

子宫平滑肌肉瘤恶性潜能预测：CT与临床病理特征相关性研究

康 巍¹, 黄向阳^{1*}, 钟武宁^{2*}

¹广西医科大学附属肿瘤医院影像中心, 广西 南宁

²广西医科大学附属肿瘤医院化疗五科, 广西 南宁

Email: *249038505@qq.com, xuanbingche0313@126.com

收稿日期: 2021年2月17日; 录用日期: 2021年3月5日; 发布日期: 2021年3月25日

摘要

目的: 分析子宫平滑肌肉瘤(uLMS) CT增强强化程度与Ki-67增值指数是否具有相关性。**方法:** 回顾性分析14例uLMS的临床表现、CT特点、肿瘤标志物及病理特点, 所有病例均经过病理证实。本文分析uLMS CT增强强化程度与Ki-67增值指数的相关性。**结果:** uLMS实性成分CT呈中度至明显强化, 且与Ki67增殖指数具有明显的相关性($p < 0.05$)。另外, 大部分病人CA125值明显升高, 且Desmin及SMA表达阳性。**结论:** 对于uLMS CT强化程度及Ki67增值情况可能可以预测其恶性转化过程, CA125升高也能预测uLMS的恶性程度。

关键词

子宫平滑肌肉瘤, CT, 组织病理学

Prediction of Malignant Potential of Leiomyosarcoma: Correlation between Preoperative CT and Pathological Features

Wei Kang¹, Xiangyang Huang^{1*}, Wuning Zhong^{2*}

¹Department of Radiology, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning Guangxi

²Department of the Fifth Chemotherapy, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning Guangxi

Email: *249038505@qq.com, xuanbingche0313@126.com

Received: Feb. 17th, 2021; accepted: Mar. 5th, 2021; published: Mar. 25th, 2021

*通讯作者。

Abstract

Objective: To analyze the correlation between the degree of enhancement of leiomyosarcoma CT and Ki-67 value-added index. **Methods:** The clinical manifestations, CT features, tumor markers and pathological features of 14 cases of uLMS were analyzed retrospectively. All cases were confirmed by pathology. The correlation between the enhancement degree of uLMS CT and the value-added index of Ki-67 was analyzed. **Results:** The solid components of uLMS showed moderate to significant enhancement on CT, and there was a significant correlation between them and Ki-67 proliferation index ($p < 0.05$). In addition, CA125 was significantly elevated in most patients, and Desmin and SMA were positive. **Conclusion:** The enhancement of CT and the increase of Ki-67 may predict the malignant transformation of uLMS, and the increase of CA125 may also predict the malignant degree of uLMS.

Keywords

Uteruses Leiomyosarcomas, Computed Tomography, Histopathology

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫平滑肌肉瘤(Uteruses Leiomyosarcomas, uLMS)起源于间充质细胞，占妇科恶性肿瘤的1.9%及子宫恶性肿瘤的2%~5%。子宫平滑肌瘤是子宫最常见的肿瘤，临床表现为腹痛，出血，不育等。uLMS 起源未知，部分起源于平滑肌瘤。现有的研究认为子宫肌瘤和 uLMS 具有类似的特征，并且子宫肌瘤具有向平滑肌肉瘤转化的潜能[1]。uLMS 预后生存率较差，据文献统计5年生存率为18.8%至68% [2] [3]。uLMS 较少发生淋巴结转移，一项妇科肿瘤学期刊研究对59名临床I期和II期 uLMS 妇女进行了手术分期分析，结果显示淋巴结转移的发生率<5% [4]。虽然临幊上认为子宫迅速增大提示子宫肌瘤恶变，但是仍存在一定争议。根据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)治疗指南，对病理切缘阴性 uLMS 进行彻底手术切除是基本的治疗方法，能够提高患者生存治疗[5]。其他手术方法包括子宫加双侧附件切除术、腹腔镜手术等。腹式全子宫加双附件全切除术是早期疾病的标准手术切除方式，也是主要的治疗方法，术后辅助常规盆腔放疗和化疗可以改善高危患者的局部肿瘤控制，降低复发风险[6]。最近研究争议集中在预先诊断为子宫肌瘤患者行肿瘤碎裂术，术后标本显示为 uLMS，存在肿瘤播散种植风险[7]。因此，对于平滑肌肉瘤的准确认识对于临床治疗方案的选择具有重大的意义[8] [9]。

