

MRI 影像组学在前列腺癌诊断及预后评估中的应用

成雪晴, 陈云天, 宋彬

【摘要】 尽管多参数磁共振成像(multiparametric magnetic resonance imaging, mpMRI)在前列腺癌(prostate cancer, PCa)的诊断、分期、疗效评价及随访中发挥了重要作用,但仍存在假阳性率较高、观察者间一致性较差等不足。影像组学可从医学影像图像中挖掘高通量的定量影像特征,提高疾病诊断和预测效能。目前,前列腺 MRI 影像组学已广泛用于 PCa 的诊断与鉴别诊断、PCa 侵袭性评估及预测生化复发等方面。本文就 MRI 影像组学在前列腺癌诊断及预后评估中的应用进展进行综述。

【关键词】 前列腺; 多参数磁共振成像; 影像组学

【中图分类号】 R322.64; R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2022)10-1322-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.10.024

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



多参数磁共振成像(multiparametric magnetic resonance imaging, mpMRI)是诊断前列腺癌(prostate cancer, PCa)的最佳影像学检查方法,主要包含 T_2 加权序列(T_2 weighted imaging, T_2 WI)、弥散加权序列(diffusion weighted imaging, DWI)、表观扩散系数图像(apparent diffusion coefficient, ADC)和动态增强扫描(dynamic contrast enhancement, DCE),在 PCa 诊断、分期、疗效评价及随访中发挥了重要作用^[1-3]。但 mpMRI 的假阳性率仍较高,且观察者间一致性较差^[4]。影像组学(radiomics)是从医学影像图像中挖掘高通量的定量影像特征,使用统计学方法筛选出能够提供有用的诊断、预测或预后信息等最有价值的影像特征,可用于疾病的定性、疗效评估和预后预测等研究^[5]。自 2012 年荷兰学者 Lambin^[6]提出“影像组学”的概念后,影像组学研究如雨后春笋般出现,成为了医学影像领域的研究热点。近年来,不断有学者探索 MRI 影像组学在前列腺诊断与治疗中的应用价值,拓展了 MRI 在 PCa 临床实践中的指导价值。本文主要对 MRI 影像组学在前列腺癌诊断及预后评估中的应用进展进行综述。

前列腺影像组学研究方法概述

影像组学研究的基本步骤分为图像采集、图像分割、特征提取和量化、特征选择及建立模型^[7]。

1. 图像采集

图像采集是依据临床研究问题有针对性的采集影像数据,并根据临床问题将采集的数据匹配上相应标

签,目前前列腺 MRI 影像组学研究多为回顾性搜集影像数据,包括 T_1 WI、 T_2 WI、DWI、ADC、DCE 的单一序列或多种组合序列。为避免过拟合,要求样本量越大越好,一般影像组学研究的样本量不能少于 100 个^[7]。由于图像的采集平台(不同机型)和参数(如像素大小、层厚等)的不一致会对图像特征提取产生明显影响,因此在特征提取前要利用计算机算法对图像做标准化处理,当图像分辨率、层厚等参数不一致时先对图像重采样,然后对像素进行归一化。

2. 图像分割

前列腺 MRI 图像分割主要包含腺体分割和肿瘤分割,即分别以前列腺腺体和肿瘤为感兴趣区(region of interest, ROI),分为手动分割、自动或半自动分割。手动分割是由影像医生手动勾画 ROI,边缘信息最为准确,但费时费力,且评估者自身的差异和评估者间的差异较大,尤其是当 ROI 为病灶时差异性较大,经验不足的医生由于不能准确识别可疑病灶,则会直接导致 ROI 错误,影响特征提取,因此手动分割时要求由经验较丰富的医生完成,不适用于样本量较大的研究。自动分割是基于算法由计算机辅助分割 ROI,其效率高,但受图像噪声干扰大,准确度不如手动分割^[7,8]。近年来随着全自动化分割方法的不断完善,图像自动分割技术有望取代手动分割^[9]。韩超等^[10]利用 U-Net 算法在前列腺 T_2 WI 图像上实现了前列腺轮廓自动分割及前列腺各径线自动测量,有助于提高影像科医师的工作效率。Zabihollahy 等^[11]利用 U-Net 在 T_2 WI 和 ADC 图像上实现了前列腺全腺体、外周带及中央带的全自动分割,且分割准确性不受前列腺体积和有无肿瘤的影响。

