

❖ 妇产科影像学

CT perfusion imaging for predicting tiny lymph nodes metastasis of squamous cell carcinoma in cervix after neoadjuvant chemotherapy

YIN Liang, LEI Junqiang*, GUO Shunlin, ZHAI Yanan, GUO Qihong

(Department of Radiology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the application value of CT perfusion imaging for predicting the tiny lymph nodes metastasis and micrometastasis of squamous cell carcinoma in cervix after neoadjuvant chemotherapy. **Methods** The clinical data and CT perfusion parameters of 46 patients with cervical squamous cell carcinoma who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by surgery were enrolled in the study. Based on the surgical pathology findings and short-term follow up, the cases were divided into without tiny lymph nodes metastasis (short axle diameter of lymph nodes < 10 mm) group ($n = 32$) and with tiny lymph nodes metastasis group ($n = 14$). All perfusion data were analyzed retrospectively and the diagnostic value were investigated. **Results** Blood flow (BF), blood volume (BV) and the maximum diameter of tumor per-chemotherapy in with tiny lymph nodes metastasis group were higher than those in without tiny lymph nodes metastasis group (all $P < 0.05$). The differences of the maximum diameter of tumor after chemotherapy, permeability, time to peak (TTP) between two groups were not statistically significant (all $P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed BF and the maximum diameter of tumor per-chemotherapy were independent predictors of the tiny lymph nodes metastasis in cervix after neoadjuvant chemotherapy. ROC showed BF (AUC = 0.86, $P < 0.001$, 95%CI [0.75, 0.96]) had higher predictive value than maximum diameter of tumor per-chemotherapy (AUC = 0.70, $P = 0.02$, 95%CI [0.54, 0.88]). **Conclusion** CT perfusion imaging shows the significant predictive value for the tiny lymph nodes metastasis of squamous cell carcinoma in cervix after neoadjuvant chemotherapy.

[Key words] Uterine neoplasms; Tomography, X-ray computed; Chemotherapy, adjuvant; Lymphatic metastasis

DOI:10.13929/j.1003-3289.201610024

CT 灌注成像预测宫颈鳞癌新辅助化疗后微小淋巴结转移

殷 亮, 雷军强*, 郭顺林, 翟亚楠, 郭奇虹

(兰州大学第一医院放射科, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] **目的** 探讨 CT 灌注成像预测宫颈鳞癌新辅助化疗后微小淋巴结转移的价值。 **方法** 收集在我院接受新辅助化疗并手术的 46 例宫颈鳞癌患者, 根据术后病理是否存在微小淋巴结转移(转移淋巴结短轴径 < 10 mm)及短期随访淋巴结转移的情况将其分为无微小淋巴结转移组($n = 32$)和存在微小淋巴结转移组($n = 14$), 比较其 CT 灌注参数并分析其诊断价值。 **结果** 存在微小淋巴结转移组的肿瘤化疗前肿瘤最大直径、血流量(BF)、血容量(BV)均大于无微小淋巴结转移组(P 均 < 0.05); 两组间化疗后肿瘤最大直径、渗透性、达峰时间(TTP)差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。多因素 Lo-

[基金项目] 2013 年甘肃省卫生行业科研计划管理项目(GWGL2013-27)。

[第一作者] 殷亮(1980—), 男, 甘肃酒泉人, 硕士, 主治医师。研究方向: 腹部影像诊断。E-mail: sесе1980128@163.com

[通信作者] 雷军强, 兰州大学第一医院放射科, 730000。E-mail: lei jq1990@163.com

[收稿日期] 2016-10-09 **[修回日期]** 2016-12-15

gistic 回归分析结果显示 BF、化疗前肿瘤最大直径是新辅助化疗后微小淋巴结转移的独立影响因素。ROC 曲线显示 BF [AUC=0.86, $P<0.001$, 95%CI(0.75, 0.96)] 较化疗前肿瘤最大直径 [AUC=0.70, $P=0.02$, 95%CI(0.54, 0.88)] 对宫颈鳞癌新辅助化疗后是否存在微小淋巴结转移具有更高的预测价值。**结论** CT 灌注成像对预测宫颈鳞癌新辅助化疗后微小淋巴结转移具有较高的应用价值。

