

· 专家述评 ·



戴晴, 北京协和医院超声医学科主任医师、教授、硕士研究生导师。擅长妇科疾病的超声诊断与产科超声检查, 以及小器官与腹部超声诊断。主要社会兼职包括中华医学会超声医学专业委员会妇产学组成员, 中华医学会北京分会超声医学专业委员会副主任委员, 中国医师协会超声医师分会常务委员、副总干事, 中国超声医学工程学会妇产专业委员会副主任委员, 北京超声医学会常务理事, 中国医学影像技术研究会血管与浅表器官委员会常务理事; 《中华医学超声杂志(电子版)》、《中国产前诊断杂志》、《中国医学影像学杂志》、《中国超声医学杂志》、《肿瘤影像学》、《北京医学》等杂志编委, 《中华超声影像学杂志》通讯编委。

卵巢恶性肿瘤的超声评价及研究进展

戴 晴

中国医学科学院/北京协和医院超声医学科, 北京100730

【摘要】 卵巢恶性肿瘤的死亡率高, 早期诊断是提高生存率的关键。本文综述了超声影像学检查对卵巢恶性肿瘤的评价及研究进展, 包括国际卵巢肿瘤分析(International Ovarian Tumor Analysis, IOTA)、超声造影对卵巢恶性肿瘤的鉴别诊断价值、三维超声的作用, 以及靶向超声微泡造影剂在卵巢癌诊疗中的研究进展等。IOTA是一项多中心、大样本持续性研究, 其简易准则(simple rules, SR)和风险预测模型logistic回归模型2(logistic regression model 2, LR2)均表现出优异的诊断准确率, 并且在临床经验有限的检查者(非专家)使用时, 其诊断效力明显高于传统的卵巢恶性肿瘤风险指数(risk of malignancy index, RMI)模型。超声造影在附件区难以判断的囊实性包块诊断中发挥着重要作用。而三维超声对卵巢恶性肿瘤的诊断作用有限。靶向超声微泡造影剂一方面可通过靶向分子水平超声显像为卵巢癌的早期定性、定位诊断提供可能性; 另一方面可携带治疗基因、药物至靶部位释放, 达到提高治疗效果的作用, 有可能显著提高超声对早期卵巢癌的识别能力。

【关键词】 卵巢肿瘤; 超声; 进展

中图分类号: R445.1 文献标志码: A 文章编号: 1008-617X(2016)01-0001-05

Ultrasound evaluation of malignant ovarian tumors and research progress DAI Qing (Department of Ultrasonography, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

Correspondence to: DAI Qing E-mail: qingdai_2000@yahoo.com

【Abstract】 Ovarian cancer has a high mortality, and early diagnosis is the key to improve the survival rate. This article reviews and comments the ultrasound evaluation of malignant ovarian cancer and the research progress, including the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA), the value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in differential diagnosis of ovarian tumors, the application of three-dimensional ultrasound, as well as the advance of targeted microbubbles (ultrasound contrast agents) in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. IOTA is a research program with multiple centers and big samples. Both simple ultrasound-based rules (simple rules) and logistic regression model 2 (LR2) have shown excellent diagnostic accuracy, and are much better than the traditional model—risk of malignancy index (RMI) when applied by examiners (non-experts) with limited clinical experiences. CEUS plays an important role in the differential diagnosis of annexal cystic-solid masses which are hard to be judged. The value of three-dimensional ultrasound in the diagnosis of ovarian cancer is limited. Microbubbles (ultrasound contrast agent) offers the possibility of early diagnosis of ovarian cancer by targeting the molecular ultrasound imaging; they can also carry therapeutic genes and drugs to the target site and release them, so as to improve the therapeutic effect. Targeted microbubbles may

significantly improve the ability of ultrasound in early diagnosis of ovarian cancer in the future.

【Key words】 Ovarian tumor; Ultrasound; Progress

卵巢恶性肿瘤是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,死亡率居妇科恶性肿瘤之首。尤其是卵巢癌发病较隐匿,早期多无症状,多数患者就诊时肿瘤已属中晚期。文献报道,Ⅲ期或Ⅳ期卵巢癌患者治疗后5年生存率<30%,Ⅱ期约70%,而Ⅰ期可达90%以上^[1]。因此,卵巢癌的早期诊断与治疗是提高卵巢癌患者生存率的关键。如何早期发现卵巢癌,使患者得到更好的治疗,一直是广大影像科与妇科医师致力研究的方向。超声检查作为卵巢影像学检查中重要的一环,在卵巢癌诊断中发挥着不可替代的作用。本文就超声在卵巢恶性肿瘤诊治中的相关问题及研究进展进行初步述评。

