



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.027
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3901.shtml

· 简要论著 ·

Ki-67 及 Topo II 在三阴乳腺癌中的表达及意义

王晓文, 杨亮, 朱丽萍, 倪多, 艾司克尔·阿尤甫

(新疆医科大学附属肿瘤医院 乳腺外科, 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要

目的: 探讨核抗原 Ki-67 及拓扑异构酶 Topo II 在三阴乳腺癌中的表达及临床意义。

方法: 选择 2010 年 1 月—2011 年 12 月收治的三阴乳腺癌 93 例, 采用 SABC 免疫组化的方法检测乳腺癌组织中的 Ki-67、Topo II 的表达情况, 分析 Ki-67 及 Topo II 与三阴乳腺癌临床病理特征之间的关系, 选择 90 例乳腺增生组患者作为对照组。

结果: 三阴乳腺癌组织中 Ki-67、TopoII 阳性表达率分别为 61.3% (57/93)、57.0% (53/93), 乳腺增生组为 13.3% (12/90)、12.2% (11/90), 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); Ki-67、TopoII 与淋巴结转移有关 (均 $P < 0.05$), Ki-67 与肿瘤临床分期有关 ($P < 0.05$), Ki-67、Topo II 表达和患者的肿瘤大小和年龄无关 (均 $P > 0.05$)。

结论: 检测三阴乳腺癌组织中 Ki-67, Topo II 的表达可作为判断三阴乳腺癌患者预后及指导化疗的有效指标。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(5):692-694]

关键词

乳腺肿瘤 / 病理学; Ki-67 抗原; DNA 拓扑异构酶类, II 型

中图分类号: R737.9

三阴乳腺癌是一种具有较强临床侵袭性表现的乳腺癌, 三阴乳腺癌是指雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR) 以及人表皮生长因子受体 (HER-2) 均阴性的一种特殊类型乳腺癌, 约占乳腺癌的 15%^[1-2]。目前尚缺少有效的靶向治疗药物。因此对三阴乳腺癌的分子生物学特征进行研究作为判断肿瘤预后, 制定临床化疗方案, 以及寻找靶向治疗的方法有着极其重要的临床指导意义^[3]。笔者选择 2010 年 1 月—2012 年 12 月在我院治疗的三阴乳腺癌 93 例资料, 采用链霉亲和素-生物素-过氧化物酶复合物技术 (streptavidin-biotin-peroxidase complex method, SABC) 检测该 93 例三阴乳腺癌组织中的细胞增殖核抗原 (Ki-67) 蛋白、DNA 拓扑异构酶 (Topo II) 的表达情况, 探讨其与 Ki-67、Topo II 蛋白表达水平和临床病理指标的关系, 为临床治疗和判断预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2010 年 1 月—2011 年 12 月在我院治疗的 93 例并经病理证实的女性三阴乳腺癌患者。年龄 34~82 岁, 中位年龄 46 岁。其中肿瘤 >5 cm 者 29 例, >2~5 cm 者 36 例, ≤ 2 cm 者 28 例。病理组织学类型: 浸润性导管癌 56 例, 浸润性小叶癌 23 例, 非浸润性癌 14 例。淋巴结转移阴性组 38 例, 淋巴结转移阳性组 55 例。TNM 分期: I 期乳腺癌 8 例, II 期乳腺癌 35 例, III 期乳腺癌 41 例, IV 期乳腺癌 9 例。所有患者术前均未接受过放疗、手术、化疗等任何处理。所有患者均进行常规盆腹腔 B 超、胸片检查, 且明确其分期并排除其它肿瘤可能。所采集的三阴乳腺癌组织标本用 10% 福尔马林液固定, 石蜡包埋。另选择 90 例乳腺增生患者作对照。

1.2 方法

采用 SABC 免疫组化法。首先组织切片用 EDTA 修复液抗原, 缓冲液切片 PBS 冲洗。于标本上滴加正常山羊血清封闭液, 室温 20 min。滴加一抗 (Topo II、Ki-67), 4 °C 放置 24 h。PBS

收稿日期: 2013-02-15; 修订日期: 2013-10-22。

作者简介: 王晓文, 新疆医科大学附属肿瘤医院主治医师, 主要从事乳腺肿瘤方面的研究。

通信作者: 艾司克尔·阿尤甫, Email: aisier_xj@163.com

缓冲液冲洗。生物素化二抗(羊抗兔 IgG)滴加切片。PBS 缓冲液冲洗。切片上滴加 SABC, PBS 缓冲液冲洗, DAB 显色, 蒸馏水冲洗。用苏木素复染、盐酸酒精分化。酒精脱水、用二甲苯透明、树胶封片。用正常 PBS 代替一抗作为阴性对照, 实验人员按试剂盒说明进行严格操作, 所有试剂购自武汉博士德有限公司。

