

化疗栓塞对肝细胞癌上皮型钙粘蛋白表达的影

肖恩华 胡国栋 刘鹏程 胡道予 刘绍春 郝春荣

【摘要】 目的 研究上皮型钙粘蛋白(E-cad)在原发性肝细胞癌(PHC)中表达的意义以及不同化疗栓塞方法对其表达的影响。方法 7 种不同组织学类型的 PHC 共 98 例,单纯手术 57 例,4 种介入治疗后Ⅱ期切除 41 例。采用 SABC 免疫组化方法检测各样本中 E-cad 的表达,并与临床转移情况对照。结果 E-cad 阳性、阴性表达者转移率分别为 43.3%、70.4%($\chi^2=4.22, P<0.05$),介入治疗组及其 A、B、C、D 各组 and 单纯手术组 E-cad 阳性率分别为 65.8%、42.9%、62.5%、73.3%、72.7%、54.4%(介入组分别与单纯手术组相比, P 值均 >0.05)。梁索型、透明细胞型 E-cad 表达较高,但介入治疗后这 2 型 E-cad 表达下降,未分化型、实体型 E-cad 表达较低,但介入治疗后这 2 型 E-cad 表达增高,从Ⅰ级到Ⅳ级 E-cad 表达有递减趋势,但介入治疗后 E-cad 表达有递增趋势。介入组与单纯手术组转移率分别为 48.8%、56.1%($\chi^2=0.52, P>0.25$)。结论 E-cad 高表达可抑制 PHC 侵袭转移潜能,其可作为 PHC 预后评估指标。化疗栓塞对肝细胞癌 E-cad 表达的影响存在组织学差异。

【关键词】 癌,肝细胞;栓塞性;化学治疗;上皮型钙粘蛋白;免疫组织化学

The effect of chemoembolization on E-cadherin expression of primary hepatocellular carcinoma XIAO En-hua, HU Guodong, LIU Pengcheng, et al. Hepatobiliary Department, Cancer Center, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510060, China

【Abstract】 **Objective** To study the significance of E-cadherin (E-cad) expression of primary hepatocellular carcinoma (PHC), and the effect of the different chemoembolization treatment on E-cad. **Methods** Ninety-eight histopathological verified PHC specimens were obtained. The patients were treated with surgical resection alone (57 cases), and second stage surgical resection after four kinds of chemoembolization (41 cases). Strept avidin-biotin complex (SABC) immunohistochemical staining with monoclonal antibody against human E-cad was used to observe the E-cad in all specimens. The experimental results were compared with the surgical and clinical findings. **Results** The metastatic rates in E-cad(+) and (-) were 43.3%, 70.4% respectively ($\chi^2=4.22, P<0.05$), 65.9% of total chemoembolization, 42.9% of pure chemotherapy, 62.5% of chemotherapy combined with iodized oil, 73.3% of chemotherapy combined with iodized oil, spongia gelatini absorbens (sga), 72.7% of chemotherapy combined with ethanol, iodized oil and sga, 54.4% of surgical resection alone were positive for E-cad (interventional groups were compared with surgical resection alone, all $P>0.05$). The E-cad expression of trabecular and clear cell PHC was higher than that of solid and poorly differentiated PHC. After chemoembolization, the E-cad expression of the former decreased, the latter increased. The E-cad expression decreased as pathologic grades increased. After chemoembolization, the E-cad expression increased as pathological grades increased. The metastatic rates in interventional group and surgical resection alone were 48.8%, 56.1% respectively ($P>0.05$). **Conclusions** The increased expression of E-cad would restrain PHC from metastasis. It could act as a prognosis-predictive marker. The effect of chemoembolization on E-cadherin expression of primary hepatocellular carcinoma had histopathologic difference.

