

TƯƠNG QUAN GIỮA HỆ SỐ KHUẾCH TÁN BIỂU KIẾN VÀ DẤU ẤN HÓA MÔ MIỄN DỊCH KI-67 TRONG PHÂN ĐỘ MÔ HỌC U THẦN KINH ĐỆM TRƯỚC PHẪU THUẬT

The correlation between apparent diffusion coefficient and immunohistological marker ki-67 in the preoperative grading of glioma

Lê Văn Phước*, Nguyễn Thị Tường Minh*

SUMMARY

Purpose: To study the correlation between apparent diffusion coefficient (ADC) and immunohistological marker Ki-67 in the preoperative grading of glioma.

Materials and methods: cMRI, DWI were preoperatively performed in 15 patients with pathologically confirmed gliomas and Ki67 was done in Choray hospital from 1/2015 to 1/2016. The ADC value were measured at tumortissue (ADCt) and contralateral normal brain (ADCc). ADCn were calculated by divided ADCt to ADCc. Ki67 were calculated semi quantitatively. Grade of gliomas were divided to low and high grade group. The correlation between ADC values and Ki67 in the grade gliomas were analyzed.

Results: The ADCt, ADCn values of high-grade gliomas were significantly lower than those of low-grade gliomas (1156.48 mm²/s and 744.26 mm²/s, p=0.036). The ADCt, ADCn values of tumor parenchyma were negatively correlated with the degree of malignancy of the gliomas (r=-0.567, p=0.028). The Ki-67 labeling index was significantly positive correlation with the degree of malignancy of the gliomas (r=1, p=0.00). The Ki-67 labeling index was negatively correlated with the ADCt and ADCc values in the grading of glioma (r=-0.515; p=0.049 and r=-0.567, p=0.028).

Conclusion: The ADC values of tumor and the Ki-67 labeling index were negatively correlated in the grading of glioma. The ADC values were negatively correlated and the Ki-67 labeling index were positively correlated in the grading of glioma.

Keywords: Diffusion weighted imaging (DWI), apparent diffusion coefficient (ADC), immunohistological marker, Ki-67, correlation, grade, gliomas.

*Bệnh viện Chợ Rẫy, TP.HCM

I. MỞ ĐẦU

U thần kinh đệm là u não thường gặp nhất chiếm khoảng 31% u nội sọ chung và 81% các u ác tính nội sọ [8]. Mặc dầu có nhiều tiến bộ trong điều trị, tiên lượng u thần kinh đệm vẫn còn xấu, đặc biệt u độ ác cao. Vấn đề điều trị, tiên lượng u thần kinh đệm phụ thuộc vào chẩn đoán chính xác, đặc biệt độ mô học trước phẫu thuật.

Ki67 là dấu ấn miễn dịch chỉ điểm mức độ tăng sinh tế bào, liên quan độ ác tính của u. Ki67 phát hiện nhờ kỹ thuật hóa mô miễn dịch, là kỹ thuật mới được ứng dụng ở nước ta trong thời gian gần đây. Tuy nhiên Ki67 chỉ được thực hiện ở mẫu mô sau khi phẫu thuật. Cộng hưởng từ khuếch tán là kỹ thuật cộng hưởng từ không xâm lấn, khảo sát chuyển động nước trong mô. Giá trị ADC của DWI cung cấp thông tin về mật độ tế bào, giúp đánh giá gián tiếp độ mô học của u thần kinh đệm.

Các nghiên cứu nước ngoài cho thấy có liên quan giữa ADC và Ki67 trong đánh giá độ mô học. Nghiên cứu trong nước về liên quan ADC và Ki67 hiện chưa được thực hiện. Với lý do trên, chúng tôi chọn đề tài nghiên cứu: “Tương quan của hệ số khuếch tán biểu kiến (ADC) và dấu ấn hóa mô miễn dịch Ki67 trong đánh giá độ mô học u thần kinh đệm trước phẫu thuật”. Với các mục tiêu: 1/Đánh giá tương quan MRI thường quy, ADC, Ki67 với độ mô học của u thần kinh đệm; 2/ Xác định tương quan giữa ADC và Ki67 trong đánh giá độ mô học của u thần kinh đệm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 1/2015 đến tháng 1/2016. Nghiên cứu thực hiện trên các bệnh nhân được điều trị phẫu thuật hoặc sinh thiết với kết quả chẩn đoán u thần kinh đệm, tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: 1/ Các bệnh nhân nhập viện Chợ Rẫy với chẩn đoán u thần kinh đệm ở não được phẫu thuật hoặc sinh thiết. 2/ Được khảo sát MRI thường quy, MRI khuếch tán trước sinh thiết hoặc phẫu thuật, 3/ Có kết quả giải phẫu bệnh lý là u thần kinh đệm và được làm Ki67.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các bệnh nhân có MRI khuếch tán nhiều nhiễu ảnh, không đạt yêu cầu chẩn