1 关于国际卵巢肿瘤分析研究

国际卵巢肿瘤分析(International Ovarian Tumor Analysis, IOTA)是一项关于卵巢肿瘤的超声多中心、大样本持续性研究,17个国家47个研究中心参与,入组病例超过10 000例^[2-5]。其主要研究目的包括应用标准化超声方案制定卵巢病变病理定性的准则和模型,论证不同年资超声检查者的时序验证和外部验证的有效性,确立糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)及其他血清肿瘤标记在诊断中的作用,以及对难以鉴别良恶性的卵巢肿瘤定性的认识等。

该项研究自1999年开始Ⅰ期(1999—2002年)建立研究模型并进行内部检验,2002—2005年Ⅰb期对IOTA主要方法为logistic回归模型1(logistic regression model 1, LR1)、LR2及简易准则(simple rules, SR)进行时序检验;2005—2007年Ⅱ期研究对LR1、LR2模型进行外部验证,并与此前已在临床应用的传统卵巢恶性肿瘤风险指数(risk of malignancy index, RMI)和CA125值进行比较;2009—2012年Ⅲ期研究致力于提高对疑难附件肿瘤的诊断,包括应用三维能量多普勒和新的生物标记如人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)对肿瘤血管进行评价;2012—2013年Ⅳ期研究包括不同年资、不同经验检查者操作时IOTA准则和模型的性能,以及LR2代替RMI的影响性评估;正在进行的Ⅴ期

研究(2012—2017年)则探讨期待疗法中卵巢包块的长期表现,对至少3 000例具有良性超声表现的卵巢包块自然史进行研究,以确立诸如扭转、囊肿破裂等并发症的风险,手术干预的需求,以及转变为恶性的风险提示,拟据此为所有类型附件病变推荐恰当的治疗管理方案。

IOTA研究是迄今为止关于超声诊断卵巢病变的最大项目,其结果具有很好的一致性,很有可能得以推广。SR与风险预测模型是应用IOTA数据库开发出对卵巢包块进行分类的两个主要方法。

该研究发现,有经验的临床医师识别卵巢包块的超声特征是定性诊断卵巢病变的最佳方式,SR由5项恶性包块超声特征(M特征)和5项良性包块超声特征(B特征)构成,1个包块如果有至少1项恶性特征且没有良性特征,则被划分为恶性,反之亦然。如果包块同时没有或同时兼具这两类特征,划分为难以定性包块,需其他方法协助诊断。风险预测模型(LR1及LR2)中,LR2包括6个项目(年龄、腹腔积液、实性乳头状突起内血流、实性成分最大径、不规则内壁及声影)。与传统的RMI比较,LR2能选择出更多推荐手术的恶性肿瘤患者。不论患者是否绝经,也不论患者在哪个临床中心进行检测,这一结果均适用。

IOTA研究试图提出一套坚实可信的诊断模型和标准,以帮助临床经验不足的检查者亦可得出与专家一样的结果^[2]。

IOTA的两项诊断系统(SR和LR2)均表现出优异的诊断准确率,并且在临床经验有限的检查者(非专家)使用时,其诊断效力明显高于RMI模型。而这些“新手”的诊断表现甚至相当于Ⅲ级专家水平。鉴于大多数卵巢肿瘤的超声检查是由非妇科专科超声医师完成的(即Ⅱ级水平),因此有理由将这一IOTAⅣ期研究结果在临床医师日常工作中推广。

这一大型超声临床研究项目的意义在于通过这一系列研究,改善对附件区肿块术前定性(良性或恶性)的准确率,有效管理超声发现的附件区包块,针对不同水平医师制订一套更优化、统

一、规范的评估方法,避免不必要的漏、误诊,以提高超声对早期卵巢癌的诊断率。该研究进展值得妇科肿瘤超声医师持续密切关注,并应尝试将已有的研究成果初步付诸于临床实践中进行更多探索。

2 关于卵巢RMI

讨论卵巢恶性肿瘤的超声评价需涉及RMI。RMI是一项传统的针对妇科附件区包块卵巢癌风险的超声与临床评估系统,其综合了绝经状态、超声形态及血清CA125这3种高危因素,弥补了单项指标的不足。RMI值的计算方法: $RMI=U \times M \times CA125$ 值(其中U代表超声发现,M代表绝经状态)。如超声发现多房囊肿、实性成分、双侧病灶、腹腔积液及腹腔内转移,各评1分。其中超声评分 ≤ 1 时,U=1分;超声评分 ≥ 2 时,U=3分。患者闭经 ≥ 1 年、年龄 ≥ 50 岁、以往曾行子宫切除,定为绝经后状态,其余定为绝经前状态;绝经前M=1,绝经后M=3。

