

## 基于 MRI 及临床参数的鼻咽癌远处转移风险 评估函数构建与评价\*

杨勤顺,白雪冰,梁久平<sup>△</sup>,沈 龙,王 豪,江时淦

(江西医学高等专科学校第一附属医院放射科,江西上饶 334000)

**[摘要]** **目的** 探讨判别函数对初发鼻咽癌(NPC)患者远处转移风险评估的临床应用价值,为临床治疗方案制订提供参考依据。**方法** 搜集具有完整影像检查及临床资料且随访 12 个月以上的初发 NPC 患者 131 例(111 例无肿瘤远处转移,20 例肿瘤远处转移);采用 Fisher 判别分析和 Bayes 判别分析对患者性别、年龄、是否涕血、T 分期因素、N 分期因素、T 分期、N 分期、临床分期、治疗前外周血生化指标及病理类型等变量进行逐步判别,筛选出具有显著判别能力的指标并建立判别函数,采用回顾性误判分析及交叉核实法误判分析对函数判别效能进行评价。**结果** 颈部Ⅳ区淋巴结转移( $X_1$ )、肿瘤椎前肌侵犯( $X_2$ )、外周血小板计数( $X_3$ )和嗜酸性粒细胞绝对值( $X_4$ ),具有显著判别能力( $P < 0.05$ ),并引入函数。Fisher 判别分析得出 1 组函数为  $Y = 1.116 + 1.588X_1 + 1.242X_2 - 0.010X_3 + 1.669X_4$ ,判别界值为 0.454 5。Bayes 判别分析得出 2 组函数为  $Y_1 = -8.10 + 0.277X_1 + 0.832X_2 + 0.058X_3 - 1.93X_4$ ,  $Y_2 = -7.234 + 2.354X_1 + 2.457X_2 + 0.044X_3 + 0.254X_4$ 。回顾性误判分析结果显示,2 组函数肿瘤远处转移和无远处转移的判别符合率分别为 74.8%、75.0%,总体符合率为 74.8%;交叉核实法误判分析结果显示,2 组函数肿瘤远处转移和无远处转移的判别符合率分别为 73.9%、70.0%,总体符合率为 73.3%。**结论** 判别函数可以作为 NPC 患者治疗前远处转移风险评估的有效补充手段,为临床治疗方案制订提供参考依据。

**[关键词]** 鼻咽癌;磁共振;临床参数;转移;风险预测;判别函数

**[中图分类号]** R739

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2022)07-1127-04

## Construction and evaluation of MRI and clinical parameters-based risk assessment function for distant metastasis of nasopharyngeal carcinoma\*

YANG Qinshun, BAI Xuebing, LIANG Jiuping<sup>△</sup>, SHEN Long, WANG Hao, JIANG Shigan(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Jiangxi Medical College,  
Shangrao, Jiangxi 334000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the clinical application value of discriminant function in assessing the risk of distant metastasis in patients with primary nasopharyngeal carcinoma (NPC) and to provide a reference basis for clinical treatment planning. **Methods** A total of 131 primary NPC patients (111 without and 20 with distant metastasis) with complete imaging and clinical data and more than twelve months of follow-up were collected. Fisher's discriminant analysis and Bayes' discriminant analysis were used to stepwise discriminate between variables such as patients' gender, age, bleeding, T-stage factors, N-stage factors, T-stage, N-stage, clinical stage, peripheral blood biochemical indexes before treatment and pathological type. Indicators with significant discriminatory power were screened and discriminant functions were established. The discriminatory power of the function was evaluated by using retrospective misclassification analysis and cross-check misclassification analysis. **Results** Lymph node metastasis in cervical region Ⅳ ( $X_1$ ), tumor anterior vertebral muscle invasion ( $X_2$ ), peripheral platelet count ( $X_3$ ) and absolute eosinophil value ( $X_4$ ) had significant discriminant power ( $P < 0.05$ ), and were introduced function. Fisher's discriminant analysis yielded a set of functions:  $Y = 1.116 + 1.588X_1 + 1.242X_2 - 0.01X_3 + 1.669X_4$ , with a discriminant cut-off value of 0.454 5. Bayes' discriminant analysis yielded two set of functions:  $Y_1 = -8.10 + 0.277X_1 + 0.832X_2 + 0.058X_3 - 1.93X_4$ ,  $Y_2 =$

