

不同 Ki67 表达的浸润性乳腺癌临床特征分析

姜 雪¹, 祖 国², 姜力群³, 郭文斌¹

(1. 大连医科大学附属大连市中心医院 乳腺甲状腺外二科, 辽宁 大连 116033; 2. 大连医科大学附属大连市中心医院 胃肠外科, 辽宁 大连 116033; 3. 大连医科大学 研究生院, 辽宁 大连 116044)

[摘要] 目的 对比分析不同 Ki67 表达的浸润性乳腺癌的临床特征, 探讨 Ki67 与各预后参数的关系。方法 回顾性分析 2015 年 1 月至 2017 年 12 月期间行手术治疗的浸润性乳腺癌患者 315 例, 根据 Ki67 表达高低分组, 分为低表达组 (Ki67 ≤ 14%) 及高表达组 (Ki67 > 14%), 其中低表达组 178 例, 高表达组 137 例。对两组患者的各预后参数进行记录、总结, 包括肿瘤大小、转移淋巴结情况、组织学分级、ER 表达、PR 表达、HER-2 表达及分子分型情况, 分析上述参数在两组中的差异。结果 两组患者的淋巴结转移情况对比差异没有统计学意义 ($P > 0.05$), 两组患者的肿瘤大小、组织学分级、ER 表达、PR 表达、HER-2 表达及分子分型情况方面存在统计学差异 ($P < 0.05$)。结论 不同 Ki67 表达的浸润性乳腺癌临床特征具有一定差异。Ki67 可以在浸润性乳腺癌中作为判断预后的指标, 并有助于治疗决策的制定。

[关键词] Ki67; 浸润性乳腺癌; 预后

[中图分类号] R737.9 **[文献标志码]** A **文章编号:** 1671-7295(2019)01-0033-04

[引用本文] 姜雪, 祖国, 姜力群, 等. 不同 Ki67 表达的浸润性乳腺癌临床特征分析[J]. 大连医科大学学报, 2019, 41(1): 33-36.

Clinical features of invasive breast cancer with different Ki67 expression

JIANG Xue¹, ZU Guo², JIANG Liqun³, GUO Wenbin¹

(1. Department of Thyroid and Breast Surgery, Dalian Municipal Central Hospital Affiliated of Dalian Medical University, Dalian 116033, China; 2. Department of Gastroenterology Surgery, Dalian Municipal Central Hospital Affiliated of Dalian Medical University, Dalian 116033, China; 3. Graduate School, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

[Abstract] **Objective** To compare the clinical features of invasive breast cancer with different Ki67 expression and to explore the relationship between Ki67 expression and various prognostic parameters. **Methods** Totally 315 patients with invasive breast cancer, who underwent surgery in our hospital, were enrolled. According to the Ki67 expression level, they were divided into low expression group (Ki67 ≤ 14%) and high expression group (Ki67 > 14%). The prognostic parameters of the two groups were recorded and summarized, including tumor size, lymph node metastasis, histological grade, ER expression, PR expression, HER-2 expression and molecular subtype. **Results** There was no significant difference in lymph node metastasis between the two groups ($P > 0.05$). There were significant differences on tumor size, histological grade, ER expression, PR expression, HER-2 expression and molecular subtype ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical features of invasive breast cancer with different Ki67 expression are different. Ki67 can be used in invasive breast cancer as an indicator to obtain prognostic information and may help for therapeutic decisions.

[Keywords] Ki67; invasive breast cancer; prognosis

乳腺癌 (breast cancer, BC), 尤其是浸润性导管癌 (infiltrative ductal carcinoma, IDC), 是最常见的女性恶性肿瘤, 约占所有癌症的 25%, 是女性癌症死亡的主要原因。由于早期发现和治疗方法的改善, 近几年乳腺癌患者的存活率显著增加。

目前临床上多推荐使用肿瘤标志物, 用于乳腺癌的诊断并预测预后, 帮助制定合适的治疗计划。公认的肿瘤标志物包括雌激素受体 (ER), 孕酮受体 (PR) 和人表皮生长因子受体 2 (HER-2)。Ki67 是细胞增殖的标志物, 是一种非组蛋白核蛋白, 在细胞

