

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.034

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.034>

超声造影在非霍奇金淋巴瘤中的应用进展

王猛, 周晓莹 综述 王立新 审校

(吉化集团公司总医院电诊科, 吉林 吉林 132021)

[摘要] 淋巴瘤是淋巴造血系统常见恶性肿瘤之一, 非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)是其主要类型(约占80%)。NHL是一组在临床表现、分子发病机制及治疗反应等方面均存在高度异质性的疾病。NHL可起源于淋巴结, 也可原发于节外器官。影像学检查在淋巴瘤的诊断、鉴别诊断及病情监测方面均具有重要的指导意义。超声造影显像(contrast-enhanced ultrasonography, CEU)不仅可以显示器官组织的微小结构, 而且可显示其血流灌注状态。通过使用造影剂, CEU可实现信号放大, 同时联合定性(强化类型等)及定量(时间强度曲线等)分析, 可区分病灶的良恶性及鉴别不同类型恶性肿瘤。因而, CEU在淋巴瘤治疗后疗效评估及原发节外器官淋巴瘤的诊断及鉴别诊断方面具有一定的优势。

[关键词] 淋巴瘤; 非霍奇金淋巴瘤; 超声造影显像

Research progress of application contrast-enhanced ultrasonography in non-Hodgkin lymphoma

WANG Meng, ZHOU Xiaoying, WANG Lixin

(Department of electrical diagnosis, The General Hospital of Jilin Chemical Industry Group, Jilin Jilin 132021, China)

Abstract Lymphoma is one of the most common malignant neoplasms of lymphohematopoietic system, and non-Hodgkin lymphoma (NHL) is the major type (approximately 80%) of lymphoma. NHL is a group of highly heterogeneous diseases in terms of clinical manifestations, molecular pathogenesis mechanisms, and responses to treatment. NHL can originate from lymph node or extranodal organs. Imaging examinations play important roles in guiding diagnosis, differential diagnosis, and disease monitoring of lymphoma after treatment. Contrast-enhanced ultrasound (CEU) not only shows small structure of organs, but also displays their blood perfusion state. Signal enhancement can be realized in CEU examination via using contrast agents. By combining quantitative (e.g., enhancement patterns) and qualitative (e.g., intensity-time curves) analysis, CEU can distinguish malignant diseases from benign lesions, and make differential diagnosis of different malignant tumors. Therefore, CEU has some advantages in monitoring therapeutic effect of lymphoma, and in diagnosis, differential diagnosis of primary extranodal lymphoma.

Keywords lymphoma; non-Hodgkin lymphoma; contrast-enhanced ultrasonography

收稿日期 (Date of reception): 2018-07-02

通信作者 (Corresponding author): 王立新, Email: wanglixinjh@126.com

淋巴瘤是起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤,可分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)与非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)。采用目前治疗方案,HL预后相对较好。美国最新数据^[1]显示HL每年新发病例约8 500例,预计死亡1 050例(12.35%)。NHL是一组异质性疾病,其在临床表现及治疗反应方面存在显著差异^[2]。NHL可进一步分为惰性与侵袭性两大类。NHL每年新发病例约74 680例,预计死亡19 910例(26.66%)^[1]。NHL患者纵膈大包块可压迫气道,对患者有致命性危险;高肿瘤负荷状态下进行治疗极易发生肿瘤溶解综合征,严重者可危及患者生命。因此,早期诊断对改善患者预后具有重要意义。临床中常采用传统超声,CT, MRI, PET-CT等检查,但存在影像表现不是很典型、价格昂贵等缺点,因此,开展新的影像学检查手段具有很好的临床适用性。超声造影显像(contrast-enhanced ultrasonography, CEU)能够清晰敏感地反应微小结构和低速微循环血流灌注状态,直接显示组织代谢状态,使得超声影像学得以实现从宏观结构、血流动力学显像向功能显像转变^[3]。原发于淋巴结的NHL常有典型病灶可供活检病理分析,CEU多用于治疗后疗效评估;原发于节外器官的NHL易与其他肿瘤相混淆,CEU在其诊断及鉴别诊断方面显示出一定的优势。

