

Ultrasonografia z zastosowaniem techniki „kolorowego” Dopplera w diagnostyce chorych leczonych z powodu nowotworów narządów płciowych kobiecych

Mariusz Bidziński

W artykule omówiono możliwości diagnostyki z użyciem techniki „kolorowego” Dopplera. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa przedstawiono dotychczasowe wyniki badań z wykorzystaniem tej metody diagnostycznej w przypadkach raka szyjki i trzonu macicy, guzów jajnika i ciąży chorobie trofoblastycznej. Przedstawiono potencjalne zalety oraz ograniczenia tej techniki obrazowania tkanek. Należy podkreślić, że metoda „kolorowego” Dopplera znalazła swoje uznane miejsce wśród technik diagnostycznych, szczególnie w ocenie rozległości ognisk przetrwałej ciąży chorobie trofoblastycznej oraz w różnicowaniu guzów jajnika.

The significance of colour doppler ultrasonography of patients with gynaecological malignancy

The paper presents the value of colour Doppler ultrasonography and illustrates the possibilities of this method in cases of cervical and endometrial carcinoma, ovarian tumours and persistent trophoblastic disease, according to recent literature reports. It also discusses the controversies and limits of this particular diagnostic method. Power Doppler technique was introduced as a new generation of colour Doppler ultrasonography. Although colour Doppler ultrasonography is a useful diagnostic tool in most cases of gynaecologic malignancies, significant role in the improvement of ovarian tumours differentiation and in the evaluation of the extent of pathological lesion in cases of persistent trophoblastic disease has been clinically proven. The new technique – power Doppler – allows a better visualisation which helps to distinguish between malignant and benign ovarian tumours than routine colour Doppler ultrasonography. Power Doppler eliminates „aliasing” phenomenon, which is sometimes the reason for unclear interpretation of examination results. In case of cervical cancer colour Doppler ultrasonography plays only a limited role, as it leads to the detection of only some 42–54% of the tumour vessels. It appears that patients without tumour blood flow are at a low risk of lymph node metastases. In cases of endometrial cancer patients, normal and abnormal resistance and the pulsatility index thresholds were 0,5 and 1,0. Until now there is no consensus as to the assessment of colour Doppler ultrasonography applicability in cancer lesions of the uterine corpus. In persistent trophoblastic disease colour Doppler ultrasonography allows to determine a number of chemotherapy courses and might replace arteriography for the detection of small uterine lesion.

Słowa kluczowe: „kolorowy” Doppler, rak szyjki macicy, rak trzonu macicy, guzy jajników, ciążowa choroba trofoblastyczna

Key words: colour Doppler ultrasonography, cancer of the cervix, cancer of the uterine corpus, ovarian tumours, gestational trophoblastic disease.

W ciągu kilku ostatnich lat dokonał się istotny postęp w technikach ultrasonografii Dopplerowskiej, a stało się to możliwe dzięki zastosowaniu do oceny badanych struktur nowej metody zwanej Dopplerem mocy.

Zjawisko Dopplera polega na zmianie częstotliwości fali pod wpływem ruchu źródła fali lub ruchu obiektu odbijającego tę falę. Badanie to zostało wprowadzone do praktyki klinicznej w 1977 roku i pozwalało nie tylko na określenie struktury sonograficznej guza, ale także na

uwidocznienie bogatego patologicznego unaczynienia w jego wnętrzu. Istota pomiaru jakościowych wskaźników przepływu oparta jest na zasadzie „neovaskularyzacji” w tkance nowotworowej. Naczynia powstające we wnętrzu guza pozbawione są warstwy mięśniowej oraz wykazują liczne połączenia tętniczo-żylnie, co powoduje pojawienie się charakterystycznych cech przepływu wewnątrz naczyniowego.

Zasadniczymi parametrami oceny przepływu są: wskaźnik pulsacji (*PI – pulsatility index*), wskaźnik oporu (*RI – resistance index*) i wskaźnik skurczowo-rozkurczowy (*S/D systolic/diastolic ratio*).

