

## · 中枢神经影像学 ·

## 多参数 MRI 在诊断脑胶质瘤中的价值及其与 Ki-67 的相关性分析

冯贵堂, 韩东明, 岳巍, 闫瑞芳, 任继鹏

**【摘要】 目的:**探讨多参数 MRI 在诊断脑胶质瘤中的价值及其与 Ki-67 的相关性。**方法:**搜集经手术病理证实的 31 例脑胶质瘤患者, 根据 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类及分级标准分为高级别组(Ⅲ ~ Ⅳ 级)18 例, 低级别组(I ~ II 级)13 例。所有患者均行颅脑 MRI 平扫、增强 MRI、DWI、多体素磁共振波谱(MRS)及扩散张量成像(DTI)检查。测量病变部位的 ADC 值、DCavg 值、FA 值、Cho/Cr 值及 Cho/NAA 值, 并进行统计学分析。**结果:**ADC 值、Cho/Cr 值、Cho/NAA 值及 Ki-67 指数在高、低级别胶质瘤中差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), DCavg 值及 FA 值差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Ki-67 与 ADC 值呈负相关( $r = -0.442, P < 0.05$ ), 与 Cho/Cr 值、Cho/NAA 值呈正相关( $r = 0.596, r = 0.448, P < 0.05$ ), 而与 DCavg 值( $r = -0.101, P = 0.589$ )及 FA 值( $r = 0.147, P = 0.429$ )无相关性。**结论:**多参数 MRI 不但有助于脑胶质瘤的术前分级诊断, 还可评估肿瘤细胞的增殖活性, 具有重要的临床应用价值。

**【关键词】** 神经胶质瘤; 磁共振成像; 多参数; Ki-67 抗原

**【中图分类号】** R739.41; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)05-0483-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.05.012

**Multi-parameter magnetic resonance imaging in the diagnosis of glioma and its correlation with Ki-67** FENG Gui-tang, HAN Dong-ming, YUE Wei, et al, Department of MRI, the first Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Henan 453100, China

**【Abstract】 Objective:** To explore the value of multi-parameter magnetic resonance imaging in the diagnosis of glioma and its correlation with Ki-67. **Methods:** 31 patients with glioma proved by surgery and pathology were analyzed retrospectively. According to the classification and grading standard of tumors of the central nervous system (CNS) (WHO 2016 version), 18 cases were rated as high-grade gliomas (Ⅲ ~ Ⅳ grade) and 13 cases were identified as low-grade gliomas (I ~ II grade). All the patients had cerebral pre-contrast MRI images (Ax T<sub>1</sub>WI/T<sub>2</sub>WI/FLAIR T<sub>2</sub>WI/DWI/Sag T<sub>1</sub>WI), enhanced-MRI images, multi-voxel MRS and DTI. Post-processing was carried out in the workstation and ADC value, DCavg value, FA value, Cho/Cr and Cho/NAA ratio of lesions were acquired. **Results:** There was statistical significant difference in ADC value, Cho/Cr ratio, Cho/NAA ratio and Ki-67 index between high-grade and low-grade gliomas ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significant difference in both DCavg value and FA value ( $P > 0.05$ ). Ki-67 index showed a negative correlation with ADC value ( $r = -0.442, P < 0.05$ ); however, Ki-67 showed a positive correlation with Cho/Cr and Cho/NAA value, respectively ( $r = 0.596$  and  $r = 0.448$ , respectively,  $P < 0.05$ ). There was no correlation between Ki-67 index and DCavg and FA value, respectively ( $r = -0.101, P = 0.589$ , and  $r = 0.147, P = 0.429$ , respectively). **Conclusion:** Multi-parameter magnetic resonance imaging can not only help to preoperatively grade glioma, but also evaluate tumor cell proliferative activity, it has more important clinical value.

