

乳腺癌组织中 Ki67 表达及其临床意义的 Meta 分析

陈 崇, 周桃玉, 温旺荣

(暨南大学附属第一医院, 广东 广州 510630)

摘要: [目的] 系统评价国内有关乳腺癌组织中 Ki67 表达及其临床意义的病例对照研究。[方法] 计算机检索 CBM、CNKI、VIP 和万方数据库, 并辅以文献追溯的方法, 收集国内公开发表的所有关于乳腺癌组织中 Ki67 表达及其与临床病理特征关系的病例对照研究。检索年限均从建库至 2013 年 10 月 10 日。按纳入和排除标准筛选文献并评价纳入研究质量后, 应用 RevMan5.0 和 Stata12.0 软件进行 Meta 分析。[结果] 共纳入 12 个病例对照研究, 其中乳腺癌 756 例, 非乳腺癌 1421 例。Meta 分析结果显示, Ki67 在乳腺癌组与非乳腺癌组 ($OR=6.01, 95\%CI: 4.72\sim7.66$)、乳腺癌临床 I~II 期组与 III~IV 期组 ($OR=0.33, 95\%CI: 0.18\sim0.61$)、乳腺癌患者年龄 ≤ 35 岁组与 >35 岁组 ($OR=1.91, 95\%CI: 1.37\sim2.66$) 的表达差异均有统计学意义; Ki67 在乳腺癌有淋巴结转移组与无淋巴结转移组 ($OR=1.53, 95\%CI: 0.98\sim2.39$) 表达差异则无统计学意义。[结论] Ki67 可能在乳腺癌中过度表达, 其表达与乳腺癌的临床病理特征密切相关, 对乳腺癌的早期诊断、治疗及预后判断具有重要意义, 但其能否作为乳腺癌诊断及预后的可靠指标尚不确定, 需要进行更多设计严谨、细致的高质量流行病学研究来进一步证实。

主题词: Ki67; 乳腺肿瘤; Meta 分析; 病例对照研究

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)04-0270-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.04.B002

Expression of Ki67 in Breast Cancer and Its Clinical Significance: A Meta-analysis

CHEN Chong, ZHOU Tao-yu, WEN Wang-rong

(The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the case-control studies addressing the expression and clinical significance of Ki67 in human breast cancer with meta-analysis. [Methods] A computer-based retrieval of CBM, VIP, CNKI and Wanfang Database was performed from their establishment to October 2013 for case-control studies investigating the Ki67 expression and clinical significance in breast cancer. The quality of the included studies was assessed. The data were analyzed by RevMan5.0 and Stata12.0 softwares. [Results] A total of 12 studies were recruited. As for the positive rate of Ki67, significant differences were tested between breast cancer group vs normal breast tissues group, breast cancer clinical stages I~II group vs III~IV group, breast cancer ≤ 35 years old group vs >35 years old group with $OR(95\%CI)$ at 6.01 (4.72~7.66), 0.33 (0.18~0.61) and 1.91 (1.37~2.66), respectively. No significant difference was tested between lymph node metastasis group vs non-lymph node metastasis group with $OR(95\%CI)$ at 1.53 (0.98~2.39). [Conclusion] According to the domestic evidence, Ki67 may be participated the whole course of carcinogenesis of breast cancer, which might be valuable for the early diagnosis, treatment and prognosis, but is not the absolute factor for estimating the survival rate of the patients with breast cancer, and more high-quality studies are expected for further study.