Badanie „kolorowym” Dopplerem ma jednak swoje ograniczenia. Najważniejszym jest zależność od kąta insoniacji, tzn. kąta zawartego pomiędzy wiązką ultradźwięków a kierunkiem przepływu krwi. Drugim znaczącym ograniczeniem jest trudność w odróżnieniu „szumu” tła, od faktycznego wolnego przepływu. Kolejną wadą jest występowanie zjawiska „*aliasing*” czyli artefaktu uniemożliwiającego w pewnych sytuacjach określenie prędkości i kierunku rejestrowanego przepływu. Zdarza się to najczęściej w przypadku, gdy częstotliwość powtarzania impulsów jest zbyt mała w stosunku do prędkości ruchu struktury odbijającej.

Obrazowanie tkanek przy pomocy Dopplera mocy stało się próbą wyeliminowania tych ograniczeń. Badanie to odzwierciedla amplitudę przesunięcia Dopplerowskiego bez szacowania prędkości przepływu. Przewaga Dopplera mocy polega na nawet siedmiokrotnej poprawie czułości badania w stosunku do badania „kolorowym” Dopplerem oraz braku zjawiska „*aliasing*”. Wynik badania także nie zależy od kąta insoniacji.

Celem pracy jest omówienie przydatności badania z użyciem „kolorowego” Dopplera w diagnostyce wybranych nowotworów kobiecych narządów płciowych.

Rak szyjki macicy

Zastosowanie technik „kolorowego” Dopplera w diagnostyce raka szyjki macicy to okres ostatnich kilku lat. Pierwszymi większymi opracowaniami były prace Changa i wsp. [1] oraz Hsieh i wsp. [2]. Niestety wykrywalność naczyń we wnętrzu guza wynosi od 42,6–54%, co sprawia, że metoda ta nie jest czułym narzędziem diagnostycznym. Natomiast bardzo przydatne informacje kliniczne uzyskano w przypadkach, w których udało się uzyskać pomiary przepływów naczyniowych. Okazało się, że w tych przypadkach stwierdzono u 33,3% chorych zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych. Dla porównania, u chorych, u których nie udało się uwidocznić przepływów w guzie, przerzuty stwierdzono tylko w 5,7% przypadków. Zaobserwowane różnice związane były ze zmiennie większą liczbą komórek nowotworowych będących w fazie proliferacji (faza S i G2M cyklu komórkowego) i częstszym współistnieniem infekcji HPV DNA w komórce.

Średnie wartości RI w naczyniach guza wynosiły 0,51 +/- 0,11 i wahały się od 0,30 do 0,79. Pomiary przepływów w tętnicach macicznych nie odbiegały od normy i wynosiły średnio 0,75 +/- 0,05 dla wskaźnika RI. Zmiany wartości RI nie były uzależnione od rozmiaru guza, co dowodzi, że w przypadkach r.sz.m. zaburzenia przepływów naczyniowych są bardzo dyskretne.

Także w publikacji Cartera [3] nie wykazano istotnych statystycznych różnic w pomiarach PI i RI w grupach chorych z r.sz.m. oraz kobiet z nie nowotworowymi zmianami szyjki macicy. Jedyną zmienną różnicę pomiędzy obiema grupami chorych ($p < 0,0001$) zaobserwowano w przypadku zastosowania dwustopniowej klasyfikacji przepływów: prawidłowe i nieprawidłowe. W pracy tej zwrócono uwagę na różnicę w wartościach prędkości skurczowej krwi w tętnicy macicznej w zależności od wieku

chorych (przed i po menopauzie). Po menopauzie obserwowano zmniejszenie wartości tego parametru. Dotychczasowe wyniki badań z zastosowaniem techniki „kolorowego” Dopplera u chorych na r.sz.m. nie są jednoznaczne i w związku z tym trudno jest obecnie ustalić wskazania do wykonania tego badania w tej jednostce chorobowej.

