

• 临床研究 •

基于多参数磁共振的影像组学特征一致性聚类与早期宫颈癌临床及组织病理学特征的相关性研究

陆 遥¹, 邵文慧¹, 宋佳成¹, 张爱宁¹, 段绍峰², 曲菲菲³, 程文俊⁴, 陈 婷¹, 吴飞云^{1*}¹南京医科大学第一附属医院放射科, 江苏 南京 210029; ²联影医疗中央研究院, 上海 201800; ³西门子医疗磁共振研究合作中心, 上海 200082; ⁴南京医科大学第一附属医院妇科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的: 探讨早期宫颈癌患者的MRI影像表型与各种临床及组织病理学特征之间的相关性。方法: 回顾性收集2019年7月—2023年12月164例早期宫颈癌患者的磁共振影像组学特征和临床及组织病理学特征。将所有患者的肿瘤和盆腔淋巴结通过基于影像组学特征的一致性聚类分为两组, 比较两组患者的临床及组织病理学特征的差异。结果: 基于肿瘤的聚类分析显示, 两组在平均年龄、组织学类型、肿瘤分化程度、淋巴血管间隙侵犯以及宫旁浸润上差异均没有统计学意义。与组1相比, 组2患者的术后国际妇产科联盟(Federation International of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期更晚[II A期及以上: 22/72(30.6%) vs. 56/92(60.9%), $P=0.001$]、淋巴结转移的概率更大[9/72(12.5%) vs. 30/92(32.6%), $P=0.002$]、肿瘤更大[短径: (16.67 ± 6.32)mm vs. (28.38 ± 9.73)mm, 长径: (21.02 ± 7.39)mm vs. (34.34 ± 9.72)mm, 高度: (18.93 ± 8.01)mm vs. (29.92 ± 10.61)mm, P 均 <0.001], 且具有更深的间质浸润深度[$>2/3$: 26/72(36.1%) vs. 62/92(67.4%), $P < 0.001$]。基于淋巴结的聚类分析显示两组在短径、长径、短长比、信号、边缘和淋巴结转移差异没有统计学意义。结论: 基于肿瘤的多参数磁共振影像组学一致性聚类分析有助于识别早期宫颈癌患者影像组学特征与临床及组织病理学特征的关联, 从而为术前危险分层提供了依据。

[关键词] 宫颈癌; 磁共振成像; 影像组学; 一致性聚类

[中图分类号] R445.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)02-208-10

doi: 10.7655/NYDXBNSN240525

Correlation between consensus clustering for multiparametric MRI - based radiomics features and clinical and histopathological features of early-stage cervical cancer

LU Yao¹, SHAO Wenhui¹, SONG Jiacheng¹, ZHANG Aining¹, DUAN Shaofeng², QU Feifei³, CHENG Wenjun¹, CHEN Ting¹, WU Feiyun^{1*}¹Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; ²Central Research Institute, UIH Group, Shanghai 201800; ³MR Research Collaboration, Siemens Healthineers, Shanghai 200082; ⁴Department of Gynaecology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation between MRI phenotypes and various clinical and histopathological characteristics in patients with early-stage cervical cancer (CC). **Methods:** The MRI radiomics features, along with clinical and histopathological characteristics of 164 patients with CC were collected retrospectively from July 2019 to December 2023. Tumors and pelvic lymph nodes of all patients were divided into two clusters using radiomics-based consensus clustering. Differences in clinical and histopathological characteristics between the two groups were compared. **Results:** Tumor-based clustering analysis showed no significant differences between the two groups in terms of average age, histological type, tumor differentiation, lymphovascular space invasion, or parametrial invasion. Clustering analysis based on tumors showed that compared with the cluster 1, patients in the cluster 2 had a more advanced postoperative International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage [II A and above: 22/72(30.6%) vs. 56/92(60.9%), $P=0.001$], a higher probability of lymph node metastasis [9/72(12.5%) vs. 30/92(32.6%), $P=0.002$], larger tumor size [short diameter: (16.67 ± 6.32)mm vs. (28.38 ± 9.73)mm, long diameter: (21.02 ± 7.39)mm vs. (34.34 ± 9.72)mm, height:

[基金项目] 江苏省科教能力提升工程(JSDW202243)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wfy_njmu@163.com(ORCID: 0000-0002-0343-0458)

(18.93 ± 8.01)mm vs. (29.92 ± 10.61)mm, all $P < 0.001$], and deeper stromal invasion [$>2/3$: 26/72 (36.1%) vs. 62/92 (67.4%), $P < 0.001$]. Clustering analysis based on lymph nodes showed that no significant differences between the two clusters in short axis, long axis, short-to-long axis ratio, signal, border, or lymph node metastasis. **Conclusion:** Associations between radiomics features and clinical and histopathological characteristics of patients with CC could be identified by consensus clustering based on multiparametric MRI-based radiomics, suggesting possibilities for preoperative risk stratification.

[Key words] cervical cancer; magnetic resonance imaging; radiomics; consensus clustering

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(02): 208-217]

宫颈癌(cervical cancer, CC)是全球女性第4大常见恶性肿瘤,每年有超过50万例新诊断的患者,造成超过30万人死亡^[1]。根治性子宫切除术、同步放疗和辅助化疗是早期宫颈癌的主要治疗方法^[2]。事实上,早期宫颈癌患者的治疗策略很大程度上取决于多种病理危险因素的存在,包括肿瘤体积大(通常为肿瘤直径 >4 cm)、淋巴血管间隙侵犯(lymphovascular space invasion, LVSI)、深间质浸润(deep stromal invasion, DSI)、宫旁浸润(parametrial infiltration, PMI)和淋巴结转移^[3-6]。对于肿瘤体积较大或存在DSI的患者,建议进行新辅助化疗以增强治疗效果,提高手术切除率并减少复发和转移^[7-9]。此外,常规进行前哨淋巴结活检和盆腔淋巴结清扫术,以检测临床阴性的淋巴结转移^[10]。然而,当患者不存在上述危险因素时,这些治疗不会使患者受益,反而可能导致不可逆的并发症,降低患者生活质量。因此,早期宫颈癌患者的术前风险分层对临床制定个体化治疗方案以及避免不必要的手术干预具有重要意义。

