

Correlation between peritumorous edema on MRI and p73 protein expression in intracal haemangiopericytoma

DONG Chi^{1*}, ZHOU Jun-lin²

(1. Department of Pathology, 2. Department of Radiology, the 2nd Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between peritumorous edema signs on MRI and the expression of P73 protein in intracal haemangiopericytoma (HPC). **Methods** Twenty-nine patients with intracal HPC were enrolled, while 25 patients with angiomatous type meningioma were taken as controls. Peritumorous edema signs on MRI of two groups were analyzed and scored according to Asari's method. P73 protein expressions were detected with S-P immunohistochemical method. **Results** Positive P73 protein expression was found in all 29 patients with HPC, and there was significant difference in the expression of P73 between intracal HPC and angiomatous type meningioma ($P < 0.01$). The positive expressions of P73 protein increased while the scores of peritumorous edema signs on MRI in intracal haemangiopericytoma raised ($P < 0.05$). **Conclusion** There is high relationship between peritumorous edema signs on MRI and expressions of P73 protein in intracal HPC, which can be used as reference in evaluating the treatment and prognosis of patients with intracal HPC.

[Key words] Intracal haemangiopericytoma; Magnetic resonance imaging; P73 protein

颅内血管外皮细胞瘤周水肿与 P73 表达的相关性

董 驰^{1*}, 周俊林²

(1. 兰州大学第二医院病理科, 2. 放射科, 甘肃 兰州 730030)

[摘要] **目的** 探讨颅内血管外皮细胞瘤(HPC)瘤周水肿的 MRI 表现与 P73 蛋白表达的相关性。**方法** 以血管瘤型脑膜瘤作为对照,采用免疫组织化学法(S-P法),用抗 P73 抗体对 29 例颅内 HPC 组织标本进行标记,通过 MRI 对肿瘤周水肿情况进行评分,对二者进行相关性分析。**结果** 29 例颅内 HPC P73 蛋白表达均呈阳性,与对照组血管瘤型脑膜瘤组之间有显著差别($P < 0.01$);随着肿瘤周水肿 MRI 评分的增高,P73 蛋白阳性表达水平也升高($P < 0.05$)。**结论** 颅内血管外皮细胞瘤的 MRI 表现瘤周水肿与肿瘤 P73 蛋白的表达程度有相关关系,可作为临床治疗肿瘤和判断预后的参考。

[关键词] 颅内血管外皮细胞瘤;磁共振成像;P73 蛋白

[中图分类号] R739.4; R-332 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2009)11-1980-04

颅内血管外皮细胞瘤(hemangiopericytoma, HPC)是一种少见的颅内恶性肿瘤,约占脑肿瘤的 1%^[1-4]。世界卫生组织(WHO)曾一度认为它是血管瘤型脑膜瘤的一型,即血管外皮细胞型^[1-2]。肿瘤出现明显瘤周水肿是鉴别血管外皮细胞瘤与血管瘤型脑膜瘤等良性脑膜瘤的重要依据^[3],同时也是判断肿瘤恶性程度的一个征象。研究发现^[5,6] p73 基因具有癌基因和抑癌基因的双重作用,在很多恶性肿瘤中高表达,同时 p73 基因在多数肿瘤的表达程度与其恶性特征密切相关。本研究通过对颅内 HPC 瘤周水肿的 MR 征象与肿瘤 P73 蛋白

表达的相关性进行研究,初步探讨颅内 HPC 瘤周水肿与肿瘤病理分级的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 我院 2001 年 9 月 - 2008 年 12 月间收治颅内 HPC 29 例,血管瘤型脑膜瘤 25 例,MR 检查前未经任何化疗、放疗等抗肿瘤治疗。另选取 5 例正常脑膜组织作对照。颅内 HPC 组:男 17 例,女 12 例,年龄 5 ~ 69 岁,平均(41.1 ± 14.8)岁,平均病程 11 个月;术前 MRI 诊断:脑膜瘤 19 例(其中 5 例为恶性脑膜瘤),颅内 HPC 6 例,胶质瘤 2 例,转移瘤 2 例。颅内血管瘤型脑膜瘤组:男 15 例,女 10 例,年龄 11 ~ 69 岁,平均(48.7 ± 13.6)岁;术前 MR 诊断:脑膜瘤 23 例,胶质瘤 1 例,转移瘤 1 例。

