

超声造影定量分析在宫颈癌化疗疗效评估中的应用

吴海玲,郑秀兰,娄 阁,王玲玲,程 文
(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘 要: [目的] 探讨超声造影时间—强度曲线(TIC)在评估宫颈癌新辅助化疗疗效中的价值。[方法] 对 40 例行新辅助化疗宫颈癌患者于化疗前和化疗 2 个疗程后采用超声造影和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查测量肿物最大径,以病理结果为金标准比较两种影像学方法测量的精确性。观察造影剂灌注情况,应用时间—强度曲线分析病变造影剂的到达时间(AT)、达峰时间(TTP)以及峰值强度(PI),比较化疗前后各参数的变化。[结果] ①超声造影与 MRI 测量精确性未见明显差异 ($P>0.05$)。②化疗有效组 32 例患者肿物明显缩小, TIC 显示 TTP 较化疗前明显延长($P<0.05$), PI 下降($P<0.05$); 化疗无效组 8 例患者肿物缩小不明显, TTP 与化疗前比较未见明显变化($P>0.05$), PI 有所增高, 但无统计学差异($P>0.05$)。两组患者的 AT 均较化疗前延长, 但无统计学差异($P>0.05$)。[结论] 超声造影可作为肿物测量方法之一, 时间—强度曲线参数可客观反映化疗前后宫颈肿物的血流灌注变化情况, 有助于新辅助化疗疗效评估。

关键词: 超声造影; 时间—强度曲线; 宫颈肿瘤; 新辅助化疗

中图分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2015)05-0435-04

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.05.A018

Application of Contrast-enhanced Ultrasound Quantitative Analysis in Assessing Efficacy of Chemotherapy in Cervical Cancer

WU Hai-ling, ZHENG Xiu-lan, LOU Ge, et al.

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the value of time-intensity curves(TIC) of contrast-enhanced ultrasound(CEUS) in assessing the efficacy of neoadjuvant chemotherapy(NACT) for cervical cancer. [Methods] CEUS and magnetic resonance imaging(MRI) were performed before and after two courses of NACT in 40 patients with cervical cancer. Maximum diameters of the tumors were measured, and data obtained by both imaging methods were compared with pathological result as the gold standard. The accuracy of CEUS and MRI was compared. The perfusion mode of the lesions was observed, and the time -intensity curve (TIC) to get arriving time (AT), time to pick (TTP) and peak intensity(PI) of contrast agent were analyzed. The difference of TIC parameters before and after NACT was compared. [Results] ① No significant difference was found between the measurement results of two imaging methods($P>0.05$). ② There are 32 cases with response to chemotherapy, which volume dramatically decreased, TTP of lesions dramatically prolonged ($P<0.05$), PI decreased ($P<0.05$) compared with before chemotherapy. Eight cases without response to chemotherapy, which volume did not change significantly, TTP of lesions did not change significantly ($P>0.05$), PI increased with no significant difference($P>0.05$) after chemotherapy; while AT prolonged compared with before NACT, but no significantly difference ($P>0.05$). [Conclusion] CEUS can be used as a method to measure the lesion of cervical cancer, TIC parameters can objectively reflect the perfusion mode changes of the lesion before and after NACT, which benefit for assessing the response of NACT.

Key words: contrast-enhanced ultrasound; time-intensity; cervical cancer; neoadjuvant chemotherapy

近年来宫颈癌发病率逐年增高, 并呈年轻化趋

势。近年来新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)已引起临床的广泛关注^[1]。目前临床亟待解决的问题是如何准确对宫颈癌新辅助化疗疗效进

收稿日期: 2014-10-24; 修回日期: 2014-11-27
通讯作者: 郑秀兰, E-mail: 13804602496@139.com

行评估。本研究主要应用超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)与MRI对比分析化疗前、后宫颈肿物大小的变化及时间—强度曲线(time-intensity, TIC)参数分析化疗前后造影剂灌注差异,探讨CEUS在宫颈癌NACT疗效评估中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究收集2012年10月至2014年1月我院收治的宫颈癌患者40例,年龄28~65岁,平均年龄 45.1 ± 8.6 岁,其中26例(26/40,65%)未绝经,14例(14/40,35%)为绝经患者,病史1~4个月,主要以接触性阴道出血或绝经后不规则阴道流血、流液就诊。所有患者均经病理证实为宫颈癌,其中鳞癌36例,腺癌4例,以往均未接受过任何治疗。FIGO分期:Ib1期4例,Ib2期8例,IIa1期11例,IIa2期14例,IIb期3例。NACT入组条件:①低分化Ib1期宫颈癌;②Ib2期及直径 $>4\text{cm}$ 的IIa期者;③局部晚期宫颈癌。化疗前及2个疗程化疗结束后行CEUS和MRI检查。CEUS和NACT给药时所有患者状态良好,无化疗禁忌证和CEUS禁忌证等,获得患者及家属的知情同意,并签署同意书。

