

• 专题论著 •



罗红，四川大学华西第二医院超声科主任，医学博士，主任医师，教授，硕士生导师。

兼任四川省卫生和计划生育委员会学术技术带头人、国家卫生和计划生育委员会超声能力建设专家组成员、中国医师协会妇产科超声专业委员会常务委员、中华医学会儿科分会超声学组副组长、中国超声医学工程学会超声治疗专业委员会委员、中国医学影像技术研究会妇产科超声分会委员、四川省医学会超声专业委员会副主任委员等职。任《中国临床医学影像杂志》编委。参与指南编写。2012年赴加利福尼亚州立大学长滩分校学习。

专长：产前超声诊断、妇科超声血管造影、子宫输卵管超声造影、盆底结构三维超声评估、卵巢肿瘤良恶性超声评估、女性生殖与不育超声评估等。每年举办两项国家级继续教育项目；主持10余项科研课题，包括“国家重大科技专项”1项。在SCI收录期刊、核心期刊、统计源期刊等发表论文90余篇，参编学术专著7部。获得“四川省科技进步三等奖”及“成都市科技进步奖二等奖”各1项。

超声造影在子宫妊娠滋养细胞肿瘤诊断中的临床应用价值

严霞瑜，罗红，杨帆，田甜

四川大学华西第二医院超声科，出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室，四川成都610041

【摘要】 目的：探讨超声造影在子宫妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN)诊断中的临床应用价值。方法：对四川大学华西第二医院2015年8月—2016年7月37例患者41个疑似GTN病灶行常规超声和超声造影检查，根据金标准[病理和(或)临床诊断并经临床治愈]进行分组，恶性即GTN 30例34个病灶，良性即非GTN 7例7个病灶。结果：GTN造影增强模式以区域增强(44.12%，15/34)和弥漫增强(29.41%，10/34)为主。非GTN造影增强模式：妊娠物残留5例表现为区域增强，团块型子宫异位妊娠2例表现为环状增强。GTN和非GTN病灶与正常肌层的时间-强度曲线各参数比较均差异有统计学意义($P < 0.05$)，即病灶具有早增强、达峰时间早、增强速率快、峰值强度高特点。与金标准比较，常规超声和超声造影诊断良恶性妊娠相关子宫疾病的符合率分别为82.93%(34/41)、92.68%(38/41)。结论：超声造影增强特征有助于鉴别妊娠相关子宫病灶良恶性，为临床治疗提供准确信息，有重要临床应用价值。

【关键词】 常规超声；超声造影；妊娠滋养细胞肿瘤

中图分类号：R445.1 文献标志码：A 文章编号：1008-617X(2017)03-0177-06

Application of contrast-enhanced ultrasound in diagnosis of uterine gestational trophoblastic neoplasia YAN Xiayu, LUO Hong, YANG Fan, TIAN Tian (Department of Diagnostic Ultrasound, West China Second University Hospital, Sichuan University, Key Laboratory of Obstetric & Gynecologic and Pediatric Diseases and Birth Defects of Ministry of Education, Chengdu 610041, Sichuan Province, China)

Correspondence to: Luo Hong E-mail: luohongcd1969@163.com

【Abstract】 Objective: To investigate the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in gestational trophoblastic neoplasia (GTN). **Methods:** Thirty-seven cases with 41 suspicious GTNs were reviewed, which were examined by conventional ultrasound and CEUS from August 2015 to July 2016 in West China Second University Hospital, Sichuan University. Malignant masses were enrolled in GTN group including 30 cases with 34 masses and benign masses were enrolled in non-GTN group including 7 cases with 7 masses. All the masses were confirmed by “gold standard” (pathological results and clinical cure). **Results:** The enhancement patterns of GTNs: 44.12% (15/34) showed regional enhancement, 29.41% (10/34) showed diffuse enhancement. The enhancement patterns of non-GTNs: 5 cases with pregnancy residues showed regional enhancement, 2 cases with