1.2 主要仪器和试剂 采用 Siemens 1.0T 超导型磁共振扫

[基金项目] 兰州市科技计划项目(07-1-84)。

[作者简介] 董驰(1964 -),男,甘肃天水人,本科,副主任医师。研究方向:中枢神经系统肿瘤病理学。

[通讯作者] 董驰,兰州大学第二医院病理科,730030。

E-mail: dc2977725@sohu.com

[收稿日期] 2009-04-09 **[修回日期]** 2009-07-05

描仪, Olympus 光学显微镜, 石蜡切片机, Santa Cruz P73 一抗, Vimentin 一抗和 EMA 一抗, S-P 试剂盒和 DAB 显色剂等; GE 欧乃影(即钆双胺注射液)。

1.3 MRI 检查方法 所有受检者均取仰卧位, 采用自旋回波 (spin echo, SE) 及快速自旋回波 (fast spin echo, FSE) 序列进行轴位、矢状及冠状位成像。轴位 T1WI (TR 300 ~ 600 ms, TE 12 ~ 30 ms)、T2WI (TR 2000 ~ 4000 ms, TE 85 ~ 90 ms), FOV 320 × 320, 层厚 5 mm, 间距 2 mm, 矩阵 256 × 256。矢状位和冠状位扫描 T1WI (TR 300 ~ 600 ms, TE 14 ~ 25 ms)、T2WI (TR 2000 ~ 4000 ms, TE 85 ~ 90 ms), FOV 320 × 320, 层厚 8 mm, 间距 2 mm, 矩阵 256 × 256。增强扫描行静脉快速团注对比剂, 0.1 mmol/kg 体重, 流率 3 ml/s, 然后进行轴位、矢状位和冠状位 T1WI 扫描。

1.4 病理学检查 手术切除标本尽量按照 MRI 所示范围。大体组织用 10% 中性甲醛溶液固定, 常规石蜡包埋, 蜡块制备按常规进行。包埋好的蜡块用刀片修成规整的方块, 以 4 μm 厚度连续切片 4 张(1 张用于 HE 染色, 另外 3 张分别用于 vimentin 染色、EMA 染色及 P73 免疫组化染色), 染色过程按试剂盒说明进行。

1.5 MRI 观察 由两位资深医生分别对图像进行盲法观察及评价, 从轴位、矢状位和冠状位三个不同的方向和病灶不同的层面观察病变及其周围结构的改变。图像分析采用两种方法, 分两次进行, 阅片间隔为 2 周。按文献^[8]提出的标准对肿瘤周水肿进行评分, 结果共分为 4 级, ①无: 未见明显水肿, 仅脑沟回变浅, 记 0 分; ②轻度: 瘤周水肿直径小于肿瘤直径, 记 1 分; ③中度: 瘤周水肿直径等于或大于肿瘤直径 1 倍, 但小于 2 倍, 记 2 分; ④重度: 瘤周水肿直径等于或超过肿瘤直径的 2 倍, 记 3 分。

1.6 免疫组织化学检测指标 P73 阳性部位在细胞核以核着棕黄色为主。每例切片在 20 个高倍视野下进行细胞计数, 每个视野计数 50 个细胞, 共 1000 个细胞。按免疫组织化学切片中肿瘤显色深浅计分: A: 细胞核无显色, 0 分 (-); B: 细胞核呈淡棕色云雾状, 1 分 (+); C: 细胞核呈棕色颗粒状, 2 分(++) ; D: 细胞核呈均匀深棕色, 3 分(+++)。计算每张切片中瘤细胞核显色深浅(A、B、C、D)各占百分数 a、b、c、d 和 A × a + B × b + C × c + D × d, 以得分 0 分(-)、1 分(+) 均列为阴性, 得分 2 分(++) 为低表达, 得分 3 分(+++) 为高表达。评分法按文献^[10]进行。

