综述

超声造影在乳腺肿瘤诊断中的应用

朱庆莉　综述，姜玉新　审校

（中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院超声诊断科，北京　100730）

［中图分类号］ R445.1；R737.9　［文献标识码］ A　［文章编号］ 1003-3289(2003)10-1404-03

造影剂在影像学诊断中起着十分重要的作用。超声造影技术在近 10 年有了很大的发展，其临床价值尤其是在肿瘤诊断中的价值日益引起人们的重视。本文仅就超声造影剂在乳腺肿瘤诊断中的应用做一综述。

1　肿瘤血管与多普勒血流显像

肿瘤血管的生成是肿瘤生长和侵袭的前提条件。因此，肿瘤血管一直是肿瘤研究领域的一个热点。肿瘤细胞通过分泌血管生成因子，刺激宿主的小静脉，以出芽的方式形成新生血管，并与动脉、静脉之间发生异常吻合。从组织形态学上来看，肿瘤血管缺乏正常的树状分支结构，常可看到血管环，动静脉瘘，静脉末端的静脉湖及盲端静脉。这些新生血管走行纡曲，内径粗细不一，外形不规则，有时伴有管腔的狭窄和阻塞，而且这种变化往往累及整个血管树，包括滋养动脉（直径多在 200～250μm）、毛细血管（直径约 10～50μm）和静脉。

肿瘤血管的许多特点都可以用多普勒超声来反映。频谱多普勒可以测量病灶的血流动力学指标，如阻力指数（RI）、搏动指数（PI）等，反映肿瘤血管动静脉瘘等病理改变。但是良、恶性之间有很大程度的重叠。肿瘤组织的灌注情况变化很大，处于开放灌注状态的血管数目可以从 20%～80%，这种肿瘤内部的血流差异可以在 10 倍以上，所以仅凭孤立的 RI、PI 数值难以全面衡量肿瘤血管的全貌。而且肿瘤的生长时期不同，血供特点不同，往往外周多血管，并向中心伸展，中心区相对少血管，并可出现坏死。某一恒定的 RI、PI 阈值很难反映这种复杂的变化。因此，目前倾向于用彩色多普勒、能量多普勒等血流形态学指标代替血流动力学指标帮助鉴别肿瘤性质。

但是，无造影剂增强的多普勒超声对低流量和低速的血流无法显示，仅适于显示较大的滋养血管（直径≥200μm），对肿瘤新生血管网无法显示全貌，对少血供的乳腺癌容易漏诊。而且仪器及其调节也在很大程度上影响血管的显示。

2　超声造影在乳腺肿瘤诊断中的应用

乳腺肿瘤血管在诊断、判断预后、了解术前化疗效果等方面都有重要的作用。目前应用的静脉超声造影剂在体内的平均直径多在 2～5μm，远远大于 CT、MR 造影剂的直径，无法透过血管壁的细胞间隙进入组织间质，从而成为真正的血池造影剂（blood pool agent），有利于肿瘤的血管显示。乳腺组织位置表浅，可采用高频探头检查，图像的分辨力比肝脏等腹部器官好；超声检查时患者平卧，乳腺位置相对固定，运动伪像的影响小，所以十分适宜应用超声造影剂进行研究。静脉注入超声造影剂后，直径 2～5μm 微气泡进入血管，其反射强度约为红细胞的 10^{10} 倍，将使其所在部位的回声大大增强。经过超声造影后，使用高频超声探头，多普勒超声可显示直径约 80～140μm 以上的血管[1-4]，在一定程度上克服了现有多普勒超声成像的局限性。

在迄今报导的研究中多采用第一代造影剂，这类造影剂以空气作为微气泡，包被以各种壳膜，主要用来增强来自血管的多普勒信号，有人称之为多普勒信号增强剂（Doppler enhancer）。最具代表性的就是 Levovist。注射造影剂后，以彩色多普勒或能量多普勒观察，恶性病灶比良性病灶显示更多的血流。但是二者之间仍有一部分重叠，一部分导管上皮增生的纤维腺瘤，在注射造影剂后血流信号明显增多，其高血供的特点与恶性者无明显差异[6,7]。因此，简单的主观评价血管的多与少对于鉴别良恶性是不够的。有学者尝试采用半定量或定量的方法来鉴别诊断。Kedar 等[7]首先采用形态学指标对 34 例乳腺肿块进行了半定量的研究。静脉注射 Levovist 后，利用彩色多普勒血流显像（CDFI）观察血管的数目，血管走行的紊乱程度，记录造影剂达高峰的时间和增强持续的时间。结果显示：恶性病变中的血管数目多，走行紊乱，绝大多数呈现穿支血管；而纤维腺瘤的血管往往走行于肿瘤的周边。恶性者，多迅速出现增强的高峰，持续时间长。综合上述指标，诊断的敏感性和特异性分别从 89%，88%，提高至 100%，100%。同样的结果也见于临床触诊不能发现的乳腺小肿块[8]。多数研究结果认为，超声造影后显示良恶性肿瘤血管的形态和走行有显著的差异，诊断的敏感性和特异性高[9]。Albrecht 等[10]利用静脉注射 Echogen，使用能量多普勒（PD）对 20 例病灶进行观察，并同时分析不同肿块的时间-强度曲线特征。结论为：乳腺癌的造影增强持续时间长；良恶性肿物的时间-强度曲线形态不同，恶性者造影剂清除曲线为多相，而良性者多为单相。并推测这种时相的变化与肿瘤血管的血流动力学分布差异有关。在定量研究中，有关乳腺肿块经造影后彩色像素密度（color pixel density，CPD）与病理微血管密度（microvessel density，MVD）之间的定量相关性研究，结论不一致，因而临床价值尚不详[11-16]。

