

• CT 灌注成像专题 •

孤立性脑转移瘤 CT 灌注成像与 VEGF 表达对照研究

张建华, 漆剑频, 宋金梅, 黄文华, 肖明, 张江帆

【摘要】 目的:运用多层螺旋 CT(MSCT)灌注成像的方法获取脑肿瘤组织的表面通透性(permeability surface, PS)值,探讨 PS 值所描述的孤立性脑转移瘤血管通透性与血管内皮生长因子(VEGF)表达的空间分布相关性。**方法:**21 例孤立性脑转移患者于术前行多层螺旋 CT 灌注检查,计算并分析其 CT 灌注图像和 PS 值,测定标本 VEGF 表达。**结果:**肿瘤强化呈环形 16 例,结节状 5 例。在环形强化中肿瘤边缘呈高 PS 值 15 例,边缘 VEGF 高表达 13 例;在结节状强化中边缘与中心区均表现为高 PS 值,边缘及中心区 VEGF 均高表达为 5 例。**结论:**孤立性脑转移瘤组织的 VEGF 表达与 PS 值间具有显著的相关性($P < 0.01$),多层螺旋 CT 灌注成像可以用于脑转移瘤血管生成调控的监测。

【关键词】 体层摄影术, X 线计算机; 毛细血管通透性; 血管生成因子; 肿瘤转移

【中图分类号】 R814.42; R739.41 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2005)10-0848-03

Correlation of CT Perfusion Imaging with VEGF Expression in Solitary Brain Metastases ZHANG Jian-hua, QI Jian-pin, SONG Jin-mei, et al. Department of Radiology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, P. R. China

【Abstract】 Objective: Using multi-slice helical CT perfusion imaging to obtain PS (permeability surface) value so as to evaluate the correlation between PS value and vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in solitary brain metastases. **Methods:** Multi-slice helical CT perfusion imaging was performed in sixteen patients with solitary brain metastases. PS values were calculated from the central and peripheral parts of tumors respectively. The VEGF expression in tumors and peripheral tissues were determined by immunohistochemistry staining. **Results:** Rim enhancement was found in 16 cases, while nodular enhancement was found in 5 cases, respectively. In the rim enhancement cases, the border of the tumor had higher PS value; the VEGF expression of the border was high in 13 cases. In the nodular enhancement cases, the border and the central part had a high permeability; the VEGF expression was high in both the border and central parts in 5 cases. It was highly significant ($P < 0.01$) that the high VEGF expression part in the tumors had a high PS value. **Conclusion:** The VEGF expression of brain metastases has a positive correlation with PS value in CT perfusion imaging. CT perfusion imaging can be used in the surveillance of angiogenesis activity of brain metastases.

【Key words】 Tomography, X-ray computed; Capillary permeability; Angiogenesis factor; Neoplasm metastases

脑转移瘤可发生于任何年龄,尤以 40 岁以上中老年人最好发,约占成人颅内肿瘤的 40%,最常见的原发肿瘤为肺癌、乳腺癌和消化道肿瘤^[1]。肿瘤发生、发展、浸润及转移的各个阶段均有赖于肿瘤新生血管的形成。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是作用最强的调控因子,可诱导肿瘤血管形成,显著提高血管通透性,近年来一直是人们研究的热点之一^[2]。本文通过对 21 例孤立性脑转移瘤患者进行多层螺旋 CT(multi-slice CT, MSCT)灌注成像及病理组织学检查,探讨 CT 灌注成像所描述的肿瘤血管表面通透性(permeability of surface, PS)与 VEGF 表达的空间分布相关性。

材料与方法

搜集本院 2004 年~2005 年共 21 例孤立性脑转移瘤患者,男 14 例,女 7 例,年龄 33~69 岁,平均 51 岁,均经手术病理证实为转移瘤。

原发肿瘤为肺癌 15 例,乳腺癌 3 例,结肠癌 2 例,肾癌 1 例。16 例患者行原发肿瘤切除术,5 例为影像学或活检证实存在原发癌。所有患者在术前行 MSCT 灌注成像检查,且未作任何脑部肿瘤治疗。脑内病灶均为类圆形,位于幕上 17 例、幕下 4 例,平均直径 2.8 cm。所有病例在 MSCT 灌注成像检查后 1 个月内行手术切除。

