

❖ 妇产科影像学

Nomogram model based on ultrasonic radiomics features for preoperative differentiation of early and mid-late stage cervical squamous cell carcinoma

WANG Xueying¹, ZHANG Maochun^{2*}

(1. Department of Ultrasound, 2. Room of Ultrasound, Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of nomogram model based on transvaginal ultrasonic radiomics features for preoperative differentiation of early and mid-late stage cervical squamous cell carcinoma. **Methods** A total of 227 patients with cervical squamous cell carcinoma confirmed by postoperative pathology were retrospectively collected. 3D-Slicer software was used to delineate lesion ROI on preoperative transvaginal ultrasound images. Imaging features within ROI were extracted, redundancy analysis, least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) as well as ten-fold cross-validation were performed to screen important radiomics features. Then radiomics model was constructed, and Radscore was calculated. Finally a nomogram model was established combining with clinical data and Radscore using multivariate logistic regression. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) for preoperative differentiation of early and mid-late stage cervical squamous cell carcinoma of radiomics model and nomogram model were compared. Calibration and decision curve analysis (DCA) of nomogram model were assessed. **Results** Eighteen radiomics features were finally enrolled, and a radiomics model for preoperative differentiation of early and mid-late stage cervical squamous cell carcinoma was constructed. AUC of this model in training set and validation set was 0.839 and 0.744, respectively. A nomogram model was constructed combining with age, number of abortions and Radscore, with AUC of 0.882 and 0.773 in training set and validation set, respectively. DeLong test showed that AUC of these 2 models were significantly different in training set ($P < 0.05$). Hosmer-Lemeshow test indicated that the calibration degree of the nomogram model was good in both training set and validation set ($\chi^2 = 5.053, 7.063$, both $P > 0.05$). Decision curve analysis (DCA) showed that the net benefit of this nomogram model was relatively high in threshold of 0.01—1.00. **Conclusion** Nomogram model established based on transvaginal ultrasonic radiomics features could effectively distinguish early and mid-late stage cervical squamous cell carcinoma preoperation.

[Keywords] uterine cervical neoplasms; carcinoma, squamous cell; neoplasm staging; ultrasonography; radiomics

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.03.018

基于超声影像组学特征列线图模型术前鉴别早期与中晚期宫颈鳞癌

王雪莹¹, 张茂春^{2*}

(1. 川北医学院附属医院超声科, 2. 妇产科超声室, 四川 南充 637000)

[摘要] **目的** 观察基于经阴道超声影像组学特征建立的列线图模型术前鉴别早期与中晚期宫颈鳞癌的价值。 **方法** 回顾性收集经术后病理证实的 227 例宫颈鳞癌患者, 利用 3D-Slicer 软件于术前经阴道声像图中勾画 ROI, 提取并经冗

[第一作者] 王雪莹(1997—), 女, 重庆人, 在读硕士。研究方向: 妇产超声诊断。E-mail: xueyingwang630@163.com

[通信作者] 张茂春, 川北医学院附属医院妇产科超声室, 637000。E-mail: Zmc15984818929@163.com

[收稿日期] 2023-10-24 **[修回日期]** 2024-01-12

余性分析、最小绝对收缩和选择算子(LASSO)和 10 折交叉验证筛选影像组学特征,构建影像组学模型并得到 Radscore 评分;利用多因素 logistic 回归纳入 Radscore 及临床资料构建列线图模型。比较 2 个模型术前鉴别早期与中晚期宫颈鳞癌的受试者工作特征曲线下面积(AUC);评估列线图模型的校准度及临床收益。**结果** 最终纳入 18 个超声影像组学特征;以之构建术前鉴别早期与中晚期宫颈鳞癌的影像组学模型在训练集和验证集的 AUC 分别为 0.839 和 0.744;联合年龄、流产次数及 Radscore 评分构建的列线图模型在训练集和验证集的 AUC 分别为 0.882 和 0.773。DeLong 检验结果显示,上述 2 模型在训练集的 AUC 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Hosmer-Lemeshow 检验显示,列线图模型在训练集和验证集的校准度均佳($\chi^2 = 5.053, 7.063, P$ 均 > 0.05);决策曲线分析(DCA)显示其在 0.01~1.00 阈值区间净收益相对较大。**结论** 基于经阴道超声影像组学特征的列线图模型可于术前较好地鉴别早期与中晚期宫颈鳞癌。