所有患者采用TP方案(紫杉醇+奈达铂)静脉滴注化疗,化疗间隔21d。紫杉醇用药前进行预处理,滴注前12h、6h分别口服地塞米松7.5mg,前30min口服苯海拉明50mg、地塞米松10mg肌肉注射。紫杉醇(总量 $135 \sim 175\text{mg/m}^2$)第1日30mg加入0.9%氯化钠溶液100ml中尝试静脉滴注30min,患者未见过敏反应,将剩余紫杉醇加入0.9%氯化钠溶液500ml中静脉滴注2.5h,用药期间严密监测生命体征;第2日奈达铂($75 \sim 80\text{mg/m}^2$)加入0.9%氯化钠溶液1000ml中静脉滴注。

1.2 仪器及方法

超声造影采用西门子彩色多普勒诊断仪,型号Sequoia512,具有实时对比脉冲序列(contrast pulse-sequences, CPS)造影成像技术,机械指数0.15,腹部低频探头4C1-S,频率2.0~4.5MHz。造影剂采用声诺维(SonoVue)瓶装冻干粉剂,使用方法见说明书。患者适度充盈膀胱后仰卧于检查床上,经腹部及阴式常规超声检查观察宫颈部肿物的大小、血供情况

及与邻近组织的关系;选取最佳切面后固定探头,切换至CPS造影模式,行经腹超声造影扫查,尽可能使整个肿块置于图像中央,经肘静脉快速团注2.4ml造影剂,随后以5ml生理盐水冲管,注入造影剂的同时开始计时,保持探头固定不动,实时观察病灶的血流灌注变化约5min,并存储全部动态造影过程,纵横切面各行1次CEUS检查。

1.3 超声造影图像分析

回放存储的超声造影资料,由2名经验丰富的CEUS医生共同进行图像分析,选择最大切面后测量肿瘤最大径。选取感兴趣区(ROI),利用仪器内置软件进行TIC分析,得到病灶的造影剂到达时间(arrival time, AT)、达峰时间(time to peak, TTP)及峰值强度(peak intensity, PI)。ROI尽量选择肿块增强较明显处,避开肿块内的大血管和坏死区域。

1.4 疗效评定

所有患者完成2个周期化疗后的第2周由2名经验丰富的妇科医生通过妇检、CEUS及MRI检查结果综合评价化疗疗效。采用实体瘤疗效评价标准(RECIST)进行评定^[2]:病灶消失为完全缓解(CR),病灶长径缩小 $\geq 30\%$ 为部分缓解(PR),病灶长径缩小但未达PR或有增加但未达PD为疾病稳定(SD),病灶长径增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶为疾病进展(PD)。CR和PR为化疗有效,SD和PD为化疗无效。

1.5 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对t检验和单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CEUS表现

化疗前宫颈癌超声造影表现为增强早期病变早于周围正常子宫肌层呈快速均匀或不均匀增强(Figure 1),增强晚期早于或同步于正常肌层退出,化疗后宫颈部肿物超声造影表现为不均匀弱增强(Figure 2)。

2.2 化疗前后肿瘤最大径变化

40例患者中化疗有效32例(CR 3例,PR 29例),总有效率为80.0%(32/40),完全缓解率为7.5%(3/40);化疗无效8例(SD 6例,PD 2例)。化疗前后

CEUS 和 MRI 测量肿瘤最大径分别为 $45.06 \pm 10.79\text{mm}$ 、 $25.41 \pm 6.14\text{mm}$ 和 $46.19 \pm 11.02\text{mm}$ 、 $24.78 \pm 6.28\text{mm}$ ，两种影像学方法均证实有效组肿瘤较化疗前明显缩小(P 均 < 0.05)；化疗后超声造影测量肿瘤最大径为 $25.41 \pm 6.14\text{mm}$ ，MRI 测量为 $24.78 \pm 6.28\text{mm}$ ，手术病理标本测量为 $24.38 \pm 6.19\text{mm}$ ，三种方法测量结果无统计学差异($P=0.799$)。

