

◆ 生殖泌尿影像学

Correlation of ADC value and Gleason score, Ki-67, P53 proteins expression in prostate cancer

SONG Zhenyu¹, HU Hua¹, LIU Yong^{1*}, GAN Zhonghua²

(1. Department of Radiology and Medical Imaging, 2. Department of Pathology,

Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest

Medical University, Luzhou 646006, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation of DWI ADC value and Gleason score, Ki-67, P53 proteins expression in prostate cancer, respectively. **Methods** Totally 59 patients with prostate cancer who had pathological data were enrolled and underwent DWI examination. The pathological samples were stained with Ki-67, P53 using immunohistochemistry staining. Then Gleason score was used to evaluate the degree of differentiation of tumor cells and stroma, and the patients were divided into well-differentiated group (<7 scores, $n=17$), moderately-differentiated group ($7-8$ scores, $n=23$) and poorly-differentiated group (>8 scores, $n=19$). The differences of ADC value and the correlation with Ki-67 and P53 were analyzed. **Results** The ADC value of prostate cancer was $(0.98 \pm 0.19) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in all 59 patients, while in well-differentiated group, moderately-differentiated group and poorly-differentiated group was $(1.14 \pm 0.17) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $(1.05 \pm 0.17) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and $(0.88 \pm 0.24) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectively, and the differences were significant in total and each pairwise comparison (all $P < 0.05$). ADC value of prostate cancer was negatively correlated with Gleason score ($r_s = -0.611$, $P = 0.019$), the expression of Ki-67 ($r_s = -0.491$, $P = 0.016$) and P53 protein ($r_s = -0.511$, $P = 0.021$), respectively. **Conclusion** ADC value of prostate cancer is negatively correlated with Gleason score and Ki-67, P53 proteins expression. ADC value can be used to preliminarily and noninvasively predict the malignancy degree of tumor cells, the degree of cell differentiation and proliferation in prostate neoplasm.

[Keywords] prostate neoplasms; apparent diffusion coefficient; Gleason score; proteins expression

DOI:10.13929/j.1003-3289.201806056

前列腺癌 ADC 值与 Gleason 评分及 Ki-67、P53 蛋白表达的相关性

宋震宇¹, 胡 华¹, 刘 勇^{1*}, 甘中华²

(1. 西南医科大学附属中医医院放射影像科, 2. 病理科, 四川 泸州 646006)

[摘要] **目的** 探讨 DWI ADC 值与前列腺癌 Gleason 评分及 Ki-67、P53 蛋白表达的相关性。 **方法** 收集 59 例接受 DWI 检查并经病理证实的前列腺癌患者, 病理组织均经 Ki-67 和 P53 免疫组织化学染色。根据镜下癌细胞及间质的分化程度进行 Gleason 评分, 将其分别纳入高分化组 (<7 分, $n=17$)、中分化组 ($7-8$ 分, $n=23$) 或低分化组 (>8 分, $n=19$)。比较各组间 ADC 值的差异, 分析病灶 ADC 值与 Gleason 评分及 Ki-67、P53 蛋白表达的相关性。 **结果** 59 例前列腺癌病灶的 ADC 值为 $(0.98 \pm 0.19) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 高分化、中分化和低分化组 ADC 值分别为 $(1.14 \pm 0.17) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $(1.05 \pm 0.17) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 和 $(0.88 \pm 0.24) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 总体和两两比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。前列腺

[第一作者] 宋震宇(1987—), 男, 四川泸州人, 硕士, 主治医师。研究方向: 体部 MRI。E-mail: szheny211@163.com

[通信作者] 刘勇, 西南医科大学附属中医医院放射影像科, 646006。E-mail: 1909768139@qq.com

[收稿日期] 2018-06-12 **[修回日期]** 2018-10-16

癌 ADC 值与 Gleason 评分、Ki-67 和 P53 蛋白表达均呈负相关($r_s = -0.611, -0.491, -0.511, P = 0.019, 0.016, 0.021$)。

结论 前列腺癌 ADC 值分别与 Gleason 评分及 Ki-67、P53 蛋白表达呈负相关。通过 ADC 值可初步评价前列腺癌的恶性程度及细胞分化、增殖程度。

