

直肠癌术前 ADC 值与肿瘤分化程度及 Ki-67 增殖指数的相关性

程有根 敖炜群 茅国群 包向东 杨光钊 张宏霞 魏福全

【摘要】目的 探讨直肠癌磁共振扩散加权成像(DW-MRI)表观扩散系数(ADC)值与肿瘤分化程度及 Ki-67 增殖指数的相关性。**方法** 选取经手术病理学检查证实为直肠癌的 125 例患者,术前 1 周内均行 DW-MRI 检查并测得 ADC 值,术后标本肿瘤实质部分进行组织病理学检查;比较不同肿瘤分化程度直肠癌术前 ADC 值的差异,同时计算 Ki-67 增殖指数,分析其与 ADC 值的相关性。**结果** 直肠癌术前 ADC 值为 $(0.83 \pm 0.16) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。术后组织病理学检查结果显示高分化 29 例,中分化 71 例,低分化 25 例,不同肿瘤分化程度直肠癌术前 ADC 值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Ki-67 增殖指数为 $(55.3 \pm 20.2)\%$,与直肠癌术前 ADC 值呈负相关($r = -0.19, P < 0.05$)。**结论** 直肠癌术前 ADC 值能反映肿瘤分化程度及 Ki-67 增殖指数的高低;ADC 值越低,肿瘤侵袭性越强。

【关键词】 直肠癌 表观扩散系数 肿瘤分化 Ki-67

Association of preoperative ADC value of DW-MRI with tumor differentiation and Ki-67 expression in patients with rectal cancer
CHENG Yougen, AO Weiqun, MAO Guoqun, et al. Department of Radiology, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China

【Abstract】Objective To investigate the association of apparent diffusion coefficient (ADC) of MR diffusion weighted imaging (DW-MRI) with tumor differentiation and Ki67 expression in patients with rectal cancer. **Methods** Clinical data of 125 patients with rectal cancer were retrospectively analyzed. All patients underwent MRI scan one week prior to the operations and the mean ADC value was measured. The histopathological examination with HE staining was performed and the expression of Ki-67 in tumor tissue was detected with immunohistochemistry. The association of preoperative ADC values with tumor differentiation and the expression of Ki-67 was analyzed. **Results** The mean preoperative ADC values of rectal cancer was $(0.83 \pm 0.16) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Histopathological examinations showed that the well differentiated, median differentiated and low differentiated cases were 29, 71 and 25 respectively. Preoperative ADC values were significantly associated with tumor differentiation ($P < 0.05$). The mean Ki-67 proliferation index was $(55.3 \pm 20.2)\%$. Ki-67 was negatively correlated with preoperative ADC value of rectal cancer ($r = -0.19, P < 0.05$). **Conclusion** Preoperative ADC value may reflect the degree of tumor differentiation and Ki-67 proliferation index in patients with rectal cancer. The tumor with lower ADC values would be more aggressive.

【Key words】 Rectal cancer Apparent diffusion coefficient Tumor differentiation Ki-67

结直肠癌是常见的恶性肿瘤,其中直肠癌占 30%~35%^[1]。目前主要依据直肠癌分化程度、TNM 分期、肿瘤细胞增殖指数评估预后^[2],但部分指标无法在术前进行观察,而需依赖于组织活检或外科手术标本组织病理学检查^[3]。磁共振扩散加权成像(DW-MRI)是目前唯一能无创检测活体组织内水分子扩散运动的方法,可以评估组织学特征(包括细胞和水分子)。表观扩散系数(ADC)

值是 DW-MRI 的定量指标,可能反映了特定肿瘤的免疫组织化学特征^[4],在肿瘤良恶性判断方面的应用较为广泛。Ki-67 增殖指数是一种成熟的免疫组化标志物,可用于直肠癌侵袭性及预后的评估^[5]。本研究对直肠癌术前 ADC 值与术后肿瘤分化程度及 Ki-67 增殖指数的相关性作一分析,以探讨 ADC 值预测肿瘤生物学行为及预后的价值。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2010 年 1 月至 2018 年 6 月本院收治且经手术病理学检查证实为直肠癌的患者 125 例,术前均未行新辅助放疗,术前 1 周内均行常规 MRI 检查及 DW-MRI 检查。其中男 80 例,女 45 例;年龄 38~87

