

DWI 影像组学模型预测子宫内膜癌微卫星不稳定状态:与 ADC 值的对比研究

赵婧, 杨帆, 任继鹏, 李云

【摘要】 目的:探讨基于磁共振 DWI 的影像组学模型对子宫内膜癌(EC)微卫星不稳定(MSI)状态的预测价值。**方法:**回顾性分析 2019 年 5 月—2023 年 1 月在本医院确诊为 EC 的 81 例患者的 DWI 资料。其中, MSI 组 29 例, 微卫星稳定组(MSS)52 例。在 DWI 图像上沿病变边缘逐层勾画 ROI 后生成容积 ROI(VOI)并提取影像组学特征, 并在生成的 ADC 图像上测量病灶的 ADC 值。采用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)和 SelectKBest 算法进行组学特征的筛选, 然后采用决策树(DT)分析方法构建组学预测模型。使用受试者工作特征(ROC)曲线评估模型的诊断效能, 采用 Delong 检验比较影像组学模型与 ADC 之间诊断效能的差异。基于 1000 次采样的 Bootstrap 算法和校准曲线来验证预测模型的临床应用价值。**结果:**MSI 组的 ADC 值小于 MSS 组($P=0.008$)。模型构建方面, 共筛选出 5 个最优 DWI 影像组学特征(2 个一阶统计特征、1 个直方图灰度共生矩阵特征、1 个灰度共生矩阵特征和 1 个灰度游程长度矩阵特征)用于建立预测模型。诊断效能方面, DWI 组学预测模型的 AUC 为 0.927 (95%CI:0.847~0.973), 较 ADC 值的诊断效能($AUC=0.771$, 95% CI:0.664~0.857)显著增加($Z=2.436$, $P=0.015$)。模型验证方面, 在基于 Bootstrap 算法的验证中, DWI 组学预测模型亦显示出较高的效能, AUC 为 0.904(95%CI:0.885~0.916); 同时, 校准曲线显示该模型的预测值与实际观测值之间有较好的一致性。**结论:**基于 DWI 影像组学特征构建的预测模型较 ADC 值能更好地对 EC 患者的 MSI 状态进行术前评估, 有望为临床诊疗提供一种新的选择。

【关键词】 子宫内膜癌; 微卫星不稳定; 扩散加权成像; 影像组学; 表观扩散系数

【中图分类号】 R445.2; R737.33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2024)08-1067-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.08.013

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Value of diffusion-weighted imaging radiomics model in the prediction of microsatellite instability in endometrial cancer: a comparative study with ADC ZHAO Jing, YANG Fan, REN Ji-peng, et al. Department of Nuclear Medicine, the 7th People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450016, China

【Abstract】 Objective: To explore the ability of diffusion weighted imaging (DWI) radiomics model to predict microsatellite-instability (MSI) status in endometrial cancer (EC). **Methods:** The DWI data of 81 patients [29 in the MSI group and 52 in the microsatellite stability (MSS) group] diagnosed as EC at the 7th People's Hospital of Zhengzhou from May 2019 to January 2023 were retrospectively analyzed. ROIs were outlined layer by layer along the lesion edge on the DWI images, radiomics features were extracted, and the apparent diffusion coefficient (ADC) values of the lesions were measured on the generated ADC images. The least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) and SelectKBest algorithm were used for feature screening. Decision tree (DT) analysis was used for predictive model, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used for diagnostic efficacy assessment. The Delong test was used to compare the difference in diagnostic efficacy between radiomics model and ADC values. A Bootstrap algorithm based on 1000 samples and calibration curves were used to validate the clinical application value of the predictive model. **Results:** For parameter comparison, the ADC value of the MSI group was smaller than that of the MSS group ($P=0.008$); for model construc-

作者单位: 450016 河南郑州, 郑州市第七人民医院核医学科(赵婧); 450016 河南郑州, 郑州市第七人民医院磁共振科(杨帆、李云); 453000 河南新乡, 新乡医学院第一附属医院磁共振科(任继鹏)

