

Levovist 在彩超诊断卵巢癌盆腔复发灶的应用研究

顾蔚蓉, 丰有吉, 张珏华

(复旦大学附属妇产科医院超声科, 上海 200011)

[摘要] 目的 评价超声造影剂 Levovist 对彩色多普勒血流显像(彩超)检测肿瘤血管的增强效应,探讨其在诊断卵巢癌盆腔复发灶中的应用价值。方法 应用彩超检查 6 例卵巢癌盆腔复发灶,比较注射 Levovist 前后病灶内血管显像情况以及多普勒信号增强情况,并建立 ROC 曲线。同时测定其血清 CA125。结果 卵巢癌复发灶造影后彩色多普勒血流信号明显增强,并显示特征性的血管形态,血管数目明显增多,血管扭曲度增加。ROC 曲线显示:造影后多普勒信号增强开始时间 ≤ 50 s、到达高峰时间 ≤ 100 s、持续时间 ≥ 550 s 时,复发灶的敏感性、特异性最高。结论 Levovist 的应用有助彩超更准确地评价肿瘤的血供情况,与妇科检查、常规彩超、血清 CA125 结合可早期诊断卵巢癌盆腔复发灶,为临床诊断、治疗和随访提供一定帮助。

[关键词] 彩色多普勒血流显像(彩超); 超声造影剂 Levovist; 卵巢癌复发灶

[中图分类号] R445.1; R737.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2002)10-1057-04

Efficacy of Levovist in Color Doppler Ultrasonography of Recurrence of Ovarian Cancer

GU Wei-rong, FENG You-ji, ZHANG Jue-hua

(Department of Ultrasound, Obstetric and Gynecologic Hospital of Fudan University, Shanghai 200011, China)

[Abstract] **Objective** To assess the efficacy of ultrasound contrast agent Levovist in evaluating vascularization of recurrence of ovarian cancer in pelvis. **Methods** Six recurrences of ovarian cancer were submitted to color Doppler flow imaging (CDFI) before and after i. v. Levovist, and then their vascularization and enhancement of Doppler signal were compared. Receiver operator characteristic curves were established. In addition, all patients' serum CA125 level were determined. **Results** After contrast, color Doppler signals in recurrences of ovarian cancer were enhanced obviously and characteristic vessel morphology were observed. Vessel numbers and tortuosity increased. ROC curves showed that the sensitivity and specificity were the highest when the time to commencement was ≤ 50 s, time to peak ≤ 100 s and duration of enhancement ≥ 550 s. **Conclusion** Levovist increases the intensity of color Doppler signals obviously, and allows a more complete display of the vascular patterns of recurrence of ovarian cancer. It improves markedly the role of CDFI in diagnosis of recurrence of ovarian cancer. **[Key words]** Color Doppler flow imaging (CDFI); Ultrasound contrast agent Levovist; Recurrence of ovarian cancer

卵巢癌的术后复发一直是卵巢癌治疗方面的一个难点,因此,如何早期发现、诊断卵巢癌复发成了一个很重要的课题。目前临床应用较多的是以监测卵巢癌治疗后血清 CA125 水平来预测复发。若血 CA125 水平过高,或增长过快,常预示可能有卵巢癌复发或转移。超声作为一项非侵入性的检查方法在诊断卵巢癌复发方面起着重要作用。以阴道反折 >2.2 cm,阴道反折结构改变或见肿块,膀胱、直肠阴道隔浸润作为诊断复发的标准,经阴道彩色多普勒超声诊断复发的敏感性为 100%,特异性 83%,准确性 90.4%^[1-3]。Meshkova 等^[4]以经阴道彩色多普勒超声诊断卵巢癌局部复发敏感性为 98.9%,准确性 97.2%。但限于目前的仪器性

能,彩色血流成像对肿瘤内小血管、低速血流、或较深部位肿瘤内血流的显示仍有一定局限性。

由于目前的一些非创伤性检查方法尚不能准确提示较小的肿瘤病灶,因此二次探查术仍是判断治疗以后腹腔内病灶情况的“金标准”,但对于二次探查术能否提高生存率及生存期尚颇有争议。

