



· 论 著 ·

IVIM和ASL定量参数在鼻咽癌分期中的临床价值

李小芹, 沈合松, 张菁, 刘美伶, 王兴, 袁筱茜, 张久权

重庆大学附属肿瘤医院影像科, 重庆 400030

[摘要] 目的: 比较体素内不相干运动 (intravoxel incoherent motion, IVIM) 与动脉自旋标记 (arterial spin labeling, ASL) 的定量参数在鼻咽癌分期中的临床价值, 并探讨这些参数的相关性。方法: 对56例经病理学检查证实的鼻咽癌患者进行IVIM和ASL成像, 并对患者进行T、N分期和临床分期, 分为低分期组和高分期组。计算参数肿瘤血流量 (tumor blood flow, TBF)、慢弥散系数 (slow ADC, D)、快弥散系数 (fast ADC, D^*)、灌注分数 (perfusion fraction, f) 的均值、最小值和最大值。用组内相关系数 (intraclass correlation coefficient, ICC) 和Bland-Altman图探讨各参数可靠性。应用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线判断各参数的诊断性能。采用Spearman分析ASL与IVIM参数的相关性。结果: 在T分期和临床分期中, 低分期组的TBF平均值 (TBF_{mean}) 和 f 平均值 (f_{mean}) 显著高于高T分期和高临床分期组。在区分高低T分期鼻咽癌时, TBF_{mean} 的ROC曲线的曲线下面积 (area under curve, AUC) 高于 f_{mean} (0.888 vs 0.789, $P=0.022$)。在区分高低临床分期鼻咽癌时, TBF_{mean} 的AUC高于 f_{mean} (0.838 vs 0.741, $P=0.025$)。 TBF_{mean} 与 f_{mean} 呈中度相关 ($r=0.632$, $P<0.001$)。结论: ASL与IVIM可以很好地评估鼻咽癌的血流灌注信息, 有利于预测鼻咽癌患者治疗前的临床分期。与IVIM的 f_{mean} 相比, ASL的 TBF_{mean} 在鉴别鼻咽癌高低T分期、临床分期方面表现更好, 且ASL与IVIM的灌注参数呈中度正相关。

[关键词] 鼻咽癌; 磁共振成像; 肿瘤分期; 体素内不相干运动; 动脉自旋标记

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2022.04.008

中图分类号: R739.63; R445.2 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2022)04-0393-10

The clinical value of quantitative parameters derived from ASL and IVIM for staging nasopharyngeal carcinoma

LI Xiaoqin, SHEN Hesong, ZHANG Jing, LIU Meiling, WANG Xing, YUAN Xiaoxi, ZHANG Jiuquan (Department of Radiology, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

Correspondence to: ZHANG Jiuquan E-mail: zhangjq_radiol@foxmail.com

[Abstract] **Objective:** To compare the clinical value of quantitative parameters derived from intravoxel incoherent motion (IVIM) and arterial spin labeling (ASL) for staging nasopharyngeal carcinoma (NPC) and determine the correlation of these quantitative parameters. **Methods:** Fifty-six consecutive patients with pathological confirmed NPC were performed both ASL and IVIM imaging and were assigned into low- or high-tumor stage groups. The mean, minimum and maximum values of four parameters [TBF, slow ADC (D), fast ADC (D^*), perfusion fraction (f)] were calculated. The reliability was estimated with intraclass correlation coefficients (ICCs) and Bland-Altman plots. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to determine diagnostic performance. Spearman analysis was used to analyze the correlation between ASL and IVIM parameters. **Results:** TBF_{mean} and f_{mean} in the low T-stage and clinical-stage groups were significantly higher than those in the high T-stage and clinical-stage groups. For differentiating low from high T-stage NPCs, TBF_{mean} showed higher AUC compared with f_{mean} (0.888 vs 0.789, $P=0.022$). For differentiating low from high clinical-stage NPCs, TBF_{mean} showed higher AUC than f_{mean} (0.838 vs 0.741, $P=0.025$). TBF_{mean} showed moderate correlation with f_{mean} ($r=0.632$, $P<0.001$). **Conclusion:** Compared with f_{mean} derived from IVIM, TBF_{mean} derived from ASL achieved better performance for differentiating low T-stage and clinical-stage from high T-stage and clinical-stage in NPC. These ASL and IVIM perfusion parameters were moderately positively correlated.

[Key words] Nasopharyngeal carcinoma; Magnetic resonance imaging; Neoplasm staging; Intravoxel incoherent motion; Arterial spin labeling

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82071883); 重庆市科卫联合医学科科研项目 (2021MSXM077); 重庆市科卫联合医学科科研项目 (2019ZDXM007)

通信作者: 张久权 E-mail: zhangjq_radiol@foxmail.com

鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC) 是一种起源于鼻咽黏膜上皮的恶性肿瘤, 在中国南方发病率较高^[1]。鼻咽癌治疗方式首选单纯放疗或同步放化疗, 而其治疗方案的选择依赖于临床分期^[2]。高肿瘤分期的患者在接受同步放化疗或放疗联合诱导或辅助化疗后可以获得更好的预后^[3-5], 因此准确的治疗前分期对鼻咽癌治疗决策和预后判断至关重要^[6-7]。与低分期鼻咽癌相比, 高分期鼻咽癌生长速度快, 瘤内坏死率高, 血供不足, 导致整体血管分布减少^[8]。因此, 对肿瘤灌注特性的评估可能有益于鼻咽癌分期。磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 灌注参数可以评估鼻咽癌的微血管增殖或血管生成^[9], 有利于评估鼻咽癌的分期。

