

## 卵巢肿瘤诊断方法的研究进展

戴 静<sup>1</sup>, 房秀霞<sup>2</sup>, 樊炳慧<sup>2</sup>

(1. 内蒙古医科大学 内蒙古 呼和浩特 010059; 2. 内蒙古医科大学附属医院 超声科)

**摘要:** 长期以来, 卵巢恶性肿瘤(ovarian malignant tumor)由于缺乏有效的早期检测手段, 其病死率居高不下, 因此卵巢恶性肿瘤早期检测及其性质的准确评估是医学界关注的主要问题。目前应用的主要诊断方法有血清学检测和影像学检查, 血清学检测的标记物中应用最广泛的是CA125, 影像学检查方法主要包括CT、MRI、FDG PET/CT、超声等。本文就以上几种常见诊断方法对卵巢恶性肿瘤的诊断价值和局限性进行综述, 以期提高卵巢恶性肿瘤早期诊断率。

**关键词:** 卵巢恶性肿瘤; CA125; CT; MRI; PET; 超声

中图分类号: R737.31

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2020)06-0662-05

## ADVANCES IN THE DIAGNOSTIC METHODS OF OVARIAN TUMOR

DAI Jing, FANG Xiu-xia, FAN Bing-hui

(Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010059 China)

**Abstract:** For a long time, ovarian malignant tumor due to the lack of effective early detection means, its mortality remains high, so the accurate assessment of Ovarian malignant tumor early detection and its nature is a major concern of the medical community. Currently, the main diagnostic methods in use include serological detection and imaging examination. Among the markers in serological detection, CA125 is most widely used. Imaging examination methods mainly include CT, MRI, PET and ultrasound. In this paper, the diagnostic value and limitations of the above several common diagnostic methods for ovarian malignant tumors were reviewed, with a view to improving the early diagnosis rate of ovarian malignant tumors, thus helping clinical selection of appropriate treatment and improving the prognosis of patients.

**Key words:** ovarian malignancy; CA125; CT; MRI; PET; ultrasound

据统计<sup>[1]</sup>, 2018年美国卵巢恶性肿瘤新增病例22240例, 死亡病例就高达14070例, 是女性最致命的妇科癌症<sup>[1]</sup>, 虽然发病率不高, 但由于卵巢恶性肿瘤发病隐匿, 导致超过半数的病人就诊时已是晚期<sup>[2]</sup>, 临床治愈率低, 所以提高卵巢恶性肿瘤病人生存率的关键是早期明确诊断, 而应用有效的检测筛查工具提高卵巢恶性肿瘤早期明确诊断率是研究的热点, 也是难点。

### 1 CA-125

血清学测定肿瘤标记物是早期检测卵巢恶性肿瘤最简便易行的方法。临床应用最广泛, 诊断价值最高的卵巢恶性肿瘤标记物是癌症抗原125(CA-125)。CA-125于1981年首次被发现, Mansha Muhammad等<sup>[3]</sup>不仅测得卵巢恶性肿瘤病人的CA125水平明显高于健康受试者, 而且发现CA125还有助于评价治疗效果, 评估预后, CA125水平的降低表明对治疗的积极反应, 而升高则表明耐药和疾病进展。这表明CA125水平的高低可以用来筛查卵巢恶性肿瘤, 动态变化可以反映疗效。CA-125在观察治疗反应、检测复发和评估预后方面显示出重要的作用。

收稿日期: 2020-06-22; 修回日期: 2020-10-25

基金项目: 内蒙古医科大学科技百万工程联合项目(YKD2018KJBW(LH)033)

作者简介: 戴静(1994-), 女, 内蒙古医科大学2018级在读硕士研究生。

通讯作者: 房秀霞, 主任医师, 硕士研究生导师, E-mail: 13848100988@163.com 内蒙古医科大学附属医院超声科, 010050

## 2 CT、MRI、PET

卵巢恶性肿瘤的治疗方式包括手术和放化疗,手术的目的是尽量切除肉眼可见的病灶,但是也会疏漏一些看不见的微小病灶,因此,对于扩散范围较大或者不可见的微小病灶,初期最佳的治疗方法是放化疗。在治疗之前需要准确评估肿瘤的性质、位置及分期,而影像评价有助于确定手术的可行性,CT、MRI、PET可以在术前评估肿瘤的生长侵袭程度,明确局部或全身转移情况,为下一步的治疗提供方向<sup>[4]</sup>。