Subject words: Ki67; breast neoplasms; Meta analysis; case-control study

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 全世界乳腺

癌发病率每年上升 0.2%~8%, 并有年轻化趋势。我国乳腺癌发病率近年来有明显上升趋势且死亡率正以每年 3% 的速度迅速增长, 已居女性恶性肿瘤的首位。随着分子生物学技术的发展, 人们已经发现了

通讯作者: 温旺荣, 教授, 主任技师, 硕士; 暨南大学附属第一医院临床检验中心, 广东省广州市天河区黄埔大道西 613 号 (510630);
E-mail: wengwangrong@yeah.net

收稿日期: 2013-12-04; **修回日期:** 2014-02-03

许多生物学标志物,这些标志物能更好地反映癌细胞生长以及疾病的发展与预后。

细胞核增殖抗原(Ki67)是1983年由Gerdes等发现在增殖细胞中表达的一种与细胞凋亡、增殖细胞相关的核抗原,它存在于细胞周期中除G₀期以外的所有阶段。目前Ki67已成为检测肿瘤细胞增殖活性最可靠的指标之一^[1]。有研究表明,Ki67抗原的过量表达与乳腺癌等恶性肿瘤的恶性生物学行为和预后密切相关,且Ki67有可能作为确定癌前人群中高危个体的生物学标志物^[2]。

本研究对国内有关Ki67与乳腺癌的临床研究进行Meta分析,有必要在尽可能全面收集国内发表的相关文献基础上,采用Meta分析的方法对研究结果进行定量综合分析。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

①国内公开发表并提供原始数据的包含Ki67表达与乳腺癌及其临床病理特征关系的病例对照研究;②所有病例均有完整临床病理资料,取材前均未经放疗或化疗。对照均为癌旁正常乳腺组织或正常乳腺组织;③各文献研究问题及研究方法相似。

1.1.2 排除标准

①未设立对照组;②重复报告或资料雷同、质量较差等无法利用的文献;③综述、评论、会议摘要及病例报道类文章;④原始文献研究对象不是人类。

1.2 文献检索

计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库,检索词包括:Ki67和乳腺癌、Ki67和青年乳腺癌。检索年限均从建库至2013年10月10日。收集国内公开发表的所有关于Ki67与乳腺癌及其临床病理特征关系的病例对照研究。

1.3 文献筛选及资料提取

通过阅读文题、摘要,排除明显不符合纳入标准的文献,对于难以判断的通过详细阅读全文进行二次筛选,最终根据纳入与排除标准决定文献是否被纳入。从纳入文献中提取信息包括:编号、题目、作者、发表年限、原始文献出处、样本大小、乳腺癌发病

年龄及其是否有淋巴结转移、临床分期等。

1.4 质量评价标准

参考Lichtenstein等的病例对照研究评价指南,对纳入研究从以下方面进行质量评估:①试验设计是否科学;②研究对象纳入标准及其基本构成特征是否明确;③处理因素及其方法是否准确;④统计方法是否恰当;⑤是否就本研究存在的偏倚进行了讨论。以上5项,每满足一项为1分,总分≥3分者,质量可靠。

1.5 统计学处理

分析采用RevMan5.0软件,计算优势比(OR)及其95%CI作为效应量。首先对纳入的原始文献进行异质性检验,根据异质性检验结果选择固定效应模型或随机效应模型求其效应合并值。如果 $P>0.1$,可认为多个独立研究具有同质性,选择固定效应模型分析。如果 $P<0.1$,可认为多个研究有异质性,使用敏感性分析或分层分析等异质性处理方法,使之达到同质后,再使用固定效应模型。若经异质性分析和处理后,多个独立研究的结果仍然不具有同质性时,则选择随机效应模型分析。Meta分析结果以森林图展示,并以漏斗图来估计发表偏倚是否存在,若由发表偏倚引起漏斗图不对称,则通过Stata12.0软件进行Begger检验和Egger's检验,若经过连续校正发现仍存在偏倚,则需要用剪补法修正。

2 结果

2.1 文献筛选流程

初检出相关文献597篇,通过阅读题目和摘要排除重复、动物实验和综述等文献303篇,进一步阅读全文,排除不符合纳入标准的文献276篇。纳入18篇文献,其中2篇未提供原始数据,2篇选取的对照人群不同、1篇病例数过少、1篇针对化疗后人群,最后纳入12篇文献,评价结果显示该12个研究的诊断标准明确、样本量充足、结果数据明确。