作者简介: 赵婧(1991—), 女, 河南郑州人, 主治医师, 主要从事影像医学与核医学新技术临床应用工作。

通讯作者: 李云, E-mail: 948237128@qq.com

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(2018020357)

tion, a total of five optimal DWI radiomics features including two first-order statistical features, one histogram grey-scale covariance matrix feature, one grey-scale covariance matrix feature, and one grey-scale four length matrix feature histological features were screened to build a prediction model; in terms of diagnostic efficacy, the diagnostic efficacy of the DWI radiomics prediction model ($AUC = 0.927, 95\%CI: 0.847 \sim 0.973$) was significantly increased ($Z = 2.436, P = 0.015$) compared to the ADC value ($AUC = 0.771, 95\%CI: 0.664 \sim 0.857$); and in terms of model validation, the predictive model also showed high performance in Bootstrap algorithm-based validation, with an AUC of 0.904 ($95\%CI: 0.885 \sim 0.916$), while the calibration curve showed good agreement between the predicted and actual observed values of the model. **Conclusion:** The prediction model constructed on the basis of DWI radiomics features provides a better preoperative assessment of MSI status in EC patients than ADC values, and is expected to provide a new option for clinical management.

【Key words】 Endometrial cancer; Micro-satellite instability; Diffusion weighted imaging; Radiomics; Apparent diffusion coefficient

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是女性生殖系统最具破坏性的疾病,微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)是其常见的基因突变表型之一^[1-2]。于治疗前对 EC 患者的 MSI 状态进行准确预测有助于临床医师制订合理的治疗策略^[3]。扩散加权成像(DWI)是一种能够定量反映组织内水分子扩散运动受限情况的定量 MRI 序列,以往的研究结果表明 DWI 能够在 EC 的评估中发挥重要作用^[4-5]。然而,这些研究对于 DWI 图像信息的利用仍局限于形态学和 ADC 值这些较为低阶的特征,大量高阶图像特征未被利用,因而在一定程度上限制了 DWI 诊断效能的提高。影像组学是一个新兴的领域,它可以从医学图像中提取肉眼看不见的高阶特征,并分析它们与临床结果之间的关联,从而为疾病的诊疗提供有价值的影像学标记物^[6-7]。因此,本研究旨在建立一种能够对 EC 患者 MSI 状态进行无创性评估的 DWI 影像组学模型,并与 ADC 值进行对比,以期为 EC 患者的临床诊疗提供一种新的参考。

材料与方法

1. 研究对象

回顾性分析 2019 年 5 月—2023 年 1 月在院行盆腔 MRI 检查的子宫病变患者的临床及影像资料。纳入标准:①经病理证实为 EC;②临床和影像资料完善;排除标准:①无 MSI 的病理结果;②MRI 扫描前接受过相关的放、化疗或手术治疗;③DWI 图像质量不佳,病变显示不够清晰,无法有效提取影像组学特征。最终,共纳入 81 例 EC 患者,年龄 31~77 岁,平均(54.93 ± 8.27)岁。

本单位伦理委员会批准了本研究,并免除患者知情同意。

2. 临床及病理信息

所有患者均经由穿刺或外科手术获得病变标本,后送至本院病理机构进行免疫组化分析,在 MLH-1、MSH-2、MSH-6 及 PMS-2 中,有一种或多种表达缺失为 MSI,全部表达则为 MSS^[8]。患者临床资料则通过本院病历系统查询获得,肿瘤最大径基于 T₂WI 测量。

3. 图像采集

使用 Siemens Avanto 1.5T(38 例)或 GE 750W 3.0T 磁共振扫描仪(43 例)进行 MRI 扫描。患者取仰卧位、足先进,扫描范围为自髂前上棘水平至耻骨联合水平的整个盆腔,扫描序列和参数如下。T₂WI:TR 3300~6100 ms,TE 65.4~128.3 ms,层厚 5 mm,层间距 1 mm,矩阵 512×512 ;DWI 序列:TR 2300~4400 ms,TE 66.8~118.7 ms,层厚 5 mm,层间距 1 mm,矩阵 256×256 , $b = 800 \text{ s/mm}^2$ 。

4. ROI 的勾画及 ADC 值的测量

使用 ITK-SNAP 软件(Version 3.8.0, University of North Carolina, USA)进行 ROI 的勾画划定。首先,由一名具有 6 年放射科工作经验的主治医师以 T₂WI 图像为参考,在 DWI 图像上沿病灶边缘逐层手动勾画 ROI,并由另一位具有 11 年放射科工作经验的副主任医师对已勾画的 ROI 进行核对。核对完成后,利用该软件生成基于整个病变的容积感兴趣区(voxel of interest, VOI)并计算出相应的 ADC 值(图 1)。

