

超声造影在卵巢肿物灌注成像中的诊断价值*

杨帆^{1,2}, 杨太珠^{1,2}, 田甜^{1,2}, 王静欣^{1,2}, 罗红^{1,2,△}

1. 四川大学华西第二医院 超声科(成都 610041); 2. 出生缺陷与相关妇女儿童疾病教育部重点实验室(四川大学)(成都 610041)

【摘要】 目的 总结卵巢肿物经静脉超声造影(CEUS)的灌注表现,并分析其诊断价值。方法 取 81 个(来源于 66 例患者)在手术前行 CEUS 检查且经手术病理证实的卵巢肿物。超声灌注图像的分析流程如下:首先选取卵巢肿物病灶的感兴趣区,然后通过软件得到灌注的时间-强度曲线(TIC),对获取曲线进行拟合,最后得到病灶部位的超声灌注参数。超声灌注参数包括:上升时间(rise time, RT)、达峰时间(time to peak, TTP)、峰值强度(peak intensity, PI)、半衰期(time from peak to one half, TTH)和曲线下面积(area under the curve, AUC)。对同一个病灶进行两次灌注参数的测量,并进行测值的重复性检验。并在卵巢肿物的良性与恶性病变间、是否肿瘤性病变、良性与恶性肿瘤间、不同分期的肿瘤间、不同分化的肿瘤间、有无淋巴结转移间、原发性恶性肿瘤与否间,进行各灌注参数的组间差异性检验。将差异有统计学意义的灌注参数进行受试者工作特征(ROC)曲线分析,以确定灌注参数的诊断价值。结果 在重复性检验中,本研究中的卵巢肿物的 5 个超声灌注参数均显示出良好的重复性。卵巢恶性肿瘤组、肿瘤组、良性肿瘤组的灌注参数 PI、TTH 和 AUC 分别高于良性肿物组、非肿瘤组、恶性肿瘤组($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,灌注参数 PI、TTH 和 AUC 可作为鉴别卵巢肿物良/恶性、肿瘤/非肿瘤、肿瘤良/恶性病变的有效指标,均以灌注参数 AUC 的诊断效力最强。AUC=877 dB·s 作为临界值诊断卵巢癌的灵敏度为 87.3%,特异度为 80.8%。超声灌注参数在不同分期的肿瘤间、不同分化的肿瘤间、有无淋巴结转移间、原发性恶性肿瘤与否间差异无统计学意义。结论 恶变倾向越明显,CEUS 中的 PI、TTH 和 AUC 越高,AUC 对卵巢癌具有一定的诊断价值。

【关键词】 卵巢肿物 超声造影 时间-强度曲线 临界值 灌注参数

Perfusion Imaging of Ovarian Masses with Contrast-enhanced Ultrasonography YANG Fan^{1,2}, YANG Tai-zhu^{1,2}, TIAN Tian^{1,2}, WANG Jing-xin^{1,2}, LUO Hong^{1,2,△}. 1. Department of Diagnostic Ultrasound, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Woman and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: luohongcd1969@163.com

【Abstract】 Objective To determine the perfusion features of ovarian masses and their diagnostic value. **Methods** Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) of 81 ovarian masses were confirmed by surgical pathology. Time-intensity curves of perfusion were obtained for the interest areas of ovarian mass. CEUS perfusion parameters were estimated, including rise time (RT), time to peak (TTP), peak intensity (PI), time from peak to one half (TTH) and area under the curve (AUC). Repeatability of those parameters was tested. Differences in the perfusion parameters were tested between benign and malignant masses, between tumor and non-tumor masses, between different differentiated and stages of ovarian cancers, between cancers with and without lymph-node metastases, and between primary and metastatic cancers. Receive operating characteristic (ROC) curve analyses were performed to determine the cutoff values of perfusion parameters for discriminating cancer from benign ovarian masses. **Results** Good intra-observer repeatability was reached in the five perfusion parameter measurements. PI, TTH and AUC increased significantly in ovarian cancer and tumor compared with benign and non-tumor masses ($P < 0.05$). PI, TTH and AUC were effective parameters in diagnosing ovarian cancer. AUC had the highest diagnostic effectiveness, with a sensitivity of 87.3% and a specificity of 80.8% at the cutoff value of 877 dB·s. There were no differences in the parameters between different differentiated and stages of ovarian cancers, between cancers with and without lymph-node metastases, and between the primary and metastatic cancers. **Conclusion** Malignant ovarian cancer has higher PI, TTH and AUC values in CEUS. AUC has certain value in diagnosing ovarian cancer.

