

基于MRI的生境影像组学预测子宫内膜癌分子亚型的双中心临床研究

金文韬¹ 王添平¹ 陈晓军² 张国福¹ 李海明³ 张鹤^{1△}

(¹复旦大学附属妇产科医院放射科, ²妇科肿瘤科 上海 200011; ³复旦大学附属肿瘤医院放射科 上海 200032)

【摘要】 目的 建立基于MRI术前子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)的分子亚型的生境影像组学预测模型。**方法** 回顾性收集2家医学中心经病理证实的EC患者,分别纳入训练组($n=270$)和测试组($n=70$)。所有患者均进行了术前MRI及病理组织学和分子亚型诊断。首先根据扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)和对比增强(contrast enhancement, CE)图像对肿瘤进行生境亚区域分区,随后从T1加权成像(T1-weighted imaging, T1WI)、T2加权成像(T2-weighted imaging, T2WI)、DWI和CE图像的不同亚区域提取生境影像组学特征。应用3种机器学习分类器,包括逻辑回归、支持向量机和随机森林,分别建立预测p53异常型EC的模型并进行效能验证,表现出最佳综合预测性能的模型被选为生境影像组学模型。采用相同程序,建立基于T1WI、T2WI、DWI和CE共4个序列的全区域影像组学模型及临床模型。采用受试者工作特性曲线评估模型的效能,使用DeLong检验比较模型的差异。使用决策曲线分析评价模型应用的临床收益。**结果** 经特征选择后保留8个生境影像组学特征建立生境影像组学模型、10个全区域影像组学特征建立影像组学模型和3个临床特征建立临床模型。生境影像组学模型曲线下面积(area under the curve, AUC)最高,分别为0.855(0.788~0.922, 训练集)和0.769(0.631~0.907, 验证集)。DeLong检验显示训练集的生境影像组学模型效能优于全区域影像组学模型($P=0.001$),但测试集差异不显著($P=0.543$);两组生境影像组学模型效能均优于临床模型($P=0.007$, 训练集; $P=0.038$, 验证集)。DCA曲线显示该模型在阈值概率0.2~0.8之间均可对临床诊断提供收益。**结论** 基于MRI的生境影像组学模型可以较准确地预测p53异常型的EC,效能优于全区域影像组学和临床模型,有助于术前EC的无创性分子亚型分型。

【关键词】 子宫内膜癌(EC); MRI; 预测模型; 生境; 影像组学

【中图分类号】 R730.44, R737.33 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2024.06.003

MRI-based habitat radiomics analysis for identifying molecular subtypes of endometrial cancer: a feasible study from two institutions

JIN Wen-tao¹, WANG Tian-ping¹, CHEN Xiao-jun², ZHANG Guo-fu¹,
LI Hai-ming³, ZHANG He^{1△}

(¹Department of Radiology, ²Department of Gynecological Oncology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200011, China; ³Department of Radiology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Objective To develop an MRI-based habitat radiomics model for the preoperative prediction of endometrial cancer (EC) molecular subtypes. **Methods** Patients with pathologically proven EC from two hospitals were included in the training ($n=270$) and testing ($n=70$) cohorts. All patients had preoperative MRI and histological and molecular diagnoses. First, the tumor was divided into habitat subregions based on diffusion-weighted imaging (DWI) and contrast-enhanced (CE) images.

[△]Corresponding author E-mail: zhanghe1790@fckyy.org.cn

网络首发时间:2024-11-12 09:45:22 网络首发地址:https://link.cnki.net/urlid/31.1885.r.20241111.0908.002

Subsequently, habitat radiomic features were extracted from different subregions of T1-weighted imaging (T1WI), T2-weighted imaging (T2WI), DWI, and CE images. Three machine learning classifiers, including logistic regression, support vector machines, and random forests, were applied to develop predictive models for p53-abnormal endometrial cancer, with model performance validated. The model demonstrating the best overall predictive performance was selected as the habitat radiomics model. Using the same procedure, a whole-region radiomics model based on T1WI, T2WI, DWI, and CE sequences and a clinical model were constructed. The performance of the models was evaluated using receiver operating characteristic curves, and DeLong's test was employed to compare differences between the models. Decision curve analysis was used to assess the clinical benefits of the models' application.

Results After feature selection, eight habitat radiomic features were retained to construct the habitat radiomics model, ten features for the whole-region radiomics model, and three clinical features for the clinical model. The habitat radiomics model achieved the highest area under the curve (AUC), with 0.855 (0.788–0.922) in the training cohort and 0.769 (0.631–0.907) in the testing cohort. DeLong's test showed that the habitat radiomics model outperformed the whole-region radiomics model in the training cohort ($P=0.001$), but there was no significant difference in the testing cohort ($P=0.543$). In both cohorts, the habitat radiomics model outperformed the clinical model ($P=0.007$, training cohort; $P=0.038$, testing cohort). Decision curve analysis (DCA) demonstrated that this model provided clinical benefit for diagnosis within a threshold probability range of approximately 0.2–0.8.

Conclusion The MRI-based habitat radiomics model can accurately predict p53-abnormal EC, outperforming both the whole-region radiomics model and the clinical model, and is useful for the non-invasive molecular subtyping of endometrial cancer before surgery.