mass-type uterine ectopic pregnancy showed ring-like enhancement. There were significant differences in the parameters of time-intensity curve between GTNs or non-GTNs and normal muscle layer ($P < 0.05$). All lesions showed earlier initial time and peak time, greater enhancement rate and higher peak intensity than the normal muscle layer. Compared with the "gold standard", the coincidence rates of ultrasound and CEUS in the diagnosis of benign or malignant pregnancy-associated uterine diseases were 82.93% (34/41) and 92.68% (38/41), respectively. **Conclusion:** The CEUS features of benign and malignant pregnancy-associated uterine diseases were different, which are helpful in the differential diagnosis. In addition, CEUS provides more accurate information and application value.

【Key words】 Conventional ultrasonography; Contrast-enhanced ultrasonography; Gestational trophoblastic neoplasia

妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN)来源于胎盘滋养细胞异常增生,是育龄期较常见的妇科恶性疾病之一,也是目前唯一不依赖病理诊断即可确立临床诊断而进行治疗的妇科恶性肿瘤^[1-2]。因组织学证据获取困难,GTN常与团块型子宫异位妊娠和妊娠物残留相误诊^[3-4],但治疗方式完全不同,尽早明确诊断可避免延误或过度治疗。超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)是一种注入造影剂使后散射回声增强而明显提高诊断准确率的新型技术,联合计算机软件可对感兴趣区进行半定量分析和对时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC)参数进行定量分析。目前,其较多应用于妇科肿瘤诊断^[5-6],但在GTN诊断方面国内外报道较少^[7]。本研究对37例疑诊GTN患者的CEUS图像进行研究,总结良恶性病灶CEUS剂灌注特征。

1 资料和方法

1.1 研究对象

对2015年8月—2016年7月四川大学华西第二医院37例疑诊GTN患者行CEUS检查,共计41个病灶。纳入标准:与妊娠相关,子宫有病灶;疑诊GTN且愿意行CEUS检查者。排除标准:①常规超声诊断明确的团块型宫角妊娠、切口妊娠、肌壁间妊娠及妊娠物残留;②患者有药物过敏史、心脏疾病及严重肺部疾病。CEUS检查前患者均签署知情同意书。

1.2 仪器和方法

采用PHILIPS公司iU 22、EPIQ 7和iE Elite彩色多普勒超声诊断仪,均经阴道检查,探头频率3.0~10.0 MHz。造影条件:Contrast/General,显示双幅造影界面,机械指数(mechanical index, MI)为0.08。造影剂为声诺

维(SonoVue)。造影前建立静脉通道,现场配制造影剂,加入5 mL生理盐水后用力振荡摇匀,形成乳状混悬液。检查前嘱患者排空膀胱,常规扫查子宫及附件,取病灶及其相邻正常肌层为感兴趣区,推注造影剂的同时启动计时按钮,动态存储2 min 图像。脱机分析使用QLAB软件,自动生成TIC。

1.3 超声诊断GTN标准

由两名从事妇产科超声诊断5年以上经验的医师共同诊断。

常规超声:子宫肌层、宫角、剖宫产瘢痕处或宫腔内病灶,实性或囊实性,回声均匀或不均匀,病灶内可伴血窦,病灶与周围子宫肌层分界不清,彩色多普勒显示病灶内血流丰富呈低阻,可测及动静脉瘘血流频谱。

超声造影:注入造影剂后病灶比正常肌层早增强、高增强,增强后病灶与子宫肌层分界不清楚。病灶增强模式包括弥漫增强、区域增强、网状增强和环状增强。

1.4 金标准及随访

GTN的诊断^[8]分葡萄胎妊娠后GTN诊断标准[国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), 2000]和非葡萄胎后GTN诊断标准。葡萄胎后GTN诊断标准:①血清人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG)监测(每周1次), ≥ 4 次呈平台期($\pm 10\%$),连续 ≥ 3 次均较上周上升 $> 10\%$,清宫术后 ≥ 6 个月HCG未降至正常;②病理诊断。非葡萄胎妊娠后GTN诊断标准:HCG监测(排除再次妊娠和妊娠物残留,HCG持续高水平)和病理诊断。因此,GTN的金标准为病理诊断和(或)临床诊断。随访至化疗结束后 ≤ 1 年,临床治愈。非GTN以手术病理为金标准,随访至手

