

·技术研究·

# 超声造影定量分析评价卵巢癌淋巴结转移及与 E-cadherin 表达的相关性

李载红<sup>1</sup>, 景香香<sup>1</sup>, 游佳<sup>1</sup>, 刘富金<sup>2</sup>, 周俏苗<sup>3</sup>, 王圣坦<sup>3</sup>, 韩丽珍<sup>4</sup>, 庄晓墨<sup>5</sup>  
(海南省人民医院 1. 超声科, 2. 病理科, 3. 妇产科, 4. 病案室, 5. CT 室, 海南 海口 570311)

**摘要:**【目的】探讨超声造影定量分析评价卵巢癌淋巴结转移的应用价值及其与 E-cadherin 表达的相关性。【方法】经术后病理证实的 106 例卵巢癌患者, 术前行超声造影检查, 绘制时间-强度曲线并获得基础强度、峰值强度、到达时间以及达峰时间等参数, 并计算增强强度(EI)和灌注时间。根据术后病理结果将患者分为淋巴结转移组和无淋巴结转移组, 对超声造影定量分析不同增强强度判断的结果与病理结果进行诊断试验评价, 并采用 Kappa 检验对超声造影定量分析方法的可靠性进行评价。应用免疫组织化学方法检测卵巢癌组织中 E-cadherin 的表达, 将淋巴结转移组和无淋巴结转移组两组间 E-cadherin 表达的结果进行比较并分析卵巢癌组织造影各参数与 E-cadherin 表达的相关性。【结果】淋巴结转移组基础强度明显低于无淋巴结转移组, 淋巴结转移组增强强度明显高于无淋巴结转移组。绘制 ROC 曲线, 通过计算曲线下面积得知, 以 EI > 83.8 dB 作为评估卵巢癌淋巴结转移的截断点, 其灵敏度为 82.43%, 特异度为 79.31%, 该方法具有较高的可靠性(Kappa = 0.87)。淋巴结转移组 E-cadherin 低表达率明显高于无淋巴结转移组, 基础强度与 E-cadherin 表达呈正相关, 增强强度与 E-cadherin 表达呈负相关, 相关系数分别为 0.658 和 -0.527。【结论】应用超声造影定量分析可间接评价卵巢癌淋巴结转移情况, 结合检测 E-cadherin 的表达、CT 或 MRI 检查, 可为卵巢癌的诊断和治疗提供了重要信息。

**关键词:** 卵巢癌; 淋巴结转移; 超声造影; 定量分析; E-cadherin

中图分类号: R71 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2016)04-0591-06

## Quantitative Analysis with Contrast-enhanced Ultrasonography in Evaluating Lymph Nodes Metastasis in Patients with Ovarian Carcinoma and Its Correlation with the Expression of E-cadherin

LI Zai-hong<sup>1</sup>, JING Xiang-xiang<sup>1</sup>, YOU Jia<sup>1</sup>, LIU Fu-jin<sup>2</sup>, ZHOU Qiao-miao<sup>3</sup>, WANG Shen-tan<sup>3</sup>,  
HAN Li-zhen<sup>4</sup>, ZHUANG Xiao-zhao<sup>5</sup>

(1.Department of Ultrasound, 2.Department of Pathology, 3.Department of Obstetrics and Gynecology, 4.Department of Medical Record Statistics, 5.Department of CT the People's Hospital of Hainan Province, Haikou 570311, China  
Corresponding to: JING Xiang-xiang, E-mail: ljxx2000@126.com

**Abstract:** 【Objective】 To investigate whether contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) of ovarian carcinoma provides useful information to assess the lymph nodes metastasis, and analyze the correlation between the findings of CEUS and the expression of E-cadherin. 【Methods】 One hundred and six patients with ovarian carcinoma confirmed by pathology after operation were examined by contrast-enhanced ultrasonography, and the data were analyzed quantitatively. The baseline intensity (BI), peak intensity (PI), arrival time (AT) and time to peak (TTP) of ovarian carcinoma was measured automatically, and the enhanced intensity (EI) and wash-in time (WIT) of ovarian carcinoma was calculated manually (EI = PI - BI, WIT = TTP - AT). All of the subjects were divided into lymph nodes metastasis group and negative lymph nodes metastasis group according to their lymph nodes status postoperatively. The quantitative analysis and pathological results of both groups were compared each other. The Kappa's test was used for inter-rater reliability. Immunostaining was performed to detect the expression of E-cadherin and compared each other, then analysis the correlation between quantitative analysis results and the expression of E-cadherin. 【Results】 BI of lymph nodes metastasis in the ovarian carcinoma tissues