3. 特征提取

特征提取指按照特定的计算机算法从图像 ROI

作者单位:610042 成都,四川大学华西医院放射科
作者简介:成雪晴(1992—),女,湖北荆州人,博士研究生,主治医师,主要从事为腹部和盆腔影像学。
通讯作者:宋彬, E-mail: songlab_radiology@163.com
基金项目:成都市科技局基金资助项目(2019-YF05-00376-SN)和四川省卫生健康委员会基金资助项目(20PJ011)

自动的提取出大量的定量化影像特征。影像组学特征主要包括①一阶直方图特征(强度特征):反映 ROI 中体素强度分布特点,包括灰度、能量、熵、峰度、偏度等;②形状特征:反映 ROI 的三维大小、空间几何形状,如体积、致密度、偏心度、球形度等;③纹理特征:描述体素之间相互的空间位置关系,主要包括灰度级长矩阵、灰度共生矩阵以及灰度级带矩阵、邻域灰度差分矩阵等。研究表明 ADC 图像上病灶 ADC 均值等以及 T₂WI 图像上病灶的偏度、峰度、熵、球形度、偏心度、灰度游程矩阵等是 PCa 的有效影像组学特征,有助于 PCa 与良性前列腺增生的鉴别及提高 PCa 风险分层准确性^[12-14]。Gugliandolo 等^[15]发现前列腺腺体的 T₂WI 纹理特征与 PCa 的 Gleason 评分、PI-RADS v2 评分和风险分层显著相关,而强度特征与 PCa 的 T 分期、包膜外侵犯评分和风险分层显著相关。

4. 特征选择及建立模型

特征选择即特征降维,是从成百上千的高维影像组学特征中筛选出有效特征,消除高度相关的特征,保留稳定性强、高区分度的特征,常用方法有 LASSO 回归模型、最大相关最小冗余法、主成分分析法等。随后,基于最终选择的特征构建研究问题相关的影像组学分类模型,常用的机器学习算法有 Logistic 回归(logistic Regression, LR)、随机森林(random Forests, RF)、支持向量机(support vector machine, SVM)、人工神经网络、聚类分析等。

MRI 影像组学在前列腺癌中的应用

1. 前列腺癌诊断与鉴别诊断

尽管前列腺影像报告与数据系统(prostate imaging reporting and data system, PI-RADS)规范了前列腺 mpMRI 采集技术和评分标准,提高了 PCa 诊断准确率,但其假阳性率和假阴性率较高,且观察者间一致性不佳^[16]。临床上一些前列腺良性病变如间质增生、炎症等常常难以和 PCa 鉴别导致 PCa 风险被高估,因此导致了大量不必要的前列腺穿刺活检,而一些体积非常小的 csPCa 可能无法被常规 mpMRI 显示而漏诊或延误治疗。

影像组学在预测 PCa 方面具有重要价值,多项研究^[17-19]表明基于 T₂WI、DWI、ADC 和 DCE 的单一序列或者联合序列的影像组学模型都能很好地预测 PCa,提高 PCa 诊断效能和临床净获益,减少不必要的前列腺穿刺活检。既往 Li 等^[20]对比 mpMRI 影像组学模型和 PI-RADS v2.1 的 PCa 诊断效能,发现 mpMRI 影像组学模型的 AUC 大于 PI-RADS v2.1,联合影像组学能提高 PI-RADS 评分的诊断效能。Hou 等^[21]基于 PI-RADS 3 分病灶的 T₂WI、DWI 和

ADC 组学特征构建机器学习模型,能有效预测 PI-RADS 3 分病灶是否为 csPCa,减少对 PI-RADS 3 分患者不必要的穿刺活检。

随着前列腺分割技术的发展,出现了很多计算机辅助诊断 PCa 的算法,Zabihollahy 等^[22]搭建集成 U-Net 模型实现了在 ADC 图像上自动识别并分割外周 PCa。Wu 等^[13]通过手动分割病灶提取 ADC 定量特征、T₂WI 纹理和形状特征并利用 LR 和 SVM 构建影像组学模型,发现其诊断移行带 PCa 的敏感性、特异性和准确率均可达 90% 以上,对最大径 < 15 mm 的移行带 PCa 与间质增生的鉴别诊断准确率也非常高(99.9%)。Han 等^[9]通过分别在 ADC 图像上通过手动分割和自动分割前列腺腺体及病灶构建了 4 个不同的影像组学模型,以手术病理结果为金标准,发现不论是自动分割还是手动分割,其诊断高级别 PCa 的效能都与术前穿刺活检相当。

