

胃癌组织中MVD和VEGF表达与影像学表现的关系

王淑红, 张在人, 李萍, 赵德利

王淑红, 张在人, 李萍, 赵德利, 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: 王淑红, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属二院CT室.
电话: 0451-89599771
收稿日期: 2005-05-23 接受日期: 2005-06-13

摘要

肿瘤微血管密度可作为肿瘤血管生成的标志, 血管内皮生成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. 胃癌组织微血管密度的测定对于判断患者的预后、筛选转移高危病例、指导临床治疗和判断疗效等具有重要作用. 影像学方法可以通过各种无创性检查反映胃癌的肿瘤血管构成, 在治疗前后提供有价值依据, 对胃癌的诊治有重要意义.

王淑红, 张在人, 李萍, 赵德利. 胃癌组织中MVD和VEGF表达与影像学表现的关系. 世界华人消化杂志 2005;13(16):2004-2006
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2004.asp>

0 引言

胃癌是常见的消化系统肿瘤之一, 其发病率有逐年增高的趋势. 关于胃癌血供的研究近年来逐渐得到重视. 肿瘤血管是肿瘤生长的形态学基础, 对肿瘤的生长与转移具有十分重要的意义. 微血管密度(microvessel density, MVD)被认为是判断肿瘤进展和转移潜力的指标, 是影响患者生存的独立预后因素^[1]. 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^[2]. 目前, 评价肿瘤血管形成大多经免疫组织化学(简称免疫组化)检测肿瘤MVD或VEGF表达^[3], 但此方法必须在术后或穿刺后取得组织块才能进行. 影像学手段具备无创、在活体上可重复实施、且能进行肿瘤形态学评价的优点, 具有临床实用意义. 将胃癌的影像学表现应用于评价肿瘤的血管生成与其发生、发展及预后相关性的研究已逐步得到重视.

1 癌组织MVD的表达

研究表明当肿瘤的大小超过2 mm³时, 他的进一步生长就依赖新生血管的生成. 肿瘤血管生成在实体肿瘤发生、发展、浸润及转移的各阶段都起着重要作用^[4-5]. MVD被认为是判断肿瘤生长与转移的独立指标. 研究显示, 胃癌标本不同部位微血管密度极不相同, 以癌组织为最高. 正常组织内微血管形态规整, 分布均匀. 癌旁组织内微血管

逐渐减少, 相对规整, 但分布不均. 胃癌组织内血管形态不规则, 可呈闭塞状或发芽状, 显示出明显的异质性, 分布不均匀. 说明肿瘤组织在生长过程中确有异常微血管形成, 这些新生的血管结构缺乏完整性, 管壁仅排列一层内皮细胞, 缺乏平滑肌, 有裂隙状基底膜, 并呈渗漏状态. 由此, 胃癌组织内的血管对肿瘤细胞通透性增大, 他们比正常成熟血管更易于被肿瘤细胞所穿透, 从而为瘤细胞提供血行转移的通道.

虽然MVD与胃癌的组织学类型和肿瘤大小没有明显相关性, 但与其转移及预后有密切关系. 肿瘤血管形成是实体瘤由休眠状态向增殖状态过渡的标志之一. 不仅原发肿瘤的生长依赖血管形成, 转移灶的建立和生长也依赖肿瘤血管形成. 因此多血管是肿瘤具有侵袭性的特征. 研究表明^[6], 有淋巴结转移或肝转移的胃癌, MVD明显增高. 尽管淋巴结转移的发生被认为是通过淋巴管进行的, 但其发生也是系统转移的征象, 涉及血管生长所导致的血液中运行瘤细胞的协同作用. 随着新的血管生成, 肿瘤细胞得以充足的血供, 瘤细胞迅速的进行增殖. 同时肿瘤前沿的瘤细胞, 侵及肿瘤原发部位组织间质的残余的淋巴管, 而引起瘤细胞的淋巴转移. Liotta认为肿瘤细胞能通过静脉淋巴管连接点从血液进入淋巴管或者肿瘤新生血管也可通过肿瘤体积的增加来促进肿瘤边缘的肿瘤细胞与淋巴管的接触, 导致淋巴结的转移. 因此MVD可作为预测肿瘤转移复发和预后的一项指标.

