

DOI:10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2010. 06. 014

星形细胞肿瘤 CT 灌注成像参数与 MVD 的相关性

王 毅¹, 肖华亮², 张 靖¹, 李 雪¹, 冉启胜¹, 陈金华¹, 张伟国¹

Correlation between MSCT Perfusion Parameters and MVD in Astrocytic Tumor

WANG Yi¹, XIAO Hua-liang², ZHANG Jing¹, LI Xue¹, RAN Qi-sheng¹, CHEN Jin-hua¹, ZHANG Wei-guo¹

1. Department of Radiology, Third Affiliated Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China, 2. Department of Pathology

Corresponding Author: ZHANG Wei-guo, E-mail: yw hxl@qq. com

Abstract: Objective To evaluate the relationship among CTP parameters and MVD in astrocytic tumor. **Methods** Fifty-three patients with brain tumors underwent CTP examination, and the astrocytic tumors confirmed by operation and pathology were selected as the object of this study. The main observation contents included the maximum perfusion regional CTP parameters and MVD in tumor areas, and the CTP parameters of normal brain tissue in opposite side. **Results** CBF, CBV, PS and MVD were significant higher in both high and low grade astrocytic tumors, compared with normal brain tissue in opposite side($P<0.01$), while MTT result were not significantly different ($P>0.05$). The CBF, CBV and PS values were strongly and positively correlated with tumor MVD in astrocytic tumors. Pearson correlations, were as follows: CBF and MVD, $r=0.819$, $P<0.01$; CBV and MVD, $r=0.862$, $P<0.01$; PS and MVD, $r=0.776$, $P<0.01$. However, MTT results were not correlated with MVD ($r=-0.320$, $P>0.05$). **Conclusion** The CBF, CBV and PS values of multi-slice CTP are able to quantitatively and accurately reflect the angiogenesis of astrocytic tumors.

Key words: Multi-slice spiral CT; Perfusion imaging; Astrocytic tumor; MVD

摘 要:目的 评价星形细胞肿瘤 CTP 参数与 MVD 之间的相关性。**方法** 选择我院神经外科 53 例脑肿瘤患者,经手术和病理学证实为星形细胞肿瘤者纳入研究对象。CTP 采用 GE LightSpeed 64 层螺旋 CT 机进行灌注扫描,在 AW4. 2P 后处理工作站对原始数据进行后处理,测定肿瘤最大灌注区和对侧正常脑组织的 CBF、CBV、MTT 及 PS 值。手术获取脑肿瘤标本,进行组织病理学分级和 MVD 测定。**结果** 高、低级别星形细胞肿瘤的 CBF、CBV、PS 和 MVD 值均显著高于相对应正常侧脑组织($P<0.01$),而 MTT 值的差异无统计学意义($P>0.05$)。AA-GBM 组的 CBF、CBV、PS 及 MVD 值均显著高于 LGA 组($P<0.01$),而 MTT 值差异无统计学意义($P>0.05$)。星形细胞肿瘤 CTP 参数 CBF、CBV、PS 与 MVD 均有显著线性正相关($r=0.819,0.862,0.776, P<0.01$),以 CBV 值最强,而 MTT 与 MVD 无相关性($r=-0.320, P>0.05$)。**结论** CTP 参数 CBF、CBV 及 PS 值对星形细胞肿瘤血管生成的评价具有很高的准确性。

关键词: 多层螺旋 CT; 灌注成像; 星形细胞肿瘤; 微血管密度

中图分类号:R816. 1; R739. 41 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2010)06-0660-04

0 引言

肿瘤微血管密度(microvessel density, MVD)是目前公认评价肿瘤血管生成的可靠指标,并已广

泛用于临床预后的判断。但该指标测定需要获取肿瘤标本,不能活体检测肿瘤的血管生成。因此,其临床价值受到限制。目前,已有多种影像学技术可用于活体评价肿瘤的血管生成,包括 MR 灌注加权成像、超声、PET 及 CT 灌注(CT perfusion, CTP)成像等^[1]。其中 CTP 属于定量研究,具有检查速度快、时间分辨率高和普及面广的特点,近年来已逐渐受到关注^[2]。本研究采用 64 层螺旋 CTP 检测人脑原发性星形细胞肿瘤的微循环状况,并与组织病理学进行对照,评价 CTP 参数与 MVD 之间的相关

