

·论 著·

不同临床病理特征乳腺癌患者CK5/6、EGFR、AR、Ki67表达情况及临床指导意义

张建萍 陆宁 温晓伟

[摘要] 目的 探讨不同临床病理特征乳腺癌患者细胞角蛋白5/6(CK5/6)、表皮生长因子受体(EGFR)、雄激素受体(AR)、增殖细胞核抗原(Ki67)表达情况及临床指导意义。方法 回顾性收集239例乳腺癌患者临床资料,均经病理学检查确诊,统计乳腺癌组织中不同临床病理特征CK5/6、EGFR、AR、Ki67阳性表达情况,采用Pearson相关分析CK5/6、EGFR、AR、Ki67表达情况与乳腺癌患者临床病理特征的相关性。结果 乳腺癌组织中CK5/6、EGFR、AR、Ki67阳性表达率分别为15.90%、20.92%、90.38%、31.80%。Pearson相关分析显示,CK5/6与肿瘤直径呈正相关($r=0.64, P<0.05$),EGFR、Ki67与肿瘤直径、组织学分级呈正相关(r 分别=0.58、0.68、0.50、0.52, P 均 <0.05),EGFR与临床分期呈正相关($r=0.68, P<0.05$),AR与组织学分级呈正相关($r=0.30, P<0.05$),Ki67与淋巴结转移、临床分期呈正相关(r 分别=0.48、0.49, P 均 <0.05)。结论 随着乳腺癌患者病情进展可引起CK5/6、EGFR、AR、Ki67阳性表达升高,乳腺癌患者CK5/6、EGFR、AR、Ki67阳性表达情况与患者临床病理特征具有显著相关性,临床可通过检测乳腺癌患者CK5/6、EGFR、AR、Ki67阳性表达情况对患者病情进展程度进行评估。

[关键词] 乳腺癌; 病理特征; 细胞角蛋白5/6; 表皮生长因子受体; 雄激素受体; 增殖细胞核抗原

Expressions of CK5/6, EGFR, AR and Ki67 in breast cancer patients with different clinicopathological features and their clinical significance ZHANG Jianping, LU Ning, WEN Xiaowei. Department of Pathology, Jiaxing First Hospital, Jiaxing 314001, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the expressions of cytokeratin 5/6 (CK5/6), epidermal growth factor receptor (EGFR), androgen receptor (AR) and proliferating cell nuclear antigen (Ki67) in breast cancer patients with different clinicopathologic characteristics and their clinical significance. **Methods** Clinical data of 239 patients with breast cancer were retrospectively collected, all of which were confirmed by pathological examination. The positive expressions of CK5/6, EGFR, AR and Ki67 in breast cancer tissues and different clinicopathological features were analyzed. Pearson correlation was used to analyze the correlations between CK5/6, EGFR, AR, Ki67 expressions and clinicopathologic features of breast cancer patients. **Results** The positive rates of CK5/6, EGFR, AR and Ki67 in breast cancer tissues were 15.90%, 20.92%, 90.38% and 31.80%, respectively. Pearson correlation analysis showed that CK5/6 was positively correlated with tumor diameter ($r=0.64, P<0.05$), EGFR and Ki67 were positively correlated with tumor diameter and histological grade ($r=0.58, 0.68, 0.50, 0.52, P<0.05$). EGFR was positively correlated with clinical stage ($r=0.68, P<0.05$), AR was positively correlated with histological stage ($r=0.30, P<0.05$), Ki67 was positively correlated with lymph node metastasis and clinical stage ($r=0.48, 0.49, P<0.05$). **Conclusion** With the progression of breast cancer patients, the positive expressions of CK5/6, EGFR, AR and Ki67 increase, and the positive expressions of CK5/6, EGFR, AR and Ki67 in breast cancer patients are significantly correlated with the clinicopathological features of patients. The progression of the disease can be evaluated clinically by detecting positive expressions of CK5/6, EGFR, AR and Ki67 in breast cancer patients.

