

# MRS 联合 Ki-67 鉴别脑转移瘤与高级别胶质瘤的作用

胡 平 邓 钢 叶立果 徐 阳 江洪祥 高 论 陈谦学

**【摘要】目的** 探讨磁共振波谱(MRS)参数联合 Ki-67 指数在鉴别脑转移瘤(BM)与原发性高级别胶质瘤(HGG)中的作用。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 8 月手术及病理证实的 30 例原发性 HGG(HGG 组)和 13 例 BM(BM 组)的临床资料。所有病人术前均行 MRS 检查,术后均行 Ki-67 检测。MRS 参数包括 N-乙酰天冬氨酸(NAA)、肌酸(Cr)、胆碱(Cho),并计算 Cho/NAA、Cho/Cr、NAA/Cr 比值。**结果** HGG 组 Ki-67 指数及 Cho/NAA 明显低于 BM 组( $P<0.05$ ),但是两组 Cho/Cr、NAA/Cr 无统计学差异( $P>0.05$ )。ROC 曲线分析鉴别 BM 与 HGG 的结果显示,Cho/NAA 曲线下面积(AUC)为 0.809( $P<0.05$ ),最佳截断值为 3.245,灵敏度为 0.615,特异度为 0.967;Ki-67 指数 AUC 为 0.774( $P<0.05$ ),最佳截断值为 0.45,灵敏度为 0.769,特异度为 0.633;Cho/NAA 联合 Ki-67 指数的 AUC 为 0.871( $P<0.05$ ),灵敏度为 0.769,特异度为 0.933。**结论** Cho/NAA 和 Ki-67 指数都有助于鉴别 BM 和原发性 HGG,但 Cho/NAA 联合 Ki-67 指数可提高鉴别能力,诊断更加准确。如果病人 Cho/NAA $\geq$ 3.245、Ki-67 指数 $\geq$ 0.45,诊断 BM 更准确。

**【关键词】** 原发性高级别胶质瘤;脑转移瘤;鉴别诊断;磁共振波谱(MRS);Ki-67  
**【文章编号】** 1009-153X(2021)03-0159-03      **【文献标志码】** A      **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 445.2

**Role of MRS parameters combined with Ki-67 index in differentiating brain metastases from primary high-grade gliomas**  
HU Ping, DENG Gang, YE Li-guo, XU Yang, JIANG Hong-xiang, GAO Lun, CHEN Qian-xue. Department of Neurosurgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430010, China

**【Abstract】Objective** To explore the role of MRS parameters combined with Ki-67 index in differentiating the brain metastases (BM) from primary high-grade glioma (HGG). **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 30 patients with primary HGG (HGG group) and 13 patients with BM (BM group) who underwent surgery from January 2018 to August 2020. All the patients received MRS examination before the operation and the MRS parameters included N-acetylaspartate (NAA), creatine (Cr), choline (Cho), and the ratios of Cho/NAA, Cho/Cr and NAA/Cr. The tissue samples were detected by pathological examination and Ki-67 immunohistochemistry. **Results** The Ki-67 index and ratio of Cho/NAA of HGG group were significantly lower than those of BM group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the ratios of Cho/Cr and NAA/Cr between the two groups ( $P>0.05$ ). ROC curve analysis showed that, for differential diagnosis of BM and HGG, the area under curve (AUC) of the ratio of Cho/NAA was 0.809 ( $P<0.05$ ), the cut-off value was 3.245, and the sensitivity and specificity were 0.615 and 0.967, respectively; the AUC of Ki-67 index was 0.774 ( $P<0.05$ ), the cut-off value was 0.45, and the sensitivity and specificity were 0.769 and 0.633, respectively; the AUC of the ratio of Cho/NAA combined with Ki-67 index was 0.871 ( $P<0.05$ ), and the sensitivity and specificity were 0.769 and 0.933, respectively. **Conclusions** Both the ratio of Cho/NAA and Ki-67 index are helpful to the differential diagnosis of BM and HGG, and the ratio Cho/NAA combined with Ki-67 index can improve the differential diagnostic power and make the diagnosis more accurate. The patients with the ratio of Cho/NAA  $\geq$ 3.245 and Ki-67 index $\geq$ 0.45 are more accurate to make the diagnosis of BM.

