

超声造影对鼻咽癌放化疗疗效的预测研究

高泳, 卢露, 廖新红

(广西医科大学第一附属医院, 广西 南宁 530021)

摘要:目的 探讨鼻咽部超声造影预测鼻咽癌原发灶放化疗疗效的价值。方法 收集广西医科大学第一附属医院放疗科拟接受放化疗治疗的鼻咽癌患者共 20 例, 所有患者均经鼻内窥镜活检病理证实。于治疗前分别行鼻咽部超声造影和常规磁共振成像(MRI)扫描, 分别勾画肿瘤超声造影平均强化区、高增强区及低增强区, 获取超声造影时间-强度曲线(TIC)及相关定量参数; 于治疗结束 13 周时再次行常规 MRI 扫描。根据实体瘤疗效评价标准将患者分为 CR 组和非 CR 组, 采用成组设计 t 检验分析 CR 组与非 CR 组间肿瘤不同强化区域超声造影定量参数的差异性; 采用 Spearman 等级相关分析评价肿瘤不同强化区域超声造影定量参数与鼻咽癌治疗疗效的相关性。结果 超声造影定量参数中, CR 组与非 CR 组间肿瘤平均强化区、高增强区、低增强区的峰值强度(PI)、平均渡越时间(MTT)、衰减速率(Slope)值差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 其中 CR 组 PI、Slope 值均高于非 CR 组, 而 MTT 值低于非 CR 组。CR 组与非 CR 组间肿瘤高增强区的达峰时间(TTP)差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且 CR 组低于非 CR 组。肿瘤不同强化区域的 PI 值、Slope 均与治疗效果呈正相关, 而 TTP 均与治疗效果呈负相关; 平均强化区、低增强区的 MTT 与治疗效果呈负相关。鼻咽癌病灶超声造影 TIC 曲线主要表现为两型: I 型(速升-速降-缓降型)和 II 型(速升-速降-平台型)。CR 组中, 肿瘤平均强化区和高增强区 TIC 曲线均以 I 型为主; 非 CR 组中, 低增强区 TIC 曲线以 II 型为主。结论 鼻咽部超声造影定量参数可以较好预测鼻咽癌治疗的敏感性, 可为临床制定个体化治疗方案提供有用的影像学资料。

关键词: 鼻咽肿瘤; 超声造影; MRI; 放化疗; 定量参数

中图分类号: R739.63

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2020)03-0286-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.03.005

The contrast-enhanced ultrasound in predicting the therapeutic efficacy of radiotherapy and chemotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma

Gao Yong, Lu Lu, Liao Xinhong

(The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To explore the value of nasopharyngeal contrast-enhanced ultrasound(CEUS) in predicting the efficacy of radiotherapy and chemotherapy in treatment of primary lesions of nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** Twenty patients with nasopharyngeal carcinoma altogether planned to receive radiotherapy and chemotherapy were collected. All patients were confirmed by nasal endoscopic biopsy. Nasopharyngeal CEUS and conventional MRI scans were performed before treatment respectively, the average enhancement area, high enhancement area and low enhancement area of tumor CEUS were delineated respectively, and so the time-intensity curve (TIC) and related quantitative parameters of CEUS were obtained. Conventional MRI scans were performed again 13 weeks after the end of treatment. According to the criteria for evaluating the efficacy of solid tumors, the patients were divided into a CR group and a non-CR group. The difference of quantitative parameters of CEUS in different tumor enhancement area between CR group and non-CR group was analyzed by group design t -test analysis. The correlation between quantitative parameters of CEUS

基金项目: 广西自然科学基金项目(2017GXNSFBA198079); 广西壮族自治区中青年教师基础能力提升项目(2017KY0119)

