

网络出版时间: 2016-1-20 10:32:27 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160120.1032.066.html>

能谱 CT 成像与 Ki-67 联合评价肾透明细胞癌核分级

郭金龙¹ 程琦¹ 许实成¹ 李传应² 赵娜¹ 赵英明¹ 曹东兴¹ 周燕¹

摘要 目的 探讨宝石 CT 能谱成像参数与 Ki-67 表达的相关性,以联合评价肾透明细胞癌的核分级。方法 回顾性分析 44 例术前采用宝石 CT 能谱扫描模式扫描,术后经病理证实为肾透明细胞癌的能谱成像特征,所有肿瘤组织病理标本切片行 Ki-67 免疫组织化学染色。病例分高、低分化组,比较两组的能谱特征参数及 Ki-67 表达指数。结果 高分化组 Ki-67 表达指数低于低分化组 ($P < 0.01$), Ki-67 表达指数与皮、髓质期各能谱参数均呈负相关。肾透明细胞癌高分化组皮髓质期 70 keV CT 值比值、碘浓度比值及能谱曲线斜率均高于低分化组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。两组肾透明细胞癌皮、髓质期水浓度比值比较,差异无统计学意义。受试者工作特征曲线(ROC)分析显示髓质期 70 keV 单能量 CT 值比值对肾透明细胞癌核分级的判定诊断价值最高,曲线下面积最大(0.870),敏感性和特异性分别为 82.8%、80%。结论

Ki-67 表达与肾透明细胞癌能谱 CT 征像有相关性,两者联合评价对肾透明细胞癌核分级的判定有重要诊断价值。

关键词 癌,肾细胞;体层摄影术,X线计算机;能谱成像;肿瘤分级;免疫组织化学,Ki-67

中图分类号 R 737.11; R 730.42; R 392.112

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)02-0292-06

肾透明细胞癌是肾癌最常见的亚型,约占肾癌的 70%^[1],近年来其发病率有逐年增加的趋势^[2]。术后免疫组织化学染色是评价其恶性程度的主要手段之一,其中免疫组化标志物 Ki-67 是判断细胞增殖的一个重要指标,广泛应用于细胞的增殖活性、肿瘤的生长方式等多种生物学行为的研究^[3]。宝石 CT 能谱扫描多参数、单能量成像,有基物质定量分析、能谱分析等功能,为疾病的诊断、鉴别提供更多定量指标和分析工具,改变了 CT 的传统诊断模式^[4]。该研究通过肾透明细胞癌能谱 CT 特征与 Ki-67 表达的相关分析,从肿瘤的能谱 CT 表现及生物学特性方面评价肾透明细胞癌核分级,为术前治疗方案的选择及预后评价提供参考。

2015-11-06 接收

基金项目:安徽省科技攻关项目(编号:1401045021)

作者单位:安徽医科大学附属省立医院¹ 影像科、² 病理科,合肥 230001

作者简介:郭金龙,男,硕士研究生;

程琦,女,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: chengqi8186@163.com

Investigation on quality of life of the rural elderly in Guangxi minority areas

Kang Min¹, Huang Zhaoquan², Shi Wuxiang², et al

(¹Dept of Basic Medicine, ²Dept of Humanity and Management Institute, Guilin Medical University, Guilin 541004)

Abstract Objective To evaluate the quality of life status of Zhuang, Yao, Miao, Dong, Mulao, Maonan, Hui, Jing minority and the Han nationality in Guangxi rural elderly. In addition, evidence-based strategies are put forward to improve the health quality of life in Guangxi minority autonomous region. **Methods** Subjects were selected by multistage sampling. The questionnaires such as "European quality of life" (EQ-5D), "Individual and household information questionnaires" were used to measure quality of life and a cross-sectional survey was conducted. **Results** The EQ-VAS average score in rural elderly of ethnic minority areas of Guangxi was (69.82 ± 10.63), EQ-5D score was (0.784 ± 0.153). The elderly's self-care ability evaluation was relatively high, satisfaction rate was 93.1%, and the evaluation of pain or discomfort was poorer, satisfaction rate was 30.1%. Among them, the Zhuang's EQ-5D scores were the highest in healthy older men, and the Hui's scores were the lowest. **Conclusion** The quality of life is different in Guangxi, which have different qualities in different minorities. The society should be paid attention on their quality of life.