体素内不相干运动 (intravoxel incoherent motion, IVIM) 弥散加权成像 (diffusion-weighted imaging, DWI) 是一种通过使用双指数模型将水分子弥散与微循环分离^[10-11]的非增强MRI灌注技术。源自IVIM的快弥散系数 (fast ADC, D^*) 和灌注分数 (perfusion fraction, f) 有助于区分鼻咽癌的肿瘤分期^[12-13]。然而, IVIM难以将灌注与弥散完全分开, 且不同范围的 b 值会导致对血管大小的灵敏度不同^[14]。动脉自旋标记 (arterial spin labeling, ASL) 是另一种MRI灌注技术, 无需注射造影剂, 而受益于流入的磁标记血液的对比度, 可用于推导肿瘤血流量 (tumor blood flow, TBF) 以反映肿瘤灌注的定量信息^[15]。由于其易于实施和高信噪比, 三维准连续ASL (three-dimensional pseudo continuous ASL, 3D pCASL) 已被用作临床成像技术^[16-18]。一些研究^[19-20]表明, 3D-pCASL灌注参数有助于鼻咽癌分期。

选择不输注造影剂的最佳无创成像技术来辅助鼻咽癌的准确分期对于患者的治疗决策和预后预测至关重要^[21]。然而, 很少有研究对ASL和IVIM对鼻咽癌分期的临床价值进行全面比较。此外, 先前的研究^[22-25]表明, ASL衍生的TBF与胶质瘤中IVIM衍生的 D^* 或 f 显著相关, 但鼻咽癌中源自ASL和IVIM的灌注指标之间的相关性仍不

清楚。因此, 本研究旨在比较来自ASL和IVIM的定量参数对鼻咽癌分期的临床价值, 并确定这些定量参数的相关性。

1 资料和方法

1.1 患者资料

回顾并收集2018年6月—2020年6月鼻咽癌患者共56例。纳入标准: ① 经病理学检查证实的鼻咽癌; ② 既往未行活检或治疗; ③ 无MRI检查禁忌; ④ 无其他原发肿瘤。排除标准: ① 缺乏完整的临床和MRI数据, ② 轴位T2加权图像 (T2-weighted imaging, T2WI) 上的肿瘤最大直径小于10 mm。根据美国癌症联合会第8版癌症分期标准对肿瘤进行分期, 人口统计学和TNM数据如表1所示。参照相关文献^[13, 26], 将鼻咽癌分为高低分期两组: 临床I、II期, T₁、T₂期, N₀、N₁期归入低分期组, 临床III、IV期, T₃、T₄期, N₂、N₃期归入高分期组。

1.2 检查方法

采用荷兰Philips公司的Ingenia 3.0 T MRI扫描仪, 使用16通道头颈部相控阵线圈。患者头先进取仰卧位, 所有患者行鼻咽部常规MRI平扫后, 进行IVIM和3D pCASL扫描, 最后进行增强扫描。常规MRI扫描包括轴位T1WI [重复时间 (repetition time, TR) 614 ms, 回波时间 (echo time, TE) 18 ms], 轴位T2WI脂肪抑制 (TR 2 780 ms, TE 100 ms), 轴位、矢状位和冠状位的对比增强T1WI脂肪抑制序列 (TR 450 ms, TE 15 ms)。层厚和层间距分别为5.0和0.5 mm。IVIM和ASL序列于注射对比剂前完成。IVIM采用单次激发自旋回波弥散加权平面回波成像 (spin-echo diffusion-weighted echo-planar imaging, SE-DW-EPI), 取14个 b 值 (0、20、40、50、60、80、100、200、300、400、500、600、800和1 000 s/mm²)^[27], 层数15, TR 2 000 ms, TE 50 ms, 视野230 mm × 230 mm, 层厚4 mm, 回波链长度55, 激励次数为4。ASL序列: 采用3D pCASL序列, 3D螺旋采集方式, 标

记延迟时间1 025 ms, 视野240 mm × 240 mm, TR 4 326 ms, TE 11 ms, 层厚3 mm, 层间距0 mm, 矩阵288 × 192, 回波链长度21, 激励次数为3。

表1 56例鼻咽癌患者的临床和人口统计学数据

临床特征	n (%)
性别	
男性	42 (75.0)
女性	14 (25.0)
T分期	
T ₁	10 (17.9)
T ₂	17 (30.4)
T ₃	16 (28.6)
T ₄	13 (23.2)
低T分期 (T ₁₋₂)	27 (48.2)
高T分期 (T ₃₋₄)	29 (51.8)
N分期	
N ₀	15 (26.8)
N ₁	17 (30.4)
N ₂	14 (25.0)
N ₃	10 (17.9)
低N分期 (N ₀₋₁)	32 (57.1)
高N分期 (N ₂₋₃)	24 (42.9)
M分期	
M ₀	51 (91.1)
M ₁	5 (8.9)
临床分期	
I	8 (14.3)
II	14 (25.0)
III	11 (19.6)
IV	23 (41.1)
低临床分期 (I - II)	22 (39.3)
高临床分期 (III - IV)	34 (60.7)

1.3 MRI图像处理与分析

采用内部软件IVIM2b32np (荷兰Philips公司)对双指数模型IVIM进行分析,使用公式(1)^[25]。

$$S_b/S_0=(1-f) \times e^{-b \times D}+f \times e^{-b \times D^*} \quad (1)$$

S_b 是一个像素内有弥散梯度 b 的信号强度, S_0 是像素内没有弥散梯度的信号强度, f 是与微循环相关的灌注分数, D 是反映纯粹的分子弥散的慢弥散系数 (slow ADC, D^*), D^* 是灌注相关的快弥散系数。