【Key words】 Carcinoma, hepatocellular; Embolization, chemotherapy; E-cadherin; Immunohistochemistry

本研究为国家“九五”攻关项目课题,批准号 96-907-03-01

作者单位 510060 中山医科大学肿瘤防治中心(肖恩华),华中科技大学同济医学院同济医院放射科(胡国栋、胡道予),深圳市中心医院(刘鹏程),华中科技大学同济医学院病理免疫室(刘绍春、郝春荣)

上皮型钙粘蛋白(epithelial cadherin , E-cad)是维持上皮细胞的极性及细胞间粘附连结的主要分子。其表达异常与肿瘤的侵袭及转移密切相关^[1]。为探讨 E-cad 与原发性肝细胞癌(PHC)转移潜能的关系以及介入治疗对 E-cad 表达的影响。我们采用链霉亲合素—生物素复合物(streptavidin-biotin complex , SABC)免疫组化方法对 57 例单纯手术标本及 41 例介入治疗二期手术标本 E-cad 进行了研究,现报道如下。

材料和方法

一、标本选择

经手术病理证实的 PHC 117 例,其中,单纯手术(术前未经其他治疗)58 例,男 52 例,女 6 例,年龄 24~70 岁,平均年龄 45 岁,其中 1 例为完全坏死;介入治疗后二期手术 59 例,男 53 例,女 6 例,年龄 15~68 岁,平均年龄 44 岁,其中完全坏死 12 例,另有 6 例标本无法再作研究,连同完全坏死者排除在实验外。病理组织学类型和病理分级由 2 名病理专科医师确定。选择无坏死的肝癌组织块 98 例做免疫组化。

二、介入方法

采用 Seldinger 技术,常规作肠系膜上动脉间接门脉造影及腹腔动脉造影,再作肝左或肝右动脉或肿瘤供血动脉选择性和超选择性插管。按治疗方式不同分四组:A 组仅灌注化疗药物(5Fu 500~1 500mg,MMC 8~12mg,卡铂 300~500mg),治疗 1~4 次,共 7 例;B 组先灌注化疗药物,方案同 A 组,再用碘化油 10~20ml 与表阿霉素 1 支或 5-Fu 10ml 乳化剂栓塞,治疗 1~2 次,共 8 例;C 组为在 B 组基础上加适量明胶海绵颗粒栓塞,治疗 1~3 次,

共 15 例;D 组先灌注抗癌药,方案同 A 组,继而作无水乙醇 4~8ml 加碘化油 10~20ml 乳剂栓塞,最后用适量明胶海绵颗粒栓塞,治疗 1~3 次,共 11 例。

三、免疫组化

免疫组化染色采用 SABC 法,主要试剂有鼠抗人 E-cad Biotin 标记羊抗鼠 IgG ,A、B 封闭液, SABC 等。用缓冲液(PBS)代替鼠抗人 E-cad 作为阴性对照,用已知胃上皮阳性切片作为阳性对照,全部为阳性。采用 Dorudi 等^[2]的方法,肿瘤细胞染色强度与正常组织相近或稍弱为阳性,无染色为阴性,实验采用盲法,由 2 人分别判断,结果不一致者,共同协商确定。

四、统计学处理

采用 χ^2 检验。

结 果

一、不同组织学类型单纯手术组和介入治疗组的 E-cad 表达

透明细胞型和梁索型 PHC 的 E-cad 表达在介入治疗组稍低于单纯手术组,而索状腺样型、实体型、低(未)分化型 PHC 的 E-cad 表达在介入治疗组稍高于单纯手术组,但均无显著性差异,详见表 1。

二、不同病理分级单纯手术组和介入治疗组 E-cad 表达

病理分级采用Ⅳ级分类法,对介于两者之间者取高者(如Ⅰ~Ⅱ级取Ⅱ级)。Ⅰ级 PHC 的 E-cad 表达在介入治疗组低于单纯手术组,有显著性差异,Ⅱ、Ⅲ级 PHC 的 E-cad 表达在介入治疗后高于介入治疗前,但无显著性差异,详见表 2。

表 1 98 例 PHC 不同组织类型的 E-cad 表达

组织学 类 型	单纯手术组			介入治疗组			χ^2 值	P 值
	例数	E-cad 表达 阳性例数	阳性 率(%)	例数	E-cad 表达 阳性例数	阳性 率(%)		
梁索型	16	12	75.1	21	12	57.1	2.22	>0.05
索状腺样型	9	4	44.4	2	2	100.0	2.20	>0.05
实体型	12	5	41.6	6	4	66.7	0.72	>0.05
透明细胞型	13	9	69.2	6	4	66.7	0.19	>0.05
低(未)分化型	5	0	0.0	6	3	50.0	3.52	>0.05
硬化型	1	0	0.0					
小细胞型	1	0	0.0					

