

论 著

基于前列腺癌原发灶的双参数MRI纹理分析及血清PSA与术后骨转移的关系分析

贾俊芳* 李文娟 徐志宾
河南科技大学第一附属医院影像中心
(河南 洛阳 471003)

【摘要】目的 探讨基于前列腺癌原发灶的双参数磁共振成像(bpMRI)纹理分析及血清前列腺特异抗原(PSA)与术后骨转移的关系。方法 选取2019年1月至2022年1月期间我院收治的前列腺癌患者134例。患者入院需进行bpMRI及血清PSA检查,且行腹腔镜前列腺根治术,随访1年,根据术后骨转移情况将患者分为转移组(n=62)和未转移组(n=66)。采用Logistic回归模型分析相关危险因素。用受试者工作特征曲线(ROC)评估预测价值。结果 2组表观弥散系数(ADC)峰值、ADC偏度及T₂WI峰值、T₂WI偏度比较,差异无统计学意义(P>0.05)。转移组ADC熵、T₂WI熵均高于未转移组(P<0.05)。2组患者年龄、临床分期、合并高血压、合并糖尿病、肿瘤直径比较,差异无统计学意义(P>0.05)。转移组Gleason病理评分、碱性磷酸酶(ALP)及血清PSA水平高于未转移组,血红蛋白(Hb)水平则低于未转移组(P<0.05)。多因素Logistic回归分析显示,高ADC熵、T₂WI熵及Gleason病理评分、ALP、血清PSA均是影响患者术后发生骨转移的危险因素(P<0.05)。ROC曲线分析显示,血清PSA、ADC熵、T₂WI熵及三者联合预测前列腺癌根治术后发生骨转移风险的AUC分别为0.858、0.734、0.576、0.925,三指标联合预测效能高于单项检测(P<0.05)。结论 高水平ADC熵、T₂WI熵及血清PSA是影响前列腺癌患者术后发生骨转移的危险因素,三者联合对患者术后发生骨转移具有较高的预测价值。

【关键词】前列腺癌;
双参数磁共振成像纹理分析;
血清PSA;骨转移
【中图分类号】R737.25
【文献标识码】A
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.07.045

Analysis of the Relationship between Serum PSA and Postoperative Bone Metastases Based on Two-parameter MRI Texture Analysis of Prostate Cancer Primary Lesions

JIA Jun-fang*, LI Wen-juan, XU Zhi-bin.
Imaging Center of the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology,
Luoyang 471003, Henan Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the relationship between serum prostate specific antigen (PSA) and postoperative bone metastases based on the texture analysis of two-parameter magnetic resonance imaging (bpMRI) based on the primary lesions of prostate cancer. **Methods** 134 patients with prostate cancer admitted to our hospital from January 2019 to January 2022 were selected. The patients were admitted to hospital for bpMRI and serum PSA examination, and underwent laparoscopic radical prostatectomy. The patients were followed up for 1 year. According to the postoperative bone metastasis, the patients were divided into metastatic group (n=62) and non-metastatic group (n=66). Logistic regression model was used to analyze the risk factors. The predictive value was evaluated using receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** There was no significant difference in apparent diffusion coefficient (ADC) kurtosis, ADC skewness, T₂WI kurtosis, T₂WI skewness between 2 groups (P>0.05). ADC entropy and T₂WI entropy in metastatic group were higher than those in non-metastatic group (P<0.05). There was no significant difference in age, clinical stage, hypertension, diabetes and tumor diameter between 2 groups (P>0.05). The Gleason pathological score, alkaline phosphatase (ALP) and serum PSA levels in the metastatic group were higher than those in the non-metastatic group, while the hemoglobin (Hb) level in the metastatic group was lower than that in the non-metastatic group (P<0.05). Multivariate Logistic regression analysis showed that high ADC entropy, T₂WI entropy, Gleason pathological score, ALP and serum PSA were all risk factors for postoperative bone metastasis (P<0.05). ROC curve analysis showed that the AUCs of serum PSA, ADC entropy, T₂WI entropy and their combination in predicting the risk of bone metastasis after radical prostate cancer surgery were 0.858, 0.734, 0.576 and 0.925, respectively, and the combined predictive efficacy of the three indexes was higher than that of single test (P<0.05). **Conclusion** High levels of ADC entropy, T₂WI entropy and serum PSA are risk factors for postoperative bone metastasis in prostate cancer patients, and the combination of these three factors has a high predictive value for postoperative bone metastasis.

