

[文章编号] 1000-2200(2005)01-0017-03

乳腺癌 Ki-67 抗原表达与腋淋巴结转移和组织学分级的关系

傅晓艳

[摘要] 目的: 探讨乳腺癌 Ki-67 抗原表达与腋淋巴结转移和组织学分级的关系。方法: 乳腺癌标本 108 例, 腋淋巴结转移者 48 例, 组织学分级 II 级 40 例, III 级 68 例。S-P 法免疫组化染色活检石蜡组织切片。结果: 乳腺癌腋淋巴结转移阳性患者其 Ki-67 过度表达率以及 c-erbB-2 阳性表达率均高于腋淋巴结转移阴性患者 ($P < 0.005$ 和 $P < 0.01$); 乳腺癌组织学分级 III 级患者其 Ki-67 过度表达率以及 c-erbB-2 阳性表达率高于组织学分级 II 级患者 ($P < 0.005$ 和 $P < 0.05$); Ki-67 过表达的乳腺癌其 c-erbB-2 阳性表达率显著高于 Ki-67 低表达者 ($P < 0.005$)。结论: Ki-67 过度表达是预后不良的指标之一。

[关键词] 乳腺癌; 肿瘤转移; 预后; 免疫组织化学; Ki-67 抗原

[中国图书资料分类法分类号] R 737.9 [文献标识码] A

Relationship between the axillary lymph nodes metastases, histological grading and the expression of Ki-67 antigen in breast carcinomas

FU Xiao-yan

(Department of Breast Surgery, Changzhou Cancer Hospital, Jiangsu 213001, China)

[Abstract] **Objective** To study the relationship between axillary lymph nodes metastases, histological grade and the expression of Ki-67 antigen in breast cancer. **Methods** Immunohistochemistry assay was used to study the expression of Ki-67 antigen in 108 patients with breast cancer. **Results** The overexpression rate of Ki-67 antigen and the positive rate of c-erbB-2 in the positive axillary lymph nodes metastases group were higher than those in the negative group ($P < 0.005$ and $P < 0.01$). The overexpression rate of Ki-67 antigen and the positive rate of c-erbB-2 in the histological grade III group were higher than those in the grade II group ($P < 0.005$ and $P < 0.05$). The positive rate of c-erbB-2 in the Ki-67 antigen overexpressed patients were significantly higher than that in the low expressed group ($P < 0.005$). **Conclusions** Overexpression of Ki-67 antigen may be one of the poor prognostic indexes for breast cancer.

[Key words] breast neoplasms; neoplasm metastasis; prognosis; immunohistochemistry; Ki-67 antigen

细胞增殖是肿瘤发生的基础, 对肿瘤细胞进行增殖活力的研究, 有助于了解肿瘤的生物学行为, 为肿瘤的诊断、治疗和预后提供有价值的指标。Ki-67 抗原为一种细胞核抗原, 仅在增殖细胞核中表达, 被认为是较理想的检测细胞增殖活性的指标。已有文献报道 Ki-67 抗原可以作为乳腺癌的预后指标之一^[1]。笔者对临床 T₁₋₂N_xM₀ 乳腺癌 Ki-67 抗原表达与腋窝淋巴结转移及组织学分级的关系进行分析, 现作报道。

1 材料与方法

1.1 标本收集 本组资料来自我院 1999~2002 年乳腺癌标本 108 例, 均经病理诊断证实。患者均为女性, 年龄 30~81 岁。均为浸润性导管癌; 平均每例检出腋淋巴结 25 个, 腋淋巴结转移者 48 例, 总转移率 44.4%。

1.2 方法 活检石蜡组织经切片、脱蜡、梯度乙醇

水洗后, 浸于 0.01 mol/L 柠檬酸缓冲液 (pH 6.0), 微波抗原修复 (高温至 100 °C, 中低火 30 min), 移置室温中自然冷却。Tris-HCL 缓冲液 (pH 7.5) 冲洗, 进行 S-P 法免疫组化染色 (S-P 试剂为福州迈新生物技术公司产品), 按试剂盒说明书操作。