【关键词】 子宫肿瘤; 体层摄影术; X 线计算机; 化疗法; 辅助; 淋巴转移

【中图分类号】 R737.33; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-3289(2017)03-0428-05

在国际妇产科联盟(international federation of gynecology and obstetrics, FIGO)临床分期虽然不包括宫颈癌淋巴结转移,但后者是影响患者预后及生存率的重要因素^[1-3]。CT、MR 及 PET/CT 诊断正常体积(淋巴结短轴径 <10 mm)的淋巴结转移及淋巴结微转移(lymph nodes micrometastasis, LNM)的敏感度和特异度均存在一定的局限性^[4-5],且这部分淋巴结转移亦易造成手术和病理检查的漏诊。近期多项研究^[6-7]表明,CT 灌注成像对于肿瘤术前评价、治疗效果监测及预后评估等方面均展现出良好应用价值。本研究采用 CT 灌注成像预测宫颈鳞癌新辅助化疗后是否存在微小淋巴结转移,以期为患者手术方式及术后辅助放化疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 5 月—2016 年 2 月在我院经病理证实并接受新辅助化疗后择期行经腹或腹腔镜下子宫广泛切除术+盆腔淋巴结清扫及腹主动脉旁淋巴结活检的宫颈鳞癌患者 46 例,年龄 38~62 岁,平均 (47.5 ± 7.6) 岁,肿瘤最大直径 3.50~5.20 cm,平均 (4.32 ± 1.12) cm。根据 FIGO 临床分期标准,Ⅰb 期 17 例、Ⅱa 期 15 例、Ⅱb 期 14 例,患者均于术前 1 周内接受 CT 灌注扫描。纳入标准:①采用顺铂+紫杉醇(TP)联合化疗方案治疗 2 个疗程,全身静脉滴注给药,每个疗程 21 天,第 1 疗程与第 2 疗程间隔 2 周;②化疗后经妇产、影像各 2 名高级职称医师共同行临床触诊、影像检查评估,根据实体肿瘤疗效的判断标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST),所有样本均为部分缓解(partial remission, PR);③患者无其他部位恶性肿瘤病史,于新辅助化疗前未曾接受放化疗及手术干预(不包括活检);④无对比剂过敏及妊娠试验阳性;⑤术后病理证实淋巴结存在微小转移且淋巴结短轴径均 <10 mm;⑥病理未检出阳性淋巴结的患者于术后接受 6~12 个月随访,接受腹部 MR 或 CT 扫描,综合病理结果(活检)、影像及临床检查以确认病情,复查间隔时间为 3 或 6 个月,中位随访时间 10 个月。根据有无微小淋巴结转移,将患

者分为无微小淋巴结转移组和存在微小淋巴结转移组。本研究获得我院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Sensation 64 层 MSCT 扫描仪。扫描前行呼吸训练并用腹带固定盆腔。增强扫描使用高压注射器经肘静脉注射非离子型对比剂碘普胺(300 mgI/ml)50 ml,流率 6 ml/s,后以相同流率注射等量生理盐水,延迟 10 s 后扫描^[7]。扫描参数为:管电压 100 kV,管电流 100 mA,扫描时间 40 s,剂量长度乘积(dose-length product, DLP)平均 (257.24 ± 51.37) mGy·cm。灌注扫描范围 28.8 mm,单层扫描层厚 7.2 mm,重建层厚 2.4 mm。

1.3 图像分析 采用 CT 机自带体部灌注软件包处理分析图像。由 2 名高级职称影像医师对比肿瘤化疗前后 CT 增强图像,采用多平面重建技术共同确定肿瘤的实性成分,测量肿瘤最大直径并选择 ROI,以肿瘤最大直径层面为灌注中心层面,根据肿瘤形态及体积选取 3 或 4 个连续层面为靶层面,每层选取 3~5 个 ROI。选择 ROI 时避开肿瘤边缘、大血管及坏死区域[增强扫描为低密度且血流量值 <5 ml/(100 ml·min)],每个 ROI 直径约 5 mm,间距 ≥ 5 mm。测量 ROI 的血流量(blood flow, BF)、血容量(blood volume, BV)、渗透性、达峰时间(time to peak, TTP)。取患者所有层面 ROI 测得各参数的算术平均值。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计分析软件。计数资料以率或构成比表示,两组间比较采用 Fisher 精确概率检验。计量资料呈正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验。对差异有统计学意义的资料采用多因素 Logistic 回归分析其对新辅助化疗后微小淋巴结转移的影响,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。对新辅助化疗后微小淋巴结转移有显著影响的资料建立 ROC 曲线。