术后。

1.5 统计学处理

采用SPSS 17.0 软件进行统计学分析，数值以 $\bar{x}\pm s$ 表示。均数比较采用t检验，计数资料比较采用 χ^2 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

本研究将GTN作为恶性妊娠相关子宫疾病，与良性妊娠相关子宫疾病(非GTN)包括团块型子宫异位妊娠(宫角妊娠、剖宫产瘢痕妊娠)和妊娠物残留做对照研究。

恶性即GTN 30例，其中胎盘部位滋养细胞肿瘤 2例、侵蚀性葡萄胎1例及绒毛膜癌1例行子宫全切术，此4例经手术病理确诊；余GTN 26例均符合葡萄胎后GTN诊断标准(FIGO, 2000)。患者年龄18~50岁，平均(35.68±9.36)岁。26例为单发病灶，4例为2个病灶(均为侵蚀性葡萄胎)，共计34个病灶。病灶最大径(3.67±2.40) cm (0.9~10.7 cm)。

良性即非GTN 7例，经手术病理证实，包括5例妊娠物残留和2例团块型子宫异位妊娠(分别为宫角妊娠和剖宫产瘢痕妊娠)。患者平均年龄(34.00±6.10)岁(28~45岁)。均为单发病灶，病灶最大径(3.49±1.53) cm(0.6~4.6 cm)。

两组病灶最大径比较无统计学差异($P>0.05$)。

2.1 良恶性妊娠子宫相关疾病的CEUS增强模式

GTN组造影增强模式：区域增强44.12% (15/34)(图1)，弥漫增强29.41% (10/34)(图1)，环状增强23.53% (8/34)(图2)，网状增强2.94% (1/34)(图3)。非GTN组造影增强模式：区域增强5例，为妊娠物残留；环状增强2例，为团块型子宫异位妊娠。

2.2 良恶性妊娠子宫相关疾病的TIC定量分析

定量分析41个病灶的TIC参数(表1)。

GTN组和非GTN组病灶与正常肌层TIC各参数比较均有统计学差异($P<0.05$)，即与正常肌层比较，病灶具有早增强、高增强、达峰时间早、增强速率快等特点。

两组病灶间TIC各参数比较无统计学差异($P>0.05$)，即良恶性病灶在开始增强时间、达峰时间、峰值强度及增强速率无明显差异。

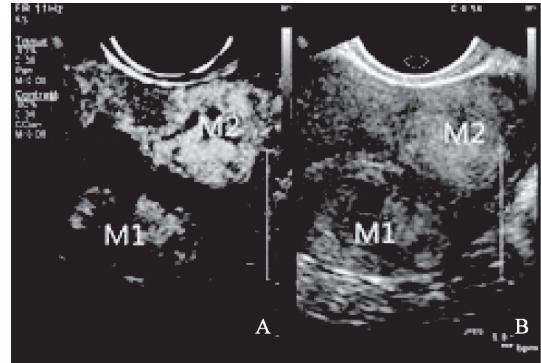


图1 滋养细胞肿瘤超声造影区域增强(M1)和弥漫增强(M2)

A: 超声造影图像; B: 实时二维图像(M: 病灶)

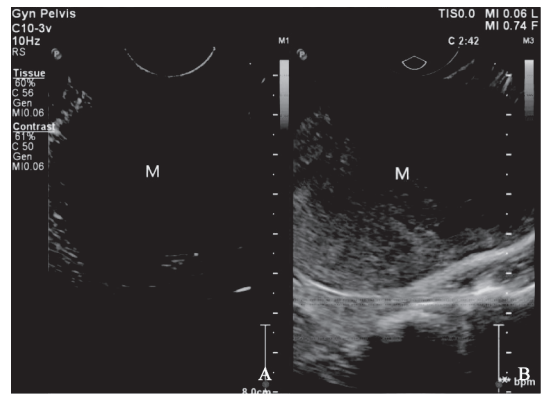


图2 滋养细胞肿瘤超声造影环状增强

A: 超声造影图像; B: 实时二维图像(M: 病灶)