2. 前列腺癌 Gleason 评分及风险分层

前列腺穿刺病理 Gleason 评分(GS)及病理分级是 PCa 风险分层的重要参考标准,而准确的风险分层是合理制定治疗方案的关键。对极低或低风险 PCa (GS < 7 分)主要采取主动监测(active surveillance, AS)或观察等待;中风险 PCa (GS 7 分或 ISUP 2/3 级)则主要采取根治性前列腺切除术(radical prostatectomy, RP);而高危 PCa (GS > 7 分)往往需要联合 RP 和长期抗雄激素治疗^[23]。研究显示肿瘤的 MRI 纹理特征与其 GS 评分及基因表达水平具有相关性^[24-26]。Nketiah 等^[24]研究显示基于肿瘤的 T₂WI 纹理特征能有效将 GS 3+4 分和 GS 4+3 分 PCa 区分开。张洪涛等^[27]基于肿瘤的 T₂WI 和 DWI 组学特征构建的神经网络能准确自动区分低级别 PCa (GS ≤ 3+4)和高级别 PCa (GS ≥ 4+3)。此外,前列腺肿瘤周围组织及前列腺腺体的影像组学特征在评估 PCa 风险分层方面也具有重要价值。Algohary 等^[28]发现相比于肿瘤病灶的 T₂WI 和 DWI 组学特征,联合瘤周组织特征能将其风险分层的准确性提高 3%~6%。Gong 等^[17]基于前列腺腺体的 T₂WI、DWI 组学特征分别构建 T₂WI 模型、DWI 模型和 T₂WI-DWI 联合模型均能有效预测高危 PCa (GS > 7 分),T₂WI-DWI 联合模型的 AUC 大于 T₂WI 模型,但与 DWI 模型无统计学差异。此外,影像组学模型也被用于评估前列腺穿刺病理分级上调的风险^[29,30],以指导个体化治疗方案制定。Zhang 等^[31]基于临床危险因素、T₂WI、ADC 和 DCE-MRI 组学特征建立不同的模型预测 RP 术后是否发生病理升级,发现联合 T₂WI、ADC 和 DCE-MRI 的 mpMRI 影像组学模型预测效能优于任何单一序列模型及单纯临床模型,而同时联合临床危险因

素能提高 mpMRI 影像组学模型的预测效能。

3. 前列腺癌包膜外侵犯

前列腺癌有无包膜外侵犯(extraprostatic extension, EPE)对前列腺癌的临床分期及手术方案的制定具有重要意义。对于 EPE 阴性患者,前列腺根治手术时可保留神经血管束;而 EPE 阳性患者,则需切除双侧神经血管束以减少手术切缘阳性的发生。mpMRI 可用于术前评估前列腺癌有无包膜侵犯,但敏感性和观察者间一致性较低,一项 Meta 分析结果显示 mpMRI 评估前列腺癌包膜侵犯的准确率仅为 57%^[32]。Stanzione 等^[33]基于肿瘤 T₂WI 和 ADC 纹理分析和机器学习构建 bpMRI 模型,其预测前列腺癌 EPE 的 AUC 为 0.88。Ma 等^[34]联合肿瘤 T₂WI、ADC 和 DCE 影像组学特征构建 mpMRI 组学模型能有效预测前列腺癌有无包膜外侵犯,训练集和测试集 AUC 分别为 0.902 和 0.883,其敏感性明显高于影像医师(75% vs 46.88%~50%),特异性无显著差异。Xu 等^[35]研究表明基于前列腺癌的 mpMRI 影像组学模型在预测 EPE 方面明显优于临床模型(AUC:0.865 vs 0.658, $P=0.02$)。

4. 前列腺癌转移和生化复发

前列腺癌转移和生化复发是前列腺癌治疗失败的主要原因,骨是前列腺癌转移的常见部位,在临床中很常见,影响患者生活质量且患者预后较差,准确预测前列腺癌骨转移有助于指导临床合理制定治疗方法,提高疗效、改善预后。王悦人等^[36,37]发现前列腺癌原发灶 T₂WI 和 DCE 的纹理特征独立于临床、血清前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)水平及 Gleason 评分等临床风险因素,是 PCa 骨转移的重要预测指标。前列腺癌根治性手术切除和根治性放疗后分别有 20%~40%和 30%~50%的患者在 10 年内发生生化复发(biochemical recurrence, BCR)^[38,39],寻找前列腺癌 BCR 的预测因子对于治疗复发风险高的 PCa 非常重要。Fernandes 等^[40]分析了 120 例高风险 PCa 患者放疗前的前列腺腺体及边缘的 T₂WI 影像组学特征,可用于预测 PCa 放疗后 5 年内是否发生 BCR,其 AUC 高于临床预测因子(0.63 vs 0.51)。Gnep 等^[41]分析了 74 例外周带局限性 PCa 患者放疗前的肿瘤 T₂WI 和 ADC 影像组学特征,发现了 28 个 T₂WI 纹理特征和 4 个形状特征与 BCR 有显著相关性。Shiradkar 等^[42]联合肿瘤 T₂WI 和 ADC 影像组学特征及机器学习算法预测前列腺癌根治性手术或根治性放疗后是否发生 BCR,其在训练集和验证集预测 BCR 的 AUC 分别为 0.84 和 0.73,优于 GS、PSA 和 PI-RADS v2 评分。