1.7 统计学分析 应用 SPSS 10.0 软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), 采用 Spearman 等级相关分析法分析两变量间的相关性, 检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 颅内 HPC P73 蛋白的表达(表 1, 图 1~4) 本组 29 例颅内 HPC 的 P73 蛋白均呈阳性表达, 其中 19 例(65.52%) 为强阳性表达, 而正常脑膜组和血管瘤型脑膜瘤组强阳性表达率均为 0。正常脑膜组与血管瘤型脑膜瘤组比较, $P = 0.016$; 正常脑膜组与颅内 HPC 组比较, $P < 0.001$; 血管瘤型脑膜瘤组与颅内 HPC 组之间, $P < 0.001$; 差异均有统计学意义。

表 1 颅内 HPC、血管瘤型脑膜瘤及正常脑膜组织 P73 蛋白表达对照

组别	例数	表达程度			H 值	P 值
		0~1 分	1~2 分	2~3 分		
正常脑膜组织	5	5	0	0		
血管瘤型脑膜瘤	25	10	15	0	30.631	0.000
血管外皮细胞瘤	29	2	8	19		

注: 三者比较有统计学意义, $P < 0.05$

2.2 颅内 HPC 瘤周水肿的 MRI 征象与 P73 蛋白表达的相关性(表 2, 图 2~4) 颅内 HPC 瘤周水肿 MRI 评分与 P73 蛋白阳性细胞百分率呈正相关, Spearman 等级相关系数 $r = 0.924$, $P < 0.001$ 。0 分、1 分、2 分与 3 分间 P73 蛋白阳性细胞差异具有显著性 ($P < 0.01$), 0 分、1 分、2 分间 P73 蛋白阳性细胞差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 颅内 HPC 瘤周水肿 MRI 评分与 P73 蛋白阳性细胞的对照结果($n = 29$)

MRI 评分	例数	P73 蛋白阳性细胞($\bar{x} \pm s$)%	检验值	P 值
0	2	27.20 ± 11.07	F = 157.651	< 0.001
1	6	35.00 ± 18.40		
2	13	48.47 ± 16.58		
3	8	87.81 ± 13.00		

注: 方差齐。0-1: $P = 0.6021$; 0-2: $P = 0.1079$; 0-3: $P = 0.000323$; 1-3: $P = 0.0000385$; 2-3: $P = 0.000017$; 1-2: $P = 0.1296$

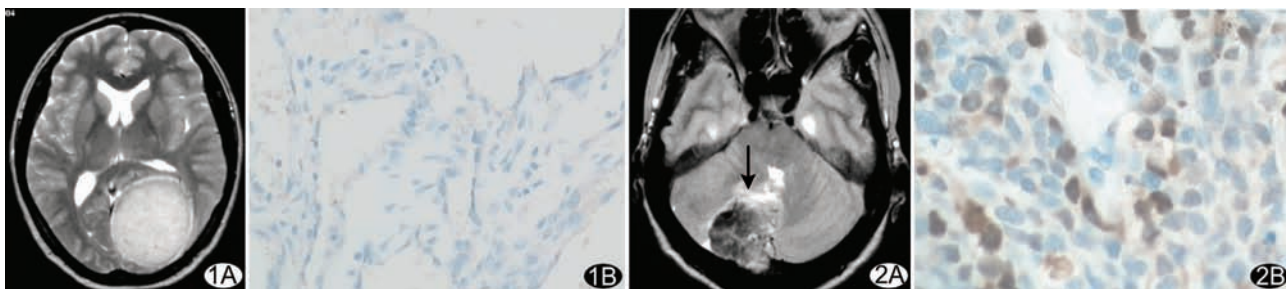


图 1 左枕部血管瘤型脑膜瘤 A. T2WI 未见瘤周水肿; B. 未见 P73 蛋白表达(IH, ×100) 图 2 右小脑血管外皮细胞瘤 A. T2WI 示瘤周水肿(1 分, 箭); B. P73 蛋白表达(IH, ×100)