第一作者简介: 高泳(1980-), 女, 博士, 副主任医师, 研究方向: 腹部及浅表器官的超声诊断, E-mail: 21412066@qq.com

通讯作者简介: 廖新红(1968-), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向: 腹部及浅表器官的超声诊断, E-mail: yonggaogx@163.com

in different tumor enhancement areas and therapeutic efficacy of nasopharyngeal carcinoma was evaluated by Spearman rank correlation analysis. **Results** Among the quantitative parameters of CEUS, the peak intensity (PI), mean transit time (MTT) and Slope values of mean enhancement area, high enhancement area and low enhancement area of tumors between CR group and non-CR group were statistically different ($P < 0.05$). The PI and Slope values of CR group were all higher than those of non-CR group, while MTT value was lower than that of non-CR group. There was significant difference at time to peak (TTP) in high enhancement area of tumors between CR group and non-CR group ($P < 0.05$), furthermore, the TTP in CR group was lower than that in non-CR group. PI and Slope values in different enhancement areas of tumors were positively correlated with the therapeutic efficacy, while TTP was all negatively correlated with the therapeutic efficacy. MTT in average enhancement area and low enhancement area was negatively correlated with the therapeutic efficacy. TIC curves of nasopharyngeal carcinoma lesions mainly showed two types on CEUS: type I (fast-increase and fast-decrease and slow-decrease type) and type II (fast-increase and fast-decrease and platform type). In CR group, the TIC curves of average enhancement area and high enhancement area were mainly type I, while in non-CR group, the TIC curves of low enhancement area were mainly type II. **Conclusion** Quantitative parameters of nasopharyngeal CEUS can better predict the sensitivity of NPC treatment, and provide useful imaging data for clinically drafting of individualized treatment.

Key words: nasopharyngeal neoplasms; contrast-enhanced ultrasound; MRI; radiotherapy and chemotherapy; quantitative parameters

鼻咽癌是我国南部最常见的头颈部恶性肿瘤之一,其首选治疗方法为放射治疗或同步放化疗,导致治疗失败及患者死亡的主要原因是肿瘤局部残存或复发^[1]。放射治疗的疗效受多种因素影响,如个体差异、肿瘤情况、治疗方案等,其中决定放疗疗效及患者预后的重要因素之一是瘤体对放疗的敏感性,这与肿瘤内血供情况及氧含量密切相关。磁共振成像(MRI)是目前鼻咽癌诊断、疗效及预后评估首选的影像学方法^[2],但是 MRI 操作时间较长,尤其是多参数 MRI 序列扫描对设备要求以及费用相对较高。超声造影时间-强度曲线(time-signal intensity curve, TIC)可以通过量化方式反映组织血流特点,超声造影定量参数如峰值强度(peak intensity, PI)、达峰时间(time to peak, TTP)、平均渡越时间(mean transit time, MTT)、衰减速率(Slope)等可客观、准确地反映组织中血流灌注改变情况^[3],并间接显示缺血、乏氧情况,因此可应用于肝癌、肾癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤的疗效评估与预测^[4]。但是,超声造影在预测鼻咽癌原发灶疗效方面的应用目前仍少见报道。本研究拟在治疗前对鼻咽癌患者进行超声造影,探讨超声造影定量参数预测患者治疗效果的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 5 月—2018 年 12 月于广西医科大学第一附属医院放疗科拟接受治疗的鼻咽癌初诊患者 20 例,纳入标准为:①经病理确诊为鼻咽癌的患者;②患者尚未接受任何治疗;③患者于治疗开始前进行超声造影及 MR 检查,于治疗结束 13 周时再

次行 MRI 检查;④无 MRI 及增强扫描禁忌证(包括超声造影剂和 MRI 造影剂过敏史等)。排除标准:①未能完成全部诱导化疗+同步放化疗治疗的患者;②未能按时于治疗开始前行超声造影及 MRI 检查,未能按时于治疗结束后 13 周行 MRI 扫描的患者。本研究遵循人体伦理委员会制定的伦理学标准,且检查前及治疗前均与患者签署知情同意书。

1.2 超声检查方法 超声仪器使用东芝 Aplio 500 彩色多普勒超声诊断仪,凸阵探头,频率 3.5~5.0 MHz。患者取仰卧位,头部偏向检查部位的右侧,并略向后仰,探头置于耳后乳突与下颌骨下颌支之间,嘱患者吞口水以确定鼻咽部气线的位置,在纵切面上行扇形扫查。发现肿块时,常规记录肿块二维及彩色多普勒超声信息(如肿块位置、大小、边界、内部回声及血供情况等),未发现肿块时注意通过两侧对比观察黏膜有无增厚。确定可疑病灶区后探头置于最佳显示的纵切面,启动造影模式,选用低机械指数 0.07。经肘静脉团注入超声造影剂 SonoVue 1.0 ml,并用 5 ml 生理盐水冲管。记录造影动态过程不少于 3 min,存储于硬盘中待分析。