2 结果

46 例患者共获取淋巴结 956 枚,术后病理证实有淋巴结转移阳性 9 例(9/46, 19.57%),共 54 个阳性淋巴结(54/956, 5.65%),平均直径 (5.47 ± 2.21) mm,

其中宫旁淋巴结 19 枚、闭孔淋巴结 14 枚、髂血管旁淋巴结 11 枚、腹股沟淋巴结 7 枚、腹主动脉旁淋巴结 3 枚;未检出阳性淋巴结的 37 例(37/46, 80.43%)。随访发现 5 例患者出现淋巴结转移,其中 3 例宫旁淋巴结转移,1 例髂血管旁淋巴结转移,1 例腹主动脉旁淋巴结转移。无微小淋巴结转移组 32 例,术后病理及随访 6~12 个月均未发现淋巴结转移;存在微小淋巴结转移组 14 例,包括术后病理发现及随访出现淋巴结转移患者。

两组间 FIGO 分期、病理分级及年龄构成差异无统计学意义(P 均 >0.05 ,表 1)。存在微小淋巴结转移组的化疗前肿瘤最大径、BF、BV 均大于无微小淋巴结转移组(P 均 <0.05 ;表 1、2,图 1、2);化疗后肿瘤最大径、渗透性、TTP 差异无统计学意义(P 均 >0.05)。将化疗前肿瘤最大径、BF、BV 作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 BF 和化疗前肿瘤最大径是新辅助化疗后微小淋巴结转移的独立影响因素(表 3)。

表 1 两组间临床病理因素的比较

临床病理因素	FIGO 分期[例(%)]			病理分级[例(%)]			年龄 (岁)	D1 (cm)	D2 (cm)
	I b	II a	II	G1	G2	G3			
无微小淋巴结转移组($n=32$)	14(43.75)	11(34.38)	7(21.88)	13(40.63)	12(37.50)	7(21.88)	51.0 $\pm$ 5.7	3.87 $\pm$ 0.37	2.27 $\pm$ 0.51
存在微小淋巴结转移组($n=14$)	3(21.43)	4(28.57)	7(50.00)	4(28.57)	5(35.71)	5(35.71)	49.4 $\pm$ 7.8	4.24 $\pm$ 0.55	2.45 $\pm$ 0.69
t 值	—			—			0.41	2.49	1.13
P 值	0.15			0.66			0.68	0.02	0.26

注: D1: 化疗前肿瘤最大径; D2: 化疗后肿瘤最大径

表 2 两组间灌注参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	BF[ml/(100ml·min)]	BV(ml/L)	TTP(s)	渗透性[ml/(100 ml·min)]
无微小淋巴结转移组	54.47 $\pm$ 14.06	55.68 $\pm$ 17.31	16.79 $\pm$ 3.57	75.74 $\pm$ 24.54
存在微小淋巴结转移组	72.25 $\pm$ 10.71	62.35 $\pm$ 13.15	17.34 $\pm$ 2.75	81.78 $\pm$ 30.14
t 值	4.53	2.21	1.69	1.54
P 值	<0.01	0.03	0.10	0.13