Keywords: Prostate Cancer; Two-parameter Magnetic Resonance Imaging Texture Analysis; Serum PSA; Bone Metastasis;

前列腺癌是男性恶性肿瘤死亡的主要原因,发病时无特异性症状,确诊时往往已至晚期。^[1]目前临床上以腹腔镜根治术切除前列腺癌为主要治疗手段,虽然已取得较好效果,但是术后骨转移的发生率较高,有研究表明,发生骨转移会大大提高患者死亡风险,甚至已超过前列腺癌本身^[2]。因此,早期发现骨转移的高危因素给予干预对改善前列腺癌患者的预后具有重要意义。虽然骨穿刺活检是诊断骨转移的金标准,但实际临床结果有一定偏倚,应用局限性大,故无创性的影像学诊断成为临床上常用筛查手段。全身骨扫描是常用诊断前列腺癌骨转移的有效手段,但费用高且具有放射性,患者接受度不高。磁共振成像(MRI)是一项常见的影像学技术,对肌肉、软骨等软组织分辨率较高,无辐射,诊断准确性好,临床应用广泛^[3]。有研究提出T₂WI序列和扩散加权成像(DWI)的双参数MRI(bpMRI)对前列腺癌的诊断效能高于单一序列,且纹理分析可通过量化像素灰度的空间分布的粗糙度和规律性处理图像信号,提高诊断准确性。有研究报道血清前列腺特异抗原(PSA)、前列腺癌分级管理评分(Gleason评分)与前列腺癌患者的预后紧密相关,且可作为骨转移的预测因素,但Gleason评分需在超声引导下穿刺活检获取,属有创操作,临床应用有限^[4]。虽然目前临床研究中对bpMRI纹理分析及PSA的资料不少,但有关两者预测前列腺癌术后骨转移的相关研究报道尚少。因此本研究旨在探究bpMRI纹理分析及血清PSA联合预测原发病灶前列腺癌患者术后骨转移发生的效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2022年1月期间我院收治的前列腺癌患者134例。

纳入标准:符合前列腺癌的诊断标准^[5],经直肠指检、穿刺活检等检查证实;原发性病灶;均行腹腔镜根治术;入院前未接受任何相关治疗;排除标准:合并其他骨损伤或骨代谢疾病;合并急性前列腺炎及肛周脓肿等病症,无法行穿刺活检者;存在核磁共振禁忌症;确诊时已存在骨转移者;随访期间死亡者;所有患者对本研究知情同意,且研究以获取院内伦理委员会批准。

【第一作者】贾俊芳,女,主治医师,主要研究方向:ADC PSA与前列腺癌分级相关。E-mail: jif123jia@163.com

【通讯作者】贾俊芳

1.2 方法

1.2.1 手术治疗方法 所有患者在全麻下均行腹腔镜前列腺根治术。经腹膜外入路行手术,采用5孔法,按照Montsouris七步法进行手术,取出癌组织样本,彻底止血后放置引流管再缝合,术毕。

1.2.2 bpMRI纹理分析 术前1周使用飞利浦3.0 T Ingenia型MRI扫描仪、16通道体部相控阵线圈进行检查。T₂WI参数:重复时间为3000 ms,回波时间80 ms,矩阵256×205,层厚4mm,层间距0.8mm,激发次数为1次,回波链13;DWI参数:回波时间80 ms,视野260mm×221mm,矩阵160×95,层厚4mm,激发次数为4次。然后储存图像,勾选感兴趣区域,获取病灶感兴趣区域纹理参数。所有操作均由两名资深影像科医师操作。