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.7.2018-2898

基金项目:浙江省科技厅公益类项目(2015C33114)

作者单位:310012 杭州,浙江省立同德医院放射科(程有根、敖炜群、茅国群、杨光钊、张宏霞、魏福全),肛肠外科(包向东)

通信作者:茅国群,E-mail:390398489@qq.com

(65.01±9.88)岁;腺癌 117 例,腺癌伴部分黏液腺癌 4 例,腺癌伴局部神经内分泌癌分化 4 例;肿瘤部位为高位(距离肛门 11~15cm)28 例,中位(距离肛门 6~10cm)40 例,低位(距离肛门 1~5cm)57 例。排除完成 MRI 检查但 DW-MRI 和 ADC 图像无明确肿瘤显示者、手术病理资料不完整者。

1.2 MRI 检查 检查前嘱患者尽量排空粪便。采用德国 SIEMENS 公司生产的 3.0T Verio 超导磁共振成像仪,8 通道相控阵线圈。扫描序列:T₂WI 轴位、矢状位、冠状位及 T₁WI 轴位、DW-MRI 及 3D-VIBE 增强扫描。扫描参数:T₂WI 采用 TSE 序列非脂肪抑制技术,TR 3 900ms,TE 80ms,FOV 220mm×220mm,层厚 5mm,层距 1mm;T₁WI 采用 SE 序列,TR 400ms,TE 16ms,FOV 260mm×260mm,层厚 5mm,层距 1mm;横断位 DW-MRI 采用 EPI-stir 序列,TR 9 700ms,TE 40.3ms,b 值分别取

0、1 000s/mm²,层厚 5mm,层距 1.5mm;T₁WI 增强序列(3D-VIBE):TR 3.3ms,TE 1.3ms,FOV 260mm×260mm,层厚 3mm,层距 0mm。使用 MR 自动高压注射器,对比剂为钆喷酸葡胺注射液(Gd-DTPA,德国拜耳公司),剂量根据患者体重(0.1mmol/kg)计算,速率 2ml/s。所有患者检查完毕后 1 周内,行全直肠系膜切除术。

1.3 ADC 值测量 由同 1 位影像科医生(腹部诊断经验 12 年)在影像工作站直接调取图像测量,该医生对组织病理学检查结果并不知情。在 ADC 图上手工绘制感兴趣区(ROI),测量病变的 ADC 值。ROI 为圆形或椭圆形,面积 50~150mm²。测量时对照同层 T₂WI 图像及增强图像病灶,尽量取病灶最大层面,同时避开血管及坏死区,记录相应 ADC 值,重复测量 3 遍,取其平均值。高、中、低分化直肠癌的 ADC 值测量见图 1-3。

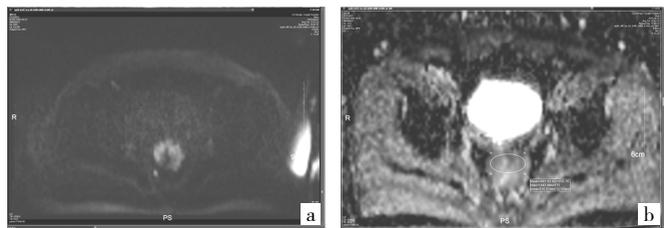


图 1 男性,45 岁。高分化直肠癌,距肛门 12cm 处直肠肿块(a:DW-MRI 图,呈高信号;b:ADC 图,ADC 值为 $0.982 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)

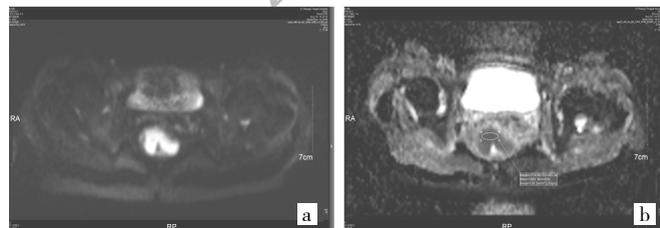


图 2 女性,53 岁。中分化直肠癌,距肛门 5cm 处直肠不规则肿块(a:DW-MRI 图,呈高信号;b:ADC 图,ADC 值为 $0.758 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)