đoán hoặc ở bệnh nhân đã điều trị, hồ sơ không đầy đủ. Phương pháp nghiên cứu: mô tả, loạt ca.

Các bệnh nhân được chụp MRI thường quy và DWI với các chuỗi xung: SE T1W, SE T2W, FLAIR, DWI, SE T1W+Gd. Hình DWI thu được ở các giá trị b=0, 500, 1000 bằng chuỗi xung EPI. Bản đồ ADC được tính toán với giá trị b=1000. Xử lý hình ảnh cộng hưởng từ khuếch tán: Giá trị ADC được đo trên hình bản đồ ADC. Sử dụng công cụ ROI, diện tích trung bình bình thường đối bên. Khi đặt ROI, không đặt vào các vùng xuất huyết, ngấm vôi, mạch máu... Ở vị trí u, chọn giá trị ADC thấp nhất ở vùng mô đặc của u, nằm trong vùng ngấm thuốc.

Các mẫu mô u sau phẫu thuật được xử lý kỹ thuật hóa mô miễn dịch, nhuộm Ki67 và đọc kết quả theo quy trình Khoa Giải phẫu bệnh tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

Biến số phân tích: Đặc điểm chung: tuổi, giới, vị trí, kích thước, đồng nhất trên T2W, mức ngấm thuốc Gd. Phân tích DWI: giá trị ADC mô u (ADCt), vùng đối bên (ADCc), tỉ số $ADCn=ADCt/ADCc$. Độ mô học u: 4 độ mô học và 2 nhóm: độ ác tính thấp (độ I và II) và nhóm độ ác tính cao (độ III và IV). Giá trị của Ki67 được tính toán bán định lượng, được phân làm 4 nhóm: 0:tỉ lệ dương tính: <10%, 1+: tỉ lệ dương tính 10-30%, 2+: tỉ lệ dương tính 31-50%, 3+: tỉ lệ dương tính>50%.

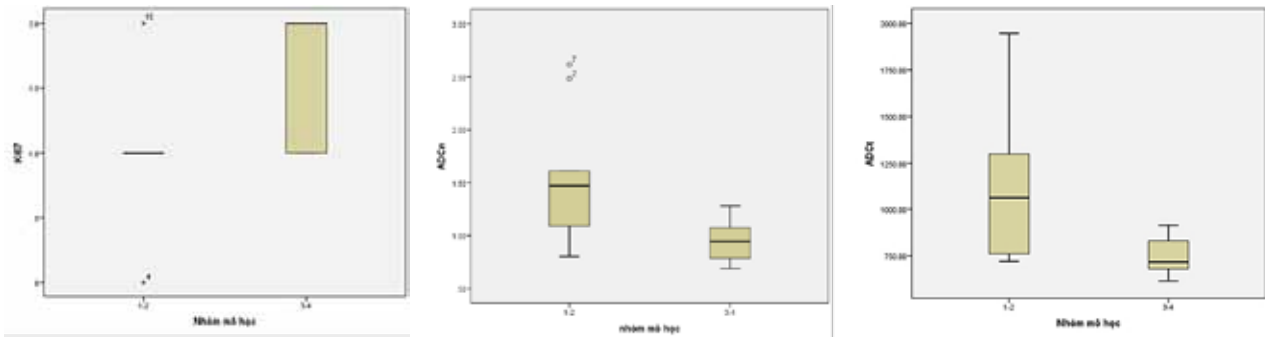
Phương pháp xử lý số liệu: Các biến đưa vào khảo sát tùy đặc điểm tính các trị số trung bình, tỉ lệ, phần trăm, các liên quan giữa các biến. Dùng phép kiểm phi tham số thích hợp để tính toán tương quan, ý nghĩa giữa ADC, Ki67 và độ mô học. Thống kê được xem là khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$. Số liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 20.