磁共振是宫颈癌术前诊断、分期和疗效评估及预后预测的最重要的成像方式^[11-12]。影像组学是一种新兴的影像分析形式,近年来已经引起了越来越多的关注。既往的临床研究已经证实了基于磁共振的影像组学分析在预测宫颈癌的预后、治疗反应和生存期方面的价值^[13-19]。传统的影像组学研究多采用有监督的机器学习方法,通过将患者影像组学特征与临床及病理特征相结合构建临床诊断模型。无监督机器学习,如聚类方法,不需要人为定义数据的标签,是一种基于数据本身特征的机器学习方法,有利于从大量不同的影像组学特征中识别出隐藏的关系和结构,从而发现不同的表型变异或亚型。聚类分析方法已经被应用于多个肿瘤的异质性分析和术前风险分层,如肺腺癌和胶质瘤^[20-21]。最近的一项研究证实术前CT图像的放射组学特征无监督聚类可以揭示直肠癌肝脏转移灶的异质性,并将

患者分为临床结局显著不同的亚组^[22]。

目前尚未有研究应用无监督机器学习方法分析宫颈癌。假设聚类表征的图像亚组可能通过提示临床和组织病理学特征在组间的分布模式来提供患者预后信息并用于宫颈癌的术前风险分层。因此,本研究旨在应用无监督聚类方法对早期宫颈癌患者肿瘤以及淋巴结的影像组学特征进行分析,以确定其与患者的临床和组织病理学特征之间的关联。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析2019年7月—2023年12月在南京医科大学第一附属医院诊断为早期宫颈癌[术前国际妇产科联盟(Federation International of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期I B~II A]并接受标准磁共振扫描的患者。所有患者均符合以下纳入标准:①术前磁共振分期为FIGO I B~II A期的宫颈癌;②术前1个月内进行规范化的磁共振平扫和增强检查;③所有患者行根治性子宫切除术和盆腔淋巴结清扫术;④具有完整的临床和组织病理学特征。排除标准:①术前行新辅助化疗或放疗;②罕见类型的宫颈癌(如神经内分泌癌或癌肉瘤)或伴有其他恶性肿瘤疾病;③磁共振上肿瘤不可见(FIGO分期小于I B)。

最终共纳入164例患者,248枚淋巴结。进一步收集多参数磁共振和临床病理数据,包括磁共振T2加权成像(T2WI)测量的3个方向的肿瘤直径(轴位短径、轴位长径和矢状位高度)、淋巴结转移、术后FIGO分期(I B、II A、II B或III Cp)、组织学类型、肿瘤分化程度、间质浸润深度($<1/3$ 、 $1/3\sim 2/3$ 、 $>2/3$)、宫旁浸润和淋巴血管间隙侵犯。

1.2 方法

1.2.1 磁共振图像获取与分割

核磁共振检查使用3.0T核磁共振扫描仪

(MAGNETOM Verio, 西门子公司, 德国; uMR 770, 上海联合影像医疗)。MAGNETOM Vero 参数为轴向 T2WI: 重复时间/回波时间 4 520 ms/125 ms, 分辨率 1.0 mm × 0.8 mm × 4.0 mm, 视野 250 mm × 250 mm; 轴向 T1 对比增强成像(CE-T1WI): 重复时间/回波时间 650 ms/9.3 ms, 分辨率 1.0 mm × 0.7 mm × 4.0 mm, 视野 250 mm × 250 mm; 弥散加权成像(DWI, b 值为 0、50、100、150、200、500、1 000、2 000 s/mm²): 重复时间/回波时间 6 800 ms/98 ms, 分辨率 1.8 mm × 1.5 mm × 5.0 mm, 视野 260 mm × 260 mm。uMR 770 参数为轴向 T2WI: 重复时间/回波时间 5 937 ms/102 ms, 分辨率 0.86 mm × 0.69 mm × 4.0 mm, 视野 220 mm × 220 mm; 轴向 CE-T1WI: 重复时间/回波时间 1 015 ms/9.76 ms, 分辨率 1.01 mm × 0.81 mm × 4.00 mm, 视野 220 mm × 220 mm; DWI(b 值为 0 和 1 000 s/mm²): 重复时间/回波时间 6 152 ms/82.7 ms, 分辨率 2.60 mm × 2.34 mm × 5.00 mm, 视野 300 mm × 260 mm。表观弥散系数图(ADC)由 DWI 自动计算生成。

使用 ITK-SNAP(v.4.0.1; www.itknap.org) 在轴向 T2WI、轴向 CE-T1WI、DWI(b 值为 1 000 s/mm²) 和 ADC 图上对肿瘤及淋巴结进行三维分割, 由 1 位 2 年盆腔磁共振诊断经验的放射科医师逐层手动勾画肿瘤及盆腔淋巴结的感兴趣区域, 由 1 位 10 年盆腔磁共振诊断经验的放射科医师对所有分割结果进行确认。两位医师都对患者的临床和组织病理学结果不知情。

1.2.2 影像组学特征提取

使用 Python(v.3.7; https://www.python.org) 软件的 PyRadiomics 包(1.3.0; https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/) 提取磁共振影像组学特征。在特征提取前首先对图像进行归一化处理, 以消除不同范围的灰度值的影响^[13], 然后分别从 T2WI、DWI、ADC 和 CE-T1WI 分割的肿瘤及盆腔淋巴结中提取影像组学特征, 包括一阶特征(基于图像梯度直方图特征)、二阶特征(灰度共生矩阵、灰度行程矩阵和灰度区域大小矩阵)、大小相关特征和形状相关特征。

