

Ezrin与Ki-67在软组织肉瘤中的表达与术后复发的关系

杨 斌, 宋克亮

青岛大学附属医院骨肿瘤科, 山东 青岛
Email: 501345358@qq.com

收稿日期: 2020年8月19日; 录用日期: 2020年9月3日; 发布日期: 2020年9月10日

摘 要

目的: 探讨Ezrin与Ki-67在软组织肉瘤中的表达与术后复发的关系。方法: 收集2016年7月至2019年4月在青岛大学附属医院接受手术治疗的116例软组织肉瘤患者的临床资料, 随访时间至少2年, 术后分为复发组(n = 35)和未复发组(n = 81), 分别检测Ezrin及Ki-67蛋白的表达, 分析Ezrin阳性与Ki-67阳性与软组织肉瘤术后复发的关系。结果: 其中复发组中Ezrin、Ki-67蛋白的阳性表达率分别(85.71%, 74.29%)高于未复发组中Ezrin、Ki-67蛋白的阳性表达率(45.68%, 35.80%), 差异有统计学意义(P < 0.05)。结论: 复发组中Ezrin、Ki-67蛋白的阳性表达率分别高于未复发组中Ezrin、Ki-67蛋白的阳性表达率, 说明软组织肉瘤术后复发与Ezrin及Ki-67的阳性表达有着密切联系。

关键词

软组织肉瘤, 复发, Ezrin蛋白, Ki-67

Relationship between Ezrin and Ki-67 Expression in Soft Tissue Sarcoma and Postoperative Recurrence

Bin Yang, Keliang Song

Department of Osteoncolology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: 501345358@qq.com

Received: Aug. 19th, 2020; accepted: Sep. 3rd, 2020; published: Sep. 10th, 2020

Abstract

Objective: To investigate the relationship between Ezrin and KI-67 expression in soft tissue sar-

coma and postoperative recurrence. **Methods:** Collected data in July 2016 to April 2019 in Qingdao university hospital in patients undergoing surgical treatment of 116 cases of soft tissue sarcoma of the clinical data, at least 2 years of follow-up, postoperative recurrence was divided into groups ($n = 35$) and group ($n = 81$), and without recurrence Ezrin and Ki-67 was detected in protein expression, analysis of Ezrin positive and Ki-67 positive relationship with the recurrence of soft tissue sarcomas. **Results:** The positive expression rates of Ezrin and Ki-67 in the recurrent group (85.71%, 74.29%) were higher than that of the non-recurrent group (45.68%, 35.80%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The positive expression rates of Ezrin and Ki-67 in the recurrent group were higher than that of the non-recurrent group, indicating that the positive expression of Ezrin and Ki-67 was closely related to the postoperative recurrence of soft tissue sarcoma.

Keywords

Soft Tissue Sarcoma, Recurrence, Ezrin Protein, Ki-67

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

软组织肉瘤是一类起源于间叶组织的恶性肿瘤,主要来源于黏液、脂肪、平滑肌、纤维、滑膜、横纹肌、血管等结缔组织[1],但不包括骨、软骨以及淋巴造血组织,绝大多数呈恶性,其病因和发病机制至今尚未明确。软组织肉瘤可发生于任何年龄段,以中老年人多见,男性略多于女性,并且好发于四肢,发病率较低,约占成人恶性肿瘤的1%,但是在青少年恶性肿瘤中约占6.5% [2]。软组织肉瘤的分型比较复杂,种类繁多,其中包括19个组织学类型,50多种亚型,最主要的包括脂肪肉瘤、滑膜肉瘤、平滑肌肉瘤、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤和恶性神经鞘瘤,其中横纹肌肉瘤多发生于儿童,滑膜肉瘤好发于中青年,未分化多形性肉瘤、脂肪肉瘤、以及恶性神经鞘瘤多见于中、老年人[3]。目前外科手术仍然是软组织肉瘤的首选治疗方法,但是术后极易复发,预后较差[4]。近年来,Ezrin、Ki-67已被证实均参与了肿瘤细胞的增殖和分化,但是关于二者在软组织肉瘤中的表达以及与术后复发的关系研究很少[5][6]。本研究采用免疫组化法检测Ezrin及Ki-17在软组织肉瘤中的表达以及与术后复发的关系,目的是为了预测肿瘤复发以及提供一定的干预治疗手段。

