

# 体素内不相干运动扩散加权成像预测胶质瘤 Ki-67 表达水平的应用价值

王 萍<sup>1</sup>, 黄 欢<sup>2</sup>, 陈光祥<sup>1</sup>

1. 西南医科大学附属医院 放射科(泸州 646000); 2. 西南医科大学附属医院中医医院 磁共振室(泸州 646000)

**【摘要】目的** 探讨体素内不相干运动扩散加权成像(intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging, IVIM-DWI)预测脑胶质瘤 Ki-67 表达水平的应用价值。**方法** 收集术前常规磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)常规和 IVIM 扫描,并经病理证实的胶质瘤患者,分析 Ki-67 表达水平与 IVIM 参数的相关性,比较 Ki-67 高表达与低表达组瘤体及瘤周水肿 rD\*、rD、rf 值的差异。使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线比较各参数的预测效能。**结果** rD\*<sub>瘤体</sub>与 Ki-67 表达水平呈正相关( $r = 0.532, P < 0.001$ ), rD<sub>瘤体</sub>与 Ki-67 表达水平呈负相关( $r = -0.337, P = 0.019$ )。rD\*<sub>瘤体</sub>、rD<sub>瘤体</sub>、rD\*<sub>瘤周</sub>在 Ki-67 高、低表达组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),单独诊断时, rD\*<sub>瘤体</sub>、rD<sub>瘤体</sub>、rD\*<sub>瘤周</sub>的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.760、0.679、0.679,敏感度分别为 0.862、0.789、0.690,特异度分别为 0.632、0.586、0.632,三者联合的 AUC 为 0.817,敏感度、特异度分别为 0.828、0.789。**结论** IVIM-DWI 对预测胶质瘤 Ki-67 表达水平具有重要价值,多个参数联合预测效能更佳。

**【关键词】** 胶质瘤; Ki-67; 磁共振成像; 体素内不相干运动; 扩散加权成像

**【中图分类号】** R445.2; R739.41

文献标志码 A

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.05.013

## The application value of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in predicting the expression level of Ki-67 in glioma

WANG Ping<sup>1</sup>, HUANG huan<sup>2</sup>, CHEN Guangxiang<sup>1</sup>

1. Department of Radiology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University; 2. Department Of MRI, the Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University; Luzhou 646000, China

**【Abstract】Objective** To explore the value of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging (IVIM-DWI) in predicting the expression level of Ki-67 in glioma. **Methods** A total of 48 patients with glioma confirmed by pathology who underwent conventional magnetic resonance imaging (MRI) and IVIM scans were collected. The correlation between Ki-67 expression level and IVIM parameters was analyzed, and the differences in rD\*, rD, and rf between high and low Ki-67 expression groups in tumor and peritumoral edema were compared. The predictive efficacy was compared via receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** rD\* in tumor showed a positive correlation with Ki-67 expression level ( $r = 0.532, P < 0.001$ ), while rD in tumor showed a negative correlation ( $r = -0.337, P = 0.019$ ). The differences of rD\*, rD in tumor, and rD\* in peritumoral edema between high and low Ki-67 expression groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). When used for individual diagnosis, the area under the curve (AUC) for rD\*, rD in tumor, and rD\* in peritumoral edema were 0.760, 0.679, and 0.679, respectively. The sensitivities were 0.862, 0.789, and 0.690, and the specificities were 0.632, 0.586, and 0.632, respectively. When used in combination, the AUC was 0.817, and the sensitivity and specificity were 0.828 and 0.789, respectively. **Conclusion** IVIM-DWI had important value in predicting the expression level of Ki-67 in glioma, and the combination of multiple parameters had the best predictive efficacy.

**【Key words】** Glioma; Ki-67; Magnetic resonance imaging; Intravoxel incoherent motion; Diffusion weighted imaging

脑胶质瘤起源于神经胶质细胞,是成人最常见的原发性恶性脑肿瘤,约占所有颅内肿瘤的 40% ~ 50%<sup>[1]</sup>。Ki-67 是一种细胞核蛋白,在细胞周期的 G1、S、G2 和 M 期显著表达,在 G0 期不表达<sup>[2]</sup>,有助于区分增殖细胞和非增殖细胞。Ki-67 指数越高,处于增殖周期的细胞越多,肿瘤恶性程度越高,患者无进展存活率