1.3 结果评定标准

所有标本切片染色后由研究者和病理科医生通过双盲法进行读片, 如有不同意见经讨论后争取统一。光镜下观察整个切片, 每例切片随机选取 5 个高倍镜视野进行结果判定。免疫组化阳性染色为出现棕黄或棕褐色颗粒, 参照二级计分法: (1) 按阳性细胞数计数: 阳性细胞数 $\leq 5\%$ 计为 0 分, $6\% \sim 25\%$ 为 1 分, $26\% \sim 50\%$ 为 2 分, $51\% \sim 75\%$ 为 3 分, $>75\%$ 为 4 分; (2) 按染色深浅: 无阳性细胞计为 0 分, 黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分。将两者得分成积 ≥ 4 分为阳性表达, <4 分为阴性表达。

1.4 统计学处理

数据采用 SPSS 17.0 软件分析, 计数资料应用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Topo II、Ki-67 在乳腺癌中的表达

Ki-67、Topo II 定位于细胞核染成棕黄色。93 例乳腺癌组织中 Ki-67、Topo II 阳性表达率分别为 $61.3\% (57/93)$ 、 $57.0\% (53/93)$, 90 例乳腺增生组为 $13.3\% (12/90)$ 、 $12.2\% (11/90)$, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 1)。

表 1 Topo II、Ki-67 在乳腺癌中的表达 [n (%)]

组别	n	Topo II	Ki-67
乳腺增生组	90	12 (13.3)	11 (12.2)
乳腺癌组	93	57 (61.3)	53 (57.0)
χ^2		6.74	6.96
P		<0.05	<0.05

2.2 乳腺癌中 Ki-67、Topo II 的表达和临床病理指标的关系

乳腺癌中 Ki-67、Topo II 的表达与患者年龄、肿瘤大小、病理类型临床指标之间无关 (均 $P > 0.05$); Ki-67、Topo II 的表达与淋巴结的转

移有关 (均 $P < 0.05$); Topo II 的表达与 TNM 分期无关 ($P > 0.05$), Ki-67 的表达与临床分期有关 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 乳腺癌组织中 K-67、Topo II 的表达和临床病理特征的关系

因素	n	Ki-67		P	Topo II		P
		(+)	(-)		(+)	(-)	
年龄 (岁)							
≤ 50	50	28	22	>0.05	24	26	>0.05
> 50	43	29	14		26	17	
肿瘤大小 (cm)							
> 5	29	24	5	>0.05	21	8	>0.05
$> 2 \sim 5$	36	22	14		19	17	
≤ 2	28	17	11		19	9	
病理类型							
浸润性导管癌	56	33	23	>0.05	30	26	>0.05
非浸润性癌	14	6	8		5	5	
浸润性小叶癌	23	18	5		15	8	
淋巴结的转移							
有	55	41	14	<0.05	36	19	<0.05
无	38	16	22		12	26	
TNM 分期							
I	8	5	3	<0.05	6	2	>0.05
II	35	21	14		23	12	
III	41	32	9		24	17	
IV	9	7	2		5	4	

3 讨论

乳腺癌发病率的逐年增加, 故乳腺癌的预后为医务工作者所关注, 除传统判断乳腺癌预后的指标如临床分期、淋巴结转移等因素外, 目前已有多种肿瘤癌基因和抑癌基因用来判断肿瘤的转移与预后^[5-6]。

DNA 拓扑异构酶 (Topo) 存在于细胞核内, 能催化 DNA 链的断裂和结合, 从而改变 DNA 的拓扑形态, 主要分为 I、II 两型。Topo II 通常需要 ATP 的辅助。化疗药物主要通过增强该酶与 DNA 交联形成的酶-DNA 可分割复合物的稳定性, 使 DNA 断裂增加, 发挥抗肿瘤作用。任何原因导致该酶减少或活性下降, 都可使可分割复合物减少, 药物作用失去靶目标, 从而产生耐药。Topo II 与组织学类型有关, 与淋巴结状态、肿块大小、组织学分级等因素无关^[7]。

