

胃癌侵犯胃裸区与CD34、VEGF、VEGF-C表达的关系及临床意义

程鑫, 韩明, 张仕状, 董鹏, 曲林涛

背景资料
肿瘤的血管和淋巴管生成与肿瘤的发生发展、侵袭转移及预后有密切关系。胃裸区受累是近侧胃癌侵犯腹膜后间隙的一个重要特征,也是肿瘤淋巴结转移的重要途径。胃裸区作为一个客观解剖实体的存在以及其特殊的临床意义,逐渐引起人们的注意。

程鑫, 张仕状, 董鹏, 曲林涛, 潍坊医学院医学影像学系 山东省潍坊市 261042
韩明, 潍坊医学院基础医学教学部 山东省潍坊市 261042
国家自然科学基金资助项目, No. 30772716
通讯作者: 程鑫, 261042, 山东省潍坊市, 潍坊医学院医学影像学系. chengxin131008@yahoo.com.cn
电话: 0536-2602681
收稿日期: 2007-09-03 修回日期: 2007-11-28

Clinical significance and relationship between gastric bare area involved in gastric carcinoma and expression of CD34, VEGF and VEGF-C

Xin Cheng, Ming Han, Shi-Zhuang Zhang, Peng Dong, Lin-Tao Qu

Xin Cheng, Shi-Zhuang Zhang, Peng Dong, Lin-Tao Qu, Department of Medical Imaging, Weifang Medical College, Weifang 261042, Shandong Province, China
Ming Han, Department of Basic Medicine, Weifang Medical College, Weifang 261042, Shandong Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30772716
Correspondence to: Xin Cheng, Department of Medical Imaging, Weifang Medical College, Weifang 261042, Shandong Province, China. chengxin131008@yahoo.com.cn
Received: 2007-09-13 Revised: 2007-11-28

Abstract

AIM: To detect the expression of CD34, vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) in gastric carcinoma, and to investigate the clinical significance and relationship between the gastric bare area (GBA) involved in gastric carcinoma and expression of CD34, VEGF and VEGF-C.

METHODS: Seventy-two cases of gastric carcinoma were divided into GBA involved and non-involved groups. Expression of CD34, VEGF and VEGF-C was detected by immunohistochemistry.

RESULTS: In gastric carcinoma, there was no significant difference in the expression of VEGF (27/32 vs 28/40), CD34 (61.67 ± 21.33 vs 60.79 ± 22.04) or VEGF-C (23/32 vs 26/40) in GBA

involved and non-involved groups. In proximal gastric carcinoma, there was no significant difference in the expression of VEGF (23/30 vs 6/9), CD34 (62.48 ± 20.12 vs 61.79 ± 23.68) and VEGF-C (20/30 vs 6/9) in GBA involved and non-involved groups.

CONCLUSION: There was no relationship between the GBA involved in gastric carcinoma and expression of CD34, VEGF and VEGF-C. The anatomical structure of the GBA may result in poor prognosis of gastric carcinoma.

Key Words: Gastric carcinoma; Gastric bare area; CD34; Vascular endothelial growth factor; Vascular endothelial growth factor C

Cheng X, Han M, Zhang SZ, Dong P, Qu LT. Clinical significance and relationship between gastric bare area involved in gastric carcinoma and expression of CD34, VEGF and VEGF-C. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(36): 3860-3863

摘要

目的: 检测胃癌组织中CD34、VEGF、VEGF-C表达情况, 探讨CD34、VEGF、VEGF-C表达与胃癌是否侵犯胃裸区的关系及临床意义。

方法: 将72例胃癌组织分成胃裸区受侵组与未受侵组, 采用免疫组化方法测定其CD34、VEGF、VEGF-C表达情况。

结果: 胃裸区受侵组与未受侵组胃癌组织的CD34(61.67 ± 21.33 vs 60.79 ± 22.04)、VEGF(27/32 vs 28/40)、VEGF-C(23/32 vs 26/40)的表达无明显差异, 近侧胃癌中, 胃裸区受侵组与未受侵组胃癌组织的CD34(62.48 ± 20.12 vs 61.79 ± 23.68)、VEGF(23/30 vs 6/9)、VEGF-C(20/30 vs 6/9)的表达无明显差异。

结论: 胃裸区是否受侵与胃癌组织的CD34、VEGF、VEGF-C的表达无关, 胃裸区这一解剖结构可能是胃癌预后较差的原因。

关键词: 胃癌; 胃裸区; CD34; 血管内皮生长因子; 淋巴管内皮生长因子

程鑫, 韩明, 张仕状, 董鹏, 曲林涛. 胃癌侵犯胃裸区与CD34、VEGF、VEGF-C表达的关系及临床意义. 世界华人消化杂志 2007; 15(36): 3860-3863

