

兔VX2肝癌CT、MRI动态评价

兔VX2肝癌模型是目前最为理想的肝癌实验模型之一,被广泛应用于肝癌肿瘤学、肿瘤治疗学、放射生物学、抗癌药物药代动力学及肿瘤影像学等实验研究[1][2][3][4][5][6]。本研究利用CT、MRI动态监测兔VX2肝癌生长情况,旨在进一步完善兔VX2肝癌CT、MRI检查方法,并对CT和MRI在评价VX2肝癌动态生长中的价值、肿瘤各阶段影像学表现及病理基础进行初步研究。

1 材料和方法

1.1 兔VX2肝癌模型的建立

新西兰大白兔10只,雄性,体质量约2.0~2.5 kg,第一军医大学珠江医院动物实验室提供。荷VX2瘤新西兰种兔1只(中山医科大学实验动物研究中心提供)。用3%戊巴比妥钠以1 ml/kg·b. w.的剂量将荷VX2瘤新西兰种兔麻醉后,无菌条件下暴露位于后大腿深部肌肉内的VX2肿瘤,剪取肿瘤边缘部新鲜组织,置于盛有无菌生理盐水的平皿中,反复清洗并剔除肿瘤组织表面的血液和坏死成分。将清洗过的肿瘤组织移至另一盛少许生理盐水的洁净小杯中,用眼科剪将肿瘤组织剪碎至1~2 mm大小的组织块。取种植用新西兰兔,采用相同方法麻醉后,取腹正中切口暴露肝脏下缘,分别将右内叶和左内叶轻柔提拉至体外,用12号腰椎穿刺针将3~5块VX2瘤小组织块种植在肝实质内,每叶接种一个部位。拔除穿刺针,用纱布压迫穿刺区约20 s,待止血完全后还纳肝脏,逐层缝合腹壁。待种植兔复苏后,送回兔房继续饲养。

1.2 螺旋CT、MRI检查

种植后1、2、3周,全部种植兔均行肝脏螺旋CT平扫、双期增强检查及MRI平扫和增强检查。CT机为GE Signa Hispeed CT/I型超高速螺旋CT,对比剂选用优维显,剂量5~6 ml。经耳缘静脉以0.5 ml/s的速度进行注射,动脉期、门静脉期延迟扫描时间分别为10~12 s、40~45 s。扫描条件:电压120 kV,电流200 mA,螺距1.0:1,层距3 mm。MR机为GE Signa Horizon LX 1.5超导磁共振仪,采用头线圈,常规冠状定位后获取轴位T₁WI和T₂WI,对比剂选用马根维显,剂量为1.5 ml。静脉团注后,立即行轴位T₁WI增强扫描。MRI具体扫描参数见表1。上述检查完成后获取肿瘤标本,常规HE染色,行光镜观察。

表1 MRI检查扫描参数

Tab.1 Parameters of MRI examination

Pulse sequence	TR (ms)	TE (ms)	Frequency (kHz)	FOV (cm×cm)	NEX	Thickness/Spacing (mm)
FGR T ₁ WI Cor	10	1.8	31.2	40×40	1	5.0/0.0
FSE T ₂ WI Ax	3 000	80	31.2	20×15	3	5.0/1.0
FSE T ₁ WI Ax	400	20	16	20×15	3	5.0/1.0
FSE T ₁ WI Ax (+c)	500	20	16	20×15	2	5.0/1.0

TR: Repeat time; TE: Echo time; FOV: Field of view; NEX: Number of excitation; FGR: Fast gradient echo; FSE: Fast spin echo; T₁WI: T₁-weighted image; T₂WI: T₂-weighted image; Cor: Coronal; Ax: Axial; +c: Contrast

2 结果

2.1 CT、MRI检查结果

本组VX2肿瘤种植成功率100%,20个种植部位长出20个病灶。种植后1周螺旋CT平扫、动脉期、门静脉期、MRI T₁WI、MRI T₂WI及MRI增强检查VX2瘤的检出数目分别为8、12、10、11、13、11个。种植后2周、3周全部瘤灶于CT、MRI各扫描时相或序列