Key words quality of life; rural elderly; the minority nationality; Guangxi Zhuang autonomous region

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性分析本院 2011 年 10 月 ~ 2015 年 7 月接受 CT 能谱成像检查的肾占位患者, 纳入经手术病理证实并行 Ki-67 免疫组织化学染色的 44 例肾透明细胞癌。其中男 30 例, 女 14 例; 年龄 21 ~ 78 (54.98 ± 14.91) 岁; 左肾 28 例, 右肾 16 例; 3 例局限于肾轮廓内, 41 例突出肾轮廓外。临床表现: 腰部钝痛或腰部不适 12 例, 无痛性肉眼血 10 例, 发现腹部包块 4 例, 常规体检发现或其他疾病时发现肾占位 18 例。本研究方案患者均知情同意并签字。

1.2 仪器与方法 采用宝石能谱 CT 机 (Discovery CT 750HD) 行 CT 能谱成像单能模式扫描, 扫描参数: 管电压 80 kVp 和 140 kVp 瞬时 0.5 ms 切换, 管电流 600 mAs, 扫描层厚为 5 mm, 螺距 1.375 : 1, 扫描范围从膈顶水平至 L3 椎体水平。采用高压注射器经前臂静脉注射非离子型对比剂碘佛醇 (320 mg/ml), 总剂量为 60 ~ 80 ml, 注射速度为 2.5 ~ 5.0 ml/s。扫描过程在患者平静呼吸下屏气后进行, 注药后 30 s 和 75 s 扫描获得皮质期及髓质期的能谱系列图像, 并自动重建为层厚/层间隔为 1.25 mm / 1.25 mm 的薄层图像, 传输到后处理 AW4.5 工作站。

1.3 图像后处理 利用 GSI Viewer 软件进行图像观察和处理, 应用感兴趣区 (region of interest, ROI) 技术, 分别在皮质期及髓质期肿块实性部分选取 3 个不同层面相同大小的 ROI, ROI 的形状和位置尽可能在双期中保持一致, 并避开囊变、坏死、钙化和血管等影响因素。① 测量的客观指标包括: 病灶 70 keV 单能量下 CT 值、碘浓度、水浓度及同侧正常肾皮质的 CT 值、碘浓度、水浓度, 均测量 3 次取平均值。② 能谱曲线: 得出 ROI 在 40 ~ 140 keV 范围内的能量衰减曲线, 发现随着单能量千电子伏值的升高, 单能量 CT 值会非均匀性的降低, 在低能量 40 ~ 90 keV, CT 值下降的速度快, 曲线的形状陡峭, 不同组织间的能谱曲线形态差别大, 易于区分, 故选取 40 keV 及 90 keV 计算各组的平均能谱衰减曲线斜率。能谱曲线斜率 = $(HU_{40\text{ keV}} - HU_{90\text{ keV}}) / 50$ 。③ 研究中为消除个体肾灌注差异等因素的影响, 比较病灶 70 keV 单能量 CT 值、碘基值及水基值/同侧正常肾皮质值的比值, 为了减小误差, 所选正常肾皮质 ROI 均尽量保持与病灶处于同一层面。

1.4 病理分析 所有标本经 10% 甲醛溶液固定,

石蜡包埋, 切片厚为 4 μm , HE 染色, 并根据 Fuhrman 分级将肾透明细胞癌分为 I ~ IV 级。所有病例分为高分化组 (包括核分级 I、II 级)、低分化组 (包括核分级 III、IV 级)。采用 SP 法免疫组化染色, Ki-67 以细胞核染成棕色或棕黄色为阳性结果, 选取 5 个高倍视野, 计数每 100 个肿瘤细胞中阳性细胞数所占百分比, 并取平均值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行分析, 应用两独立样本 t 检验比较皮质期肾透明细胞癌的 70 keV 单能量 CT 值比值、碘浓度比值、水浓度比值、能谱曲线斜率及 Ki-67 表达指数的差异性; ROC 曲线确定各参数的诊断价值和临界值、灵敏度、特异度。Ki-67 表达指数与能谱参数之间相关性采用 Spearman 非参数相关分析。