超声造影剂在诊断方面的应用还包括：鉴别瘢痕与肿瘤复发。Winehouse 等[14]对 58 例疑为乳腺癌复发的患者进行超声及超声造影检查，术后病理证实 16 例为乳腺癌。超声造影诊断的敏感性

［作者简介］ 朱庆莉（1974－），女，浙江人，博士，住院医师。

［收稿日期］ 2003-05-21

94%，特异性 67%，准确性 90%。瘢痕在造影后仍显示为无血管结构，而肿瘤则表现为多血管。其他报导也肯定了这一作用[9,16]。也有报导认为应用造影剂后可以更好的显示乳腺癌的多灶病变和转移淋巴结，从而提高诊断的敏感性[17,18]。造影后根据肿瘤病灶的多血管区与少血管区的差异引导活检，可提高活检的阳性率，判断局部治疗是否彻底[19]。

应用特异性的造影技术，如二次谐波技术，次谐波技术，脉冲反向谐波技术等，可以突出造影剂的回声，提高信噪比。由于第一代造影剂回声的谐波成分往往是高声能作用下气泡破坏时产生的，可采用间歇成像（intermittent imaging）的方法来显示病灶与正常组织之间的差异。这一方法在肝脏中应用取得了良好的效果，但是乳腺主要由结缔组织和脂肪组织构成，血供相对较少，这种高能量的间歇成像对乳腺肿瘤的诊断价值尚有待进一步研究，Rizzatto 等认为该技术仅限于炎症一类血供相对丰富的病变[18]。第一代造影剂的气泡稳定性差，加之多普勒的发射声能大，往往使微气泡在到达肿瘤微血管网之前即被破坏。此时得到的造影剂时间-强度曲线，回声主要源于微气泡的破裂，而非真正的肿瘤微血管灌注[18]。

第二代造影剂采用六氟化硫（Sulphur Hexafluoride，SF6）或氟碳气体（perfluorocarbon）作为微气泡，水溶性降低，并在微气泡表面包被壳稳定剂，进一步增强微气泡的稳定性，微气泡可以在低机械指数（MI 0.1～0.3）声波的作用下产生谐振，气泡不破裂。利用低声能发射声波与脉冲反向谐波造影技术相结合，延长微气泡的寿命并突出微气泡的谐波回声成分，藉此实时获得气泡在肿瘤微循环中的分布，使得研究肿瘤微血管灌注和显示肿瘤新生血管的全貌成为可能。经超声造影后多普勒血流显像通常可以反映较大的血管（直径大于 200μm），而灰阶显像则可反映直径小于 100μm 的小血管。这种成像方法有望观察到上述肿瘤血管的血管环，静脉末端的静脉湖、盲端静脉及动静脉瘘，显示新生血管的纡曲走行和不规则外形，并展示包括滋养动脉、毛细血管和静脉在内的整个血管树的变化。但是这一技术也有一定的局限性。由于使用低机械指数，图像分辨力在一定程度上受到影响，注射一次造影剂仅能对一个病灶进行增强模式的研究和分析，而无法同时研究其他病灶。

利用这种新技术，微气泡的稳定性增强，更适于利用时间-强度曲线来反映肿瘤的灌注。以高能量破坏气泡后，以实时灰阶超声观察肿瘤组织的再灌注，可以用来判断肿瘤对各种治疗的反应及其预后，相应的研究目前正在进行中。造影剂时间-强度曲线虽可以为临床应用提供有用的诊断信息，但是造影剂的反射信号强度除了取决于造影剂的局部浓度外还受许多因素影响，如微气泡的大小及大小分布差异、微气泡的聚集程度、仪器对回声信号的采集与后处理方式等。因此，最终回声的强度是由解剖结构、生理状态、微气泡药物代谢动力学和仪器性能与调节诸多因素综合作用的结果[20]。认识到这些对于我们分析临床结果会有很大帮助。

总之，超声造影剂和特异性超声造影技术的发展，使我们对乳腺肿瘤血管的研究进入了一个崭新的阶段，根据肿瘤的特性和研究目的，结合造影剂的性质，采用最适的超声造影技术，将使超声诊断的准确性不断提高。

[参考文献]

[1] Delorme S，Peschke P，Zuna I，et al. Sensitivity of color Doppler sonography：an experimental approach[J]. Ultrasound Med Biol，1999，25(4)：541-547.

