

瘤内及瘤周 DCE-MRI 影像组学对宫颈癌患者 无进展生存期的预测价值

王磊¹, 常霄¹, 王梓萌¹, 李娇娇², 崔书君², 杨飞², 朱月香²

(1.河北北方学院研究生学院,河北 张家口 075000;

2.河北北方学院附属第一医院医学影像部,河北 张家口 075061)

摘要:目的 探讨瘤内及不同范围瘤周影像组学对行同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)局部中晚期宫颈癌患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)的预测价值。方法 回顾性选取135例经病理证实的宫颈癌患者,包括32例进展和103例无进展患者,以7:3的比例分为训练集和验证集。基于动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)第二期图像在瘤内和3、5、7 mm瘤周区域进行三维容积感兴趣区(volume of interest, VOI)勾画,分别提取影像组学特征并降维,将筛选出的特征构建瘤内、瘤周、瘤内联合瘤周影像组学模型,比较预测效能。保留有统计学意义的临床特征构建临床模型。基于AUC最佳影像组学特征与筛选出的临床特征共同建立综合模型。利用AUC及一致性指数(consistency index, C-index)评估模型预测能力。AUC及C-index值最高的模型继续进行校准曲线、决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)及Kaplan-Meier生存曲线后续评估。结果 瘤内+5 mm瘤周模型较其他范围影像组学模型显示出较好的预测效能,AUC为0.852。相较于临床和影像组学模型,综合模型显示出最优的预测效能,AUC分别为0.766、0.852、0.872。经校准曲线和DCA分析,综合模型校准度较高,临床净收益较大,Kaplan-Meier生存曲线可区分出发生疾病进展的高风险患者和低风险患者。结论 基于DCE-MRI的瘤内联合瘤周影像组学特征可作为评估行CCRT局部中晚期宫颈癌患者PFS的有效指标,其中瘤内+5 mm瘤周模型显示出较高的预测能力,且纳入临床参数的综合模型效能更佳。

关键词:宫颈癌;核磁共振;影像组学;瘤周微环境;生存预后

中图分类号:R737.33

文献标志码:A

Predictive value of intratumoral and peritumoral DCE-MRI imaging histology for progression-free survival in patients with cervical cancer

WANG Lei¹, CHANG Xiao¹, WANG Zimeng¹, LI Jiaojiao², CUI Shujun², YANG Fei², ZHU Yuexiang²

(1. Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China;

2. Department of Medical Imaging, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075061, Hebei, China)

Abstract: Objective To explore the predictive value of intratumoral and peritumoral radiomics in different ranges for progression-free survival (PFS) in patients with locally advanced cervical cancer undergoing concurrent chemotherapy (CCRT). **Methods** A total of 135 patients with cervical cancer were retrospectively selected, including 32 patients with progression and 103 patients without progression. They were divided into the training set and the validation set in a 7:3 ratio. On the basis of the second phase images of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI), three-dimensional volume of interest (VOI) delimitations were performed in the 3, 5, and 7 mm areas within and around the tumor. Radiomics features were extracted and dimensionally reduced, respectively. The selected characteristics were used to construct combined intratumoral, peritumoral, and intratumoral-peritumoral radiomic models to compare predictive efficacy. Clinical models were constructed by retaining statistically significant clinical characteristics. A comprehensive model was jointly established based on the best radiomic features of area under curve (AUC) and the

screened clinical features. The predictive ability of the model was evaluated using AUC and the consistency index (C-index). The models with the highest AUC and C-index values were used to evaluate the calibration curve, decision curve analysis (DCA) and Kaplan-Meier survival curve. **Results** The intratumoral + 5 mm peritumoral model showed better predictive efficacy than other radiomic models, with an AUC of 0.852. Compared to the clinical and radiomic models, the comprehensive model showed the best predictive efficacy, with AUCs of 0.766, 0.852, and 0.872, respectively. Through the calibration curve and DCA analysis, the comprehensive model had a high degree of calibration and a large clinical net benefit. The Kaplan-Meier survival curve could distinguish between high-risk patients and low-risk patients with disease progression. **Conclusion** The combined intratumoral and peritumoral radiomic characteristics based on DCE-MRI can be used as an effective indicator for evaluating PFS in patients with locally advanced cervical cancer undergoing CCRT. Among them, the intratumoral + 5 mm peritumoral model shows higher predictive ability, and the comprehensive model incorporating clinical parameters has better efficacy.

Key words: Cervical cancer; Nuclear magnetic resonance; Imaging omics; Peritumor microenvironment; Survival prognosis

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一^[1],发病率呈现年轻化趋势,严重威胁女性生命健康。根据2018年国际妇产科联合会(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)标准方案,同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)是治疗进展期宫颈癌的主要手段。虽然患者5年生存率有所提升,但仍有30%的患者出现疾病进展情况,因此在治疗前预测肿瘤是否进展并精准辨别出相关高风险患者,有助于辅助临床做出更精准更积极的决策并制定诊治方案^[2-3]。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是诊断和评估宫颈癌的影像检查方法,但由于人眼阅片方式对图像细节分辨能力有限,无法准确识别肿瘤病理微浸润环境^[4]。影像组学采用数据驱动的方法,通过高通量数据分析,识别肿瘤分子亚型和生物学行为,可发现传统定性影像分析无法提供的特征,有助于预测肿瘤的转归和患者的预后,提高了诊断的一致性和准确性^[5-6]。既往已有研究以影像组学为核心进行宫颈癌预后的分析^[7-9],但是大多数研究专注于肿瘤原发区域的分析从而忽略了肿瘤周围信息,而瘤周区域对肿瘤的发生、发展和转移起着重要作用^[10]。现国内外对于利用瘤周研究宫颈癌患者预后的文章较少,具有进一步分析的意义。并且动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)序列在宫颈癌研究中有良好的应用价值^[11-13]。因此,本研究基于DCE-MRI序列通过评估瘤内及不同范围瘤周影像组学对肿瘤进展预测的价值,寻找出最佳范围瘤周影像组学特征,并且纳入临床参数建立综合模型,以更全面地研究肿瘤的侵袭和转移特性,以期在治疗前对患者风险进行分层筛选,从而促进精准医疗并优化预后风险管理。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2018年1月至2021年5月河北北方学院附属第一医院收治的189例经临床诊断为中晚期宫颈鳞癌(locally advanced squamous cervical cancer, LASCC)患者的临床及影像资料,所有患者均为首次接受CCRT方案进行治疗。纳入标准:①根据病理学诊断为宫颈鳞状细胞癌;②根据2018年FIGO临床分期确定患者为IB3-IVA期;③所有患者均且仅行CCRT;④治疗前2周内均于我院进行盆腔MRI检查。排除标准:①有既往宫颈癌部位的放化疗或手术史;②图像质量不佳无法达到行下一步分析要求;③影像资料和随访数据不全;④合并其他恶性肿瘤病史。共排除54例,最终纳入135例患者,33~77(57.3±8.5)岁,按照7:3比例随机分组,分成训练集($n=94$)和验证集($n=41$)。本研究经过河北北方学院附属第一医院伦理委员会批准通过(K2021043),并经患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 扫描设备及参数

