

胰腺癌组织VEGF和MVD表达与CT灌注成像的关系

刘悦, 李艳英, 张在人, 王淑红

■背景资料

新生血管的形成是肿瘤发展和转移的关键步骤。其瘤体的血管生成主要包括新生成的微血管数量增多, 在病理组织学上微血管密度(MVD)的增多等。另外血管内皮生成因子(VEGF)作为肿瘤血管生成的一种主要调控因子与微血管密度密切相关, 是肿瘤血管形成和维持的重要因子之一。CT灌注可间接在活体反映瘤体的血管生成状况。将胰腺癌的影像学表现应用于评价肿瘤血管的血管生成与发生、发展及预后相关性的研究已逐步得到重视。

刘悦, 李艳英, 张在人, 王淑红, 哈尔滨医科大学附属二院CT室, 黑龙江省哈尔滨市 150086

通讯作者: 刘悦, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属二院CT室, liu_yuext@163.com

收稿日期: 2006-03-22 接受日期: 2006-05-08

摘要

血管内皮生长因子作为肿瘤血管生成的一种主要调控因子, 与微血管密度密切相关。胰腺癌组织的血管内皮生长因子和微血管密度的测定对于判断患者的预后, 指导临床治疗和判断疗效等具有重要作用。CT灌注成像可以通过无创伤检查反映胰腺癌的肿瘤血管构成, 在治疗前后提供有价值依据, 对胰腺癌的诊治有重要意义。

关键词: 胰腺癌; VEGF; CT灌注

刘悦, 李艳英, 张在人, 王淑红. 胰腺癌组织VEGF和MVD表达与CT灌注成像的关系. 世界华人消化杂志 2006;14(18):1810-1812

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1810.asp>

0 引言

胰腺癌是常见的恶性肿瘤之一, 死亡率高, 生存期短。手术切除率仅为5%-25%。早期诊断和正确评价其良恶性有重要临床意义。近年来, 对肿瘤血管生成的研究成为肿瘤研究的热点。一些学者报道^[1-5]瘤体内新生微血管和肿瘤的发生、发展和恶性程度有必然联系。新生血管的形成是肿瘤发展和转移的关键步骤。其瘤体的血管生成主要包括新生成的微血管数量增多, 在病理组织学上微血管密度(microvessel density, MVD)的增多等。另外血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作为肿瘤血管生成的一种主要调控因子与微血管密度密切相关, 是肿瘤血管形成和维持的重要因子之一^[6]。CT灌注(computed tomograph perfusion)可间接在活体反映瘤体的血管生成状况。将胰腺癌的影像学表现应用于评价肿瘤血管的生成与发生、发展及预后相关性的研究已逐步得到重视。

1 VEGF的结构和作用

VEGF是Ferrara *et al*^[7]在1989年从牛垂体滤泡细胞液中分离出来的一种高度特异性促血管内皮细胞有丝分裂的生长因子。VEGF是由两个相同的亚基以二硫键交联结合成的二聚体糖蛋白, 有4种变异是由VEGF mRNA剪接方式的不同而产生的蛋白形式。

正常胚胎发育时VEGF有广泛表达, 正常成年者的组织呈低水平表达。在豚鼠和人的一些成熟组织中均发现有VEGF mRNA检出, 并证实肺、肾、肾上腺、肝、胃、心肌细胞及腹腔巨噬细胞中有VEGF的表达^[8-10]。在正常组织中, VEGF的主要作用为维持原有血管密度及血管对运输营养物质所必需的通透性。正常情况下, 内皮细胞处于休眠状态, 是体内极度静止的细胞。在肿瘤和非肿瘤的病理过程中VEGF广泛表达, 其表达作用与转化因子 β (FGF- β)、血小板源性生长因子(PDGF)、NO及一些重金属离子有关, 此外还受缺血和缺氧环境的调节^[11-12]。在肿瘤的病理状态下, 一旦血管生成启动VEGF就诱导强烈的血管生成作用, 表现为MVD。另外, VEGF增加肿瘤新生血管的通透性, 这在肿瘤的发生和转移中比促内皮细胞增生可能更为重要。