【Key words】 endometrial cancer (EC); MRI; prognosis model; habitat; radiomics

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是高收入国家最常见的妇科恶性肿瘤之一,在东亚地区,EC的发病率由于饮食及生活习惯的改变而迅速增加^[1]。由于EC常出现早期症状(如阴道出血),大多数患者能在微创的诊断性刮宫获得组织学诊断并接受适当的治疗,无论是无进展生存期还是总生存期,EC的预后都是相对较好的。然而在某些特殊情况下,例如高级别内膜样癌与浆液性癌的形态学和免疫组化表现会有部分出现重叠,这种表现会给患者的预后风险分层带来一定的困难。2013年,癌症基因组图谱提出了EC的分子亚型,一些特别的分子亚型(主要是非子宫内膜样EC亚型)预后相对较差^[2-3]。对比传统的组织学分类,这种分子亚型系统的优势是能更准确地评估预后和复发风险,有助于临床建立个性化治疗方案。根据这个分类系统, p53异常亚型(p53 abnormal, p53abn)是恶性程度最高的亚型^[4-7]。

MRI是临床上广泛使用的影像学检查手段,是对EC诊断、分期、治疗后随访及疗效预测的有

效手段之一^[8]。但其诊断EC仍有一定的局限性,在良性、恶性病变以及EC不同亚型之间会出现重叠的影像学表现,即使具有丰富妇科肿瘤诊断经验的放射科医生也不能精准诊断EC的病理或分子亚型^[9]。

近年来,将影像图像定量化的影像组学研究逐渐增多,影像组学可以从医学图像中提取出各种肉眼无法发现的高通量特征,用于病变分类、肿瘤分期、预后和疗效等临床结局指标的预测。目前已有较多文献报道了基于MRI的影像组学可以帮助临床医生判断EC的分级及预后^[10-14]。最近,肿瘤的生境(habitat)研究逐渐受到了更多关注,与传统的影像组学相比,生境分析可以根据肿瘤内部组织的异质性对肿瘤进行亚区域的划分,随后对不同亚分区的特征进行分析和研究^[15-17]。但是目前尚未发现生境分析预测EC分子亚型的报道^[2]。本研究旨在建立一个生境影像组学模型,预测EC的p53abn分子亚型,并应用外部数据集对模型的效能进行验证。

资料和方法

患者入组 回顾性收集复旦大学附属妇产科医院自2019年1月至2022年8月的EC患者作为训练集,复旦大学附属肿瘤医院自2021年1月至2022年1月的EC患者作为测试集。复旦大学附属妇产科医院伦理审查委员会批准了此项研究,所有参与者均免除了知情同意的要求(批准号:2020-35)。纳入标准为术前盆腔MRI检查示宫腔肿块、经组织学诊断为子宫内膜恶性肿瘤的患者;排除标准为MRI未见明显肿块或微小病灶(长径<1 cm)、MRI检查在局部治疗后实施或在外院实施、无分子亚型诊断结果。收集纳入患者临床资料,包括年龄、BMI、Ca125、肿瘤病理类型和FIGO分级等。

病理诊断及分子分型 所有病变标本均由外科手术或者活检获得,经固定、脱水、浸蜡、包埋、切片和HE染色等处理明确肿瘤的病理。基因测序在NextSeq500 I-lumina平台上进行,采用第二代基因测序技术,将EC分为4种分子亚型:POLE超突变(POLEmut)、微卫星不稳定(MSI-H)、p53野生型(p53wt)以及p53突变型(p53abn)。

MRI图像采集 训练集患者均使用1.5T磁共振扫描仪(Magnetom Avanto,德国西门子公司),测试集患者均使用3.0T磁共振扫描仪(Magnetom Skyra,德国西门子公司)进行检查。所有盆腔MRI扫描序列及参数均根据欧洲泌尿生殖放射学会指南制定。具体为:横断位T1加权成像(T1-weighted imaging, T1WI),横断位、矢状位和冠状位T2加权成像(T2-weighted imaging, T2WI),横断位扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI),以及横断位和矢状位增强MRI(contrast-enhanced MRI, CE-MRI),对比剂为马根维显(Magnevist;德国Bayer Schering公司),注射速率为2 mL/s,剂量为1 mL/kg,注入对比剂后分别进行动脉期、静脉期以及延迟期扫描,采用延迟期增强扫描图像纳入研究。具体MRI参数见表1。MRI检查与手术日的中位时间间隔为7天,范围为1~33天。所有MRI由一位具有14年妇产科影像学经验的医师进行判读,并在后处理工作站上测量肿块的长径以及表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值。

表1 MRI扫描参数
Tab 1 MRI Parameters

Parameters	T1WI	T2WI	DWI (b=800 s/mm ²)	CE-MRI
Training cohort				
Repetition time (ms)	550	4 000	2 800	4.89
Echo time (ms)	10	83	81	2.38
Thickness (mm)	4	4	5	3
Gap (mm)	1.2	1.2	1.5	0.9
Field of view (mm)	350	350	300	380
Flip angle (degrees)	150	144	13	10
Testing Cohort				
Repetition time (ms)	400	6 500	2 919	3.57
Echo time (ms)	18	104	66.3	1.32
Thickness (mm)	6	7	5	4.5
Gap (mm)	1.2	2	1.5	1
Field of view (mm)	240	400	240	400
Flip angle (degrees)	180	180	11	9

