

• 腹部影像学 •

基于 T₂WI 和增强 MRI 影像组学列线图预测宫颈鳞癌淋巴脉管间隙浸润

杨易, 冯峰, 傅爱燕, 杨彦松, 葛亚琼, 龚海鹏

【摘要】 目的:探讨基于 T₂WI 和增强 MRI 影像组学列线图对宫颈鳞癌淋巴脉管间隙浸润(LV-SI)的预测价值。**方法:**将 92 例经术后病理证实的宫颈鳞癌患者纳入研究,并按 7:3 的比例随机分为训练集(66 例)和验证集(26 例)。所有患者术前行 MRI 检查,在横轴面 T₂WI 和对比增强 T₁WI(T1CE)上选取病灶最大层面沿肿瘤边缘勾画 ROI,应用 AK 软件提取影像组学特征。采用 mRMR 和 LASSO 回归分析对提取的纹理特征进行初步筛选,然后进行多因素 logistic 回归分析,构建影像组学模型。使用单因素 logistic 回归分析筛选临床病理危险因素,并使用多因素 logistic 回归结合影像组学评分(Radscore)构建影像组学列线图。应用 ROC 曲线评估影像组学模型、临床病理危险因素模型和影像组学列线图模型的预测能力,并应用决策曲线分析评估影像组学列线图的临床应用价值。**结果:**在 T₂WI 和 T1CE 图像上分别提取病灶的 396 个影像组学特征,最终筛选出 14 个具有最大诊断效能的纹理特征。使用多因素 logistic 回归构建包含 FIGO 分期、分化程度和 Radscore 的影像组学列线图。影像组学列线图的预测效能优于临床病理危险因素模型(训练集中, AUC:0.96 vs. 0.70; Delong 检验: $Z=4.04, P=5.415e-05$; 验证集中, AUC:0.87 vs. 0.71; delong 检验: $Z=1.24, P=0.02$)。决策曲线分析显示风险阈值为 0.01~1.00 时使用影像组学列线图对预测宫颈鳞癌 LVSI 情况的临床应用价值较大。**结论:**基于双序列 MRI 构建的影像组学列线图对宫颈鳞癌 LVSI 情况有较好的预测能力,可作为一种术前评估的无创性影像学生物标志。

【关键词】 宫颈癌; 鳞癌; 影像组学; 列线图; 磁共振成像; 淋巴脉管间隙浸润

【中图分类号】 R445.5; R737.33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)04-0494-08

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.04.015

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Radiomics nomogram based on T₂WI and contrast-enhanced MRI for predicting lymphovascular space invasion in cervical squamous cell carcinoma YANG Yi, FENG Feng, FU Ai-yan, et al. Department of Radiology, the Tumor Hospital of Nantong University, Jiangsu 226000, China

【Abstract】 Objective: To explore the clinical feasibility of radiomics nomogram based on T₂WI and contrast-enhanced MRI for predicting lymphovascular space invasion (LVSI) in patients with cervical squamous cell carcinoma. **Methods:** 92 patients with cervical squamous cell carcinoma confirmed by postoperative pathology were enrolled in this study, and randomly divided into the training group (n=66) and validation group (n=26) according to a ratio of 7:3. All patients underwent MRI scan before surgery. On the axial T₂WI and contrast-enhanced T₁-weighted (T1CE) images, ROI were manually drawn in each tumor along its edge at the slice with the maximum diameters and then the radiomics features were extracted using AK software. The extracted features were selected by mRMR and LASSO regression analysis. Then, multivariate logistic regression analysis was used to construct the radiomics model. Univariate logistic regression was used to select for clinicopathological risk factors, and then multivariate logistic regression combined with radiomics score (Radscore) was used to construct radiomics nomogram. Diagnostic performance of the radiomics model, clinicopathological risk factor model and radiomics nomogram model were assessed by receiver operating characteristic (ROC) analysis. Decision curve analysis were used to evaluate the clinical value of the radiomics nomogram.

作者单位: 226000 江苏, 南通大学附属肿瘤医院放射科

作者简介: 杨易(1991-), 女, 江苏徐州人, 硕士研究生, 主要从事妇科影像学诊断和研究工作。

通信作者: 冯峰, E-mail: drfengfeng@163.com

基金项目: 南通市科技局基础研究项目(JC2018027)

Results: From the T₂WI and T1CE images, 396 radiomics features of each lesion were extracted respectively, and 14 radiomics features with the optimal diagnostic efficiency were selected out. FIGO staging, grade and radscore were included in the multifactor logistic regression to build the radiomics nomogram for predicting LVSI. The ROC analysis showed that the predictive performance for the radiomics nomogram model was better than the clinicopathologic risk factor model (in training group: AUC was 0.96 vs. 0.70, DeLong test: $Z=4.04$, $P=5.415e-05$; in validation group: AUC was 0.87 vs. 0.71, $Z=1.24$, $P=0.02$). The decision curve analysis showed that the radiomics nomogram was of greater clinical value in predicting the LVSI status of cervical squamous cell carcinoma in the risk threshold ranged from 0.01~1.00. **Conclusion:** Radiomics nomogram based on dual-sequence MRI has preferable predictive value for LVSI status in cervical squamous cell carcinoma, which can be used as a non-invasive imaging biomarker before surgery.