III. KẾT QUẢ

- Đặc điểm chung

Cỡ mẫu n=15 trường hợp. Tuổi trung bình: $36,5 \pm 15,6$ tuổi, tỉ lệ nam/nữ: 0,87. Kích thước u trung bình: $4,15 \pm 1,58$ cm. Nhóm u độ ác thấp 60% và độ ác cao 40%. Ki67: 0 (6,7%), 1+ (60%), 2+ (33,3%).

Tương quan ADC, Ki67 và độ mô học u



Biểu đồ 1. Giá trị trung bình ADCt, ADCn, Ki67 mô u và nhóm mô học

- Giá trị trung bình ADCt, ADCn của u thần kinh đệm độ ác cao thấp hơn có ý nghĩa so với các u thần kinh đệm độ ác thấp (ADCt: 1156,48 mm²/s so với 744,26 mm²/s, p=0,036; ADCn: 1,53 so với 0,95, p=0,036)). Giá trị ADCt, ADCn có tương quan nghịch với độ ác tính của u (r =-0,567; p=0,028).

- Ki67 có tương quan thuận với độ mô học của u (r=1, p=0,00).

- Giá trị ADCt và ADCn có tương quan nghịch với giá trị Ki-67 trong đánh giá độ mô học của u (rADCt =-0,445; p=0,043 và rADCn =-0,536, p=0,039/ Spearman's rho).

IV. BÀN LUẬN

Về liên quan ADC với độ mô học, nhiều nghiên cứu cho thấy giá trị ADC u độ ác cao thường thấp hơn nhóm u độ ác thấp và khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của Yang, 2003, ghi nhận các u sao bào độ mô học cao có giá trị ADC trung bình 920 ± 27mm²/skhác với nhóm độ mô học thấp 1280 ± 15mm²/s [11] Abdel Razek nghiên cứu trên 48 trường hợp u sao bào, tác giả ghi nhận ADC ở các u độ ác cao có giá trị thấp hơn so với các u độ ác thấp (p<0,001) [1]. Trong nghiên cứu chúng tôi, giá trị ADC nhóm các u sao bào độ ác cao thấp hơn nhóm độ ác thấp, có ý nghĩa thống kê(p<0,05). Điều này phù hợp các nghiên cứu trên của Yang, Abdel Razek. Sự khác biệt giá trị ADC giữa nhóm các u sao bào độ ác cao và thấp được nhiều tác giả giải thích. Holodny A.J, cho rằng, ở các u độ ác cao hiện tượng giảm giá trị ADC ở u có thể do tăng mật độ tế bào cũng như kết hợp thiếu máu khu trú. Lam và c.s. cho rằng Hyaluroman một trong các hợp chất ưa nước trong khoang ngoại bào ở u sao bào được xem là nhân tố góp phần vào khác biệt giá trị ADC giữa nhóm độ mô học cao và thấp. Ngoài ra, sự thay thế nhu mô não bình thường bởi các tế bào u gây hạn chế khuếch tán, giảm giá trị ADC ở các u có mật độ tế bào cao.

Trong nghiên cứu chúng tôi, độ mô học có tương quan nghịch với giá trị ADC (r =-0,567; p<0,05) tương tự các nghiên cứu của Bulakbasi N, Kitis O...[3,6]. Tác giả YinY, nghiên cứu 76 bệnh nhân, nhận xét có tương quan nghịch giữa giá trị ADC và độ mô học của u thần kinh đệm (r=-0,898; p<0.01) [12]. Nhiều nghiên cứu chứng minh rằng, độ mô học của u thần kinh đệm càng cao, giá trị ADC của u càng thấp. Nguyên nhân có thể do ở các u thần kinh đệm có độ ác cao, có sự gia tăng mật độ tế bào, điều này làm tăng thể tích ngăn nội bào và giảm thể tích ngăn ngoại bào làm giảm khả năng khuếch tán của proton nước, làm giảm giá trị ADC. Các tác giả cũng lưu ý, tương quan ADC và độ mô học của u cũng có giá trị tương đối do: tính không đồng nhất của mô u, cũng như chồng lấp giá trị ADC giữa các nhóm mô học khác nhau [9].