针对以上问题,本研究拟利用超声造影剂 Levovist 结合彩色多普勒血流显像检查卵巢癌盆腔复发灶,评价病灶的血管分布、形态及多普勒血流信号,以期提高彩超早期诊断卵巢癌盆腔复发灶的能力,从而为临床随访卵巢癌术后复发患者的病灶情况、判断治疗效果及是否需二次探查提供一定帮助。

1 材料和方法

1.1 一般资料 收集本院 1999 年 5 月至 2000 年 5 月住院拟诊为卵巢癌术后、化疗后复发者 6 例,所有病人均经手术或超声引导下穿刺活检病理证实为卵巢癌复发。使用仪器为美

[作者简介] 顾蔚蓉(1972—),女,上海崇明人,博士,主治医师。研究方向:卵巢肿瘤的超声诊断。

[收稿日期] 2002-03-06

国 ATL 公司生产的 Ultramark 9 HDI 彩色多普勒超声诊断仪,阴道探头频率 9.5MHz,彩色增益 80%,壁滤过 100, PRF700,造影前后仪器条件保持一致。超声造影剂 Levovist, 2. 5g/支,德国先灵公司出品。

1.2 方法

(1)按妇科常规超声经阴道对盆腔肿块形态、大小、边界及内部回声特征进行测量观察,然后彩超观察肿块内部及表面的血管分布情况、血管形态、数目及扭曲度。

(2)抽取注射用水 5ml 注入 Levo-vist 药瓶,立刻用力震荡药瓶 5~10s 以制备混悬液,使用前静置 2min,以利较大的气泡溶解或升至药瓶顶部,经手背静脉或肘正中静脉缓慢注射 Levovist (稀释浓度 400mg/L),给药后立即注入生理盐水 5~10ml,从而确保所有造影剂发挥作用。

(3)彩超观察注射 Levovist 后盆腔肿块内部及表面的血管分布情况、血管形态、数目及扭曲度变化,观察多普勒信号增强开始时间、到达高峰时间、持续时间以及多普勒信号增强效果。

(4)肿瘤标志物 CA125 测定:术前抽取病人外周静脉血 2ml,采用酶联免疫测定法,检测血清中 CA125,检测方法按药盒标准,其正常值 CA125<37. 2U/ml。

1.3 评分标准 血管数目半定量分级、血管扭曲度分级、多普勒血流信号增强效果分级标准按照 Kedar、姜玉新等所采用的评分标准^[5]:

(1)血管半定量分级(点状、短条、长条均按 1 条计):0 级:无血流信号;1 级:<3 条;2 级:3~5 条;3 级:>5 条。

(2)血管扭曲度:0 级:光滑;1 级:轻度扭曲;2 级:中度扭曲;3 级:极度扭曲。

(3)多普勒信号增强评分标准:0 级:无增强;1 级:仅能察觉的彩色多普勒信号强度增加;2 级:彩色多普勒信号强度轻度增加;3 级:彩色多普勒信号强度中度增加;4 级:彩色显示饱和。

2 结果

2.1 6 例卵巢癌复发者一般资料 患者年龄(43. 33±10. 25)岁,均因原发性卵巢癌行至少全子宫+双附件+大网膜切除术,手术至复发时间(17. 83±15. 50)个月,复发灶大小(35. 67±16. 80)mm。卵巢癌复发灶声像图特征:多为位于阴道顶中低回声或中强回声实性为主肿块,形态不规则,肿块内部回声紊乱,可见大小不等、形态不规则液性暗区,内壁有不规则突起,可伴有腹水。

2.2 造影前后卵巢癌复发灶比较

(1)造影前后血管形态及分布情况:造影前肿块内部血管呈点状、短条状,周围半环状,并有分支伸入瘤内,造影后肿块

图 1 卵巢癌复发灶造影前图像(血管分支伸入瘤内) 图 2 病例同图 1,造影后图像(血管呈树枝状伸入瘤内) 图 3 卵巢癌复发灶造影前图像(血管呈点状) 图 4 病例同图 3,造影后图像(血管团簇状)