1.3 结果判断 c-erbB-2 表达以细胞膜呈清晰的棕色着色为阳性, 按着色有无和强弱分为 -、+、++、+++。高倍视野下随意计数 1 000 个肿瘤细胞中 Ki-67 阳性的细胞, Ki-67 阳性标记位于细胞核内, 呈棕色颗粒, 胞浆阴性; Ki-67 表达按阳性细胞数分为 - (< 20%)、+ (20%~40%) (见图 1)、++ (41%~60%) (见图 2)、+++ (> 60%) (见图 3)。++~+++ 视为过表达。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验和秩和检验。

2 结果

乳腺癌腋淋巴结转移阳性患者 Ki-67 过表达率高于阴性者 ($P < 0.005$), 组织学分级 II 级患者 Ki-67 过表达率高于 II 级 ($P < 0.005$) (见表 1)。腋淋巴结转移阳性患者 c-erbB-2 阳性表达率高于阴性者 ($P < 0.01$), 组织学分级 III 级患者 c-erbB-2 阳性表

[收稿日期] 2004-04-20

[作者单位] 江苏省常州市肿瘤医院 乳腺科, 213001

[作者简介] 傅晓艳 (1973-), 女, 江西南昌人, 主治医师。

达率高于 II 级 ($P < 0.05$) (见表 2)。Ki-67 过表达的乳腺癌其 c-erbB-2 阳性表达率显著高于 Ki-67 低表达者 ($P < 0.005$) (见表 3)。

表 1 腋淋巴结转移和组织学分级与 Ki-67 表达的关系 (n)

观察项目	n	Ki-67 表达				过表达率 (%)	χ^2	P
		-	+	++	+++			
腋淋巴结转移								
阳性	48	4	8	18	18	75.0	28.82	<0.005
阴性	60	14	32	8	6	23.3		
合计	108	18	40	26	24	46.3		
组织学分级								
II 级	40	10	20	8	2	25.0	14.45	<0.005
III 级	68	8	20	18	22	58.8		
合计	108	18	40	26	24	46.3		

表 2 腋淋巴结转移和组织学分级与 c-erbB-2 表达关系 (n)

观察项目	n	c-erbB-2 表达				阳性表达率 (%)	u_c	P
		-	+	++	+++			
腋淋巴结转移								
阳性	48	22	7	7	12	54.2	2.72	<0.01
阴性	60	44	6	0	10	26.7		
合计	108	66	13	7	22	38.9		
组织学分级								
II 级	40	30	2	2	6	25.0	2.03	<0.05
III 级	68	36	11	5	16	47.1		
合计	108	66	13	7	22	38.9		

表 3 乳腺癌 Ki-67 过表达与 c-erbB-2 阳性表达的关系 (n)

Ki-67	n	c-erbB-2 表达		阳性表达率 (%)	χ^2	P
		阳性	阴性			
过表达	50	30	20	60.0	17.46	<0.005
低表达	58	12	46	20.7		
合计	108	42	66	38.9		

3 讨论

c-erbB-2 是一种原癌基因, 又称 HER-2/neu 基因, 位于 17 号染色体 q21 区带上, 与上皮生长因子受体基因 (EGFR) 有同源性, 编码具有酪氨酸酶活性的细胞跨膜糖蛋白, 参与受体信号的处理, 增强细胞有丝分裂, 参与调控细胞生长, 促进肿瘤增殖及分化。不同的人腺癌如胃癌等均可出现其产物过表达, 常提示恶性程度高, 预后差。众多学者认为 c-erbB-2 过表达预示患者生存率缩短, 近期复发率高, 是独立的预后判断指标。c-erbB-2 在乳腺癌中的表达意义基本明确, 并有相应的靶细胞治疗药物。本研究显示在腋淋巴结转移的患者中, c-erbB-2 阳

性表达率明显高于腋淋巴结阴性者, 组织学分级 III 级的乳腺癌 c-erbB-2 阳性表达率明显高于组织学分级 II 级者, c-erbB-2 阳性表达率有随腋淋巴结转移及组织学分级增加而增高的趋势 ($P < 0.005$)。

Ki-67 抗原是由分子量为 345 kDa 和 395 kDa 的两条多肽链组成的核蛋白, 基因定位于第 10 号染色体上, 是由 1 095 个碱基对的基因所编码, 其表达因细胞周期的不同而异, G_0 期无表达, G_1 中期到晚期出现, S 期和 G_2 期逐渐增加, M 期达高峰, M 期后迅速降解或丢失抗原决定簇。Ki-67 单克隆抗体标记 G_1 后期、S 期和 G_2 期、M 期细胞核抗原, 而 G_0 期、 G_1 早期的细胞核不被标记, 被认为是较理想的检测细胞增殖活性的抗体^[2], 且由于 Ki-67 抗原半衰期短, 细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)。

