

Ki-67和p130在肝细胞癌穿刺组织中的表达对TACE治疗的临床意义

苏 赓, 马亦龙, 欧盛秋, 赵 昌, 宋庆峰

■背景资料

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 在癌症相关死亡原因中排名第3位, 肝癌患者的存活率低, 肝穿活检是确诊肝癌的重要手段。对于不能手术切除的HCC患者, 近年来研究了大量的非手术治疗方法, 其中经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已成为除外科手术外HCC患者最有效的治疗手段之一。本文通过检测肝细胞癌穿刺组织中的细胞增殖因子Ki-67和抑癌基因p130表达情况推测经TACE治疗HCC患者预后情况。

苏赓, 广西壮族自治区民族医院病理科 广西壮族自治区南宁市 530001

马亦龙, 欧盛秋, 赵昌, 宋庆峰, 广西医科大学附属肿瘤医院介入科 广西壮族自治区南宁市 530021

苏赓, 主治医师, 在读硕士, 主要从事肿瘤病理和肿瘤介入治疗的研究。

广西壮族自治区卫生厅科研计划基金资助项目, No.

z.2013282

作者贡献分布: 此课题设计、数据分析及论文写作均由苏赓与马亦龙完成; 研究资金与课题指导由马亦龙协助; 研究所用试剂与病理图片由苏赓提供; 研究过程由苏赓、马亦龙、欧盛秋、赵昌及宋庆峰共同参与完成。

通讯作者: 马亦龙, 教授, 硕士生导师, 530021, 广西壮族自治区南宁市河堤路71号, 广西医科大学附属肿瘤医院介入科。

jierumayilong@163.com

收稿日期: 2014-01-08 修回日期: 2014-01-26

接受日期: 2014-02-19 在线出版日期: 2014-03-18

Clinical significance of Ki-67 and p130 expression in liver needle biopsy from patients with hepatocellular carcinoma treated by transcatheter arterial chemoembolization

Geng Su, Yi-Long Ma, Sheng-Qiu Ou, Chang Zhao, Qing-Feng Song

Geng Su, Department of Pathology, Minzu Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Yi-Long Ma, Sheng-Qiu Ou, Chang Zhao, Qing-Feng Song, Department of Interventional Radiology, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Scientific Research Project of Health Department of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. z.2013282

Correspondence to: Yi-Long Ma, Professor, Department of Interventional Radiology, Affiliated Tumor Hospital Of Guangxi Medical University, 71 Hedi Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. jierumayilong @163.com

Received: 2014-01-08 Revised: 2014-01-26

Accepted: 2014-02-19 Published online: 2014-03-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical significance of Ki-67 and p130 expression in liver needle biopsy from patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated by transcatheter arterial chemoembolization (TACE).

METHODS: Medical records for 41 HCC patients treated by TACE between January 2005 and August 2010 were reviewed and the major clinical features, treatment modalities and outcomes were analyzed. The protein expression of Ki-67 and p130 was detected by S-P immunohistochemical method in 41 liver needle biopsies from patients with HCC.

RESULTS: The total positive rates of Ki-67 and p130 expression in HCC were 63.41% (26/41) and 51.52% (21/41), respectively. The expression of Ki-67 and p130 proteins was related to histological grade and prognosis ($P < 0.05$ for both), but not to sex, age, tumor size, TNM stage or serum level of AFP ($P > 0.05$ for all). There was a significant negative correlation between Ki-67 and p130 protein expression ($r = -0.371$, $P < 0.05$). The prognosis of the 41 patients with HCC treated by TACE was related to TNM stage and expression of Ki-67 and p130 ($P < 0.05$ for all), but not to sex, age, tumor size, histological grade or serum level of AFP ($P > 0.05$ for all).

