

. 实验研究 .

脑膜瘤 Ki-67 表达与瘤周水肿的相关性

张 林 何裕超 营国龙 谢宝树 姚文益 高卫真 贾 锋 殷玉华

【摘要】目的 探讨脑膜瘤 MRI 显示瘤周水肿程度与肿瘤组织 Ki-67 表达水平的相关性。**方法** 收集 2013 年 1 月至 2016 年 1 月经手术切除及病理组织学证实的脑膜瘤标本 159 例,采用免疫组织化学染色方法检测 Ki-67 的表达;术前头颅 MRI 评估瘤周水肿程度。**结果** 159 例中,无瘤周水肿 21 例,Ⅰ度水肿 60 例,Ⅱ度水肿 29 例,Ⅲ度水肿 49 例;瘤周水肿发生率为 86.8%(138/159)。脑膜瘤组织 Ki-67 阴性表达为 108 例,弱阳性为 25 例,阳性为 11 例,强阳性为 15 例。脑膜瘤周水肿程度与肿瘤组织 Ki-67 表达水平呈正相关($r_s=0.486;P<0.001$)。**结论** 术前影像学检查评估脑膜瘤周水肿程度,可作为预测 Ki-67 的表达水平及肿瘤恶性程度的因素之一,可为临床制定合理的治疗方案及判断预后提供重要依据。

【关键词】 脑膜瘤;Ki-67;瘤周水肿;相关性

【文章编号】 1009-153X(2017)03-0168-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41

Correlativity between Ki-67 expression and peritumorous brain edema in intracranial meningiomas

ZHANG Lin¹, HE Yu-chao², YING Guo-long³, XIE Bao-shu¹, YAO Wen-yi¹, GAO Wei-zhen¹, JIA Feng¹, YIN Yu-hua¹. 1. Department of Neurosurgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China; 2. Department of Neurosurgery, The First People's Hospital of Suqian City, Suqian 223800, China; 3. Department of Neurosurgery, The First People's Hospital of Huoqiu County, Liu'an 237400, China

【Abstract】Objective To analyze the correlativity between the level of Ki-67 expression and peritumorous brain edema (PTBE) in the patients with intracranial meningiomas. **Methods** The expression of Ki-67 was detected by immunohistochemical staining in 159 specimens of the intracranial meningiomas confirmed by histopathological examination from January, 2013 to January, 2016. The degree of PTBE was evaluated by preoperative MRI in all the patients with intracranial meningiomas serving as the above-mentioned specimens. The correlativity between the level of Ki-67 expression in the tumorous tissues and PTBE was analyzed by statistical method. **Results** There was significant difference in the level of Ki-67 expression among the meningiomas tissues with different degrees of PTBE ($P<0.05$). The levels of Ki-67 expression were positively correlated with the degree of PTBE ($r_s=0.486; P<0.01$). **Conclusion** It is suggested that the degree of PTBE evaluated by preoperative MRI may be used to predict the expression of Ki-67 and the grade of malignancy of meningiomas, thus providing a significant basis for proper therapy and prognostic prediction.

【Key words】 Intracranial meningiomas; Ki-67; Expression; Peritumorous brain edema; Correlativity

瘤周水肿是脑膜瘤 MRI 常见征象之一。Ki-67 表达水平可一定程度上反映细胞的增殖活性,并与肿瘤恶性程度相关。本文探讨脑膜瘤周水肿程度与 Ki-67 表达水平的相关性,为临床制定合理的治疗方案及判断预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 1 月至 2016 年 1 月收治资料齐全、经手术和病理证实的脑膜瘤 159 例,其中男 45