【Key words】 Cervical cancer; Squamous cell carcinoma; Radiomics; Nomogram; Magnetic resonance imaging; Lympho-vascular space invasion

宫颈癌的发病率和死亡率均居女性恶性肿瘤的第四位,仅次于乳腺癌、结直肠癌和肺癌。2018 年全球约有 57 万例宫颈癌患者和 31.1 万的死亡病例^[1]。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)于 2015 年提出的宫颈癌临床实践指南中将淋巴脉管间隙侵犯(lymphovascular space invasion, LVSI)列为宫颈癌复发的中危因素之一,它可导致宫颈癌复发的风险增加 30%^[2-4]。当存在中危因素时建议行辅助放疗或放化疗^[5]。根据 2018 年国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)指南, LVSI 不会改变宫颈癌分期,但会对治疗决策产生影响^[6]。LVSI 是重要的预后不良因素,可显著降低早期宫颈癌患者的生存率^[7]。因此,准确诊断 LVSI 是目前宫颈癌患者生长期和个体化治疗选择的重要影响因素。由于病理活检取材受限,在宫颈癌术前对 LVSI 状态进行准确判断有一定难度。因此,通过影像学方法在术前对宫颈癌 LVSI 的准确预测有重要意义。

MRI 具有软组织分辨力高、多方位、多参数和多序列成像等特点,可对宫颈癌病灶的大小、有无宫旁和阴道浸润、淋巴结转移和治疗效果等方面进行评估^[8-9]。影像组学(radiomics)是从断层图像(如 MRI、CT、PET)中提取大量的影像特征,并通过自动化数据特征化算法将感兴趣区(region of interest, ROI)内的影像信息转化为数字化数据,更深层次的挖掘、预测和分析影像信息^[10-11]。通过建立影像组学模型得到的定量参数可作为评估肿瘤异质性的影像学生物指标(imaging biomarker, IB),并且具有非侵入性和可重复性的优点^[12-13]。本研究中对宫颈癌的影像组学特征和临床危险因素进行分析,建立并验证了一种用于预测宫颈鳞癌 LVSI 状态的影像组学列线图。

材料与方法

1. 一般资料

回顾性分析 2017 年 6 月—2020 年 4 月在本院就诊的 235 例宫颈癌患者的影像和临床病理资料。纳入标准:①手术病理证实为宫颈鳞癌;②在 MRI 检查及术前未经相关治疗(新辅助放疗、化疗或锥切术等);③术前 2 周内在本院行 MRI 检查。排除标准:①MRI 上未发现病灶。②由于呼吸运动伪影或磁敏感伪影导致图像质量差,无法准确在病灶内勾画 ROI;③研究期间患有其它恶性肿瘤;④临床资料和病理资料不完整。最终将 92 例患者纳入本研究,按 7:3 的比例将其随机分为训练集($n=66$)和验证集($n=26$)。

2. MRI 扫描方案

使用 Siemens Espree 1.5T MR 扫描仪和腹部相控阵线圈。患者在检查前禁食至少 4h,并在检查前饮用适量的水以充盈膀胱。患者在整个检查过程中保持仰卧位。常规扫描序列和参数如下。①横轴面快速梯度回波 T₁WI:视野 400 mm×400 mm,矩阵 256×256,TR 7.03 ms,TE 2.39 ms,层厚 5.0 mm,层间距 1.0 mm。②横轴面 FSE T₂WI:视野 380 mm×380 mm,矩阵 256×256,TR 4120 ms,TE 103 ms,层厚 5.0 mm,层间距 1.0 mm。③矢状面 T₂WI:视野 256 mm×256 mm,矩阵 256×256,TR 6900 ms,TE 85 ms,层厚 3.0 mm,层间距 0.6 mm。④冠状面 T₂WI:视野 380 mm×380 mm,矩阵 256×256,TR 6000 ms,TE 85 ms,层厚 3.0 mm,层间距 0.6 mm。⑤三维容积快速梯度回波序列 DCE-MRI 扫描:对比剂为 Gd-DTPA,剂量 0.1 mmol/kg,注射流率 2.0~3.0 mL/s,TR 5.08 ms,TE 1.74 ms,翻转角 15°,扫描时间 8.0 s,以宫颈肿瘤组织为中心重复采集 35 组图像,总扫描时间 5.0 min;⑥在 DCE-MRI 扫描后行常

规 T₁WI 增强扫描:视野 400 mm×400 mm,矩阵 256×256,TR 3.10 ms,TE 1.25 ms,层厚 5.0 mm,层间距 0 mm。⑦DWI 扫描采用单次激发 SE-EPI 序列:TR 4600 ms,TE 110 ms,矩阵 180×180,视野 400 mm×400 mm,层厚 6.0 mm,层间距 1.2 mm,b 值取 0、1000 和 1500 s/mm²,激励次数 6。

3. 影像组学特征提取

将横轴面 T₂WI 和常规 T₁WI 增强扫描(T₁-weighted contrast-enhanced, T1CE)图像以医学数字成像和通信(Digital Imaging and Communications in Medicine, DICOM)格式从影像存储与传输系统(picture archiving and communication system, PACS)导出至 ITK-SNAP(version 3.8.0; www.itk-snap.org)软件进行图像手动分割,由 2 位分别具有 10 和 15 年 MRI 诊断经验的放射科医师共同确定 ROI 范围后,在横轴面 T₂WI 及横轴面 T1CE 图像上,选取病灶最大截面所在层面,沿肿瘤边缘手动勾画 ROI(图 1)。考虑到肿瘤的异质性,勾画时包括病灶内的出血、坏死和囊变区,但要避开正常的解剖结构。

使用 GE AK 3.2.0 软件对病灶的影像组学特征进行提取,每个序列分别提取出 396 个影像组学特征,其中包括直方图特征 42 个、形态特征 20 个和纹理特征 334 个。

4. 建立影像组学特征模型

应用两种特征选择方法,即最大相关最小冗余(max-relevance and min-redundancy, mRMR)和最小绝对收缩选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO),对提取的影像组学特征进行初步筛选。首先,应用 mRMR 法消除冗余和不相关的特征。随后,采用 LASSO 回归分析,并通过 10 折交叉验证筛选 LASSO 回归模型得到最优超参数 λ 值。在最优 λ 值时,把系数非零的特征用于构建影像组学评分(Radscore)^[15-16]。基于 T₂WI、T1CE 和双序

