

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2025.02.011

Her-2 阳性乳腺癌患者 Ki-67 表达水平 与新辅助化疗敏感性及预后的关系

孔涵 林娜

(济宁医学院基础医学院, 济宁 272067)

摘要 目的 探究 Her-2 阳性乳腺癌患者 Ki-67 蛋白表达水平与新辅助化疗敏感性及预后的关系。方法 选取新疆医科大学第一附属医院 2018 年 1 月至 2021 年 10 月 113 例行 2~8 个周期 TCbHP 或 THP 药物新辅助化疗的 Her-2 阳性乳腺癌患者。化疗敏感性分析应用 logistic 回归, 利用 ROC 曲线分析评估危险因素预测新辅助化疗敏感性的准确性。采用 Kaplan-Meier 生存分析法和 Cox 比例风险回归模型进行生存分析。结果 113 例乳腺癌患者中 Ki-67 蛋白阳性率为 57.52%; Ki-67 蛋白阳性新辅助化疗敏感率为 95.38%, 高于 Ki-67 蛋白阴性患者的 68.75%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 乳腺癌患者 Ki-67 蛋白阴性表达会降低患者新辅助化疗的敏感性 ($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析法及 Cox 回归分析显示, Ki-67 蛋白表达、组织学分级、淋巴结转移对无进展生存期有影响。结论 根据乳腺癌组织中 Ki-67 蛋白的表达情况可以判断新辅助化疗的敏感性。Ki-67 蛋白的表达、组织学分级、淋巴结转移影响 Her-2 阳性乳腺癌的无进展生存时间。

关键词 Her-2 阳性乳腺癌; Ki-67; 新辅助化疗; 敏感性; 预后

中图分类号: R737 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2025)04-152-05

Relationship between Ki-67 expression level and neoadjuvant chemotherapy sensitivity and prognosis in patients with Her-2 positive breast cancer

KONG Han, LIN Na

(College of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between Ki-67 protein expression level and neoadjuvant chemotherapy sensitivity and prognosis in patients with Her-2 positive breast cancer. **Methods** A total of 113 patients with Her-2 positive breast cancer who underwent 2-8 cycles of neoadjuvant chemotherapy with TCbHP or THP drugs in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2018 to December 2021 were selected. The sensitivity analysis of chemotherapy was analyzed by logistic regression, and the accuracy of risk factors in predicting sensitivity to neoadjuvant chemotherapy was evaluated by ROC curve analysis. Kaplan-Meier survival analysis and Cox proportional risk regression model were used for survival analysis. **Results** The positive rate of Ki-67 protein in 113 patients with breast cancer was 57.52%. Sensitivity rate of Ki-67 protein positive neoadjuvant chemotherapy was 95.38%, higher than 68.75% in Ki-67 negative patients, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Negative expression of Ki-67 protein in breast cancer patients decreased the sensitivity of neoadjuvant chemotherapy ($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression analysis showed that Ki-67 protein expression, histological grade and lymph node metastasis had effects on progression-free survival. **Conclusion** The sensitivity of neoadjuvant chemotherapy can be predicted by the expression of Ki-67 protein in breast cancer tissues. Ki-67 protein expression, histological grade and lymph node metastasis affect progression-free survival of Her-2 positive breast cancer.

Keywords: Her-2 positive breast cancer; Ki-67; Neoadjuvant chemotherapy; Sensitivity; Prognosis

