

论 著

基于3D MRI影像组学模型鉴别IA期宫颈癌与高级别鳞状上皮内瘤变的价值研究*

邹文涛^{1,3} 陈艾琪¹ 赵以惠^{1,3}
杜小萌^{1,3} 朱晓云^{2,3} 钱宝鑫⁴
马宣传^{1,*}

- 1.蚌埠医学院第一附属医院放射科
(安徽 蚌埠 233099)
- 2.蚌埠医学院第二附属医院放射科
(安徽 蚌埠 233099)
- 3.蚌埠医学院医学影像学院
(安徽 蚌埠 233030)
- 4.慧影医疗科技(北京)股份有限公司
(北京 100192)

【摘要】目的 探讨基于3D磁共振T₂WI及动态对比增强DCE序列影像组学模型在鉴别 I A期宫颈癌与高级别鳞状上皮内瘤变(HSIL)中的价值。方法 回顾性分析经手术病理证实的 I A期宫颈癌患者52例与HSIL患者35例,收集患者的临床资料及影像资料,利用汇医慧影平台将患者按10:3随机分成训练集和测试集,在矢状位T₂WI和DCE上由三名放射科医生手动勾画宫颈,获得宫颈三维容积感兴趣区(VOI),提取影像组学特征。并进行数据降维。采用KNN算法建立模型并绘制受试者工作特性曲线(ROC曲线),对训练集和测试集ROC曲线下的总面积(AUC)、敏感度、特异度、准确率4个指标展开分析。结果 T₂WI模型、DCE模型以及T₂WI联合DCE模型最终提取出的影像组学特征分别为23、11、28,训练集及测试集的AUC值分别为0.833、0.797、0.877、0.870、0.897、0.813。结论 T₂WI联合DCE图像影像组学模型比单一模型更具有临床价值,有助于评估病情,并针对病情所处阶段制定个性化治疗方案。

【关键词】影像组学;宫颈癌;高级别鳞状上皮内瘤变;磁共振成像
【中图分类号】R711.74; R445.2
【文献标识码】A
【基金项目】基于3DMRI影像组学模型鉴别IA期宫颈癌与高级别鳞状上皮内瘤变的价值研究(Byycx23092)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.12.040

Value of 3D MRI Imaging in Distinguishing Stage I A Cervical Cancer from High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*

ZOU Wen-tao^{1,3}, CHEN Ai-qi¹, ZHAO Yi-hui^{1,3}, DU Xiao-meng^{1,3}, ZHU Xiao-yun^{2,3}, QIAN Bao-xin⁴, MA Yi-chuan^{1,*}.

- 1.Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233099, Anhui Province, China
- 2.Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233040, Anhui Province, China
- 3.School of Medical Imaging, Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui Province, China.
- 4.Huiying Medical Technology Co., Ltd., Beijing 100192, China

ABSTRACT

Objective To investigate the value of enhanced imaging model based on magnetic resonance T₂WI and Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in differentiating stage IA cervical cancer from high-grade squamous intraepithelial lesions(HSIL). **Methods** A retrospective analysis was performed on 52 patients with stage IA cervical cancer and 35 patients with HSIL confirmed by surgery and pathology in the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January 2019 to January 2023, imaging data and clinical data of patients were collected, and patients were randomly divided into training set and test set by 10:3 using Huiyi Huiying platform, the cervix was manually delineated by three radiologists on sagittal T₂WI and DCE, the volume of interest (VOI) of the cervix was obtained, and the image omics features were extracted. Variance Threshold, single variable feature selection and minimum Absolute contraction operator method (Lasso) were used to reduce data dimension. K-nearest neighbor classification(KNN) algorithm is used to establish the model and draw the ROC curve. The area under cuver (AUC), sensitivity, specificity and accuracy of the ROC curve of the training set and test set are analyzed. **Results** The final image features extracted by T₂WI model, DCE model and T₂WI combined with DCE model were 23, 11 and 28, respectively, and the AUC values of training set and test set of T₂WI model and DCE model were 0.833, 0.797, 0.877 and 0.870, respectively, and the AUC values of the training set and the test set of T₂WI combined with DCE image model were 0.897 and 0.813, respectively. **Conclusion** DCE model alone and T₂WI combined with DCE image imaging model have certain value in distinguishing stage IA cervical cancer and HSIL before definite pathological results, and T₂WI combined with DCE image imaging model has more clinical value, which is helpful for early clinical assessment of the disease stage and the development of individual treatment plan. **Keywords:** Radiomics; Cervical Cancer; High-grade Squamous Intraepithelial Lesion; Magnetic Resonance Imaging

