

# 超声双重造影在进展期胃癌诊断及新辅助化疗疗效预测中的价值

蒋美平 朱惠娟 邓颖 彭清海 雷三林

**摘要** **目的** 探讨超声双重造影(DCUS)在进展期胃癌诊断及新辅助化疗(NAC)疗效预测中的应用价值。**方法** 回顾性分析我院收治的 74 例胃癌患者的临床资料,根据癌组织是否浸润至黏膜下层将其分为早期胃癌患者 30 例和进展期胃癌患者 44 例,术前均行 DCUS,并与病理结果进行比较,分析 DCUS 对进展期胃癌的诊断效能。早期胃癌患者行胃癌根治术,进展期胃癌患者行 NAC 治疗+胃癌根治术,采用实体瘤疗效评价标准评估 NAC 3 个周期后的疗效,将进展期胃癌患者分为有效组 28 例和无效组 16 例,比较两组 NAC 前及 NAC 3 个周期后造影剂达峰时间(TTP)、峰值强度(PI)、始增时间(RT)及病理组织微血管密度(MVD)的差异。绘制受试者工作特征曲线分析 NAC 后 PI、MVD 及其联合预测 NAC 疗效的价值。**结果** DCUS 检出 48 例进展期胃癌患者和 26 例早期胃癌患者,其诊断敏感性、特异性、准确率分别为 77.27%、53.33%、67.57%。进展期胃癌患者 NAC 后 RT、TTP 水平均高于 NAC 前,PI 水平低于 NAC 前,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。NAC 后,有效组与无效组 RT、TTP 水平比较差异均无统计学意义,有效组 PI 和 MVD 均低于无效组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。PI、MVD 对进展期胃癌患者 NAC 疗效预测的曲线下面积分别为 0.786 和 0.835,两者联合检测的 AUC 为 0.839,预测价值更高( $P < 0.001$ )。**结论** DCUS 可用于进展期胃癌的诊断及 NAC 疗效的评估,具有较好临床应用价值。

**关键词** 超声双重造影;胃癌;进展期;新辅助化疗

[中图分类号]R445.1

[文献标识码]A

## Value of dual contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of advanced gastric cancer and the prognosis of neoadjuvant chemotherapy

JIANG Meiping, ZHU Huijuan, DENG Ying, PENG Qinghai, LEI Sanlin

Department of Ultrasound, Hu'nan Maternal and Child Health Care Hospital, Changsha 410008, China

**ABSTRACT** **Objective** To explore the application value of double contrast-enhanced ultrasound(DCUS) in the diagnosis of advanced gastric cancer and the prediction of therapeutic effect of neoadjuvant chemotherapy(NAC). **Methods** The clinical data of 74 cases of gastric cancer treated in our hospital were retrospectively analyzed. According to whether the cancer tissue infiltrated into the submucosa, they were divided into 30 cases of early gastric cancer and 44 cases of advanced gastric cancer. DCUS was performed before the treatment, and the results was compared with patholog, the diagnostic efficacy of DCUS for advanced gastric cancer was analyzed. Patients with early gastric cancer were treated with radical gastrectomy, and patients with advanced gastric cancer were treated with radical gastrectomy and NAC. The therapeutic effect of three cycles of NAC was evaluated by response evaluation criteria in solid tumors. Patients with advanced gastric cancer were divided into two groups: the effective group (28 cases) and the ineffective group (16 cases). The time to peak(TTP), peak intensity(PI), initial increase time(RT) and pathological microvessel density(MVD) were compared between the two groups before and after NAC. The receiver operating characteristic(ROC) curve was used to analyze the predictive value of PI and MVD after NAC. **Results** Forty-eight patients with advanced gastric cancer and 26 patients with early gastric cancer were detected by DCUS. The diagnostic sensitivity, specificity and accuracy were 77.27%, 53.33%, and 67.57%, respectively. In the advanced gastric cancer patients, the