乳腺癌是常见的癌症,是女性癌症死亡的主要原因之一^[1]。乳腺癌治疗通常是先进行一期手

术,然后进行辅助治疗,但伴随着乳腺癌治疗的精准化,许多新的治疗手段不断涌现,以降期缩瘤和

药物敏感性为目的的治疗手段越来越受关注,即新辅助化疗(NAC)。乳腺癌各个分型中,肿瘤组织和基质中的肿瘤组织浸润淋巴细胞对化疗反应的预后和预测价值已经被证实,这种价值主要体现在三阴性乳腺癌和 Her-2 阳性乳腺癌^[2]。Her-2 阳性乳腺癌是一种复发和转移风险较高的癌症类型,近年来受到越来越多的关注。Her-2 阳性乳腺癌新辅助治疗的使用率是 HR 阳性/Her-2 阴性疾病的 2 倍^[3]。部分研究证明了 Ki-67 作为新辅助治疗中预测标志物的临床有效性及化疗的疗效,但最佳截止点的问题以及该标志物作为部分应答者/无应答者组预后因素的重要性仍不确定^[4-6]。乳腺癌新辅助化疗期间 Ki-67 表达以及疗效和预后之间的相关性现在已经得到了认可,但相关性未在 Her-2 阳性乳腺癌的研究中详细阐述。为进一步探究 Her-2 阳性乳腺癌 Ki-67 蛋白与新辅助化疗敏感性及预后的关系,本研究收集新疆医科大学第一附属医院 113 例 Her-2 阳性乳腺癌临床患者的完整资料,对相关指标展开数据分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取新疆医科大学第一附属医院乳腺外科 113 例 Her-2 阳性乳腺癌患者的相关临床资料进行分析(部分患者相关数据缺失是不予记录),其中年龄 25~66(45.5±8.58)岁。≥50 岁 55 例,<50 岁 58 例;绝经者 59 例,未绝经者 54 例;临床分期,Ⅰ期 29 例,Ⅱ期 64 例,Ⅲ期 20 例;组织学分级,Ⅰ期 2 例,Ⅱ期 88 例,Ⅲ期 23 例;浸润性导管癌 96 例,其他类型乳腺癌 17 例;淋巴结转移者 86 例,未转移者 27 例;肿瘤直径≥2cm 者 89 例,<2 cm 者 24 例。纳入标准:1) Her-2 阳性乳腺癌是经粗针活检确诊并且初次接受化疗;2) 完全新辅助治疗;3) 完成 4 个周期及以上的双靶向联合治疗;4) 有完整的病理资料。排除标准:1) 未接受或未完成 NAC 的患者(由于不耐受或无法随访);2) 严重的心肺、肝和肾功能损害;3) 首次诊断为转移性或复发性乳腺癌;4) 隐匿性乳腺癌;5) 合并其他恶性肿瘤;6) 患者资料缺失;7) 患者没有签署知情同意书。

1.2 方法

所有患者均给予 TCbHP 或 THP。TCbHP:紫杉类联合卡铂、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗;THP:紫

杉类联合曲妥珠单抗和帕妥珠单抗。化疗过程中应及时记录肿瘤大小、部位、是否转移等情况,同时根据情况给予抗生素等药物预防细菌感染等,在患者身体条件允许情况下进行乳腺癌根治术或乳腺癌单纯切除术,手术结束后观察并记录患者数据。

1.3 化疗敏感性及疗效评估

1.3.1 实体瘤疗效评价标准^[7] 部分缓解(PR):目标病灶直径之和比化疗前减少 30%;完全缓解(CR):所有目标病灶消失,全部病理淋巴结短直径必须至<10mm(包括靶直径和非靶直径);疾病进展(PD):参照整个化疗过程中所有测量的目标病灶直径之和的最小值,直径之和至少增加 20%(当化疗前测量值最小时,就将其作为参照);除以上条件之外,也要满足直径和的绝对值至少增加 5mm;疾病稳定(SD):目标病灶减小的程度或增加未达到 PR 或者 PD 水平,介于 PR、PD 之间,研究时均以直径之和的最小值作为参考。规定 CR+PR 为化疗敏感、SD+PD 为化疗不敏感。

1.3.2 免疫组化判定标准 所有符合纳入标准的患者都在新辅助化疗前进行粗针穿刺活检取得病理标本,根据我院病理科对病理标本进行免疫组化分析后所上传的报告对 Ki-67 结果进行判定。本研究中规定 Ki-67 表达率≥30%为阳性患者,Ki-67 表达率<30%为阴性患者。

1.4 随访

所有患者随访截止日期为 2022 年 10 月,随访主要采用根据住院检查、门诊复查结果及电话、微信、QQ 以及各类平台随访的形式,以 Her-2 阳性乳腺癌复发、转移或死亡为终点。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26 统计分析,计数以 n(%)表示;组间差异 χ^2 进行检验;多因素分析应用 logistic 回归。生存分析采用 Kaplan-Meier 生存分析法和 Cox 比例风险回归模型进行分析, $P<0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 Her-2 阳性乳腺癌中 Ki-67 表达与新辅助化疗敏感性的关系

2.1.1 新辅助化疗敏感性与患者临床病理特征的关系 Ki-67 蛋白阳性率为 57.52%(65/113×100%),阳性新辅助化疗敏感率为 95.38%(62/65×100%),阴性新辅助化疗敏感率为 68.75%(33/