[Key words] breast cancer; pathological features; cytokeratin 5/6; epidermal growth factor receptor; androgen receptor; proliferating nuclear antigen

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.006.004

作者单位: 314001 浙江嘉兴, 嘉兴市第一医院病理科

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤疾病,近年来随着生活方式、饮食结构的改变,乳腺癌的发病率逐年升高且呈年轻化趋势,其可对患者身体健康和生存状况产生严重影响^[1]。临床研究发现,多种因子表达与乳腺癌的发生和发展密切相关^[2],细胞角蛋白5/6(cytokeratin 5/6,CK5/6)是细胞角蛋白家族成员,是临床诊断基底细胞样型乳腺癌的重要标记物。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是1型生长因子受体家族成员,其表达情况与患者预后密切相关。雄激素受体(androgen receptor, AR)是核类固醇激素受体家族成员,具有细胞内转录因子的作用,有望成为乳腺癌治疗靶点。增殖细胞核抗原Ki67可反映肿瘤细胞增殖的活跃度,可用于评估患者肿瘤细胞恶性程度^[3,4]。目前临床关于CK5/6、EGFR、AR、Ki67在乳腺癌中的表达情况与患者临床病理特征的关系尚不明确,基于此,本次研究通过探讨不同临床病理特征乳腺癌患者CK5/6、EGFR、AR、Ki67表达情况,分析其临床指导意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2020年1月至2022年1月嘉兴市第一医院收治的239例乳腺癌患者临床资料,均为女性,年龄34~69岁,平均(52.27±2.36)岁;病程6个月~3年,平均(1.73±0.26)年。纳入标准包括:①乳腺癌诊断符合《临床肿瘤内科学》中的相关标准^[5];②单侧病变;③无其他类型恶性病变等。

并剔除:①合并严重心、脑、肝、肾等器官疾病者;②合并有淋巴系统疾病者;③妊娠或哺乳期妇女等;④临床资料不完整者。本次研究获医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法 将患者病例标本切片后进行免疫组化染色,在高倍显微镜下选取500~1 500个肿瘤细胞进行阳性细胞染色强度观察,根据染色强度对阳性表达情况进行评分^[6]:0分为无着色,1分为黄色,2分为棕黄色,3分为深棕色或棕褐色;0分为阴性表达,1~3分均为阳性表达,统计CK5/6、EGFR、AR、Ki67阴性、阳性表达情况。并统计不同年龄、肿瘤直径、组织学分级^[7]、组织学类型^[8]、淋巴结转移、临床分期^[9]乳腺癌患者CK5/6、EGFR、AR、Ki67阳性表达情况。

1.3 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件进行。计数资料采用例(%)表示,采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验;CK5/6、EGFR、AR、Ki67表达情况与患者床病理特征的相关性采用Pearson相关分析进行。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌组织中CK5/6、EGFR、AR、Ki67表达阳性 乳腺癌组织中CK5/6、EGFR、AR、Ki67阳性表达率分别为15.90%、20.92%、90.38%、31.80%,阴性表达率分别为84.10%、79.08%、9.62%、68.20%。

2.2 不同临床病理特征乳腺癌患者CK5/6、EGFR、AR、Ki67阳性表达情况见表1

表1 不同临床病理特征乳腺癌患者CK5/6、EGFR、AR、Ki67阳性表达情况/例(%)

指标	<i>n</i>	CK5/6 阳性	EGFR 阳性	AR 阳性	Ki67 阳性
年龄					
≤50 岁	68	14(20.59)	12(17.65)	59(86.76)	26(38.24)
>50 岁	171	24(14.04)	38(22.22)	157(91.81)	50(29.24)
肿瘤直径					
≤3 cm	216	31(14.35)	41(18.98)	197(91.20)	63(29.17)
>3 cm	23	7(30.43)	9(39.13)	19(82.61)	13(56.52)
组织学分级					
I 级	19	2(10.53)	0	19(100)	0
II 级	81	3(3.70)	7(8.64)	79(97.53)	6(7.41)
III 级	139	33(23.74)	43(30.94)	118(84.89)	70(50.36)
组织学类型					
浸润性导管癌	228	33(14.47)	47(20.61)	208(91.23)	74(32.46)
小叶癌	2	0	0	2(100)	0
髓样癌	2	2(100)	2(100)	0	2(100)

续 表1 不同临床病理特征乳腺癌患者CK5/6、EGFR、AR、Ki67阳性表达情况/例(%)

指标	n	CK5/6 阳性	EGFR 阳性	AR 阳性	Ki67 阳性
混合型癌	3	1(33.33)	1(33.33)	3(100)	0
小管癌	2	1(50.00)	0	2(100)	0
实性乳头状癌	2	1(50.00)	0	1(50.00)	0
淋巴结转移					
无	147	26(17.69)	31(21.09)	132(89.80)	38(25.85)
有	92	12(13.04)	19(20.65)	84(91.30)	38(41.30)
临床分期					
I ~ II 期	199	31(15.58)	37(18.59)	179(89.95)	56(28.14)
III ~ IV 期	40	7(17.50)	13(32.50)	37(92.50)	20(50.00)