【Key words】 Ovarian mass Contrast-enhanced ultrasonography Time-intensity curve Cutoff value Perfusion parameters

* 四川省科技厅应用基础研究项目(No. 2014JY0217)和成都市科技惠民技术研发项目(No. 2014-HM01-00067-SF)资助

△ 通信作者, E-mail: luohongcd1969@163.com

卵巢癌居女性生殖系统恶性肿瘤病死率的首位,多数卵巢癌患者就诊时已是晚期。不同期别的卵巢癌患者 5 年生存率差异大,晚期卵巢癌患者的 5 年生存率不到 30%;故对卵巢癌患者的早期诊断和早期治疗是降低患者死亡率、提高患者生存率的关键^[1]。血流灌注是指包括毛细血管在内的单位体积组织内的供血情况,肿瘤发生时常出现血流灌注异常。经静脉超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)是一种新的无创评价血流灌注功能的成像方法,具有安全无放射性、实时显像、可多次重复观察等特点。目前 CEUS 在妇科疾病中的应用相对较少,对妇科疾病的灌注成像研究则更少^[2]。本研究通过对卵巢肿物进行 CEUS 检查,观察肿物的超声灌注成像表现,探索其超声灌注成像特点,并探讨卵巢肿物超声灌注表现在肿物的良恶性、肿瘤分期、肿瘤分化、原发性肿瘤与否及有无淋巴结转移中的差异。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究收集 2008 年 8 月至 2011 年 11 月在四川大学华西第二医院妇科临床拟诊并最终手术病理证实为卵巢肿物的病例,所有患者均在术前进行 CEUS 检查。排除有明显过敏史者,体质量指数大于 25 kg/m^2 者,患有严重心肺功能异常者,最终病理结果为非卵巢病变者,扫描过程中由于患者移动或呼吸运动动度过大致超声灌注图像质量不满意、而无法进行软件的量化分析者。患者均签署知情同意书。

最终 66 例患者共计 81 个卵巢肿物纳入本研究。患者年龄 22~80 岁,平均年龄(44 ± 13)岁。其中 15 例患者为双侧卵巢肿物,51 例患者为单侧卵巢肿物。81 个卵巢肿物中:卵巢良性肿物 26 个(其中 12 个良性非肿瘤,14 个良性肿瘤),55 个恶性肿瘤。41 个恶性肿瘤(14 例交界性卵巢恶性肿瘤临床分期和分化等临床资料不齐,故此处未纳入)中:2 个 I 期,2 个 II 期,23 个 III 期,14 个 IV 期;34 个低分化,4 个中分化,3 个高分化;12 个有淋巴结转移,29 个无淋巴结转移;25 个原发性恶性肿瘤,16 个转移性恶性肿瘤。所有病例均于完成 CEUS 检查后 1~3 d 内行手术治疗。

1.2 仪器设备

本研究所有超声检查(包括常规超声检查和 CEUS 检查)均使用 PHILIPS iU22 高档彩色超声

诊断仪,使用探头为 C5-2(腹部探头)和 C8-4v(腔内探头)。CEUS 检查均采用经阴道检查方式,使用 C8-4v 的腔内探头,统一设置造影条件如下:机械指数为 0.06,扫描深度为 12 cm,动态范围为 38 dB,聚焦位置为 8 cm,聚焦长度为 1 cm,组织增益为 70%,造影增益为 75%。

1.3 检查方法^[3-4]

1.3.1 常规超声检查 做好检查前准备,经腹部超声检查的患者适当充盈膀胱,经阴道超声检查者排空膀胱。首先对盆腔内脏器(子宫、双附件等)进行全面的二维灰阶图像检查,并检出病变;对检出的病变仔细观察,观察内容包括其部位、比邻、大小、外形、边界、包膜、内壁、肿瘤内部回声特点及肿物超声性质;确定造影观察切面;再应用彩色多普勒超声观察肿瘤周边及其内在血流情况;存储图像。

1.3.2 CEUS 检查 造影剂选用意大利 Bracco 公司生产的静脉造影剂 SonoVue(声诺维)。每支声诺维造影剂内含有磷脂包裹的六氟化硫(SF_6)气体微泡 59 mg;加入 5 mL 生理盐水后,经混合并持续地振荡,最终可抽吸得到 4.8 mL 的微泡悬液;获得微泡的平均直径约为 $2.5 \mu\text{m}$ 。CEUS 检查流程:首先常规超声观察并确定卵巢肿物的造影检查观察切面(选取切面为肿物最大断面或其内有囊内壁突起的切面,并显示部分子宫);转换至双幅造影模式(设置的造影条件详见仪器设备);经患者肘静脉(一般选取左侧)团注 2.4 mL 微泡悬液,再一次性推入 20 mL 生理盐水;在静脉推注造影剂的同时启动计时器和存储键,动态地连续观察造影图像至造影剂注入后 5 min,并存储动态图像于硬盘。在造影检查过程中,嘱患者保持体位不变,并尽量平静地呼吸。