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3860.asp>

0 引言

近年来研究发现, 肿瘤的血管和淋巴管生成与肿瘤的发生发展、侵袭转移及预后有密切关系, 目前, 对肿瘤血管和淋巴管生成的研究集中在血管内皮生长因子家族上. 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)被认为是刺激血管内皮细胞增殖最重要的因子之一, MVD(microvessel density, MVD)可以作为测量胃癌新生血管生成的指标, CD34最常用来标记肿瘤内皮细胞并且在微血管中表达最强. 淋巴管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor C, VEGF-C)是近期发现的血管内皮生长因子家族的新成员, 可以特异性的与淋巴管内皮细胞上的VEGFR-3结合促进肿瘤淋巴管的增生及肿瘤的淋巴道转移, 是目前所知最重要的具有淋巴管生成作用的因子. 胃裸区(gastric bare area, GBA)是指胃贲门部及胃小弯近侧部分胃后壁后方胃膈韧带两层腹膜之间无腹膜覆盖的区域, 是近侧胃的一个特殊结构, 其解剖实质应归属为腹膜后结构(图1). 本研究通过观察胃癌组织中CD34、VEGF、VEGF-C表达情况, 旨在探讨其与胃裸区是否受侵的关系, 为胃裸区这一解剖结构的存在导致胃癌预后较差提供科学依据.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2002-02/2005-09潍坊医学院附属医院和潍坊市人民医院, 手术切除并经病理证实的胃癌患者72例, 男54例, 女18例, 年龄38-77(平均年龄60.5)岁. 其中近侧胃癌39例, 远侧胃癌33例, 72例中, 32例经手术和病理证实, 肿瘤明显超出胃壁肌层, 侵入到胃裸区范围内或者在胃裸区内形成肿瘤淋巴结转移, 而胃裸区未受累者40例.

1.2 方法 标本经甲醛固定、石蜡包埋、4 μ m连续切片. 采用免疫组化PV-9000法, VEGF mAb(鼠抗人)、CD34 mAb(鼠抗人)、VEGF-C mAb(兔抗人)、PV-9000免疫组化检测试剂盒和DAB试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限

公司. 用已知阳性切片同时在同一条件下染色作为阳性对照, 用PBS(pH = 7.4)代替一抗作为阴性对照, 染色步骤严格按照试剂说明书进行.

1.2.1 CD34免疫组化结果的判定: 阳性标准为内皮细胞形成的条状及隙状等孤立或簇状结构呈棕黄染色及有管腔者, 管腔小于8个红细胞大小的均计为1条血管, 相互分离的内皮细胞按1条血管计数, 血管腔大于8个红细胞或关闭可见平滑肌者不计入内. MVD计数参照Weidner *et al* [1]的方法, 先在低倍镜($\times 100$)下确定三个血管着色最密集区域即“热点”, 然后在高倍镜($\times 200$)下计数微血管. 取3个高倍镜视野均值作为MVD.

1.2.2 VEGF、VEGF-C免疫组化结果的判定: 产物为棕黄色颗粒, 位于肿瘤细胞胞质或(和)细胞膜内. 表达强度根据阳性物质着色深浅及面积判定结果. 评分标准按Shimizu方法[2]对每张切片阳性细胞的阳性强度DAB显色, 按无着色、淡黄色、棕黄色、棕褐色分别计0、1、2、3分, 着色阳性面积按无着色、着色面积<25%、26%-50%、>50%分别计0、1、2、3分, 然后根据两项记分之和判断其结果: <3分为阴性, ≥ 3 分为阳性.

统计学处理 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 显著标准有显著性差异为0.05(双侧).

2 结果

2.1 微血管在肿瘤细胞中的分布特征 免疫组化染色后胃癌组织中所有毛细血管、小动静脉内皮细胞均染色阳性, 切片背景清晰(图2A). 72例胃癌组织的MVD平均值为(60.73 \pm 23.22)个/视野, 范围为4.67-112个/视野.

2.2 VEGF、VEGF-C的表达 VEGF、VEGF-C阳性呈棕黄色颗粒状或团状, 位于胞质内(图2B-C). 72例胃癌组织中, VEGF、VEGF-C表达阳性率分别为76.4%(55/72)、68.1%(49/72).

2.3 胃癌是否侵犯胃裸区与MVD值、VEGF、VEGF-C的表达的关系 按肿瘤是否侵犯裸区, 分为胃裸区受侵组(32/72, 44.4%)与胃裸区未受侵组(40/72, 55.6%). MVD值及VEGF、VEGF-C的表达在两组间无显著性差异($P > 0.05$)(表1).

