

· 论著 ·

Ki67、增殖细胞核抗原在不同分子分型乳腺癌组织中的表达及意义

董欢 林燕苹 应学翔 何萍青

【摘要】 目的 探讨 Ki67、增殖细胞核抗原(PCNA)在不同分子类型乳腺癌组织中的表达及临床意义。**方法** 采用免疫组化法检测 251 例乳腺癌组织中 Ki67、PCNA 的表达情况,采用 kruskal-wallis 秩和检验分析 Ki67、PCNA 在不同分子类型乳腺癌组织中的表达差异;采用 Spearman 相关分析法,分析不同分子类型中 Ki67 与 PCNA 表达的相关性及其分别与原发肿瘤直径、腋窝淋巴结转移及病理组织学分级的相关性;采用生存分析法,分析 Ki67、PCNA 对乳腺癌预后的意义。**结果** Luminal 型、HER-2 型及三阴性乳腺癌组织中 Ki67、PCNA 表达强度差异均无统计学意义($\chi^2 = 3.722, P = 0.155; \chi^2 = 5.135, P = 0.077$)。Ki67 与 PCNA 总体呈正相关($r_s = 0.348, P = 0.000$),在 Luminal 型中呈正相关($r_s = 0.467, P = 0.000$),而在 HER-2 型、三阴性乳腺癌中无相关性($P > 0.05$)。Ki67 表达强度与原发肿瘤直径、腋窝淋巴结转移及组织学分级在 Luminal 型乳腺癌呈正相关性($r_s = 0.180, P = 0.017; r_s = 0.236, P = 0.002; r_s = 0.156, P = 0.039$),而在 HER-2 型及三阴性乳腺癌中无相关性($P > 0.05$)。PCNA 表达强度与 Luminal 型乳腺癌的腋窝淋巴结转移呈正相关性($r_s = 0.166, P = 0.028$),与 HER-2 型乳腺癌的原发肿瘤直径呈负相关性($r_s = -0.342, P = 0.020$),与其他病理因素均无相关性($P > 0.05$)。单因素生存分析显示腋窝淋巴结转移、组织学分级对乳腺癌患者无瘤生存有影响($HR = 4.431, 95\% CI: 1.787 \sim 10.984; HR = 2.492, 95\% CI: 1.032 \sim 6.018$),亚组分析显示腋窝淋巴结、PCNA 对 Luminal 型乳腺癌患者无瘤生存有影响($HR = 3.930, 95\% CI: 1.343 \sim 11.501; HR = 2.401, 95\% CI: 1.044 \sim 5.524$)。多因素 COX 回归分析显示腋窝淋巴结转移是总体和 Luminal 型乳腺癌患者预后的独立影响因素($HR = 3.780, 95\% CI: 1.461 \sim 9.775; HR = 3.403, 95\% CI: 1.150 \sim 10.075$)。**结论** Ki67 和 PCNA 对评估 Luminal 型乳腺癌预后有一定指导意义,而对 HER-2 型和三阴性乳腺癌预后无明显影响。

【关键词】 乳腺肿瘤;免疫组织化学; Ki67; 增殖细胞核抗原

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

Expression of Ki67 and proliferating cell nuclear antigen in different subtypes of breast cancer and their clinical significance DONG Huan, LIN Yan-ping, YING Xue-xiang, HE Ping-qing. Department of General Surgery, Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: HE Ping-qing, Email: hpq0916@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the expression of Ki67 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in three different subtypes of breast cancer and their clinical significance. **Methods** Immunohistochemistry was used to detect the expression of Ki67 and PCNA in tissue samples from 251 breast cancer patients. kruskal-wallis rank sum test was used to analyze the expression difference of Ki67 and PCNA in different subtypes, Spearman rank test for the correlation of their expressions, and the correlation with primary tumor diameter, axillary lymph node metastasis and pathological classification, respectively. Meanwhile, the survival analysis was conducted to display the prognostic value of Ki67 and PCNA expression. **Results** The expressions of Ki67 and PCNA were not significantly different among the three subtypes of breast cancer (luminal, HER-2 and triple negative) ($\chi^2 = 3.722, P = 0.155; \chi^2 = 5.135, P = 0.077$). There was a positive

