

• 临床研究 •

p53 和 Ki-67 表达在乳腺癌中的临床意义

张景华

(河北省任丘市华北石油二部医院外科, 河北任丘 062552)

摘要:目的 分析 p53、Ki-67 在乳腺癌组织中的表达,并探讨其与临床病理特征间的关系。方法 采用免疫组织化学染色(SP法)检测 58 份乳腺癌组织标本中 p53、Ki-67 的表达情况,并结合临床资料进行分析。结果 p53 表达阳性率为 60.3%,与患者年龄、绝经与否无明显相关性($P>0.05$),而与淋巴结转移和 TNM 分期有相关性($P<0.05$);Ki-67 表达的阳性率为 53.4%,与患者年龄、绝经与否、淋巴结转移无明显相关性($P>0.05$),而与 TNM 肿瘤分期有相关性($P<0.05$)。结论 p53、Ki-67 阳性表达在乳腺癌组织中具有重要的临床意义,与乳腺癌的发生、发展密切相关。

关键词:乳腺癌; p53; Ki-67; 免疫组织化学

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.05.034

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)05-0658-02

乳腺癌是危害女性健康和生命的主要恶性肿瘤之一,随着年龄的增长,乳腺癌的发病率呈明显上升^[1-3]。肿瘤组织抗原 Ki-67 的高表达反映了细胞增殖活跃,而 p53 抑癌基因是生物体内一种抑制细胞转变癌细胞的基因。本研究将对乳腺癌组织、增生的乳腺组织和正常的乳腺组织中 p53、Ki-67 的表达进行检测,以探讨 p53、Ki-67 在乳腺癌发生、发展中的作用,并为乳腺癌的预防、诊断和治疗提供一定的理论依据。

1 材料与方

1.1 标本来源 58 份散发性乳腺癌组织标本均取自本院住院患者,患者年龄小于或等于 50 岁 36 例,大于 50 岁 22 例;绝经 40 例,未绝经 18 例;淋巴结转移 24 例,无转移 34 例;TNM 肿瘤分期 I~II 期 30 例,III~IV 期 28 例。分期术后即刻取新鲜组织于 -80℃ 保存,全部病理标本均在术后经病理科医生复核,并确定肿瘤组织学类型。

1.2 方法

1.2.1 Ki-67 与 p53 的检测 对乳腺癌和非癌组织标本做免疫组化处理。所有病理标本均经 10% 中性甲醛溶液固定,石蜡包埋,做连续切片 4 张,厚度 4 μm,其中 1 张做常规苏木精-伊红(HE)染色,用作组织形态学对照和复核诊断。进行免疫组织化学染色(SP法),鼠抗人单克隆 Ki-67 和 p53 及 SP 法免疫组化试剂均购自福州迈新生物科技开发公司。严格按照说明书进行相关操作。用已知 p53、Ki-67 阳性切片作阳性对照,磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作阴性对照。柠檬酸缓冲液高

温高压修复,二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木精复染。

1.2.2 结果判定 p53 和 Ki-67 阳性蛋白表达定位于细胞核,呈棕黄色颗粒状。三者均采用裴小娟等^[4]参照文献的标准计分。(1)按强度计分:未着色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分;(2)按阳性细胞百分比计分:阴性为 0 分,阳性细胞百分比小于 25% 为 1 分;25%~<50% 为 2 分,50%~75% 为 3 分。每张切片均随机观察 5 个高倍视野,结果将两项得分相乘,0 分判为阴性,≤2 分判为弱阳阴性,≥3 分判为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理与统计学分析,计数资料以例数或百分率比较,采用 χ^2 检验进行比较分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 p53 与 Ki-67 在乳腺癌组织中的表达情况 p53、Ki-67 蛋白表达定位于细胞核,58 份乳腺癌组织标本中,p53 呈阳性表达 35 份(60.3%),Ki-67 呈阳性表达 31 份(53.4%)。见图 1~4(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