宫颈癌是全球女性第四大常见恶性肿瘤,且居女性恶性肿瘤病死率第四位^[1]。中国肿瘤登记年报最新数据显示2016年中国肿瘤登记地区宫颈癌位居女性癌症发病谱第6位^[2]。早发现、早诊断对提高宫颈癌患者的生存率尤为关键^[3]。高级别鳞状上皮内瘤变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)被视为宫颈癌的癌前病变,若不及时进行诊断治疗,临床上具有较高的风险进展为宫颈浸润性癌^[4-5]。HSIL和 I A期宫颈癌不仅病理结果不同,二者的手术方式也有很大差异。治疗HSIL的首选方法是子宫宫颈锥切术,包括冷刀锥切术(cold knife conization, CKC)和子宫宫颈环形电切除术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)^[6];对于倾向保留生育功能的 I A期宫颈癌女性,根据有无淋巴管间隙浸润等情况,可只采取宫颈锥切手术,其他情况下子宫切除术均作为早期宫颈癌首选术式^[7]。所以若能在早期对病灶所处阶段作出准确判断,采取相应的治疗手段,可以极大的改善患者的预后。MRI在宫颈癌的早期诊断及判断肿瘤转移、淋巴结浸润等情况更高效,且准确性也较高^[8]。但是通过MRI辨别HSIL和 I A期宫颈癌十分有限,二者图像上均以信号不均匀改变为主,病灶难以识别,往往需要早期镜检才能确诊^[9-10]。近年来,随着影像组学逐渐成为放射医学研究的热点,影像组学特征含有复杂的生物学信息,对于疾病的诊断、预后及预测具有重要价值^[11]。因此,本研究旨在通过影像组学方法分析肉眼无法识别的宫颈病变,探讨影像组学模型对 I A期宫颈癌与HSIL的早期诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2019年1月至2023年1月间蚌埠医学院第一附属医院经手术病理证实的 I A期宫颈癌患者52例与HSIL患者35例的MRI影像资料及临床资料。

纳入标准:明确病理结果为HSIL或 I A期宫颈癌;本院有术前MRI资料,且临床资料 and 影像资料完整;MRI图像清晰,无明显伪影;行MRI检查前未有任何形式治疗。排除标准:宫颈存在纳氏囊肿或肌瘤;子宫内肌瘤或子宫肌瘤累及宫颈;宫颈或阴道上部先天性结构异常。

1.2 方法 采用3.0T Philips MR Achieva/Intera 设备,腹部SENSE-XL-Torso线圈进行扫

【第一作者】邹文涛,男,住院医师,主要研究方向:影像诊断。E-mail: 1641221706@qq.com
【通讯作者】马宣传,男,主任医师,主要研究方向:影像诊断。E-mail: 57688754@qq.com

描,扫描时患者采取仰卧位,扫描范围包括整个盆腔。扫描序列及其参数如下,矢状位T₂WI序列:TR 3000ms,TE 80ms,翻转角90°,层厚4.0mm,FOV=220mm×220mm,矩阵282×172;矢状位动态对比增强序列DCE-MRI:TR 3.64ms,TE 1.78ms,翻转角10°,层厚3.4mm,FOV=328×328,矩阵288×323,扫描层数75层。对比剂为Gd-DTPA,采用高压注射器经肘前静脉注射,剂量0.1mmol/kg,注射流速2.5mL/s,之后以相同流速注入等量生理盐水。