correlation between Ki67 and PCNA expressions in general ($r_s = 0.348, P < 0.001$) and in luminal subtype ($r_s = 0.467, P < 0.001$), but no correlation was observed in other subtypes ($P > 0.05$). In luminal subtype, the expression of Ki67 was positively correlated with primary tumor diameter, axillary lymph node status and histological grade ($r_s = 0.180, P = 0.017$; $r_s = 0.236, P = 0.002$; $r_s = 0.156, P = 0.039$, respectively), and no correlation was showed in HER-2 and triple-negative subtypes ($P > 0.05$). We also observed the positive correlation between PCNA expression and axillary lymph node status in luminal subtype, a negative correlation with primary tumor diameter in HER-2 subtype ($r_s = -0.342, P = 0.020$), but no correlations with other pathological factors were found ($P > 0.05$). Univariate analysis showed axillary lymph node metastasis and nuclear grade had influence on tumor-free survival of breast cancer patients ($HR = 4.431, 95\% CI: 1.787$ to 10.984 ; $HR = 2.492, 95\% CI: 1.032$ to 6.018). The subgroup analysis displayed axillary lymph node metastasis and PCNA had effects on tumor-free survival in luminal subtype ($HR = 3.930, 95\% CI: 1.343$ to 11.501 ; $HR = 2.401, 95\% CI: 1.044$ to 5.524). Multivariate COX analysis showed axillary lymph node metastasis was an independent prognostic factor in general and luminal subtype breast cancer patients ($HR = 3.780, 95\% CI: 1.461$ to 9.775 ; $HR = 3.403, 95\% CI: 1.150$ to 10.075). **Conclusion** Ki67 and PCNA can indicate the poor prognosis of luminal subtype breast cancer patients to a certain extent, but have no influence on HER-2 and triple negative subtypes.

【Key words】 breast neoplasms; immunohistochemistry; Ki67; proliferating cell nuclear antigen

目前,乳腺癌的发病率不断升高,已经成为女性高发的恶性肿瘤之一。Ki67 和增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)均被视为评估肿瘤细胞增殖活性的重要标志物,其表达随细胞周期的变化而变化,在肿瘤的诊治与预后监测等方面均显示出重要的临床价值^[1-6],有望成为继 ER、PR、HER-2 之后应用于乳腺癌的生物标志物。临床上根据乳腺癌 ER、PR、HER-2 的表达特点将乳腺癌分成 3 种类型:Luminal 型(ER、PR 阳性)、HER-2 型(ER、PR 阴性,HER-2 过表达)、三阴性(ER、PR、HER-2 阴性)。本研究采用免疫组化法检测 251 例乳腺癌组织中 Ki67 及 PCNA 的表达情况,并回顾性分析其与乳腺癌类型、原发肿瘤直径(primary tumor diameter, PTD)、腋窝淋巴结(axillary lymph node, ALN)转移及组织病理分级的关系,及其对预后的影响。

1 材料与方法

1.1 临床资料

研究对象为 2004 年 6 月至 2008 年 12 月在上海市第六人民医院接受治疗和随访的 251 例原发性乳腺癌患者。所有患者均行乳腺癌根治术或改良根治术,术前未经任何治疗,均为女性,中位年龄为 55 岁(20~90 岁)。所有病例均有完整的临床、病理资料,中位随访时间为 52 个月(2~92 月),其中 31 位患者失访,失访率约为 12%。根据《NCCN

乳腺癌临床实践指南》(中国版) V. 2. 2011^[7] TNM 分期标准: I 期 100 例, II 期 115 例, III 期 36 例,由于 0 期及 IV 期较少,未纳入。21 例患者出现复发或远处转移。