在过去的研究中证实, Ki-67 抗原表达可反映细胞的增殖情况^[3], Molino 等^[4] 亦报道乳腺癌中 Ki-67 抗原表达与腋淋巴结转移情况、ER 状态、PR 状态及组织学分级相关。Koda 等^[5] 发现乳腺癌中 T₂ 期肿瘤及组织学分级 III 级者 Ki-67 阳性表达率增高; Trihia 等^[6] 认为 Ki-67 过表达者总生存率和无病生存率低于低表达者。本组资料中, 组织学分级 II 级的乳腺癌 Ki-67 过表达率明显高于组织学分级 II 级者, 在腋淋巴结转移的患者中 Ki-67 过表达率明显高于腋淋巴结阴性者, 与国外报道基本一致, 可以提示 Ki-67 抗原表达有助于判断乳腺癌组织学恶性程度, 同时随着 Ki-67 表达强度增加, 淋巴结转移率亦增高。值得注意的是, 我院 108 例乳腺癌预后指标结果显示, Ki-67 过表达的乳腺癌其 c-erbB-2 阳性表达率 (60.0%) 显著高于 Ki-67 低表达者 (20.7%) ($P < 0.005$)。Ki-67 过表达是预后不良的指标。在其他指标相同的情况下, 对 Ki-67 过表达者宜加强术后综合治疗, 以提高生存率, 延长生存期。

乳腺癌生物学行为复杂, 有些较早期病例术后出现转移, 临床上大小相同的 T₁₋₂ 乳腺癌腋淋巴结转移情况不同。传统形态学指标如组织学形态、肿瘤分级、淋巴结转移等有时并不能完全反映肿瘤的生物学行为。同时, 目前辅助治疗对乳腺癌患者无复发的生存改善率为 30%, 即每 10 个中接受辅助治疗的患者中有 7 个不能从中获得任何好处, 反而受到药物毒副作用的危害, 因此更加有必要利用病理活检标本检测与临床治疗及预后相关的指标, 从而有助于选择最佳的辅助治疗, 提高患者生存质量。本实验研究就此问题提出了一个新思路。

(本文图 1~3 见封四)

膝前交叉韧带损伤 12 例的解剖学重建

刘 泉, 周建生, 潘功平

[摘要] 目的: 探讨关节镜下采用异体前交叉韧带(ACL)修复重建损伤的膝 ACL 的临床疗效。方法: 在关节镜的监视下采用经深低温冷冻保存的异体 ACL 移植解剖重建 ACL 治疗膝关节 ACL 断裂 12 例, 平均随访 14 个月, 术前 Lysholm 法评估平均 60.1 ± 5.8 。结果: 12 例患者膝关节功能恢复满意。术后膝关节功能按照 Lysholm 法评估达 90.8 ± 5.2 , 其中优良率达 80%。全组病例无关节粘连、切口感染或血管神经损伤等并发症。结论: 膝关节镜下采用异体 ACL 解剖学重建 ACL, 可同时达到解剖学重建和等长重建, 损伤小, 康复快, 疗效肯定, 是一种有效的 ACL 的重建材料。

[关键词] 扭伤和劳损; 韧带, 关节/解剖学和组织学; 前交叉韧带; 移植; 关节镜术

[中国图书资料分类法分类号] R 684.7; R 322.73 [文献标识码] A

Reconstruction of anterior cruciate ligament: A report of 12 cases

LIU Quan, ZHOU Jiang-sheng, PAN Gong-ping

(Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Anhui 233004, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the effect of anterior cruciate ligament(ACL) reconstruction with fresh-frozen ACL allograft. Methods: Twelve patients with a mean age of 24.7 years underwent the operation using allograft ACL. The average follow-up was 14 months Lysholm rating scale was used preoperatively and postoperatively. The mean preoperative Lysholm score was 60.1 ± 5.8 . Results: All the cases rehabilitated smoothly. The mean postoperative Lysholm score was 90.8 ± 5.2 , which was significantly higher than that before operation. According to Lysholm rating scale, 80% of the cases was classified as excellent or good. No joints adhesion, wound infection or injury of the blood vessel and nerves was found. Conclusions: Fresh-frozen ACL allograft is a good alternative for ACL reconstruction.