5. 影像组学特征提取

使用 PyRadiomics 软件(Version 3.0.1, <http://github.com/Radiomics/pyradiomics>)进行影像组学特征的提取。具体步骤:第一,将所有患者勾画了 ROI 的 DWI 图像导入软件;第二,使用 Z 分数归一化对所有导入的图像进行预处理,以消除不同扫描设备和参数所造成的差异;第三,应用 Original、AdditiveGaussianNoise、BinomialBlurringImage、Normalize、Laplacian Sharpening、CurvatureFlow、wavelet、ShotNoise、

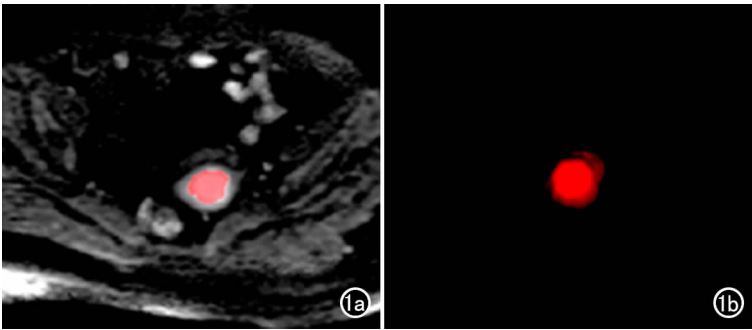


图 1 EC 患者,女,56 岁。a)在 DWI 图像上沿着 EC 病灶的边缘勾画 ROI;b)软件自动生成病灶全域 VOI。

BoxMean、LoG($\sigma=1.0$)、DiscreteGaussian 和 Boxsig-malmage 共 12 种滤波器进行组学特征的提取。最终,从每个 VOI 中共提取了 2264 个组学特征。

6. 预测模型建立

采用最小绝对值收缩和选择算法 (least absolute shrinkage and selection operator,LASSO)和 SelectK-Best 方法进行组学特征的筛选和降维,随后采用决策树(decision tree,DT)机器学习算法构建预测模型。上述所有操作均由基于 Python 3.10 软件(Python Software Foundation)的自编代码完成。

7. 统计学分析

使用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差或 M(Q1,Q3)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用卡方检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线和 Delong 检验分别评估各变量的诊断效能及其

AUC 的差异。采用 Bootstrap 算法(1000 次采样)和校准曲线进行模型的验证^[11]。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 临床资料及 ADC 值的比较

81 例 EC 患者中,MSS 组 52 例,MSI 组 29 例。两组之间临床资料和 ADC 值的比较结果见表 1。MSI 组的 ADC 值显著低于 MSS 组($P=0.008$);两组间年龄、病灶最大径、病理亚型和临床分期的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2. 特征提取和模型建立

经特征降维及筛选(图 2),最终共筛选出 5 个最优 DWI 影像组学特征,分别为 2 个一阶统计特征 (wavelet _ firstorder _ wavelet-HLL-TotalEnergy, wavelet_firstorder_wavelet-HHL-Mean)、1 个直方图灰度共生矩阵特征 (wavelet_glcm _ wavelet-LHL-JointAverage)、1 个灰度共生矩阵特征 (wavelet_gldm _ wavelet-HLH-DependenceNon UniformityNormalized)和 1 个灰度游程长度矩阵特征(normalize_glr-lm_LongRunLowGrayLevel Emphasis)。然后,基于上述 5 个特征,采用 DT 分析来建立预测模型。

3. 诊断效能

采用 ROC 曲线对 DWI 影像组学模型和 ADC 值鉴别 MSI 与 MSS 的效能进行分析,结果见表 2、图 3。两者预测 MSI 的 AUC 分别为 0.927 (95% CI: 0.847~0.973)和 0.771 (0.664~0.857)。进一步进行Delong 检验,结果显示:两者之间AUC的差异具

表 1 两组患者临床资料和 ADC 值的比较

变量	MSS (n=52)	MSI (n=29)	统计量	P 值
年龄/岁	54.52±9.28	55.66±6.15	0.660	0.511 ^a
病灶最大径/mm	27.45(7.90,43.05)	42.90(13.15,55.10)	-1.951	0.051 ^b
亚型/例			0.579	0.447 ^c
子宫内膜样腺癌	48(92.31%)	28(96.56%)		
非子宫内膜样腺癌	4(7.69%)	1(3.44%)		
临床分期/例			1.756	0.625 ^c
I 期	46(88.46%)	27(93.10%)		
II 期	2(3.85%)	0(0.00%)		
III 期	3(5.77%)	2(6.90%)		
IV 期	1(1.92%)	0(0.00%)		
ADC 值/ $\times 10^{-3}$ mm ² /s	1.15±0.28	9.95±0.32	-2.749	0.008 ^a