1.2 试剂

兔抗人 Ki67 单克隆抗体(1:50 稀释)、鼠抗人 PCNA 单克隆抗体(1:70 稀释)、Supervision TM 二步法检测试剂盒均购自福州迈新生物技术有限公司。

1.3 免疫组化

将存档的石蜡标本重新制备成厚度为 4 μm 的切片进行免疫组化染色。按照试剂盒说明书步骤行 Ki67、PCNA 免疫组化 SP 法染色,设正常乳腺组织为对照组,用已知阳性的乳腺癌组织切片作阳性对照。

本研究中涉及所有病理染色切片均由 2 位病理学专家(副高级职称,平均工作年限约 12 年)在高倍镜下盲法读片,评价内容为染色情况和阳性细胞比例。Ki67 阳性细胞为细胞核内出现棕褐色颗粒,取任意 5 个高倍镜视野,以阳性细胞所占细胞总数比例的平均值作为 Ki67 阳性率^[8]: 阳性率 $\leq 10\%$ 为弱阳性(+), $>10\%$ 且 $\leq 50\%$ 为阳性(++), $>50\%$ 为强阳性(+++)。PCNA 也定位于细胞核,癌细胞核呈棕黄色颗粒者为阳性细胞,计数法同 Ki67^[9]: 阳性率 $\leq 30\%$ 为弱阳性(+), $>30\%$ 且 $\leq 80\%$ 为阳性(++), $>80\%$ 为强阳性(+++)。

两位病理专家诊断一致率为 85%,其中诊断不一致的病例再请第 3 位病理学专家(正高级职称,工作年限约 16 年)独立阅片,最终确定病理阳性率。

1.4 统计分析

通过 Stata 11.0 软件包进行统计学处理,采用 kruskal-wallis 秩和检验及 Spearman 相关分析法分析 Ki67、PCNA 与乳腺癌类型、PTD、ALN 转移、病理分期及组织病理分级的关系,其对预后的影响采用 COX 回归模型, $P < 0.050$ 为差异有统计学意义。采用 Kaplan-Meier 分析法作图可得 Ki67、PCNA 的生存曲线

2 结果

251 例乳腺癌患者的临床病理资料见表 1。其中大部分患者年龄 > 50 岁(66%, 166/251),由于组织学分级为 I 的患者较少,遂将组织学分级为 I、II 归为一类,共 143 例(57%), $PTD \leq 2$ cm

表 1 251 例乳腺癌患者的临床及病理资料

变量	例数(%)
年龄	
≤50 岁	85(34)
>50 岁	166(66)
组织学分级	
I、II	143(57)
III	108(43)
肿瘤直径	
≤2 cm	127(51)
>2 cm	124(49)
腋窝淋巴结	
阴性	167(67)
阳性	84(33)
Ki67	
+	120(48)
++	87(35)
+++	44(17)
PCNA	
+	63(25)
++	156(62)
+++	32(13)
分子分型	
Luminal 型	175(70)
HER-2 型	46(18)
三阴性乳腺癌	30(12)

PCNA:增殖细胞核抗原

(127 例)、 > 2 cm(124 例)所占比例相当,ALN 阳性者 84 例(33%)。其中 Luminal 型 175 例,HER-2 型 46 例,三阴性乳腺癌 30 例。

2.1 Ki67、PCNA 在 Luminal 型、HER-2 型、三阴性乳腺癌组织中的表达情况

Ki67 在组织中呈弱阳性、阳性、强阳性表达分别有:91、54、30 例(Luminal 型);12、30、4 例(HER-2 型);17、3、10 例(三阴性乳腺癌)。Ki67 表达水平在 3 种类型乳腺癌组织间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 3.722, P = 0.155$)。

PCNA 在 Luminal 型、HER-2 型、三阴性乳腺癌组织中呈弱阳性、阳性、强阳性表达分别有:40、16、7 例;108、28、20 例;27、2、3 例。PCNA 表达水平在 3 种类型乳腺癌组织间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 5.135, P = 0.077$)。

