

• 头颈部影像学 •

鼻咽癌颅底骨破坏的 CT 特征及与 p53 蛋白的关系

吴梅, 江新青, 莫蕾, 吴红珍, 徐宏刚, 蒋超

【摘要】 目的:探讨鼻咽癌颅底骨质破坏的 CT 特征及与 p53 蛋白表达的关系。**方法:**经病理证实的鼻咽癌患者 150 例, 其中颅底骨质破坏 48 例。12 例患者行鼻咽横轴面 CT 扫描, 其中 30 例同时行冠状面 CT 扫描。30 例行薄层 CT 扫描及多平面重组。应用免疫组化 SABC 法检测所有病例中 p53 蛋白的表达。**结果:**颅底骨质破坏分 3 种: 溶骨、成骨和混合性破坏, 溶骨性破坏最多见($n=27$), 破坏部位多见于斜坡。鼻咽癌及鼻咽炎症中 p53 蛋白表达率的差异有极显著性意义($P<0.001$), p53 蛋白表达与鼻咽癌分化程度、颅底骨质破坏相关($P<0.001$), 溶骨破坏与成骨改变 p53 阳性表达率有显著差异($P<0.05$)。**结论:**p53 蛋白表达与鼻咽癌分化程度、颅底侵犯有一定相关性。CT 显示颅底骨质破坏形式可以反映 p53 蛋白的表达情况。

【关键词】 鼻咽肿瘤; 颅骨; 体层摄影术, X 线计算机; 免疫组织化学

【中图分类号】 R814.42; R739.63 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2010)07-746-04

Relationship between the p53 protein expression and CT features of the skull base destruction in nasopharyngeal carcinoma

WU Mei, JIANG Xin-qing, MO Lei, et al. Department of Radiology, the First People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510180, P. R. China

【Abstract】 Objective: To study the relationship between the expression of p53 protein and CT features of the skull base involvement in nasopharyngeal carcinoma. **Methods:** There were 150 patients (skull base destruction 48 cases) of nasopharyngeal carcinoma, all of them were confirmed by biopsy. Transverse CT scan in all cases, coronal CT scan or thin slice spiral CT and multiplanar reconstruction in some cases were performed. And all cases were examined for expression of p53 protein by SABC immunohistochemical method. **Results:** Bone lesions of the cranial base were classified into three types: lytic, sclerotic and mixed. Osteolytic lesions ($n=27$) were most common where the clivus was often involved as well. The positive expression for p53 in nasopharyngeal carcinoma and nasopharyngeal inflammation had significant difference ($P<0.001$). p53 protein expression was correlated with histodifferentiation and skull base destruction ($P<0.001$). The positive expression for p53 in osteolytic lesions and sclerotic lesions had significant difference ($P<0.05$). **Conclusion:** P53 protein expression was correlated with histodifferentiation and skull base destruction. The types of skull base destruction on CT can reflect the expression status of p53 protein.

【Key words】 Nasopharyngeal neoplasms; Skull; Tomography, X-ray computed; Immunohistochemistry

CT 检查可以比较准确地诊断鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)颅底骨质破坏情况, 这对 NPC 的临床分期、照射野设计和判断预后具有重要价值。而 p53 基因与肿瘤的恶性程度等有关, 不同 p53 表达的恶性肿瘤, 其生物学特性有所不同。本文分析鼻咽癌颅底骨质破坏的 CT 特点及与 p53 蛋白表达的关系, 研究影像学表现的分子病理学基础, 旨在为临床制定放疗计划及评估疗效提供更为客观的依据。

材料与方法

搜集 2000 年 1 月~2008 年 12 月本院 150 例鼻咽癌患者的病例资料, 所有病例 CT 检查后均经活检病理证实。其中男 98 例, 女 52 例, 男女比例 1.88 : 1;

年龄 17~70 岁, 平均 40 岁; 低分化鳞癌 117 例, 中分化鳞癌 9 例, 未分化鳞癌 24 例。另外, 随机选取 20 例鼻咽炎症病例作为对照组。