定量ASL分析在Philips IntelliSpace Portal工作站上进行,使用公式(2)^[19]。

$$TBF=\frac{6\,000 \times \lambda \times (SI_{\text{control}}-SI_{\text{label}}) \times e^{\frac{PLD}{T_{1,\text{blood}}}}}{2 \times \alpha \times T_{1,\text{blood}} \times SI_{\text{PD}} \times (1-e^{-\frac{\tau}{T_{1,\text{blood}}}})} \quad (2)$$

λ 是大脑的血液分配系数, SI_{control} 和 SI_{label} 是对照图像和标记图像的平均时间信号强度,PLD是标记后延迟时间, $T_{1,\text{blood}}$ 是以秒为单位的血液的纵向弛豫时间, α 是标记效率, SI_{PD} 是质子密度加权图像的信号强度, τ 为标记持续时间。

2名放射科医师在不知道组织病理学结果情况下分别绘制感兴趣区 (region of interest, ROI),并测量IVIM和ASL各参数。为了测量观察者内的重复性,观察者1在间隔约1个月后再次分析所有患者的图像。在 $b=800 \text{ s/mm}^2$ 的IVIM图像上,将ROI放置在肿瘤最大切面的实性部分,根据需要调整到相对高信号的区域。自动计算ROI各参数 (D 、 D^* 、 f) 的均值、最小值和最大值。记录用于测量IVIM参数的ROI层面。

将 $b=800 \text{ s/mm}^2$ 的IVIM图像在工作站分离并与TBF图融合,努力确保相同的ROI,以确定IVIM和ASL参数。自动计算ROI中TBF的平均值、最小值和最大值。

1.4 统计学处理

由于M₁期队列人数较少 (5例),未对M期进行统计学分析。

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析。采用Kolmogorov-Smirnov (K-S) 检验判断数据是否

服从正态分布。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。通过组内相关系数 (intraclass correlation coefficient, ICC) 和Bland-Altman图评估ASL和IVIM参数观察者内和观察者间的重复性。采用Spearman相关分析法分析ASL与IVIM参数之间的关系。在单变量分析中, 因数据符合正态分布, 所以采用独立样本 t 检验进行比较。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线和DeLong检验分析评价ASL和IVIM参数对鼻咽癌肿瘤分期的区分能力。计算灵敏度、特异度和曲线下面积 (area under curve, AUC), 通过约登指数确定最佳阈值。采用二元逻辑回归分析确定鼻咽癌肿瘤分期的ASL和IVIM独立预测参数。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床资料

共71例鼻咽癌患者接受检查, 其中15例被排除在外, 排除原因: 病理学检查证实为淋巴瘤4例, 缺乏完整的TNM分期结果和MRI数据8例, 轴位T2WI图像上肿瘤最大直径小于10 mm 3例。最终, 共56例患者 (男性42例, 女性14例, 平均年龄51岁) 纳入本研究。

TBF、 D 、 D^* 和 f 的平均值和最大值显示观察者内部和观察者间的一致性良好 (ICC:

0.889~0.994), 详见表2, 图1、2。然而, TBF、 D 、 D^* 和 f 的最小值显示观察者内部和观察者间的一致性较差 (ICC: 0.025~0.285), 其Bland-Altman图如图3所示。因此, 我们使用观察者1首次测量的TBF、 D 、 D^* 和 f 的平均值和最大值进行后续分析。

表2 3D pCASL和IVIM定量参数评估鼻咽癌的组内相关系数

系数	组内相关系数 (95% CI)	
	观察者内	观察者间
TBF _{mean}	0.934 (0.878~0.965)	0.920 (0.854~0.957)
TBF _{min}	0.025 (0.000~0.327)	0.052 (0.000~0.265)
TBF _{max}	0.889 (0.800~0.940)	0.892 (0.805~0.941)
D_{mean}	0.945 (0.911~0.968)	0.931 (0.902~0.958)
D_{min}	0.353 (0.268~0.582)	0.291 (0.145~0.397)
D_{max}	0.915 (0.889~0.951)	0.905 (0.880~0.939)
D^*_{mean}	0.988 (0.975~0.994)	0.994 (0.987~0.997)
D^*_{min}	0.285 (0.000~0.535)	0.125 (0.021~0.399)
D^*_{max}	0.988 (0.975~0.994)	0.994 (0.987~0.997)
f_{mean}	0.981 (0.957~0.991)	0.955 (0.917~0.976)
f_{min}	0.283 (0.024~0.544)	0.065 (0.007~0.365)
f_{max}	0.956 (0.919~0.977)	0.954 (0.915~0.975)

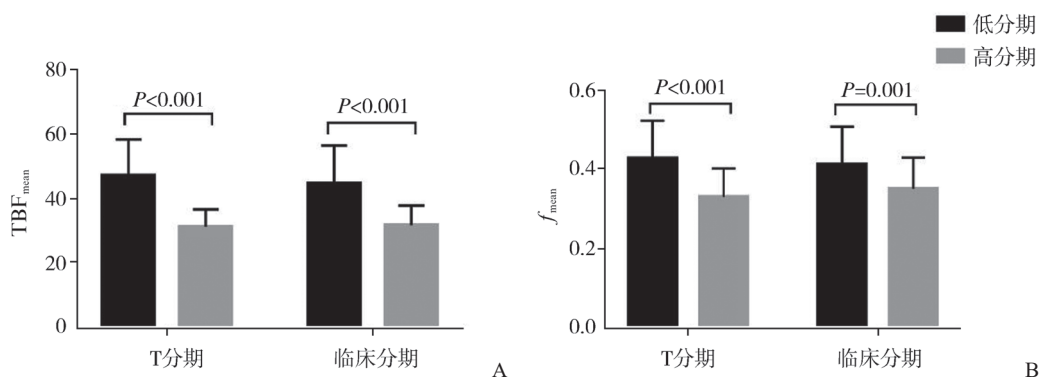


图1 鼻咽癌T分期组和临床分期组的TBF_{mean}和f_{mean}值柱状图

A: 低T分期和低临床分期组的TBF_{mean}值分别高于高T分期和高临床分期组; B: 低T分期和低临床分期组的f_{mean}值分别高于高T分期和高临床分期组。

