· 临床研究 ·

Contrast-enhanced ultrasound for predicting efficacy of neoadjuvant chemotherapy in epithelial ovarian cancer

WANG Lixian, *YUAN Yue*, *LIU Mengyin*, *WANG Nan*, *LIANG Yakun*, *WANG Cuiju*[*]
(*Department of Gynecology&Obstetrics Ultrasonography*, *the Fourth Hospital of Hebei Medical University*, *Shijiazhuang* 050011, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To observe the value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in epithelial ovarian cancer (EOC). **Methods** Totally 44 EOC patients who underwent NACT before interval cytoreductive surgery were retrospectively enrolled and divided into effective group (31 cases with 45 lesions) and ineffective group (13 cases with 14 lesions). The baseline data were compared between groups, as well as ultrasonic parameters and tumor markers before and after NACT. The efficacy of CEUS parameters and tumor markers for predicting the efficacy of NACT were analyzed using the receiver operating characteristic curve and the area under the curve (AUC). **Results** No significant difference of baseline data was found between groups (all $P>0.05$). In effective group, significant differences of the maximum diameter, peak systolic velocity (PSV), perfusion index (PI), resistance index (RI), enhancement degree, enhancement time, enhancement distribution and time-intensity curve (TIC) parameters were found before and after NACT (all $P<0.05$), while no significant difference was found in ineffective group (all $P>0.05$). Carbohydrate antigen 125 (CA125), human epididymitis protein 4 (HE4) and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) index after NACT were significantly lower than those before NACT in both groups (all $P<0.05$). AUC of the combination of CEUS TIC parameters and tumor markers for predicting efficacy of NACT in EOC was 0.959 and 0.880, respectively, the former was slightly higher than the latter, but no significant difference was found ($Z=1.577$, $P=0.115$). **Conclusion** CEUS was helpful for predicting the efficacy of NACT in EOC.

[**Keywords**] carcinoma, ovarian epithelial; ultrasonography; neoadjuvant therapy
DOI: 10.13929/j.issn.1672-8475.2025.12.005

基于超声造影预测新辅助化疗用于上皮性卵巢癌效果

王礼贤，袁 悦，刘梦茵，王 楠，梁雅坤，王翠菊[*]
（河北医科大学第四医院妇产超声科，河北 石家庄 050011）

[**摘 要**] **目的** 观察超声造影（CEUS）预测新辅助化疗（NACT）用于上皮性卵巢癌（EOC）效果的价值。**方法** 回顾性选取于中间型肿瘤细胞减灭术前接受NACT的44例EOC患者，根据实体瘤疗效评价标准（RECIST）将其分为有效组（31例共45个病灶）与无效组（13例共14个病灶）；比较组间基线资料，以及NACT前、后超声参数及肿瘤标志物；绘制受试者工作特征曲线，计算曲线下面积（AUC），评估CEUS参数和肿瘤标志物预测NACT疗效的效能。**结果** 组间基线资料差异均无统计学意义（P均>0.05）。有效组NACT前、后病灶最大径、收缩期峰值流速（PSV）、血流灌注指数（PI）、阻力指数（RI）、增强程度、增强时间、增强分布及时间-强度曲线（TIC）参数差异均有统计学意义（P均<0.05）；无效组NACT前、后各超声参数差异均无统计学意义（P均>0.05）。NACT后2组糖类抗原125（CA125）、

[**基金项目**] 河北省医学科学研究课题计划（20240611）。
[**第一作者**] 王礼贤（1985—），女，河北邢台人，博士，副主任医师。研究方向：妇产科超声。E-mail：48501163@hebmu.edu.cn
[**通信作者**] 王翠菊，河北医科大学第四医院妇产超声科，050011。E-mail：irenguo@aliyun.com
[**收稿日期**] 2025-11-04 [**修回日期**] 2025-11-24

人附睾蛋白4(HE4)及卵巢恶性肿瘤风险模型(ROMA)指数均明显低于NACT前(P均<0.05)。CEUS TIC参数联合及肿瘤标志物联合预测EOC NACT效果的AUC分别为0.959及0.880,前者略高于后者,但差异无统计学意义(Z=1.577,P=0.115)。**结论**　CEUS有助于预测NACT用于EOC效果。