和总存活率下降,预后越差, Ki-67 指数对胶质瘤治疗方法的选择、预后具有重要的作用<sup>[3-5]</sup>。目前检测 Ki-67 指数的方法属于有创性检查,限制了其临床应用。因此,术前非侵入性地评估胶质瘤 Ki-67 指数具有重要的临床应用价值。本文运用体素内不相干运动扩散加权成像(intravoxel incoherent motion diffusion-weighted

基金项目:四川省科技计划项目(2022YFS0616)

通信作者:陈光祥, E-mail:cgx23ly2002@163.com

引用本文:王萍,黄欢,陈光祥.体素内不相干运动扩散加权成像预测胶质瘤 Ki-67 表达水平的应用价值[J].西南医科大学学报,2024,47(5): 438-441. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.05.013.

imaging, IVIM-DWI)收集48例胶质瘤患者(19例Ki-67指数低表达型和29例Ki-67指数高表达型)的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)数据,以期探寻对Ki-67指数表达水平预测的最佳IVIM参数,为胶质瘤患者的预后和疗效评估提供一定的客观依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2019年1月至2023年6月于西南医科大学附属医院经术后病理证实确诊为胶质瘤的患者。纳入标准:①术前怀疑颅内肿瘤并经术后病理确诊为胶质瘤的患者;②术前均行常规MRI平扫/增强及IVIM扫描;③术后病理组织,获取Ki-67表达水平。排除标准:①伴有其他恶性肿瘤病史;②在MRI检查前接受过相关治疗;③增强图像中伪影干扰大。最终纳入48例患者,其中WHO II级12例,WHO III级11例,WHO IV级例25例。19例Ki-67低表达患者中,女9例、男10例,年龄15~58岁,平均(43.5±11.0)岁,29例Ki-67高表达患者中,女10例、男19例,年龄14~78岁,平均年龄(51.6±15.6)岁。本研究经西南医科大学附属医院伦理委员会批准(批号:KY2023041)。

### 1.2 检查方法

所有研究对象在术前均采用Siemens Prisma 3.0 T磁共振扫描仪和头部64通道相控阵线圈进行磁共振检查。IVIM扫描在注射造影剂前进行,IVIM扫描参数如下:TR:3 900 ms, TE:76 ms, 层厚:5.0 mm, FOV:22.0 cm×22.0 cm, 矩阵:192×192;11个b值为0、50、100、150、200、400、600、800、1 000、1 500、2 000 s/mm<sup>2</sup>。增强扫描:经肘静脉注射钆喷酸葡胺,剂量0.1 mmol/kg,注射流率1.0 mL/s。

### 1.3 图像分析

将IVIM图像导入MRstation后处理工作站,生成各参数[真扩散系数(ture diffusion coefficient, D),伪扩散系数(pseudo-diffusion coefficient, D\*)、灌注分数(perfusion fraction, f)]的伪彩图,由两名高年资放射科主治医师采用盲法在MRstation后处理工作站上参照T1WI增强图像或T2WI图像,在瘤体实质区、瘤周1 cm水肿区及对侧正常脑白质区手动绘制感兴趣区(regions of interest, ROI),避开囊变、坏死、出血等区域。在肿瘤实性成分最大层面的瘤体实质区、瘤周1 cm水肿区及对侧正常脑白质区分别放置不低于3个ROI,面积大小在30~40 mm<sup>2</sup>,取平均值。所得的参数值除以对侧正常脑白质区平均值,得到瘤体实质区、瘤周水肿区各IVIM校正参数值:相对真扩散系数(rD)值,相对伪扩散系数(rD\*)值,相对灌注分数(rf)值。

### 1.4 Ki-67阳性指数

采用免疫组化链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶联结法检测,细胞核呈现棕黄色颗粒为阳性。随机选择切片中5个视野计数1 000个细胞的染色情况,计算出阳性细胞数占总细胞数的比例,即为Ki-67阳性指数。根据Ki-67阳性指数,将患者分为Ki-67高表达组(Ki-67>10%)和低表达组(Ki-67≤10%)<sup>[6-7]</sup>。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0、GraphPad Prism 9软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间先进行正态性检验,满足正态分布采用独立样本t检验,不满足正态分布采用秩和检验;计数资料以频数(构成比)表示,组间的比较采用 $\chi^2$ 检验。并绘制rD\*<sub>瘤体</sub>、rD<sub>瘤体</sub>、rD\*<sub>瘤周</sub>、联合rD\*<sub>瘤体</sub>+rD<sub>瘤体</sub>+rD\*<sub>瘤周</sub>的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。采用Spearman相关分析IVIM各参数值与胶质瘤Ki-67表达的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

