

论 著

磁共振DWI评估脑胶质瘤预后及其与肿瘤细胞Ki-67表达及IDH1基因型的相关性

徐彤彤 王贝茹 赵海珊

胡春峰 马 红*

徐州医科大学附属医院放射科
(江苏 徐州 221000)

【摘要】目的 研究磁共振扩散加权成像(DWI)预测脑胶质瘤预后的价值,进一步探讨其与肿瘤细胞Ki-67表达及IDH1基因突变状态的相关性。**方法** 纳入58例胶质瘤患者,其中21例低级别胶质瘤患者、37例高级别胶质瘤患者;对高、低级别胶质瘤组不同的表观扩散系数(ADC)值进行生存分析,并找出胶质瘤的独立预后因素;进一步比较表观扩散系数(ADC)与肿瘤增殖生物标志物Ki-67表达及IDH1基因突变状态的相关性。**结果** ADC值 <1.020 的患者比ADC值 ≥ 1.020 的患者生存期短,差异有统计学意义($P<0.001$);ADC值、Ki-67表达、IDH1基因突变状态是胶质瘤的独立预后因素($P<0.05$)。ADC值与肿瘤增殖生物标志物Ki-67表达呈负相关($r=-5.00$, $P<0.01$)。**结论** DWI参数ADC值可作为胶质瘤患者的独立预后指标,有效评估胶质瘤患者预后;ADC值也有助于预测胶质瘤患者Ki-67的表达。

【关键词】 磁共振成像; 脑胶质瘤; Ki-67;
扩散加权成像; IDH1基因突变状态

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.10.002

DWI Explore the Prognosis of the Glioma and Correlation Between Its Parameter and the Expression of Ki-67 and IDH1 Gene Mutation Status in Tumor Cells

XU Tong-tong, WANG Bei-ru, ZHAO Hai-shan, HU Chun-feng, MA hong*.

Department of Medical Imaging, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the value of diffusion weighted imaging in predicting the prognosis of the glioma; and further explore the relationship of DWI parameter and expression of Ki-67 expression and IDH1 gene mutation status in glioma. **Methods** A total of 58 patients with glioma were enrolled in this study, including 21 low-grade glioma patients and 37 high-grade glioma patients. Survival analysis was performed for the high and low value of ADC groups, and independent prognostic factors for glioma was identified. The correlation between ADC and Ki-67, IDH1 gene mutation status was further compared. **Results** The overall survival of low ADC(<1.020) was significantly shorter than that of high ADC(≥ 1.020) ($P<0.001$); the ADC value, Ki-67 and IDH1 gene mutation status were independent prognostic factors of gliomas($P<0.05$). ADC value was negatively correlated with Ki-67, ($r=-5.00$, $P<0.01$). **Conclusion** ADC value of DWI parameter can be used as an independent prognostic index of glioma patients, and can effectively evaluate the prognosis of glioma patients. ADC value are helpful to predict the expression of Ki-67.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging; Glioma; Diffusion Weighted Imaging; Apparent Diffusion Coefficient; Ki-67; IDH1 gene

胶质瘤是起源于神经上皮组织的一类肿瘤,是目前最常见的原发性中枢神经系统肿瘤^[1]。WHO中枢神经系统肿瘤分类将胶质瘤分为4级,不同患者的临床结局有相当大的变化性,生存时间的范围很广^[2]。由于其不同的生物组织类型,导致其预后不同。在众多报道的生物标志物中,Ki-67表达是重要的生物行为标志物^[3]。在增殖生物标志物方面,Ki-67核抗原仅存在于增殖细胞中,这使其成为快速评估正常和异常细胞生长分数的可靠途径^[4]。异柠檬酸脱氢酶(IDH1)是人体内重要的生物酶,参与能量代谢、维生素及氨基酸合成等过程,是胶质瘤的重要的分子学特征之一^[5]。弥散加权成像(DWI)已被提出作为胶质瘤患者生存预测的候选指标^[6]。该技术反映了细胞内和细胞外间隙的含水量程度,可以用来测量肿瘤细胞的数量。表观扩散系数(ADC)由扩散加权图像计算^[7]。大多数神经胶质瘤在ADC图上呈高信号,比正常脑组织有更多的水扩散^[8]。本研究拟分析DWI对胶质瘤预后预测的意义及其与Ki-67表达及IDH1基因型的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集我院自2016年2月至2020年8月患者手术后经病理证实为胶质瘤的58例患者,随后进行回顾性分析,所有患者术后均在我院进行同步放化疗、定期随访、且具备完整的影像学资料。