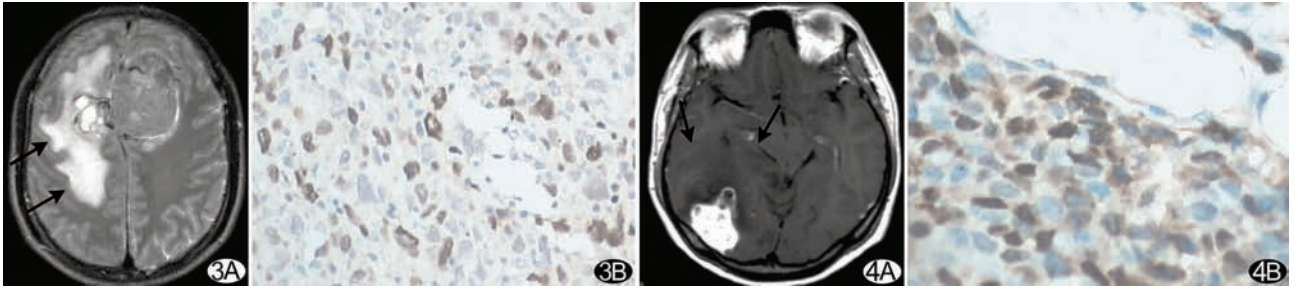


图3 双额部血管外皮细胞瘤 A. T2WI 示瘤周水肿(2分,箭); B. P73 蛋白表达(IH, ×200) 图4 右枕部血管外皮细胞瘤 A. T1WI 增强扫描瘤周水肿(3分,箭); B. P73 蛋白表达(IH, ×400)

3 讨论

颅内血管外皮细胞瘤又称为颅内血管周围肉瘤、间叶细胞瘤、小胶质肉瘤或小胶质肉瘤病,是中枢神经系统原发性肉瘤之一^[3,4]。1979年WHO将其列入脑膜瘤的第7型——血管外皮(母)细胞型脑膜瘤,仅限于细胞学在2级以内偏良性者。颅内HPC起源于毛细血管的Zimmerman细胞,是紧贴毛细血管网状纤维膜排列的梭形细胞,具有多分化潜能。通过检测NF2基因,从基因水平证实颅内HPC与脑膜瘤不同源^[2,4],Vimentin、EMA及网状纤维等染色法有助于鉴别。颅内HPC具有明显的侵袭性,经常复发,可以向脑外转移。2000年修订的WHO神经系统肿瘤分类中,将颅内HPC归入脑膜间质非脑膜上皮细胞肿瘤。

尽管从肿瘤的组织学和细胞学来看,颅内HPC也主要表现为恶性肿瘤的特征,但影像学鉴别常有困难。本组29例中19例误诊为脑膜瘤,这主要与对颅内HPC的影像学认识不足有关系,而肿瘤出现明显的瘤周水肿是重要的影像学鉴别点^[3]。有学者根据多项组织学变化,将颅内HPC划分为高分化型和间变型,同时,颅内HPC的组织学形态与生物学行为有时不一致:组织学显示恶性者,其生物学行为可为良性经过;反之,组织学形态呈良性改变者,肿瘤切除后也可能复发甚至转移。通过观察颅内HPC瘤周水肿与P73蛋白表达的关系,可能对判断颅内HPC的恶性程度有所帮助。