48×100%)。结果表明:Her-2 阳性乳腺癌新辅助化疗敏感性与 Ki-67 蛋白的表达、淋巴结转移具有关联性;而年龄、绝经状态、临床类型、组织学分级、临床分期与 Her-2 阳性乳腺癌新辅助化疗敏感性关联性较差。见表 1。

表 1 不同患者临床病理特征与
新辅助化疗敏感性的关联性

因素	是否敏感[例数(%)]		χ^2	P
	不敏感	敏感		
年龄/岁			0.015	0.902
≥50	9(50.00)	46(48.42)		
<50	9(50.00)	49(51.58)		
绝经			1.793	0.181
否	6(33.33)	48(50.53)		
是	12(66.67)	47(49.47)		
Ki-67			14.626	<0.001
阳性	3(16.67)	62(65.26)		
阴性	15(83.33)	33(34.74)		
组织学分级			1.611	0.447
I	0(0.00)	2(2.11)		
II	16(88.89)	72(75.79)		
III	2(11.11)	21(22.11)		
临床分期			0.451	0.798
I	5(27.78)	24(25.26)		
II	9(50.00)	55(57.90)		
III	4(22.22)	16(16.84)		
肿瘤直径/cm			0.012	0.911
≥2	14(77.78)	75(78.95)		
<2	4(22.22)	20(21.05)		
临床类型			0.259	0.611
其他	2(11.11)	15(15.79)		
浸润性导管癌	16(88.89)	80(84.21)		
淋巴结转移			3.959	0.047
否	1(5.56)	26(27.37)		
是	17(94.44)	69(72.63)		

2.1.2 新辅助化疗敏感性与患者综合临床指标的多因素分析 将 Ki-67 蛋白的表达、是否淋巴结转移为自变量,将新辅助化疗是否敏感作为因变量进行二元 logistic 回归分析,Ki-67 与化疗敏感有正向关联。淋巴结转移并不影响化疗敏感性。见表 2。

2.2 Her-2 阳性乳腺癌无进展生存时间的影响因素

自变量包括 Ki-67 蛋白表达情况、年龄、绝经状态、肿瘤直径、组织学分级、是否淋巴结转移,由于随访时间较短,所以随访的终点为转移或复发,因变量为无进展生存时间。结果见表 3、表 4,结果

显示,截至随访终点(2022. 10. 31),共有 29 例发生转移或复发,最短时间为 8 个月,最长时间为 36 个月,时间为(45±12. 26)个月;84 例在随访终点均未发生转移或复发,为无进展生存状态,最长为 60 个月。

表 2 影响新辅助化疗敏感性的二元 logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Ki-67	2.199	0.675	10.606	0.001	9.013	2.400-33.850
淋巴结转移	-1.761	1.080	2.660	0.103	0.172	0.021-1.427
截距	2.319	1.049	4.891	0.027	10.170	1.302-79.431

注:赋值,Ki-67 阳性=1,阴性=0;淋巴结转移,是=1,否=0。

表 3 影响 Her-2 阳性乳腺癌患者
无进展生存的单因素分析

因素	例数	无进展生存 [n(%)]	χ^2	P
Ki-67			8.974	0.03
阳性	65	44(67.69)		
阴性	48	40(83.33)		
年龄/岁			1.815	0.178
≥50	55	36(65.45)		
<50	58	48(82.76)		
绝经			2.398	0.122
否	54	41(75.93)		
是	59	43(72.88)		
组织学分级			13.242	0.001
I	2	2(100.00)		
II	88	72(81.82)		
III	23	10(43.48)		
临床分期			11.085	0.004
I	29	28(96.55)		
II	64	45(70.31)		
III	20	11(55.00)		
肿瘤直径/cm			1.084	0.298
≥2	89	64(71.91)		
<2	24	20(83.33)		
临床类型			0.392	0.531
其他	17	14(82.35)		
浸润性导管癌	96	70(72.92)		
淋巴结转移			6.584	0.01
否	27	25(92.59)		
是	86	59(68.60)		

单因素结果显示,Ki-67 阳性表达和阴性表达患者、不同临床分期患者、不同组织学分级患者、有无淋巴结转移患者,其无进展生存期的比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。多因素分析结果

显示, Ki-67 蛋白表达、组织学分级、淋巴结转移, 是影响 Her-2 阳性乳腺癌预后的独立因素。表明 Her-2 阳性乳腺癌患者的无进展生存时间受 Ki-67 蛋白的表达情况、组织学分级、淋巴结转移的影响。见表 4。