[2] Delorme S，Peschke P，Zuna I，et al. Darstellbarkeit kleinster Tumorgefasse mit Hilfe der Farbdopplersonographie im Experiment. Imaging the smallest tumor vessels using color Doppler ultrasound in an experiment[J]. Radiology，2001，41(1)：168-172.

[3] 马富成，张涛.乳腺癌病灶边缘超宽频超声图像表现的观察分析[J].中国医学影像技术，2001，17(06)：546-547.

[4] Foster FS，Burns PN，Simpson DH，et al. Ultrasound for the visualization and quantification of tumor microcirculation[J]. Cancer Metastasis Rev，2000，19(1-2)：131-138.

[5] Alamo L，Fischer U. Contrast-enhanced color Doppler ultrasound characteristics in hypervascular breast tumors：comparison with MRI[J]. Eur Radiol，2001，11(6)：970-977.

[6] Huber S，Vesely M，Zuna I，et al. Fibroadenomas：computer-assisted quantitative evaluation of contrast-enhanced power Doppler features and correlation with histopathology[J]. Ultrasound Med Biol，2001，27(1)：3-11.

[7] 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(3)：679-686.

[8] Moon WK，Im JG，Noh DY，et al. Nonpalpable breast lesions：evaluation with power Doppler US and a microbubble contrast agent-initial experience[J]. Radiology，2000，217(1)：240-246.

[9] Stuhrmann M，Aronius R，Schietzel M. Tumor Vascularity of breast lesions：potentials and limits of contrast-enhanced Doppler sonography[J]. AJR，2000，175：1585-1589.

[10] Albrecht T，Patel N，Cosgrove DO，et al. Enhancement of power Doppler signals from breast lesions with the ultrasound contrast agent EchoGen emulsion：subjective and quantitative assessment[J]. Acad Radiol，1998，5(S1)：S195-198.

[11] Huber S，Helbich T，Kettenbach J，et al. Effects of a microbubble contrast agent on breast tumors：computer-assisted quantitative assessment with color Doppler US：early experience[J]. Radiology，1998，208(2)：485-489.

[12] Chaudhari MH，Forsberg F，Voodarla A. Breast tumor vascularity identified by contrast enhanced ultrasound and pathology：Initial results[J]. Ultrasonics，2000，38(1-8)：105-109.

[13] 荣雪余，杨堤，姜玉新. 乳腺肿块的能量多普勒血流定量与病理微血管定量相关性研究[J]. 中国医学影像技术，2002，18(7)：660-663.

[14] Forsberg F，Dicker AP，Thakur ML，et al. Comparing contrast-enhanced ultrasound to immunohistochemical markers of angiogenesis in a human melanoma xenograft model：Preliminary results[J]. Ultrasound Med Biol，2002，28(4)：445-451.

[15] Winehouse J，Douek M，Holz K，et al. Contrast-enhanced colour Doppler ultra-

sonography in suspected breast cancer recurrence[J]. Br J Surg, 1999, 86(9): 1198-1201.

[16] Baz E, Madjar H, Reuss C, et al. The role of enhanced Doppler ultrasound in differentiation of benign vs. malignant scar lesion after breast surgery for malignancy [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000, 15(5): 377-382.

[17] Yang WT, Metreweli C, Lam PK, et al. Benign and malignant breast masses and axillary nodes: evaluation with echo-enhanced color power Doppler US[J]. Radiology, 2001, 220(3): 795-802.

[18] Rizzatto G, Martegani A, Chersevani R, et al. Importance of staging of breast cancer and role of contrast ultrasound[J]. Eur Radiol, 2001, 11(S3): E47-E52.

[19] Bang N, Bachmann NM, Vejborg I, et al. Clinical report: contrast enhancement of tumor perfusion as a guidance for biopsy [J]. Eur J Ultrasound, 2000, 12(2): 159-161.

[20] Mattrey RF, Girard MS. Tissue perfusion and enhancement on gray-scale. In: Thomsen HS, Muller RN, Mattrey RF eds. Trends in contrast media [M]. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1999. 384.

