

· 专家述评 ·



周建华，主任医师，博士研究生导师，中山大学肿瘤防治中心超声科主任。现为亚洲肿瘤消融学会议（Asian Conference on Tumor Ablation, ACTA）甲状腺良性结节消融指南专家组成员，中国抗癌协会青年理事，中华医学会超声医学分会腹部学组委员，中国医师协会超声医师分会分子影像与人工智能专委会委员，中国医师协会超声医师分会腹部专委会委员，广东省健康管理学会超声医学分会副主任委员，广东省医疗行业协会超声创新与发展分会副主任委员，广东省医院协会超声医学学科建设分会副主任委员，广东省医学会超声医学分会常务委员，广东省医师协会超声医师分会常务委员。教育部新世纪优秀人才，广东省杰出青年医学人才，广州市珠江科技新星，美国杰弗逊大学医学院和斯坦福大学医学院访问学者，国家自然科学基金面上和重点项目一审专家。从事超声造影与介入治疗研究工作，研究获4项国家自然科学基金资助，在 *Nature Communications*、*Cancer Research*、*Radiology* 等SCI收录期刊上发表文章近30篇。

## 超声造影定量分析在肿瘤诊疗中的应用

黄仪妮<sup>1,2</sup>，周建华<sup>1,2</sup>

1. 中山大学肿瘤防治中心超声科，广东广州 510000；
2. 华南国家肿瘤重点实验室，肿瘤医学协同创新中心，广东广州 510000

[摘要] 超声造影（contrast-enhanced ultrasound, CEUS）定量分析是指通过特定的数据模型获取肿瘤血流灌注定量参数，对肿瘤进行早期诊断和早期动态评估抗肿瘤治疗的效果。近年来随着CEUS在肿瘤诊疗领域的广泛应用，CEUS定量分析也逐步体现出重要的临床价值。本文全面阐述了CEUS定量分析的理论基础、在肿瘤诊疗中的应用、局限性和未来发展方向。

[关键词] 超声造影；定量分析；肿瘤

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2022.01.002

中图分类号：R730.41 文献标志码：A 文章编号：2096-6210(2022)01-0006-05

### Application of quantitative analysis of contrast-enhance ultrasound in the diagnosis and treatment of tumor

HUANG Yini<sup>1,2</sup>, ZHOU Jianhua<sup>1,2</sup> (1. Department of Ultrasound, Sun Yat-Sen University Cancer Center, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China; 2. State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China)

Correspondence to: ZHOU Jianhua E-mail: zhoujh@sysucc.org.cn

[Abstract] Quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) refers to obtaining quantitative parameters of tumor blood perfusion through specific mathematical models. These parameters can be used for early diagnosis of many tumors, and dynamically evaluating of the efficacy of anti-tumor treatment. In recent years, with the wide application of contrast-enhanced ultrasound in the field of tumor diagnosis and treatment, quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasound has gradually shown important clinical value. This article comprehensively described the theoretical basis, clinical application, limitations and future development directions of quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasound in tumor diagnosis and treatment.

[Key words] Contrast-enhance ultrasound; Quantitative analysis; Oncology

超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 是目前肿瘤临床诊疗过程中重要的影像学检查方法之一, CEUS定量分析是通过特定的模型和函数获取CEUS过程中组织或肿瘤血流灌注定量参数, 利用这些参数实现肿瘤的早期诊断, 早期动态地评估抗肿瘤治疗的效果。充分了解CEUS定量分析的理论基础和局限性, 能够让我们更好地认识该方法在临床上的应用价值。本文将系统性梳理CEUS定量分析相关的基础理论和内容、目前的应用领域, 并对未来研究方向予以展望。