问题与展望

尽管 MRI 影像组学在 PCa 诊断与鉴别诊断、PCa 侵袭性评估、骨转移及生化复发预测方面突显出重要价值,但其临床应用仍存在诸多问题。一方面,目前的研究多为单中心回顾性研究,样本量较小,多数影像组学模型缺乏多中心大样本研究来验证模型的可靠性和鲁棒性;另一方面,对模型的理解和解释不够,影像组学特征缺乏具体的临床意义,多数研究着力于如何提升模型的预测效能,少有研究将各影像组学特征与前列腺癌生物学行为特征、病理特征等关联,使得影像组学在临床应用中可解释性受限。

参考文献:

- [1] Wu RC, Lebastchi AH, Hadaschik BA, et al. Role of MRI for the detection of prostate cancer[J]. World J Urol, 2021, 39(3): 637-649.
- [2] Patel P, Wang S, Siddiqui MM. The use of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) in the detection, evaluation, and surveillance of clinically significant prostate cancer (csPca) [J]. Curr Urol Rep, 2019, 20(10): 60.
- [3] 王焰峰, 魏超刚, 张跃跃, 等. 基于 PI-RADS v2.1 双参数 MRI 联合前列腺特异性抗原密度对显著性前列腺癌的诊断效能[J]. 放射学实践, 2021, 36(10): 1253-1258.
- [4] Westphalen AC, McCulloch CE, Anaokar JM, et al. Variability of the positive predictive value of PI-RADS for prostate MRI across 26 centers: experience of the society of abdominal radiology prostate cancer disease-focused panel[J]. Radiology, 2020, 296(1): 76-84.
- [5] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(12): 749-762.
- [6] Lambin P, Rios-Velazquez E, Fau-Leijenaar S, Leijenaar R, Fau-Carvalho, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4): 441-446.
- [7] Gillies RJ, K.P., Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278(2): 563-577.
- [8] Court LE, Fave X, Mackin D, et al. Computational resources for radiomics[J]. Translational Cancer Research, 2016, 5(4): 340-348.
- [9] 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.
- [10] 韩超, 朱丽娜, 刘想, 等. 基于 U-Net 实现前列腺 MR 图像上腺体的自动分割和径线测量: 临床植入验证研究[J]. 放射学实践, 2020, 35(4): 519-524.
- [11] Zabihollahy F, Ukwatta E, Krishna S, et al. Fully automated localization of prostate peripheral zone tumors on apparent diffusion coefficient map MR images using an ensemble learning method[J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 51(4): 1223-1234.
- [12] Ginsburg SAO, Algohary A, Pahwa S, et al. Radiomic features for prostate cancer detection on MRI differ between the transition and peripheral zones: preliminary findings from a multi-institu-

