

## 论 著

## 多模态MRI联合肿瘤标志物预测晚期高级别浆液性卵巢癌铂类敏感性的临床研究\*

徐倩倩<sup>1</sup> 何爱琴<sup>1,\*</sup> 刘雅红<sup>2</sup>

1.南通大学附属肿瘤医院肿瘤妇科

(江苏南通 226000)

2.南京医科大学第一附属医院妇科

(江苏南京 210009)

**【摘要】目的** 探讨使用常规基线多模式磁共振成像(MRI)预测铂敏感性,并在放射组学框架中建立临床数据。**方法** 评估2020年4月至2024年4月间接受多模式MRI和常规实验室检查的96例卵巢癌患者,手动识别感兴趣区域提取293个放射组学特征,建立预测模型。通过将选定的放射学特征与四个已建立的临床因素相结合,建立了第二个预测模型:年龄、疾病分期、初始肿瘤标志物水平和疗程。**结果** 放射组学模型使用一些与异质性相关的放射组学特征预测铂敏感性,AUC为0.65。第二个组合模型的AUC为0.77,证实了放射组学模型除了使用已建立的临床因素的模型外,还具有递增的益处。**结论** 放射组学-临床数据联合模型可以有效地预测晚期卵巢癌患者对铂的敏感性。

**【关键词】** 多模式磁共振成像;放射组学;卵巢癌;铂敏感性

**【中图分类号】** R445.2

**【文献标识码】** A

**【基金项目】** 国家自然科学基金面上项目

(82373387);

2021年度江苏省妇幼健康科研项目

(F202132)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.01.047

## Clinical Study of Multimodal MRI Combined with Tumor Markers to Predict Platinum Sensitivity in Advanced High-grade Serous Ovarian Cancer\*

XU Qian-qian<sup>1</sup>, HE Ai-qin<sup>1,\*</sup>, LIU Ya-hong<sup>2</sup>.

1.Department of Oncology and Gynecology, Affiliated Cancer Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China

2.Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China

## ABSTRACT

**Objective** To predict platinum sensitivity using routine baseline multimodal magnetic resonance imaging (MRI) and to establish clinical data in a radiomics framework. **Methods** 96 patients with ovarian cancer who underwent multimodal MRI and routine laboratory examination between April 2020 and April 2024 were evaluated, and 293 radiomic features were extracted by manually identifying areas of interest to establish predictive models. A second predictive model was created by combining selected radiological features with four established clinical factors: age, disease stage, initial tumor marker level, and course of treatment. **Results** The radiomic model used some radiomic features associated with heterogeneity to predict platinum sensitivity, with an AUC of 0.65. The second combination model had an AUC of 0.77, confirming that the radiomic model had incremental benefits in addition to those using established clinical factors. **Conclusion** The combined radiomics-clinical data model can effectively predict platinum sensitivity in patients with advanced ovarian cancer.

**Keywords:** Multimodal Magnetic Resonance Imaging; Radiomics; Ovarian Cancer; Platinum Sensitivity

卵巢癌中70%确诊时为晚期(即III/IV期),导致初次诊断后五年的存活率不到50%<sup>[1]</sup>。以铂为基础的化疗是标准的一线治疗方案,在治疗结束后6个月内复发的患者被归类为“铂耐药”,其他患者被归类为“铂敏感”<sup>[2]</sup>。以前的研究已经调查了预测铂敏感性的各种因素,包括组织亚型、BRCA1/2突变、同源重组缺陷(HRD),以及基于基因组表达谱的进一步亚型<sup>[3]</sup>。磁共振成像(MRI)是诊断卵巢上皮癌的一种有用的方法。弥散加权成像(DWI)尤其有助于评估这种疾病类型的可操作性。根据肿瘤的形状和纹理信息,DWI对区分良、恶性肿瘤具有很高的敏感性<sup>[4]</sup>。然而,以前使用基于MRI的放射组学的研究主要集中在提高精确度诊断和组织学亚型的分类上,只有少数研究探索了这种成像工具在开发预测铂敏感性的模型中的应用<sup>[5]</sup>。放射组学是一种从常规医学影像中提取和分析高维可量化影像特征的创新方法。许多研究利用这种方法在机器学习框架内进行癌症分析。该方法可以通过形状和纹理特征来评估肿瘤的异质性,并已被广泛用作基于成像的诊断、预后和反应评估的生物标志物<sup>[1]</sup>。因此,本研究的目的是使用常规基线多模式磁共振成像(MRI)预测铂敏感性,并在放射组学框架中建立临床数据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究资料** 评估2020年4月至2024年4月间接受多模式MRI和常规实验室检查的96例卵巢癌患者。