1.4 图像分析^[3-4]

利用 PHILIPS 造影 Qlab 分析软件对存储的动态超声灌注图像进行脱机分析。超声灌注图像的分析流程如下:首先选取卵巢肿物病灶的感兴趣区(region of interest, ROI),然后通过软件得到灌注的时间-强度曲线(TIC),对获取曲线进行拟合(选取适宜于团注方式的伽马拟合函数对 TIC 进行伽马曲线拟合),最后得到病灶部位的超声灌注参数(图 1)。超声灌注参数包括:上升时间(rise time, RT)、达峰时间(time to peak, TTP)、峰值强度(peak intensity, PI)、半衰期(time from peak to one half, TTH)和曲线下面积(area under the curve, AUC)。同一研究者采用同样方法对同一个

病灶重复选取 ROI 进行两次灌注参数的测量, 并进行测值的重复性检验。

选取卵巢肿物病灶 ROI 的要点: 在卵巢囊性肿物的囊壁最厚处选取 ROI, 在卵巢囊实性肿物实性部分的最大纵切面选取 ROI, 在卵巢实性肿物的最大纵切面选取 ROI; 选用自由形状勾画法或 5 mm 方框固定勾画法选取 ROI; 应尽量避免开肿物的高回声区域(因常为较大血管或是非血流灌注区)和包膜; 逐帧校对 ROI 区域的位置, 删除 ROI 位移过大的帧, 保证 ROI 在整个图像分析中均位于肿物内部。

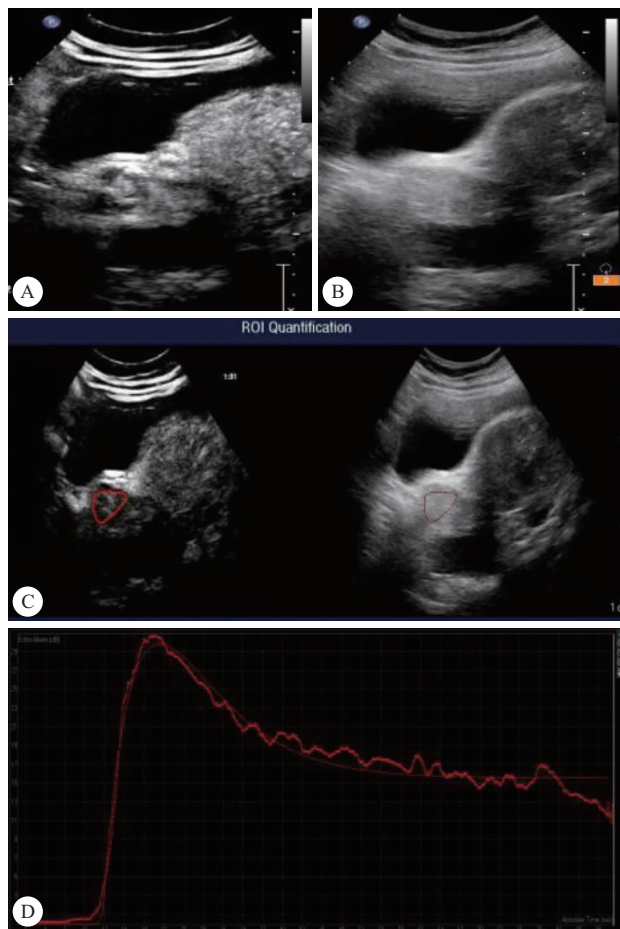


图1 卵巢肿瘤

Fig 1 Ovarian tumor

A: Harmonic imaging mode; B: Fundamental imaging mode; C: ROI was selected in ovarian tumors at the maximum longitudinal section (Harmonic-fundamenta double imaging mode by CEUS); D: Time-intensity curve

1.5 统计学方法

采用 Bland-Altman plot 分析同一人二次测量的可重复性, 并确定平均差、标准差及 $\bar{x} \pm 1.96s$ 。两次测量值如果一致性良好取平均值作为超声灌注参数的代表值。在卵巢肿物的良性与恶性病变间、

是否肿瘤性病变、良性与恶性肿瘤间、不同分期的肿瘤间、不同分化的肿瘤间、有无淋巴结转移间、原发性恶性肿瘤与否间, 进行各灌注参数的单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对卵巢良性肿物和恶性肿物间差异有统计学意义的参数, 通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析确定其诊断卵巢癌临界值, 并计算该临界值的灵敏度和特异度。