2. 资料与方法

材料:收集2016年7月至2019年4月在青岛大学附属医院接受手术治疗的116例软组织肉瘤的患者的临床资料,随访时间至少2年,所有患者均有明确的病理学诊断。该研究已获得青岛大学附属医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

2.1. 纳入标准

①病理学诊断为恶性软组织肉瘤;②接受过手术治疗;③未发生其他部位转移。排除标准:①确诊时已发生转移;②随访资料或临床资料缺失;③死亡病例。根据术后情况将患者分为复发组($n = 35$)和未复发组($n = 81$),其中复发组男性21例,女性14例;年龄32~64岁,平均年龄(49.45 ± 9.45)岁;病例类型:恶性纤维组织肉瘤14例,脂肪肉瘤8例,皮肤隆突性纤维肉瘤6例,腺泡状软组织肉瘤4例,滑膜

肉瘤 2 例, 恶性神经鞘瘤 1 例。未复发组男 43 例, 女 38 例; 年龄 29~62 岁, 平均年龄(48.64 ± 9.36)岁; 病例类型: 恶性纤维组织肉瘤 26 例, 脂肪肉瘤 17 例, 皮肤隆突性纤维肉瘤 12 例, 腺泡状软组织肉瘤 10 例, 滑膜肉瘤 8 例, 恶性神经鞘瘤 8 例。患者的性别、年龄及组织类型对 Ezrin、Ki-67 蛋白的阳性表达没有影响($P > 0.05$)。

2.2. 试剂与方法

术中留取新鲜的软组织肉瘤的标本, 采用 4% 的甲醛溶液充分固定, 之后制作成 4 μm 厚的切片, 利用免疫组化进行染色, 采用 DAB 试剂进行显色, 分别检测 Ezrin 及 Ki-67 蛋白的表达, 并设立阴性对照组。本研究所需的抗体及免疫组试剂盒均由福州迈新生物技术开发公司提供。

2.3. 术后复查方法

术后定期进行复查, 选择多普勒超声检查或者磁共振成像检查, 以下情况则判定为复发: ①原手术部位出现新的占位性病变; ②再次手术后病理结果与第一次手术后病理结果一致。

2.4. 结果判断

Ezrin 的表达定位于细胞膜, 而 Ki-67 的表达定位于细胞核, 选取着色强度较高的区域, 随机计数 100 个肿瘤细胞, Ezrin、Ki-67 阳性表达的细胞数 $> 10\%$ 被记录为阳性表达[7]。

2.5. 统计学方法

采用 SPSS24.0 进行数据处理, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

3. 结果

两组结果比较结果显示: 所有软组织肉瘤患者中复发数为 35 例(30.17%), 未复发为 81 例(69.83%), 其中复发组中 Ezrin、Ki-67 蛋白的阳性表达率分别(85.71%, 74.29%)高于未复发组中 Ezrin、Ki-67 蛋白的阳性表达率(45.68%, 35.80%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

Table 1. Comparison of Ezrin and Ki-67 expression between the two groups
表 1. 两组 Ezrin 与 Ki-67 表达情况的比较(例%)

组别	病例数	Ezrin 阳性表达	Ki-67 阳性表达
复发组	35 (30.17%)	30 (85.71%)	26 (74.29%)
未复发组	81 (69.83%)	37 (45.68%)	29 (35.80%)
χ^2		16.056	14.516
P 值		0.001	0.001