胶质瘤Ki-67高表达与低表达组患者性别比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.797, P = 0.373$ )、年龄比较差异无统计学意义( $t = -1.965, P = 0.056$ )。

### 2.2 胶质瘤Ki-67表达水平与IVIM各参数相关性分析

Ki-67表达水平与rD\*<sub>瘤体</sub>呈中度正相关,与rD<sub>瘤体</sub>呈弱负相关( $P < 0.05$ ),与rf<sub>瘤体</sub>、rD\*<sub>瘤周</sub>、rD<sub>瘤周</sub>、rf<sub>瘤周</sub>无相关性( $P > 0.05$ ),见表1。

表1 Ki-67表达水平与IVIM各参数相关性分析

	rD* <sub>瘤体</sub>	rD <sub>瘤体</sub>	rf <sub>瘤体</sub>	rD* <sub>瘤周</sub>	rD <sub>瘤周</sub>	rf <sub>瘤周</sub>
r	0.532	-0.337	0.520	0.264	0.121	-0.060
P	< 0.001	0.019	0.727	0.069	0.413	0.685

### 2.3 胶质瘤Ki-67高、低表达组IVIM各参数比较

rD\*<sub>瘤体</sub>、rD\*<sub>瘤周</sub>在Ki-67低表达组低于高表达组,rD<sub>瘤体</sub>在Ki-67低表达组高于高表达组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );rf<sub>瘤体</sub>、rD<sub>瘤周</sub>、rf<sub>瘤周</sub>在Ki-67高、低表达组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表2、图1-2。

表2 Ki-67高、低表达组IVIM各参数比较

参数	Ki-67低表达 (n=19)	Ki-67高表达 (n=29)	t/z	P
rD* <sub>瘤体</sub>	1.23 ± 0.32	1.59 ± 0.47	Z = -3.025	0.002
rD <sub>瘤体</sub>	1.60 ± 0.52	1.34 ± 0.31	Z = -2.077	0.038
rf <sub>瘤体</sub>	1.49 ± 0.56	1.52 ± 0.49	t = -0.203	0.840
rD* <sub>瘤周</sub>	1.09 ± 0.30	1.32 ± 0.37	Z = -2.077	0.038
rD <sub>瘤周</sub>	1.67 ± 0.49	1.89 ± 0.51	t = -1.518	0.136
rf <sub>瘤周</sub>	1.35 ± 0.73	1.17 ± 0.50	Z = -0.601	0.548

注:采用独立样本t检验和秩和检验,连续变量采用( $\bar{x} \pm s$ )表示。

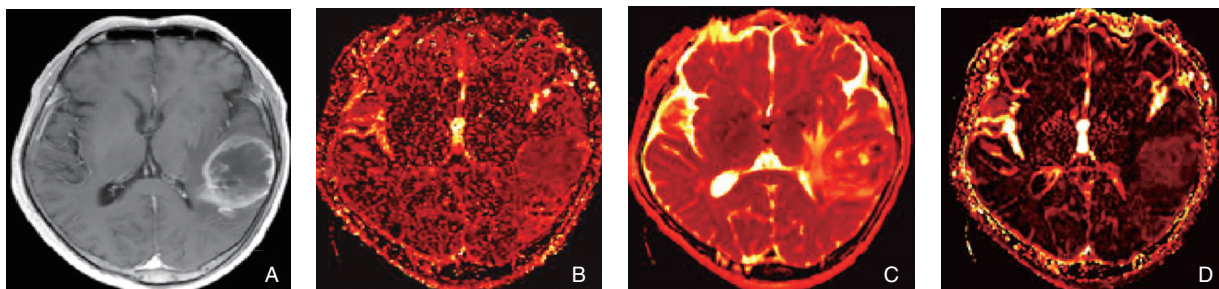


图1 Ki-67高表达胶质瘤患者的增强及IVIM图像

Figure1 Enhancement and IVIM images of glioma patient with high ki-67 expression  
注:A图:T1WI增强示病灶呈环状明显强化;B-D图:分别为D\*值、D值、f值的伪彩图