作者单位:410008 长沙市,湖南省妇幼保健院超声科 湖南省生殖医学研究院(蒋美平、朱惠娟、邓颖);中南大学湘雅二医院超声科(彭清海),胃肠外科(雷三林)

通讯作者:雷三林,Email:13974991477@163.com

RT and TTP after NAC were higher than those before NAC, and the PI was lower than that before NAC. The differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). After NAC, there were no statistically significant difference in RT and TTP between the effective group and the ineffective group. The PI and MVD of the effective group were lower than those of the ineffective group, and the difference were statistically significant (both  $P < 0.05$ ). The area under curve of PI and MVD for predicting NAC curative effect in patients with advanced gastric cancer were 0.786 and 0.835, respectively, and that of the two combined detection was 0.839, which had higher predictive value ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** DCUS can be used for diagnosis of advanced gastric cancer and evaluation of NAC efficacy, which has higher clinical application value.

**KEY WORDS** Double contrast-enhanced ultrasound; Gastric cancer; Advanced stage; Neoadjuvant chemotherapy

早期胃癌无明显特异性表现, 偶有腹部不适、呕吐、恶心等症状, 再加上生活节奏快、工作压力大、饮食结构改变或细菌感染等原因, 胃癌发病群体逐渐年轻化, 症状易被忽视<sup>[1-2]</sup>。因此, 胃癌发现时病情多为中晚期。临床上胃癌治疗多行手术切除, 根治性治疗几率较低, 严重影响患者预后<sup>[3]</sup>。王俊东等<sup>[4]</sup>研究发现术前对胃癌患者行新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 可以有效降低病灶T分期程度, 提高患者根治术中的有效切除率, 降低根治术后病灶转移、复发率。基于此, 本研究选取进展期胃癌和早期胃癌患者作为研究对象, 分析超声双重造影 (double contrast-enhanced ultrasound, DCUS) 对进展期胃癌的诊断效能及其对NAC疗效的预测价值。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取2017年4月至2019年7月我院收治的74例胃癌患者, 其中男42例, 女32例, 年龄45~81岁, 平均(68.36±7.85)岁。纳入标准: ①均有腹部不适、呕吐、恶心或发热等症状, 符合《胃癌诊疗规范(2018版)》<sup>[5]</sup>中对胃癌的诊断、分类标准, 且经CT、MRI、胃镜等检查确诊; ②化疗前DCUS与NAC间隔时间不低于2周; ③患者近期末行非甾体类抗感染或免疫类治疗。排除标准: ①合并其他脏器功能衰竭或患有严重全身疾病者; ②存在严重认知功能障碍或无法沟通者; ③对本研究方法不耐受者; ④肿瘤细胞远处转移患者。根据癌组织是否浸润至黏膜下层将74例患者分为早期胃癌患者30例和进展期胃癌患者44例, 采用实体瘤疗效评价标准(RECIST)评估NAC治疗3个周期后的疗效, 将进展期胃癌患者分为有效组28例和无效组16例。本研究经我院医学伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

### 二、仪器与方法

1. DCUS检查: 使用三星麦迪逊 MySono U 6 彩色多

普勒超声诊断仪, 探头频率2.0~5.0 MHz。患者禁食6 h后行DCUS, 肌注0.5%阿托品(0.5 mg)减缓胃肠蠕动。检查前使用速溶胃窗超声造影剂(国械恒发实业有限公司), 48 g混合兑入100 ml温水中, 调至糊状后兑入500 ml温水稀释, 嘱患者口服。将声诺维六氟化硫微泡(上海医药集团股份有限公司, 国药准字: H20120528)与5 ml生理盐水混合成静脉超声造影剂备用。患者口服胃窗超声造影剂后, 抽取静脉超声造影剂注入患者上臂肘部, 观察造影剂通过患者食管进入胃部的情况, 待造影剂于胃腔内完全充盈后患者取不同体位获得不同胃部切面的超声图像, 记录不同体位下造影剂灌注、肿瘤超声回声、血流动力学等变化。

