

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.07.028

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211215.1159.016.html\(2021-12-16\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211215.1159.016.html(2021-12-16))

磁共振扩散峰度成像在鼻咽癌中的研究进展*

杨晓玲 综述,余成新[△] 审校

(三峡大学第一临床医学院/放射科,湖北宜昌 443000)

[摘要] 鼻咽癌(NPC)是头颈部较为常见的恶性肿瘤之一,早期临床症状多为头痛及颈部淋巴结的肿大,就诊时已多为中晚期,肿瘤的局部复发及远处转移为临床治疗预后带来了困扰。磁共振的形态学成像与功能性成像已广泛地应用于各种肿瘤的诊断及治疗中,其中扩散峰度成像(DKI)是1种建立在扩散加权成像(DWI)及扩散张量成像(DTI)基础上的新兴磁共振扩散成像技术,能够无创性地对活体组织中水分子的扩散进行检测,从而反映复杂的生物组织微观结构,在NPC的诊断、疗效评估及预测等方面表现出了潜在的能力。本文旨在对DKI在NPC中的研究进展进行综述。

[关键词] 鼻咽癌;磁共振成像;扩散峰度成像;扩散张量成像;扩散加权成像;峰度参数

[中图分类号] R739.63 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)07-1220-04

Advances in magnetic resonance diffusion kurtosis imaging in nasopharyngeal carcinoma*

YANG Xiaoling, YU Chengxin[△]

(Department of Radiology, the First Clinical College of Three Gorges University/
Yichang, Hubei 443000, China)

[Abstract] Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is one of the common malignant tumors of the head and neck. The early clinical symptoms are usually headache and enlargement of neck lymph nodes, and most of them are in the middle and advanced stage at the time of diagnosis. The local recurrence and distant metastasis of the tumor bring confusion to the clinical prognosis. The morphological and functional imaging of magnetic resonance has been widely used in the diagnosis and treatment of various tumors. Among them, diffusion kurtosis imaging (DKI) is an emerging magnetic resonance diffusion imaging technique based on diffusion-weighted imaging (DWI) and diffusion tensor imaging (DTI). It is capable of non-invasively detecting the diffusion of water molecules in living tissues, thus reflecting the complex microstructure of biological tissues. It has demonstrated potential capabilities in the diagnosis, efficacy assessment and prediction of NPC. The aim of this paper is to review the research progress of DKI in NPC.

[Key words] nasopharyngeal carcinoma; magnetic resonance imaging; diffusion kurtosis imaging; diffusion tensor imaging; diffusion-weighted imaging; kurtosis parameters

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是一种起源于鼻咽部黏膜衬里的上皮性癌,常见于鼻咽后壁咽鼓管开口内侧脚后的咽隐窝。尽管NPC起源于相似的细胞或组织谱系,但NPC和其他头颈部上皮肿瘤明显不同,相对罕见。大多数患者来自东南亚地域^[1],特别是中国东南方和中国台湾。血浆Epstein-Barr病毒感染^[2]、宿主遗传和环境因素等多种因素被

认为是NPC发生发展的重要因素^[2]。NPC起病时较为隐匿,其临床症状和体征与受累的解剖区域有关,头痛、鼻咽肿物、鼻出血及颈部肿大包块是NPC的常见临床表现。WEI等^[3]研究将NPC患者的症状分为4类:(1)NPC引起的症状(鼻出血、鼻塞、流涕);(2)与耳咽管功能障碍(听力丧失)相关的症状;(3)与肿瘤上部延伸相关的症状(头痛、复视、面部疼痛或麻

* 基金项目:2020 SKY 影像科研基金(Z-2014-07-2003-09)。 作者简介:杨晓玲(1997-),在读硕士研究生,主要从事鼻咽磁共振应用研究。 [△] 通信作者, E-mail: ycyucx@163.com。

木);(4)颈部包块。世界卫生组织将 NPC 分为 3 种病理亚型:角化的鳞状细胞癌、非角化的鳞状细胞癌和基底样鳞状细胞癌。非角化 NPC 又可分为分化和未分化型。临床诊治主要包括放疗联合或不联合辅助化疗,以及手术切除,由于鼻咽的解剖位置较深,有足够边缘的 NPC 切除具有挑战性,放化疗的联合使用^[4]是目前鼻咽癌的主要治疗方法,手术切除通常是晚期和转移性疾病的最后选择。但由于肿瘤特性、个体差异及治疗方式等多种因素影响,病灶进展、局部复发及远处淋巴结转移均会导致临床治疗失败,那么早期准确地预测肿瘤对放化疗的敏感性显得尤为重要,有助于临床医生选择更好、更有效的诊疗方法,并避免对 NPC 患者产生不必要的全身毒性。