1.2.3 临床资料及血清指标收集 临床资料包括患者年龄、临床分期、既往病史(合并糖尿病、高血压)、肿瘤直径、Gleason评分。术前24 h收集患者空腹静脉血3 mL2份,离心取血清待检,其中一个份以酶联免疫分析法检测血清PSA,另外一个份中血清采用全自动生化分析仪(迈瑞医疗)检测碱性磷酸酶(ALP)、血红蛋白(Hb)。

1.2.4 骨转移诊断标准^[6]及随访结果 采用飞利浦Bright view单光子发射计算机断层成像扫描仪进行骨扫描:(1)椎体后部和椎弓根部、单根肋骨处其他非关节部位出现单发或多发的异常放射性浓聚灶;(2)骨组织发现可疑病灶,随访期间可观察到病灶增大呈发展态势。以电话或门诊方式随访,术后第1年需3个月到院门诊复查,随访1年,其中6例失访,剩余患者发生转移患者62例,未发生66例。

1.3 统计学分析 采用SPSS 26.0分析数据,计量资料和计数资料分别用($\bar{x} \pm s$)、“%”描述,并采用t检验和 χ^2 检验。采用Logistic回归模型分析危险因素,以受试者工作特征曲线(ROC)评估预测效能。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者bpMRI纹理分析参数比较 2组表现弥散系数(ADC)峰值、ADC偏度及T₂WI峰值、T₂WI偏度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。转移组ADC熵、T₂WI熵均高于未转移组($P<0.05$)。见表1。

表1 2组bpMRI纹理分析参数比较

组别	例数	ADC峰值	ADC熵	ADC偏度	T ₂ WI峰值	T ₂ WI熵	T ₂ WI偏度
转移组	62	3.52±1.05	7.01±1.23	0.85±0.27	3.80±1.03	6.47±1.35	0.87±0.40
未转移组	66	3.50±1.07	5.14±1.00	0.79±0.22	3.48±1.08	5.22±1.40	0.82±0.31
t/U值		0.105	9.463	1.382	1.695	5.136	0.434
P值		0.916	<0.001	0.169	0.093	<0.001	0.665

2.2 2组患者临床资料及血清指标比较 2组患者年龄、临床分期、合并高血压、合并糖尿病、肿瘤直径比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。转移组Gleason病理评分、ALP及血清PSA水平高于未转移组,Hb水平则低于未转移组($P<0.05$)。见表2。

表2 2组患者临床资料及血清指标比较

项目	转移组(n=62)	未转移组(n=66)	χ^2 /t值	P值
年龄(岁)	60.39±5.26	60.71±5.30	0.343	0.732
临床分期(n/%)			0.245	0.621
I期	33(53.23)	38(57.58)		
II期	29(46.77)	28(42.42)		
合并高血压(n/%)	20(32.26)	16(24.24)	1.016	0.313
合并糖尿病(n/%)	24(38.71)	18(27.27)	1.897	0.168
肿瘤直径(mm)	5.28±1.04	5.33±1.06	0.269	0.788
Gleason病理评分(分)	7.62±1.43	6.79±1.57	3.121	0.002
ALP(U/L)	246.50±53.62	80.65±25.88	22.497	<0.001
Hb(g/L)	117.60±22.35	125.28±18.76	2.110	0.037
血清PSA(μg/L)	105.10±34.66	45.65±12.42	13.073	<0.001

2.3 血清PSA与前列腺癌根治术后发生骨转移的关系 将前列腺癌根治术后是否发生骨转移作为因变量(是=1,否=0),以转移组和未转移组中存在差异的单因素为自变量,其中ADC熵、T₂WI熵及Gleason病理评分、ALP、Hb、血清PSA为连续变量,纳入Logistic回归分析模型,结果显示,高ADC熵、T₂WI熵及Gleason病理评分、ALP、血清PSA均是影响患者术后发生骨转移的危险因素($P<0.05$)。见表3。