周围血管树枝状伸入瘤内,瘤内血管条状、繁星点状、团簇状(图 1~4)。

(2)造影前后血管数目及扭曲度比较(表 1,2)。

表 1 造影前后卵巢癌复发灶血管数目分级分布

分级	0	1	2	3
造影前(例数)	0	0	6	0
造影后(例数)	0	0	0	6

表 2 造影前后卵巢癌复发灶血管扭曲度分级分布

分级	0	1	2	3
造影前(例数)	2	4	0	0
造影后(例数)	0	1	4	1

(3)造影后多普勒信号增强情况:注射造影剂后卵巢癌复发灶多普勒信号增强出现时间为(42±29)s,到达高峰时间为(99±54)s,持续时间为(588±52)s,造影后多普勒信号增强(2. 8±0. 4)级。

2.3 造影前后卵巢癌复发灶血管显像与 CA125 的关系

(1)卵巢癌复发灶与 CA125 的关系:6 例卵巢癌复发灶血清 CA125 水平平均 177. 0U/ml,范围 18. 4~303. 3U/ml。以 CA125> 37. 2U/ml 为界限预测卵巢癌复发,其敏感性 83. 3%、特异性 85. 7%、准确性 84. 6%、阳性预测值 83. 3%、阴性预测值 85. 7%。

(2)卵巢癌复发灶造影前后血管数目、扭曲度、造影后多普勒信号增强时间、增强分级与 CA125 的关系(表 3、4):以 CA125 37. 2U/ml 为界,高于此水平的病灶有 5 例,在造影后血管数目明显增多($P<0. 05$)、血管扭曲度明显增加($P<0. 05$)、多普勒信号增强开始时间(47. 2±29. 3)s,到达高峰时

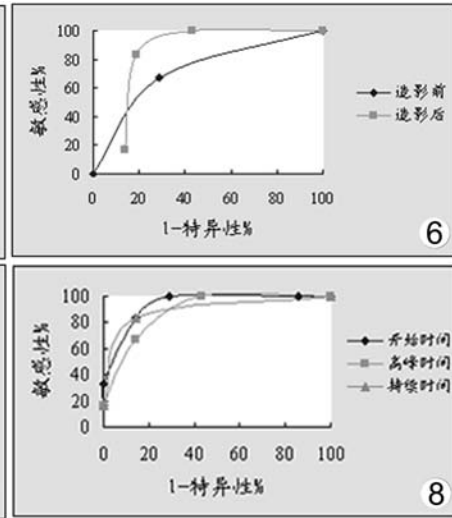
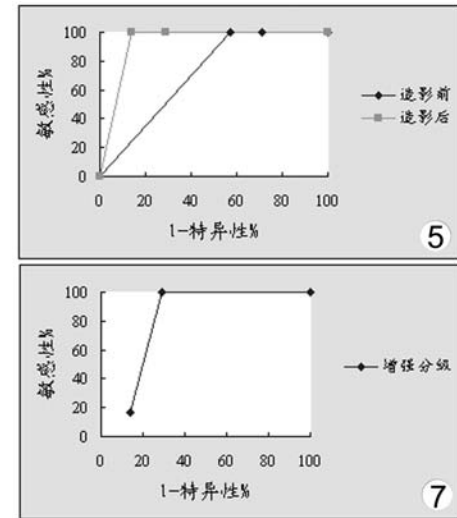