**纳入标准:** 术前盆腔MRI、组织学证实的卵巢HGSC、国际妇产科联合会(FIGO)IIIC-IVB期、标准治疗(PDS)后一线铂类化疗或新辅助铂类化疗后间隔去髓核手术(IDS),以及化疗后至少6个月可获得的随访记录。排除标准: 缺乏临床资料、影像质量差和化疗不完全。分析临床因素包括确诊时的年龄、初始CA125水平、FIGO系统分类的肿瘤分化级别(2级和3级)、FIGO系统分类的疾病程度(FIGO 2014期IIIC至IVB)以及PDS或IDS后的残留病变。

**1.2 研究方法** 所有患者治疗前均行盆腔MRI检查,从DWI、T2和CET1序列的每个ROI中提取放射组学特征。总共提取了107个特征,包括14个基于形状的特征、18个一阶统计特征和75个基于纹理的特征。如果患者有多个病变,则根据病变的体积进行加权求和,但使用病变总和的“体素体积”特征除外。根据训练集的平均值和标准差对所有放射组学特征进行z得分归一化<sup>[2,4]</sup>。关于将数据拆分成训练集和测试集。

从放射组学特征中,以初始铂敏感度为目标变量,采用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)Logistic回归方法,选出每个系数绝对值最高的前5个特征。为了比较,我们建立了两个额外的特征集: 一个由四个临床变量组成,另一个结合了五个放射学特征和四个临床变量<sup>[1]</sup>。选择的四个临床变量是患者确诊时的年龄、疾病阶段、初始CA125水平,以及患者是否在接受PDS后接受基于铂的化疗或在接受以铂为基础的新辅助化疗后再接受入侵检测。之所以选择这四个变量,是因为它们通常被认为是晚期上皮性卵巢癌患者生存的预后因素<sup>[3,6]</sup>。我们使用XGBoost分类器构建了三个机器学习模型来预测初始白金敏感

**【第一作者】** 徐倩倩,女,住院医师,主要研究方向:妇科肿瘤。E-mail: 13962935321@163.com

**【通讯作者】** 何爱琴,女,主任医师,主要研究方向:妇科肿瘤。E-mail: haq0118@163.com

度, 该分类器顺序地训练和集成多个基于树的分类器。这些模型被称为放射模型、临床模型和组合模型。采用Shap加性解释来解释模型中每个特征对预测的影响程度, 这使得我们能够看到与铂敏感性正相关或负相关。为了评估模型的泛化性能, 我们进行了5次交叉验证。在保持敏感/耐药患者比例的前提下, 将96例患者分为5组, 其中4个为训练组, 其余为测试组。这一过程重复了五次, 使用不同的折叠作为测试集。我们对训练集进行了5次数据预处理、特征选择、模型训练和模型评估, 共建立了5个模型。

**1.3 统计学方法** 连续资料(年龄、CA125)采用t检验, 序贯资料(分级、FIGO分期、残存疾病)采用Mann-Whitney U检验, 名义资料(PDS/新辅助化疗[NAC])采用卡方检验, 无复发生存期和总生存期采用log-ranch检验。生存分析通过估计复发和生存的Kaplan-Meier生存曲线来进行。连续数据以平均值和标准差(SD)或中位数和四分位数范围(IQR)表示, 分类数据(名义和顺序数据)以数值和百分比的数字表示。为了评估该模型在铂敏感性分类中的性能, 我们计算了受试者工作特征曲线的准确性、特异性、敏感性和曲线下面积(AUC)。软件采用SPSS 26.0, 准确度、特异度和敏感度的阈值设置为0.5。

## 2 结果

**2.1 研究的总体程序分析** 如图1所示, 所有怀疑患有卵巢恶性肿瘤的患者进行计算机断层扫描(CT)和磁共振(MR)成像, 使用轴位T2加权像(T2WI)、脂肪抑制增强的T1加权像(CE-T1WI)和DWI进行分析。手动设置感兴趣区(ROI)沿原发灶边界逐层显示, 包括T2WI和CE-T1WI上的全部体积(囊性和实性成分)。使用软件对肿瘤

