

## 论 著

## 扩散加权成像预测鼻咽癌局部复发的价值\*

芮银芳<sup>1</sup> 彭小保<sup>1,\*</sup> 周楠<sup>2</sup>  
陈文强<sup>1</sup> 胡宏霞<sup>1</sup> 胡骏<sup>1</sup>  
周正扬<sup>2,\*</sup>

1.南京市高淳人民医院肿瘤科

(江苏 南京 211399)

2.南京鼓楼医院医学影像科

(江苏 南京 210008)

**【摘要】目的** 研究鼻咽癌局部复发和非复发患者治疗前后的MRI特征, 探讨采用DWI预测局部复发的可行性。**方法** 回顾性分析82例行根治性IMRT的鼻咽癌患者临床和影像资料, 放疗后3个月评估完全缓解, 随访后分为鼻咽复发组和非复发组。探讨治疗前后临床和影像特征预测复发的能力。**结果** (1)两组T分期分布存在统计学差异( $\chi^2=12.261$ ,  $P=0.001<0.05$ )。 (2)两组放疗后3个月ADC值差异有统计学意义( $1.07\pm 0.11$  vs.  $1.16\pm 0.12\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ ,  $F=0.003$ ,  $P=0.002<0.05$ )。  $T_3+T_4$ 期患者, 两组放疗后3个月ADC值差异有统计学意义( $1.06\pm 0.10$  vs.  $1.17\pm 0.14\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ ,  $F=0.503$ ,  $P=0.008<0.05$ )。 (3)放疗后3个月ADC值和T分期预测复发ROC曲线下面积为0.698、0.701。  $T_3+T_4$ 期患者, 放疗后3个月ADC值预测复发ROC曲线下面积为0.739。**结论** 放疗后3个月ADC值在预测鼻咽癌鼻咽复发方面可能有一定价值。

**【关键词】** 磁共振成像; 鼻咽癌; 复发; 扩散加权成像; 表观扩散系数

**【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(81871410)

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-5131.2023.10.016

## Value of DWI in Predicting Local Recurrence of Nasopharyngeal Carcinoma\*

RUI Yin-fang<sup>1</sup>, PENG Xiao-bao<sup>1,\*</sup>, ZHOU Nan<sup>2</sup>, CHEN Wen-qiang<sup>1</sup>, HU Hong-xia<sup>1</sup>, HU Jun<sup>1</sup>, ZHOU Zheng-yang<sup>2,\*</sup>.

1.Department of Oncology, Nanjing Gaochun People's Hospital, Nanjing 211399, Jiangsu Province, China

2.Department of Radiology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

## ABSTRACT

**Objective** To study the MRI characteristics of patients with and without local recurrence of NPC (nasopharyngeal carcinoma) pre and post treatment, and to explore the feasibility of using DWI to predict local recurrence. **Methods** The clinical information and MRI features of 82 NPC patients who received radical IMRT(intensity-modulated radiotherapy)were retrospectively analyzed, and all patients reached complete remission at 3 months after radiotherapy. The patients were divided into local recurrence group and non-local recurrence group through long-term regular follow-up. The clinical information and MRI features of the two groups were compared, and to explore the predictive value of the features for local recurrence. **Results** (1)Significant difference was observed in T stage distribution between the two groups( $\chi^2=12.261$ ,  $P=0.001<0.05$ ). (2)The ADC value at 3 months after radiotherapy showed significant difference between the two groups( $1.07\pm 0.11$  vs.  $1.16\pm 0.12\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ ,  $F=0.003$ ,  $P=0.002<0.05$ ). In  $T_3+T_4$  groups, the ADC value at 3 months after radiotherapy showed significant difference( $1.06\pm 0.10$  vs.  $1.17\pm 0.14\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ ,  $F=0.503$ ,  $P=0.008<0.05$ ). (3)The area under ROC curve of ADC value post-treatment and T stage for predicting recurrence were 0.698 and 0.701, respectively. In  $T_3+T_4$  groups, the area under ROC curve of ADC value post-treatment for predicting recurrence were 0.739. **Conclusion** The ADC value at 3 months after radiotherapy might have a certain value in predicting local recurrence of NPC.