图像后处理 生境影像组学特征及全区域影像组学特征均从横断位T1WI、T2WI、DWI及CE-MRI共4个序列提取,所有磁共振图像均以DICOM格式从PACS工作站导出。使用N4偏置场校正法,对原始图像数据进行迭代优化来估计和消除偏置场及不均匀性校正,提高图像质量和准确性。然后对校正后的图像进行重采样,使用线性插值算法,将图像大小转化为1 mm×1 mm×1 mm,用以标准化体素间距。一位具有10年妇产科MRI诊断经验的医师对在T2WI上对肿瘤感兴趣区(region of interest, ROI)进行逐层手工勾画。使用ITK-SNAP对不同序列图像进行手动配准,保证所有图像在空间坐标上的一致性,将勾画的ROI映射在其他3个序列中。为了观察者间的可重复性评估,2位放射科医师(分别具有10年和15年妇产科影像经验)在不清楚患者其他资料的情况下,对训练集中随机抽选的50例MRI图像分别进行肿块ROI的分割。为了评价观察者内部的可重复性,其中一位医师在首次勾画后的4周再次进行肿块ROI的分割。使用组间和组内相关系数(interclass and intraclass correlation coefficients, ICC)评估影像组学特征提取的可重复性。

生境分区以及特征提取 生境亚区域的分区使用DWI和CE-MRI图像进行,根据DWI和CE-MRI图像ROI内所有体素值,使用K均值聚类算法

(K-means)进行体素聚类以及生境亚区域分区。使用 Calinski-Harabasz (CH) 值作为最佳聚类数的评价标准。CH 值是一种用于聚类分析的常用指标,用于评价聚类结果的紧密度和分离度。CH 值越高则表示聚类结果越紧密且聚类之间的差异越大,聚类效果越好。本研究尝试聚类数为 2~10,根据 CH 值确定最佳聚类数。分别在 T1WI、T2WI、DWI 及 CE 序列图像上对各生境亚区域分别进行影像组学特征提取,每个亚区域提取特征数量为 120 个,具体包括以下类别:一阶特征、二维形状、三维形状、灰度共生矩阵、灰度大小区域矩阵、灰度游程长度矩阵、相邻灰色调差异矩阵和灰度级依赖矩阵。特征提取软件为 Python 的 PyRadiomics 包 (<https://pypi.org/project/PyRadiomics/>),所有特征均通过 Z-score 进行归一化和标准化。不同亚区域的特征融合成为生境影像组学特征,计算公式如下:

Tumour habitat features =

$$\text{Radiomics features}_{L_1} \oplus \text{Radiomics features}_{L_2} \\ \oplus \dots \oplus \text{Radiomics features}_{L_m}$$

$\text{Radiomics features}_{L_m}$ 表示第 m 个生境亚区域的特征, \oplus 为复数加号,公式表示将不同生境亚区域的特征融合后得到肿瘤生境特征。

特征筛选 对训练集特征进行筛选。使用 t 检验,根据分子亚型是否为 p53abn 分组,保留 $P < 0.05$ 的特征;使用 Spearman 相关系数计算特征之间的相关性,保留任意 2 个特征之间相关系数大于 0.9 的特征之一;使用最小绝对收缩和选择算法 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 回归进行最终筛选,根据调整正则化权重 λ , LASSO 回归可以对部分不重要的变量对应的相关系数进行缩减,甚至缩减至零,从而筛选出需要的变量。采用十折交叉验证,最终的 λ 值产生最小交叉验证误差。保留非零系数的特征用于回归模型拟合,并组合成生境影像组学特征变量组合。

生境影像组学特征多机器学习模型建模 将筛选出的最终特征组合分别输入逻辑回归 (logistic regression, LR)、支持向量机 (support vector machine, SVM) 以及随机森林 (random forest, RF) 3 个机器学习分类器中建立模型,并择诊断效能最优的模型作为生境影像组学模型。

传统全区域影像组学预测模型及临床预测模型的建立与验证使用 pyradiomics 包分别从 T1WI、

T2WI、DWI 及 CE-MRI 序列图像的肿块全区域 ROI 进行影像组学特征提取,提取特征与生境影像组学特征相同,随后使用与生境影像组学模型相同统计分析流程建立全区域影像组学预测模型。根据既往研究结果,收集患者的以下临床资料作为有意义的临床特征:年龄、Ca125、MRI 中病灶长径以及 ADC 值。通过 LASSO 回归筛选特征后使用多机器学习分类器构建临床预测模型,选择效能最优的机器学习模型作为临床预测模型。模型诊断效能可在测试集上进行验证。

统计学分析 对比分析训练集和测试集患者的基线资料,对连续变量进行正态性检验 (Shapiro-Wilk 检验),符合正态分布的变量组间显著性检验使用 t 检验;对偏离正态分布的连续变量使用 Mann-Whitney U 检验。分类变量使用卡方检验。使用测试集数据对模型进行效能评价,应用受试者工作曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 对模型进行效能评价,计算曲线下面积 (area under curve, AUC) 和约登指数,确定灵敏度及特异度。使用 DeLong 检验比较生境影像组学模型与全区域影像组学模型和临床模型的效能差异。使用决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA) 评价模型应用的临床收益。统计软件使用 SPSS (version 21.0; IBM Corp; USA) 和 Python 3.9.7 (<https://www.python.org>),双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

患者临床病理资料 共 270 名患者纳入训练集,70 名患者纳入测试集。训练集中 p53abn 分子亚型为 61 例 (22.6%),测试集有 9 例 (12.9%),两组数据集之间 p53abn 亚型的比例没有统计学差异 ($P = 0.096$)。两组患者的临床病理资料见表 2。

生境亚区域分区、特征提取以及筛选 从 CH 值与聚类数关系折线图 (图 1) 可见 CH 值在聚类数 4 之后上升逐渐减慢,故选择聚类数为 4。使用 K-means 法将肿瘤 ROI 分为 4 个亚区域, K-means 会将 DWI 和 CE 图像体素值以及体素所在空间相对位置共同作为特征进行聚类分区,以避免出现分区过于混杂的现象。其中红色 (亚区域 1) 为相对 DWI 低信号 CE 低强化区域,绿色 (亚区域 2) 为相对 DWI