2 结果

2.1 超声灌注参数测量的一致性

卵巢肿物第一次测量的 RT、PI、AUC、TTH 及 TTP 分别为 (15.71 ± 10.71) s、 (17.19 ± 4.91) dB、 (1078.94 ± 423.53) dB · s、 (53.02 ± 18.89) s、 (30.44 ± 11.21) s, 第二次测量值分别为 (16.21 ± 10.93) s、 (17.05 ± 5.06) dB、 (1072.53 ± 416.54) dB · s、 (53.15 ± 18.91) s、 (31.14 ± 12.32) s。由表 1 可见, 在对 5 个灌注参数的重复测量中表现出良好的重复一致性。

表 1 卵巢肿瘤灌注参数的同一人两次测量的一致性

Table 1 Intra-observer repeatability of perfusion parameters for ovarian tumor detected by CUS and CEUS

Perfusion parameter	The mean difference	s	$\bar{x} \pm 1.96s$
RT/s	-0.40	7.76	-25.12 ± 27.50
PI/dB	0.12	2.74	-6.96 ± 8.11
AUC/(dB · s)	1.13	154.71	-301.90 ± 362.89
TTH/s	0.13	13.30	-42.38 ± 30.53
TTP/s	-0.66	8.17	-24.76 ± 23.57

RT: Rise time; PI: Peak intensity; AUC: Area under the curve; TTH: Time from peak to one half; TTP: Time to peak

以两次测量的平均值作为灌注参数的代表值, 得到卵巢肿物的灌注参数分别为: RT (15.96 ± 10.10) s、PI (17.12 ± 4.79) dB、AUC (1073.08 ± 412.97) dB · s、TTH (53.09 ± 17.67) s 和 TTP (30.79 ± 11.06) s。

2.2 卵巢良性肿物与卵巢恶性肿瘤的超声灌注参数比较

结果见表 2。在卵巢良性肿物和恶性肿瘤的组间比较中, PI、TTH 和 AUC 的组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 卵巢恶性肿瘤的 PI、TTH 和 AUC 明显高于卵巢良性肿物, 而 RT 和 TTP 灌注参数在卵巢良性肿物和恶性肿瘤之间的差异无统计学意义。

2.3 卵巢肿瘤与卵巢非肿瘤的超声灌注参数比较

结果见表 3。在卵巢肿瘤和非肿瘤的组间比较

中,PI、TTH 和 AUC 的组间差异有统计学意义($P<0.05$),卵巢肿瘤的 PI、TTH 和 AUC 明显高于卵巢非肿瘤,而 RT 和 TTP 灌注参数在卵巢肿瘤和非肿瘤之间的差异无统计学意义。

表 2 卵巢恶性肿瘤与良性肿瘤灌注参数对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of perfusion parameters between ovarian malignant mass and benign mass ($\bar{x}\pm s$)

Perfusion parameter	Benign (n=26)	Malignancy (n=55)	P
RT/s	17.76±13.70	15.11±7.86	0.273
PI/dB	13.78±4.51	18.70±4.09	0.000
AUC/(dB·s)	776.26±299.48	1 213.40±385.57	0.000
TTH/s	44.33±19.73	57.23±15.09	0.002
TTP/s	32.80±14.26	29.84±9.17	0.263

RT, PI, AUC, TTH, TTP; Denote the same as those in table 1

表 3 卵巢肿瘤与非肿瘤灌注参数对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of perfusion parameters between ovarian tumors and non-tumor ($\bar{x}\pm s$)

Perfusion parameter	Non-tumor (n=12)	Tumors (n=69)	P
RT/s	19.65±18.87	15.32±7.72	0.172
PI/dB	12.56±2.91	17.91±4.62	0.000
AUC/(dB·s)	654.83±147.64	1 145.83±401.09	0.000
TTH/s	41.41±23.67	55.12±15.76	0.012
TTP/s	36.31±19.65	30.00±8.78	0.125

RT, PI, AUC, TTH, TTP; Denote the same as those in table 1

2.4 卵巢良性肿瘤与卵巢恶性肿瘤的超声灌注参数比较

结果见表 4。在卵巢良性肿瘤和恶性肿瘤的组间比较中,PI、TTH 和 AUC 的组间差异有统计学意义($P<0.05$),卵巢恶性肿瘤的 PI、TTH 和 AUC 明显高于卵巢良性肿瘤,而 RT 和 TTP 灌注参数在卵巢良性肿瘤和恶性肿瘤之间差异无统计学意义。

表 4 卵巢良性肿瘤与恶性肿瘤灌注参数对比($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of perfusion parameters between benign and malignant ovarian tumors ($\bar{x}\pm s$)

