

· 临床研究 ·

Ki67、Her-2 在 Luminal 型乳腺癌中表达的相关性研究*

沈三弟¹, 陈卓荣¹, 肖高芳², 黄 湛¹

(广东省粤北人民医院:1 头颈乳腺外科;2. 病理科, 广东韶关 512026)

摘要:目的 探讨 Ki67 与 Her-2 在 Luminal 型乳腺癌组织中的表达的相关性及与病理分级之间的关系。方法 采用免疫组织化学法(IHC)检测 221 例甲醛固定的乳腺癌组织标本中 Ki67 和 Her-2 的表达强度以及组织病理学分级,用 Spearman 秩相关分析 Ki67、Her-2 的表达强度以及组织病理学分级的相关性。结果 Ki67 与 Her-2 的表达强度呈中度正相关($r=0.605, P<0.01$), Her-2 的表达强度与组织病理学分级呈中度正相关($r=0.455, P<0.01$), Ki67 的表达强度与病理分级呈正相关($r=0.489, P<0.01$)。结论 在 Luminal 型乳腺癌组织中, Ki67、Her-2 的表达强度、组织病理学分级之间呈正相关, 用 IHC 检测 Ki67 的表达及病理分级对 Her-2 阳性判断具有参考价值。

关键词:乳腺癌; Ki67; Her-2; 病理分级; 相关性

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.16.008

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)16-1820-02

Correlation of Her-2 and Ki67 expression in the luminal breast cancer*

Shen Sandi¹, Chen Zuorong¹, Xiao Gaofang², Huang Zhan¹

(1. Department of Head, Neck and Breast Surgery; 2. Department of Pathology, Yuebei People's Hospital, Shaoguan, Guangdong 512026, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation among Ki67, Her-2 expression intensity and the pathological grade in the Luminal breast cancer tissue. **Methods** The Ki67, Her-2 expression intensity and histopathological grade were detected by immunohistochemistry(IHC) in 221 cases of formalin-fixed breast cancer tissue specimens. The correlation of Ki67, Her-2 expression intensity, and histopathologic grade were analyzed by the Spearman rank correlation. **Results** The expression intensity of Ki67 was moderate positive correlative with that of Her-2($r=0.605, P<0.01$), the expression intensity of Her-2 showed a moderate positive correlative with histopathologic grade($r=0.455, P<0.01$). The expression intensity of Ki67 was positively correlative with the pathological grade($r=0.489, P<0.01$). **Conclusion** The expression intensity of the Ki67, Her-2 and histopathological grade are positively correlate in the Luminal breast cancer tissue. The judgment of Her-2 positive can refer to the Ki67 expression and pathological grade detected with IHC.

Key words: breast neoplasms; Ki67; Her-2; pathological grade; correlation

Luminal 型乳腺癌根据 Her-2 及 Ki67 的表达强度不同分为 Luminal A 型(Her-2 阴性及 Ki67 低表达)及 Luminal B 型(Her-2 阳性或 Ki67 高表达)。由于有时 Her-2 表达状态的判断难度大、费用高,故本研究探讨 Luminal 型乳腺癌组织中 Ki67、Her-2 的表达强度与组织病理学分级之间的相关性,希望能通过 Ki67 表达强度及病理分级来推断 Her-2 的表达状态,从而判断预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本科 2009 年 1 月至 2011 年 12 月收治的 Luminal 型乳腺癌 221 例标本。患者术前均未接受化疗、放疗等治疗,均经组织病理学检查确诊。

1.2 免疫组织化学染色 Ki67 的 MIB-1 抗体及工作液均购自福州迈新生物技术开发有限公司。组织标本以 10% 甲醛固定 24 h,常规石蜡包埋,制作 4 μm 厚切片。用已知阳性标本作阳性对照,以 PBS 代替一抗作阴性对照。

1.3 判断标准 Ki67 阳性细胞为核着色,取任意 5 个高倍镜视野中阳性细胞所占细胞总数比例的平均值为 Ki67 阳性率,阳性率小于 14% 为弱阳性(+),14%~30% 为阳性(++),大于 30% 为强阳性(+++)。Her-2 阳性细胞为膜着色,阳性细胞数小于或等于 10%,或阳性细胞数大于 10% 但其中着色弱且不连续为弱阳性(+),着色中等部分不连续为阳性(++),