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价

纳入的12个研究共包括乳腺癌病例756例,非乳腺癌病例1421例。大多数文献中,观察结果采取半定量分级法进行判断,判定Ki67阳性细胞为核境界清晰的棕色、棕褐色颗粒沉着细胞。除了周宗炎和廖佳健将阳性细胞数大于5%认定为阳性,其余文

献均当阳性细胞数大于 25%时为阳性,且根据阳性细胞数的比例以弱阳性、阳性、强阳性分级。另外,王华毅采用图像分析软件计算平均积分光密度,平均 OD≥0.5 的定性记作阳性。12 个研究中 5 个研究完整报告了≤35 岁乳腺癌患者和≤35 岁正常女性的 Ki67 表达情况,4 个研究完整报告了乳腺癌淋巴结转移的情况,4 个研究完整报告了乳腺癌临床分期的情况(Table 1)。

2.3 Ki67 表达分析结果

2.3.1 乳腺癌组与非乳腺癌组的 Ki67 表达

共纳入 12 篇文献,其中乳腺癌组 756 例,非乳腺癌组 1 421 例。各研究间有统计学异质性 ($P<0.00001$, $I^2=91\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组间 Ki67 表达差异有统计学意义($OR=6.01$, $95\%CI:4.72\sim7.66$, $P<0.00001$)(Figure 1)。

2.3.2 乳腺癌有淋巴结转移的 Ki67 表达

共纳入 7 篇文献,其中乳腺癌淋巴结转移组 279 例,无淋巴结转移组 214 例。各研究间有统计学异质性($P=0.004$, $I^2=68\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组间 Ki67 表达差异无统计学意义($OR=1.53$, $95\%CI:0.98\sim2.39$, $P=0.06$)(Figure 2)。

2.3.3 乳腺癌不同临床分期中的 Ki67 表达

共纳入 7 篇文献,其中乳腺癌临床 I~II 期组

Table 1 Basic characteristics and methodological quality assessments of included papers

Studies	Breast cancer group			Control group			Quality score
	N	Ki67 (+)	Age (years)	N	Ki67 (+)	Age (years)	
Zhou ZY 2011 ^[3]	78	67	54(mean)	10	0	—	3
Xie CH 2011 ^[4]	120	89	50.2(median)	120	0	—	3
Feng RF 2013 ^[5]	70	62	38.3(mean)	70	8	—	3
Ren QH 2010 ^[6]	40	29	50.8(mean)	20	0	46.7(mean)	4
Wang HY 2008 ^[7]	52	32	50.3(mean)	39	0	27.8(mean)	3
Liu YF 2010 ^[8]	52	32	49.5(mean)	39	0	26.1(mean)	3
Zhao SM 2004 ^[9]	50	46	51.3(mean)	30	0	—	3
Wang Q 2013 ^[10]	69	53	33(median)	448	252	47(median)	4
Gao HJ 2013 ^[11]	50	32	—	100	45	—	3
Xu LK 2012 ^[12]	48	40	33(median)	75	69	51(median)	4
Liao JJ 2010 ^[13]	67	49	32(median)	410	241	46(median)	4
Zhang Y 2013 ^[14]	60	50	33.2(mean)	60	48	55.4(mean)	4

390 例,III~IV 期组 122 例。各研究间无统计学异质性($P=0.14$, $I^2=38\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组间 Ki67 表达差异有统计学意义($OR=0.33$, $95\%CI:0.18\sim0.61$, $P=0.0004$)(Figure 3)。

2.3.4 ≤35 岁乳腺癌组与>35 岁乳腺癌组中的 Ki67 表达

共纳入 4 篇文献,其中≤35 岁乳腺癌组 234 例,>35 岁乳腺癌组 1 033 例。各研究间有统计学异质性($P=0.05$, $I^2=61\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组间 Ki67 表达差异有统计学意义($OR=1.91$, $95\%CI:1.37\sim2.66$, $P=0.0001$)(Figure 4)。

