.886			
腺泡腺癌		作为参考				

好。DCA(图 5)结果显示, 阈值概率为 0~0.98 时, 联合模型的临床净获益大于临床模型。

3 讨论

前列腺癌发生骨转移后患者死亡率较高^[6], 及时诊断和干预改善预后尤为重要。目前, 影像组学已广泛应用于医学研究领域, WANG 等^[7]建立基于动态增强 MRI (dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI) 联合 T2WI 影像组学模型, 其预测初发前列腺癌发生骨转移的 AUC 为 0.90。ZHANG 等^[8]联合 DCE-MRI、T2WI 和 DWI 建立预测初发前列腺癌骨转移影像组学模型的 AUC 为 0.86。本研究基于 T2WI 联合 ADC 图选出 11 个最佳影像组学特征, 包括形态学、G1rlm 及 G1szm 等特征, 以之构建影像组学模型, 结果显示骨转移组 rad-score 高于无骨转移组, 该模型预测初发前列腺癌骨转移的 AUC 为 0.82。

本研究针对常见临床因素行单因素及多因素 logistic 分析, 发现 tPSA、ALP 和 N 分期是初发前列腺癌骨转移的临床相关独立危险因素, 与陈渤文等^[5, 8-10]的结果基本一致。前列腺癌可致血-上皮屏障破坏, PSA 直接进入血液, 使 tPSA 增高; 肿瘤恶性程度越高, 组织破坏越严重, 骨转移风险亦增高。ALP 水平变化可评估骨骼变化和成骨细胞活性及前列腺癌

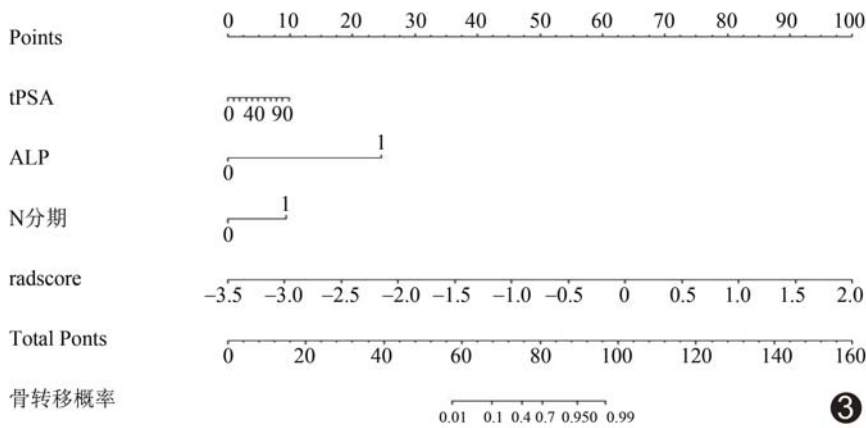


图3 预测初发前列腺癌骨转移的联合模型列线图

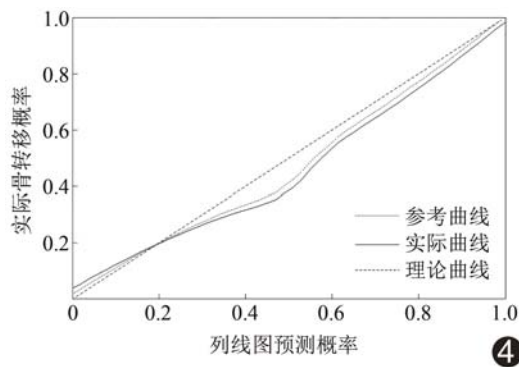


图4 预测初发前列腺癌骨转移的联合模型的校正曲线

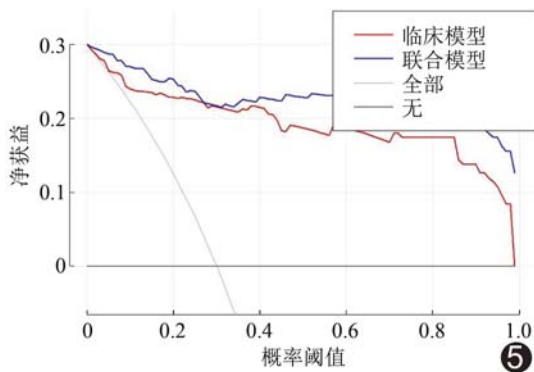


图5 预测初发前列腺癌骨转移的联合模型的 DCA

骨转移等^[5]。本组 ALP 预测骨转移的最佳截断值为 121 U/L,与既往研究^[11-12]相似,但高于陈渤文^[5]的结果(84.5 U/L),可能与样本不同及样本量较小有关。另外,前列腺癌区域淋巴结转移提示预后较差^[13],但对于 N 分期可否作为预测骨转移的独立危险因素尚存争议。本研究部分前列腺癌患者仅接受穿刺活检,其 N 分期是临床医师结合病理学及影像学所见进行评估的结果,难以避免主观因素的影响,可能存在偏差。