2 VEGF的特性及表达

近年来, 肿瘤血管生成的机制受到广泛的注意, 并陆续发现了多个肿瘤血管生成因子, 他们通过各种机制降解血管基底膜和周围的细胞外基质, 促进内皮细胞分裂、游走和增殖, 诱导宿主毛细血管新生并长入肿瘤组织. 其中最引人注目的是VEGF. VEGF是一种选择性促血管内皮细胞有丝分裂素. 又称血管通透因子(vascular permeability factor, VPF), 在血管的发生形成中起重要作用. 其主要功能是促进血管内皮细胞增殖及提高血管通透性. 在肿瘤血管的生成中, VEGF发挥重要作用. 肿瘤的血管生成是一个多因子多步骤的复杂过程, 由促进与抑制两方面因素共同控制. Hamhan提出的“血管形成有关平衡假说”认为, 血管新生是由于促进因子的增多或抑制因子的减少所导致. 作为最重要的正向调节因子之一, VEGF的表达与组织中微血管密度及新生血管的数量密切相关^[7-8], 是诱导肿瘤发生发展的重要因素. 肿瘤细胞可以合成分泌

VEGF. 大量研究表明, 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^[9-13]. 同样有研究证实, 胃癌中, VEGF高表达, 且在胃癌的发生、发展及预后方面起着重要的作用^[14]. 大量研究发现, VEGF作为一个调节因子与胃癌微血管的生成密切相关, VEGF阳性表达组的MVD明显高于阴性表达组, 且VEGF阳性表达与转移及预后均有明显关系. 侵及浆膜及肝转移者的VEGF表达率明显高于未侵及浆膜和无肝转移者. VEGF阳性组的术后复发和死亡率明显高于VEGF阴性组, 其5 a总体生存率也明显低于VEGF阴性组.

3 影像学相关研究

在治疗前如何用无损伤的方法来评价肿瘤的血管密度一直是临床医生研究的问题. 通过评价肿瘤的血管密度可以对肿瘤的恶性程度和预后进行评判, 并且通过对肿瘤治疗前后的血管密度改变的评价, 来进行疗效的观察, 有助于对肿瘤的诊断及预后进行判断. 目前, 影像学在肿瘤血管形成方面的研究可分成3个独立的领域: 临床前研究、临床研究 and 临床应用. 大量的研究报告仍属于临床前及临床研究, CT、MRI等影像模式均正在被用于此方面的研究.

Tateishi *et al*^[15]研究肺癌肿瘤血管生成和动态增强CT表现的关系发现, 肺腺癌的平均强化峰值(peak attenuation, APA)和MVD相关. VEGF阳性腺癌的平均APA与MVD呈正相关. 张永高*et al*^[16]对大肠癌的研究结果显示, SCT征象上浆膜侵犯阳性组的MVD显著高于浆膜侵犯阴性组, 表明血管生成可能是大肠癌浸润进展的重要促进因素, 且对MVD的检测在一定程度上可以反映大肠癌的恶性程度, 具有一定的预后价值. Carriero *et al*^[17]研究显示, 乳腺癌动态MRI强化表现是MVD分布的直接结果, 乳腺癌MVD在确定对比剂的早期摄取率和肿瘤强化的不均匀性方面起重要作用, 时间-信号强度曲线类型和MVD之间密切相关, 肿瘤大小、年龄与MVD无相关性. 宫颈癌的动态MRI研究结果发现^[18], 动态MRI表现的病理组织学基础为MVD, 而不是VEGF, VEGF与动态MRI所有参数均没有相关性. MVD与药物代谢动力学参数A振幅(amplitude, A)及SI-I信号强化峰值[maximum signal intensity (SI)-increase, SI-I]之间有明显的相关性. 王月香*et al*^[19]应用彩色血管能量成像(color power angio imaging, CPA)对上皮性卵巢肿瘤的血流形态学特点进行研究, 结果显示, 恶性肿瘤中MVD与CPA分型密切相关, CPA III型的MVD明显高于II型, III型与II型的MVD均高于I型, 此为CPA鉴别良、恶性上皮性卵巢肿瘤提供了病理学依据. 肾脏小的实质肿瘤行CT双期动态研究表明^[20], 肾细胞癌各亚型之间的增强方式存在差异, 各亚型在皮质期的强化程度与肿瘤MVD有关. 前列腺癌动态增强MRI参数与MVD的相关性研究显示, MVD与强化程度和对比剂的交换率常数(K21)相关^[21].