**【Key words】** Primary high-grade glioma; Brain metastases; MRS; Ki-67; Differential diagnosis

恶性脑肿瘤中,高级别胶质瘤(high-grade glioma, HGG; WHO 分级Ⅲ~Ⅳ级)占主要部分,其次是脑转移瘤(brain metastases, BM),但二者的鉴别诊断仍存在一定的困难<sup>[1, 2]</sup>。HGG 与 BM 来源于不同的细胞,增殖分化程度存在一定差异。Ki-67 是反映肿瘤细胞增殖的标志抗原,与肿瘤的恶性程度密切相

关<sup>[3]</sup>。氢质子磁共振波谱(proton magnetic resonance spectroscopy, <sup>1</sup>H-MRS)是一种无创的影像检查方法,通过化学位移作用对肿瘤组织的代谢物进行定量检测<sup>[4]</sup>。本文探讨<sup>1</sup>H-MRS 联合 Ki-67 在 BM 与 HGG 鉴别诊断中的价值。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 8 月手术及病理证实的 30 例 HGG(HGG 组)和 13 例 BM(BM 组)的临床资料,术前均行常规 MRI 及<sup>1</sup>H-

MRS 检查,术后均行 Ki-67 检测。HGG 组男 12 例,女 18 例;年龄 4~71 岁,平均(52.70±15.72)岁;WHO 分级Ⅲ级 7 例,Ⅳ级 23 例;肿瘤位于额叶 14 例、颞叶 12 例、顶叶 1 例、小脑 1 例、丘脑 1 例、脑干 1 例。BM 组男 9 例,女 4 例;年龄 47~59 岁,平均(53.23±4.09)岁;肺癌来源 11 例,直肠癌来源 1 例,乳腺癌来源 1 例;肿瘤位于额叶 1 例、颞叶 4 例、顶叶 6 例、小脑 2 例。两组性别、年龄无统计学差异( $P>0.05$ )。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①原发性 HGG;② BM;③ Ki-67 检测结果完整;④术前影像资料完整;⑤手术及病理结果证实为脑恶性肿瘤;⑥术前未进行放、化疗。复发性胶质母细胞瘤排除。

1.3 MRI 扫描方法 使用 GE Discovery MR750W Silent 3.0 T MRI 机器检查,包括 8 通道相控阵头颅线圈及波谱分析相关软件包。对比剂为钆喷酸葡胺,经肘静脉注射。 $T_1WI$ :采用自旋回波序列,重复时间(repetition time, TR)=2 000 ms,回波时间(echo time, TE)=17 ms,激励次数为 1,视野 230 mm×230 mm,矩阵 256×256,宽带 260 Hz/Px。 $T_2WI$ :采用快速自旋回波序列,TR/TE=3840/110 ms,激励次数为 1,视野 230 mm×230 mm,矩阵 256×256。FLAIR: TR/TE=8 500/102 ms,激励次数为 1,视野 230 mm×230 mm,矩阵 256×256,宽带 287 Hz/Px。MRS 扫描方法:应用二维多体素波谱成像,在常规序列上选择最大肿瘤层面作为定位层面,选择强化明显的瘤体区作为感兴趣区(region of interest, ROI),尽量避开囊变、坏死组织。通过点分辨序列进行扫描,参数为:TR=250 ms, TE=2.8 ms,视野 120 mm×120 mm~140 mm×140 mm,激励次数为 1 次,成像时间为 413 ms。

1.4 图像处理 将 ROI 放置于强化最均匀且显著的肿瘤瘤体区域,观察肿瘤代谢物的变化情况,通过软件计算出代谢物 N-乙酰天冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、肌酸(creatine, Cr)、胆碱(choline, Cho)等波峰下面积,并计算 Cho/NAA、Cho/Cr、NAA/Cr 比值。

1.5 免疫组织化学和 HE 染色 10%福尔马林固定肿瘤组织,石蜡包埋切片,先进行 HE 染色。Ki-67 抗原检测使用单克隆小鼠抗人 Ki-67 抗体。运用 400 倍镜选取肿瘤细胞的热点区域,随机读取每 1 000 个肿瘤细胞出现免疫反应阳性的细胞数<sup>[5,6]</sup>。此阳性细胞占肿瘤细胞总数百分比即为 Ki-67 指数。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件分析;计数资料应用 Fisher 精确概率法或 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,应用  $t$  检验或非参数检验;采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析