1 超声造影显像

CEU通过使用微泡化的超声造影剂使超声波后散射明显增加,导致血流信号显著放大,从而能够较好地反映机体微脉管系统的信息^[4-5]。随着第二代造影剂的使用及造影剂特异性低机械指数超声的发展,使得实时灰阶灌注扫描成为可能^[6-7]。第2代超声造影剂外层为多聚物薄膜,内为惰性气体,使其在血液中更稳定,具有更强及更长时间的信号增强作用,进而实现对血流动力学的动态评估^[6]。CEU可进行定性分析与定量分析^[8]。定性分析主要指病灶的强化类型,如强化程度、强化顺序、边缘情况、内部同质性、血流灌注等;定量分析主要包括时间强度曲线等^[8]。CEU作为传统超声检测的重要补充,在肿瘤的诊断方面具有一定优势。CEU检查提示恶性肿瘤的影像学表现包括不均一强化或边缘强化、向心性强化、快速强化与快速消退等^[5,8]。上述影像学表现可能与肿瘤细胞分布的异质性、生长的不均一、肿瘤中央区细胞坏死、纤维化及血供丰富等生物学特点有

关^[5,8]。因此,CEU具有较好的临床应用前景。

2 超声造影用于淋巴瘤病情监测与治疗疗效判断

CEU可用于恶性淋巴瘤治疗后残留病灶检测。有研究^[9]报道恶性淋巴瘤治疗后,残留病灶检测可分为高度增强、低度增强与不增强三种类型。CEU检测残留病灶的敏感性为80%,特异性高达86.2%^[9]。有研究^[10]评估CEU检查对R-CHOP方案(美罗华、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松)治疗侵袭性B细胞NHL的预后价值。该研究共纳入52例B细胞淋巴瘤患者,均为CD20阳性,患者全部采用R-CHOP方案治疗。中期CEU检查参数(峰值强度与平均峰值)与治疗反应密切相关($P<0.001$)。CEU检查结果与PET-CT检查结果高度正相关。长期预后数据^[10]显示:CEU检测结果是患者无进展生存期与总生存期很好的预测指标($P=0.001$)。Xin等^[11]报道CEU监测浅表淋巴结进而评估淋巴瘤治疗效果,发现治疗后缓解与未缓解组患者淋巴结CEU参数存在明显差异,且部分CEU参数可以用于预测治疗疗效。因此,CEU对NHL治疗后疗效判断及长期预后预测具有重要的参考价值。

3 超声造影对原发淋巴结外NHL的诊断

3.1 原发性甲状腺NHL

原发性甲状腺NHL是一种少见的甲状腺肿瘤,发生率为0.5%~5%,在老年女性慢性桥本甲状腺炎患者中更常见^[12-13]。由于颈部肿块易导致气道受压,因此早期诊断尤为重要。彭晓琼等^[13]对5例原发甲状腺NHL患者进行常规超声与CEU分析,常规超声表现为3例呈弥漫型肿大,2例右叶增大显著,病灶呈低回声,伴有后方回声增强,未侵及甲状腺包膜,未见钙化或液化,彩色多普勒超声显示血流丰富,可探及高速高阻动脉血流频谱。CEU示病灶均呈整体均匀高增强。Wei等^[14]对原发甲状腺NHL患者进行超声检查,常规超声($n=20$)均显示为增大的低回声肿块,其中12例为弥漫性肿大,6例为多发结节,2例为混合型。CEU($n=10$)显示8例为弥漫性均匀增强,2例为弥漫性不均一增强。坏死区呈弥漫性不均一增强,这在传统超声检查中很难发现。定量分析发现原发肿瘤灶或受累淋巴结的时间强度曲线达峰时间要明显长于同侧颈总动脉,且受累淋巴结与原发灶具有相同

的灌注表现。Yuan等^[15]对原发性甲状腺癌患者进行CEU检查, 结果发现原发性甲状腺癌病灶强化晚于周围正常甲状腺组织, 呈不均匀强化, 且病灶边缘显示不清, ≤ 20 mm的肿块呈现低强化, > 20 mm的肿瘤呈高强化。因此, 原发甲状腺NHL与原发甲状腺癌CEU检查具有一定差异, 可能有助于二者鉴别诊断。此外, 与传统超声检查相比, CEU在检测淋巴瘤坏死灶及受累淋巴结方面存在一定的优势。

3.2 原发性肝NHL

原发性肝淋巴瘤较罕见, 在节外NHL中约占0.4%^[16], 但因其与肝癌等治疗方式不同, 因此, 鉴别诊断对治疗方案选择具有重要意义。有研究^[17]对7例原发肝NHL与15例原发性肝癌患者进行超声检查, 结果发现7例NHL患者常规超声检查6例为低回声, 1例呈偏高不均回声; CEU显示5例为整体增强, 1例呈放射状增强, 1例表现为不均匀增强, 7例造影时相均呈典型的“快进快出”。15例肝癌增强方式呈整体的“快进快出”。进一步研究^[17]发现淋巴瘤患者造影始增时间、达峰时间及始退时间均显著快于肝癌患者($P < 0.05$)。Trenker等^[18]对38例肝原发淋巴瘤患者进行超声检查。传统超声检查显示37例患者病灶呈低回声, 1例局限性淋巴瘤病灶呈高回声。CEU显示: 动脉期9例为高回声, 17例为等回声, 12例为低回声; 门脉期, 2例呈等回声, 3例为低回声, 晚期均为低回声。综上, CEU检查原发肝脏NHL在动脉期呈现不同的增强模式, 且造影剂增强时间与原发性肝癌不同, 因此, CEU可能有助于原发肝NHL与原发性肝癌及肝转移癌的鉴别诊断。此外, 动脉期淋巴瘤不同的强化方式是否与淋巴瘤不同的生物学行为有关, 目前并不清楚, 仍有待进一步研究证实。