CONCLUSION: Ki-67 and p130 play important roles in occurrence and development of HCC. Ki-67 and p130 can be used as predictive markers for HCC patients treated with TACE.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Biopsy; Chemoembolization; Ki-67; P130; Immunohistochemical

Su G, Ma YL, Ou SQ, Zhao C, Song QF. Clinical significance of Ki-67 and p130 expression in liver needle biopsy from patients with hepatocellular carcinoma treated by transcatheter arterial chemoembolization. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(8): 1146-1152 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1146.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i8.1146>

摘要

目的: 检测Ki-67和p130在肝细胞癌(hepatocel-

■同行评议者

虞必光, 教授, 遵义医学院附属医院消化科

lular carcinoma, HCC)穿刺组织中的表达对经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗的肝细胞患者的临床意义。

方法: 对我院2005-01/2010-08行介入治疗的41例肝细胞癌患者临床资料、诊疗方法及结果进行回顾性分析, 用免疫组织化学SP法检测肝细胞癌穿刺组织中Ki-67和p130表达情况。

结果: Ki-67和p130在肝细胞癌穿刺组织中的表达率分别为63.41%(26/41)和51.52%(21/41); Ki-67和p130的表达与病理分期和肿瘤预后相关($P<0.05$), 与患者性别、年龄、肿瘤大小、TNM分期和血清AFP值不相关($P>0.05$); Ki-67和p130在肝细胞癌中的表达呈负相关($r=-0.371$, $P<0.05$); 经TACE治疗的肝细胞癌患者预后与Ki-67和p130的表达及TNM分期相关($P<0.05$), 而与患者性别、年龄、肿瘤大小、病理分期和血清AFP值均不相关($P>0.05$)。

结论: Ki-67和p130的表达在肝细胞癌的发生发展中起着重要作用, Ki-67和p130的表达可作为TACE治疗的肝细胞癌患者预后的重要分子标志物。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝细胞癌; 活检; 化疗栓塞; Ki-67; p130; 免疫组织化学

核心提示: 国内外对经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者预后的研究手段多集中在临床资料, 影像学和血清学方面, 而通过组织学的方式推测预后报道较少, 在HCC穿刺组织中联合检测细胞增殖因子Ki-67和抑癌基因p130表达情况推测TACE治疗患者的预后情况, 是一种简易且经济的新途径。

苏赓, 马亦龙, 欧盛秋, 赵昌, 宋庆峰. Ki-67和p130在肝细胞癌穿刺组织中的表达对TACE治疗的临床意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(8): 1146-1152 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1146.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i8.1146>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上第5大常见肿瘤, 在癌症相关死亡原因中排名第3位, 每年有超过60万例死于HCC^[1]. 肝癌患者的存活率低. 肝穿活检是确诊肝癌的重要手

段, 然而由于肝癌发病较为隐匿, 就诊时多为中晚期, 已失去了有效的治疗机会^[2]. 对于不能手术切除的HCC患者, 近年来研究了大量的非手术治疗方法, 其中经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已成为原发性肝癌除外科手术外最有效的治疗手段之一^[3]. 然而不同的肝细胞癌患者经TACE治疗后的预后差异较大, 本文通过检测肝细胞癌穿刺组织中的细胞增殖因子Ki-67和抑癌基因p130的表达情况与临床生物学行为及经TACE治疗肝细胞癌患者预后的关系, 为临床判断肝细胞癌恶性程度、选择TACE治疗措施及评价预后提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集我广西壮族自治区民族医院病理科2005-01/2010-08收治的行TACE治疗的肝细胞癌患者41例, 所有病例术前均行肝细胞穿刺活检. 其中男性25例, 女性16例; 年龄38-65岁(中位年龄49岁); 肿瘤直径2-11 cm(中位直径约为6 cm, 其中肿瘤直径>6 cm 22例, <6 cm 19例); TNM分期^[4] I - II期的患者24例, III-IV期患者17例; 血清AFP值>400 μg/L的26例, 血清AFP值<400 μg/L的15例; 病理分期高分化的病例12例, 中-高分化的病例29例。

1.2 方法

1.2.1 肝穿活检及免疫组织化学: 在B超引导下经皮肝脏穿刺, 穿刺部位一般在腋前线第8-9肋间或腋中线第9-10肋间, 采用击发式弹簧组织活检针, 取肝组织2条, 长1.5 cm, 放入40 g/L中性甲醛固定液中, 石蜡包埋, 组织2-3 μm厚连续切片6张, 要求观察到至少6个汇管区. 切片染色: (1)常规染色: 苏木素-伊红(HE)染色; (2)免疫组织化学染色: Ki-67和p130单克隆即用型抗体均购自福州迈新生物技术公司产品. 按SP法操作, DAB显色. 以已知Ki-67和p130阳性组织切片作为阳性对照, 以PBS液代替一抗作为阴性对照; (3)结果判断: Ki-67和p130结果判定: Ki-67阳性细胞表现为细胞核内出现棕黄色颗粒, p130阳性细胞表现为细胞核或细胞质内出现棕黄色颗粒. 据Beasley免疫染色评分方法, 按阳性细胞所占百分比并参考着色强度判断分级: 无明显着色阳性细胞为(-), 阳性细胞数<25%为(+), 25%-50%为(++), >50%为(+++).