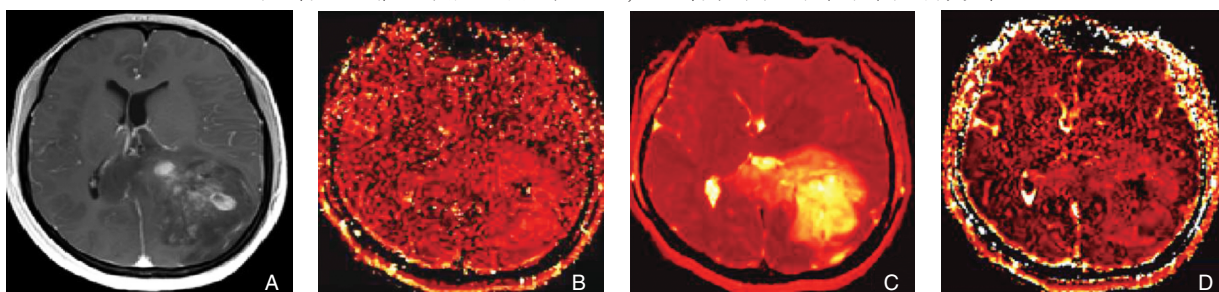


图2 Ki-67低表达胶质瘤患者的增强及IVIM图像

Figure2 Enhancement and IVIM images of glioma patient with low ki-67 expression  
注:A图:T1WI增强示病灶不均匀明显强化;B-D图:分别为D\*值、D值、f值的伪彩图

### 2.4 IVIM 参数对胶质瘤Ki-67高、低表达水平的鉴别效能

根据  $rD^*_{\text{瘤体}}$ 、 $rD_{\text{瘤体}}$ 、 $rD^*_{\text{瘤周}}$ 、联合  $rD^*_{\text{瘤体}} + rD_{\text{瘤体}} + rD^*_{\text{瘤周}}$  ROC 曲线下面积,取敏感度、特异度均最高的点作为鉴别诊断最佳临界点,并计算出对Ki-67高、低表达水平鉴别的敏感度、特异度,见表3、图3。

表3 IVIM 参数对Ki-67高、低表达水平鉴别的ROC 曲线分析  
Table 3 ROC curve analysis of IVIM parameters for identification of high and low expression levels of Ki-67

参数	截点	AUC	敏感度	特异度
$rD^*_{\text{瘤体}}$	1.263	0.760	0.862	0.632
$rD_{\text{瘤体}}$	1.288	0.679	0.789	0.586
$rD^*_{\text{瘤周}}$	1.123	0.679	0.690	0.632
联合 $rD^*_{\text{瘤体}} + rD_{\text{瘤体}} + rD^*_{\text{瘤周}}$	0.547	0.817	0.828	0.789

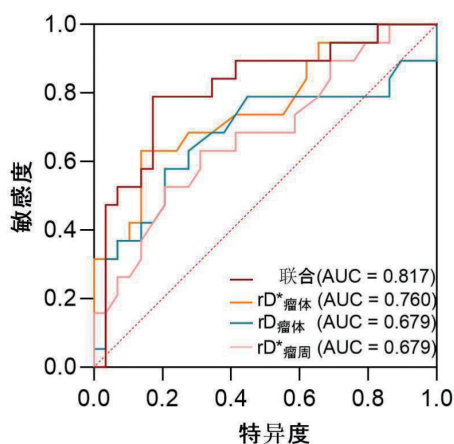


图3 IVIM 参数对Ki-67高、低表达水平鉴别的ROC 曲线  
Figure3 ROC curves for identification of high and low expression levels of Ki-67 by IVIM parameters

### 3 讨论

传统的扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)假定生物体内的水分子扩散为布朗运动引起的自由扩散,应用单指数模型获得水分子的扩散信息,而实际上生物组织内的水分子除了受自由扩散影响外,还受毛细血管中微循环灌注等多种因素的影响<sup>[8]</sup>。1986年LE等<sup>[9]</sup>首次提出基于DWI的双指数模型-IVIM-DWI,该模型采用多个b值进行成像,能同时获得组织内水分子扩散和微循环灌注信息,如D、D\*、f值,弥补了传统DWI的不足。Ki-67在细胞增殖的各期表达,而细胞静止期不表达,其指数能反映细胞的增殖活性,是肿瘤生物学行为、治疗反应和预后的可靠评价指标<sup>[3-4]</sup>。既往研究<sup>[10]</sup>表明Ki-67表达是胶质瘤患者的独立预后因素,Ki-67表达 > 10%的患者预后更差,一些国内外研究亦以10%作为Ki-67高、低表达的临界值<sup>[6-7]</sup>,因此,本研究参照此临界值将Ki-67表达分为高表达组(Ki-67 > 10%)和低表达组(Ki-67 ≤ 10%),以期探寻IVIM-DWI各参数与胶质瘤Ki-67表达水平的关系,寻找对Ki-67高、低表达预测最佳的参数。