2.4 近侧胃癌组中胃裸区受侵与MVD值、VEGF、VEGF-C的表达间的关系 39例近侧胃癌中, 胃裸区受侵者30例(76.9%), 未受侵者9例(23.1%). 两组间MVD及VEGF、VEGF-C的表达

创新盘点
迄今为止对胃裸区这一解剖实体, 目前仅局限于从解剖学方面进行一些研究, 关于胃癌是否侵犯胃裸区与分子生物学的关系, 国内外文献未见报道.

应用要点
胃裸区是否受侵与肿瘤分子生物学特性无关, 在近侧胃癌及胃癌侵犯胃裸区患者预后不良的主要因素中, 胃裸区这一解剖空间的存在可能占有重要地位. 随着样本量的扩大和对随访资料进行生存率分析, 可进一步确定胃癌侵犯胃裸区是否为影响患者生存时间的独立因素.

名词解释

胃裸区(gastric bare area, GBA): 指胃贲门部及胃小弯近侧部分胃后壁后方胃膈韧带两层腹膜之间无腹膜覆盖的区域, 是近侧胃的一个特殊结构, 其解剖实质应归属为腹膜后结构。



图1 胃裸区图. 经贲门断层解剖标本, 胃膈韧带左层(左白箭)和右层(右白箭)分别为胃裸区的左右界限, 该界限内胃壁与膈肌之间的部分即为胃裸区。

表1 胃癌是否侵犯胃裸区与MVD值、VEGF、VEGF-C的表达间的关系

胃裸区	n	VEGF		MVD	VEGF-C	
		+	-	mean ± SD(个/视野)	+	-
胃癌组						
受侵	32	27	5	61.67 ± 21.33	23	9
未受侵	40	28	12	60.79 ± 22.04	26	14
近侧胃癌组						
受侵	30	23	7	62.48 ± 20.12	20	10
未受侵	9	6	3	61.79 ± 23.68	6	3

无明显差异($P>0.05$)(表1)。

3 讨论

近年来近侧胃癌(proximal gastric carcinoma, PGC)发病率呈上升趋势, 近侧胃癌较远侧胃癌(distal gastric carcinoma, DGC)预后差^[3], 肿瘤的侵犯和淋巴结转移在决定PGC预后的主要因素中占有重要地位^[4-5]。已有研究^[6]表明, 胃裸区受累是PGC侵犯腹膜后间隙的一个重要特征, 出现胃裸区受累的病例, 其5年生存率下降, 仅为10.5%左右。

国内外文献未见关于胃癌是否侵犯胃裸区的分子生物学的报道。本研究发现, 72例胃癌组织的MVD及VEGF、VEGF-C的表达在胃裸区受侵组与胃裸区未受侵组间无显著性差异; 本研究还发现39例近侧胃癌中, 胃裸区受侵组与未受侵组MVD、VEGF、VEGF-C的表达无明显差异, 说明胃裸区是否受侵与肿瘤分子生物学特性无关。我们推测近侧胃癌及胃癌侵犯胃裸区患者预后不良的主要因素中, 胃裸区这一解剖空间的存在可能占有重要地位, 这是本研究得到的前期结论。随着样本量的扩大和对随访资料(3-5年)进行生存率分析, 可进一步确