表3 多因素Logistic回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P值	OR	95% CI
ADC熵	1.394	0.255	29.884	<0.001	4.031	3.232~4.831
T ₂ WI熵	1.126	0.227	24.605	<0.001	3.083	2.283~3.884
Hb	0.009	0.051	0.031	0.635	1.009	0.208~1.810
Gleason						
病理评分	0.243	0.062	15.361	0.004	1.275	0.472~2.077
ALP	0.324	0.103	9.895	0.007	1.383	0.587~2.179
血清PSA	1.852	0.360	26.465	<0.001	6.373	5.572~7.173

2.4 血清PSA与bpMRI纹理分析参数联合预测前列腺癌根治术后发生骨转移风险 ROC曲线分析显示,血清PSA、ADC熵、T₂WI熵及三者联合预测前列腺癌根治术后发生骨转移风险的AUC(95%CI)分别为0.858(0.785~0.913)、0.734(0.649~0.808)、0.576(0.485~0.663)、0.925(0.865~0.964),三指标联合预测效能高于单项检测($P<0.05$)。见图1和表4。

2.5 前列腺癌bpMRI典型病例 男性,54岁,影像学诊断高度疑似前列腺癌,病理确诊前列腺癌,Gleason病理评分5+4=9分。病人就诊时PSA:252.90ng/mL,血红蛋白:118g/L,碱性磷酸酶:132U/L。常规盆腔MRI显示:前列腺体检增大,内外腺分界不清,呈不均匀等T₁稍长/T₂信号,DWI呈高信号,ADC呈低信号,包膜尚清,见图2。

表4 预测骨转移风险价值

指标	截断值	灵敏度	特异度	约登指数	AUC	95%CI
血清PSA(μg/L)	58.41	85.48%	72.73%	0.582	0.858	0.785~0.913
ADC熵	5.24	74.19%	65.15%	0.393	0.734	0.649~0.808
T ₂ WI熵	5.48	72.58%	56.06%	0.286	0.576	0.485~0.663
联合		85.48%	95.45%	0.809	0.925	0.865~0.964