#### 3.1 IVIM 各参数与胶质瘤Ki-67表达水平的相关性

多篇研究<sup>[11-14]</sup>认为Ki-67指数与瘤体rD值存在负相关,与rD\*、rf值存在正相关,与瘤周区域IVIM各参数不存在相关性;WANG等<sup>[15]</sup>认为Ki-67指数与瘤体rD及rf存在负相关,与rD\*不存在相关性;而LI等<sup>[16]</sup>认为Ki-67指数与IVIM各参数均无相关性,这可能是由于不同b值选择、心动周期对IVIM参数的影响较大,同

时肿瘤的异质性导致ROI的绘制与Ki-67的表达不完全一致等所导致的<sup>[11,17]</sup>。既往研究认为,当低b值时,获得的灌注信息更多,尤其是增加0~200 s/mm<sup>2</sup>范围内b值的个数会增加灌注信息的准确性,而当高b值时,获得的扩散信息更多<sup>[8]</sup>,因此本研究选用11个b值,其中5个b值≤200 s/mm<sup>2</sup>,3个b值≥1 000 s/mm<sup>2</sup>,同时兼顾了高、低b值,以期更准确地获得肿瘤的扩散信息和灌注信息。本研究得出Ki-67指数与rD\*<sub>瘤体</sub>呈中度正相关,与rD<sub>瘤体</sub>呈弱负相关,与rf<sub>瘤体</sub>无相关性,我们推测随着Ki-67指数升高,瘤体区域细胞增殖活性增强,细胞密度增加、异质性增大、细胞排列更加紧密,细胞外间隙缩小,导致水分子扩散受限明显,D值减小,因此Ki-67指数与rD<sub>瘤体</sub>呈负相关;同时肿瘤内的新生毛细血管更加丰富,导致血流微灌注增多,D\*值升高,因此Ki-67指数与rD\*<sub>瘤体</sub>呈正相关<sup>[12,18]</sup>,而虽然随着Ki-67指数升高,肿瘤内血流微灌注增多,但由于肿瘤血管多为不成熟毛细血管,导致其中有效灌注成分降低,肿瘤内血流微灌注增多与有效灌注成分降低二者作用相互抵消,rf<sub>瘤体</sub>值变化不大,因此Ki-67指数与rf<sub>瘤体</sub>相关性不明显<sup>[11]</sup>。本研究中瘤周水肿区与IVIM各参数间均无相关性,我们推测由于瘤周区域结构复杂,比例较小的瘤周肿瘤细胞的浸润和瘤周毛细血管增生,可能不足以引起IVIM参数与Ki-67指数间的明显关系改变<sup>[14]</sup>。

### 3.2 胶质瘤Ki-67高、低表达组IVIM各参数比较

卢俊等<sup>[19]</sup>研究认为低级别胶质瘤Ki-67高表达组瘤体区域D\*值明显高于低表达组,D及f值明显低于高表达组。ZHENG等<sup>[20]</sup>运用IVIM来评估肺癌患者的肿瘤增殖活性,认为瘤体区域D和D\*值在Ki-67高、低表达两组中差异有统计学意义,f值无统计学意义,我们的研究结果部分与之类似。本研究得出rD\*<sub>瘤体</sub>在Ki-67低表达组明显低于高表达组,rD<sub>瘤体</sub>在Ki-67低表达组明显高于高表达组。D反映水分子的扩散运动情况,Ki-67高表达组肿瘤细胞增殖活跃,细胞密度增高,细胞排列紧密,瘤体区域细胞外水分子扩张明显受限<sup>[21]</sup>,导致rD<sub>瘤体</sub>明显低于Ki-67低表达组;D\*反映组织细胞的灌注信息,Ki-67高表达组肿瘤细胞增殖活跃的同时肿瘤内新生血管增多,微血管密度增高,血管壁通透性增加,血流速度增快<sup>[22-23]</sup>,导致rD\*<sub>瘤体</sub>高于Ki-67低级别表达组。SUN等<sup>[6]</sup>认为MRI参数能在瘤周区域鉴别Ki-67高、低表达组,我们的研究得出相似的结果,rD\*<sub>瘤周</sub>在Ki-67高表达组明显高于低表达组,这可能是由于胶质瘤瘤周区域仍然存在肿瘤细胞的增殖和侵袭,该肿瘤细胞同样产生多种促血管生成因子,促进瘤周区域毛细血管的形成<sup>[24-25]</sup>。Ki-67高表达组肿瘤细胞增殖更活跃,向瘤周区域浸润性生长更明显,新生毛细血管形成更多,进而引起瘤周血流微灌注增加,导