采用荷兰Philips Ingenia 3.0T超导型核磁共振扫描仪配备16通道体部相控线圈,线圈中心正对耻骨联合上约2 cm,扫描范围覆盖整个骨盆。先采集常规图像(轴位T₁WI、矢状位T₂WI、轴位DWI),后进行DCE-MRI扫描,应用Gd-DTPA作对比剂,经手背静脉或肘静脉以2.5 mL/s的速度注射,注射剂量0.1 mmol/kg,进行连续不间断动态扫描,扫描时相共计6期,完成对比剂注射后以相同流速注射15 mL生理盐水进行冲洗。

扫描序列及参数如下。①轴位DCE-T₁WI: TR

3.23 ms, TE 1.22 ms, FOV 400 mm×400 mm, 矩阵 320×320, NEX 2, 层厚 2 mm, 层间距 0 mm; ②轴位 T₁WI 序列: TR 550 ms, TE 13 ms, FOV 400 mm×400 mm, 矩阵 320×320, NEX 1, 层厚 4 mm, 层间距 1 mm; ③矢状位 T₂WI: TR 3 800 ms, TE 26 ms, FOV 448 mm×396 mm, 矩阵 320×320, NEX 1, 层厚 4 mm, 层间距 1 mm; ④轴位 DWI: TR 3 500 ms, TE 93 ms, FOV 400 mm×400 mm, 矩阵 320×256, NEX 1, 层厚 4 mm, 层间距 1 mm。

1.2.2 治疗方案

全部患者均接受 CCRT 治疗。放射治疗包含外照射治疗 (external beam radiotherapy, EBRT) 和腔内近距离放射治疗 (intracavitary brachytherapy, ICBT)。放疗次数 25~28 次, 视患者病情调整次数。EBRT 单次剂量 1.8~2.0 Gy, 每周 5 次, 总剂量 45~50 Gy; ICBT 单次剂量 6.0 Gy, 总剂量 30 Gy。EBRT 3 周之内加入 ICBT, 同时停止 EBRT, 总治疗时间为 8 周。同步化疗是以单顺铂或顺铂与紫杉醇结合为基础的, 依据患者身体条件进行个体化调整。

1.2.3 数据随访及终点事件

通过随访系统和电话跟踪了解患者从 CCRT 治疗的 3 年疾病进展状态。终点事件的定义为: 患者从 CCRT 开始到发生局部复发、远处转移、死亡或最后一次随访时间。CCRT 后 2 年内, 每 3~6 个月进行 1 次随访, 第 3~5 年每 6~12 个月随访 1 次, 5 年后每年随访 1 次。通过随访、妇科检查、影像学或病理学检查来判断肿瘤是否进展, 确定终点事件发生与否, 并以此分组: 进展组为发生局部复发、远处转移、死亡的患者, 无进展组为到最末次随访时间

未发生局部复发、远处转移、死亡的患者。训练集共 94 例, 其中进展 18 例、无进展 76 例; 验证集共 41 例, 其中进展 14 例、无进展 27 例。

1.2.4 图像分割及特征提取

动态对比增强的第二期被选为图像分割的对象, 将符合纳入标准患者 MRI 的 DCE-T₁WI 的第二期图像以 DICOM 格式导出, 所有患者图像由 1 位放射科医生使用 3D-Slicer 软件 (<http://www.Slicer.org>) 在轴位 DCE-T₁WI 序列的图像上沿病灶边缘逐层手动勾画感兴趣区域 (region of interest, ROI) 来分割肿瘤的容积感兴趣区 (volume of interest, VOI), 每个序列的图像使用“Margin”工具在瘤内的基础上分别扩张 3 mm、5 mm 及 7 mm 以覆盖瘤周区域。勾画 ROI 应注意以下几点: ①需包含病灶内囊变、坏死及出血的部分; ②当肿瘤边界显示不清时, 结合同层面其他序列进行勾画; ③所有 ROI 均由 1 位放射科副主任医师逐一审核, 如意见不一致则由第三位医师裁定。使用 3D-Slicer 软件的 Radiomics 插件, 分别在瘤内和不同范围瘤周进行影像组学特征提取, 均提取 851 个特征, 包括: ①形状特征 ($n=14$); ②一阶特征 ($n=162$); ③灰度共生矩阵 (gray level co-occurrence matrix, GLCM) ($n=216$); ④灰度依赖矩阵特征 (gray level dependence matrix, GLDM) ($n=126$); ⑤灰度游程矩阵 (gray level run length matrix, GLRLM) ($n=144$); ⑥灰度区域大小区域矩阵 (gray level size zone matrix, GLSZM) ($n=144$); ⑦邻域灰度差矩阵 (neighbouring gray tone difference matrix, NGTDM) ($n=45$)。所勾画的图像示例见图 1。