2 VEGF MVD和肿瘤血管的生成过程

大量研究表明^[13-14]大部分人体肿瘤MVD与VEGF表达呈正相关, 并且明显高于非肿瘤组织。今年研究发现肿瘤血管生成由正负性调控因子控制, 当正性调控因子上调时, 才能启动血管生成机制, 而在肿瘤血管生成因子中, 只有VEGF直接刺激内皮细胞分裂增殖, 是高度特异的血管内皮细胞增殖分裂素, 最直接参与诱导肿瘤血管生成。肿瘤血管的生成是一个多因素、级联、整体、动态的过程, 取决于促血管生成因子和血管生成抑制因子之间的平衡。

肿瘤细胞可以合成分泌VEGF。大量研究发现, 在脑肿瘤、乳腺癌、结肠腺癌、卵巢癌及骨肉瘤等多种肿瘤中均有VEGF的高表达, 且表达水平与肿瘤的恶性程度呈正相关^[15-19]。

VEGF不仅能促进肿瘤血管形成,增加肿瘤血管的通透性,还可干扰树突细胞的成熟而影响肿瘤免疫,使肿瘤细胞逃避免疫监视,在肿瘤的侵袭和转移过程中起重要作用. Weidner *et al*^[20]提出组织和血液中VEGF mRNA表达和(或)蛋白水平以及MVD可作为评价肿瘤状况和预后不良的指标. Seo *et al*^[21]报道142例胰腺癌中VEGF蛋白(以VEGF121、VEGF165为主)的阳性率为93%,主要位于癌细胞质中,阳性表达的细胞多位于癌旁组织,说明VEGF具有异质性. 且VEGF表达与MVD密切相关,VEGF阳性的胰腺癌患者的生存期明显短于VEGF阴性患者,提示VEGF可作为胰腺癌的预后指标.

3 胰腺癌CT灌注相关研究

CT灌注成像(computed tomography perfusion imaging, CTP)是指在iv对比剂的同时,对选定层面行同层动态扫描,以获得该层面内每一像素的时间-密度曲线(time-density curve, TDV),根据该曲线利用不同的数学模型计算出各种灌注参数^[22-23],包括血流量(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)等组织血流灌注的各种参数,以此评价组织器官的灌注状态. 灌注成像技术代表着现代影像学从原来的主要反映解剖形态学改变向着既能反映宏观的大体形态,又能揭示微观的代谢和功能状态演变的这样一种发展态势. 目前国内外胰腺CT灌注的临床研究还较少,但是CT灌注成像是唯一能获得人类胰腺灌注绝对值的技术,反映的是器官实质水平的血供情况. 文献报道CT灌注技术参数中PS和BF价值最大^[24-26],PS这个参数主要应用于肿瘤的评价,并且PS与肿瘤的良好恶性有关^[27].

CT灌注成像可以更进一步地了解肿瘤的血供情况、血管分布和血管通透性情况,从而十分有助于对肿瘤的诊断及鉴别诊断、恶性肿瘤的分期以及对肿瘤治疗疗效的评价等. 肿瘤灌注不同于正常组织的灌注,一方面是因为肿瘤组织内有大量的促血管生成因子,如VEGF的高表达促进肿瘤血管生成,使恶性肿瘤呈现为高血流量和血容量的高灌注状态;另一方面是因为这些新生微血管壁的内皮细胞发育不成熟,细胞间隙较大,且血管基底膜不完整,血管的通透性较大,因而对比剂外渗较快^[25,28]. 胰腺灌注有其独特的特点与肝癌、肺癌等有所不同. 因

为胰腺主要由胰十二指肠动脉和脾动脉供血,血供比较丰富,其灌注信息非常有助于了解胰腺的内、外分泌功能及胰腺的病理变化. 而胰腺癌多为少血管性肿瘤,表现为低灌注. 王中秋 *et al*^[29]报道这是由于胰腺癌瘤体的微血管构成和其他部位的肿瘤不同,有自身的特点,即实质肿瘤细胞散在分布于纤维间质和正常胰腺组织中,其比例成分因肿瘤的恶性度高低而不同. 此时,胰腺癌的CT灌注程度和形式取决于瘤体内肿瘤实质、纤维间质、残存胰腺组织和坏死组织内微血管的总和. 高分化腺癌的组织学观察示瘤体内为少量的肿瘤细胞散在分布在中等量的纤维组织间质和大量残存的胰腺正常组织中. 瘤体一般无坏死,瘤体主要成分为残存的胰腺组织. 因残存胰腺组织的微血管密度极为丰富,高分化腺癌肿瘤实质细胞处的微血管密度计数少. 所以,对瘤体微血管呈绝对影响作用是瘤体内的残存胰腺组织微血管密度数(MVD). 因此,高分化胰腺癌灌注BF和BV值较低分化的胰腺癌高,反映了瘤体实质残存胰腺组织微血管密度数较多,间接反应瘤体实质细胞的微血管密度少. 提示该肿瘤恶性程度为高分化腺癌可能性大.