的每个轴位切片进行参数提取。**2.2 ROI的代表性位置分析** 如图2所示, 肿瘤ROI测量包括可见度最高的图像中可能的最大病变范围, 对于患有多发性肿瘤的患者, 我们确定了两个最大的肿瘤。将DWI上定义的感兴趣区转换为T2WI和CE-T1WI, 并进行刚性图像配准。所有MRI图像均按 $1 \times 1 \times 5\text{mm}^3$ 的间隔进行体素空间重采样。96例卵巢癌患者, 手动识别感兴趣区域提取293个放射组学特征, 建立预测模型。通过将选定的放射学特征与四个已建立的临床因素相结合, 建立了第二个预测模型: 年龄、疾病分期、初始肿瘤标志物水平和疗程。结果显示, 放射组学模型使用一些与异质性相关的放射组学特征预测铂敏感性, AUC为0.65。第二个组合模型的AUC为0.77, 证实了放射组学模型除了使用已建立的临床因素的模型外, 还具有递增的益处。

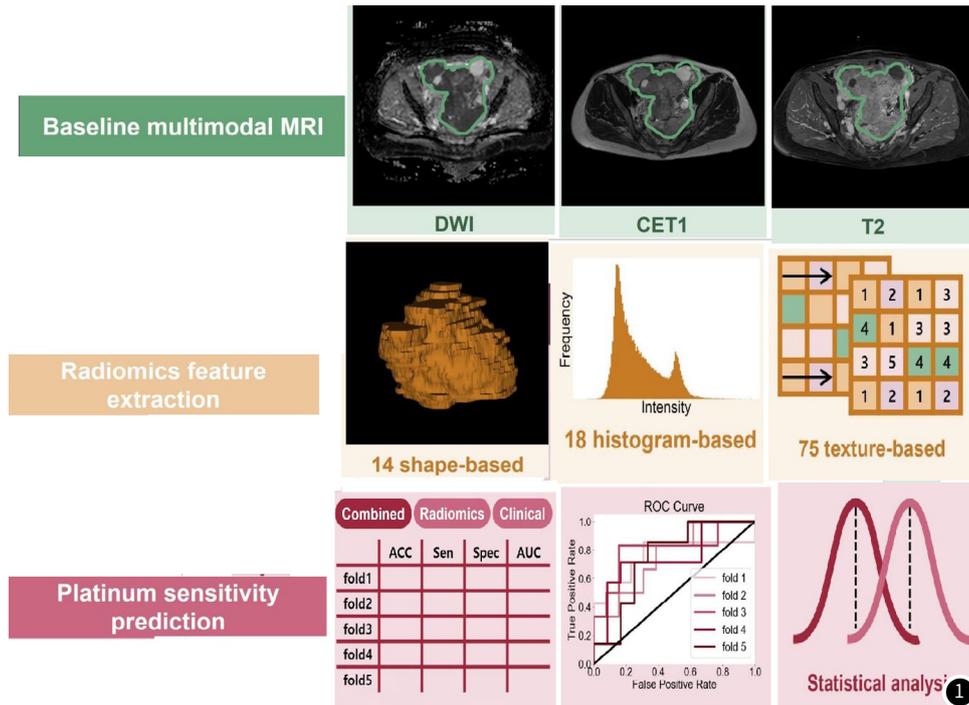


图1 研究的总体程序。

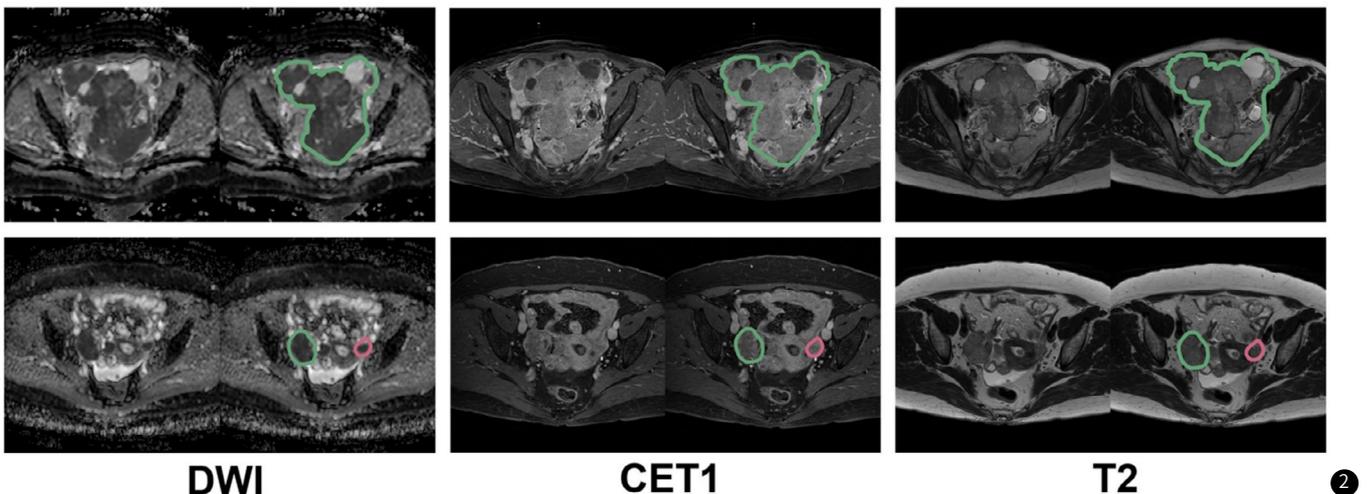


图2 ROI的代表性位置。对于DWI、CET1和T2图像, 绿色轮廓表示最大的肿瘤, 而红色轮廓表示第二大肿瘤。

## 3 讨论

晚期卵巢HGSC患者。通过结合MRI放射学特征和临床数据开发的联合模型在预测铂敏感性方面比MRI模型或单独的临床模型表现得更好。以铂为主的化疗是晚期卵巢HGSC的一线治疗方法<sup>[7]</sup>。然而,确定那些可能对以铂为基础的初级化疗有治疗反应的患者是具有挑战性的。因此,有必要寻找足够的预测标记物,便于临床实践,以确定谁可以最大限度地受益于治疗<sup>[8]</sup>。先前的研究表明<sup>[9]</sup>,来自MRI的放射组学信息可以利用高分辨率的形态图像并提供各种功能信息,如组织氧合、灌注或扩散,从而提高精确诊断的效率。此外,最近的研究表明<sup>[10]</sup>,来自核磁共振的放射组学信息可以用来预测卵巢HGSC患者对铂类药物的治疗反应、复发风险和残留疾病。通过结合临床预测标记物和从治疗前MRI数据中提取的放射组学信息,本研究成功地证明了该模型对晚期卵巢HGSC患者铂敏感性的预测能力增强<sup>[11]</sup>。