### 2.1 CT

目前,CT主要用于术前评估肿瘤的分期及转移情况。I期指肿瘤局限于卵巢,II期肿瘤有盆腔内延伸,III期肿瘤发生腹腔转移,IV期发生远隔性转移。CT可以评估卵巢恶性肿瘤经血液、淋巴和腹腔的转移扩散程度<sup>[5]</sup>,从胸部到腹股沟区域静脉造影增强的CT成像是目前卵巢癌术前分期的标准筛查方法<sup>[6,7]</sup>。CT影像提供临床相关信息,包括腹膜沉积物和肿大淋巴结的大小和位置。晚期卵巢癌腹水的存在对CT是有利的,因为腹水能更清楚地勾画出膜表面和肠袢,使病灶更容易被发现。因此CT在诊断肿瘤转移方面有不可替代的作用。但其局限性是对小尺寸腹膜转移瘤的识别,这些小尺寸腹膜转移瘤与邻近的正常结构有相似的衰减(除非有钙化),而且可能太小而不能确定地显示出来。

### 2.2 MRI

MRI诊断卵巢恶性肿瘤主要有三大优势:(1)多参数成像。能够对肿瘤里的成分进行分辨,同时还能动态增强,便于了解肿瘤血液动力学的变化;(2)多方位成像。成像范围大(大FOV),这也是基于卵巢肿瘤本身的特点,因为卵巢肿瘤通常会长很大,占据整个腹腔;(3)功能成像。可以了解组织成分的功能状态,扩散加权成像(DWI)可以反映肿瘤组织里水分子的扩散情况,一般来说,恶性肿瘤因为组织细胞增殖快,细胞里面的水分子弥散速度降低,水分子扩散受限,在DWI上表现为高信号。而且MRI标准不仅可以预测良恶性,还能预测某些特定的组织学诊断,特别是预测良性组织学亚型(MRI数据与解剖病理学一致性>71%),这主要是因为边缘性肿瘤的组织部分比浸润性肿瘤小,此外,边缘性肿瘤的平均表观系数明显高于浸润性肿瘤<sup>[8]</sup>,但早期卵巢恶性肿瘤的影像学评估主要局限性在于不能检测到<2cm的肿瘤<sup>[9]</sup>,而且核磁费用昂贵不能

作为常规筛查手段。

### 2.3 PET

PET是一种混合代谢和解剖的成像技术,它在评估包括卵巢恶性肿瘤在内的各种人类恶性肿瘤时非常重要,卵巢癌通常都是FDG-avid。FDG PET/CT对卵巢恶性肿瘤病人的分期、预后的预测、治疗效果的评估和再灌注均有重要意义。PET/MRI由于具有较高的软组织分辨率和较低的辐射剂量,可能成为未来混合分子解剖成像的一种选择。但目前PET在诊断和评估非恶性疾病方面受到限制。生理上的卵巢摄取在绝经前妇女的排卵和月经周期的早期黄体期是很常见的,所以生理上的FDG摄取增加也可能在月经中期被检测到<sup>[10]</sup>。与恶性情况相比,FDG PET在非恶性和生理条件下的准确性可能较低。

## 3 超声

超声因其具有价格低廉,操作方便等优点而被广泛用于卵巢肿瘤良恶性的鉴别诊断中。常用的超声成像技术有传统的二维超声、直观的三维超声以及能够显示血供情况的超声造影技术。

### 3.1 二维超声及彩色多普勒超声

二维超声有经腹超声和经阴道超声两种,经阴道超声成像(transvaginal ultrasound, TVUS)因其具有较高的分辨率成为目前最常用的非侵入性成像方法。国际卵巢肿瘤分析小组(IOTA)对于卵巢良恶性肿瘤各有五个超声特征进行评估,良性特征是:(1)单房囊肿;(2)存在实性成分,但最大直径<7mm;(3)锥形伪影;(4)最大直径<10cm(500mL)的光滑多房性肿块;(5)彩色多普勒血流缺乏。恶性特征是:(1)不规则的实性肿瘤;(2)腹腔积液;(3)至少有4个疣状赘生物;(4)直径>10cm(500mL)的多分隔的囊实性不规则肿瘤;(5)高的比色分值,只要有恶性特征而没有良性特征,肿块就被归类为恶性;有良性特征而没有恶性特征,则肿块被定为良性,如果同时存在恶性和良性特征,或者不存在以上明显良性或恶性特征,结果则不能确定<sup>[11]</sup>。