2.3.5 发表偏倚

纳入 12 篇分析乳腺癌组与非乳腺癌组 Ki67 表

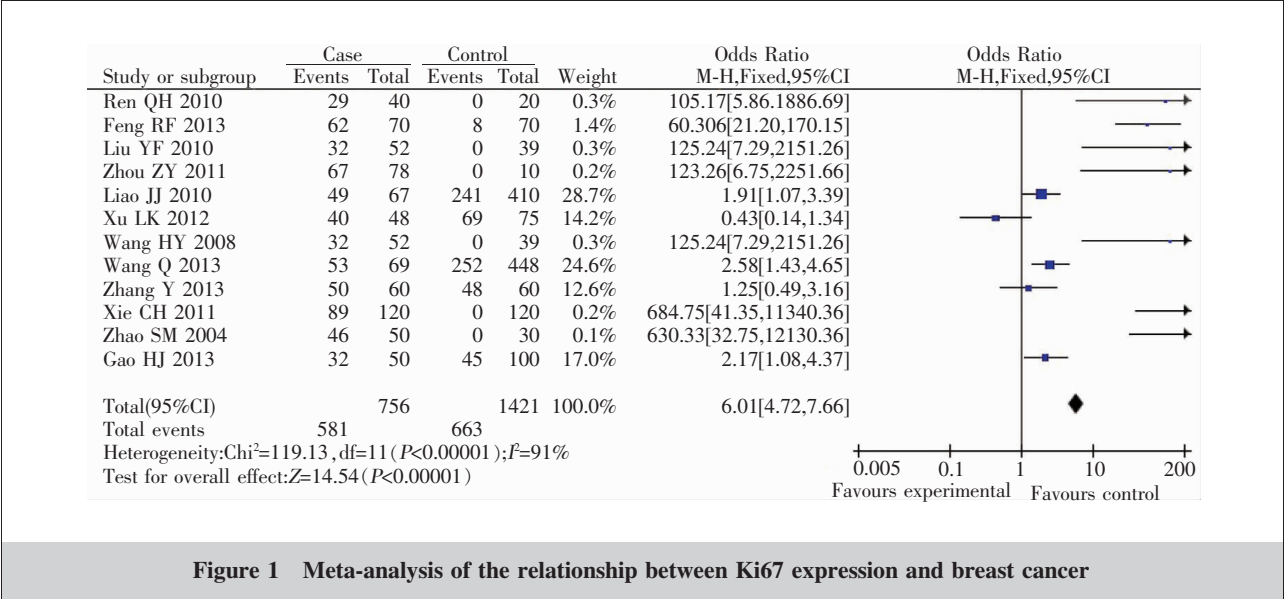


Figure 1 Meta-analysis of the relationship between Ki67 expression and breast cancer

达关系的文献,通过 Begger 检验经过连续校正后得到 Z 为 1.03($P=0.304$)。通过 Egger's 检验发现存在偏倚 ($t=3.17, P=0.001$), 然而经过剪补法修正后, Ki67 在乳腺癌中的表达与非乳腺癌组的表达相比仍有统计学差异 ($Z=3.047, P=0.002$), 表明发表性偏倚未对结果产生实质性影响(Figure 5)。

3 讨论

增殖细胞核抗原(Ki67)是一种能识别存在于增殖细胞核基质内的核蛋白,能够有效评估肿瘤细胞增殖活性的重要标志物,是目前判断肿瘤侵袭力和肿瘤预后的最可靠指标。Ki67 定位于细胞核、半衰