鉴别诊断价值; $P<0.05$  认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 Ki-67 指数与  $^1H$ -MRS 参数比较 HGG 组 Ki-67 指数及 Cho/NAA 明显低于 BM 组( $P<0.001$ ),但是两组 Cho/Cr、NAA/Cr 无统计学差异( $P>0.05$ )。见表 1。

2.2 ROC 曲线分析鉴别 BM 与 HGG 的结果 Cho/NAA 曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.809 ( $P<0.05$ ),最佳截断值为 3.245,灵敏度为 0.615,特异度为 0.967。Ki-67 指数 AUC 为 0.774 ( $P<0.05$ ),最佳截断值为 0.45,敏感度为 0.769,特异度为 0.633。Cho/NAA 联合 Ki-67 指数的 AUC 为 0.871 ( $P<0.05$ ),敏感度为 0.769,特异度为 0.933。说明 Cho/NAA 联合 Ki-67 指数鉴别诊断效能更好。

3 讨论

$^1H$ -MRS 是一种无创的研究活体组织代谢、生化变化以及化合物定量分析的方法,对术前脑内占位性病变的认识更加深入<sup>[7]</sup>。 $^1H$ -MRS 最常用的参数有:① NAA 峰,位于 2.02 ppm 处,其含量直观反映神经元的密度和活性,含量减少表示神经元丢失或机能受

表 1 两组 Ki-67 指数值与  $^1H$ -MRS 代谢物比值比较

指标	HGG 组	BM 组
Cho/NAA	2.939±0.277	3.312±0.333
Cho/Cr	4.133±1.463	3.821±1.677
NAA/Cr	2.017±0.502	1.834±0.615
Ki-67 指数	0.423±0.097	0.538±0.112

注:与 BM 组相应值比,\*  $P<0.05$ ;NAA. N-乙酰天冬氨酸;Cr. 肌酸;Cho. 胆碱

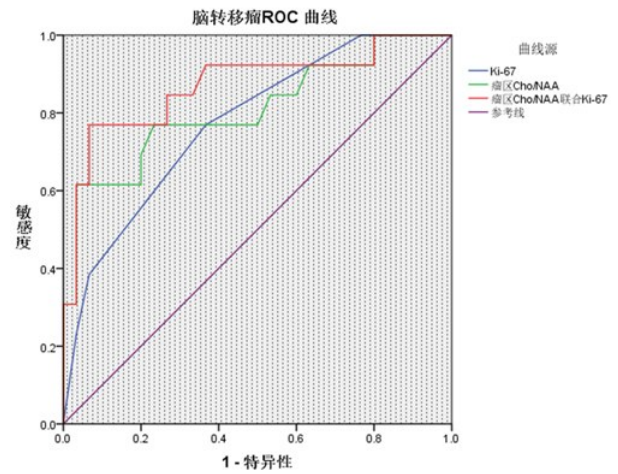


图 1 ROC 曲线分析 MRS 联合 Ki-67 鉴别脑转移瘤与高级别胶质瘤的效果

损;②Cho峰位于3.2 ppm处,在脑胶质瘤中,肿瘤细胞增殖迅速,并参与细胞膜转运增加;③Cr峰位于3.0 ppm处,在脑肿瘤中,肿瘤细胞生化代谢加快,Cr峰升高<sup>[8]</sup>。本文结果显示,<sup>1</sup>H-MRS测量瘤区Cho/NAA、NAA/Cr、Cho/Cr,其中仅Cho/NAA在HGG与BM之间有统计学意义。Caivano等<sup>[9]</sup>分析32例HGG和14例BM的MRI及MRS检查结果表明,MRS可以鉴别HGG和BM。Durmo等<sup>[10]</sup>研究认为,对于鉴别HGG及BM,NAA/Cho的敏感性为75%,特异性为84.6%。本文Cho/NAA的敏感性为61.5%,特异性为96.7%。