2.2 p53、Ki-67 表达与乳腺癌临床病理特征的关系 在乳腺癌组织中,p53 的表达与患者年龄、绝经与否无明显相关性($P>0.05$),而与淋巴结转移和 TNM 分期有相关性($P<0.05$);Ki-67 的表达与患者年龄、绝经与否、淋巴结转移无明显相关性($P>0.05$),而与 TNM 肿瘤分期有相关性($P<0.05$)。见表 1。

表 1 p53、Ki-67 表达与乳腺癌临床病理特征的关系

项目	n	p53			Ki-67		
		阳性率[n(%)]	χ^2	P	阳性率[n(%)]	χ^2	P
年龄(岁)							
≤50	36	22(61.1)	0.02	>0.05	18(50.0)	0.45	>0.05
>50	22	13(59.1)			13(59.1)		
绝经状态							
绝经	40	24(60.0)	0.01	>0.05	21(52.5)	0.05	>0.05
未绝经	18	11(61.1)			10(55.6)		
淋巴结状态							
转移	24	18(75.0)	3.67	<0.05	13(54.2)	0.04	>0.05
无转移	34	17(50.0)			18(52.9)		

续表 1 p53、Ki-67 表达与乳腺癌临床病理特征的关系

项目	n	p53			Ki-67		
		阳性率[n(%)]	χ^2	P	阳性率[n(%)]	χ^2	P
TNM 分期							
I ~ II	30	14(46.7)	4.86	<0.05	10(33.3)	10.11	<0.05
III ~ IV	28	21(75.0)			21(75.0)		

3 讨 论

乳腺癌是一种严重威胁女性健康的疾病,虽然目前乳腺癌的早期诊断仍然是一个亟待解决的问题。许多肿瘤在明确诊断后现有的治疗手段难以发挥作用,所以早期诊断、早期治疗仍然是十分重要的防治原则。笔者探讨了 p53、Ki6 在不同临床特征的乳腺癌组织中的表达情况,为临床诊断和治疗提供了有价值的信息。

p53 基因是经典的抑癌基因,它能够对细胞分裂与增殖起负调控作用^[5-8]。p53 基因分为野生型和突变型,p53 基因突变会丧失抑制癌变的功能,抑制其他野生型 p53 基因的作用而使肿瘤发展并转移,被认为是细胞发生癌变的标志^[9-11]。此外,野生型 p53 蛋白不稳定且不易检测,而突变型 p53 蛋白稳定且易于检测^[12-13]。已有研究证实,突变型 p53 蛋白在乳腺癌中的阳性率为 20%~60%^[14]。在本研究中,p53 蛋白的阳性率为 60.3%,与之相近。并且分析乳腺癌临床病理特征与 p53 表达的关系发现,p53 的表达与患者年龄、绝经与否无明显相关性,而与淋巴结转移和 TNM 分期有明显相关性,这与赵善琳等^[15]的研究结果一致。但也有研究认为,p53 阳性与年龄相关^[16],分析认为这可能与本研究样本量偏低有一定的关系。

Ki-67 是细胞增殖中表达的一种核抗原,存在于细胞周期中除 G₀ 期的其他阶段,M 期达到高峰,细胞分裂末期和后期迅速下降,能够有效地反映细胞的增殖状况^[17-18]。有研究证实,Ki-67 的表达与乳腺癌的发生、发展具有明显的相关性,也被认为是乳腺癌诊断和预后的一个重要标志^[19]。本研究发现,Ki-67 表达的阳性率为 53.4%,与国内相关研究结果相近^[20]。本文研究发现,Ki-67 的表达与患者年龄、绝经与否、淋巴结转移无明显相关性,而与 TNM 肿瘤分期有明显相关性,这与鲁亮等^[21]的研究结果一致,也说明 Ki-67 主要反映乳腺癌的增殖情况,而与是否在特定的区域没有关系。

综上所述,乳腺癌组织中 p53、Ki-67 的表达与乳腺癌的发生、发展密切相关,在乳腺癌患者的临床治疗中有相当重要的意义,在以后的研究中,将进一步关注 p53、Ki-67 在乳腺癌患者预后和疗效监测方面的临床意义,为乳腺癌患者的诊断和治疗提供更多有价值的信息。

参考文献

[1] Gigerenzer G, Mata J, Frank R. Public knowledge of benefits of breast and prostate cancer screening in Europe[J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(17): 1216-1220.