Perfusion parameter	Benign tumors (n=14)	Malignant tumors (n=55)	P
RT/s	16.14±7.32	15.10±7.86	0.658
PI/dB	14.81±5.43	18.70±4.09	0.004
AUC/(dB·s)	880.35±358.82	1 213.40±385.57	0.005
TTH/s	46.83±16.13	57.23±15.09	0.026
TTP/s	30.64±7.33	29.84±9.17	0.761

RT, PI, AUC, TTH, TTP; Denote the same as those in table 1

2.5 卵巢癌诊断的超声灌注参数 ROC 曲线分析

上述结果显示,卵巢癌的 PI、TTH 和 AUC 均

高于卵巢良性肿瘤,应用 ROC 曲线评价 PI、AUC 和 TTH。在卵巢良性肿瘤和恶性肿瘤的亚组比较中(图 2),AUC 的 ROC 曲线下面积为 0.852(95%可信区间:0.748~0.957; $P=0.000$);在卵巢肿瘤与非肿瘤的亚组比较中(图 3),AUC 的 ROC 曲线下面积为 0.901(95%可信区间:0.834~0.968; $P=0.000$);在卵巢良性肿瘤与恶性肿瘤的亚组比较中(图 4),AUC 的 ROC 曲线下面积为 0.901(95%可信区间:0.834~0.968; $P=0.005$)。3 亚组中 AUC 的 ROC 曲线下面积均大于 0.5。结果显示 AUC 的诊断效力最强。

ROC 曲线分析发现将 AUC=877 dB·s 作为临界值诊断卵巢癌有较好的灵敏度和特异度,灵敏度为 87.3%,特异度为 80.8%。

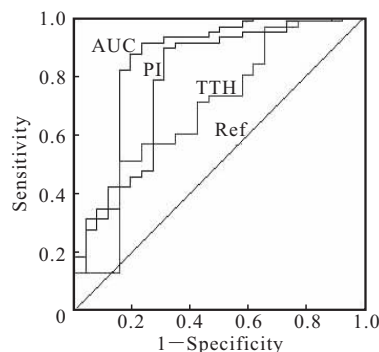


图 2 AUC、PI 和 TTH 区分卵巢恶性肿瘤和卵巢良性肿瘤血流状况的 ROC 曲线分析

Fig 2 The ROC analyses of AUC, PI and TTH in distinguishing blood flow between ovarian malignant and benign masses

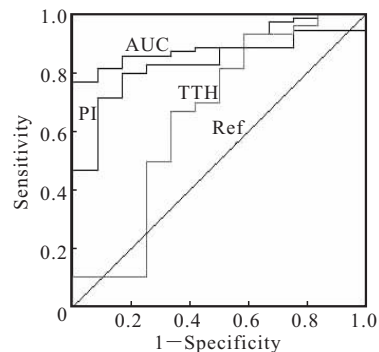


图 3 AUC、PI 和 TTH 区分卵巢肿瘤和卵巢非肿瘤血流状况的 ROC 曲线分析

Fig 3 The ROC analyses of AUC, PI and TTH in distinguishing blood flow between ovarian tumors and non-tumor

2.6 不同期别的卵巢癌灌注参数比较

结果见表 5。在不同期别的卵巢癌亚组灌注参数之间的比较中,所有灌注参数未发现差异有统计学意义。

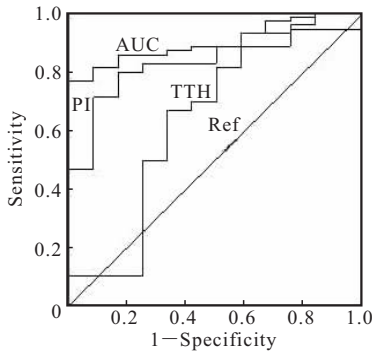


图 4 AUC、PI 和 TTH 区分卵巢良性肿瘤和卵巢恶性肿瘤血流状况的 ROC 曲线分析

Fig 4 The ROC analyses of AUC, PI and TTH in distinguishing blood flow between benign and malignant ovarian tumors

2.7 不同分化程度卵巢癌灌注参数比较

结果见表 6。在不同分化程度的卵巢癌亚组灌注参数之间的比较中，所有灌注参数未发现差异有统计学意义。

2.8 卵巢癌中有无淋巴结转移灌注参数比较

结果见表 7。在有无淋巴结转移的卵巢癌亚组灌注参数之间的比较中，所有灌注参数未发现差异有统计学意义。

2.9 原发性卵巢癌与继发性卵巢癌灌注参数比较

结果见表 8。在原发性卵巢癌和继发性卵巢癌亚组灌注参数之间的比较中，所有灌注参数未发现差异有统计学意义。

表 5 不同分期卵巢癌灌注参数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Perfusion parameters of ovarian cancer in different stages ($\bar{x} \pm s$)