Rak trzonu macicy

Większość autorów podkreśla wysoką przydatność techniki „kolorowego” Dopplera do różnicowania między zmianami łagodnymi i złośliwymi w *endometrium*. Dla raka trzonu macicy przyjęto graniczne wartości jakościowych parametrów przepływów: RI < 0,5 oraz PI < 1,0. Kurjak [4] na podstawie tak zdefiniowanych kryteriów rozpoznawał raka błony śluzowej macicy u 91,4% kobiet, u których wystąpił epizod krwawienia z macicy w okresie menopauzy. Develioglu i wsp. [5] potwierdzili w badanej grupie 39 chorych zależność pomiędzy niskimi wartościami RI i PI, a głębokością naciekania mięśniówki macicy. Jednocześnie podkreślono, że czynnikami niezależnymi determinującymi głębokość naciekania są wiek chorych (powyżej 60 r.ż.) i niska dojrzałość histopatologiczna nowotworu – G3.

W innych opracowaniach jednak możliwości różnicowania cech klinicznych i histologicznych nowotworu przy pomocy oceny przepływów Dopplerowskich nie potwierdziły się [6, 7]. Hata i wsp. [6] badali współczynniki korelacji pomiędzy następującymi parametrami przepływu: maksymalną prędkością skurczową i współczynnikiem oporu oraz głębokością nacieku mięśnia macicy, liczbą przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych oraz typem histologicznym nowotworu. Żadna z badanych cech nie była zależna od wartości parametrów przepływu naczyniowego. Duża rozbieżność przedstawionych wyników stanowi podstawę do prowadzenia dalszych badań, mogących ustalić faktyczną wartość tej techniki diagnostycznej u chorych na r.t.m.

Guzy przydatków

W związku z brakiem wiarygodnych technik diagnostycznych różnicujących zmiany łagodne od złośliwych, leczenie guzów przydatków stanowi poważny problem. Ponieważ znaczna część tych patologii dotyczy młodych kobiet, bardzo istotnym stało się poszukiwanie nowych metod diagnostycznych, mogących precyzyjnie rozpoznawać guzy nowotworowe.

Ultrasonografia dopochwowa od wielu lat jest używana w diagnostyce guzów przydatków, jednak zarówno czułość, jak i specyficzność tej metody, pozostaje daleka od doskonałości. Potencjalne znaczenie techniki „kolorowego” Dopplera upatruje się w poprawie obu tych parametrów. Jednak już pierwsze publikacje nie potwierdziły tych nadziei. Fleischer i wsp [8] porównali specyficzność obu technik ultrasonograficznych (ultrasonografia dopochwowa – TVS i ultrasonografia z użyciem „kolorowego” Dopplera – CDS) w grupie 96 kobiet z rozpoznanymi guzami przydatków. W analizowanej grupie chorych u 43% cho-

rych bardziej specyficzna okazała się technika CDS, u 41% chorych obie metody były równie specyficzne, natomiast w grupie 10 chorych uznano wyższość TVS. Dla poprawy wartości metody stosowano różne punkty odcięcia w ocenie RI oraz PI. Najczęściej jednak powtarzającymi się wartościami granicznymi są: dla RI < 0,5 i PI < 1,0 [9-11]. W większości opublikowanych opracowań podkreśla się „zachodzenie na siebie” wartości RI i PI w guzach łagodnych oraz złośliwych, co wyraźnie obniża czułość i specyficzność metody [12, 13]. Hata i wsp. [13], oceniając wartości RI oraz maksymalnej prędkości skurczowej w histologicznie zdefiniowanych nowotworach jajników, nie stwierdzili znaczących różnic tych parametrów, ani w przypadkach zmienności histologicznej, ani poszczególnych stopniach zaawansowania nowotworu. Tokač [14], w publikacji dotyczącej oceny analizy przepływów naczyniowych jako czynników predykcyjnych przerzutów do węzłów chłonnych, nie znalazł istotnych zależności. Hamper i wsp. [15] w roku 1997 opublikowali wstępne opracowanie, w którym do oceny przepływów użyli Dopplera mocy. W 8 z 10 analizowanych przypadków stwierdzili możliwość oceny przepływu w guzie jedynie przy pomocy Dopplera mocy. Potwierdzało to wcześniejsze obserwacje, że szczególnie w guzach torbielowatych możliwość uwidocznienia przepływów techniką kolorowego Dopplera uzyskujemy w około 60% przypadków [16]. Połączenie obrazu CDS i stężeń markerów nowotworowych, m.in. CA-125 może podnieść czułość i specyficzność obu metod. W pracy Chuo i wsp. [10] wykazali, że połączenie tych metod podnosi czułość i specyficzność do 100%, przy założeniu progu odcięcia dla RI < 0,5 i CA-125 > 65U/mL.

