

· 短篇论著 ·

乳腺癌中 Ki67 的表达与新辅助化疗后肿瘤缓解率的相关性研究

许莹 周邵强 陈德滇

【摘要】目的 探讨乳腺癌中 Ki67 的表达与新辅助化疗后肿瘤缓解率的相关性。**方法** 采用免疫组织化学的方法检测 50 例乳腺癌患者新辅助化疗前 Ki67 的表达情况,并观察化疗后肿瘤缩小情况。**结果** 50 例患者中, Ki67 的表达率为 98%, 其中高表达率为 64%。Ki67 的表达与新辅助化疗后肿瘤缓解率无关($P > 0.05$)。Ki67 高表达与低表达组化疗疗效差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 乳腺癌患者中 Ki67 表达率的高低与患者对化疗的敏感性有关, Ki67 可能是预测化疗疗效的敏感因子。

【关键词】 乳腺肿瘤; Ki-67 抗原; 新辅助化疗; 肿瘤缓解率

由于新辅助化疗可以使乳腺癌病灶降期, 有助于局部病灶的手术切除, 而且新辅助化疗还能早期杀灭乳腺癌亚临床播散灶, 还有助于了解肿瘤对新辅助化疗方案的敏感性, 因此新辅助化疗已成为局部晚期乳腺癌治疗的标准方案之一。Ki67 是近年来最多被用于了解肿瘤细胞增殖情况的标记物, 它的高表达预示乳腺癌预后不良^[1], 但是 Ki67 是否可以作为预测新辅助化疗疗效的生物学指标仍然没有定论。本研究仅采用临床肿瘤缓解率对 50 例新辅助化疗的乳腺癌患者行治疗前后疗效评价, 并对术前穿刺所得 Ki67 表达率与新辅助化疗后肿瘤缓解率的相关性进行研究。

一、资料与方法

1. 一般资料: 回顾性分析 2010 年 9 月至 2011 年 6 月云南省昆明医学院第三附属医院乳腺外科 50 例 II ~ III 期乳腺癌患者的病例资料, 其中患者年龄 27 ~ 65 岁, 中位年龄 46 岁, 未绝经妇女 41 例(82%), 绝经后妇女 9 例(18%)。患者化疗前均经 CNB(18G 粗针, 取材直径 1 mm)病理证实为乳腺癌, 且全部为浸润性导管癌。全部病例常规行乳腺钼靶 X 线片、胸部 X 线片、乳腺、腹部、盆腔超声、血常规及生化检查, 全身骨扫描以排除骨转移。按照 2002 年修改版 TNM 分期标准: II 期 23 例, III 期 27 例。

2. 治疗方案: CEF 方案(环磷酰胺 + 表柔比星 + 5-氟尿嘧啶)新辅助化疗 4 周期后, 根据临床肿瘤缓解率行改良根治术或扩大根治术。

3. 临床疗效评估: 新辅助化疗前及化疗 4 个周期后行临床综合评估, 以乳腺原发肿瘤为可测量靶病灶, 记录其最大径线及其垂直径线。疗效评价标准^[2](RECIST1.0)如下, 完全缓解(CR): 病灶完全消失超过 1 个月; 部分缓解(PR): 肿块两最大垂直径乘积缩小 50% 以上, 并超过 1 个月; 稳定(SD): 肿块两最大垂直径的乘积缩小不及 50%, 或增大未超过 25%; 进展(PD): 肿块两最大垂直径的乘积增大 25% 以上或出现新病灶。

4. 免疫组织化学测定: 穿刺以 10% 甲醛液固定 24 h, 常规

石蜡包埋, 制备 5 μm 厚连续切片行免疫组织化学染色。Ki67 为核着色, 呈棕黄色, 400 倍光镜下随机观察 10 个视野, 按阳性细胞占全部细胞的比例将其分为^[3]: 阳性细胞数 $\leq 10\%$ 为阴性, 阳性细胞数 $> 10\%$ 为阳性。其中阳性细胞表达中 $\geq 20\%$ 为高表达, $< 20\%$ 为低表达^[4]。

5. 统计学分析: 采用 SPSS 13.0 统计软件包进行数据处理。计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用秩和检验或 t 检验; 相关性分析采用 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

新辅助化疗疗效评估见表 1。新辅助化疗前 Ki67 的表达与化疗前后肿瘤缩小率(即临床综合评估)无关($P > 0.05$)。化疗前 Ki67 高表达组与低表达组在肿瘤缓解率中的差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 50 例新辅助化疗患者疗效评估

疗效	例数	%
CR	1	2
PR	37	74
SD	12	24
PD	0	0
客观有效(CR + PR)	38	76

表 2 Ki67 表达与肿瘤缓解率的关系(例)