1.3 图像分割 将符合入组标准的病例T₂WI及DCE序列图像上传至汇医慧影平台,由三名放射科医师共同商讨,在矢状位以整个宫颈作为RIO,采用3D勾画方式,从宫颈刚出现的下一层至宫颈消失的前一层逐层勾画。

1.4 影像组学特征提取及模型构建 在汇医慧影平台上把VIO中提取的2818个影像组学特征采用方差选择法(Variance Threshold)、单变量特征选择法(SelectKBest)以及最小绝对收缩算子法(Lasso)依次进行降维分析。采用随机法将数据集按照10:3分成训练集和测试集,通过KNN(K-nearest neighbor classification)算法分别对T₂WI图联合DCE图进行训练和测试。

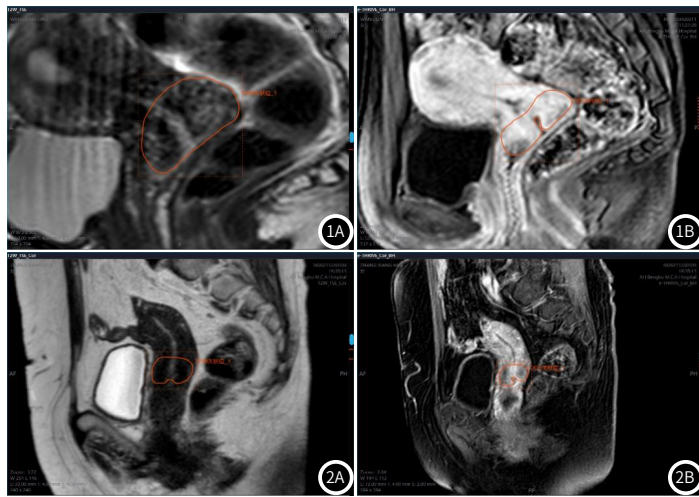


图1A-图1B 患者,女,24岁,I A期宫颈癌,在T₂WI(图1A)及DCE(图1B)图像宫颈区域勾画RIO;

图2A-图2B 患者,女,69岁,HSIL,在T₂WI(图2A)及DCE(图2B)图像宫颈区域勾画RIO;

1.5 统计学方法 采用SPSS 25.0软件进行数据分析,对于计量资料采用独立样本t检验,对于计数资料采用卡方检验,采用ROC曲线评价影像组学模型在训练集和测试集中鉴别HSIL或I A期宫颈癌诊断效能, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 纳入本研究的87例患者中,有52例I A期宫颈癌和35例HSIL患者。患者年龄25~81岁,其中I A期宫颈癌患者平均年龄 48.02 ± 10.39 ,HSIL患者组平均年龄 57.8 ± 11.69 ,进一步按照 ≥ 60 岁、50~59岁、40~49岁、30~39岁、 ≤ 30 岁分成五个年龄组, $P=0.002$,具有显著统计学差异。两组患者是否绝经具有极其显著统计学差异($P<0.001$)其他临床数据如初潮年龄、生育年龄、结婚年龄、是否感染高危型HPV、怀孕、流产、分娩个数,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

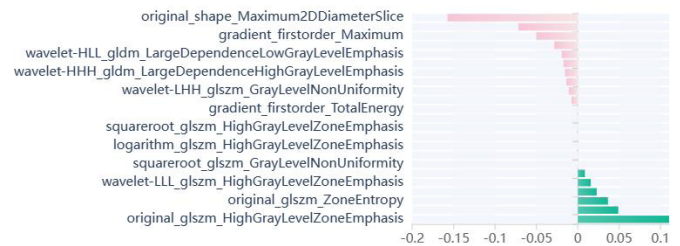
2.2 影像组学特征筛选结果 通过汇医慧影科研平台在T₂WI和DCE序列上共提取影像组学特征2818个,通过三次降维分析T₂WI模型、DCE模型以及T₂WI联合DCE模型最终提取出的影像组学特征分别为23、11、28。如图3~5。采用随机法将数据集按照10:3分成训练集和测试集,其中训练集67例,包括I A期宫颈癌40例,HSIL27例;测试集20例,包括I A期宫颈癌12例,HSIL8例。

