

三维能量多普勒超声预测宫颈癌化疗效果的临床价值

陈高进 李瑞霞 冯 菲

摘要 **目的** 探讨三维能量多普勒超声(3D-PDU)预测宫颈癌化疗效果的临床应用价值。**方法** 选取在我院接受新辅助化疗治疗的宫颈癌患者160例,根据化疗效果分为有效组103例和无效组57例,比较两组3D-PDU血流参数[血管形成-血流指数(VFI)、血流指数(FI)及血管形成指数(VI)]的差异。采用多因素Logistic回归分析筛选预测宫颈癌患者化疗效果的独立危险因素,并建立宫颈癌患者化疗效果风险预测模型;采用Hosmer-Lemeshow检验评估模型的拟合度;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析模型的预测效能。**结果** 化疗后,两组VFI、FI及VI均较化疗前下降,且有效组上述参数均低于无效组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,化疗后VFI、FI及VI均为预测宫颈癌患者化疗效果的独立危险因素($OR=2.826, 4.637, 3.216$,均 $P<0.05$),建立宫颈癌患者化疗效果风险预测模型为: $Logit(P)=1/[1+e^{(-4.609+1.039\times\text{化疗后VFI}+1.534\times\text{化疗后FI}+1.168\times\text{化疗后VI})}]$ 。Hosmer-Lemeshow检验显示模型的拟合度较好($\chi^2=4.635, P=0.781$);ROC曲线分析显示模型预测宫颈癌患者化疗效果的曲线下面积为0.882($P<0.05$)。**结论** 应用3D-PDU可以较好地预测宫颈癌化疗效果,具有一定的临床应用价值。

关键词 超声检查,能量多普勒,三维;宫颈癌;化疗效果;预测模型
[中图分类号]R445.1;R737.33 [文献标识码]A

Clinical value of three-dimensional power Doppler ultrasound in predicting the chemotherapy effect for cervical cancer

CHEN Gaojin, LI Ruixia, FENG Fei

Department of Ultrasound Medicine, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

ABSTRACT **Objective** To explore the clinical application value of three-dimensional power Doppler ultrasound (3D-PDU) in predicting the chemotherapy effect for cervical cancer. **Methods** A total of 160 patients with cervical cancer in our hospital were selected and treated with neoadjuvant chemotherapy. According to the chemotherapy effect, they were divided into the effective group (103 cases) and the ineffective group (57 cases). The 3D-PDU blood flow parameters [vascularization-flow index (VFI), flow index (FI) and vascularization index (VI)] between the two groups were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to screen the independent risk factors for predicting the chemotherapy effect in patients with cervical cancer, and the risk prediction model was established. Hosmer-Lemeshow test was used to evaluate the fitting degree of the model, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive efficacy. **Results** After chemotherapy, the VFI, FI and VI of the two groups were significantly lower than those before chemotherapy (all $P<0.05$), and the above parameters in the effective group were lower than those in the ineffective group (all $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that VFI, FI and VI after chemotherapy were independent risk factors for predicting chemotherapy effect in patients with cervical cancer ($OR=2.826, 4.637, 3.216$, all $P<0.05$). The risk prediction model for the chemotherapy effect in patients with cervical cancer was established as follows: $Logit(P)=1/[1+e^{(-4.609+1.039\times\text{VFI after chemotherapy}+1.534\times\text{FI after chemotherapy}+1.168\times\text{VI after chemotherapy})}]$. Hosmer-Lemeshow test showed that the fitting degree of the model was good ($\chi^2=4.635, P=0.781$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of the model for predicting the chemotherapy effect in patients with cervical cancer was 0.882 ($P<0.05$). **Conclusion** 3D-PDU could better predict the chemotherapy effect for cervical cancer, and has a certain aclinical application value.