2. 治疗方法: 早期胃癌患者行胃癌根治术, 进展期胃癌患者行NAC治疗+胃癌根治术。NAC方案: 采用130 mg/m<sup>2</sup>奥沙利铂(浙江海正药业股份有限公司, 国药准字: H20093487)静脉滴注, 每周1次; 采用400 mg/m<sup>2</sup>亚叶酸钙(浙江大为药业有限公司, 国药准字: H19994097)静脉滴注, 每6~8 h一次; 采用400 mg/m<sup>2</sup>5-氟尿嘧啶(南通精华制药股份有限公司, 国药准字: H32022246)静脉注射, 再静脉泵入5-氟尿嘧啶2400 mg/m<sup>2</sup>, 泵入时间46 h。若患者在NAC期间白细胞下降, 适当给予升白安片(四川金山禅心制药有限公司, 国药准字: H51023699)和利可君片(江苏吉贝尔药业股份有限公司, 国药准字: H32025443), 每次20 mg, 每日3次。每个NAC周期为21 d, 共进行3个周期, 每个周期间隔2周<sup>[6]</sup>。

3. 观察指标: ①NAC前, 以病理结果为金标准, 进展期胃癌诊断为阳性, 早期胃癌诊断为阴性, 分析DCUS对进展期胃癌的诊断敏感性、特异性、准确率及约登指数; ②比较NAC后有效组和无效组肿瘤病灶达峰时间(TTP)、峰值强度(PI)、始增时间(RT)和微血管密度(MVD)等参数的差异。

### 三、统计学处理

应用SPSS 22.0 统计软件,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较行独立样本 *t* 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析PI、MVD及其联合对进展期胃癌患者NAC疗效的预测价值,曲线下面积(AUC)比较行 *Z* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、DCUS对进展期胃癌的诊断效能

74 例患者中,DCUS 检出 48 例进展期胃癌患者和 26 例非进展期胃癌患者,其诊断敏感性、特异性、准确率、约登指数分别为 77.27%、53.33%、67.57%、0.306。见表 1。

表 1 DCUS对进展期胃癌的诊断效能 例

DCUS	病理结果		合计
	阳性	阴性	
阳性	34	14	48
阴性	10	16	26
合计	44	30	74

### 二、进展期胃癌患者NAC前后DCUS各参数比较

进展期胃癌患者NAC后RT和TTP水平均高于NAC前,PI水平低于NAC前,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 进展期胃癌患者NAC前后DCUS各参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

时间	RT(s)	TTP(s)	PI(dB)
NAC前	8.47±1.60	13.23±2.13	27.35±3.19
NAC后	10.30±2.09	14.32±2.53	23.59±2.22
<i>t</i> 值	4.612	2.186	6.417
<i>P</i> 值	<0.001	0.032	<0.001

RT:始增时间;TTP:达峰时间;PI:峰值强度

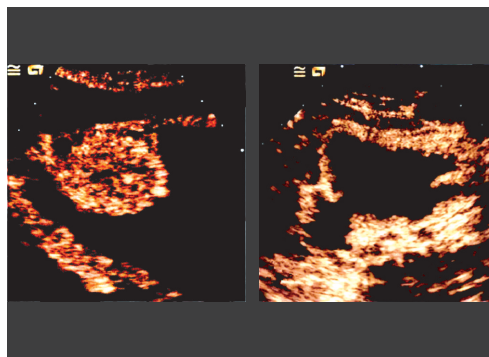
### 三、有效组与无效组NAC后DCUS各参数及MVD比较

NAC后,有效组与无效组RT、TTP水平比较差异均无统计学意义,有效组PI和MVD均低于无效组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。见表 3 和图 1, 2。

表 3 有效组与无效组NAC后DCUS参数和MVD比较( $\bar{x} \pm s$ )