本文通过对14例 uLMS 的CT征象，肿瘤标志物及病理表现进行分析，并对CT强化程度与Ki67增殖指数的相关性进行分析，提示能作为预测子宫平滑肌瘤恶性转变的标志。

2. 材料与方法

2.1. 病人

收集本院从2012.1至2017.5 uLMS 的病例，所有病例均为首次就诊，且最终经手术或穿刺病理证实，

并排除术前放化疗、激素治疗、介入治疗、怀孕患者及仅具 CT 增强检查禁忌症而仅行 CT 平扫的患者，最终共 14 例符合入组条件。病人年龄 35~71 岁，中位年龄 50 岁。主要的临床症状：出血，子宫迅速增大，腹痛，腹胀和月经紊乱。分析病人的 CT 表现及增强 CT 值变化，Ki67 增殖指数及肿瘤标志物。

2.2. CT 扫描及肿瘤标志物分析

CT 扫描的设备分别是 64 排螺旋 CT (SOMATOM Sensation 64, Siemens) 及 128 排螺旋 CT (Discovery CT750 HD; GE)。所有病人都接受 CT 平扫及增强扫描，增强扫描于平扫后注入造影剂 56 s 后进行。CT 扫描参数：5 mm 层厚，5 mm 层间距，FOV 324~500 mm，矩阵 512 × 512，120 kV，220 mAs。

治疗前对患者进行抽血，血清离心速度 3000 r/min 持续 15 分钟，肿瘤标志物 CA125，CA199，CEA，AFP，SCC 及 TESTO 测试使用电化学发光(Abbott Laboratories i2000TM, Abbott Park, USA)。

2.3. 组织病理学检测

Ki67 反映细胞增殖状态，其功能与有丝分裂密切相关，并参与肿瘤细胞的增殖和调控。所有标本经 HE 染色及免疫组化固定。Ki67 评分标准：在×400 镜下随机选取 10 个视野，每个视野计数 100 个肿瘤细胞，观察细胞的染色强度，计算阳性细胞百分率，按半定量积分法判定表达结果，阳性细胞百分率 < 5% 为 0 分，5%~25% 为 1 分，26%~50% 为 2 分，51%~75% 为 3 分，>75% 为 4 分；细胞无着色为 0 分，淡黄色为 1 分，棕黄色为 2 分，棕褐色为 3 分。两者评分乘积 0~4 分为阴性(-)，5 分及以上为阳性(+) [10] [11]。

2.4. 数据分析

对患者年龄、种族、绝经情况、目前的症状、治疗方法、分期及生存状态等临床数据进行分析，其中临床分期参考子宫肉瘤 2009 版 FIGO 分期系统。CT 分析病变的数量、大小、形态、位置、边缘、坏死百分比、平扫及增强 CT 值，将感兴趣区置于病变的实性成分处，避开坏死、出血及钙化区，不同区域测量三次取平均值，采用均数 ± 标准差记录 CT 值。与邻近子宫肌肉对比，依增强强化程度将其分为三类：明显强化(>50 HU)、中度强化(30~50 HU)及轻度强化(10~30 HU)。

3. 结果

3.1. CT 增强值与 Ki-67 表达的相关性分析

9 例病变实性成分 CT 呈中至重度强化，5 例呈轻度强化，可见明显供血血管，增强呈快进快出表现。实性成分增强强化程度高于邻近正常的肌肉组织，增强呈“花瓣状”强化(详见表 1 及图 1)。9 例中至重度强化病例中 Ki67 阳性组 7 例，阴性组 2 例。5 例轻度强化病例中 Ki67 阳性组 2 例，阴性组 3 例。

Ki67 阳性组 CT 强化值为 52.49 ± 11.22 HU，Ki67 阴性组 19.03 ± 8.12 HU，Ki67 阳性组强化程度明显高于 Ki67 阴性组。采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析，组间比较用 χ^2 检验($p < 0.05$)。