着色强且连续为强阳性(+++)。病理分级采用 Nottingham 联合组织病理学分级标准:根据恶性程度从低至高分分为 G1、G2、G3。

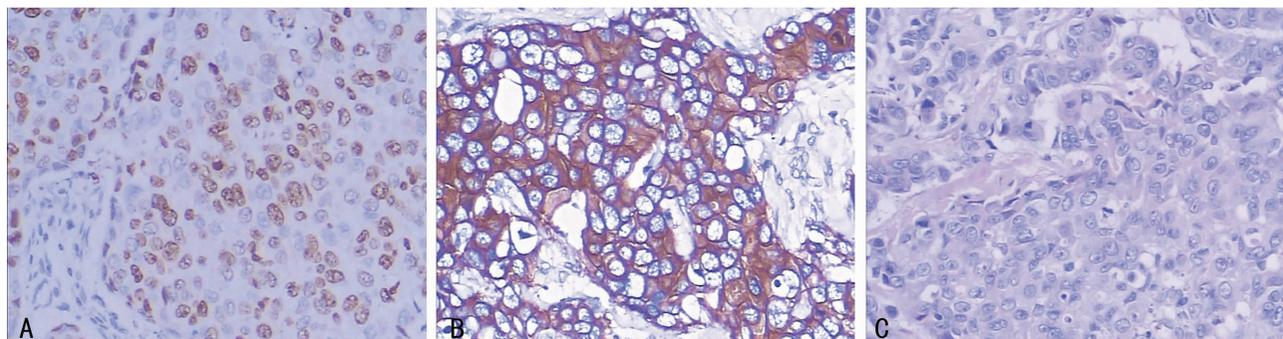
1.4 统计学处理 应用 SPSS13.0 软件进行统计学数据处理。采用 Spearman 秩相关方法分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Ki67 与 Her-2 在乳腺癌组织中表达强度的相关性 在 Luminal 型乳腺癌组织中, Ki67 与 Her-2 在浸润性导管癌 G3 组织中的表达见图 1。Ki67 与 Her-2 的表达呈中度正相关($r=0.605, P<0.01$),见表 1。

表 1 Luminal 型乳腺癌组织中 Ki67 与 Her-2 表达的相关性(n)

Her-2	Ki67			合计
	+	++	+++	
+	68	15	4	87
++	6	75	16	97
+++	7	14	16	37
合计	81	104	36	221



A:Ki67(50%,+,×200);B:Her-2(+++,×200);C:浸润性导管癌 G3(HE,×200)。

图 1 Ki67 与 Her-2 在浸润性导管癌 G3 组织中的影像学表现

2.2 Ki67、Her-2 在乳腺癌组织中表达强度与病理分级的相关性 在 Luminal 型乳腺癌组织中, Ki67 的表达强度与病理分级呈中度正相关($r=0.489, P<0.01$); Her-2 的表达强度与病理分级呈中度正相关($r=0.455, P<0.01$), 见表 2。

表 2 Luminal 型乳腺癌组织中 Ki67、Her-2 表达强度与病理分级的相关性(n)

分级	Ki67			Her-2 型			合计
	+	++	+++	+	++	+++	
I	62	7	10	60	12	7	79
II	10	77	11	16	67	15	98
III	9	20	15	11	18	15	44
合计	81	104	36	87	97	37	221

3 讨 论

乳腺癌是一类高度异质性的恶性肿瘤, 无论在组织形态、免疫表型、生物学行为还是治疗反应上都存在着极大的差异。2001 年 Sorlie 等^[1]通过 cDNA 微阵列技术将乳腺癌分为 5 个亚型: Luminal A、Luminal B、Her-2 型、基底细胞样型和正常乳腺样型, 其治疗方法和预后明显不同。临床上更为简便实用的分类方法是利用 IHC 检测 ER、PR 和 Her-2 这 3 种常用的标记物, 将乳腺癌分为 3 种类型: Luminal 型, 为激素受体表达肿瘤, 预后良好; Her-2 型, 激素受体阴性, 但 Her-2 基因过表达; 基底细胞样型, 缺少激素受体和 Her-2 表达, 即 TN 型, 预后较差^[2-4]。2011 年 Gallen 专家共识根据 Ki67 和 Her-2 的表达强度将 Luminal 型分为 Luminal A [ER/PR(+), Her2(-), Ki67<14%], Luminal B [ER/PR(+), Her2(-), Ki67>30%] 或 [ER/PR(+), Her2(+)], 突出了 Ki67 在 Luminal 乳腺癌组织中表达的重要性^[5]。

Ki67 是与细胞增殖相关的核抗原, 位于细胞核内。其表达随细胞周期的变化而变化。MacCallum 等^[6]的研究结果认为 Ki67 是细胞分裂中核糖体合成的关键因子, 对细胞增殖必不可少。故 Ki67 是目前应用最广泛的增殖细胞标志之一。Jalava 等^[7]根据 Ki67 表达强度判断乳腺癌的增殖活性: ≤15% 为低度, 16%~30% 为中度, >30% 为高度, 然后通过增殖活性高低来指导治疗方案。本研究结合 2009 年及 2011 年的 Gallen 专家共识将 Ki67 表达强度分为 3 个等级: 阳性率 <14% 为弱阳性(+), 14%~30% 为阳性(++), >30% 为强阳性(+++)。增殖活性愈高, 预后愈差^[8-9], 对化疗反应愈敏感^[10]。本研究表明, Ki67 在 Luminal 乳腺癌组织中表达与病理分级呈中度正相关。