Ki-67 抗原是细胞增殖相关蛋白, 在增殖细胞核中表达, 是较理想的检测细胞增殖活性的指标。Ki-67 单克隆抗体表达 G₀ 后期、S 期和 G 期、M 期

细胞核抗原，而 G₀ 期的细胞核不被表达，被认为是较理想的检测细胞增殖活性的抗体，且由于 Ki-67 抗原半衰期短，胞脱离增殖周期后迅速降解，Ki-67 抗原明显优于增殖细胞核抗原（PCNA）^[8]，本资料显示 Ki-67 的表达与肿瘤大小、年龄无明显关系（ $P>0.05$ ），与肿瘤组织分级，淋巴结转移有关（ $P<0.05$ ）。说明 Ki-67 与乳腺癌的发生发展及预后密切相关^[9]。Topo II 是机体内重要的核酶，参与 DNA 的转录、翻译、复制及染色体分离等遗传过程，它有两种功能：一是可以作为增殖指数，表达于 S-G₂/M 期，Topo II 高表达使肿瘤细胞复制加快，提高肿瘤的恶性程度；二是作为抗癌药物的作用靶点指数，细胞内 Topo II 水平下降直接影响 Topo II 抑制剂的抗肿瘤活性，Topo II 含量和活性的降低可导致肿瘤细胞的耐药 Topo II 的表达水平对恶性肿瘤的肿瘤多药耐药（MDR）起重要作用，其作用发生在蛋白水平^[10]。本研究显示 Topo II 的表达与淋巴结的转移有关（ $P<0.05$ ），与乳腺癌年龄、肿瘤类型、肿瘤大小、临床分期等临床因素无明显关系（ $P>0.05$ ），提示了 Topo II 其作用影响可能只针对恶性肿瘤的 MDR，而和肿瘤的发生发展并无直接关系，不能依据一般临床病例资料判断肿瘤的 MDR 程度。因此检测 Topo II 的表达对指导临床化疗是需要的。

Topo II、Ki-67 蛋白是乳腺癌中常用的检测评估患者治疗及预后的免疫组化指标。应用免疫组化技术检测乳腺癌组织中多项生物指标简易可行。乳腺癌组织中 Ki-67 蛋白阳性表达可作为乳腺癌的临床评判预后指标，而 Topo II 在乳腺癌中的表达可作为指导乳腺癌化疗的重要参考指标。联合检测上述指标有助于临床医师更精确地分析三阴乳腺癌的转移和复发因素，为临床个体化治疗提供理论依据。

参考文献

- [1] Keam B, Im SA, Lee KH, et al. Ki-67 can be used for further classification of triple negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis[J]. Breast Cancer Res, 2011, 13(2):R22.
- [2] 陈萍, 刘新兰, 崔洁. GST- π 、TopoII、ER、PR 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 宁夏医学杂志, 2008, 30(1):13-15.
- [3] Rakha EA, Ellis IO. Triple-negative/basal-like breast cancer: review[J]. Pathology, 2009, 41(1):40-47.
- [4] Gumuskaya B, Alper M, Hucumenoglu S, et al. EGFR expression and gene copy number in triple-negative breast carcinoma[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2010, 203(2):222-229.
- [5] 何湘萍, 马祥君, 汪洁, 等. Ki-67 在早期乳腺癌诊治中的意义[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(1):168-171.
- [6] 袁中玉, 王树森, 高岩, 等. 305 例三阴乳腺癌患者的临床特征及预后因素分析[J]. 癌症, 2008, 27(6):561-565.
- [7] Rastelli F, Biancanelli S, Falzetta A, et al. Triple-negative breast cancer: current state of the art[J]. Tumori, 2010, 96(6):875-888.
- [8] 傅静, 刘裔莎, 步宏. 美国临床肿瘤学会 / 美国病理医师学院乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南简介[J]. 中华病理学杂志, 2010, 39(11):785-786.
- [9] 夏红强, 何建蓉. Ki-67、EGFR、HER-2 和 p53 在乳腺癌中的表达及其相关性[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(2):139-143.
- [10] 施为建, 王渝芝, 蒋凤莲, 等. 乳腺浸润性导管癌中多药耐药相关蛋白的表达情况[J]. 中国健康月刊, 2011, 30(8):15.

（本文编辑 宋涛）

本文引用格式：王晓文, 杨亮, 朱丽萍, 等. Ki-67 及 Topo II 在三阴乳腺癌中的表达及意义[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(5):692-694. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.027

Cite this article as: WANG XW, YANG L, ZHU LP, et al. Ki-67 and Topo II expression in triple negative breast cancer and their significance[J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(5):692-694. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.027