【关键词】 子宫颈肿瘤;癌,鳞状细胞;肿瘤分期;超声检查;影像组学

【中图分类号】 R737.33; R445.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-3289(2024)03-0407-05

宫颈癌是最常见女性生殖系统恶性肿瘤之一^[1],宫颈鳞癌在其中占比高达 90% 以上^[2],对女性身心健康造成极大威胁。对宫颈癌进行准确分期具有重要临床意义。国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)2018 版建议对 I~II A 期宫颈癌进行手术治疗,而对 II B~IV 期推荐采用同步放化疗^[3]。经阴道超声检查是筛查女性宫颈疾病的最常用影像学手段,但存在操作者依赖性等不足,难以仅依据超声表现进行宫颈鳞癌分期。近年来新兴的影像组学为分期诊断宫颈鳞癌提供了新思路。本研究观察基于经阴道超声影像组学特征建立的列线图模型术前鉴别早期与中晚期宫颈鳞癌的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2020 年 12 月—2022 年 11 月 227 例经术后病理确诊的宫颈鳞癌患者,年龄 27~82 岁、平均(54.8 ± 10.1)岁。纳入标准:①术后病理证实宫颈鳞癌;②术前 1 个月内经阴道超声发现病灶,且图像资料完整;③超声检查前未接受相关治疗;④临床资料完整。排除标准:①超声图像质量差;②肿瘤较小,无法准确勾画 ROI;③合并其他恶性肿瘤。根据 FIGO 2018 指南,将其中 159 例 I~II A 期宫颈鳞癌患者归为早期组,包括 I A 期 13 例、I B 期 90 例、II A 期 56 例;68 例 II B~IV 期归为中晚期组,包括 II B 期 20 例、III 期 44 例、IV 期 4 例。收集清晰显示宫颈病变的二维声像图;记录顺产次数、剖宫产次数、流产次数等临床资料。本研究获院伦理委员会批准(2022ER451-1),检查前所有患者均知情同意。

1.2 仪器与方法

1.2.1 仪器 采用 GE Voluson S8 彩色超声诊断仪,配备 3.0~

9.0 MHz IC9-RS 经阴道探头。确认受检者有性生活史后,嘱其取膀胱截石位、平静呼吸,行常规经阴道超声检查,观察宫颈、子宫体及双侧附件大小、形态及回声等后,留取清晰显示宫颈病变的二维声像图并以 DICOM 格式存放于 PACS 系统中。

1.2.2 提取影像组学特征 将二维声像图以 DICOM 格式导入 3D-Slicer 软件(<https://www.slicer.org>),由 1 名具有 4 年工作经验的住院医师和 1 名具有 20 年以上工作经验的主任医师手动勾画病灶 ROI(图 1),得到 837 个影像组学特征,包括一阶特征、灰度共生矩阵(gray level co-occurrence matrix, GLCM)、灰度游程长度矩阵(gray level run length matrix, GLRLM)、灰度尺寸区域矩阵(gray level size zone matrix, GLSZM)、邻域灰度差矩阵(neighbourhood gray tone difference matrix, NGTDM)及灰度依赖矩阵(gray level dependence matrix, GLDM)等;10 天后随机抽取 30 例重复上述操作。对一致性较好的影像组学特征进行归一化处理。

1.2.3 构建影像组学模型 采用 R 4.2.3 软件(<https://www.R-project.org>),以 7:3 比例随机将 227 例分为训练集(158 例,含早期 111 例、中晚期 47 例)及验证集(69 例,含早期 48 例、中晚期 21 例);参



图 1 于二维声像图中勾画宫颈鳞癌 ROI 示意图 A. 病灶最大径切面二维声像图; B. 勾画 ROI

考文献[4]方法,针对正态或偏态分布计量特征分别采用 Pearson 或 Spearman 相关性分析剔除相关系数 >0.9 的含重复信息特征,再以 10 折交叉验证下最小绝对收缩和选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 回归加以筛选,以所获特征构建影像组学模型并计算 Radscore 评分;以单因素 logistic 回归分析评估临床资料,将其与 Radscore 评分纳入多因素 logistic 回归分析,建立列线图模型。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 25.0 和 R 4.2.3 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 描述正态分布计量资料,行独立样本 t 检验;以中位数(上下四分位数)描述偏态分布计量资料,组间行 Mann-Whitney U 检验。以例(百分比)描述计数资料,组间行 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。以受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 评估 2 模型鉴别早期与中晚期宫颈鳞癌的效能,采用 DeLong 检验比较其 AUC 差异。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 早期组与中晚期组患者年龄、顺产次数及流产次数差异均有统计学意义 (P 均 <0.05),而剖宫产次数差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 1。训练集与验证集患者年龄、顺产次数、剖宫产次数及流产次数差异均无统计学意义 (P 均 >0.05),见表 2。