1.2.3 特征选择和一致性聚类

从 T2WI、DWI、ADC、CE-T1WI 序列中分别提取 1 409 个定量特征。使用 UMAP(uniform manifold approximation) 算法对特征降维, 每个序列最终保留 10 个特征。MOVICS(R 软件, v4.2.2, MOVICS 包) 是一个集成分析管道, 为 10 种多组学聚类算法提供统一接口, 基于影像组学特征对肿瘤及淋巴结进行聚

类并达成共识^[23]。为了选择最佳聚类数, 根据聚类预测指数(cluster prediction index) 和差距统计量(gap-statistics) 计算 k 值从 2 到 8 的结果, 基于最优 k 值, 采用 10 种多组学聚类算法进行聚类, 具体操作为: 每一种算法都获取 1 个 N × N 的矩阵, 其中 N 为肿瘤数目, 矩阵的每个元素值取决于 2 个肿瘤是否分到一组, 若为一组则值为 1, 反之为 0, 将 10 种算法的矩阵相加, 得到合并矩阵(图 1)。

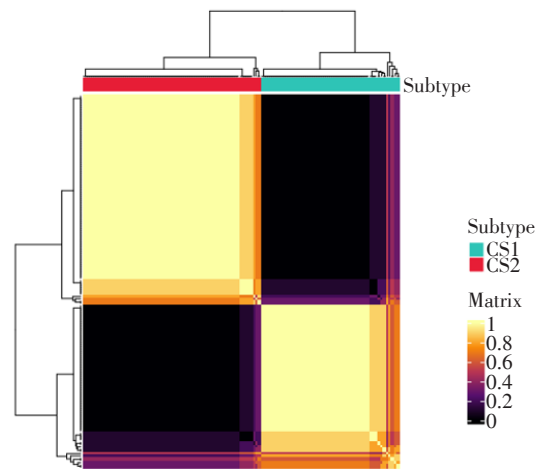


图 1 基于 10 种多组学聚类算法以 k 值为 2 的影像组学特征的一致性聚类

Figure 1 Consensus clustering of radiomics features at a k-value of 2 based on ten multiomics clustering methods

基于该合并矩阵, 采用分层聚类算法(hierarchical clustering, HC) 进行聚类并分组。图 2 展示了两组之间每个序列的肿瘤影像组学特征的分布情况。

1.3 统计学方法

使用 SPSS27.0.1 和 R4.2.2 进行统计分析。正态分布数据采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布数据采用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$] 表示。使用 Kruskal-Wallis 检验比较连续变量(年龄和肿瘤大小), 使用 Pearson 卡方检验或 Fisher 精确检验比较分类变量(组织学类型、肿瘤分化程度、淋巴结转移、淋巴血管间隙侵犯、宫颈间质浸润深度和宫旁浸润)。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征

共纳入 164 例患者, 年龄为(48.12 ± 9.81) 岁。大多数患者处于术后 FIGO I B 期($n=86, 52.4%$), 其次是 III Cp 期($n=39, 23.8%$) 和 II A 期($n=38, 23.2%$)。只有 1 例患者为 II B 期(0.6%)。39 例患者

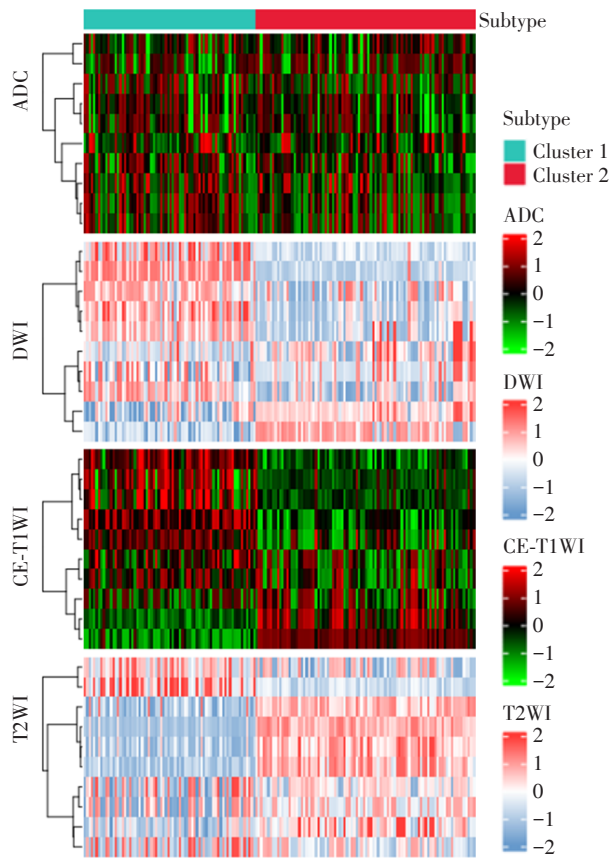


图2 多参数磁共振影像组学特征在两组患者间分布的热图
Figure 2 Heat map of the distribution of multiparametric MRI radiomic features between the two clusters of patients

(23.8%)的51枚淋巴结术后病理证实存在淋巴结转移,而有125例患者(76.2%)的197枚淋巴结术后病理证实为淋巴结转移阴性。肿瘤直径的轴位短径为(23.23 ± 10.21)mm,轴位长径为(28.49 ± 10.97)mm,矢状位高度为(25.10 ± 10.99)mm。

2.2 肿瘤组织病理学特征

在164例患者中,最常见的组织学类型是鳞状细胞癌($n=143, 87.2%$),其次是腺癌($n=18, 11.0%$),最罕见的是腺鳞癌($n=3, 1.8%$)。大多数肿瘤的分化程度为中分化($n=127, 77.4%$),其次是低分化($n=30, 18.3%$),最少的是高分化($n=7, 4.3%$)。有88例(53.7%)的宫颈间质浸润深度超过了宫颈间质全层的2/3,有53例(32.3%)浸润深度在宫颈间质全层1/3~2/3,只有23例(14.0%)浸润深度小于宫颈间质全层的1/3。有78例(47.6%)患者存在淋巴血管间隙侵犯,4例患者(2.4%)存在宫旁浸润。

