

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2002.01.05

周围型肺癌CT征象与p53 蛋白异常表达关系的研究

刘晓杰 张卫星 高桂芬

【摘要】 目的 探讨边缘型肺癌 CT 征象与肺癌组织中 p53 基因异常表达的关系。方法 临床选择肺占位性病変患者 52 例,行常规 CT 扫描。采用免疫组化法检测术后肺组织标本 p53 基因的表达。结果 p53 蛋白阳性表达与肺癌分化程度、肺癌瘤体大小、肺癌瘤体形态、胸膜凹陷和淋巴结转移等 CT 征象有密切关系。结论 p53 基因突变代表肺癌的生物学行为,并在一定程度上影响肺癌的形态学特征,与 CT 征象有密切关系。

【关键词】 肺肿瘤 p53 蛋白 CT 征象

【中图分类号】 R734.2

The relationship between the CT signs and p53 abnormal expression in peripheral lung cancer LIU Xiaojie*, ZHANG Weixing, GAO Guifen. * Image Department, The Third Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150040, P. R. China

【Abstract】 Objective To evaluate the relationship between the CT signs and p53 protein abnormal expression in peripheral lung cancer. **Methods** Fifty-two patients with pulmonary masses underwent CT scanning before operation. Immunohistochemistry was used to detect p53 protein expression in pulmonary specimens obtained by operation. **Results** There were significant differences among p53 protein expression and differentiation of lung cancer cell, size of the cancer, tumor appearance, pleura excavation and lymphatic metastasis. **Conclusion** p53 gene mutation indicates the biological behavior of lung cancer and might influence the morphological feature of lung cancer, which remarkably relates to CT signs of lung cancer.

【Key words】 Lung neoplasms p53 protein CT appearance

This work was supported by a grant from the Scientific Fund of Hygiene Department of Heilongjiang Province (to LIU Xiaojie) (No. 1999).

p53 基因作为肿瘤的生物标志物,可估测肿瘤的恶性程度,判断肿瘤的预后。本实验研究将 52 例肺内孤立结节的术前常规 CT 扫描及薄层 CT 扫描征象,结合临床病理资料与用免疫组化法测得的 p53 基因异常表达结果进行比较分析,对肺癌 CT 征象产生的分子机理进行探讨。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选择 1991 ~ 1996 年我院手术病例,术前经 CT 检查发现肺内占位病変,经手术病理证实,共 52 例。其中肺癌 33 例,男 24 例,女 9 例,年龄 36 ~ 68 岁,平均 55 岁。小细胞分化癌 3 例,鳞癌 13 例,腺

癌 15 例,腺鳞癌 2 例。非小细胞肺癌高分化(Ⅲ级)3 例,中分化(Ⅱ级)16 例,低分化(Ⅰ级)11 例。19 例肺良性病例中,男 12 例,女 7 例,年龄 26 ~ 59 岁,平均 47 岁。结核球 12 例,炎性假瘤 7 例。

1.2 CT 扫描方法 CT 扫描设备为日本东芝 TCT600-XT 全身 CT 扫描机。电压 120 V,电流 140 mA,时间 2 秒,矩阵 512 × 512。

患者取常规仰卧位,自肺尖至肋膈角行 CT 扫描,层厚 10 mm,层距 10 mm,扫描野 40 cm。在病灶处加 5 ~ 10 层薄层及靶扫描,电压电流、时间及矩阵不变,层厚 2 ~ 5 mm,层距 2 ~ 5 mm,扫描野 15 ~ 20 cm,肺窗窗位 - 600 ~ - 800 Hu,窗宽 1 000 Hu ~ - 1 400 Hu;纵隔窗窗位 25 ~ 40 Hu,窗宽 250 ~ 350 Hu。

1.3 免疫组化法检测瘤体标本 病理蜡块切片,脱蜡,微波修复,1:100 一抗标记,带生物素的二抗标记,

本研究受黑龙江省卫生厅科研基金(1999)资助

作者单位:150040 哈尔滨医科大学第三临床医学院影像诊断科(刘晓杰、高桂芬);哈尔滨医科大学克山病研究所(张卫星)

加 DAB 底物,甲基绿复染,镜检。

其阳性判定标准如下:细胞核被染成棕褐色为阳性。阳性细胞数占 10%~25%为弱阳性(+), >25%且 50%为中阳性(##), >50%为强阳性(###)。

1.4 统计学处理 采用相对数分析方法和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 不同肺组织中 p53 蛋白表达情况(图 1、2) 33 例肺癌组织中,p53 蛋白阳性表达的鳞癌 8 例(8/13,

61.54%),腺癌 8 例(8/15,53.33%),腺鳞癌 1 例(1/2,50.00%),小细胞未分化癌 2 例(2/3,66.67%)。19 例肺良性病变中,2 例结核球肺组织 p53 蛋白表达阳性(10.53%)。30 例非小细胞肺癌组织中,3 例高分化者 p53 蛋白阳性表达 0 例,16 例中分化者阳性表达 8 例,11 例低分化者阳性表达 9 例,三组间阳性表达率差异非常显著($\chi^2 = 7.05, P < 0.01$)。