## 1 CEUS定量分析的理论基础

### 1.1 造影剂

超声造影剂是外包脂质或蛋白质壳、内充气体的微泡, 具有高度可压缩性, 对超声波具有很强的散射作用, 可以增强血液对超声波的背向散射作用20~30 dB, 明显提高超声对低速血流的灵敏度, 使超声评价组织的微循环成为可能。超声造影剂微泡是纯血池造影剂, 经静脉注射后始终在血液循环中流动, 不渗透到血管外, 是研究组织血流灌注较为理想的示踪剂。微泡在声场中会发生非线性共振, 产生在背向散射信号中的谐波信号, 利用信号处理技术可将组织产生的基波信号过滤, 使微泡产生的谐波信号单独成像, 这是定量分析组织灌注的基础。目前声诺维 (SonoVue) 和示卓安 (Sonazoid) 等第三代微泡造影剂已广泛应用于临床, 尤其是在肝占位性病变的诊断及鉴别诊断中。

### 1.2 时间-强度曲线 (time intensity curve, TIC) 及定量参数的获取

CEUS定量分析是基于图像信号的强度或组织吸收气泡的时间进行分析。体内外实验已经证实一定浓度范围内, CEUS的信号强度与血液内微泡浓度存在线性关系。利用TIC软件可在超声切面图像内的任何像素或区域生成TIC, 通过特定的函数对原始TIC进行拟合分析, 对CEUS过程进行定量分析, 获得组织血流灌注的参数。

目前超声造影剂的应用技术包括团注法和击破-再灌注法。其中, 团注法是超声造影剂注射最常用的方式, 团注法模型是CEUS研究肿瘤

血流灌注最常用的方法, 通常是团注超声造影剂后, 连续测量肿瘤内感兴趣区造影剂浓度随时间的变化, 获得先上升后下降的TIC。通过对原始曲线进行拟合, 获得反映肿瘤组织血流灌注的参数: 峰值强度 (peak intensity, PI)、达峰时间 (time to peak, TTP)、上升斜率 (ascending slope, AS)、下降斜率 (decrease of the slope, DS)、曲线下面积 (area under curve, AUC)、平均通过时间 (mean transit time, mTT)、峰值降半时间 (time from peak to one half, HT), 以及反映曲线拟合情况的拟合优度 (quality of fit, QOF) 等。该方法已经用于定量评价肿瘤血流灌注、并应用于抗肿瘤血管生成治疗效果评价中。击破-再灌注法是当团注造影剂持续输入达到稳态浓度时, 采用高机械指数的声脉冲对检查切面的微泡进行击破, 检查切面邻近组织内的微泡便会以特定的速度进行再灌注, 得到组织灌注曲线, 通过指数函数对曲线拟合, 得到参数 $A$  (平台期的回声强度, 与组织血容量呈线性关系) 和 $\beta$  (速率常数, 与造影剂微泡的速度呈线性关系),  $A \times \beta$ 代表组织血流量。击破-再灌注法由于能够定量获取组织血流灌注参数 (血容量和血流量), 在评价肿瘤血管生成和抗血管治疗效果方面具有极大的应用潜力。

## 2 CEUS定量分析在肿瘤诊疗方面的应用

### 2.1 肿瘤的早期诊断及鉴别诊断

肿瘤发生的早期往往仅出现血流灌注和代谢上的改变, CEUS定量分析可以获得间接反映血流灌注的参数来了解肿瘤血管生成和灌注改变, 近年来已有不少研究采用该分析方法对肿瘤进行定性诊断, 推断肿瘤的良好恶性。

在腹部疾病诊断方面, Liang等<sup>[1]</sup>研究显示, TIC参数可鉴别不同类型的肾癌, 如透明细胞癌的PI和TTP分别明显高于和短于周围正常肾实质, 而乳头状细胞癌和嫌色细胞癌的PI和TTP则分别明显低于和长于周围正常肾实质; Huang等<sup>[2]</sup>的回顾性研究显示, 肝上皮样血管平滑肌脂肪瘤的PI、TTP和流入AUC分别高于、短于和大于肝细胞癌 ( $P < 0.05$ ), 这些差异在区分肝上皮样血管平滑肌脂肪瘤与肝细胞癌上具有重