目前认为p73基因可表达两种相互独立、功能不同却又彼此密切相关的蛋白质TAp73和DNp73。p73基因的表达产物可因羧基端或氨基端的选择性剪切而产生6种不同的亚型^[7],统称为DNp73。TAp73在结构上与P53有高度的同源性。p73基因在许多恶性肿瘤中均存在高表达,有学者^[5,6]发现在人膀胱癌、肺癌、前列腺癌及食管癌等多种恶性肿瘤中,p73基因表达均呈高水平。同时,有人发现P73蛋白在良性脑膜瘤和恶性脑膜瘤中表达有显著性差异,P73蛋白在恶性脑膜瘤中呈高表达。本组P73蛋白在65.52%颅内HPC中表现为高表达,与正常脑膜组和血管瘤型脑膜瘤组间均有显著性差异。文献报道^[8]DNp73与恶性肿瘤形成的相关性较TAp73更为密切,DNp73的表达上调是P73在肿瘤中高表达的可能原因。DNp73在恶性肿瘤中的过度表达扮演了癌基因的角色,可能与DNp73抑制p53和TAp73诱导细胞凋亡作用有关。研究显示^[5,6]在肺癌、乳腺癌、膀胱癌、前列腺及食管癌等大多数恶性肿瘤中,P73蛋白高表达是DNp73占相对优势

的结果。因此,P73蛋白在颅内HPC的高表达与其恶性特征和恶性度密切相关,病变机制可能也是DNp73主要起作用的结果,确切机制尚待研究。

影响脑肿瘤瘤周水肿的原因很多,例如肿瘤部位与大小、是否影响静脉回流、肿瘤的分泌状态、性激素受体的情况及肿瘤脑侵袭等。多数学者认为瘤周水肿与肿瘤的脑侵袭性和增殖活动密切相关。Takahizo等^[4,9-10]进行脑膜瘤相关研究,指出脑膜瘤的增殖活性越高,瘤细胞对脑皮层的穿透与微浸润就越强,瘤周水肿往往较明显。在肿瘤形成和生长过程中,DNP73占据主导地位,抑制了p53和TAp73诱导细胞凋亡作用,导致细胞发生恶变,这些恶变细胞不断增殖而导致肿瘤组织缺血缺氧,缺氧刺激细胞分泌一氧化氮(NO)和血管内皮生长因子(VEGF),促进肿瘤血管生成^[8]。新生肿瘤血管往往结构不完整,缺乏基底膜,血管壁的通透性增加,为血浆的渗出和肿瘤细胞穿越血管壁向周围侵袭转移创造了有利条件。血浆向肿瘤周围渗出越多,瘤周水肿越明显。这种理论也可以较好地解释本组结果:本组中,随着颅内HPC在MRI上瘤周水肿评分值增加,肿瘤瘤周水肿指数增大,P73蛋白表达阳性细胞百分率也呈增高趋势,瘤周水肿指数与P73蛋白阳性表达率之间呈显著正相关。可以认为,颅内HPC的P73蛋白阳性表达率增高的过程,就是肿瘤恶性度增加的过程:P73蛋白阳性表达率越高,肿瘤组织分化就可能越差,恶性程度可能越高,颅内HPC恶变肿瘤细胞不断增殖可能导致组织缺血缺氧就越显著,快速形成的肿瘤血管可能会不完整,血浆向周围渗出就会增加,瘤周水肿的范围也就增大,MRI呈长T1、长T2且不增强的瘤周水肿区就越明显。

脑膜瘤同样存在不同程度的瘤周水肿,本研究没有比较颅内HPC及脑膜瘤瘤周水肿的差别,主要是因为导致肿瘤瘤周水肿的原因很多;同时,脑膜瘤病理上分WHO I、II、III级,并细分为15个亚型^[4],笼统地比较颅内HPC和脑膜瘤瘤周水肿并不科学。对颅内HPC与不同分级或不同亚型脑膜瘤水肿P73蛋白表达的比较是后续研究的方向。

总之,颅内HPC的P73蛋白呈阳性表达,MRI上肿瘤瘤周水肿与P73蛋白表达的阳性率呈正相关;通过影像学显示瘤周水肿的范围可对其恶性程度进行推测,为临床治疗肿瘤和判断预后提供参考。