KEY WORDS Ultrasonography, power Doppler, three-dimensional; Cervical cancer; Chemotherapy effect; Prediction model

宫颈癌早期症状不典型,容易误诊为其他妇科疾病,导致部分患者可能错过最佳诊治时机,确诊时已为中晚期^[1]。目前,以顺铂为主的新辅助化疗方案是改善宫颈癌患者预后的主要方法,其可以有效缩小肿瘤体积,提高患者生存率并延长生存时间^[2]。但研究^[3]指出,宫颈癌化疗效果具有明显的个体差异,对患者化疗效果进行早期评估,有助于后续制定个性化治疗方案。三维能量多普勒超声(three-dimensional power Doppler ultrasound, 3D-PDU)近年逐渐应用于临床,其检测的血流参数包括血流指数(FI)、血管形成指数(VI)及血管形成-血流指数(VFI)等,可以量化分析病灶的血流灌注情况^[4],其临床价值已在乳腺肿瘤、卵巢癌、宫腔病变的诊断中得到证实,但关于宫颈癌化疗效果的研究较少见。本研究旨在探讨3D-PDU预测宫颈癌化疗效果的临床价值,以期宫颈癌的临床治疗提供参考。

资料与方法

一、研究对象

选取2020年1月至2023年10月在我院就诊的宫颈癌患者160例,年龄18~75岁,平均(52.71±5.46)岁;其中国际妇产科联盟宫颈癌临床分期^[5]I B~II A期66例,II B期94例。纳入标准:①经病理检查确诊为原发性宫颈癌;②均采用新辅助化疗方案进行治疗。排除标准:①其他恶性肿瘤、脏器功能不全或盆腔感染者;②精神类疾病者;③妊娠期或哺乳期妇女;④入院前3个月接受其他治疗者;⑤临床资料不完整者。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

二、仪器与方法

1.3D-PDU检查:使用GE Voluson E10彩色多普勒超声诊断仪, RIC 5-9-D探头,频率5.0~9.0 MHz。分别于化疗前1 d和化疗结束后1 d行3D-PDU检查,患者排空膀胱取截石位,探头置于阴道中部,先应用经阴道二维超声常规扫查子宫及附件,然后以宫颈病变为感兴趣区,切换至3D-PDU模式,启动Vocal程序,每15°选取1个切面,共12个切面,勾画病变区包络线,绘制3D-PDU直方图,获取血流参数VFI、FI及VI。以上操作均由同一具有5年以上工作经验的超声医师完

成,所有数据均重复测量3次取平均值。

2.化疗方案:于化疗第1~3天,静脉滴注顺铂(德州德药制药有限公司,国药准字:H37020523)60 mg/m²+氯化钠溶液500 ml;于化疗第1~5天,静脉滴注氟尿嘧啶(西安海欣制药有限公司,国药准字:H20050511)1000 mg/m²+氯化钠溶液500 ml;21 d为1个化疗周期,共治疗2个周期。

3.疗效评估依据实体肿瘤疗效评价标准^[6],具体为:①完全缓解,病灶完全消除,且持续时间≥1个月;②部分缓解,病灶体积较治疗前缩小≥1/2,且持续时间≥1个月;③稳定,病灶体积较治疗前增加≤1/4或缩小<1/2,且持续时间≥1个月;④进展,出现新病灶或病灶体积较治疗前增加>1/4;其中完全缓解和部分缓解判为有效,稳定和进展判为无效。根据化疗效果,将160例患者分为有效组103例和无效组57例。

4.一般资料获取:通过门诊复查的方式记录患者年龄、体质量指数、病理类型、临床分期、肿瘤最大径、分化程度、淋巴结转移等情况。

三、统计学处理

应用SPSS 20.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以频数或率表示,采用 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析筛选预测宫颈癌患者化疗效果的独立危险因素,并建立宫颈癌患者化疗效果风险预测模型。采用Hosmer-Lemeshow检验评估模型的拟合度;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析模型的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组一般资料比较