**【Key words】** Glioma; Magnetic resonance imaging; Multi-parameter; Ki-67 Antigen

脑胶质瘤是中枢神经系统常见的原发性神经上皮性肿瘤<sup>[1]</sup>, 对胶质瘤进行分级诊断对选择合适的治疗方案及评估预后具有重要意义<sup>[2]</sup>。虽然组织病理学仍然是胶质瘤分级诊断的最终标准, 但是它具有以下缺点: ① 胶质瘤的内部异质性可能导致病理结果出现误差<sup>[3]</sup>; ② 诊断结果滞后, 不利于手术方案的制定。随着 MRI 技术的发展, 特别是功能 MRI 的出现, 不仅能无创、全面显示脑胶质瘤内部特点, 而且还可以从分子

及代谢水平对肿瘤进行评估<sup>[1]</sup>, 从而为肿瘤的分级诊断提供依据。本研究旨在探讨多参数 MRI 在胶质瘤中的应用价值及其与 Ki-67 的相关性。

## 材料与方法

### 1. 病例资料

搜集 2015 年 3 月—2016 年 3 月我院神经外科收治的 65 例脑胶质瘤患者。患者检查前均知情同意, 并通过医院伦理委员会批准。病例纳入标准: ① 患者检查前未进行过任何治疗; ② 患者检查后 1 周内行手术治疗, 并行病理免疫组化检查; ③ 患者能配合检查, 图像

作者单位: 453100 河南新乡医学院第一附属医院磁共振室

作者简介: 冯贵堂(1987—), 男, 河南南阳人, 硕士, 住院医师, 主要从事体部疾病的 CT 和 MRI 诊断工作。

质量达到诊断要求。病例排除标准:①检查前行相关治疗者;②未在本院手术,无病理结果者;③不能配合检查,图像质量达不到诊断要求者。最终入组患者31例,其中男20例,女11例。根据2016年WHO中枢神经系统肿瘤病理分类及分级标准<sup>[4]</sup>进行分组,其中高级别组(Ⅲ级10例、Ⅳ级8例)18例,低级别组(Ⅰ级2例、Ⅱ级11例)13例,31例患者年龄为4~64岁,其中高级别组平均年龄为(45.22±14.11)岁,低级别组平均年龄为(45.07±14.10)岁,两组间年龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 2. 检查方法

MRI检查采用GE Signa HDx 3.0T磁共振扫描仪,8通道头颈联合线圈,患者取仰卧位,31例患者均行颅脑MRI平扫(Ax T<sub>1</sub>WI/T<sub>2</sub>WI/T<sub>2</sub>FLAIR/DWI、Sag T<sub>1</sub>WI)、MRI增强、扩散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)、多体素磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy,MRS)检查,其中MRS在MRI增强扫描后进行。MRI平扫序列包括Ax T<sub>2</sub>propller (TR 7000 ms)、AxT<sub>1</sub> FLAIR (TR 3000 ms,频率方向A/P)、Ax T<sub>2</sub> FLAIR (TR 9000 ms,频率方向A/P)、Ax DWI (TR 5000 ms,频率方向R/L)、Sag T<sub>1</sub> FLAIR (TR 3000 ms,频率方向S/Z),平扫序列的共同扫描参数:视野24 cm×24 cm,层厚5 mm,层间隔1.5 mm。增强扫描序列扫描参数:Ax/Sag/Cor T<sub>1</sub>增强扫描序列,视野24 cm×24 cm,层厚5 mm,层间隔1.5 mm,TR 1750 ms;多体素MRS,TE 144 ms,TR 1000 ms,视野24 cm×24 cm,体素层厚10 mm,频率方向A/P;DTI扫描参数,TE为最小值,TR 9000 ms,视野24 cm×24 cm,层厚5 mm,层间距1.5 mm,b值取0、1000 s/mm<sup>2</sup>,弥散方向为15。

## 3. 病理学(免疫组化)检查

将切除的肿瘤标本进行组织脱水、石蜡包埋切片,行HE染色,Ki-67指数定义为阳性表达的肿瘤细胞数/总肿瘤细胞数目×100%,采用鼠Ki-67单克隆抗体对组织片段进行染色,然后采用10个视野并放大400倍进行计算。