纳入标准: 常规MRI平扫、增强前未做任何放化疗及手术治疗;MRI检查后一周内于我院进行肿瘤切除术,术后病理证实为胶质瘤,且均采用免疫组化方法检测Ki-67表达;术后于我院行放疗、替莫唑胺同步及辅助化疗;术后于我院定期随访。排除标准:失访;术前扫描序列不全、图像伪影等;患者死于其他不相关的原因(车祸、其他疾病等)。本研究经我院伦理委员会审核批准。

58例患者中,男性32例,女性26例;年龄8-76岁;低级别胶质瘤21例,包括WHO I级2例,WHO II级19例;高级别胶质瘤37例,包括WHO III级9例,WHO IV级28例。既往研究指出Ki-67=10%为高低表达分界点,根据不同患者肿瘤的Ki-67表达不同将其分为高、低表达组。患者一般资料见表1。

1.2 MRI检查 使用Discovery 750W, GE Healthcare, Wisconsin 3.0T 磁共振成像系统,所有患者均行横轴位T₁WI、T₂WI、FLAIR、矢状位T₁WI平扫及冠状位、矢状位及横轴位T₁增强,对比剂使用钆喷替酸葡甲胺(GD-DPTA)。增强扫描包括T₁WI轴位、冠状位和矢状位,TR/TE=2952.6ms/24ms, matrix=320×224, NEX=2, slice thickness/slice gap=6mm/1.5mm。

1.3 图像后处理 扫描完成后将所获得的原始图像传至GE Advantage Workstation 4.6后处理工作站,采用Functool软件对原始数据进行后处理,获得表观扩散系数(ADC)伪彩图。所有图像均由2名经验丰富的放射科医生勾画感兴趣区(ROI),在肿瘤实质区采用手绘法放置感兴趣区(ROI)进行定量分析,测量相应区域的ADC值,测量3次后取平均值,注意ROI选取时应尽量避开坏死、囊变、出血、钙化等区域。如图1所示。

【第一作者】徐彤彤,女,专硕研究生,主要研究方向:头颈部影像诊断。E-mail: 1436827558@qq.com

【通讯作者】马 红,女,主任医师,主要研究方向:头颈部影像诊断。E-mail: mh1happy@163.com

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0软件。计量资料的结果用($\bar{x} \pm s$)表示,比较两组数据时,先判断是否符合正态分布,如则采用独立样本t检验判断两样本之间是否存在统计学差异。以ADC值中位数为分界进行分组,单因素生存分析采用Kaplan-Meier法

绘制生存曲线,并采用Log-rank检验进行生存比较;多因素分析则采用Cox比例风险模型。采用Pearson相关分析胶质瘤肿瘤实质性部分ADC值与Ki-67表达及IDH1基因型的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