使用 Toshiba TCT600-XT 全身 CT 扫描机或 Aquilion 16 层螺旋 CT 机。120 例患者行 CT 横轴面扫描, 扫描平面与听毗线平行, 层厚 5 mm, 层距 5 mm。其中 30 例加扫冠状面, 层厚 5 mm。30 例行薄层螺旋 CT 扫描, 并进行多平面重组(multiplanar reformation, MPR)等后处理, 层厚 2 mm、重建间隔 2 mm。增强扫描对比剂采用优维显(300 mg I/ml), 注射剂量为 80 ml, 采用静脉团注。

所有影像由两位主治以上高年资医师独立阅片诊断, 采用骨窗观察骨质破坏情况。不同意见通过协商达成一致意见。

p53 产物的检测采用链霉素和素-生物素-过氧化物酶复合物(sptreptavidin-biotin-peroxidase complex, SABC)法。结果判断: 细胞核呈棕黄色颗粒为

作者单位: 510180 广州, 广州医学院附属广州市第一人民医院放射科

作者简介: 吴梅(1973-), 女, 山东人, 副主任医师, 博士, 主要从事鼻咽部及腹部影像诊断工作。

通讯作者: 江新青, E-mail: jiangxqw@163.com

p53 蛋白表达阳性(图 1)。

结 果

鼻咽癌颅底骨质破坏主要分 3 种类型:①溶骨破坏。颅底骨质边界不完整,骨皮质虫蚀样缺损,骨质斑点状、斑片状缺损呈溶冰状,自然孔径扩大。范围大者,可见数骨同时累及,局部可见等密度软组织影(图 2);②成骨改变。骨质内出现斑片状局部高密度新生骨影;③溶骨成骨混合破坏^[1]。本组发现颅底骨质破坏 48 例,占 32%(48/150)。其中成骨改变 11 例(22.92%),多见于翼突;溶骨 27 例(56.25%),多见于斜坡;混合 10 例(20.83%),多见于蝶骨。

呈溶骨性破坏的颅底骨强化最明显,强化值达 40 HU,基本同鼻咽癌原发灶的强化程度(图 3),混合性破坏次之,成骨改变颅底骨无明显强化或轻度强化。

38 例(79.2%)为多处颅底骨破坏,10 例(20.8%)为单一部位破坏。枕骨斜坡为最常见破坏部位,其次是破裂孔和蝶骨体。CT 显示颅底骨质破坏部位包括斜坡(n=28)、破裂孔(n=24)、翼内板(n=20)、岩尖(n=18)、蝶骨体(n=20)、蝶大翼(n=10)、蝶小翼(n=4)、茎突(n=3)、翼突(n=11)、翼外板(n=5)、卵圆孔(n=8)、枕大孔(n=2)、颈静脉孔(n=1)、舌下神

经孔(n=1)、颈椎(n=2)和内耳门(n=1)。

采用窗位 300~600 HU,窗宽 2000~2500 HU 观察颅底结构,可清楚显示其破坏情况。冠状面扫描发现 6 处骨质破坏,而横轴面 CT 未能发现,多数在中线蝶骨体部、蝶窦底(图 4)。薄层螺旋 CT 扫描、MPR 冠状面和矢状面重组可以清楚地显示颅底骨破坏的行径、形态(图 5),本组显示最小病灶直径 2.5 mm。

鼻咽癌颅底骨质破坏、颈部淋巴结转移与 p53 蛋白表达的关系见表 1、2。

表 1 鼻咽癌颅底骨质破坏、淋巴结转移与 p53 表达的关系

CT 征象	例数	p53 阳性表达例数(%)
颅底骨质破坏		
有	48	41(85.42)
无	102	47(46.08)
颈部淋巴结转移		
有	129	82(63.57)
无	21	10(47.62)

表 2 颅底骨质破坏方式与 p53 表达的关系

侵犯方式	例数	p53 阳性表达例数(%)
溶骨破坏	27	25(92.59)
成骨改变	11	7(63.64)
混合破坏	10	9(90.00)