周期的活跃期表达,除了 G_0 和 G_1 早期^[1]。Ki67 是预测乳腺癌患者预后重要且可靠的标志物,最近研究证明它在抗激素治疗和化疗效果方面也有预测作用^[2]。区分 Ki67 表达高低的标记指数临界值目前仍然是一个被争论的问题,尚未有明确的标准。鉴于许多研究认为染色水平大于 14% 是预后的高风险因素^[3-4],因此本研究采用 14% 作为 Ki67 标记指数的临界值,对比分析不同 Ki67 表达的浸润性乳腺癌的临床特征,以探讨 Ki67 与各预后参数的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

表 1 两组患者一般情况比较

Tab 1 Comparison of the patients' general characteristics

| 项目 | 低表达组 | 高表达组 | <i>P</i> |
|-------------------------|-----------|-----------|----------|
| 年龄(岁) | | | 0.469 |
| ≤35 | 8(4.5) | 4(2.9) | |
| >35 | 170(95.5) | 133(97.1) | |
| 肿物位置 | | | 0.489 |
| 左侧 | 97(54.5) | 80(58.4) | |
| 右侧 | 81(45.5) | 57(41.6) | |
| BMI(kg/m ²) | | | 0.596 |
| <28 | 152(85.4) | 114(83.2) | |
| ≥28 | 26(14.6) | 23(16.8) | |

1.2 方法

比较两组患者的肿物大小、淋巴结转移情况、组织学分级、ER 表达、PR 表达、HER-2 表达及分子分型情况。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析,其中计量资料行 *t* 检验,计数资料行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

两组患者的淋巴结转移情况差异没有统计学意义($P > 0.05$)。两组患者的肿瘤大小、组织学分级、ER 表达、PR 表达、HER-2 表达及分子分型情况比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

3 讨论

Ki67 作为细胞增殖的标志物,在乳腺癌患者中,可以作为重要且可靠的判定乳腺癌预后的标志物,但在乳腺癌中 Ki67 增殖指数的最佳临界值尚未标准化。本研究参考了 NCCN 指南及已发表的多项研究报告,选择 14% 作为 Ki67 表达的临界值,将乳

回顾性分析 2015 年 1 月至 2017 年 12 月于大连市中心医院行手术治疗,术后病理证实为浸润性乳腺癌的 315 例患者的临床资料。所有患者均为无远处转移的原发 T1-3 期浸润性乳腺癌,排除多中心病灶、术前新辅助、既往乳腺手术史及放疗史患者。根据 Ki67 表达高低分为低表达组(Ki67 ≤ 14%)及高表达组(Ki67 > 14%),其中低表达组 178 例,高表达组 137 例。315 例患者均为女性,年龄(56.0 ± 11.2)岁。两组患者年龄、肿物位置及 BMI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

腺癌病例分为 Ki67 低表达组(≤14%)和高表达组(>14%)^[3-4]。本研究中,43.5% 的病例表现为 Ki67 高表达。两组患者的淋巴结转移情况无明显差异,而在肿瘤大小、组织学分级、ER 表达、PR 表达、HER-2 表达及分子分型情况,差异有统计学意义。

目前针对 Ki67 的表达与肿瘤大小之间关系的研究仍然存在一定的争议,Ahmed 等^[5]的研究结果表明 Ki67 的表达与肿瘤大小分期无显著相关性,而 Yao 等^[6]的研究发现两者之间存在相关性,Ki67 高表达的患者中肿瘤的直径较大。而我们通过本组资料的分析,发现 Ki67 高表达组与低表达组的肿瘤大小分期分布存在差异,高表达组中 T2 及以上的肿瘤比例明显高于低表达组。各研究结果不同,原因可能与研究的病例数不同及病例分布特点不同有关。

有研究发现乳腺癌腋窝转移淋巴结情况和 Ki67 高表达(>14%)之间存在显著关系,尤其是那些预后差的患者^[7-8]。Li 等^[9]对我国乳腺癌患者进行的研究中,发现 Ki67 的预后价值主要受乳腺癌患者阳性淋巴结数量的影响。Li 等的研究采用的 Ki67 分界值为 25%,通过研究发现 Ki67 阳性细胞 >