表 4 影响 Her-2 阳性乳腺癌患者无进展生存的多因素分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Ki-67	-1.256	0.536	5.492	0.019	0.285	0.100-0.814
组织学分级	0.790	0.394	4.017	0.045	2.202	1.018-4.767
临床分期	0.605	0.313	3.734	0.053	1.832	0.991-3.384
肿瘤直径	-0.228	0.583	0.153	0.696	0.796	0.254-2.498
淋巴结转移	-1.827	0.773	5.590	0.018	0.161	0.035-0.732
绝经	1.588	0.869	3.334	0.067	4.896	0.892-26.865
年龄	-1.181	0.874	1.826	0.177	0.307	0.055-1.703

注:赋值, Ki-67 阳性=0, 阴性=1; 肿瘤直径<2=1, 直径 \geq 2=0, 淋巴结有转移=0, 未转移=1; 绝经=0, 未绝经=1; 年龄<50=1, \geq 50=0。

3 讨论

近年来乳腺癌治疗有了巨大进展, 局部和全身治疗的药物强度均有所下降, 常规手术不再是所有患者的最佳选择, NAC 逐步成为临床常用的选择^[8], 其作用主要通过促进癌细胞凋亡、减少病灶组织血管的供应、减少养分供给、减轻癌病灶组织对于正常组织的侵袭等, 为接下来的治疗提供有利条件^[9-11]。手术前给予 NAC 具有手术后辅助化疗无法提供的优势, 包括: 治疗过程中确定治疗反应的能力, 这可能为后续辅助治疗进一步降低风险开辟道路; 药物反应的成像生物标志物的开发^[12-14], 治疗耐药性机制的研究^[15], 以及开发新的策略, 在乳腺癌亚型中使用新的癌症治疗药物^[16-17]。开始新辅助治疗后, 临床医生有时间选择最佳的手术方式和后期可能进行的乳房重建术。此外, NAC 通常会降低原发肿瘤和淋巴结的分期, 使手术方式从乳腺切除术转换为肿块切除术, 允许保留乳房^[18], 并可能允许不进行腋窝淋巴结切除处理^[19]。

Ki-67 是一种核蛋白, 在增殖核中表达, 与细胞增殖、分化、转移和凋亡有关。该蛋白主要在细胞周期的 S 期和 G2 期表达, 正常乳房组织 ER 阴性细胞中表达且水平较低 (<3%)。Ki-67 在增生性增大的小叶单位中显著高于相邻的正常终末导管小叶单位 (平均 6.3%; $P < 0.0001$), 并且与乳腺癌风险有关。Ki-67 具有相对较短的半衰期, 可作为肿瘤细胞增殖的敏感标志物^[20-22]。

本次研究结果提示组织学分级、临床分期与 Ki-67 蛋白表达与 NAC 的敏感性有关, 具有高 Ki-67 表达的早期乳腺癌患者具有更高的复发风险和较差的生存率, 由此推测随着临床分期与组织学分级的增加, Ki-67 蛋白的表达逐渐降低, 癌细胞对药物的吸收程度降低。

综上所述, Ki-67 与乳腺癌化疗的结局密切相关, 患者新辅助化疗的敏感性和预后可以根据乳腺癌组织中 Ki-67 蛋白的表达情况来判断。

利益冲突: 所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1): 40-50. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X.
- [3] Leon-Ferre RA, Hieken TJ, Boughey JC. The landmark series: neoadjuvant chemotherapy for triple-negative and HER2-positive breast cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(4): 2111-2119. DOI: 10.1245/s10434-020-09480-9.
- [4] Murphy BL, Day CN, Hoskin TL, et al. Neoadjuvant chemotherapy use in breast cancer is greatest in excellent responders: triple-negative and HER2+ subtypes [J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(8): 2241-2248. DOI: 10.1245/s10434-018-6531-5.
- [5] 韩建军, 宋菁蓁, 郭梅艳, 等. 乳腺癌组织中 AKT 及 p53 表达与新辅助化疗疗效的相关性 [J]. 中国现代普通外科进展, 2015, 18(9): 752-753, 756. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2015.09.028.
- [6] Bocchi M, Sousa Pereira N, Furuya RK, et al. Expression of Ki67 and p53 proteins: Breast cancer aggressivity markers in Brazilian young patients [J]. J Adolesc Young Adult Oncol, 2021, 10(4): 379-388. DOI: 10.1089/jayao.2020.0037.
- [7] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European organization for research and treatment of cancer, national cancer institute of the united states, national cancer institute of canada [J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(3): 205-216. DOI: 10.1093/jnci/92.3.205.
- [8] Milde-Langosch K, Karn T, Müller V, et al. Validity of the proliferation markers Ki67, TOP2A, and RacGAP1 in molecular subgroups of breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 137(1): 57-67. DOI: 10.1007/s10549-012-2296-x.
- [9] Hashmi AA, Hashmi KA, Irfan M, et al. Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic param-