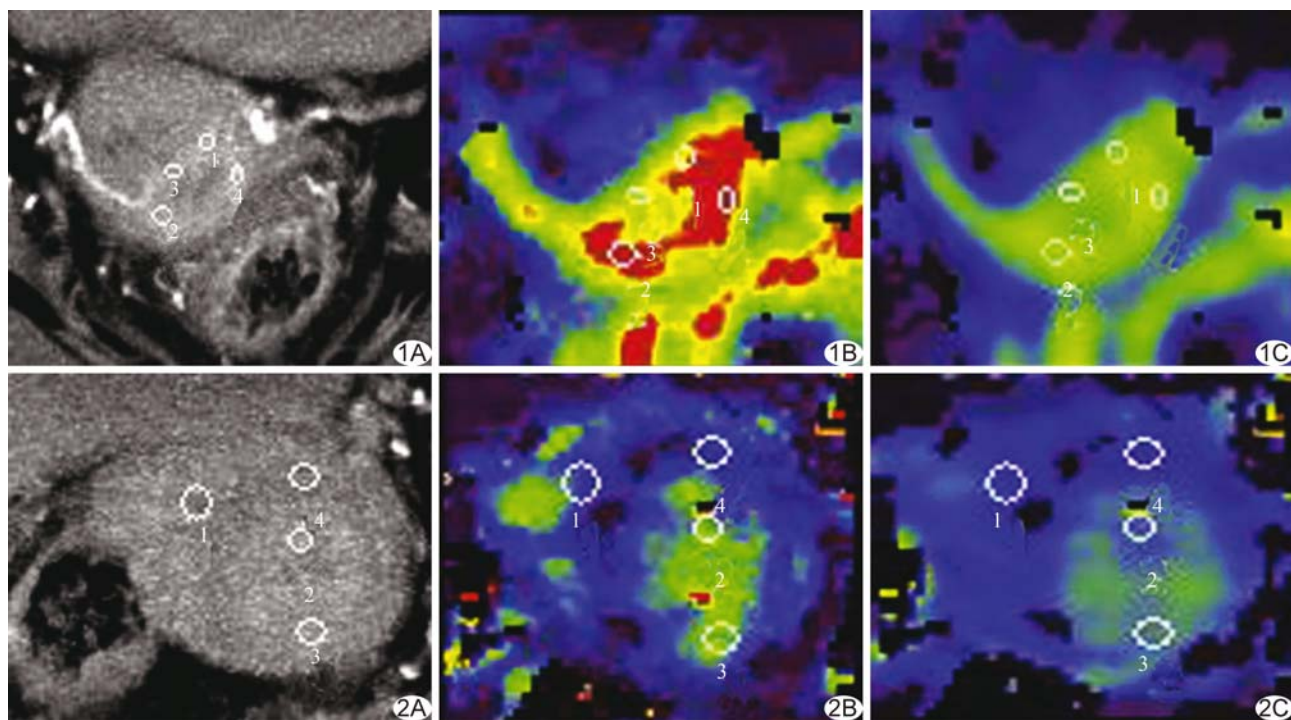


图 1 存在微小淋巴结转移组 化疗后 CT 扫描(A)及同层面 BF(B)、BV 伪彩图(C) 红色、黄绿色代表高灌注区,蓝色和紫色代表低灌注区

图 2 无微小淋巴结转移组 化疗后 CT 扫描(A)及同层面 BF(B)、BV 伪彩图(C) 红色、黄绿色代表高灌注区,蓝色和紫色代表低灌注区

表 3 影响宫颈鳞癌新辅助化疗后微小淋巴结转移因素的 Logistic 回归分析

影响因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	优势比	OR 的 95%CI	
						下限	上限
化疗前肿瘤最大径	-0.06	0.03	5.91	0.03	0.94	0.89	0.99
BF	1.29	0.49	7.08	0.01	3.66	1.41	9.51
BV	-0.01	0.02	0.19	0.66	0.99	0.95	1.03