2.3 化疗前后时间—强度曲线变化

化疗前时间—强度曲线形态表现为增强早期快速上升，增强晚期快速或平缓下降，曲线呈“快进快出”或“快进慢出”的灌注形式(Figure 3)，化疗后时间—强度曲线的上升支速率变慢、强度变低(Figure 4)。将化疗前后 TIC 参数进行比较，有效组化疗前 TTP 值为 $17.62 \pm 1.19\text{s}$ ，化疗后为 $20.08 \pm 1.31\text{s}$ ，较化疗前明显延长($P < 0.05$)；化疗前 PI 值为 $28.57 \pm 2.21\text{dB}$ ，化疗后为 $26.74 \pm 2.27\text{dB}$ ，较化疗前降低($P < 0.05$)；化疗无效组 8 例患者化疗前 TTP 值为 $17.15 \pm 0.87\text{s}$ ，化疗后为 $16.62 \pm 0.74\text{s}$ ，与化疗前比较未见明显变化 ($P > 0.05$)；PI 化疗前为 $27.95 \pm 1.25\text{dB}$ ，化疗后为 $28.88 \pm 0.87\text{dB}$ ($P > 0.05$)，有效组与无效组化疗前后的 AT 值分别为 $10.44 \pm 1.17\text{s}$ 、 $11.77 \pm 1.52\text{s}$ 和 $11.20 \pm 1.47\text{s}$ 、 $12.25 \pm 1.51\text{s}$ ，均较化疗前延长，但均无统计学差异 ($P > 0.05$) (Table 1)。

3 讨论

近年来 NACT 在临床中应用广泛，已成为宫颈癌重要治疗手段之一，在手术或放疗前辅以一定疗程的化疗可缩小肿瘤体积^[3]，降低临床分期，使部分不能手术的患者获得手术机会。Li 等^[4]研究表明，宫颈癌患者对 NACT 的反应是一个独立的预后因素，因此评价 NACT 的疗效至关重要。目前临床上主



Figure 1 CEUS features of cervical cancer lesion enhanced significantly before chemotherapy

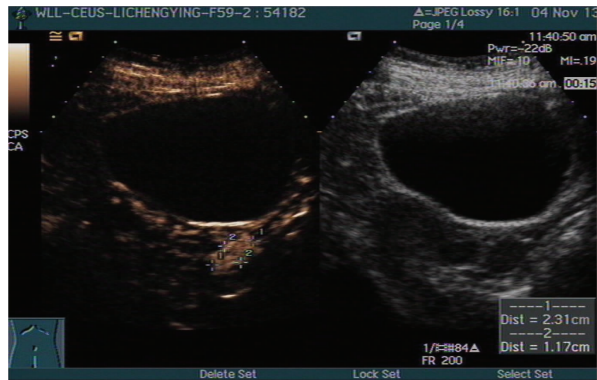


Figure 2 CEUS features of enhanced strength of the lesion becomes weak in cervical cancer after chemotherapy

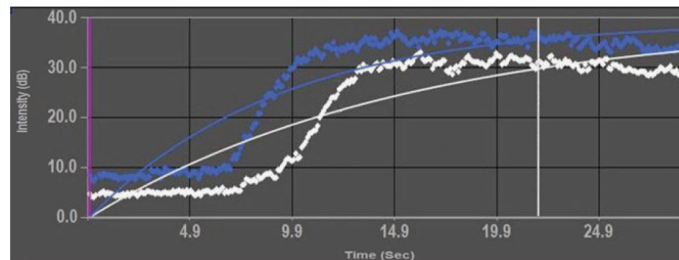


Figure 3 TIC of the lesion before chemotherapy(blue line represents the lesion,white line represents the myometrium)

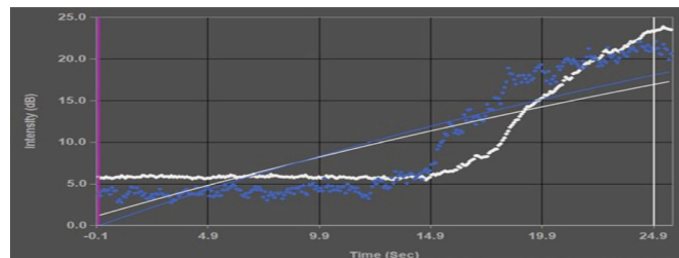


Figure 4 TIC of the lesion after chemotherapy

Table 1 Change of the parameters of TIC after NACT

Group	Before NACT	After NACT	P value
Response group(n=32)			
AT(s)	10.44±1.17	11.77±1.52	>0.05
TTP(s)	17.62±1.19	20.08±1.31	<0.05
PI(dB)	28.57±2.21	26.74±2.27	<0.05
Non-response group(n=8)			
AT(s)	11.20±1.47	12.25±1.51	>0.05
TTP(s)	17.15±0.87	16.62±0.74	>0.05
PI(dB)	27.95±1.25	28.88±0.87	>0.05