[关键词] 前列腺肿瘤;表观扩散系数;Gleason 评分;蛋白表达

[中图分类号] R737.25; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)02-0236-04

前列腺癌是男性常见恶性肿瘤之一,好发于欧美地区及白种人群,近年来我国乃至亚洲地区前列腺癌发病率亦增长迅速^[1]。MR 功能成像对诊断前列腺癌具有重要价值,其中 DWI 及其参数 ADC 值应用最为广泛。Gleason 评分系统是目前应用最广泛的前列腺癌病理分级系统,Gleason 分值与前列腺癌患者的生存期密切相关。研究^[2-3]发现肿瘤 Ki-67、P53 蛋白表达与其影像学征象具有一定相关性,故可通过影像学方法初步评价肿瘤的恶性程度,但目前对于 ADC 值与 Gleason 评分及 Ki-67、P53 蛋白表达的相关性研究较少。本研究探讨 ADC 值与 Gleason 评分及 Ki-67、P53 蛋白表达的相关性,旨在为前列腺癌的诊疗及预后预测提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 12 月—2018 年 4 月我院经病理证实为前列腺癌的 59 例患者,年龄 54~71 岁,平均(63.0±6.2)岁;主要症状有排尿困难、肉眼血尿、腰部及髋部疼痛等,术前均接受 DWI 检查。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Skyra 3.0T MR 扫描仪,16 通道体部线圈。扫描参数:SE T1WI, TR 10 ms, TE 700 ms,层厚 4 mm,层间距 1 mm, FOV 240 mm×240 mm,矩阵 256×256;FSE T2WI, TR 1 343 ms, TE 73 ms,层厚 4 mm,层间距 1 mm, FOV 240 mm×240 mm,矩阵 256×256;EPI DWI, b 分别为 0、600 s/mm², TR 1 980 ms, TE 47 ms,层厚 4 mm,层间距 1 mm, FOV 240 mm×240 mm,矩阵 256×256。

1.3 图像处理 采用 Siemens Syngo 后处理工作站,重建 ADC 图。由 2 名影像科主治医师结合 T1WI、T2WI,在病灶实性组织中选取 ROI,尽量避开病灶坏死、囊变等非实性组织区,测量 ADC 值。

1.4 肿瘤 Gleason 评分及 Ki-67、P53 蛋白表达测定 通过手术或穿刺取得前列腺癌的组织标本,根据镜下癌细胞及间质的分化程度进行 Gleason 评分^[4],将得分<7 分、7~8 分和>8 分者分别归入高分化组、中分化组或低分化组。

对组织标本分别进行 Ki-67 和 P53 免疫组织化学

染色。Ki-67 蛋白表达阳性细胞数<25%为低表达组,阳性细胞数≥25%为高表达组。P53 蛋白表达阳性细胞数<5%为阴性表达组,阳性细胞数≥5%为阳性表达组^[5]。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计分析软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,首先进行正态分布及方差齐性检验,高分化组、中分化组及低分化组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK 法;Ki-67 蛋白低表达与高表达组、P53 蛋白阳性表达与阴性表达组间比较采用两独立样本 *t* 检验。组间分类资料的比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 等级相关。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

59 例前列腺癌中,11 例 Gleason 评分 5 分,6 例 6 分,11 例 7 分,12 例 8 分,11 例 9 分,8 例 10 分;高分化组、中分化组和低分化组分别为 17 例、23 例和 19 例。Ki-67 低表达组 21 例,Ki-67 高表达组 38 例。P53 阴性表达组 29 例,P53 阳性表达组 30 例。

DWI 示前列腺癌病灶均位于前列腺周围叶,最大径为(2.95±0.53)cm,52 例表现为明显高信号,7 例为稍高信号,51 例病灶边缘不规则,55 例病灶边界不清,34 例侵犯包膜并向外生长,29 例侵犯膀胱、精囊腺等邻近结构,18 例与中央叶分界不清(图 1、2)。

2.1 不同 Gleason 评分组间 ADC 值 59 例前列腺癌平均 ADC 值为(0.98±0.19)×10⁻³ mm²/s。高分化组 ADC 值为(1.14±0.17)×10⁻³ mm²/s,中分化组为(1.05±0.17)×10⁻³ mm²/s,低分化组为(0.88±0.24)×10⁻³ mm²/s,总体差异有统计学意义($F = 5.329, P = 0.031$);两两比较差异均有统计学意义(P 均<0.05)。随 Gleason 评分增加,前列腺癌 ADC 值降低,二者呈负相关($r_s = -0.611, P = 0.019$)。