2.2 影像组学特征 共提取 837 个影像组学特征,经过归一化处理、冗余性分析、10 折交叉验证及最小方差条件下 LASSO 回归(图 2)降维处理,最终得到 18 个影像组学特征,含原始图像的 1 个一阶特征和派生图像的 17 个灰度相关小波特征,包括 Original _

表 1 早期与中晚期宫颈鳞癌患者基本临床资料比较

组别	年龄(岁)	顺产次数	剖宫产次数	流产次数
早期组($n=159$)	53.5 ± 9.6	2(1,2)	0(0,0)	2(1,3)
中晚期组($n=68$)	57.7 ± 10.8	2(2,3)	0(0,0)	1(0,2)
t/Z 值	-2.741	-3.270	-1.402	-2.528
P 值	0.007	0.001	0.161	0.011

表 2 训练集与验证集宫颈鳞癌患者基本临床资料比较

数据集	肿瘤分期(例)		年龄(岁)	顺产次数	剖宫产次数	流产次数
	早期	中晚期				
训练集($n=158$)	111	47	54.2 ± 9.7	2(1,3)	0(0,0)	2(1,3)
验证集($n=69$)	48	21	56.2 ± 10.9	2(1,2)	0(0,0)	2(1,3)
$\chi^2/t/Z$ 值	0.011		-1.405	-0.548	-0.903	-0.016
P 值	0.917		0.161	0.583	0.367	0.987