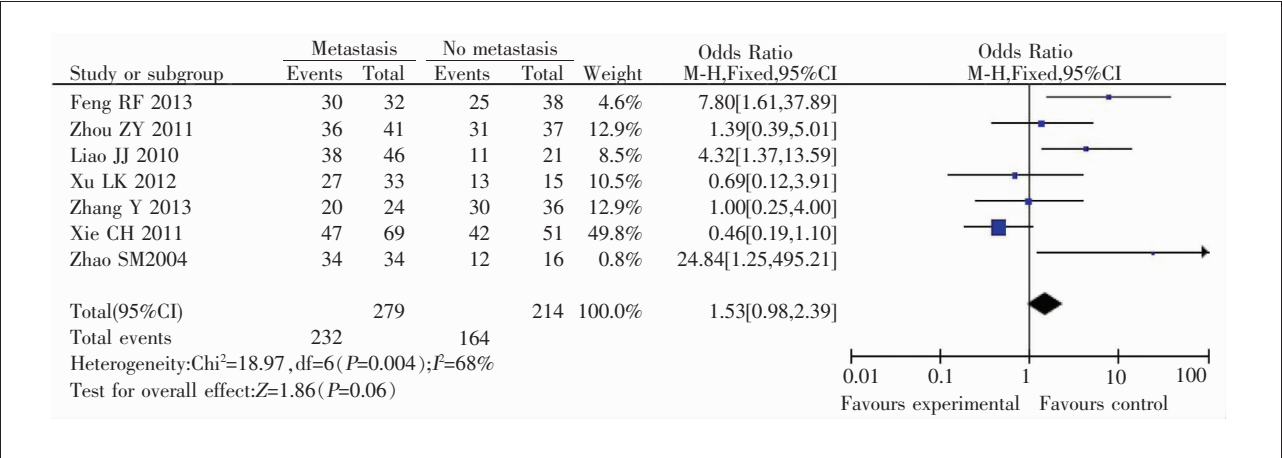


Figure 2 Meta-analysis of the relationship between Ki67 expression and breast cancer lymph metastasis

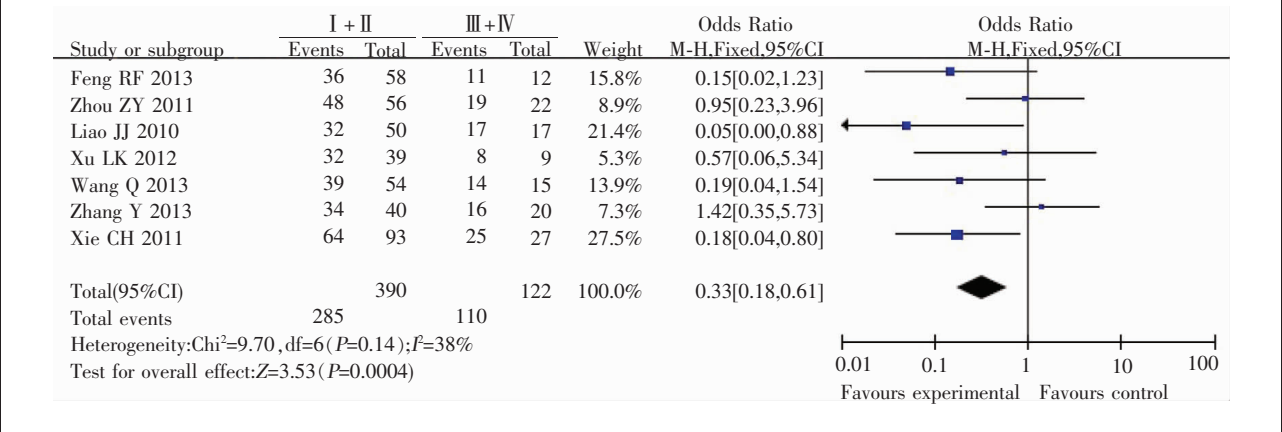


Figure 3 Meta-analysis of the relationship between Ki67 expression and clinical stage of breast cancer