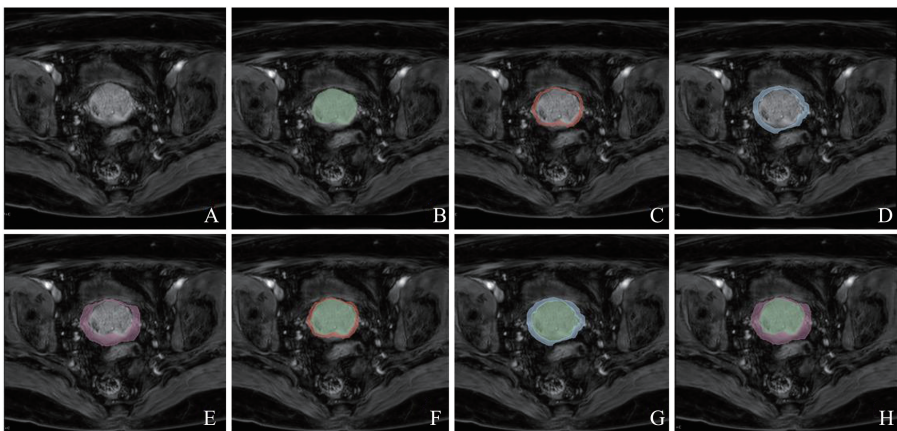


图 1 勾画 ROI 示意图

A: 肿瘤原始图像; B: 瘤内 ROI 示意图; C: 3 mm 瘤周 ROI 示意图; D: 5 mm 瘤周 ROI 示意图; E: 7 mm 瘤周 ROI 示意图; F: 瘤内+3 mm 瘤周 ROI 示意图; G: 瘤内+5 mm 瘤周 ROI 示意图; H: 瘤内+7 mm 瘤周 ROI 示意图。

Figure 1 The ROI schematic diagram were drew

A: Original tumor image; B: Schematic diagram of intratumor ROI; C: Schematic diagram of 3 mm peritumoral ROI; D: Schematic diagram of 5 mm peritumoral ROI; E: Schematic diagram of 7 mm peritumoral ROI; F: Schematic diagram of intratumoral + 3 mm peritumoral ROI example diagram; G: Schematic diagram of intratumoral + 3 mm peritumoral ROI; H: Schematic diagram of intratumoral + 3 mm peritumoral ROI.

1.2.5 影像组学特征筛选及模型建立

所有提取的特征均被标准化为 Z 分数的正态分布,以消除不同灰度值范围的影响。使用 SPSS 软件随机选取 30 例患者数据,再次勾画 VOI 并提取特征,使用 R 软件对 2 次勾画的 VOI 进行组内相关系数 (intraclass correlation coefficients, ICC) 一致性分析,仅保留 ICC>0.8 的特征用于后续分析,以确保所使用的特征具有良好的可重复性和高稳定性。使用 R 软件在训练集中经过单因素 Cox 回归分析, P 值<0.05 的特征被视为有意义的预后因素,然后将保留的特征输入到 LASSO 回归模型中进行降维,通过 10 倍交叉验证确定最优 λ

值参数,系数非零的特征即为与 PFS 高度相关的影像组学特征(图 2)。将特征输入多因素 Cox 回归预测模型中,使用逐步回归分析法,评估多个预测特征与患者 PFS 的关系,瘤内+瘤周联合模型是将瘤内及瘤周两组特征进行联合分析提取,以此构建瘤内、3 mm 瘤周、5 mm 瘤周、7 mm 瘤周、瘤内+3 mm 瘤周、瘤内+5 mm 瘤周及瘤内+7 mm 瘤周影像组学模型,对以上 7 组进行分析,经 ROC 曲线评估,将 AUC 最高的瘤内联合瘤周影像组学模型进行下一步分析。并采用 delong 检验比较各模型预测性能的差异。

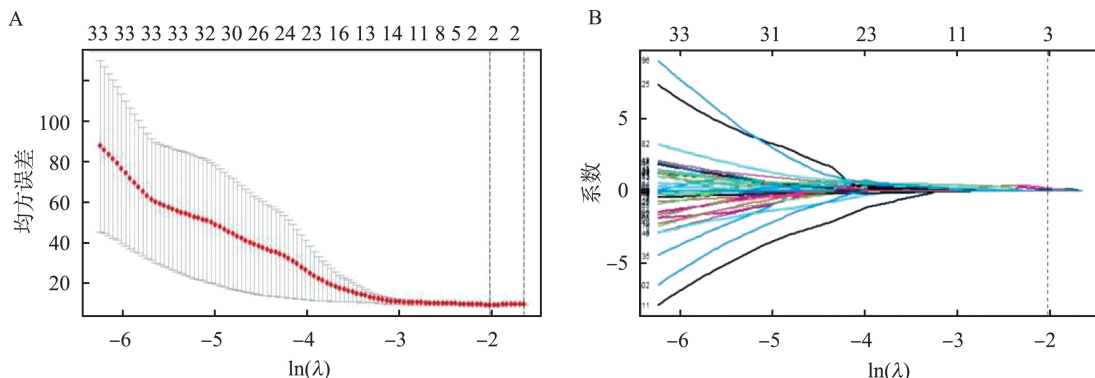


图 2 使用 LASSO 回归及十折交叉验证进行最优影像组学特征筛选

A: LASSO 回归; B: 筛选最优特征系数的收敛图。

Figure 2 Optimal radiomics feature screening using LASSO regression and ten-fold cross-validation

A: The LASSO regression; B: The convergence plot of screening the optimal eigencefficients.