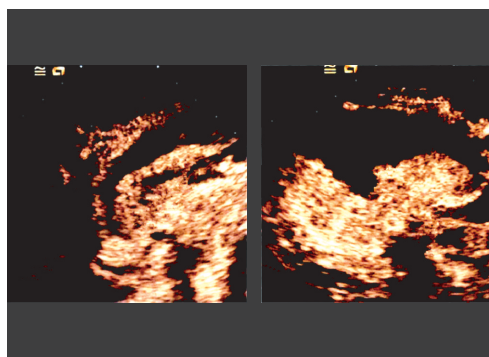
组别	DCUS参数			MVD
	RT(s)	TTP(s)	PI(dB)	
有效组	11.27±1.49	16.40±1.41	22.24±2.13	66.25±7.47
无效组	10.67±1.69	15.94±1.66	24.35±1.82	78.77±11.40
<i>t</i> 值	1.224	0.976	3.325	4.404
<i>P</i> 值	0.228	0.335	0.002	<0.001

RT:始增时间;TTP:达峰时间;PI:峰值强度;MVD:微血管密度



图左为化疗前;图右为化疗后

图 1 有效组同一患者NAC前后超声图像



图左为化疗前;图右为化疗后

图 2 无效组同一患者NAC前后超声图像

### 四、ROC曲线分析

PI和MVD对进展期胃癌患者NAC疗效的预测价值见表 4。PI、MVD 预测进展期胃癌患者NAC疗效的AUC分别为0.786、0.835,两者联合的AUC为0.839,预测价值更高( $P < 0.001$ )。见图 3。

表 4 PI、MVD及其联合对进展期胃癌患者NAC疗效的预测价值

参数	AUC	标准误	<i>P</i> 值	95%可信区间	截断值	敏感性	特异性	约登指数
PI	0.786	0.074	0.002	0.640-0.931	23.435 dB	0.750	0.812	0.562
MVD	0.835	0.071	<0.001	0.695-0.974	70.955	0.821	0.812	0.633
PI+MVD	0.839	0.068	<0.001	0.706-0.972	-	0.786	0.875	0.661

AUC:曲线下面积

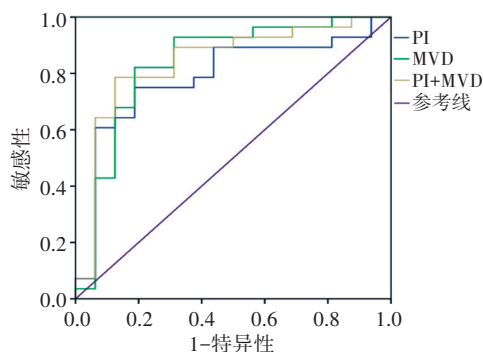


图 3 PI、MVD及其联合预测进展期胃癌患者NAC疗效的ROC曲线图

## 讨 论

胃癌是一种发病隐匿、进展较快的恶性肿瘤,其发病早期可出现腹部不适、恶心、呕吐等胃部慢性疾病症状,无明显特异性表现,早期诊断和治愈率较低<sup>[7]</sup>。因此,提高胃癌的诊断准确率,探索更加科学有效的诊断手段显得尤为重要。

超声造影可有效反映机体正常组织与病变组织间血流灌注情况的差异<sup>[8]</sup>。DCUS通过患者口服胃肠道显影剂结合静脉超声造影获取更加清晰的胃部肿瘤图像。患者口服造影剂可直接形成机体透声窗,而静脉超声造影可提高胃壁病灶组织分辨力,从而获取更加清晰准确的肿瘤信息<sup>[9]</sup>。本研究DCUS检查发现48例进展期胃癌患者和26例早期胃癌患者,与病理结果比较,其诊断进展期胃癌的敏感性、特异性、准确率、约登指数分别为77.27%、53.33%、67.57%、0.306,表明DCUS对进展期胃癌具有一定诊断效能,但其敏感性和特异性均不高。原因可能是本研究纳入的样本量较少,且敏感性、特异性公式仅通过癌组织是否浸润至黏膜下层进行分组计算,诊断效能受到较大影响。此外,患者口服造影剂并充盈胃壁,DCUS联合静脉造影可对腹腔胃周进行大范围探查,提高胃周动脉与血流异常分辨率,可用于胃癌肿瘤病灶远处转移检测和胃癌分期。