2.3 淋巴结的常规磁共振特征

共纳入248枚盆腔淋巴结,其中51个转移性淋巴结,197个良性淋巴结。淋巴结的短径、长径、短长比在转移组和良性组间无显著差异(表1)。转移组淋巴结边缘毛刺的发生率更高[31/51(60.8%) vs. 22/197(11.2%), $P < 0.001$],信号也比良性组淋巴结更不均匀[44/51(86.3%) vs. 44/197(22.3%), $P < 0.001$]。

表1 淋巴结的常规磁共振特征

Table 1 Routine MR characteristics of lymph nodes

Characteristic	Histologically metastatic lymph nodes($n=51$)	Histologically benign lymph nodes($n=197$)	P
Short axis[mm, $M(P_{25}, P_{75})$]	6.1(5.2, 7.2)	5.9(5.3, 6.9)	0.464
Long axis[mm, $M(P_{25}, P_{75})$]	9.6(8.4, 12.0)	10.0(8.1, 11.7)	0.950
Short-to-long axis ratio($\bar{x} \pm s$)	0.65 ± 0.12	0.63 ± 0.14	0.498
Signal[$n(\%)$]			<0.001
Homogeneous	7(13.7)	153(79.7)	
Inhomogeneous	44(86.3)	44(22.3)	
Border[$n(\%)$]			<0.001
Smooth	20(39.2)	175(88.8)	
Speculated	31(60.8)	22(11.2)	

2.4 肿瘤及淋巴结多参数磁共振一致性聚类分析

根据聚类预测指数和差距统计量,选择 $k=2$ 作为最佳聚类数,最终将患者分为两组。表2总结了基于肿瘤的聚类分析结果以及两组间临床及组织病理学特征比较。结果显示,组1和组2之间在年龄($P=0.450$)、组织学类型($P=0.665$)、肿瘤分化程度($P=0.440$)、淋巴血管间隙侵犯($P=0.583$)以及宫旁

浸润($P=0.794$)方面无统计学差异。组2的92例患者的FIGO分期晚于组1,其中III C_p期30例(32.6%),II B期1例(1.1%),II A期25例(27.2%),而组1的患者大多为I B期[50/72(69.4%) vs. 36/92(39.1%), $P=0.001$]。组2患者中30例(32.6%)存在盆腔淋巴结转移,这与FIGO III C_p期的患者数量相同,因为根据2018 FIGO指南,术后病理学证实存在

盆腔淋巴结转移的患者被归为ⅢCp期,而组1中只有9例(12.5%)淋巴结转移的患者,差异有统计学意义($P=0.002$)。组2患者的肿瘤直径也明显大于组1[短径:(28.38 ± 9.73)mm vs. (16.67 ± 6.32)mm,长径:(34.34 ± 9.72)mm vs. (21.02 ± 7.39)mm,高度:(29.92 ± 10.61)mm vs. (18.93 ± 8.01)mm, P 均 <0.001]。对于间质浸润深度,组2中宫颈间质浸润超过全层2/3的比例率明显高于组1[62/92(67.4%) vs. 26/72(36.1%), $P < 0.001$]。相比之下,组1中间质浸润深度在全层1/3~2/3以及 $<$ 全层2/3的概率高于组2[$<1/3$: 13/72(18.1%) vs. 10/92(10.9%); 1/3~2/3: 33/72(45.8%) vs. 20/92(21.7%), P 均 <0.001]。图3

和图4分别展示了每组的一个典型病例。

淋巴结的聚类分析结果如表3所示,淋巴结组1和组2在短径、长径、短长比、信号是否均匀、边缘光滑或毛刺以及淋巴结转移中差异均没有统计学意义。

3 讨论

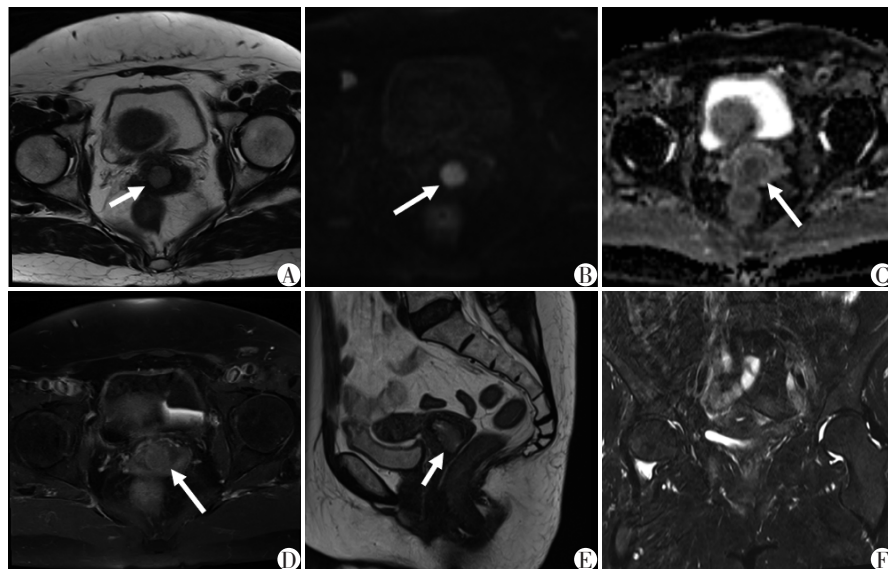
本研究基于多参数磁共振图像的放射组学特征,使用无监督机器学习研究病变内的异质性,并确定了两个不同的宫颈癌患者亚组。基于肿瘤的无监督聚类分析显示,与组1相比,组2具有与不良预后相关的临床及组织病理学特征的概率更高,包括淋巴结转移、更深的宫颈间质浸润、更晚的FIGO分期和

表2 基于肿瘤聚类分析亚组间临床及组织病理学特征的比较

Table 2 Comparison of clinical and histopathological characteristics between the two tumor clustering-based subgroups