Perfusion parameter	I stage (n=2)	II stage (n=2)	III stage (n=23)	IV stage (n=14)	P
RT/s	17.73±2.12	8.54±0.20	13.52±5.82	15.18±6.45	0.374
PI/dB	22.16±3.75	19.11±0.48	18.22±4.57	19.14±3.81	0.620
AUC/(dB·s)	1 586.05±272.67	1 017.03±19.75	1 222.12±430.73	1 271.16±414.71	0.563
TTH/s	58.27±5.22	53.20±23.34	60.57±12.33	58.81±17.06	0.906
TTP/s	27.65±0.88	20.34±0.56	28.01±5.51	31.54±11.40	0.263

RT, PI, AUC, TTH, TTP: Denote the same as those in table 1

表 6 不同分化程度卵巢癌灌注参数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Perfusion parameters of ovarian cancer with different differentiations ($\bar{x} \pm s$)

Perfusion parameter	Poorly differentiated (n=34)	Moderately differentiated (n=4)	High differentiation (n=3)	P
RT/s	13.63±5.85	19.64±5.33	11.37±4.35	0.113
PI/dB	18.73±4.20	18.30±4.77	19.79±4.45	0.896
AUC/(dB·s)	1 216.79±385.44	1 509.14±604.09	1 234.59±472.58	0.414
TTH/s	57.75±14.11	73.00±10.50	61.35±6.14	0.114
TTP/s	28.68±8.53	32.11±6.97	26.11±1.97	0.616

RT, PI, AUC, TTH, TTP: Denote the same as those in table 1

表 7 有淋巴结转移卵巢癌亚组的灌注参数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Perfusion parameters of ovarian cancer with and without lymph node metastasis ($\bar{x} \pm s$)

Perfusion parameter	With lymph node metastasis (n=29)	Without lymph node metastasis (n=12)	P
RT/s	13.27±5.39	15.94±6.94	0.194
PI/dB	19.25±3.76	17.60±5.02	0.254
AUC/(dB·s)	1 252.18±384.60	1 233.15±486.70	0.895
TTH/s	58.26±12.00	62.50±18.18	0.384
TTP/s	28.13±5.69	30.51±12.32	0.399

RT, PI, AUC, TTH, TTP: Denote the same as those in table 1

表 8 原发性卵巢癌和继发性卵巢癌灌注参数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 8 Perfusion parameters between primary and secondary ovarian cancer ($\bar{x} \pm s$)

Perfusion parameter	Primary (n=25)	Secondary (n=16)	P
RT/s	13.78±5.78	14.48±6.32	0.716
PI/dB	18.31±4.47	19.49±3.68	0.384
AUC/(dB·s)	1 216.06±427.71	1 294.36±391.57	0.558
TTH/s	59.10±12.61	60.13±16.31	0.821
TTP/s	27.89±5.36	30.29±11.19	0.361

RT, PI, AUC, TTH, TTP: Denote the same as those in table 1

3 讨论

超声造影灌注成像是一种通过分析组织内造影剂的信号来了解 ROI 内血流灌注信息的功能性影像学检查方法，它为组织血管评价提供了一种定量且安全无创的方法，而肿物血管状况对肿物的良、恶性鉴别有重要意义。现在，超声灌注成像在肿瘤血流灌注方面的潜在作用已得到了研究者的广泛关注，正逐渐被应用于肿瘤的诊断、分级、预后评估和治疗监测^[5-6]。

3.1 超声灌注成像原理、灌注参数及其意义

超声造影是一种血流灌注成像方法。血流灌注是指包括毛细血管在内的单位体积组织内的供血情况，灌注异常常发生在梗死、炎症和肿瘤等。造影微泡通常直径为 1~7 μm，与红细胞的直径(6~8 μm)相似，能够随血液流经和分布于全身的血液系统，不通过血管内皮，是血池显像剂；其药代动力学特点与

血管内示踪剂类似^[7-8]。大量的在体和离体研究显示^[9-12]:微泡与红细胞混合后,当造影剂微泡在一定浓度范围内时,微泡所形成的视频信号强度与造影剂微泡的含量呈线性相关;微泡的含量也与组织的血流灌注量相关。微泡在超声波作用下发生有规律的共振运动,在微泡所在循环系统中超声反射界面明显增多、超声伪像减少、背向反射的回波信号明显增强、信噪比得到提高且回波信号明显增强,从而利于超声显像。

以 ROI 内所有像素点的灰阶信号视频强度的均值作为纵轴,以时间作为横轴得到的造影曲线称为 TIC。经伽马曲线拟合后得到超声灌注参数,包括 RT、TTP、PI、TTH 和 AUC。RT 是指曲线上升阶段的时间区间,表示血液冲入流速;TTP 是指从注射微泡到曲线(微泡浓度)达到峰值的时间,表示血液流速;PI 是曲线的最大值,表示血液达到的最大容积;TTH 是曲线强度从峰值降至峰值的一半时所用时间,表示血液流出的流速;AUC 是指整个时间强度曲线下的面积,表示血液总容积。其中 AUC 与区域血容量(regional blood volume, RBV)呈正比。