1.2.2 TACE治疗: 全部病例行TACE治疗, 常规

■ 研究前沿

肝癌恶性程度极高, 晚期肝癌患者生存期短, 治疗方法有限, 且预后特异性评价指标缺乏. 在肝细胞癌穿刺组织中联合检测细胞增殖因子Ki-67和抑癌基因p130表达情况结合经TACE治疗患者的预后情况, 提出评价肝癌预后的新途径, 是一种简易且经济的方式。

■相关报道

国内外对TACE治疗的HCC患者预后的研究手段多集中在临床资料、影像学和血清学方面,而通过组织学的方式推测预后报道较少,通过免疫组织化学检测细胞增殖因子Ki-67和抑癌基因p130表达情况推测TACE治疗患者预后未见相关报道。

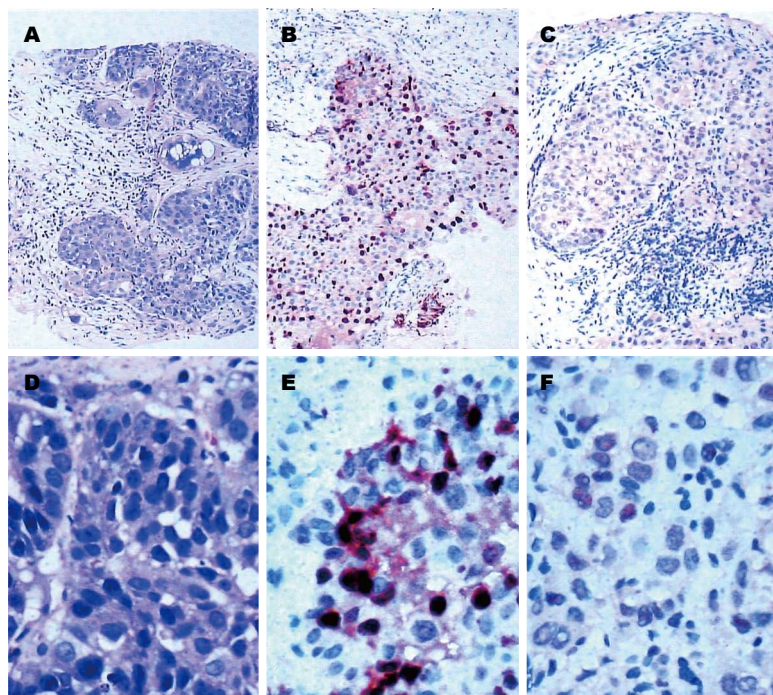


图1 肝细胞癌穿刺组织中Ki-67及p130的表达。A: 肝细胞癌穿刺组织HE染色($\times 100$); B: Ki-67免疫组织化学($\times 100$); C: p130免疫组织化学($\times 100$); D: 肝细胞癌穿刺组织HE染色($\times 400$); E: Ki-67免疫组织化学($\times 400$); F: p130免疫组织化学($\times 400$)。

消毒后采用Seldinger方法,经动脉穿刺插管,导管置于腹腔干或肝总动脉造影。造影图像采集应包括动脉期、实质期及静脉期,超选择插管至肿瘤供血动脉内给予灌注化疗。用超液化碘油与化疗药物充分混合成乳剂超选择栓塞肿瘤组织。严格行介入术前准备及术后处理,治疗后3-4 wk复查各项肿瘤标志物及生化指标。