## 4. 图像后处理

将MRI平扫、增强MRI、多体素MRS及DTI原始数据传入GE AW VolumeShare2(AW4.4)后处理工作站,由1位具有13年神经影像诊断经验的医师使用Functool软件进行图像后处理,自动生成表观扩散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)图、指数表观扩散系数(exponential apparent diffusion coefficient,eADC)、平均扩散系数(average diffusion coefficient,DCavg)图及各向异性分数(fractional anisotropy,FA)图,参照MRI平扫及DWI等、高信号区域,避开

坏死、囊变、出血、钙化区域,手动勾画兴趣区(region of interest,ROI),面积28~38 mm<sup>2</sup>,每层测量3个兴趣区,连续测量3层以减少误差,取其平均值为最终值。MRS图谱进行阈值及频率改变,生成稳定的谱线图,然后在肿瘤强化区域或实性区域选定3个体素,计算Cho/Cr值、Cho/NAA值,并取其平均值。

## 5. 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行统计学分析,服从正态分布及方差齐性的计量资料以均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用独立样本 $t$ 检验进行组间比较;不服从正态分布的数据用中位数M(P25,P75)表示,采用独立样本非参数检验(Mann-Whitney U检验)进行组间比较,采用Spearman秩相关进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

高、低级别脑胶质瘤(图1、2)Cho/Cr值、DCavg值及Ki-67指数不符从正态分布,采用中位数M(P25,P75)表示(表1)。高、低级别组FA值、ADC值及Cho/NAA值服从正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示(表2)。Ki-67与Cho/Cr值、DCavg值、FA值、ADC值及Cho/NAA值之间的相关性分析采用Spearman秩相关(表3)。ADC值、Cho/Cr值、Cho/NAA值及Ki-67指数在高、低级别胶质瘤中差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),而DCavg值及FA值差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Ki-67与ADC值呈负相关( $r = -0.442, P = 0.013$ ),而与DCavg无相关性( $r = -0.101, P = 0.589$ ),Ki-67与Cho/Cr值、Cho/NAA值呈正相关( $r = 0.596, r = 0.448; P = 0.000, P = 0.01$ ),而与FA值无相关性( $r = 0.147, P = 0.429$ )。

表1 高、低级别组DCavg值、Cho/Cr值及Ki-67指数比较

参数	低级别组	高级别组	Z值	P值
DCavg值 ( $\times 10^{-9}$ mm <sup>2</sup> /s)	1.31 (1.18,1.47)	1.45 (1.24,1.62)	-1.442	0.149
Cho/Cr值	1.87 (1.65,2.10)	3.78 (2.84,4.45)	-4.644	0.000
Ki-67	10% (7%,15%)	20% (15%,32.5%)	-3.462	0.001

表2 高、低级别组FA值、ADC值及Cho/NAA值比较

参数	低级别组	高级别组	t值	P值
FA值	0.15±0.03	0.15±0.05	0.138	0.891
ADC值( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	1.30±0.12	0.90±0.11	9.472	0.000
Cho/NAA值	1.80±0.42	3.37±0.83	-6.876	0.000

表3 Ki-67与ADC值等指标的相关性分析

参数	ADC值	Cho/NAA	Cho/Cr	FA值*	DCavg值*
rs	-0.442	0.448	0.596	0.147	-0.101
P值	0.013	0.01	0.000	0.429	0.589