根据经常选择的放射组学特征,我们可以深入了解每个放射组学特征是如何与铂敏感性相关的。首先,当附近出现类似模式的低强度区域时,在CET1-MRI上出现的肿瘤的均匀纹理的低强度区域与铂敏感性有关<sup>[12]</sup>。其次,当相邻像素之间的亮度差较大时,NGTDM的忙碌程度值较高。这表明,当肿瘤区域表现为高对比度和多种多样的纹理时,DWI-MRI上的肿瘤区域的强度对铂更敏感<sup>[13]</sup>。最后,当感兴趣的区域又平又薄时,平坦度更高。我们的结果表明,具有板状结构的肿瘤对铂耐药,而具有球形或圆柱形结构的肿瘤对铂敏感。前两个特征与感兴趣区域内的强度/纹理异质性有关<sup>[14]</sup>。与其他肿瘤相似,异质性可能在晚期HGSC中起重要作用。最近的研究致力于了解铂耐药的机制以及多ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂的耐药性<sup>[15]</sup>。在以铂为基础的化疗后,大多数复发且无进展间隔不到6个月的患者对其他药物几乎没有反应。因此,在过去的几十年里,晚期卵巢癌的存活率并没有显著提高,5年存活率为20%-27%<sup>[16]</sup>。在对上皮性卵巢癌分子和基因组理解的推动下,研究人员正在慢慢地深入了解其潜在的机制铂耐药在这一患者群体中产生<sup>[17]</sup>。然而,我们目前的理解并没有对铂的敏感性提供一个明确的看法,还有很多东西需要探索。近年来,成像技术及其应用取得了长足的进步。将放射组学信息和已知与生存或治疗反应相关的临床数据结合起来的计算分析技术可能会增强我们预测铂敏感性的能力<sup>[18]</sup>。放射组学信息的潜在作用应结合其他已知的生存预测指标,如铂敏感性和肿瘤可切除性进行进一步探讨<sup>[19]</sup>。临床应用需要对这一迅速崛起的影像研究领域进行严格的技术、生物学和临床验证<sup>[15,19]</sup>。