图 5 造影前后血管数目诊断卵巢癌复发灶的 ROC 曲线

图 6 造影前后血管扭曲度诊断卵巢癌复发灶的 ROC 曲线

图 7 多普勒信号增强分级诊断卵巢癌复发灶的 ROC 曲线

图 8 多普勒信号增强开始时间、到达高峰时间、持续时间诊断卵巢癌复发灶的 ROC 曲线

普勒信号增强开始时间、到达高峰时间、持续时间诊断卵巢癌复发灶的 ROC 曲线

表 3 造影前后 CA125 异常的卵巢癌复发灶血管数目分级分布

血管数目分级	0	1	2	3
造影前(例数)	0	0	5	0
造影后(例数)	0	0	0	5

表 4 造影前后 CA125 异常的卵巢癌复发灶血管扭曲度分级分布

分级	0	1	2	3
造影前(例数)	2	3	0	0
造影后(例数)	0	1	4	0

间(107.0 ± 55.8)s,持续时间(590.8 ± 57.9)s,多普勒信号增强(2.8 ± 0.4)级。仅 1 例复发灶 CA125 18.4U/ml,但在造影后多普勒血流信号明显增强。

2.4 超声造影剂 Levovist 的临床应用价值 以造影前后卵巢癌复发灶内多普勒血流信号增强开始时间、到达高峰时间以及持续时间诊断卵巢癌复发灶的 ROC 曲线(图 5~8)。由 ROC 曲线图可见,多普勒信号增强开始时间 ≤ 50 s、到达高峰时间 ≤ 100 s、持续时间 ≥ 550 s 时诊断卵巢癌复发灶敏感性、特异性最高。其中多普勒信号增强开始时间及持续时间更优于多普勒信号增强到达高峰时间。

3 讨论

3.1 卵巢癌复发灶与应用超声造影剂 Levovist 后多普勒血流信号增强的关系 超声作为一项非侵入性的检查方法,在诊断妇科疾病方面起着重要作用。而在卵巢癌盆腔复发灶的诊断方面,针对复发患者均有盆、腹腔手术史,盆腔内多有粘连,且复发灶多位于阴道顶,故阴道超声能更清楚显示复发灶。但在某些病例,因放疗后纤维化致阴道顶扩大,造成假阴性。如辅以彩色多普勒血流显像,通过显示肿瘤血管的数量、形态、分布以及测定肿瘤血管阻力来判断肿瘤的不良性质,则诊断局部复发敏感性 98.9%、准确性 97.2%^[4]。但在某些病

例,因肿瘤血管微小、多普勒频移太小或太弱以致于现有的仪器设备无法检测,从而使彩色多普勒血流成像仪诊断卵巢癌复发的价值受到一定的限制。近年来,随着超声造影剂研究的不断进展,一些安全、有效的血管增强声学造影剂相继问世,为改善彩超对肿瘤血管的评价带来了契机。Levovist 是一种新型糖类多普勒信号增强剂,与早期的血管增强气泡造影剂比较,其可经周围静脉注射,所产生的微气泡更小、更均一($97\% < 6\mu\text{m}$),并受结合在半乳糖颗粒上的棕榈酸保护而更能保持稳定,可顺利通过肺毛细血管进入左心再循环而到达全身血管,增强效应持续数分钟,通过增强小血管的信号强度,使肿瘤新生血管得以更完全显示。故而被广泛应用于多种脏器肿瘤的诊断及鉴别诊断

如肝脏、肾脏、乳房、中枢神经系统、胰腺、脾脏肿瘤以及淋巴结转移灶。多个研究表明,应用 Levovist 后,病灶彩色多普勒血流信号增强,而癌灶中的信号增强比良性病灶中的更强且持续时间更长,并发现更多的新生血管,血管扭曲度增加。所有癌灶中均见血管间分流,使造影后诊断信心增加,敏感性和特异性增加到 100%,可准确鉴别良性肿块与癌灶。

卵巢癌盆腔局部复发同样依赖于新生血管形成。凭借血管系统的高效灌注,肿瘤细胞得以迅速繁殖,而血管生成又促进肿瘤细胞穿透血管壁并向远处器官移动。复发灶内新生血管同样具有不同于正常组织血管的特征:血管走行不规则,管径缺乏逐渐变细的过程;动静脉短路较多。本研究中造影前后卵巢癌复发灶在血管形态、数目、分布等方面有明显改变。