\* 基金项目:江西省卫生健康委员会科技计划项目(202141030)。 作者简介:杨勤顺(1983-),副主任医师,本科,主要从事头颈部医学影像研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: liangjp2007@163.com。

$-7.234+2.354X_1+2.457X_2+0.044X_3+0.254X_4$ . The results of the retrospective misclassification analysis showed that the discrimination rates for the two set of functions were 74.8% and 75.0% for distant and no distant metastases respectively, with an overall compliance rate of 74.8%. The results of the cross-verification method misclassification analysis showed that the discriminatory compliance rates for distant and no distant metastases were 73.9% and 70.0% for the two sex of functions, respectively, and the overall compliance rate was 73.3%. **Conclusion** The discriminant function can be used as an effective complementary tool to assess the risk of distant metastasis in patients with NPC before treatment. It provides a reference basis for clinical treatment planning.

**[Key words]** nasopharyngeal carcinoma; MRI; clinical parameter; metastasis; risk prediction; discriminant function

由于鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)解剖位置隐匿且首发症状缺乏特异性,大部分初治 NPC 患者就诊时已进入中晚期,新发 NPC 中 4%~10% 患者在初次诊断时就伴有远处转移,15%~30% 患者在根治性治疗后出现远处转移。研究表明早期 NPC 治疗效果良好,但局部晚期患者治疗效果较差,远处转移是 NPC 治疗失败的主要原因<sup>[1-2]</sup>,并且目前认为患者有亚临床转移时治疗失败。NPC 的治疗手段主要为放疗或以放疗为主的综合治疗,NPC 的初诊转移、治疗后转移及转移失败的治疗方案存在明显差异,患者预后亦明显不同,而基于错误诊断而进行的挽救治疗可能给患者带来严重的并发症,并且患者预后较差<sup>[3-4]</sup>;因此,治疗前对 NPC 远处转移风险评估对治疗方案的制订具有非常重要的临床意义,但目前研究主要针对 NPC 治疗后的复发或转移进行风险评估预测<sup>[5-8]</sup>。本文收集 131 例具有完整影像检查及临床资料且随访 12 个月以上的初诊 NPC 患者的临床及影像学资料,借助统计学方法,建立 NPC 远处转移风险预测的判别函数,评估初诊 NPC 患者远处转移风险,为临床治疗方案的制订提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

搜集 2012 年 7 月至 2019 年 11 月行磁共振成像(MRI)检查的初发 NPC 患者 131 例,所有病例随访时间大于 12 个月;其中 111 例无肿瘤远处转移,20 例肿瘤远处转移(17 例初诊即确诊肿瘤远处转移并随访证实,3 例随访 12 个月内确诊肿瘤远处转移并随访证实;其中肝、肺、骨多发转移 2 例、多发骨转移 12 例、肺转移 2 例、肝转移 4 例),男 92 例,女 39 例,年龄 17~69 岁,平均(43.44±10.35)岁。9 例行鼻咽及颈部平扫检查,122 例行鼻咽及颈部平扫、增强计算机断层扫描(CT)检查。病例纳入标准:(1)经病理确诊 NPC 患者,有完整的临床及影像学资料;(2)随访 12 个月内出现远处转移患者。排除标准:(1)患者合并其他恶性肿瘤患者;(2)治疗后随访 12 个月以后出现复发或转移患者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 影像检查并分析图像

采用 Siemens Verio 3.0T 及 Skyra3.0T 超导 MR 扫描仪,轴位 SE T1WI、T2WI 及冠状位抑脂 T2WI,层厚 3 mm,层间距 0.6 mm,FOV:230 mm×230 mm,矩阵:256 mm×256 mm。增强扫描为三平面 SE T1WI 成像,Gd-DTPA 0.2 mL/kg,流速 2~3 mL/s。所有患者影像资料经 2 位副高级医师职称医师共同阅片,分歧经讨论达成一致。按照国际抗癌联盟(UICC)NPC 第 8 版分期对每个患者进行 T 分期(鼻咽腔、口咽、鼻腔、咽旁间隙、椎前肌、翼内肌、翼外肌、鼻窦、颅底骨质、颅神经、下咽、眼眶、广泛软组织)、N 分期(咽后、I、II、III、IV、V、VI 及淋巴结最大径)、临床分期并记录。