3.3 原发性睾丸NHL

原发性睾丸淋巴瘤约占睾丸恶性肿瘤的9%^[19], 但其术后复发率高达60%^[20]。有研究^[21]报道7例原发睾丸NHL患者, CEU显示肿瘤血管异常丰富, 血管多较直, 平行排列; 与精母细胞瘤患者相比, 原发睾丸淋巴瘤患者造影剂充盈时间明显变短(< 7 s)。后续系列病例($n=7$)报道结果亦支持上述结论^[22]。但鉴于目前研究均为小样本病例系列报道, 仍需更多研究探索CEU在原发睾丸淋巴瘤诊断及鉴别诊断中的价值。

3.4 其他

节外NHL中肾原发NHL约占1%^[23]。在传统超声显像肾原发NHL全部呈低回声。CEU显示动脉期62.5%的患者呈等回声, 37.5%的患者呈低回声, 肾实质期全部患者均呈低回声^[23]。徐超丽等^[24]报道3例肾原发NHL的CEU检查结果, 均表现为造影剂进入和消退时间与肾实质同步, 皮质期肿瘤强化均匀, 强化程度中等。Trenker等^[25]对6例原发肺部NHL进行普通超声与CEU检查。常规超声均提示为低回声。CEU显示5例患者为肺动脉期强化, 1例为支气管动脉期强化, 肺实质期, 3例为低回声, 3例呈等回声。目前尚无研究报道对上述器官原发NHL与其他原发恶性肿瘤CEU影像学特点进行对比分析, 但联合CEU定量分析指标可能有助于鉴别NHL与其他恶性肿瘤。

4 结语

CEU是基于传统超声与造影剂的组合, 可以更好地显示脉管系统及组织器官灌注状态, 因而在肿瘤诊断方面具有重要的参考价值。综合使用CEU定性及定量参数不仅在淋巴瘤诊断与鉴别诊断方面可能有一定优势, 而且可能有助于淋巴瘤患者治疗后残留病的监测及治疗疗效的评估。淋巴瘤患者不同时相增强特点可能与病理类型或预后有关, 但仍有待研究证实。随着CEU相关技术的进步及临床研究的扩大, CEU检查的标准化、流程化将会得到进一步规范。CEU这一临床检查技术可能会造福越来越多的淋巴瘤患者。

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
2. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4): 271-89.
3. 曹军英, 金壮. 超声造影应用研究进展[J]. *临床军医杂志*, 2017, 45(5): 441-448.
CAO Junying, JIN Zhuang. Progress in the application of contrast-enhanced ultrasound[J]. *Clinical Journal of Medical Officer*, 2017, 45(5): 441-448.
4. Greis C. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan)[J]. *Eur Radiol*, 2004, 14(Suppl 8): P11-P15.
5. Park AY, Seo BK. Up-to-date Doppler techniques for breast tumor