致rD\*<sub>瘤周</sub>的升高。但也有研究认为D\*值受b值的个数、图像信噪比及心动周期等多种因素影响较大,在临床应用中其结果可重复性较差,还需要进一步的研究证实<sup>[12,26]</sup>。

### 3.3 IVIM参数对胶质瘤Ki-67高、低表达的预测效能

卢俊等<sup>[19]</sup>认为瘤体区域D\*对Ki-67高、低表达的预测价值最大(AUC=0.871),而ZHENG等<sup>[20]</sup>认为D对Ki-67高、低表达的预测价值最大(AUC=0.850)。在本研究中,当单独诊断时,rD\*<sub>瘤体</sub>对Ki-67指数表达水平的预测最佳,AUC为0.760,敏感度、特异度分别为0.862、0.632。本研究同时进一步联合rD\*<sub>瘤体</sub>+rD<sub>瘤体</sub>+rD\*<sub>瘤周</sub>进行诊断,其对Ki-67指数表达水平的预测最佳,AUC为0.817,敏感度、特异度分别为0.828、0.789。

### 3.4 研究不足

本研究尚有一定的局限:①样本量小;②未对Ki-67高、低表达组内再进行病理分级;③由于肿瘤的异质性,ROI的绘制不一定与组织标本中Ki-67的表达一致。④IVIM-DWI扫描的最佳b值目前尚无统一标准,各参数结果受多种因素影响较大,还需后续进一步的研究证实。

## 4 结论

IVIM-DWI对术前无创预测胶质瘤Ki-67表达水平具有重要价值,联合应用rD<sub>瘤体</sub>+rD\*<sub>瘤体</sub>+rD\*<sub>瘤周</sub>对Ki-67高、低表达水平的预测效能更佳。

## 5 参考文献

- [1] 李锐,马林. IDH基因突变与胶质瘤相关性的研究进展[J]. 中国医学影像学杂志,2020,28(2): 142-145.
- [2] WANG YT, BAI GJ, ZHANG X, *et al.* Correlation analysis of apparent diffusion coefficient value and P53 and Ki-67 expression in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Magn Reson Imaging, 2020, 68: 183-189.
- [3] FINKELMAN BS, ZHANG HN, HICKS DG, *et al.* The evolution of Ki-67 and breast carcinoma: past observations, present directions, and future considerations[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(3): 808.
- [4] JEONG H, SHIN J, JEONG JH, *et al.* Capecitabine plus temozolomide in patients with grade 3 unresectable or metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms with Ki-67 index 55%: single-arm phase II study[J]. ESMO Open, 2021, 6(3): 100119.
- [5] DAHLROT RH, BANGSØ JA, PETERSEN JK, *et al.* Prognostic role of Ki-67 in glioblastomas excluding contribution from non-neoplastic cells[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 17918.
- [6] SUN XJ, PANG PP, LOU L, *et al.* Radiomic prediction models for the level of Ki-67 and p53 in glioma[J]. J Int Med Res, 2020, 48(5): 300060520914466.
- [7] 丁治民,翟建,陈基明,等. MRI弥散张量成像各项异性分数定量评估胶质瘤Ki-67标记指数的价值[J]. 牡丹江医学院学报, 2019, 40(6): 14-17.
- [8] 李波,李欢,徐聘,等. IVIM在胶质瘤中的研究进展及临床应用[J]. 放射学实践, 2021, 36(2): 262-266.
- [9] LE BIHAN D, BRETON E, LALLEMAND D, *et al.* MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders[J]. Radiology, 1986, 161(2): 401-407.
- [10] 徐彤彤,王贝茹,赵海珊,等. 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[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(10): 5-7. (下转第451页)