血管生成在肿瘤的发生、发展及预后方面起着重要的作用. 有研究应用各种方法抑制VEGF的合成与分泌,干预其血管生成作用对肿瘤进行治疗,收到良好的疗效. CT灌注方法可以通过胰腺肿瘤和胰腺正常组织的血供情况、血供分布和血管通透性,鉴别肿瘤的良好恶性及有效的预测病情的发展和预后,在胰腺癌的诊断中起着极为重要的作用. 对血管生长因子的研究将会加深影像学与临床、病理、分子生物等学科的联系,促进影像学的发展和诊断水平.

4 参考文献

- 1 Kasper HU, Ebert M, Malfertheiner P, Roessner A, Kirkpatrick CJ, Wolf HK. Expression of thrombospondin-1 in pancreatic carcinoma: correlation with microvessel density. *Virchows Arch* 2001; 438: 116-120
- 2 Bruns CJ, Harbison MT, Davis DW, Portera CA, Tsan R, McConkey DJ, Evans DB, Abbruzzese JL, Hicklin DJ, Radinsky R. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 plus gemcitabine results in regression of human pancreatic carcinoma growing orthotopically in nude mice by antiangiogenic mechanisms. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1936-1948
- 3 Bruns CJ, Solorzano CC, Harbison MT, Ozawa S, Tsan R, Fan D, Abbruzzese J, Traxler P, Buchdunger E, Radinsky R, Fidler IJ. Blockade of the epidermal growth factor receptor signaling by a novel tyrosine

■应用要点

CT灌注方法可以通过胰腺肿瘤和胰腺正常组织的血供情况、血供分布和血管通透性,鉴别肿瘤的良好恶性及有效的预测病情的发展和预后,在胰腺癌的诊断中起着极为重要的作用. 对血管生长因子的研究将会加深影像学与临床、病理、分子生物等学科的联系,促进影像学的发展和诊断水平.

同行评价

本文综述了胰腺癌组织中VEGF和MVD表达与CT灌注成像的关系,对临床研究有一定参考价值.