- ters[J]. BMC Res Notes, 2019, 12(1): 605. DOI: 10.1186/s13104-019-4653-x.
- [10] Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, et al. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2): 174-183. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70262-1.
- [11] Orsaria P, Grasso A, Ippolito E, et al. Clinical outcomes among major breast cancer subtypes after neoadjuvant chemotherapy: impact on breast cancer recurrence and survival[J]. Anticancer Res, 2021, 41(5): 2697-2709. DOI: 10.21873/anticancer.15051.
- [12] Hylton NM, Gatsonis CA, Rosen MA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: functional tumor volume by MR imaging predicts recurrence-free survival—results from the ACRIN 6657/CALGB 150007 I-SPY 1 trial[J]. Radiology, 2016, 279(1): 44-55. DOI: 10.1148/radiol.2015150013.
- [13] Partridge SC, Zhang Z, Newitt DC, et al. Diffusion-weighted MRI findings predict pathologic response in neoadjuvant treatment of breast cancer: The ACRIN 6698 multicenter trial[J]. Radiology, 2018, 289(3): 618-627. DOI: 10.1148/radiol.2018180273.
- [14] Li W, Newitt DC, Wilmes LJ, et al. Additive value of diffusion-weighted MRI in the I-SPY 2 trial[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 50(6): 1742-1753. DOI: 10.1002/jmri.26770.
- [15] DeMichele A, Yee D, Esserman L. Mechanisms of resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(23): 2287-2289. DOI: 10.1056/NEJMcibr1711545.
- [16] Chien AJ, Tripathy D, Albain KS, et al. MK-2206 and standard neoadjuvant chemotherapy improves response in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive and/or hormone receptor-negative breast cancers in the I-SPY 2 trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(10): 1059-1069. DOI: 10.1200/JCO.19.01027.
- [17] Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A, et al. Adaptive randomization of veliparib-carboplatin treatment in breast cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(1): 23-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1513749.
- [18] Mukhtar RA, Yau C, Rosen M, et al. Clinically meaningful tumor reduction rates vary by prechemotherapy MRI phenotype and tumor subtype in the I-SPY 1 trial (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657)[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(12): 3823-3830. DOI: 10.1245/s10434-013-3038-y.
- [19] Boughey JC, Alvarado MD, Lancaster RB, et al. Surgical standards for management of the axilla in breast cancer clinical trials with pathological complete response endpoint[J]. NPJ Breast Cancer, 2018, 4: 26. DOI: 10.1038/s41523-018-0074-6.
- [20] Spring L, Greenup R, Niemierko A, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and long-term outcomes among young women with breast cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(10): 1216-1223. DOI: 10.6004/jncn.2017.0158.
- [21] Al-Hilli Z, Hieken TJ, Hoskin TL, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on pathologic axillary nodal status in HER-2 positive patients presenting with clinically node-negative disease[J]. J Surg Oncol, 2015, 112(5): 453-457. DOI: 10.1002/jso.24034.
- [22] Murchison S, Nichol A, Speers C, et al. Locoregional recurrence and survival outcomes in breast cancer treated with modern neoadjuvant chemotherapy: a contemporary population-based analysis[J]. Clin Breast Cancer, 2022, 22(7): e773-e787. DOI: 10.1016/j.clbc.2022.07.003.

(收稿日期 2024-02-27)

(本文编辑:甘慧敏)

本刊对来稿中表、图的要求

来稿中的表、图均须置于正文中,切勿单独放于文后。每幅图、表应有言简意赅的题目。统计表格一律采用“三线表”格式,不用纵线、斜线。要合理安排纵表的横标目,并将数据的含义表达清楚;若有合计或统计学处理行(如 F 值、 P 值等),则在该行上面加一条分界横线;表内数据要求同一指标保留的小数位数相同。图片应清晰,不宜过大。图的宽×高为 7cm×5cm,最大宽度半栏图不超过 7.5cm,通栏图不超过 17.0cm,高与宽的比例应掌握在 5:7 左右。

本刊编辑部