收稿日期: 2016-04-24

基金项目: 海南省卫生及计生委普通医学科资助项目(14A210244)

作者简介: 李载红, 医学硕士, 副主任医师, E-mail: 986401884@qq.com; 景香香, 通信作者, E-mail: ljxx2000@126.com

was lower than that of negative lymph nodes metastasis, EI of lymph nodes metastasis in the ovarian carcinoma tissues was higher than that of negative lymph nodes metastasis. An enhanced intensity cutoff value of 83.8 dB was the best point for balancing the sensitivity and specificity (82.43% and 79.31%, respectively) for prediction of lymph node metastasis. The Kappa value of this method was 0.87. The low expression rate of E-cadherin in lymph node metastasis was significantly higher than that in negative lymph node metastasis. The expression of E-cadherin was positively correlated with BI and negatively correlated with EI, the correlation coefficient was 0.658 and -0.527. 【Conclusion】 Quantitative analysis with contrast-enhanced ultrasonography may be used to evaluate the lymph node metastasis of ovarian carcinoma, it may be used to provide important information for the diagnosis and treatment of ovarian carcinoma if combining with the detection of the expression of E-cadherin, CT or MRI.

**Key words:** ovarian carcinoma; lymph nodes metastasis; contrast-enhanced ultrasonography; quantitative analysis; E-cadherin  
[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2016, 37(4):591-596]

卵巢癌由于起病隐匿、缺乏早期诊断手段,是目前妇科恶性肿瘤的首要死亡原因<sup>[1]</sup>。初诊时超过 70% 的患者已经属于国际妇产科联盟(FIGO)卵巢癌分期中的Ⅲ期或Ⅳ期<sup>[2]</sup>。最常见的症状包括腹部隐痛或腹部不适、月经紊乱、消化不良以及其他轻微消化功能异常<sup>[3]</sup>。腹腔内播散和远处转移是卵巢癌的主要转移途径,大约 14%~70% 卵巢癌患者发生淋巴结转移,主要分布在骨盆和主动脉区域<sup>[4]</sup>。恶性卵巢上皮肿瘤患者的 5 年生存率约 30%<sup>[2]</sup>,早期发现、早期诊断卵巢癌是提高患者生存率的关键。卵巢癌的预后与淋巴结转移和盆腔、主动脉旁淋巴结切除术中能否彻底清除已有转移的淋巴组织密切相关。因此,术前确定卵巢癌淋巴结转移与否对卵巢癌早期患者的全面分期手术和晚期患者的肿瘤细胞减灭术有着非常重要的意义。本研究应用超声造影对卵巢癌患者进行检查,并与术后病理结果进行比较,同时采用免疫组化法检测 E-cadherin 在淋巴结转移组与无淋巴结转移组之间表达的差异,探讨卵巢癌组织超声造影各参数与 E-cadherin 表达的相关性。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月在海南省人民医院经妇产科手术治疗和病理证实的 106 例卵巢癌患者,年龄 17~73 岁,平均(46.8±14.3)岁。所有患者临床资料完整,无其他肿瘤和疾病,术前未行放疗、化疗及激素治疗。根据术后病理结果分为淋巴结转移组 61 例和无淋巴结转移组 45 例。

### 1.2 超声造影检查

采用 GE 公司生产的实时三维彩超 Voluson E8 超声诊断仪,探头频率 3.5 MHz,机械指数

0.11。于术前 1 周内行常规腹部或阴道超声检查,了解卵巢肿瘤位置、大小、形态、数目等。后行经腹超声造影检查,造影剂用 SonoVue(意大利 Bracco 公司生产),抽取生理盐水 5 mL 注入 SonoVue 药瓶,震荡混匀后抽出 2.0 mL,经肘静脉以快速团注法注入混悬液继之以 5 mL 生理盐水冲管,同时启动超声仪器内置计时器,实时不间断观察病灶的造影剂灌注过程及病灶回声强度变化,同时存储动态图像进行定量分析<sup>[5]</sup>。

