

文章编号: 1005-6947(2012)05-0616-03

· 简要论著 ·

Ki-67 在乳腺癌中的表达及临床意义

王红梅^{1,2}, 魏尚典¹, 陈新文¹

(1. 湖南省常德市第一人民医院 普通外科, 湖南 常德 415000; 2. 中南大学湘雅医院 普通外科, 湖南 长沙 410008)

摘要

目的: 探讨乳腺癌中 Ki-67 的表达及意义。

方法: 采用免疫组织化学方法检测 152 例乳腺癌标本中 Ki-67 的表达及其与其它相关标记物、乳腺癌临床分期和预后的关系。

结果: Ki-67 在乳腺癌中的阳性表达率为 66.54%, Ki-67 的表达与肿瘤分期、E-钙黏蛋白 (E-Cadherin) 的表达有关 ($P < 0.05$); 而与肿瘤大小及 ER, PR, P53, C-erbB-2 的表达无关 ($P > 0.05$)。

结论: Ki-67 作为乳腺癌常规病理检测指标可为临床治疗提供参考依据, 有助于乳腺癌治疗方案的确定, 并对其预后进行评价。

关键词

乳腺肿瘤 / 病理学; Ki-67; E-cadherin

中图分类号: R737.9 文献标识码: B

[中国普通外科杂志, 2012, 21(5):616-618]

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率近几年有逐年上升的趋势。而 Ki-67 是反映肿瘤增殖活性的一个指标。笔者对常德市第一人民医院 152 例乳腺癌患者采用免疫组化方法检测其癌组织中 Ki-67 的表达情况, 并分析其与其它

相关标记物及乳腺癌临床分期的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

152 例均经病理学检测均证实为乳腺癌, 资料完整; 患者均为女性, 年龄 32~87 岁, 中位年龄为 50 岁, 其中 ≤ 50 岁者 79 例, > 50 岁者 73 例。按照 WHO 乳腺癌组织学分类, 其中浸润性导管癌

收稿日期: 2012-03-01; 修订日期: 2012-04-17。

作者简介: 王红梅, 中南大学湘雅医院硕士研究生, 主要从事乳腺疾病方面的研究。

通讯作者: 魏尚典, Email: wangdameib@163.com

预后差的原因之一。EGFR 和 VEGF 在乳腺癌发生发展中发挥关键作用, 是分子靶向治疗的良好靶点, 同时二者的检测也有助于判断患者预后。

参考文献

- [1] 李海峰, 刘芳, 温立梅, 等. 表皮生长因子受体、血管内皮生长因子和孕激素受体在乳腺癌患者乳腺组织的表达 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(20):2911-2912.
- [2] 周红凤, 吴瑾, 刘文涛, 等. 血清 VEGF、bFGF 与乳腺癌生物学行为的关系 [J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(7): 1296-1299.
- [3] 易文君, 孙萍, 唐中华, 等. 血清 TPS 和 VEGF 联合检测在乳腺癌诊断中的意义 [J]. 中国普通外科杂志, 2009, 18(11):1198-1200.

- [4] 许志杰, 丁雅婷, 谢亚锋. 乳腺癌组织中 COX-2 和 VEGF-C 的表达与淋巴转移关系的研究 [J]. 中国普通外科杂志, 2008, 17(11):1130-1132.
- [5] Tanaka T, Ishiguro H, Kuwabara Y, et al. Vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) in esophageal cancer correlates with lymph node metastasis and poor patient prognosis [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2010, 29(1):83.
- [6] 李光明, 段百芸. 乳腺癌组织 VEGF-D 表达及淋巴管生成的临床意义探讨 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(13): 1004-1007.
- [7] 李伟, 熊正文, 李宏伟, 等. COX-2、VEGF 和 E-cad 在乳腺癌组织中的表达及临床病理意义 [J]. 中国现代普通外科进展, 2010, 13(10):766-771.