注:\*代表Ki-67与FA值及DCavg值无相关性, $P > 0.05$ 。

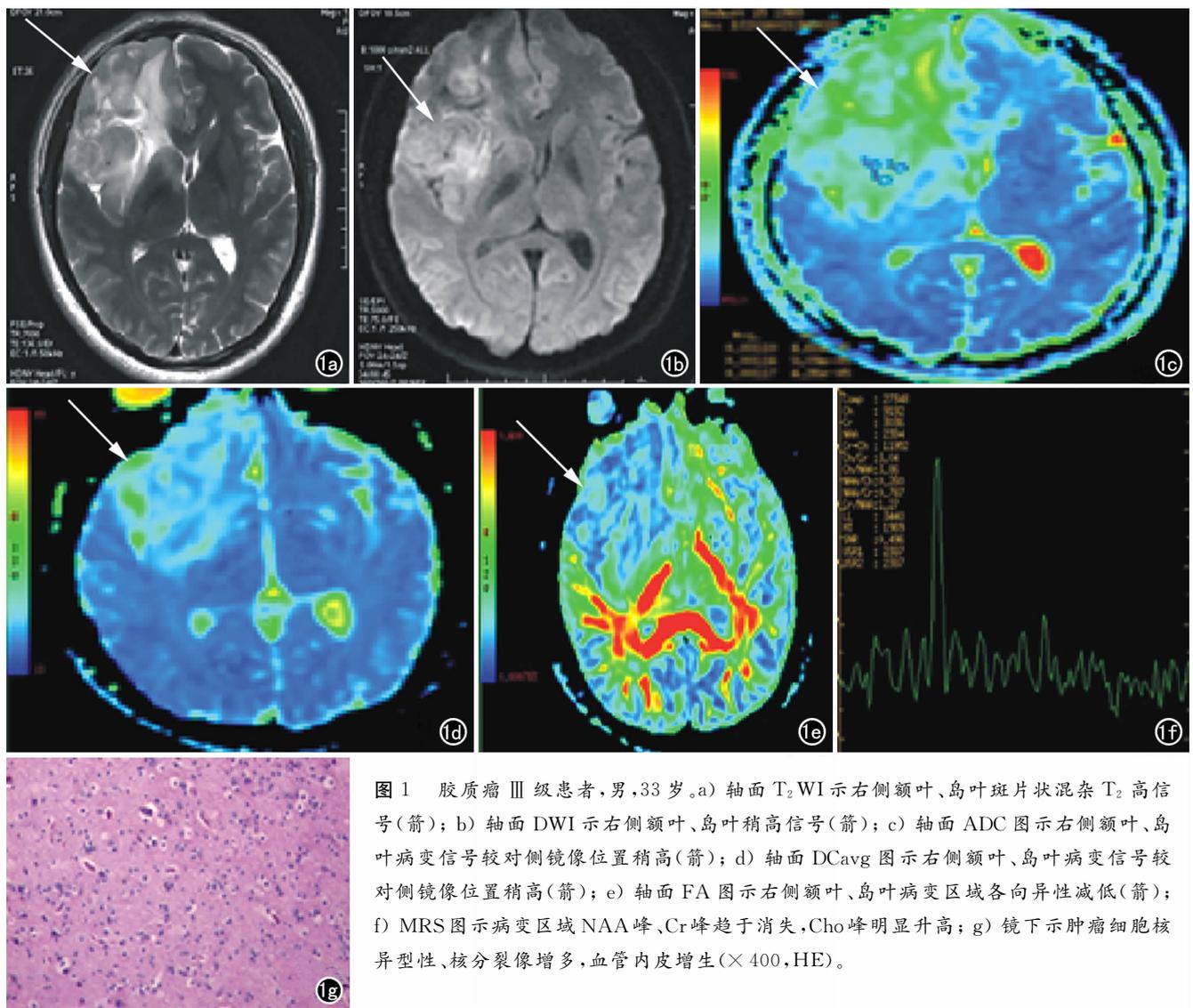


图1 胶质瘤Ⅲ级患者,男,33岁。a)轴面 $T_2$ WI示右侧额叶、岛叶斑片状混杂 $T_2$ 高信号(箭); b)轴面DWI示右侧额叶、岛叶稍高信号(箭); c)轴面ADC图示右侧额叶、岛叶病变信号较对侧镜像位置稍高(箭); d)轴面DCavg图示右侧额叶、岛叶病变信号较对侧镜像位置稍高(箭); e)轴面FA图示右侧额叶、岛叶病变区域各向异性减低(箭); f)MRS图示病变区域NAA峰、Cr峰趋于消失,Cho峰明显升高; g)镜下示肿瘤细胞核异型性、核分裂像增多,血管内皮增生( $\times 400$ , HE)。