#### 1.2.2 血生化检查

记录患者外周血白细胞、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、单核细胞百分比、嗜酸性粒细胞百分比、嗜碱性粒细胞百分比、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、单核细胞绝对值、嗜酸性粒细胞绝对值、嗜碱性粒细胞绝对值、红细胞、血红蛋白、红细胞比积、平均红细胞体积、平均红细胞血红蛋白量、平均红细胞血红蛋白浓度、红细胞体积分布宽度、红细胞体积分布宽度变异系数、血小板、中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值、淋巴细胞/单核细胞比值及血浆 EB 病毒-DNA(EBV-DNA)抗体。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件分析数据,诊断实验用 Fisher 判别分析和 Bayes 判别分析,采用逐步判别方法,引入变量的标准为  $\alpha=0.05$ ,剔除变量的标准为  $\alpha=0.10$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。将肿瘤是否远处转移设为因变量 Y,自变量设为 X。判别效果评价采用回顾性误判分析和交叉核实法误判分析。

## 2 结果

### 2.1 判别因素分析

对患者性别、年龄、是否涕血、T 分期因素、N 分期因素、T 分期、N 分期、临床分期、治疗前外周血生

化指标、EBV-DNA 抗体及病理类型等变量进行 F 检验,结果显示颈部Ⅳ区淋巴结转移( $X_1$ )、肿瘤椎前肌侵犯( $X_2$ )、外周血小板计数( $X_3$ )和嗜酸性粒细胞绝对值( $X_4$ )对判别的作用差异有统计意义( $P < 0.05$ ),当  $X_1$  引入判别方程时, $P = 0.002$ ;当  $X_1$  和  $X_2$  同时引入判别方程时, $P = 0.001$ ;当  $X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  同时引入判别方程时, $P < 0.001$ ;当  $X_1$ 、 $X_1$ 、 $X_3$  和  $X_4$  同时引入判别方程时, $P < 0.001$ 。

### 2.2 Fisher 判别分析

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  和  $X_4$  的标准化判别函数系数分别为 0.656、0.597、-0.700 和 0.443,从绝对值大小来看, $X_3$  对判别的作用略大于其他 3 项指标。判别函数为  $Y = 1.116 + 1.588X_1 + 1.242X_2 - 0.01X_3 + 1.669X_4$ ,本例判别函数值各类的均数是:第 1 类(无肿瘤远处转移)为 -0.2,第 2 类(肿瘤远处转移)为 1.109,判别界值  $Y_c = (-0.2 + 1.109)/2 = 0.4545$ ,当  $Y < Y_c$  时判为第 1 类,当  $Y > Y_c$  时判为第 2 类, $Y = Y_c$  时判为任意一类;当判别函数值越远离判别界值,误判的可能性越小。

### 2.3 Bayes 判别分析

设无肿瘤远处转移为  $Y_1$ ,肿瘤远处转移为  $Y_2$ ,可得 2 组函数,并将判别对象判为函数值最大的一类: $Y_1 = -8.10 + 0.277X_1 + 0.832X_2 + 0.058X_3 - 1.93X_4$ ;  $Y_2 = -7.234 + 2.354X_1 + 2.457X_2 + 0.044X_3 + 0.254X_4$ 。

### 2.4 2 组函数判别效果评价

(1)回顾性误判分析结果显示,肿瘤远处转移和无肿瘤远处转移的判别符合率分别为 74.8%、75.0%,总体符合率为 74.8%。交叉核实法误判分析结果显示,肿瘤远处转移和无肿瘤远处转移的判别符合率分别为 73.9%、70.0%,总体符合率为 73.3%。见表 1。