磁共振成像(MRI)检查不仅能够很好地显示肿瘤的形态学信息及信号特点,还能反映出病变组织的微观病理变化,形态学成像和功能性成像相结合应用以此来为肿瘤的确诊与治疗提供多种量化指标,从而获得更好的治疗效果。由 JENSEN 等^[5]于 2005 年首次提出的扩散峰度成像(diffusion kurtosis Imaging, DKI),采用非高斯分布模型探究水分子的扩散,衍生出的峰度和扩散指标是大脑微观结构信息的重要指标,即表观扩散系数(D_{app} , D)和表观峰度系数(K_{app} , K),K 为组织扩散偏离高斯分布提供了更准确的量化,D 是经非高斯偏压修正后的值。随着 MRI 技术的快速发展,DKI 技术也在日益完善,逐渐成熟,已广泛运用于癫痫^[6]、胶质瘤^[7-8]、乳腺癌^[9]、胰腺癌^[10]、直肠癌^[11]、宫颈癌^[12]等各类系统疾病的临床诊治及研究中。

本文拟对 NPC 的 DKI 相关研究的现状进行综述,重点阐述此序列的临床应用,并对未来的发展前景进行评估。

1 DKI 的基本原理

MRI 检查是临床应用及研究的 1 种重要方法,具有一定的优势性,可以非侵入性地观察生物组织的解剖结构及其功能状态。由于人体组织大约 70% 由水构成,因此水的扩散运动为生物组织的结构提供了很重要的见解,而水在生物组织中的扩散可以看作是 1 个随机过程,即特定的水分子在给定的时间内从一个位置扩散到另一个位置受概率分布的控制。最简单的模型中的分布是呈高斯形式,其宽度与 D 值成正比。但在几毫秒的时间间隔内,由各种类型的细胞及其膜组成的大多数组织的复杂结构可以导致扩散位移概率分布明显偏离高斯形式,这种偏离高斯的行为称之为过剩峰度。由于偏离高斯形式的行为是由组织结构的复杂性所控制,这种过剩峰度可以视为 1 个

组织的结构程度的度量,因此用于估计水扩散的过量峰度而延伸出的技术称之为 DKI。该技术弥补了扩散加权成像(DWI)和扩散张量成像(DTI)模型的不足,对水分子扩散分布偏离高斯形式的程度进行了量化,更加完整地反映复杂组织结构的异质性,DKI 与传统的 DWI 取的是同一类型的脉冲系列,但需要的弥散敏感因子 b 值更高,且 b 值至少为 3 个。DKI 技术的主要扩散参数有平均扩散率(mean diffusion, MD)、各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均峰度(mean kurtosis, MK)、径向峰度(radial kurtosis, RK)、轴向峰度(axial kurtosis, AK)、峰度各向异性(kurtosis anisotropy, KA)、径向扩散率(radial diffusion, RD)及轴向扩散率(axial diffusion, AD)。

2 DKI 在 NPC 中的应用

2.1 DKI 与 NPC 临床分期的相关性

NPC 与大多数癌症一样,临床分期是影响预后的关键因素,正确的治疗前分期对建立治疗策略和预测疾病预后至关重要。放疗是早期患者最常用的方法,而联合新辅助化疗对晚期患者更有利^[13-14]。常规的 MRI 对 NPC T 期的诊断表现良好,但由于传统 MRI 提供的肿瘤功能信息很少,淋巴结转移和远处转移难以准确识别,导致晚期 NPC 患者的预后效果不佳。功能性 MRI 方式已被证明在形态学变化出现之前,对检测微结构变化是有用的。DKI 技术在研究各种肿瘤的异质性和复杂性方面具有极大的优势性。WU 等^[15]发现鼻窦恶性病变相较于良性病变 K 值明显升高,这种差异表明了恶性实体病变的显微结构存在较高的复杂性。XU 等^[16]研究发现高 T 期 NPC 患者的 K 值显著高于低 T 期 NPC 患者,而高 N 期及高美国癌症联合委员会(AJCC)病理分期 NPC 患者的 D 值均显著低于低 N 期及低 AJCC 病理分期的 NPC 患者,K 值随着 NPC 患者 T 期的增加而增加,表明 DKI 衍生的参数与临床分期有较好的相关性,可能有助于 NPC 患者的治疗前分期和治疗分层,是一个潜在的预处理分期的成像标记。