MSCT 灌注成像检查方法:采用 GE Lightspeed TM 16i MSCT 机。先行常规 10 mm 层厚的 CT 平扫,确定肿瘤部位,然后应用 MSCT 的多层同层(Toggling-table)技术进行肿瘤灌注扫描。扫描部位包括

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科

作者简介:张建华(1972-),男,云南红河州人,博士研究生,主治医师,主要从事中枢神经系统及胸部的诊断工作。

肿瘤中心层面,采用电影采集方式(2r/s),层厚 5mm×4i,重建层厚 10mm×2i,80 kV,200 mA。使用高压注射器经右肘前静脉快速团注对比剂,流率 3.5 ml/s,总剂量 50 ml,延迟时间 5 s,总扫描时间 50 s。

图像处理与分析:数据输入工作站(Adw 4.0),应用 Perfusion 2 软件进行灌注成像。包括以下 4 个步骤:①选取灌注图像;②图像校准处理,调整图像横向摆动差;③选取流入动脉(多选择大脑前动脉)和流出静脉(多选择上矢状窦)后开始计算并显示出灌注图像;④显示 PS 灌注图像。

分别在病灶中心、边缘以及周围组织内设定感兴趣区。其大小应以能反映该区域强化特点为宜,每个区域设置 3 个,然后计算其平均 PS 值。

采用 SP 法进行 VEGF 免疫组织化学染色。每个病例选择肿瘤内部、边缘和周围组织 3 个区域进行观察,每个区域随机选择 3 个高倍视野(×200)连续计数 100 个细胞,以颗粒状棕黄色染色为阳性标准,定义阳性细胞大于 20% 为高表达。

统计学处理:采用 SPSS 统计软件包对数据进行 t 检验, χ^2 检验分析。

结 果

16 例肿瘤呈环形强化,5 例肿瘤呈结节状强化(图 1、2)。病理检查:肿瘤边缘区域无包膜,肿瘤细胞排列密集,可见较多血管及炎性细胞,部分病灶见较多红细胞散布于间质内;16 例肿瘤内部多呈片状坏死无结构区,5 例肿瘤内部坏死较少,肿瘤细胞分布均匀;肿瘤周围组织结构疏松,胶质细胞肿胀,可见红细胞及炎性细胞。

肿瘤内部、边缘以及周围组织的 PS 值见表 1。在环形强化肿瘤中,边缘组织的 PS 值高于内部及周围组织(图 1)。在结节状强化的肿瘤中,其边缘与内部组织的 PS 值均高于周围组织(图 2)。经 t 检验,肿瘤边缘组织的 PS 值与内部及周围组织间差异有显著性意义($t=10.473, 12.326, P<0.01$),肿瘤内部与周围组织间差异则无显著性意义($t=1.347, P>0.05$)。

表 1 肿瘤各部组织的表面通透性值(ml/min·mg)