**Keywords:** Magnetic Resonance Imaging; Nasopharyngeal Carcinoma; Recurrence; Diffusion Weighted Imaging; Apparent Diffusion Coefficient

我国是鼻咽癌高发地区, 年发病人数约占全球病例数的一半<sup>[1]</sup>。鼻咽癌对射线敏感且解剖位置特殊, 放疗为最重要的治疗手段。IMRT(intensity-modulated RT, 调强适型放疗)的普及和新的辅助治疗手段的开展使鼻咽癌生存率提高, 但根治性治疗后仍有10%左右的患者出现局部或区域复发<sup>[2]</sup>。再程放疗或挽救性手术适用于分期早的复发患者, 但毒副反应和手术风险较高<sup>[3-4]</sup>。化疗、靶向治疗和免疫治疗等有助于改善复发患者的生存, 但疗效有待提高<sup>[5]</sup>。因此, 进行预后评估可以早期干预而降低复发率, 同时避免低复发风险患者接受过高剂量照射, 从而实现精准医疗。

鼻咽癌在解剖学和生物学上均具有明显的异质性。目前TNM分期是重要的分层依据, 较多研究证实T分期是局部复发的预后因素之一<sup>[6]</sup>, 影像学标志物的预后价值探索是当前研究的方向<sup>[7]</sup>。常规MRI联合DWI序列在鼻咽癌诊断和治疗疗效评估中有重要作用。近年来有研究报道了治疗前ADC值的预后价值。Yan等提出以 $0.72\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ 为界值, 高ADC值组LRFS(local recurrence-free survival, 无局部复发生存)时间更长( $P<0.05$ )<sup>[8]</sup>。Huang等以 $784.5\times 10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$ 为界值, 发现低ADC值组3年LRFS生存率更高(96.2% vs. 91.4%,  $P<0.05$ )<sup>[9]</sup>。另有学者认为治疗前ADC值与鼻咽癌复发无关<sup>[10]</sup>。纳入的病例病理分化程度未统一和肿瘤坏死对测量值的影响可能是上述研究结果差异的原因<sup>[11]</sup>。治疗后的ADC值在鼻咽癌复发的诊断方面具有重要意义<sup>[12-13]</sup>, 另有报道治疗前和完全缓解后ADC值存在显著差异, 提示治疗后的ADC值存在随访价值<sup>[14]</sup>, 而其预测复发的价值有待进一步研究。

本研究的目的是分析鼻咽低分化鳞形细胞癌患者治疗前、后的MRI特征, 探讨DWI定量参数ADC值对鼻咽局部复发的预测价值, 并与T分期的预测效能作比较, 以期为预后评估提供简单而可靠的标志物。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 入组标准: 病理确诊的鼻咽低分化鳞形细胞癌; 行鼻咽癌根治性放疗, 联合或不联合化疗; 放疗前1周内及放疗结束后3个月行鼻咽部和颈部常规MRI和DWI扫描; 治疗后规律随访: 鼻咽部和颈部常规MRI和DWI扫描、头胸部CT、腹部CT或B超及鼻咽镜检查(第1-3年每3-6个月1次, 第4-5年每6-12个月1次, 5年以上每12个月1次)。排除标准: MRI检查绝对禁忌症(如人工耳蜗、心脏起搏器置入患者等); DWI图像不能满足诊断要求; 放疗后常规MRI显示残留肿瘤; 病灶太小无法测量。

按照上述入组及排除标准, 回顾分析2014年01月至2021年09月收治的新发鼻咽癌患者82例。依据患者的病史、体格检查、电子鼻咽镜、鼻咽和颈部MRI影像、胸腹部CT或PET-CT、ECT资料进行分期。分期标准参考我国TNM分期2017版<sup>[15]</sup>, 由2名医师共同进行分期, 意见不一致时讨论决定。

所有患者均行调强放疗, 早期患者行单纯放疗, 局部中晚期联合化疗。高危区总剂量66-74.4Gy, 化疗以铂类为基础的单药或两药联合方案。

**【第一作者】** 芮银芳, 女, 主治医师, 主要研究方向: 磁共振成像技术在头颈部肿瘤诊疗中的运用。E-mail: ryf2021000@163.com

**【通讯作者】** 彭小保, 男, 主任医师, 主要研究方向: 肿瘤放疗。E-mail: 714289352@qq.com

周正扬, 男, 主任医师, 主要研究方向: 功能磁共振。E-mail: zyzhou@nju.edu.cn

根据患者长期随访结果分为复发组和非复发组。复发组：放疗结束3个月后复查MRI原病灶消失，放疗结束至少6个月后鼻咽部病灶复现，并经病理学或临床证实。非复发组：放疗结束3个月后复查MRI原病灶消失，随访5年以上鼻咽部形态稳定，未见局部复发。

**1.2 方法** 所有患者均在MRI检查前禁食2小时，MRI扫描采用3.0T成像仪 (Ingenia, Philips Medical Systems, Best, the Netherlands和SIEMENS MAGNETOM Skyra, A Tim and Dot system)以及16通道头颈联合相控阵线圈。患者采用仰卧位头先进方向。扫描序列包括鼻咽癌常规扫描序列( $T_1WI$ ,  $T_2WI$ ,  $T_1WI$ 增强序列等)及DWI序列。DWI序列扫描采用单次激发快速自旋回波序列，其b值为0和800s/mm<sup>2</sup>，层厚为5mm。