收稿日期:2009-01-30;修回日期:2009-09-10
基金项目:重庆市科技攻关课题资助项目(CSTC, 2007-AC5014)
作者单位:1. 400042 重庆,第三军医大学第三附属医院野战外科研究所放射科,2. 病理科
通信作者:张伟国, E-mail: yw hxl@qq. com
作者简介:王毅(1970-),男,博士,主治医师,主要从事神经影像学研究

性,为 CTP 在胶质瘤血管生成及抗血管生成治疗疗效评估的临床应用提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2006 年 1 月~2007 年 12 月间,选择我院神经外科 53 例脑肿瘤患者(其中 46 例有 MRI 检查资料)进行 CTP 检查,经手术和病理学证实的 30 例星形细胞肿瘤者纳入本研究对象。男 12 例,女 18 例,年龄 14~71 岁,平均(44.733±14.607)岁。肿瘤部位:颞叶及基底节区 12 例,额叶及胼胝体区 9 例,顶叶及胼胝体区 5 例,枕叶 3 例,小脑 1 例。按照 2000 年世界卫生组织(WHO)神经胶质瘤分级标准进行分组:星形细胞瘤 I~II 级合并为低级别星形细胞肿瘤(low grade astrocytoma, LGA)组(LGA 组),III 级间变性星形细胞瘤(anaplastic astrocytomas, AA)和 IV 级多型性胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)合并为高级别星形细胞肿瘤组(AA-GBM 组)。30 例中 11 例为 LGA(I 级 2 例,II 级 9 例),19 例为 AA-GBA(III 级 5 例,IV 级 14 例)。

1.2 CT 灌注成像

于右侧肘静脉安置静脉留置针,采用仰卧位先对头部行横断面常规平扫,层厚 5 mm。然后选取包括肿瘤中心层面 40 mm 的范围行 64 层螺旋 CT 脑灌注扫描。使用高压注射器以 4 ml/s 的流率经肘静脉团注欧乃派克(350 mgI/ml)50 ml,扫描延时 5 s,扫描条件 120 kV、200 mA,速度 0.5 s/360°,间隔时间 0.5 s,扫描总时间 50 s,层厚 5 mm。将原始数据传至 AW 4.2P 工作站,利用 Perfusion 3 中的去卷积模型脑肿瘤灌注软件进行数据处理,经计算生成反映肿瘤组织血流灌注状态的脑血流量(cerebral blood flow, CBF)、脑血容量(cerebral blood volume, CBV)、平均通过时间(mean transit time, MTT)和表面通透性(permeability surface, PS)伪彩色参数图。

CTP 参数测定:根据 CBF、CBV 及 PS 图的伪彩颜色,在 8 个灌注层面上寻找瘤内最大灌注区域,用 6~10 个尺寸约 50~60 mm²的圆形 ROI 放置在肿瘤最大灌注区(避开大血管及坏死组织)和对侧正常脑组织,记录每个 ROI 的 CBF、CBV、MTT 及 PS 值,分别取其平均值作为肿瘤区和对侧正常脑组织各参数的最终测定结果。

1.3 病理及免疫组织化学检查

手术获取脑肿瘤标本,由一位经验丰富的神经病理学医师完成组织病理学评价,包括 HE 染色组织病理学分级和免疫组织化学 CD34 染色 MVD 测定。按照 Weidner 等^[3]的方法计数 MVD,瘤组织内阳性着色的单个内皮细胞或内皮细胞簇计为 1 个阳性血管标记,每例观察切片 1 张,避开肿瘤坏死或出血区域,在低倍镜下选择 3 个微血管最丰富区(即“hotspot”),在该区域随机选择 5 个高倍视野(×200)分别计数微血管数目,每个高倍视野计数 3 次,以其算术平均值作为该病例的 MVD 值。

1.4 统计学方法

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS 13.0 软件,CTP 参数组间比较采用方差分析,AA-GBM 和 LGA 组间 MVD 值的比较采用 *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。肿瘤组织 CTP 参数和 MVD 之间采用 Pearson 简单相关分析,计算其相关系数,并进行 *t* 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