原癌基因 Her-2 属于生长因子受体, 该基因的表达产物具有酪氨酸激酶活性, 通过细胞间的信号转导, 调节细胞的生长、

生存、分化和增殖。正常情况下处于非激活状态, 当受到体内某些因素影响被激活时具有转化活性, 可促进肿瘤细胞发生恶性转化。Her-2 基因扩增引起 Her-2 受体蛋白过度表达, 且随着阳性表达率的增加, 病理分级也增高^[11]。本研究表明, Her-2 在 Luminal 乳腺癌组织中表达与病理分级呈中度正相关。

在乳腺癌组织中, 朱学强等^[12]报道 Her-2 与 Ki67 的表达呈正相关。本研究表明, 在 Luminal 乳腺癌组织中 Ki67 的表达与 Her-2 的表达呈中度正相关。

在临床工作中, 通常采用 IHC 方法检测乳腺癌组织中的 Her-2 与 Ki67 的表达强度, 对于 Her-2(+++)这种情况建议行原位杂交技术 (in situ hybridization, ISH) 检测 (FISH 或 CISH), 如果 ISH 检测结果示 Her-2(-), 则预后较好; 如果 Her-2(+), 则可确定 Her-2 存在过表达, 预后较差, 需加强化疗及生物靶向治疗^[13]。然而, 很少医疗单位能够开展 ISH 这个项目的检测。因此, 对于 Luminal 型乳腺癌, 在 IHC 检测 Her-2(+++)而又没有条件行 ISH 检测的情况下可以参考组织病理分级及 Ki67 表达强度来推测 Her-2 是阴性还是阳性, 从而指导治疗方案。

参考文献:

[1] Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(9):1086-1087.
 [2] Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(8):2329-2334.
 [3] Banerjee S, Reis-Filho JS, Ashley S, et al. Basal-like breast carcinomas: clinical outcome and response to chemotherapy [J]. J Clin Pathol, 2006, 59(7):729-735.
 [4] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer [J]. Cancer, 2007, 109(1):25-32.
 [5] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 [J]. Annals of Oncology, 2011(22):1736-1747.
 [6] MacCallum D, Pa H. The location of pKi67 in the outer dense fibrillary compartment of the nucleolus points to a role in ribosome biogenesis during the cell division cycle [J]. J Pathol, 2000, 190(5):537-544. (下转第 1823 页)

3 讨 论

慢性荨麻疹是以一种皮肤黏膜的小血管扩张及渗透性增加出现的一种局限性水肿反应,是一种血管反应性疾病。表现为时隐时现的瘙痒性风团,病程长,易反复发作,患者多表现为剧烈瘙痒,严重影响患者的生活质量^[4-5]。90%病例为特征性发病,发病机制可能是免疫性和非免疫性的。现代医学认为荨麻疹患者存在 T 细胞免疫功能紊乱现象,与免疫相关的荨麻疹主要是由 I 型变态反应引起,少数是由 II、III 型变态反应引起。有学者认为荨麻疹的发病除与肥大细胞脱颗粒释放组胺外,还与 IgE 及其受体自身抗体引发的自身免疫反应、炎症递质白三烯释放导致的后续炎症反应、Th₁/Th₂ 细胞亚群平衡有关^[6-10],皮肤黏膜同时存在 H₁、H₂ 受体,因此,在治疗慢性荨麻疹时可以联合应用 H₁、H₂ 受体拮抗剂^[11]。激素治疗荨麻疹具有抗炎、抗过敏、止痒的作用,但是长期应用可引起全身不良反应,因此,对于慢性荨麻疹患者不主张应用激素治疗。在本组资料中,两组患者均应用复方甘草酸苷治疗,其实以甘草中的活性物质甘草酸铵为主要成分的复方制剂,可降低荨麻疹发病过程中的体液免疫 IgE 水平,促进 INF- γ 的释放,增强 Th₁,抑制 Th₂ 细胞活性,达到预防荨麻疹的目的^[12-14]。西替利嗪是第二代抗组胺药,起效快,作用时间长,能阻断 H₁ 受体,直接对抗组胺作用并降低变态反应部位组胺浓度,同时抑制变态反应发作时的嗜酸性粒细胞趋化与活化,具有双重抗变态反应作用^[15]。盐酸左西替利嗪属于第一代抗组胺药,是盐酸西替利嗪 R-异构体,是高效的外周 H₁ 受体拮抗剂,有较好的抗组胺、抗炎作用。两种药物治疗荨麻疹均有良好的疗效。但是有报道西替利嗪引起患者出现口干、头晕、嗜睡等不良反应较多,限制其在临床推广。采用盐酸左西替利嗪能够减少或避免上述不良反应有效治疗慢性荨麻疹,疗效较好。