3.2 卵巢癌的超声灌注参数特点

肿瘤血管生成是促成肿瘤生长和转移的关键环节。与正常血管比较,肿瘤新生血管具有与前者不同的形态和功能上的特点:肿瘤的总血管数量增加,其中包括新生毛细血管、无血管内皮的毛细血管及动静脉短路等;新生血管形态不规则,表现为纤细和迂曲;血管壁缺乏平滑肌,表现脆弱;血管末端可存在静脉池^[13];血管壁的通透性增加;组织间质的压力升高;新生血管血流动力学改变,可出现动静脉短路、血流停滞,甚至出现返流;红细胞压积增加^[14]。肿瘤新生血管所致的微血管变化常表现为肿瘤灌注的增加^[15]。前述肿瘤新生血管的特点决定了 CEUS 检查中病灶超声灌注成像的特点,也是卵巢肿瘤血流灌注参数变化的病理学基础。

国外学者 ORDÉN 等^[16]对 58 例附件肿物病例进行了超声造影检查,结果显示:造影后肿物多普勒信号的最大强度值和平均强度值均高于造影前,但良、恶性肿瘤间差异均无统计学意义。之后 ORDÉN 等^[17]报道了 70 例附件肿物的超声造影检查的研究结果,结果显示:AUC 和造影剂持续时间(duration of contrast agent effect, DCE)在良、恶性组间有差异,有助于鉴别肿物的良恶性。MARRET 等^[18]对 99 例 101 个卵巢肿物进行超声造影,研究发现:恶

性肿瘤的造影剂在体内的排药时间显著长于良性肿瘤;TIC 上升支在良、恶性组中无差异均表现为上升支陡直,而下降支在良、恶性组间有差异,良性组表现为先快降、后慢降,恶性组表现为持续慢降;恶性组的廓清时间高于良性组;恶性组的 AUC 显著高于良性组;研究认为超声造影可作为筛查早期卵巢癌的有效方法。国内外关于卵巢肿物的研究发现:超声造影 TIC 的一些参数(如增强时间、TTP、持续时间、廓清时间及 AUC 等)可作为鉴别卵巢肿瘤良、恶性的良好指标^[19-20]。

本研究发现在卵巢肿物良性与恶性组间、卵巢是否肿瘤性病变间及卵巢良性与恶性肿瘤组间,超声灌注参数 PI、TTH 和 AUC 的差异均有统计学意义($P < 0.05$),卵巢肿物恶性组的灌注参数 PI、TTH 和 AUC 明显高于良性组,卵巢肿物肿瘤组的 PI、TTH 和 AUC 明显高于非肿瘤组,卵巢恶性肿瘤组的 PI、TTH 和 AUC 明显高于良性肿瘤组,即灌注参数 PI、TTH 和 AUC 可作为鉴别卵巢肿物良、恶性及卵巢肿物是否肿瘤性病变的有效指标。在上述 3 组中 AUC 其 ROC 的曲线下面积分别为 0.852、0.901 和 0.901, AUC 的诊断效力最强。

由于还没有一种灌注参数用于区分卵巢癌和卵巢良性肿物的微血管状况,我们利用 ROC 曲线对灌注参数 AUC 进行分析,发现 877 dB·s 作为临界值有较高的灵敏度和特异度(分别为 87.3% 和 80.8%),但是卵巢良性肿物和卵巢癌的灌注参数 AUC 有相当的重叠,因此要谨慎使用这一标准。

3.3 卵巢癌超声灌注参数与其他临床病理表现间的关系

肿瘤血管生成对肿瘤的生长和转移都非常重要。现有关于卵巢癌超声灌注参数与临床病理表现之间的研究极少,在本研究中,发现 5 个灌注参数在卵巢癌不同期别、不同分化程度、有无淋巴结转移、是否原发病例中差异均无统计学意义。但本研究中卵巢癌病例共计 41 例,样本量较小,需扩大样本量进一步研究。

本研究通过 CEUS 检查对卵巢肿物进行定量地超声灌注成像研究,结果显示,CEUS 可重复性好,无创安全;超声灌注参数 PI、TTH 和 AUC 随恶变倾向加重而升高,其中灌注参数 AUC 的诊断效力最强。但本研究样本量有限且在检查过程中不能完全消除肠管运动、呼吸运动等对超声灌注参数定量结果的影响,尚需进一步研究。总之,超声灌注成像能够量化反映肿瘤血管状况并有助于肿物的良、