总而言之,我们证明了我们的联合放射学和临床数据模型在预测晚期卵巢HGSC患者铂敏感性方面的有效性。我们的结果可能有助于加强对晚期卵巢HGSC患者的个性化治疗。

## 参考文献

- [1] BIAN X, GUO T, CHEN G, et al. The therapeutic effect and MR molecular imaging of FA-PEG-FePt/DDP nanoliposomes in AMF on ovarian cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 5227-5243.
- [2] LEE S, KIM J H, HA H I, et al. Development of an automatic rule-based algorithm for the detection of ovarian cancer recurrence from electronic health records[J]. *JCO Clin Cancer Inform*, 2024, 8: e2300150.

- [3] PINTO P, VALENTIN L, BORCINOVA M, et al. Patient satisfaction with ultrasound, whole-body CT and whole-body diffusion-weighted MRI for pre-operative ovarian cancer staging: a multicenter prospective cross-sectional survey[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2024, 34 (6): 871-878.
- [4] 刘荣亮, 赵仁源, 夏顺英. 动态对比增强磁共振成像在卵巢癌中的应用观察[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2024, 22 (4): 122-124.
- [5] 柯楠, 刘凯, 陈娇, 等. MRI联合血清TSGF、NDRG4在上皮性卵巢癌诊断中的作用[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2024, 22 (4): 119-121.
- [6] HONG Y, PENG J, ZENG Y, et al. The value of combined MRI, enhanced CT and (18)F-FDG PET/CT in the diagnosis of recurrence and metastasis after surgery for ovarian cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2024.
- [7] HAFSI M, MOUSSI M, NAJAR S, et al. Ovarian hemangioma: differential diagnosis of ovarian cancer[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2024, 116: 109431.
- [8] ZHENG Y, WANG H, WENG T, et al. Application of convolutional neural network for differentiating ovarian thecoma-fibroma and solid ovarian cancer based on MRI[J]. *Acta Radiol*, 2024: 230508631.
- [9] WEI M, ZHANG Y, DING C, et al. Associating peritoneal metastasis with T2-weighted MRI images in epithelial ovarian cancer using deep learning and radiomics: a multicenter study[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2024, 59 (1): 122-131.
- [10] LI Y, JIAN J, GE H, et al. Peritumoral MRI radiomics features increase the evaluation efficiency for response to chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2024.
- [11] RICCI A, DUGO M, PISANU M E, et al. Impact of cold ischemia on the stability of (1)H-MRS-detected metabolic profiles of ovarian cancer specimens[J]. *J Proteome Res*, 2024, 23 (1): 483-493.
- [12] LI X, LV X, QUAN Z, et al. Surgical evidence-based comparison of [(68)Ga] Ga-FAPI-04 PET and MRI-DWI for assisting debulking surgery in ovarian cancer patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51 (6): 1773-1785.
- [13] ZHAO X, YANG P, LIU L, et al. Optimal debulking surgery in ovarian cancer patients: MRI may predict the necessity of rectosigmoid resection[J]. *Insights Imaging*, 2024, 15 (1): 145.
- [14] 宋小玲, 江广斌, 胡必富, 等. 基于MRI图像的纹理分析在上皮性卵巢癌分型中的价值[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2023, 21 (1): 126-129.
- [15] 薛柳恋, 郑业钡, 周园. 1.5T DCE-MRI及DWI对卵巢癌术前分期及定位诊断中的价值观察[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2023, 21 (5): 127-129.
- [16] LIN Z, GE H, GUO Q, et al. MRI-based radiomics model to preoperatively predict mesenchymal transition subtype in high-grade serous ovarian cancer[J]. *Clin Radiol*, 2024, 79 (5): e715-e724.
- [17] TSILI A C, ALEXIOU G, TZOUMPA M, et al. Imaging of peritoneal metastases in ovarian cancer using MDCT, MRI, and FDG PET/CT: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16 (8).
- [18] EGAMI A, TARUMI Y, OKAMURA A, et al. A case report of occult breast cancer detected by diagnostic laparoscopy for suspected ovarian cancer[J]. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2024, 2024: 8851045.
- [19] 张建泉, 符纪宁, 蔡淑华, 等. 卵巢癌MRI表现与Ki-67表达及预后的关系[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2023, 21 (6): 130-132.

(收稿日期: 2024-07-24)

(校对编辑: 江丽华)