3.2 应用 Levovist 后肿瘤多普勒血流信号增强与 CA125 的关系 血清 CA125 水平在卵巢癌术前诊断中已成为一种较可靠的辅助检查手段。而在预测卵巢癌复发方面,亦是一种较为敏感、可靠的方法。Lukacs 等^[6]研究表明,卵巢癌术后停止治疗后数月,血清 CA125 持续高水平是复发的一个信号,CA125 升高预示着早期复发。Rustin^[7]等认为,在卵巢癌术后随访中血清 CA125 水平上升至正常值上限 2 倍可准确预示复发。本研究中血清 CA125 预测卵巢癌复发敏感性 83.3%、特异性 85.7%、准确性 84.6%。由本研究结果可知,造影后卵巢癌复发灶多普勒血流信号增强与血清 CA125 水平有关。以 CA125 37.2U/ml 为界,高于此水平的病灶在造影后血管数目较造影前明显增多、血管扭曲度明显增加。而 1 例低于此水平的病灶其多普勒血流信号亦较造影前增强。以上结果进一步证明了以病灶多普勒血流信号增强情况作为依据判断是否为盆腔卵巢癌复发灶的可靠性,并且在测定 CA125 同时行肿块造影检查,对于诊断卵巢癌复发灶可起到互补的作用。

综上所述,应用超声造影剂 Levovist 造影后卵巢癌复发灶的彩色多普勒血流信号增强较明显,同时,多普勒血流信号

增强与 CA125 有关,两者在诊断卵巢癌复发灶方面可起到互补的作用。而且根据研究结果,多普勒血流信号增强开始时间 $\leq 50s$ 、到达高峰时间 $\leq 100s$ 或增强持续时间 $\geq 550s$ 时诊断卵巢癌复发的敏感性、特异性最高,本研究中由于样本例数少,尚不能作为卵巢癌复发灶的诊断标准。但将之与妇科检查、常规彩超、血清 CA125 水平结合综合诊断卵巢癌复发灶,可早期诊断卵巢癌复发,为临床随访卵巢癌术后盆腔情况、观察治疗效果、判断是否需行二次探查术提供一定帮助。

[参考文献]

- [1] Peltier P, Wiharto K, Dutin JP, et al. Correlative imaging study in the diagnosis of ovarian cancer recurrences[J]. Eur J Nucl Med, 1992,19(12):1006-1010.
- [2] Squillaci E, Salzani MC, Grandinetti M, et al. Recurrence of ovarian and uterine neoplasms: diagnosis with transrectal US[J]. Radiolo-

gy, 1988,169(2):355-358.

- [3] Vuille JP, Levvot E, Mousseau M, et al. Evaluation of the diagnosis usefulness of CA125 immunoscintigraphy for ovarian carcinoma follow-up after treatment: contribution of this technique in Grenoble University Medical Center[J]. Bull Cancer, 1997,84(11):1033-1042.
- [4] Meshkova IE, Kostromina EV, Trouk EB. Diagnostic potential of ultrasound examination for tumor recurrence and metastasis[J]. Vopr Onkol, 2000,46(1):84-87.
- [5] Kedar RP, Cosgrove D, McCready VR, et al. Microbubble contrast agent for color Doppler US: effect on breast masses, work in progress[J]. Radiology, 1996,198(4):679-686.
- [6] Lukacsko M, Hernadi Z, Sapy T, et al. The prognostic value of CA125 in epithelial ovarian cancer patients during and after chemotherapy[J]. Acta Chir Hung, 1997,36(1-4):213-214.
- [7] Rustin GJ, Nelstrop AE, Bentzen SM, et al. Use of tumor markers in monitoring the course of ovarian cancer[J]. Ann Oncol, 1999,10 (Suppl 1):21-27.