1.3 MRI 检查方法 MRI 检查均在 GE 1.5T 超导型磁共振成像仪上进行。采用 8 通道头颈联合线圈。扫描范围为鞍上池至胸锁关节水平,包括颅底、鼻咽部及咽后组淋巴结。患者取仰卧位,头先进,嘱患者保持平静呼吸,尽量不要做吞咽动作。MRI 扫描序列包括:①横轴位 T1 加权像;②横轴位 T2 加权像;③横轴位及冠状位 STIR-T2W;④横轴位 DWI 序列;⑤横轴

位动态增强 T1W;⑥横轴位、矢状位、冠状位增强 T1 加权序列。

1.4 数据测量及图像处理 由两名高年资超声诊断医师(均有从事超声造影诊断 5 年以上经验)在不了解任何患者临床资料的情况下,参考二维及造影增强图像,避开坏死、囊变或出血区域,勾画出肿瘤整体面积感兴趣区(ROI)作为肿瘤平均强化区,在增强最明显和最不明显处分别选取 ROI 作为肿瘤高增强区及低增强区,医师意见不统一时经共同协商达成一致。由仪器自带分析软件得出不同区域 ROI 的 TIC 曲线,根据曲线走势将 TIC 曲线分为 I、II、III 三型^[5]: I 型(速升-速降-缓降型); II 型(速升-速降-平台型); III 型(速升-平台型)。同时,分别获取 ROI 的定量参数,包括 PI、TTP、MTT、Slope。由两名高年资 MR 影像诊断医师(均有从事磁共振成像诊断 10 年以上经验)在不了解任何患者临床资料的情况下进行计算及测量,意见不统一时经共同协商达成一致,分别于患者接受治疗前及治疗结束后 13 周时行 MR 扫描。

1.5 治疗方案及疗效评估 诱导化疗采用 TP 方案 2 周期,具体用药:多西他赛 75 mg/m²,顺铂 80 mg/m²,21 d 为 1 周期。诱导化疗结束 14 d 后行调强适形放射治疗,单次剂量 2.24 Gy,每周 5 次,共 32 次,总剂量为 71.68 Gy。同期化疗采用 PF 方案 2 周期,具体用药:第 1 d 顺铂 80mg/m²,第 1~4 d 氟尿嘧啶 600 mg/m²/d。按公式计算肿瘤消退率:肿瘤消退率=(放疗前直径总和-放疗中直径总和)/放疗前直径总和×100%。疗效评估参考实体瘤疗效评价标准 RECIST 1.1^[6],将肿瘤分为两组:①完全缓解(CR)组,所有病灶消失,肿瘤消退率达 100%;②非完全缓解(CR)组,其中包括 PR 组(肿瘤部分好转,肿瘤消退率达 30%以上)及 SD 组(肿瘤消退率低于 30%或肿瘤体积不缩小反而增大)。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件对所有数据进行统计学分析。采用成组设计 *t* 检验分析 CR 组与非 CR 组间肿瘤平均强化区、高增强区、低增强区超声造影定量参数有无差异;采用 Spearman 等级相关分

析分别评价肿瘤平均强化区、高增强区、低增强区超声造影定量参数与鼻咽癌治疗疗效的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 20 例鼻咽癌患者,其中男 16 例,女 4 例,年龄 32~62 岁,平均(45.8±9.6)岁。肿瘤分期参照 UICC AJCC 第七版鼻咽癌分期标准^[7],其中 T2 期 2 例,T3 期 15 例,T4 期 3 例。

2.2 不同强化区域的超声造影 TIC 曲线 鼻咽癌病灶超声造影 TIC 曲线主要表现为两型:I 型(速升-速降-缓降型)和 II 型(速升-速降-平台型)。同一鼻咽癌病灶,不同强化区域 ROI 的 TIC 曲线类型不一定相同,其走势分型具体见表 1。CR 组有 8 例,非 CR 组有 12 例。CR 组中,肿瘤平均强化区和高增强区 TIC 曲线以 I 型为主;非 CR 组中,低增强区 TIC 曲线以 II 型为主。