## 讨论

胶质瘤的准确分级诊断对制定临床治疗方案以及评估预后至关重要<sup>[2]</sup>。目前临床上确诊胶质瘤主要依靠组织病理学检查。相关文献报道胶质瘤内部具有异质性特点<sup>[3]</sup>,即肿瘤内部不同区域肿瘤细胞分化程度不一致,从而导致病理检查不能全面客观地评价肿瘤的级别;而功能性MRI可以全面反映肿瘤内部的灌注、代谢、扩散等情况,为胶质瘤的分级诊断提供重要信息。

DWI是目前唯一能从微观方面反映水分子扩散运动的成像技术<sup>[5]</sup>,ADC值是反映水分子扩散能力的量化指标。相关文献报道胶质瘤实性区域ADC值与胶质瘤分级呈负相关<sup>[6]</sup>,即肿瘤级别越高,ADC值越低。本研究结果显示高级别胶质瘤的ADC值 $[(0.90 \pm 0.11) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}]$ 与低级别胶质瘤的ADC值 $[(1.30 \pm 0.12) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}]$ 差异有统计学意义( $P=0.000$ ),可能与高级别胶质瘤细胞密集有关<sup>[6]</sup>。

Gadda等<sup>[7]</sup>认为高级别胶质瘤水分子扩散受限不仅与细胞密度或体积有关,还与肿瘤组织内部的异质性以及肿瘤细胞外间隙的生化特性有关。Ignjatovic等<sup>[6]</sup>的实验同样证实高级别胶质瘤ADC值较低级别胶质瘤低。

Lin等<sup>[8]</sup>研究发现高级别胶质瘤(Ⅲ级、Ⅳ级)细胞增殖指数(Ki-67)明显高于低级别胶质瘤(Ⅰ级、Ⅱ级),在细胞增殖周期中高级别胶质瘤G2/M期分数和(S+G2)/M期分数显著高于低级别胶质瘤,差异具有统计学意义,并且此两个比值分别与Ki-67呈正相关( $r=0.494, r=0.515, P<0.05$ ),而高级别胶质瘤Ⅲ级与Ⅳ级之间的细胞增殖周期比值差异并无统计学意义。Fraser等<sup>[9]</sup>的犬科动物实验发现低级别胶质瘤(Ⅱ级)Ki-67指数中位数为2.3%(范围为0%~17.6%),显著低于高级别胶质瘤(Ⅲ级)Ki-67指数的中位数9.3%(范围为1.7%~41.0%),两者之间差异有统计学意义( $P=0.02$ )。Ki-67是细胞增殖相关核抗原,且表达在除G0期以外的所有细胞活动周期中