- [1] Gao YG, Cai YQ, Cai ZL. Diagnostic magnetic resonance imaging. Beijing: People's Military Medical Press, 2004: 67-68.
高元桂, 蔡幼铨, 蔡祖龙. 磁共振成像诊断学. 北京: 人民军医出版社, 2004: 67-68.
- [2] Zhou JL, He N, Dong C. Comparison of MRI signs with pathological findings in intracranial hemangiopericytomas: a report of 13 cases. J Clin Radiol, 2003, 22(8): 631-634.
周俊林, 何宁, 董弛. 颅内血管外皮细胞瘤的 MRI 与病理结果(附 13 例报告). 临床放射学杂志, 2003, 22(8): 631-634.
- [3] Zho JL, Zhao JH, He N, et al. A comparison of MRI sign and pathological findings in intracranial hemangiopericytomas and angiomatous type meningioma. J Chin Clin Med Imaging, 2006, 17(12): 669-678.
周俊林, 赵建洪, 何宁, 等. 颅内血管外皮细胞瘤和血管瘤型脑膜瘤病理与 MRI 对照. 中国临床医学影像杂志, 2006, 17(12): 669-678.
- [4] Kleihues P, Cavenee WK. Pathology & genetics tumours of the nervous system. Li Q, Xu QZ, trans. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 206-227.
Kleihues P, Cavenee WK. 神经系统肿瘤病理学和遗传学. 李青, 徐庆中, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 206-227.
- [5] Chi SG, Chang SG, Lee SJ, et al. Elevated and biallelic expression of P73 is associated with progression of human bladder cancer. Cancer Res, 1999, 59(12): 2791-2793.
- [6] Cai YC, Yang GY, Nie Y, et al. Molecular alterations of p73 in human esophageal squamous cell carcinomas: loss of heterozygosity occurs frequently; loss of imprinting and elevation of p73 expression may be related to defective p53. Carcino-genesis, 2000, 21(4): 683-689.
- [7] Grob TJ, Novak U, Maise C, et al. Human delta Np73 regulates a dominant negative feedback loop for TAp73 and p53. Cell Death Differ, 2001, 8(12): 1213-1223.
- [8] Luo M, Li K. The relation of P73 gene and tumors. Journal of International Oncology, 2006, 33(3): 170-173.
罗珉, 李克. P73 基因与肿瘤的关系. 国际肿瘤学杂志, 2006, 33(3): 170-173.
- [9] Nakano T, Asano K, Miura H, et al. Meningiomas with brain edema radiological characteristics on MRI and review of the literature. J Clin Imag, 2002, 26(2): 243-249.
- [10] Wang HY, He N, Zhou JL. A correlation study on magnetic resonance imaging features and nuclear DNA contents in meningiomas. Tumor, 2008, 28(8): 694-698.
王鸿雁, 何宁, 周俊林. 脑膜瘤 MR 征象与 DNA 含量的相关性研究. 肿瘤杂志, 2008, 28(8): 694-698.

《血液病 MRI 诊断》已出版

由黄仲奎教授主编的《血液病 MRI 诊断》于 2009 年 10 月在科学出版社出版发行, 本书从临床实际出发, 在简要介绍有关血液和造血细胞以及血液病有关临床诊疗基本知识的基础上, 重点介绍正常与异常骨髓 MRI 以及常见血液病的 MRI 表现。全书共 7 章, 大约包括 25 万字和 300 多幅图片。在对每个疾病的介绍中, 均有临床基础知识、实验室检查(血象与骨髓象)、MRI 表现、其他影像学表现、诊断与鉴别诊断等方面内容。使读者在了解有关血液病基础与临床知识的同时, 重点掌握血液病的 MRI 诊断技术及相关影像学技术, 更好地指导临床日常诊疗。

当当网、卓越网、新华书店及医学专业店有销售。定价 68.00 元。

联系人 温晓萍

电话 010-64034601, 64019031

地址 北京市东黄城根北街 16 号 科学出版社

邮编 100717

(免邮资费, 请在汇款附言注明您购书的书名、册数、联系电话、是否要发票等)