Brown i wsp. [17] podkreślają, że dodatkowym elementem, różnicującym guzy łagodne od złośliwych, może być stwierdzenie charakterystycznego wcięcia w fali rozkurczowej. Cecha ta jest jednak bardzo często obserwowana w zmianach łagodnych.

Dotychczasowe oceny techniki „kolorowego” Dopplera do różnicowania guzów jajnika są interesujące i pozwalają mieć nadzieję, że kolejne badania, wykorzystujące Dopplera mocy jako uzupełniającą metodę diagnostyczną, poprawią trafność rozpoznania.

Przetrwała ciążowa choroba trofoblastyczna (PTD)

Znaczenie oznaczeń β hCG w diagnostyce i monitorowaniu terapii PTD nie podlega dyskusji, jest to metoda najbardziej precyzyjna dla określenia obecności w organizmie tkanki trofoblastycznej. Trudność jednak polega na wykryciu lokalizacji ogniska patologicznego, szczególnie w przypadku jego niewielkich rozmiarów. Od precyzyjnego stwierdzenia umiejscowienia zmiany może zależeć podjęcie decyzji o wyborze właściwej metody leczenia. Kohorn i wsp. [18] podkreślają, że wartość graniczna hCG, poniżej której trudno jest stwierdzić ognisko PTD, zarówno metodą CDS jak i MRI (*magnetic resonance imaging*), to 700 mIU/mL.

W pracach Longa i wsp. [19] oraz Maymona i wsp. [20] podkreśla się znaczenie wartości PI < 1,5 jako cha-

rakterystycznej dla PTD. Autorzy ci uważają, że wartość PI poniżej 1,1 może charakteryzować guzy odporne na chemioterapię.

Z kolei Hsieh i wsp. [21] na podstawie wartości RI prognozują ilość kursów chemioterapii, koniecznej do uzyskania prawidłowych wartości β hCG. U chorych, u których wartości RI wynosiły powyżej 0,75 +/- 0,06 na początku leczenia, ilość kursów chemioterapii nie przekraczała 5. Więcej niż 5 cykli leczenia uzupełniającego wymagały kobiety, u których średnia wartość RI wynosiła 0,47 +/- 0,14.

Bidziński i wsp. [22] wykazali zależność pomiędzy stężeniami β hCG, a wartościami RI w naczyniach guza. Zależności takiej nie wykazali w odniesieniu do uzyskania współczynników pulsacji.

Bardzo istotną cechą techniki „kolorowego” Dopplera jest jej nieinwazyjność. Pozwala ona zastąpić arteriografię tętnic miednicy mniejszej w dokładnym zlokalizowaniu ogniska choroby w mięśniu macicy [23].

Wykrywalność patologicznych ognisk trofoblastu w macicy za pomocą techniki „kolorowego” Dopplera waha się od 72–86% [24, 25].

Dalsze badania, szczególnie z zastosowaniem Dopplera mocy, mogą posłużyć dla jeszcze bardziej precyzyjnego określenia ognisk PTD w macicy oraz prawdopodobnie wypracują dokładniejsze kryteria, na podstawie których można będzie przewidywać oporność guza na cytostatyki.

Dr med. Mariusz Bidziński

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobiecth
Centrum Onkologii-Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul Roentgena 5
02 – 781 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Chang DB, Yuan A, Yu CJ i wsp. Differentiation of benign and malignant cervical lymph nodes with color Doppler sonography. *AJR* 1994; 184: 318-9.
2. Hsieh ChY, Wu ChCh, Chen TM i wsp. Clinical significance of intratumoral blood flow in cervical carcinoma assessed by color Doppler ultrasound. *Cancer* 1995; 75: 2518-22.
3. Carter JR. Cervical tumor characterization by transvaginal color flow Doppler ultrasound. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9: 279-84.
4. Kurjak A. Endometrial carcinoma in postmenopausal women: Evaluation by transvaginal. *Am J Obstet Gynec* 1993; 169: 1597-1603.
5. Develioglu OH, Bilgin T, Yalcin T i wsp. Adjunctive use of the uterine artery resistance index in the preoperative prediction of myometrial invasion in Endometrial Carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 26-31.
6. Hata K, Hata T, Kitao M. Intratumoral blood flow analysis in endometrial cancer. Does it differ among individual tumor characteristics? *Gynecol Oncol* 1996; 61: 341-4.
7. Flam F, Alström H, Hellström AC i wsp. Value of uterine artery Doppler in endometrial cancer. *Acta Oncol* 1995; 34: 779-82.
8. Fleischer AC, Cullinan JA, Kepple DM i wsp. Conventional and Color Doppler Transvaginal Sonography of Pelvic Masses: a comparison of relative histologic specificities. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 105-12.
9. Salem S, White LM, Lai J. Doppler sonography of adnexal masses: The predictive value of the pulsatility index in benign and malignant disease. *AJR* 1994; 163: 1147-50.