### 1.3 超声造影图像定量分析

运用机器内置的声学定量时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC)分析软件自动描记曲线,取样区用 Free hand 手法尽可能包括整个实性病灶,同时用自动标记法取其正常子宫肌层作对照,获得相关定量参数<sup>[6]</sup>,所得参数包括基础强度(baseline intensity, BI)、峰值强度(peak intensity, PI)、到达时间(Arrival time, AT)以及达峰时间(time to peak, TTP),计算增强强度(enhanced intensity, EI, EI=PI-BI)和灌注时间(wash-in time, WIT, WIT=TTP-AT),绘制 ROC 曲线,计算曲线下面积。

### 1.4 病理免疫组化染色及结果判定

收集术后卵巢癌组织标本蜡块,常规 4 μm 切片,采用 SP 免疫组化法染色,兔抗人 E-cadherin 多克隆抗体购自武汉博士德生物技术有限公司,以 PBS 取代一抗作为阴性对照。根据全部癌细胞中阳性细胞数所占百分比和染色强度进行半定量积分法分析。将阳性细胞数 < 5% 为 0 分,5%~25% 为 1 分,26%~50% 为 2 分,> 50% 为 3 分。按照染色强度将无染色为 0 分,浅黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,黄褐色为 3 分。上述两项相加:0 分为阴性(-),1~2 分为(+),3~4 分为(++),5~6 分为(+++)。(-)、(+)和(++)诊断为 E-cadherin 低表

达,(+++ )为 E-cadherin 高表达。

### 1.5 统计分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。计数资料组间比较采用卡方检验,计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较采用  $t$  检验。绘制 ROC 曲线,通过曲线下面积,计算不同截断点的灵敏性和特异性,估计应用 EI 判断淋巴结转移的理想界值,Kappa 法评价诊断性实验的可靠性。超声造影定量分析参数与 E-cadherin 之间采用 Spearman 非参数相关分析, $r \geq 0.8$  为高度相关, $0.5 \leq r < 0.8$  为中度相关, $0.3 \leq r < 0.5$  为低度相关, $0 < r < 0.3$  为极弱相关。

## 2 结果

### 2.1 两组患者病理资料

本研究中共 106 例卵巢癌患者接受超声造影检查,其中浆液性囊腺癌 40 例,黏液性囊腺癌 57 例,内膜样腺癌 2 例,透明细胞癌 2 例、未成熟畸胎瘤 4 例、恶性卵泡膜瘤 1 例。

### 2.2 超声造影表现

卵巢癌超声造影声像图表现肿瘤快速增强,形态不规则,整个肿瘤内造影剂充填不均匀,部分不增强,增强时间明显早于子宫肌层(图 1A)。卵巢癌 TIC 曲线表现为增强早期快速高增强,峰值强度高于子宫肌层灌注强度,开始消退时间提早,并呈持续增强,曲线形态以“速升缓降”型为主,始增时间早,上升支陡直,增强速率大,峰值强度高,下降支缓慢,消退速率小,曲线下面积大(图 1B)。

### 2.3 淋巴结转移组与无淋巴结转移组超声造影参数的比较

淋巴结转移组和无淋巴结转移组 PI、AT、TTP 和 WIT 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),EI 的差异比较  $P$  值接近 0.05,BI 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ; 表 1)。

根据 ROC 曲线得到曲线下面积,计算应用不同 EI 截点评估卵巢癌淋巴结转移的灵敏性和特异性(表 2)。取  $EI > 83.8$  dB 作为评估标准时灵敏度和特异度均较高(82.43%;79.31%)。以其作为判断卵巢癌淋巴结转移的诊断标准,该方法具有较高的可靠性(Kappa=0.87)。