括号内数字为阳性例数,PHC 为原发性肝细胞癌,E-cad 为上皮型钙粘蛋白,统计值为各组织学类型两治疗组的对比

表 2 98 例 PHC 不同病理分级的 E-cad 表达

病理 分级	单纯手术组			介入治疗组			χ^2 值	P 值
	例	E-cad 表达	阳性	例	E-cad 表达	阳性		
	数	阳性例数	率(%)	数	阳性例数	率(%)		
I	8	7	87.5	4	1	25.0	6.36	<0.05
II	30	19	63.4	25	17	68.0	0.35	>0.05
III	19	4	21.1	11	7	63.7	5.4	>0.05
IV				1	0	0.0		

括号内数字为百分数,PHC 为原发性肝细胞癌,E-cad 为上皮型钙粘蛋白,统计值为各病理分级两治疗组对比。

三、不同治疗方法对 E-cad 表达的影响

除了单纯灌注化疗药(A 组),其它介入各组与单纯手术组相比,E-cad 表达不同程度增高,但无显著性差异,详见表 3。

表 3 98 例 PHC 不同治疗方法的 E-cad 表达

治疗 方法	例数	E-cad 表达 阳性例数	阳性 率(%)	χ^2 值	P 值
介入治疗	41	27	65.9	1.76	>0.05
A 组	7	3	42.9	1.28	>0.05
B 组	8	5	62.5	1.3	>0.05
C 组	15	11	73.3	4.18	>0.05
D 组	11	8	72.7	0.68	>0.05
单纯手术组	57	31	54.4		

统计值为介入组分别与单纯手术组对比。

四、E-cad 表达与转移的关系

转移指血管内有肉眼或镜下癌栓,淋巴结转移,其它非肝脏器官组织的转移。E-cad 阳、阴性表达者转移率分别为 43.3%,70.4%($\chi^2=4.22,P<0.05$),单纯手术组和介入治疗组转移率分别为 56.1%,48.8%($\chi^2=0.52,P>0.05$)。癌栓 E-cad 表达大系数阴性,但少数癌栓与血管接触面见阳性表达。

讨 论

E-cad 是一种跨膜糖蛋白。其基本结构包括细胞外区、跨膜区、细胞内区 3 部分。通过细胞外区介导细胞与细胞的粘附,属钙依赖性的,亲同种的,同型的相互作用;细胞内区通过胞内连接蛋白(Catenins)与肌动蛋白微丝连接。E-cad,Catenins 和相关的骨架蛋白组成粘附连接(adherent junction),任何部分发生缺失,均可导致 E-cad 功能丧失。在正常肝细胞、胆管、血管中均有较明显的 E-cad 表达,证明他们在保持正常形态等方面起重要作用。E-cad 除介导细胞粘附,也可调节基因表达和肿瘤

表型^[1-5]。

本研究显示,在 PHC,E-cad 表达存在组织学类型和病理分级差异,在梁索型、透明细胞型阳性表达率最高,索状腺样型次之,实体型和未分化型阳性表达率最低。E-cad 表达随病理分级升高阳性表达逐渐减少,且表达强度也逐渐减弱。在胆管细胞癌^[1]、胃肠道癌^[6]、胰腺癌^[7]、乳腺癌^[8]等肿瘤中,E-cad 表达也存在组织学差异,且都随分级增加,表达水平下降。

