

MR 动态增强对肿瘤血管生成的评价作用

杨春山 综述 肖湘生 审校

【中图分类号】R445.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2005)07-0644-03

肿瘤是血管生成依赖性疾病^[1],血管生成与肿瘤的发生、发展及转移都密切相关^[1,2]。MVD 测定技术是目前评价肿瘤血管生成的金标准^[3]。但 MVD 测定技术是一项创伤性检查,且测定方法较繁琐,所得结果只能反映肿瘤极小区域血管生成的情况,更无法动态地对肿瘤血管生成活性进行监测^[4]。MR 动态增强无创、快速、重复性好,不仅能反映肿瘤血管生成的全貌,而且能提供肿瘤的形态学信息。因此,MR 动态增强是一种理想的评价肿瘤血管生成的影像学方法。

肿瘤血管生成过程及肿瘤血管的特点

血管生成(angiogenesis)是指从已经存在的血管床中产生新生血管系统^[5-7]。

肿瘤血管生成是由 Folkman^[8]于 1971 年首先提出的,其研究结果显示实体性肿瘤在没有血管生成的情况下只能生长到 2~3 mm 大小,继续生长则需要血管生成。一旦肿瘤形成了自身的血管系统,肿瘤细胞可得到充分的供血及供氧,使肿瘤得以迅速的生长。

肿瘤血管生成是一个极其复杂的过程,参与调节肿瘤血管生成的因子就有 20 多种,其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)被认为是作用最强、特异性最高的血管生成调控因子^[9]。VEGF 作用于血管内皮细胞上两种 III 型酪氨酸激酶受体,FLK-1(Fetal liver Kinase-1/KDR),Flt1(Fms-like tyrosine Kinase-1),促进不同来源的内皮细胞分裂、增殖及血管构建作用^[9]。

肿瘤血管生成大致包括 5 个步骤:①血管生成因子的释放;②内皮细胞的变形;③蛋白水解酶的释放;④内皮细胞的迁移、增殖及毛细血管成形;⑤微血管的分化及成形。

肿瘤血管总体有如下特点:①血管数量明显增加;②血管扭曲扩张,粗细不均,不规则分支,异常的血管湖及网状结构等;③血管仅有一层内皮细胞构成,无平滑肌和神经末梢,血管基底膜不完整,通透性增高,血管外周间隙增大。通常认为,对肿瘤生物学行为有较大影响的是肿瘤内的新生血管,由于其结构上的不完整性,肿瘤细胞极易穿透血管壁进入血循环,通过粘附、运动、降解等环节,形成转移瘤^[7,8]。

MR 动态增强评价肿瘤血管生成的研究现状

MR 动态增强评价肿瘤血管生成的研究文章日渐增多,临床研究最早应用于宫颈癌及乳腺癌,最近涉及的癌肿逐渐增

多。

Hawighorst 等^[10]报道 37 例宫颈癌 MR 动态增强的表现,绘制时间-信号强度曲线,测量曲线的强化峰值、最大强化斜率等参数,定量计数肿瘤 MVD 及 VEGF,分析 MVD 和 VEGF 与曲线各参数之间的关系,同时分别观察 MR 时间-信号强度曲线各参数、MVD 和 VEGF 与患者预后的相关性。其结论为宫颈癌 MR 动态增强的病理生理学基础与 MVD 有关,而与 VEGF 的表达无关;与通用的组织学肿瘤标记物相比,功能性、动态增强 MR 能更好地评价肿瘤血管的活性,从而判断其预后。Mayr 等^[4]在宫颈癌的研究中得出类似的观点,但发现 MR 反映微循环参数的数值与病变的组织学参数并不完全一致。组织学参数是静态的,不如 MR 能动态地反映肿瘤的微循环功能。

Esserman 等^[11]对 32 例乳腺癌患者行 MR 动态增强并与病理对照,结果发现肿瘤早期快速增强与肿瘤微血管密度高度相关,MR 不仅能提供形态学信息,而且能提供血流动力学信息,对乳腺癌早期诊断及分期有重要的临床应用价值。Carriero 等^[12]对 20 例乳腺癌 MR 动态增强的研究亦得出类似的结论,即 MR 动态增强的强弱直接与肿瘤内微血管密度相关。

Fujimoto 等^[2]对 94 例周围型肺癌行 MR 动态增强扫描,绘制时间-信号强度曲线,测量最大强化率,强化斜率及对比剂廓清率,计数 MVD 及 VEGF 表达率。结果发现最大强化率及强化斜率与 MVD 明显正相关,弹性及胶原纤维的分布与廓清率相关。VEGF 表达阳性的肺癌其强化斜率明显大于 VEGF 表达阴性的肺癌,二者相差显著。VEGF 表达阳性的患者其生存率明显短于 VEGF 表达阴性的。其结论是 MR 动态增强参数与肿瘤的血管生成相关,对判断患者的预后有帮助。