2.2 肺癌 CT 征象与 p53 蛋白表达的关系(表 1)

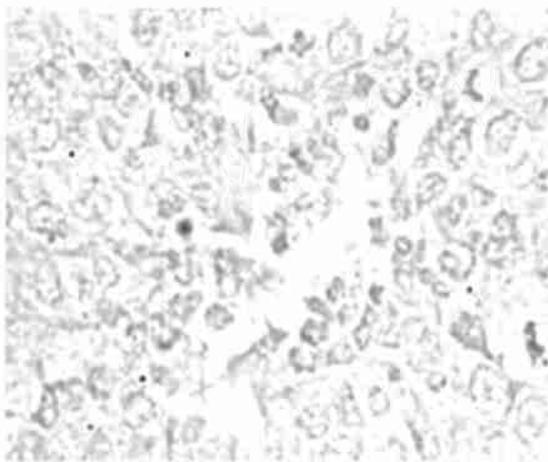


图 1 腺癌组织中 p53 蛋白阴性表达

Fig 1 Negative p53 protein expression in adenocarcinoma

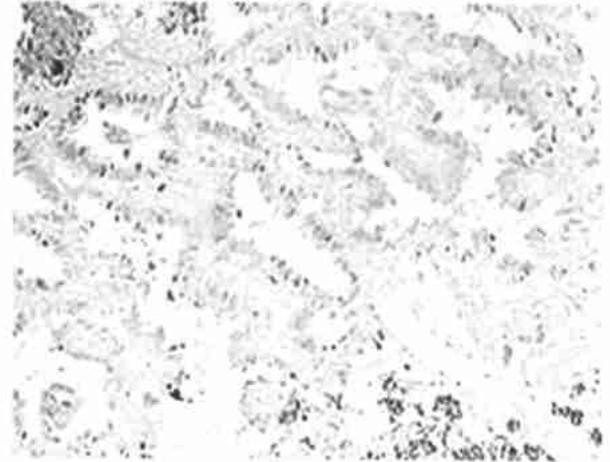


图 2 腺癌组织中 p53 蛋白阳性表达

Fig 2 Positive p53 protein expression in adenocarcinoma

表 1 肺癌 CT 征象与 p53 蛋白表达的关系

Tab 1 The relationship between CT image and p53 protein expression in lung cancer

CT image	n	No. of positive p53 protein expression (%)	No. of negative p53 protein expression (%)	χ^2 value	P value
Diameter of tumor				9.12	<0.01
> 3 cm	17	13(76.47)	4(23.53)		
3 cm	16	6(37.50)	10(62.50)		
Deep lobulation				4.47	<0.05
Yes	23	16(69.57)	7(30.43)		
No	10	3(30.00)	7(70.00)		
Spinous process				4.54	<0.05
Yes	21	15(71.43)	6(28.57)		
No	12	4(33.33)	8(66.67)		
Spicule sign				0.03	>0.05
Yes	23	13(56.52)	10(43.48)		
No	10	6(60.00)	4(40.00)		
Pleura excavation				4.76	<0.05
Yes	19	14(73.68)	5(26.32)		
No	14	5(35.71)	9(64.29)		
Vacuolus				0.02	>0.05
Yes	9	5(55.56)	4(44.44)		
No	24	14(58.33)	10(41.67)		
Vascular abnormality				0.04	>0.05
Yes	21	12(57.14)	9(42.86)		
No	12	7(58.33)	5(41.67)		
Lymphatic metastasis				4.97	<0.05
Yes	9	8(88.89)	1(11.11)		
No	24	11(45.83)	13(54.17)		

3 讨论

3.1 肺癌与 p53 基因的关系及临床意义 p53 基因是非常重要的肿瘤抑制基因之一,对细胞的分裂和增殖起负性调节作用,p53 基因的突变则会刺激和促进细胞的异常生长,导致肿瘤的发生。p53 蛋白的异常表达与 p53 基因突变有良好的相关性^[1],因此免疫组化检测阳性即提示突变型 p53 基因的存在。

Porter 等^[2]的研究表明,p53 蛋白阳性结果仅限于恶性肿瘤细胞,与我们的研究结果不完全一致。本研究结果表明良恶性病变间 p53 蛋白阳性率有非常显著差异($P < 0.01$),但 19 例良性病变中,有两例结核球出现阳性结果。在临床上,癌症发生之前已有多个基因损伤,而且在组织变异和增生部位均可发现 p53 基因突变。本研究内的结核球病例中两例 p53 蛋白异常表达,也正好是组织增生活跃者。

由此更进一步体现了 p53 基因与肿瘤的重要关系,检测 p53 基因可以对肺癌进行早期诊断及预防。对恶变前和恶变细胞中特异性基因改变的识别,可建立以校正这些损伤为基础的治疗和预防措施。由于逆转单个基因损伤可对肿瘤生长和肿瘤发生具有明显作用,所以,即使在有多个基因损伤的肿瘤,这一方法也有潜在的使用价值。有研究表明^[3],用野生型 p53 转染,可使同时有 ras 突变、c-myc 过度表达、p53 错义突变或整个 p53 基因纯合子缺失的不同肺癌细胞丧失生长能力,或在异种移植体系中丧失肿瘤发生。