此外,还有学者加入肿瘤大小(S)作为参数之一(肿瘤大小 < 7 cm时S=1, ≥ 7 cm时S=2),即RMI4^[3-4]。文献报道,应用此种评分系统术前判断肿块性质的灵敏度达98.1%,特异度为80.8%,有相对较高的阳性预测值(40.9%)和阴性预测值(99.7%)^[6]。

RMI在一定程度上提高了诊断的灵敏度和特异度。但这种方法缺乏统一的标准,也存在较难推广应用的问题。因此,RMI需进一步改良,且具有很大的改良空间。可适当增加新的有意义的肿瘤标记,如HE4、间皮素、骨桥蛋白等,与血清CA125互补,提高卵巢癌检出率,并结合遗传、环境等易感因素及患者临床症状,这些均有望提高RMI的诊断效能,检出更多的早期卵巢癌。

有一些学者将近年来新发现的一种盆腔肿瘤血清标记HE4与RMI联合应用,结果提示HE4是诊断卵巢癌的较好肿瘤标记,两者联用后平行检测可将灵敏度提高至90.48%,而系列检测的特异度可提高至98.53%^[7-8]。

3 超声造影对卵巢良恶性肿瘤的鉴别诊断价值

意大利学者Testa等^[9]最早于2005年应用SonoVue对40例附件包块和10例肿瘤复发病灶进

行研究,结果表明超声造影能提高医师对附件区病变的诊断信心。此后,一些学者尝试应用超声造影对卵巢肿瘤血管进行分级并对血管分布、形态进行分类,以助良恶性鉴别^[10-11]。另一些国内外学者研究卵巢恶性肿瘤超声造影灌注情况,发现卵巢恶性肿瘤开始灌注的时间早于良性肿瘤及子宫肌层,消退则晚于良性肿瘤及子宫肌层,且增强强度高于良性肿瘤,认为是由于造影剂微泡停留在恶性肿瘤血管网内时间较长且有大量动静脉瘘的缘故^[12]。此外,有学者研究了超声造影与卵巢癌微血管密度(microvessel density, MVD)的关系,而MVD可反映肿瘤内血管生成活性,与患者生存率显著相关,结果显示卵巢肿瘤的超声造影与MVD之间存在较好的相关性。

纵观目前妇科肿瘤的超声造影研究,笔者认为,超声造影能清晰显示组织或肿瘤内常规超声难以显示的细小血管和低速血流,克服了常规超声的局限性,显著提高了对附件区包块内实性成分血供情况的判断,并能动态观察肿瘤组织血流灌注状态,对一些疑难的附件区包块良恶性鉴别有较好的临床应用价值。特别是在判断一些常规超声显示为囊实性包块、其内部实性成分是否为有活性(有血供)的组织时,诊断价值非常明确,有助于一些难以排除恶性病变的囊实性包块的诊断与鉴别。

超声造影可用于诊断一些妇科疑难病例,特别是少数不能通过二维及彩色多普勒超声确切鉴别囊实性的病例,如少数不典型的巧克力囊肿、黄体囊肿及囊性畸胎瘤等。超声造影后囊内实性回声无造影剂灌注,囊壁形态清晰显示,可与卵巢实性肿瘤特别是卵巢癌相鉴别。需指出的是,目前仍难以单纯通过超声造影鉴别一部分卵巢肿瘤的良好性,如输卵管炎性病变与恶性病变的超声造影表现即有重叠;应用超声造影对附件区包块进行血管分级及妇科肿瘤超声造影灌注模式等研究,在临床实际应用中的可操作性也尚难定论。但即便如此,仍有理由相信随着超声造影技术的发展,其有可能在卵巢癌早期诊断中发挥更大的作用。

4 三维超声在卵巢恶性肿瘤诊断中的作用

三维超声对附件区包块的良恶性鉴别及卵巢

癌的诊断作用有限,但对一些囊腺肿瘤内乳头的观察有一定帮助,能清楚显示二维超声难以显示的肿瘤内部更细致的形态结构(如乳头形态、大小、数目、表面情况、病变基底宽窄及有无蒂等),以及三维血管分布。文献报道,其对囊腺瘤与交界性肿瘤及I期卵巢癌的鉴别诊断可能有一定作用^[13]。但三维成像依赖于二维图像的质量,当二维图像获取不理想时,三维超声难以清楚显示囊性肿瘤内壁的情况。