本组结果显示,颅底骨质破坏的 NPC 患者 p53 阳

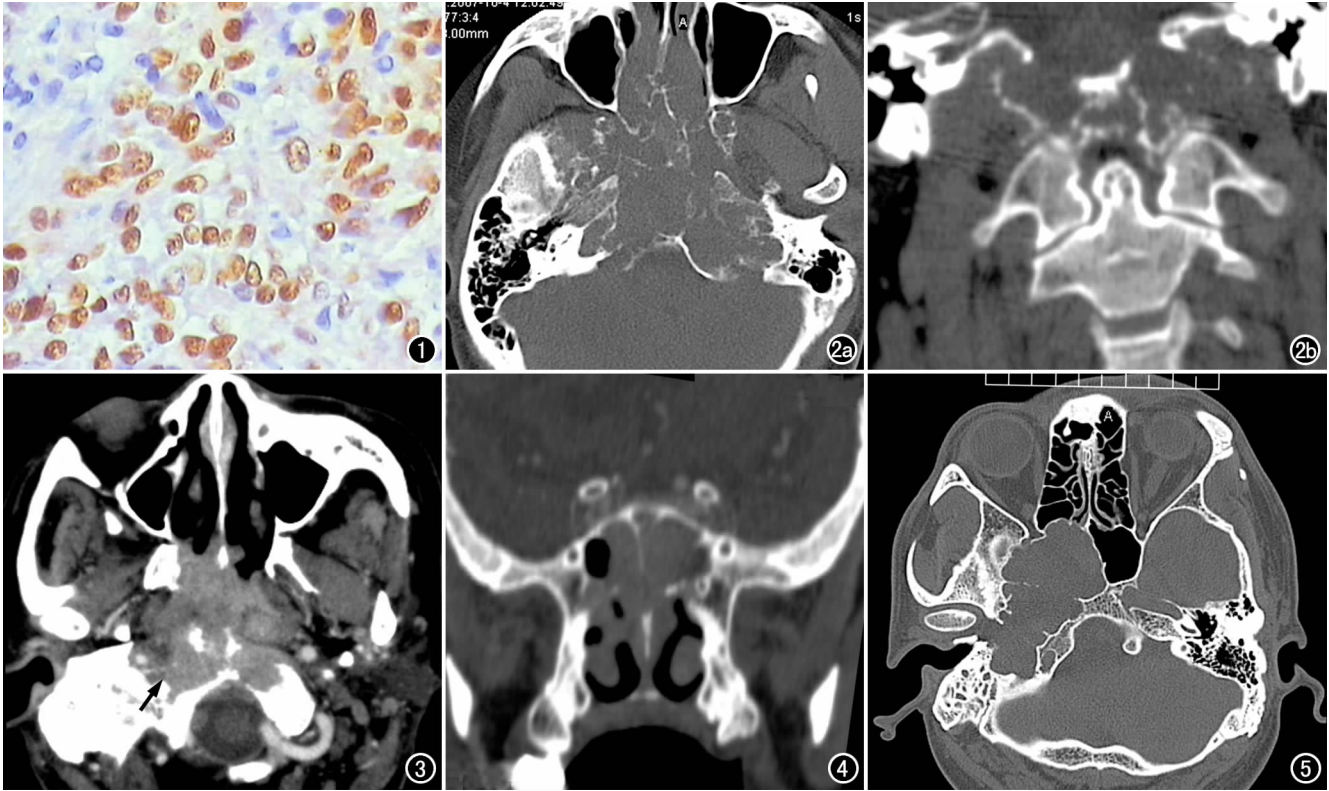


图 1 镜下示 p53 蛋白表达阳性细胞的细胞核呈棕黄色颗粒(×400,苏木素染色)。图 2 NPC(p53 蛋白表达阳性)。a) 横轴面 CT 示颅底骨质多发骨破坏,呈溶冰状,边界不完整,局部可见等密度软组织影;b) 冠状面 CT 示颅底多发骨破坏。图 3 增强扫描示鼻咽癌原发灶与颅底骨质破坏处软组织肿块(箭)强化较明显,强化程度一致。图 4 冠状面 CT 示蝶窦底壁骨质破坏。图 5 薄层螺旋 CT 扫描清楚显示右侧蝶窦、蝶骨、岩尖、破裂孔、斜坡、颈静脉孔及内耳门骨质破坏的行径、形态。