1.2.3 随访: 全部病例出院后跟踪随访,患者每隔3-4 wk复查CT或MRI,根据临床情况及影像学评估肝癌是否有活动性改变,并以首次复发的时间作为预后指标。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件对所得数据进行统计学分析,组间数据用 χ^2 检验或确切概率法,相关分析用Spearman等级相关分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 肝细胞癌患者临床病理特征与Ki-67和p130表达的关系 41例肝细胞癌中Ki-67阳性表达者26例(阳性率63.41%), p130阳性表达者21例(51.52%)(图1); 41例肝细胞癌中Ki-67和p130蛋白表达率均与肝细胞癌的病理分化程度相关, Ki-67蛋白的表达率中-低分化组明显高于高分化组,两者差别均有显著性差异($P < 0.05$); p130蛋白中-低分化组表达率明显低于高分化组,两者差别均有显著性差异($P < 0.05$); p130和Ki-67蛋白表达均与患者性别、年龄、肿瘤大小、TNM分期和血清AFP值不相关($P > 0.05$)(表1)。

2.2 肝细胞癌中Ki-67和p130蛋白表达的相关性应用Spearman等级相关分析分析Ki-67和p130蛋白表达的相关性,结果显示相关系数 $r = -0.371$, $P = 0.017$,提示Ki-67和p130蛋白在肝细胞中的表达呈负相关($P < 0.05$)(表2)。

2.3 经TACE治疗肝细胞癌患者临床病理因素与预后的关系 所有肿瘤经TACE治疗后获得随访,以首次复发时间作为预后指标,其中20例患者在3 mo内复发,15例患者3-6 mo复发,6例患者超过6 mo复发。患者的复发时间与患者性别、年龄、肿瘤大小、血清AFP值和病理分级不相关($P > 0.05$),而与TNM分期, Ki-67和p130的表达相关($P < 0.05$), TNM分期 I - II 期的患者生存率明显高于III-IV期患者, Ki-67⁺/p130⁺患者生存率明显低于Ki-67⁺/p130⁻,差别均具有显著性($P < 0.05$)(表3)。

3 讨论

因为肝癌恶性程度极高,晚期肝癌患者生存期短,治疗方法有限,且预后特异性评价指标缺乏,因此我们试图通过多指标变化联合检测,从而找到评价肝癌预后简单宜行的方法。本文通过在肝细胞癌穿刺组织中联合检测Ki-67和p130的表达结合经TACE治疗患者的预后情况,提出评价肝癌预后的新途径,这是一种简易且经济的方式。

增殖是细胞的重要生物学行为之一,细胞周期失控和异常增殖将导致肿瘤发生。Ki-67存

表 1 肝细胞癌患者临床病理特征与Ki-67和p130蛋白表达的关系

| 临床病理特征 | n | Ki-67的表达 | | P值 | p130的表达 | | P值 |
|-----------|----|----------|---|-------|---------|----|-------|
| | | + | - | | + | - | |
| 性别 | | | | 0.923 | | | 0.248 |
| 男 | 25 | 16 | 9 | | 11 | 14 | |
| 女 | 16 | 10 | 6 | | 10 | 6 | |
| 年龄(岁) | | | | 0.658 | | | 0.879 |
| ≥49 | 21 | 14 | 7 | | 11 | 10 | |
| <49 | 20 | 12 | 8 | | 10 | 10 | |
| 肿瘤大小(cm) | | | | 0.183 | | | 0.155 |
| ≥6 | 22 | 16 | 6 | | 9 | 13 | |
| <6 | 19 | 10 | 9 | | 12 | 7 | |
| TNM分期 | | | | 0.241 | | | 0.146 |
| I-II期 | 24 | 17 | 7 | | 10 | 14 | |
| III-IV期 | 17 | 9 | 8 | | 11 | 6 | |
| AFP(μg/L) | | | | 0.309 | | | 0.133 |
| ≥400 | 26 | 18 | 8 | | 11 | 15 | |
| <400 | 15 | 8 | 7 | | 10 | 5 | |
| 病理分级 | | | | 0.027 | | | 0.021 |
| 高分化 | 12 | 4 | 8 | | 10 | 2 | |
| 中-低分化 | 29 | 22 | 7 | | 11 | 18 | |

■创新盘点
经TACE治疗肝细胞癌患者推测预后通过组织学手段方式少见, 通过免疫组织化学联合检测细胞增殖因子Ki-67和抑癌基因p130表达情况推测TACE治疗患者疗效为国内外创新。