表 2 DWI 影像组学模型和 ADC 值鉴别 MSI 与 MSS 的诊断效能

参数	ADC 值	DWI 组学模型
AUC (95% CI)	0.771(0.664~0.857)	0.927(0.847~0.973)
P 值	<0.001	<0.001
截断值	0.968 ^a	0.250
敏感度	78.85%	80.77%
特异度	79.31%	89.66%

注:单位为 $\times 10^{-3}$ mm²/s。

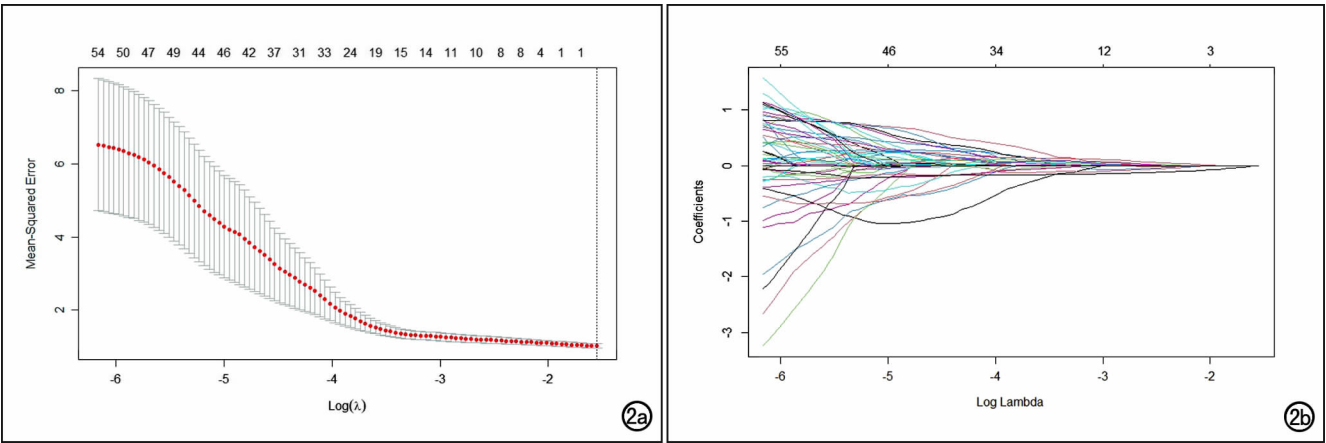


图 2 DWI 影像组学特征降维示意图。a) LASSO 路径图, 显示了不同的正则化参数取值对应的模型拟合效果; b) LASSO 参数图, 显示了不同的正则化参数取值对应的特征系数变化情况。

有统计学意义($Z=2.436, P=0.015$), DWI 影像组学模型的诊断效能优于 ADC 值。

4. 模型验证

在基于 Bootstrap 算法的验证中, DWI 影像组学模型显示出较高的效能, AUC 为 0.904 (95% CI: 0.885~0.916), 详见图 4。校准曲线显示 DWI 影像组学模型的预测值与实际观测值之间具有较好的一致性(图 5)。

讨 论

DWI 是临床上应用最为广泛的定量 MRI 序列, 不仅能够通过信号强度的变化来显示病变及其位置, 而且可以通过 ADC 值来精确反映病变内水分子扩散运动的情况, 因而在各类疾病的评估中展现出巨大的潜力^[9]。目前, 已有研究者探讨了 DWI 在 EC 患者 MSI 状态评估中的价值, 与 MSS 相比, MSI 病变恶性程度更高、组织结构更紧密, 故其内部水分子扩散运动

受限更显著, DWI 信号强度增加, ADC 值降低^[10,11]。本研究中, MSI 组的 ADC 值显著小于 MSS 组, 且 ADC 值鉴别 2 种状态的 AUC 可达 0.774, 这与既往的研究结果基本一致, 进一步证明了 DWI 具有对 EC 的 MSI 状态进行评价的能力。