由表1可见,肿瘤直径>3 cm患者CK5/6、EGFR、Ki67阳性率高于肿瘤直径≤3 cm患者(χ^2 分别=4.02、5.10、7.17, P 均<0.05),组织学分级Ⅰ级、Ⅱ级、Ⅲ级患者CK5/6阳性率呈先降低后升高趋势,EGFR、Ki67阳性率呈逐渐升高趋势(χ^2 分别=15.81、20.84、53.16, P 均<0.05),组织学分级Ⅱ级患者AR阳性率高于组织学分级Ⅲ级患者($\chi^2=11.60$, $P<0.05$),有淋巴结转移患者Ki67阳性率高于无淋巴结转移患者($\chi^2=6.23$, $P<0.05$),临床分期Ⅲ~Ⅳ期患者EGFR、Ki67阳性率高于临床分期Ⅰ~Ⅱ患者(χ^2 分别=3.89、7.34, P 均<0.05)。

2.3 CK5/6、EGFR、AR、Ki67表达情况与乳腺癌患者临床病理特征的相关性 Pearson相关分析结果显示,CK5/6与肿瘤直径呈正相关($r=0.64$, $P<0.05$),EGFR、Ki67与肿瘤直径、组织学分级呈正相关(r 分别=0.58、0.68、0.50、0.52, P 均<0.05),EGFR与临床分期呈正相关($r=0.68$, $P<0.05$),AR与组织学分级呈正相关($r=0.30$, $P<0.05$),Ki67与淋巴结转移、临床分期呈正相关(r 分别=0.48、0.49, P 均<0.05)。

2.4 典型病例乳腺癌组织中CK5/6、EGFR、AR、Ki67表达免疫组化图见封二图1~4

3 讨论

乳腺癌多发于中年女性,其发病率居我国女性恶性肿瘤的首位,且近年来发病率呈逐年升高趋势,已成为严重危害女性生命安全的公共卫生问题^[10]。多种因子的表达与乳腺癌患者临床病理特征关系密切,且其可能与患者预后直接相关,因此通过探讨因子表达情况与患者临床病理特征的关系有助于为乳腺癌患者的临床治疗提供新的思路和方向。

细胞角蛋白家族主要存在于上皮细胞内的包骨架中间丝蛋白中,受细胞分化调控,恶性肿瘤细胞常常保留其起源细胞类型的骨架中间丝蛋白表达的特异性,而CK5/6主要由乳腺基底细胞表达,具有极高的组织分化特异性,其表达情况与患者预后情况密切相关,相关统计研究结果显示,CK5/6表达与淋巴结转移呈正相关,同时与CK5/6阳性患者相比,CK5/6阴性患者可以更多地从蒽环联合紫杉类化疗中获益^[11]。EGFR属于酪氨酸激酶受体家族Ⅰ型成员,其可通过调控细胞增殖、分裂以及血管形成等促进患者肿瘤细胞增殖、生长及肿瘤组织内部血管新生,进而促进肿瘤细胞转移、抑制细胞凋亡。有研究发现,EGFR表达强度与累及淋巴结的数目具有极高的关联性^[12],同时CK5/6阳性可使EGFR的阳性表达增加3倍,说明CK5/6与EGFR具有协同作用。本次研究结果显示,乳腺癌组织中CK5/6、EGFR阳性表达率分别为15.90%、20.92%,CK5/6与肿瘤直径呈正相关,EGFR与肿瘤直径、组织学分级呈正相关,EGFR与临床分期呈正相关(P 均<0.05),进一步说明CK5/6、EGFR表达情况与乳腺癌患者临床病理特征具有显著相关性,临床可根据CK5/6、EGFR表达情况对乳腺癌生物学行为及患者预后情况进行判断,为临床个体化治疗提供依据。这与张功学等^[13]临床相关研究结果接近。

AR结构与雌激素受体和孕激素受体结构相同,可通过丝裂原活化蛋白激酶信号通路参与乳腺的发育,同时能调节乳腺癌细胞的增殖;有学者认为其可能是乳腺癌患者潜在的治疗靶点^[14],其作为介导雄激素生物学效应的细胞内受体,在85%的原发性乳腺癌患者肿瘤组织及75%乳腺癌患者的转移灶中检测出,说明其对乳腺癌的发生、侵袭、转移具