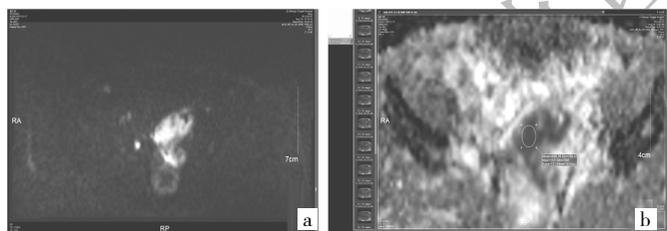


图 3 男性,60 岁。低分化直肠癌,距肛门 12cm 处直肠肿块(a:DW-MRI 图,呈高信号;b:ADC 图,ADC 值为 $0.668 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)

1.4 组织病理学检查 取手术标本肿瘤实质部分进行常规 HE 染色和免疫组化染色。Ki-67 增殖指数采用 Ki-67 标记阳性细胞百分比表示,Ki-67 阳性细胞定义为细胞核存在明显的棕色染色^[6]。从 1 000 个肿瘤细胞核中选取 10 个染色明显的区域,在 400 倍放大镜下进行检测。

1.5 统计学处理 应用 PASW 18.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同肿瘤分化程度直肠癌术前 ADC 值比较采用单因素方差分析,术前 ADC 值与 Ki-67 增殖指数的相关性分析采用 Pearson 相关。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 直肠癌术前 ADC 值与肿瘤分化程度的相关性 直肠癌术前 ADC 值为 $(0.56 \sim 1.46) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$,平均为 $(0.83 \pm 0.16) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$;术后组织病理学检查结果显示高分化 29 例,中分化 71 例,低分化 25 例。高、中、低分化直肠癌术前 ADC 值分别为 $(0.86 \pm 0.11) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、 $(0.77 \pm 0.10) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 和 $(0.65 \pm 0.04) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$,差异有统计学意义($F=9.26, P < 0.05$),箱式图见图 4。

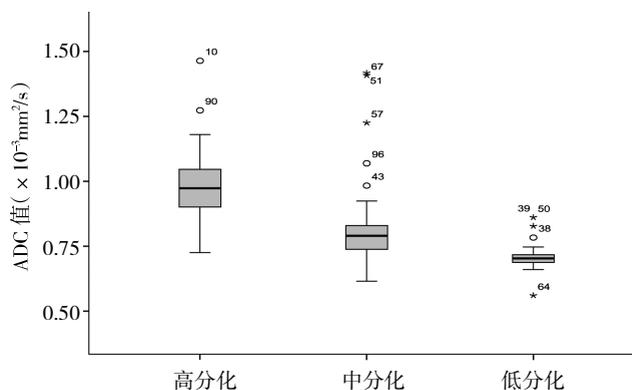


图 4 125 例不同分化程度直肠癌术前 ADC 值的箱式图

2.2 直肠癌术前 ADC 值与 Ki-67 增殖指数的相关性
术后组织病理学检查结果显示 Ki-67 增殖指数为 10%~90%，平均为 $(55.3 \pm 20.2)\%$ 。直肠癌术前 ADC 值与 Ki-67 增殖指数呈负相关 ($r = -0.19, P < 0.05$)，即 Ki-67 增殖指数越高，ADC 值越低，见图 5。