表 2 肝细胞癌中Ki-67和p130蛋白表达的相关性

| Ki-67蛋白的表达情况 | p130蛋白的表达情况 | | | | |
|--------------|-------------|---|----|-----|----|
| | - | + | ++ | +++ | 合计 |
| - | 4 | 3 | 6 | 2 | 15 |
| + | 3 | 1 | 2 | 0 | 6 |
| ++ | 8 | 2 | 1 | 1 | 12 |
| +++ | 5 | 2 | 1 | 0 | 8 |
| 合计 | 20 | 8 | 10 | 3 | 41 |

在于增殖细胞中, 出现在除G₀期以外的G₁、S、G₂和M期的细胞周期中, 参与驱动细胞周期的调控网络, 可以用来识别生长中的正常细胞和肿瘤细胞, 评估细胞的增生程度. Ki-67是一个较理想的反映肿瘤细胞增殖活性的标志物, 也是目前应用最广泛的细胞增殖标志物, 其蛋白结构独特, 对蛋白酶高度敏感, 与细胞周期密切相连, 在有丝分裂中起着维持DNA有规则结构的重要作用^[5-7]. 研究表明, 他与很多恶性肿瘤如乳腺癌, 口腔鳞状细胞癌等的发展、转移和预后具有相关性^[8,9]. 部分学者认为Ki-67与组织学分级、临床分期、生存期长短及肿瘤复发有关, 可作为肝细胞癌晚期分期及评价预后的有效指标^[10,11]. 本研究提示肝细胞癌中Ki-67的表达与肿瘤的病理分期和生存率相关($P<0.05$), 提示Ki-67的过度表达与肿瘤的发生发展及预后密切相关, Ki-67

阳性表达率越高, 提示肿瘤的恶性程度越高, 这与国内外学者研究结果类似^[7-11], 本文研究提示Ki-67可以成为介入治疗前筛选高危患者并可以作为经TACE治疗后肝细胞癌患者推测预后的重要指标.

p130是视网膜母细胞瘤基因家族成员之一, 是抑癌基因Rb的一种蛋白表达产物, 其与pRb、p107三者共同组成了视网膜母细胞瘤家族(Rb家族)蛋白. 该蛋白家族也被称为“口袋蛋白”家族, 这些蛋白的特征在于具有保守的“口袋区域”, 他们在细胞增殖中发挥重要作用, 在细胞周期中通过对E2F因子家族转录调控, 尤其是在G₁-S期转变过程发挥负调控功能, 将正在分裂的细胞阻滞于G₁期. 在G₀期, p130是Rb蛋白家族成员中发挥效能最大的. 他在G₀维持细胞的静止或分化, 控制细胞从G₁到S期的过渡, RBL2基因编码p130蛋白, 包含22个外显子, 其对应人染色体编码16q12.2^[12-14]. p130通常与转录因子E2F家族成员结合, 阻止后者的转录活性. p130功能的丧失使E2F的转录活性失控, 为正常细胞的癌变及肿瘤细胞的失控增殖创造了条件. 研究表明, 作为一个典型的抑癌基因, p130与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关, 如食管癌^[15]、卵巢癌^[16]、前列腺癌^[17], 而在肝细胞中的研究较少见. 本研究结果显示, 肝细胞癌中, p130蛋白中-低分化组

■应用要点

Ki-67和p130的表达在肝细胞癌的发生发展中起着重要作用,并可作为经TACE治疗的肝细胞癌患者预后的重要分子标志物, Ki-67高表达和/或p130低表达的肝细胞癌患者预后差. 介入治疗前联合检测肝细胞癌穿刺组织中Ki-67和p130的表达情况,有助于筛选高危患者,对肝癌规范化、个体化综合治疗有指导意义.

表 3 经TACE治疗肝细胞癌患者临床病理因素与预后的关系 (*n*)