2.2 Ki67、PCNA 表达与乳腺癌临床病理因素之间的关系

在 Luminal 型乳腺癌组织中,Ki67 表达强度与 PTD、ALN 及组织学分级呈正相关($P < 0.05$),PCNA 表达强度与 ALN 呈正相关($P < 0.05$,表 2)。在 HER-2 型及三阴性乳腺癌组织中,Ki67 表达强度与 PTD、ALN 及组织学分级无显著相关性($P > 0.05$),PCNA 表达强度与 HER-2 型乳腺癌 PTD 呈负相关($r_s = -0.342, P = 0.020$),与以上三型的其他病理因素无显著性相关($P > 0.05$)。

表 2 Ki67、PCNA 表达与 Luminal 型乳腺癌临床病理因素的关系

病理因素	Ki67 表达(例)			r_s 值	P 值	PCNA 表达(例)			r_s 值	P 值
	+	++	+++			+	++	+++		
PTD										
≤2 cm	56	25	12	0.180	0.017	24	57	12	0.095	0.213
>2 cm	35	29	18			16	51	15		
ALN										
-	67	34	12	0.236	0.002	30	70	13	0.166	0.028
+	24	20	18			10	38	14		
组织学分级										
I、II	57	32	11	0.156	0.039	28	56	16	0.090	0.235
III	34	22	19			12	52	11		

PTD:原发肿瘤直径;ALN:腋窝淋巴结

2.3 乳腺癌组织中 Ki67 和 PCNA 之间的关系

从整体分析 251 例乳腺癌组织中 Ki67 和 PCNA 表达呈正相关($r_s = 0.348, P = 0.000$)。在 Luminal 型乳腺癌组织中,Ki67 和 PCNA 表达呈正

相关($r_s=0.467, P=0.000$), 在 HER-2 型、三阴性乳腺癌组织中, Ki67 和 PCNA 表达无相关性($r_s=0.201, P=0.181; r_s=0.061, P=0.748$)。

2.4 Ki67 和 PCNA 对乳腺癌患者无瘤生存的影响
对 251 例患者总体进行单因素 COX 回归分析显示, ALN 转移、组织学分级对患者无瘤生存有影响($HR=4.431, 95\% CI: 1.787 \sim 10.984; HR=2.492, 95\% CI: 1.032 \sim 6.018$, 表 3), 年龄、

PTD、Ki67、PCNA 对乳腺癌患者无瘤生存无明显影响($P>0.05$)。把单因素分析有统计学意义的因素纳入 COX 多因素生存分析, 结果显示仅 ALN 转移是其预后的独立影响因素($HR=3.780, 95\% CI: 1.461 \sim 9.775$, 图 1, 表 4)。

对 3 种分子类型的乳腺癌患者进行亚组分析, 结果显示, ALN、PCNA 对 Luminal 型乳腺癌患者无瘤生存有影响($HR=3.930, 95\% CI: 1.343 \sim$