1.2.6 临床模型和综合模型的建立

对收集的 7 个临床参数先后进行单因素和多因素 Cox 分析,筛选出临床独立预测因子,构建临床模型。将瘤内联合瘤周影像组学特征和有统计学意义的临床特征联合构建综合模型。

1.3 统计学处理

使用 R 4.4.0 软件、SPSS 27.0.1 进行统计分析。采用组内相关系数 (intraclass correlation coefficients, ICC) 评价诊断医师勾画 ROI 后,对连续性计量资料进行正态分布检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采独立样本 t 检验。对分类计数资料,组间比较采用 χ^2 检验。在 R 软件中,绘制时间依赖受试者操作特征 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线计算曲线下面积 (area under curve, AUC) 并采用 C-index 分析模型的预测效能;采用校准曲线评估模型预测概率和观测概率的一致性;绘制决策曲线以评估模型在不同

阈值概率的净获益以确定其临床适用性。最后采用影像组学模型预测概率计算风险评分,根据风险评分的中位数作为截断值对患者分层并绘制生存曲线,采用 Kaplan-Meier 法和 log-rank 检验进行生存分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

对有进展和无进展两组临床资料进行比较,白细胞绝对值、血小板压积和血小板分布宽度组间差异在训练集和验证集中均无统计学意义 ($P > 0.05$);年龄、初次月经年龄、血清 SCC-Ag 质量浓度、肿瘤家族史组间差异在训练集中有统计学意义 ($P < 0.05$),在验证集中无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 训练集和验证集一般临床资料比较
Table 1 Comparison of general clinical data between the training set and the validation set

临床资料	训练集($n=94$)		t/χ^2	P	验证集($n=41$)		t/χ^2	P
	有进展 ($n=18$)	无进展 ($n=76$)			有进展 ($n=14$)	无进展 ($n=27$)		
年龄/岁	63.00±5.69	56.43±8.52	3.957	<0.001	60.64±8.36	56.04±8.62	1.655	0.109
初次月经年龄/岁	16.94±1.86	16.99±1.84	1.984	0.050	15.86±2.11	15.82±1.84	0.660	0.947
肿瘤家族史			6.270	0.012			0.427	0.514
有	8	13			1	7		
无	10	63			13	20		
SCC-Ag 质量浓度/($\mu\text{g/L}$)			3.927	0.048			0.299	0.585
≤ 1.5	6	45			6	14		
> 1.5	12	31			8	13		
白细胞绝对值/($\times 10^9/\text{L}$)			1.500	0.221			1.102	0.576
< 4	2	2			0	2		
$\geq 4 \sim \leq 10$	14	68			11	20		
> 10	2	6			2	5		
血小板压积/%			1.844	0.174			0.144	0.735
≤ 0.282	9	25			7	15		
> 0.282	9	51			7	12		
血小板分布宽度/%			1.161	0.495			1.977	0.138
< 9.8	1	3			0	0		
$\geq 9.8 \sim \leq 17.0$	15	70			13	27		
> 17.0	2	3			1	0		

2.2 各模型构建与验证

瘤内和 3 mm、5 mm、7 mm 瘤周范围靶区均提取 851 个特征,保留 ICC>0.8 的特征,分别为 718、694、741、769 个;经单因素 Cox 回归分析、LASSO 算法筛选后,保留 3~8 个最优特征,并输入多因素 Cox 回归分析用于构建影像组学预测模型。瘤内+瘤周联合模型是将瘤内及瘤周两组特征进行联合分析提取。瘤内、3 mm 瘤周、5 mm 瘤周、7 mm 瘤周、瘤内+3 mm 瘤周、瘤内+5 mm 瘤周及瘤内+7 mm 瘤周的 AUC 分别为 0.742、0.809、0.844、0.779、0.812、0.852 及 0.809,瘤内+5 mm 瘤周影像组学模型 AUC 最高,效能最佳(图 3)。瘤内模型与瘤内+5 mm 瘤周模型、瘤内+3 mm 瘤周模型与瘤内+5 mm 瘤周模型 AUC 差异有统计学意义, P 值分别为 0.011 和 0.019。本研究取瘤内+5 mm 瘤周影像组学特征行进一步分析,并构建瘤内瘤周联合影像组学模型。

将 7 个临床参数进行单因素 Cox 回归分析,显示与 PFS 相关的临床参数为年龄、初次月经年龄、SCC-Ag 质量浓度和肿瘤家族史($P<0.05$),见表 2。进一步行多因素 Cox 回归分析显示,年龄和肿瘤家族史是 PFS 的独立危险预测因子($P<0.05$),用于构建临床模型,见表 3。

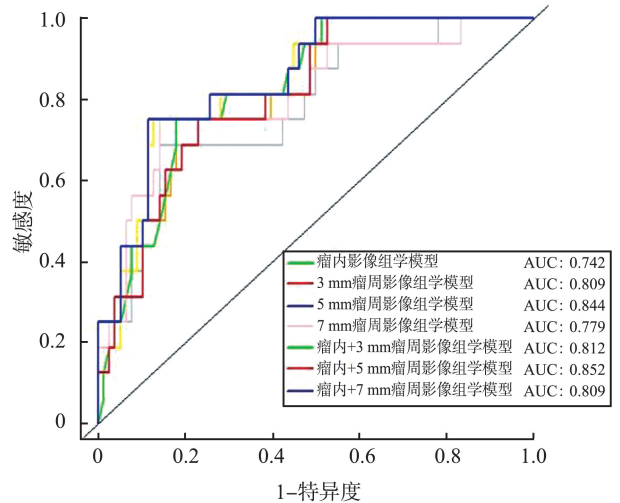


图 3 瘤内及瘤周影像组学模型的 ROC 曲线
Figure 3 ROC curves of intratumoral and peritumoral models

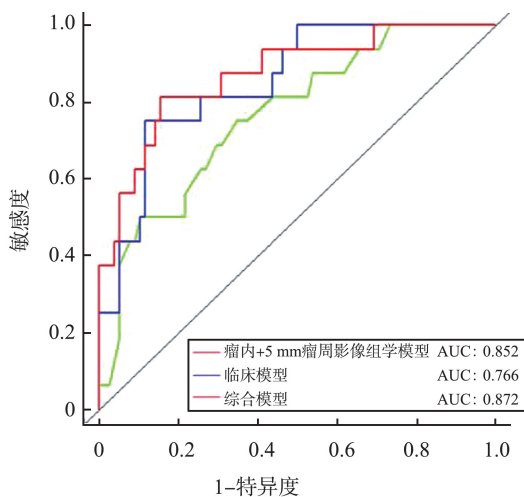
表 2 LASCC 患者 PFS 临床预测参数的单因素 Cox 回归分析结果
Table 2 Univariate Cox regression analysis results of clinical predictive parameters of PFS in LASCC patients

因素	HR	95%CI	P
年龄	1.08	1.03~1.33	0.001
初次月经年龄	1.46	1.23~1.65	0.046
SCC-Ag 质量浓度	1.00	1.00~1.01	0.019
肿瘤家族史	2.56	1.25~5.21	0.001