有蒂肾血管平滑肌脂肪瘤 1 例

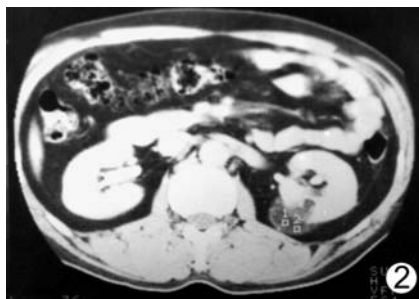
罗帝林, 杨茂洪, 刘顾岗

(深圳市沙井人民医院放射科, 广东 深圳 518104)

[中图分类号] R445 [文献标识码] B [文章编号] 1003-3289(2002)10-1060-01

患者 男, 53 岁, 左腰部无明显诱因的持续隐痛 10 月余, 加重 1 周, 伴尿急。体检无明显阳性体征。

B 超检查: 显示左肾下极有一类圆形不均质的强回声肿块, 边界清楚, 约 $5.0cm \times 4.1cm$ 大小, 考虑为左肾下极错构瘤可能性大。CT 检查: 平扫: 左肾下部内后方见一凸出于肾轮廓外的低密度背景的混杂密度肿块, 内有索条状、斑点状高密度的病灶分隔构成, 低密度区 CT 值为 $-61 \sim -49Hu$, 肿块位于肾外, 边界清楚。约 $4cm \times 3.5cm \times 4cm$ 大小, 可见



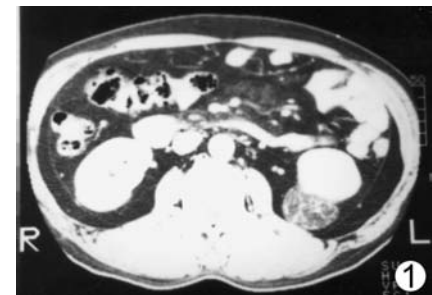
一带与肾实质相连。增强扫描: 肿块内索条状、斑点状软组织有强化(图 1), 部分低密度组织无强化, CT 值 $= -45Hu$, 肿瘤与正常组织分界清楚, 肿块下极达肾下极下方 $1.0cm$ 。左肾未见异常。

术中见左肾后壁中下 $1/3$ 处有一 $5cm \times 4cm \times 3cm$ 肿块, 有包膜, 蒂深达肾实质内, 予以左肾部分切除。病理结果: 肾血管平滑肌脂肪瘤(renal angioliomyolipoma, RALL)伴肾小球炎。

讨论 RALL 是常见的肾良性肿瘤。由平滑肌、血管、脂肪等构成, 成分比例差异很大。临床将 RALL 分为两组: 第一组以单侧、单发为主。第二组为双侧, 常伴有结节性硬化。CT 表现依含

脂肪多少而不同, 典型表现为: 肾实质内占位性肿块, 肿块大者使肾边缘隆起而轮廓不规则, 肿块边界清楚, 密度不均匀, 呈分隔状, CT 特征为混杂密度的肿块, 含有不同数量的脂肪组织。瘤体较大时, 瘤内可出血。RALL 应与肾癌、肾脂肪瘤及脂肪肉瘤鉴别, 肾癌很少含有脂肪成分, Bosniak 认为“含脂肪成分的肿瘤基本上可以排除肾癌”; 当脂肪较少时, 除边界清楚外, 则难与肾癌鉴别, 只能依靠病理活检。而肾脏其他肿瘤很少含有脂肪, 所以肾脏肿瘤中 CT 扫描发现含有脂肪组织的, 应首先考虑 RALL。肾脂肪瘤少见, CT 平扫为密度均匀的肿块, 增强扫描无强化, 而 RALL 内的结构除脂肪组织外, 其余成分均有强化可以鉴别。脂肪肉瘤罕见, 其密度与软组织相仿, 易与 RALL 相鉴别。

本例 RALL 的 CT 和手术均可见蒂与肾实质相连, 肿块均在肾外生长(图 2), 直达肾下级下方, 实属少见。另外, 此瘤 CT 显示为含有大量脂肪成分的低密度背景的混杂密度肿块, 具有特征性的 CT 表现。



[作者简介] 罗帝林(1968—), 男, 广东人, 大学专科, 医师。

[收稿日期] 2002-06-19