例,女 114 例;年龄 6~81 岁,平均(56.9±11.6)岁;病程 3 个月至 13 年。

1.2 瘤周水肿程度判断 术前均行头颅 MRI 平扫+增强扫描, T₂WI 示瘤周高信号为瘤周水肿征象, T₁WI 增强示明显强化部分为肿瘤实质。肿瘤偏左侧 74 例,偏右侧 61 例,居中 24 例;凸面 109 例,颅底 42 例,脑室 8 例。应用 CarestreamHealth 公司的 PACS 阅片工作站沿 T₂WI 像水肿最大层面边缘绘出水肿轮廓,其最大面积 S₁,同样方法根据 T₁WI 增强像得到肿瘤最大面积 S₂,计算水肿指数 (edema index, EI) = (S₁-S₂)/S₂。根据瘤周水肿指数划分:0 度, EI ≤ 0.1, 水肿罕见;Ⅰ度, 0.1 < EI ≤ 0.5, 部分水肿;Ⅱ度, 0.5 < EI ≤ 1.0, 较大范围水肿;Ⅲ度, EI > 1.0, 广泛水肿。

1.3 Ki-67 表达检测 鼠抗人 Ki-67 单克隆抗体、抗鼠 IgG 和 SP 试剂盒均系美国 Santa Cruz 公司产品。采用 SP 法进行免疫组化染色,操作步骤按说明书进

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2017.03.014

基金项目:国家自然科学基金(81471855)

作者单位:200127 上海,上海交通大学医学院附属仁济医院神经外科(张 林、谢宝树、姚文益、高卫真、贾 锋、殷玉华);223800 江苏,宿迁市第一人民医院神经外科(何裕超);237400 安徽,六安市霍邱县第一人民医院神经外科(营国龙)

通讯作者:殷玉华, E-mail: yinyuhua@163.com

行。在高倍镜下($\times 400$)根据肿瘤切片大小,选择5个高倍视野(包括阳性细胞最高区域)由两人各计数1 000个肿瘤细胞,Ki-67染色阳性细胞占计数总细胞的百分数表示Ki-67标记指数(labeling index, LI): $LI \leq 4\%$ 为阴性(-), $4 < LI \leq 10\%$ 为弱阳性(+), $10 < LI \leq 20\%$ 为阳性(++), $LI > 20\%$ 为强阳性(+++)。

1.4 统计学处理 应用SPSS 19.0软件处理,等级资料采用Kruskal-Wallis检验;采用Spearman等级相关系数分析Ki-67表达程度与瘤周水肿程度的相关性;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑膜瘤周水肿情况 0度水肿21例,I度水肿60例,II度水肿29例,III度水肿49例;瘤周水肿发生率为86.8%(138/159)。S₁为0.56~33.52 cm²,S₂为0.69~67.18 cm²;EI最大达5.64(图1)。

2.2 Ki-67表达情况 阴性为108例,弱阳性为25例,阳性为11例,强阳性为15例(图2)。恶性程度最高标本Ki-67表达超35%,有丝分裂相丰富,伴坏死,浸润脑膜及骨质,大体标本呈扁平型,边缘不规则。

2.3 瘤周水肿与Ki-67的表达相关性 0、I、II、III度瘤周水肿脑膜瘤Ki-67表达阳性率分别为14.3%(3/21)、10.0%(3/60)、62.1%(18/29)、63.3%(31/49);0度和I度、II度和III度之间均无明显差异($P > 0.05$);II、III度明显高于0、I度($P < 0.05$)。脑膜瘤Ki-67表达水平与瘤周水肿程度呈正相关($r_s = 0.486$; $P < 0.001$)。

3 讨论

脑膜瘤是中枢神经系统常见的原发性肿瘤,常见于中老年人,女性发病率较高^[1]。脑膜瘤周水肿的发生率为37.7%~90.6%^[3]。本文为86.8%,与文献报道相符。瘤周水肿是脑膜瘤非常常见的一种继发性病理改变,可能与肿瘤位置、大小、是否挤压引流静脉、分泌状态、性激素受体表达及侵袭性等相关^[3-6]。Nakano等^[7]指出脑膜瘤的增殖活性越高,肿瘤细胞对皮层的穿透与浸润能力越强,瘤周水肿往往越明显。恶性细胞增殖活跃,导致肿瘤组织缺血缺氧,刺激细胞分泌一氧化氮和血管内皮生长因子,促进肿瘤血管生成。新生的肿瘤血管缺乏基底膜,血管壁的通透性较高,从而增加血浆渗出和肿瘤细胞浸润。血浆向肿瘤周围渗出越多,瘤周水肿就越明显。还有,增殖活性高的肿瘤生长速度极快,短时间内,对瘤周血管的压迫超出自身代偿能力。所以,术