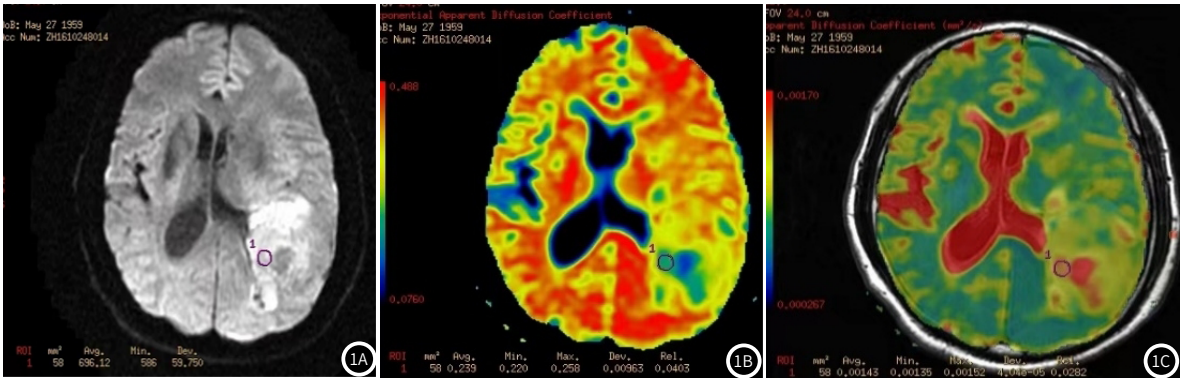


图1A-图1C 一例胶质瘤患者ROI选取与ADC值测定;男,57岁,左侧顶颞枕叶高级别胶质瘤(IV级)。分别为磁共振DWI序列,eADC图,ADC图。

2 结果

2.1 Kaplan-Meier生存曲线分析 以58例胶质瘤患者肿瘤实质区域平均ADC值的中位数分组,通过Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并采用Log-rank检验对患者生存情况进行比较, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。结果及典型病例见表2及图2。

以58例胶质瘤患者肿瘤IDH1基因突变状态为野生型、突变型分组。结果见表2及图4。

2.2 胶质瘤患者的Ki-67表达及IDH1基因突变状态临床资料分析 采用卡方检验对不同肿瘤直径、不同病理级别的胶质瘤患者的Ki-67表达及IDH1基因突变状态进行差异分析。卡方检验表明Ki-67表达及IDH1基因突变状态在肿瘤直径间的差异无统计学意义($P>0.05$),也表明Ki-67表达及IDH1基因突变状态在LGG、HGG

级别间的差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表3。

2.3 以58例胶质瘤患者肿瘤实质区域Ki-67表达>10%分组 结果及典型病例见表2及图3。

2.4 COX回归模型 将ADC值、Ki-67表达、IDH1突变状态、患者性别、年龄、肿瘤平均体积一起纳入多因素COX等比例回归模型,采用进入法(Enter法),结果显示ADC值、Ki-67表达、IDH1基因型是胶质瘤患者的独立预后因素,ADC值越小、Ki-67表达越高、IDH1基因型为野生型,死亡风险越大,结果见表4。

2.5 Pearson 相关分析结果 分析Ki-67表达、IDH1突变状态与ADC值之间的相关性,肿瘤实质区的ADC值与Ki-67呈负相关($P<0.05$),与IDH1突变状态相关性无统计学差异。结果见表5。

表1 58例胶质瘤患者资料

特征	总数(n=58)
	平均数±标准差
年龄	51.40±13.65
性别(男/女)	32/26
平均体积(cm^3)	35.60±28.47
肿瘤级别n, (%)	
I-II级	21(36.20)
III-IV级	37(63.80)

表2 胶质瘤患者预后的单因素生存分析(Log-rank法)

因素	χ^2	P值
ADC值	12.665	<0.001
Ki-67	15.652	<0.001
IDH1基因型	16.320	<0.001

注: $P<0.05$ 差异有统计学意义。

表3 不同肿瘤直径、不同病理级别胶质瘤患者Ki-67表达及IDH1基因突变型差异分析

资料	n	Ki-67		IDH1	
		χ^2	P值	χ^2	P值
肿瘤直径(cm)		0.186	0.385	1.181	0.282
≤5	43(79.6)				
>5	11(20.4)				
肿瘤分级		7.935	<0.001	6.911	0.011
LGG	21(36.2)				
HGG	37(63.8)				

注: $P<0.05$ 差异有统计学意义。

表4 胶质瘤预后的多因素生存分析

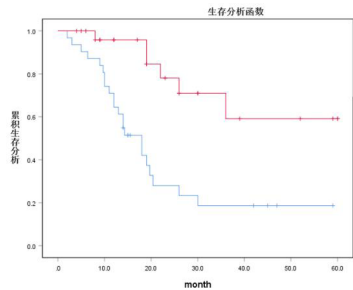
预后因素	B	Wald	P值	HR	95%CI
ADC值	-2.489	5.243	0.022	0.083	0.010-0.699
Ki-67>10%	1.990	6.279	0.012	7.318	1.543-34.712
IDH1基因型	-2.502	10.729	0.001	0.082	0.018-0.366