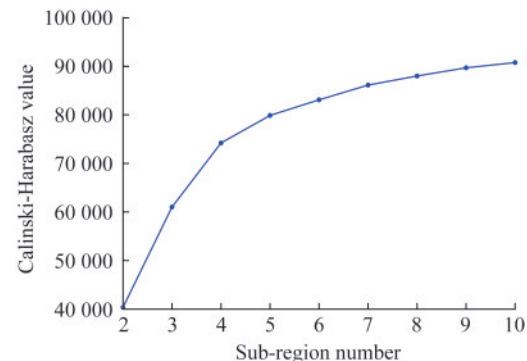
表2 训练集与测试集患者的临床病理资料

Tab 2 Clinicopathological data of patients in the training and testing cohorts [$\bar{x} \pm s$ or $n(\%)$]

Pathological parameters	Training cohort	Testing cohort	P
P53abn	61 (22.6)	9 (12.9)	0.096
Age (y)	53.70 \pm 11.47	54.26 \pm 10.61	0.712
BMI (kg/m ²)	24.55 \pm 4.51	25.40 \pm 4.18	0.153
Ca125 (U/mL)	54.90 \pm 135.63	24.00 \pm 24.13	0.059
Max diameter (cm)	3.67 \pm 2.00	3.21 \pm 1.75	0.081
ADC ($\times 10^{-6}$ mm ² /s)	786.13 \pm 124.42	866.64 \pm 209.74	<0.001
Histologic type			0.008
Endometrioid	202 (74.8)	62 (88.6)	
Others	68 (25.2)	8 (11.4)	
Histologic grade			<0.001
Others	67 (24.8)	8 (11.4)	
G1	91 (33.7)	26 (37.1)	
G2	38 (14.1)	32 (45.7)	
G3	74 (27.4)	4 (5.7)	
FIGO stage			0.026
I	164 (60.7)	56 (80.0)	
II	22 (8.1)	2 (2.9)	
III	72 (26.7)	10 (82.0)	
IV	12 (4.4)	2 (2.9)	

ADC: Apparent diffusion coefficient.

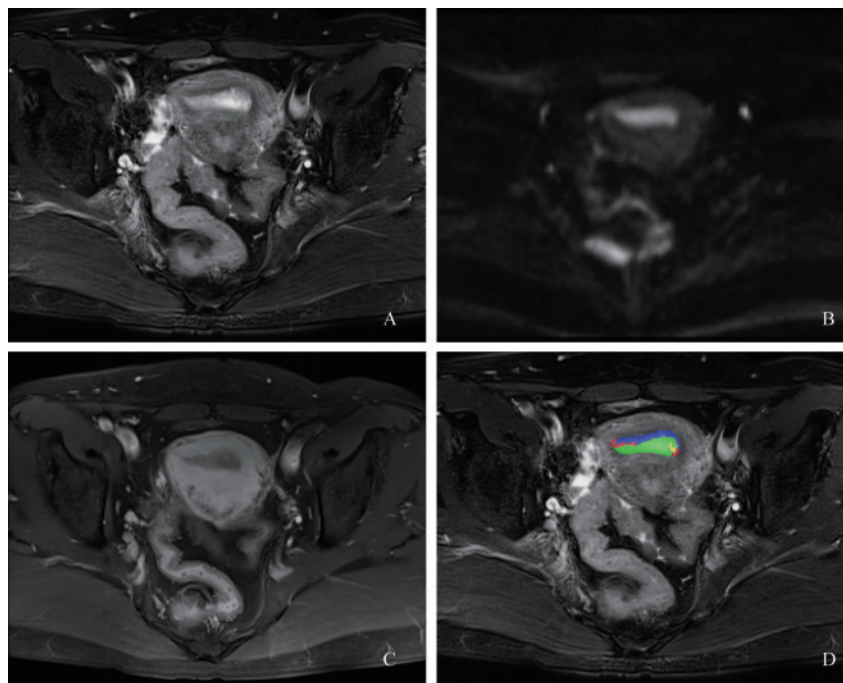
高信号CE高强化区域,蓝色(亚区域3)为相对DWI低信号CE高强化区域,黄色(亚区域4)为相对DWI高信号CE低强化区域(图2~3)。随后在T1WI、T2WI、DWI及CE序列图像中对这4个亚区域分别进行影像组学特征提取,总计提取1 920个生境影像组学特征。对这些特征进行三步筛选,最终筛选出8个生境影像组学特征纳入建模(图4)。



The y-axis represents the CH value, and the x-axis represents the number of clusters.