肿瘤转移是一个多步骤复杂的过程,细胞间粘附能力下降是肿瘤转移的先决条件^[3]。本研究显示,E-cad 表达阴性者的 PHC 较阳性表达者转移明显增多,有显著性差异。说明 E-cad 表达下降,导致了细胞间粘附力下降,肿瘤细胞易脱离原发灶而发生转移,也说明 E-cad 具有抑制肿瘤转移作用。Kamb 等^[9]研究显示,将钙粘蛋白基因转染到肿瘤细胞,可限制和逆转肿瘤细胞侵袭行为,而导入钙粘蛋白的反义 mRNA,则可增强肿瘤细胞的侵袭、转移能力;并且 E-cad 表达丧失,可使分化良好的腺瘤转化成侵袭性强的癌^[4],都支持我们的观察结果。本组 E-cad 表达阳性者有 43.3% 发生转移。可能系侵袭第一步时发生短暂 E-cad 功能失常,而后又得以恢复^[7],或在这些病例,其他因素在其转移过程起关键作用。本组绝大多数癌栓 E-cad 表达阴性,而少数在与血管接触面呈阳性表达,有利于癌栓与血管壁粘附而易形成转移灶。

Adachi 等^[10]认为介入治疗后肿瘤细胞部分坏死,可导致肿瘤细胞之间的粘附能力下降而促进转移。本组研究显示,化疗栓塞可使梁索型、透明细胞型 PHC 的 E-cad 阳性表达率下降,而使实体型和未分化型 E-cad 阳性表达率增高;同样,使 I 级肿瘤细胞 E-cad 阳性表达下降,而使 II、III 级肿瘤细胞 E-cad 阳性表达率增高。但与单纯手术组相比,使 PHC 总的 E-cad 表达阳性率升高。其中以 C 组和 D 组阳性表达增高更明显,但 A 组则有所下降,说明碘油、乙醇、明胶海绵多材料栓塞可促进 E-cad 表达。介入治疗组转移复发率较单纯手术组稍低,可能与化疗栓塞促进肝癌细胞 E-cad 表达有关。

参 考 文 献

1. Ashida K, Terada T, Kitamura Y, et al. Expression of E-cadherin, α -catenin, β -catenins and CD44 (standard and variant isoforms) in human cholangiocarcinoma: An immunohistochemical study. Hepatology, 1998, 27: 974-982.
2. Dorudi S, Sheffield JP, Poulson R, et al. E-cadherin expression in

- colorectal cancer. An Immunocytochemical and in Situ Hybridization study. Am J Pathol , 1993 , 142 :981-986.
3. Charpin C , Garcia S , Bonnier P , et al. Reduced E-cadherin immunohistochemical expression in node-negative breast carcinoma , correlated with 10-year survival. Am J Clin Pathol , 1998 , 109 : 431-438.
4. Perl AK , Wilgenbus P , Dahl U , et al. A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma. Nature , 1998 , 392 : 190-193.
5. Cohen MB , Griebeling TC , Ahaghotu CA , et al. Cellular and hesion molecules in urologic malignancies. Am J Clin Pathol , 1997 , 107 : 56-63.
6. Matsuura K , Kawasaki J , Fuji S , et al. Altered expression of E-cadherin in gastric cancer tissues and carcinomatous fluid. Br J Cancer , 1992 , 66 :1122-1130.
7. Gunji N , Oda T , Todoroki T , et al. Pancreatic carcinoma correlation between E-cadherin and Catenin Expressin status and Liver metastasis. Cancer , 1998 , 82 :1649-1656.
8. Gamallo C , Palacios J , Suarez A , et al. Correlation of E-cadherin expression with differentiation grade and histological type in breast carcinoma. Am J Pathol , 1993 , 142 :987-993.
9. Kamb A , Gruis NA , Tane WF , et al. A cell regulator potentially involved in genesis of many tumor types. Science , 1994 , 264 :436-439.
10. Adachi E , Matsumata T , Nishizaki T , et al. Effects of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Cancer , 1993 , 72 :3593.