由2名医师分别分析MRI图像并记录原发肿瘤最大径，取2位测量值的平均值。肿瘤最大径是分别测量病灶横断位、冠状位、矢状位上两个最远点距离且这条线不穿出病灶外，取其中最大者记录为肿瘤最大径。

DWI图像采用MITK-Diffusion软件(German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany)进行分析处理。结合常规MRI图像，在b值为800s/mm<sup>2</sup>对应的ADC图像上测量鼻咽部原发灶和复发灶ADC值。选取肿瘤横断位最大层面实质区进行测量，ROI为面积25-40mm<sup>2</sup>的圆形区域，避开坏死、出血区，分别测量3次，记录平均ADC值，3次ADC值取均值得到最终ADC值。放疗后3个月参考治疗前病灶位置，测量增厚的鼻咽壁，如不明显则测量原病灶所处位置粘膜及粘膜下水平。

**1.3 统计学分析** 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。对所有连续数值变量进行正态性检验。依据正态分布检验结果，ADC值和最大径采用( $\bar{x} \pm s$ )表示。不同T分期组间原发肿瘤ADC值和最大径比较采用单因素方差分析，多重比较采用LSD-t检验，通过

Spearman相关分析检验原发肿瘤ADC值、最大径与分期的相关性。复发和非复发组间分类变量比较采用卡方检验，连续变量比较采用独立样本t检验。P<0.05差异有统计学意义。绘制受试者工作曲线(ROC)，以约登指数最大时的ADC值为参考值，计算放疗后3个月ADC值预测复发的敏感性、特异性、准确性和曲线下面积。运用MedCalc软件进行ADC阈值和T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>分期预测复发的ROC曲线图比较。采用Kaplan-Meier法进行生存分析。

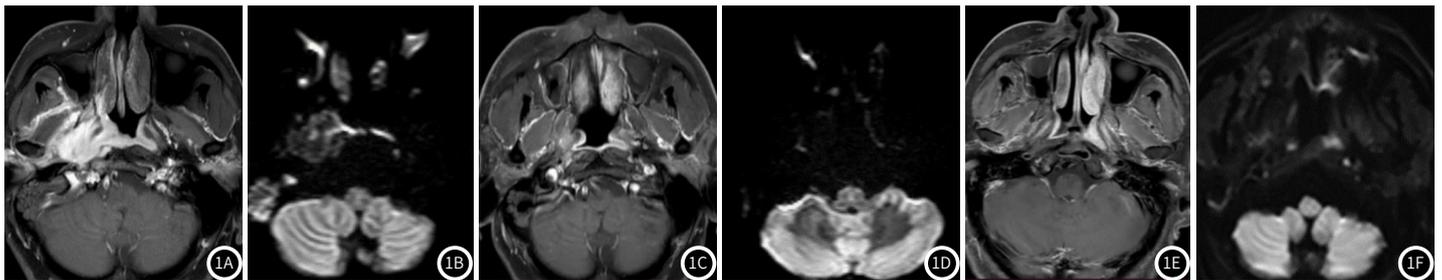
## 2 结果

**2.1 鼻咽癌患者临床和影像特征** 所有82例患者中，男性57名，平均年龄53.0±11.2岁，女性25名，平均年龄50.9±11.6岁。TNM分期：I期占1.2%(1/82)，II期占15.9%(13/82)，III期占63.4%(52/82)，IVa期占19.5%(16/82)。T分期：T<sub>1</sub>期占26.8%(22/82)，T<sub>2</sub>期占22.0%(18/82)，T<sub>3</sub>期占39.0%(32/82)，T<sub>4</sub>期占12.2%(10/82)。N分期：N<sub>0</sub>期占2.4%(2/82)，N<sub>1</sub>期占32.9%(27/82)，N<sub>2</sub>期占54.9%(45/82)，N<sub>3</sub>期占9.8%(8/82)。

复发组30例，复发间隔时间为6-76个月，中位复发时间为17个月，其中放疗结束后1年内复发10例，2年内复发23例，3年内复发26例，4年内复发29例，仅1例6年后复发。非复发组52例，中位随访时间为74个月，随访时间范围为60-83个月。

鼻咽部原发灶和复发灶均表现为鼻咽壁不规则增厚或软组织肿块，T<sub>1</sub>WI呈等或稍低信号，T<sub>2</sub>WI呈稍高信号，增强后均匀或不均匀明显强化，DWI呈高或稍高信号，相应ADC图呈低信号(图1A-B和图1E-F)。所有患者均未观察到原发灶坏死。

放疗后3个月，复发组和非复发组常规MRI均表现为鼻咽壁轻度增厚，T<sub>1</sub>WI呈等或稍低信号，T<sub>2</sub>WI呈稍高信号，增强后轻度均匀或不均匀强化。DWI呈等或稍高信号，相应ADC图呈等或稍低信号。(图1C-1D)