表 1 两组不同强化区域的超声造影 TIC 曲线分型

分型	CR 组			非 CR 组		
	平均强化区	高增强区	低增强区	平均强化区	高增强区	低增强区
I 型	7	7	3	8	5	1
II 型	1	1	5	4	7	11

2.3 CR 组与非 CR 组间肿瘤平均强化区、高增强区、低增强区超声造影定量参数的差异性 鼻咽癌患者 CR 组与非 CR 组不同强化区域的平均超声造影定量参数结果具体见表 2。采用 *t* 检验对比分析 CR 组与非 CR 组间肿瘤平均强化区、高增强区、低增强区超声造影定量参数间的差异,结果见图 1。CR 组与非 CR 组间肿瘤平均强化区、高增强区、低增强区的 PI、MTT、Slope 值差异均具有统计学意义($P < 0.05$),CR 组肿瘤平均强化区、高增强区、低增强区的 PI、Slope 值高于非 CR 组,而 MTT 值低于非 CR 组。CR 组与非 CR 组间肿瘤高增强区的 TTP 值差异具有统计学意义($P < 0.05$),且 CR 组低于非 CR 组。

表 2 肿瘤不同强化区域平均超声造影定量参数值

参数	CR 组			非 CR 组		
	平均强化区	高增强区	低增强区	平均强化区	高增强区	低增强区
PI	56.06±55.69	74.95±79.46	16.37±16.06	4.82±2.90	8.18±7.50	1.34±1.55
TTP	3.13±1.37	3.22±1.09	3.38±1.68	7.09±2.93	7.60±3.87	6.92±1.92
MTT	13.90±4.98	14.27±4.74	15.10±7.58	24.82±14.55	22.10±9.98	35.75±25.79
Slope	23.53±13.77	28.16±18.39	7.06±6.06	1.03±0.65	2.14±1.92	0.31±0.34