2.2 前列腺癌 ADC 值与 Ki-67 表达的相关性 Ki-67 高表达组 ADC 值为(0.89±0.17)×10⁻³ mm²/s,低表达组为(1.25±0.16)×10⁻³ mm²/s,差异有统计学意义($t = 6.103, P = 0.019$)。随 Ki-67 表达程度增加,前列腺癌 ADC 值降低,二者呈负相关($r_s = -0.491, P = 0.016$)。

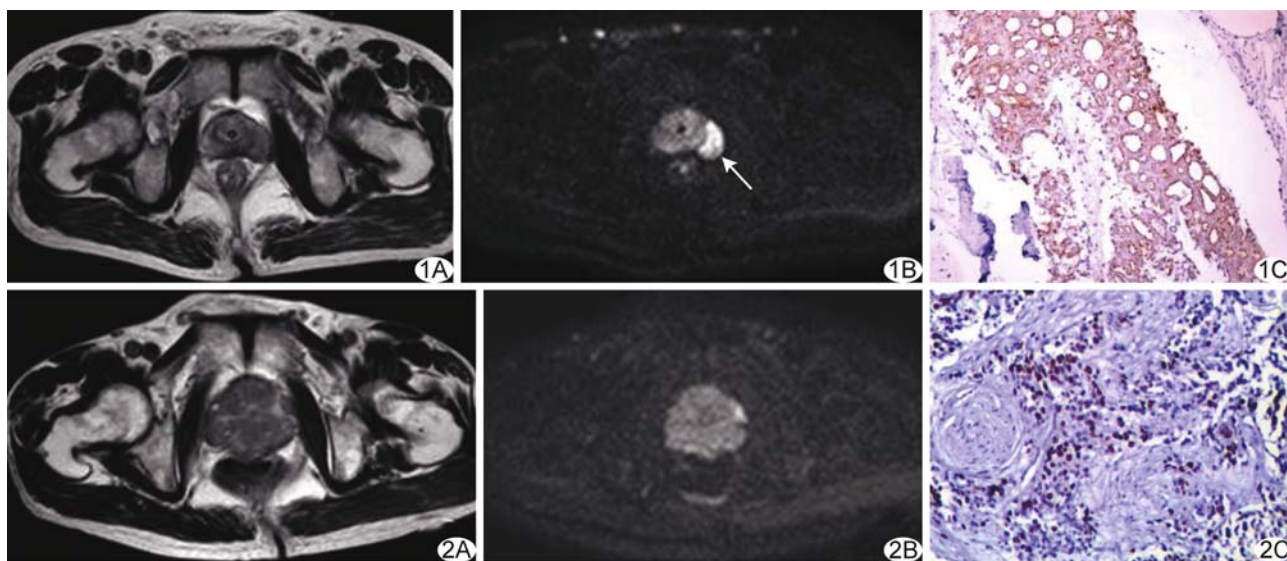


图1 患者76岁,前列腺癌,Gleason评分6分,P53阳性表达 A. T2WI示前列腺左侧周围叶体积增大并信号减低; B. DWI示病灶呈高信号(箭); C. P53染色病理图($\times 100$)示细胞核为棕黄色,P53阳性表达(约15%~20%) 图2 患者53岁,前列腺癌,Gleason评分8分,Ki-67高表达 A. T2WI示前列腺周围叶与中央叶分界不清并信号减低; B. DWI示病灶呈明显不均匀高信号; C. Ki-67染色病理图($\times 100$)示大部分细胞核为棕褐色,Ki-67高表达(约50%)

2.3 前列腺癌 ADC 值与 P53 表达的相关性 P53 阳性表达组 ADC 值为 $(0.99 \pm 0.18) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 阴性表达组为 $(1.24 \pm 0.10) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 差异有统计学意义 ($t=7.212, P=0.026$)。随着 P53 表达程度增加, 前列腺癌 ADC 值降低, 二者呈负相关 ($r_s = -0.511, P=0.021$)。