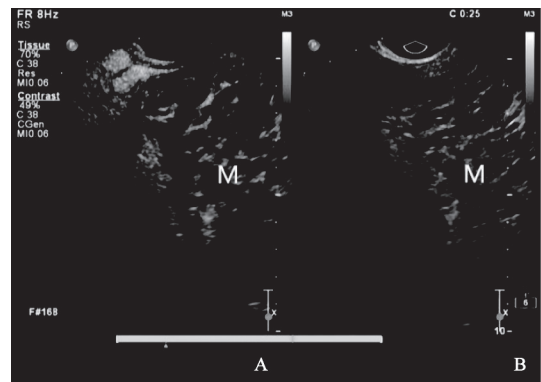


图3 滋养细胞肿瘤超声造影网状增强

A: 超声造影图像; B: 实时二维图像(M: 病灶)

表1 良恶性妊娠相关子宫病灶的时间-强度曲线

TIC参数		GTN组(n=34)	非GTN组(n=7)
开始增强时间(s)	病灶	14.37±4.21	13.35±3.69
	肌层	15.92±3.76	15.66±3.47
达峰时间(s)	病灶	21.75±6.66	21.51±6.66
	肌层	24.19±6.06	27.67±8.17
峰值强度(dB)	病灶	16.09±4.82	15.85±4.95
	肌层	12.31±4.18	12.02±4.01
增强速率(dB/s)	病灶	2.45±1.30	2.23±1.66
	肌层	1.56±0.71	1.23±0.89

2.3 良恶性妊娠子宫相关疾病病灶的超声结果与金标准比较

41个病灶常规超声结果与“金标准”的符合率为82.93% (34/41): 正确诊断34个(GTN 31、非GTN 3), 误诊5个, 漏诊2个。CEUS与金标准的符合率为92.68% (38/41): 正确诊断38个(GTN33、非GTN5), 误诊3个。CEUS修正常规超声定性诊断2例(非GTN误诊为GTN)及部位1例(宫腔内误诊为肌壁间)。CEUS诊断GTN的灵敏度和特异度分别为97.06%和71.43%, 与金标准一致性的Kappa值为0.73, 一致性较好。

病灶边界: CEUS显示GTN边界清楚13个、不清21个; 非GTN边界均清楚, 7个。常规超声显示GTN边界清楚8个、不清33个; 非GTN边界清楚1个、不清6个。

3 讨论

GTN是来源于胎盘滋养细胞的一组恶性疾病, 病理分为侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌(绒癌)、胎盘部位滋养细胞肿瘤及上皮样滋养细胞肿瘤^[1-2]。常规超声是目前诊断GTN的最常用检查方法; CEUS作为实时显示组织微循环灌注最佳的影像学技术, 也较多应用于妇产科疾病诊断^[5]。

3.1 GTN临床及病理基础

GTN临床表现为葡萄胎排空、流产、足月产及异位妊娠后不规则阴道流血及 β -HCG持续升高或下降不满意, 其病因不明, 可能与多胎妊娠有关^[9]。国内外文献报道^[8,10-11], GTN