- kinase inhibitor leads to apoptosis of endothelial cells and therapy of human pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 2000; 60: 2926-2935
- 4 Banerjee SK, Zoubine MN, Mullick M, Weston AP, Cherian R, Campbell DR. Tumor angiogenesis in chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma: impact of K-ras mutations. *Pancreas* 2000; 20: 248-255
- 5 Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 4-6
- 6 Okada K, Yokoyama K, Okihara K, Ukimura O, Kojima M, Miki T, Takamatsu T. Immunohistochemical localization of platelet-derived endothelial cell growth factor expression and its relation to angiogenesis in prostate. *Urology* 2001; 57: 376-381
- 7 Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161: 851-858
- 8 Breier G, Albrecht U, Sterrer S, Risau W. Expression of vascular endothelial growth factor during embryonic angiogenesis and endothelial cell differentiation. *Development* 1992; 114: 521-532
- 9 Lachgar S, Moukadiri H, Jonca F, Charveron M, Bouhaddiou N, Gall Y, Bonafe JL, Plouet J. Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor for hair dermal papilla cells. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 17-23
- 10 Berse B, Brown LF, Van de Water L, Dvorak HF, Senger DR. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) gene is expressed differentially in normal tissues, macrophages, and tumors. *Mol Biol Cell* 1992; 3: 211-220
- 11 Gleadle JM, Ebert BL, Firth JD, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenic growth factor expression by hypoxia, transition metals, and chelating agents. *Am J Physiol* 1995; 268: C1362-1368
- 12 Kourembanas S, McQuillan LP, Leung GK, Faller DV. Nitric oxide regulates the expression of vasoconstrictors and growth factors by vascular endothelium under both normoxia and hypoxia. *J Clin Invest* 1993; 92: 99-104
- 13 El-Assal ON, Yamanoi A, Soda Y, Yamaguchi M, Igarashi M, Yamamoto A, Nabika T, Nagasue N. Clinical significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: possible involvement of vascular endothelial growth factor in the angiogenesis of cirrhotic liver. *Hepatology* 1998; 27: 1554-1562
- 14 Mise M, Arai S, Higashitani H, Furutani M, Niwano M, Harada T, Ishigami S, Toda Y, Nakayama H, Fukumoto M, Fujita J, Imamura M. Clinical significance of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor gene expression in liver tumor. *Hepatology* 1996; 23: 455-464
- 15 Uthoff SM, Duchrow M, Schmidt MH, Broll R, Bruch HP, Strik MW, Galandiuk S. VEGF isoforms and mutations in human colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 101: 32-36
- 16 Kaya M, Wada T, Kawaguchi S, Nagoya S, Yamashita T, Abe Y, Hiraga H, Isu K, Shindoh M, Higashino F, Okada F, Tada M, Yamawaki S, Ishii S. Increased pre-therapeutic serum vascular endothelial growth factor in patients with early clinical relapse of osteosarcoma. *Br J Cancer* 2002; 86: 864-869
- 17 Strugar J, Rothbart D, Harrington W, Criscuolo GR. Vascular permeability factor in brain metastases: correlation with vasogenic brain edema and tumor angiogenesis. *J Neurosurg* 1994; 81: 560-566
- 18 Lutgendorf SK, Johnsen EL, Cooper B, Anderson B, Sorosky JI, Buller RE, Sood AK. Vascular endothelial growth factor and social support in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 808-815
- 19 Anan K, Morisaki T, Katano M, Ikubo A, Kitsuki H, Uchiyama A, Kuroki S, Tanaka M, Torisu M. Vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor are potential angiogenic and metastatic factors in human breast cancer. *Surgery* 1996; 119: 333-339
- 20 Weidner N. Tumoural vascularity as a prognostic factor in cancer patients: the evidence continues to grow. *J Pathol* 1998; 184: 119-122
- 21 Seo Y, Baba H, Fukuda T, Takashima M, Sugimachi K. High expression of vascular endothelial growth factor is associated with liver metastasis and a poor prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2000; 88: 2239-2245
- 22 Miles KA. Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol? *Br J Radiol* 2003; 76 Spec No 1: S36-42
- 23 Koseoglu K, Ozsunar Y, Taskin F, Karaman C. Pseudolesions of left liver lobe during helical CT examinations: prevalence and comparison between unenhanced and biphasic CT findings. *Eur J Radiol* 2005; 54: 388-392
- 24 Dugdale PE, Miles KA, Bunce I, Kelley BB, Leggett DA. CT measurement of perfusion and permeability within lymphoma masses and its ability to assess grade, activity, and chemotherapeutic response. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 540-547
- 25 Brix G, Bahner ML, Hoffmann U, Horvath A, Schreiber W. Regional blood flow, capillary permeability, and compartmental volumes: measurement with dynamic CT-initial experience. *Radiology* 1999; 210: 269-276
- 26 Purdie TG, Henderson E, Lee TY. Functional CT imaging of angiogenesis in rabbit VX2 soft-tissue tumour. *Phys Med Biol* 2001; 46: 3161-3175
- 27 Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, Gelb AW, Lee TY. A CT method to measure hemodynamics in brain tumors: validation and application of cerebral blood flow maps. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 462-470
- 28 Dugdale PE, Miles KA, Bunce I, Kelley BB, Leggett DA. CT measurement of perfusion and permeability within lymphoma masses and its ability to assess grade, activity, and chemotherapeutic response. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 540-547
- 29 王中秋, 黎介寿, 卢光明, 张新华. 胰腺癌的CT增强和瘤体微血管密度及病理分级的相关性研究. *中华医学杂志* 2003; 83: 1882-1886

电编 张敏 编辑 潘伯荣