男，53岁，TNM分期：T<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>(III期)

图1A-1B 治疗前MRI图像：鼻咽部粘膜明显不规则增厚，T<sub>1</sub>WI增强呈明显不均匀强化、DWI序列呈高信号、ADC值为 $0.64 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。

图1C-1D 放疗后3个月MRI图像：鼻咽部粘膜轻度增厚，T<sub>1</sub>WI增强序列呈轻度强化、DWI序列为等信号、ADC值为 $1.11 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。

图1E-1F 放疗结束后半年复发MRI图像：鼻咽左侧壁明显增厚，T<sub>1</sub>WI增强序列呈明显强化、DWI序列呈高信号、ADC为 $0.68 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。

**2.2 鼻咽癌患者临床特征与复发的相关性分析** 表1所示，复发和非复发组间T分期分布差异有统计学意义( $\chi^2=12.261$ ,  $P<0.05$ )。两组年龄、性别、N分期、TNM分期分布差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.3 鼻咽癌患者影像学特征与复发的相关性分析** 表2所示，复发组放疗后3个月ADC值小于非复发组，差异有统计学意义( $F=0.003$ ,  $P<0.05$ )。两组原发灶最大径和原发灶ADC值差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表3所示，T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>期鼻咽癌患者均采用根治性化疗，其中复发组放疗后3个月ADC值小于非复发组，差异有统计学意义( $F=0.503$ ,  $P<0.05$ )。两组原发灶最大径和原发灶ADC值差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

复发组中原发灶和复发灶ADC值差异无统计学意义( $0.64 \pm 0.08$  vs.  $0.67 \pm 0.05 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ,  $F=8.345$ ,  $P=0.186>0.05$ )。

**2.4 T分期和放疗后3个月ADC值预测复发的效能比较** 表4所示，放疗后3个月ADC值可用于预测鼻咽癌复发，ROC曲线下面积为0.698(95%CI: 0.577-0.819,  $P<0.05$ )(图2)。以ADC值 $<1.11 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 为截断值，预测复发的敏感性为70.0%，特异度为69.2%，准确性为69.5%，具有一定的预测价值。T分期可用于预测鼻咽癌复发，T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>预测复发的ROC曲线下面积为

0.701(95%CI: 0.583-0.818,  $P<0.05$ )，敏感性为76.7%，特异度为63.5%，准确性为68.3%，具有一定的预测价值。

ROC曲线图比较如图3所示，放疗后3个月ADC值 $<1.11 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 和T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>分期具有相似的预测复发效能( $P>0.05$ )。

图4所示，T<sub>1</sub>+T<sub>2</sub>期和T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>期5年鼻咽无复发生存率为85.0%和45.2%( $\chi^2=12.235$ ,  $P<0.001$ )。T<sub>1</sub>+T<sub>2</sub>组的预后较好，T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>组预后较差。图5所示，以 $1.11 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 为阈值，高ADC值组和低ADC值组5年鼻咽无复发生存率为80.0%和45.9%( $\chi^2=13.250$ ,  $P<0.001$ )。ADC值 $\geq 1.11 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 组预后较好，ADC值 $<1.11 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 组预后较差。

图6所示，T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>期鼻咽癌患者中，ROC曲线下面积为0.739(95%CI: 0.587-0.892,  $P=0.008<0.05$ )。以ADC值 $<1.13 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 为截断值，预测复发的敏感性为82.6%，特异度为68.4%，准确性为76.2%，具有一定的预测价值。

**2.5 T分期和原发肿瘤ADC值、最大径的相关性分析** 不同T分期组ADC值、最大径分布如表5所示。不同T分期组原发肿瘤ADC值差异有统计学意义( $F=3.618$ ,  $P<0.05$ )，进一步两两比较发现，T<sub>4</sub>期原发肿瘤ADC值显著低于T<sub>1</sub>期、T<sub>2</sub>期和T<sub>3</sub>期( $P<0.05$ )。不同T分期组最大径差异有统计学意义( $F=11.051$ ,  $P<0.001$ )，进一步两两比较发现，T<sub>1</sub>期原发肿瘤最大径显著小于T<sub>2</sub>期、T<sub>3</sub>期和T<sub>4</sub>期( $P<0.05$ )，T<sub>2</sub>期最大径显著小于T<sub>4</sub>期( $P<0.05$ )。