要通过 MRI 观察化疗前后肿物大小及信号的变化来评价宫颈癌 NACT 疗效,但 MRI 禁忌证相对较多,不能对安装心脏起搏器、人工瓣膜、体内金属植入等患者进行检查;化疗后可引起肿瘤周围组织炎性水肿及纤维化,从而容易导致 MRI 对肿物过高估计。有研究报道可根据化疗前后肿物内血流的变化情况评价肿瘤对化疗的反应,化疗后肿瘤组织的血流灌注量减少或消失为化疗有效的重要指标^[5,6]。

CEUS 作为近年超声诊断学的新兴技术,所用的造影剂及相关造影技术可反映病变组织的血流灌注特征,造影剂微泡到达病变组织的数量及进出的速度(即时间—速度曲线)可反映组织的微循环灌注状态^[7],可用于化疗前、后肿块内血流灌注参数的测量,如化疗后病灶的 AT 或 TTP 延长,PI 下降常常为化疗有效的表现,可继续化疗或指导术后化疗;相反,如果化疗后宫颈病灶内微循环未见明显变化或有所增加则表明化疗无效,应及时调整治疗方案。

本研究中 32 例患者化疗有效,肿物较化疗前明显缩小,其中 29 例行广泛性子官切除+盆腔淋巴结清扫术,3 例卵巢未受侵的年轻患者行卵巢移位术治疗,将 CEUS 及 MRI 测量结果与术后病理结果进行比较,结果显示两种影像学方法的测量结果无明显差异,说明 CEUS 也可作为测量肿物大小的影像学方法之一。

本研究通过时间—强度曲线上 AT、TTP 及 PI 相关参数定量分析了新辅助化疗前后宫颈肿块的血流灌注变化,所有患者病灶的 AT 均较化疗前有所延长,但变化不明显;化疗有效患者的 TTP 较化疗前明显延长,与张新玲等^[8]的研究结果一致;PI 较化疗前明显降低,表明化疗后肿瘤内的血流灌注量较化疗前明显减少。分析其原因可能为宫颈癌属富血供肿瘤,化疗前宫颈癌的新生血管较丰富,新生血管

间大量的动静脉瘘交通支使血流阻力指数降低,造影时表现为造影剂灌注速度明显加快,且灌注量明显增加;而化疗药物可抑制肿瘤新生血管的生成,使肿瘤内的血管密度下降;同时化疗药可引起肿瘤内的小血管内膜炎,导致血管狭窄,血流阻力增加,造影时表现为造影剂灌注速度明显减慢,灌注时间延长,血流灌注量明显减少。化疗无效者的 TTP 变化不明显或有所降低,而 PI 较化疗前略有升高,可能由于肿瘤对化疗药物不敏感,化疗后肿瘤内的新生血管未受到明显破坏,CEUS 时表现为血流灌注速度及灌注量变化不明显。

综上所述,CEUS 不仅可像 MRI 一样直接观察化疗前后宫颈部肿物大小的变化,还可通过时间—强度曲线定量分析反映化疗前后病灶微循环的改变、肿瘤血管的形态学改变及血流动力学变化情况,在宫颈癌新辅助化疗效果的评估中有着重要的应用价值。

参考文献:

- [1] Yu H, Wu N. Research advance in neoadjuvant chemotherapy before early stages cervical cancer surgery[J]. Medical Recapitulate, 2014, 20(4): 645-649. [余辉, 吴楠. 早期宫颈癌术前新辅助化疗研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(4): 645-649.]
- [2] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors; revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [3] He L, Wu L, Su G, et al. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in different histological types of cervical cancer [J]. Gynecol Oncol, 2014, 134(2): 419-425.
- [4] Li R, Lu ST, Si JG, et al. Prognostic value of responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery for patients with stage I B2/II A2 cervical cancer [J]. Gynecol Oncol, 2013, 128(3): 524-529.
- [5] Lassau N, Chami L, Benatsou B, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US) with quantification of tumor perfusion; a new diagnostic tool to evaluate the early effects of antiangiogenic treatment[J]. Eur Radiol, 2007, 17 (Suppl 6): F89-F98.
- [6] De Giorgi U, Aliberti C, Benea G, et al. Effect of angiography to monitor response during imatinib treatment in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(17): 6171-6176.
- [7] Greis C. Technical aspects of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) examinations: tips and tricks [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2014, 58(1): 89-95.
- [8] Zhang XL, He XQ, Mao YJ, et al. Contrast-enhanced ultrasound in assessing the effect of chemotherapy on cervical cancer[J]. Chin J Med Imaging Technol, 2013, 29(6): 998-1001. [张新玲, 贺需旗, 毛永江, 等. 超声造影评估宫颈癌化疗疗效[J]. 中国医学影像技术, 2013, 29(6): 998-1001.]