[**关键词**]　卵巢上皮性癌;超声检查;新辅助治疗

[**中图分类号**]　R737.31;R445.1　[**文献标识码**]　A　　[**文章编号**]　1672-8475(2025)12-0775-05

上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)是卵巢癌最常见类型,发病隐匿,多于晚期确诊;临床主要通过中间型肿瘤细胞减灭术(interval cytoreductive surgery, ICS)[1]及于其先或后进行的新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)进行治疗。目前主要根据肿瘤标志物及实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)评估NACT疗效。超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)能更精确地观察瘤体内血流情况,对于评估NACT用于乳腺癌效果具有重要意义[2-4],但罕见将其用于EOC的研究报道。本研究观察CEUS预测NACT用于EOC效果的价值。

1　资料与方法

1.1　研究对象　回顾性选取2023年10月—2025年6月河北医科大学第四医院于ICS前接受NACT的44例EOC患者,均为女性,年龄43～75岁、平均(59.6±8.2)岁;共59个病灶,均经ICS后病理证实为高级别浆液性癌。根据RECIST评估NACT效果,将完全缓解(complete response, CR)和部分缓解(partial response, PR)归为有效组(31例共45个病灶)、将疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)归为无效组(13例共14个病灶)。纳入标准:①确诊原发性EOC;②于NACT前接受穿刺活检并获得明确病理结果;③于NACT前、后均接受CDFI、CEUS和血清肿瘤标志物检测。排除标准:①其他原发性恶性肿瘤;②NACT前接受相关放射治疗;③接受姑息性治疗的NACT患者;④严重基础性疾病;⑤造影剂过敏或依从性差。本研究经院伦理委员会批准(2024KS047),患者均签署知情同意书。

1.2　仪器与方法　采用Mindray Nuewa R9彩色多普勒超声仪,频率2.0～9.0 MHz的腔内探头DE10-3WU。嘱患者取截石位,将套有保护套的腔内探头置入阴道内宫颈外口区行CDFI,于肿瘤最大切面测量其最大径,于血管丰富区测量血流频谱收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV)、血流灌注指数(perfusion index, PI)及阻力指数(resistance index, RI)。之后将5.0 ml生理盐水、59 mg六氟化硫气体和25 mg冻干粉末混合制成混悬液,经肘静脉注射2.4 ml并跟注5.0 ml生理盐水;选取显示肿瘤实性部分最大切面,启动CEUS模式,同时显示二维图像与造影图像,观察造影剂灌注和消退时间、增强强度及分布等;避开粗大血管和坏死区,选取明显增强的肿瘤实性区为ROI,获取其时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC)参数,包括到达时间(arrival time, AT)、达峰时间(time to peak, TTP)、峰值强度(peak intensity, pI)、曲线下面积(area under the curve, AUC)及上升斜率(ascending slope, AS)。对上述参数均测量3次后取平均值。

1.3　血清肿瘤标志物　于空腹状态下采集肘静脉血3 ml,以3 000 r/min离心分离血清;采用cobas801型全自动电化学发光仪(德国罗氏)及其配套试剂检测糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)和人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4),计算卵巢恶性肿瘤风险模型(risk of ovarian malignancy algorithm, ROMA)指数[5]:绝经前预测指数=−12.0+2.38×ln(HE4)+0.062 6×ln(CA125),绝经后预测指数=−8.09+1.04×ln(HE4)+0.732×ln(CA125),ROMA指数=exp(预测指数)/[1+exp(预测指数)]×100%。

1.4　RECIST　根据RECIST[6]评估NACT用于EOC效果:①CR,肿瘤完全消失;②PR,肿瘤最大径减小>30%;③SD,肿瘤最大径减小<30%或增大<20%,且无新发病灶;④PD,肿瘤最大径增大≥20%或出现新发病灶。

1.5　统计学分析　采用SPSS 26.0统计分析软件。以$\bar{x}\pm s$表示正态分布计量资料,组间行t检验;以中位数(上下四分位数)表示非正态分布者,组间行Wilcoxon秩检验。以例或百分比表示计数资料,采用χ^2检验进行组间比较。采用logistic回归分析,基于CEUS参数及肿瘤标志物建立模型;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,以DeLong检验比较其AUC。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 组间患者年龄、月经状态、Suidan评分、临床分期，以及患高血压及糖尿病者占比差异均无统计学意义（P均＞0.05），见表1。