3 讨论

3.1 DWI 及 ADC 值的理论基础及其对前列腺癌的诊断价值 正常前列腺组织内水分子扩散轻度受限或不受限; 前列腺癌组织排列紧密, 细胞外间质减少, 同时肿瘤细胞核浆比增大, 结构异常, 导致水分子扩散明显受限。水分子扩散受限 DWI 表现为高信号, 但 DWI 信号强度同时受组织微循环、血流灌注等情况的影响, 故 ADC 值用于客观评价水分子的扩散受限程度^[6]。DWI 和 ADC 值被广泛应用于良恶性肿瘤的诊断、鉴别诊断及疗效评价、预后评估等方面。赵全泽^[7]测量 58 例前列腺癌病灶, 平均 ADC 值为 $0.81 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 与正常周围带、移行带组织的 ADC 值差异有统计学意义。沈新平等^[8]发现前列腺癌组织病灶的 ADC 值为 $0.77 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 与正常对照组间差异有统计学意义。本研究中, 前列腺癌病灶 ADC 值为 $(0.98 \pm 0.19) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 与既往研究^[7-8]存在一定差异, 推测可能是由于样本量及入选病例的恶性程度、分化级别高低不同所致。

3.2 前列腺癌 Gleason 评分系统及 Ki-67、P53 表达

1960~1975 年, Donald. F. Gleason 教授研究了数千例前列腺癌患者的病理资料后提出有关前列腺癌的评分系统, 并以他的名字命名, 经 1993 年 WHO 推荐后, 成为全球应用最广的前列腺癌分级系统。Gleason 分级与前列腺癌组织的侵犯、转移等生物学行为有很大相关性, 是前列腺癌重要的治疗及预后指标之一。

Gleason 评分标准是对 HE 切片中镜下癌组织的主要结构和次要结构分别进行分级, 然后将 2 个分级相加后得到 1 个数值, 即为 Gleason 评分。Gleason 评分系统分为 2~10 分, 共 9 个等级。一般认为, Gleason 评分 <7 分预后良好, Gleason 评分 ≥ 7 分预后不佳, Gleason 评分 >8 分高度提示淋巴结转移^[9]。

Ki-67 蛋白是 Ki-67 基因编码合成的蛋白。Ki-67 基因主要在细胞分裂期进行表达, 其程度高低直接反映细胞的增殖是否活跃, 是目前应用最普遍的反映细胞增殖程度的标志之一。一般肿瘤恶性程度越高, 其细胞增殖程度越高, 细胞分裂越旺盛, 因而低分化肿瘤的 Ki-67 表达程度往往高于高分化肿瘤。有研究^[10]发现, 在前列腺癌中 Ki-67 表达越强, 细胞分化程度越差, 预后越差。

P53 基因是研究最早、最广泛的一种抑癌基因, 正常生理情况下呈低水平表达^[11]。P53 同时也是人类发现与肿瘤关系最密切的基因, 其主要作用是抑制细胞凋亡, 引起肿瘤细胞无限增殖。姜涛等^[12]发现低分化前列腺癌患者的 P53 阳性表达明显高于高分化者,

P53 蛋白阳性表达的前列腺癌患者的生存时间明显短于 P53 蛋白阴性表达者,并认为 P53 可以作为判定前列腺癌预后的重要分子标记之一。

3.3 前列腺癌 ADC 值与 Gleason 评分及 Ki-67、P53 蛋白表达相关性 孙静等^[13]将 48 例前列腺癌分为≤B 期、C 期和 D 期,发现其 ADC 值两两比较差异均有统计学意义,且 ADC 值随肿瘤恶性程度增加而减低。本研究发现,随着前列腺癌 Gleason 评分增加,其 ADC 值下降,二者呈负相关($r_s = -0.611$, $P = 0.019$),与肖利华等^[14]的结果相符。前列腺癌组织的分化程度不同,其结构亦显著不同,低分化癌组织的肿瘤细胞核浆显著增大,细胞外间隙减少,水分子扩散能力减低,导致其 ADC 值低于高分化癌组织。