### 2.4 淋巴结转移组与无淋巴结转移组卵巢癌组织中 E-cadherin 的表达比较

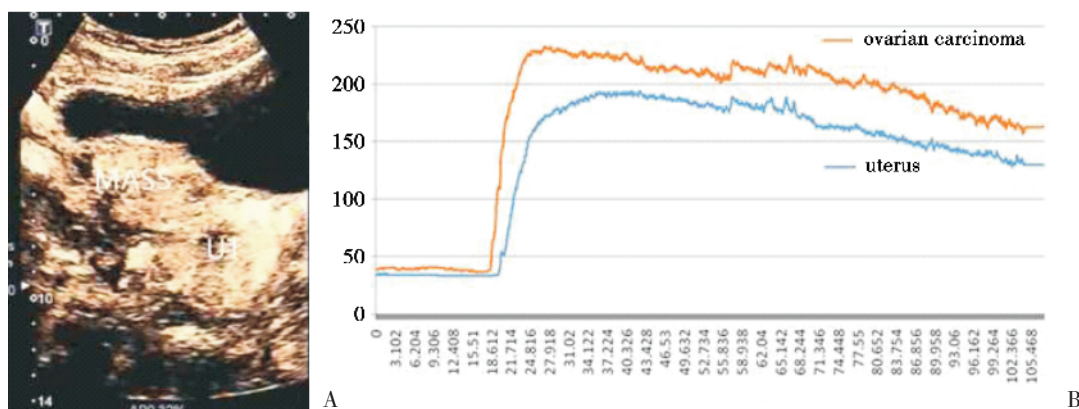
E-cadherin 表达为淡黄色至黄褐色颗粒,主要位于肿瘤细胞的细胞膜,部分胞浆可呈弱染色(图 2)。如表 3 所示,淋巴结转移组 E-cadherin 的低表达率与无淋巴结转移组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.838, P = 0.003$ )。

### 2.5 卵巢癌超声造影参数与 E-cadherin 表达的相关性

经 Spearman 非参数相关分析结果显示卵巢癌组织超声造影 BI 与 E-cadherin 表达呈显著性正相关, EI 与 E-cadherin 表达呈显著性负相关,相关系数分别为 0.658 和 -0.527 (表 4)。

## 3 讨论

卵巢癌是最致命的妇科恶性肿瘤,往往是在



A: Contrast-enhanced ultrasound sonograms of ovarian carcinoma; B: Time/intensity curve.

图 1 卵巢癌超声造影检查结果

Fig.1 Contrast-enhanced ultrasound examination results of ovarian carcinoma

表 1 淋巴结转移组与无淋巴结转移组超声造影参数的比较

Table 1 Comparison of contrast-enhanced ultrasound parameters between the group with Lymph node metastasis and without lymph node metastasis

Group	<i>n</i>	BI/dB	PI/dB	EI/dB	AT/s	TTP/s	WIT/s
Lymph node metastasis	61	13.1 ± 2.5	93.9 ± 21.2	84.4 ± 17.7	17.1 ± 6.4	27.2 ± 8.3	10.9 ± 2.6
negative node metastasis	45	15.4 ± 4.6	91.4 ± 19.5	78.2 ± 14.9	16.8 ± 4.5	26.3 ± 9.7	11.6 ± 3.8
<i>t</i>		3.303	0.620	1.903	0.269	0.513	1.126
<i>P</i>		0.001	0.536	0.059	0.788	0.609	0.263

表 2 根据不同 EI 截点对应的灵敏度与特异度及 ROC 曲线下的面积

Table 2 Sensitivity, specificity, and area under ROC according to different EI cutoff value

Cutoff EI/dB	Sensitivity/%	Specificity/%	Area under ROC
81.6	100	57.81	0.789
82.5	82.43	76.61	0.788
83.8	82.43	79.31	0.810
84.4	75.75	79.31	0.777
86.0	47.61	100	0.738

表 3 淋巴结转移组与无淋巴结转移组卵巢癌组织 E-cadherin 的表达比较

Table 3 Comparison of E-cadherin expression between Lymph node metastasis and negative lymph node metastasis

group	number of cases	-	+	++	+++	low expression rate
Lymph node metastasis	61	4	20	30	7	88.5%
negative node metastasis	45	4	13	12	16	64.4%