列图像分别构建了其 Radscore。Radscore 是通过最终选择的特征与对应系数进行加权之后进行线性加和来计算的,公式:

$$\text{Radscore} = \text{截距} + \beta_i \times X_i \quad (1)$$

其中 β 代表系数, X 代表特征, i 代表序数,例如 β₁ 代表第一个特征的系数, X₁ 代表第一个特征。

应用 wilcoxon 检验来分别在训练集和验证集中比较 LVSI 阳性组与阴性组之间 Radscore 的差异是否具有统计学意义。模型的预测能力采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)来评估。

5. 选择最优影像组学模型

本研究分别基于 T₂WI、T1CE 及双序列(T₂WI+T1CE)提取影像组学特征来建立影像组学模型,并用 ROC 曲线评估这 3 个模型对宫颈鳞癌 LVSI 状态的预测效能。应用 Delong 检验分别比较基于 T₂WI 和 T1CE 建立模型的 ROC 曲线与基于双序列(T₂WI+T1CE)之间的差异。选择预测效能最优影像组学模型来建立影像组学列线图。

6. 建立影像组学列线图

对患者年龄、FIGO 分期、肿瘤分化、CEA、CA125、SCC 和 Radscore 进行单因素 logistic 回归分析,筛选出宫颈癌 LVSI 状态的独立预测因子;再通过多因素 logistic 回归分析构建影像组学列线图;影像组学列线图是结合影像组学特征和独立临床危险因素建立,而临床模型是基于独立临床危险因素建立;两个模型均在验证集中进行验证;应用校准曲线来评价影像组学列线图的校准效能,并采用 Hosmer-Lemeshow 检验分析拟合度来评价的影像组学列线图的校准能力。ROC 曲线评价影像组学列线图的诊断效能;应用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)来预测模型的临床应用价值(具体流程见图 2)。

7. 病理学检查及分析

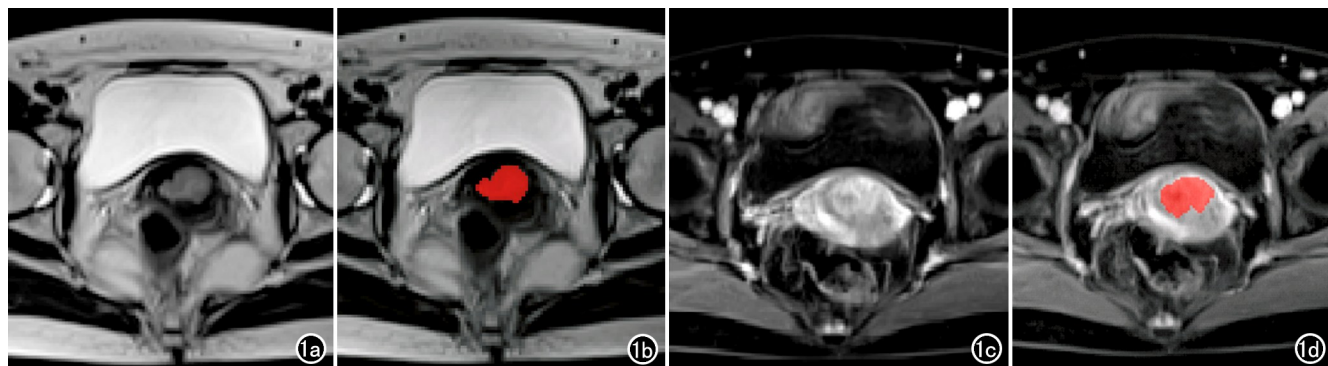


图 1 宫颈癌患者伴 LVSI。a) 横轴面 T₂WI 中病灶最大截面所在层面,沿病灶边缘勾画 ROI; b) 红色区域为在 A 图上所勾画的肿瘤原发灶的 ROI; c) 横轴面 T1CE 图像中病灶最大截面所在层面,沿病灶边缘勾画 ROI; d) 红色区域为在 C 图上所勾画 ROI 的示意图。

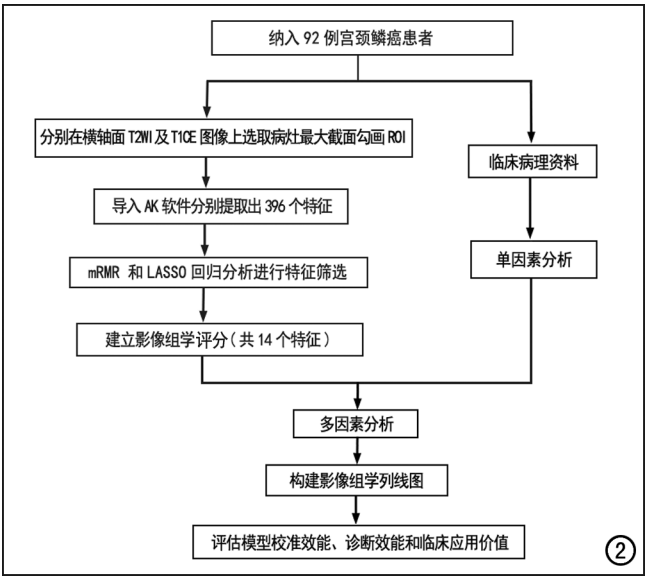


图 2 本研究的技术路线图。

病理学检查是评估 LVSI 的金标准。纳入本研究的所有患者均接受手术治疗,术式为广泛全子宫切除±双侧卵巢切除+盆腔淋巴结清扫±腹主动脉旁淋巴结清扫。LVSI 的定义为淋巴管和/或血管内存在癌细胞,是肿瘤细胞扩散的关键步骤^[14]。LVSI 阳性是指在光学显微镜下,在瘤周由内皮细胞围绕的间隙中见到至少一簇肿瘤细胞,这里的间隙包括淋巴管间隙和血管间隙。