注: $P<0.05$ 差异有统计学意义。

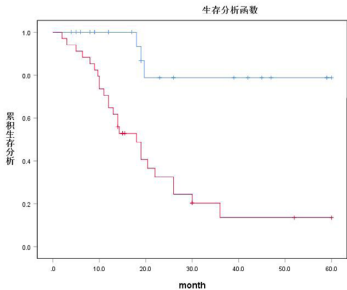
表5 ADC值与Ki-67表达之间的相关性分析

	Ki-67	IDH1基因型
ADC值	-.500**	0.216

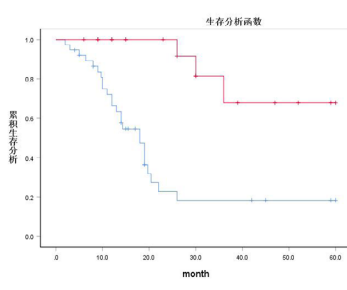
注: **.在0.01级别(双尾),相关性显著。



2



3



4

图2 Kaplan-Meier生存曲线分析; Kaplan-Meier生存曲线显示ADC值 ≤ 1.020 的患者比ADC值 > 1.020 的患者生存期短,差异有统计学意义。($P<0.001$)。

图3 Kaplan-Meier生存曲线分析; Kaplan-Meier生存曲线显示Ki-67 > 0.1 的患者比Ki-67 ≤ 0.1 的患者生存期短,差异有统计学意义。($P<0.001$)。

图4 Kaplan-Meier生存曲线分析; Kaplan-Meier生存曲线显示IDH1野生型的患者比IDH1突变型的患者生存期短,差异有统计学意义。($P<0.001$)。

3 讨 论

胶质瘤恶性程度高,具有明显的侵袭性,即使经过手术加放化疗联合的全面综合治疗方案,患者的预后仍较差^[9]。本研究共纳入的58例胶质瘤患者中至随访截止日期共有28例死亡。年龄、肿瘤的病理学分级、肿瘤分子标志物及手术的切除程度,普遍认为是影响胶质瘤患者预后的重要因素^[10]。本研究中年龄并没有成为胶质瘤患者预后的独立危险因素,与既往研究结论并不相符^[11],可能是由于本研究属于回顾性研究,对于病例的选择存在一定的偏倚以及研究的样本量有限,因此对于年龄是否与胶质瘤患者的生存期之间存在关系尚需要通过大样本量的研究区验证。同时,本研究发现肿瘤的病理学分级也不是影响胶质瘤患者预后的独立危险因素^[12]。我们分析原因可能是由于肿瘤本身的异质性或者病理学专家操作不同使得进行病理检测的部分并不是肿瘤最活跃的部分,最终导致肿瘤分级的误判。也可能是由于组织分型的不一导致患者生存期之间的差异。

近年来,MRI作为医学影像学的重要组成部分得到了迅速发展,已成为脑胶质瘤首选的影像诊断方法^[13]。DWI是通过测量病理和生理条件下水分子的交换状态来实现的^[14]。由于胶质瘤的最佳ADC测量方案有望在手术前提供生存或组织病理学信息,ADC值与胶质瘤患者生存期之间的相关性越来越受到关注。HGG细胞密度大,生长活跃,核浆比高,细胞内含水量明显要高于细胞外的空间,所以DWI信号高,ADC值相对较低^[15]。LGG细胞则相反^[16]。修订后的WHO分类是基于特定的组织学特征,如细胞性、核异型性、有丝分裂、多形性、血管增生和坏死,这一标准表明LGG比HGG有更多的正常脑细胞。因此,较低的肿瘤比例与较多的正常脑细胞相关,这就导致了较低的ADC值。在本研究中,我们对不同胶质瘤患者肿瘤的ADC值进行生存分析,找出了胶质瘤患者预后的独立危险因素。Kaplan-Meier生存曲线显示,当ADC值 ≤ 1.020 时,患者总生存期会下降,预后也较差。