$$\chi^2 = 8.838, P = 0.003$$

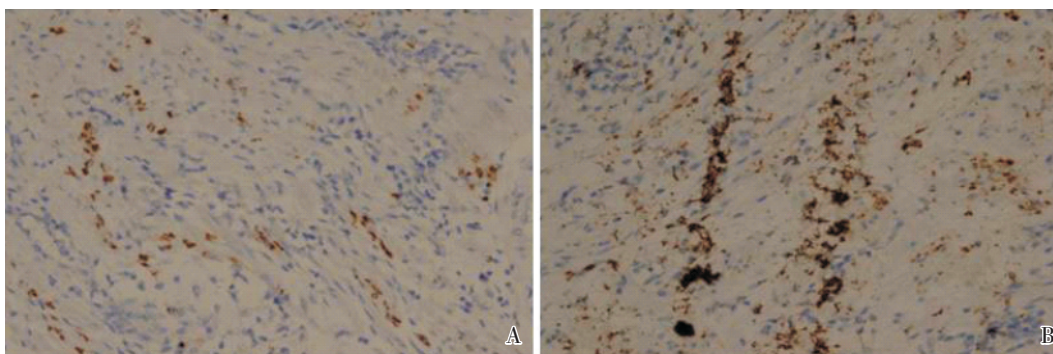
诊断的时候就已经是晚期并发生了转移<sup>[7]</sup>,如果能早期诊断并且病灶只局限于卵巢的话,5年生

表 4 卵巢癌超声造影参数与 E-cadherin 表达的相关性

Table 4 Correlation of contrast-enhanced ultrasound parameters and E-cadherin expression in ovarian cancer

Parameter	E-cadherin	
	<i>r<sub>s</sub></i>	<i>P</i>
BI	0.658	0.008
PI	-0.165	0.236
EI	-0.527	0.000
AT	-0.103	0.743
TTP	-0.024	0.314
WIT	0.172	0.871

存率就可从 25%左右上升到 90%以上<sup>[8]</sup>。卵巢癌细胞很容易通过淋巴系统转移到身体的其他部位<sup>[9]</sup>。腹主动脉旁淋巴结是早期淋巴结转移的主要位置,其次是盆腔淋巴结受累<sup>[10]</sup>。25%的 I-II 期和 75%的 III-IV 期高级别浆液性卵巢癌患者观察到淋巴结转移<sup>[11-12]</sup>,即使完成了化疗的患者复发时淋巴结转移频率也高<sup>[12]</sup>。淋巴结的转移程度极其影响临床决策<sup>[13-14]</sup>,因此了解卵巢癌淋巴结的转移对于卵巢癌患者的治疗计划是至关重要的<sup>[15]</sup>。



A: Weak positive expression of E-cadherin; B: Strong positive expression of E-cadherin; × 100

图 2 E-cadherin 在卵巢癌组织中的表达

Fig.2 E-cadherin expression in ovarian cancer tissue

正常淋巴结的血供不丰富,如果发生转移后,淋巴结的血供就比较丰富,通过超声检测淋巴结血供丰富与否可以判断淋巴结是否转移。但腹、盆腔淋巴结的扫查受到腹壁脂肪衰减及肠道气体干扰等不良条件影响,同时彩色多普勒超声对低速血流的敏感性差,又受到操作者的经验、仪器的分辨力、参数的调节以及取样的角度等因素的限制,故不能客观全面地反映淋巴结内部血供情况,通过常规超声检查观察盆、腹腔内有无淋巴结肿大、血供丰富与否判断其淋巴结转移并不可行<sup>[16]</sup>。相关研究显示超声造影定量分析的增强强度与微血管密度密切相关<sup>[17]</sup>。微血管密度是一个可靠的肿瘤血管生成指数,是肿瘤发展和进展的一个至关重要的因素,并且与肿瘤的生物行为、分化的程度和淋巴结转移密切相关,肿瘤内血管生成是肿瘤淋巴结转移的一个不利因素<sup>[18-19]</sup>。在这些研究结果基础上,我们试图通过超声造影定量分析的增强强度来预测术前卵巢癌的淋巴结转移。我们使用的超声微泡造影剂 SonoVue 是一种血池显像剂,微泡直径 2 ~ 10  $\mu\text{m}$ ,不会渗出到血管外间隙,可实时显示卵巢癌的血流灌注情况。本研究通过超声造影观察卵巢癌组织的血流灌注特征并进行定量分析,结果显示卵巢癌淋巴结转移组 BI、EI 值明显高于无淋巴结转移组,提示利用超声造影参数的差异评估淋巴结转移情况具有一定的可行性。考虑到超声波衰减、病变深浅和患者的体质量指数可能会影响到成像的增强<sup>[20]</sup>,我们选用 EI 作为截点来评估卵巢癌淋巴结转移的灵敏性和特异性。BI 为无造影剂进入卵巢癌组织前的初始强度,它与病灶的纤维化程度、液化坏死范围等因素有关,反映的是肿瘤本身的生物学特性及分化程度,个体因素影响较大。而 PI 为病灶内造影剂达到最高峰值时的最大强度,它包括了基础强度。EI 是峰值强度与基础强度的差值,它是对上述各种影响因素校正后的定量参数,受不同个体差异的影响较小,可以更加真实地反映肿瘤内部血流的灌注特征,从而可以进一步评估卵巢癌淋巴结转移。本研究将卵巢癌组织超声造影的 EI 值与淋巴结转移的关系进行了分析,结果显示以 EI>83.8 dB 作为评估截点时灵敏度和特异度均较高,以其作为评估卵巢癌淋巴结转移与否具有较高的可靠性。通过 ACQ 分析显示该方法具有较高的可靠性,因此 EI 可作为一种评估卵巢癌淋巴结转移的新的