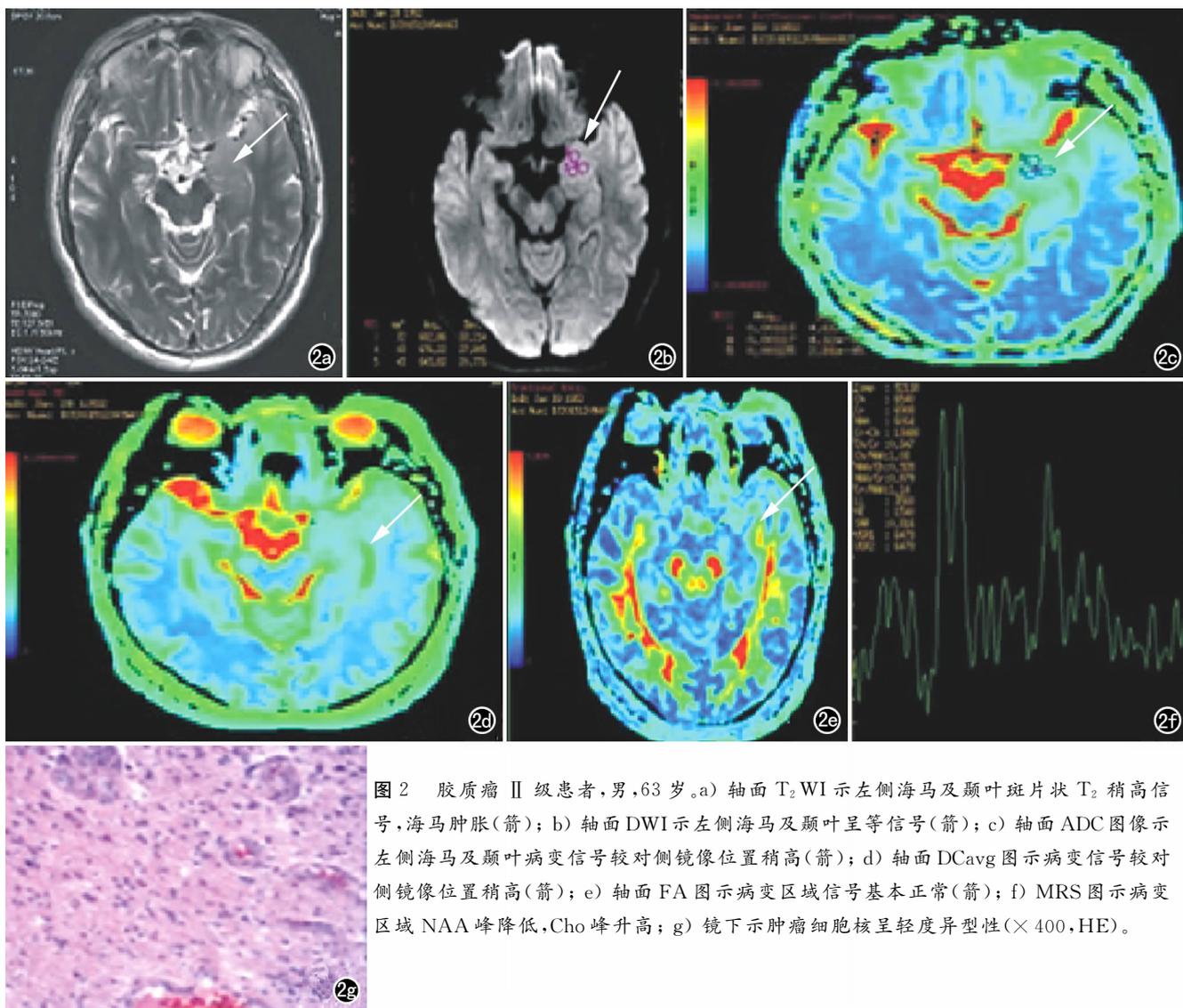


图2 胶质瘤Ⅱ级患者,男,63岁。a)轴面 $T_2$ WI示左侧海马及颞叶斑片状 $T_2$ 稍高信号,海马肿胀(箭);b)轴面DWI示左侧海马及颞叶呈等信号(箭);c)轴面ADC图显示左侧海马及颞叶病变信号较对侧镜像位置稍高(箭);d)轴面DCavg图显示病变信号较对侧镜像位置稍高(箭);e)轴面FA图显示病变区域信号基本正常(箭);f)MRS图显示病变区域NAA峰降低,Cho峰升高;g)镜下示肿瘤细胞核呈轻度异型性( $\times 400$ ,HE)。

(G1、S、G2、M期)<sup>[9]</sup>,Ki-67指数代表着肿瘤细胞分裂增殖能力。本研究发现ADC值与Ki-67呈负相关,这是因为Ki-67高表达时肿瘤细胞分裂增殖能力增强,细胞密度增高,细胞外间隙缩小,导致水分子扩散受限,从而导致ADC值降低。