Ki-67为人类肿瘤细胞重要且常见增殖标志物,在间期和有丝分裂细胞中都有作用。本文结果HGG组Ki-67表现出不同程度的增殖程度,但BM的Ki-67指标显著增高,说明BM细胞增殖比原发性HGG更加活跃。因此,Ki-67可以作为BM的诊断及治疗预后的有用指标。本文结果显示Ki-67诊断BM的敏感性为76.9%,特异性为63.3%。Chen等<sup>[11]</sup>认为Ki-67强阳性脑恶性肿瘤的生存率显著低于Ki-67弱阳性病人。Ki-67对肿瘤进展和预后的影响的机制,仍不明确。但是,必须考虑Ki-67阳性可能反映肿瘤切除后细胞继续增殖的能力。

本文BM组Ki-67指数与Cho/NAA明显高于HGG组( $P<0.05$ )。ROC曲线分析结果显示,Cho/NAA鉴别BM和HGG的AUC为0.809( $P<0.05$ ),最佳截断值为3.245,灵敏度为0.615,特异度为0.967;Ki-67指数的AUC为0.774( $P<0.05$ ),最佳截断值为0.45,敏感度为0.769,特异度为0.633;Cho/NAA联合Ki-67的AUC为0.871( $P<0.05$ ),敏感度为0.769,特异度为0.933。说明Cho/NAA联合Ki-67指数鉴别诊断效能更好。

本研究尚存在有不足之处,如BM的病例数有限,因此BM病人<sup>1</sup>H-MRS代谢物比值的代表性有待进一步提高;本研究未分析肿瘤周围区域的代谢物比值;未统计其他代谢物如肌醇峰、乳酸峰,有待进一步更加细致、深入的研究。同时,对于病人的随访信息有待进一步挖掘,使研究对象的信息更加完整,结论更加准确可靠。

综上所述,MRS代谢物Cho/NAA比值、Ki-67指数可以鉴别BM和HGG,但Cho/NAA联合Ki-67指数可提高鉴别能力,使诊断更加准确。如果病人

Cho/NAA $\geq$ 3.245、Ki-67 $\geq$ 0.45,诊断BM更准确。

【参考文献】

[1] Johnson DR, Guerin JB, Giannini C, *et al.* 2016 Updates to the WHO brain tumor classification system: what the radiologist needs to know [J]. Radiographics, 2017, 37(7): 2164–2180.

[2] Boire A, Brastianos PK, Garzia L, *et al.* Brain metastasis [J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(1): 4–11.

[3] Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker [J]. Chromosoma, 2018, 127(2): 175–186.

[4] Nachimuthu DS, Baladhandapani A. Multidimensional texture characterization: on analysis for brain tumor tissues using MRS and MRI [J]. J Digit Imaging, 2014, 27(4): 496–506.

[5] Li Y, Qian Z, Xu K, *et al.* Radiomic features predict Ki-67 expression level and survival in lower grade gliomas [J]. J Neuro-oncol, 2017, 135(2): 317–324.

[6] Theresia E, Malueka RG, Pranacipta S, *et al.* Association between Ki-67 labeling index and histopathological grading of glioma in indonesian population [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(4): 1063–1068.

[7] Corbin ZA. New metabolic imaging tools in neuro-oncology [J]. Curr Opin Neurol, 2019, 32(6): 872–877.

[8] Branzoli F, Deelchand D K, Sanson M, *et al.* In vivo <sup>1</sup>H MRS detection of cystathionine in human brain tumors [J]. Magn Reson Med, 2019, 82(4): 1259–1265.

[9] Caivano R, Lotumolo A, Rabasco P, *et al.* 3 Tesla magnetic resonance spectroscopy: cerebral gliomas *vs.* metastatic brain tumors: our experience and review of the literature [J]. Int J Neurosci, 2013, 123(8): 537–543.

[10] Durmo F, Rydelius A, Cuellar BS, *et al.* Multivoxel <sup>1</sup>H-MR spectroscopy biometrics for preoperative differentiation between brain tumors [J]. Tomography, 2018, 4(4): 172–181.

[11] Chen WJ, He DS, Tang RX, *et al.* Ki-67 is a valuable prognostic factor in gliomas: evidence from a systematic review and meta-analysis [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(2): 411–420.

(2020-09-05 收稿, 2021-01-05 修回)