本研究基于临床相关独立危险因素建立的临床模型预测骨转移的 AUC 为 0.93,高于 ZHANG 等^[8]的临床模型(0.85);以临床结合 rad-score 建立的联合模型的 AUC 为 0.96,高于文献报道^[7-8]的 0.92,且预测效能优于临床模型和影像组学模型,其在阈值概率 0~0.98 时的临床净获益大于临床模型,并可通过列线图可视化其中多个变量之间的函数关系,应用更为便利。联合模型列线图可便捷、有效地预测初发前列腺癌骨转移,尤其适用于基层医疗机构。

本研究的主要局限性:①样本量较小,且缺乏外部验证;②以骨显像评估骨转移可能存在假阳性结果^[8];③未分析其他序列 MR 图像及前列腺特异性膜抗原、PSA 密度等^[14-15]临床因素。

综上,联合临床和 MR T2WI 及 ADC 图影像组学特征的列线图可有效预测初发前列腺癌骨转移。

[参考文献]

- [1] MOTTET N, BELLMUNT J, BOLLA M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent[J]. Eur Urol, 2017, 71(4):618-629.
- [2] YANG C, QI G S, RONG R M, et al. Clinical features and treatment strategies for older prostate cancer patients with bone metastasis[J]. Asian J Androl, 2013, 15(6):759-763.
- [3] LIN Y, MAO Q, CHEN B, et al. When to perform bone scintigraphy in patients with newly diagnosed prostate cancer? A retrospective study[J]. BMC Urol, 2017, 17(1):41.
- [4] NG K S, SUN C K, TING K B, et al. Prognostic factors of EGFR-mutated metastatic adenocarcinoma of lung [J]. Eur J Radiol, 2020, 123:108780.
- [5] 陈渤文. 前列腺癌骨转移的相关因素分析[D]. 吉林: 吉林大学, 2021:19-20.
- [6] 白璐, 郑安琪, 李运轩, 等. ¹⁸F-PSMA-1007PET/CT 最大标准摄取值预测高危度前列腺癌[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(9):1386-1390.
- [7] WANG Y, YU B, ZHONG F, et al. MRI-based texture analysis of the primary tumor for pre-treatment prediction of bone metastases in prostate cancer[J]. Magn Reson Imaging, 2019, 60:76-84.

- [8] ZHANG W, MAO N, WANG Y, et al. A Radiomics nomogram for predicting bone metastasis in newly diagnosed prostate cancer patients[J]. Eur J Radiol, 2020, 128:109020.
- [9] THURTLER D, HSU R C, CHETAN M, et al. Incorporating multiparametric MRI staging and the new histological Grade Group system improves risk-stratified detection of bone metastasis in prostate cancer[J]. Br J Cancer, 2016, 115(11):1285-1288.
- [10] LIU W C, LI M X, QIAN W X, et al. Application of machine learning techniques to predict bone metastasis in patients with prostate cancer[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13:8723-8736.
- [11] CHEN S, WANG L, QIAN K, et al. Establishing a prediction model for prostate cancer bone metastasis[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(1):208-220.
- [12] WEIR, LI T, YANG X, et al. Serum levels of PSA, ALP, ICTP, and BSP in prostate cancer patients and the significance of ROC curve in the diagnosis of prostate cancer bone metastases[J]. Genet Mol Res, 2016, 15(2). doi: 10.4238/gmr.15027707.
- [13] 刘亚超, 刘家金, 张晓军, 等.¹⁸F-DCFPyL PET/CT 术前诊断前列腺癌区域转移淋巴结[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(6): 868-872.
- [14] MINGELS C, BOHN K P, ROMINGER A, et al. Diagnostic accuracy of [¹⁸F] PSMA-1007 PET/CT in biochemical recurrence of prostate cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(7):2436-2444.
- [15] SPEIGHT J, SKINNER T C, HUBER J W, et al. A PSAD Group response to the consensus report on the definition and interpretation of remission in type 2 diabetes: A psychosocial perspective is needed[J]. Diabetologia, 2022, 65(2):406-408.

2021 版中国科技期刊引证报告相关数据 ——《中国医学影像技术》

由中国科学技术信息研究所主持的“2021 中国科技论文统计结果发布会”于 2021 年 12 月举行。《中国医学影像技术》杂志在《2021 版中国科技期刊引证报告(核心版)》的相关数据为:

- 1 文献来源量:385 篇;
- 2 基金论文比:0.51;
- 3 核心总被引频次:3150;
- 4 核心影响因子:1.189;
- 5 学科扩散指标:4.79;
- 6 学科影响指标:1.00;
- 7 综合评价总分:71.6。