前影像学检查评估瘤周水肿的程度,可一定程度上反映肿瘤的侵袭性及恶性程度^[8]。

文献报道的瘤周水肿评判方法有Schoenegger等^[9]方法及EI^[10]两种,前者简单直观,从MRI影像立即可以辨别水肿程度,但估算值准确度不高,意义不大;文献[10]报道的EI是将肿瘤及水肿均假设为椭球形,以公式分别计算体积,两者体积相加再除以肿瘤体积即为EI,为相对数,排除肿瘤大小干扰,具有一定说服力。但实际上,肿瘤及水肿形态均不规则(图1),无法将其简单的想象为椭球形而加以计算,所以本文根据术前头颅MRI检查应用软件简单并准确地算出肿瘤和瘤周水肿的最大截面积,计算得到EI,并分为0、I、II和III度,可靠地评估瘤周水肿程度。

Ki-67是一种核抗原,主要用于判断细胞的增殖活性指数,在许多恶性肿瘤(膀胱癌、肺癌、前列腺癌及食管癌等)中均高表达^[11]。良性脑膜瘤和恶性脑膜瘤表达水平有显著性差异,其表达水平和病理分级有很好一致性,能较好反映脑膜瘤增殖活性^[12-14]。Perry等^[15]报道脑膜瘤Ki-67增殖指数大于4.2%提示高增殖活性及高复发性。脑膜瘤Ki67阳性表达率越高,肿瘤组织分化就可能越差,恶性程度可能越高,侵袭能力越强,术后复发的可能性越高。所以,术前根据病例资料的分析,得到Ki-67估值,可以一定程度上评估肿瘤恶性程度及预后情况。

本文通过检测脑膜瘤Ki-67 LI与术前瘤周水肿程度做相关性分析,结果表明Ki-67表达水平与脑膜瘤周水肿的程度呈正相关,即脑膜瘤周水肿程度越高,提示肿瘤Ki-67表达水平越高,从而判断其恶性程度可能越高,预后可能越差。

总之,术前检查评估脑膜瘤周水肿程度,可较可靠地判断脑膜瘤Ki-67表达水平,一定程度上反映肿瘤的恶性程度,可为临床制定合理的治疗方案及判断预后提供参考。

【参考文献】

- [1] Whittle IR, Smith C, Navoo P, et al. Meningiomas [J]. Lancet, 2004, 363(9420): 1535-1543.
- [2] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(6): 803-820.
- [3] 彭龙,侯庆石. 脑膜瘤周水肿机制研究进展[J]. 中国