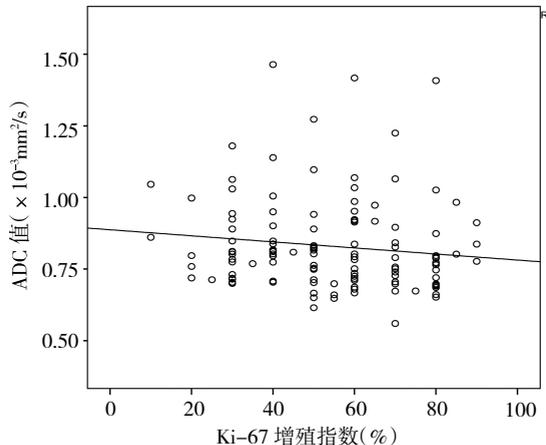


图 5 125 例直肠癌术前 ADC 值与 Ki-67 增殖指数的散点图

3 讨论

相关研究表明，MRI 扫描多种序列可以提供形态学和功能学的信息，还与肿瘤的病理评估相对应，且新的 MRI 技术可以量化与评估肿瘤生物学指标^[7]。DW-MRI 是目前唯一能检测活体组织内水分子扩散运动的无创方法，它从细胞及分子水平反映病变内部结构变化，包括细胞密度、细胞膜的完整性、坏死等，ADC 值是其定量指标^[8]。肿瘤的 ADC 值能直接反映病变区水分子弥散受限程度，间接反映肿瘤最大细胞含量区域及肿瘤细胞增殖最高的区域。直肠肿瘤细胞增殖旺盛，生长活跃，细胞代谢时结合水增多；而增殖旺盛的肿瘤细胞合成的大分子蛋白对水分子的吸附作用增强，使得细胞内外水分子活动空间相对减少，扩散运动受限^[9]。DW-MRI 有助于良恶性肿瘤的鉴别。研究表明，DW-MRI 在鉴别肠道肿瘤良恶性方面明显优于其他 MRI 序列^[9-10]。Busard 等^[11]研究发现恶性肿瘤的 ADC 值在 $(0.97 \sim 1.19) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 之间，而良性肿瘤的 ADC 值在 $(1.37 \sim 2.69) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 之间。相关文献报道的直肠癌 ADC 值不尽相同^[8, 11-12]。本组患者低分化直肠癌 ADC 值在 $(0.6 \sim 1.2) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 之间，而中高分化直肠癌 ADC 值在 $(0.78 \sim 1.46) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 之间；分析原因可能与 MRI 机器型号、场强和 b 值选取范围不同有关。李健丁等^[13]研究认为结直肠癌 DW-MRI 序列 b 值取 $1000 \text{s}/\text{mm}^2$ 时病灶显示信噪较好，本研究采纳了该观点，b 值选取了

$0, 1000 \text{s}/\text{mm}^2$ 。肿瘤分化程度是一个重要的预后因素。本研究结果显示，不同肿瘤分化程度直肠癌术前 ADC 值比较，差异有统计学意义，这与 Curvos-Semedo 等^[13]研究结果一致。但 Sun 等^[12]对 49 例直肠癌患者进行研究，结果发现 ADC 值与肿瘤分化程度无关。原因可能与纳入病例数、ROI 手工绘制方法等有关。

Curvos-Semedo 等^[13]研究表明，DW-MRI 检查可以提供直肠癌侵袭性的信息，且 ADC 值越低，肿瘤侵袭性越强；同时认为肿瘤细胞的密度是影响 ADC 值的主要因素，这可能与 ADC 值来源于水分子的扩散运动，而它又通常受微观结构、细胞密度和组织中在微环境水平上存在的其他组织学成分的影响有关。因此，ADC 值可能反映了特定肿瘤组织的侵袭性。Ki-67 是一种贯穿表达于增殖期细胞中的核内大分子蛋白质，对维持细胞增殖活性具有重要作用，其高表达是增殖活跃的重要标记，与肿瘤的发生、发展、转移和预后等有关^[14]。Ki-67 高表达提示肿瘤细胞数目增多，肿瘤细胞增殖活跃，密度增大。在临床实践中，Ki-67 增殖指数是常用于评估直肠癌侵袭性和预后的一种传统免疫组化标志物^[4]。Bae 等^[14]研究认为，ADC 值可能反映了特定肿瘤的免疫组化特征，从而更精确地预测特定肿瘤在初始治疗前的侵袭性和潜在反应。另有研究表明，ADC 值与不同病变的 Ki-67 增殖指数有较强的相关性^[15-16]。Kobayashi 等^[15]报道了 ADC 值与膀胱癌 Ki-67 增殖指数呈负相关，同时发现 ADC 值越低，肿瘤侵袭性越强。Heijmen 等^[16]研究发现，结直肠癌肝脏转移病灶 ADC 值与 Ki-67 表达水平呈高度相关。Sun 等^[12]研究发现，直肠癌 ADC 值与几个病理指标均有相关性，其中与 Ki-67 表达呈负相关。本研究结果亦显示，直肠癌术前 ADC 值与 Ki-67 增殖指数呈负相关。

综上所述，直肠癌术前 ADC 值能反映肿瘤分化程度及 Ki-67 增殖指数的高低；ADC 值越低，肿瘤侵袭性越强。直肠癌术前 ADC 值可作为一种无创的影像学生物标志物，用来评估肿瘤术前状况，以更好地指导临床个体化治疗方案的选择。但本研究也存在一定的局限性：(1) DW-MRI 检查时间与手术时间非一致性；(2) ADC 值是在影像工作站上测量的，只有圆形或椭圆形测量方法，不能任意形状描绘病灶测量，故 ROI 无法包括整个病灶；(3) 纳入病例偏少。

4 参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21332.