2 结果

2.1 病理结果 高分化组 29 例, 其中 I 级 8 例, II 级 21 例; 低分化组 15 例, 其中 III 级 12 例, IV 级 3 例。术后病理结果见图 1、2。

2.2 两组能谱参数及 Ki-67 表达指数的比较 两组肾透明细胞癌皮、髓质期 70 keV 下单能量 CT 值比值比较, 高分化组强化程度均高于低分化组 ($t = 2.27, 3.29, P < 0.05$); 皮、髓质期碘浓度比值比较, 高分化组碘含量均高于低分化组 ($t = 2.61, 2.82, P < 0.05$); 皮、髓质期两组能谱曲线斜率比较, 高分化组能谱曲线斜率均高于低分化组 ($t = 3.25, 2.72, P < 0.05$)。皮、髓质期水浓度比值比较, 差异无统计学意义 ($t = 0.54, -0.06$)。两组间 Ki-67 表达指数差异有统计学意义 ($t = -5.99, P < 0.001$)。见表 1、2, 图 1 ~ 3。

表 1 肾透明细胞癌皮质期能谱参数和 Ki-67 表达指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	高分化组	低分化组	t 值	P 值
CT 值比	0.77 ± 0.20	0.63 ± 0.21	2.27	0.029
碘浓度比	0.64 ± 0.30	0.38 ± 0.33	2.61	0.012
能谱曲线斜率	3.37 ± 1.55	1.62 ± 1.94	3.25	0.002
水浓度比	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.08	0.54	0.590
Ki-67 标记指数	5.55 ± 4.31	19.20 ± 10.80	-5.99	<0.001

表 2 肾透明细胞癌髓质期能谱参数和 Ki-67 表达指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	高分化组	低分化组	t 值	P 值
CT 值比	0.73 ± 0.15	0.57 ± 0.13	3.29	0.002
碘浓度比	0.58 ± 0.20	0.39 ± 0.21	2.82	0.007
能谱曲线斜率	3.40 ± 1.28	2.18 ± 1.63	2.72	0.009
水浓度比	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.01	-0.06	0.950
Ki-67 标记指数	5.55 ± 4.31	19.20 ± 10.80	-5.99	<0.001