Ki-67是由2条多肽链构成的非组蛋白性核内蛋白,分布于增殖细胞核内,可以有效表达细胞核增殖能力^[17]。在有丝分裂过程中,细胞呈近球形,染色体浓缩并附着在纺锤状纤维上,纺锤状纤维将每个染色体的一个副本拉到细胞的对侧^[18]。在肿瘤组织中,出现了较高的细胞数量、较密集的肿瘤、较窄的细胞间隙、增大的细胞核、较高的核质比率和新的血管生成^[19]。目前,Ki-67已成为观测细胞增殖指数的重要指标,这被认为是评估细胞增殖、肿瘤行为、治疗反应和预后信息的最可靠方法之一^[20]。既往研究^[21]表明Ki-67表达高于10%预后比低于10%的患者更差,这与我们研究结果相符。Stadlbauer^[22]等报道,7例WHOII级胶质瘤患者的平均ki-67表达显著低于13例WHOIII级胶质瘤患者的值。然而, Lee等^[23]、Kinoshita等^[24]和Server等^[25]显示高级别胶质瘤的平均Ki-67值低于低级别胶质瘤,但差异不显著。我们分析可能是由于ROI位置的变化,位于胶质瘤中心的ROI可能容易发生肿瘤坏死。

IDH是人体内重要的生物酶,主要通过催化异柠檬酸氧化脱羧生成代谢产物 α -酮戊二酸和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸^[26]。目前已知的人类基因组包含5中IDH,编码3种不同的酶产物,包括IDH1、IDH2、IDH3,主要以IDH1与人类脑胶质瘤发生、发展最为密切^[27]。IDH1基因突变在胶质瘤中的作用机制很多、也很复杂,目前比较认可的是IDH1-2-羟戊二酸致癌学说^[28]。既往研究^[29]表明WHO分级相同胶质瘤患者IDH1突变型预后比IDH1野生型更好,这与我们研究结果相符。我们分析原因可能是由于IDH1突变后导致HIF-1 α 降解,抑制了肿瘤的侵袭性行为,如肿瘤血管的生成等。Beiko等对335例胶质瘤患者研究发现相较于IDH1野生型,对IDH1突变型胶质瘤行最大范围安全切除术后患者的总生存期显著延长。

综上所述,磁共振DWI评估胶质瘤患者预后及与肿瘤Ki-67表达的相关性,有助于合理制定治疗方案。然而,本研究尚存在不足之处:本研究要求入组病例需满足MRI平扫、增强、免疫组化检测及定期随访,所选样本样本量较小。且本研究采用回顾性的研究,对病例的选择存在一定的偏倚,结果可能存在一定的偏差。因此,将来有待扩大样本量、完善及预后相关的临床资料等措施,以期更有利的说明问题。