上均可显示。各阶段肿瘤直径见表2。种植后2周CT平扫肿瘤表现为边界清楚的低密度结节灶，密度均匀，CT值为45~55 HU；动脉期主要表现为边缘薄环状强化，强化环多数完整且厚薄均匀，部分病灶强化环可不完整，呈断续的线条样或线条结节样，此时肿瘤主体保持低密度，本组有14(70%)个病灶可见增粗、迂曲的供血肝动脉直达病灶边缘，9(45%)个病灶可见瘤内动脉血管；门静脉期病变又降为低密度。MRI平扫T₁WI、T₂WI肿瘤分别表现为均匀低信号和稍高信号，增强后亦呈边缘环形强化，强化环完整(图1)。种植后3周肿瘤边缘可变得不完整，甚至呈分叶状，肿瘤密度或信号变得不均匀。平扫CT低密度瘤灶内可见等密度或更低密度区；MRI T₁WI低信号病灶内可见更低信号；MRI T₂WI稍高肿瘤信号内有高信号和低信号区，典型者呈“结中结”样改变(图2)。增强检查病灶仍表现为边缘环形强化。

表 2 种植后 1、2、3 周肿瘤直径 (mm, $\bar{x}\pm s$)

Tab.2 The diameter of VX2 tumors measured at 1, 2 and 3 weeks after implantation (mm, Mean±SD)

	Time after implantation (week)		
	1	2	3
Plain CT scan	4.4±1.6	10.5±2.3	19.6±2.5
MRI T ₁ WI	4.4±1.4	10.6±2.3	19.7±2.4
MRI T ₂ WI	4.6±1.4	10.9±2.8	20.3±2.8
Specimen	-	-	19.6±2.4

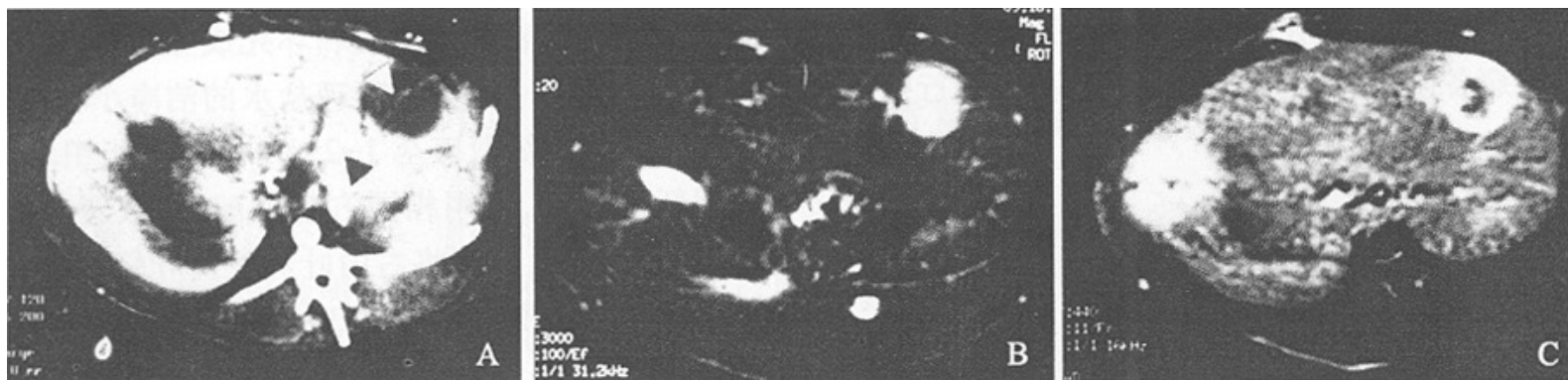


图1 种植后2周兔VX2肝癌的CT、MRI 表现

Fig.1 CT and MRI manifestation of rabbit VX2 hepatoma at week 2 after tumor implantation