Characteristic	Cluster 1(n=72)	Cluster 2(n=92)	P
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	48.78 \pm 9.98	47.61 \pm 9.71	0.450
Postoperative FIGO stage[n(%)]			0.001
I B	50(69.4)	36(39.1)	
II A	13(18.0)	25(27.2)	
II B	0(0)	1(1.1)	
III Cp	9(12.5)	30(32.6)	
LNM[n(%)]			0.002
Present	9(12.5)	30(32.6)	
Absent	63(87.5)	62(67.4)	
Tumor short axis(mm, $\bar{x} \pm s$)	16.67 \pm 6.32	28.38 \pm 9.73	<0.001
Tumor long axis(mm, $\bar{x} \pm s$)	21.02 \pm 7.39	34.34 \pm 9.72	<0.001
Tumor height(mm, $\bar{x} \pm s$)	18.93 \pm 8.01	29.92 \pm 10.61	<0.001
Histological subtype[n(%)]			0.665
Squamous cell carcinoma	63(87.5)	80(87.0)	
Adenocarcinoma	7(9.7)	11(12.0)	
Adenosquamous carcinoma	2(2.8)	1(1.0)	
Tumor differentiation[n(%)]			0.440
Highly differentiated	2(2.8)	5(5.4)	
Moderately differentiated	59(81.9)	68(73.9)	
Poorly differentiated	11(15.3)	19(20.7)	
Stromal invasion depth[n(%)]			<0.001
$<1/3$	13(18.1)	10(10.9)	
1/3-2/3	33(45.8)	20(21.7)	
$>2/3$	26(36.1)	62(67.4)	
LVSI[n(%)]			0.583
Present	32(44.4)	46(50.0)	
Absent	40(55.6)	46(50.0)	
PMI[n(%)]			0.794
Present	1(1.4)	3(3.3)	
Absent	71(98.6)	89(96.7)	

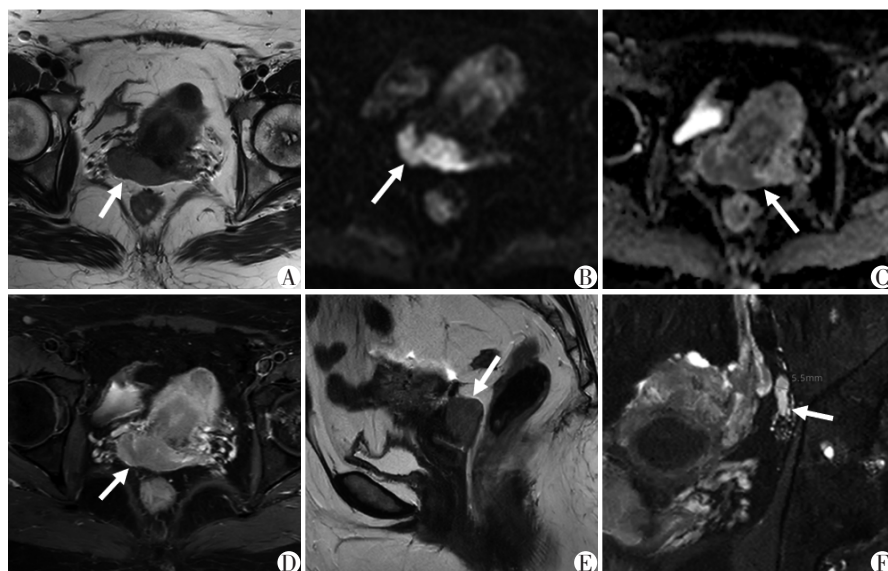
FIGO: Federation International of Gynecology and Obstetrics; LNM: lymph nodes metastasis; LVSI: lymphovascular space invasion; PMI: parametrial infiltration.



59-year-old woman in cluster 1 with preoperative stage IB2 cervical cancer and an MRI-detected tumor size of (25 mm×17 mm×17 mm) (long diameter×short diameter×height). A: Axial T2WI shows a regular lesion (arrow). B: On DWI (b value=1 000 s/mm²), the lesion shows high signal density (arrow). C, D: Lesion depicts decreased values on ADC map (C) and CE-T1WI (D). E: Sagittal view shows shallow cervical stromal invasion (arrow). F: Coronal fat-suppressed T2WI shows no apparent node. Postoperative pathological examination confirmed stage IB2 squamous cervical cancer with shallow (<1/3) stromal invasion, negative LNM and a tumor size of (27 mm×12 mm×5 mm) (long diameter × short diameter × height).

图3 组1中的肿瘤具有较低临床及组织病理高危因素的典型病例

Figure 3 Typical case of a tumor in cluster 1 with lower risk clinical and histopathological high-risk factors



56-year-old woman in cluster 2 with preoperative stage IB3 cervical cancer and an MRI-detected tumor size of (48 mm×23 mm×25 mm) (long diameter × short diameter × height). A: Axial T2WI shows an irregular lesion (arrow). B: On DWI (b value=1 000 s/mm²), the lesion shows a high signal density (arrow). C, D: Lesion depicts decreased values on ADC map (C) and CE-T1WI (D). E: Sagittal view shows deep cervical stromal invasion (arrow). F: Coronal fat-suppressed T2WI shows the left pelvic lymph node with the short axis of 5.5 mm (arrow). Postoperative pathological examination confirms stage III C1p squamous cervical cancer with deep (>2/3) stromal invasion, pelvic LNM and a tumor size of (46 mm×35 mm×16 mm) (long diameter × short diameter × height).