[Key words] sprains and strains; ligament, articular/ anatomy and histology; anterior cruciate ligament; transplantation; arthroscopy

随运动损伤的增多, 膝关节前交叉韧带(ACL)断裂的发生率逐渐增高^[1], 治疗不当将导致膝关节不稳而严重影响关节运动功能, 甚至造成残废。ACL 断裂的治疗以重建为主, 但以往采取的重建材料和 ACL 的组织结构和解剖结构相距甚远, 不能进行解剖学重建^[2], 加之重建韧带定位不够精确, 固定不够牢固, 直接影响术后康复和临床效果。随着微创外科和膝关节镜技术的发展, 目前国际上多在

关节镜下手术重建 ACL。笔者在 2001 年 9 月~2003 年 3 月, 采用关节镜下异体 ACL 解剖学重建 ACL 手术 12 例, 手术操作方便, 定位准确, 固定牢固, 术后膝关节功能恢复良好。近期随访疗效满意, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组男 9 例, 女 3 例; 年龄 21~60 岁。其中右侧 8 例, 左侧 3 例, 均为陈旧性损伤。单纯 ACL 损伤 9 例, 伴有半月板损伤 3 例, 伴有内侧副韧带损伤 1 例, 伴有关节软骨面损伤 2 例, 伴有后交叉韧带部分损伤 1 例。术中发现单纯 ACL 损伤 9 例, 在半月板损伤中, 内侧 2 例, 外侧 1 例。

[参 考 文 献]

- [1] 仲伟霞. 乳腺癌诊治中的病理学新进展[J]. 肿瘤防治杂志, 2001, 8(5): 66~71.
- [2] 徐 卫, 盛瑞兰, 郑肇翼, 等. 增殖相关抗原 Ki-67 与非霍奇金淋巴瘤组织学恶性程度及预后关系的研究[J]. 江苏医药, 2001, 27(4): 261~262.
- [3] Delahunt B, Bethwaite PB, Thornton A, et al. Proliferation of renal cell carcinoma assessed by fixation-resistant polyclonal Ki-67 antibody labeling[J]. *Cancer*, 1995, 75(11): 2714~2719.
- [4] Molino A, Pedersini R, Micciolo R, et al. Relationship between the

thymidine labeling and Ki-67 proliferative indices in 126 breast cancer patients[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2002, 10(4): 304~309.

- [5] Koda M, Jazabek K, Kanczugakoda L, et al. Comparative studies of Ki-67 expression between the primary tumor and breast cancer metastases to regional lymph nodes[J]. *Ginekol Pol*, 2003, 74(9): 754~760.
- [6] Trihia H, Murray S, Price K, et al. Ki-67 expression in breast carcinoma: Its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors—a surrogate marker[J]. *Cancer*, 2003, 97(5): 1321~1331.

[收稿日期] 2004-05-17

[基金项目] 安徽省卫生厅自然科学基金资助项目(2002A015)

[作者单位] 蚌埠医学院附属医院 骨科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 刘 泉(1966-), 男, 安徽临泉县人, 硕士, 副主任医师。

大鼠骨髓间充质干细胞的培养和鉴定(正文见第1页)