表3 LASCC患者PFS临床预测参数的多因素Cox回归分析结果

Table 3 Multivariate Cox regression analysis results of clinical predictive parameters of PFS in LASCC patients

因素	HR	95%CI	P
年龄	3.54	1.38~9.04	0.008
肿瘤家族史	1.12	1.04~1.20	0.002



基于瘤内+5 mm 瘤周影像组学组学特征与最优临床参数构建综合模型。

瘤内+5 mm 瘤周影像组学模型、临床模型和综合模型 AUC 在训练集分别为 0.852、0.766、0.872, 在验证集分别为 0.716、0.663、0.754, 见图 4。结果显示,综合模型 AUC 最高,训练集中临床模型和综合模型差异有统计学意义($P=0.048$)。

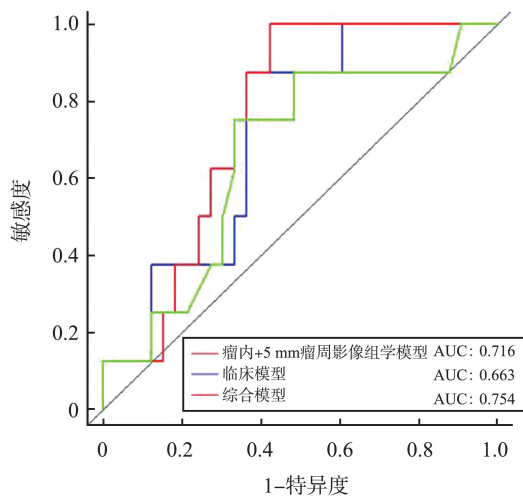


图4 训练集(A)和验证集(B)中,瘤内+5 mm 瘤周联合模型、临床模型和综合模型的 AUC

Figure 4 AUC of the intratumoral + 5 mm peritumoral combined model, clinical model and comprehensive model in the training set (A) and validation set (B)

C-index 评估 3 种模型预测结果与实际结果相一致的的概率,在训练集中分别为 0.846 (95% CI: 0.776~0.926)、0.757 (95% CI: 0.645~0.869)、0.863 (95% CI: 0.645~0.951),在验证集中分别为 0.643 (95% CI: 0.543~0.743)、0.667 (95% CI: 0.504~0.829)、0.670 (95% CI: 0.582~0.758)。结果显示综合模型 C-index 最高。

根据以上结果得出综合模型预测能力最佳,进行下一步验证。

2.3 模型预测的性能和验证

在训练集和验证集中,综合模型的校准曲线显示,该模型预测的患者 3 年 PFS 的概率与实际值一致性良好,见图 5。

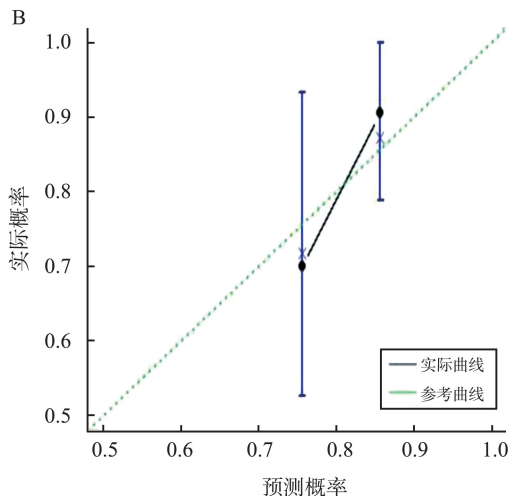
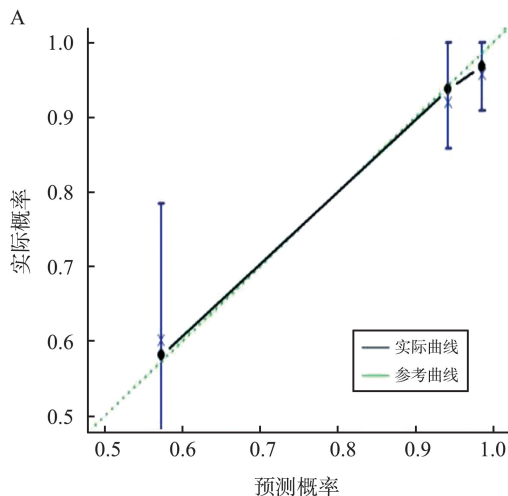


图5 训练集(A)和验证集(B)中,综合模型预测患者 3 年 PFS 的校准曲线

Figure 5 The comprehensive model predicted the 3-year PFS calibration curve of patients in the training set (A) and validation set (B)

DCA 曲线结果显示当前阈值概率在 0.10~0.34 时,综合模型的临床净效益最大,有更佳的应用价值,见图 6。

使用综合模型计算全部患者的风险评分,根据风险评分中位数(1.071)为截断值对患者进行风险分层,高风险组(风险评分 ≥ 1.071)为 41 例、低风险组(风险评分 < 1.071)为 94 例,Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示高风险组患者较低风险组出现疾病进展的可能性更大($P < 0.001$),见图 7。

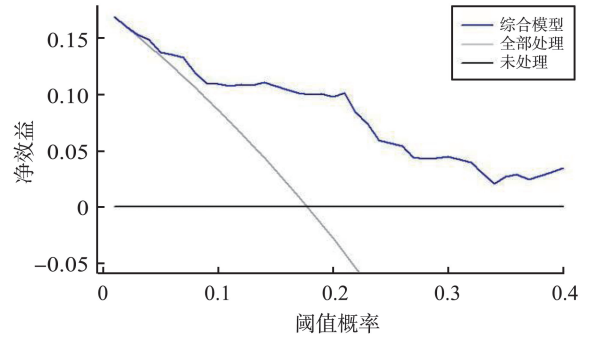


图 6 综合模型预测患者 3 年 PFS 决策曲线
Figure 6 The comprehensive model predicted the 3-year PFS decision curve of patients