表6所示,相关性分析显示, T分期和原发肿瘤ADC值呈负相关( $r=-0.241$ ,  $P<0.05$ ), 表明T分期越高, ADC值越低。T分期和

原发肿瘤最大径呈正相关( $r=0.541$ ,  $P<0.001$ ), 表明T分期越高, 最大径越大。

表1 鼻咽癌复发组和非复发组的临床特征比较

指标	复发组(n=30)	非复发组(n=52)	$\chi^2$ 值	P值
年龄				
≥60岁	11	14	0.852	0.356
<60岁	19	38		
性别				
男	20	37	0.181	0.671
女	10	15		
T分期				
T <sub>1</sub> +T <sub>2</sub>	7	33	12.261	0.001
T <sub>3</sub> +T <sub>4</sub>	23	19		
N分期				
N <sub>0</sub> +N <sub>1</sub>	11	18	0.035	0.852
N <sub>2</sub> +N <sub>3</sub>	19	34		
TNM分期				
I+II	3	11	0.977	0.323
III+IVa	27	41		

表2 鼻咽癌复发组和非复发组MRI特征比较

指标	复发组(n=30)	非复发组(n=52)	F值	P值
原发灶最大径(mm)	27.1±10.5	23.3±10.7	0.655	0.123
原发灶ADC值( $\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ )	0.64±0.08	0.66±0.08	0.398	0.249
放疗后3月ADC值( $\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ )	1.07±0.11	1.16±0.12	0.003	0.002

表3 T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>期鼻咽癌患者中复发组和非复发组MRI特征比较

指标	复发组(n=23)	非复发组(n=19)	F值	P值
原发灶最大径(mm)	29.9±9.3	29.3±10.5	0.700	0.857
原发灶ADC值( $\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ )	0.64±0.09	0.66±0.08	1.359	0.433
放疗后3月ADC值( $\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ )	1.06±0.10	1.17±0.14	0.503	0.008

表4 放疗后3个月ADC值 $<1.11 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ 和T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>预测复发效能比较

	敏感度	特异度	准确性	AUC	P值	95%置信区间	Z值	P值
放疗后3个月ADC值	70.0%	69.2%	69.5%	0.698	0.003	0.577-0.819	0.0635	0.9493
T分期	76.7%	63.5%	68.3%	0.701	0.003	0.583-0.818		

表5 不同T分期原发肿瘤ADC值、最大径比较

指标	例数	原发肿瘤ADC值( $\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ )	最大径(mm)
T分期			
T <sub>1</sub>	22	0.68±0.06	16.4±9.4
T <sub>2</sub>	18	0.65±0.10	23.2±7.6
T <sub>3</sub>	32	0.66±0.08	28.4±8.8
T <sub>4</sub>	10	0.59±0.05	33.6±12.0
F		3.618	11.051
P		0.017	<0.001

表6 原发肿瘤ADC值、最大径和T分期的相关性分析

指标	T分期	
	r	P
原发肿瘤ADC值	-0.241	0.029
最大径	0.541	<0.001

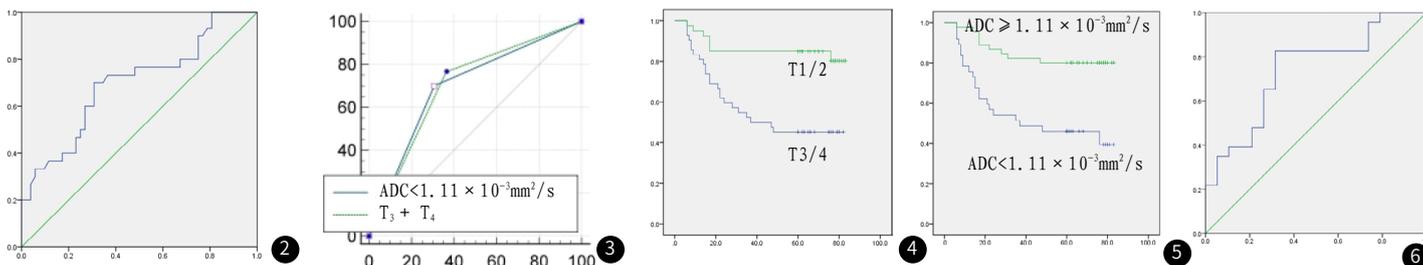


图2 放疗后3个月ADC值预测鼻咽癌鼻咽局部复发的ROC曲线图

图3 放疗后3个月ADC值 $<1.11 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ 和T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>分期预测鼻咽局部复发的ROC曲线比较

图4 鼻咽癌不同T分期的Kaplan-Meier法生存分析函数曲线

图5 鼻咽癌不同ADC值的Kaplan-Meier法生存分析函数曲线

图6 T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>期鼻咽癌患者中, 放疗后3个月ADC值预测鼻咽癌鼻咽局部复发的ROC曲线图

### 3 讨论

鼻咽癌复发是指放疗后3个月肿瘤完全消失, 放疗6个月以后重新发现病灶。大多数鼻咽复发灶在高危区照射野内即中心复发, 这与肿瘤组织内放射线不敏感亚群、乏氧细胞放疗抵抗等相关。