化疗栓塞对肝细胞癌上皮型钙粘蛋白表达的影响

作者：[肖恩华](#)，[胡国栋](#)，[胡道予](#)，[刘鹏程](#)，[刘绍春](#)，[郝春荣](#)

作者单位：[肖恩华\(中山医科大学肿瘤防治中心\)](#)，[胡国栋,胡道予\(华中科技大学同济医学院同济医院放射科\)](#)，[刘鹏程\(深圳市中心医院\)](#)，[刘绍春,郝春荣\(华中科技大学同济医学院病理免疫室\)](#)

刊名：[介入放射学杂志](#) ISTIC PKU

英文刊名：[JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)

年，卷(期)：2001，10(1)

被引用次数：2次

参考文献(10条)

1.[Ashida K.Teradaa T.Kitamura Y](#) Expression of E-cadherin, α -catenin, β -catenins and CD44 (standanrd and variant isoforms) in human cholangiocarcinoma 1998(27)

2.[Dorudi S.Sheffield JP.Poulsom R](#) E-cadherin expression in colorectal cancer An Immunocytochemical and in Situ Hybridization study 1993

3.[Charpin C.Garcia S.Bonnier P](#) Reduced E-cadherin immunohistochemical expression in node-negative breast carcinoma, correlated with 10-year survival 1998

4.[Perl AK.Wilgenbus P.Dahl U](#) A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma 1998

5.[Cohen MB.Griebbling TC.Ahaghotu CA](#) Cellular and hesion molecules in urologic malignancies Am 1997

6.[Matsuura K.Kawanishi J.Fuji S](#) Altered expression of E-cadherin in gastric cancer tissues and carcinomatous fluid 1992

7.[Gunji N.Oda T.Todoroki T](#) Pancreatic carcinoma correlation between E-cadherin and Catenin Expressin status and Liver metastasis 1998

8.[Gamallo C.Palacios J.Suarez A](#) Correlation of E-cadherin expression with differentiation grade and histological type in breast carcinoma 1993

9.[Kamb A.Gruis NA.Tane WF](#) A cell regulator potentially involved in genesis of many tumor types 1994

10.[Adachi E.Matsumata T.Nishizaki T](#) Effects of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma 1993

相似文献(1条)

1. 期刊论文 [肖恩华](#).[胡国栋](#).[刘鹏程](#).[胡道予](#).[刘绍春](#).[郝春荣](#) 化疗栓塞对肝细胞癌转移抑制基因nm23/ndpk表达的影响—介入治疗与肿瘤转移潜能研究之一 -临床放射学杂志2000, 19(11)

目的研究转移抑制基因nm-23/ndpk在原发性肝细胞癌(PHC)中表达的意义以及不同化疗栓塞方法对其表达的影响。材料与方法 7种不同组织学类型的PHC共98例,单纯手术57例,4种介入治疗后II期切除41例.采用链霉素亲和素生物素酶复合物(SABC)免疫组化方法,检测各样本中nm-23/ndpk的表达,并与临床转移情况对照。结果 ndpk阳性者转移率分别为41. 2%、80. 0%($\chi^2=12. 63$, $P<0. 005$),介入治疗组及其A、B、C、D各组 and 单纯手术组ndpk阳性率分别为82. 9%、85. 7%、62. 5%、86. 7%、90. 9%、59. 6%(介入组分别与单纯手术组相比, χ^2 值依次为6. 08、0. 86、0. 05、3. 28、3. 94,P值依次为<0. 025、>0. 25、>0. 5、 \approx 0. 05、<0. 05)。介入治疗使梁索型及I级PHC nm-23/ndpk表达增高幅度最大。介入组与单纯手术组转移率分别为48. 8%、56. 1%($\chi^2=0. 52$, $P>0. 25$)。结论 nm-23/ndpk高表达可抑制PHC转移,其可作为PHC预后评估指标。就nm-23/ndpk而言,化疗栓塞不促进PHC转移,且碘油、无水乙醇、明胶海绵多材料联合化疗栓塞优于单一材料栓塞和单纯化疗。

引证文献(2条)

1. [袁友红](#) 肝癌经导管动脉化疗栓塞前后磁共振扩散成像实验研究[学位论文]硕士 2005

2. [李家平](#).[杨建勇](#).[李桂生](#).[陈伟](#).[庄文权](#).[李智](#).[鲁建生](#).[周欣](#) 肾母细胞瘤术前介入治疗的临床病理学研究[期刊论文]-中华放射学杂志 2002(7)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200101008.aspx

授权使用: qkxb11 (qkxb11), 授权号: 4a576dde-bab7-4b97-b77e-9e360152b8bc

下载时间: 2010年11月22日