

· 临床研究 ·

Ki-67 在乳腺癌新辅助化疗中的表达及与病理学相关性研究*

钦传辉, 黄平[△], 莫军扬, 庄亚强

(广西医科大学第五附属医院乳腺甲状腺外科, 广西柳州 545001)

摘要:目的 观察乳腺癌新辅助化疗(NAC)前后 Ki-67 的表达,探讨其与化疗疗效的关系。方法 45 例乳腺癌患者经空心针穿刺获取组织学证实,经 2~4 个周期采用表柔吡星加紫杉醇(ET 方案)或长春瑞滨加顺铂(NP 方案)新辅助化疗后进行病理学反应评价,并通过免疫组化 SP 法检测化疗前后 Ki-67 的表达变化情况。结果 新辅助化疗后病理组织学反应评价:病理完全缓解(pCR)为 6.67%(3/45),病理部分缓解(pPR)为 64.44%(29/45),pSD 为 28.89%(13/45),总有效率(pCR+pPR)为 71.11%。化疗前后 Ki-67 表达显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),NAC 后 Ki-67 阳性表达者病理学缓解有效率高于阴性表达者,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 ET 方案(或 NP 方案)新辅助化疗有较好的疗效,能显著抑制肿瘤细胞的增殖,Ki-67 下降患者显示较好的疗效,可作为预测新辅助化疗疗效的独立有效指标。

关键词:乳腺癌;新辅助化疗;Ki-67

中图分类号:R737.9;R730.53

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)05-0545-02

Expression of Ki-67 and its relation with pathological response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer*

QIN Chuan-hui, HUANG Ping[△], MO Jun-yang, et al.

(Department of Breast and Thyroid Surgery, Fifth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou, Guangxi 545001, China)

Abstract: Objective To observe the expressions of Ki-67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients, and to discuss the relation with chemotherapy. **Methods** Forty-five cases of breast cancer were diagnosed by core biopsies. The expressions of Ki-67 in cancer tissue were measured by immunohistochemistry before and after NAC with epirubicin and paclitaxel (EPI, PTX) or vinorelbine and cisplatin (NVB, DDP) regimen for 2-4 cycles, and the histopathologic response of surgical specimens after NAC was observed. **Results** After NAC, 3 patients (6.67%) achieved pathological complete response (pCR), 29 patients (64.44%) achieved pathological part response (pPR), and 13 cases (28.89%) achieved pathological stable disease (pSD). The total response rate (RR) was 71.11%. The Ki-67 positive expression rate was much lower, there was a statistic significance after NAC ($P<0.05$), and pathologic effective rate was much higher than that in Ki-67 negative expression patients ($P<0.05$). **Conclusion** NAC with ET (EPI, PTX) or NP (NVB, DDP) regimen is effective, it can inhibit the proliferation of cancer cells, and in the patients with the Ki-67 positive expression, NAC has better effect, it could be an independent prognostic index for its response to NAC in breast cancer.

Key words: breast cancer; neo-adjuvant chemotherapy; Ki-67

新辅助化疗(neo-adjuvant chemotherapy, NAC)作为乳腺癌的治疗策略现已广泛用于临床,术前化疗不但有利于消除全身微小转移灶,其在对局部肿瘤的缩小、降期、保乳率的提高等方面亦显示出明显的优势,而这些关键取决于肿瘤对化疗的敏感程度。近年来乳腺癌生物学因子在 NAC 疗效预测方面的价值已得到越来越多的重视并成为当前热点,但目前为止还没有一种特异性和敏感性都满意的基因表达及相关的肿瘤生物学指标^[1]。国内外研究表明,乳腺肿瘤病理缓解率是 NAC 后长期无复发和总生存的最重要、也是最好的预测因素^[2]。本研究通过对该院乳腺癌患者化疗前后 Ki-67 生物学指标与病理学缓解率进行比较分析,评价其对 NAC 疗效的预测价值。

1 临床资料

1.1 一般资料 45 例均取自本院乳腺外科 2005 年 9 月至 2009 年 1 月住院行 NAC 的乳腺癌患者,使用 NAC 前均以空心针穿刺或首次局部手术确诊且未经治疗的原发乳腺癌标本和 NAC 后的根治术标本,均为女性。参考 2003 年国际抗癌联盟 TNM 分期法,其中 I 期 4 例,II 期 21 例,III 期 17 例,IV 期 3