A: Arterial phase CT scan shows a VX2 hepatoma in the lateral segment of the left lobe with peripheral rim enhancement, the nutrient artery stretching straightly to the margin of the tumor (indicated by ▲), and the tumor arterial vessel (indicated by ▽) is also displayed; B: MRI T₂WI shows the lesion to be homogeneously hyperintense; C: Peripheral rim enhancement is demonstrated on contrast-enhanced MR

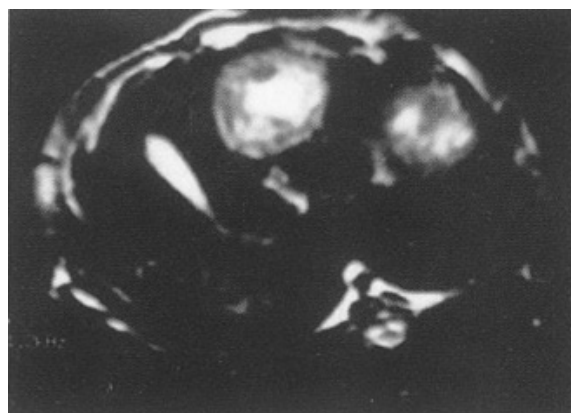


图2 种植后3周VX2肝癌MRI表现

Fig.2 MRI manifestation of VX2 hepatoma at week 3 after tumor implantation

T₂-weighted MR image shows 2 nodular lesions in the liver, the right one showing slightly hyperintense and a central hyperintense area, the "nodule in nodule" pattern, while the left one shows heterogeneous hyperintensity

2.2 病理学检查结果

切面见肿瘤组织呈苍白色，与周围正常肝组织分界清楚，瘤中央可见黄白色凝固性坏死区或液化坏死物流出后所形成的不规则空腔，瘤内出血少见。本组4例肿瘤边缘可见环形血窦样结构，9例肿瘤周围出现子灶，大小约1~2 mm。光镜下癌细胞呈巢状或弥漫状分布，胞核大而浓染，胞质量少，癌巢间纤维组织丰富(图3)。凝固性坏死区癌细胞皱缩、细胞核消失。肿瘤边缘可见血管和/或血窦样结构，邻近正常肝细胞受压变形，部分已纤维化。13例肿瘤周围肝组织内可见明显的子灶或散在分布的癌巢。

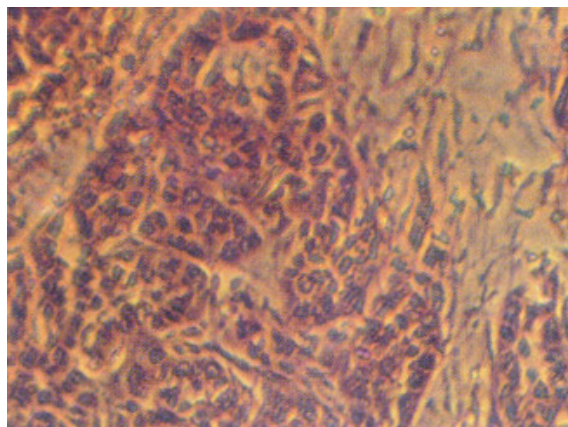


图3 VX2肝癌显微镜下表现(HE染色, ×200)

Fig.3 Microscopic observation of VX2 hepatoma (HE staining, ×200)

The tumor cells are arranged into nests with fibrous tissue among the carcinomatous nests