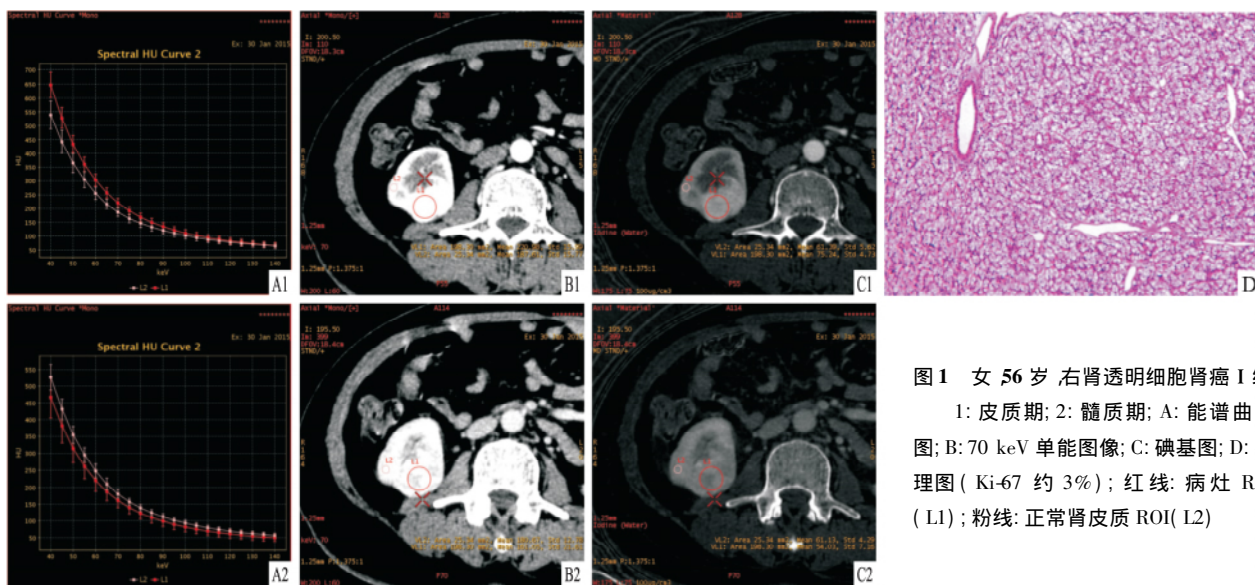


图1 女 56 岁 右肾透明细胞肾癌 I 级
1: 皮质期; 2: 髓质期; A: 能谱曲线图; B: 70 keV 单能图像; C: 碘基图; D: 病理图 (Ki-67 约 3%); 红线: 病灶 ROI (L1); 粉线: 正常肾皮质 ROI (L2)

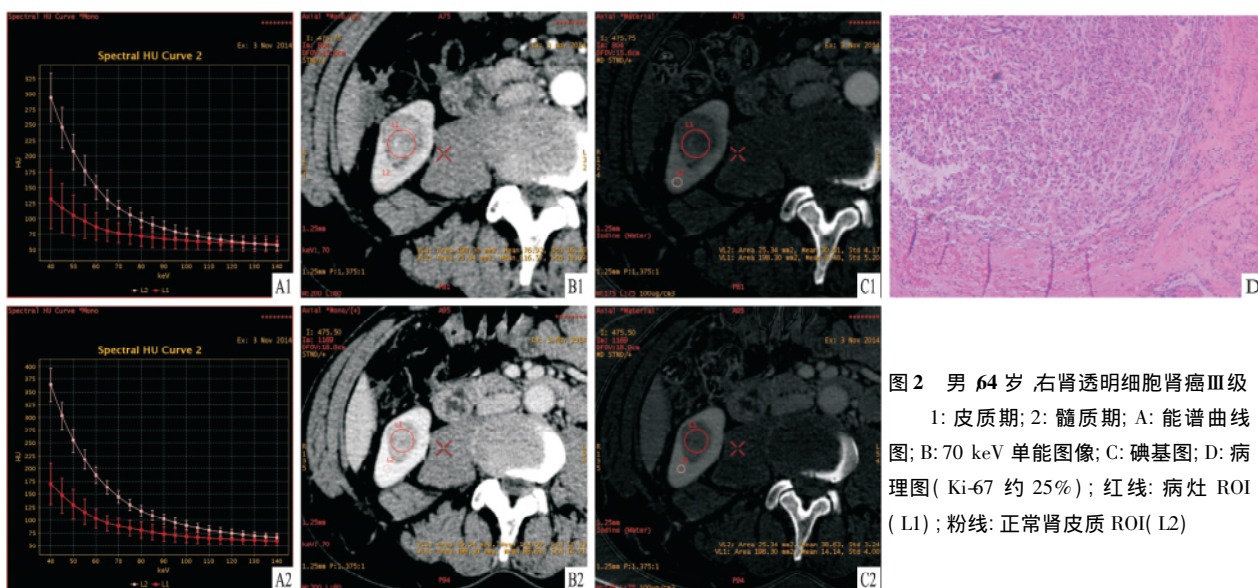


图2 男 64 岁 右肾透明细胞肾癌 III 级
1: 皮质期; 2: 髓质期; A: 能谱曲线图; B: 70 keV 单能图像; C: 碘基图; D: 病理图 (Ki-67 约 25%); 红线: 病灶 ROI (L1); 粉线: 正常肾皮质 ROI (L2)

2.3 ROC 曲线分析能谱参数对判断肾透明细胞癌核分级的灵敏度和特异度 ROC 曲线分析显示皮质期 70 keV 单能量 CT 值比、碘浓度比及能谱曲线斜率曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为 0.734、0.744、0.725, 髓质期分别为 0.870、0.732、0.764, 均具有中等诊断价值, 且髓质期 70 keV 单能量 CT 值比的参考价值高于其他两期能谱参数。髓质期 70 keV 单能量 CT 值比临界值为 0.595, 灵敏度和特异度分别为 82.8% 和 80%。见图 4。