3.2. 临床数据

14 个病人中汉族 11 个 3 个壮族，5 个病人已绝经，9 个未绝经。大部分患者的临床症状为出血，其它临床表现包括盆腔快速增大的肿物、腹痛、腹胀及月经紊乱。11 个患者经手术切除或腹腔镜切除，另有 3 例患者经细针穿刺病例确诊。FIGO 分期 I、II、III、IV 期分别有 7、1、1、5 例。5 年随访显示，3 例由于肿瘤转移或者其它并发症而死亡，10 个患者仍活着，1 例失访(详见表 2)。

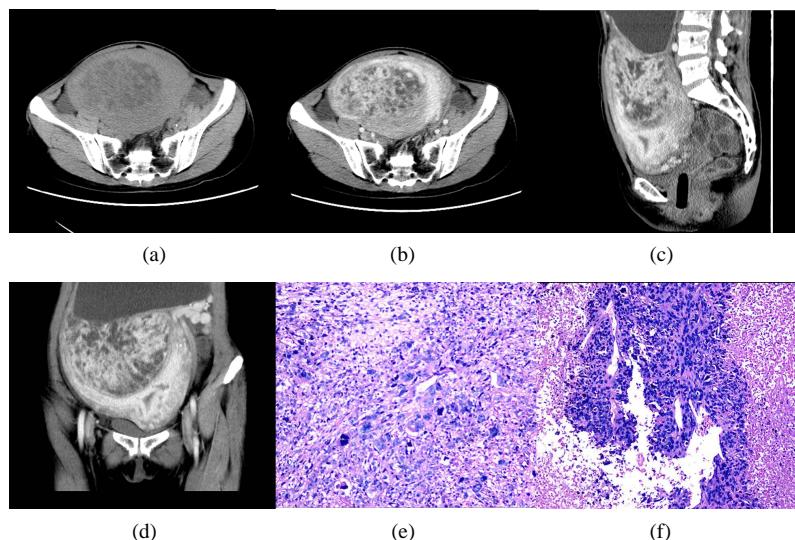
3.3. 其它 CT 表现

肿物最大径 1~15.4 cm，其中 9/14 (64.3%) 肿物直径大于 5 cm。11/14 (78.6%) 呈卵圆形或圆形，3/14

(21.4%)肿物形态不规则。4例位于子宫前壁，8例位于后壁，1例占据整个子宫，另有1例超出子宫。11/14(79%)边界不清，3/14(21.4%)肿物边界清晰。9(64.3%)例肿物内坏死比例超过50%（详见表1）。

Table 1. CT characteristics of the leiomyosarcoma patients
表 1. uLMS 患者 CT 特征

患者	大小(cm)	形态	位置	边缘	坏死比率	平扫 CT 值 Mean ± SD	增强 CT 值 Mean ± SD
1	1.6 × 1.0 × 2.5	卵圆形	宫底前壁	边界不清	80%	61.55 ± 7.86	72.48 ± 11.41
2	0.8 × 1.0 × 1.7	卵圆形	宫底前壁	边界不清	60%	60.39 ± 7.59	86.56 ± 10.24
3	0.6 × 1.0 × 1.0	卵圆形	宫底后壁	边界不清	50%	43.75 ± 9.03	112.24 ± 7.81
4	11.8 × 10.0 × 13.6	卵圆形	宫底及宫体	边界不清	60%	43.75 ± 9.54	77 ± 12.17
5	10.4 × 7.8 × 11.9	不规则	后壁	边界不清	80%	47.33 ± 7.28	110.35 ± 11.99
6	5.4 × 5.9 × 4.0	圆形	宫底后壁	边界不清	40%	44.39 ± 5.85	123.56 ± 10.26
7	9.1 × 9.6 × 7.8	圆形	宫体后壁	边界不清	70%	47.66 ± 9.25	69.93 ± 7.88
8	9.1 × 9.8 × 14.9	圆形	宫底后壁	边界不清	20%	36.88 ± 6.74	67.84 ± 7.61
9	2.4 × 3.5 × 2.3	不规则	宫体前壁	边界清	50%	32.35 ± 8.65	72.27 ± 7.11
10	1.6 × 1.8 × 1.7	圆形	宫体后壁	边界清	80%	34.49 ± 12.09	49.03 ± 13.12
11	6.6 × 6.4 × 5.9	圆形	宫体后壁	边界清	10%	55.19 ± 7.85	135.89 ± 15.96
12	15.4 × 8.6 × 9.7	不规则	突出子宫	边界不清	20%	39.33 ± 5.99	73.93 ± 6.75
13	7.2 × 9.5 × 7.7	圆形	宫体前壁	边界不清	80%	41.93 ± 5.07	64.4 ± 5.53
14	3.9 × 5.7 × 2.8	卵圆形	宫体后壁	边界不清	30%	39.23 ± 9.27	79.9 ± 10.97