图4 组2中的肿瘤具有较高临床及组织病理高危因素的典型病例

Figure 4 Typical case of a tumor in cluster 2 with higher risk clinical and histopathological high-risk factors

更大的肿瘤直径。基于盆腔淋巴结的无监督聚类分析没有发现两组之间的差异性。

放射组学作为一种非侵入性方法已经逐步应用于宫颈癌组织病理学预后因素、治疗反应、肿瘤

表3 基于淋巴结聚类分析亚组间特征的比较
Table 3 Comparison of characteristics between the lymph nodes clustering-based subgroups

Characteristics	Cluster 1 (n=95)	Cluster 2 (n=153)	P
Short axis(mm, $\bar{x} \pm s$)	6.36 ± 1.30	6.27 ± 1.25	0.609
Long axis(mm, $\bar{x} \pm s$)	10.83 ± 3.35	10.11 ± 2.11	0.067
Short-to-long axis ratio($\bar{x} \pm s$)	0.62 ± 0.13	0.65 ± 0.14	0.077
Signal[n(%)]			0.301
Homogeneous	57(60.0)	103(67.3)	
Inhomogeneous	38(40.0)	50(32.7)	
Border[n(%)]			0.308
Smooth	71(74.7)	124(81.0)	
Speculated	24(25.3)	29(19.0)	
Metastasis[n(%)]			0.200
Present	24(25.3)	27(17.6)	
Absent	71(74.7)	126(82.4)	

复发及远处转移的预测。一致性聚类是对数据的内在相似性进行分析的一种无监督机器学习方法,已在肺腺癌、胶质瘤和直肠癌等肿瘤中获得应用,但尚未应用于宫颈癌的研究。无监督机器学习算法与放射组学的结合有可能成为宫颈癌患者风险分层的非侵入性成像生物标志物,作为传统临床病理特征的补充,使临床医生更精准地预测患者预后,并相应地调整治疗策略,改善患者结局。

修订后的宫颈癌2018版FIGO分期系统已广泛应用于选择合适的治疗策略和预测预后。对于I B~II A期宫颈癌,先前的研究已证明将这种新的分期方法应用于早期宫颈癌的风险分层对其治疗策略选择的积极意义^[24]。此外,在新的分期中,淋巴结转移为III C期,存在盆腔和主动脉旁淋巴结转移的患者分别被归为III C1期和III C2期,这有助于确定可以从放疗或淋巴结清扫中受益的患者^[24-25]。根治性手术是早期宫颈癌(I B~II A期)的主要治疗策略,而同步放化疗则是更晚期宫颈癌(II B~IV B期)的首选治疗方法^[2]。多项研究表明2018版FIGO分期对宫颈癌预后积极影响^[26-27]。本研究证实,一致性聚类分析可以区分患者的术后FIGO分期,肿瘤组2的患者处于更晚分期的概率比组1更高,如II A期[25/92(27.2%) vs. 13/72(18.1%)], II B期[1/92(1.1%) vs. 0/72(0%)]和III Cp期[30/92(32.6%) vs. 9/72(12.5%)],而肿瘤组1为I B期的概率更高[50/72(69.4%) vs. 36/92(39.1%), P=0.001]。这表明,与肿瘤组1相比,肿瘤组2属于高危组,患者需要更积极的治疗策略和更高的随访频率。

淋巴结转移是宫颈癌最重要的独立不良预后预测因子之一,通常会导致患者预后不良^[28-29]。术前无创检测淋巴结转移目前仍然是临床实践中最关注的问题之一。与常规磁共振相比,影像组学能够从多个空间尺度中提取可区分的纹理图像和平滑图像,并提高检测肿瘤异质性相关表型特征的效率。影像组学提取的小波特征同样反映了原始磁共振成像无法识别的不同尺度的多频信息,以此量化肿瘤异质性^[30-31]。有监督的影像组学分析已被用于术前预测早期宫颈癌的淋巴结转移,有研究表明总灵敏度为80%,总特异度为76%^[12-14,32]。本研究发现基于肿瘤影像组学的无监督机器学习方法能够区分淋巴结转移的患者。在39例淋巴结转移阳性的患者中,有30例(76.9%)被归入肿瘤组2,显示出了较好的区分度。这种术前的危险分层将患者分为低危组和高危组,从而允许临床进行个体化治疗使患者受益。如本研究中肿瘤组2患者可能需要进行盆腔淋巴结清扫术以降低术后复发和转移的风险。相反,对于肿瘤组1患者,建议只进行根治性子官切除术或前哨淋巴结活检术,因为这些方法使患者获得与淋巴结清扫类似的预后,但可以防止淋巴结清扫术对神经、血管和淋巴系统造成的不可逆损害。

肿瘤大小是影响宫颈癌术前分期和治疗决策的重要因素之一^[33]。在本研究中,肿瘤组2患者在3个方向上的肿瘤大小均大于组1(P < 0.001)。更大的肿瘤尺寸使得难以确保手术阴性切缘,更可能对神经血管造成严重损害。因此,2018版FIGO分期系统也修订了基于肿瘤大小的分期标准,将I B期重新分为3个亚组而不是之前的2个: I B1(肿瘤≤2 cm)、I B2(肿瘤>2 cm且≤4 cm)和I B3(肿瘤>4 cm)^[25]。FIGO I B2期或II A1期(肿瘤≤4 cm)的患者更适合接受根治性子官切除术,而建议I B3期或II A2期(肿瘤>4 cm)的患者先接受新辅助化疗,然后再进行根治性子官切除术或同步放化疗,以减少并发症并改善术后生活质量^[22,34]。受限于样本量,没有进一步划分I B期和II A期。鉴于I B1、I B2、I B3、II A1和II A2等分期之间患者特征及结局可能不同,未来需要更多研究探究聚类的图像亚型和这5个亚分期之间的关联^[24]。

宫颈间质浸润深度是早期宫颈癌的另一个重要危险因素。术前对宫颈间质浸润深度的准确预测有助于做出针对性个体治疗决策。对于宫颈间质浸润深度<全层1/3且肿瘤<2 cm的早期宫颈癌患

者,可以进行有限的根治性子宫切除术以避免并发症^[35-36]。然而,对于间质浸润深度在1/3~2/3或>2/3的患者,若同时合并其他危险因素(如淋巴血管间隙侵犯或肿瘤体积较大),建议行同步放化疗取代根治性子宫切除术和术后辅助放疗的组合,因为二者具有类似的治疗效果且可以预防手术相关不良反应的发生^[37]。本研究结果显示,影像组学聚类有利于对早期宫颈癌术前间质浸润深度的风险分层,相比组1,组2与更深的间质浸润深度相关($P < 0.001$),这与Ren等^[19]的发现类似,他们发现基于磁共振的影像组学分析可以区分早期宫颈癌的中间(1/3~2/3)和深层(>2/3)间质浸润(曲线下面积为0.879,灵敏度为87.9%,特异度为84.6%)。