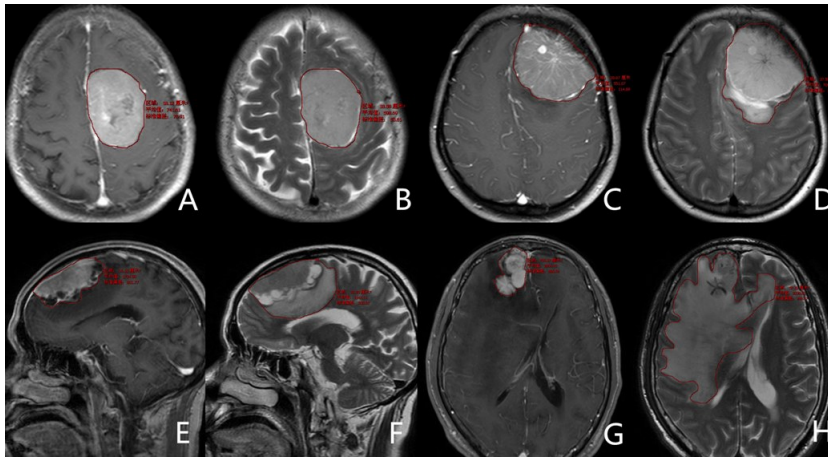


图1 脑膜瘤周水肿MRI影像计算示意图

A、B. 左顶脑膜瘤T₁WI增强和T₂WI轴位,软件标出肿瘤+水肿和肿瘤最大截面积S₁、S₂,计算水肿指数=(S₁-S₂)/S₂,≤0.1, 0度,水肿罕见;C、D. 左额脑膜瘤T₁WI增强和T₂WI轴位,0.1<I≤0.5, I度,部分水肿;E、F. 右额顶脑膜瘤T₁WI增强和T₂WI轴位,0.5<I≤1.0, II度,较大范围水肿;G、H. 右额脑膜瘤T₁WI增强和T₂WI轴位,I>1.0, III度,广泛水肿

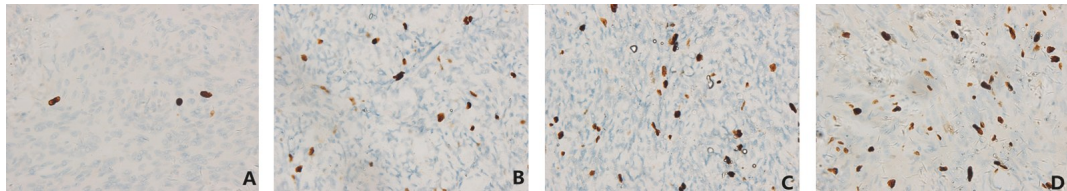


图2 脑膜瘤Ki-67免疫组化染色(×400)

A. 标记指数≤4%,定为阴性(-);B. 4<标记指数≤10%,定为弱阳性(+);C. 10<标记指数≤20%,定为阳性(++);D. 标记指数>20%,定为强阳性(+++)

临床神经外科杂志,2012,17(3):189-192.

[4] 玉米君,舒凯. 脑膜瘤周水肿的研究现状[J]. 中国临床神经外科杂志,2015,20(5):315-317.

[5] Osawa T, Tosaka M, Nagaishi M, *et al.* Factors affecting peritumoral brain edema in meningioma: special histological subtypes with prominently extensive edema [J]. *J Neurooncol*, 2013, 111(1): 49-57.

[6] 董驰,周俊林,段国兰,等. 颅内血管外皮细胞瘤周水肿与肿瘤侵袭性的关系[J]. 临床神经外科杂志, 2010, 7(1):17-20.

[7] Nakano T, Asano K, Miura H, *et al.* Meningiomas with brain edema: radiological characteristics on MRI and review of the literature [J]. *Clin Imaging*, 2002, 26(4): 243-249.

[8] Simis A, Pires De Aguiar PH, Leite CC, *et al.* Peritumoral brain edema in benign meningiomas: correlation with clinical, radiologic, and surgical factors and possible role on recurrence [J]. *Surg Neurol*, 2008, 70(5): 471-477.

[9] Schoenegger K, Oberndorfer S, Wuschitz B, *et al.* Peritumoral edema on MRI at initial diagnosis: an independent prognostic factor for glioblastoma [J]? *Eur J Neurol*, 2009, 16

(7): 874-878.

[10] Wang W, Da R, Wang M, *et al.* Expression of brain-specific angiogenesis inhibitor 1 is inversely correlated with pathological grade, angiogenesis and peritumoral brain edema in human astrocytomas [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(5): 1513-1518.

[11] Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown [J]. *J Cell Physiol*, 2000, 182(3): 311-322.

[12] Abry E, Thomassen I, Salvesen O, *et al.* The significance of Ki-67/MIB-1 labeling index in human meningiomas: a literature study [J]. *Pathol Res Pract*, 2010, 206: 810-815.

[13] Kayaselcuk F, Zorludemir S, Bal N, *et al.* The expression of survivin and Ki-67 in meningiomas: correlation with grade and clinical outcome [J]. *J Neurooncol*, 2004, 67: 209-214.

[14] 洪文瑶,刘宇清,陈明武,等. Ki-67在侵袭性脑膜瘤的表达与意义 [J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2014, 19(8): 372-374.

[15] Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, *et al.* "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications [J]. *Cancer*, 1999, 85: 2046-2056. (2016-09-03收稿,2016-09-03修回)