8. 数据处理与分析

使用 R 语言 (Version 3.5.1, www.R-project.org) 和 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。应用 mRMRe 程序包进行影像组学特征的初步筛选。采用 glmnet 程序包对具有最大预测效能的特征进行 LASSO 回归分析,构建影像组学模型。使用 pROC 程序包绘制 ROC

曲线评估模型的预测效能。应用 ModelGood 程序包校准模型。使用 rms 程序包构建列线图。使用 rmda 程序包来绘制 DCA 曲线来验证模型的临床实用性。应用 Delong 检验分别比较基于 T₂WI 和 T1CE 序列建立模型的 ROC 曲线与双序列 (T₂WI+T1CE) 之间的差异。采用独立样本 *t* 检验比较患者年龄的组间差异,采用 χ^2 检验比较 FIGO 分期、分化程度、CEA、CA125 和 SCC 的组间差异。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 临床病理资料

手术病理结果显示 92 例宫颈鳞癌患者中, LVSI 阳性 36 例, 阴性 56 例。患者的主要临床和病理资料分析结果见表 1。LVSI 阳性组的 FIGO 分期较 LVSI 阴性组高, 肿瘤分化程度较 LVSI 阴性组低, 组间差异均具有统计学意义 ($P=0.001$ 和 0.019)。LVSI 阳性组和 LVSI 阴性组之间年龄及 CEA、CA125 和 SCC 值的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。训练集和验证集之间患者各项临床和病理资料之间的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

2. 构建影像组学预测模型

分别从 T₂WI、T1CE 和双序列 (T₂WI 和 T1CE) 图像中提取影像组学特征, 提取的影像组学特征分别为 396、396 和 792 个, 采用 mRMR 和 LASSO 回归分析分别对从 T₂WI、T1CE 和双序列 (T₂WI 和 T1CE) 提取的影像组学特征进行初步筛选, 随后应用 10 折交叉验证筛选 LASSO 回归模型得到最优超参数 λ 值, 最终分别得到 6、6 和 14 个具有最大预测效能的特征。基于双序列应用 LASSO 法 10 折交叉验证图筛选出

表 1 LVSI 阳性组与阴性组、训练集与验证集临床病理特征的比较

指标	LVSI 阳性组 (n=36)	LVSI 阴性组 (n=56)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值	训练集 (n=66)	验证集 (n=26)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄/岁	56.1±7.19	54.38±8.70	-1.013	0.314	54.71±8.67	55.96±6.69	-0.660	0.511
FIGO 分期/例			13.725	0.001			1.367	0.505
I	12(33.3%)	32(57.1%)			33(50.0%)	11(42.3%)		
II	7(19.4%)	17(30.3%)			18(27.2%)	6(23.1%)		
III	17(47.2%)	7(12.5%)			15(22.7%)	9(34.6%)		
IV	0(0.1%)	0(0.0%)			0(0.1%)	0(0.0%)		
分化程度/例			5.483	0.019			3.877	0.051
高+中	20(55.6%)	44(78.6%)			42(63.6%)	22(84.6%)		
低	16(44.4%)	12(21.4%)			24(36.4%)	4(12.4%)		
CEA/例			0.265	0.606			0.403	0.526
正常	28(77.8%)	46(82.1%)			52(78.8%)	22(84.6%)		
非正常	8(22.2%)	10(17.9%)			14(21.2%)	4(12.4%)		
CA125/例			0.091	0.763			0.081	0.775
正常	34(94.4%)	52(92.9%)			62(93.9%)	24(92.3%)		
非正常	2(5.6%)	4(7.1%)			4(6.1%)	2(7.4%)		
SCC/例			0.165	0.684			0.653	0.419
正常	12(33.3%)	21(37.5%)			22(33.3%)	11(42.3%)		
非正常	24(66.7%)	35(62.5%)			44(66.7%)	15(57.7%)		

14 个影像组学特征如图 3 所示,最终选择的特征及其相应的回归系数如图 4 所示。特征系数的绝对值越大,表明其与宫颈鳞癌 LVSI 状态之间的相关性越大,预测价值越高。

应用 ROC 曲线分别评估基于 T₂WI、T₁CE 和双序列(T₂WI 和 T₁CE)这三个影像组学模型在训练集和验证集中对宫颈鳞癌 LVSI 状态的预测效能。结果如表 2 所示。Delong 检验显示,基于 T₁CE 的影像组学模型与双序列影像组模型的 ROC 曲线之间 AUC 的差异具有统计学意义($P=0.025$),提示双序列模型的预测效能明显优于 T₁CE 模型;而基于 T₂WI 影像组学模型与双序列影像组模型的 AUC 之间的差异无统计学意义($P=0.086$),但基于双序列模型的准确率、敏感性及特异性均高于 T₂WI 影像组学模型。所以,本研究选择双序列 MRI 建立影像组学模型。

表 2 建立影像组学模型在训练集和验证集中的评价结果

效能指标	T ₂ WI		T ₁ CE		T ₂ WI+T ₁ CE	
	训练集	验证集	训练集	验证集	训练集	验证集
AUC	0.79	0.69	0.75	0.68	0.91	0.81
符合率	0.73	0.58	0.73	0.65	0.83	0.73
敏感度	0.85	0.80	0.65	0.60	0.88	0.81
特异度	0.65	0.44	0.78	0.69	0.80	0.69

3. 验证影像组学模型的预测效能

本研究中获得 Rad-score = $-0.247 \times T_2_OneVoxelVolume - 0.287 \times T_2_ShortRunEmphasis_angle45_offset4 - 0.112 \times T_1_MaxIntensity - 0.235 \times$