影像组学可以从医学图像中高通量地提取特征并进行定量分析, 为进一步挖掘 DWI 图像信息进而实现更加精准的病变评估提供了可能性^[12]。潘美宇等^[13]利用影像组学方法探索了常规 MRI 序列在 EC 患者 MSI 状态评估中的价值, 结果发现基于 T₂WI 序列的影像组学模型可以有效预测 EC 患者的 MSI 状态。Lin 等^[14]针对 EC 患者的 T₂WI 和增强 T₁WI 图像的影像组学特征展开研究, 结果显示基于这两个序列的影像组学模型亦可在 EC 患者 MSI 状态评估中发挥作用。相比于上述研究中仅探讨基于常规 MRI 序列构建的影像组学模型在 EC 患者 MSI 状态评估中的价值, 本研究率先基于 DWI 影像组学特征采用 DT 机

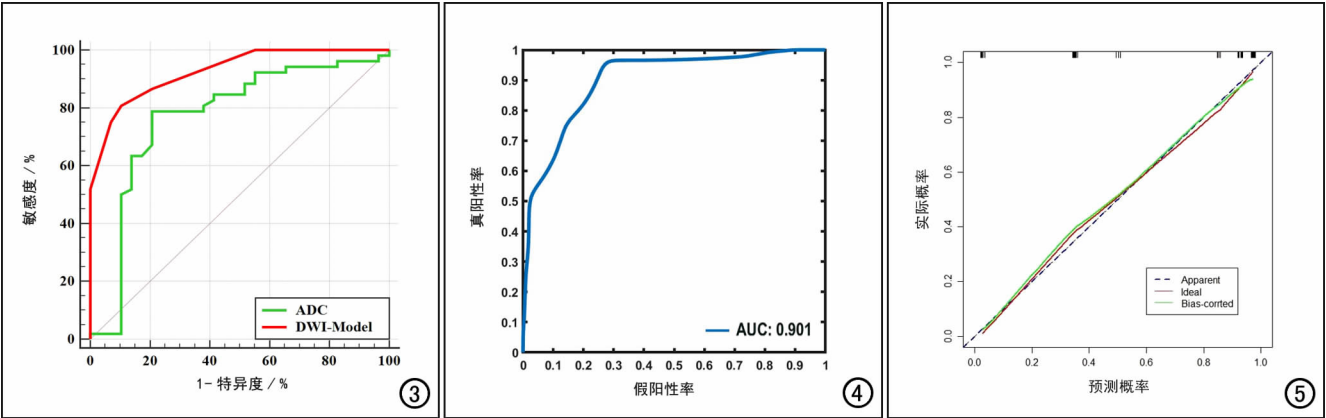


图 3 DWI 影像组学模型和 ADC 值预测 MSI 的 ROC 曲线, 显示组学模型的 AUC 大于 ADC 值。

图 4 基于 Bootstrap 验证的 DWI 影像组学预测模型的 ROC 曲线, 显示模型的 AUC 达 0.901, 诊断效能较好。

图 5 DWI 影像组学预测模型的校准曲线, 显示模型的效准曲线与理想曲线非常接近, 表明其预测效果较好。红色实线代表理想状态, 绿色实线代表校准后状态。

器学习算法来构建评估 EC 患者 MSI 状态的预测模型,并进一步将该模型与常规 ADC 值的诊断效能进行了对比。结果发现,基于 DWI 影像组学特征构建的预测模型不仅可以对 MSI 与 MSS 进行有效鉴别,而且效能显著优于 ADC 值(AUC:0.927 vs. 0.771);同时,校准曲线显示其预测值与实际观测值之间具有较高的一致性。这与已有的基于 DWI 序列组学特征来预测脑肿瘤的研究结果类似^[15],表明 DWI 影像组学模型亦能够在 EC 患者的评估中发挥作用。

DT 是 Hunt 等于 1966 年提出的一种有监督学习算法,它以分类思想为指导,能够以二叉树和多叉树等多种树结构形式来构建预测分析模型,从而达到数据的筛选和决策的目的^[16]。由于具有速度快、准确性高以及非参数学习等优点,DT 目前已在影像组学分析领域得到了广泛应用。李志恒等^[17]基于 ADC 图像提取了 70 例局部晚期直肠癌患者的影像组学特征并采用 DT 构建了相关预测模型,结果发现该模型可以有效预测局部晚期直肠癌患者新辅助化疗的疗效。Yu 等^[18]的研究结果也显示基于 DT 建立的 CT 影像组学模型能够在预测甲状腺乳头状癌的甲状腺外展中发挥作用。本研究中,笔者采用 DT 算法建立了基于 DWI 影像组学特征的预测模型,结果发现该模型可以对 EC 患者的 MSI 状态进行有效预测,这与上述研究结果基本一致,进一步证明了 DT 在影像组学建模中的可靠性。然而,DT 本身仍存在着诸如较易出现过拟合和对样本不均衡较为敏感等缺点,未来可能仍需要对其进行参数的优化以获得更好的建模效果。