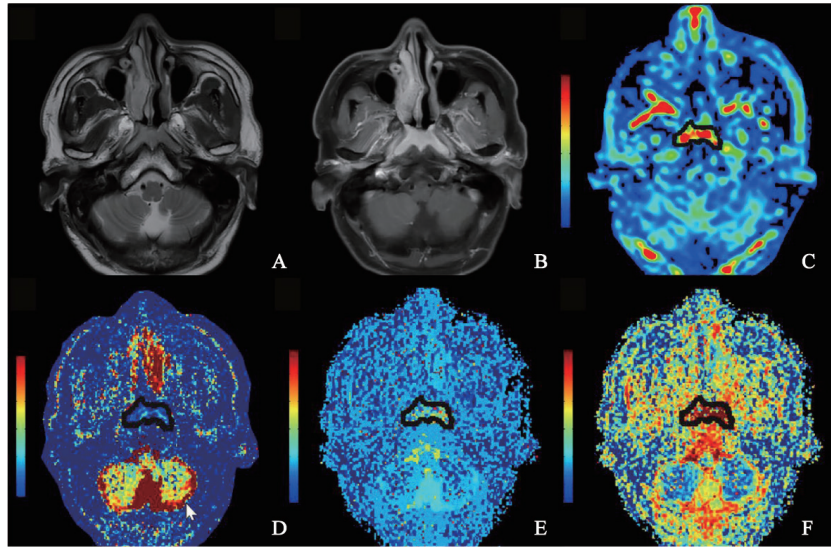


图2 低T分期 (T_1) 和低临床分期 (II期) 的鼻咽癌患者MRI图像

A: T2WI图像显示鼻咽壁弥漫性增厚, 均匀高信号; B: T1WI图像显示增厚鼻咽壁明显均匀强化; C: TBFI图显示肿瘤明显高灌注 ($TBF_{mean}=51.124$); D: D 图显示肿瘤轻度低密度 ($D_{mean}=0.453 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); E: D^* 图表现为肿瘤内高灌注 ($D^*_{mean}=9.234 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); F: f 图反映肿瘤明显高灌注 ($f_{mean}=0.446$)。

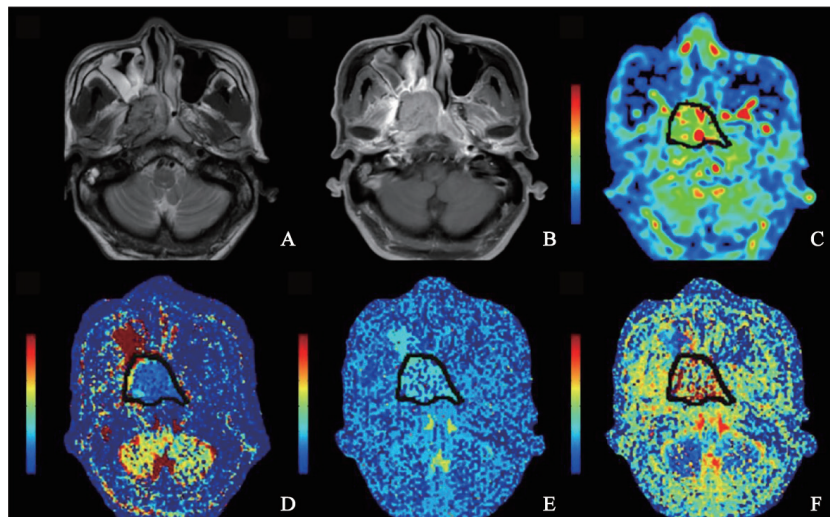


图3 高T分期 (T_4) 和高临床分期 (IV期) 的鼻咽癌患者MRI图像

A: T2WI图像显示肿瘤内不均匀高信号; B: T1WI增强图像显示肿瘤内中度不均匀强化; C: TBFI图显示肿瘤高灌注 ($TBF_{mean}=30.604$); D: D 图显示肿瘤呈低密度 ($D_{mean}=0.393 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); E: D^* 图表现为肿瘤中度灌注 ($D^*_{mean}=8.107 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); F: f 图显示肿瘤高灌注 ($f_{mean}=0.334$)。

2.2 鉴别鼻咽癌高低T分期

鼻咽癌高低T分期组TBF、 D 、 D^* 、 f (TBF_{mean} 、 TBF_{max} 、 D_{mean} 、 D_{max} 、 D^*_{mean} 、 D^*_{max} 、 f_{mean} 、 f_{max}) 的均值和最大值见表3。如图1~3所示, 灌注参数 TBF_{mean} 和 f_{mean} 在低T分期组中明显高于高T分期组 ($P<0.001$)。 TBF_{max} 、 D_{mean} 、 D_{max} 、 D^*_{mean} 、 D^*_{max} 和 f_{max} 在T分期高低级别组中差异无统计学意义。

ROC曲线分析结果见图4A和表4。 TBF_{mean} 的AUC高于 f_{mean} (0.888 vs 0.789, $P=0.022$)。二元逻辑回归分析显示 TBF_{mean} ($P=0.001$) 和 f_{mean} ($P=0.010$) 是区分高低T分期的独立预测因子。