性表达率显著高于无骨质破坏组,差异有极显著性意义($\chi^2=20.83, P<0.001$);另一方面,有或无颈部淋巴结转移组其 p53 蛋白表达率无显著性差异($\chi^2=1.937, P>0.05$)。经精确概率法检验,溶骨破坏与成骨改变 p53 阳性表达率差异有显著性意义($P<0.05$)。

20 例鼻咽炎症中的 p53 蛋白表达有 2 例(10%),而 150 例鼻咽癌中的 p53 蛋白表达有 95 例(63.33%),两者间差异有极显著性意义($\chi^2=20.487, P<0.001$)。各分化类型的 p53 蛋白阳性表达率分别为中分化 11.11%(1/9),低分化 59.83%(70/117),未分化 87.50%(21/24),三者间差异有极显著性意义($\chi^2=16.613, P<0.001$)。鼻咽癌各临床分期中 p53 的阳性表达率分别为Ⅱ期 50.00%(12/24),Ⅲ期 54.39%(31/57)和Ⅳ期 71.01%(49/69),三者间差异无显著性意义($\chi^2=5.187, P>0.05$)。

讨 论

1. NPC 骨质破坏特点

NPC 颅底骨质破坏特点多呈溶骨性破坏且是 NPC 直接蔓延的结果。

由于鼻咽毗邻颅底及鼻咽癌浸润性生长的特性,病变易破坏颅底骨质。颅底骨质破坏的部位和范围与鼻咽癌原发灶部位和侵犯方向、程度有关。源于顶后壁的肿瘤向后侵犯枕骨斜坡;向上侵犯蝶窦、蝶骨体;向后外侵犯破裂孔、岩尖;向后侵枕骨大孔、颈椎。源于顶前壁的肿瘤易侵犯后组筛窦、翼突,向前可以突入鼻腔,向上可以直接破坏蝶骨体、蝶窦。源于鼻咽侧壁的肿瘤向前可破坏翼内板、翼外板、翼突基底而进入翼腭窝、上颌窦、筛窦、眼眶;向后外方侵犯可破坏茎突。因为鼻咽癌多发生于顶后壁,所以 NPC 颅底骨质破坏最常见的部位是斜坡。

NPC 的颅底骨质破坏多呈溶骨性破坏,本组溶骨性破坏达 50%,而且其强化程度基本同鼻咽癌原发灶,表明颅底骨质破坏是 NPC 组织的直接浸润、蔓延的结果。成骨改变是反应性改变还是肿瘤侵犯,文献报道不一^[1,2],有文献报道成骨改变骨侵犯可能与肿瘤直接压迫骨质引起的反应性增生和肿瘤细胞分化为成骨细胞成骨有关^[2],本组颅底成骨改变无明显强化或轻度强化,与肿瘤浸润灶强化形式不同,同时溶骨破坏与成骨改变 p53 阳性表达率有显著差异,因此支持其为反应性骨改变可能性大。

2. NPC 的 CT 检查技术

尽管文献报道 MRI 对颅底骨质侵犯的早期诊断优于 CT, MRI 应为鼻咽癌分期首选的检查办法^[3],但对于没有条件做 MRI 检查的患者和基层医院,如何合

理地利用 CT 检查提高颅底骨破坏的检出率也有重要意义。同时文献报道,除枕骨斜坡、蝶骨体, CT 薄层及冠状面扫描与 MRI 检出效果基本相仿^[4]。另外 CT 具有很好的空间分辨力,能较 MRI 清楚显示骨质结构。横轴面和冠状面骨窗图像能清晰显示颅底各孔径大小,而 MRI 难以准确测量。CT 能清楚显示破坏引起的形态改变,直接观察破坏的范围和程度,而 MRI 显示颅底骨质的形态结构较 CT 差。另外 MRI 显示颅底骨质破坏往往取决于颅底骨质的厚度,如果骨质比较薄,显示破坏的程度不及 CT,例如在检出翼板骨质破坏方面 MRI 不及 CT。