目前TNM分期是鼻咽癌治疗方案选择和预后预测的基础。调强放射治疗广泛应用于临床以来, 积累了大量的预后数据, 在此基础上, 2017年第8版UICC/AJCC分期颁布。与上述保持一致, 中国鼻咽癌2017分期也作了更新<sup>[15]</sup>。新版分期对预后的判断更有优势<sup>[16]</sup>。

鼻咽癌采用解剖学侵犯范围进行T分期, 其机制是随着肿瘤的发生发展, 病灶体积进行性增大, 周围结构累及范围更广, T分期更晚, 临床治疗效果较差。本研究中复发组和非复发组T分期存在显著差异, 提示T分期在复发的预测方面存在一定价值。既往也有较多研究肯定了T分期在预测局部复发方面的价值, 例如一项研究显示T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>分期鼻咽癌患者2年LRFS生存率显著低于T<sub>1</sub>+T<sub>2</sub>分期的患者(HR: 3.522, 95%CI: 1.217-10.364,  $P=0.020$ )<sup>[6]</sup>。

原发肿瘤体积作为鼻咽癌局部控制的预后指标被普遍认可, 其理论基础是随着肿瘤体积增大, 肿瘤组织液化坏死的发生率升

高, 坏死的程度加重, 肿瘤乏氧导致放射线抵抗, 病灶局部控制率下降。然而精确的肿瘤体积测量需将图像导入系统并逐层勾画肿瘤组织边界, 测量费时, 其临床应用也受到限制。当前大多数实体瘤T分期和疗效评价采用肿瘤最大径这一指标, 本研究也探讨了鼻咽癌最大径与T分期和局部复发的关系。本研究中原发肿瘤最大径与T分期呈正相关, 提示肿瘤最大径在反映肿瘤负荷方面存在一定潜力, 但复发组和非复发组最大径并无显著差异, 可能的原因是鼻咽周围为疏松结缔组织和骨质结构, 鼻咽部肿瘤沿着组织和孔隙浸润性生长, 因此大多数鼻咽原发灶呈不规则形状, 以最大径评估原发肿瘤负荷准确性降低。

MRI检查是鼻咽癌原发肿瘤T分期评估重要的手段, 常规MRI具有较高的软组织分辨力, 但其仅基于解剖学侵犯范围进行预后分层。DWI利用水分子的扩散运动特性进行成像, 使磁共振对人体的显像深入到细胞水平。肿瘤细胞排列紧密, 细胞外水分子运动受限, DWI呈高信号, ADC呈低信号, ADC值可以量化反映肿瘤组织的微观结构特征。

本研究探讨了原发肿瘤ADC值与鼻咽癌T分期的相关性。研究结果显示, ADC值与T分期呈负相关。原因可能是: 恶性度高的肿瘤增殖活跃, 生长较快, 侵犯周围结构增加, T分期更高, 同时因肿瘤细胞密度增加, 细胞外水分子扩散受限程度增加, 因此ADC值逐渐减低。周玮等的研究也显示ADC值随T分期增加而降低, 以 $0.985 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、 $0.912 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、 $0.843 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、 $0.763 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 分别作为T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>期的诊断阈值, 其灵敏度和特异度均在80%以上<sup>[17]</sup>。Xiao等发现T<sub>1</sub>+T<sub>2</sub>期原发肿瘤最小ADC值显著高于T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>期( $0.95 \pm 0.23$  vs.  $0.73 \pm 0.14 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ,  $P < 0.05$ ), 而平均ADC值无明显差异<sup>[18]</sup>。目前较多研究肯定了T分期与原发肿瘤ADC值呈负相关, 但所得各分期ADC值和相应阈值差异较大, 而以最小ADC值还是平均ADC值作为参考标准尚无定论, 这可能与肿瘤坏死对测量值的影响以及病例选择病理类型不统一相关, 例如周玮等的研究中同时纳入了未分化癌、鳞癌和粘液表皮样癌。各研究中心成像设备、扫描参数和测量软件、参考分期标准不同, 研究结果差异较大, 实际临床运用中, ADC值量化进行T分期评估较为困难。

与其他功能检查如体素内不相干运动扩散成像和动态增强MRI成像相比, DWI成像所需时间短且不需注射造影剂。既往有ADC值与其他肿瘤预后或预后标志物相关性的报道<sup>[19-21]</sup>。恶性肿瘤增殖活跃, 细胞密度增加导致细胞外间隙水分子扩散受限程度增加, ADC值降低<sup>[22]</sup>, 放疗后肿瘤组织坏死, 肿瘤细胞膜破坏, 坏死区水分子扩散运动增加, ADC值升高<sup>[23]</sup>, 因此DWI在肿瘤预后评估中具有一定潜力。