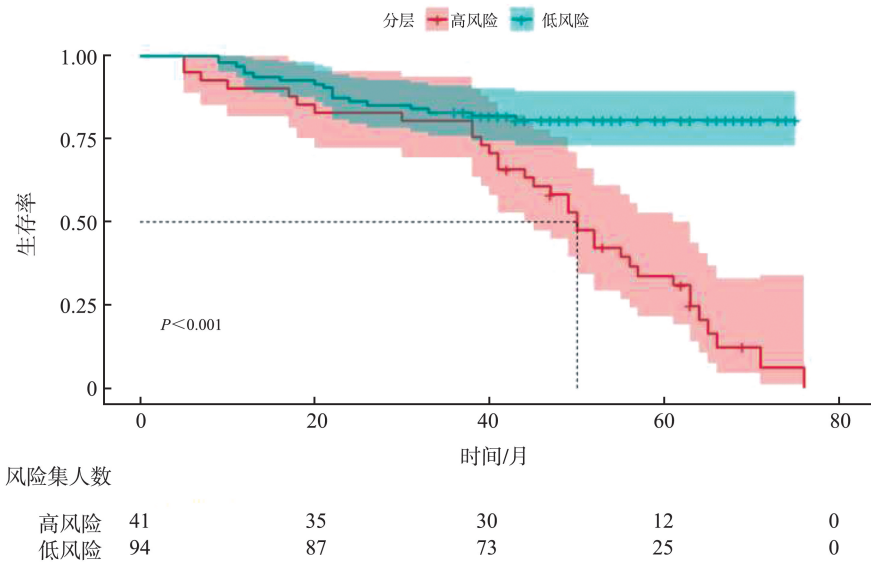


图 7 综合模型的 Kaplan-Meier 生存分析曲线图,高风险患者(红色)PFS 显著低于低风险患者(绿色)PFS
Figure 7 The Kaplan-Meier survival analysis curve of the integrated model showed that the PFS of high-risk patients (red) was significantly lower than that of low-risk patients (green)

3 讨论

CCRT 是一种综合性的治疗方法,是中晚期宫颈癌患者的主要治疗手段^[14]。但由于不同患者对 CCRT 的接受能力不同,大约 1/3 的患者会出现复发转移甚至死亡等情况^[15-16]。如果早期能准确地预测疾病发展、治疗反应及预后,采取更适合的治疗方案,可避免无效治疗对患者的不良作用,从而避免病情延误以及医疗浪费。

影像组学可大规模从影像图像中自动化提取大量的定量特征,例如形状、大小、纹理和信号分布等^[17],提高了结果的一致性和可重复性,近些年其与人工智能的联合可以提高对疾病诊断准确的可靠性^[18-19],从多维度评估疾病的发展、治疗反应和预后,支持个性化医疗的实施^[20]。

瘤周是一个具有独特物理及免疫属性的环

境^[21],研究表明,肿瘤周围组织包含额外的肿瘤异质性的信息,其不仅有正常的组织细胞和结构,还有侵袭性肿瘤细胞和肿瘤周围纤维细胞等,相互作用可直接或间接影响肿瘤细胞的形态及生物学行为,导致肿瘤发生发展和复发转移等行为,最终影响治疗及预后。影像组学在评估肿瘤微环境方面显示出其独特的价值^[22-24],为分析肿瘤的异质性提供了解决方案。瘤周区域信息与影像组学技术联合,成为构建预测模型的全新思路,目前已经应用于多个领域^[25],本研究基于 DCE-MRI 图像,探究瘤内和不同范围瘤周模型对行 CCRT 中晚期宫颈癌患者 3 年 PFS 的预测价值,发现瘤内+5 mm 瘤周影像组学模型优于其他范围瘤周诊断效能,这与 Mohammadi 等^[26-28]研究结果基本一致。单 3 mm、5 mm 及 7 mm 瘤周模型的 AUC 分别为 0.809、0.844 及 0.779,证明瘤周区域具有良好的临床预测意义。单瘤内及单瘤周模型 AUC 均低于瘤内瘤周联合模型,说明单一

区域的预测效能较为局限,在瘤内基础上加入瘤周有更多的信息可供发掘,能够多维度地进行分析,具有更高的预测效能。从 DCE-MRI 图像第二期相中提取出瘤周区域的影像组学特征,为量化肿瘤异质性提供了一种新的方法。

研究证明,纳入临床参数会提高模型预测能力^[29-30],因此本研究基于最佳瘤内瘤周联合特征和最优临床参数构建综合模型,在训练集和验证集中的 AUC 和 C-index 分别为 0.872、0.754 和 0.863、0.670,效能优于瘤内瘤周联合模型(AUC:0.852、0.716; C-index:0.846、0.643)和临床模型(AUC:0.766、0.663; C-index:0.757、0.667),表明影像组学与临床参数结合可以提高模型的预测准确率,与既往研究结果一致。本研究亦表明,综合模效能强于临床模型($P=0.048$)。校准曲线将综合模型拟合优度可视化,结果显示综合模型预测概率和实际发生一致性良好。并将综合模型进行临床决策分析,评估模型在实际临床应用的价值。根据综合模型得出的风险评分对患者进行风险分层,高风险组患者出现疾病进展的概率高于低风险组患者,这有利于在治疗前对预后不良的患者进行精准分类定位,实施更全面的治疗方案,从而改善患者预后。以上结果均表明,本研究设计的综合模型在预测行 CCRT 宫颈癌患者 PFS 方面有良好预测能力和临床应用价值,在治疗前区分高风险患者及低风险患者方面潜力较大,可以提示临床医生进行更精准的患者分级管理、方案的制定及对患者身体情况的全面认知。以影像组学为核心的无侵入性方法可以减少患者的痛苦和身体负担。

本研究所建立的影像组学模型特征中含多个变换特征,该特征可以将数据进行多尺度分解和整合,有助于进一步提取和分析图像中的有用生物特征(例如形态、质地和血流等),以识别肿瘤的微观结构、分析肿瘤异质性。肿瘤异质性越高,预后生存越差,这在本研究中得到了验证。瘤周模型均含聚类阴影(Cluster Shade)特征,这是 GLCM 中的一个特征,提供了一种定量方法来描述图像的纹理特性。并且聚类阴影与其他影像组学特征一起使用,可以优化特征选择过程,提高模型的预测准确性和泛化能力,与蒋旭等^[31-33]研究结果相同。证明含聚类阴影的特征模型均具有一定的预测能力,这提示 GLCM—Cluster Shade 具有丰富的信息可供挖掘,是判别精度最高的影像组学特征之一。