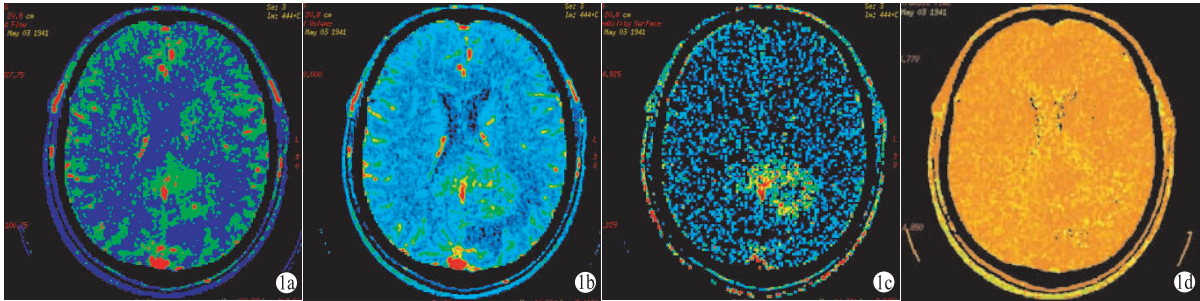
2.1 AA-GBM 和 LGA 组 CTP 参数的比较

对 11 例 LGA 组和 19 例 AA-GBM 的 CTP 参数进行组间方差分析,发现 AA-GBM 组的 CBF、CBV 和 PS 值均显著高于 LGA 组($P<0.01$),而 MTT 值的差异无统计学意义($P>0.05$)。与正常侧比较,LGA 组和 AA-GBM 组的 CBF、CBV 和 PS 值均显著高于相对应的正常侧($P<0.01$),而 MTT 值的差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1,图 1、2。

表 1 星形细胞肿瘤 CTP 参数观测结果($\bar{x} \pm s, n = 30$)
Table 1 The CTP parameters in astrocytic tumors($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Groups	CBF[ml/(min•100 g)]	CBV(ml/100 g)	MTT(s)	PS(ml/100 g)
LGA group	45.688±16.874 ^b	2.871±1.759 ^b	4.159±0.913	3.775±1.867 ^b
Normal side	22.372±4.526	1.011±0.250	4.316±0.763	0.716±0.314
AA-GBM group	81.028±18.346 ^a	5.580±1.457 ^a	3.925±0.769	9.906±3.606 ^a
Normal side	27.085±9.136	0.975±0.219	4.012±0.984	0.634±0.252
<i>F</i>	63.710	64.855	0.822	68.581
<i>P</i>	0.000	0.000	0.487	0.000

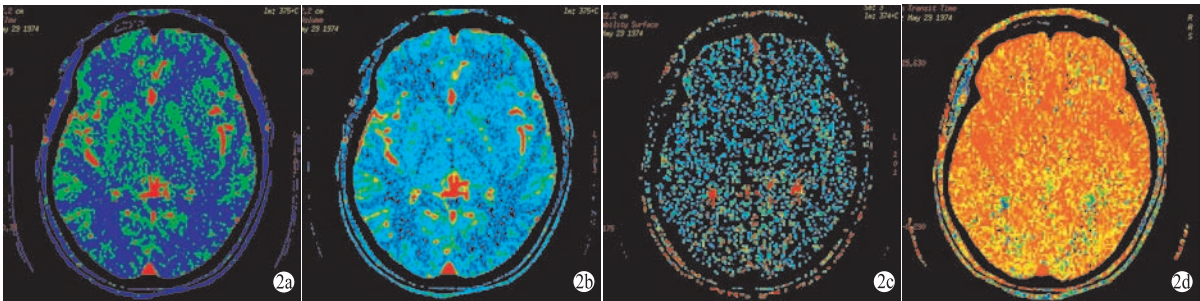
Note: ^a: $P<0.01$ vs. the corresponding normal side and LGA group; ^b: $P<0.01$ vs. the corresponding normal side



The CTP shows marked hypertransfusion in the tumorous area with increasing CBF (1a), CBV (1b) and PS (1c) values, but not change with the MTT (1d) value. Besides, a peri-tumoural hypoperfusion edema region can also be seen in the CBV and CBF images

图 1 左侧顶叶及胼胝体区高级别星形细胞肿瘤

Figure 1 An high grade astrocytic tumor in the left parietal lobe and corpus callosum

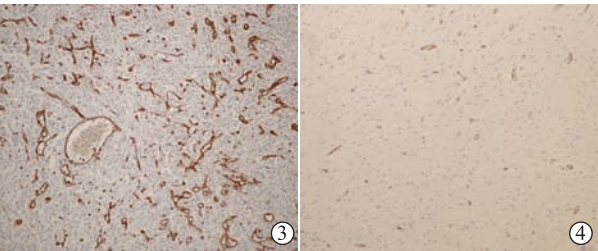


The CTP reveals no change with the CBF (2a), CBV (2b) and MTT (2d) values in the tumoural area.