### 3.2 三维超声

Vrachnis N等<sup>[12]</sup>通过对卵巢病变病人采用不同超声成像方法发现三维超声比二维超声具有更高的诊断准确率。三维超声除了对形态检测具有优势外,还可以进行彩色血管能量成像(3D-CPA),比较三个指数,即血管形成指数(VI)、血流指数(FI)、

血管形成-血流指数(VFI),发现恶性肿瘤比良性肿瘤具有更高的VI、FI、VFI。HDliveFlow是一种新的三维成像技术,它使用一个可调节的光源,提供创建照明和阴影效果的能力,从而增加三维血流的深度感知。Sajapala S<sup>[13]</sup>等使用HDliveFlow对原发性卵巢恶性肿瘤和转移性卵巢恶性肿瘤进行鉴别,Krukenberg瘤与原发卵巢恶性肿瘤显示出不同的血管模式,然而,这种血管模式在二维图像上并不清晰。三维形态检测和三维彩色血管能量成像的联合应用显示出比二维超声更高的诊断效能。

### 3.3 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)

超声造影是在二维超声的基础上,通过静脉注射的方式将能够产生微泡的造影剂进入血液循环,血液中的微泡提供谐波非线性信号,而周围组织提供微弱信号,从而增强组织的血流信号,经超声检测可以使本来呈无回应的血液回声显著增强,微循环血流灌注成像得到了极大的改善<sup>[14]</sup>。2005年意大利学者Testa<sup>[15]</sup>首次用超声造影对附件区包块进行检查,结果表明超声造影可以帮助诊断附件区病变。

**3.3.1 灌注模式** 于海荣等<sup>[16]</sup>对卵巢良恶性病变的彩色多普勒超声及超声造影血流显示情况进行了对比分析,发现超声造影能提供比彩色多普勒更丰富的血流信息。分析国内外众多文献对卵巢良恶性肿瘤超声造影形态学特征的研究结果大致可以总结为以下两点:(1)良性肿瘤,造影后肿块囊壁及分隔最先强化且厚薄均匀一致,囊内始终无造影剂灌注;(2)恶性肿瘤,增强早期,瘤体囊壁、分隔及实性部分呈快速高增强,且分隔往往厚薄不均。

**3.3.2 时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC)形态** 超声造影过程中每个时间点所对应的造影剂强度都可以以曲线的形式被完整的记录下来,即时间-强度曲线(TIC)。黄海燕等<sup>[17]</sup>的研究通过描绘卵巢肿瘤的血流TIC得到如下结论:良性肿瘤上升和下降都较缓慢,而恶性肿瘤快速上升缓慢下降,这与冯晓宇等<sup>[18]</sup>的结果是一致的,分析造成这种差异的原因,可能是因为恶性肿瘤比良性肿瘤具有更丰富的血管网、更粗大的血管可以使微气泡在其内快速聚集,迅速达到峰值。但对于卵巢良恶性肿瘤TIC形态的分析其他学者也有一些不同的观点,如董友玲等<sup>[19]</sup>则认为卵巢良性肿瘤比恶性肿瘤更快达到峰值强度。