2.3 影像组学模型训练结果 通过KNN算法对三个模型进行训练和测试,得出组学模型的训练集及测试集敏感性、特异性及准确性,如表2,并绘制出受试者工作特征(ROC)曲线及AUC值,如图6~8。其中T₂WI联合DCE图像模型效果更佳。

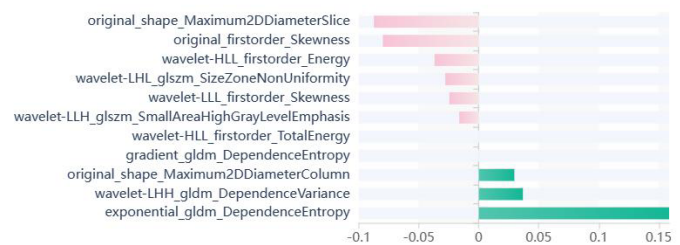
表1 I A期宫颈癌和HSIL患者临床资料的比较

分期	I A期	HSIL	t/x ²	P
初潮年龄	12.78±1.31	13.14±1.56	-1.138	0.259
生育年龄	23±2.43	23.06±2.29	-0.107	0.915
结婚年龄	22.61±2.65	22.34±2.25	0.483	0.630
年龄				
21~29岁	1	0	17.048	0.002
30~39岁	12	3		
40~49岁	15	4		
50~59岁	18	11		
≥60岁	6	17		
平均年龄	48.02±10.39	57.8±11.69		
高危型HPV感染	否	12	0.024	0.877
是	35	23		
是否绝经	否	7	12.160	<0.001
是	22	28		
怀孕次数	0	0	13.445	0.143
1	8	5		
2	22	12		
3	10	7		
4	6	5		
5	0	1		
6	0	2		
7	0	1		
8	0	1		
9	0	1		
流产次数	0	17	4.936	0.424
1	12	9		
2	6	6		
3	6	3		
4	4	0		
5	2	0		
分娩次数	0	0	13.84	0.086
1	9	4		
2	26	13		
3	6	8		
4	5	6		
5	0	1		
6	0	1		
7	0	1		
9	0	1		

coefficient in the Lasso Model



coefficient in the Lasso Model



coefficient in the Lasso Model

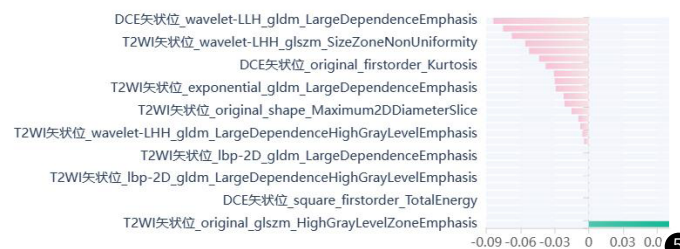


图3 T₂WI模型影像组学特征; 图4 DCE模型影像组学特征; 图5 T₂WI联合DCE模型影像组学特征

表2 三种模型在训练集和测试集中的统计学参数

模型	训练集				测试集			
	AUC(95%CI)	敏感性(%)	特异性(%)	准确性(%)	AUC(95%CI)	敏感性(%)	特异性(%)	准确性(%)
T ₂ WI	0.833(0.718,0.948)	0.780	0.740	0.670	0.797(0.617,0.977)	0.700	0.750	0.640
DCE	0.877(0.773,0.981)	0.760	0.860	0.790	0.870(0.695,1.000)	0.750	0.690	0.640
T ₂ WI联合DCE	0.897(0.799,0.995)	0.860	0.830	0.750	0.813(0.660,0.966)	0.900	0.670	0.640