2.4 Spearman 非参数相关分析 Ki-67 表达指数与能谱参数的关系 Ki-67 表达指数与皮、髓质期各能谱参数均呈负相关, 以髓质期的相关性为著。髓质期 Ki-67 表达指数与 70 keV 下 CT 值比呈显著负相关 ($r = -0.582, P < 0.01$), 与碘浓度比呈显著负相

关 ($r = -0.608, P < 0.01$), 与能谱斜率呈显著负相关 ($r = -0.502, P < 0.01$)。见表 3。

表 3 Ki-67 表达指数与皮、髓质能谱参数的 Spearman 非参数相关分析

能谱参数	r 值	P 值
皮质期		
CT 值比	-0.412	0.005
碘浓度比	-0.453	0.002
能谱斜率	-0.496	0.001
髓质期		
CT 值比	-0.582	<0.001
碘浓度比	-0.608	<0.001
能谱斜率	-0.502	0.001

3 讨论

CT 能谱成像是以瞬时双 kVp 为核心的双能扫

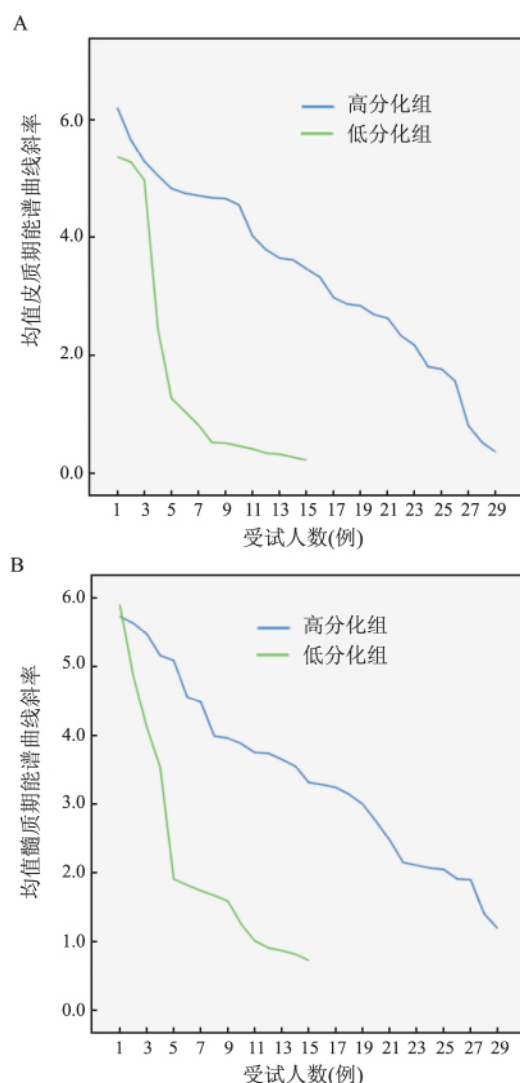


图3 高、低分化组能谱曲线斜率比较
A: 皮质期; B: 髓质期

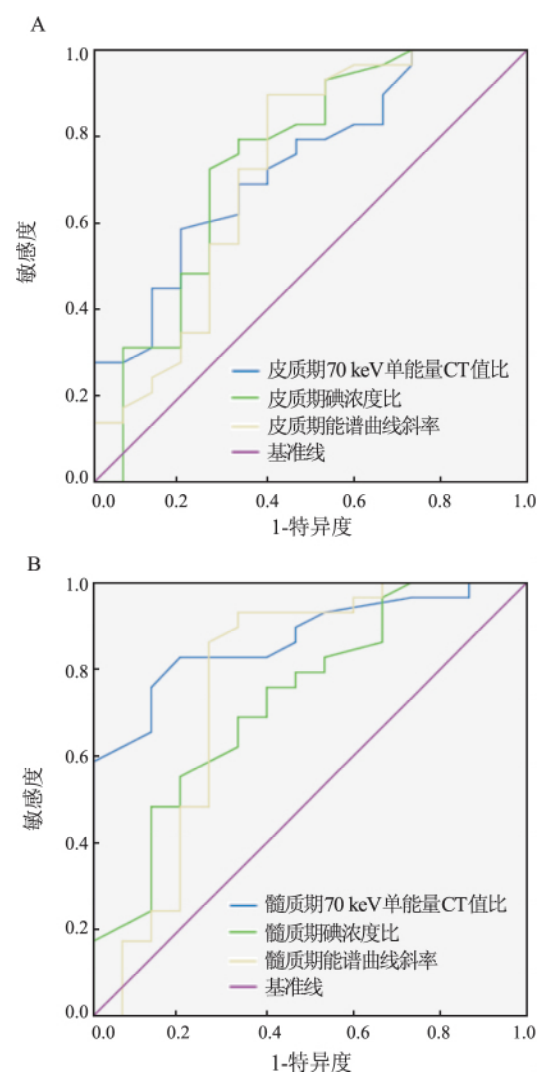


图4 能谱参数 ROC 曲线图
A: 皮质期; B: 髓质期

描技术,形成了单能图像、物质分离图像及能谱曲线等多参数的诊断模式,能够提供被测组织丰富的信息,从而可以对不同组织来源的物质进行鉴别^[5]。因此,利用获得CT能谱特征图像及能谱曲线进行对比研究,能够对肿瘤的恶性程度进行判断,并进一步对肿瘤进行定性及分级分析^[6]。