3 讨论

VX2肿瘤为shop病毒在兔皮肤诱发的鳞癌经数十次传代后建立的兔可移植性肿瘤，该肿瘤肝内种植成功率很高，几近100%。该肿瘤生长速度快，短期内即可广泛坏死，出现肝内播散和肺转移[5]，因此准确把握种植肿瘤存活及生长情况并及时选择治疗时机，在肿瘤治疗学基础研究中显得尤为关键。本组VX2肝癌种植后1周CT、MRI平扫及增强检查肿瘤检出率均低于60%，推测可能与以下几方面原因有关：(1)肿瘤体积过小；(2)呼吸运动的干扰；(3)影像上与肝内血管和胆管鉴别困难。由于肿瘤体积小，此阶段通过影像定位进行肿瘤局部治疗学研究显然为时尚早。种植后2周，VX2肿瘤最大径多达到1 cm以上，CT、MRI各扫描时相和序列均可显示，肿瘤密度或信号均匀，提示肿瘤生长情况良好，此阶段开展肿瘤治疗学研究应该最为适合。而种植后3周，CT、MRI显示肿瘤度、信号多不均匀，病理标本见肿瘤内常有不同程度的凝固性和液化性坏死，此阶段如开展肿瘤治疗学研究，将很难保证实验结果的准确性和科学性，相反，如进行肿瘤影像学研究却可获得更为丰富的影像学和病理学信息。考虑到即使是同一批种植肿瘤，个体之间在生长速度和瘤内组织病理学变化上亦存在一定的差异，本实验将CT、MRI检查间隔时间定为1周，确实有些偏长，因此根据实验目的的不同适当地缩短影像检查间隔时间，对于科学选择实验时机会有更大的帮助。

本研究中螺旋CT双期增强检查采用0.5 ml/s的造影剂注射速度，与其他文献[5][6]报道的0.2~0.3 ml/s的注射速度比较，在采纳相同的动脉期延迟扫描时间的情况下，病灶边缘强化程度明显提高，更有利于病灶供血动脉和瘤内动脉血管的显示，本组有14(70%)个病灶可见增粗、迂曲的供血肝动脉直达病灶边缘，9(45%)个病灶可见瘤内动脉血管。动脉期增强CT肿瘤之所以表现边缘环形强化的特点，笔者认为可能与肿瘤边缘有丰富的血管或血窦样结构有关。另外动脉期肿瘤虽然表现为较显著的边缘性强化，但肿瘤主体一直保持为低密度无强化区域，进入门静脉期后此种边缘环形强化亦随之消失，同时考虑肿瘤早期即出现明显坏死，据此笔者认为兔VX2肝癌血供并不丰富，此结论与Kuszyk等[6]的报道相一致。

种植后3周的VX2肿瘤，镜下可见周围受压肝细胞已开始纤维化，正处于包膜形成阶段。65%(13/20)的肿瘤肉眼或光镜下已出现肝内播散的病理证据，9例肉眼下可见子灶形成者，CT、MRI均未发现子灶。在平扫CT和MRI T₁WI上测量肿瘤大小，其结果与实际测量结果较为接近，而MRI T₂WI测量结果较实际水平稍大，考虑可能与MRI T₂WI对肿瘤组织和瘤周含水量增加的受压肝组织区分能力较差有关。在此基础上，笔者对肿瘤内液化坏死和凝固性坏死区在平扫CT、MRI T₁WI、MRI T₂WI上的影像表现进行了初步的对照分析，发现肿瘤内液化性坏死在平扫CT、MRI T₁WI、MRI T₂WI上分别表现为更低密度、更低信号和高信号区，与肿瘤组织的低密度、低信号和稍高信号鉴别较为容易；凝固性坏死区在平扫CT、MRI T₁WI上分别表现为等-低密度、低-更低信号，在影像上与肿瘤组织密度或信号有一定重合，而在MRI T₂WI表现为低信号区，与呈稍高信号的肿瘤组织很容易区分。因此可以初步肯定MRI T₂WI在判定肿瘤组织病理成分上可能较平扫CT和MRI T₁WI具有更大的优势。

参考文献：

[1] 曹玮, 王执民, 梁志会, 等. 血管生成抑制剂TNP-470与碘化油混合性栓塞肝癌的实验研究[J]. 世界华人消化杂志,

2000, 8(6):629-32.