(a) 平扫横断位 CT 示子宫增大，子宫肌层可见一不规则肿物，中央可见坏死；(b) 增强横断位 CT；(c) 增强矢状位；(d) 增强冠状位示肿物实性成分呈明显“花瓣样”强化、中央可见幼稚的供血动脉、中央坏死区未见目前强化；(e) HE 10 * 10 中间部分为异形深染的梭形肿瘤细胞，左右两侧为凝固性坏死的肿瘤组织，之间分界明显无过渡；(f) HE 10 * 20 肿瘤细胞异形性及多形性明显，细胞核不规则，染色质增粗深染。

Figure 1. Leiomyosarcoma in a 57-year-old woman. Plain CT Scan image
图 1. 女，57岁，uLMS 病例

Table 2. Clinical characteristics of the leiomyosarcoma patients
表 2. uLMS 患者临床特征

患者	年龄	种族	月经状态	症状	治疗方式	FIGO 分期	生存状态(月)
1	35	汉	未绝经	出血	腹腔镜	IA	存活(2)
2	42	汉	未绝经	出血	腹腔镜	IA	存活(21)
3	60	汉	已绝经	肿块	腹腔镜	IB	存活(17)
4	57	汉	已绝经	腹胀	穿刺	IVB	死亡(8)
5	46	壮	未绝经	肿块	开腹双侧卵巢全切	IVB	存活(26)
6	48	壮	未绝经	肿块	开腹双侧卵巢全切	III	存活(30)
7	55	汉	未绝经	腹痛	穿刺	IVB	死亡(1)
8	51	汉	已绝经	肿块	穿刺	IVA	死亡(7)
9	71	汉	已绝经	出血	腹腔镜&双侧卵巢全切	IA	存活(39)
10	62	汉	已绝经	出血	腹腔镜	IA	存活(43)
11	47	壮	未绝经	出血	腹腔镜	IB	存活(4)
12	45	汉	未绝经	出血	开腹双侧卵巢全切	IIB	存活(43)
13	43	汉	未绝经	出血	开腹双侧卵巢全切	IVB	失访(2)
14	45	汉	未绝经	月经紊乱	开腹双侧卵巢全切	IB	存活(69)

3.4. 肿瘤标志物及病理学表现

71.4%的病例中 CA-125 升高，其它肿瘤标志物如 CA19-9，CEA，AFP，SCC 及 TESTO 几乎正常，所有病例 Ki-67 染色阳性，大部分病例 Desmin 及 SMA 阳性(详见表 3)。

Table 3. Tumor markers arrays and pathologic data of the leiomyosarcoma patients
表 3. uLMS 患者肿瘤标志物及病理学指标

患者	CA125	CA199	CEA	AFP	SCC	TESTO	Ki67	Desmin	SMA
1	9.3	16.5	<0.5	<1.3	0.91	92.2*	+10%	++	-
2	21.6	23.5	1.2	4.56	23.6	26.36	+20%	+	-
3	11.7	10.23	2.2	3.32	11.86	142*	+15%	++	+
4	158.5*	30.64	0.9	5.4	0.6	47.5	+70%	+	+
5	193.3*	5.43	0.73	1.19	48.62*	0.24	+40%	+	-
6	215.3*	99.8	3.3	1.8	26.3	1.69	+60%	+	-
7	142.2*	5.4	0.71	2.82	0.24	22.65	+85%	-	+
8	53.17*	4.35	0.72	2.37	0.71	<0.025*	+25%	+	+
9	51.88*	223.6*	3.16	2.12	0.46	34.23	+30%	++	++
10	77.65*	26.3	2.96	2.9	1.56	42	+30%	+	++
11	323.56*	57.2	2.17	2.65	0.55	45.4	+5%	+	+
12	2341*	44.33*	0.3	1.31	1.23	0.04*	+3~5%	+	+
13	26.49	15.71	1.47	2.2	2.36	28.63	+50%	+	+
14	62.57*	17.17	1.62	2.5	0.12	0.11	+95%	-	+