George 等^[13]报道 31 例 T3/T4 期直肠癌患者行 MR 动态增强评价其血管通透性,结果发现化疗前其血管通透性与 VEGF 表达正相关,血管通透性大的肿瘤对化疗敏感,而血管通透性小的肿瘤对化疗不敏感,这对哪些肿瘤适合化疗有指导性意义。

Gossmann 等^[14]在裸鼠恶性胶质瘤动物模型上用 MR 动态增强评价抗肿瘤血管生成药物的疗效,所用药物为抗血管生成因子单克隆抗体(抗 VEGF),结果发现肿瘤血管的通透性及肿瘤的生长均受到抑制,MR 不仅可提供肿瘤血管微循环的信息,而且可提供肿瘤形态学信息,即肿瘤血管的通透性及肿瘤的体积均可用 MR 动态增强进行测定,这对临床监测脑肿瘤抗血管生成的疗效提供了一种非常有用的影像学方法。

MR 动态增强评价肿瘤血管生成的新进展

一些新的成像技术和方法,可以拓展 MR 对肿瘤血管生成的研究空间,提高对肿瘤血管生成的特异性。

作者单位:200003 上海,第二军医大学长征医院影像科

作者简介:杨春山(1963-),男,山东人,副主任医师,博士研究生,主要从事肿瘤的影像诊断工作。

目前所用的小分子对比剂已成功的运用于临床评价肿瘤血管生成及抗肿瘤血管生成药物的疗效,并成为临床应用的主流工具^[15]。大分子对比剂已经用于动物模型测定肿瘤微血管的特征,大分子对比剂血管通透性差,在血管内的滞留时间长,故又称为血池对比剂,它更便于 MR 定量测定微血管结构,对新生血管的功能进行量化分析^[15,16]。Marzola 等^[16]用 MR 大分子对比剂动态增强、免疫组化及电子纤维镜对裸鼠皮下种植的结肠癌模型进行实验研究,应用大分子对比剂 MR 动态增强的参数图获取部分血浆容积(fractional plasma volume, fpv)及经内皮细胞通透性(kps)的数值。MR 动态增强的参数图提示把肿瘤划分成 4 个带,即肿瘤周围带(I~II带)及肿瘤的核心区(III~IV带)。结果发现肿瘤周围带其 fpv 及 kps 值明显高于肿瘤的中央带($P < 0.001$)。在 fpv 及 kps 高的周围带,免疫组化及电镜显示有成簇分布的新生血管及强血管通透性的征象,在这些区域并可见大量的囊状血管影。而在肿瘤的核心区域,微循环参数分析显示 III 带区有轻微的血管通透性,IV 带区的血管通透性几乎可以忽略不计,组织学检查显示肿瘤的核心为坏死区,免疫组化显示弥漫性的低血管分布及大片的无血管区。超微结构显示毛细血管分布稀疏,其内皮细胞并表现为损伤性的改变。

另一种对比剂称为靶向对比剂,这种对比剂的优点在于:①能从现存的血管中分辨出新生血管。②能够较长时间在靶组织内分布。③可以携带治疗药物。其缺点是目前尚未完善,目前尚处于动物实验阶段。Sipkins 等^[17]将顺磁性对比剂标记在内皮整合素 $\alpha v \beta 3$ 的单克隆抗体 LM609 上,对实验性兔肿瘤进行 MR 成像。通过靶向肿瘤新生血管,肿瘤明显强化并显示了肿瘤详细的解剖图像,对以前 MR 上不能显示的血管生成的“热点”部位也被探知。Lewin^[18]则应用一种新合成的(protected graft copolymer, PGC)作为血管探针,在实验小鼠模型上行 MR 成像研究,结果表明 PGC 用于监测血管生成治疗的疗效亦令人满意。

随着 MR 成像技术的进步,其扫描速度越来越快,空间分辨率越来越高,这为 MR 微血管成像奠定了基础。Fink 等^[19]用高场高分辨力 MR 机行裸鼠前列腺癌模型三维对比增强 MR 血管成像(MR angiography, MRA),借以评价肿瘤内微血管的形态结构,结果发现高分辨力 MRA 可清楚显示肿瘤内丰富的血管结构,与组织学对照发现这些肿瘤内的血管直径 300~400 μm 。一般来讲那些对比增强明显的区域对应于活的有良好肿瘤血管形成的区域,而那些不增强的区域对应于肿瘤内坏死或缺氧的区域。由此可见高分辨率三维对比增强 MRA 可清楚识别肿瘤内微血管结构,为洞悉肿瘤内血管生成的过程提供重要的影像学方法。另外,MR 和磁共振波谱(MRS)分析两者合用评价肿瘤的血管生成,MRS 并能反映肿瘤的病理生化改变,可用于监控肿瘤侵袭、生长和对治疗的反应。