- tional study[J].J Magn Reson Imaging,2017,46(1):184-193.
- [13] Wu M, Krishna S, Thornhill RE, 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.
 - [14] Iyama Y, Nakaura T, Katahira K, et al. Development and validation of a logistic regression model to distinguish transition zone cancers from benign prostatic hyperplasia on multi-parametric prostate MRI[J].Eur Radiol,2017,27(9):3600-3608.
 - [15] Gugliandolo SG, Pepa M, Isaksson LJ, et al. MRI-based radiomics signature for localized prostate cancer: a new clinical tool for cancer aggressiveness prediction? Sub-study of prospective phase II trial on ultra-hypofractionated radiotherapy (AIRC IG-13218) [J].Eur Radiol,2021,31(2):716-728.
 - [16] Sonn GA, Fan RE, Ghanouni P, et al. Prostate magnetic resonance imaging interpretation varies substantially across radiologists[J].Eur Urol Focus,2019,5(4):592-599.
 - [17] Gong L, Xu M, Fang M, et al. Noninvasive prediction of high-grade prostate cancer via biparametric MRI radiomics[J].J Magn Reson Imaging,2020,52(4):1102-1109.
 - [18] Li M, Chen T, Zhao W, et al. Radiomics prediction model for the improved diagnosis of clinically significant prostate cancer on biparametric MRI[J].Quant Imaging Med Surg,2020,10(2):368-379.
 - [19] Bleker J, Kwee TC, Dierckx R, 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.
 - [20] Li M, Chen T, Zhao W, et al. Radiomics prediction model for the improved diagnosis of clinically significant prostate cancer on biparametric MRI[J].Quant Imaging Med Surg,2020,10(2):368-379.
 - [21] Hou Y, Bao ML, Wu CJ, et al. A radiomics machine learning-based redefining score robustly identifies clinically significant prostate cancer in equivocal PI-RADS score 3 lesions[J].Abdom Radiol (NY),2020,45(12):4223-4234.
 - [22] Zabihollahy FAO, Ukwatta E, Krishna S, et al. Fully automated localization of prostate peripheral zone tumors on apparent diffusion coefficient map MR images using an ensemble learning method[J].J Magn Reson Imaging,2020,51(4):1223-1234.
 - [23] Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer-2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent[J].Eur Urol,2021,79(2):243-262.
 - [24] 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.
 - [25] Fehr D, Veeraraghavan H, Wibmer A, et al. Automatic classification of prostate cancer Gleason scores from multiparametric magnetic resonance images[J].Proc Natl Acad Sci USA,2015,112(46):E6265-6273.
 - [26] 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.
 - [27] 张洪涛, 胡泽宇, 王海屹, 等. 双参数 MRI 影像组学对前列腺癌 Gleason 分级的诊断价值[J].中华放射学杂志,2019,53(10):849-852.
 - [28] Algohary A, Shiradkar R, Pahwa S, et al. Combination of peritumoral and intra-tumoral radiomic features on Bi-parametric MRI accurately stratifies prostate cancer risk: a multi-site study[J].Cancers (Basel),2020,12(8):2200.
 - [29] 欧阳阳, 陈东, 李永红, 等. 根治性前列腺切除术 ISUP 病理分级较前列腺穿刺病理分级升高的预测因素[J].中华泌尿外科杂志,2020,41(2):114-119.
 - [30] Luzzago S, de Cobelli O, Cozzi G, et al. A novel nomogram to identify candidates for active surveillance amongst patients with International Society of Urological Pathology (ISUP) Grade Group (GG) 1 or ISUP GG2 prostate cancer, according to multiparametric magnetic resonance imaging findings[J].BJU Int,2020,126(1):104-113.
 - [31] Zhang GM, Han YQ, Wei JW, 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.
 - [32] de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis[J].Eur Urol,2016,70(2):233-245.
 - [33] Stanzone A, Cuocolo R, Coccozza S, et al. Detection of extraprostatic extension of cancer on biparametric MRI combining texture analysis and machine learning: preliminary results[J].Acad Radiol,2019,26(10):1338-1344.
 - [34] Ma S, Xie H, Wang H, et al. MRI-based radiomics signature for the preoperative prediction of extracapsular extension of prostate cancer[J].J Magn Reson Imaging,2019,50(6):1914-1925.
 - [35] Xu L, Zhang G, Zhao L, et al. Radiomics based on multiparametric magnetic resonance imaging to predict extraprostatic extension of prostate cancer[J].Front Oncol,2020,10:940.
 - [36] 王悦人. 基于前列腺癌原发灶 MRI 纹理分析预测前列腺癌骨转移及雄激素剥夺治疗疗效的临床应用研究[D].中国医科大学,2020.
 - [37] 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.
 - [38] Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy[J].JAMA,2005,294(4):433-439.
 - [39] Kupelian PA, Mahadevan A, Fau-Reddy CA, Reddy Ca Fau-Reddy AM, et al. Use of different definitions of biochemical failure after external beam radiotherapy changes conclusions about relative treatment efficacy for localized prostate cancer[J].Urology,2006,68(3):593-598.
 - [40] Dinis Fernandes C, Dinh CV, Walraven I, et al. Biochemical recurrence prediction after radiotherapy for prostate cancer with T₂W magnetic resonance imaging radiomic features[J].Phys Imaging Radiat Oncol,2018,7:9-15.
 - [41] Gnep KA, Fargeas, RE, Gutiérrez-Carvajal, et al. Haralick textural features on T₂-weighted MRI are associated with biochemical recurrence following radiotherapy for peripheral zone prostate cancer[J].J Magn Reson Imaging,2017,45(1):103-117.
 - [42] Shiradkar R, Ghose S, Jambor I, et al. Radiomic features from pretreatment biparametric MRI predict prostate cancer biochemical recurrence: preliminary findings[J].J Magn Reson Imaging,2018,48(6):1626-1636.