Ki-67 抗原是由 Gerdes et al^[3] 于 1983 年从何杰金氏瘤细胞系 L428 的粗核成分免疫鼠制备的抗体中发现的,其作为一种细胞增殖的核抗原,主要用来判断肿瘤细胞增殖的活性; Ki-67 抗原除了 G0 期以外,在细胞活动周期中均有表达^[7-8],其表达指数与肿瘤的分化程度、生长方式以及预后有着密切的关系^[9]。Ki-67 抗原已经广泛应用于多种肿瘤的生物学行为及恶性程度的研究中,如胃肠道肿瘤、乳腺癌、脑胶质瘤等^[10-11]。Ki-67 在肾癌也有良好的表

达。癌组织中表达的增高提示其在肾癌发生、进展及转移等方面具有重要作用,研究^[12]显示 Ki-67 表达指数高的患者其术后生存率明显低于 Ki-67 低者。本研究表明核分级不同的两组肾透明细胞癌 Ki-67 的表达指数有明显差异性,高、低分化组 Ki-67 表达指数分别为 (5.55 ± 4.31) 、 (19.20 ± 10.80) ,低分化表达程度要明显高于高分化组。这说明 Ki-67 与肾透明细胞癌的恶性程度有明显相关性,肿瘤的恶性程度越高, Ki-67 的表达指数越高,肿瘤细胞增殖越活跃。

本研究显示肾透明细胞癌皮、髓质期 70 keV 单能量下 CT 值比、碘浓度比与 Ki-67 表达指数呈负相关。这表明 Ki-67 表达指数越高,肿瘤的恶性程度越高,其碘浓度、CT 值越低。通过比较核分级不同的两组肾透明细胞癌 70 keV 单能量下 CT 值比、碘

浓度比,发现 Ki-67 表达指数较低的高分化组髓质期单能量 CT 值比、碘浓度比均高于表达指数较高的低分化组。高密度碘是造影剂内所含主要物质,增强后通过血液进入人体各个组织器官中,碘含量的高低可以间接反映病灶的血供情况及强化程度,碘浓度越高,说明组织的血供越丰富,强化程度就越高。低分化组的肾透明细胞癌,恶性程度高,碘含量较低,表明其血供较差。部分原因可能是低分化肿瘤 Ki-67 表达指数高,肿瘤细胞增殖速度快,细胞浸润肿瘤供血动脉的血管壁,癌细胞堆积,使滋养肿瘤的中、小动脉管腔不同程度地狭窄或闭塞,削弱了肿瘤组织的灌注速度及灌注量,故其碘含量相对较低。