例。年龄 26~74 岁,平均 48 岁。NAC 采用 ET 方案表柔吡星(EPI)70~90 mg/m²,第 1 天;紫杉醇(PTX)135~175 mg/m²,第 1 天;3 周为一个化疗周期,1~2 个周期后为临床完全缓解(cCR)和临床部分缓解(cPR)继续完成预定化疗周期化疗,临床无进展(cSD)者改换 NP 方案顺铂(DDP)30~40 mg/m²第 1~4 天;长春瑞滨(盖诺)25~30 mg/m²,第 1、8 天静脉滴注;全程为 6 个周期(含术前化疗)。经 2~4 个周期化疗后行保乳术 3 例,余行乳腺癌改良根治术,保乳率为 6.67%。

1.2 标本检测方法及结果判定

1.2.1 试剂与方法 试剂:鼠抗人 Ki-67 单克隆抗体与 S-P 试剂盒均购自福州迈新生物技术开发公司。方法:免疫组化染色采用 SP 法,DAB 显色。石蜡切片脱蜡水化后,微波抗原修复,过氧化酶阻断剂灭活内源性过氧化物酶活性,羊血清工作液封闭,滴加一抗 4℃ 过夜,滴加生物素标记的二抗,滴加链亲和素一过氧化物酶溶液。DAB 显色,苏木精复染。用已知阳性组织切片为阳性对照,用 PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.2.2 结果判定 显微镜下观察细胞核见棕黄色颗粒为 Ki-

* 基金项目:广西卫生厅科技攻关资助项目(Z2007294)。△ 通讯作者。

67 阳性细胞。阳性病例判断:每张切片随机观察 5 个高倍视野,每个视野计数 100 个肿瘤细胞。阴性(-):无棕黄色染色或染色阳性细胞数小于 10%;轻度阳性(+):阳性细胞数 10%~25%;中等阳性(++):阳性细胞数 25%~50%;强阳性(+++):阳性细胞数大于或等于 50%。以阳性细胞数大于或等于 10%为阳性病例。

1.3 化疗疗效评估 目前肿瘤、淋巴结及结外软组织化疗反应的病理判定国内及国际上尚无明确的统一标准,本研究综合国际研究中常采用的 chevallier 分级、Hisher 等分级^[3]及中华人民共和国卫生部主编的《乳腺癌诊治规范》中对化疗后的病理学特征进行的描述和分级,将病理缓解率分为 3 度。(1)化疗反应 I 度(病理无变化 pSD):轻度组织反应,化疗有效但不敏感,反应区域不足切片的 1/3,浸润癌成分较多,可见较多的残存活的癌细胞,淋巴结转移率高;(2)化疗反应 II 度(病理部分缓解 pPR):中度组织反应,化疗显效为中度敏感,化疗反应约为切片的 1/2,可以见到浸润癌成分,有淋巴结转移;(3)化疗反应 III 度(病理完全缓解 pCR):重度组织反应,化疗特效,患者对化疗非常敏感,组织切片中可见到导管内癌的成分,见不到浸润成分淋巴结转移率极低。总有效率(OR) = pCR + pPR。

1.4 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计软件进行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NAC 疗效观察 45 例乳腺癌患者,病理组织学反应评价:pCR 为 6.67% (3/45),pPR 为 64.44% (29/45),pSD 为 28.89% (13/45),无疾病进展患者。保乳术 3 例,保乳率为 6.67%。

2.2 NAC 对 Ki-67 的影响 NAC 前 Ki-67 平均阳性表达率为 80.00% (36/45),化疗后降低到 44.44% (20/45),与化疗前相比,Ki-67 的阳性表达率显著降低,差异有统计学意义 ($P = 0.001$)。

2.3 Ki-67 的表达与病理学反应的关系 NAC 后 pCR+pPR 者达 32 例(71.11%),其中化疗前 Ki-67 阳性表达的 NAC 后 II 度+III 度病理学反应占 90.63% (29/32),而 Ki-67 阴性表达的 II 度+III 度的化疗反应的病理学反应仅占 9.38% (3/32),两者比较差异有统计学意义 ($P = 0.017$),说明 Ki-67 阳性表达的乳腺癌患者对化疗疗效优于阴性表达的患者。