4. 讨论

软组织肉瘤是一类发病率很低的恶性肿瘤, 起源于间叶组织, 主要包括脂肪、肌肉、神经、神经鞘、血管及其他结缔组织等, 好发于四肢, 其他部位也可发生, 恶性程度很高, 病理类型复杂多样, 预后效果差。近年来, 随着医学水平的提高, 软组织肉瘤的治疗手段也有了更多的选择, 根据软组织肉瘤的不同组织学亚型、分子遗传学特点、肉瘤的分期等, 可以采用不同的个体化治疗方案, 包括手术、放疗、化疗以及分子靶向治疗。尽管非手术治疗已经成为很多肉瘤的标准化治疗方案, 但是手术治疗仍然是绝大部分软组织肉瘤的首选治疗方法[8]。术前放化疗可以起到降低手术风险, 减少肿瘤复发的作用, 但是

是否会提高软组织肉瘤患者的生存期目前尚不明确[9]。随着人们对肿瘤生物学行为认识的不断加深, 分子靶向治疗逐渐进入大众的视野, 涌现出一些新型靶向药物并已经取得了不错的疗效, 例如帕唑帕尼、阿帕替尼、舒尼替尼、索拉菲尼及安罗替尼等, 已取得不错的临床研究效果。

Ezrin、Ki-67 的表达在很多研究中已经被证明与恶性肿瘤的预后存在密切的关系。Ezrin 作为 ERM 蛋白家族中最早被发现的一种, 是膜细胞骨架连接蛋白, 表达于细胞膜内侧表面, 活化的 Ezrin 蛋白端与肌动蛋白骨架连接, 而 N 端可以与多种跨膜蛋白结合, 在控制细胞形态、黏附、运动方面发挥着关键作用, 对于正常细胞来说, Ezrin 扮演者重要角色, 但是其异常表达、磷酸化以及亚细胞的定位在肿瘤的发生、发展、侵袭及淋巴结转移方面也同样扮演着重要角色[10]。许多研究表明, Ezrin 蛋白在胰腺癌、胃癌、鼻咽癌、乳腺癌、肝癌中的异常表达与肿瘤细胞的浸润侵袭密切相关, 被认为是一种肿瘤相关蛋白[11]。在软组织肉瘤方面, Carneiro 等人发现 Ezrin 在肉瘤复发与转移方面发挥重要作用, 提示 Ezrin 可以作为预测软组织肉瘤复发与转移的因素。而在另一项关于黏液性纤维肉瘤的研究中发现 Ezrin 的表达随肿瘤分级升高而升高, 并且与预后明显相关[12][13]。Ki-67 是细胞核增殖抗原, 可在细胞增殖的大部分时期表达, 具有非组蛋白的特点, 可参与 DNA 复制及染色体支架形成, 在细胞周期的 G2 期和 M 期表达最明显, 而在 G0 期基本不表达, 可以作为反映细胞增殖活跃程度的可靠指标[14]。研究表明, Ki-67 在乳腺癌、大肠癌、原发性肝癌以及肺癌中均可呈高表达, 并且可参与肿瘤的发生与发展。在另一项关于腹膜后脂肪肉瘤的研究中显示 Ki-67 的阳性表达可提示患者的预后不佳[15]。本研究中观察 Ezrin 与 Ki-67 在复发组的阳性率高于未复发组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