本研究还表明,p53 蛋白的异常表达与肿瘤的分化程度有关。高、中、低分化间的阳性率有显著差异。分化程度越高阳性率越低,分化程度低则阳性率就高。这点与多数报道^[4-7]相一致。说明 p53 蛋白异常表达能反映癌瘤的生物学特性;p53 蛋白阳性预示着癌瘤的恶性度高、增殖能力强、预后差。在临床上检测 p53 基因可用于肿瘤患者的预后估计及治疗效果的观察。

3.2 肺癌的 CT 征象与 p53 基因的关系

3.2.1 瘤体大小 本研究显示,肺癌瘤体直径 > 3 cm 组,p53 蛋白阳性表达率明显高于直径 ≤ 3 cm 组($P < 0.01$)。提示肺癌在 3 cm 大小时可能是其生物学特性发生转变的重要时期。直径 > 3 cm 的肿瘤恶性程度大,增殖、转移能力强,预后差。

3.2.2 深分叶征 本组 33 例肺癌中,有深分叶者 p53 蛋白阳性率显著高于无深分叶者($P < 0.05$)。说明深分叶征亦可在一定程度代表肺癌的生物学特性,有深分叶的肿瘤具有较强的增殖及侵袭能力。同时也说明深分叶征在肺癌诊断中的价值。

3.2.3 棘状突起 本组结果显示有棘状突起的 p53 蛋白阳性率明显高于无棘状突起者,两者间有显著差异。表明棘状突起的出现,预示着肿瘤的恶性度高,侵

袭力强。

3.2.4 毛刺征 本组肺癌病例中,有毛刺征阳性率 56.52%,无毛刺征阳性率 60%,两者之间无明显差异。从而提示毛刺征的出现不说明肿瘤的恶性程度,也支持肿瘤周缘毛刺征的病理基础主要是周围肺组织的不规则纤维结缔组织增生反应的观点^[5]。

3.2.5 胸膜凹陷 本组病例显示,肺癌有胸膜凹陷者 p53 蛋白阳性率明显高于无胸膜凹陷者。表明胸膜凹陷与肿瘤的恶性生物学行为有关,从而也证实胸膜凹陷是诊断肺癌的可靠征象之一。

3.2.6 空泡征 本组病例中有空泡征与无空泡征的 p53 蛋白阳性率无显著差异,提示空泡征与肺癌的生物学行为无密切关系。

3.2.7 瘤体周围血管改变 瘤体周围血管异常改变包括血管连接和血管集束。血管连接一般认为是肿瘤生长过程中侵及周围血管,或血管直接进入瘤体,而形成血管与瘤体相连,故血管连接较血管集束更为有意义。本组瘤体周围血管改变与无血管改变的 p53 蛋白阳性率无差异,但其中 5 例血管连接中,有 4 例 p53 蛋白阳性,提示血管连接可能与肺癌的生物学特性有关。

3.2.8 淋巴结转移 国内外报道都表明,p53 蛋白阳性,预示着肿瘤的恶性程度高,转移早,有淋巴结转移较无淋巴结转移的 p53 蛋白阳性率明显增高,本研究证实了此点。

p53 基因的突变代表着肺癌的恶性生物学行为,在一定程度上控制着肺癌的形态特征。本研究显示肿瘤直径 > 3 cm、深分叶、棘状突起、胸膜凹陷及淋巴结转移等 CT 征象能在一定程度上反映出肺癌的恶性程度。

参 考 文 献

- 1 Brambilla E, Guzzi S, Moro D, et al. Immunohistochemical study of p53 in human lung carcinomas. *Am J Pathol*, 1993, 143(1): 199-210.
- 2 Porter HL, Gown AM, Kramp SG, et al. Widespread p53 overexpression in human malignant tumors. An immunohistochemical study using methacarr-fixed, embedded tissue. *Am J Pathol*, 1992, 140(1): 145-153.
- 3 Takahashi T, Carbon D, Takahashi T, et al. Wild-type but not mutant p53 suppresses the growth of human lung cancer cells bearing multiple genetic lesions. *Cancer Res*, 1992, 52(8): 2340-2343.
- 4 刘进康, 曾纪珍, 周建华. 周围型肺腺癌 CT 征象与细胞核 DNA 含量关系的研究. *中华放射学杂志*, 1996, 30(1): 15-16.
- 5 Zwirowich CV, Vedal S, Miller RR, et al. Solitary pulmonary nodule: High-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology*, 1991, 179(2): 469-476.
- 6 陈江浩, 张洪新, 黄学胜, 等. 周围型肺腺癌 CT 征象与 p53 蛋白及增殖细胞核抗原表达间关系的研究. *中华肿瘤杂志*, 1998, 20(5): 361-363.
- 7 Theros E. Varying manifestations of peripheral pulmonary neoplasm: a radiologic-pathologic correlatives study. *AJR*, 1977, 128(6): 893-895.

(收稿:2001-04-20 修回:2001-09-03)

(本文编辑 李蓓兰)