$T_2_Correlation_angle0_offset7 + 0.21 \times T_1_LongRunHighGreyLevelEmphasis_angle45_offset4 + 0.013 \times T_1_HighGreyLevelRunEmphasis_AllDirection_offset7_SD - 0.263 \times T_2_Correlation_AllDirection_offset4 + 0.219 \times T_1_HaralickCorrelation_angle0_offset7 - 0.235 \times T_1_ShortRunEmphasis_AllDirection_offset1_SD - 0.042 \times T_2_stdDeviation - 0.168 \times T_1_Correlation_angle45_offset7 + 0.006 \times T_2_ShortRunEmphasis_AllDirection_offset1_SD + 0.537 \times T_1_ClusterShade_angle90_offset4 + 0.093 \times T_2_Elongation - 0.491$ 。

Wilcoxon 检验结果显示,在训练集和验证集中,宫颈鳞癌 LVSI 阳性组的 Rad-score 高于阴性组(图 5),组间差异均具有统计学意义($P<0.05$),表明 Rad-score 与宫颈鳞癌 LVSI 状态之间具有相关性。

使用 ROC 曲线评估基于双序列 MRI 构建的影像组学特征模型对宫颈鳞癌 LVSI 状态的预测效能,训练集中 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.91(95% CI: 0.84~0.98),验证集中 AUC 为 0.81(95% CI: 0.63~1.00),详见图 6。

4. 验证影像组学列线图的预测效能

通过多因素 logistic 回归分析构建基于 Rad-score 和独立临床危险因素的双序列 MRI 影像组学列线图(图 7)。校准曲线显示在训练集和验证集中影像组学列线图具有较好的校准效能(图 8)。Hosmer-Leme-

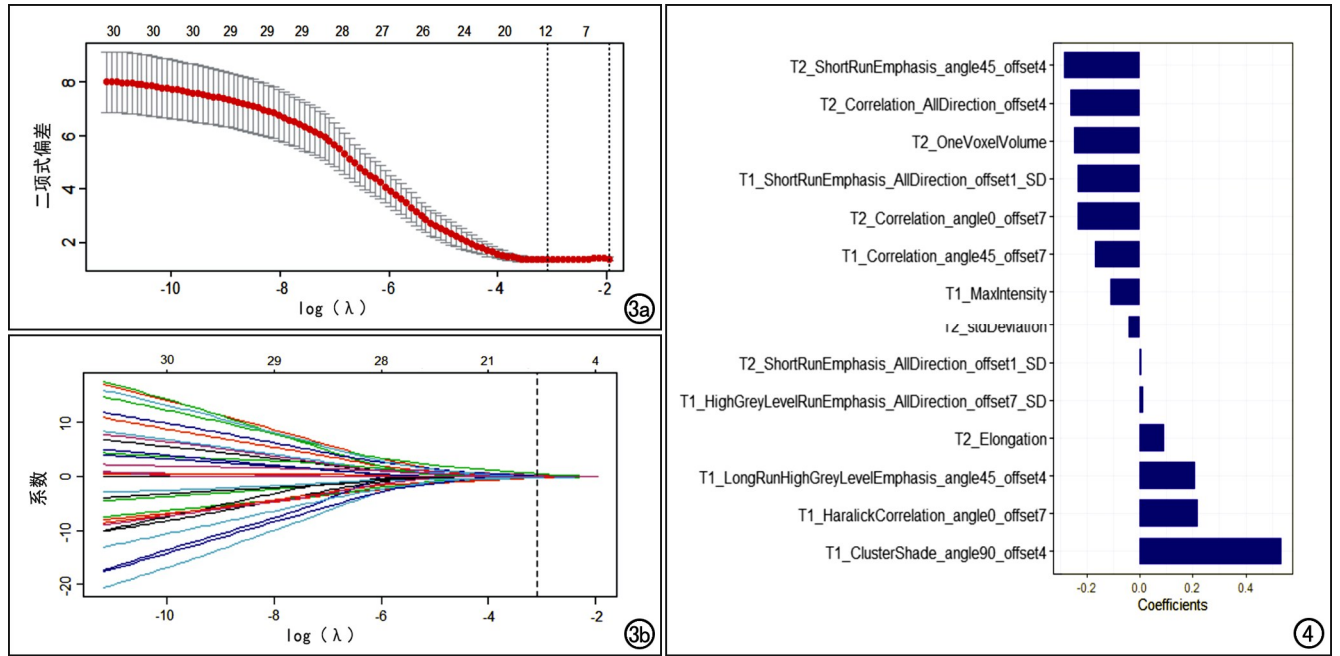


图 3 LASSO 法 10 折交叉验证图。a) 用 10 折交叉验证筛选 LASSO 回归模型得到最优超参数 λ 值,即模型偏差最低点所对应的横坐标,即第一个虚线所对应的位置;b) 每条彩色实线代表特征系数随 λ 值变化而变化的曲线。通过图 a 得到的最优超参数 λ 值(虚线所在的位置)来寻找系数非零的特征,用于影像组学模型的构建。图 4 影像组学特征及其相关系数。