5. 结论

综上所述, 软组织肉瘤术后复发与 Ezrin 及 Ki-67 的阳性表达有着密切联系, 可以通过术后辅助治疗来为患者提供个体化治疗方案, 减少肿瘤复发的风险。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会肉瘤专业委员会, 中国临床肿瘤学会. 软组织肉瘤诊治中国专家共识 (2015 年版) [J]. 指南与规范, 2016, 38(4): 310-320.
- [2] Von Mehren, M., Randall, R.L., Benjamin, R.S., et al. (2018) Soft Tissue Sarcoma, Version 2. 2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **16**, 536-556. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0025>
- [3] Edmonson, J.H., Ryan, L.M., Blum, R.H., Brooks, J.S., Shiraki, M. and Parkinson, S.F.R. (1993) Randomized Comparison of Doxorubicin Alone versus Ifosfamide plus Doxorubicin or Mitomycin, Doxorubicin, and Cisplatin against Advanced Soft Tissue Sarcomas. *Journal of Clinical Oncology*, **11**, 1269-1275. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.7.1269>
- [4] Lee, H., Jo, E.B., Kim, S.J., et al. (2017) Therapeutic Strategies for Locally Recurrent and Metastatic De-Differentiated Liposarcoma with Herpes Simplex Virus-Thymidine Kinase-Expressing Mesenchymal Stromal Cells. *Cytotherapy*, **19**, 1035-1047. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.05.008>
- [5] 陈丽君, 任晓丽, 孙秀利, 等. p53、p16、PTEN、Ki-67、p63 在子宫内膜腺癌中的表达及其与预后的相关性[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(9): 1157-1160.
- [6] 唐夏莉, 焦德敏, 陈君, 等. miRNA-126 对肺癌 A549 细胞的增殖、迁移、侵袭及 EGFR/AKT/mTOR 信号通路的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(3): 458-463.
- [7] 黄东, 刘丹, 孙敏, 等. 原发性肝癌组织基质金属蛋白酶-9 和磷脂酰基醇蛋白聚糖-3 表达及临床病理意义[J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(9): 2200-2202.
- [8] Colombo, C., Miceli, R., Le Pechoux, C., Palassini, E., Honoré, C., Stacchiotti, S., Mir, O., Casali, P.G., Dômont, J., Fiore, M., Le Cesne, A., Gronchi, A. and Bonvalot, S. (2015) Sporadic Extra Abdominal Wall Desmoidtype Fibromatosis: Surgical Resection Can Be Safely Limited to a Minority of Patients. *European Journal of Cancer*, **51**, 186-192. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.11.019>

-
- [9] AI-Absi, E., Farrokhyar, F., Sharma, R., Whelan, K., Corbett, T., Patel, M. and Ghert, M. (2010) A Systematic Review and Meta-Analysis of Oncologic Outcomes of Pre-Versus Postoperative Radiation in Localized Resectable Soft-Tissue Sarcoma. *Annals of Surgical Oncology*, **17**, 1367-1374. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0885-7>
 - [10] Li, W., Jin, W.W., Tsuji, K., et al. (2017) Ezrin Directly Interacts with AQP2 and Promotes Its Endocytosis. *Journal of Cell Science*, **130**, 2914-2925. <https://doi.org/10.1242/jcs.204842>
 - [11] Liang, F., Wang, Y., Shi, L. and Zhang, J.M. (2017) Association of Ezrin Expression with the Progression and Prognosis of Gastrointestinal Cancer: A Meta-Analysis. *Oncotarget*, **8**, 93186-93195. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21473>
 - [12] Carneiro, A., Bendahl, P.O., Akerman, M., Domanski, H.A., Rydholm, A., Engellau, J. and Nilbert, M. (2011) Ezrin Expression Predicts Local Recurrence and Development of Metastases in Soft Tissue Sarcomas. *Journal of Clinical Pathology*, **64**, 689-694. <https://doi.org/10.1136/jcp.2011.089805>
 - [13] Huang, H.Y., Li, C.F., Fang, F.M., Tsai, J.-W., Li, S.-H., Lee Y.-T. and Wei, H.-M. (2010) Prognostic Implication of Ezrin Overexpression in Myxofibrosarcomas. *Annals of Surgical Oncology*, **17**, 3212-3219. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1185-y>
 - [14] 杨杰, 曹毅, 柯瑞盛, 等. Ki-67 和 DNA 拓扑异构酶 II α 表达对原发性肝癌患者肝移植手术预后的价值[J]. 中华肝胆外科杂志, 2016, 22(10): 687-691.
 - [15] 黄晓东, 李沛雨, 卢灿荣, 等. 腹膜后脂肪肉瘤切除术后免疫组化标记物 MDM2、CDK4、Ki-67 与其预后的关系[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(1): 34-38.