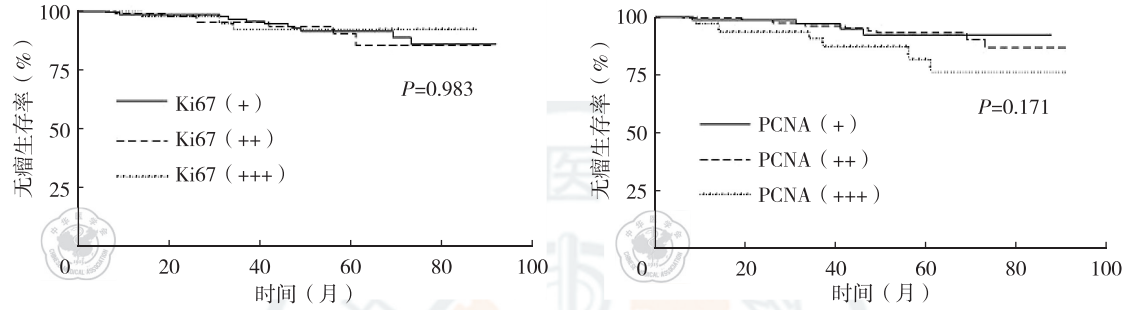


图 1 乳腺癌患者的无瘤生存曲线

表 3 单因素生存分析结果

影响因素	回归系数	统计量(Z 值)	P 值	HR (95% CI)
总体				
年龄(≤50 岁/>50 岁)	0.567	1.11	0.269	1.763(0.646~4.815)
肿瘤直径(>2 cm/≤2 cm)	0.806	1.74	0.082	2.238(0.903~5.548)
腋窝淋巴结(+/-)	1.489	3.21	0.001	4.431(1.787~10.984)
组织学分级(Ⅲ/Ⅰ、Ⅱ)	0.913	2.03	0.042	2.492(1.032~6.018)
Ki67(+++/+/++)	0.023	0.08	0.938	1.023(0.569~1.841)
PCNA(+++/+/++)	0.526	1.48	0.140	1.691(0.842~3.397)
Luminal 型(亚组)				
年龄(≤50 岁/>50 岁)	0.440	0.75	0.452	1.552(0.494~4.876)
肿瘤直径(>2 cm/≤2 cm)	0.634	1.20	0.229	1.886(0.670~5.303)
腋窝淋巴结(+/-)	1.369	2.50	0.012	3.930(1.343~11.501)
组织学分级(Ⅲ/Ⅰ、Ⅱ)	0.841	1.59	0.111	2.320(0.824~6.526)
Ki67(+++/+/++)	0.262	0.79	0.430	1.299(0.679~2.487)
PCNA(+++/+/++)	0.876	2.06	0.039	2.401(1.044~5.524)

PCNA:增殖细胞核抗原

表 4 多因素生存分析结果

影响因素	回归系数	统计量(Z 值)	P 值	HR (95% CI)
总体				
腋窝淋巴结(+/-)	1.330	2.74	0.006	3.780(1.461~9.775)
组织学分级(Ⅲ/Ⅰ、Ⅱ)	0.513	1.09	0.276	1.670(0.664~4.202)
Luminal 型(亚组)				
腋窝淋巴结(+/-)	1.225	2.21	0.027	3.403(1.150~10.075)
PCNA(+++/+/++)	0.729	1.68	0.092	2.073(0.887~4.842)

PCNA:增殖细胞核抗原

11.501; $HR=2.401$, 95% CI : 1.044 ~ 5.524), 把 ALN、PCNA 纳入多因素分析显示仅 ALN 转移是 Luminal 型乳腺癌预后的独立影响因素 ($HR=3.403$, 95% CI : 1.150 ~ 10.075)。对 HER-2 型、三阴性乳腺癌亚组分析未得出有统计学意义的结果。

3 讨论

乳腺癌是一类高度异质性的恶性肿瘤,无论在组织形态、免疫表型、生物学行为还是治疗反应上都存在着极大的差异。2001 年, Sorlie 等^[9]通过 cDNA 微阵列技术,将乳腺癌分为 5 个亚型: Luminal A、Luminal B、HER-2 型、基底细胞样型和正常乳腺样型,不同亚型的治疗方法和预后明显不同。Cheang 等^[10]将三阴性作为基底细胞样型的主要特征,于是提出三阴性乳腺癌的概念。临床上利用免疫组化检测 ER、PR、HER-2,将乳腺癌分为 3 种类型: Luminal 型(ER、PR 阳性)、HER-2 型(ER、PR 阴性, HER-2 过表达)、三阴性乳腺癌(ER、PR、HER-2 阴性)。Luminal 型预后良好,而三阴性乳腺癌细胞增殖指数高,近期复发率、转移率均高,预后较差。