要价值。Iwasa等<sup>[3]</sup>的研究则发现, 胰腺恶性病灶的TTP明显短于良性病灶 ( $P < 0.001$ ), 联合TTP和CEUS定性增强模式用于鉴别胰腺病灶良恶性的诊断准确度可达94%, 明显高于单纯定性增强模式的诊断效能 (85%)。Xu等<sup>[4]</sup>的研究表明, 相比于PI、TIC的AUC、TTP等定量常规参数, 采用内膜病变与同等深度肌层的PI比值和TIC的AUC比值, 可明显提高子宫内膜恶性病变的诊断效能, 灵敏度分别为100.0%和75.0%, 特异度分别为85.7%和85.0%。

在浅表器官方面, Yan等<sup>[5]</sup>采用CEUS定性及定量参数鉴别腮腺多形性腺瘤、沃辛瘤和基底细胞瘤, 根据定性参数如增强强度、模式、流出等可以鉴别多形性腺瘤和其他两种肿瘤, 但无法鉴别沃辛瘤和基底细胞瘤, 而定量参数如PI、mTT、TIC的AUC和HT可以有效地鉴别沃辛瘤和基底细胞瘤, 其中采用PI鉴别两者的AUC可达0.87。Zhang等<sup>[6]</sup>的研究采用PI、mTT和DS可以有效地鉴别眼眶内良恶性病变, TIC定量参数的总体诊断符合率 (89.19%) 明显高于CEUS增强模式等定性参数的诊断符合率 (66.67%)。

此外, 由于肝转移瘤对门静脉的机械性压迫, 转移瘤内动静脉瘘的发生以及其他一些体液因素, 通常会导致肝脏血管的动脉化, 肝渡越时间可以有效地反映肝转移瘤引起的这些病理生理学改变。测定肝动静脉渡越时间的方法可用于肝转移瘤诊断的研究, 但近年来相关研究较少, 结果仍需要大样本的研究验证。

## 2.2 评价肿瘤新生血管及抗肿瘤治疗效果

肿瘤新生血管在结构上与正常血管显著不同, 表现为肿瘤血管异常扩张、扭曲、异常分支形成、血管网状结构紊乱<sup>[7]</sup>, 肿瘤血管的病理学特征导致肿瘤血流灌注和血管通透性的异常, 这些特征有可能成为评价肿瘤生长的潜在标志。Zheng等<sup>[8]</sup>测定宫颈癌TIC血流灌注参数, 并与微血管密度进行相关性分析, 结果提示, PI与微血管密度具有较好的相关性 ( $r = 0.624$ ,  $P < 0.001$ )。

化疗和放疗等抗肿瘤治疗会引起肿瘤组织内有关血流灌注的血流动力学参数的改变, 肿瘤

治疗相关预后与微血管灌注及肿瘤的侵袭性有关<sup>[9]</sup>。因此, 监测微血管灌注参数的改变有望成为临床上判断抗肿瘤治疗效果及评估预后的理想指标。由于抗血管生成药物直接作用于肿瘤新生血管, 较多的研究<sup>[10-12]</sup>将CEUS定量分析应用于抗肿瘤血管生成治疗的疗效监测中。近年来也有越来越多的研究<sup>[13-17]</sup>将CEUS定量分析应用于肿瘤消融治疗或放化疗效果评价中。Zhan等<sup>[14]</sup>研究发现, TTP短 ( $< 11.7$  s) 的肝细胞癌患者行微波消融后的总生存期明显小于TTP长的肝细胞癌患者的总生存期 ( $P = 0.02$ ), 表明了CEUS定量分析参数可以预测肝细胞癌微波消融的生存结局。Wang等<sup>[17]</sup>的多因素回归分析结果显示, 淋巴结转移、发病年龄、局部浸润、PI和mTT是甲状腺乳头状癌射频消融术后复发的风险因子。Leng等<sup>[15]</sup>则对比非Luminal型乳腺癌新辅助化疗前后CEUS定量参数的变化, 发现新辅助化疗后病灶PI和TIC的AUC均小于新辅助化疗前病灶PI和TIC的AUC, TTP则较新辅助化疗前延长 ( $P < 0.05$ ), 且该改变早于常规超声显示的病灶大小变化。这些研究较好地将CEUS定量分析应用于多种抗肿瘤治疗方法的疗效评价中, 而不仅局限于抗血管生成治疗评价, 进一步肯定了CEUS定量分析在抗肿瘤疗效评估中的价值。