此外,还有文献报道能量多普勒的三维血管成像对肿瘤的鉴别有一定意义^[14],能清楚显示肿瘤血管的异常结构,如动静脉短路,血管湖,血管走向迂曲、分支、分叉,特别是在显示肿块内部血管分支、分叉的形态及肿块内部是否存在血管湖方面较彩色多普勒超声更为清晰和直观。三维超声提供了较彩色多普勒超声图像更丰富的血流分布信息,对肿块血流分型更准确。彩色多普勒超声可利用脉冲多普勒测量各种血流动力学参数,阻力指数被认为是最重要的参数。

一些学者认为,三维超声有可能成为未来妇科肿瘤学研究和附件恶性肿瘤临床实践评估的一种重要方式^[15]。笔者认为,虽然与传统二维超声相比,三维超声可能提供更多的信息,但在卵巢肿瘤良恶性鉴别中临床价值有限。

5 靶向超声微泡造影剂在卵巢癌诊疗中的研究进展

随着超声造影技术的发展,人们开始将早期发现卵巢癌的目光投向了无创的超声分子显像^[16]。国内学者研究的微米级新型微泡超声造影剂,具有微泡直径分布更集中、后方声衰减微弱、体内存留时间延长等优点^[17]。Deshpande等^[18]用超声微泡造影剂评估卵巢癌的血管标记表达,将血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2)、整合素和内皮素标记微泡,分别用大、中、小体积的裸鼠体内卵巢癌异种移植显影,结果显示随卵巢癌的增长,标记结合得越多。

随着超声分子成像技术和生物纳米技术的迅猛发展,超声造影剂从微米级发展到纳米级。纳米级超声造影剂较常规造影剂存在一个独特优势,即纳米级造影剂较微米级造影剂有更强的血

管穿透力和聚集显像特点^[19]。纳米级微泡一方面可通过靶向的分子水平超声显像为卵巢癌的早期定性、定位诊断提供可能性;另一方面又可携带治疗基因、药物至靶部位释放,达到治疗效果。

肿瘤组织生长有很多特异性标记,其新生血管内皮表达大量的生长因子和黏附分子受体。如卵巢癌有多种血管内皮和组织细胞受体过多表达,而在正常卵巢组织表面表达较少或不表达。如果将这些卵巢癌的特异性配体(多为抗体、多肽等)连接至微泡造影剂表面,制备出特异性的肿瘤靶向微泡造影剂,造影剂进入体内后通过这些抗体或配体与受体结合,即可较长时间选择性聚集于靶组织和器官中,由于气体与人体组织明显不同的信号而为超声靶向显像^[20]。这种靶向超声分子显像有可能显著提高超声对早期卵巢癌的认识能力。

随着超声治疗学的兴起,研制能携带药物和基因到达靶区特异显影并释放药物和基因的超声微泡造影剂已成为国内外研究的热点^[21-24],包裹治疗基因、药物的靶向造影剂到达靶器官或组织被超声破坏后,在靶部位释放治疗基因、药物而提高治疗效果。

国内李文娟等的研究^[25]主要探讨靶向卵巢癌的纳米超声微泡造影剂(LHRH-NMb)的制备,并验证其在体外对卵巢癌细胞的主动寻靶能力,为超声早期特异性显像卵巢癌提供依据。尽管靶向性纳米微泡还存在较多问题,如其制备技术复杂,在血液中稳定性有待提高,还要克服抗体产生的免疫反应,但随着技术的改进和认识的深入,其作为一种无创检测手段将在肿瘤早期诊断中具有极大的研究价值和应用潜力。

须指出的是,目前靶向微泡仅限于临床前试验研究,作为配体的抗体易产生免疫反应,且人体易对多肽类物质产生过敏反应。但随着纳米技术的发展,超声医学与药学、基因治疗的结合能有效减少药物耐药,从而为肿瘤治疗提供新的策略。

参考文献

- [1] BAKER V V. Treatment options for ovarian cancer [J]. J Clin Obstet Gynecol, 2001, 44(3): 522-530.
- [2] KAIJSER J. Towards an evidence-based approach for