食管癌肉瘤的 X 线诊断及分析

张 杰

(新疆伊犁州新华医院,新疆 伊犁 835000)

[中图分类号] R814.41; R735.1 [文献标识码] B [文章编号] 1003-3289(2003)10-1406-01

食管癌肉瘤是一种少见的恶性肿瘤,好发于食管中下段,我们在工作中遇见 5 例,均经手术病理证实,现结合文献分析如下。

1 材料与方法

本组 5 例中,男 3 例,女 2 例,年龄 54 岁～58 岁。症状与体征:进行性吞咽困难 3 例,均出现呕吐现象,改进软性食物仍有梗阻、呕吐。2 例首先出现剑突下压痛,并吞咽困难,且进食后疼痛不能缓解。病史均在 4 个月以内。手术及病理:5 例均行手术切除,于食管中下段可触及大小不等的肿块,其中最大肿块为 8cm×5cm,病理均诊断为平滑肌肉瘤鳞状上皮癌。5 例术前均行食管钡餐检查,2 例行食管镜检查。

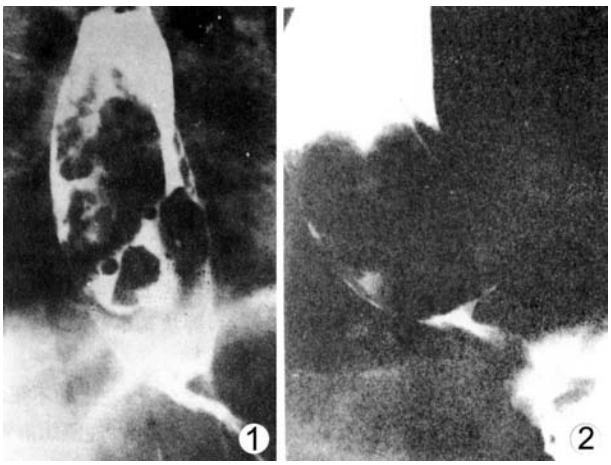

图 1 食管中下段有长约 14cm 的管腔明显扩张,腔内可见数个大小不等的圆形充盈缺损区,黏膜破坏,管壁连续无僵硬感

图 2 食管下段腔内见一椭圆形充盈缺损区,食管壁柔软

2 结果

2.1 X 线检查 5 例病人均行食管钡餐检查,病变部位均位于中下段食管。4 例病变腔内可多见多个圆形充盈缺损区,大小不等,黏膜紊乱、中断、破坏,病变区管壁连续,无僵硬感。手术见,于食管中下段均可触及大小不等肿块,质硬,与周围组织轻度粘连,表面凸凹不平(图 1)。1 例病变于贲门上方食管内见一椭圆形充盈缺损区,境界清楚,食管壁柔软,光滑,肿块随体位变化可轻微上下移动。手术见,肿块位于腔内,大小约 6.0cm×4.0cm×3.0cm,周围食管壁柔软,与肿块无明显粘边(图 2)。该病例术前被误诊为良性肿瘤。

2.2 内镜检查 2 例行内镜检查,于食道下段见长蒂息肉状样新生物,表面略呈结节状隆起,浅红色,无光泽,覆盖大量白厚苔,质硬、脆,周围食管黏膜轻度充血水肿。

3 讨论

食管癌肉瘤少见,据文献介绍,其组织学发生可能是上皮和间质两种成分独立起源的原发性肿瘤,偶然机会两者融为一体,即所谓碰撞瘤,或者是间质对癌组织产生过度反应性增生所致。食管癌肉瘤多发生在食管中下段,起于黏膜或黏膜下层,肿瘤向腔内生长形成腔内的充盈缺损。病变部位管腔明显扩张,黏膜平坦或间有糜烂,且见"涂抹征"。病变轮廓较为光滑、整齐且管壁连续无僵硬感。本病 5 例 X 线表现病变均发生在食管中下段,且见圆形或椭圆形充盈缺损区,但食管壁柔软光滑。

鉴别诊断:①平滑肌瘤:本病肿瘤由一侧壁突向腔内,形成椭圆形充盈缺损且肿物的上下界可见弧形边缘。②腔内型食管癌:此病又称第五型食管癌,约占食管癌的 2%,肿瘤呈息肉状、结节状肿块突入食管腔内,肿瘤边界清楚,半数病例上下缘可见弧行边缘,肿瘤虽大,但不见瘤蒂。③食管平滑肌肉瘤:本病罕见,肿瘤沿着管壁侵润生长或呈息肉状向腔内突出,肿瘤表面溃疡和腔外软组织肿物。

[作者简介] 张杰(1963－),男,新疆人,大专,医师。

[收稿日期] 2003-04-12