有重要的促进作用。Ki67作为肿瘤增殖活性的可靠检测指标,与细胞有丝分裂密切相关,可在G0期以外的细胞有丝分裂各时期检测出,在一定程度上能够间接反映肿瘤细胞增殖速率^[15]。本次研究结果显示,乳腺癌组织中AR、Ki67阳性表达率分别为90.38%、31.80%,Ki67与肿瘤直径、组织学分级呈正相关,AR与组织学分级呈正相关,Ki67与淋巴结转移、临床分期呈正相关(P 均 <0.05),进一步说明AR、Ki67与乳腺癌的增殖、转移显著相关,通过对其表达情况进行检测有助于乳腺癌患者病情评估,为乳腺癌的精准治疗提供新的方向和思路。

综上所述,随着乳腺癌患者病情进展可引起CK5/6、EGFR、AR、Ki67阳性表达升高,乳腺癌患者CK5/6、EGFR、AR、Ki67阳性表达情况与患者临床病理特征具有显著相关性,临床可通过检测乳腺癌患者CK5/6、EGFR、AR、Ki67阳性表达情况对患者病情进展程度进行评估。本次研究不足之处在于未对患者进行随访,未分析CK5/6、EGFR、AR、Ki67与患者预后的关系,本次研究后续将进一步对乳腺癌患者进行长时间随访,进一步分析CK5/6、EGFR、AR、Ki67与患者预后的关系。

参考文献

- 1 Corso G, Magnoni F. Hereditary breast cancer: Translation into clinical practice of recent american society of clinical oncology, american society of radiation oncology, and society of surgical oncology recommendations[J]. Eur J Cancer Prev, 2021, 30(4): 311-314.
- 2 Ozaki A, Tachibana K, Ohtake T. Challenges and future directions in breast cancer care in fukushima prefecture in japan: Correspondence to "a survey on the current status of clinical resources for diagnosis and treatment of breast cancer in rural hospitals of the tohoku region in Japan"[J]. Breast Cancer, 2021, 28(5): 1163-1164.
- 3 鹿芑恬, 王果元, 孙玉兰, 等. 乳腺癌中雄激素受体表达与ER、PR、HER2、Ki67、EGFR的关系[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2021, 55(5): 509-513.
- 4 陶玉梅, 任晓燕, 袁明明, 等. 718例浸润性乳腺癌分子分型中CK5/6和EGFR的表达及临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(1): 17-22.
- 5 徐瑞华, 姜文奇, 管忠震. 临床肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 75-77.
- 6 韩洁洁, 韩丽丽, 杨伟伟, 等. 三阴性乳腺癌组织中P53、Ki67、CK5/6表达分析[J]. 山东医药, 2019, 59(20): 72-74.
- 7 王超群, 王艳, 黄必飞, 等. 表皮生长因子受体1蛋白表达与乳腺癌分子分型及激素受体状态的关系[J]. 中华内分泌外科杂志, 2018, 12(5): 358-361.
- 8 杨洁, 黄志平, 廖萍, 等. 三阴性乳腺癌CK5/6表达与超声BI-RADS分类的相关性研究[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(6): 484-486.
- 9 喻兰雅, 寇晓梅, 柯永莉, 等. 乳腺癌组织表皮生长因子受体、细胞角蛋白5/6、上皮钙黏蛋白表达与预后的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(16): 3079-3083.
- 10 Inwald EC, Kowalski C, Wesselmann S, et al. Recommendation of adjuvant trastuzumab treatment in her-2-positive breast cancer patients: Insights from quality indicator data collected in certified breast cancer centers in Germany, Italy, Austria, and Switzerland[J]. Arch Gynecol Obstet, 2019, 300(2): 383-388.
- 11 王昭君, 卢鸯鸯, 戴燕燕, 等. CK5/6在浸润性乳腺癌中的表达及预后意义[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(12): 99-103.
- 12 刘岩岩, 童创, 梁惠, 等. Ki67、HER-2、VEGF和EGFR蛋白在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(11): 1419-1422.
- 13 张功学, 齐峰, 丁凯, 等. Ki67、Her2及EGFR在乳腺癌组织中表达的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(3): 375-379.
- 14 朱久俊, 焦得闯, 乔江华, 等. 雄激素受体对预测乳腺癌新辅助化疗效果的分析[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(8): 601-605.
- 15 李明. 三阴性乳腺癌患者癌组织中雄激素受体、Ki67的表达及与预后的关系[J]. 中国综合临床, 2022, 38(2): 164-169.

(收稿日期 2022-09-17)

(本文编辑 高金莲)