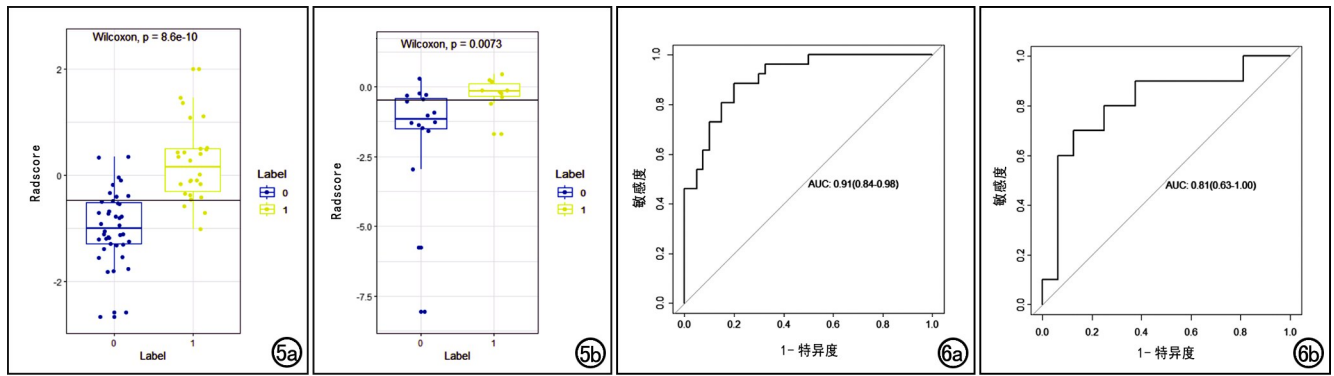


图 5 Radscore 预测宫颈鳞癌 LVSI 的箱式散点图。横坐标 Label 0 代表 LVSI 阴性、Label 1 代表 LVSI 阳性,纵坐标代表 Radscore。a)在训练集中,宫颈鳞癌 LVSI 阳性组的 Radscore 高于阴性组;b)在验证集中,宫颈鳞癌 LVSI 阳性组的 Radscore 高于阴性组。图 6 基于双序列影像组学模型预测宫颈鳞癌 LVSI 状态的 ROC 曲线。a)训练集;b)验证集。

show 检验显示在训练集和验证集中模型预测值与实际观测值之间的差异均无统计学意义($P < 0.05$),说明不存在偏离拟合。基于影像组学列线图、基于双序列的影像组学模型和独立临床危险因素预测宫颈鳞癌 LVSI 状态的 AUC,在训练集中分别为 0.96、0.91 和 0.70,在验证集中分别为 0.87、0.81 和 0.71(图 9)。本研究结果显示,影像组学列线图具有更优的预测效能,

在训练集中的诊断符合率、敏感度和特异度分别为 0.90、0.88 和 0.92,在验证集中分别为 0.84、0.82 和 0.80。

使用 DCA 来评价所构建的基于双序列 MRI 影像组学列线图的临床应用价值,DCA 曲线图显示阈值在 0.01~1.00 时模型的净收益较大(图 10),即在这个阈值范围内使用该列线图对预测宫颈鳞癌 LVSI 状态的

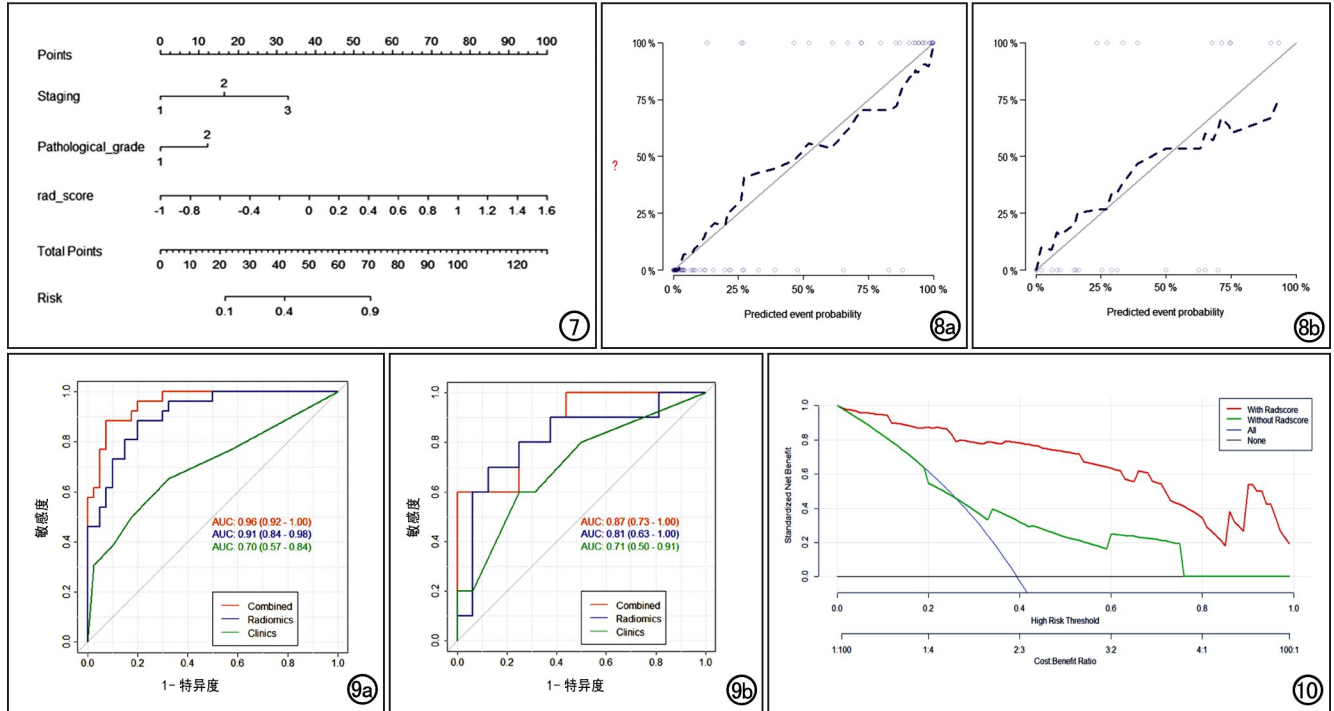


图 7 预测宫颈鳞癌 LVSI 状态的影像组学列线图。图 8 影像组学列线图的校准曲线。实线代表理想的预测性能,虚线代表列线图的预测性能。虚线越靠近实线表示列线图的预测精度越好。a)训练集;b)验证集。图 9 基于影像组学列线图、影像组学特征和独立临床危险因素预测宫颈鳞癌 LVSI 状态的 ROC 曲线。a)训练集;b)验证集。图 10 影像组学模型的 DCA 图。横坐标代表阈值概率,纵坐标代表净收益。蓝色曲线代表所有患者都接受干预,黑色线代表所有患者都不接受干预,收益率为 0。显示危险阈值在 0.01~1.00 范围内该影像组学模型的净收益最大。