2.2 超声参数 有效组NACT前后病灶最大径、PSV、PI、RI、增强程度、增强时间、增强分布及TIC参数差异均有统计学意义（P均＜0.05）；无效组NACT前、后各超声参数差异均无统计学意义（P均＞0.05）。见表2及图1。

表1 NACT有效与无效EOC患者基线资料比较

组别	年龄（岁）	月经状态（例）		Suidan评分	临床分期（例）		高血压（例）		糖尿病（例）	
		已绝经	未绝经		Ⅲ期	Ⅳ期	有	无	有	无
有效组（n=31）	59.1±8.9	27	4	4.73±1.90	21	10	14	17	4	27
无效组（n=13）	62.1±6.7	10	3	5.11±1.27	8	5	5	8	1	12
t/χ^2值	−0.914	0.709		−1.386	0.157		0.168		0.247	
P值	0.368	0.400		0.188	0.692		0.682		0.619	

表2 NACT前、后EOC病灶超声参数比较

时间点	最大径（cm）	PSV（cm/s）	PI	RI
有效组（n=45）				
NACT前	10.88±5.24	13.30±4.04	0.75±0.26	0.48±0.11
NACT后	6.00±5.24	8.86±2.41	1.02±0.24	0.60±0.08
t值	3.588	4.969	−3.924	−4.782
P值	0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001
无效组（n=14）				
NACT前	11.22±4.93	10.32±4.28	0.80±0.25	0.53±0.12
NACT后	10.21±3.91	11.88±3.55	0.78±0.17	0.51±0.08
t值	0.482	-0.794	0.160	0.380
P值	0.636	0.441	0.875	0.710

时间点	增强程度（个）			增强时间（个）			增强分布（个）		灌注缺损（个）	
	高	等	低	早	同步	晚	均匀	不均匀	有	无
有效组（n=45）										
NACT前	40	3	2	37	6	2	13	32	3	42
NACT后	10	14	21	18	3	24	40	5	1	44
t值	40.183			26.179			33.457		1.047	
P值	＜0.001			＜0.001			＜0.001		0.306	
无效组（n=14）										
NACT前	11	3	0	12	2	0	4	10	6	8
NACT后	12	2	0	12	2	0	5	9	6	8
t值	0.243			0.000			0.164		0.000	
P值	0.622			1.000			0.686		1.000	

时间点	TIC参数				
	AT（s）	TTP（s）	pI（dB）	AUC（dB•s）	AS（dB/s）
有效组（n=45）					
NACT前	13.00（9.38，15.10）	24.76（22.07，28.64）	34.50（30.33，37.56）	3 273.21（2 998.06，3 932.11）	2.91（2.08，3.19）
NACT后	15.74（14.92，19.44）	36.00（28.65，42.26）	28.20（24.86，32.25）	2 245.07（1 816.15，3 054.35）	1.40（1.10，2.00）
t值	−4.731	−4.937	4.581	4.731	4.937
P值	＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001
无效组（n=14）					
NACT前	11.53（9.26，12.57）	24.85（21.68，26.55）	36.31（34.65，37.65）	3 299.50（3 030.42，3 983.03）	2.75（2.17，3.07）
NACT后	13.64（10.65，15.36）	23.60（21.05，27.55）	35.26（33.03，37.70）	3 393.28（2 911.27，4 406.12）	2.43（2.04，3.25）
t值	−1.784	0.051	1.070	−0.153	0.153
P值	0.074	0.959	0.285	0.878	0.878