- [2] 孙轶群, 童彤, 信超, 等. 直肠癌弥散加权成像与病理预后因子的对照研究[J]. 肿瘤影像学, 2015, 24(2):123-128.
- [3] Curvo-Semedo L, Lambregts DM, Mass M, et al. Diffusion-weighted MRI in rectal cancer: apparent diffusion coefficient as a potential noninvasive marker of tumor aggressiveness[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 35(6):1365-1371. DOI:10.1002/jmri.23589.
- [4] Bae H, Yoshida S, Matsuoka Y, et al. Apparent diffusion coefficient value as a biomarker reflecting morphological and biological features of prostate cancer [J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(3): 555-561. DOI:10.1007/s11255-013-0557-1.
- [5] Kobayashi S, Koga F, Kajino K, et al. Apparent diffusion coefficient value reflects invasive and proliferative potential of bladder cancer[J]. J Magn Reson Imaging, 2014, 39(1):172-178. DOI:10.1002/jmri.24148.
- [6] Surov A, Gottschling S, Mawrin C, et al. Diffusion weighted imaging in meningioma: prediction of tumor grade and association with histopathological parameters[J]. Transl Oncol, 2015, 8(6): 517-523. DOI:10.1016/j.tranon.2015.11.012.
- [7] Choi SY, Chang YW, Park HJ, et al. Correlation of the apparent diffusion coefficient values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer[J]. Br J Radiol, 2012, 85(1016):e474-e479. DOI:10.1259/bjr/79381464.
- [8] Lambregts DMJ, van Heeswijk MM, Delli PA, et al. Diffusion-weighted MRI to assess response to chemoradiotherapy in rectal cancer: main interpretation pitfalls and their use for teaching[J]. Eur Radiol, 2017, 27(10):4445-4454. DOI:10.1007/s00330-017-4830-z.
- [9] Padhani AR, Liu G, Mu-Koh D, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations[J]. Neoplasia, 2009, 11(2):102-125. DOI:10.1593/neo.81328.
- [10] Jia H, Ma X, Zhao Y, et al. Meta-analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in identification of colorectal cancer[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10):17333-17342.
- [11] Busard MP, Pieters-van den Bos IC, Mijatovic V, et al. Evaluation of MR diffusion-weighted imaging in differentiating endometriosis in Itrating the bowel from colorectal carcinoma[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(6):1376-1380. DOI:10.1016/j.ejrad.2011.03.038.
- [12] Sun Y, Tong T, Cai S, et al. Apparent Diffusion Coefficient (ADC) value: a potential imaging biomarker that reflects the biological features of rectal cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(10):e109371. DOI: 10.1371/journal.pone.0109371.
- [13] 李健丁, 王建明, 侯俊琪, 等. 扩散加权成像在大肠癌中的初步应用[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2008, 14(6):581-587. DOI:10.3969/j.issn.1006-5741.2008.06.018.
- [14] Gentile V, Vicini P, Giacomelli L, et al. Detection of human papillomavirus DNA, p53 and Ki-67 expression in penile carcinomas [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2006, 19(1):209-215.
- [15] Kobayashi S, Koga F, Kajino K, et al. Apparent diffusion coefficient value reflects invasive and proliferative potential of bladder cancer[J]. J Magn Reson Imaging, 2014, 39(1):172-178. DOI:10.1002/jmri.24148.
- [16] Heijmen L, Ter Voert EEGW, Nagtegaal ID, et al. Diffusion-weighted MR imaging in liver metastases of colorectal cancer: reproducibility and biological validation[J]. Eur Radiol, 2013, 23(3):748-756. DOI:10.1007/s00330-012-2654-4.

(收稿日期:2018-11-24)

(本文编辑:陈丹)

《浙江医学》对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计学分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。应写明所用统计学分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等)。

2. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ 或 < 0.01 时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别;统计量的具体值(如 t 值, χ^2 值, F 值等)应尽可能给出具体的 P 值;当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 可信区间。

本刊编辑部