Ki-67、P53 蛋白表达的水平也和肿瘤组织的分化程度密切相关。一般而言,Ki-67 蛋白高表达、P53 蛋白阳性表达常见于低分化癌组织中。本研究中,Ki-67 蛋白高表达组、P53 蛋白阳性表达组的 ADC 值明显低于 Ki-67 蛋白低表达组、P53 蛋白阴性表达组,差异均有统计学意义,且均呈负相关($r_s = -0.491$ 、 -0.511 , P 均 <0.05),提示 ADC 值与恶性肿瘤细胞增殖及分化程度具有一定相关性。但也有学者^[15-16]认为 ADC 值与 Ki-67 表达并无相关性,可能是病例所处病变时期、分化程度不同以及样本量不同所致。

总之,本研究发现前列腺癌的 ADC 值与其 Gleason 评分及 Ki-67、P53 蛋白表达程度均呈负相关,利用 ADC 值可以初步推断肿瘤的恶性程度及细胞分化程度、增殖程度,为临床治疗及预测预后提供参考依据。

[参考文献]

[1] 杨进益,杨明州,魏伟,等.前列腺癌发生发展的流行病学研究进展.临床泌尿外科杂志,2017,32(9):721-725.

[2] Li Y, Qian Z, Xu K, et al. MRI features predict p53 status in lower-grade gliomas via a machine-learning approach. Neuroimage Clin, 2017, 17:306-311.

[3] Surov A, Meyer HJ, Höhn AK, et al. Combined metabolo-volumetric parameters of ¹⁸F-FDG-PET and MRI can predict tumor cellularity, Ki67 level and expression of HIF 1alpha in head and neck squamous cell carcinoma: A pilot study. Transl Oncol, 2019, 12(1):8-14.

[4] 王功伟,沈丹华.国际泌尿病理协会前列腺癌 Gleason 分级系统基本特征初步分析.中华男科学杂志,2014,22(6):514-517.

[5] 管小青,郑向欣,顾书成,等.三阴性乳腺癌组织中 Ki67、p53 的表达及临床意义.现代肿瘤医学,2015,23(6):786-791.

[6] 李勇,姜明武.多参数磁共振成像技术早期诊断前列腺癌研究进展.中国医学影像技术,2017,33(2):307-311.

[7] 赵全泽.3.0T 磁共振弥散加权成像(DWI)及波谱分析(MRS)在前列腺癌的诊断效果分析.中国 CT 和 MRI 杂志,2014,12(9):55-58.

[8] 沈新平,叶炯贤,张娜,等.扩散加权成像对诊断前列腺癌的初步研究.中国医学影像学杂志,2012,20(7):485-488.

[9] 廖利华,王少洪,沈金辉.前列腺癌 Gleason 分级系统的形成、发展和应用.诊断病理学杂志,2012,19(4):309-312.

[10] 冯小兰,黄喜健,农勤高.前列腺癌术后 Gleason 分级与 PSA、P504s、Ki-67 蛋白表达相关性分析.现代肿瘤医学,2014,22(8):1907-1909.

[11] 王铮,苏丹柯,赖少侣,等.直肠癌 MRI 扩散加权成像 ADC 值与 P53 表达水平的关系.广西医科大学学报,2015,32(4):587-590.

[12] 姜涛,姜辉,宋希双,等.前列腺癌中 P53 的表达及其临床意义.中华男科学杂志,2005,11(6):448-451,454.

[13] 孙静,敖伟群,耿和,等.DWI 结合 DCE-MRI 在前列腺癌分期诊断中的应用.中国临床医学影像杂志,2014,25(12):870-873.

[14] 肖利华,郑晓林,高云,等.MR 扩散加权成像评价前列腺癌生物学特性的研究.临床放射学杂志,2011,30(5):678-680.

[15] 韦明珠,赵振华,孙爱静,等.磁共振扩散加权成像与宫颈癌细胞增殖活性 PCNA、Ki-67 表达相关性的研究.中华全科医学,2017,15(3):495-497.

[16] 罗云辉,王艳萍,李淑明,等.早期乳腺癌 MRI 弥散加权成像与 Ki-67 表达的相关性研究.中国 CT 和 MRI 杂志,2015,13(9):72-74.

消 息

《中国医学影像技术》作者投稿请登录本刊网站(www. cjmit. com)主页,点击左上角“作者登录”进入,第一次投稿需完成作者注册;专家审稿请点击“审稿登录”进入。

为了便于广大作者、读者查阅本刊文献,本站提供从 1985 年起的过刊和现刊的全文检索。