本研究发现,一般临床资料比较中,年龄、初次月经年龄、血清 SCC-Ag 质量浓度、肿瘤家族史组间

差异在训练集中有统计学意义($P<0.05$),但在验证集中无统计学意义($P>0.05$),这可能与验证集样本较少,抽样不能发现分布的差异有关。

本研究的不足:①基于单中心回顾性研究,纳入的样本量较小,且检查机器参数不一致可能导致结果偏差,需要扩大样本量并进行多中心验证,统一检查设备,提高预测模型的泛化能力。②仅基于 DCE-MRI 进行了单序列研究,未建立多序列模型进行对比,应构建多序列模型进行预测能力的对比,选出最佳模型进行临床测试。③由于手动勾画和手动擦除,部分重要特征可能被剔除,从而影响影像组学模型效能,后续应研究手动半自动相结合及基于深度学习的全自动化方法,提高勾画结果一致性,以避免特征的损失,影响模型预测效能。

综上所述,本研究成功开发并验证基于 DCE-MRI 的瘤内联合瘤周影像组学模型,该模型可以有效预测宫颈癌患者 3 年 PFS,在纳入临床参数后,综合模型效能更优,有望作为一种新的预后标志物应用于临床实践。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA A Cancer J Clinicians, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] Gopu P, Antony F, Cyriac S, et al. Updates on systemic therapy for cervical cancer[J]. Indian J Med Res, 2021, 154(2): 293-302.
- [3] Li HD, Zhu MC, Jian L, et al. Radiomic score as a potential imaging biomarker for predicting survival in patients with cervical cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 706043. doi:10.3389/fonc.2021.706043
- [4] 张钦和,刘爱连. MRI 功能成像及定量成像技术在宫颈癌诊疗中的应用述评[J]. 磁共振成像, 2024, 15(8): 1-11.
ZHANG Qinhe, LIU Ailian. Review on the application of MRI functional and quantitative imaging techniques in the diagnosis and treatment of cervical cancer[J]. Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2024, 15(8): 1-11.
- [5] Liu ZY, Wang S, Dong D, et al. The applications of radiomics in precision diagnosis and treatment of oncology: opportunities and challenges[J]. Theranostics, 2019, 9(5): 1303-1322. doi:10.7150/thno.30309
- [6] Marsilla J, Weiss J, Ye XY, et al. A T2-weighted MRI-based radiomic signature for disease-free survival in locally advanced cervical cancer following chemoradiation: an

- international, multicentre study [J]. *Radiother Oncol*, 2024, 199: 110463. doi:10.1016/j.radonc.2024.110463
- [7] 季中, 王高波, 项万青. 基于临床-影像组学列线图模型对局部晚期宫颈癌同步放化疗后复发和无病生存率的预测价值[J]. *现代实用医学*, 2023, 35(11): 1433-1437. JI Zhong, WANG Gaobo, XIANG Wanqing. Prognostic value of clinical-imaging nomogram model in predicting recurrence and disease-free survival of locally advanced cervical cancer after concurrent chemoradiotherapy [J]. *Modern Practical Medicine*, 2023, 35(11): 1433-1437.
- [8] 宋佳成, 蒋晓婷, 张爱宁, 等. 影像组学联合临床病理特征预测早期宫颈癌无病生存期的效能[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2024, 44(1): 52-59. SONG Jiacheng, JIANG Xiaoting, ZHANG Aining, et al. Value of optimal MRI radiomics parameters and clinicopathological factors in predicting disease-free survival of early-stage cervical cancer patients[J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2024, 44(1): 52-59.
- [9] 陈薇, 祝江红, 张新龙, 等. 基于宫颈癌术前 T2WI 影像组学特征预测近期预后的研究[J]. *宜春学院学报*, 2024, 46(3): 49-52. CHEN Wei, ZHU Jianghong, ZHANG Xinlong, et al. Prediction of short-term prognosis based on preoperative T2WI imaging features of cervical cancer [J]. *Journal of Yichun University*, 2024, 46(3): 49-52.
- [10] 宋珍珍, 孙小玲, 李海鸥, 等. 120 例胶质瘤及瘤周水肿 MRI 影像组学在评估肿瘤复发中的价值[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2021, 59(11): 53-60. SONG Zhenzhen, SUN Xiaoling, LI Haiou, et al. Value of MRI radiomics of glioma and peritumoral edema in evaluating tumor recurrence [J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2021, 59(11): 53-60.
- [11] 顾均玉, 林锦仕, 张文, 等. 动态对比 DCE-MRI 在宫颈癌分期诊断中的应用价值[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2024, 22(10): 118-120. GU Junyu, LIN Jinshi, ZHANG Wen, et al. Dynamic comparison of DCE-MRI for staging and diagnosis of cervical cancer [J]. *Chinese Journal of CT and MRI*, 2024, 22(10): 118-120.
- [12] 何陈伟, 陈亚君, 邹靖, 等. 动态对比增强磁共振成像在局部晚期宫颈癌同步放化疗效果评估中的价值[J]. *分子影像学杂志*, 2021, 44(1): 74-77. HE Chenwei, CHEN Yajun, ZOU Jing, et al. Value of DCE-MRI in evaluation of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer [J]. *Journal of Molecular Imaging*, 2021, 44(1): 74-77.
- [13] 苏亚英, 石子馨, 张苗, 等. 基于 DCE-MRI 影像组学定量预测进展期宫颈鳞癌同步放化疗反应的价值[J]. *河北北方学院学报(自然科学版)*, 2023, 39(2): 11-17. SU Yaying, SHI Zixin, ZHANG Miao, et al. Value of quantitative prediction of response to concurrent chemotherapy and radiation therapy in advanced cervical squamous cell carcinoma based on DCE-MRI radiomics [J]. *Journal of Hebei North University (Natural Science Edition)*, 2023, 39(2): 11-17.
- [14] Sharma S, Deep A, Sharma AK. Current treatment for cervical cancer: an update [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2020, 20(15): 1768-1779.
- [15] 顾尚尉, 艾丛慧, 王关顺, 等. MRI 及影像组学在宫颈癌放化疗疗效及预后评估中的研究进展[J]. *放射学实践*, 2024, 39(5): 699-703.
- [16] 曲晓丽, 张娜, 李发红. 局部晚期宫颈癌淋巴结转移的危险因素及预后分析[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2024, 60(4): 607-610. QU Xiaoli, ZHANG Na, LI Fahong. Risk factors for lymph node metastasis in locally advanced cervical cancer and their impact on prognosis [J]. *Journal of Qingdao University (Medical Sciences)*, 2024, 60(4): 607-610.
- [17] Yip SSF, Aerts HJWL. Applications and limitations of radiomics [J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61(13): R150-R166.
- [18] 王茹, 高阳. 多模态 MRI 影像组学及深度学习在胶质瘤诊疗中的研究进展[J]. *磁共振成像*, 2024, 15(7): 165-172. WANG Ru, GAO Yang. Research progress of multimodal MRI radiomics and deep learning in glioma [J]. *Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2024, 15(7): 165-172.
- [19] 胡逸凡, 潘佳叶, 宫悦, 等. 基于深度学习影像组学在食管癌的研究进展[J]. *放射学实践*, 2024, 39(8): 1099-1103. HU Yifan, PAN Jiaye, GONG Yue, et al. Research progress of deep learning-based imaging in esophageal cancer [J]. *Radiologic Practice*, 2024, 39(8): 1099-1103.
- [20] Yang XY, Gao CF, Sun N, et al. An interpretable clinical ultrasound-radiomics combined model for diagnosis of stage I cervical cancer [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1353780. doi:10.3389/fonc.2024.1353780
- [21] 林宝金, 吴朝霞, 王石, 等. 瘤内及瘤周 MR 影像组学联合临床特征预测宫颈癌淋巴脉管间隙浸润[J]. *中国医学物理学杂志*, 2024, 41(7): 851-857. LIN Baojin, WU Zhaoxia, WANG Shi, et al. Intratumoral and peritumoral magnetic resonance imaging radiomics combined with clinical characteristics to predict lymphovascular space invasion in cervical cancer [J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2024, 41(7): 851-857.
- [22] Kang WD, Qiu X, Luo YG, et al. Application of radiomics-based multiomics combinations in the tumor microenvironment and cancer prognosis [J]. *J Transl Med*,