*异常指标。

4. 讨论

本文通过研究 CT 值与 Ki67 增值指数相关性，来预测 CT 值变化能否反应 uLMS 恶性潜能。大量研究结果显示[12] [13]，Ki67 与肿瘤良恶性呈正相关，与肿瘤恶性程度亦呈正相关，它是判断肿瘤性质及侵袭力的重要标志，对预测肿瘤预后十分重要[14]。恶性肿瘤细胞中 Ki67 的表达水平越高其临床疗效及预后就越差，Ki67 可以用作判断肿瘤侵袭力和预后的标志[15]。

本研究显示 Ki67 高表达组增强 CT 值变化明显高于 Ki67 低表达组，Ki67 高表达预示 uLMS 预后差，也即 CT 值能反应 uLMS 的恶性程度。本研究用 CT 来评估肿瘤的大小、形态、位置、边缘、坏死比例、增强强化程度及分期(肿物侵犯的程度、器官及淋巴结转移情况)。本研究显示 79% 病例边界不清，所有肿物均可见坏死(64% 病例坏死比例超过 50%)，71% 病例实性成分呈中度及明显强化，并可见供血动脉(血管以幼稚血管为主)，增强呈典型的快进快出。肿物实性成分增强强化程度高于邻近子宫肌肉的强化，增强呈“花瓣状”强化，肿物内坏死成分的比例高于实性成分。我们研究结果显示 CT 对于 uLMS 的诊断有一定的帮助[2]。

既往研究显示 uLMS 高风险因素包括年龄、绝经状态、子宫增大等。本研究中患者年龄 ≥ 50.5 岁，部分患者绝经[16] [17]。由于收集的病例受限，经统计到患者 5 年生存率为 71.4%，估计和收集病例为进展期有关。本组病例无淋巴结转移。

肿瘤标志物升高能一定程度提示恶性肿瘤或疾病进展，CA125 可作为卵巢癌、胃肠道癌、呼吸系统及生殖系统肿瘤的特异性指标[18] [19]。本研究显示 CA125 在 uLMS 病例组值显著升高，但不是特意指标。别的肿瘤学指标如 CA19-9、CEA、AFP、SCC 及 TESTO 基本正常。

本研究局限性：第一样本量太小，第二由于本次研究为回顾性研究，未收集患者超声、MRI 图像进行比较影像学征象分析，第三未对 uLM 进行对比分析。但是本研究通过对 uLMS 的 CT 表现、肿瘤标志物及病理分析得出，uLMS CT 强化程度及 Ki67 增值情况可能可以预测其恶性转化过程。CA125 升高也能预测 uLMS 的恶性程度。总之，当患者年龄超过 40 岁、已绝经、子宫忽然增大、CT 上肿物边界不清、中央坏死比率超过 50%、可见供血动脉、增强呈“快进快出”及“花瓣样强化”表现，则高度提示 uLMS。

基金项目

广西高校中青年教师基础能力提升项目(编号：2018KY0124)及广西卫计委项目(编号：Z20170445, Z20180643, Z20190799, Z20200784)；广西影像医学临床医学研究中心；广西临床重点专科(医学影像科)；广西医科大学附属肿瘤医院优势培育学科(医学影像学科)。

参考文献

- [1] Astolfi, A., Nannini, M., Indio, V., et al. (2020) Genomic Database Analysis of Uterine Leiomyosarcoma Mutational Profile. *Cancers*, **12**, 2126. <https://doi.org/10.3390/cancers12082126>
- [2] Santos, P. and Cunha, T.M. (2015) Uterine Sarcomas: Clinical Presentation and MRI Features. *Diagnostic and Interventional Radiology*, **21**, 4-9. <https://doi.org/10.5152/dir.2014.14053>
- [3] Allen, M.M., Douds, J.J., Liang, S.X., Desouki, M.M., Parkash, V. and Fadare, O. (2015) An Immunohistochemical Analysis of Stathmin 1 Expression in Uterine Smooth Muscle Tumors: Differential Expression in Leiomyosarcomas and Leiomyomas. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 2795-2801.
- [4] Pautier, P., Floquet, A., Chevreau, C., et al. (2015) Trabectedin in Combination with Doxorubicin for First-Line Treatment of Advanced Uterine or Soft-Tissue Leiomyosarcoma (LMS-02): A Non-Randomised, Multicentre, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **16**, 457-464. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70070-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70070-7)
- [5] Sato, K., Yuasa, N., Fujita, M. and Fukushima, Y. (2014) Clinical Application of Diffusion-Weighted Imaging for Preoperative Differentiation between Uterine Leiomyoma and Leiomyosarcoma. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **210**, 368.e1-368.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.12.028>