发病率为(0.70~12.1)/1 000次妊娠, 其中葡萄胎后GTN的发生率为18%~29%。GTN是一组破坏性极强且易发生转移的高度恶性肿瘤, 只要治疗及时, 治愈率较高, 但仍有极少数患者因误诊而导致疾病广泛转移, 继发严重并发症, 甚至死亡, 故早期诊断是改善预后的关键^[12]。滋养细胞具有增生活跃, 侵袭和破坏母体组织, 血管活性等特性, 能取代血管内皮细胞而形成血管内皮层, 极易进入母体血液循环, 囊胚经绒毛间隙从母体血液获得营养成分^[13]。绒毛外滋养细胞在孕8周时侵入子宫内膜血管壁, 孕14周时侵入子宫肌层动脉。正常妊娠滋养细胞入侵母体具有自限性, 但具体机制尚不清楚^[13]。因此, 正常滋养细胞在妊娠早期侵袭和破坏母体血管仅局限于宫腔。GTN无固定肿瘤血管, 靠侵袭并破坏邻近血管获取营养, 过度增生的滋养细胞侵犯子宫肌层和破坏血管, 使肌层血管构筑异常, 如血管数量增多、走向异常及动静脉吻合形成等, 并在早期侵入母体血液发生远处转移^[14]。滋养细胞在早期有无引起子宫肌层血管构筑改变, 是CEUS诊断良恶性妊娠相关子宫病灶的病理基础^[15-16]。

3.2 妊娠相关子宫疾病的CEUS特征

3.2.1 CEUS增强模式特点

本研究中GTN以区域增强为主, 其次为弥漫增强, 与文献报道^[7]GTN以弥漫增强为主不同。其原因可能为过度增生的滋养细胞侵犯子宫肌层和破坏血管, 使肌层血管构筑改变, 如血管数量增多或形成较大血窦, 造影剂进入

肿瘤内血管或血窦后迅速显影,表现为弥漫增强,而肿瘤中血管、坏死组织比例及坏死部位不同则表现出不同的增强模式。文献报道,绒毛膜癌伴坏死时增强模式有特征性^[7],以环状增强为主。原因是绒毛膜癌靠滋养细胞侵蚀血管获取养分,随病灶向外增大扩张,其中心区域出现缺血坏死。本研究以侵蚀性葡萄胎为主,增强模式以区域增强为主,因样本量少,未能对GTN进行病理分组研究。本研究中团块型子宫异位妊娠均表现为环状增强,原因为CEUS造影剂微泡进入母体经血液循环至绒毛间隙,但不能通过胎盘屏障,相关研究也证实团块型子宫异位妊娠均表现为环状增强^[3,7,16]。本研究中妊娠物残留均表现为区域增强,边界清楚,早增强,消退缓慢。CEUS静脉团注造影剂后,通过实时显示造影剂的运动分布可更加明确病灶部位、边界,有助于临床判断是否存在妊娠物残留及活性残留物的体积、部位和供血丰富程度等信息,指导后期临床治疗。

3.2.2 CEUS定量分析

良恶性妊娠相关子宫疾病的CEUS TIC有特征性:定量分析病灶与正常肌层TIC参数有统计学差异($P<0.05$),病灶均表现为早增强、高增强、达峰时间早、增强速率快,因此造影后病灶边界较造影前显示更清楚。该特征与滋养细胞侵袭母体血管形成低阻血流有关。良性与恶性妊娠相关子宫病灶相比,TIC定量参数分析无统计学差异($P<0.05$),表明TIC定量分析不能反映滋养细胞是否异常增生。原因是正常或异常增生的滋养细胞均具有增生活跃,侵袭和破坏母体组织,血管活性等特性。

3.3 CEUS在GTN诊断中的临床应用价值

常规超声可通过观察妊娠相关子宫病灶实性或囊实性、与子宫肌层分界不清、血窦、血供丰富、呈高速低阻血流频谱或动静脉瘘血流频谱等而诊断GTN。但由于部分非GTN病灶具有相同的超声表现甚至病灶内血窦呈蜂窝状改变^[3,17-18],常规超声诊断GTN病灶与金标准的符合率较高,为82.93% (34/41),但排除非GTN仍

信心不足。本研究中,2例GTN在常规超声检查时未发现病灶,而在CEUS检查时检出造影剂增强区且具有TIC参数特点,由此表明CEUS较常规超声具有更高的病灶检出率。本研究中,CEUS诊断GTN的灵敏度和特异度分别为97.06%和71.43%,与金标准的符合率为92.68% (38/41),Kappa值为0.73,各指标均高于文献报道^[7]。CEUS利用造影剂对比增强,更易清楚显示病灶部位、边界。另外,良恶性妊娠相关子宫疾病病灶的CEUS增强模式不同,故CEUS可有效提高对GTN的诊断准确率。