## 2.3 三维CEUS定量分析应用

由于肿瘤组织的空间异质性, 评价肿瘤治疗效果过程中需要多次行CEUS定量分析组织血流灌注。对于一般研究采用的肿瘤最大切面计算的组织血流灌注参数能否代表整个肿瘤血流灌注, Wang等<sup>[18]</sup>在动物实验研究中发现, 采用三维容积探头获取整个肿瘤的血流灌注参数具有非常好的可重复性; 同时, 与三维容积定量分析比较, 通过肿瘤最大平面的二维超声定量分析会显著高估或低估肿瘤抗血管生成效果。Zhou等<sup>[19]</sup>研究显示, 抗血管生成治疗1 d后的三维容积定量分析组织血流灌注参数改变能够早期预测结肠癌的抗血管生成治疗效果。El Kaffas等<sup>[20]</sup>首次采用三维容积定量分析血流灌注评估结肠癌肝转移瘤的血流灌注。研究结果显示, 三维容积定量分析的血流灌注参数的测量可重复性显著优于二维超声

定量分析,同时三维容积定量分析测量的血流灌注参数与二维测量之间差异高达86%,研究提示采用三维容积定量分析获取的血流灌注参数显著优于二维超声。因此,为了准确、有效地评估肿瘤抗血管生成治疗效果,采用三维容积超声定量分析是CEUS定量分析未来的方向。

### 3 CEUS定量分析的局限性及挑战

CEUS定量分析的局限性本质上也是超声和CEUS检查的局限性,主要体现在定量分析结果存在显著的操作者间异质性。受CEUS扫查条件、探头位置、超声造影剂微泡注射方式及患者生理条件影响,在同一患者同一个感兴趣区中获取的TIC会存在差异。即使在相同的扫描条件下,如果没有校正不同深度下的信号衰减和非线性传播,在相同类型的组织也可能产生不同的TIC<sup>[21]</sup>。因此,为了避免这些差异,我们应尽可能优化扫查条件和规范扫查流程,采用标准化程序来减少操作者间的差异,使定量分析结果具有可靠性。

我们应认识到CEUS在临床应用方面的局限性。虽然已有学者<sup>[22]</sup>采用TIC分析乳腺肿瘤CEUS增强特点,但由于乳腺良恶性结节间的血流灌注特点存在明显的交叉性:良性肿瘤中约40%表现为富血供,而恶性肿瘤30%表现为乏血供,因此单纯根据基于两者血供特点的CEUS来鉴别良恶性并不可靠。CEUS定量分析早期诊断前列腺癌亦存在困难,主要是因为前列腺癌常是多发性的微小病灶,而超声造影剂在前列腺内持续时间太短,来不及逐层观察,第四代靶向超声造影剂的出现或许可以突破上述瓶颈。

### 4 CEUS定量分析新进展及展望

第四代功能声学造影剂(靶向造影剂)的出现使得CEUS向靶向诊断(分子成像)方向发展。靶向造影剂是将特异性配体连接到造影剂微泡表面,使其到达感兴趣的组织或器官,选择性地与相应受体结合,从而达到特异性增强靶区超声信号的目的。靶向造影剂和超声分子成像扩展了CEUS定量分析的应用领域,CEUS定量分析也为超声分子成像提供了较好的处理方法。目前已进入临床试验的分子靶向超声造影剂BR55,可