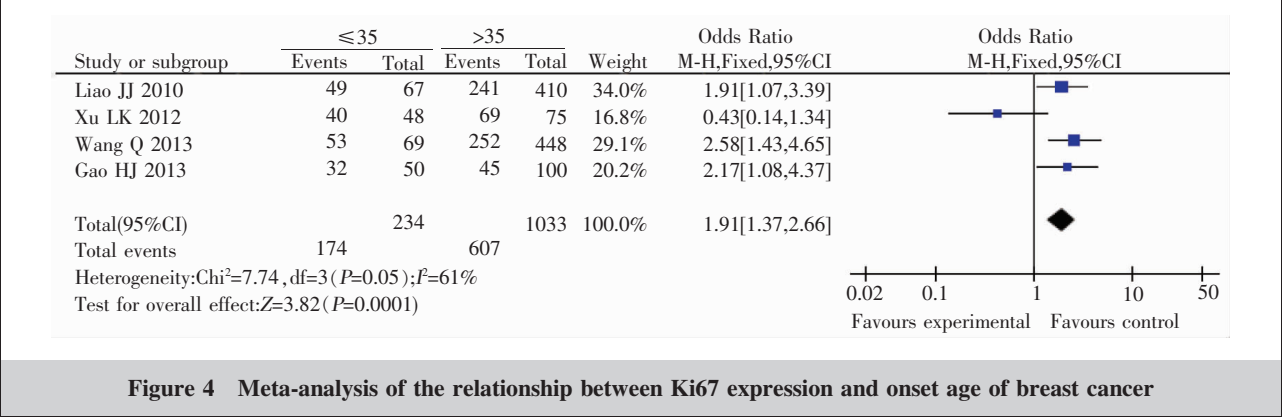
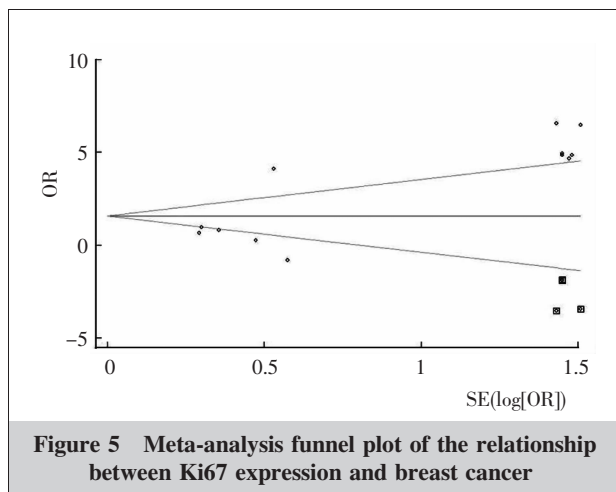


Figure 4 Meta-analysis of the relationship between Ki67 expression and onset age of breast cancer



期短、与增殖相关的非组蛋白性核蛋白。它开始表达于细胞周期的G₁期,在S期及G₂期表达增加,至M期达高峰,在分裂晚期很快消失。由于其半衰期短,脱离细胞周期后迅速降解,故已成为目前检测肿瘤细胞增殖活性最可靠的指标。不同研究显示,乳腺癌中Ki67的表达程度及分布的不同可能由于不同Ki67检测方法的影响,但越来越多的研究结果显示,Ki67在乳腺癌中高表达^[15]。本Meta分析结果显示,Ki67在乳腺癌组与非乳腺癌组的表达,合并OR=6.01($P<0.00001$),提示Ki67表达与乳腺癌的发生有密切关系。对于Ki67在有淋巴结转移组及无淋巴结转移组中的表达,合并OR=1.53($P=0.06$);对于Ki67在临床I~II期组及III~IV期组,合并OR=0.33($P=0.0004$);对于Ki67在≤35岁乳腺癌与>35岁乳腺癌中的表达,合并OR=1.91($P=0.0001$)。提示Ki67表达与淋巴结转移情况无关,与临床分期以及发病年龄相关。

综上所述,本Meta分析结果表明乳腺癌与非乳腺癌正常组织中Ki67表达存在明显差异,其表达与不同TNM分期、发病年龄有明显关联,说明Ki67在乳腺癌中过度表达,其表达与乳腺癌的临床病理特征密切相关,这对于乳腺癌的早期诊断、治疗及预后判断具有重要意义。

本研究存在一些局限性,如纳入研究均为中文文献且只有12篇,仅涉及单因素研究,未考虑到Ki67与其他因素的交互作用。因此,需要开展更多的多中心、大样本、同质性关于Ki67表达与乳腺癌临床病理特征关联的研究,为乳腺癌的治疗和预后干预提供更多科学可靠的循证医学证据。