肿瘤组织	环形强化	结节强化
中心组织	0.7420	24.845
边缘组织	31.194	29.776
周围组织	5.3127	2.7975

肿瘤边缘区 VEGF 明显呈高表达(图 3)。肿瘤

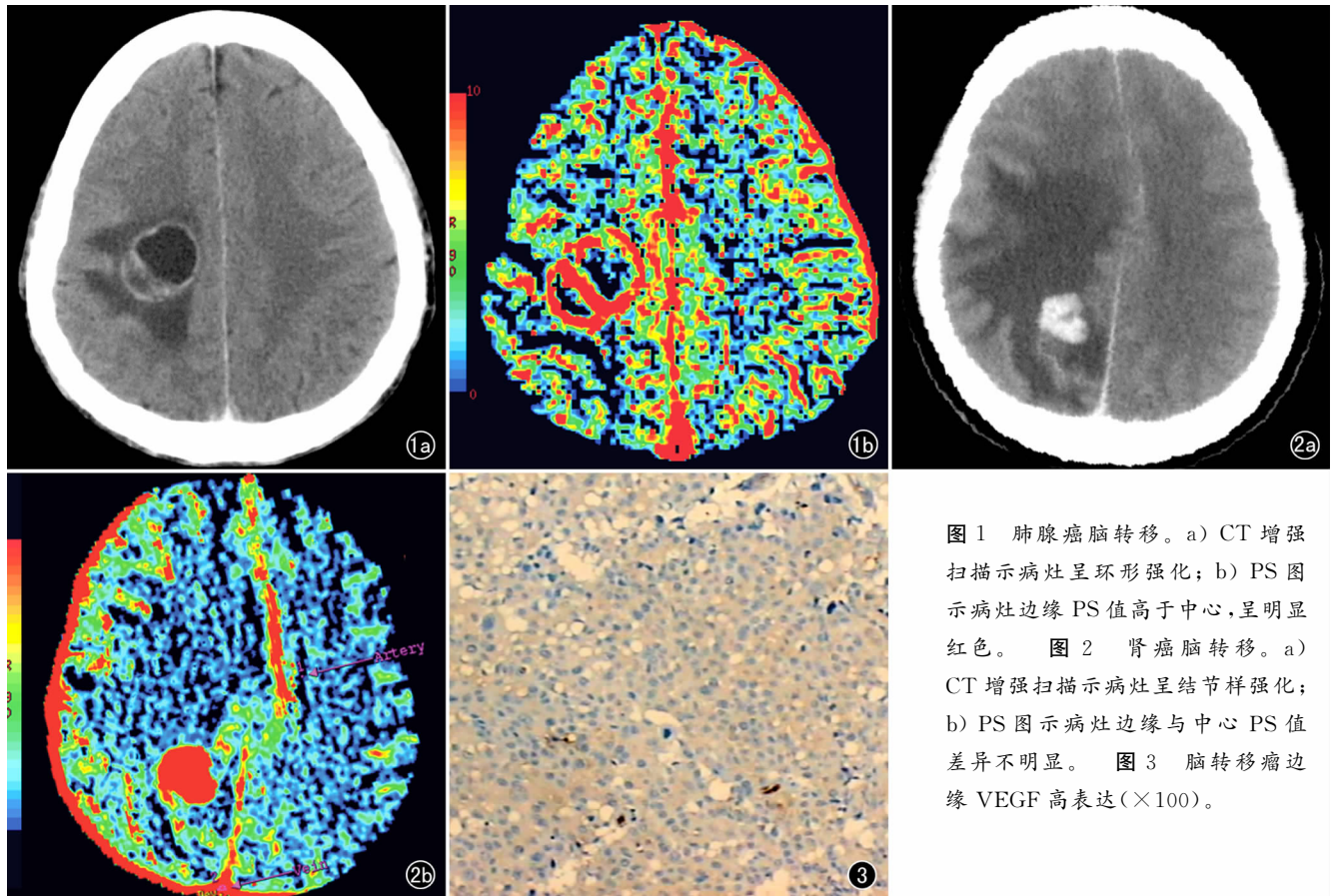


图 1 肺腺癌脑转移。a) CT 增强扫描示病灶呈环形强化; b) PS 图显示病灶边缘 PS 值高于中心,呈明显红色。图 2 肾癌脑转移。a) CT 增强扫描示病灶呈结节样强化; b) PS 图显示病灶边缘与中心 PS 值差异不明显。图 3 脑转移瘤边缘 VEGF 高表达(×100)。

VEGF 表达与 PS 值在肿瘤组织不同区域的分布相关性见表 2。经 χ^2 检验($\chi^2=6.67, P<0.01$), 二者具有明显相关性。

表 2 肿瘤不同区域 VEGF 表达与 PS 值比较 (例)

检查区域	VEGF 表达		PS 值	
	高	低	高	低
肿瘤中心	5	16	5	16
肿瘤边缘	18	3	20	1
周围组织	0	21	0	21

讨 论

为提高患者生存质量, 积极对脑转移瘤进行早期诊断和治疗监测需要更多的诊断技术。现代分子生物学研究对疾病特别是肿瘤的认识已深入到蛋白质和基因水平, 并形成分子病理学、肿瘤免疫学等新兴边缘学科。从理论上说, 基因及细胞因子的存在及其表达引起的分子病理学改变, 都可通过影像技术直接或间接成像。因此, 研究脑转移瘤影像表现及其分子机制, 也将为肿瘤早期检出、定位以及疗效监测等提供新的思路。

Folkman^[3]最早于 1971 年首先明确提出了几个假说, 阐明肿瘤血管生成在肿瘤发展、转移和扩散中的重要意义, 并提出了这些血管发生的抑制剂可能会成为一种新型的、有价值的肿瘤治疗手段。实体肿瘤生长依赖于肿瘤血管生成, 其过程受基因、细胞因子等复杂因素调控, 其中 VEGF 在脑肿瘤的形成过程中最为重要。VEGF 是一种糖基化分泌性多肽因子, 在胚胎发育中有广泛的表达, 在正常生理状态下呈低水平表达, 当肿瘤生长血管生成旺盛时出现高表达, 其主要作用是促进血管内皮细胞分裂、增殖, 诱导新生血管朝向肿瘤生长, 同时又可明显增加肿瘤血管的通透性。目前临床上已开始采用通过血管抑制剂影响肿瘤血管生成, 达到控制肿瘤生长与转移目的的抗肿瘤治疗方法。