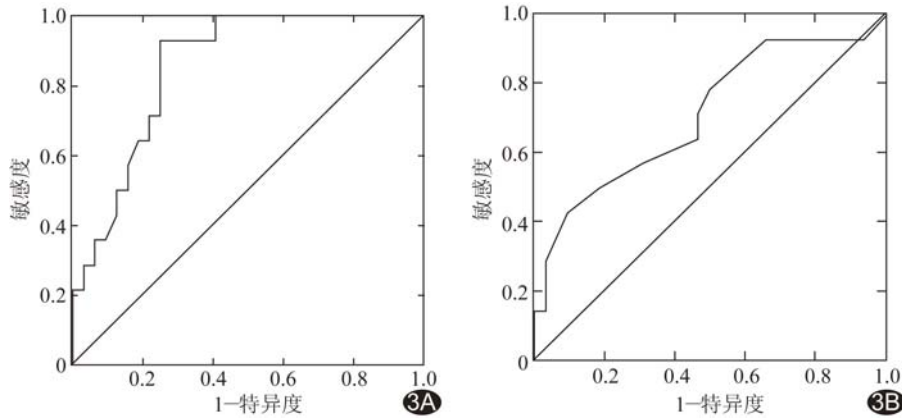


图 3 BF(A)、化疗前肿瘤最大径(B)预测宫颈鳞癌新辅助化疗后微小淋巴结转移的 ROC 曲线

ROC 曲线显示 BF[AUC=0.86, $P<0.001$, 95% CI(0.75, 0.96)]较化疗前肿瘤最大径[AUC=0.70, $P=0.02$, 95% CI(0.54, 0.88)]预测宫颈鳞癌新辅助化疗后是否存在微小淋巴结转移更具价值(图 3)。BF、化疗前肿瘤最大径分别以 59.85 ml/(100 ml·min)、3.75 cm 为阈值,预测化疗后存在微小淋巴结转移的敏感度、特异度、准确率分别为 100%(14/14)、87.50%(28/32)、91.31%(42/46)和 78.57%(11/14)、81.25%(26/32)、80.43%(37/46)。

3 讨论

肿瘤血管生成是肿瘤的侵袭性和转移潜力的重要影响因素,同时也与化疗疗效密切相关^[8]。减少淋巴结转移概率和/或缩小淋巴结转移灶是宫颈癌新辅助化疗的目的之一^[9-10]。CT 灌注成像可提供定性和定量血流动力学信息,能够准确反应肿瘤的血管生成状况^[6-7]。由于宫颈癌淋巴结转移与肿瘤血管生成密切相关^[11],因此,利用 CT 灌注成像预测宫颈鳞癌新辅助化疗后是否存在微小淋巴结转移具有理论依据和临床意义。

目前普遍认为新辅助化疗可有效控制和减少宫颈癌淋巴结转移^[12-13],但也有学者研究^[14-15]发现,与其他治疗方法相比,新辅助化疗并不能明显改善患者的生存率和复发率。对于上述情况,笔者认为有两种可

能:①新辅助化疗仅能缩小淋巴结转移灶的体积和减少数量,并不能降低淋巴结转移的出现概率^[16];②新辅助化疗存在“掩盖作用”^[17],即新辅助化疗会缩小转移淋巴结的体积,造成一些微小病灶难以被常规手术、病理检查发现,导致部分有淋巴结转移的患者免于术后放化疗,从而降低了整体预后。同时, LNM 也是影响预后的重要因素^[18]。总之,对于化疗后短轴直径 <10 mm 的淋巴结转移及 LNM 仅通过临床及传统影像方法难以

做出客观评价进而影响预后,也是学术界对于宫颈癌新辅助化疗存在争议的重要原因之一。故本研究将术后病理未发现淋巴结转移,但短期内出现淋巴结转移的样本视为存在未检出的小淋巴结转移灶或 LNM,亦纳入存在微小淋巴结转移组。

本研究结果显示,化疗前最大径越大的肿瘤,化疗后存在微小淋巴结转移的可能性越高。研究^[19-20]表明宫颈癌最大径与淋巴结转移密切相关。BF、BV 取决于肿瘤内血管数量、管径和开放程度,血流速度越快、血容量越高,提示更多新生的功能血管开放和更快的氧气、营养成分交换^[6-7]。因此, BF、BV 增大,反映肿瘤目前处于更为活跃的代谢状态,其出现转移的概率增加。本研究结果显示,化疗后肿瘤血运状况的改变较肿瘤径线的变化更能反映肿瘤目前的病理学状态,且对微小淋巴结的转移具有更高的预测价值。当 $BF>59.85$ ml/(100ml·min)时,肿瘤存在微小淋巴结转移和/或 LNM 的可能性较大,对于这部分患者,术中应行更仔细、系统、广泛地进行淋巴结清扫,术后病理有必要行免疫组化检查。对于未发现淋巴结阳性的患者,建议缩短复查间隔(建议 3 个月)以及早发现可能的转移或复发。由于本研究样本小,结果能否成为术后辅助放疗的依据尚待进一步研究。

CT 灌注成像的辐射剂量依旧是目前关注的焦点。Ringelstein 等^[21]研究发现管电压对 CT 灌注扫描的辐射剂量有显著影响,100 kV 较 120 kV 辐射剂量下降约 40%,但图像质量下降不明显。另外,当灌注扫描层厚 >5 mm 时,图像的空间分辨率和信噪比间能够得到良好的平衡^[22]。