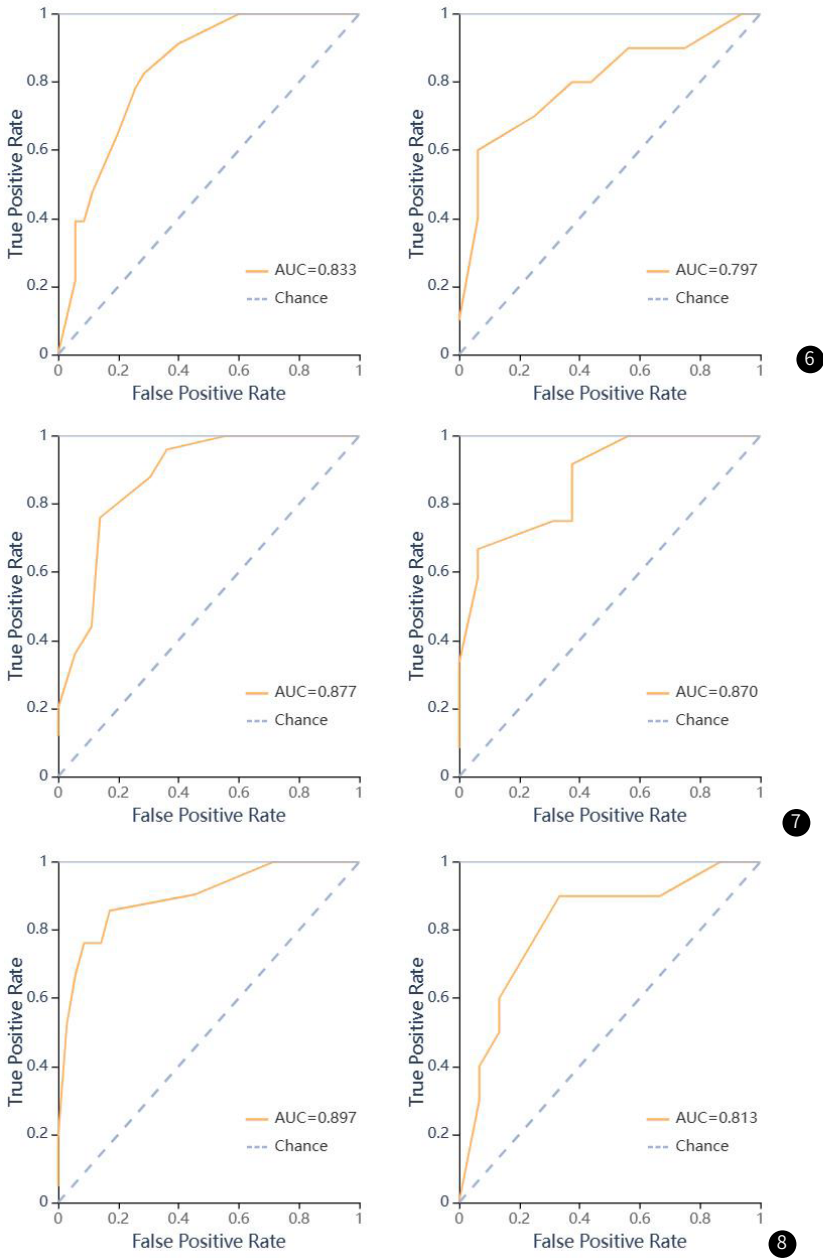


图6 T₂WI影像组学模型训练集(图6A)和测试集(图6B)ROC曲线
图7 DCE影像组学模型训练集(图7A)和测试集(图7B)ROC曲线
图8 T₂WI联合DCE影像组学模型训练集(图8A)和测试集(图8B)ROC曲线

3 讨 论

宫颈癌作为女性最常见的恶性肿瘤之一^[12], 已经严重危害全球女性的健康。HSIL作为宫颈癌的癌前病变^[13], 分布在成年女性的各个年龄段, 其中约有15%的患者会在数年甚至数月内发展为宫颈癌^[14]。其治疗方式一般为宫颈锥切术, 主要包括冷刀锥切术(CKC)和子宫颈环形电切除术(LEEP)。一旦进展为宫颈癌, 虽然可根据有无保留生育功能的需求及有无淋巴结浸润考虑是否保留