本研究中两组淋巴血管间隙侵犯没有显著差异,淋巴血管间隙侵犯的影像组学特征可能同时也提示其他不良病理特征(如淋巴结转移和宫颈间质浸润深度),反映了特征的重叠。同时存在淋巴血管间隙侵犯和淋巴结转移的患者可能会仅根据淋巴结转移的状态被归为组2,进而阻止了单独反映淋巴血管间隙侵犯的特征被体现出来。由于样本数量和纳入标准的限制,本研究仅纳入了4例宫旁浸润阳性的患者(3例组2,1例组1)。尽管两组在统计学上没有显著差异,但组2包含了更多的宫旁浸润阳性患者。同样,对于组织学类型和肿瘤分化程度,组2患者为腺癌的比例更高[11/92(12.0%)*vs.* 7/72(9.7%), $P=0.665$],肿瘤分化程度也更低[低分化:19/92(20.7%)*vs.* 11/72(15.3%), $P=0.440$]。对这些组织病理学特征来说,预计更大的样本量将获得更好的聚类结果,未来需要更多的研究来证实本研究的结论。

基于淋巴结的多参数磁共振影像组学的无监督聚类分析显示,两组在短径、长径、短长比、信号、边缘以及淋巴结转移等淋巴结特征中没有差异。认为这可能是由于样本量的限制,以及淋巴结体积较小,因而所携带的影像组学特征较少,无监督的机器学习可能无法发现两组间的细微病理差别。此外,本研究表明淋巴结的常规影像学特征如边缘毛刺和信号不均,在淋巴结转移的预测中具有一定价值,这与先前的研究结果类似^[13,38]。与无监督聚类分析比较,有监督的影像组学模型联合淋巴结形态学特征可能是预测早期宫颈癌盆腔淋巴结转移更有效的方法。

本研究存在以下局限性:首先,这是一项小样本单中心回顾性研究,缺乏外部验证。未来的研究有必要验证该模型的可靠性。其次,由于纳入的患

者是在过去3年内诊断并且处于宫颈癌的早期阶段,复发或转移的患者较少,因此本研究未纳入随访或患者结局等数据,无法分析不同影像表型与预后之间的关联。将持续收集患者结局事件,在未来的研究中分析宫颈癌不同影像表型与无病生存期的关联。同样,免疫组化数据(如Ki-67等)也可能与宫颈癌患者的术前风险分层相关,但因为一些患者的免疫组化数据不完整,没有对该数据进行分析,影像组学特征与免疫组化特征之间的关系有待进一步研究。最后,与机器学习比较,深度学习技术有望提取更多、更稳定的特征,从而提高模型的稳定性和有效性。我们将在未来进一步研究深度学习在早期宫颈癌术前危险分层中的作用。

综上所述,本研究通过对早期宫颈癌的一致性聚类分析揭示了已知的临床及组织病理学特征与基于多参数磁共振的影像组学特征之间的显著相关性。影像组学特征可以在术前将患者区分为与临床和组织病理学特征相关的高危组与低危组,从而为患者的临床治疗决策和预后预测提供帮助。

利益冲突声明:

不存在利益冲突。

Conflict of Interests:

No competing interests.

作者贡献声明:

陆遥:数据收集、数据整理、写作-初稿、写作-校对和编辑;邵文慧:数据收集、写作-初稿;宋佳成:数据整理、写作-审阅和编辑;张爱宁:数据整理;段绍峰:数据分析、数据可视化;曲菲菲:写作-审阅和编辑;程文俊:概念、方法设计;陈婷:概念、方法设计、写作-审阅和编辑;吴飞云:概念、方法设计、写作-审阅和编辑

Author's Contributions:

LU Yao: data collection, data organization, writing-original draft, writing-proof and editing; SHAO Wenhui: data collection, writing-original draft; SONG Jiacheng: data organization, writing-review and editing; ZHANG Aining: data organization; Duan Shaofeng: data analysis, data visualization; QU Feifei: writing-review and editing; CHENG Wenjun: conceptualization, methodology; CHEN Ting: conceptualization, methodology, writing-review and editing; WU Feiyun: conceptualization, methodology, writing-review and editing.

[参考文献]

- [1] COHEN P A, JHINGRAN A, OAKNIN A, et al. Cervical cancer[J]. Lancet, 2019, 393(10167): 169-182
- [2] ABU-RUSTUM N R, YASHAR C M, AREND R, et al. NCCN guidelines (R) insights: cervical cancer, Version 1.2024 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(12):