**3.3.3 灌注参数** 观察造影剂进入人体后的增强方式对操作者依赖性较强,容易因主观判断、经验不

足产生误差,而超声造影中的血流灌注参数可以较好地解决这一问题,通过绘制TIC可以同时得到相关参数,如始增时间(arrival time, AT)、达峰时间(time to peak, TTP)、峰值强度(peak intensity, PI)、峰值减半时间(time from peak to one half, TTH)、曲线下面积(area under the curve, AUC)等,不仅能够对肿瘤良恶性进行定性诊断,而且可以定量评价肿瘤的血流灌注情况,显著提高了诊断的准确性。Marret等<sup>[20]</sup>的结果表明AUC是诊断卵巢癌最好的参数。类似的研究不少,每个学者的研究结果也不尽相同,例如Yang F等<sup>[21]</sup>发现,PI、TTH、AUC是诊断卵巢癌的有效参数,其中也认为AUC具有最高诊断效率,陈倩等<sup>[22]</sup>研究的参数中,认为AT、TTP、PI和AUC都是较好的鉴别良恶性的参数,并且得出跟良性肿瘤相比,恶性肿瘤的AT、TTP较短,PI和AUC较大。Wang J等<sup>[23]</sup>做过卵巢肿瘤超声造影PI和AUC与MVD的相关性研究,结果显示卵巢肿物的PI和AUC与血管生成显著相关,恶性肿瘤的PI和AUC明显高于良性肿瘤,由此可以推论与常规超声相比,超声造影有望提高检测肿瘤小血管和血流的敏感性。虽然学者们对每个参数的意义及其诊断效能持不同意见,但根据目前的研究结果可以肯定PI、AUC对于鉴别卵巢肿瘤良恶性的价值。

## 4 总结与展望

血清学测定CA125虽然具有较高的敏感性,但公认的是CA-125对于卵巢恶性肿瘤的特异性有限,不能单独作为卵巢恶性肿瘤的诊断指标。因为在许多研究报告出了假阳性,最早的研究表明大约1%的健康人群也有CA125水平的升高(>35U/mL)。此外,5%的良性疾病可能也有CA125水平的升高,如妊娠、子宫内膜异位症以及月经期间<sup>[24]</sup>。CT作为术前常规检查,在评估肿瘤转移方面并不完善。虽然MRI提供了良好的软组织对比来检测病变,但对一些微小病变仍然检出率较低且费用昂贵,PET/CT是目前评估病人全身情况最好的成像方式,它可以检测远处转移,但在生理状态下也可能有高摄取,造成假阳性。超声尤其是超声造影是卵巢恶性肿瘤诊断的首选影像学检查方法。但在以往的研究中我们发现,附件区炎性包块也可表现为丰富的血流灌注,TIC也可呈现快速上升的趋势,并且快速达到较高的PI,导致我们将这类炎性包块误诊为卵巢癌<sup>[25]</sup>。