总之,MR 动态增强可反映肿瘤的微循环,对血管生成的参数进行定量、半定量分析,它作为一种无创、便捷、重复性好的影像学方法,不仅能准确评价肿瘤血管生成的状况,而且可动态监测抗肿瘤血管生成药物的疗效。随着 MR 技术的进步,空

间分辨力的提高,扫描速度的加快,大分子对比剂及靶向对比剂的开发与应用,其在肿瘤血管生成的评价及监测方面将发挥越来越重要的作用。

参考文献:

- [1] Folkman J, Beckner K. Angiogenesis Imaging[J]. Academic Radiology, 2000, 7(3): 783-785.
- [2] Fujimoto K, Abe T, Miller NL, et al. Small Peripheral Pulmonary Carcinoma Evaluated with Dynamic MR Imaging; Correlation with Tumor Vascularity and Prognosis[J]. Radiology, 2003, 227(3): 786-793.
- [3] Weidner N. Tumour Vascularity and Proliferation; Clear Evidence of a Close Relationship[J]. J Pathol, 1999, 189(4): 297-291.
- [4] Mayr NA, Hawighorst H, Yuh WT, et al. MR Microcirculation Assessment in Cervical Cancer; Correlations with Histomorphological Tumor Markers and Clinical Outcome[J]. J Magn Reson Imaging, 1999, 10(3): 267-276.
- [5] Li WW. Tumor Angiogenesis; Molecular Pathology, Therapeutic Targeting, and Imaging[J]. Acad Radiol, 2000, 7(3): 800-811.
- [6] Delorme S, Knopp MV. Non-Invasive Vascular Imaging; Assessing Tumour Vascularity[J]. Eur Radiol, 1998, 8(2): 517-527.
- [7] Fox SB, Gatter KC, Harris AL. Tumour Angiogenesis [J]. J Pathol, 1996, 179(1): 232-237.
- [8] Folkman J. Tumor Angiogenesis; Therapeutic Implications[J]. N Engl J Med, 1971, 285(8): 1182-1186.
- [9] Folkman J, Shing Y. Angiogenesis[J]. J Bio Chem, 1992, 267(9): 10931-10934.
- [10] Hawighorst H, Knapstein PG, Knopp MV, et al. Uterine Cervical Carcinoma; Comparison of Standard and Pharmacokinetic Analysis of Time-Intensity for Assessment of Tumor Angiogenesis and Patient Survival[J]. Cancer Research, 1998, 56(16): 3598-3602.
- [11] Esserman L, Hylton N, Georgr T, et al. Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging to Assess Tumor Histopathology and Angiogenesis in Breast Carcinoma[J]. Breast J, 1999, 5(1): 13-21.
- [12] Carriero A, Ambrossini R, Mattei PA, et al. Magnetic Resonance of the Breast; Correlation between Enhancement Patterns and Microvessel Density in Malignant Tumors[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2002, 21(3 Suppl): 83-87.
- [13] George ML, Dzik-jurasz AS, Padhani AR, et al. Non-Invasive Methods of Assessing Angiogenesis and Their Value in Predicting Response to Treatment in Colorectal Cancer[J]. Br J Surg, 2001, 88(12): 1628-1636.
- [14] Gossman A, Helbich TH, Kuriyama N, et al. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging as a Surrogate Marker of Tumor Response to Anti-Angiogenic Therapy in a Xenograft Model of Glioblastoma Multiforme[J]. J Magn Reson Imaging, 2002, 15(3): 233-240.
- [15] Padhani AR. Dynamic Contrast-Enhanced MRI in Clinical Oncology; Current Status and Future Directions[J]. J Magn Reson Imaging, 2002, 16(4): 407-422.
- [16] Marzola P, Farace P, Galderan L, et al. In Vivo Mapping of Fractional Plasma Volume and Endothelial Transfer Coefficient in

Solid Tumors using Macromolecular Contrast Agent; Correlation with Histology and Ultrastructure[J]. Int J Cancer, 2003, 104(4):462-268.