参考文献:

- [1] Ramires M, David L, Leitão D, et al. Ki67 labelling index in gastric carcinomas: an immunohistochemical study using double staining for the evaluation of the proliferative activity of diffuse-type carcinomas[J]. J Pathol, 1997, 182(1): 62-67.
- [2] Raybaud-Diogene H, Fortin A, Morency R, et al. Markers of radioresistance in squamous cell carcinomas of the head and neck: a clinicopathologic and immunohistochemical study[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(3): 1030-1038.
- [3] Zhou ZY. Expression and significance of C-erbB-2, P53, Ki67, ER and PR in breast carcinoma[J]. Guizhou Medical Journal, 2011, 35(2): 118-120. [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): 118-120.]
- [4] Xie CH, Yang JP, Liu Z, et al. Expression correlation of Ki67, VEGF and Nm23 genes in breast cancer and their clinical significance[J]. Chinese Journal of Surgical Oncology, 2011, 3(6): 325-328. [谢春华, 杨基鹏, 刘峥, 等. Ki67、VEGF、nm23在乳腺癌组织中表达的相关性及临床意义[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2011, 3(6): 325-328.]
- [5] Feng RF, Bai L, Zheng MR, et al. Clinical significance of HIF-1 α , Ki67 and VEGF expression in breast cancer[J]. Journal of Endocrine Surgery, 2013, 7(2): 93-97. [俸瑞发, 柏璐, 郑默然, 等. 乳腺癌组织HIF-1 α 、Ki67及VEGF表达的临床意义[J]. 中华内分泌外科杂志, 2013, 7(2): 93-97.]
- [6] Ren QH, Xiao MM, Hou H, et al. Expression of ER, PR, C-erbB-2, p53, Ki67 in breast cancer and its significance[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2010, 17(1): 13-15. [任秋华, 肖明明, 侯慧, 等. ER、PR、C-erbB-2、p53和Ki67蛋白在乳腺癌中的表达及其意义[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2010, 17(1): 13-15.]
- [7] Wang HY, Zhang ZX, Hu YC, et al. Expression of Syk, survivin and Ki-67 and their correlation in breast carcinoma and non-cancerous breast tissues[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2008, 24(2): 158-161. [王华毅, 张兆祥, 胡余昌, 等. 乳腺癌和非癌组织中Syk、survivin和Ki-67的表达及其相关性[J]. 临床与实验病理学杂志, 2008, 24(2): 158-161.]
- [8] Liu YF, Zhang ZX, Dan HJ, et al. Expression of DLC1 mRNA and protein in breast carcinoma and non-cancerous breast tissues and its relationship with Ki67[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2010, 26(1): 27-31. [刘宇飞, 张兆祥, 淡汉进, 等. 乳腺癌和非癌组织中DLC1基因及蛋白表达与Ki-67的关系[J]. 临床与实