(本文编辑 姜晖)

123例,导管内癌13例,浸润性小叶癌4例,混合型癌5例,黏液癌4例,乳腺肌上皮样瘤变1例,小叶原位癌1例,髓样癌1例。按最新AJCC(第7版,2010年)分期,其中I期19例,II期126例,III期7例,IV期0例。

1.2 材料与方

用免疫组织化学法检测152例乳腺癌标本中Ki-67的表达。所有标本均用10%甲醛液固定,常规石蜡包埋,切片,脱蜡、脱水后行HE染色和SP法免疫组织化学染色,显微镜下观察;用同样方法检测乳腺癌标本中ER, PR, P53, C-erbB-2, E-cadherin的表达情况。

SP试剂盒及各指标的单克隆抗体均购自上海太阳生物技术有限公司。

1.3 结果判断

显微镜下观察,均由2位高年资的病理科医生复查过,Ki-67阳性细胞为细胞核着色为棕黄色,随机选取10个高倍镜视野,阳性细胞数<10%为(-),≥10%而<25%为(+),≥25%而<50%为(++),≥50%为(+++)强阳性。C-erbB-2, E-Cadherin为细胞膜着色,为棕黄色,其中着色细胞数<10%为阴性,≥10%为阳性。ER, PR为细胞核棕黄色着,细胞数<10%为阴性,≥10%为阳性。P53阳性细胞为细胞核着色为棕黄色,细胞数<10%为阴性,≥10%为阳性。

1.4 统计方法

采用SPSS20.0统计学软件进行处理,计数资料采用χ²检验,P<0.05认为有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌组织的Ki-67的表达情况

152例乳腺癌标本中,101例Ki-67表达为阳性,阴性为51例,Ki-67的阳性表达率为66.44%。ER, PR, P53, C-erbB-2, E-Cadherin的阳性表达率分别为59.21%, 54.61%, 54.61%, 59.87%, 80.92%。

2.2 乳腺癌组织中Ki-67阳性表达与临床病例指标的关系

经过χ²检验后发现Ki-67的表达与患者年龄、肿块大小无关(P>0.05);Ki-67的表达与肿瘤临床分期及淋巴结转移有关(P<0.05)。有淋巴结转移的患者Ki-67表达的阳性率高于无淋

巴结转移者(P=0.014)。I期与II期乳腺癌患者中Ki-67表达的阳性率有统计学差异,II期乳腺癌患者Ki-67表达的阳性率明显高于I期患者(P=0.004);II期与III期乳腺癌患者之间无表达差异(P>0.05)(表1)。

表1 Ki-67与各个临床指标的关系

| 临床指标 | Ki-67 | | Ki-67 阳性率 | χ ² 值 | P |
|----------|-------|----|--------------|---------------------|---------------------|
| | 阳性 | 阴性 | | | |
| 年龄(岁) | | | | | |
| ≤50 | 50 | 29 | 63.29% | 0.735 | 0.391 |
| >50 | 51 | 22 | 69.86% | | |
| 肿块大小(cm) | | | | | |
| ≤2 | 18 | 14 | 56.25% | 1.891 | 0.169 |
| >2 | 83 | 37 | 69.16% | | |
| 淋巴结转移 | | | | | |
| 有转移 | 42 | 11 | 79.25% | 5.978 | 0.014 |
| 无转移 | 59 | 40 | 59.60% | | |
| 临床分期 | | | | | |
| I期 | 7 | 12 | 36.84% | 8.427 ¹⁾ | 0.004 ¹⁾ |
| II期 | 89 | 37 | 70.63% | | |
| III期 | 5 | 2 | 71.43% | | |

注:1) I期与II期比较,P<0.05

2.3 Ki-67的表达与各个病理指标之间的关系

统计学分析发现,Ki-67的表达与ER, PR, P53, C-erbB-2的表达无关,而与E-cadherin的表达有关(P=0.039)(表2)。

表2 Ki-67的表达与各个病理指标之间的关系

| 指标 | Ki-67 | | Ki-67 阳性率 | χ ² 值 | P |
|------------|-------|----|--------------|------------------|-------|
| | 阳性 | 阴性 | | | |
| ER | | | | | |
| (+) | 59 | 31 | 65.56% | 0.079 | 0.779 |
| (-) | 42 | 20 | 67.74% | | |
| PR | | | | | |
| (+) | 53 | 30 | 63.86% | 0.551 | 0.458 |
| (-) | 48 | 21 | 69.57% | | |
| P53 | | | | | |
| (+) | 58 | 25 | 69.88% | 0.966 | 0.326 |
| (-) | 43 | 26 | 62.32% | | |
| C-erbB-2 | | | | | |
| (+) | 64 | 27 | 70.33% | 1.533 | 0.216 |
| (-) | 37 | 24 | 60.66% | | |
| E-cadherin | | | | | |
| (+) | 77 | 46 | 62.60% | 4.277 | 0.039 |
| (-) | 24 | 5 | 82.76% | | |