[2] 吴宁. 乳腺癌的影像诊断: 流行病学变化带来的挑战以及目前的形势与任务[J]. 中华放射学杂志, 2006, 40(4): 341-343.

[3] Kolk DMVD, Bock GHD, Leegte BK. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 124(3): 643-651.

[4] 裴小娟, 杨清绪, 刘少杰, 等. 细胞周期调节因子 ATM、Chk2 和

p53 在乳腺浸润性导管癌中的表达及其临床病理意义[J]. 中华病理学杂志, 2012, 41(7): 479-480.

[5] Sokołowska J, Cywińska A, Malicka E. p53 expression in canine lymphoma[J]. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med, 2005, 52(4): 172-175.

[6] Miller LD, Smets J, George J, et al. An expression signature for p53 status in human breast cancer predicts mutation status, transcriptional effects, and patient survival[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(38): 13550-13555.

[7] Lee JM, Bernstein A. Apoptosis, cancer and the p53 tumour suppressor gene[J]. Cancer Metastasis Rev, 1995, 14(2): 149-161.

[8] Van Dyke T. p53 and tumor suppression[J]. N Engl J Med, 2007, 356(1): 79-81.

[9] 李宝江, 朱志华, 王军业, 等. Ki67、P53、VEGF 和 C-erbB-2 在乳腺癌组织中表达的相关性研究及其临床意义[J]. 癌症, 2004, 23(10): 1176-1179.

[10] 周宗炎. C-erbB-2、P53、ki67、ER 和 PR 在乳腺癌中的表达及意义[J]. 贵州医药, 2011, 35(2): 118-121.

[11] 王芬. C-erbB-2 和 P53 在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2012, 4(5): 279-280.

[12] 沈蔚. P 糖蛋白在胆囊癌中的表达及其与 P53 蛋白表达相互关系[D]. 浙江: 浙江大学, 2001.

[13] 汪勤, 解正新, 张卫琴. p16、p53 和 Ki-67 蛋白在子宫颈上皮内瘤变中的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29(5): 551-553.

[14] 孙刚, 史昌乾, 张荣, 等. maspin 和 p53 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(4): 328-330.

[15] 赵善琳, 韦燕, 龚建忠, 等. 乳腺癌患者 P53、Ki-67 及 HER-2 与临床病理特征的关系[J]. 广西医科大学学报, 2013, 30(2): 248-250.

[16] 曹加兴, 刘强, 崔静, 等. P-糖蛋白与 P53 蛋白在乳腺癌中的表达及意义[J]. 西南军医, 2014, 16(5): 489-491.

[17] 阳娟, 刁庆春, 郝飞, 等. 核抗原单克隆抗体 Ki-67 在原发性皮肤 T 细胞淋巴瘤分类中的表达[J]. 临床皮肤科杂志, 2004, 33(6): 353-354.

[18] 张好云, 陈天文, 王开昕, 等. Ki67 表达在乳腺癌新辅助化疗中的临床意义[J]. 实用医院临床杂志, 2012, 9(4): 60-62.

[19] Luporsi E, André F, Spyrtatos F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 132(3): 895-915.

[20] 张朝林, 李宏, 李金平. p53、Ki67、EGFR、Nm23 在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 海南医学, 2014, 25(1): 15-17.

[21] 鲁亮, 张汉群, 杨飞月, 等. Ki-67 在乳腺癌中的表达及临床价值[J]. 实验与检验医学, 2014, 32(1): 57-59.

(收稿日期: 2015-12-02)