| 项目 | <i>n</i> | 3 mo内复发 | 3-6 mo复发 | 超过6 mo复发 | <i>P</i> 值 |
|---------------------------------------|----------|---------|----------|----------|------------|
| 性别 | | | | | 0.773 |
| 男 | 25 | 12 | 10 | 3 | |
| 女 | 16 | 8 | 5 | 3 | |
| 年龄(岁) | | | | | 0.635 |
| ≥49 | 21 | 11 | 8 | 2 | |
| <49 | 20 | 9 | 7 | 4 | |
| 肿瘤大小(cm) | | | | | 0.313 |
| ≥6 | 22 | 13 | 7 | 2 | |
| <6 | 19 | 7 | 8 | 4 | |
| TNM分期 | | | | | 0.011 |
| I-II | 24 | 7 | 12 | 5 | |
| III-IV | 17 | 13 | 3 | 1 | |
| AFP(μg/L)值 | | | | | 0.168 |
| ≥400 | 26 | 15 | 9 | 2 | |
| <400 | 15 | 5 | 6 | 4 | |
| 病理分期 | | | | | 0.132 |
| 高分化 | 12 | 3 | 6 | 3 | |
| 中-分化 | 29 | 17 | 9 | 3 | |
| Ki-67 ⁺ | 26 | 15 | 10 | 1 | 0.032 |
| Ki-67 ⁻ | 15 | 5 | 5 | 5 | |
| p130 ⁺ | 21 | 6 | 10 | 5 | 0.023 |
| p130 ⁻ | 20 | 14 | 5 | 1 | |
| Ki-67 ⁺ /p130 ⁻ | 16 | 11 | 4 | 1 | 0.005 |
| Ki-67 ⁻ /p130 ⁺ | 11 | 1 | 5 | 5 | |

表达率明显低于高分化组, p130阳性表达的患者预后明显差于p130阴性表达者, 经统计学检验, 均具有显著性差异($P<0.05$). 这些结果均提示, p130的失活促进了肝细胞癌的恶性增殖及转移, p130阴性表达的肝细胞癌患者预后差, 这与Viatour等^[17]研究其他肿瘤的效果类似, 因此认为p130的缺失可作为早期肿瘤发生的预兆, 对进行TACE治疗的HCC患者可作为一个重要的评价指标.

肿瘤的发生、发展就细胞本身而言是由于原癌基因的激活, 抑癌基因的失活及细胞周期因子功能上调而造成. 本研究发现在肝细胞癌中Ki-67与p130在肝细胞癌中的表达呈负相关系($r = -0.371$, $P<0.05$). 有研究表明^[7,18], Ki-67可以参与调控某些细胞周期蛋白来调节细胞增殖和凋亡, 从而促进肿瘤形成, 而与细胞周期蛋白密切相关的p130蛋白能够调节E2F转录调节因子家族的活性, 而E2F是许多与G₁/S期过渡有关的基因表达所需要的, 这些基因之中就可能包括Ki-67的作用, 本文的研究结果表明在HCC发生阶段即存在p130表达的缺失, 也存在Ki-67蛋白

的异常高表达.

对于失去手术机会的肝癌患者, TACE已被用来作为姑息性治疗的主要手段. 栓塞的抗癌效果是基于终端动脉阻断及使肿瘤局部缺血坏死. TACE使化疗药物在肿瘤的局部达到很高的浓度. 栓塞剂阻塞动脉血流的同时也阻止了化疗药物从肿瘤组织中流出, 从而相对延长化疗药物的作用时间, 同时也能降低化疗药物在全身的浓度, 进而减少不良反应^[19]. 然而, 经历了首次TACE治疗的肝细胞癌患者预后不一致. 在这项研究中, TNM分期 I - II 期的患者生存率明显高于III-IV期患者, Ki-67⁺/p130⁻患者生存率明显低于Ki-67⁻/p130⁺, 差别均具有显著性($P<0.05$), 与患者性别、年龄、肿瘤大小、血清AFP值和病理分级不相关($P>0.05$). Ki-67和p130的表达与TACE治疗的HCC患者预后关系的分子机制如何? 研究提示可能是同化疗药物耐受有关. 有学者对急性淋巴细胞白血病患者化疗研究发现, 在开始治疗前或化疗期间, Ki-67高表达的患者对细胞毒类等作用于DNA周期化疗药物容易形成耐受, 他可能对Ki-67阳性细胞患者化疗不敏

感^[20]. 我们推测, 其在肝癌中的机制与造血系统疾病类似. 视网膜母细胞瘤蛋白家族以Rb2/p130为代表的“口袋蛋白”家族在细胞周期中对E2F发挥依赖性调节^[21]. 相关研究表明RB蛋白的缺失, 对靶基因的调控及对铂类化疗药物产生深远的影响^[22]. 这过程中, RB蛋白的缺失打乱了细胞有丝分裂信号的传递, 并且打乱铂类化疗药物作用周期, 从而降低了化疗类药物的疗效^[23,24]. 本研究提示, Ki-67阳性表达和p130阴性表达的肝细胞患者对相关化疗药物容易形成耐受及化疗抵抗. 然而, 由于本文病例数较少, 且多是回顾性分析, Ki-67和p130的表达与TACE治疗疗效评价的分子机制需要更大量的临床病例及更多的检测手段来证实.