3.4 研究局限性

本研究为回顾性分析,样本量少,存在以下不足:①纳入恶性组的对象以侵蚀性葡萄胎为主,未能对不同病理类型GTN进行分组观察和分析;②纳入良性组的对象较少,其原因为常规超声对非GTN具有较高诊断价值,仅在非GTN病灶较大、与子宫肌层关系不清、血流异常丰富或形成较大血窦常规超声鉴别困难时,才行CEUS检查。

综上所述,良恶性妊娠相关子宫疾病的CEUS图像有特征性,常规超声检查发现可疑子宫GTN病灶,诊断信心不足时,应用CEUS可提高GTN的检出率和诊断正确率,为临床提供治疗依据。正确诊断GTN可避免延误治疗,预防并发症发生;并可避免不必要的过度治疗。

参考文献

- [1] 沈铿, 马丁. 妇产科学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 34-35, 342-354.
- [2] NGAN H, SECKL M J, BERKOWITZ R S, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2015, 131(Suppl 2): S123-S126.
- [3] 苏娜, 戴晴, 姜玉新, 等. 包块型子宫角妊娠超声诊断分析 [J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2014, 11(9): 749-754.
- [4] 岑慧, 柯珮琪, 费慧, 等. 恶性滋养细胞肿瘤14例误诊分析 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(17): 3230-3232.
- [5] 熊雯, 罗红, 陈琴, 等. 超声造影在胎盘残留诊断中的临床应用价值 [J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2016,

- 13(8): 593-597.
- [6] 周克松, 朱军, 徐晓茜, 等. 超声造影对子宫肌瘤子宫动脉栓塞患者术前筛查及术后疗效评估 [J]. 中国超声医学杂志, 2016, 32(4): 355-357.
- [7] 张连花, 武秀兰, 贾志莺, 等. 超声造影在子宫滋养细胞病变的鉴别诊断价值 [J]. 医学影像学杂志, 2017, 27(2): 311-315.
- [8] 向阳, 赵峻. 妊娠滋养细胞疾病诊治进展 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(1): 14-18.
- [9] 梁博, 谢阳桂. 超声造影在妇科疾病中的应用及进展 [J]. 南通大学学报(医学版), 2012, 32(2): 138-141.
- [10] BISCARO A, BRAGA A, BERKOWITZ R S. Diagnosis classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia [J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2015, 37(1): 42-51.
- [11] 顾燕楠, 陈友国. 妊娠滋养细胞肿瘤的诊治研究进展 [J]. 山东医药, 2015, 55(25): 104-106.
- [12] KOHORN E I. Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease [J]. J Reprod Med, 2014, 59(3-4): 145-153.
- [13] 向阳, 宋鸿钊. 滋养细胞肿瘤学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1-4, 231-246.
- [14] LIN L H, BERNARDES L S, HASE E A, et al. Is Doppler ultrasound useful for evaluating gestational trophoblastic disease? [J]. Clinics, 2015, 70(12): 810-815.
- [15] HUA X, ZHU L P, LI R, et al. Effects of diagnostic contrast-enhanced ultrasound on permeability of placental barrier: a primary study [J]. Placenta, 2009, 30(9): 780-784.
- [16] 李慧东, 张志坤, 杨华, 等. 静脉超声造影在子宫剖宫产后瘢痕妊娠中的临床应用 [J]. 国际妇产科学杂志, 2015, 42(3): 355-357.
- [17] 李锦丽. 经阴道彩色多普勒超声对子宫切口妊娠的诊断价值 [J]. 吉林医学, 2016, 37(5): 1050-1052.
- [18] DEGANI S, LEIBOVITA Z, SHAPIRO I, et al. Expected management of pregnancy-associated high-velocity uterine arteriovenous shunt diagnosed after abortion [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2009, 106(1): 46-49.

(收稿日期: 2017-05-31)