- vascularity: superb microvascular imaging and contrast-enhanced ultrasound [J]. *Ultrasonography*, 2018, 37(2): 98-106.
6. Chung YE, Kim KW. Contrast-enhanced ultrasonography: advance and current status in abdominal imaging[J]. *Ultrasonography*, 2015, 34(1): 3-18.
 7. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(2): 187-210.
 8. Drudi FM, Cantisani V, Gneccchi M, et al. Contrast-enhanced ultrasound examination of the breast: a literature review[J]. *Ultraschall Med*, 2012, 33(7): E1-E7.
 9. Peil-Grun A, Trenker C, Görg K, et al. Diagnostic accuracy and interobserver agreement of contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of residual lesions after treatment for malignant lymphoma and testicular cancer: a retrospective pilot study in 52 patients[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018 [Epub ahead of print].
 10. Wei X, Li Y, Zhang S, et al. The role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the early assessment of microvascularization in patients with aggressive B-cell lymphoma treated by rituximab-CHOP: a preliminary study[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2014, 58(2): 363-376.
 11. Xin L, Yan Z, Zhang X, et al. Parameters for contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of enlarged superficial lymph nodes for the evaluation of therapeutic response in lymphoma: a preliminary study[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5430-5438.
 12. Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H, et al. Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long-term study involving 24553 patients with Hashimoto's disease[J]. *Br J Haematol*, 2011, 153(2): 236-243.
 13. 彭晓琼, 苏新良, 蒲大容, 等. 原发性甲状腺恶性淋巴瘤的常规超声及超声造影表现[J]. *临床超声医学杂志*, 2013, 15(7): 488-490. PENG Xiaoqiong, SU Xinliang, PU Darong, et al. Characteristics of primary thyroid malignant lymphoma on conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound[J]. *Journal of Ultrasound in Clinical Medicine*, 2013, 15(7): 488-490.
 14. Wei X, Li Y, Zhang S, et al. Evaluation of primary thyroid lymphoma by ultrasonography combined with contrast-enhanced ultrasonography: A pilot study[J]. *Indian J Cancer*, 2015, 52(4): 546-550.
 15. Yuan Z, Quan J, Yunxiao Z, et al. Association between real-time contrast-enhanced ultrasound characteristics and thyroid carcinoma size[J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(4): 743-746.
 16. Choi WT, Gill RM. Hepatic lymphoma diagnosis[J]. *Surg Pathol Clin*, 2018, 11(2): 389-402.
 17. 黄丹凤, 林礼务, 何以敕, 等. 原发性肝淋巴瘤超声造影特征及其与病理关系的探讨[J]. *中华超声影像学杂志*, 2013, 22(9): 823-824. HUANG Danfeng, LIN Liwu, HE Yimi, et al. Characteristics of contrast-enhanced ultrasound in primary hepatic lymphoma and its relationship with pathology[J]. *Chinese Journal of Ultrasonography*, 2013, 22(9): 823-824.
 18. Trenker C, Kunsch S, Michl P, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in hepatic lymphoma: retrospective evaluation in 38 cases[J]. *Ultraschall Med*, 2014, 35(2): 142-148.
 19. 李玲, 张芳文, 王冠男, 等. 原发性睾丸淋巴瘤的临床特点及预后影响因素分析[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2017, 52(4): 470-474. LI Ling, ZHANG Fangwen, WANG Guannan, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of primary testicular lymphoma[J]. *Journal of Zhengzhou University. Medical Science*, 2017, 52(4): 470-474.
 20. 林剑扬, 何鸿鸣, 杨瑜, 等. 原发性睾丸淋巴瘤的临床特点及预后[J]. *癌症进展*, 2015, 13(2): 175-178. LIN Jianyang, HE Hongming, YANG Yu, et al. Clinical characteristics and prognosis of primary testicular lymphoma [J]. *Oncology Progress*, 2015, 13(2): 175-178.
 21. Lock G, Schmidt C, Schröder C, et al. Straight vessel pattern and rapid filling time: characteristic findings on contrast-enhanced sonography of testicular lymphoma[J]. *J Ultrasound Med*, 2016, 35(7): 1593-1599.
 22. Kachramanoglou C, Rafailidis V, Philippidou M, et al. Multiparametric sonography of hematologic malignancies of the testis: grayscale, color Doppler, and contrast-enhanced ultrasound and strain elastographic appearances with histologic correlation[J]. *J Ultrasound Med*, 2017, 36(2): 409-420.
 23. Trenker C, Neesse A, Görg C. Sonographic patterns of renal lymphoma in B-mode imaging and in contrast-enhanced ultrasound (CEUS)—a retrospective evaluation[J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(5): 807-810.
 24. 徐超丽, 魏淑萍, 傅宁华, 等. 原发性肾脏弥漫性大B细胞淋巴瘤超声表现[J]. *临床超声医学杂志*, 2016, 18(1): 51-53. XU Chaoli, WEI Shuping, FU Ninghua, et al. Ultrasonic manifestations in primary renal lymphoma[J]. *Journal of Clinical Ultrasound in Medicine*, 2016, 18(1): 51-53.
 25. Trenker C, Wilhelm C, Neesse A, et al. Contrast-enhanced ultrasound in pulmonary lymphoma: A small pilot study [J]. *J Ultrasound Med*, 2018 [Epub ahead of print].

本文引用: 王猛, 周晓莹, 王立新. 超声造影在非霍奇金淋巴瘤中的应用进展[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(9): 2030-2033. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.034

Cite this article as: WANG Meng, ZHOU Xiaoying, WANG Lixin. Research progress of application contrast-enhanced ultrasonography in non-Hodgkin lymphoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(9): 2030-2033. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.034