- [6] Leiser, A.L., Anderson, S.E., Nonaka, D., et al. (2006) Apoptotic and Cell Cycle Regulatory Markers in Uterine Leiomyosarcoma. *Gynecologic Oncology*, **101**, 86-91. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.09.055>
- [7] Senol, T., Kahramanoglu, I., Muezzinoglu, B. and Yucesoy, I. (2016) Giant Leiomyosarcoma: A Case Report. *International Journal of Surgery Case Reports*, **19**, 109-111. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.12.042>
- [8] 杨晓珍, 龙江, 赵鹏, 高文峰, 张永宏. 肝癌分化程度与肝脏 CT 强化特点及 CD34、p53、GPC3、CK19、Ki-67 表达的关系[J]. 癌症进展, 2018(15): 1892-1895.
- [9] Knudsen, N.I., Wernecke, K.D., Siedentopf, F. and David, M. (2017) Fears and Concerns of Patients with Uterine Fibroids—A Survey of 807 Women. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, **77**, 976-983. <https://doi.org/10.1055/s-0043-118132>
- [10] 王景宇, 冬冬, 戴春来, 王淑清, 周丹丹. 胃癌 CT 征象与组织分化及 p53、Ki67 表达的相关性[J]. 中国医学科学院学报, 2011(5): 555-559.
- [11] 梁金晓, 林仲秋. 《FIGO 2018 癌症报告》——子宫肉瘤诊治指南解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(12): 1366-1371.
- [12] Peters, A., Sadecky, A.M., Winger, D.G., et al. (2017) Characterization and Preoperative Risk Analysis of Leiomyosarcomas at a High-Volume Tertiary Care Center. *International Journal of Gynecological Cancer*, **27**, 1183-1190. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000940>
- [13] Ricci, S., Stone, R.L. and Fader, A.N. (2017) Uterine Leiomyosarcoma: Epidemiology, Contemporary Treatment Strategies and the Impact of Uterine Morcellation. *Gynecologic Oncology*, **145**, 208-216. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.019>
- [14] 左艳, 闫彩平, 邓鹏飞, 管元香. 32 例子宫肉瘤的临床特点与诊疗分析[J]. 中国实用医药, 2015, 10(18): 95-96.
- [15] 朱熠, 石宇, 刘红, 王登凤, 向阳, 张国楠. 《实施腹腔镜下子宫(肌瘤)分碎术的中国专家共识》解读[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(8): 633-637.
- [16] Dai, H., Liu, J., Liang, L., et al. (2014) Increased Lung Cancer Risk in Patients with Interstitial Lung Disease and Elevated CEA and CA125 Serum Tumour Markers. *Respirology*, **19**, 707-713. <https://doi.org/10.1111/resp.12317>
- [17] Ahmadi, H., Djaladat, H., Cai, J., Miranda, G. and Daneshmand, S. (2014) Precystectomy Serum Levels of Carbohydrate Antigen 19-9, Carbohydrate Antigen 125, and Carcinoembryonic Antigen: Prognostic Value in Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Urologic Oncology*, **32**, 648-656. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.01.019>
- [18] 谢洁林, 田晓梅, 韩志刚, 张国福. 子宫肉瘤的 MRI 表现与临床病理分析[J]. 肿瘤影像学, 2014, 23(2): 95-98.
- [19] Juang, C.M., Yen, M.S., Horng, H.C., Twu, N.F., Yu, H.C. and Hsu, W.L. (2006) Potential Role of Preoperative Serum CA125 for the Differential Diagnosis between Uterine Leiomyoma and Uterine Leiomyosarcoma. *European Journal of Gynaecological Oncology*, **27**, 370-374.