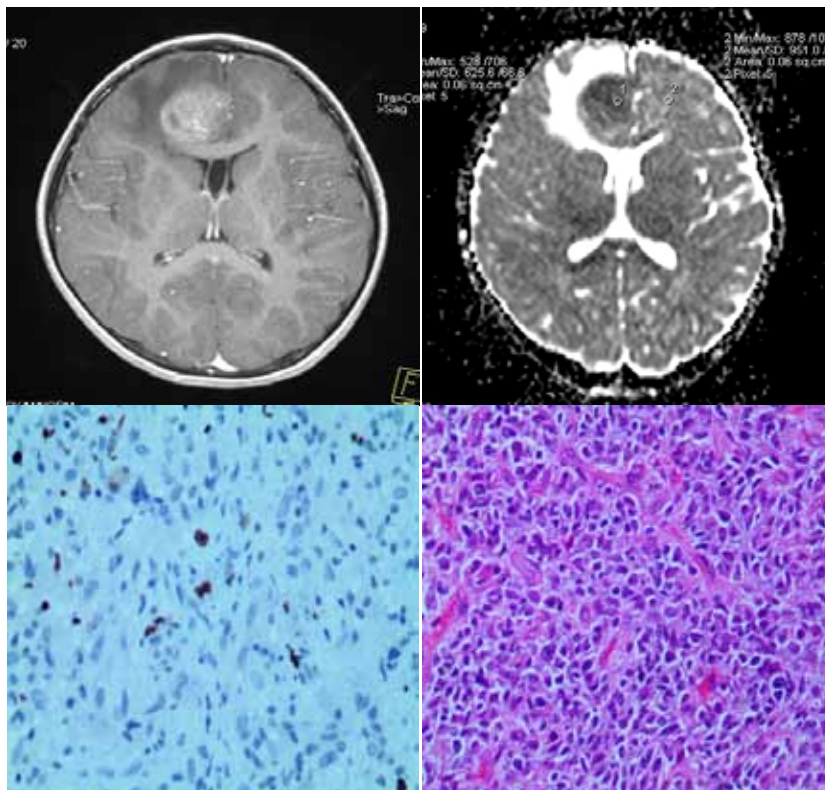
Trong nghiên cứu chúng tôi, Ki67 có tương quan thuận với độ mô học của u (r=1, p=0,00). Ki67 là kháng thể đơn dòng nhận biết đặc hiệu kháng nguyên trong nhân của các tế bào đang phân bào (các pha G1, S, G2, M). Ki67 là một chỉ điểm rất tốt phản ánh tăng sinh tế bào, độ mô học. Giá trị Ki67 tăng cao gợi ý u ác tính cao và tiên lượng xấu hơn. Ki67 có tương quan thuận với độ mô học của u thần kinh đệm như các nghiên

cứu của Takei H., Johannessen AL. [5,10]. Một số tác giả nghiên cứu cho rằng Ki67 cao hơn ở nhóm u độ ác cao so với nhóm độ ác thấp như của Anne J Skjulsvik [2]. Các nhận xét trên tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Trong nghiên cứu chúng tôi cho thấy có tương quan nghịch ADCT và ADCn với Ki-67 trong đánh giá độ mô học của u (rADCT = -0,445; rADCn = -0,536, p < 0,05). Kết quả tương đồng nhiều nghiên cứu y văn. YinY, nghiên cứu 76 bệnh nhân, nhận xét có tương quan

ngược giữa giá trị ADCT, ADCn và Ki67 (rADCT=-0.627, rADCn=-0.607; p<0.01). Hirota Fudaba nghiên cứu 32 bệnh nhân cũng thấy tương quan có ý nghĩa giữa Ki67 với giá trị trung bình, giá trị thấp nhất và cao nhất của ADC [4,12].

Hạn chế nghiên cứu: cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ, chưa đại diện cho các nhóm mô học, đánh giá bán định lượng Ki67... Để cải thiện cần nghiên cứu mẫu lớn hơn, thực hiện định lượng cụ thể mức Ki67, so sánh chính xác vị trí mẫu nhuộm Ki67 và đo ADC.