表 1 判别效果评价[n(%)]

转移	回顾性误判分析		交叉核实法误判分析		合计
	无转移	转移	无转移	转移	
无	83(74.8)	28(25.2)	82(73.9)	29(26.1)	111(100)
有	5(25.0)	15(75.0)	6(30.0)	14(70.0)	20(100)

## 3 讨论

NPC 初诊远处转移患者首先推荐 4~6 个周期的以铂类为基础的两药或三药联合方案及联合高剂量 NPC 的原发灶放疗,对远处寡转移患者推荐在诱导化疗间歇期进行处理,有助于明显提高转移性 NPC 患者的总生存率及无进展生存率<sup>[3]</sup>。目前 NPC 远处转移诊断主要依赖于 X 线片、超声、CT、MR 及发射型 CT 等影像学检查方法,但由于检查技术的缺陷及个人经验等因素导致部分早期转移患者可能存在假阴

性,而敏感性更高的正电子发射(PET)-CT/MR 由于费用昂贵,目前临床未能作为 NPC 患者治疗前常规检查项目,并且现有的检查技术无法对可能存在的亚临床远处转移做出诊断。TNM 分期系统是 NPC 预后判断和指导治疗的重要依据,但由于 NPC 存在生物学的差异,仅基于解剖学信息的 TNM 分期系统还不能准确地预测 NPC 患者的预后<sup>[9-10]</sup>。采用基于临床和生化参数的预后评分系统,可以对转移性 NPC 患者进行危险分层。低风险评分的患者中,能有近 50% 的患者进行干预治疗而获得更好的预后。目前的研究主要针对 NPC 治疗后复发或转移的风险评估预测,研究对象均为治疗后复发或转移的 NPC 患者,而本研究聚焦于治疗前 NPC 远处转移风险预测,建立 NPC 远处转移判别函数,弥补现有检查手段对 NPC 远处转移诊断存在假阴性及亚临床转移无法识别的不足。

判别分析是通过明确所属类别及有关变量数值的一批训练样本信息,依据某种判别准则,构造出判别函数式,用以判定新样本所属类别的多元统计方法,辅助临床鉴别诊断。研究表明判别函数可进一步提高甲状腺结节和颈部咽部淋巴结性质诊断的准确性<sup>[11-13]</sup>,是临床辅助鉴别诊断的有效手段。本组病例结果显示,颈部Ⅳ区淋巴结转移、肿瘤椎前肌侵犯、外周血小板计数和嗜酸性粒细胞绝对值 4 个变量对判别的作用均有统计学差异,故纳入判别函数;而实际上用于判别分析指标不是越多越好,本研究采用逐步判别,选取具有判别作用的指标建立判别函数,使判别函数简洁,判别效果稳定。TANG 等<sup>[8]</sup>构建了包含年龄、性别、体重指数、T 分期、N 分期、血浆 EBV-DNA 抗体、治疗前高反应性 C 蛋白水平、乳酸脱氢酶、血红蛋白水平等临床指标的列线图,结果显示,治疗前临床数据能对 NPC 患者治疗后复发起一定预测作用( $C. index = 0.728$ );而基于包括年龄、性别、总体分期、血红蛋白、血小板计数和放射组学特征构建的放射性组学模型可以成功将 NPC 患者区分为无进展生存期(PFS)的低风险组或高风险组( $HR = 5.14$ ),并成功在验证集的患者进行了验证( $HR = 7.28$ )。本研究结果显示 Fisher 判别分析的判别界值为 0.4545,当  $Y < 0.4545$  时判为第 1 类,提示患者合并肿瘤远处转移的风险较小;当  $Y > 0.4545$  时判为第 2 类,提示患者合并肿瘤远处转移的风险较大;当  $Y = 0.4545$  时判为任意一类,即无法判别转移风险;当判别函数值越远离 0.4545 时,误判的可能性越小。而 Bayes 判别分析结果可以得出 2 组函数  $Y_1$ 、 $Y_2$ ,当  $Y_1 > Y_2$  时,提示该患者肿瘤远处转移的风险较小;当  $Y_1 < Y_2$  时,提示该患者具有较高的肿瘤远处转移风险。对 2 组函数进一步行判别效果评价,回顾性误判