CT 灌注成像是在静脉团注对比剂后对选定层面进行同层动态扫描, 以获得该层面内每一像素的时间-密度曲线(time-density curve, TDC), 然后根据该曲线利用不同的数学模型计算出血流量(blood flow, BF)、血容量(blood volume, BV)、平均通过时间(mean transit time, MTT)、表面通透性(permeability surface, PS)等参数, 以此来评价组织器官的灌注状态。CT 灌注成像技术的理论基础为核医学的放射性示踪剂稀释原理和中心容积定律($BF=BV/MTT$)。Miles 等^[4]认为, 放射学对比剂经静脉注入, 具有与放射性示踪剂相同的药物动力学特征, 因此放射性核素的示踪

原理可用于动态 CT 的研究。PS 值反映的是对比剂单向从血管内渗漏到组织间隙的流率, 单位是 $ml/min \cdot 100mg$ 。有研究^[5,6]认为肿瘤的 PS 值与肿瘤的良好恶性具有相关性, 而且在 CT 灌注技术参数中对评价肿瘤的生物特征价值最大。

在本组 21 例脑转移瘤中, 5 例肿瘤呈结节状强化, 16 例呈环形强化。有作者将环形强化型分析总结为囊伴结节型^[7]。18 例肿瘤边缘为 VEGF 高表达, 病理切片可见肿瘤边缘细胞密集, 血管结构较多, 观察其超微结构时, 可见闭锁小带出现裂隙, 基底膜不连续, 纤维结构疏松, 有窗孔结构形成, 多与其来源组织的血管结构相似。在环形强化的病例中, 肿瘤内部多为坏死碎片结构, 血管结构少, VEGF 表达低。在结节样强化的病例中, 肿瘤内部坏死较少, 肿瘤细胞较均匀, VEGF 呈高表达。本组数据表明转移瘤边缘组织的 PS 值较高, 环形强化肿瘤的边缘血管通透性明显高于内部; 高血管通透性与 VEGF 高表达的空间分布具有明显相关性, 因而在一定程度上可以通过 CT 灌注图像来推测 VEGF 的表达。本研究中有 2 例肿瘤边缘 PS 值增高而 VEGF 呈低表达, 可能与 VEGF 免疫组织化学染色技术有关。

综上所述, 脑转移瘤 VEGF 表达程度与肿瘤 CT 灌注参数 PS 值之间存在显著的相关性, 其病理生理学基础是 VEGF 促进转移瘤血管生成, VEGF 表达程度越高的区域血管生成越丰富, PS 值越大。对脑转移瘤 CT 灌注图像进行分析有助于预测脑转移瘤的 VEGF 表达, 可以用于脑转移瘤治疗效果的监测。

参考文献:

- [1] Petchell RA. The Management of Brain Metastases[J]. Cancer Treat Rev, 2003, 29(6): 533-540.
- [2] 耿承军. VEGF 在脑肿瘤中的表达及 MRI 对照研究进展[J]. 中国临床医学影像学杂志, 2001, 12(6): 435-439.
- [3] Folkman J. Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications[J]. N Eng J Med, 1971, 285(23): 1182-1186.
- [4] Miles KA, Hayball M, Dixon AK. Colour Perfusion Imaging: a New Application of Computed Tomography[J]. Lancet, 1991, 337(5): 643-645.
- [5] Purdie TG, Henderson E, Lee TY. Functional CT Imaging of Angiogenesis in Rabbit VX2 Soft-Tissue Tumor[J]. Phys Med Biol, 2001, 46(10): 3161-3175.
- [6] Cenic A, Nabavi DG, Craen RA. A CT Method to Measure Hemodynamics in Brain Tumors: Validation and Application of Cerebral Blood Flow Maps[J]. AJNR, 2000, 21(2): 462-470.
- [7] 陈恩明, 兰开发, 林忠伟, 等. 单发脑转移瘤的 CT 诊断(附 33 例分析)[J]. 放射学实践, 2002, 17(5): 396-397.

(收稿日期: 2005-04-08)