Cao W, Wang ZM, Liang ZH, et al. Effects of angiogenesis inhibitor TNP-470 with lipiodol in arterial embolization of liver cancer in rabbits[J]. World Chin J Digestol, 2000, 8(6): 629-32.

[2] 赵中辛, 杜竞辉, 王学浩, 等. 吡喃霉素-碘油肝动脉治疗VX2瘤的药代动力学研究[J]. 中华实验外科杂志, 1998, 15(3): 244-5.

Zhao ZX, Du JH, Wang XH, et al. Pharmacokinetic study of intra-arterial hepatic pirarubicin-lipiodol administration in rabbits bearing VX2 tumor[J]. Chin J Exp Surg, 1998, 15(3): 244-5.

[3] Moroz P, Jones SK, Winter J, et al. Targeting liver tumors with hyper thermia: ferromagnetic embolization in rabbit liver tumor model[J]. J Surg Res, 2001, 99(2): 265-71.

[4] Liu JB, Goldberg BB, Merton DA, et al. The role of contrast-enhance sonography for radiofrequency ablation of liver tumors[J]. J Ultrasound Med, 2001, 20(5): 517-23.

[5] 邵国良, 周康荣, 王建华, 等. 介入治疗实验研究中兔VX2肝癌模型制作的改进和CT评价[J]. 临床放射学杂志, 2000, 19(10): 653-4.

Shao GL, Zhou KR, Wang JH, et al. Improvement in making rabbit model bearing VX2 liver tumor for interventional experimental study and CT evaluation of tumor[J]. J Clin Radiol, 2000, 19(10): 653-4.

[6] Kuszyk BS, Bluemke DA, Choti MA, et al. Contrast-enhanced CT of small hypovascular hepatic tumor: effect of lesion enhancement on conspicuity in rabbits[J]. AJR, 2000, 174(2): 471-5.

参考文献:

[1] 曹 玮, 王执民, 梁志会, 等. 血管生成抑制剂TNP-470与碘化油混合性栓塞肝癌的实验研究[J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(6):629-32.

Cao W, Wang ZM, Liang ZH, et al. Effects of angiogenesis inhibitor TNP-470 with lipiodol in arterial embolization of liver cancer in rabbits[J]. World Chin J Digestol, 2000, 8(6): 629-32.

[2] 赵中辛, 杜竞辉, 王学浩, 等. 吡喃霉素-碘油肝动脉治疗VX2瘤的药代动力学研究[J]. 中华实验外科杂志, 1998, 15(3): 244-5.

Zhao ZX, Du JH, Wang XH, et al. Pharmacokinetic study of intra-arterial hepatic pirarubicin-lipiodol administration in rabbits bearing VX2 tumor[J]. Chin J Exp Surg, 1998, 15(3): 244-5.

[3] Moroz P, Jones SK, Winter J, et al. Targeting liver tumors with hyper thermia: ferromagnetic embolization in rabbit liver tumor model[J]. J Surg Res, 2001, 99(2): 265-71.

[4] Liu JB, Goldberg BB, Merton DA, et al. The role of contrast-enhance sonography for radiofrequency ablation of liver tumors[J]. J Ultrasound Med, 2001, 20(5): 517-23.

[5] 邵国良, 周康荣, 王建华, 等. 介入治疗实验研究中兔VX2肝癌模型制作的改进和CT评价[J]. 临床放射学杂志, 2000, 19(10): 653-4.

Shao GL, Zhou KR, Wang JH, et al. Improvement in making rabbit model bearing VX2 liver tumor for interventional experimental study and CT evaluation of tumor[J]. J Clin Radiol, 2000, 19(10): 653-4.

[6] Kuszyk BS, Bluemke DA, Choti MA, et al. Contrast-enhanced CT of small hypovascular hepatic tumor: effect of lesion enhancement on conspicuity in rabbits[J]. AJR, 2000, 174(2): 471-5.