2.3　肿瘤标志物　NACT后2组CA125、HE4及ROMA指数均明显低于NACT前（P均＜0.05），见表3。

2.4　ROC曲线分析　CEUS TIC参数联合及肿瘤标志物联合预测NACT用于EOC效果的AUC分别为0.959及0.880，前者略高于后者，但差异无统计学意义（Z=1.577，P=0.115），见表4和图2。

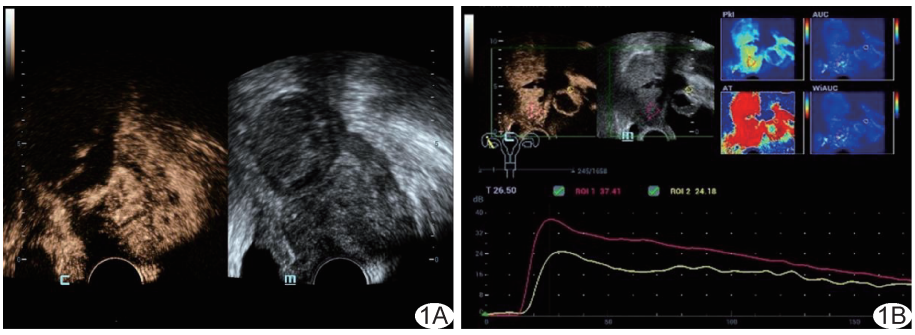

图1　有效组患者，女，56岁，EOC　A.NACT前CEUS示病灶呈高增强；B.NACT后CEUS TIC

表3 NACT前、后EOC患者肿瘤标志物比较

时间点	CA125（U/ml）	HE4（pmol/L）	ROMA指数
有效组（n=45）			
NACT前	1 316.50（577.70，2 399.75）	718.65（429.05，1 095.50）	97.95（95.65，98.98）
NACT后	35.26（16.05，97.09）	122.80（92.78，154.10）	42.60（26.45，54.73）
Z值	−4.107	−4.015	−3.823
P值	＜0.001	＜0.001	＜0.001
无效组（n=14）			
NACT前	1 059.00（613.80，2 830.50）	1 225.25（348.03，1 500.00）	98.10（90.80，99.50）
NACT后	167.50（49.29，339.10）	190.40（157.85，366.80）	80.30（49.70，89.15）
Z值	−2.666	−2.380	−2.366
P值	0.008	0.017	0.018

表4 CEUS TIC参数及肿瘤标志物预测NACT用于EOC效果的效能

参数	AUC（95%*CI*）	约登指数	敏感度（%）	特异度（%）
AT	0.814（0.667，0.961）	0.575	87.50	70.00
TTP	0.869（0.763，0.975）	0.750	75.00	100.00
pI	0.864（0.749，0.979）	0.644	84.40	80.00
AUC	0.875（0.769，0.981）	0.875	100.00	87.50
AS	0.878（0.774，0.982）	0.681	78.10	90.00
CEUS TIC参数联合	0.959（0.905，1.000）	0.844	84.40	100.00
CA125	0.803（0.624，0.982）	0.571	68.20	88.90
HE4	0.838（0.695，0.982）	0.616	72.70	88.90
ROMA指数	0.848（0.649，1.000）	0.642	86.40	77.80
肿瘤标志物联合	0.880（0.770，0.980）	0.680	86.40	81.90

3　讨论

影像学多以EOC病灶最大径变化评估NACT疗效，存在一定局限性[7-9]；亟需寻找更为精准的参数。临床常根据肿瘤标志物评估NACT用于EOC效果。本研究与肿瘤标志物对比，观察CEUS预测NACT用于EOC效果的价值。

本研究有效组NACT后病灶最大径及PSV均明显减小、PI及RI升高，主要与NACT药物使肿瘤细胞和血管密度减少，导致血流呈低速高阻状态有关[10]。CEUS能准确反映瘤体内血液灌注[11]。本研究NACT后有效组病灶多呈等/低增强、增强时间较晚且呈均匀分布，TIC AT和TTP较高而pI、AUC和AS较低，证实了NACT的有效性：其所用药物能加速血管内皮细胞凋亡而使肿瘤内血管密度下降，同时还可破坏血管内膜诱发炎症反应，使血管变窄、通透性增加，导致造影剂在肿瘤内灌注减少、时间延长、速度变慢[12]。但本研究无效组NACT前、后CEUS参数差异均无统计学意义，或证实了CEUS用于区分“肿瘤微血管灌注未发生改变”与“仅可见肿瘤标志物变化”阶段的价值。

有学者[13]提出，对于ICS前接受NACT的EOC患者，NACT后CA125＜75 U/ml为其适合接受ICS的独立预测因素。本研究2组NACT后CA125、HE4及ROMA指数均明显低于NACT前，而有效组差异更为显著。HUANG等[14]以CA125与HE4联合预测NACT用于EOC效果的AUC为0.825。本研究以CEUS TIC参数联合及肿瘤标志物联合预测NACT用于EOC效果的AUC分别为0.959及0.880，前者略高于后者但差异无统计学意义，表明CEUS预测价值与肿瘤标志物相当甚至优于肿瘤标志物，但尚需大样本验证。