既往有研究报道了治疗后ADC值在随访和鉴别复发方面的价值。例如Hirshoren等研究发现治疗前和完全缓解后的ADC值存在统计学差异( $0.69 \times 10^{-3}$  vs.  $1.49 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ )<sup>[14]</sup>, 其治疗后ADC值的测量未固定时间节点, 以任意一次随访时间的ADC值作为参考。Wang等以 $0.887 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 为阈值, 证实ADC值鉴别复发和纤维化的敏感度和特异度分别为87.2%、94.1%<sup>[12]</sup>。上述研究提示治疗后的ADC值具有随访价值。鼻咽癌放疗后3个月炎症基本恢复、肿瘤组织充分退缩, 是初治后疗效评估的节点<sup>[7]</sup>。现有研究多参考RECIST 1.1标准进行疗效评价<sup>[24]</sup>, 目前研究多基于放疗后肿瘤体积的变化来评估DWI预测近期疗效的价值<sup>[25]</sup>, 该标准主要基于影像上形态学改变, 缺乏微观层面信息, 残留的异常组织通常位于深部, 常规MRI无法辨别体积大小, 内镜也无法取材活检, 确认复发需要较长时间的随访<sup>[6]</sup>。本研究显示复发组和非复发组放疗后3个月常规MRI并无明显区别, 均表现为鼻咽壁轻度增厚, T<sub>1</sub>WI呈等或稍低信号, T<sub>2</sub>WI呈稍高信号, 增强后轻度均匀或不均匀强化。本研究比较了治疗后按RECIST 1.1标准评估完全缓解, 随访中鼻咽部再次复发和无复发患者治疗后3个月的ADC值, 发现复发组放疗后3个月ADC值低于非复发组, 两者存在统计学差异, ROC曲线下面积为0.698, 以ADC值 $< 1.11 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 为阈值, 其预测鼻咽癌复发的敏感度和特异性分别为70.0%和69.2%。本研究结论与何的研究<sup>[26]</sup>一致, 其研究中以 $< 1.29 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 为放疗后3个月预测复发的阈值, 敏感度和特异度分别为83.3%和73.7%, 其研究中ADC测量值与本研究的差异可能与感兴趣区的勾画、坏死组织的影响和b值选择不同相关, 两项研究预测效能的差异可能与随访时间和病例选择差别相关。在此基础上, 本研究发现放疗后3个月ADC值和T分期具有相似的预测效能, 但二者曲线下面积及相应敏感度和特异度均较低, 尚不足以作为单独的预后指标指导临床决策。而在局部中晚期鼻咽癌患者中, 放疗后3个月ADC值具有中等的预测复发的价值, 为临床上局部中晚期鼻咽癌患者提供了无创、定量的预后评估手段。

本研究中复发组和非复发组原发肿瘤ADC值差异无统计学意义。这与Law<sup>[10]</sup>和何<sup>[26]</sup>的研究结果一致。间质比例高是肿瘤预后的危险因素之一<sup>[27-28]</sup>, 有研究者认为间质丰富的鼻咽癌扩散受限程度降低, 原发肿瘤ADC值更高, 而间质丰富的肿瘤治疗效果差, 生存率更低<sup>[10]</sup>, 因此高ADC值肿瘤预后较差。也有研究者认为存在坏死的肿瘤组织因为乏氧而放疗抵抗, 预后更差, 而不可见微坏死多的病灶ADC值更高<sup>[9]</sup>。造成研究中不同预后组治疗前平均ADC值无明显差异的原因可能与随访时间较长导致局部复发率升高、b值选择差异等相关。原发肿瘤ADC值与预后相关性有待进一步研究探讨。本研究中复发肿瘤和原发肿瘤ADC值相近, 且与放疗后随访ADC值存在明显差异, 因此ADC值可用于放疗后

鉴别复发和良性改变。

本研究存在一些不足。(1)ADC值受选择的肿瘤层面和勾画的ROI面积影响, 未来将结合全容积直方图更全面的反映肿瘤组织的异质性。(2)由于是回顾性研究, 样本量有限, 存在一定偏倚可能, 后期将扩大样本量纳入更多病例。