不同物质具有不同的 X 线的衰减系数,能谱曲线正是反映了物质衰减系数随能量变化的曲线,其能显示物质的能量衰减特征^[13]。不同物质由于构成成分不同,其能谱曲线具有差异性,可以应用能谱曲线代表不同的物质。肾透明细胞癌不同核分级间的 Ki-67 表达程度不一,肿瘤细胞增殖活跃度不同,因此肿瘤组织的成分构成、细胞代谢产物差异较大。这一点在影像学表现上主要是肿瘤的大小、形态、边界、密度以及对周围组织的侵袭性等方面的不同;而在 CT 能谱成像上,X 线在透过组织成分不同的肿瘤时,其衰减特征差异性大,不同核分级间产生的能谱曲线具有明显的差异性。能谱曲线斜率绝对值的高低可以反映能谱曲线之间的差异,区分不同分化程度的肾透明细胞癌。本研究显示皮、髓质期能谱曲线斜率与 Ki-67 表达指数呈负相关,即在不同核分级的肾透明细胞癌中,高分化组 Ki-67 表达指数低,其能谱曲线斜率在皮、髓质期越高;低分化组 Ki-67 表达指数越高,其能谱曲线斜率反而越低。因此,能谱曲线与 Ki-67 表达的联合分析,对肾透明细胞癌核分级的判定具有重要意义。

本研究中所涉及能谱参数绘制的 ROC 曲线中,髓质期 70 keV 单能量 CT 值比 AUC 达 0.870,为最大值。表明其评价肾透明细胞癌核分级的参考价值优于其它两期能谱参数。髓质期 70 keV 单能量 CT 值比临界值为 0.595,灵敏度和特异度分别为 82.8% 和 80%。

综上所述,肾透明细胞癌不同核分级间的能谱特征有明显的差异,能谱 CT 征像与 Ki-67 表达指数有相关性,两者联合评价肾透明细胞癌的核分级具有重要临床意义。同时,本研究有一些不足之处:首

先,ROI 只测量了肿瘤某一部位,测量结果存在一定选择性偏移;其次,未将 Ki-67 表达与其他病理类型肾癌的 CT 能谱征象进行对比分析,有待增加样本量进一步深入研究。

参考文献

- [1] Prasad S R, Humphrey P A, Catena J R, et al. Common and uncommon histologic subtypes of renal cell carcinoma: imaging spectrum with pathologic correlation [J]. *Radiographics*, 2006, 26(6): 1795-806.
- [2] 马建辉,李 鸣,张思维,等. 中国部分市县肾癌及泌尿系其他恶性肿瘤发病趋势比较研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2009, 30(8): 511-4.
- [3] Gerdes J, Schwab U, Lemke H, et al. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation [J]. *Int J Cancer*, 1983, 31(1): 13-20.
- [4] 薛龙梅,潘自兵,张志远,等. CT 能谱成像在鉴别甲状腺良恶性结节中的应用价值 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2014, 22(12): 908-11.
- [5] 王 旭,李小虎,刘 斌,等. 双能量能谱 CT 检测痛风石沉积的初步研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(8): 973-5.
- [6] 林晓珠,陈克敏,吴志远,等. CT 能谱成像在鉴别胰腺囊腺型浆液性囊腺瘤与黏液性囊性肿瘤中的价值 [J]. *中华放射学杂志*, 2011, 45(8): 713-7.
- [7] Kogiku M, Ohsawa I, Matsumoto K, et al. Prognosis of glioma patients by combined immunostaining for surviving, Ki67 and epidermal growth factor receptor [J]. *J Clin Neurosci*, 2008, 15(11): 1198-203.
- [8] Quinones-Hinojosa A, Sanai N, Smith J S, et al. Techniques to assess the proliferative potential of brain tumors [J]. *J Neurooncol*, 2005, 74(1): 19-30.
- [9] Wakimoto H, Aoyagi M, Nakayama T, et al. Prognostic significance of Ki-67 labeling indices obtained using MIB-1 monoclonal antibody in patients with supratentorial astrocytomas [J]. *Cancer*, 1996, 77(2): 373-80.
- [10] Peng Y, Wang L, Gu J. Elevated preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) and Ki67 is predictor of decreased survival in IIA stage colon cancer [J]. *World J Surg*, 2013, 37(1): 208-13.
- [11] 蒋 玲,姚振威,冯晓源,等. DTI 定量参数对胶质瘤分级与肿瘤增殖活性的评价 [J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2013, 19(2): 106-10.
- [12] Yuba H, Okamura K, Ono Y, et al. Growth fractions of human renal cell carcinoma defined by monoclonal antibody ki67. Predictive values for prognosis [J]. *Int J Urol*, 2001, 8(11): 609-14.
- [13] 赵 娜,程 琦. CT 能谱成像评价肾透明细胞癌核分级 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2014, 22(9): 681-5.