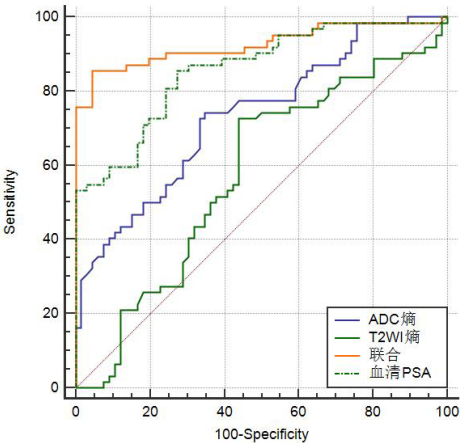


图1 血清PSA、ADC熵、T₂WI熵及三者联合预测前列腺癌根治术后骨转移的ROC曲线

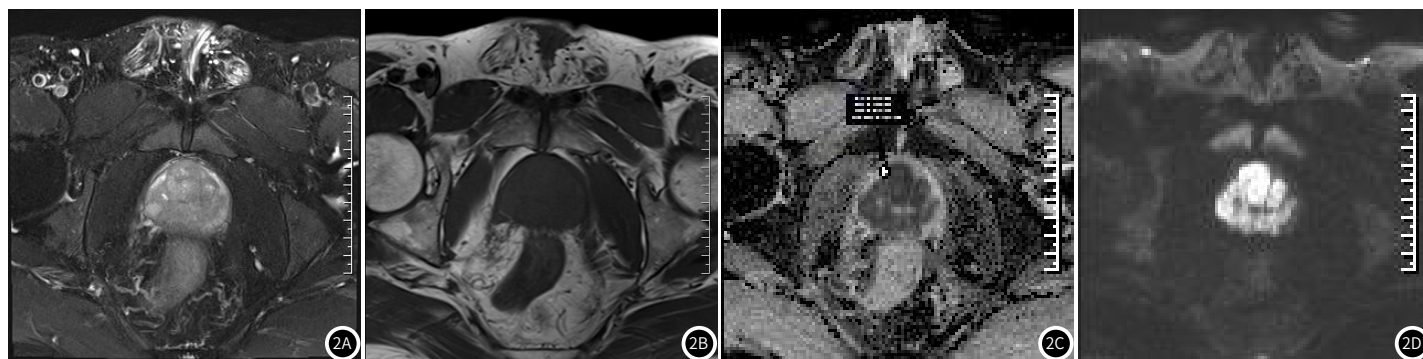


图2A-图2D 前列腺癌bpMRI典型病例图, 2A: T₂WI压脂像横轴位; 2B: T₂WI像横轴位; 2C: DWI; 2D: ADC

3 讨论

其中DWI序列中定量参数ADC是组织中水分子弥散幅度的量化指标前列腺癌患者行根治术后可消除肿瘤病灶、延长生存时间,但术后肿瘤转移严重影响预后效果,尤其是发生骨转移高达70%^[7]。尽管前列腺癌发生骨转移的机制尚不清晰,但有相关研究证实骨骼可为前列腺癌细胞的归巢、增殖、生长提供较好的环境,促成骨转移的发生^[8]。寻找影响前列腺癌骨转移的高危因素及可准确评估术后骨转移的标志物是近年研究重点。

本研究Logistic结果显示,高ADC熵、T₂WI熵及Gleason病理评分、ALP、血清PSA均是影响患者术后发生骨转移的危险因素。bpMRI是近年临床常用的影像学评估手段之一,以DWI、T₂WI参数为主。于晓军等^[9]发现DWI序列中定量参数ADC的直方图可预测乳腺浸润性导管癌管管浸润程度,说明DWI序列可评估癌症的浸润程度。通过分析bpMRI参数峰度、熵、偏度获得病灶特征图像信号,从而直观、定量地描述病灶的病理及生理学特征,一定程度上实现肿瘤特异性评估^[10-11]。纹理分析是从MRI图像中提取高阶特征以表征组织微观结构为主,这些特征通常肉眼不可见,在肿瘤诊断及恶性程度分级中应用较高,其中灰度共生矩阵中多参数具有较高的准确率,尤其是熵^[12]。本研究显示,转移组ADC熵、T₂WI熵均高于未转移组,说明ADC熵、T₂WI熵值能量化前列腺癌细胞的转移风险,有效反映前列腺癌组织的侵袭性。PSA是前列腺组织分泌的一种糖蛋白,具有组织异质性,正常状态下绝大部分PSA随精液排出,血液中含量极少,PSA水平升高则表示前列腺发生病变,是前列腺癌的生物学指标,在前列腺癌患者中其水平的高低与前列腺癌的恶性程度有关^[13-14]。因此ADC熵、T₂WI熵及血清PSA水平越高,发生骨转移风险越大。此外Gleason病理评分是最常用的前列腺癌分级方法,也是评价肿瘤恶性程度的重要指标,但评分方法需穿刺活检进行,不能保证穿刺针是对最具侵袭性的病症进行取样,预测价值有限;而ALP可反映成骨细胞活动度,但并非前列腺癌的特异性指标。

本研究中ROC曲线显示,ADC熵、T₂WI熵的对前列腺癌术后骨转移预测的AUC为0.743、0.576,血清PSA预测的AUC为0.858,三者联合使用的AUC为0.925,说明ADC熵、T₂WI熵及血清PSA联合使用对术后骨转移预测效能达到更佳。分析原因为影像学检查仅能反映做检查时患者的病理、生理活动状态,其结果具有一定的滞后性,评估骨转移结果准确度较低,因此多与实验室指标联合使用,以提高临床诊疗价值。血清PSA是一种早期筛查前列腺癌的标志物,有学者发现其水平低于20 ng/mL时,不易发生骨转移,而Peng C等亦认为血清PSA以33.78 ng/mL为临界值预测前列腺癌术后骨转移的敏感度为81.8%、特异度90.3%,具有较好的预测价值^[15-16]。有临床研究表明,血清PSA水平也与前列腺患者的性功能有关,自身雄激素不足也可影响导致其水平降低,故PSA水平对疾病的评估价值有限,但是前列腺根治术后PSA水平升高则意味着前列腺癌细胞存在,往往表示发生骨转移的风险较大^[17-18]。但PSA的升高非前列腺癌的特异性指标,单独应用时有误诊可能,因此将其与双参数MRI纹理分析中的ADC熵、T₂WI熵联合使用,可多方面反应患者的病理生理变化,预测前列腺癌术后骨转移的效能更好。