## 参考文献

- [1] Siegel Rebecca L, Miller Kimberly D, Jemal Ahmedin, et al. *J. CA Cancer J Clin*, 2018; 68:7-30
- [2] FIGO. Survival analysis of revised 2013 FIGO staging classification of epithelial ovarian cancer and comparison with previous FIGO staging classification[J]. 2015; 58(2):124-134
- [3] Mansha Muhammad, Gill Arooba, Thomson Peter C. Potential risk factors of ovarian cancer and analysis of CA125, a biomarker used for its monitoring and diagnosis[J]. 2019; 46:3325-3332
- [4] Castellani Francesca, Nganga Edward C, Dumas Lucy, et al. Imaging in the pre-operative staging of ovarian cancer[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019; 44: 685-696
- [5] Roze Joline F, Hoogendam Jacob P, Vande Wetering Fleur T, et al. Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for assessing tumour resectability in advanced epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 10:CD012567
- [6] Forstner R, Sala E, Kinkel K, et al. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up[J]. *Radiol* 2010; 20: 2773-2780
- [7] Mitchell DG, Javitt MC, Glanc P, et al. ACR appropriateness criteria staging and follow-up of ovarian cancer[J]. *Radiol*. 2013; 10:822-827
- [8] Van Nimwegen Lotte W E, Mavinkurve-Groothuis Annelies M C, de Krijger Ronald R et al. MR imaging in discriminating between benign and malignant paediatric ovarian masses: a systematic review[J]. *Radiol*. 2020; 30:1166-1181
- [9] Michielsen Katrijn, Dresen Raphaella, Vanslebrouck Ragna, et al. Diagnostic value of whole body diffusion-weighted MRI compared to computed tomography for pre-operative assessment of patients suspected for ovarian cancer[J]. *Cancer*, 2017; 83:88-98
- [10] Yun M, Cho A, Lee JH, et al. Physiologic 18F-FDG uptake in the fallopian tubes at mid cycle on PET/CT[J]. 2010; 51:682-685
- [11] 朱庆莉, 姜玉新. 中华超声影像学杂志: 超声在卵巢肿瘤诊断中的价值[J]. 2001; 10(3):185-186
- [12] Vrachnis N, Sifakis S, Samoli E, et al. Three-dimensional ultrasound and three-dimensional power Doppler improve the preoperative evaluation of complex benign ovarian lesions[J]. 2012; 39:474-8
- [13] Sajapala S, AboEllail M A M, Tanaka T et al. Three-dimensional power Doppler with silhouette mode for diagnosis of malignant ovarian tumors[J]. 2016; 48:806-808
- [14] Domenico Ribatti, Judah Folkman. Angiogenesis: a pioneer in the study of angiogenesis[J]. 2008; 11:3-11
- [15] Chung YE, Kim KW. Contrast-enhanced ultrasonography: advance and current status in abdominal imaging ultrasonography[J]. 2015; 34(1):3-18
- [16] 于海容, 孙丽艳, 王琳, 等. 中国数字医学: 经阴道超声造影在诊断鉴别卵巢良、恶性肿瘤中的价值影响[J]. 2020; 15(03):132-134
- [17] 黄海燕. 中国美容医学: 超声造影时间-强度曲线在卵巢良恶性肿瘤鉴别诊断中的应用[J]. 2010; 019(01):229-230
- [18] 冯晓宇, 于诗嘉, 史铁梅. 中国医学影像学杂志: 超声造影在卵巢癌中的应用[J]. 2010; 18(05):393-394+398
- [19] 董友玲, 周齐, 曾小芳, 等. 癌症进展: 二维超声及超声造影对卵巢肿瘤的诊断价值研究[J]. 2019; 17(09):1054-1056+1071
- [20] Marret H, Sauget S, Giraudeau B, et al. Ultrasound Med: Contrast-enhanced sonography helps in discrimination of benign from malignant adnexal masses[J]. 2004; 23:1629-1639
- [21] Yang Fan, Yang Tai-Zhu, Tian Tian, et al. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban: Perfusion Imaging of Ovarian Masses with Contrast-enhanced Ultrasonography[J]. 2018; 49:587-593
- [22] 陈倩, 孙国娟. 癌症进展: 超声及超声造影对卵巢良恶性肿瘤的诊断价值研究[J]. 2019; 17(20):2448-2450+2454
- [23] Wang Junyan, Lv Faqin, Fei Xiang, et al. *Int. J. Biol. Sci.*: Study on the characteristics of contrast-enhanced ultrasound and its utility in assessing the microvessel density in ovarian tumors or tumor-like lesions[J]. 2011; 7:600-6
- [24] Bast RC, Klug TL, St John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer[J]. 1983; 309:883-7
- [25] 杨智利, 陈莉, 谌芳群. 实用临床医学: 常规超声与超声造影诊断卵巢肿块的对比[J]. 2015; 16(11):73-75+108
- .....
- (上接第647页)
- [10] Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia: symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10:134-141
- [11] Le Pluart D, Sabate JM, Bouchoucha M, et al. Functional gastrointestinal disorders in 35,447 adults and their association with body mass index. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41:758-767
- [12] Du L, Chen B, Kim J J, et al. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Neurogastroenterology and Motility*, 2018; 30(1):e13304
- [13] Kazemi Mh, Eshraghian A, Hamidpour L, et al. Changes in serum ghrelin level in relation to meal-time in patients with functional dyspepsia. *J. United European Gastroenterol J*, 2015; 3(1):11-16
- [14] Daisuke Kohno, Toshihiko Yada. Arcuate NPY neurons sense and integrate peripheral metabolic signals to control feeding[J]. *Neuropeptides*, 2012; 46(6):315-319
- [15] Gumbsab L MCR, Eggels L, Kool T, et al. Neuropeptide Y Signaling in the Lateral Hypothalamus Modulates Diet Component Selection and is Dysregulated in a Model of Diet-Induced Obesity. *Neuroscience*, 2019; 12(01):4