高剑波 *et al*^[22]研究表明, 胃癌的CT增强扫描, 动脉期及门脉期表现为从内侧黏膜层到外侧浆膜层的逐渐强化, 最终于平衡期肿瘤完全强化, 且肿瘤内部的新生血管情况显示良好. 在对胃癌的VEGF表达、微血管密度(MVD)及CT增强后的最大峰值(maximum attenuation values, MAV)关系的研究中发现, VEGF表达阳性患者中, MAV值与MVD呈显著正相关, 明显高于VEGF表达阴性者, 且淋巴结转移阳性组VEGF的阳性表达率明显高于淋巴结转移阴性组; 肝转移阳性组VEGF阳性表达率明显高于肝转移阴性组, 说明动态CT增强在评估胃癌的肿瘤血管生成及淋巴结转移方面具备很高的临床应用价值.

MR的血管流空效应及多平面成像能力已被证明在淋巴结转移的检测方面具有独特的优势. 随着成像速度的提高, 动态MR增强扫描可被应用于对胃癌本身的诊断及研究. 汤群锋 *et al*^[23]对30例胃癌进行动态MR增强扫描的研究中显示, 癌灶最大强化率(maximum contrast enhancement ratio, CER_{max})与MVD呈高度正相关, 研究结果还表明, 胃癌微血管的分布、形态与动态增强MRI表现的不规则强化及分层强化类型存在一致性. 不规则强化型对应见微血管分布不均匀, 无明显规律, 血管结构极粗糙, 分支紊乱, 常呈不规则的狭窄、扩张和扭曲. 分层强化型对应见癌灶内大量纤维结缔组织形成, 并有较多的新生血管, 并见癌灶表面血管密集, 血管形态较规则, 呈棒状, 而癌灶深部血管稀疏, 形态多不规则. 因此, 研究结果提示可以用MRI方法进行无创性评价胃癌MVD, 并进一步反映胃癌的生物学行为及判断预后.

Chen *et al*^[24]研究发现胃癌MVD和血管侵犯密切相关, MVD高(>32)者较MVD低(<32)者的生存率低. 彩色多普勒血管分布指数(color doppler vascularity index CDVI)和MVD呈线性相关关系, 而且, CDVI高者(>11%)的生存率显著低于CDVI低者, CDVI高者术后生存期不超过2 a. 作者由此提出CDVI是预测3期胃癌患者早期死亡的术前指标, 对选择辅助化疗、抗血管生成治疗有重要意义.

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干预其血管生成以对肿瘤进行治疗, 收到了很好的疗效. 另外, 文献报道, 有效的血管生成抑制剂在肿瘤外科手术切除前连续应用, 可以增加手术的安全性和有效性. 影像学方法可以通过各种无创性检查反映胃癌的肿瘤血管构成, 在治疗前后提供有价值依据, 有效地预测病情的发展和预后, 在胃癌的诊治中起着极为重要的作用. 对血管生长因子的研究可更透彻地了解肿瘤分子病理学改变. 对这方面的进一步研究将会加深影像学 with 临床、病理、分子生物等学科的联系, 促进影像学的发展和诊治水平的提高.