综上所述,高水平ADC熵、T₂WI熵及血清PSA是影响患者术后发生骨转移的危险因素,三者均可用于评估前列腺癌术后骨转移,三者联合应用可明显提高预测效能。

参考文献

- [1] Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, et al. Prostate cancer review: genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches[J]. *Molecules*, 2022, 27(17): 5730.
- [2] Zhang X. Interactions between cancer cells and bone microenvironment promote bone metastasis in prostate cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 76.
- [3] Stempel CV, Dickinson L, Pends é D. MRI in the management of prostate cancer[J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2020, 41(4): 366-372.
- [4] 郭阳, 尹桂秀. ADC、PSA联合Gleason评分预测前列腺癌骨转移的价值[J]. *中华男科学杂志*, 2020, 26(3): 280-284.
- [5] 那彦群, 李鸣. 前列腺癌临床诊断与治疗: 从指南到临床[M]. 人民卫生出版社, 2011: 126.
- [6] 恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识专家组. 前列腺癌骨转移临床诊疗专家共识(2008版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 032(5): 396-398.
- [7] Achard V, Putora PM, Omlin A, et al. Metastatic prostate cancer: treatment options[J]. *Oncology*, 2022, 100(1): 48-59.
- [8] Gourdin T. Recent progress in treating advanced prostate cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2020, 32(3): 210-215.
- [9] 于晓军, 陈永升, 王春艳, 等. MRI表现及ADC直方图对预测乳腺浸润性导管癌管管浸润的价值[J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39(2): 5.
- [10] Greenberg JW, Koller CR, Casado C, et al. A narrative review of biparametric MRI (a-bpMRI) implementation on screening, detection, and the overall accuracy for prostate cancer[J]. *Ther Adv Urol*, 2022, 14: 17562872221096377.
- [11] Brembilla G, Giganti F, Sidhu H, et al. Diagnostic accuracy of abbreviated bi-parametric MRI (a-bpMRI) for prostate cancer detection and screening: a multi-reader study[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(2): 231.
- [12] Belue MJ, Yilmaz EC, Daryanani A, et al. Current status of biparametric MRI in prostate cancer diagnosis: literature analysis[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(6): 804.
- [13] Swanson GP, Trevathan S, Hammonds KAP, et al. Gleason score evolution and the effect on prostate cancer outcomes[J]. *Am J Clin Pathol*, 2021, 155(5): 711-717.
- [13] Chikazawa I, Kunii K, Ushimoto C, et al. Clinical study of the prostate cancers with a serum prostate specific antigen level of more than 100 ng/ml at the first diagnosis[J]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 2019, 110(3): 168-176.
- [14] Sohlberg EM, Thomas IC, Yang J, et al. Laboratory-wide association study of survival with prostate cancer[J]. *Cancer*, 2021, 127(7): 1102-1113.
- [15] Duffy MJ. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58(3): 326-339.
- [16] Peng C, Juan C, Mao W, et al. Retrospective analysis of risk factors for bone metastasis in newly diagnosed prostate cancer patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(11): 3832-3839.
- [17] Kobayashi T, Namitome R, Hirata YU, et al. Serum Prognostic factors of androgen-deprivation therapy among Japanese men with de novo metastatic prostate cancer[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(6): 3191-3195.
- [18] Shimabukuro T, Ohmi C, Baba C, et al. Overall survival evaluation of prostate cancer patients treated with androgen deprivation therapy by estimating fluctuant patterns of metabolic factor serum levels[J]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 2022, 113(1): 1-11.

(收稿日期: 2023-06-14)

(校对编辑: 孙晓晴)