2.2 DKI 预测 NPC 放化疗敏感性

调强放射治疗(IMRT)在初治 NPC 患者的 10 年总生存率已达到 75% 左右,但远处转移仍为晚期 NPC 患者最主要的治疗失败原因。目前多将化疗与标准放疗相结合来治疗局部晚期 NPC,化疗可通过根除放疗后的微转移使远处的疾病复发最小化,同时化疗可增加放疗的细胞毒性;诱导化疗是通过降低原发肿瘤的分级来促进放疗计划并改善局部疾病控制。但放化疗的疗效受到诸多因素的影响,如肿瘤特性及个体差异等,治疗前或治疗早期能准确地预测肿瘤的

放化疗敏感性显得十分重要,以此制订或及时调整治疗方案,进行个体化、精准化的治疗,或许能有效减少病灶局部的复发率和远处转移率。CHEN 等^[17]研究提出 DKI 的 D 值和 DWI 的表观扩散系数(ADC)值均可预测鼻咽癌化疗疗效,其中 D 值和 K 值优于 ADC 值,这表明 DKI 预测 NPC 的治疗反应方面可能比单指数 DWI 有更大的效用,但研究也发现应答组与无应答组之间的 K 值无显著差异。NPC 的治疗失败多由于 NPC 细胞对 X 射线丧失了敏感性,ZHENG 等^[18]研究结果表明,DKI 有潜力在形态学改变之前预测 NPC 异种植物的辐射敏感性,但 D 值和 K 值对 NPC 长期生存和复发风险的影响尚未阐明,还需设计合理的前瞻性临床试验进一步证实。DKI 技术参数对于放化疗的敏感性预测为 NPC 患者的治疗预后打开了更广阔的空间,为提高 NPC 患者生活质量发挥了重要作用。

2.3 DKI 预测 NPC 远处转移风险

在所有头颈癌中 NPC 具有最高的转移潜力。有 30% 的 NPC 患者预后较差,主要是由于远处转移所致^[19]。AI 等^[20]发表的 DWI 预测 NPC 远处转移文章中提到,相较于无远处转移的 NPC 患者,有远处转移的 NPC 患者原发性病灶体积、淋巴结体积、T 分期、N 分期及存在局部复发比例都较高,其中淋巴结体积在 MRI 预处理上是远处转移的唯一独立预测因子。DWI 显示有远处转移的 NPC 患者的 ADC 值较无远处转移者低,猜测 ADC 值较高的细胞可能会影响远处转移的发展。FUJIMI 等^[21]通过混合体系内不相干运动模型(IVIM)-DKI 扩散模型预测头颈部鳞状细胞癌患者的远处转移,经过单因素分析得出,有远处转移的患者与无远处转移的患者在 D 值和 K 值上存在显著差异,D 值的诊断准确度最高。此外,多变量分析显示,D 值是未来远处转移的独立预测因子。多项研究表明,DKI 技术或与其他技术相结合组成的模型在检测 NPC 的功能状态时所获得的参数可以作为诊断工具,用于检测未来可能发生远处转移的高危患者,并利用 D 值调整随访策略可以影响患者的生活质量,降低医疗成本。

2.4 DKI 对 NPC 晚期并发症的预测及评估

根治性治疗是 NPC 的首选标准治疗方法。定向放疗的局限性是对临近组织的损害,就 NPC 而言,颞叶不可避免地受到辐射场的影响。辐射致颞叶损伤分为急性、早期延迟和晚期延迟,可造成不同程度的神经认知功能损害,临床表现为从神经认知功能损害到神经行为损害症状,这通常是永久性的。WU 等^[22]通过检测放疗后颞叶白质和灰质的 DKI 参数得出,神

经认知能力下降患者的 K 值和 D 值要显著低于神经认知能力未下降者,且颞叶白质更容易发生微结构改变和损伤。DKI 是早期诊断神经认知功能障碍和放射性颞叶显微结构损伤的有效方法,且早期 K 值对迟发性神经认知能力下降有最好的预测效果。该研究也得出辐射剂量越多,对于神经认知的功能损害就越重。此研究提供了 1 个很好的思路,在不可逆的辐射损伤之前,可使用早期 DKI 标记物来调整治疗,以获得最佳的患者预后。LIYAN 等^[23]研究也得出 DKI 可以检测到 NPC 患者在颞叶坏死前出现的相对轻微的化疗诱导的脑异常的结论,在对 20 例颞叶坏死患者进行了长期随访分析后,发现所有 DKI 衍生参数中,平均扩散系数(MK)在放疗后 1 个月明显低于放疗前,为常规方法无法检测到提供了 1 种敏感的成像技术。