表 2 两组患者各预后参数对比

Tab 2 Comparison of prognostic parameters between the two groups

[n(%)]

| 临床参数 | 低表达组 | 高表达组 | P |
|-------------|-----------|----------|--------|
| 肿瘤大小 (cm) | | | 0.025 |
| T1 (<2) | 81(45.5) | 42(30.7) | |
| T2 (2~5) | 94(52.8) | 91(66.4) | |
| T3 (>5) | 3(1.7) | 4(2.9) | |
| 转移淋巴结个数 (个) | | | 0.102 |
| 0 | 116(65.2) | 73(53.3) | |
| 1~3 | 35(19.6) | 36(26.3) | |
| >3 | 27(15.2) | 28(20.4) | |
| 组织学分级 | | | <0.001 |
| I 级 | 31(17.4) | 12(8.8) | |
| II 级 | 126(70.8) | 51(37.2) | |
| III 级 | 21(11.8) | 74(54.0) | |
| ER 表达 | | | <0.001 |
| 阴性 | 17(9.6) | 57(41.6) | |
| 阳性 | 161(90.4) | 80(58.4) | |
| PR 表达 | | | <0.001 |
| 阴性 | 36(20.2) | 69(50.4) | |
| 阳性 | 142(79.8) | 68(49.6) | |
| HER-2 表达 | | | <0.001 |
| 阴性 | 165(92.7) | 94(68.6) | |
| 阳性 | 13(7.3) | 43(31.4) | |
| 分子分型 | | | <0.001 |
| LuminalA | 109(61.2) | 10(7.3) | |
| LuminalB | 53(29.8) | 70(51.1) | |
| HER-2 | 5(2.8) | 25(18.2) | |
| 三阴性 | 11(6.2) | 32(23.4) | |

25% 的患者中,腋窝淋巴结 1~3 枚转移的患者无远处转移生存时间(metastasis free survival, MFS)和总生存期(overall survival, OS)明显缩短。因此认为高 Ki67 表达可作为预测 1~3 枚腋窝淋巴结阳性患者预后的危险因素,提示预后较差。而 Matsubara 等^[10]对日本女性的一项研究中得出了相反的结论,该研究使用了 10% 作为 Ki67 表达的临界值,否认了 Ki67 过表达对预后的预测作用。我们的研究中,以 14% 作为 Ki67 表达的临界值,研究结果未能证明 Ki67 表达与乳腺癌患者转移淋巴结数目之间存在关系。产生这种争议可能的原因有很多,比如 Ki67 临界值定义的差异^[7,10]、研究的 Ki67 表达的肿瘤类型不同^[8]、肿瘤的异质性^[11]或样本量不同等。

对于不同表达情况的 Ki67 的病例中,我们研究了其它相关预后参数情况,结果发现:Ki67 高表达组中组织学分级 III 级的患者比例明显高于低表达组,表明较高的增殖指数与肿瘤过度增殖、肿瘤分化程度较低有关。这一发现与 Elkablawy 等^[2]在沙特阿拉伯的研究和 Madani 等^[12]在伊朗的研究结果一

致,以上两项研究证明 Ki67 高表达与浸润性乳腺癌的高组织学分级显著相关。同样,其他文献也证实了肿瘤组织学分级和 Ki67 指数之间存在显著联系^[13-15]。对于 ER、PR 及 HER-2 情况的研究中,巴基斯坦的 Haroon 等^[7]研究结果为:Ki67 高表达时,PR 阳性患者比例和 HER-2 阳性患者比例更高,但 ER 阳性比例与 Ki67 表达高低无关。Sheikh-pour 等^[15]发现 ER 和 PR 阳性的患者中,HER-2 阳性的比例低,但是否定了 ER/PR 与 Ki67 表达的相关性。我们的研究结果显示:两组之间患者 ER、PR 及 HER-2 表达情况存在明显差异(P 均 <0.001); Ki67 高表达组患者中 ER 阴性、PR 阴性的患者比例高,同时,高表达组 HER-2 阳性的比例高于低表达组。而已有的研究表明,ER 阴性、PR 阴性或 HER-2 阳性患者预后较差,也提示了 Ki67 高表达的乳腺癌患者预后较差^[16-18]。

对于浸润性乳腺癌,主要将其分为四种不同的分子分型,LuminalA 型、LuminalB 型、HER-2 型和三阴性,对于不同 Ki67 表达情况,各分子分型的分

布不同,我们观察到 Ki67 高表达组病例中 HER-2 型和三阴型的比例要高于低表达组。目前很多研究表明,Ki67 高表达时,患者同时存在 HER-2 阳性的概率较高^[7,14-15]。同时有研究表明,HER-2 型及三阴型患者预后较差,也提示了 Ki67 高表达的乳腺癌患者预后较差^[19-21]。