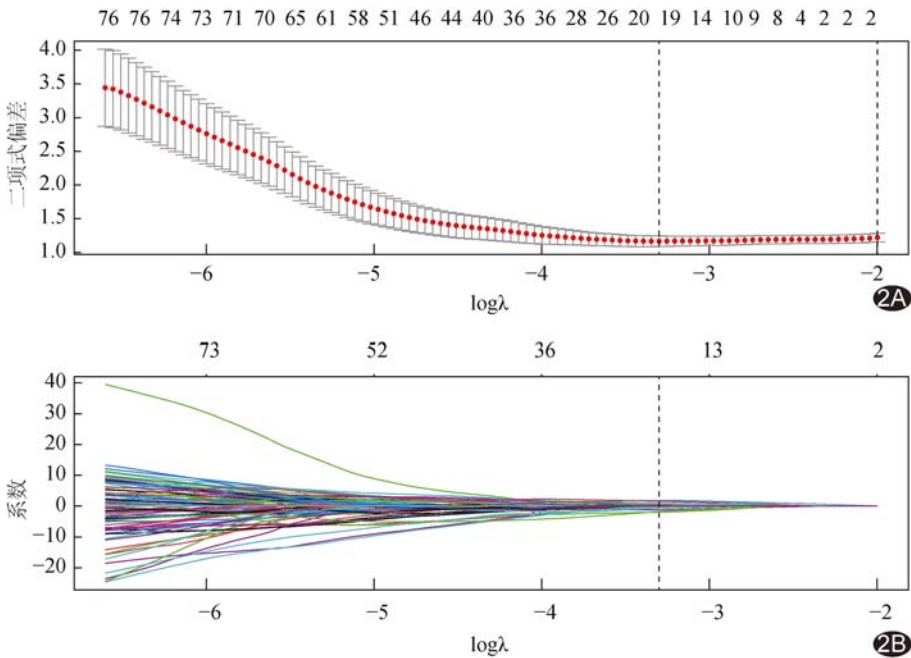


图 2 通过 LASSO 回归筛选影像组学特征 A. λ 参数选值图; B. 特征系数变化图

firstorder _ Minimum、wavelet. LLH _ firstorder _ Minimum、wavelet. LLH_glm_MCC、wavelet. LLH_glrIm _ ShortRunHighGrayLevelEmphasis、wavelet. LLH _ glszm _ ZoneEntropy、wavelet. LHL _ glszm _ SmallAreaEmphasis、wavelet. LHL _ glszm _ SmallAreaLowGrayLevelEmphasis、wavelet. LHL_glszm _ ZoneEntropy、wavelet. LHH _ gldm _ DependenceNonUniformityNormalized、wavelet. LHH_gldm _ GrayLevelVariance、wavelet. LHH_glszm _ LowGrayLevelZoneEmphasis、wavelet. LHH_glszm _ SmallAreaEmphasis、wavelet. HLL_glm_Imc2、wavelet. HHH_firstorder_Mean、wavelet. HHH_glszm_SmallArea

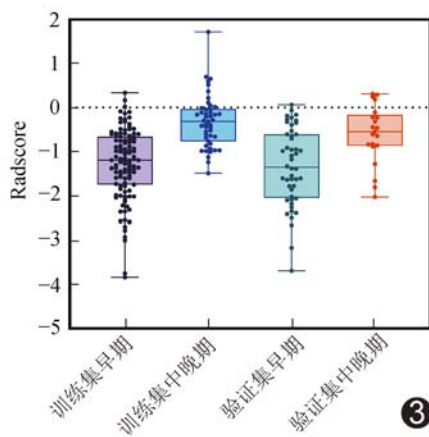


图3 训练集与验证集中,早期与中晚期宫颈鳞癌患者的 Radscore
B. 列线图模型

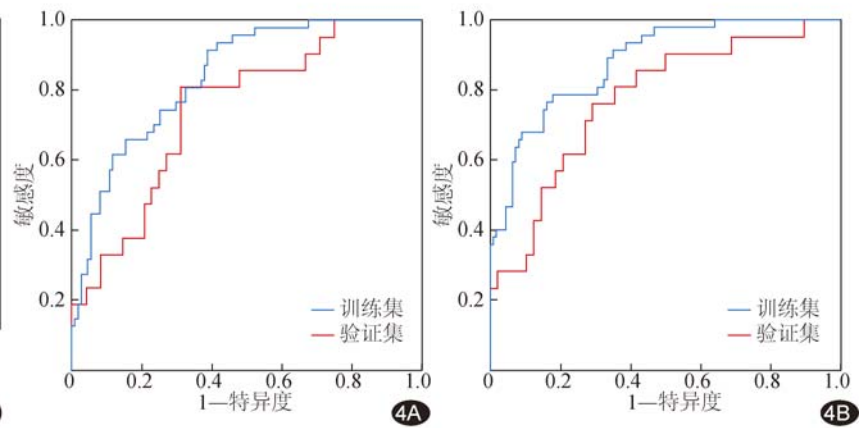


图4 鉴别早期和中晚期宫颈鳞癌的 ROC 曲线 A. 影像组学模型;

HighGrayLevelEmphasis、
wavelet. LLL _ firstorder _
Kurtosis、wavelet. LLL _ glcm _
InverseVariance、wavelet. LLL _
glrlm_RunEntropy;以之构建影
像组学模型并计算 Radscore 评
分(图 3)。

2.3 影像组学模型 训练集与
验证集中,早期与中晚期患者
Radscore 差异均有统计学意义
($Z = -6.734$ 、 -3.208 , P 均 $<$
 0.05)。影像组学模型术前鉴别
训练集早期与中晚期宫颈鳞癌
的 AUC 为 0.839,在验证集为 0.744
(图 4A)。结合单因素 logistic 回
归分析结果,联合临床资料及
Radscore 评分进行多因素 logistic 回归,以年龄、流产次
数及 Radscore 评分联合构建列线图模型(图 5),其在训
练集和验证集的 AUC 分别为 0.882 及 0.776(图 4B)。
DeLong 检验显示,影像组学模型与列线图模型在训练
集的 AUC 差异有统计学意义($Z = -2.114$, $P < 0.05$),
而在验证集的 AUC 差异无统计学意义($Z = -0.733$,
 $P > 0.05$)。Hosmer-Lemeshow 检验结果显示,列线图
模型在训练集和验证集的校准度均佳($\chi^2 = 5.053$ 、
 7.063 , P 均 > 0.05),见图 6;决策曲线分析(decision
curve analysis, DCA)显示阈值取 0.01~1.00 时,列线
图模型净收益均相对较大(图 7)。