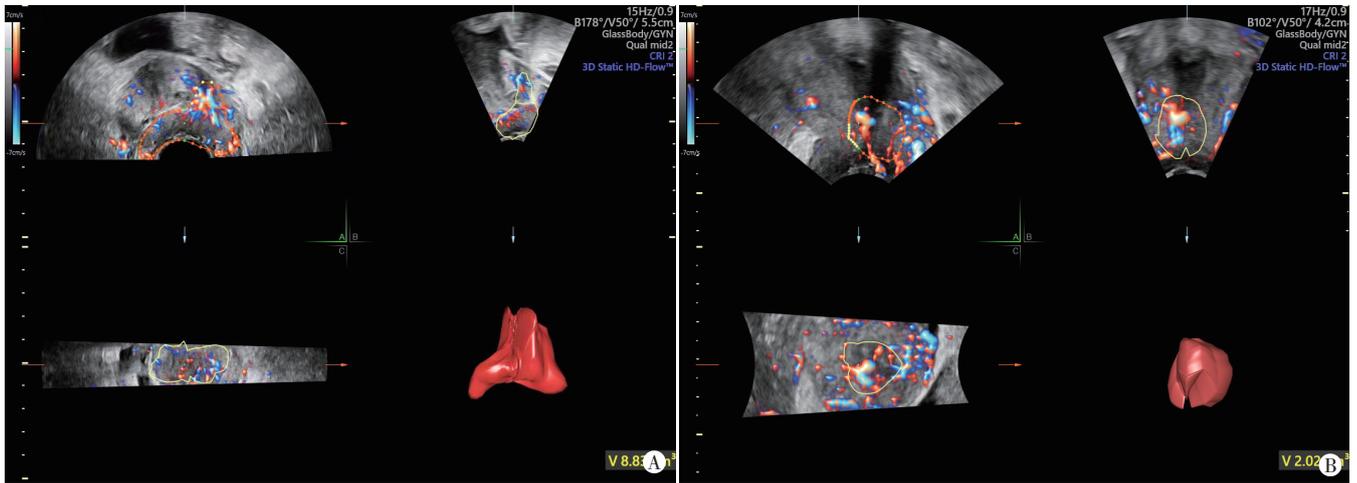
两组临床分期比较差异有统计学意义($P < 0.001$);两组年龄、体质量指数、病理类型、肿瘤最大径、分化程度、淋巴结转移情况比较,差异均无统计学意义。见表1。

二、两组3D-PDU血流参数比较

化疗前,两组3D-PDU血流参数比较差异均无统计学意义;化疗后,两组VFI、FI及VI均较化疗前下降,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),且有效组上述参数均低于无效组(均 $P < 0.05$)。见图1和表2。

表1 两组一般资料比较

组别	年龄		体质量指数		病理类型		临床分期		肿瘤最大径		分化程度		淋巴结转移	
	<45岁	≥45岁	<25 kg/m ²	≥25 kg/m ²	鳞癌	非鳞癌	I B~II A期	II B期	<4 cm	≥4 cm	中低分化	高分化	是	否
有效组(103)	74	29	81	22	87	16	54	49	37	66	90	13	21	82
无效组(57)	34	23	46	11	45	12	12	45	26	31	51	6	18	39
χ^2 值	2.488		0.095		0.774		14.904		1.444		0.154		2.493	
P 值	0.115		0.758		0.379		<0.001		0.230		0.695		0.114	



A: 化疗前 VFI、FI 及 VI 分别为 8.31、38.94、19.76; B: 化疗后 VFI、FI 及 VI 分别为 5.31、24.29、11.17

图1 有效组同一患者(46岁,临床分期为ⅡB期)化疗前后3D-PDU图

表2 两组3D-PDU血流参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	VFI	FI	VI
有效组			
化疗前	8.75±1.47	35.18±4.73	19.24±2.50
化疗后	4.36±0.42**	25.41±3.40**	10.02±1.32**
无效组			
化疗前	8.52±1.32	34.57±4.25	18.94±3.37
化疗后	6.59±0.84*	31.66±4.41*	15.23±1.85*

与同组化疗前比较, * $P < 0.05$; 与无效组化疗后比较, # $P < 0.05$ 。VFI: 血管形成-血流指数; FI: 血流指数; VI: 血管形成指数

三、多因素 Logistic 回归分析

将宫颈癌患者化疗效果是否有效作为因变量, 临床分期及化疗后 VFI、FI、VI 作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示化疗后 VFI、FI 及 VI 均为预测宫颈癌患者化疗效果的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。见表3。

表3 预测宫颈癌患者化疗效果的多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误差	Wald χ^2 值	OR值及其95%可信区间	P值
化疗后 VFI	1.039	0.362	8.238	2.826(1.390~5.746)	0.004
化疗后 FI	1.534	0.201	58.245	4.637(3.127~6.875)	<0.001
化疗后 VI	1.168	0.523	4.987	3.216(1.154~8.963)	0.026
临床分期	0.275	0.309	0.792	1.317(0.718~2.412)	0.374
常数项	-4.609	0.824	31.287	0.010(-)	<0.001