图1 CH值与聚类数关系折线图

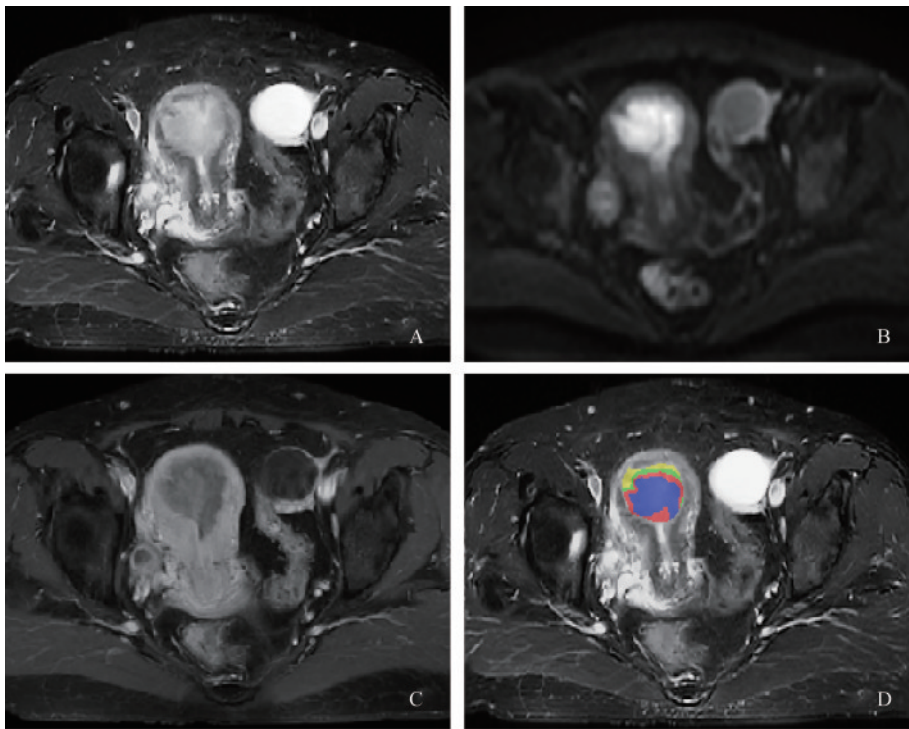
Fig 1 The relationship between CH value and number of clusters



In this case, the habitat radiomics model predicted a 19.5% probability of p53abn. The pathological result was endometrial carcinoma. A: T2WI; B: DWI; C: CE; D: Habitat partition map. The lesion is divided into 4 sub-regions: the red (sub-region 1) represents the area with relatively low DWI and low CE voxel values, the green (sub-region 2) represents the area with relatively high DWI and high CE voxel values, the blue (sub-region 3) represents the area with relatively low DWI and high CE voxel values, and the yellow (sub-region 4) represents the area with relatively high DWI and low CE voxel values. In this case, the green subregion has the largest extent, while the yellow subregion is relatively smaller.

图2 来自训练集的1例 MSI-H 病例

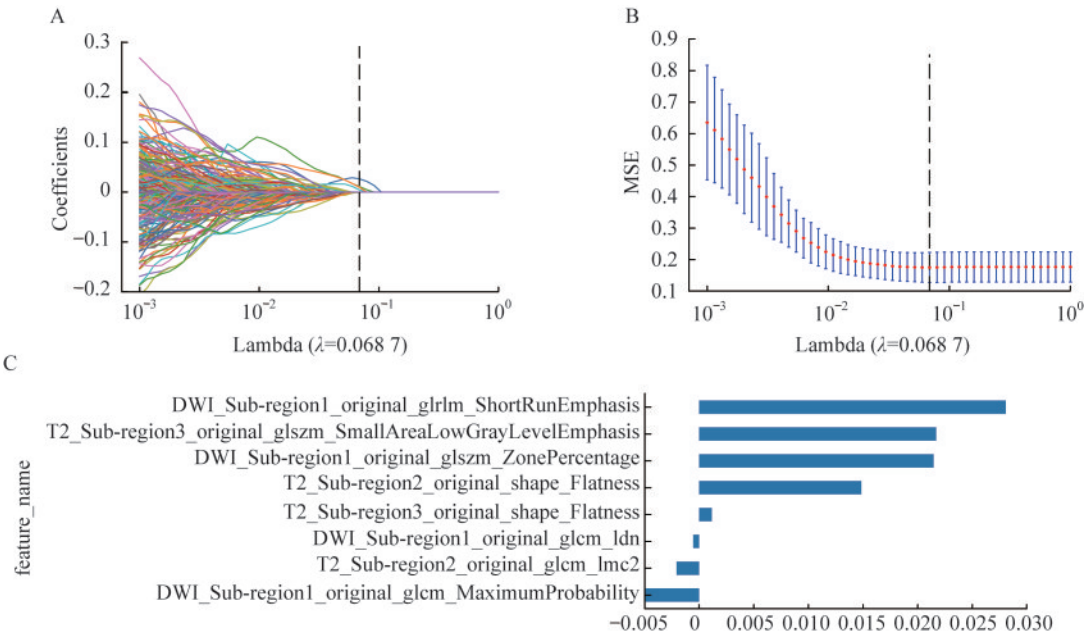
Fig 2 A case of MSI-H from the training cohort



In this case, the habitat radiomics prediction model predicted a 87% probability of p53abn. The pathological result was carcinosarcoma. A: T2WI; B:DWI; C:CE; D: Habitat partition map. The lesion is divided into four sub-regions; the red represents the area with relatively low DWI and low CE voxel values, the green represents the area with relatively high DWI and high CE voxel values, the blue represents the area with relatively low DWI and high CE voxel values, and the yellow represents the area with relatively high DWI and low CE voxel values. In this case, the blue subregion has the largest extent, while the green subregion is relatively smaller.

图3 来自训练集的1例 p53abn 病例

Fig 3 A case of p53abn from the training cohort



A and B showed the LASSO regression, with the optimal 8 final features selected when λ was 0.068 7. C showed the weight map of the final features from the LASSO regression.