3 讨论

Ki-67抗原是存在于增殖细胞核的一种非组蛋白核蛋白,由于与细胞增殖密切相关,成为反

映细胞群体增殖活性的良好指标,是评估正常组织的增殖组分和肿瘤等病变的可靠和简便方法。Ki-67基因定位于第10号染色体长臂2区5带。Ki-67蛋白分子由2条多肽链组成,它的主要功能可能与细胞的合成代谢有关,开始表达于细胞周期的G₁期,于S期及G₂期表达增加,至M期达高峰,有丝分裂后期迅速降解或失去抗原决定簇。由于其半衰期短,已成为目前检测肿瘤细胞增殖活性最可靠的指标,也是目前应用最广泛的增殖细胞标记之一。Ki-67的表达与乳腺癌也有一定的关系。Bhatavdekar等^[1]发现,乳腺癌组织中Ki-67呈现高表达,阳性表达率各报道不一。Ki-67的表达与乳腺癌肿瘤的生长和浸润以及淋巴结转移之间也存在着相关性,乳腺肿瘤中Ki-67阳性表达的肿瘤细胞的恶性程度高、细胞增殖活跃,肿瘤生长速度快,侵袭性高,转移机率高,预后差^[2]。关于乳腺癌中Ki-67表达与患者的年龄、病理分期、肿瘤大小、雌、孕激素受体状况等常见临床病理特征之间的相关性研究方面,文献报道结果尚不一致,本实验研究发现,Ki-67的表达与肿瘤分期及淋巴结转移有关系,肿瘤分期越晚(本组I,II,III期的阳性表达率分别为36.84%,70.63%,71.43%)其阳性率越高;淋巴结有转移的乳腺癌Ki-67的阳性表达率高于无淋巴结转移的。同时,Ki-67^[3]可作为评价乳腺癌新辅助化疗的预测因子,新辅助化疗可以降低乳腺癌中Ki-67的表达^[4],治疗后Ki-67表达降低者,提示治疗效果良好。Brown等^[5]研究发现。Ki-67高表达的乳腺癌患者其复发风险将增大。Viale等^[6]也发现Ki-67高表达的乳腺癌患者预后较差,其无病生存率将明显下降。

E-cadherin基因定位于染色体16q22.1,其编码的蛋白质属于钙黏蛋白家族中的一员,由723-748个氨基酸组成,对维持细胞形态、细胞运动及调节细胞黏附具有重要作用。E-cadherin的表达下降与肿瘤的进展和转移有关。E-cadherin的表达下调使组织内细胞的黏附性下降,从而使细胞的活动性增加,这样就允许癌细胞穿过基底膜

入侵周围组织;已有研究^[7]证实E-cadherin与乳腺癌的发生和浸润转移密切相关。E-cadherin表达下降在分级高和分化差的乳腺癌中常见,而该研究则证实Ki-67的表达与E-cadherin的表达存在负相关性,E-cadherin表达阴性患者,Ki-67表达阳性率越高。

综上所述,Ki-67可作为乳腺癌的常规病理检测指标,这将为乳腺癌临床诊断和治疗提供依据,且有助于乳腺癌预后的评价。

参考文献

- [1] Bhatavdekar JM, Patel DD, Shah NG, et al. Prognostic significance of immunohistochemically localized biomarkers in stage II and stage III breast cancer: a multivariate analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7(4):305-311.
- [2] De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients[J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(10):1504-1513.
- [3] Guarneri V, Piacentini F, Ficarra G, et al. A prognostic model based on nodal status and Ki-67 predicts the risk of recurrence and death in breast cancer patients with residual disease after preoperative chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(7):1193-1198.
- [4] 尹子毅,刘晖,李洪利,等.乳腺癌组织p53和Ki-67表达及其与新辅助化疗关系的研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008,15(9):676-678.
- [5] Brown RW, Allred CD, Clark GM, et al. Prognostic value of Ki-67 compared to S-phase fraction in axillary node-negative breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 1996, 2(3): 585-592.
- [6] Viale G, Regan MM, Mastropasqua MG, et al. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemohormonal therapy for node-negative breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(3):207-212.
- [7] 包俊杰,吴诚义. E-cadherin及N-cadherin在乳腺癌中表达的相关性及临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(11):1253-1256.

(本文编辑 姜晖)