[17] Sipkins DA, Cheresch DA, Kazemi MR, et al. Detection of Tumor Angiogenesis in Vivo by Alpha Vbeta3-Targated Magnetic Resonance Imaging[J]. Nat Med, 1998, 4(5):623-626.

[18] Lewin M. In Vivo Assessment of Vascular Endothelial Growth

Factor-Induced Angiogenesis[J]. Int J Cancer, 1999, 83(6):789-802.

[19] Fink C, Kiessling F, Bock M, et al. High-Resolution Three-Dimensional MR Angiography of Redent Tumor; Morphologic Characterization of Intratumoral Vasculature[J]. J Magn Reson Imaging, 2003, 18(1):59-65.

(收稿日期:2004-06-23 修回日期:2004-08-21)

· 病例报道 ·

血管内成形术治疗锁骨下动脉窃血综合征一例

李迎春, 王家平, 闫东, 袁曙光, 韩正林, 龚颖娜

【中图分类号】R815 【文献标识码】D 【文章编号】1000-0313(2005)07-0646-01

病例资料 患者,男,65岁。因左侧肢体活动障碍1天,伴左眼视物不清14h入院。查体:意识清楚,左上肢血压为120/90 mmHg,右上肢血压为160/100 mmHg,左侧肢体肌力为Ⅳ级。头颅CT及MR检查显示左侧大脑脚近中线处腔隙性脑梗死,经颅多普勒超声及血管造影显示左锁骨下动脉起始处闭塞(图1),左椎动脉逆流(图2)。确诊为左锁骨下动脉窃血综合征。

介入治疗:局麻下经左肱动脉穿刺,置入6F动脉鞘,插入6F Cobra导管至闭塞端,用导丝通过闭塞段,导管经导丝过闭塞段,行升主动脉造影,再次确定闭塞部位,测量闭塞段长度、与椎动脉的距离及锁骨下动脉的直径。经造影导管置入 Cordis 球囊扩张支架(6 mm×18 mm),支架到位后,扩张球囊,释放支架。术后置入5F Pig导管行升主动脉造影,见左锁骨下动脉通畅,左椎动脉血流正常(图3)。术后给予激素、扩血管及抗凝治疗。双上肢血压差小于5 mmHg,临床症状逐渐好转,未出现并发症。

讨论 锁骨下动脉窃血综合征是由于锁骨下动脉或无名动脉近侧闭塞,引起患侧椎动脉逆流,导致椎基底动脉缺血而引起的一组临床表现,如眩晕、肢体轻瘫、视觉障碍及共济失调等,患肢动脉搏动减弱,血压低于健侧为特征性表现。由于此病引起椎基底动脉系统缺血,为防止病情恶化,应尽早治疗。外科手术治疗的并发症多,病死率高^[1]。近年来,经皮血管腔内成形术和支架置入术被广泛用于锁骨下动脉窃血综合征的治疗,其具有微创性、安全性高、并发症少及疗效确切等优点^[2]。此术成功的关键在于:①选择合适的支架及支架的准确定位。要求术前准确测量闭塞段的位置、长度、距椎动脉开口的长度及锁骨下动脉的直径,可根据相应的骨性标记或用 Maproad 定位,不能覆盖椎动脉开口。笔者采用 Cordis 球囊扩张支架,可达到球囊扩张与支架释放同时完成的效果,与自膨式支架相比,具有支撑强度大、不易回缩及可经



图1 升主动脉造影示左锁骨下动脉起始处闭塞(箭)。

图2 升主动脉造影晚期示左椎动脉逆流(箭)至左锁骨下动脉。

图3 植入支架后升主动脉造影示左锁骨下动脉通畅(箭),左椎动脉血流正常(箭头)。

过造影导管释放的特点;②对锁骨下动脉开口处闭塞者,从肱动脉入路,可提高导丝通过闭塞段的概率;③术中务必手法轻柔,尽量减少导管通过闭塞段的次数,以减少栓子脱落等并发症。

(注:1mmHg=0.133kPa)

参考文献:

- [1] Motarjeme A, Keifer JW, Zuska AJ, et al. Percutaneous Transluminal Angioplasty for Treatment of Subclavian Steal[J]. Radiology, 1985, 155(3):611-613.
- [2] 陈忠, 吴庆华. 微创治疗锁骨下动脉窃血综合征[J]. 中华外科杂志, 2003, 41(7):499-501.

(收稿日期:2004-12-10 修回日期:2005-03-03)

作者单位:650101 昆明,昆明医学院附属第二医院放射科

作者简介:李迎春(1969-),男,昆明人,副主任医师,主要从事人体全身血管及非血管疾病的介入诊断及治疗工作。