本研究提示不同 Ki67 表达的浸润性乳腺癌患者的预后参数具有一定的差异。因此 Ki67 可以在浸润性乳腺癌中作为判断预后的指标,并有助于治疗决策的制定。但本研究仅限于单中心的回顾性分析,尚有待多中心、更大样本的临床资料进行深入的研究。

参考文献:

- [1] Hu Y, Gu R, Zhao J, et al. Prognostic significance of Ki67 in Chinese women diagnosed with ER⁺/HER2⁻ breast cancers by the 2015 St. Gallen consensus classification[J]. BMC cancer, 2017, 17(1):28.
- [2] Elkablawy MA, Albasri AM, Mohammed RA, et al. Ki67 expression in breast cancer: Correlation with prognostic markers and clinicopathological parameters in Saudi patients[J]. Saudi Med J, 2016, 37(2):137-141.
- [3] Gallardo A, Garcia-Valdecasas B, Murata P, et al. Inverse relationship between Ki67 and survival in early luminal breast cancer: confirmation in a multivariate analysis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 167(1): 31-37.
- [4] Healey MA, Hirko KA, Beck AH, et al. Assessment of Ki67 expression for breast cancer subtype classification and prognosis in the Nurses' Health Study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 166(2): 613-622.
- [5] Ahmed ST, Ahmed AM, Musa DH, et al. Proliferative Index (Ki67) for Prediction in Breast Duct Carcinomas[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(4): 955-959.
- [6] Yao DJ, Qiao S, Zhang Y, et al. Correlation between expression of LRP16, Ki67 and EGFR and breast cancer clinical pathologic factors and prognosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(3 Suppl): 47-51.
- [7] Haroon S, Hashmi AA, Khurshid A, et al. Ki67 index in breast cancer: correlation with other prognostic markers and potential in pakistani patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(7): 4353-4358.
- [8] Martins SF, Amorim R, Mota SC, et al. Ki-67 expression in CRC lymph node metastasis does not predict survival[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:1-13.
- [9] Li F, Wu S, Zhou J, et al. Prognostic value of Ki-67 in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes: a retrospective cohort study[J]. PloS One, 2014, 9(2): e87264.
- [10] Matsubara N, Mukai H, Itoh K, et al. Prognostic impact of Ki-67 overexpression in subgroups categorized accord-

ing to St. Gallen with early stage breast cancer[J]. Oncology, 2011, 81(5-6): 345-352.

- [11] Mandó P, Rizzo M, de la Puente CP, et al. High histologic grade and high Ki-67 expression predict phenotypic alterations in node metastasis in primary breast cancers [J]. J Breast Cancer, 2017, 20(2): 170-175.
- [12] Madani SH, Payandeh M, Sadeghi M, et al. The correlation between Ki-67 with other prognostic factors in breast cancer: A study in Iranian patients [J]. Indian J Med Paediatr Oncol, 2016, 37(2): 95-99.
- [13] Guy N, Michel K, Abdou M, et al. Expression of Ki-67 and Prognosis of Breast Invasive Carcinoma in Congolese Women[J]. Cancer Res, 2018, 3(1): 1-9.
- [14] Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry[J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 139(2): 539-552.
- [15] Sheikhpour R, Poorhosseini F. Relation between Estrogen and Progesterone receptor status with p53, Ki67 and Her-2 markers in patients with breast cancer[J]. IJBC, 2016, 8(4): 93-97.
- [16] Zhou H, Wang H, Yu G, et al. Synergistic inhibitory effects of an engineered antibodylike molecule ATFFc and trastuzumab on tumor growth and invasion in a human breast cancer xenograft mouse model [J]. Oncol Lett, 2017, 14(5): 5189-5196.
- [17] Gao S, Ge A, Xu S, et al. PSAT1 is regulated by ATF4 and enhances cell proliferation via the GSK3 β / β -catenin/cyclin D1 signaling pathway in ER-negative breast cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 179.
- [18] Wu F, Huang W, Chen K, et al. Negative progesterone receptor status is an adverse prognostic factor for luminal B breast cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2017, 10(2): 901-911.
- [19] Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(11): 674-690.
- [20] Singh SK, Singh S, Lillard Jr JW, et al. Drug delivery approaches for breast cancer [J]. Int J Nanomed, 2017, 12: 6205-6218.
- [21] Bareche Y, Venet D, Ignatiadis M, et al. Unravelling triple-negative breast cancer molecular heterogeneity using an integrative multiomic analysis [J]. Ann Oncol, 2018, 29(4): 895-902.

(收稿日期:2018-09-26;修回日期:2018-12-23)