四、预测模型的建立及效能分析

依据独立危险因素建立宫颈癌患者化疗效果风险预测模型: $\text{Logit}(P) = 1/[1 + e^{(-4.609 + 1.039 \times \text{化疗后 VFI} + 1.534 \times \text{化疗后 FI} + 1.168 \times \text{化疗后 VI})}]$ 。Hosmer-Lemeshow 检验显示模型的拟合度较好 ($\chi^2 = 4.635, P = 0.781$); ROC 曲线分析显示模型预测宫颈癌患者化疗效果的曲线下面积为 0.882 ($P < 0.05$)。见图2。

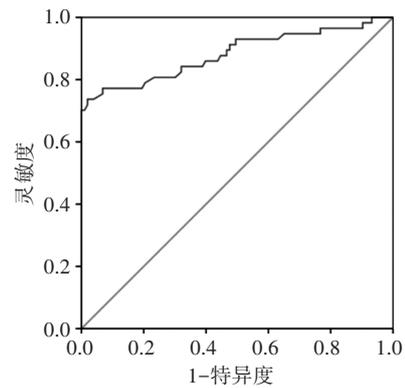


图2 宫颈癌患者化疗效果风险预测模型的ROC曲线图

讨论

宫颈癌好发于40~60岁女性,为女性常见恶性肿瘤,其发病率和死亡率均仅次于乳腺癌。目前宫颈癌的发病机制尚未明确,可能与人乳头瘤病毒感染有关^[7]。外科手术是治疗宫颈癌的最佳方法,但绝大部分患者确诊时已为中晚期,需要采用以放化疗为主的综合治疗方法^[8-9]。新辅助化疗不仅可以杀死肿瘤细胞,抑制残留肿瘤细胞增殖活性,有效避免肿瘤复发和转移,还可以缩小肿瘤体积,降低临床分期,使部分不满足手术治疗条件的患者获得手术机会^[10-11]。但由于病灶形态、位置及浸润程度不同,以及患者个体情况存在差异,部分宫颈癌患者对化疗不敏感,化疗效果并不理想^[12]。另外,对于距离宫颈外口位置较远及微小病灶,常规妇科检查具有一定的局限性,因此亟需寻找合适的影像学检查方法以准确预测宫颈癌化疗效果。

PET和MRI均可对宫颈癌化疗效果进行评估,但由于其操作复杂且价格较高,临床应用受限。二维超声可以观察宫颈癌病灶大小、位置及与周围组织关

系,但无法显示其血管分布情况^[13]。在肿瘤进展过程中,促血管生长相关因子的表达会促进大量新生血管形成,这些新生血管不仅可以为肿瘤细胞的增殖提供营养,还能为其转移提供路径,因此通过评估宫颈癌病灶内血管情况可以预测患者预后。3D-PDU 可观察病灶内血管分布,提供客观的肿瘤血流灌注信息^[14]。既往研究^[15]已证实,3D-PDU 可用于宫颈癌的诊断及鉴别诊断,具有较好的应用价值,本研究旨在探讨 3D-PDU 预测宫颈癌化疗效果的临床价值。

潘菊花等^[16]研究发现,新辅助化疗治疗后,宫颈癌患者 VFI、FI 及 VI 均低于化疗前,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。本研究结果显示,两组化疗后 VFI、FI 及 VI 均较化疗前下降,且有效组化疗后上述参数均低于无效组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。表明 3D-PDU 血流参数可用于预测宫颈癌化疗效果。分析其机制为:化疗前由于肿瘤细胞可以促进血管生成素、血管内皮生长因子、表皮生长因子等表达,从而诱导血管大量生成,杂乱无序,呈树枝状分布,导致血流紊乱。同时由于血管内皮细胞增生,引起血管壁通透性增加,导致血管功能异常,3D-PDU 可以显示宫颈癌组织和器官的血流情况,通过 VFI、FI 及 VI 的异常升高反映肿瘤血流异常;化疗后肿瘤血管生成被抑制,导致肿瘤血管数量减少,血管密度下降,VFI、FI 及 VI 下降。本研究进一步应用多因素 Logistic 回归分析筛选预测宫颈癌患者化疗效果的独立危险因素,结果发现化疗后 VFI、FI 及 VI 均为预测宫颈癌患者化疗效果的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。VFI、FI 及 VI 异常升高表明肿瘤血管丰富,为肿瘤细胞的侵袭、增殖提供大量营养,而肿瘤细胞可以促进新生血管生成,形成恶性循环,导致化疗难以破坏所有的肿瘤血管,容易引起预后不良。