陈升等<sup>[10]</sup>研究发现,在胃癌恶化过程中,病灶内细胞大量分泌各种促血管生成物质,从而诱导生成大量异常化血管,而原有肿瘤细胞和诱导生成血管壁通透性强,癌症细胞可通过血管屏障进入外周血液循环,引发病灶转移。MVD是机体皮肤、肌肉、器官等生物组织单位密度的微血管数量,是血管生成的重要指标,其显微镜下计数单位面积或体积内毛细血管数可代表胃癌肿瘤血管恶化情况<sup>[11]</sup>。NAC局部治疗前的全身化疗可缩小肿瘤大小、及时清除转移病灶细胞,为后续化疗或根治术提供更有利的条件。本研究中,进展期胃癌患者NAC后RT、TTP均高于NAC前,PI水平低于NAC前,且NAC后有效组PI和MVD均低于无效组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ ),表明DCUS对NAC疗效评估具有重要意义。此外,本研究还绘制ROC曲线分析PI和MVD对进展期胃癌患者NAC疗效的预测价值,结果发现PI和MVD对进展期

胃癌患者NAC疗效预测的AUC分别为0.786、0.835,两者联合的AUC为0.839,预测价值更高( $P<0.001$ ),表明PI、AUC均对进展期胃癌NAC疗效具有一定预测价值,二者联合可以提高其预测效率。

综上所述,DCUS可用于进展期胃癌的诊断及NAC疗效的评估,具有较好临床应用价值。但本研究纳入的样本量较少,试验步骤较为精简,今后还需扩大样本量采用多种分组方式进一步分析。

## 参考文献

- [1] 彭良群,杨巍,张占东,等.新辅助化疗治疗局部进展期胃癌的倾向评分匹配法预后分析[J].中华胃肠外科杂志,2018,21(10):1148-1153.
- [2] Sun H, Tang W, Rong D, et al. Hsa\_circ\_0000520, a potential new circular RNA biomarker, is involved in gastric carcinoma[J]. Cancer Biomarkers, 2018, 21(2):299-306.
- [3] 张培良,张焕珍,张丹丹.3DRT辅助卡培他滨与奥沙利铂化疗方案对进展期胃癌术后生存研究[J].中华放射肿瘤学杂志,2018,27(7):661-664.
- [4] 王俊东,魏达友,吴绍锋,等.超声新技术辅助特殊部位小肝癌微波消融与手术切除的疗效对比研究[J].中国超声医学杂志,2019,35(6):506-510.
- [5] 国家卫生健康委员会.胃癌诊疗规范(2018年版)[J].中华消化病与影像杂志(电子版),2019,9(3):118-144.
- [6] Kai K, Satake M, Tokunaga O. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type with signet-ring cell carcinoma component: a case report and review of the literature[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(26):2915-2920.
- [7] Pan L, Xiuchun R, Jianbo G, et al. CT findings and clinical features of Epstein-Barr virus-associated lymphoepithelioma-like gastric carcinoma[J]. Medicine, 2019, 98(14):e14839.
- [8] 赵志强,李双喜,李子禹,等.新辅助治疗对局部进展期胃上部癌D2根治术淋巴结获取的影响[J].中华消化外科杂志,2018,17(4):372-376.
- [9] 关春文,安志强,陈兆甲.新辅助放化疗对进展期胃癌的治疗效果及相关蛋白表达的影响[J].实用癌症杂志,2018,33(1):116-118.
- [10] 陈升,王晓峰,沈仕兴,等.进展期胃癌根治术后标准辅助化疗联合腹腔热灌注的临床应用[J].中国临床研究,2019,32(4):520-523.
- [11] 马晓明,周为.ERCC1和XRCC1基因多态性与接受奥沙利铂为基础新辅助化疗的进展期胃癌患者的疗效关系[J].中国临床研究,2019,32(4):472-476.

(收稿日期:2020-03-16)