4 参考文献

- 1 Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Stathopoulos GP,

- Kapsoritakis A, Paspatis G, Kakolyris S, Sivridis E, Georgoulas V, Harris AL, Gatter KC. Angiogenic interactions of vascular endothelial growth factor, of thymidine phosphorylase, and of p53 protein expression in locally advanced gastric cancer. *Oncol Res* 2000;12:33-41
- 2 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
- 3 Inoue K, Ozeki Y, Suganuma T, Sugiura Y, Tanaka S. Vascular endothelial growth factor expression in primary esophageal squamous cell carcinoma. Association with angiogenesis and tumor progression. *Cancer* 1997;79:206-213
- 4 牛新捷, 王作仁, 张云峰, 吴胜利. 胆囊癌组织微血管密度的临床意义. *世界华人消化杂志* 2002;10:109-110
- 5 刘小平, 宋少柏, 李岗, 王殿军, 赵海路, 韦立新. 结直肠癌微血管计数与临床病理的相关性. *世界华人消化杂志* 1999;7:37-39
- 6 Kern A, Taubert H, Scheele J, Rudroff C, Mothes H, Kappler M, Bartel F, Richter KK. Association of p53 mutations, microvessel density and neoangiogenesis in pairs of colorectal cancers and corresponding liver metastases. *Int J Oncol* 2002;21:243-249
- 7 Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Polychronidis A, Zbar A, Kouraklis G, Simopoulos C, Karatzas G. Circulating VEGF levels in the serum of gastric cancer patients: correlation with pathological variables, patient survival, and tumor surgery. *Ann Surg* 2002;236:37-42
- 8 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
- 9 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
- 10 Kaya M, Wada T, Kawaguchi S, Nagiya 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
- 11 Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19:1207-1225
- 12 Lutgendorf SK, Johnsen EL, Cooper B, Anderson B, Sorosky JJ, Buller RE, Sood AK. Vascular endothelial growth factor and social support in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2002;95:808-815
- 13 Yonemura Y, Fushida S, Bando E, Kinoshita K, Miwa K, Endo Y, Sugiyama K, Partanen T, Yamamoto H, Sasaki T. Lymphangiogenesis and the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-3 in gastric cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:918-923
- 14 Saito H, Tsujitani S, Kondo A, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Expression of vascular endothelial growth factor correlates with hematogenous recurrence in gastric carcinoma. *Surgery* 1999;125:195-201
- 15 Tateishi U, Nishihara H, Watanabe S, Morikawa T, Abe K, Miyasaka K. Tumor angiogenesis and dynamic CT in lung adenocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:23-27
- 16 张永高, 高剑波, 杨学华, 张谢夫, 张云汉, 郭华, 陈学军, 周志刚, 杨晓鹏, 岳松伟. 大肠癌浆膜侵犯螺旋CT征象与MVD、nm23-H1表达间关系的研究. *中国医学影像技术* 2004;20:7-10
- 17 Carriero A, Ambrossini R, Mattei PA, Angelucci D, Bonomo L. Magnetic resonance of the breast: correlation between enhancement patterns and microvessel density in malignant tumors. *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21(3 Suppl):83-87
- 18 Hawighorst H, Knapstein PG, Knopp MV, Vaupel P, van Kaick G. Cervical carcinoma: standard and pharmacokinetic analysis of time-intensity curves for assessment of tumor angiogenesis and patient survival. *MAGMA* 1999;8:55-62
- 19 王月香, 赵玉珍, 金瑞芳, 房勤茂, 孙心平, 杨漪. 上皮性卵巢肿瘤的彩色血管能量成像与微血管密度对比研究. *中华超声影像学杂志* 2001;10:731-733
- 20 Jinzaki M, Tanimoto A, Mukai M, Ikeda E, Kobayashi S, Yuasa Y, Narimatsu Y, Murai M. Double-phase helical CT of small renal parenchymal neoplasms: correlation with pathologic findings and tumor angiogenesis. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:835-842
- 21 Schlemmer HP, Merkle J, Grobholz R, Jaeger T, Michel MS, Werner A, Rabe J, van Kaick G. Can pre-operative contrast-enhanced dynamic MR imaging for prostate cancer predict microvessel density in prostatectomy specimens? *Eur Radiol* 2004;14:309-317
- 22 高剑波, 张晓丹, 杨学华, 孔祥泉, 李荫太, 张云汉, 张谢夫, 郭华, 陈学军, 周志刚, 杨晓鹏, 岳松伟. 胃癌螺旋CT征象与病理、MVD及VEGF、TGF β 1表达间关系的研究. *中国医学影像技术* 2004;20:3-6
- 23 汤群峰, 沈钧康, 冯一中, 柴玉梅, 钱铭辉. 胃癌动态增强MRI表现与肿瘤血管形成关系的研究. *中华放射学杂志* 2004;38:1075-1080
- 24 Chen CN, Cheng YM, Lin MT, Hsieh FJ, Lee PH, Chang KJ. Association of color Doppler vascularity index and microvessel density with survival in patients with gastric cancer. *Ann Surg* 2002;235:512-518