2.3 鉴别鼻咽癌高低N分期

TBF 、 D 、 D^* 、 f 的平均值和最大值在低N分期组和高N分期组之间差异均无统计学意义 ($P>0.05$, 表3)。

表3 鼻咽癌高低T、N、临床分期组3D pCASL和IVIM参数的平均值和最大值

参数	T分期		N分期		临床分期		P值
	低T分期 (T _{1,2} , n=27)	高T分期 (T _{3,4} , n=29)	低N分期 (N _{0,1} , n=33)	高N分期 (N _{2,3} , n=23)	低临床分期 (I-II, n=22)	高临床分期 (III-IV, n=34)	
TBF _{mean} × 100 g/ (mL·min ⁻¹)	47.138 ± 11.303	31.334 ± 5.387	44.105 ± 10.530	36.572 ± 12.315	44.736 ± 11.807	31.455 ± 6.428	<0.001
TBF _{max} × 100 g/ (mL·min ⁻¹)	86.759 ± 26.711	79.504 ± 20.171	87.463 ± 34.828	80.534 ± 22.881	89.323 ± 32.108	71.664 ± 10.328	0.054
D _{mean} × 10 ⁻³ / (mm ² ·s ⁻¹)	0.458 ± 0.195	0.384 ± 0.076	0.421 ± 0.119	0.458 ± 0.166	0.493 ± 0.144	0.358 ± 0.120	0.005
D _{max} × 10 ⁻³ / (mm ² ·s ⁻¹)	1.495 ± 0.735	1.218 ± 0.382	1.563 ± 1.795	1.454 ± 0.690	1.784 ± 1.770	1.051 ± 0.258	0.063
D _{mean} [*] × 10 ⁻³ / (mm ² ·s ⁻¹)	9.411 ± 3.388	7.920 ± 3.110	7.554 ± 4.007	8.882 ± 7.418	8.871 ± 3.705	8.415 ± 2.656	0.619
D _{max} [*] × 10 ⁻³ / (mm ² ·s ⁻¹)	67.264 ± 29.302	60.115 ± 28.323	60.664 ± 31.495	64.215 ± 28.383	64.848 ± 29.240	62.194 ± 28.705	0.738
f _{mean}	0.428 ± 0.095	0.330 ± 0.071	0.387 ± 0.076	0.377 ± 0.107	0.413 ± 0.04	0.331 ± 0.079	0.001
f _{max}	0.877 ± 0.095	0.858 ± 0.135	0.871 ± 0.126	0.843 ± 0.193	0.879 ± 0.118	0.854 ± 0.102	0.415

2.4 鉴别鼻咽癌高低临床分期

如图1~3所示, 灌注参数TBF_{mean}和f_{mean}在低临床分期组中明显高于高临床分期组 (P=0.025)。TBF_{max}、D_{mean}、D_{max}、D_{mean}^{*}、D_{max}^{*}和f_{max}在高低临床分期组中差异无统计学意义。

ROC曲线分析结果见图4B和表4。TBF_{mean}的AUC高于f_{mean} (0.838 vs 0.741, P=0.025)。多变量二元逻辑回归显示TBF_{mean} (P=0.011) 和f_{mean} (P=0.013) 是区分鼻咽癌高低临床分期的独立预测因子。

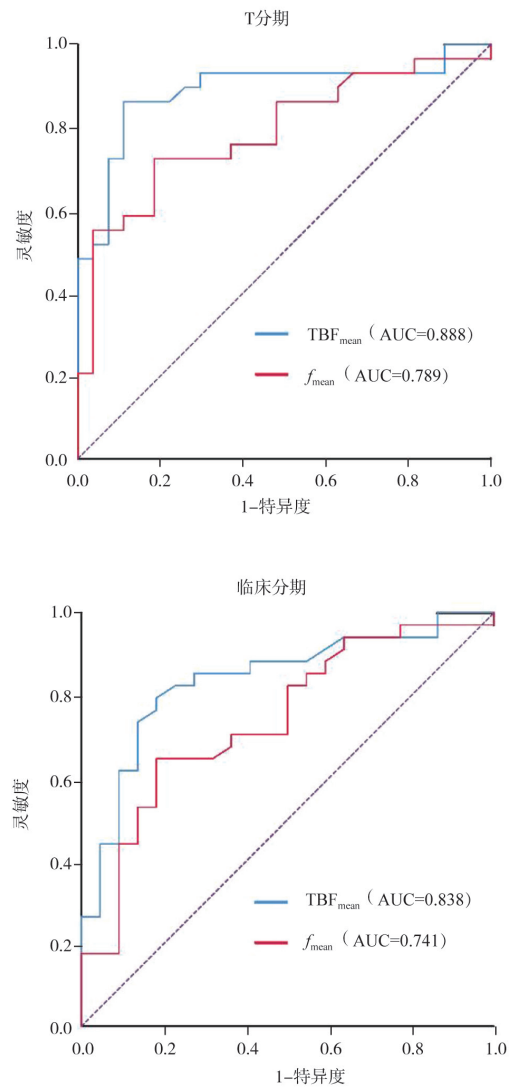


图4 TBF_{mean}和f_{mean}在鉴别鼻咽癌高低T分期和临床分期的ROC分析

A: TBF_{mean}在鉴别高T分期和低T分期时的AUC高于f_{mean} (0.888 vs 0.789, P=0.022); B: 在鉴别鼻咽癌高低临床分期方面, TBF_{mean}的AUC高于f_{mean} (0.841 vs 0.743, P=0.025)。

表4 TBF_{mean}和f_{mean}在区分高低T分期和临床分期的诊断效能

诊断效能	TBF _{mean}	f _{mean}	P值*
T分期			0.022
截断点	37.050	0.390	
AUC	0.888	0.789	
灵敏度/%	86.2	72.40	
特异度/%	88.9	81.5	
临床分期			0.025
截断点	34.650	0.383	
AUC	0.838	0.741	
灵敏度/%	79.4	64.7	
特异度/%	81.8	77.3	