以靶向血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)<sup>[23]</sup>。区分结合VEGFR2受体的微泡和游离微泡是既往评估癌症血管生成的着眼点。目前的评估方法主要是观察10 min之后的增强情况或采用高机械指数的声脉冲破坏声场中的微泡并分离出结合受体微泡的信号。Turco等<sup>[24]</sup>尝试基于靶向声学造影剂的结合动力学,通过数学建模拟合超声分子成像的TIC,获得与微血管结构和结合微泡相关的定量参数,在血管和分子水平上评估肿瘤血管生成。超声分子成像的定量分析方法大大缩短了临床观察时间且无需破坏声场中的微泡,显示出良好的应用前景。

近年来随着人工智能在超声领域的研究和应用,CEUS定量分析未来的发展方向也体现在与人工智能的结合应用上。采用人工智能可以更好地提取TIC中的定量参数,国内外已有研究尝试将其用于疗效评估中。Liu等<sup>[25]</sup>分别采用深度学习构建基于CEUS的组学模型、采用机器学习构建基于CEUS TIC的组学模型和基于灰阶图像的组学模型以预测肝癌患者经动脉化疗栓塞的疗效,3个模型的AUC分别为0.93、0.80和0.81,虽然机器学习模型效果不及深度学习模型,但该研究为CEUS图像分析提供了方法学上的借鉴。

综上所述,通过使用CEUS定量分析软件,可获取TIC和大量反映组织血流灌注的参数,这些在肿瘤诊疗方面体现出了广阔的应用前景。而超声分子成像的兴起和人工智能新技术的发展亦为CEUS定量分析在肿瘤诊疗中的应用提供了新思路 and 方向。

### [参 考 文 献]

- [1] LIANG R X, WANG H, ZHANG H P, et al. The value of real-time contrast-enhanced ultrasound combined with CT enhancement in the differentiation of subtypes of renal cell carcinoma [J]. *Urol Oncol*, 2021, 39(12): 837.e19-837. e28.
- [2] HUANG Z, WU X B, LI S S, et al. Contrast-enhanced ultrasound findings and differential diagnosis of hepatic epithelioid angiomylipoma compared with hepatocellular carcinoma [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(6): 1403-1411.
- [3] IWASA Y, IWASHITA T, ICHIKAWA H, et al. Efficacy