图4 生境影像组学特征的筛选

Fig 4 Selection of habitat radiomics features

生境影像组学模型的建立与效能验证 将8个最终生境特征输入LR、SVM以及RF机器学习分类器分别建立机器学习模型(表3)。其中,RF模型在训练集中的AUC最高(AUC=0.997, 95%CI: 0.993~1.000),但在外部测试集中AUC明显减低(AUC=0.511, 95%CI: 0.364~0.658),考虑系模型数据过拟合故将其排除。SVM模型训练集的AUC

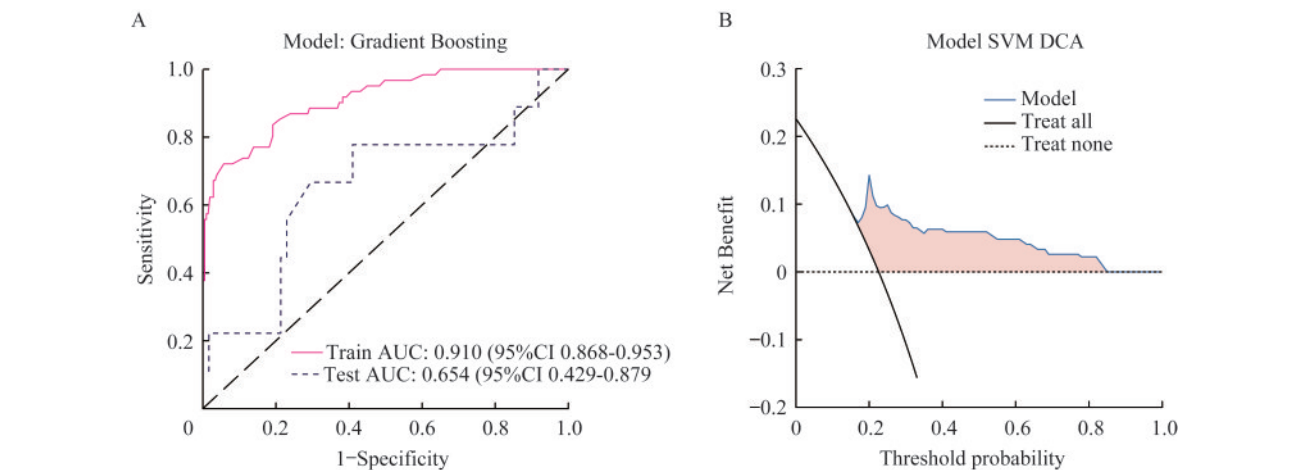
为0.855 (0.788~0.922),测试集AUC为0.769 (0.631~0.907),高于LR模型,后者训练集为0.733 (0.663~0.803),测试集为0.632(0.414~0.850)。因此,我们选择由SVM分类器建立的模型作为生境影像组学模型,DCA曲线显示该模型在阈值概率0.2~0.8均可对临床诊断提供收益(图5)。

表3 不同机器学习分类器的生境影像组学模型效能

Tab 3 Performance of habitat radiomics models in different machine learning classifiers

Model	Cohort	AUC	95%CI	Accuracy	Sensitivity	Specificity
LR	Training	0.733	0.663–0.803	0.789	0.443	0.890
	Testing	0.632	0.414–0.850	0.643	0.667	0.650
SVM	Training	0.855	0.788–0.922	0.863	0.852	0.866
	Testing	0.769	0.631–0.907	0.771	0.778	0.770
RF	Training	0.997	0.993–1.000	0.989	0.889	0.305
	Testing	0.511	0.364–0.658	0.371	0.889	0.305

LR: Logistic regression; SVM: Support vector machine; RF: Random forest.



A: The ROC curve of the training cohort (solid line) and the ROC curve of the testing cohort (dashed line). B: The DCA curve of the habitat radiomics model. The DCA curve indicates that the model provides clinical diagnostic benefit when the threshold probability is between approximately 0.2 and 0.8.

图5 生境影像组学模型的ROC曲线图和DCA曲线图

Fig 5 ROC and DCA curves of the habitat radiomics model

传统全区域影像组学模型与生境影像组学模型比较 从4个序列的肿块全区域共提取480个影像组学特征,经特征筛选最终保留10个特征纳入建模(表4)。通过训练集及测试集数据的验证,选择将LR模型(训练集,AUC=0.707, 95%CI: 0.637~0.778;测试集,AUC=0.703, 95%CI: 0.493~0.913)作为最优全区域影像组学模型。DeLong检验显示,生境影像组学模型的诊断效能优于全区域影像组学模型,AUC差异在训练集具有统计学意义($P=0.001$),但在测试集无统计学意义($P=0.543$)。

临床预测模型与生境影像组学模型比较 对患者的临床和影像特征(年龄、Ca125、肿块长径以及ADC值)进行筛选,最终年龄、Ca125及ADC作为最终特征纳入建模。表5显示,LR模型具有最好的诊断效能(训练集,AUC=0.709, 95%CI: 0.633~0.785;测试集,AUC=0.641, 95%CI: 0.430~0.853)。DeLong检验显示,生境影像组学模型的诊断效能优于临床模型,差异在训练集和测试集均有统计学意义(P 值分别为0.007和0.038)。

表4 不同机器学习分类器的全区域影像组学模型效能

Tab 4 Performance of whole radiomics models in different machine learning classifiers

Model	Cohort	AUC	95%CI	Accuracy	Sensitivity	Specificity
LR	Training	0.707	0.637–0.778	0.596	0.803	0.536
	Testing	0.703	0.493–0.913	0.800	0.667	0.820
SVM	Training	0.697	0.626–0.768	0.622	0.787	0.577
	Testing	0.652	0.486–0.819	0.414	1.000	0.328
RF	Training	0.997	0.991–1.000	0.989	0.984	0.990
	Testing	0.609	0.410–0.808	0.314	1.000	0.217

LR: Logistic regression; SVM: Support vector machine; RF: Random forest.