Only, a slight increasing PS (2c) value is showed in the perfusion map

图 2 左侧颞叶、岛叶及外囊低级星形细胞肿瘤

Figure 2 A low grade astrocytic tumor in the left external capsule, temporal and insular lobes



The microvessel distribution and appearance display striking heterogeneity with huge amounts of irregular blood vessels(Figure 3)
There are small amounts of microvessel with small diameter and regular appearance(Figure 4)

图 3 胶质母细胞瘤(Ⅳ级)CD34 染色(SP×200)

图 4 纤维性星形细胞瘤(Ⅱ级)CD34 染色(SP×200)

Figure 3 CD34 staining in a glioblastoma (Ⅳgrade)(SP×200)

Figure 4 CD34 staining in a fibrillary astrocytoma (Ⅱgrade) (SP×200)

2.2 AA-GBM 和 LGA 组的 MVD

CD34 免疫组织化学染色表明,脑星形细胞肿瘤组织微血管分布及形态呈异质性,瘤内微血管数目明显增多,其高密度区多见于肿瘤边缘部分,而肿瘤的坏死、囊变区域血管较少,与 CTP 表现(肿瘤边缘 CBF、CBV 和 PS 值高于肿瘤中心)一致。AA-GBM 组微血管数目明显多于 LGA,其血管内皮增生也更为明显,见图 3、4。30 例星形细胞肿瘤 MVD 平均值为(48.337±16.263),MVD 随着病理学分级的上升而明显增高,其中 AA-GBM 组的 MVD(57.847±11.280)显著高于 LGA 组(31.909±8.326)($P<0.01$)。

2.3 星形细胞肿瘤 CTP 参数与 MVD 的相关性

在 CTP 参数 CBF、CBV、MTT、PS 值与 MVD 的相关性散点图上,可见 CBF、CBV、PS 与 MVD 有明显

的直线相关趋势。经过 Pearson 相关分析,CBF、CBV、PS 与 MVD 均呈显著正相关($r=0.819, 0.862, 0.776, P<0.01$),以 CBV 值最强;而 MTT 与 MVD 无相关性($r=-0.320, P>0.05$)。

3 讨论

肿瘤的血管化程度与肿瘤的恶性程度和预后密切相关,MVD 的测定已成为临床上肿瘤病理分级和判断预后的重要指标^[3]。正常脑组织中微血管数量较少,形态规则,而肿瘤组织中微血管数量较多,形态不规则。本研究星形细胞肿瘤中 MVD 表达水平随着病理学级别的升高而表达增加,Ⅲ、Ⅳ级星形细胞肿瘤的平均 MVD 值是 I、Ⅱ级星形细胞肿瘤的近 2 倍,这正是血管生成适应肿瘤快速生长的结果,AA-GBM 组中 MVD 显著高于 LGA 组($P<$

0.01)。因此,血管生成反映了肿瘤的良恶性,可作为星形细胞肿瘤的分级指标之一。但因不能活体检测肿瘤的血管生成,需要获取肿瘤标本,因此是一种创伤性检查。尽管影像学引导立体定量活检可以在一定程度上减小对患者的损伤,但这一技术仍存在争议,主要是立体定向活检仅在常规影像学引导下获取十分有限的标本,能否足够代表肿瘤整体存在争议。Wintermark 等^[4]对立体定向活检与术后标本病理学比较研究发现,立体定向活检的准确性仅为 72%,且部分误导了治疗。

基于上述原因,寻找一种简单、快捷、无创而精确的活体评价技术是当前首要解决的任务,对于制定合理的治疗方案和准确地评估预后,有重要的临床意义。CTP 属于定量研究,流入动脉对比剂浓度与强化程度呈线性相关^[5],且目前 64 层以上螺旋 CT 进一步扩大了灌注扫描范围,达到了 40 mm 以上,提供的信息量足够代表颅内绝大多数肿瘤的整体。另外,CT 检查速度快、更高的时间分辨率和普及面广也是其优势。因此,CTP 参数的测定应是目前活体评价肿瘤血管生成的理想选择之一。