Hình 1. BN Bùi H.Q., nữ, sinh 2011, u sao bào grade 4 vùng trán phải. A: hình T1W+Gd. B: hình bản đồ ADC, đo giá trị ADC ở mô u và vùng đối bên (625,6±66 và 951,0±74xmm²/s). C: hình giải phẫu bệnh, D: hình nhuộm HMMD Ki67 (++)

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy, tương quan cộng hưởng từ thường quy với độ mô học u không có ý nghĩa thống kê. ADC có tương quan nghịch và Ki67 có tương quan thuận với độ mô học u. ADC có tương quan nghịch với Ki67 trong phân độ mô học u thần kinh đệm. ADC là thông số đo gián tiếp, không xâm lấn, giá trị có tương quan với Ki67 trong đánh giá mức độ tăng sinh tế bào - chỉ số liên quan phân độ mô học u thần kinh đệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abdel Razek A (2007). "Grading of Gliomas. Assessment with Diffusion-weighted MR Imaging and Proton MR Spectroscopy". *AJR*, 188(A), 43-46.
2. Anne J Skjulsvik (2014). Ki-67/MIB-1 immunostaining in a cohort of human gliomas, *Int J Clin Exp Pathol*. 7(12): 8905–8910.
3. Bulakbasi N, Guvenc I, Onguru O. (2004). The added value of the apparent diffusion coefficient calculation to magnetic resonance imaging in the differentiation and grading of malignant brain tumors. *J Comput Assist Tomogr*; 28:735–46.
4. Hirotaka Fudaba (2014). Comparison of Multiple Parameters Obtained on 3T Pulsed Arterial Spin-Labeling, Diffusion Tensor Imaging, and MRS and the Ki-67 Labeling Index in Evaluating Glioma Grading, *American Journal of Neuroradiology*; 35(11)
5. Johannessen AL, Torp SH. (2006). The clinical value of Ki-67/MIB-1 labeling index in human astrocytomas. *Pathol Oncol Res*. 12:143–147.
6. Kitis O, Altay H, Calli C (2005). Minimum apparent diffusion coefficients in the evaluation of brain tumors. *Eur J Radiol*; 55:393–400.
7. Meng Law (2003). "Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging". *AJNR Am J Neuroradiol* 24:1989-1998.
8. Quinn T. Ostrom. (2015). *Current Understanding and Treatment of Gliomas*, Springer.
9. Scha (2006). *Update on Brain Tumor Imaging: From Anatomy to Physiology*, *AJNR* 27: 475-487.
10. Takei H, Powell SZ. (2010). Novel immunohistochemical markers in the diagnosis of nonglial tumors of nervous system. *Adv Anat Pathol*. 17:150–153.
11. Yang D (2002). «Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI». *Neuroradiology*, 44(8), 656-666.
12. Yin Y (2012). Correlation of apparent diffusion coefficient with Ki-67 in the diagnosis of gliomas, *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 34(5):503-8.

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu sự tương quan giữa hệ số khuếch tán biểu kiến (ADC) và dấu ấn hóa mô miễn dịch Ki-67, trong phân độ mô học của u thần kinh đệm trước phẫu thuật.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu trên 15 bệnh nhân được chụp MRI thường quy, DWI trước phẫu thuật, có kết quả giải phẫu bệnh và thực hiện Ki67 tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ 1/2015 đến 1/2016. Giá trị ADC được đo ở mô u (ADCt) và vùng bình thường đối bên (ADCc). Tính ADCn là tỉ số giữa ADCt và ADCc. Giá trị của Ki67 được tính toán bán định lượng. U tế bào đệm được phân 2 nhóm độ ác thấp và cao. Phân tích tương quan giữa ADC và Ki-67 đối với độ mô học của u thần kinh đệm.

Kết quả: Giá trị trung bình ADCt, ADCn của u thần kinh đệm độ ác cao thấp hơn có ý nghĩa so với các u thần kinh đệm độ ác thấp (1156, 48 mm²/s so với 744,26 mm²/s, p=0,036). Giá trị ADCt, ADCn tương quan nghịch với độ ác tính của u (r = -0,567; p=0,028). Ki67 có tương quan thuận với độ mô học của u (r=1, p=0,00). Giá trị ADCt và ADCn có tương quan nghịch với giá trị Ki-67 trong phân độ mô học của u (r = -0,515; p=0,049 và r = -0,567, p=0,028).

Kết luận: Giá trị ADC tương quan nghịch với Ki67 trong phân độ mô học của u thần kinh đệm. ADC có tương quan nghịch và Ki67 có tương quan thuận với độ mô học.

Từ khóa: Cộng hưởng từ khuếch tán (DWI), hệ số khuếch tán biểu kiến (ADC), dấu ấn hóa mô miễn dịch, Ki67, tương quan, độ mô học, u thần kinh đệm.

Người liên hệ: Lê Văn Phước; Email: phuocbvcr@yahoo.com

Ngày nhận bài: 23.4.2016

Ngày chấp nhận đăng: 30.5.2016