常规 CT 横轴面扫描与颅底平行,层厚 5 mm,由于层厚、部分容积效应的影响可能对一些相对较薄的轻度颅底骨质破坏显示不清晰,常见于中线部位的蝶骨体、蝶窦底壁和顶壁、蝶骨大翼以及岩尖等处骨质。对于与颅底平行的解剖结构如蝶骨体,其两侧壁可显示清楚,但底壁显示则不甚清楚。另外当体位不正、两侧颅底骨出现层面不对称时,与颅底骨破坏易混淆而误诊,如容易把不规则的破裂孔视为破坏。而冠状面扫描与颅底骨相垂直,可明显减少部分容积效应的影响,可以明确破裂孔、枕骨斜坡、蝶骨体等颅底结构的解剖及肿瘤侵犯的情况。本组冠状面扫描发现 6 处骨质破坏,而横轴面 CT 未能发现。而薄层螺旋 CT 扫描对 2 mm 大小的骨质破坏也能清晰显示,可显示颅底的微小骨质侵蚀,本组显示的最小病灶直径仅 2.5 mm。MPR 冠状面或矢状面重组图像,可以从各个方位观察鼻咽部肿瘤、颅底骨质破坏和颅内侵犯途径,可以直观地显示肿瘤的三维图像,有利于肿瘤的放疗定位。所以加扫冠状面或用薄层扫描有利于提高颅底骨破坏的检出率^[5],是发现早期鼻咽癌颅底骨质破坏的有效补充。对于不能做 MRI 检查的患者和基层医院,合理地利用冠状面 CT 扫描,有条件的医院采用薄层螺旋 CT 扫描加 MPR 冠状面和矢状面重组来分析鼻咽癌颅底改变情况,最好定为鼻咽部扫描的常规,以提高鼻咽癌颅底侵犯检出率和临床分期的准确性,提高放射治疗效果。

合适的窗宽、窗位对颅底骨的观察是很重要的,本组研究认为窗宽 2000~2500 HU 和窗位 300~600 HU 对显示骨破坏最明确,与田培林^[1]的报道一致。如果窗宽过窄,小的骨质破坏及成骨改变容易漏诊。

3. NPC 及颅底骨质破坏与 p53 蛋白表达的关系

p53 基因突变及异常表达是恶性肿瘤重要特征之一,不同 p53 蛋白表达的肿瘤有着不同的生物学特性。而肿瘤的影像征象是由肿瘤的组织病理学特性及生物学行为所决定的。所以研究鼻咽癌的影像学表现与分

子病理学基础的关系,提高对鼻咽癌及颅底骨质破坏 CT 表现的认识水平,对于判断 NPC 恶性程度、选择治疗方案、提高治愈率有着重要意义。

p53 基因定位于人类染色体 17p13, p53 基因的突变和丢失与多种恶性肿瘤的发生有关,可导致一系列有关细胞周期、细胞分化、血管生成等异常,从而影响恶性肿瘤的组织病理学特性。而 p53 蛋白的高表达间接反映了 p53 基因有突变发生。本研究中,鼻咽癌的 p53 阳性表达率与鼻咽炎症有极显著差异,提示 p53 基因表达异常与鼻咽癌的发生有关。杨忠等^[6]认为鼻咽癌 p53 阳性与肿瘤的恶性程度及临床分期有关。本研究发现,随着鼻咽癌分化程度的降低, p53 阳性表达率明显增高,且差异有显著性。提示 p53 蛋白表达与 NPC 分化程度相关。另外 P53 阳性表达随临床分期的增加而增加,但无明显差异。原因之一可能是临床分期和预后并不完全取决于肿瘤的恶性程度,在某种程度上,也取决于患者就诊的早晚。

鼻咽癌是侵袭性较强的恶性肿瘤,因比邻颅底,易破坏颅底。一旦肿瘤发生颅底侵犯,其分期即属Ⅳ期,因此及时、准确地发现是否有颅底侵犯,并有效治疗对改善预后至关重要^[7]。以免疫组化法研究 p53 蛋白表达与鼻咽癌颅底骨质破坏 CT 特征之间的关系,国内少见报道。吴梅等^[8]报道, p53 蛋白阳性时,肿瘤更易向深部组织结构和颅底侵犯。本研究中有颅底骨质破坏的 p53 阳性表达率与无颅底骨质破坏之间有显著性差异,提示 p53 蛋白阳性时鼻咽癌的恶性程度高、更易侵犯颅底。同时不同的颅底骨质破坏形式其 p53 蛋白