口干症也是 NPC 患者放疗的晚期常见并发症,可引起吞咽困难、龋齿,甚至睡眠障碍。腮腺对于 X 射线敏感,客观评估辐射引起的腮腺损伤和早期预测晚期口干程度,可以及时采取干预措施避免长期口干。MRI 是 1 个客观、无创和有效评估辐射诱导的腮腺损伤的工具。DKI 以 D、K 值检测放射治疗期间腮腺的显微结构变化,例如腺泡细胞的坏死、炎症细胞的浸润和间质的纤维化等。多个研究发现放射治疗后腮腺体积、偏度和峰度均下降。MARZI 等^[24]报道头颈癌患者放疗后腮腺萎缩 31%。ZHOU 等^[25]发现早期腮腺 SD(ADC 值的标准偏差)和 ADC 值的平均变化率可预测后期口干程度,这有助于早期干预以保留腮腺功能和避免长期口干。ZHOU 等^[26]另一篇文章提到,放疗后腮腺 D 值变化率与平均放疗剂量呈显著正相关。

3 小 结

综上所述,DKI 技术是鉴别肿瘤侵袭性、预测临床放化疗敏感性、远处转移风险及晚期并发症的有用工具。利用多种评估组织活力的功能参数,能够为 NPC 提供有价值的信息,增强了其评估治疗反应的能力,从而增加了临床信心,减少了假阳性。它使医生不再局限于病变的形态变化,检测临床治疗前后与生物变化相关的组织异质性,早期即可预知疗效,从而为患者制订更具有针对性的个体化治疗方案,获得更好的治疗效果并减少或改善晚期并发症的发生。

参考文献

- [1] LEE H M, OKUDA K S, GONZÁLEZ F E, et al. Current perspectives on nasopharyngeal carcinoma

- [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1164:11-34.
- [2] LAM W K J, CHAN J Y K. Recent advances in the management of nasopharyngeal carcinoma [J]. *F1000Res*, 2018, 2018:7.
- [3] WEI W I, SHAM J S. Nasopharyngeal carcinoma [J]. *Lancet*, 2005, 365(9476):2041-2054.
- [4] XU C, ZHANG L H, CHEN Y P, et al. Chemo-radiotherapy versus radiotherapy alone in stage II Nasopharyngeal carcinoma: a systemic review and meta-analysis of 2 138 patients [J]. *J Cancer*, 2017, 8(2):287-297.
- [5] JENSEN J H, HELPERN J A, RAMANI A, et al. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging [J]. *Magn Reson Med*, 2005, 53(6):1432-1440.
- [6] 母山, 鲁毅, 曾一真, 等. 扩散峰度成像对特发性全身性癫痫白质改变的研究 [J]. *放射学实践*, 2021, 36(3):334-339.
- [7] 谢生辉, 高阳, 李波, 等. 扩散峰度成像 (DKI) 技术在弥漫型胶质瘤分级及肿瘤增殖活度评估的研究价值 [J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39(10):1905-1909.
- [8] GORYAWALA M Z, HEROS D O, KOMOTAR R J, et al. Value of diffusion kurtosis imaging in assessing low-grade gliomas [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 48(6):1551-1558.
- [9] ZHAO Q, XIE T, FU C, et al. Differentiation between idiopathic granulomatous mastitis and invasive breast carcinoma, both presenting with non-mass enhancement without rim-enhanced masses: the value of whole-lesion histogram and texture analysis using apparent diffusion coefficient [J]. *Eur J Radiol*, 2020, 123:108782.
- [10] GRANATA V, FUSCO R, SETOLA S V, et al. Diffusion kurtosis imaging and conventional diffusion weighted imaging to assess electrochemotherapy response in locally advanced pancreatic cancer [J]. *Radiol Oncol*, 2019, 53(1):15-24.
- [11] MEYER H J, HÖHN A, SUROV A. Histogram analysis of ADC in rectal cancer: associations with different histopathological findings including expression of EGFR, Hif1-alpha, VEGF, p53, PD1, and KI-67. A preliminary study [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(26):18510-18517.
- [12] WANG M, PERUCHO J A U, CHAN Q, et al. Diffusion kurtosis imaging in the assessment of cervical carcinoma [J]. *Acad Radiol*, 2020, 27(5):e94-101.
- [13] ZHENG D, LAI G, CHEN Y, et al. Integrating dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and diffusion kurtosis imaging for neoadjuvant chemotherapy assessment of nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 48(5):1208-1216.
- [14] 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.
- [15] WU C J, WANG Q, LI H, et al. DWI-associated entire-tumor histogram analysis for the differentiation of low-grade prostate cancer from intermediate-high-grade prostate cancer [J]. *Abdom Imaging*, 2015, 40(8):3214-3221.
- [16] XU X Q, MA G, WANG Y J, et al. Histogram analysis of diffusion kurtosis imaging of nasopharyngeal carcinoma: correlation between quantitative parameters and clinical stage [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29):47230-47238.
- [17] CHEN Y, REN W, ZHENG D, et al. Diffusion kurtosis imaging predicts neoadjuvant chemotherapy responses within 4 days in advanced nasopharyngeal carcinoma patients [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(5):1354-1361.
- [18] ZHENG X, CHEN Y, ZHENG D, et al. Diffusion kurtosis imaging and tumour microstructure for monitoring response to radiotherapy in human nasopharyngeal carcinoma xenografts [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(5):548-555.
- [19] TOUMI N, ENNOURI S, CHARFEDDINE I, et al. Prognostic factors in metastatic nasopharyngeal carcinoma [J/OL]. *Braz J Otorhinolaryngol*. [2021-04-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32690385>.
- [20] AI Q Y, KING A D, LAW B K, et al. Diffusion-weighted imaging of nasopharyngeal carcinoma to predict distant metastases [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(2):1045-1051.
- [21] FUJIMA N, SAKASHITA T, HOMMA A, et al. Utility of a hybrid IVIM-DKI model to predict the development of distant (下转第 1229 页)