子宫, 但大多数情况下均以子宫切除术作为首选术式。因此, 在HSIL进展为宫颈癌之前采取有效的治疗手段对病人的预后至关重要。I A期宫颈癌和HSIL早期均有阴道不规则出血或接触性出血、白带异常、阴道排液等表现^[15-16], 临床诊断主要依赖于手术病理证实。而且在传统MRI图像上, 二者病灶较局限, 以信号不均匀改变为主, 肉眼几乎难以鉴别。影像组学从提出到现在虽然

只有二十余年的历史,但因其可以通过在传统影像上高通量提取纹理和形状等特征,对疾病的诊断有着独特的作用。影像组学在预测宫颈癌的病理分期、淋巴结及脉管间隙浸润、疗效及预后评价等方面,前人已有大量研究^[17-19]。但在HSIL和IA期宫颈癌鉴别方面的研究仍有不足。因此本研究旨在探讨基于T₂WI和DCE图像的影像组学模型鉴别二者的价值。

本研究中入组的87例患者中,通过影像组学流程,提取出的影像组学特征类型有一阶特征(Firstorder)、形状特征(Shape)和纹理特征,其中纹理特征又包括包括灰度游程矩阵(gray level run length matrix, GLRLM)、灰度依赖矩阵(gray level dependence matrix, GLDM)、灰度区域矩阵(gray level size zone matrix, GLSZM)。采用KNN算法建立影像组学模型中,T₂WI联合DCE图像影像组学模型共筛选出的28个特征值,GLDM有14个,且鉴别效能最好。GLDM的特征包括大依赖性低灰度强调、大依赖性高灰度强调、小依赖性低灰度强调和小依赖性高灰度强调,它们反应了邻近体素与中心体素的关系。樊知昌等^[20]的研究发现,在包含正常和病变组织的大范围RIO中,GLDM可以更详细的反映病灶与周围组织的关系。本研究在勾画RIO时,在矢状位上包含整个宫颈,因此这可能是T₂WI联合DCE图像影像组学模型的效能更好的原因。

鉴别效能最好的T₂WI联合DCE图像模型组训练集和测试集的AUC值分别为0.897(0.799-0.995),0.813(0.660,0.966),敏感性、特异性、准确性分别为0.860、0.830、0.750,0.900、0.670、0.640,但测试集的特异性及准确性稍低,这可能是由于小波特征值偏少以及病例的数量不足。小波特征作为一种高阶特征,比其他特征更能反映肿瘤的异质性。Zhou等^[21]的研究结果显示,小波变换特征可能会提高预测模型的性能。在T₂WI联合DCE图像模型中,经过小波转换得到的小波纹理特征wavelet仅39%。

在对患者的年龄、是否绝经、是否感染高危型HPV、怀孕、流产及分娩个数等临床资料进行分析中发现,两组患者年龄具有显著统计学差异($P=0.002$),是否绝经极其显著统计学差异($P<0.001$)。这可能是由于HSIL患者组年龄在50岁以上者占大部分,基本都已绝经。同时绝经后免疫系统功能减弱,对病毒的抵抗力下降,那些能够建立持续感染的细菌,可以改变宿主细胞周期,影响调往途径,导致绝经妇女更容易HSIL发生^[22]。此外,与绝经前相比,绝经后的妇女雌激素水平明显降低,影响阴道微生态的平衡,促进HSIL的发生发展^[23]。

本研究的局限性:(1)本研究是回顾性分析,收集的样本量较小;(2)部分患者同时存在宫颈纳氏囊肿,所以无法纳入本研究,因此对数据可能存在偏倚;(3)手动勾画感兴趣区时可能存在误差,对数据的结果造成未知影响;(4)本研究仅在T₂WI和DCE序列矢状位上建立影像组学模型。因此可在之后的研究中增加样本量以及不同序列和层面,构建诊断效能更佳的模式。

综上所述,基于磁共振T₂WI及DCE图像影像组学模型在鉴别IA期宫颈癌与高级别鳞状上皮内瘤变具有较好的临床意义,可在术前辅助临床诊断患者的疾病类型,对患者的生存及预后有积极作用。

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: a cancer journal for clinicians, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [3] 敖梅红, 邓旭情, 熊艳, 等. 7051例宫颈癌患者发病趋势分析[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(1): 48-50.