表5 不同机器学习分类器的临床模型效能

Tab 5 Performance of clinical models in different machine learning classifiers

Model	Cohort	AUC	95%CI	Accuracy	Sensitivity	Specificity
LR	Training	0.709	0.633–0.785	0.715	0.623	0.745
	Testing	0.641	0.430–0.853	0.571	0.778	0.541
SVM	Training	0.725	0.649–0.800	0.759	0.574	0.813
	Testing	0.399	0.168–0.629	0.886	0.111	1.000
RF	Training	0.999	0.997–1.000	0.967	1.000	0.957
	Testing	0.477	0.305–0.650	0.471	0.667	0.474

LR: Logistic regression; SVM: Support vector machine; RF: Random forest.

讨 论

EC的分子亚型相较于传统的组织学分型能更准确提示EC患者的预后情况。P53abn通常见于浆液性癌、透明细胞癌、肉瘤样腺癌和混合型癌,具有较高的恶性程度。EC的分子诊断通常需要复杂的程序、额外的时间以及昂贵的费用,即使在一些三甲医院也未常规开展。MRI因其优异的软组织分辨率被广泛应用于EC的影像诊断以及分期,但是目前放射医师并不能通过MRI图像较为准确的对EC的组织学和分子亚型进行判断。近年来,基于MRI的影像组学研究逐渐增多,可以提取到人眼无法观察的影像组学特征,更准确地评价和分析疾病的特点^[17-19],影像组学方法预测EC淋巴结转移具有较高的准确性。但是目前使用生境技术预测EC分子分型的研究尚未见报道。

本研究结果显示,生境预测模型预测p53abn的准确性优于影像组学模型和临床预测模型。在既往研究中,肿瘤的生境分析被用于反映胶质瘤的浸润程度^[17,20-21]。与全区域影像组学相比,生境影像组学的优势是可以根据肿块本身的某些特性将其分为不同的相似特征的亚区域,对这些亚区域分别进

行影像组学特征提取,可以更准确地评价肿瘤的异质性^[22-23]。本研究基于DWI和CE图像将EC肿块分为4个生境亚区域,DWI可以反映肿块的细胞密度,CE可以反映肿瘤的血供。使用这两种图像进行多模态的生境分区,可将病变区域分割成具有不同细胞密度水平以及血供水平的亚区域^[24-25]。Syed等^[26]使用生境分析预测HER2阳性乳腺癌患者疗效的研究中,也使用了DWI和CE图像对病灶进行生境分区。我们对亚区域聚类使用了K-means法,其聚类结果有相对较好的空间连续性,很少出现不同亚区域混杂分布的情况,并且聚类结果稳定,可重复性高^[27]。K-means的缺点在于它是一种无监督算法,其结果的可解释性需要进一步研究明确。完成生境亚区域分割后,我们分别对每个亚区域的进行了影像组学特征提取,建立的生境影像组学模型预测效能优于全区域影像组学模型和临床模型。考虑可能是由于传统影像组学提取的对象是EC的整个病变区域,包含了人眼无法观察出的坏死区域或者良性病变比例较高的区域,这些区域往往不能准确反映肿瘤的恶性特性,如果这部分区域和恶性病灶区域被一起纳入特征提取,势必会影响诊断的准确性,因此使用生境亚区域分析可以减少这种影响,突出肿瘤内部潜在的异质性^[28-29]。本研究的生

境模型中最终纳入了8个生境特征,其中DWI图像中亚区域1的original_glrIm_ShortRunEmphasis特征权重最高(图4C),该特征为纹理特征的一种,可以量化图像中短游程的出现频率,反映了图像纹理的细腻程度。说明在EC病灶的亚区域1中,DWI图像越平滑,同质性越高则提示该肿瘤为p53abn的可能性越大。并且在这8个特征中,有4个特征来自DWI低信号CE低强化的亚区域1,说明EC病灶中低细胞密度和低血供区域的MRI表现,对EC的p53状态的预测意义更大。本研究结果也表明,生境影像组学模型的AUC在外部验证中高于全区域影像组学模型和临床模型,但其中与全区域模型的AUC差异无统计学意义,考虑可能为外部验证样本小和p53abn阳性率的低造成的统计偏倚。

本研究存在以下不足:首先,这是一个双中心研究,样本量相对有限,尤其是外部测试集;其次,我们只区分了p53abn和其他亚型,EC分子亚型较多,每个亚型的数量有限,进行多分类研究难以建立一个预测效能相对优秀的模型;第三,本研究是基于医师手工分割的病灶ROI,可因不同医师的经验差异影像分割的准确性,从而影响模型的效果。未来应研究基于深度学习的自动分割ROI,以提高研究可重复性及模型泛化性。