本研究存在一定的局限性:①样本量较少且为中心研究,这可能导致样本选择偏倚;②DWI 图像来自不同的 MRI 扫描协议,虽然已经对扫描数据进行了归一化处理,但仍可能对研究结果造成一定影响;③模型构建时未进行除 DT 外的更多算法的尝试,如支持向量机和逻辑回归等,这可能会影响模型结果的可解释能力。未来,我们将进一步增加样本量、开展多中心研究、规范扫描方案并积极引入更多算法,以期获得更加稳定可靠的结果。

综上所述,基于 DWI 影像组学特征的预测模型较 ADC 值能更好地对 EC 患者的 MSI 状态进行评估,有望为相关临床诊疗提供一种新的参考。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1):7-33.
- [2] Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types[J]. Nat Med, 2016, 22(11):1342-1350.
- [3] McEachron J, Zhou N, Spencer C, et al. Adjuvant chemoradiation associated with improved outcomes in patients with microsatellite

- instability-high advanced endometrial carcinoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2021, 31(2):203-208.
- [4] 陈倩, 钱伟亮, 张继斌, 等. 分段读出平面回波成像与单次激发平面回波成像 DWI 序列 ADC 值在评估子宫内膜癌肌层浸润中的对比分析[J]. 放射学实践, 2023, 38(6):738-743.
- [5] de Perrot T, Sadjo Zoua C, Glessgen CG, et al. Diffusion-weighted MRI in the genitourinary system[J]. J Clin Med, 2022, 11(7):1921-1933.
- [6] Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, et al. Introduction to radiomics[J]. J Nucl Med, 2020, 61(4):488-495.
- [7] 吴少虹, 郭莉莉. 影像组学在肺癌中的应用[J]. 放射学实践, 2023, 38(6):778-782.
- [8] Manning-Geist BL, Liu YL, Devereaux KA, et al. Microsatellite instability-high endometrial cancers with MLH1 promoter hypermethylation gave distinct molecular and clinical profiles[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(19):4302-4311.
- [9] Martinez-Heras E, Grussu F, Prados F, et al. Diffusion-weighted imaging: recent advances and applications[J]. Semin Ultrasound CT MR, 2021, 42(5):490-506.
- [10] Ma C, Tian S, Song Q, et al. Amide proton transfer-weighted imaging combined with intravoxel incoherent motion for evaluating microsatellite instability in endometrial cancer[J]. J Magn Reson Imaging, 2023, 57(2):493-505.
- [11] Bhosale P, Ramalingam P, Ma J, et al. Can reduced field-of-view diffusion sequence help assess microsatellite instability in FIGO stage 1 endometrial cancer[J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45(4):1216-1224.
- [12] 袁恩雨, 宋彬. 肝癌影像组学的临床应用: 现状与展望[J]. 放射学实践, 2023, 38(9):1084-1088.
- [13] 潘美宇, 蔡望洲, 陈亮, 等. 基于临床-影像组学建立子宫内膜癌微卫星不稳定性评估模型[J]. 分子影像学杂志, 2023, 46(1):48-52.
- [14] Lin Z, Wang T, Li H, et al. Magnetic resonance-based radiomics nomogram for predicting microsatellite instability status in endometrial cancer[J]. Quant Imaging Med Surg, 2023, 13(1):108-120.
- [15] Kim M, Jung SY, Park JE, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI radiomics model may predict isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation and tumor aggressiveness in diffuse lower grade glioma[J]. Eur Radiol, 2020, 30(4):2142-2151.
- [16] Chen L, Miao M. Application of decision tree intelligent algorithm in data analysis of physical health test[J/OL]. J Healthc Eng, 2022, 2022:e8584377 [Published 2022 Jan 11]. DOI:10.1155/2022/8584377.
- [17] 李志恒, 卢增新, 赵振华, 等. ADC 图影像组学预测局部晚期直肠癌患者新辅助化疗的疗效[J]. 中国临床医学影像杂志, 2021, 32(11):817-822.
- [18] Yu P, Wu X, Li J, et al. Extrathyroidal extension prediction of papillary thyroid cancer with computed tomography based radiomics nomogram: a multicenter study[J/OL]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13:e874396 [Published 2022 Jun 1]. DOI:10.3389/fendo.2022.874396.

(收稿日期:2023-07-21 修回日期:2023-12-02)