- 验病理学杂志,2010,26(1):27-31.]
- [9] Zhao SM, Yan L, Lin HL. The expression and significance of Ki-67 and BRCA1 in sporadic breast cancer[J]. Journal of Youjiang Medical College for Nationalities, 2004, 26(1): 10-13.[赵时梅, 严龙, 林海兰. Ki-67 和 BRCA1 在散发性乳腺癌中的表达及意义[J]. 右江民族医学院学报, 2004, 26(1): 10-13.]
- [10] Wang Q, Yu MH, Wang G, et al. The Expression of DLL4 and Ki-67 in young patients with breast cancer and its significance[J]. China Cancer, 2013, 22(1): 62-65.[王群, 余明华, 王耕, 等. DLL4 和 Ki-67 在青年型乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(1): 62-65.]
- [11] Gao HJ, Liang GN, Chen GY, et al. The Expression of Ki-67, P53 and Nm23 in young patients with breast cancer and its significance[J]. China Practical Medicine, 2013, 8(2): 80-81.[高慧军, 梁冠男, 陈国艳, 等. Ki-67、P53、Nm23 在青年女性乳腺癌中的表达及意义[J]. 中国实用医药, 2013, 8(2): 80-81.]
- [12] Xu LK, Li YT, Ai S, et al. Expression of Ki-67 and BRCA1 in young breast cancer patients and its clinical significance[J]. Journal of Practical Oncology, 2012, 27(2): 123-128.[徐立坤, 李涌涛, 艾斯, 等. Ki-67 和 BRCA1 在 ≤ 35 岁乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 实用肿瘤杂志, 2012, 27(2): 123-128.]
- [13] Liao JJ, Ye CS, Liu MF, et al. Expressions of Ki-67 in young patients with breast cancer and its relationship with clinical pathology[J]. The Practical Journal of Cancer, 2010, 25(1): 31.[廖佳建, 叶长生, 刘民锋, 等. 青年乳腺癌 Ki-67 的表达及其与临床病理的关系[J]. 实用癌症杂志, 2010, 25(1): 31.]
- [14] Zhang Y, Yi TN, Liu XH, et al. Expressions of BRCA1, Ki-67 in the tissue of young breast cancer patients and its clinical significance[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2013, 20(5): 471-473.[章阳, 易铁男, 刘晓洪, 等. BRCA1 和 Ki-67 在青年乳腺癌患者组织中的表达及临床意义[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013, 20(5): 471-473.]
- [15] Jones RL, Salter J, A'Hern R, et al. Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2010, 119(2): 315-323.

《肿瘤学杂志》投稿须知

1. 文稿务必材料可靠,数据准确,论点清楚,论据充足,结论明确。
2. 文字通顺、准确和简练,重点突出,层次清楚。论著需附结构式摘要,包括目的、方法、结果、结论四部分。中文摘要 200~300 字;英文摘要务必与中文摘要一一对应翻译。英文摘要前加英文文题、作者姓名汉语拼音、单位英文全称、所在城市名及邮政编码。
3. 图表请附中英文各一份,包括图表的题目、内容及注释。
4. 所列参考文献限作者亲自阅读的已发表的近 3 年文献为主,按文内引用先后顺序列于文末,并在正文内引文处右上角以 [] 号注明序号。具体格式举例如下:
期刊:[序号]作者(3 位以下全部写出,不同作者姓名中间加逗号,英文文献作者为姓全称,加名缩写;3 位以上时只写前 3 位,于后加“等.”或“et al.)文题[J].刊名(英文为缩写),年,卷(期):起页-止页。
书籍:[序号]作者.书名[M].版本.出版地(即城市名):出版者,出版年.起页-止页。
学位论文:[序号]作者.学位论文名[D].城市:培养单位,年。
电子文献:[序号]作者.题名[电子文献类型].可获得的网址,发表或更新的日期。
其中,电子文献类型,是网上期刊时,用[J/OL];是网上电子公告时,用[EB/OL];是网上联机数据库时,用[DB/OL]。
特别注意的是,所有中文文献,需同时附原刊物中的英文翻译。
5. 有通讯作者的文稿,请在文章首页左下角注明通讯作者职务、职称、学位、工作单位(详细到科室)、详细通讯地址(邮编)和 E-mail。
6. 本刊启用稿件远程处理系统,只接受网上投稿,网址 <http://www.chinaoncology.cn>。不再接收电子邮件投稿和纸质稿。
网上投稿成功 1 周内,请将稿件处理费 20 元通过邮局汇款至编辑部(务必注明第一作者姓名、稿号和详细地址);并将单位介绍信邮寄至编辑部。若文稿内容受国家或省、厅级项目资助,请附上基金项目批文的复印件,并在正文首页脚注中说明。
7. 编辑部对来稿有文字修改权,凡涉及内容的修改,则提请作者考虑,文责自负。文稿一般不退,请作者自留底稿。来稿一经录用,收取一定版面费,发表后寄赠当期杂志 2 册并酌付稿酬。