(下转第 301 页)

ssues ,colorectal adenocarcinoma tissues with moderate-low dysplasia ,colorectal adenocarcinoma tissues with high dysplasia ,and colorectal adenocarcinoma tissues ,were 20. 00% 25. 00% 57. 14% and 76. 00% . The positive expression rates of Id-1 protein and Id-1mRNA in colorectal normal tissues ,colorectal adenocarcinoma tissues with moderate-low dysplasia ,colorectal adenocarcinoma tissues with high dysplasia ,and colorectal adenocarcinoma tissues gradually increased and the differences had obvious statistical significance ($P < 0. 01$) . The coincidence coefficient in normal colorectal tissues ,adenoma tissues and colorectal adenocarcinoma tissues were 0. 791 0. 729 and 0. 905 by Kappa testing. The positive expression level from TNMI to TNMIV stage in colorectal adenocarcinoma tissues increased gradually and there was statistical significance ($P < 0. 01$) . Expression of Id-1 was correlated with the depth of tumor invasion ,CEA(+) ,lymph node metastasis ,vessel invasion and liver metastasis($P < 0. 01$) ,but not with the patient's tumor size and differentiation degrees. **Conclusion** The abnormal expression of Id-1 in colorectal adenocarcinoma tissues plays an important role in the process of cancer ,and is expected to become the new tumor monitoring indicators , which indicates the new direction for clinical diagnosis and treatment and prognosis judgement.

Key words colorectal neoplasms; Id-1; immunohistochemistry; in situ hybridization; clinical significance

(上接第 296 页)

CT gemstone spectral imaging and Ki-67 joint evaluation of pathologic grading in clear cell renal cell carcinoma

Guo Jinlong , Cheng Qi , Xu Shicheng , et al

(*Dept of Radiology Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230001*)

Abstract Objective Discussing the correlation between CT spectroscopy imaging parameters and Ki-67 labeling index (LI) , to assess the pathologic grading of clear cell renal cell carcinoma. **Methods** 44 cases with CCRCC were analyzed by using retrospective way , all the patients underwent gemstone spectral imaging scans before operation and all tumor tissue pathologic specimens were confirmed by Ki-67 immunohistochemical staining after operation. The patients were divided into high differentiation group and low differentiation group. Spectral characteristic parameters and the expression of Ki-67 between two groups were compared. **Results** The Ki-67 LI of high differentiation group was lower than the low differentiation group($P < 0. 01$) , and CT spectroscopy imaging parameters in two phases had a significantly negative correlation with Ki-67 LI. The CT value ratio of CCRCC under 70 keV , the iodine concentration ratio and the spectrum curve slope of high differentiation group were higher than the low differentiation group in cortex phase($P < 0. 05$) . The CT value ratio under 70 keV , the iodine concentration ratio and the spectrum curve slope of high differentiation group were higher than the low differentiation group in medulla phase($P < 0. 01$) . However , the water concentration ratio had no difference at each phase between the two groups. The 70 keV single energy ratio in the medulla phase provided the best combination of sensitivity (82. 8%) and specificity (80%) in deciding the nuclear grading of CCRCC , and the area under the ROC curve was 0. 870. **Conclusion** The expression of Ki-67 has a certain correlation with spectral characteristic parameters , and the evaluating methods combined gemstone spectral imaging with Ki-67 have important diagnostic value for deciding tumor's pathologic grading.

Key words carcinoma , renal cell; tomography , X-ray computed; spectral imaging; neoplasm grading; immunohistochemistry , Ki-67