综上所述,本研究采用管电压 100 kV,扫描层厚为 7.2 mm,在降低剂量的同时可保证图像质量,扫描中利用 CARE Dose4D 技术调节管电流,使 CT 灌注扫描剂量控制在可接受水平[平均 DLP 为 (257.24 ± 51.37) mGy·cm]。本研究显示 CT 灌注成像可良好地反应宫颈鳞癌新辅助化疗后的病理状况,对预测微小淋巴结转移展现出了良好的应用前景,但本研究为小样本试验,结果的准确率仍需大样本证实。

[参考文献]

- [1] Mabuchi Y, Yahata T, Kobayashi A, et al. Clinicopathologic factors of cervical adenocarcinoma stages I B to II B. *Int J Gynecol Cancer*, 2015,25(9):1677-1682.
- [2] Kyung MS, Kim HB, Seoung JY, et al. Tumor size and lymph node status determined by imaging are reliable factors for predicting advanced cervical cancer prognosis. *Oncol Lett*, 2015,9(5):2218-2224.
- [3] Cibula D, Zikan M, Slama J, et al. Risk of micrometastases in non-sentinel pelvic lymph nodes in cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2016,143(1):83-86.
- [4] Bourgioti C, Chatoupis K, Mouloupoulos, et al. Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer. *World J Radiol*, 2016,8(4):342-354.
- [5] Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, et al. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: What the radiologist needs to know. *Radiology*, 2013,266(3):717-740.
- [6] Kim SH, Kamaya A, Willmann JK. CT perfusion of the liver: Principles and applications in oncology. *Radiology*, 2014,272(2):322-344.
- [7] Garcia-Figueiras R, Goh VJ, Padhani AR, et al. CT perfusion in oncologic imaging: A useful tool? *AJR Am J Roentgenol*, 2013,200(1):8-19.
- [8] Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, et al. Antiangiogenic therapy in oncology: Current status and future directions. *Lancet*, 2016,388(10043):518-529.
- [9] Osman M. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of locally advanced cervix cancer: A systematic review. *Oncol Rev*, 2014,8(2):250.
- [10] 董霞,王刚.局部晚期宫颈癌新辅助化疗影响因素研究进展. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012,6(15):4412-4415.
- [11] Sun H, Tang F, Zhou S, et al. Association between vascular endothelial growth factor expression and lymph node metastasis in cervical cancer: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016,42(10):1310-1316.
- [12] He D, Duan C, Chen J, et al. The safety and efficacy of the preoperative neoadjuvant chemotherapy for patients with cervical cancer: A systematic review and meta analysis. *Int J Clin Exp Med*, 2015,8(9):14693-14700.
- [13] Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage I B1 to II A cervical cancer: An international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 2013,39(2):115-124.
- [14] Lee DW, Lee KH, Lee JW, et al. Is neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery more effective than radiation therapy for stage II B cervical cancer? *Int J Gynecol Cancer*, 2013,23(7):1303-1310.
- [15] Lee J, Kim TH, Kim GE, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery has no therapeutic advantages over concurrent chemoradiotherapy in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage I B—II B cervical cancer. *J Gynecol Oncol*, 2016,27(5):e52.
- [16] Guo L, Liu X, Wang L, et al. Outcome of international Federation of gynecology and obstetrics stage II B cervical cancer from 2003 to 2012: An evaluation of treatments and prognosis: A retrospective study. *Int J Gynecol Cancer*, 2015,25(5):910-918.
- [17] Kim K, Kim MJ, Chung HH, et al. Inadvertent potential risk of neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer. *Med Hypotheses*, 2009,73(6):1005-1007.
- [18] Colturato LF, Signorini Filho RC, Fernandes RC, et al. Lymph node micro-metastases in initial stage cervical cancer and temporal recurrence. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016,133(1):69-75.
- [19] Horn LC, Bilek K, Fischer U, et al. A cut-off value of 2 cm in tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage I B cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2014,134(1):42-46.
- [20] Horn LC, Fischer U, Raptis G, et al. Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2007,107(2):310-315.
- [21] Ringelstein A, Lechel U, Fahrendorf DM, et al. Radiation exposure in perfusion CT of the brain. *J Comput Assist Tomogr*, 2014,38(1):25-28.
- [22] Othman AE, Afat S, Brockmann MA, et al. Radiation dose reduction in perfusion CT imaging of the brain: A review of the literature. *J Neuroradiol*, 2016,43(1):1-5.