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

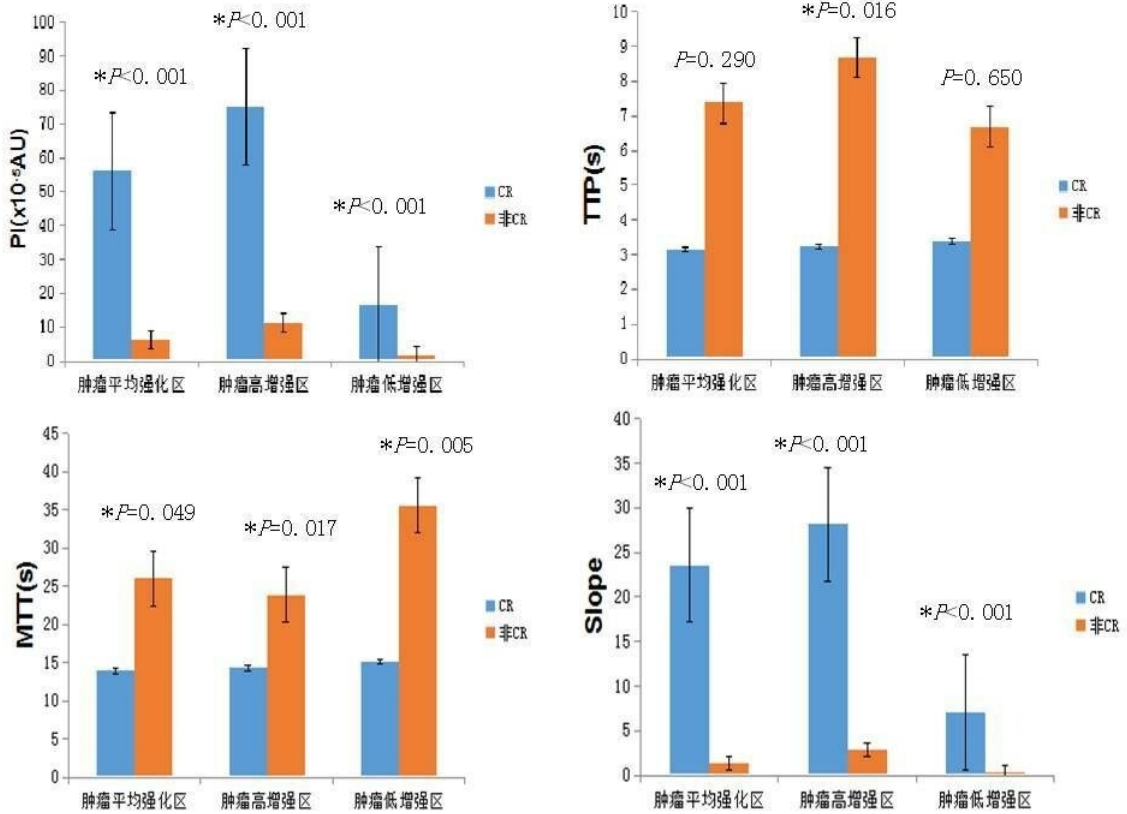


图 1 CR 组与非 CR 组间肿瘤不同 ROI 区域超声造影定量参数对比分析

2.4 超声造影定量参数与疗效的相关性 治疗结束 13 周时,鼻咽癌患者不同强化区域的超声造影定量参数与疗效(CR 组与非 CR 组)相关性分析结果具体见表 3。平均强化区、高增强区、低增强区的 PI 值、Slope 分别与治疗效果呈正相关,而 TTP 值均与治疗效果呈负相关;平均强化区、低增强区的 MTT 值与治疗效果呈负相关。

表 3 不同强化区域的超声造影定量参数与疗效相关性分析

参数	肿瘤平均强化区		肿瘤高增强区		肿瘤低增强区	
	r	P	r	P	r	P
PI	0.850	<0.001	0.764	<0.001	0.798	<0.001
TTP	-0.761	<0.001	-0.727	<0.001	-0.709	<0.001
MTT	-0.549	0.012	-0.337	0.147	-0.496	0.026
Slope	0.852	<0.001	0.833	<0.001	0.839	<0.001

3 讨论

肿瘤放化疗的疗效会受到诸多因素的影响,如肿瘤体积、分期,瘤体对放射线的敏感性,治疗方案的选择等。有研究表明,瘤体对放射线的敏感性是决定瘤体疗效的重要因素之一^[8]。超声造影是一种无创、可重复性强且准确度高的功能成像方法,其定量参数可

客观、准确地反映组织中血流灌注的改变。已有文献报道^[9],应用超声造影参数,可定量评估肿瘤放化疗、射频消融或靶向药物治疗后瘤体内微循环灌注的改变,如肝癌、前列腺癌、转移性肾癌等。但超声造影在评估鼻咽癌放化疗疗效方面的应用报道少见,因此,本研究对比分析不同疗效组超声造影定量参数的差异,探讨造影定量参数与鼻咽癌治疗效果的相关性。

本研究结果中,CR 组与非 CR 组间肿瘤平均强化区、高增强区、低增强区的 PI 值差异具有统计学意义,且 CR 组肿瘤不同 ROI 区域的 PI 值均高于非 CR 组,其与治疗效果呈正相关。这是因为强化越明显,说明该瘤体内新生血管越多,血管的渗透性和灌注程度越高^[10]。同时,强化愈显著即微血管更丰富的恶性肿瘤其细胞氧含量更高,对放射线和化疗药物具有更强的摄取能力。

本研究结果显示,CR 组与非 CR 组间肿瘤不同 ROI 区域的 MTT、Slope 值差异均具有统计学意义,CR 组 Slope 高于非 CR 组,而 MTT 值低于非 CR 组。肿瘤不同 ROI 区域的 Slope 与治疗效果呈正相关,平均强化区、低增强区的 MTT 值与治疗效果呈负相关,肿瘤不同 ROI 区域的 TTP 值与治疗效果呈负相关。在恶性肿瘤中,微血管密度较高的区域,新生成的血管内皮细胞间隙较大,基底膜通透性大,血管通透性强,