分析及交叉核实法误判分析结果显示总体符合率分别为 74.8%、73.3%；说明该判别函数具有较高的判别效能，并且判别函数构成较为简单，可以作为肿瘤治疗前远处转移风险评估的有效手段，评估区分低转移风险与高转移风险患者，当判别函数判别为高转移风险患者，而现有影像学检查提示肿瘤远处转移为阴性时，应该进行进一步更为详细的或 PET-CT/MR 检查，以确定有无肿瘤远处转移，有利于治疗方案的制订，提高患者生存率，减少并发症。

综上所述，判别函数构成较为简单但对 NPC 远处转移风险评估具有较高的预测效能，可以作为肿瘤治疗前远处转移风险评估的有效补充手段，为临床治疗方案制订提供参考依据。

## 参考文献

- [1] 邱慧芝. 905 例鼻咽癌远期疗效及失败模式的探讨[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(6): 555-561.
- [2] GUO Q, LU T, LIN S, et al. Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma patients with Stage II in intensity-modulated radiation therapy era[J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(3): 241-247.
- [3] 陈晓钟, 李金高, 林少俊, 等. 转移性鼻咽癌治疗专家共识[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(1): 23-28.
- [4] 李金高, 陈晓钟, 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): 7-15.
- [5] ZHANG S, ZHANG B, TIAN J, et al. Radiomics features of multiparametric MRI as novel prognostic factors in advanced nasopharyngeal carcinoma. [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(15): 4259-4269.
- [6] 张璐, 罗小宁, 莫笑开, 等. 进展期鼻咽癌(III-IVb 期)远处转移风险分析模型的构建及验证[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(12): 1459-1464.
- [7] DU R, LEE V H F, YUAN H, et al. Radiomics model to predict early progression of nonmetastatic nasopharyngeal carcinoma after intensity modulation radiation therapy: a multicenter study[J]. Radiol Artif Intell, 2019, 1(4): e180075.
- [8] TANG L Q, LI C F, LI J, et al. Establishment and validation of prognostic nomograms for endemic nasopharyngeal carcinoma [J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 108(1): djv291.
- [9] 金龙, 付神波, 于娇. 治疗前 PLR 和 NLR 对鼻咽癌患者预后的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44(7): 476-480.
- [10] CHEE J, LOH K S, THAM I, et al. Prognostic stratification of patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma using a clinical and biochemical scoring system[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(12): 2563-2570.
- [11] 李恒国, 卢绍辉, 梁久平, 等. 甲状腺结节的 CT 灌注评价[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45(9): 831-834.
- [12] 梁久平, 徐茂盛, 宋建勋, 等. 颈部咽后淋巴结的 MRI 表现与鼻咽病变的关系[J]. 中国医学影像学杂志, 2014, 22(12): 904-907.
- [13] OUYANG F S, GUO B L, ZHANG B, et al. Exploration and validation of radiomics signature as an independent prognostic biomarker in stage III-IV b nasopharyngeal carcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 8(43): 74869-74879.
- [14] 王宁, 庞剑. 鱼腥草药理作用及对细菌耐药性的研究进程[J]. 中医临床研究, 2017, 9(17): 146-148.
- [15] 濮燕屏, 程惠娟, 段强军, 等. 鱼腥草素钠联合阿奇霉素对金黄色葡萄球菌生物被膜早期黏附的影响[J]. 中成药, 2015, 37(8): 1813-1817.

(收稿日期: 2021-11-03 修回日期: 2021-12-23)

(上接第 1126 页)

- [12] RICHWAGEN N, LYLES J T, DALE B L F, et al. Antibacterial activity of kalanchoe mortagei and K. fedtschenkoi against ESKAPE pathogens[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 67.
- [13] 吴文英, 李露, 尹术华, 等. 鱼腥草挥发油提取、成分分析及应用的研究进展[J]. 食品科技, 2020, 45(3): 224-229.

(收稿日期: 2021-11-01 修回日期: 2021-12-08)