综上所述,基于MRI的生境影像组学模型可以相对准确地预测EC的p53abn亚型,比常用的全区域影像组学模型和临床模型有更优的预测效能。

作者贡献声明 金文韬 论文构思、撰写和修订。王添平 数据采集。陈晓军,张国福 论文构思和指导。李海明,张鹤 论文指导。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] CROSBIE EJ, KITSON SJ, MCALPINE JN, *et al.* Endometrial cancer[J]. *Lancet*, 2022, 399(10333): 1412-1428.
- [2] JAMIESON A, THOMPSON EF, HUVILA J, *et al.* p53abn endometrial cancer: understanding the most aggressive endometrial cancers in the era of molecular classification[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(6): 907-913.
- [3] 王懿琴,陈晓军.子宫内膜癌分子诊断与靶向治疗[J]. *实用妇产科杂志*, 2022, 38(8): 565-568.
- [4] JAMIESON A, THOMPSON EF, HUVILA J, *et al.* Endometrial carcinoma molecular subtype correlates with the presence of lymph node metastases[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 165(2): 376-384.
- [5] RAFFONE A, TRAVAGLINO A, RAIMONDO D, *et al.* Prognostic value of myometrial invasion and TCGA groups of endometrial carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(2): 401-406.
- [6] TRAVAGLINO A, RAFFONE A, MASCOLO M, *et al.* Clear cell endometrial carcinoma and the TCGA classification[J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 336-338.
- [7] MURALI R, SOSLOW RA, WEIGELT B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 5(7): e268-e278.
- [8] 王添平,于菲,杨冰义,等.磁共振表观弥散系数预测子宫内膜癌分子分型的价值:一项单中心初步研究[J]. *复旦学报(医学版)*, 2022, 49(6): 968-973.
- [9] NOUGARET S, HORTA M, SALA E, *et al.* Endometrial cancer MRI staging: updated guidelines of the European Society of Urogenital Radiology[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(2): 792-805.
- [10] LEFEBVRE TL, CIGA O, BHATNAGAR SR, *et al.* Predicting histopathology markers of endometrial carcinoma with a quantitative image analysis approach based on spherical harmonics in multiparametric MRI[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2023, 104(3): 142-152.
- [11] XIE C, YANG P, ZHANG X, *et al.* Subregion based radiomics analysis for survival prediction in oesophageal tumours treated by definitive concurrent chemoradiotherapy[J]. *EBioMedicine*, 2019, 44: 289-297.
- [12] MA X, SHEN M, HE Y, *et al.* The role of volumetric ADC histogram analysis in preoperatively evaluating the tumour subtype and grade of endometrial cancer[J]. *Eur J Radiol*, 2021, 140: 109745.
- [13] CHEN X, WANG Y, SHEN M, *et al.* Deep learning for the determination of myometrial invasion depth and automatic lesion identification in endometrial cancer MR imaging: a preliminary study in a single institution[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(9): 4985-4994.
- [14] YAN BC, LI Y, MA FH, *et al.* Preoperative assessment for high-risk endometrial cancer by developing an MRI- and clinical-based radiomics nomogram: a multicenter study[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 52(6): 1872-1882.
- [15] KIM M, PARK JE, KIM HS, *et al.* Spatiotemporal habitats from multiparametric physiologic MRI distinguish tumor progression from treatment-related change in post-treatment glioblastoma[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(8): 6374-

- 6383.
- [16] LEE DH, PARK JE, KIM N, *et al.* Tumor habitat analysis by magnetic resonance imaging distinguishes tumor progression from radiation necrosis in brain metastases after stereotactic radiosurgery[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(1): 497-507.
- [17] VERMA R, CORREA R, HILL VB, *et al.* Tumor habitat-derived radiomic features at pretreatment MRI that are prognostic for progression-free survival in glioblastoma are associated with key morphologic attributes at histopathologic examination: a feasibility study[J]. *Radiol Artif Intell*, 2020, 2(6): e190168.
- [18] HUVILA J, PORS J, THOMPSON EF, *et al.* Endometrial carcinoma: molecular subtypes, precursors and the role of pathology in early diagnosis[J]. *J Pathol*, 2021, 253(4): 355-365.
- [19] KATHER JN, HEIJ LR, GRABSCH HI, *et al.* Pan-cancer image-based detection of clinically actionable genetic alterations[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(8): 789-799.
- [20] JEONG SY, PARK JE, KIM N, *et al.* Hypovascular cellular tumor in primary central nervous system lymphoma is associated with treatment resistance: tumor habitat analysis using physiologic MRI [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2022, 43(1): 40-47.
- [21] VERMA R, HILL VB, STATSEVYCH V, *et al.* Stable and discriminatory radiomic features from the tumor and its habitat associated with progression-free survival in glioblastoma: a multi-institutional study [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2022, 43(8): 1115-1123.
- [22] CHO HH, KIM H, NAM SY, *et al.* Measurement of perfusion heterogeneity within tumor habitats on magnetic resonance imaging and its association with prognosis in breast cancer patients [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(8): 1858.
- [23] WANG X, XU C, GRZEGORZEK M, *et al.* Habitat radiomics analysis of pet/ct imaging in high-grade serous ovarian cancer: application to Ki-67 status and progression-free survival[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 948767.
- [24] GAUSTAD JV, HAUGE A, WEGNER CS, *et al.* DCE-MRI of tumor hypoxia and hypoxia-associated aggressiveness[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7): 1979.
- [25] SHIH IL, YEN RF, CHEN CA, *et al.* PET/MRI in cervical cancer: associations between imaging biomarkers and tumor stage, disease progression, and overall survival [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2021, 53(1): 305-318.
- [26] SYED AK, WHISENANT JG, BARNES SL, *et al.* Multiparametric analysis of longitudinal quantitative MRI data to identify distinct tumor habitats in preclinical models of breast cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6): 1682.
- [27] XIE C, YANG P, ZHANG X, *et al.* Sub-region based radiomics analysis for survival prediction in oesophageal tumours treated by definitive concurrent chemoradiotherapy [J]. *EBioMedicine*, 2019, 44: 289-297.
- [28] DEXTRAZE K, SAHA A, KIM D, *et al.* Spatial habitats from multiparametric MR imaging are associated with signaling pathway activities and survival in glioblastoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(68): 112992-113001.
- [29] TABASSUM M, SUMAN AA, SUERO MOLINA E, *et al.* Radiomics and machine learning in brain tumors and their habitat: a systematic review [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(15): 3845.

(收稿日期:2024-03-30; 编辑:张秀峰)