潜在指标。

转移和扩散是恶性肿瘤的共同特性,大多数卵巢癌起源于上皮,由一层简单的卵巢表面上皮细胞覆盖<sup>[21]</sup>。一旦卵巢上皮细胞发生转移,就容易从底层的基底膜分离,通过腹膜液转移到整个腹腔。卵巢癌的发生、发展、侵袭转移是一个极其复杂的多环节过程,而细胞黏附分子功能异常在侵袭转移过程中起了基础性的作用<sup>[22]</sup>。E-cadherin 是钙粘蛋白家族的重要成员,其主要作用是维持正常上皮完整性和极性,E-cadherin 表达的缺失与肿瘤细胞的侵袭及去分化紧密相连。腹水和腹膜转移的卵巢癌细胞 E-cadherin 表达明显减少,低 E-cadherin 表达的卵巢癌细胞更具侵入性以及缺乏 E-cadherin 表达的卵巢癌患者生存率预期更低,卵巢癌 E-cadherin 损失会促进腹膜传播<sup>[23-24]</sup>。本研究结果显示,淋巴结转移组卵巢癌组织中 E-cadherin 的低表达率明显高于无淋巴结转移组,这与其他学者的研究结果相符<sup>[25]</sup>,提示 E-cadherin 表达的下调或缺失使卵巢癌细胞间的黏附力减弱,机体对转移的抑制作用丧失,从而使卵巢癌细胞易于弥散生长,容易脱落并向远处转移,E-cadherin 表达的改变可作为一种评估转移的潜在指标。相关性分析结果显示卵巢癌组织超声造影 BI 与 E-cadherin 表达呈显著性正相关, EI 与 E-cadherin 表达呈显著性负相关。

总之,应用超声造影定量分析可间接评估卵巢癌淋巴结转移,考虑到超声造影定量分析参数的灵敏度和特异度因素,如果结合检测卵巢癌组织 E-cadherin 的表达、CT 或 MRI 检查,可为卵巢癌的诊断和治疗提供了重要信息。

#### 参考文献

- [1] FERLAY J, SHIN HR, BRAY F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [2] PAIK ES, LEE YY, LEE EJ, et al. Survival analysis of revised 2013FIGO staging classification of epithelial ovarian cancer and comparison with previous FIGO staging classification [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2015, 58(2): 124-134.
- [3] BAEK SJ, PARK JY, KIM DY, et al. Stage IIIc epithelial ovarian cancer classified solely by lymph node metastasis has a more favorable prognosis than other types of stage IIIc epithelial ovarian cancer [J]. *J*