- 1224–1233
- [3] PARK K J, SELINGER C I, ALVARADO-CABRERO I, et al. Dataset for the reporting of carcinoma of the cervix: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2022, 41 (Suppl 1): S64–S89
- [4] WANG M, YUAN B, ZHOU Z H, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of cervical adenocarcinoma [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 7506
- [5] KILIC F, CAKIR C, YUKSEL D, et al. Analysis of the prognostic factors determining the oncological outcomes in patients with high-risk early-stage cervical cancer [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2022, 42 (2): 281–288
- [6] ZHANG J, JIANG P, TU Y, et al. Significance of the number of intermediate-risk factors in cervical cancer patients treated with radical hysterectomy: a retrospective study of 976 patients [J]. *J Invest Surg*, 2022, 35 (5): 1098–1105
- [7] TIAN X, WANG X, CUI Z, et al. A Fifteen-gene classifier to predict neoadjuvant chemotherapy responses in patients with stage I B to II B squamous cervical cancer [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8 (10): 2001978
- [8] PALAIA I, SANTANGELO G, CARUSO G, et al. long-term quality of life and sexual function after neoadjuvant chemotherapy and radical surgery for locally advanced cervical cancer [J]. *J Sex Med*, 2022, 19 (4): 613–619
- [9] CIBULA D, PÖTTER R, PLANCHAMP F, et al. The European society of gynaecological oncology/European society for radiotherapy and oncology/European society of pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 127 (3): 404–416
- [10] CHENG-YEN L J, LAI K J, YI-YUNG Y E, et al. Sentinel lymphatic mapping among women with early-stage cervical cancer: a systematic review [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57 (5): 636–643
- [11] PATRICIA B, ARVIND S, BABAK L. MRI of cervical cancer with a surgical perspective: staging, prognostic implications and pitfalls [J]. *Abdominal radiology (New York)*, 2019, 44 (7): 2557–2571
- [12] XIAO M, MA F, LI Y, et al. Multiparametric MRI-based radiomics nomogram for predicting lymph node metastasis in early-stage cervical cancer [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 52 (3): 885–896
- [13] SONG J, HU Q, MA Z, et al. Feasibility of T(2)WI-MRI-based radiomics nomogram for predicting normal-sized pelvic lymph node metastasis in cervical cancer patients [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31 (9): 6938–6948
- [14] LI L, ZHANG J, ZHE X, et al. A meta-analysis of MRI-based radiomic features for predicting lymph node metastasis in patients with cervical cancer [J]. *Eur J Radiol*, 2022, 151: 110243
- [15] 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 J C, JIANG X T, ZHANG A N, 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
- [16] GUI B, AUTORINO R, MICCÒ M, et al. Pretreatment MRI radiomics based response prediction model in locally advanced cervical cancer [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11 (4): 631
- [17] WANG T, GAO T, GUO H, et al. Preoperative prediction of parametrial invasion in early-stage cervical cancer with MRI-based radiomics nomogram [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30 (6): 3585–3593
- [18] WU Q G, SHI D P, DOU S W, et al. Radiomics analysis of multiparametric MRI evaluates the pathological features of cervical squamous cell carcinoma [J]. *J MRI*, 2019, 49 (4): 1141–1148
- [19] REN J, LI Y, YANG J J, et al. MRI-based radiomics analysis improves preoperative diagnostic performance for the depth of stromal invasion in patients with early stage cervical cancer [J]. *Insights Imaging*, 2022, 13 (1): 17
- [20] KHALILI N, KAZEROONI A F, FAMILIAR A, et al. Radiomics for characterization of the glioma immune microenvironment [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2023, 7 (1): 59
- [21] PEREZ-JOHNSTON R, ARAUJO-FILHO J A, CONNOLLY J G, et al. CT-based radiogenomic analysis of clinical stage I lung adenocarcinoma with histopathologic features and oncologic outcomes [J]. *Radiology*, 2022, 303 (3): 664–672
- [22] WANG Q, NILSSON H, XU K, et al. Exploring tumor heterogeneity in colorectal liver metastases by imaging: unsupervised machine learning of preoperative CT radiomics features for prognostic stratification [J]. *Eur J Radiol*, 2024, 175: 111459
- [23] LU X, MENG J, ZHOU Y, et al. MOVICS: an R package for multi-omics integration and visualization in cancer subtyping [J]. *Bioinformatics*, 2020, 36 (22–23): 5539–5541
- [24] BEREK J S, MATSUO K, GRUBBS B H, et al. Multidisciplinary perspectives on newly revised 2018 FIGO staging of cancer of the cervix uteri [J]. *J Gynecol Oncol*, 2019, 30 (2): e40
- [25] BHATLA N, BEREK J S, CUELLO F M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 145 (1): 129–135

- [26] KIM J, CHO Y, KIM N, et al. Magnetic resonance imaging -based validation of the 2018 FIGO staging system in patients treated with definitive radiotherapy for locally advanced cervix cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 160(3): 735-741
- [27] BRODEUR M N, DEJEAN R, BEAUCHEMIN M C, et al. Oncologic outcomes in the era of modern radiation therapy using FIGO 2018 staging system for cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(2): 277-283
- [28] DIAB Y. Sentinel lymph nodes mapping in cervical cancer a comprehensive review [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(1): 154-158
- [29] YU Y Y, ZHANG R, DONG R T, et al. Feasibility of an ADC-based radiomics model for predicting pelvic lymph node metastases in patients with stage I B- II A cervical squamous cell carcinoma [J]. *Br J Radiol*, 2019, 92(1097): 20180986
- [30] ZHOU X, YI Y, LIU Z, et al. Radiomics-based pretherapeutic prediction of non-response to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(6): 1676-1684
- [31] LIU Z, ZHANG X Y, SHI Y J, et al. Radiomics analysis for evaluation of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(23): 7253-7262
- [32] SHI J, DONG Y, JIANG W, et al. MRI-based peritumoral radiomics analysis for preoperative prediction of lymph node metastasis in early-stage cervical cancer: a multi-center study[J]. *Magn Reson Imaging*, 2022, 88: 1-8
- [33] PARK J Y, KIM D Y, KIM J H, et al. Outcomes after radical hysterectomy according to tumor size divided by 2-cm interval in patients with early cervical cancer[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(1): 59-67
- [34] CHINO J, ANNUNZIATA C M, BERIWAL S, et al. Radiation therapy for cervical cancer: executive summary of an astro clinical practice guideline [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2020, 10(4): 220-234
- [35] QUERLEU D, CIBULA D, ABU-RUSTUM N R. 2017 update on the querleu-morrow classification of radical hysterectomy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(11): 3406-3412
- [36] QUERLEU D, MORROW C P. Classification of radical hysterectomy [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(3): 297-303
- [37] CAO L, WEN H, FENG Z, et al. Role of adjuvant therapy after radical hysterectomy in intermediate-risk, early-stage cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(1): 52-58
- [38] SONG J, HU Q, HUANG J, et al. Combining tumor size and diffusion-weighted imaging to diagnose normal-sized metastatic pelvic lymph nodes in cervical cancers [J]. *Acta Radiol*, 2019, 60(3): 388-395

[收稿日期] 2024-05-30

(本文编辑:唐 震)