总之, Ki-67和p130的表达在肝细胞癌的发生发展中起着重要作用, 并可作为经TACE治疗的肝细胞癌患者预后的重要分子标志物, Ki-67高表达和/或p130低表达的肝细胞癌患者预后差. 介入治疗前联合检测肝细胞癌穿刺穿组织中Ki-67和p130的表达情况, 有助于筛选高危患者, 对肝癌规范化、个体化综合治疗有指导意义.

4 参考文献

- Song P, Tang W, Tamura S, Hasegawa K, Sugawara Y, Dong J, Kokudo N. The management of hepatocellular carcinoma in Asia: a guideline combining quantitative and qualitative evaluation. *Biosci Trends* 2010; 4: 283-287 [PMID: 21248425]
- Lee TK, Castilho A, Ma S, Ng IO. Liver cancer stem cells: implications for a new therapeutic target. *Liver Int* 2009; 29: 955-965 [PMID: 19490415 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02040.x]
- Brown DB, Geschwind JF, Soulen MC, Millward SF, Sacks D. Society of Interventional Radiology position statement on chemoembolization of hepatic malignancies. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: S317-S323 [PMID: 19560017 DOI: 10.1016/j.jvir.2009.04.015]
- Sobin LH, Compton CC. TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 2010; 116: 5336-5339 [PMID: 20665503]
- Leuvenink EM, Brennan BA, Crook ML, Doherty DA, Hammond IG, Ruba S, Stewart CJ. Prognostic value of mitotic counts and Ki-67 immunoreactivity in adult-type granulosa cell tumour of the ovary. *J Clin Pathol* 2008; 61: 914-919 [PMID: 18430757 DOI: 10.1136/jcp.2008.056093]
- Vernillo R, Lorenzi B, Banducci T, Minacci C, Vindigni C, Lucenti Fei A, Lorenzi M. Immunohistochemical expression of p53 and Ki67 in colorectal adenomas and prediction of malignancy and development of new polyps. *Int J Biol Markers* 2008; 23: 89-95 [PMID: 18629781]
- Koo TR, Eom KY, Kang EY, Kim YJ, Kim SW, Kim JH, Kim JS, Kim IA. Prognostic value of the nodal ratio and ki-67 expression in breast cancer patients treated with postmastectomy radiotherapy. *J Breast Cancer* 2013; 16: 274-284 [PMID: 24155756 DOI: 10.4048/jbc.2013.16.3.274]
- Dwivedi N, Chandra S, Kashyap B, Raj V, Agarwal A. Suprabasal expression of Ki-67 as a marker for the severity of oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *Contemp Clin Dent* 2013; 4: 7-12 [PMID: 23853445 DOI: 10.4103/0976-237X.111586]
- Hentic O, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Dokmak S, Hammel P, O'Toole D, Lévy P, Sauvanet A, Ruszniewski P. Ki-67 index, tumor differentiation, and extent of liver involvement are independent prognostic factors in patients with liver metastases of digestive endocrine carcinomas. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18: 51-59 [PMID: 20959440 DOI: 10.1677/ERC-09-0319]
- Sofocleous CT, Garg S, Petrovic LM, Gonen M, Petre EN, Klimstra DS, Solomon SB, Brown KT, Brody LA, Covey AM, Dematteo RP, Schwartz L, Kemeny NE. Ki-67 is a prognostic biomarker of survival after radiofrequency ablation of liver malignancies. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 4262-4269 [PMID: 22752375 DOI: 10.1245/s10434-012-2461-9]
- Schwarze F, Meraner J, Lechner M, Loidl A, Stasyk T, Laich A, Loidl P. Cell cycle-dependent acetylation of Rb2/p130 in NIH3T3 cells. *Oncogene* 2010; 29: 5755-5760 [PMID: 20676144 DOI: 10.1038/onc.2010.311]
- Park DS, Tompkins RO, Liu F, Zhang J, Phoon CK, Zavadil J, Fishman GI. Pocket proteins critically regulate cell cycle exit of the trabecular myocardium and the ventricular conduction system. *Biol Open* 2013; 2: 968-978 [PMID: 24143284 DOI: 10.1242/bio.20135785]
- Paquin MC, Leblanc C, Lemieux E, Bian B, Rivard N. Functional impact of colorectal cancer-associated mutations in the transcription factor E2F4. *Int J Oncol* 2013; 43: 2015-2022 [PMID: 24100580]
- Nozoe T, Korenaga D, Itoh S, Futatsugi M, Maehara Y. Clinicopathological significance of pRb2/p130 expression in squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 691-696 [PMID: 12474056 DOI: 10.1007/s00432-002-0395-5]
- Liu Z, Gersbach E, Zhang X, Xu X, Dong R, Lee P, Liu J, Kong B, Shao C, Wei JJ. miR-106a represses the Rb tumor suppressor p130 to regulate cellular proliferation and differentiation in high-grade serous ovarian carcinoma. *Mol Cancer Res* 2013; 11: 1314-1325 [PMID: 24045973 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0131]
- Bohrer LR, Chen S, Hallstrom TC, Huang H. Androgens suppress EZH2 expression via retinoblastoma (RB) and p130-dependent pathways: a potential mechanism of androgen-refractory progression of prostate cancer. *Endocrinology* 2010; 151: 5136-5145 [PMID: 20881251 DOI: 10.1210/en.2010-0436]
- Viatour P, Ehmer U, Saddic LA, Dorrell C, Andersen JB, Lin C, Zmoos AF, Mazur PK, Schaffer BE, Ostermeier A, Vogel H, Sylvester KG, Thorgeirsson SS, Grompe M, Sage J. Notch signaling inhibits hepatocellular carcinoma following inactivation of the RB pathway. *J Exp Med* 2011; 208: 1963-1976 [PMID: 21875955 DOI: 10.1084/jem.20110198]
- Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch

■同行评价

本文有重要的临床价值, 对患者预后的判断有指导意义.

- DW, Burroughs AK. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 6-25 [PMID: 17103105 DOI: 10.1007/s00270-006-0062-3]
- 19 Elsayed GM, Ismail MM, Moneer MM. Expression of P-glycoprotein, Cyclin D1 and Ki-67 in Acute Lymphoblastic Leukemia: Relation with Induction Chemotherapy and Overall Survival. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2011; 27: 157-163 [PMID: 22942566 DOI: 10.1007/s12288-011-0086-y]
- 20 Saeed M, Schwarze F, Loidl A, Meraner J, Lechner M, Loidl P. In vitro phosphorylation and acetylation of the murine pocket protein Rb2/p130. *PLoS One* 2012; 7: e46174 [PMID: 23029429 DOI: 10.1371/journal.pone.0046174]
- 21 Filipits M, Pirker R, Dunant A, Lantuejoul S, Schmid K, Huynh A, Haddad V, André F, Stahel R, Pignon JP, Soria JC, Popper HH, Le Chevalier T, Brambilla E. Cell cycle regulators and outcome of adjuvant cisplatin-based chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer: the International Adjuvant Lung Cancer Trial Biologic Program. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2735-2740 [PMID: 17602078 DOI: 10.1200/JCO.2006.08.2867]
- 22 Perez RP, Lewis LD, Beelen AP, Olszanski AJ, Johnston N, Rhodes CH, Beaulieu B, Ernstoff MS, Eastman A. Modulation of cell cycle progression in human tumors: a pharmacokinetic and tumor molecular pharmacodynamic study of cisplatin plus the Chk1 inhibitor UCN-01 (NSC 638850). *Clin Cancer Res* 2006; 12: 7079-7085 [PMID: 17145831 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0197]
- 23 Seeley SL, Bosco EE, Kramer E, Parysek LM, Knudsen ES. Distinct roles for RB loss on cell cycle control, cisplatin response, and immortalization in Schwann cells. *Cancer Lett* 2007; 245: 205-217 [PMID: 16574317 DOI: 10.1016/j.canlet.2006.01.028]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