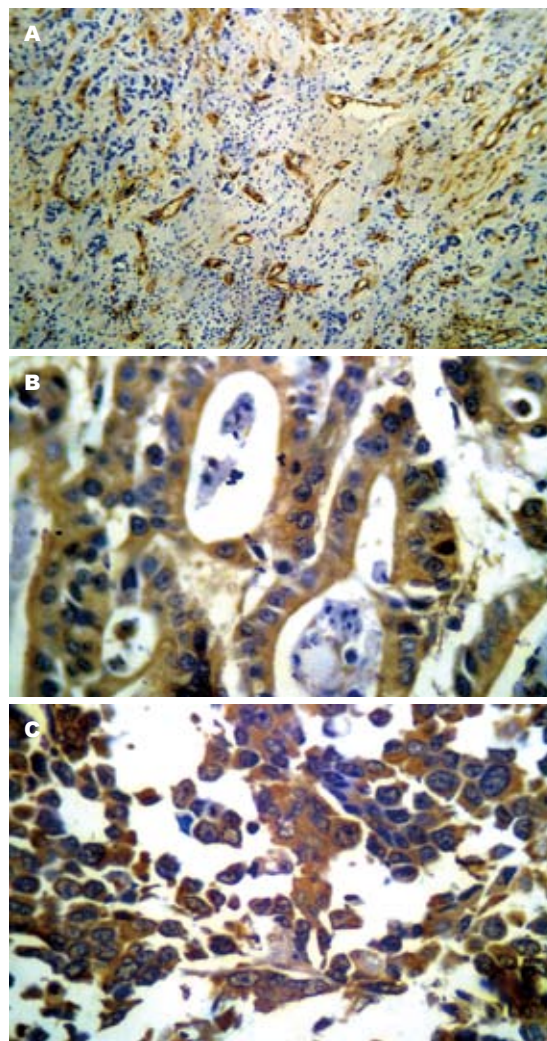


图2 CD34、VEGF和VEGF-C免疫组织化学染色(A×100, B-C×400)。A: CD34: 肿瘤组织间质丰富的微血管染色, 呈棕黄色裂隙状分布; B: VEGF: 线管状排列的瘤细胞胞质、胞膜被染成棕黄色; C: VEGF-C: 肿瘤细胞胞质、薄膜被染成棕黄色。

定胃癌侵犯胃裸区是否为影响患者生存时间的独立因素。

近侧胃癌中, 胃裸区是否受侵与肿瘤组织的MVD、VEGF、VEGF-C的表达无关, 而肿瘤组织MVD、VEGF、VEGF-C的表达与肿瘤的生长、浸润、转移密切相关, 我们可以推测胃裸区这一解剖实体的存在使得发生在胃裸区毗邻胃壁的肿瘤具有更大的侵袭性。由于胃裸区为胃贲门部及胃小弯近侧部分胃后壁后方胃膈韧带两层腹膜之间无腹膜覆盖的区域, 胃裸区内的胃壁缺乏脏层腹膜覆盖, 相对薄弱, 肿瘤更容易突破。因此生长在这些部位的肿瘤只要突破胃裸区毗邻的胃壁肌层或突破胃膈韧带就很容易侵犯胃裸区。裸区内有血管、神经和淋巴结分布, 当肿瘤侵犯胃裸区时, 肿瘤不仅可以直接

侵及胃裸区这一解剖空间, 而且可以通过胃裸区内的血管和淋巴引流形成转移^[7].

4 参考文献

- 1 Weidner N, Folkman J, Pozza F, Bevilacqua P, Allred EN, Moore DH, Meli S, Gasparini G. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1875-1887
- 2 Shimizu M, Saitoh Y, Itoh H. Immunohistochemical staining of Ha-ras oncogene product in normal, benign, and malignant human pancreatic tissues. *Hum Pathol* 1990; 21: 607-612
- 3 Sauvanet A, Mariette C, Thomas P, Lozac'h P, Segol P, Tiret E, Delpero JR, Collet D, Leborgne J, Pradere B, Bourgeon A, Triboulet JP. Mortality and morbidity after resection for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: predictive factors. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 253-262
- 4 Kim DY, Joo JK, Ryu SY, Park YK, Kim YJ, Kim SK. Clinicopathological characteristics of patients with proximal third gastric carcinoma. *Acta Chir Belg* 2004; 104: 677-682
- 5 Xiong HC, Zhang LJ, Yang Y, Liang Z, Wu N, Chen JF. Clinical analysis of 123 gastric cardia carcinoma patients treated with surgical operation. *Ai Zheng* 2006; 25: 100-104
- 6 Tonelli P. Gastric carcinomas of the "bare area". Their anatomo-surgical definition and proposal of an en bloc total gastrectomy. *Ann Ital Chir* 1999; 70: 405-419; discussion 419-420
- 7 Wu B, Min PQ, Yang K. Utility of multidetector CT in the diagnosis of gastric bare area invasion by proximal gastric carcinoma. *Abdom Imaging* 2007; 32: 284-289

同行评价
本文研究方法和
技术有一定创新
性, 设计合理可
靠, 统计学处理方
法使用恰当, 科学
结论较明确, 有较
好的参考价值。

编辑 何燕 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

关于2006年度山西省期刊质量评估结果的通报

本刊讯 为推动期刊出版事业的繁荣和发展, 中共山西省委宣传部、山西省新闻出版局、山西省科学技术厅共同组织了2006年度期刊质量评估工作。此次参评的为2005年度山西省出版的196种期刊, 其中, 社科期刊110种、科技期刊86种。评估结果如下: 一级(优秀)期刊共88种, 其中社科期刊42种, 科技期刊46种, 包括世界胃肠病学杂志和世界华人消化杂志; 二级期刊共103种, 其中社科期刊64种, 科技期刊39种; 三级期刊共5种, 其中社科期刊4种, 科技期刊1种。(中共山西省委宣传部、山西省新闻出版局、山西省科学技术厅)