- of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound for pancreatic solid tumors with a combination of qualitative and quantitative analyses: a prospective pilot study [J]. *Dig Dis Sci*, 2021. [Online ahead of print]
- [4] XU J, QIAO L, XIONG K L, et al. Diagnostic value of quantitative analysis by contrast-enhanced ultrasound of endometrial lesions [J]. *J Ultrasound Med*, 2021, 40(6): 1131-1136.
- [5] YAN M Y, XU D, CHEN L Y, et al. Comparative study of qualitative and quantitative analyses of contrast-enhanced ultrasound and the diagnostic value of B-mode and color Doppler for common benign tumors in the parotid gland [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 669542.
- [6] ZHANG Y, DENG Q, SUN B, et al. Differentiation of malignant and benign orbital space-occupying lesions using contrast-enhanced ultrasound: added value from a time-intensity curve-based quantitative analysis [J]. *J Ultrasound Med*, 2021, 40(11): 2477-2486.
- [7] RUSSO G, MISCHI M, SCHEEPENS W, et al. Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging [J]. *BJU Int*, 2012, 110(11 Pt C): E794-E808.
- [8] ZHENG W, XIONG Y H, HAN J, et al. Contrast-enhanced ultrasonography of cervical carcinoma: perfusion pattern and relationship with tumour angiogenesis [J]. *Br J Radiol*, 2016, 89(1065): 20150887.
- [9] DALAH E, TAI A, OSHIMA K, et al. PET-based treatment response assessment for neoadjuvant chemoradiation in pancreatic adenocarcinoma: an exploratory study [J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(5): 1104-1109.
- [10] LASSAU N, CHEBIL M, CHAMI, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US): a new tool for the early evaluation of antiangiogenic treatment [J]. *Target Oncol*, 2010, 5(1): 53-58.
- [11] WU Z Y, YANG X W, CHEN L, et al. Anti-angiogenic therapy with contrast-enhanced ultrasound in colorectal cancer patients with liver metastasis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(20): e6731.
- [12] AMADORI M, BARONE D, SCARPI E, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (D-CEUS) for the early prediction of bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(7): 2969-2978.
- [13] WIESINGER I, WIGGERMANN P, ZAUSIG N, et al. Percutaneous treatment of malignant liver lesions: evaluation of success using contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and perfusion software [J]. *Ultraschall Med*, 2018, 39(4): 440-447.
- [14] ZHAN Y, ZHOU F B, YU X L, et al. Quantitative dynamic contrast-enhanced ultrasound may help predict the outcome of hepatocellular carcinoma after microwave ablation [J]. *Int J Hyperth*, 2018, 35(1): 105-111.
- [15] LENG X L, HUANG G F, ZHANG L H, et al. Changes in tumor stem cell markers and epithelial-mesenchymal transition markers in nonluminal breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and their correlation with contrast-enhanced ultrasound [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3869538.
- [16] ZHANG Q, WU L L, YANG D H, et al. Clinical application of dynamic contrast enhanced ultrasound in monitoring the treatment response of chemoradiotherapy of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2020, 75(3): 325-334.
- [17] WANG D, ZHENG X, LI M. Correlation analysis between the pre-operative contrast-enhanced ultrasound parameters and biological characteristics of papillary thyroid carcinoma and associated risk factors for prognosis after radiofrequency ablation [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2): 1575-1581.
- [18] WANG H J, HRISTOV D, QIN J L, et al. Three-dimensional dynamic contrast-enhanced US imaging for early antiangiogenic treatment assessment in a mouse colon cancer model [J]. *Radiology*, 2015, 277(2): 424-434.
- [19] ZHOU J H, ZHANG H P, WANG H J, et al. Early prediction of tumor response to bevacizumab treatment in murine colon cancer models using three-dimensional dynamic contrast-enhanced ultrasound imaging [J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(4): 547-555.
- [20] EL KAFFAS A, SIGRIST R M S, FISHER G, et al. Quantitative three-dimensional dynamic contrast-enhanced ultrasound imaging: first-in-human pilot study in patients with liver metastases [J]. *Theranostics*, 2017, 7(15): 3745-3758.
- [21] TANG M X, MULVANA H, GAUTHIER T, et al. Quantitative contrast-enhanced ultrasound imaging: a review of sources of variability [J]. *Interface Focus*, 2011, 1(4): 520-539.
- [22] JUNG E M, JUNG F, STROSZCZYNSKI C, et al. Quantification of dynamic contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-cystic breast lesions using external perfusion software [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17677.
- [23] ABOU-ELKACEM L, BACHAWAL S V, WILLMANN J K. Ultrasound molecular imaging: moving toward clinical translation [J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(9): 1685-1693.
- [24] TURCO S, TARDY I, FRINKING P, et al. Quantitative ultrasound molecular imaging by modeling the binding kinetics of targeted contrast agent [J]. *Phys Med Biol*, 2017, 62(6): 2449-2464.
- [25] LIU D, LIU F, XIE X Y, et al. Accurate prediction of responses to transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma by using artificial intelligence in contrast-enhanced ultrasound [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(4): 2365-2376.

(收稿日期: 2021-11-30 修回日期: 2022-01-12)