参考文献

- [1] Li SJ, Zhou J, Zhang L, et al. The effect of miR-21 on SWO22 glioma cells and its biological mechanism[J]. JBUON, 2017, 22 (1): 468-473.
- [2] DAVIS ME. Epidemiology and Overview of gliomas[J]. Semin Oncol Nurs, 2018, 34 (5): 420-429.
- [3] ERDOGAN B, TURKMEN E, YALTA TD, et al. Importance of Ki-67 in human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer[J]. JBUON, 2015, 20 (3): 730-736.
- [4] NIELSEN LAG, BANGSØ JA, LINDAHL KH, et al. Evaluation of the proliferation marker Ki-67 in gliomas: Interobserver variability and digital quantification[J]. Diagn Pathol, 2018, 13 (1): 38.
- [5] DI NUNNO V, FRANCESCHI E, TOSONI A, et al. Clinical and molecular features of patients with gliomas harboring IDH1 non-canonical mutations: a systematic review and meta-analysis[J]. Adv Ther, 2022, 39 (1): 165-177.
- [6] GORYAWALA M, ROY B, GUPTA RK, et al. T1-weighted and T2-weighted subtraction MR Images for glioma visualization and grading[J]. J Neuroimaging, 2021, 31 (1): 124-131.
- [7] TAKAHASHI S, TAKAHASHI W, TANAKA S, et al. Radiomics analysis for glioma malignancy evaluation using diffusion kurtosis and tensor imaging[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 105 (4): 784-791.
- [8] TANBOON J, WILLIAMS EA, LOUIS DN. The diagnostic use of immunohistochemical surrogates for signature molecular genetic alterations in gliomas[J]. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 2016, 75 (1): 4-18.
- [9] KAMINSKA B, CYRANOWSKI S. Recent advances in understanding mechanisms of TGF beta signaling and its role in glioma pathogenesis[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1202 (2): 179-201.
- [10] SMITS A, JAKOLA AS. Clinical presentation, natural history, and prognosis of diffuse low-grade gliomas[J]. Neurosurg Clin N Am, 2019, 30 (1): 35-42.
- [11] 冷月爽, 王小宜, 廖伟华, 等. 影像学在胶质瘤临床研究中的应用进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2018, 43 (4): 354-359.
- [12] LV S, DAI C, LIU Y, et al. The impact of survivin on prognosis and clinicopathology of glioma patients: a systematic meta-analysis[J]. Mol Neurobiol, 2015, 51 (3): 1462-1467.
- [13] XU S, TANG L, LI X, et al. Immunotherapy for glioma: current management and future application[J]. Cancer Lett, 2020, 476 (1): 1-12.
- [14] KOLAKSHYAPATI M, ADHIKARI RB, KARLOWEE V, et al. Nonenhancing peritumoral hyperintense lesion on diffusion-weighted imaging in glioblastoma: a novel diagnostic and specific prognostic indicator[J]. J Neurosurg, 2018, 128 (1): 667-678.
- [15] CARAVAN I, CIORTEA CA, CONTIS A, et al. Diagnostic value of apparent diffusion coefficient in differentiating between high-grade gliomas and brain metastases[J]. Acta Radiol, 2018, 59 (1): 599-605.
- [16] TAFTEL MT, JOHNSON EJ, CHANDARANA H. Diffusion quantification in body imaging[J]. Top Magn Reson Imaging, 2017, 26 (6): 243-249.
- [17] 陈阿静, 勾荣彬. 脑胶质瘤患者的Ki-67与GFAP表达及病理学意义[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40 (7): 1688-1691.
- [18] LIU X, TIAN W, KOLAR B, et al. The correlation of fractional anisotropy parameters with Ki-67 index, and the clinical implication in grading of non-enhancing gliomas and neuronal-glial tumors[J]. Magn Reson Imaging, 2020, 65 (1): 129-135.
- [19] 朱莉, 耿道颖, 任广, 等. 胶质瘤最小表观扩散系数与Ki-67表达的相关性[J]. 中华医学杂志, 2015, 95 (1): 37-39.
- [20] WONG E, NAHAR N, HAU E, et al. Cut-point for Ki-67 proliferation index as a prognostic marker for glioblastoma[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2019, 15 (1): 5-9.
- [21] 肖冬玲, 唐光才, 陈光祥, 等. 脑胶质瘤扩散张量成像定量参数与肿瘤细胞Ki-67及Survivin表达的相关性[J]. 中国医学影像学杂志, 2020, 28 (12): 928-931, 933.
- [22] STADTLBAUER, ANDREAS, et al. Gliomas: histopathologic evaluation of changes in directionality and magnitude of water diffusion at diffusion-tensor MR imaging[J]. Radiology, 2006, 240 (3): 803-810.
- [23] KINOSHITA M, HASHIMOTO N, GOTO T, et al. Fractional anisotropy and tumor cell density of the tumor cores show positive correlation in diffusion tensor magnetic resonance imaging of malignant brain tumors[J]. Neuroimage, 2008, 43 (1): 29-35.
- [24] SERVER A, GRAFF BA, JOSEFSEN R, et al. Analysis of diffusion tensor imaging metrics for gliomas grading at 3 T[J]. Eur J Radiol, 2014, 83 (3): e156-165.
- [25] MALTA TM, DE SOUZA CF, SABEDOT TS, et al. Glioma CpG island methylator phenotype (G-CIMP): biological and clinical implications[J]. Neuro Oncol, 2018, 20 (5): 608-620.
- [26] PIROZZI CJ, YAN H. The implications of IDH mutations for cancer development and therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18 (10): 645-661.
- [27] HAN S, LIU Y, CAI SJ, et al. IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets[J]. Br J Cancer, 2020, 122 (11): 1580-1589.
- [28] CHOI YS, BAE S, CHANG JH, et al. Fully automated hybrid approach to predict the IDH mutation status of gliomas via deep learning and radiomics[J]. Neuro Oncol, 2021, 23 (2): 304-313.
- [29] Vallée A, Lecarpentier Y, Vallée JN. Opposed Interplay between IDH1 Mutations and the WNT/ β -Catenin Pathway: Added Information for Glioma Classification[J]. Biomedicine, 2021, 9 (6): 619.

(收稿日期: 2023-02-01)

(校对编辑: 孙晓晴)