- [4] Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KA, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ (Clinical research ed.), 2018, 360(Feb 26 11): k499.
- [5] McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study[J]. Lancet Oncology, 2008, 9(5): 425-434.
- [6] Chen L, Liu L, Tao X, et al. Risk Factor analysis of persistent high-grade squamous intraepithelial lesion after loop electrosurgical excision procedure conization[J]. Journal of Lower Genital Tract Disease, 2018, 23(1): 24-27.
- [7] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri: 2021 update[J]. International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 2021, 155(Suppl 1): 28-44.
- [8] 黄海营. MRI在宫颈癌分期中的应用价值[J]. 基层医学论坛, 2014, 18(28): 3831-3832, 3889.
- [9] Voltaggio L, Cimino-Mathews A, Bishop JA, et al. Current concepts in the diagnosis and pathobiology of intraepithelial neoplasia: a review by organ system[J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(5): 408-436.
- [10] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 143(Suppl 2): 22-36.
- [11] Gillies Robert J, Kinahan Paul E, Hricak Hedvig. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278(2): 563-577.
- [12] 谢艺才, 黄仲奎. MRI在宫颈癌临床分期的应用现状[J]. 罕少疾病杂志, 2018, 25(04): 75-78.
- [13] 成瑶. CIN中P16INK4A的表达及与HPV感染的关系探究[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(01): 78-79.
- [14] 曹丹, 许玲, 陈华. CMV联合HPV与Reid阴道镜评分指数对高级别宫颈鳞状上皮内病变进展为宫颈癌联合诊断预评估价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(1): 69-70.
- [15] 刘洋, 凌志强, 胡越, 等. 1004例宫颈癌临床及病理分析[J]. 浙江实用医学, 2011, 16(2): 82-84.
- [16] 张蓉, 宋淑芳. 绝经后子宫颈高级别鳞状上皮内病变诊治方式分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(04): 409-411.
- [17] 柳丽, 何悦明, 杨振涛. MRI扩散加权成像及其定量参数在宫颈癌的诊断和术前分期中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(3): 124-126.
- [18] Cui L, Yu T, Kan Y, et al. Multi-parametric MRI-based peritumoral radiomics on prediction of lymph-vascular space invasion in early-stage cervical cancer[J]. Diagnostic and Interventional Radiology (Ankara, Turkey), 2022, 28(4): 312-321.
- [19] 万端梅, 万常华. DCE-MRI在评估进展期宫颈癌同步放化疗患者疗效及预后的价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(5): 82-85.
- [20] 樊知昌, 夏雨薇, 甄俊平, 等. 机器学习鉴别IA期宫颈癌与高级别鳞状上皮内病变: 基于MRI影像组学模型[J]. 磁共振成像, 2021, 12(6): 38-43.
- [21] Zhou J, Lu J, Gao C, et al. Predicting the response to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: wavelet transforming radiomics in MRI[J]. BMC cancer, 2020, 20(1): 100.
- [22] Adebamowo SN, Ma B, Zella D, et al. Mycoplasma hominis and mycoplasma genitalium in the vaginal microbiota and persistent high-risk human papillomavirus infection[J]. Frontiers in Public Health, 2017, 5: 140.
- [23] 柳锦男, 谢静燕. 阴道微生物与子宫颈HPV感染及子宫颈病变的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(1): 33-36.

(收稿日期: 2023-05-29)

(校对编辑: 韩敏求)