3 讨论

MANGANARO 等^[4]通过回顾文献发现宫颈癌

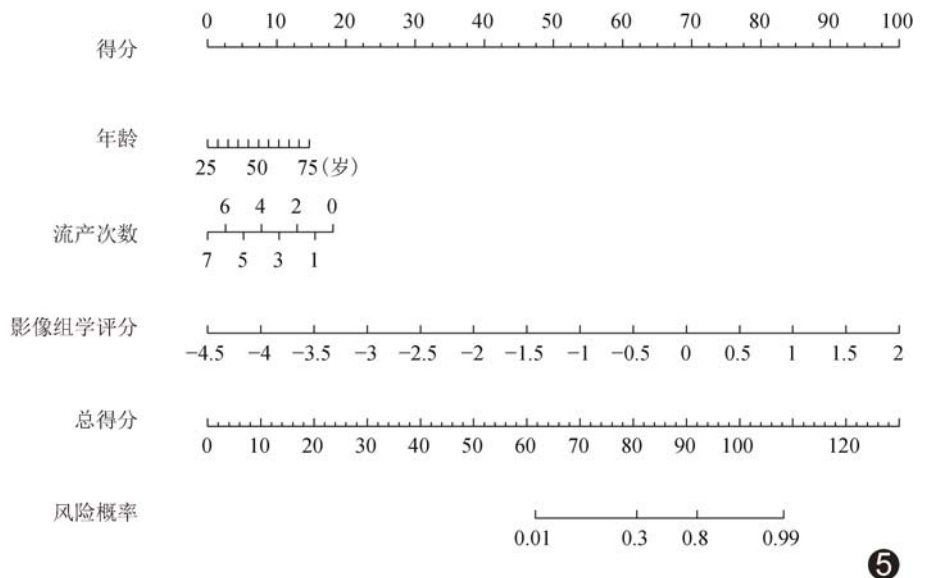


图5 术前鉴别早期与中晚期宫颈鳞癌的列线图模型

影像组学分析大多基于 CT 或 MRI,可用于预测肿瘤
分期^[5]、组织学分型^[6]、淋巴结转移^[7]、放化疗效果^[8]
及复发^[9]等。而经阴道超声检查作为最常用于筛查宫
颈疾病的影像学方法,具有价廉且方便等优点,且已有
大量声像图数据可供影像组学分析。

本研究获得 18 个可能与宫颈鳞癌分期相关的影
像组学特征,包括 1 个原始图像一阶特征和 17 个派生
图像灰度相关小波特征,与 MAO 等^[10]及杨易等^[11]的
结果相似。不同分期宫颈鳞癌表现具有异质性。灰度
超声图像由从组织结构或器官返回的回波信息组成,
病灶影像组学特征与其异质性密切相关^[12],基于超声
图像提取相关信息建立影像组学模型对于宫颈鳞癌分
期具有一定意义。