参考文献:

- [1] 沈辉,刘海琴.左西替利嗪治疗慢性荨麻疹疗效观察[J].临床皮肤科杂志,2006,35(5):330-331.
- [2] Ferrer M,Kaplan AP. Progress and challenges in the understanding of chronic urticaria[J]. Allergy Asthma Clin Immunol,2007,3(1):31-35.
- [3] 王侠生.皮肤科用药及其药理[M].上海:复旦大学出版社,2006:490-498.

- [4] 吴志华.临床皮肤性病学[M].北京:人民军医出版社,2011:147-153.
- [5] 赵辨.临床皮肤病学[M].3版.南京:江苏科学技术出版社,2001:613-618.
- [6] 中华医学会儿科学分会免疫组.婴儿过敏性疾病预防、诊断和治疗专家共识[J].中华儿科杂志,2009,47(1):57-59.
- [7] 文昭明.变态反应疾病的诊断[M].北京:中国医药科技出版社,1997:62-78.
- [8] 商涛,李雅莉.慢性荨麻疹 1260 例变应原检测分析[J].中国皮肤性病学杂志,2000,14(5):319-321.
- [9] 柳根柱,卢鲜.184 例慢性荨麻疹的变应原检测报告[J].中国麻风皮肤病杂志,2004,20(2):185-187.
- [10] 刘艳,蒋鹏,李金兰,等.286 例慢性荨麻疹患者变应原检测结果分析[J].中国麻风皮肤病杂志,2007,12(12):1115-1116.
- [11] Clough GF,Boutsiouki P,Church MK. Comparison of the effects of levocetirizine and loratadine on histamine induced wheal, flare, and itc skin[J]. Allergy,2009,56(10):985-988.
- [12] Ohtsuki K, Abe Y, Shimoyama Y, et al. Separation of Phospholipase A2 in Hahu snake venom by glycyrrhizin (GL) affinity column chromatography and identification of a GL-sensitive enzyme[J]. Biopharm Bull,1998,21(4):574-578.
- [13] Kroes BH,Beukelman CJ,Vandenberg AJJ, et al. Inhibition of human complement by β -glycyrrhetic acid[J]. Immunology,1997,90(1):115-117.
- [14] 郭红卫,王京滨,汤洪伟,等.复方甘草酸苷注射液治疗对慢性特发性荨麻疹外周血 T 细胞细胞因子水平的影响[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2006,5(4):214-216.
- [15] 靳培英.皮肤病药物治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2004:185-189.

(收稿日期:2012-12-28 修回日期:2013-01-12)

(上接第 1821 页)

- [7] Jalave P,Kuopio T,Juntti-Patine L, et al. Ki67 immunohistochemistry: a valuable marker in prognostication but with a risk of misclassification; proliferation subgroups formed based on Ki67 immunoreactivity and standardized mitotic index[J]. Histopathology,2006,48(6):674-682.
- [8] Williams Daron J,Cynthia C,Mary D, et al. Proliferation (Ki-67 and Phosphohistone H3) and oncotype DX recurrence score in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology,2011,19(4):431-436.
- [9] Singhai R,Patil VW,Patil AV. Status of HER-2/neu receptors and Ki67 in breast cancer of Indian women[J]. Int J App Basic Med Res,2011,15(1):15-19.
- [10] Li X,Liu M,Zhang Y, et al. ER, PgR, HER-2, Ki-67, topoisomerase II α , and nm23-H1 proteins expression as pre-

dictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer[J]. Medical Oncology,2011,28(1):48-54.

- [11] 梁芳,赵新. Ki67、Her-2 在原发性乳腺癌中的表达及预后的相关性[J]. 中国社区医师:医学专业,2010,12(2):162-163.
- [12] 朱学强,任刚,胡洪林. 乳腺癌组织中 VEGF、Her-2、p53 及 Ki67 的表达与临床意义[J]. 西部医学,2009,21(3):427-429.
- [13] Anderson H, Hills M, Zabaglo L, et al. Relationship between estrogen receptor, progesterone receptor, Her-2 and Ki67 expression and efficacy of aromatase inhibitors in advanced breast cancer[J]. Annals of Oncology,2011,22(15):1770-1776.

(收稿日期:2012-12-28 修回日期:2013-01-22)