在 CTP 的实际应用中,已有临床研究证实 CTP 的 CBF、CBV 和 PS 值与免疫组织化学 MVD、血管内皮因子表达水平等指标的正相关性。张建华等^[6]探讨了 CTP 参数 rCBV 值与肿瘤组织的血管内皮生长因子(VEGF)表达水平的相关性,发现脑胶质瘤的 rCBV 和 VEGF 的表达水平有良好的相关性,表明 rCBV 值可以间接反映脑胶质瘤血管生成的情况。高思佳等^[7]对星形细胞肿瘤 CTP 参数与 MVD 的相关性研究表明,胶质瘤 CT 灌注参数 CBV 值与肿瘤 MVD 之间呈显著正相关($r=0.809, P<0.01$),说明 CTP 的 CBV 值可以很好地反映星形细胞肿瘤的 MVD。其他的学者^[8-9]也得出 CTP 参数 CBF、CBV 及 PS 值均与肿瘤 MVD 呈正相关,即肿瘤 MVD 越高,相应的 CBF、CBV 和 PS 也就越高。

本研究星形细胞肿瘤 CTP 参数 CBF、CBV 及 PS 与 MVD 的相关性分别是 0.819, 0.862, 0.776 ($P<0.01$),与上述研究结果一致,而 MTT 与 MVD 无相关性($r=-0.320, P>0.05$),与 Law M 的研究结果一致^[10]。MTT 仅反映对比剂通过兴趣区血管和组织的平均时间,由于肿瘤区血管增生引

起血管网数量的增多,血管内平均对比剂浓度和血管直径的升高将延长 MTT。相反,在高度异质性肿瘤的微血管环境,更高的血流速度和动静脉瘘可导致 MTT 缩短,无论高、低级别胶质瘤均存在这种现象,血容量增高的区域伴随血流量的升高,因此最终对 MTT 不产生影响。

综上所述,高级别星形细胞肿瘤 MVD 显著高于低级别星形细胞肿瘤,因此血管生成反映了肿瘤的良恶性,可作为星形细胞肿瘤的分级指标之一。星形细胞肿瘤 CTP 参数 CBF、CBV 和 PS 值与 MVD 具有很好的相关性,并与其恶性程度有关,表明 CTP 对星形细胞肿瘤血管生成和恶性程度的评价具有较高的准确性。

参考文献:

- [1] Provenzale JM. Imaging of angiogenesis: clinical techniques and novel imaging methods[J]. AJR, 2007,188(1):11-23.
- [2] Li Y, Yang ZG, Chen TW, et al. Peripheral lung carcinoma: Correlation of angiogenesis and first-pass perfusion parameters of 64-detector row CT[J]. Lung Cancer, 2008,61(1):44-53.
- [3] Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer[J]. Am J Pathol, 1995,147(1):9-19.
- [4] Wintermark M, Sesay M, Barbier E, et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques[J]. J Neuroradiol, 2005,32(5):294-314.
- [5] Cianfoni A, Cha S, Bradley WG, et al. Quantitative measurement of blood-brain barrier permeability using perfusion-CT in extra-axial brain tumors[J]. J Neuroradiol, 2006,33(3): 164-168.
- [6] 张建华, 漆剑频, 黄文华, 等. 脑胶质瘤 CT 灌注成像与 VEGF 表达的对照研究[J]. 中国医学影像技术, 2007,23(7): 982-985.
- [7] 高思佳, 徐克, 刘静红, 等. 多排螺旋 CT 灌注成像在星形细胞瘤术前分级中的应用价值及与肿瘤血管生成的相关性研究[J]. 中国医科大学学报, 2006,35(4):412-414.
- [8] 黄飏, 梁长虹, 张云亭, 等. 星形细胞肿瘤 CT 灌注成像与肿瘤微血管相关性的研究[J]. 实用放射学杂志, 2005,21(5): 463-467.
- [9] Ding B, Ling HW, Chen KM, et al. Comparison of cerebral blood volume and permeability in preoperative grading of intracranial glioma using CT perfusion imaging[J]. Neuroradiology, 2006,48(10):773-781.
- [10] Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging[J]. AJNR, 2003,24(10):1989-1998.

[编辑校对:刘红武]