10. Chuo ChY, Chang ChH, Yao BL i wsp. Color doppler ultrasonography and serum Ca 125 in the differentiation of benign and malignant ovarian tumors. *J Clin Ultrasound* 1994; 22: 491-96.
11. Hamper UM, Sheth S, Abbas FM i wsp. Transvaginal solar Doppler sonography of adnexal masses: differences in blood flow impedance in benign and malignant lesions. *AJR* 1993; 160: 1225-28.
12. Stein SM, Narin SL, Johnson MB i wsp. Differentiation of benign and malignant adnexal masses: Relative value of gray – scale, color doppler, and spectral doppler sonography. *AJR* 1995;164: 381-6.
13. Hata K, Hata T. Intratumoral blood flow analysis in ovarian cancer: What does it mean? *J Ultrasound Med* 1996; 15: 571-575.
14. Tokač J. Role of preoperative transvaginal sonography, color flow imaging and doppler waveform analysis in predicting lymph node metastases in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 211-8.
15. Hamper UM, DeJong MR, Caskey CI i wsp. Power Doppler imaging: clinical experience and correlation with color doppler US and other imaging modalities. *Radiographics* 1997; 17: 499-513.
16. Alczar JL, Errasti T, Jurado M. Blood flow in functional cysts and benign ovarian neoplasms in premenopausal women. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 819 – 24.
17. Brown DL, Frates MC, Laing FC i wsp. Ovarian Masses: Can benign and malignant lesions be differentiated with color and pulsed doppler US?. *Radiology* 1994; 190: 333-336.
18. Kohorn EI, McCarthy SM, Taylor KJW. Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. Role of Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging. *J Reprod Med* 1998; 43: 14-20.
19. Long MG, Boulton JE, Lengley R i wsp. Doppler assesment of the uterine circulation and the clinical behavior of gestational trophoblastic tumors requiring chemotherapy. *Br J Cancer* 1992; 66: 883-7.
20. Maymon R, Schneider D, Shulman A i wsp. Serial color Doppler flow of uterine vasculature combined with serum fl HCG measurements for improved monitoring of patients with Gestational Trophoblastic Disease. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 42: 201-5.
21. Hsieh FJ, Wu ChCh, Chen ChA i wsp. Correlation of uterine hemodynamics with chemotherapy response in gestational trophoblastic tumors. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 1021-5.
22. Bidziński M, Sobiczewski P, Derlatka P i wsp. Ocena przydatności klinicznej badań przepływów naczyniowych z użyciem kolorowego Dopplera u chorych leczonych z powodu ciąży choroby trofoblastycznej. *Gin Pol* 1999; 2: 88-92.
23. Chan FY, Chau MT, Pun TC i wsp. A comparison of colour Doppler sonography and the pelvic arteriogram in assesment of patients with gestational trophoblastic disease. *Br J Obstet Gynec* 1995; 102: 720-725.
24. Flam F. Colour flow doppler for gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Gynaec Oncol* 1994; 15: 443-8.
25. Keogan M.T., Hertzberg B.S., Kliewer M.A. Low resistance Doppler waveforms with retained products of conception: potential for diagnostic confusion with gestational trophoblastic disease. *Eur J Radiol* 1995; 21: 109-11.

Otrzymano: 16 listopada 1999 r.

Przyjęto do druku: 14 grudnia 1999 r.