3 讨论

目前通常用临床疗效来评价各种指标在 NAC 中的预测价值,但临床反应率作为一个预后指标分辨率不高,因为大多数患者均有效,仅少部分无效者生存率差。在 NSABP-B18 研究中,仅 37% 的临床完全缓解病例为 pCR,而 33% 的 pCR 为临床部分缓解,一致性较差,其临床评价常难以准确表达病灶的真实情况。二者之间的相关性是有限的,甚至临床缓解预测预后似乎并没有作用^[4]。并有学者研究发现,肿瘤病理学反应被认为是比临床反应更有力的预后因子^[5]。但仍有部分乳腺癌患者对该方案不甚敏感,而乳腺癌 Ki-67 的高表达提示肿瘤的高侵袭性,并与预后不良有关,且与 NAC 疗效存在相关性,对其研究有重要意义。

目前应用最多的 Ki-67 是一种核抗原,在细胞周期的 G_1 , S , G_2 , M 期细胞核表达,能很好地反映肿瘤增生活性,是检测肿瘤细胞增殖活性最可靠的指标之一^[6]。国外一些研究通过 Ki-67 来评价肿瘤细胞增殖分数 PF,从而判断细胞增殖在

NAC 缓解及生存上的影响。王少华等^[7]报道 156 例 LABC 的多中心随机试验,比较 EC 方案 NAC 前后 ER、HER-2、p53、Ki-67 等指标与预后的相关性,发现 Ki-67 是临床反应最好的指标,Ki-67 表达下降与肿瘤缓解相关,Ki-67 表达下降者生存率高。本研究结果显示:NAC 前 Ki-67 平均阳性表达率为 80.00% (36/45),化疗后降低到 45.45% (20/44),化疗前 Ki-67 表达高,反映肿瘤增殖越活跃,而化疗后其阳性表达率显著降低,前后变化差异有统计学意义 ($P = 0.001$),提示 NAC 能显著抑制肿瘤细胞的增殖以及肿瘤细胞对化疗药物的敏感。

本研究采用 ET 方案(或 NP 方案),NAC 病理学缓解有效率为 71.11%,上述实验得出的结论表明,Ki-67 表达情况与化疗后病理学对药物的反应密切相关,Ki-67 阳性患者其化疗 II 度+III 度病理反应的 90.63% 要高于阴性表达者的 9.38%,差异有统计学意义 ($P = 0.017$)。化疗后标本肿瘤实质病理学多表现呈退行性改变,细胞坏死多为片,间质纤维组织不同程度增生,有肉芽组织伸入癌巢内,退变的癌巢周围有多量的泡沫细胞、淋巴细胞及浆细胞浸润。本研究结果提示 Ki-67 阳性患者对化疗药物越敏感,瘤内活的癌细胞越少,病理组织反应越明显,其预后越好。有研究发现 Ki-67 阳性与阴性表达者 cPR 分别为 40% 和 20% ($P = 0.02$),高表达与 cPR 具有显著相关性,说明肿瘤细胞增殖活性高者对化疗更敏感^[7]。本研究结果与上述报道相似,基于这样的数据,提示 NAC 可能使原本预后较差的 Ki-67 阳性表达组患者更加受益。

综上所述,乳腺癌 NAC 方案的选择应以获得更高的 pCR 为目标,获得 pCR 的患者才能最终获得生存优势。本研究结果提示,Ki-67 可作为乳腺癌化疗敏感性的指标,预测 NAC 的病理学缓解率,为患者个体化治疗提供依据及为判断预后有重要的意义。

参考文献:

- [1] 周鑫,孙治君. 乳腺癌中基因表达对化疗疗效的预测[J]. 重庆医学,2005,34(3):453.
- [2] Moreno A, Escobedo A, Benito E, et al. Pathologic changes related to CMF primary chemotherapy in breast cancer: pathological evaluation of response predicts clinical outcome[J]. Breast Cancer Res Treat, 2002, 75(2): 119.
- [3] Fisher ER, Wang J, Bryant J, et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18[J]. Cancer, 2002, 95(4): 681.
- [4] Jay R · Harris. 乳腺病学[M]. 王永胜,于金明,叶林译. 济南:山东科学技术出版社,2006:849.
- [5] There D, Ceccarelli C, Migaldi M, et al. Cell proliferation in breast cancer is a major determinant of clinical outcome in node-positive but not in node-negative patients[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2006, 14(3): 314.
- [6] 黄平,莫军扬,任占平. 乳腺癌组织中 MCM5 和 Ki-67 的表达及临床意义[J]. 中国实用外科杂志, 2009, 29(3): 164.
- [7] 王少华,于泽平,李宁,等. 乳腺癌新辅助化疗的现状和展望[J]. 医学研究生学报, 2008, 21(9): 986.