临床应用价值较大。

讨 论

为了预测宫颈鳞癌术前 LVSI 状态,本研究中建立了结合双序列 MRI 影像组学特征和两个临床病理特征(FIGO 分期和分化程度)影像组学列线图并验证了其预测效能。结果显示,影像组学列线图有助于提高预测效能,在训练集中的 AUC 为 0.96(95% CI: 0.92~1.00),在验证集中为 0.87(95% CI: 0.73~1.00)。因此,本研究建立的影像组学列线图可有效地对宫颈鳞癌术前 LVSI 状态进行个体化预测。

传统的影像学图像特征及方法,如肿瘤体积、最大直径和功能 MRI 等,虽然对宫颈癌术前 LVSI 状态有一定预测价值,但忽略了肿瘤内部潜在的特征^[17-18]。影像组学可从体层图像中提取大量高维特征,是评价肿瘤异质性的无创性方法^[10],具有一定的优越性,可以提供更多信息。Wu 等^[19]回顾性分析了 56 例宫颈癌患者的多参数 MRI 资料,自多个序列 MR 图像(横轴面 T₂WI、脂肪抑制 T₂WI、ADC 图以及 DCE-MRI 的 K_{trans}、V_e 和 V_p 图)上共提取出 66 个影像组学特征,所建立的联合模型预测 LVSI 的 AUC 为 0.831,敏感度为 86.2%,特异度为 73.9%,符合率为 79.6%。Li 等^[20]从 105 例宫颈癌患者的 T1CE 图像上提取影像组学特征,并结合临床特征建立的影像组学列线图,在训练集中的 AUC 为 0.75(95% CI: 0.6326~0.8745),在验证集中为 0.727(95% CI: 0.5449~0.9097)。因此,基于 T1CE-MRI 的影像组学列线图可作为术前预测宫颈癌有无 LVSI 的无创性生物标志物。上述研究中所构建的影像组学列线图中纳入的特征为一阶直方图纹理特征和形态学特征,这些特征反映了肿瘤边缘的灰度变化和形状,这些特征对预测 LVSI 状态十分重要。因此,本研究中也选择基于 T1CE 序列来提取影像组学特征对宫颈癌 LVSI 状态进行预测。由于解剖成像更能提供肿瘤形态特征的信息^[21],因此本研究将 T₂WI 序列也纳入研究。目前,有较多关于宫颈癌影像组学的研究是基于 T₂WI 及 T1CE 序列来提取影像组学特征的,包括预测宫颈癌分化程度、淋巴结转移及无病生存率等^[19, 22-23]。本研究结果显示,基于 MR 双序列构建的影像组学列线图的预测效能优于单序列(T₂WI 或 T1CE)。所以,本研究最终选择基于双序列 MRI 来建立影像组学模型。结果显示,双序列影像组学模型的预测符合率在验证集和训练集中分别为 0.83 和 0.73,模型的可靠性较高。

本研究中共提取了 14 个影像组学特征,包括 2 个形态特征、2 个一阶直方图特征、10 个纹理特征(归属于 5 个游程矩阵和 5 个灰度共生矩阵)。其中,2 个形

态学特征和 2 个一阶直方图特征显示出对预测宫颈鳞癌 LVSI 状态具有较好的相关性,这反映了 MRI 所显示的肿瘤边缘灰度的变化和形态对于预测 LVSI 状态十分重要。灰度共生矩阵是一种通过研究灰度的空间相关特性来描述纹理的常用方法,本研究提取的 5 个灰度共生矩阵,包含了两种特征值,即相关性(correlation)和簇阴影(cluster shade)。灰度游程矩阵反映了图像灰度关于方向、相邻间隔和变化幅度等信息。其中,长步长在越光滑的图像上值越大,而短步长在越粗糙的图像上值越大^[24]。肿瘤的异质性往往会反映在图像灰度的改变上,因此,归属于灰度共生矩阵和灰度游程矩阵的特征对宫颈鳞癌 LVSI 状态的预测具有一定的相关性。因此,基于 MRI 影像组学模型的客观性及准确性在本研究得到体现。

通过多因素 logistic 回归分析建立的影像组学列线图为临床提供了一种易于使用的工具,在训练集和验证集中均显示出较好的预测效能。在验证集中,影像组学列线图预测符合率为 0.84,而仅基于影像组学特征模型和仅基于临床病理特征的预测符合率分别为 0.73 和 0.65,这表明影像组学列线图具有较高的预测效能。并且,DCA 显示该列线图在 0.01~1.00 阈值范围内对预测宫颈鳞癌 LVSI 状态的临床应用价值较大,显示了较好的临床实用性。

临床病理指标有助于评价 LVSI 状态,结合临床病理特征和影像组学特征建立影像组学列线图,预测性能明显提高,尤其是在准确性和特异性方面。这可能与 FIGO 分期和分化程度与 LVSI 状态有关。国内外研究显示 FIGO 分期、分化程度可在一定程度上预测宫颈鳞癌 LVSI 状态^[25-27]。LVSI 状态与 FIGO 分期具有相关性,肿瘤直径越大,周围浸润和淋巴结转移的风险越大,LVSI 阳性率就会越高。LVSI 阳性与组织学低分化亦具有相关性,癌细胞进入脉管系统是转移的基础,肿瘤分化程度越差,恶性程度越高,提示肿瘤细胞具有很强的侵袭和转移能力,因此更容易发生 LVSI 阳性。本研究也证实了上述结果。