MRS不仅可以无创提供重要的生化、代谢信息,而且还可评估肿瘤的恶性程度、肿瘤相关治疗反应等,并能指导临床术前立体定向穿刺活检及放疗计划的制定<sup>[10]</sup>。本研究结果显示高、低级别胶质瘤Cho/NAA、Cho/Cr值之间差异有统计学意义,并且均与Ki-67指数呈正相关。其中高级别胶质瘤Cho/NAA、Cho/Cr值均高于低级别胶质瘤,这是因为Cho峰升高代表着细胞分裂增殖能力增强及细胞膜的转换速率加快,而高级别胶质瘤细胞增殖指数明显高于低级别胶质瘤。Wang等<sup>[1]</sup>的Meta分析指出Cho/NAA值可以很好地鉴别高、低级别胶质瘤,而Cho/Cr值可能对胶质瘤的分级诊断有所帮助。Tong等<sup>[10]</sup>采用增强MRS,发现增强后0及6分钟扫描时获得的高级别胶质瘤

Cho/NAA值均高于低级别胶质瘤,差异有统计学意义( $P = 0.000$ )。Fudaba等<sup>[11]</sup>研究发现Cho/Cr值与Ki-67指数呈正相关( $r = 0.461$ , $P = 0.0103$ ),并指出肿瘤最小ADC值比率及Cho/Cr值对鉴别高、低级别胶质瘤均展现出了高度的敏感度及特异度。

DWI的成像原理是假定水分子在同质的介质中以相同的速率向各个方向扩散即各向同性扩散,但在人体组织内这样的扩散是不现实的,因为人体内含有的细胞膜、纤维组织等限制水分子运动的组织,在脑组织中白质纤维含有髓鞘,同样可以限制水分子的扩散运动,相关研究发现水分子沿着髓鞘方向的运动速率明显快于其垂直方向,即各向异性<sup>[12]</sup>,基于这样的原理,DTI技术应运而生。DTI技术目前广泛应用于脑内肿瘤,它的两个主要参数FA值及DCavg值分别代表水分子运动的方向和扩散速率。

本研究结果显示,高、低级别胶质瘤之间的FA值( $P = 0.891$ )、DCavg值( $P = 0.149$ )差异均无统计学意义,两者与Ki-67之间无相关性( $P = 0.429$ 、 $P =$

0.589)。蒋玲等<sup>[13]</sup>的研究发现FA值及FA比值在高、低级别胶质瘤中差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但在Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );DCavg值及DCavg比值在高、低级别胶质瘤中差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),DCavg值及DCavg比值与Ki-67均呈显著负相关,Ki-67与FA值不存在相关性。Fudaba等<sup>[11]</sup>研究发现Ⅱ级胶质瘤的FA值低于Ⅳ级胶质瘤,Ⅱ级胶质瘤最小及平均DCavg比值高于Ⅳ级胶质瘤( $P < 0.05$ ),并且平均DCavg比值及最大DCavg比值均与Ki-67存在负相关( $r = -0.455, r = -0.352$ ),最小DCavg比值与Ki-67存在显著负相关( $r = -0.470$ )。但Lee等<sup>[14]</sup>研究发现高、低级别胶质瘤周水肿区及肿瘤强化区FA值差异均无统计学意义。由此可见,FA值在胶质瘤分级诊断中的价值尚无定论,需要大样本研究进行验证。本研究结果显示DCavg值在高、低级别胶质瘤中差异无统计学意义,且其与Ki-67间不存在相关性,笔者分析可能与以下几个因素有关:①样本量过小;②虽然本研究数据通过测量多个兴趣区以减小误差,但没有和对侧正常脑白质进行比较,得出的数据可能存在偏差。

Ki-67指数作为代表细胞增殖能力的参数,胶质瘤Ki-67高表达时肿瘤恶性程度较高,从而导致患者生存率越低<sup>[11]</sup>。本研究结果显示Ki-67与ADC值、Cho/NAA值、Cho/Cr值之间存在相关性。因此多模态MRI具有无创评估肿瘤的增殖活性及预后的潜在应用价值。