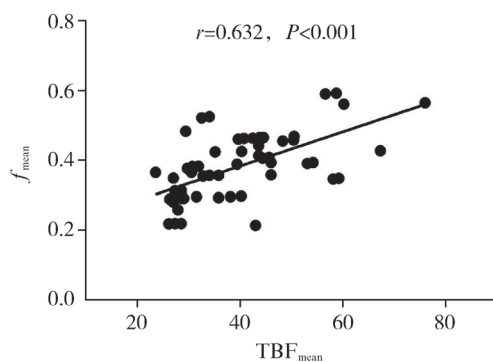
*: TBF_{mean}与f_{mean}的AUC差异采用DeLong检验进行比较。

2.5 ASL与IVIM参数的相关性

表5和图5列出了ASL和IVIM参数之间的相关性。Spearman秩相关分析显示TBF_{mean}和f_{mean}中度相关($r=0.632$, $P<0.001$)。其他IVIM参数与ASL参数无相关性。

表5 鼻咽癌中3D-pCASL和IVIM参数的相关性

参数	TBF _{mean}		TBF _{max}	
	r值	P值	r值	P值
D_{mean}	0.241	0.073	0.037	0.789
D_{max}	0.245	0.081	0.045	0.741
D_{mean}^*	0.126	0.354	0.161	0.237
D_{max}^*	-0.113	0.406	-0.031	0.822
f _{mean}	0.632	< 0.001	0.092	0.501
f _{max}	0.082	0.546	0.011	0.938

图5 ASL和IVIM相关参数(TBF_{mean}和f_{mean})散点图

3 讨论

鼻咽癌是中国高发的恶性肿瘤之一,大多数鼻咽癌早期对放疗灵敏度高,准确的治疗前分期对于鼻咽癌患者选择最佳的个体化治疗方案至关重要。ASL和IVIM是一种无辐射、无需注射对比剂的成像技术,通过显示肿瘤的灌注特征来对鼻咽癌分期^[20, 24-25, 28-31]。本研究显示,ASL和IVIM的灌注参数TBF_{mean}和f_{mean}可以区分鼻咽癌高低T分期和临床分期。ROC曲线分析结果显示,TBF_{mean}比f_{mean}在鉴别鼻咽癌高低T分期和高低临床分期方面具有更好的诊断性能。此外,本研究还发现鼻咽癌TBF_{mean}与f_{mean}之间存在中度相关关系。

ASL作为一种非增强MRI技术,提供定量参数TBF,能反映鼻咽癌肿瘤组织灌注的生理信息^[32],并已广泛应用于肿瘤分级分期研究^[24-25, 31, 33]。尽管高分期肿瘤与血管生成增加相关,但是在本研究中,低T分期和低临床分期肿瘤的TBF_{mean}高于高T分期和高临床分期肿瘤。这一矛盾现象产生的原因可能是,在肿瘤血管生成过程中,血管内皮细胞可能增殖产生或不产生有管腔的功能血管,而高分期鼻咽癌无功能的肿瘤新生血管并不增加肿瘤微循环灌注^[30]。一项针对头颈部鳞状细胞癌的ASL研究^[25]显示,低分期肿瘤的TBF低于高分期肿瘤,没有增加肿瘤微循环灌注,这与本研究结果不一致。多种因素可能导致这种差异。首先,在勾画ROI的过程中,我们在 $b=800$ s/mm²的IVIM图像上沿高信号区放置ROI,尽量避免坏死区域,但高T分期鼻咽癌不能避免不完全坏死和微坏死,导致肿瘤灌注减少^[3];其次,由于鼻咽癌、口咽癌、下咽癌等不同头颈部鳞状细胞癌之间存在异质性,肿瘤血流可能存在一定的异质性。

本研究结果显示,低T分期和低临床分期肿瘤的f_{mean}高于高T分期和高临床分期肿瘤,这与相关研究^[8, 30]对鼻咽癌和食管鳞状细胞癌的研究结果一致。这可能提示高分期肿瘤因快速生长

而耗氧量增加, 最终导致微循环灌注减少, 高分期肿瘤有较高的瘤内坏死百分率, 导致整体血管供应减少。此外, 尽管在高分期鼻咽癌中存在丰富的肿瘤血管, 但是肿瘤血管的不规则和迂曲也导致了低灌注^[34]。

在本研究中, TBF_{mean} 区分鼻咽癌高低T分期和临床分期的AUC高于 f_{mean} , 这与ASL和IVIM对胶质瘤分级的比较研究^[25]不一致。有几个可能的因素可以解释这种差异。首先, 3D-pASL作为一种先进的ASL成像序列, 通过结合高场、并行成像和3D成像结合背景抑制, 提高ASL在TBF成像中的灵敏度^[35]。第二, 原发肿瘤的 TBF_{mean} 可以直接反映不同分期肿瘤血流的差异, 但 f_{mean} 与微血管相关, 由肿瘤微循环血浆体积与血管外间隙体积之比决定^[36-37]。第三, IVIM DWI中不同MRI机器之间 b 值有差异, 对于不同中心的DWI标准协议没有达成共识^[12, 27], 由此从IVIM推导出非最优 f 值。因此, TBF_{mean} 在高低T分期和高低临床分期的鉴别上优于 f_{mean} 。

本研究显示, 在低N分期和高N分期肿瘤之间, 没有一个参数显示差异有统计学意义。原因可能是N分期状态不仅取决于肿瘤的血液供应状态, 也受其他多种因素影响, 如原发肿瘤大小、数量、浸润深度及淋巴结的位置等^[38]。