肿瘤缓解率	Ki67 高表达	Ki67 低表达
客观有效(CR + PR)	24	14
客观无效(SD + PD)	8	4

三、讨论

近年来, 乳腺癌相关生物学因子表达在新辅助化疗疗效预测方面的价值备受关注, 其中 Ki67 的表达情况是否可以作为预测新辅助化疗疗效的一个指标已有文献报道, 但目前仍没有统一的定论。本研究仅拟用临床实体肿瘤疗效评估方法研究 Ki67 的表达与新辅助化疗疗效敏感性的相关性。一般而言, 60% ~ 90% 的侵袭性乳腺癌患者在新辅助化疗后可达临床缓解, 但仅有 3% ~ 30% 患者能达到 CR^[5]。本文 50 例接受新辅助化疗的

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.18.059

作者单位: 650031 昆明医科大学第三附属医院 云南省肿瘤医院 乳腺外科(许莹、周邵强、陈德滇); 昆明医科大学研究生部 2010 级肿瘤专业(许莹)

通讯作者: 陈德滇, Email: xuying2205@126.com

乳腺癌患者临床客观有效率为 76%, CR 率为 2% (此结果低于文献结果可能与本试验中应用的化疗方案有关), 与文献报道的数据稍有差异。Ki67 抗原是增殖细胞中表达的一种核抗原, 除 G0 期以外, 存在于细胞周期中的其他阶段, 是检测肿瘤细胞增殖活性最可靠的指标之一^[6]。它的高低对评价细胞的增殖状态、研究肿瘤的生物行为、判断其危害性具有重要意义^[7]。本组资料显示, Ki67 阳性表达率为 94%, 高表达率为 64%, 低表达率为 30%。研究发现, 新辅助化疗前 Ki67 的表达与新辅助化疗后肿瘤缩小率之间无相关性, 但 Ki67 高表达组与低表达组在肿瘤缩小率上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示 Ki67 高表达的患者化疗疗效优于低表达的患者, Ki67 高表达的患者对化疗更敏感。这一结果与余海云等^[8]的研究结果相似。但该试验中肿瘤缩小率的计算依赖医师的临床测量, 可出现误差, 而且临床测量只能反映化疗前后肿瘤宏观改变, 无法反映肿瘤内部坏死及细胞密度减低等造成的肿瘤“筛状缩小”的情况。因此还应该通过病理学的进一步研究和验证。

总之, 预测和评价肿瘤新辅助化疗疗效是一个涉及多种因素影响的复杂过程, 尽管 Ki67 的高表达与新辅助化疗疗效相关, 表示它可能成为预测新辅助化疗疗效的重要分子生物学指标, 但还需进一步深化研究并结合多因素分析才能证实研究结果。

许莹, 周邵强, 陈德滇. 乳腺癌中 Ki67 的表达与新辅助化疗后肿瘤缓解率的相关性研究 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(18): 5643-5644.

参 考 文 献

- [1] 张江宇, 王欣. 乳腺癌相关分子病理学标志物进展 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2008, 2: 677-682.
- [2] 陈智伟, 廖美琳. RECIST 标准在肿瘤治疗疗效评价中的应用. 中国肿瘤, 2004, 13: 616-618.
- [3] 李宝江, 朱志华, 王军业. Ki67、P53、VEGF 和 C-erbB2 在乳腺癌组织中表达的相关性研究及其临床意义. 癌症, 2004, 23: 1176-1179.
- [4] 赵丽娟, 张晓红, 张珍, 等. 乳腺癌 ER、PR、PS2、Her-2、Ki67 表达与新辅助化疗疗效的相关性研究. 西部医学, 2010, 22: 702-704.
- [5] Jones RL, Smith IE. Neoadjuvant treatment for early-stage breast cancer: opportunities to assess tumour response. Lancet Oncol, 2006, 7: 869-874.
- [6] Tan PH, Bay BH, Yip G, et al. Immunohistochemical detection of Ki67 in breast cancer correlates with transcriptional regulating of genes related to apoptosis and cell death. Mod Pathol, 2005, 18: 374-381.
- [7] Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER-2 status and prognosis of patients with luminal B breast cancer. Natl Cancer Inst, 2009, 101: 736-750.
- [8] 余海云, 李文萍, 郗红艺, 等. 新辅助化疗疗效与乳腺癌 Ki67、P53 表达的关系. 中华乳腺病杂志, 2011, 5: 297-305.

(收稿日期: 2012-02-20)

(本文编辑: 马超)

CHINESE MEDICAL ASSOCIATION
1915
中 华 医 学 会