恶性鉴别诊断, 可以作为研究卵巢癌微循环的工具。

参 考 文 献

- [1] 李 巍, 崔 恒, 冯 捷, 等. 卵巢癌诊断的研究进展. 中华妇产科杂志, 2005, 40(7): 496-498.
- [2] 戴 晴, 姜玉新. 超声造影的临床应用. 中国医学科学院学报, 2008, 30(1): 1-4.
- [3] 杨 帆, 杨太珠, 罗 红, 等. 超声造影成像在卵巢肿物中的诊断价值. 四川大学学报(医学版), 2013, 44(3): 424-428.
- [4] 杨 帆, 杨太珠, 罗 红, 等. 超声灌注成像评价卵巢肿瘤血管生成的初步研究. 四川大学学报(医学版), 2014, 45(6): 964-969.
- [5] SONG Y, YANG J, LIU Z, *et al.* Preoperative evaluation of endometrial carcinoma by contrast-enhanced ultrasonography. *BJOG*, 2009, 116(2): 294-298.
- [6] FARINA R, PENNISI F, ROSA ML, *et al.* Functional study of the transplanted kidney with power Doppler US and time-intensity curves. *Radiol Med*, 2007, 112(1): 64-73.
- [7] YOSHIDA K, SHIMADA K, TANAKA A, *et al.* Quantitative analysis of myocardial contrast enhancement by first-pass 64-multidetector computed tomography in patients with coronary heart disease. *Circ J*, 2009, 73(1): 116-124.
- [8] NEMEC U, NEMEC SF, NOVOTNY C, *et al.* Quantitative evaluation of contrast-enhanced ultrasound after intravenous administration of a microbubble contrast agent for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: assessment of diagnostic accuracy. *Eur Radiol*, 2012, 22(6): 1357-1365.
- [9] GIANG UB, JONES MC, KAULE MJ, *et al.* Quantitative analysis of spherical microbubble cavity array formation in thermally cured polydimethylsiloxane for use in cell sorting applications. *Biomed Microdevices*, 2014, 16(1): 55-67.
- [10] QUAIA E, PALUMBO A, ROSSI S, *et al.* Comparison of visual and quantitative analysis for characterization of insonated liver tumors after microbubble contrast injection. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 186(6): 1560-1570.
- [11] PARK S, DIANIS S, THOMENIUS KE, *et al.* Quantitative analysis of subharmonic imaging using microbubbles in contrast imaging. In: *IEEE International Ultrasonics Symposium, IU*. Orlando, FL, USA: IEEE, 2011: 640-643.
- [12] KIYONO S, MARUYAMA H, KOBAYASHI K, *et al.* Non-invasive diagnosis of portal hypertensive gastropathy: quantitative analysis of microbubble-induced stomach wall enhancement. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(8): 1792-1799.
- [13] DU R, LU KV, PETRITSCH C, *et al.* HIF1 α induces the recruitment of bone marrow-derived vascular modulatory cells to regulate tumor angiogenesis and invasion. *Cancer Cell*, 2008, 13(3): 206-220.
- [14] LEE TY, PURDIE TG, STEWART E. CT imaging of angiogenesis. *Q J Nucl Med*, 2003, 47(3): 171-187.
- [15] MILES KA, CHARNSANGAVEJ C, LEE FT, *et al.* Application of CT in the investigation of angiogenesis in oncology. *Acad Radiol*, 2000, 7(10): 840-850.
- [16] ORDÉN MR, GUDMUNDSSON S, KIRKINEN P. Contrast-enhanced sonography in the examination of benign and malignant adnexal masses. *J Ultrasound Med*, 2000, 19(11): 783-788.
- [17] ORDÉN MR, JURVELIN JS, KIRKINEN PP. Kinetics of a US contrast agent in benign and malignant adnexal tumors. *Radiology*, 2003, 226(2): 405-410.
- [18] MARRET H, SAUGET S, GIRAUDEAU B, *et al.* Contrast-enhanced sonography helps in discrimination of benign from malignant adnexal masses. *J Ultrasound Med*, 2004, 24(12): 1629-1639.
- [19] 顾蔚蓉, 丰有吉, 张钰华. Levovist 在超声鉴别诊断卵巢良恶性肿瘤中的应用研究. *中华超声影像学杂志*, 2003, 12(9): 534-537.
- [20] FLEISCHER AC, LYSCHIK A, JONES HW, *et al.* Contrast-enhanced transvaginal sonography of benign versus malignant ovarian masses. *J Ultrasound Med*, 2008, 27(7): 1011-1018.

(2018-02-09 收稿, 2018-05-22 修回)

编辑 余琳