- 2023, 21(1): 598. doi:10.1186/s12967-023-04437-4
- [23] Zhang SE, Regan K, Najera J, et al. The peritumor microenvironment: physics and immunity [J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(8): 609-623.
- [24] Kim Y, Stolarska MA, Othmer HG. The role of the microenvironment in tumor growth and invasion [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2011, 106(2): 353-379.
- [25] 吴佩琪, 刘于宝, 陈祉妍, 等. 基于 MRI 的瘤周影像组学在肿瘤研究中的应用进展 [J]. *分子影像学杂志*, 2023, 46(1): 164-169.
- WU Peiqi, LIU Yubao, CHEN Zhiyan, et al. Application progress of MRI-based peritumoral radiomics in tumor research [J]. *Journal of Molecular Imaging*, 2023, 46(1): 164-169.
- [26] Mohammadi A, Mirza-Aghazadeh-Attari M, Faeghi F, et al. Tumor microenvironment, radiology, and artificial intelligence: should we consider tumor periphery? [J]. *J Ultrasound Med*, 2022, 41(12): 3079-3090.
- [27] Sun XJ, Pang PP, Lou L, et al. Radiomic prediction models for the level of Ki-67 and p53 in glioma [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(5): 300060520914466. doi:10.1177/0300060520914466
- [28] Xiao ML, Fu L, Wei Y, et al. Intratumoral and peritumoral MRI radiomics nomogram for predicting parametrial invasion in patients with early-stage cervical adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma [J]. *Eur Radiol*, 2024, 34(2): 852-862.
- [29] 黄静, 马彦云, 武静, 等. 基于 MRI 瘤内联合最佳瘤周影像组学评估乳腺癌 Ki-67 表达状态的研究 [J]. *临床放射学杂志*, 2024, 43(8): 1317-1324.
- HUANG Jing, MA Yanyun, WU Jing, et al. Assessment of ki-67 expression status in breast cancer based on MRI intratumoral combined with optimal peritumoral radiomics [J]. *Journal of Clinical Radiology*, 2024, 43(8): 1317-1324.
- [30] 徐青, 彭雪艳, 郭长义, 等. 基于矢状位 T2WI 瘤内瘤周影像组学列线图术前预测 I B 期和 II A 期宫颈癌的研究 [J]. *磁共振成像*, 2024, 15(8): 46-51.
- XU Qing, PENG Xueyan, GUO Changyi, et al. Intra- and peritumoral sagittal T2WI radiomics nomogram for preoperative prediction of patients with stage I B and stage II A cervical cancer [J]. *Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2024, 15(8): 46-51.
- [31] 蒋旭, 曹海明, 吴宇, 等. 基于 CT 影像组学预测感染性肾结石的价值 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(7): 1401-1406.
- JIANG Xu, CAO Haiming, WU Yu, et al. Value of the prediction of infectious kidney stones based on CT radiomics [J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2021, 25(7): 1401-1406.
- [32] 何建风, 刘磊, 吕晋浩, 等. 颅内前后循环动脉粥样硬化斑块的影像组学特征: 多中心前瞻性研究 [J]. *协和和医学杂志*, 2019, 10(1): 53-58.
- HE Jianfeng, LIU Lei, LYU Jinhao, et al. Radiomic features of atherosclerotic plaques in the anterior and posterior intracranial circulation: multicenter prospective study [J]. *Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital*, 2019, 10(1): 53-58.
- [33] Yip SSF, Liu Y, Parmar C, et al. Associations between radiologist-defined semantic and automatically computed radiomic features in non-small cell lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3519. doi: 10.1038/S41598-017-02425-5

(编辑:相峰)