综上所述，CEUS有助于预测NACT用于EOC效果，且效能或优于肿瘤标志物。但本研究为小样本、回

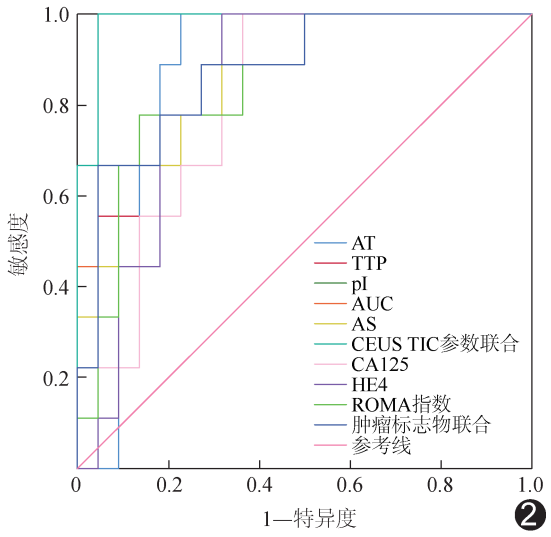

图2　CEUS TIC参数及肿瘤标志物预测NACT用于EOC效果的ROC曲线

顾性、单中心观察，且组间样本量差异较大，有待未来通过扩大样本量行前瞻性、多中心研究进一步分析。

利益冲突：全体作者声明无利益冲突。

作者贡献：王礼贤查阅文献、撰写和修改文章；袁悦、刘梦茵研究实施；王楠图像处理；梁雅坤统计分析；王翠菊研究设计、指导。

［参考文献］

［1］ 刘亚娜，郭瑞霞. 卵巢癌初始治疗和复发治疗的现状[J]. 实用肿瘤杂志，2024，39(5)：407-412.

［2］ ZHOU J, CHEN H. Application progress of ultrasound radiomics in the evaluation and prediction of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. Proceedings of Anticancer Research, 2024, 8(3): 91-96.

［3］ GU J, ZHONG X, FANG C, et al. Deep learning of multimodal ultrasound: Stratifying the response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer before treatment[J]. Oncologist, 2024, 29(2): e187-e197.

［4］ 岳民璐，姜桂艳. 多模态超声动态评估乳腺癌新辅助化疗疗效[J]. 中国医学影像技术，2024，40(7)：1020-1024.

［5］ KICMAN A, GACUTA E, KULESZA M, et al. Diagnostic Utility of selected matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-3, MMP-11, MMP-26), HE4, CA125 and ROMA algorithm in diagnosis of ovarian cancer[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11): 6265.

［6］ 沈晓燕，李小平，王悦，等. 卵巢上皮性癌、输卵管癌和原发性腹膜癌序贯化疗的疗效分析[J]. 中华妇产科杂志，2024，59(5)：383-390.

［7］ 朱秀红，毛翠玉，张燕，等. 卵巢癌新辅助化疗的研究进展[J]. 现代妇产科进展，2023，32(11)：865-869.

［8］ 刘文文，李玲，马杏，等. 上皮性卵巢癌治疗进展[J]. 实用妇产科杂志，2023，39(7)：509-513.

［9］ CHEN Y, QI Y, WANG K. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: An evaluation of its efficacy and research progress[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1169010.

［10］ 朱雅兰，盛小乐. 经阴道彩超评估卵巢癌新辅助化疗效果的价值[J]. 河南医学研究，2022，31(3)：542-545.

［11］ 张君，洪礼伟，洪思婕，等. 超声造影诊断附件恶性肿瘤[J]. 中国介入影像与治疗学，2025，22(8)：534-538.

［12］ 王单，罗鸿昌，王建华，等. 超声造影参数与糖类抗原125、癌胚抗原评估宫颈癌新辅助化疗疗效的对比研究[J]. 临床超声医学杂志，2023，25(9)：732-736.

［13］ 田翔宇，牛家成，姚淑娟，等. 卵巢癌新辅助化疗后血清CA125变化及CT检查对肿瘤细胞减灭术疗效的预测价值[J]. 中华灾害救援医学，2024，11(3)：260-262.

［14］ HUANG J, DU D, CHEN H, et al. Clinical value of serum tumor markers in assessing the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: Single-center prospective clinical study[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1399502.