- Gynecol Oncol, 2008, 19(4): 223-228.
- [4] ANGIOLI R, PLOTTI F, PALAIA I, et al. Update on lymphadenectomy in early and advanced ovarian cancer [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2008, 20(1): 34-39.
- [5] 张新玲, 黄泽萍, 郑荣琴, 等. 常规超声检查难以定性的盆腔肿块超声造影增强特点 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2012, 33(2): 255-259.  
ZHANG XL, HUANG ZP, ZHENG RQ, et al. Contrast-enhanced ultrasound features of complex pelvic masses undetermined by baseline-ultrasound [J]. *J Sun yat-sen Univ (Med Sci)*, 2012, 33(2): 255-259.
- [6] FLEISCHER AC, LYSCHCHIK A, JONES HW, et al. Contrast-enhanced transvaginal sonography of benign versus malignant ovarian masses [J]. *J Ultrasound Med*, 2008, 27(7): 1011-1018.
- [7] CVETKOVIC D. Early events in ovarian oncogenesis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2003, 1: 68.
- [8] NAORA H, MONTELL DJ. Ovarian cancer metastasis: integrating insights from disparate model organisms [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(5): 355-66.
- [9] AYHAN A, GULTEKIN M, DURSUNP, et al. Metastatic lymph node number in epithelial ovarian carcinoma: does it have any clinical significance? [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(2): 428-432.
- [10] NAGANO H, MURAOKA M, TAKAGI K. Recurrent ovarian cancer with multiple lymph nodes metastases successfully treated with lymphadenectomy as secondary cytoreductive surgery: A case report [J]. *Int J Surg Case Rep*, 2014, 5(7): 412-415.
- [11] DI RE F, BAIOCCHI G. Value of lymph node assessment in ovarian cancer: Status of the art at the end of the second millennium [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2000, 10(6): 435-442.
- [12] TAKESHIMA N, HIRAI Y, UYAHARA K, et al. Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumors [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 99(2): 427-431.
- [13] SEIDMAN JD, YEMELYANOVA AV, KHEDMATI F, et al. Prognostic factors for stage I ovarian carcinoma [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2010, 29(1): 1-7.
- [14] BEREK JS. Lymph node-positive stage IIIc ovarian cancer: a separate entity? [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(2): S18-20.
- [15] PEREIRA A, PEREZ-MEDINA T, MAGRINA JF, et al. The impact of pelvic retroperitoneal invasion and distant nodal metastases in epithelial ovarian cancer [J]. *Surg Oncol*, 2014, 23(1): 40-44.
- [16] DELLAPORTAS D, KOUREAS A, CONTIS J, et al. Contrast-enhanced color Doppler ultrasonography for preoperative evaluation of sentinel lymph node in breast cancer patients [J]. *Breast Care (Basel)*, 2015, 10(5): 331-335.
- [17] SHIYAN L, PINTONG H, ZONGMIN W, et al. The relationship between enhanced intensity and microvessel density of gastric carcinoma using double contrast-enhanced ultrasonography [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2009, 35(7): 1086-1091.
- [18] BENCKERT C, THELEN A, CRAMER T, et al. Impact of microvessel density on lymph node metastasis and survival after curative resection of pancreatic cancer [J]. *Surg Today*, 2012, 42(2): 169-176.
- [19] JIANG J, SHANG X, ZHANG H, et al. Correlation between maximum intensity and microvessel density for differentiation of malignant from benign thyroid nodules on contrast-enhanced sonography [J]. *J Ultrasound Med*, 2014, 33(7): 1257-1263.
- [20] TANG MX, MULVANA H, GAUTHIER T, et al. Quantitative contrast-enhanced ultrasound imaging: a review of sources of variability [J]. *Interface Focus*, 2011, 1(4): 520-539.
- [21] KONSTANTINOPOULOS PA, SPENTZOS D, FOUNTZILAS E, et al. Keap1 mutations and Nrf2 pathway activation in epithelial ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(15): 5081-5089.
- [22] SYMOWICZ J, ADLEY BP, GLEASON KJ, et al. Engagement of collagen-binding integrins promotes matrix metalloproteinase-9-dependent E-cadherin ectodomain shedding in ovarian carcinoma cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(5): 2030-2039.
- [23] YUECHENG Y, HONGMEI L, XIAOYAN X. Clinical evaluation of E-cadherin expression and its regulation mechanism in epithelial ovarian cancer [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2006, 23(1): 65-74.
- [24] MAKARLA PB, SABOORIAN MH, ASHFAQ R, et al. Promoter hypermethylation profile of ovarian epithelial neoplasms [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(15): 5365-5369.
- [25] DO TV, KUBBA LA, DU H, et al. Transforming growth factor-beta1, transforming growth factor-beta2, and transforming growth factor-beta3 enhance ovarian cancer metastatic potential by inducing a Smad3-dependent epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(5): 695-705.