本研究发现, 鼻咽癌中由ASL衍生的 TBF_{mean} 与由IVIM衍生的 f_{mean} 呈中度正相关($r=0.632$)。这一结果与神经胶质瘤的研究^[25]结果一致, 该研究表明TBF和 f 之间存在相关性($r=0.560$)。这说明随着血液从血管流向细胞外间隙, 肿瘤组织微血管血流也随之增加, 细胞外间隙血容量与微血管血浆体积的比值也随之增加^[39]。然而, 本研究结果显示, TBF_{max} 和 f_{max} 之间没有统计学相关性($r=0.011$, $P=0.948$), 原因可能是由于肿瘤的异质性, 灌注参数的最大值不能准确反映鼻咽癌的灌注。

本研究存在一定的局限性。首先, 样本量小, 我们需要一个更大的样本来进行T、N和临床分期的研究。第二, 由于病理微血管密度可以反映肿瘤组织的氧合状态, 指导鼻咽癌放疗

和化疗策略的制订, 但我们未根据肿瘤组织病理微血管密度参数验证MRI灌注参数。第三, 我们将ASL成像中PLD固定为之前文献推荐的1 000 ms, 但是PLD的选择可能会影响测量的TBF值, 我们将在未来的研究中比较不同PLD下的ASL图像质量。

综上所述, ASL与IVIM可以很好地评估鼻咽癌的血流灌注信息, 有利于预测鼻咽癌治疗前的临床分期。与IVIM的 f_{mean} 相比, ASL的 TBF_{mean} 能更好地区分鼻咽癌的T分期和临床分期, 有助于鼻咽癌患者获得最佳的治疗决策和更好的预后, 且ASL与IVIM灌注参数呈中度正相关。

[参 考 文 献]

- [1] CHEN Y P, CHAN A T C, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma [J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 64-80.
- [2] 张 力. 鼻咽癌的综合治疗进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2019, 46(8): 667-671.
- [3] HUANG B S, WONG C S, WHITCHER B, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for characterizing nasopharyngeal carcinoma: comparison of semiquantitative and quantitative parameters and correlation with tumor stage [J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(6): 1495-1502.
- [4] NI L, LIU Y. Contrast-enhanced dynamic and diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3.0 T to assess early-stage nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5294-5300.
- [5] 周亚娟, 牟艳花, 胡德胜. II~IV a期鼻咽癌根治性放疗—2021年CSCO/ASCO国际循证指南解读 [J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(5): 553-562.
- [6] 郭 蕊, 马 骏. 鼻咽癌分期的演变与未来发展 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2020, 12(4): 370-376.
- [7] ZHANG Y, CHEN L, HU G Q, et al. GemCitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(12): 1124-1135.
- [8] LAI V, LI X, LEE V H, et al. Nasopharyngeal carcinoma: comparison of diffusion and perfusion characteristics between different tumor stages using intravoxel incoherent motion MR imaging [J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(1): 176-183.
- [9] HU Y, H E, YU X, et al. Correlation of quantitative parameters of magnetic resonance perfusion-weighted imaging with vascular endothelial growth factor, microvessel density and hypoxia-inducible factor-1 α in nasopharyngeal carcinoma: evaluation on radiosensitivity study [J]. *Clin Otolaryngol*, 2018, 43(2): 425-433.
- [10] BAXTER G C, GRAVES M J, GILBERT F J, et al. A meta-