阳性表达率不同,溶骨破坏比混合性破坏 p53 蛋白表达高,但无显著差异;而溶骨破坏与成骨改变 p53 阳性表达率有显著差异,为从颅底骨质破坏形式上判断 p53 蛋白表达情况、判断肿瘤的恶性度提供了依据。本研究结果还显示颈部淋巴结转移与 p53 蛋白的表达情况无明显相关性,与杨忠等^[6]报道相符,这可能与决定鼻咽癌颈部淋巴结转移的基因中起主要作用的还有其它基因有关。

参考文献:

- [1] 田培林. 鼻咽癌颅底骨破坏的 CT 诊断[J]. 临床放射学杂志, 2000, 19(11): 684-686.
- [2] 陈建宇, 沈君, 刘庆余, 等. 鼻咽癌颅底骨质侵犯的 MRI 评价[J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(6): 318-320.
- [3] 谢传森, 梁碧玲, 林浩皋, 等. MRI 对鼻咽癌 T、N 分期的影响[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2002, 24(2): 181-184.
- [4] 王国栋, 邵国良, 丁国军, 等. 50 例鼻咽癌颅底骨质破坏 CT 与 MRI 对比分析[J]. 肿瘤学杂志, 2007, 13(3): 201-203.
- [5] 程元芝, 胡超苏, 周正荣. 鼻咽癌颅底骨质侵犯的 CT 与 MRI 对比检测[J]. 中国癌症杂志, 2005, 15(2): 167-168.
- [6] 杨忠, 徐坚民, 单军, 等. 鼻咽癌 T 分期及淋巴结转移的 MRI 表现与 p53 蛋白的关系[J]. 中华放射学杂志, 2006, 40(10): 1047-1050.
- [7] Altun M, Tenekeci N, Kaytan E. Locally advanced nasopharyngeal carcinoma: computed tomography findings, clinical evaluation, and treatment outcome[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47(2): 401-404.
- [8] 吴梅, 韦程纲, 阴骏, 等. 鼻咽癌 CT 表现与 p53、p16 蛋白异常表达关系的研究[J]. 现代生物医学进展, 2006, 6(8): 15-18.

(收稿日期: 2010-03-05)

欢迎订阅 2010 年《放射学实践》

2009 年《放射学实践》再次入选北京大学图书馆和北京高校图书馆期刊工作研究会共同主持的国家社会科学基金项目“学术期刊评价及文献计量学研究”成果——《中国核心期刊要目总览》特种医学类核心期刊。

《放射学实践》是由国家教育部主管, 华中科技大学同济医学院主办, 与德国合办的全国性影像学学术期刊, 由国内著名影像专家郭俊渊教授担任主编, 创刊至今已 25 周年。本刊坚持服务广大医学影像医务人员的办刊方向, 关注国内外影像医学的新进展、新动态, 全面介绍 X 线、CT、磁共振、介入放射及放射治疗、超声诊断、核医学、影像技术学等医学影像方面的新知识、新成果, 受到广大影像医师的普遍喜爱。

本刊为国家科技部中国科技论文统计源期刊、中国科学引文数据库统计源期刊, 在首届《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》执行评优活动中, 被评为《CAJ—CD 规范》执行优秀期刊。

主要栏目: 论著、继续教育园地、研究生展版、图文讲座、本刊特稿、实验研究、影像技术学、外刊摘要、学术动态、读片追踪、病例报道、知名产品介绍、信息窗等。

本刊为月刊, 120 页, 每册 12 元, 全年定价 144 元。

国内统一刊号: ISSN 1000-0313/CN 42-1208/R 邮政代号: 38-122

电话: (027) 83662875 传真: (027) 83662887

E-mail: fsxsj@yahoo. cn radio@tjh. tjmu. edu. cn 网址: <http://www.chmed.net>

编辑部地址: 430030 武汉市解放大道 1095 号 同济医院《放射学实践》编辑部