本研究目前尚存在一定的局限性:①模型缺乏外部验证,样本量相对较少,今后将进一步扩大样本量及进行多中心研究;② I b 期以下宫颈癌患者被排除,原因是 I b 期以下肿瘤在 MRI 图像上通常不易被显示。③基因特征未列入本研究,相关研究显示 DLL4 蛋白水平与宫颈癌 LVSI 状态相关^[28]。

综上所述,本研究建立并验证了双序列 MRI 和临床病理因素提取的影像组学列线图来预测术前宫颈鳞癌 LVSI 状态,可作为无创性生物标志物较好地预测宫颈鳞癌患者 LVSI 状态,并为宫颈鳞癌患者制订个体化治疗方案提供依据,以减少术后复发并提高宫颈

癌患者的生存率。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Ryu SY, Park SI, Nam BH, et al. Is adjuvant chemoradiotherapy overtreatment in cervical cancer patients with intermediate risk factors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(3):794-799.
- [3] Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, et al. Cervical cancer, Version 2.2015[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(4):395-404.
- [4] Hutchcraft ML, Smith B, McLaughlin EM, et al. Conization pathologic features as a predictor of intermediate and high risk features on radical hysterectomy specimens in early stage cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2019, 153(2):255-258.
- [5] Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cervical cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(1):64-84.
- [6] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 143(2):22-36.
- [7] Graves S, Seagle BL, Strohl AE, et al. Survival after pelvic exenteration for cervical cancer; a national cancer database study[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(2):390-395.
- [8] Kusmire KJ, Robbins J, Allen H, et al. PET/CT and MRI in the imaging assessment of cervical cancer[J]. Abdom Imaging, 2015, 40(7):2486-2511.
- [9] 张毅, 罗娅红. 影像学在宫颈癌诊断中的应用[J]. 放射学实践, 2017, 32(4):336-340.
- [10] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4):441-446.
- [11] 陈欢, 梁明柱, 雷益, 等. 含瘤周移行带影像组学模型预测肺腺癌病理分级[J]. 放射学实践, 2020, 35(4):478-483.
- [12] Yuan Y, Ren J, Shi Y, et al. MRI-based radiomic signature as predictive marker for patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. Eur J Radiol, 2019, 117(8):193-198.
- [13] Zhu X, Dong D, Chen Z, et al. Radiomic signature as a diagnostic factor for histologic subtype classification of non-small cell lung cancer[J]. Eur Radiol, 2018, 28(7):2772-2778.
- [14] Padera TP, Kadambi A, de Tomaso E, et al. Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatics[J]. Science, 2002, 296(5574):1883-1886.
- [15] Amur S, Frueh FW, Lesko LJ, et al. Integration and use of biomarkers in drug development, regulation and clinical practice; a US regulatory perspective[J]. Biomark Med, 2008, 2(3):305-311.
- [16] Finley Austin MJ, Babiss L. Commentary: where and how could biomarkers be used in 2016[J/OL]. AAPS J, 2006, 8(1):e185-e189. DOI: 10.1208/aapsj080122
- [17] Sullivan T, Yacoub JH, Harkenrider MM, et al. Providing MR imaging for cervical cancer brachytherapy: lessons for radiologists[J]. Radiographics, 2018, 38(3):932-944.
- [18] 李淑健, 程敬亮, 张勇, 等. T₂-mapping 成像评估宫颈癌病理学特征[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(9):1365-1369.
- [19] Wu Q, Shi D, Dou S, et al. Radiomics analysis of multiparametric MRI evaluates the pathological features of cervical squamous cell carcinoma[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 49(4):1141-1148.
- [20] Li Z, Li H, Wang S, et al. MR-based radiomics nomogram of cervical cancer in prediction of the lymph-vascular space invasion preoperatively[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 49(5):1420-1426.
- [21] Henderson S, Purdie C, Michie C, et al. Interim heterogeneity changes measured using entropy texture features on T₂-weighted MRI at 3.0T are associated with pathological response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer[J]. Eur Radiol, 2017, 27(11):4602-4611.
- [22] Xiao M, Ma F, Li Y, et al. Multiparametric MRI-based radiomics nomogram for predicting lymph node metastasis in early-stage cervical cancer[J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 25(3):885-896.
- [23] Fang J, Zhang B, Wang S, et al. Association of MRI-derived radiomic biomarker with disease-free survival in patients with early-stage cervical cancer[J]. Theranostics, 2020, 10(5):2284-2292.
- [24] Li Z, Mao Y, Huang W, et al. Texture-based classification of different single liver lesion based on SPAIR T₂W MRI images[J/OL]. BMC Med Imaging, 2017, 17(1):e42. DOI: 10.1186/s12880-017-0212-x.
- [25] Pol FJ, Zusterzeel PL, van Ham MA, et al. Satellite lymphovascular space invasion; an independent risk factor in early stage cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2015, 138(3):579-584.
- [26] 张子规, 赵虎, 李文, 等. 淋巴脉管间隙浸润对早期宫颈癌预后的影响分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(8):907-912.
- [27] Chen XL, Chen GW, Xu GH, et al. Tumor size at magnetic resonance imaging association with lymph node metastasis and lymphovascular space invasion in resectable cervical cancer; a Multi-center evaluation of surgical specimens[J]. Int J Gynecol Cancer, 2018, 28(8):1545-1552.
- [28] Yang S, Liu Y, Xia B, et al. DLL4 as a predictor of pelvic lymph node metastasis and a novel prognostic biomarker in patients with early-stage cervical cancer[J]. Tumor Biol, 2016, 37(4):5063-5074.

(收稿日期:2020-08-22 修回日期:2021-01-29)