本研究依据独立危险因素建立宫颈癌患者化疗效果风险预测模型,Hosmer-Lemeshow 检验显示模型的拟合度较好($\chi^2=4.635, P=0.781$);ROC 曲线显示模型预测宫颈癌患者化疗效果的曲线下面积为 0.882 ($P < 0.05$)。与李红等^[9]研究结论一致。表明 3D-PDU 预测宫颈癌化疗效果具有较高的临床应用价值,可通过监测 VFI、FI 及 VI 对宫颈癌患者化疗效果进行预测,从而指导临床后续治疗。

综上所述,宫颈癌患者 3D-PDU 血流参数异常升高,应用 3D-PDU 可以准确预测宫颈癌化疗效果,为临床治疗提供参考。但本研究样本量有限,且为单中心研究,今后需扩大样本量,进行多中心研究深入探讨。

参考文献

- [1] Lee HJ, Kim JM, Chin YJ, et al. Prognostic value of hematological parameters in locally advanced cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40 (1) : 451-458.
- [2] 楚蔚琳,刘永华,刘新荣. 洛铂与顺铂同步放化疗对 II B~III B 期宫颈癌患者近期疗效及免疫-炎症因子的影响[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(5):458-460.
- [3] 宋丹,孔为民,韩超,等. ATP-TCA、常见耐药蛋白表达与 I B3~II B 期宫颈癌新辅助化疗疗效的关系[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(7): 619-624.
- [4] 薛嵘,石景芳,陈祥云,等. 经阴道三维能量多普勒超声联合经阴道三维超声自动容积测量诊断多囊卵巢综合征的应用价值[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(5):956-959.
- [5] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 143(2):22-36.
- [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228-247.
- [7] Ekdahl L, Paraghamian S, Eoh KJ, et al. Long term oncologic and reproductive outcomes after robot-assisted radical trachelectomy for early-stage cervical cancer. An international multicenter study [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 164(3):529-534.
- [8] 刘保清,姬海利,李军,等. 术前顺铂联合表阿霉素介入栓塞化疗对晚期宫颈癌疗效及肿瘤标志物水平的影响[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(5):513-516.
- [9] 李红,伍文霞,王文艳,等. 三维能量多普勒超声及血清 FGFR4、Spondin-2 对宫颈癌化疗疗效的评估价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(15):12-18.
- [10] Zhu J, Lou R, Ji S, et al. Weekly versus triweekly cisplatin-alone adjuvant chemoradiotherapy after radical hysterectomy for stages I B-II A cervical cancer with risk of recurrence [J]. *Anticancer Drugs*, 2021, 32(2):203-209.
- [11] Furusawa A, Takekuma M, Mori K, et al. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for postoperative cervical cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG1082) [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(4):623-626.
- [12] 李海蛟,曹崑,郑虹,等. 表观扩散系数图全域直方图分析预测宫颈癌新辅助化疗疗效[J]. *实用放射学杂志*, 2022, 38(1):85-89.
- [13] Haldorsen IS, Lura N, Blaaker J, et al. What is the role of imaging at primary diagnostic work-up in uterine cervical cancer? [J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(9):77.
- [14] 周颖,黄吁宁,刘艳婷,等. 宫腔镜下重度宫腔粘连松解术后子宫内皮下血流的三维能量多普勒超声变化[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(6):589-592.
- [15] 唐琴,骆迎春,周启昌,等. 三维能量多普勒超声联合 MR 弥散加权成像鉴别 FIGO I A、I B 及 II A 期宫颈癌[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2022, 19(5):288-291.
- [16] 潘菊花,任叶青,马卿莲. 宫颈癌新辅助化疗前后三维能量多普勒超声特征的变化及其与恶性分子表达的关系[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(11):871-876.

(收稿日期:2023-12-01)