- diagnosis and management of adnexal masses: findings of the International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) studies [J]. *Facts Views Vis Obgyn*, 2015, 7(1): 42–59.
- [3] KAIJSER J, BOURNE T, VALENTIN L, et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 41(1): 9–20.
- [4] SHARMA A, APOSTOLIDOU S, BURNELL M, et al. Risk of epithelial ovarian cancer in asymptomatic women with ultrasound-detected ovarian masses: a prospective cohort study within the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS) [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012, 40(3): 338–344.
- [5] CALSTER B V, HOORDE K V, VALENTIN L, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study [J]. *BMJ*, 2014, 349: g5920.
- [6] 楼海亚, 孟华, 朱庆莉, 等. 四种恶性风险指数在附件肿块良恶性诊断中的应用价值 [J]. *中国医学科学院学报*, 2010, 32(3): 297–302.
- [7] 尹艳英, 李娜, 袁莉. 血清HE4、CA125联合经阴道彩色多普勒超声诊断卵巢癌的临床价值 [J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(6): 132–134.
- [8] HELLSTROM I, RAYCRAFT J, HAYDEN LEDBETTER M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(13): 3695–3700.
- [9] TESTA A C, TIMMERMAN D, VAN HOLSBEKE C, et al. Ovarian cancer arising in endometrioid cysts: ultrasound findings [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 38(1): 99–106.
- [10] 王军燕, 刘爱军, 崔秋丽, 等. 卵巢肿瘤超声造影与微血管密度的相关性研究 [J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2011, 8(1): 109–116.
- [11] 牛建梅, 张娟, 孙立群, 等. 卵巢肿瘤超声造影定量参数与微血管密度的相关性研究 [J]. *临床超声医学杂志*, 2013, 15(6): 384–386.
- [12] 张煜, 周静, 李明星, 等. 超声造影在卵巢肿瘤定性诊断中的临床价值 [J]. *临床超声医学杂志*, 2013, 15(6): 403–405.
- [13] GRIGORE M. HDlive imaging of a serous borderline ovarian tumor [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 41(5): 598–599.
- [14] SAJAPALA S, ABOELLAIL M A, TANAKA T, et al. New 3D power Doppler (HDliveFlow) with HDlive silhouette mode for diagnosis of malignant ovarian tumor [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015. [Epub ahead of print].
- [15] PINEDA L, SALCEDO E, VILHENA C, et al. Interobserver agreement in assigning IOTA color score to adnexal masses using three-dimensional volumes or digital videoclips: potential implications for training [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 44(3): 361–364.
- [16] WILLMANN J K, KIMURA R H, DESHPANDE N, et al. Targeted contrast-enhanced ultrasound imaging of tumor angiogenesis with contrast microbubbles conjugated to integrin-binding knottin peptides [J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(3): 433–440.
- [17] 冉海涛, 任红, 王志刚, 等. 一种新型高分子聚合材料微泡超声造影剂的制备与体外显影实验 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2005, 14(10): 774–776.
- [18] DESHPANDE N, REN Y, FOYGEL K, et al. Tumor angiogenic marker expression levels during tumor growth: longitudinal assessment with molecularly targeted microbubbles and US imaging [J]. *Radiology*, 2011, 258(3): 804–811.
- [19] GLASSBERG H, KIRKATRICK J, FARRARI V A. Imaging studies in patients with heart failure: current and evolving technologies [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(Suppl): S28–S39.
- [20] CHANG S, GUO J, SUN J, et al. Targeted microbubbles for ultrasound mediated gene transfection and apoptosis induction in ovarian cancer cells [J]. *Ultrason Sonochem*, 2013, 20(1): 171–179.
- [21] 张劲宜, 朱元方. 靶向超声微泡在卵巢癌诊断治疗中的研究进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2013, 40(6): 551–554.
- [22] 张劲宜, 张丽平, 朱元方. 靶向卵巢癌的纳米超声微泡造影剂的制备及其体外寻靶研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(2): 2551–2554.
- [23] LIAO A H, LI Y K, LEE W J, et al. Estimating the delivery efficiency of drug-loaded microbubbles in cancer cells with ultrasound and bioluminescence imaging [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38(11): 1938–1948.
- [24] WANG T Y, CHOE J W, PU K, et al. Ultrasound-guided delivery of microRNA loaded nanoparticles into cancer [J]. *J Control Release*, 2015, 203: 99–108.
- [25] 李文娟, 张劲宜, 朱元方. 自制靶向卵巢癌的纳米超声造影剂特性及裸鼠体内造影增强实验 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2013, 10(12): 751–754.

(收稿日期: 2016-01-31)