因此造影表现为 Slope 较高,而 MTT 值较低。肿瘤不同 ROI 区域的 TTP 值与治疗效果呈负相关,TTP 越短,代表肿瘤越早期强化并迅速达到峰值,说明在高通透性的区域,治疗药物能够更好地被吸收^[10]。因此,TTP 越短,肿瘤早期强化越明显者,其治疗效果越好;反之,疗效较差。有研究表明^[11-12],肿瘤内高增强区域主要是由大量癌细胞堆积组成,微血管密集,血管通透性较好,氧合程度较高,因此对放射线和化疗药物更敏感。低增强区域则多为纤维组织以及散在的一些癌细胞组成,新生血管稀少,血供不足会导致肿瘤细胞慢性缺氧,癌细胞容易对治疗产生抗拒,导致治疗效果不佳。本研究结果中,肿瘤高增强区 CR 组的 PI、Slope 均高于非 CR 组,PI、Slope 与治疗效果呈正相关,而 TTP、MTT 均低于非 CR 组,TTP 值与治疗效果呈负相关。这表明对于治疗敏感者,癌细胞大量聚集的区域,微血管更丰富,造影表现为 PI 值更高,新生血管的通透性更好,造影表现为 Slope 更高,而 TTP、MTT 值更低,因此 CR 组高增强区域的 TIC 曲线绝大多数表现为 I 型。同时,血管通透性更高,氧合程度更高,对放射线和化疗药物更敏感,因此高增强区 PI 值、Slope 更高者或 TTP 值更低者,其疗效更好。由此可见,鼻咽癌超声造影参数的差异可反映肿瘤灌注与细胞密度的不同,从而反应肿瘤氧合程度的不同,进一步推测治疗的敏感性。

本研究的不足之处在于病例数较少,未能根据鼻咽癌不同病理类型或临床分期进行分组,下一步将继续扩大样本量,同时继续随访,在治疗前、治疗后随访的不同时期均进行超声造影及 MRI 检查,对超声造影灌注模式和定量分析参数等在鼻咽癌诊断、分期、疗效及预后等方面进行更深入的研究。

鼻咽部超声造影定量参数可无创性的评估鼻咽癌原发肿瘤内部微血管以及氧合情况,可对鼻咽癌治疗的敏感性进行预测,从而为临床个体化治疗方案的制定提供非常有用的影像学资料。

参考文献:

- [1] 王刘倩,邓安春,赵力,等. 乏氧诱导因子-1 α 基因多态性分析与难治性鼻咽癌复发、转移的研究进展[J]. 解放军医药杂志,2018,30(7):114-116.
- [2] 夏文艳. MRI 动态增强技术在鼻咽癌放疗后的应用[J]. 影像研究与医学应用,2018,2(23):87-88.
- [3] 杜阳春,王小燕,郑红雨,等. 超微血管成像对颈动脉斑块内新生血管评价及危险因素分析[J]. 右江民族医学院学报,2019,41(3):260-263.
- [4] 吴明晓,李晨,陈秀华,等. 超声造影评估老年人三阴性乳腺癌新辅助化疗疗效的应用价值[J]. 中华老年医学杂志,2019,38(7):787-791.
- [5] 张琦,钱立庭,董江宁,等. IVIM-DWI 与 DCE-MRI 定量参数在鼻咽癌近期疗效预测中的应用研究[J]. 临床放射学杂志,2019,38(3):426-430.
- [6] 许慧芹,张临泉,王斌,等. 表观弥散系数预测局部晚期鼻咽癌对含多西他赛新辅助化疗敏感性的价值[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(10):1557-1560.
- [7] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual[M]. 7th ed. New York: Springer,2009.
- [8] 肖渤瀚,叶兆祥. 功能 MRI 预测鼻咽癌放疗敏感性的研究进展[J]. 国际医学放射学杂志,2018,41(6):696-699.
- [9] 梅丽丽,聂磊,曾书娥. 超声造影时间-强度曲线在肝脏恶性肿瘤射频消融中的应用价值[J]. 中华诊断学电子杂志,2018,6(4):226-231.
- [10] Aqrawal S, Awasrhi R, Singh A, et al. An exploratory study into the role of dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI metrics as predictors of response in head and neck cancers[J]. Clin Radiol,2012,67(9):e1-5.
- [11] Zheng D, Chen Y, Liu X, et al. Early Response to Chemoradiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma Treatment: Value of Dynamic Contrast-Enhanced 3.0 T MRI [J]. J Magn Reson Imaging,2015,41(6):1528-1540.
- [12] 陈薪伊,李琳,罗德红,等. DCE-MRI 定量参数预测和监测喉癌及下咽癌同步放化疗疗效的价值[J]. 医学影像学杂志,2019,29(5):739-743.

收稿日期:2020-04-15;修订日期:2020-04-18