## 4 结论

综上所述, 鼻咽癌原发肿瘤ADC值与T分期呈负相关, 原发肿瘤最大径与T分期呈正相关。放疗后3个月ADC值在预测鼻咽癌局部复发方面可能有一定的参考价值。

## 参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394-424.
- Mao YP, Tang LL, Chen L, et al. Prognostic factors and failure patterns in non-metastatic nasopharyngeal carcinoma after intensity-modulated radiotherapy [J]. Chin J Cancer, 2016, 35(1): 103.
- Dionisi F, Croci S, Giacomelli I, et al. Clinical results of proton therapy reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. Acta Oncologica, 2019, 58(9): 1238-1245.
- Ding X, Lin QG, Zou X, et al. Transoral robotic retropharyngeal lymph node dissection in nasopharyngeal carcinoma with retropharyngeal lymph node recurrence [J]. The Laryngoscope, 2021, 131(6): 1895-1902.
- 杨捷, 梁忠国, 朱小东. 复发和/或转移鼻咽癌的诊疗研究进展 [J]. 中国癌症防治杂志, 2020, 12(4): 6.
- Qamar S, King AD, Ai QH, et al. Pretreatment intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging predicts treatment outcome in nasopharyngeal carcinoma [J]. European Journal of Radiology, 2020, 129: 109127.
- Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma [J]. Lancet, 2019, 394(10192): 64-80.
- Yan DF, Zhang WB, Ke SB, et al. The prognostic value of pretreatment tumor apparent diffusion coefficient values in nasopharyngeal carcinoma [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 678.
- Huang TX, Lu N, Lian SS, et al. The primary lesion apparent diffusion coefficient is a prognostic factor for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 470.
- Law BK, King AD, Bhatia KS, et al. Diffusion-weighted imaging of nasopharyngeal carcinoma: can pretreatment DWI predict local failure based on long-term outcome [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2016, 37(9): 1706-1712.
- Mui AWL, Lee AWM, Lee VHF, et al. Prognostic and therapeutic evaluation of nasopharyngeal carcinoma by dynamic contrast-enhanced (DCE), diffusion-weighted (DW) magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance spectroscopy (MRS) [J]. Magnetic Resonance Imaging, 2021, 83: 50-56.
- Wang C, Liu L, Lai S, et al. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for local and skull base recurrence of nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy [J]. Medicine, 2018, 97(34): 11929.
- 李金高, 陈晓坤, 林少俊, 等. 鼻咽癌复发, 转移诊断专家共识 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(1): 9.
- Hirshoren N, Danti S, Weinberger J, et al. Diffusion weighted magnetic resonance imaging of pre and post treatment nasopharyngeal carcinoma [J]. Surgical Oncology, 2019, 30: 122-125.
- 中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 中国鼻咽癌分期2017版(2008鼻咽癌分期修订专家共识) [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(10): 7.
- 阎红星, 郝福荣, 李洋, 等. 基于调强放疗鼻咽癌患者比较中国2008分期与UICC 8版分期异同 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(23): 6.
- 周玮, 顾晓丽, 黄小燕, 等. 磁共振扩散加权成像在鉴别鼻咽部良恶性病变及鼻咽癌T分期的诊断价值 [J]. 医学影像学杂志, 2016, 26(5): 783-787.
- Xiao B, Wang P, Zhao Y, et al. Combination of diffusion-weighted imaging and arterial spin labeling at 3.0 T for the clinical staging of nasopharyngeal carcinoma [J]. Clinical Imaging, 2020, 66: 127-132.
- Yamamoto S, Yoshida S, Ishii C, et al. Metastatic diffusion volume based on apparent diffusion coefficient as a prognostic factor in castration-resistant prostate cancer [J]. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2021, 54(2): 401-408.
- Lee JH, Yoon YC, Seo SW, et al. Soft tissue sarcoma: DWI and DCE-MRI parameters correlate with Ki-67 labeling index [J]. European Radiology, 2019, 30(8): 914-924.
- Ozturk M, Kalkan C, Danaci M, et al. Diffusion-weighted MRI at 3T in endometrial cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with histopathological prognostic parameters [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2021, 31(12): 1399-1405.
- 陶超, 杨利, 许尚文. 3.0T磁共振在胃癌术前TN分期中的诊断价值 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(8): 135-137.
- 韩超, 陈新晖. 磁共振弥散加权成像ADC值对结肠直肠癌化疗疗效的评估价值 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(8): 144-147.
- Yongfeng P, Chuner J, Lei W, et al. The usefulness of pre-treatment MR-based radiomics on early response of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics, 2020, 28(6): 605-613.
- 于学文, 孙立新, 田静, 等. 扩散加权成像预测鼻咽癌放疗疗效的系统评价 [J]. 中国医学影像学杂志, 2019, 27(6): 3.
- 何汇明, 刘辉明, 许森奎, 等. MR扩散加权成像预测鼻咽癌放疗预后的价值 [J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(1): 5.
- Zhang XL, Jiang C, Zhang ZX, et al. The tumor-stroma ratio is an independent predictor for survival in nasopharyngeal cancer [J]. Oncol Res Treat, 2014, 37(9): 480-4.
- Lee PJ, Sui YH, Liu TT, et al. Epstein-Barr viral product-containing exosomes promote fibrosis and nasopharyngeal carcinoma progression through activation of YAP1/FAP $\alpha$  signaling in fibroblasts [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 254.

(收稿日期: 2022-12-16)

(校对编辑: 谢诗婷)