genetic variant of HIPK2 on the risk of severe radiation pneumonitis in lung cancer patients treated with radiation therapy[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1):9.

- [29] WEN J, LIU H, WANG L, et al. Potentially functional variants of ATG16L2 predict radiation pneumonitis and outcomes in patients with non-small cell lung cancer after definitive radiotherapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(5):660-675.
- [30] DU L, YU W, HUANG X, et al. GSTP1 Ile105Val polymorphism might be associated with the risk of radiation pneumonitis among lung cancer patients in Chinese population; a prospective study[J]. *J Cancer*, 2018, 9(4):726-735.
- [31] BUCKNELL N, HARDCASTLE N, JACKSON P, et al. Single-arm prospective interventional study assessing feasibility of using gallium-68 ventilation and perfusion PET/CT to avoid functional lung in patients with stage III non-small cell lung cancer[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(12):e042465.
- [32] WANG D, ZHU J, SUN J, et al. Functional and biologic metrics for predicting radiation pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy[J]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14(12):943-952.

- [33] XIAO L, YANG G, CHEN J, et al. Comparison of predictive powers of functional and anatomic dosimetric parameters for radiation-induced lung toxicity in locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(2):242-248.
- [34] MARKS L B, BENTZEN S M, DEASY J O, et al. Radiation dose-volume effects in the lung[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3 Suppl):S70-76.
- [35] JENKINS P, WATTS J. An improved model for predicting radiation pneumonitis incorporating clinical and dosimetric variables[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(4):1023-1029.
- [36] APPELT A L, VOGELIUS I R, FARR K P, et al. Towards individualized dose constraints: adjusting the QUANTEC radiation pneumonitis model for clinical risk factors[J]. *Acta Oncol*, 2013, 53(5):605-612.
- [37] DU L, MA N, DAI X, et al. Precise prediction of the radiation pneumonitis in lung cancer: an explorative preliminary mathematical model using genotype information[J]. *J Cancer*, 2020, 11(8):2329-2338.

(收稿日期:2021-11-12 修回日期:2021-12-18)

(上接第 1223 页)

metastasis in head and neck squamous cell carcinoma patients [J]. *Magn Reson Med Sci*, 2018, 17(1):21-27.

- [22] WU G, LUO S S, BALASUBRAMANIAN P S, et al. Early stage markers of late delayed neurocognitive decline using diffusion kurtosis imaging of temporal lobe in nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *J Cancer*, 2020, 11(20):6168-6177.
- [23] LIYAN L, SI W, QIAN W, et al. Diffusion kurtosis as an in vivo imaging marker of early radiation-induced changes in radiation-induced temporal lobe necrosis in nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Clin Neuroradiol*, 2018, 28(3):413-420.
- [24] MARZI S, FORINA C, MARUCCI L, et al.

Early radiation-induced changes evaluated by intravoxel incoherent motion in the major salivary glands[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41(4):974-982.

- [25] ZHOU N, GUO T, ZHENG H, et al. Apparent diffusion coefficient histogram analysis can evaluate radiation-induced parotid damage and predict late xerostomia degree in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41):70226-70238.
- [26] ZHOU N, CHEN W, PAN X, et al. Early evaluation of radiation-induced parotid damage with diffusion kurtosis imaging: a preliminary study [J]. *Acta Radiol*, 2018, 59(2):212-220.

(收稿日期:2021-11-06 修回日期:2021-12-28)