本研究存在以下不足:①样本量过小,未绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,只测量了肿瘤实性区域的数据,未与对侧正常脑实质进行对比,测量结果可能存在偏差;②未行瘤周水肿区的对比研究;③未与手术标本进行点对点的研究分析。

综上所述,本研究结果显示ADC、Cho/NAA及Cho/Cr值可为胶质瘤的分级诊断提供依据,并可评估胶质瘤的增殖活性,多参数功能性MRI具有无创评估肿瘤的增殖活性及预后的潜在应用价值。

#### 参考文献:

[1] Wang Q, Zhang H, Zhang J, et al. The diagnostic performance of magnetic resonance spectroscopy in differentiating high-from

low-grade gliomas; a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Radiol, 2016, 26(8): 2670-2684.

- [2] Jones TL, Byrnes TJ, Yang G, et al. Brain tumor classification using the diffusion tensor image segmentation (D-SEG) technique[J]. Neuro Oncol, 2015, 17(3): 466-476.
- [3] Server A, Graff BA, Josefsen R, et al. Analysis of diffusion tensor imaging metrics for gliomas grading at 3T[J]. Eur J Radiol, 2014, 83(3): 156-165.
- [4] 苏昌亮, 李丽, 陈小伟, 等. 2016年WHO中枢神经系统肿瘤分类总结[J]. 放射学实践, 2016, 31(7): 570-579.
- [5] Beaulieu C, D'Arceuil H, Hedehus M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: theory and potential applications to child neurology[J]. Semin Pediatr Neurol, 1999, 6(2): 87-100.
- [6] Ignjatovic J, Stojanov D, Zivkovic V, et al. Apparent diffusion coefficient in the evaluation of cerebral gliomas malignancy[J]. Vojnosanit Pregl, 2015, 72(10): 870-875.
- [7] Gadda D, Mazzoni LN, Pasquini L, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients and MR spectroscopy findings in high-grade gliomas[J]. J Neuroimaging, 2017, 27(1): 128-134.
- [8] Lin YW, Tai SH, Chang CC, et al. Application of flow cytometry for evaluating clinical prognosis and histopathological grade of human glioma[J]. Neurol Res, 2016, 38(7): 625-633.
- [9] Fraser AR, Bacci B, le Chevoir MA, et al. Epidermal growth factor receptor and Ki-67 expression in canine gliomas[J]. Vet Pathol, 2016, 53(6): 1131-1137.
- [10] Tong T, Yang Z, Chen JW, et al. Dynamic <sup>1</sup>H-MRS assessment of brain tumors: a novel approach for differential diagnosis of glioma[J]. Oncotarget, 2015, 6(31): 32257-32265.
- [11] Fudaba H, Shimomura T, Abe T, et al. Comparison of multiple parameters obtained on 3T pulsed arterial spin-labeling, diffusion tensor imaging, and MRS and the Ki-67 labeling index in evaluating glioma grading[J]. AJNR, 2014, 35(11): 2091-2098.
- [12] Svolos P, Kousi E, Kapsalaki E, et al. The role of diffusion and perfusion weighted imaging in the differential diagnosis of cerebral tumors: a review and future perspectives[J]. Cancer Imaging, 2014, 14(1): 20-23.
- [13] 蒋玲, 姚振威, 冯晓源, 等. DTI定量参数对胶质瘤分级与肿瘤增殖活性的评价[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2013, 19(2): 106-110.
- [14] Lee HY, Na DG, Song IC, et al. Diffusion-tensor imaging for glioma grading at 3T magnetic resonance imaging: analysis of fractional anisotropy and mean diffusivity[J]. J Comput Assist Tomogr, 2008, 32(2): 298-303.

(收稿日期: 2016-08-29 修回日期: 2016-12-29)