- analysis of the diagnostic performance of diffusion MRI for breast lesion characterization [J] . *Radiology*, 2019, 291(3): 632–641.
- [11] XIAO Z B, TANG Z H, ZHANG J, et al. Whole-tumor histogram analysis of monoexponential and advanced diffusion-weighted imaging for sinonasal malignant tumors: correlations with histopathologic features [J] . *J Magn Reson Imaging*, 2020, 51(1): 273–285.
- [12] ZHANG S X, JIA Q J, ZHANG Z P, et al. Intravoxel incoherent motion MRI: emerging applications for nasopharyngeal carcinoma at the primary site [J] . *Eur Radiol*, 2014, 24(8): 1998–2004.
- [13] 张波, 查云飞, 陈忠强, 等. IVIM与3D pCASL在鼻咽癌临床分期中的对照研究 [J] . *磁共振成像*, 2017, 8(9): 647–653.
- [14] IJMA M, LE BIHAN D. Clinical intravoxel incoherent motion and diffusion MR imaging: past, present, and future [J] . *Radiology*, 2016, 278(1): 13–32.
- [15] HALLER S, ZAHARCHUK G, THOMAS D L, et al. Arterial spin labeling perfusion of the brain: emerging clinical applications [J] . *Radiology*, 2016, 281(2): 337–356.
- [16] ALSOP D C, DETRE J A, GOLAY X, et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: a consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia [J] . *Magn Reson Med*, 2015, 73(1): 102–116.
- [17] HAVSTEEN I, DAMM NYBING J, CHRISTENSEN H, et al. Arterial spin labeling: a technical overview [J] . *Acta Radiol*, 2018, 59(10): 1232–1238.
- [18] HO M L. Arterial spin labeling: clinical applications [J] . *J Neuroradiol*, 2018, 45(5): 276–289.
- [19] LIN M, YU X D, LUO D H, et al. Investigating the correlation of arterial spin labeling and dynamic contrast enhanced perfusion in primary tumor of nasopharyngeal carcinoma [J] . *Eur J Radiol*, 2018, 108: 222–229.
- [20] ABDEL RAZEK A A K, NADA N. Arterial spin labeling perfusion-weighted MR imaging: correlation of tumor blood flow with pathological degree of tumor differentiation, clinical stage and nodal metastasis of head and neck squamous cell carcinoma [J] . *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(5): 1301–1307.
- [21] YU X P, HOU J, LI F P, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion weighted magnetic resonance imaging for differentiation between nasopharyngeal carcinoma and lymphoma at the primary site [J] . *J Comput Assist Tomogr*, 2016, 40(3): 413–418.
- [22] MIYOSHI F, SHINOHARA Y, KAMBE A, et al. Utility of intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging and arterial spin labeling for recurrent glioma after bevacizumab treatment [J] . *Acta Radiol*, 2018, 59(11): 1372–1379.
- [23] SUO S T, ZHANG L, TANG H, et al. Evaluation of skeletal muscle microvascular perfusion of lower extremities by cardiovascular magnetic resonance arterial spin labeling, blood oxygenation level-dependent, and intravoxel incoherent motion techniques [J] . *J Cardiovasc Magn Reson*, 2018, 20(1): 18.
- [24] LIN Y K, LI J R, ZHANG Z Q, et al. Comparison of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging and arterial spin labeling MR imaging in gliomas [J] . *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 234245.
- [25] SHEN N X, ZHAO L Y, JIANG J J, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging analysis of diffusion and microperfusion in grading gliomas and comparison with arterial spin labeling for evaluation of tumor perfusion [J] . *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44(3): 620–632.
- [26] LAI V, LI X, LEE V H, et al. Nasopharyngeal carcinoma: comparison of diffusion and perfusion characteristics between different tumor stages using intravoxel incoherent motion MR imaging [J] . *Eur Radiol*, 2014, 24(1): 176–183.
- [27] AI Q Y, KING A D, CHAN J S M, et al. Distinguishing early-stage nasopharyngeal carcinoma from benign hyperplasia using intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI [J] . *Eur Radiol*, 2019, 29(10): 5627–5634.
- [28] RONG D L, MAO Y Z, HU W M, et al. Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging for differentiating metastatic and non-metastatic lymph nodes in pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . *Eur Radiol*, 2018, 28(7): 2781–2789.
- [29] STIEB S, BOSS A, WURNIG M C, et al. Non-parametric intravoxel incoherent motion analysis in patients with intracranial lesions: test-retest reliability and correlation with arterial spin labeling [J] . *Neuroimage Clin*, 2016, 11: 780–788.
- [30] HUANG Y C, CHEN T W, ZHANG X M, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging of resectable oesophageal squamous cell carcinoma: association with tumour stage [J] . *Br J Radiol*, 2018, 91(1084): 20170421.
- [31] 朱娟, 汪飞, 卢慧敏, 等. 三维准连续式动脉自旋标记成像在鼻咽癌临床分期中的作用 [J] . *中华放射学杂志*, 2019, 53(3): 183–188.
- [32] LANZMAN R S, ROBSON P M, SUN M R, et al. Arterial spin-labeling MR imaging of renal masses: correlation with histopathologic findings [J] . *Radiology*, 2012, 265(3): 799–808.
- [33] 吴文秀. 鼻咽癌3.0T磁共振3D pCASL与IVIM对临床分期价值及与Ki-67相关性研究 [D] . 广州: 南方医科大学, 2020.
- [34] JAIN R K. Molecular regulation of vessel maturation [J] . *Nat Med*, 2003, 9(6): 685–693.
- [35] AMUKOTUWA S A, YU C, ZAHARCHUK G. 3D pseudocontinuous arterial spin labeling in routine clinical practice: a review of clinically significant artifacts [J] . *J Magn Reson Imaging*, 2016, 43(1): 11–27.
- [36] TOGAO O, HIWATASHI A, YAMASHITA K, et al.

- Measurement of the perfusion fraction in brain tumors with intravoxel incoherent motion MR imaging: validation with histopathological vascular density in meningiomas [J]. Br J Radiol, 2018, 91(1085): 20170912.
- [37] KLAU M, MAYER P, BERGMANN F, et al. Correlation of histological vessel characteristics and diffusion-weighted imaging intravoxel incoherent motion-derived parameters in pancreatic ductal adenocarcinomas and pancreatic neuroendocrine tumors [J]. Invest Radiol, 2015, 50(11): 792-797.
- [38] JIANG Y, CHEN Y L, CHEN T W, et al. Is there association of gross tumor volume of adenocarcinoma of oesophagogastric junction measured on magnetic resonance imaging with N stage? [J]. Eur J Radiol, 2019, 110: 181-186.
- [39] HU G W, YANG Z, LIANG W, et al. Intravoxel incoherent motion and arterial spin labeling MRI analysis of reversible unilateral ureteral obstruction in rats [J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 50(1): 288-296.
- (收稿日期: 2022-01-07 修回日期: 2022-03-13)

《中国癌症杂志》2022年征订启事

《中国癌症杂志》1991年创刊,是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤类学术期刊。名誉主编为汤钊猷、曹世龙教授,主编为沈镇宙教授。其宗旨是“服务读者,成就作者”。

《中国癌症杂志》为中文核心期刊(《中文核心期刊要目总览(2020年版)》收录)、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”项目来源期刊,并被国内多家大型数据库收录。国际上,《中国癌症杂志》目前被荷兰Scopus数据库、美国《化学文摘》(CA)、日本科学技术振兴机构数据库(JST)以及WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录。

《中国癌症杂志》主要报道国内外肿瘤学领域前沿的研究内容,包括肿瘤的临床医学、基础医学、流行病学等。开设栏目包括专家述评与专题论著、论著、综述、论著选登、个案报道、指南与共识等。

《中国癌症杂志》为月刊,A4开本,80页,铜版纸(随文彩图),每月30日出版,单价15元,全年180元。国际标准连续出版物号(ISSN)1007-3639,国内统一连续出版物号(CN)31-1727/R,邮发代号4-575,读者可在当地邮政局订阅。

联系地址:上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院10号楼415室

邮 编:200032

电 话:(021)64188274;(021)64175590转83574

网 址:www.china-oncology.com

电子邮箱:zgazzz@china-oncology.com

《中国癌症杂志》编辑部