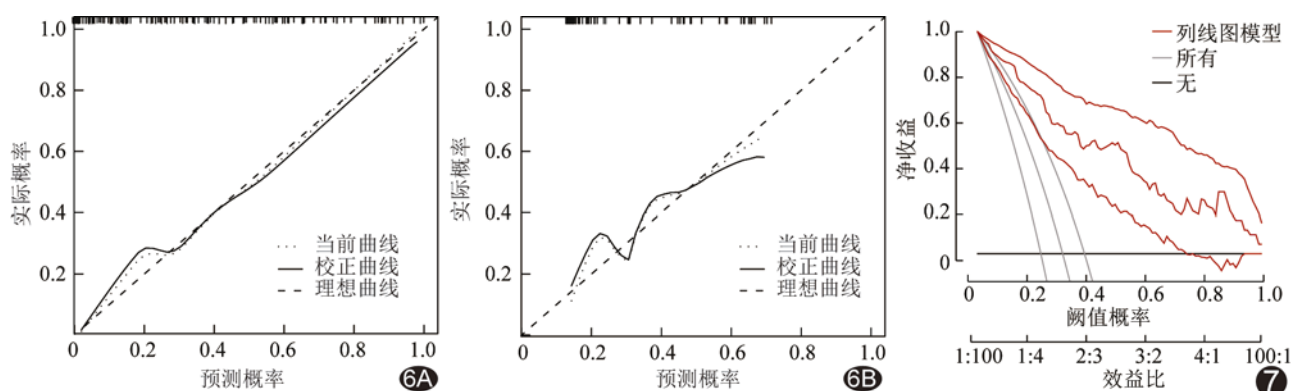


图6 术前鉴别早期与中晚期宫颈鳞癌列线图模型的校准曲线 A. 训练集; B. 验证集 图7 术前鉴别早期与中晚期宫颈鳞癌列线图模型的DCA图

宫颈癌多见于中老年妇女,但近年发病年龄逐渐降低,呈现一定年轻化趋势。本研究发现患者年龄、流产次数对预测宫颈鳞癌分期有一定意义,与周永进等^[13]的观点相符,而与杨易等^[11]的结果不一致。ROURA等^[14]分析激素因素对宫颈癌及癌前病变风险的影响,发现流产次数增多可增加宫颈癌风险。本研究纳入患者年龄、流产次数及Radscore评分共同构建的列线图模型区分训练集早期与中晚期宫颈癌的AUC高于影像组学模型,但在验证集与后者无明显差异;且列线图模型的校准度较好,DCA结果显示其在阈值为0.01~1.00时均可获得较大诊断效益。以上结果表明,本研究所获列线图模型用于鉴别早期与中晚期宫颈鳞癌具有良好临床价值。

综上,基于经阴道超声影像组学特征建立的列线图模型可于术前较好地鉴别早期与中晚期宫颈鳞癌。但本研究为单中心、回顾性研究,且仅基于二维声像图进行组学分析,有待后续通过大样本、多参数及多模态研究加以完善。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:王雪莹研究实施、图像处理、统计分析、撰写文章;张茂春研究实施、图像处理、指导、审阅文章。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 王岩,赵青,孙东兰,等. MRI影像组学预测宫颈鳞癌盆腔淋巴结转移的价值[J]. 实用放射学杂志, 2022, 38(2):273-277, 306.
- [3] BHATLA N, AOKI D, SHARMA D N, et al. Cancer of the cervix uteri: 2021 update[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2021, 155(Suppl 1):28-44.
- [4] MANGANARO L, NICOLINO G M, DOLCIAMI M, et al. Radiomics in cervical and endometrial cancer[J]. Br J Radiol, 2021, 94(1125):20201314.
- [5] GUAN Y, LI W, JIANG Z, et al. Value of whole-lesion apparent diffusion coefficient (ADC) first-order statistics and texture features in clinical staging of cervical cancers[J]. Clin Radiol, 2017, 72(11):951-958.
- [6] LIU Y, ZHANG Y, CHENG R, et al. Radiomics analysis of apparent diffusion coefficient in cervical cancer: A preliminary study on histological grade evaluation [J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 49(1):280-290.
- [7] 赵小菊,雷军强,高玉岭,等. 影像组学评估宫颈癌淋巴结转移与脉管间隙浸润的研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2022, 33(3):216-220.
- [8] ZHANG Y, LIU L, ZHANG K, et al. Nomograms combining clinical and imaging parameters to predict recurrence and disease-free survival after concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer[J]. Acad Radiol, 2023, 30(3):499-508.
- [9] YU W, XU H, CHEN F, et al. Development and validation of a radiomics-based nomogram for the prediction of postoperative malnutrition in stage I B1-II A2 cervical carcinoma[J]. Front Nutr, 2023, 10:1113588.
- [10] MAO B, MA J, DUAN S, et al. Preoperative classification of primary and metastatic liver cancer via machine learning-based ultrasound radiomics[J]. Eur Radiol, 2021, 31(7):4576-4586.
- [11] 杨易,冯峰,傅爱燕,等. 基于MR-T2WI影像组学模型预测宫颈鳞癌临床分期[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(5):725-730.
- [12] HU H T, WANG Z, HUANG X W, et al. Ultrasound-based radiomics score: A potential biomarker for the prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma [J]. Eur Radiol, 2019, 29(6):2890-2901.
- [13] 周永进,赵雪妙,钟屹,等. 基于T2WI图像构建的影像组学模型预测宫颈鳞状细胞癌分期的价值[J]. 实用放射学杂志, 2022, 38(3):428-431.
- [14] ROURA E, TRAVIER N, WATERBOER T, et al. The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: Results from the epic cohort[J]. PLoS One, 2016, 11(1):e0147029.