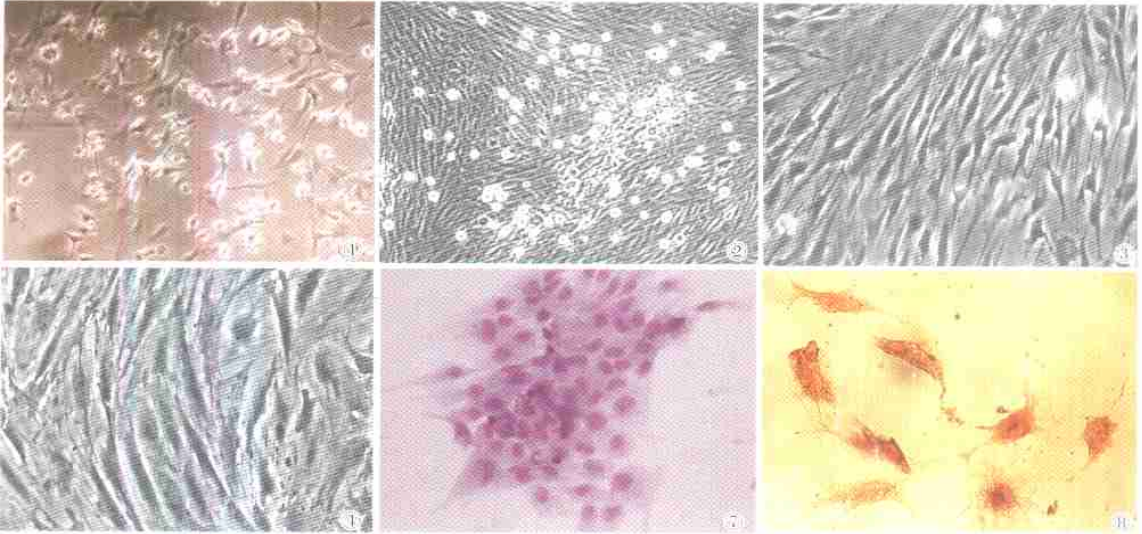


图1 5天后断壁的原代 MSCs ×100; 图2 原代接近融合的 MSCs ×100; 图3 第3代 MSCs ×200; 图4 第5代 MSCs ×200; 图5 MSCs 形成的克隆 ×200; 图6 MSCs Vimentin 表达阳性 ×200

乳腺癌 Ki-67 抗原表达与腋淋巴结转移和组织学分级的关系(正文见第17页)

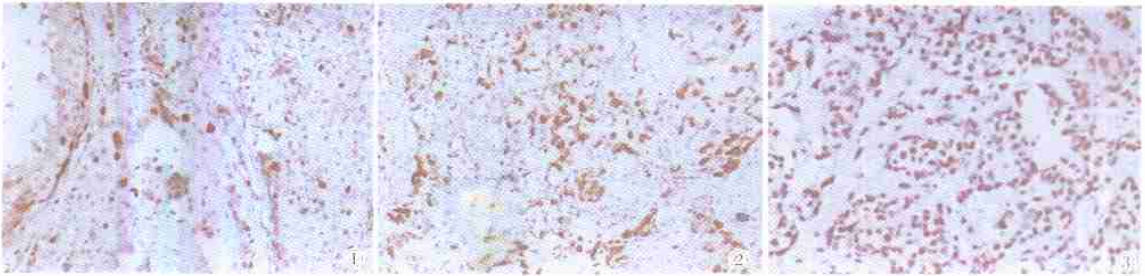


图1 乳腺癌 Ki-67(+); 图2 乳腺癌 Ki-67(++); 图3 乳腺癌 Ki-67(+++)

蚌埠医学院学报
双月刊(1976年3月创刊)

2005年第30卷第1期(总第133期)
2005年1月15日出版

Journal of Bengbu Medical College
Bimonthly (Founded in March 1976)

2005, Vol. 30, No. 1 (Sum 133)
January 15, 2005

主管单位:安徽省教育厅
主办单位:蚌埠医学院
主 编:祝 延
编 辑:蚌埠医学院学报编辑部
(安徽省蚌埠市治淮路 801 号 233003)
电话:(0552) 3066412-2061

电子信箱: bang @chinajournal.net.cn
印 刷:蚌埠市光大彩色制印有限公司
国内订阅:全国各地邮政局
国内总发行:蚌埠市邮政局
国外总发行:中国国际图书贸易总公司
(北京 399 信箱)

Responsible Institution The Education Department of Anhui Province
Sponsored by Bengbu Medical College
Editor in Chief ZH U Yan
Edited by The Editorial Board of Journal of Bengbu Medical College
(801 Zhihuai Road, Bengbu, Anhui 233003, China)
Tel: (0552) 3066412-2061
E-mail: bang @chinajournal.net.cn
Printed by Bengbu Guangda Color Printing Co. Ltd
Domestic Subscription Local Post Offices
Domestic Distribution Bengbu Post Office
Foreign Distribution China International Book Trading Corporation (P. O. Box 399, Beijing, China)

ISSN 1000-2200 邮发代号: 26-37 国外代号: BM 6536
CN 34-1067/R

广告经营许可证: 皖蚌广字 039 号 国内定价: 8.00 元