细胞增殖是细胞生物学过程最重要的基础,肿瘤恶性程度由肿瘤细胞增殖活性决定。Ki67 和 PCNA 均是反映细胞增殖的指标,两者在细胞周期的不同阶段表达有所不同。Ki67 是与细胞增殖相关的核抗原,在 1983 年由 Gerdes 等^[11]发现的。MacCallum 等^[12]研究表明, Ki67 是细胞分裂中核糖体合成的关键因子及参与 DNA 合成的蛋白质,它开始于细胞周期的 G_1 期, S 期及 G_2 期表达增强,至 M 期达高峰,在细胞分裂晚期很快消失。而 PCNA 是 DNA 多聚酶的辅助蛋白,它在 G_0 期及 G_1 期的极早期不表达,由 G_1 期开始表达并逐渐增加, S 期达高峰,到 G_2 期和 M 期表达明显减少^[13]。Surowiak 等^[14]发现在乳腺导管癌中,病理组织学分级为 I(G_1)时 Ki67 表达最弱、 G_3 期时表达最强 ($P=0.000$);而 PCNA 的表达与组织学分级无相关性,仅在 G_1 期乳腺癌中两者表达强度呈正相关 ($r_s=-0.67$, $P=0.024$)。

Jalava 等^[15]根据 Ki67 表达强度判断乳腺癌的增殖活性: $\leq 15\%$ 为低度, $16\% \sim 30\%$ 为中度, $> 30\%$ 为高度,然后通过增殖活性高低来指导治疗方案。本研究是根据 Aleskandarany 等^[8]的研究将 Ki67 表达强度分为 3 个等级: 阳性细胞数 \leq

10% 为弱阳性 (+), $> 10\%$ 且 $\leq 50\%$ 为阳性 (++) , $> 50\%$ 为强阳性 (+++)。PCNA 表达强度尚无相对统一的分度标准,本研究根据免疫组化结果及相关均衡因素将阳性率 $\leq 30\%$ 定为弱阳性 (+), $> 30\%$ 且 $\leq 80\%$ 为阳性 (++) , $> 80\%$ 为强阳性 (++)^[9]。

祝玉祥等^[16]报道 Ki67 在三阴性乳腺癌中表达强度较非三阴性高,提示三阴性乳腺癌的恶性程度高,复发转移概率大,预后差。而本研究结果显示 Ki67 和 PCNA 表达强度在 3 种不同类型乳腺癌组织中均无明显差异,与以上报道结果不一致,可能是由于本研究样本量不够多、选择偏倚等所致。Ki67 和 PCNA 表达在 Luminal 型乳腺癌中呈正相关,在 HER-2 型、三阴性乳腺癌中无相关性。且前者表达强度与 Luminal 型乳腺癌 PTD、ALN 及组织病理分级呈正相关性,与沈三弟等^[17]的研究报道结果一致,提示肿瘤越大、淋巴结发生转移、分级越高, Ki67 表达越强,预后越差;而对于 HER-2 型与三阴性乳腺癌, Ki67 表达与其临床病理因素无显著性相关,故对判断预后及指导治疗的意义相对较差。

相关研究表明 ALN 转移、肿瘤直径、组织学分级等对乳腺癌预后有影响,淋巴结转移越多,肿瘤越大,组织学分级越高,则易发生局部复发及远处转移^[18-19]。另外, Zhao 等^[6]和 Aleskandarany 等^[8]的研究表明 Ki67、PCNA 与乳腺恶性肿瘤的发展、转移及预后有关。本研究中,单因素生存分析提示 ALN 转移、组织学分级对乳腺癌患者无瘤生存有影响,纳入多因素分析后仅 ALN 转移是其独立预后因素,而 Ki67、PCNA、年龄、肿瘤直径未显示与无瘤生存有关;单因素亚组分析提示 ALN、PCNA 对 Luminal 型乳腺癌患者无瘤生存有影响,纳入多因素分析后显示仅 ALN 转移是 Luminal 型乳腺癌预后的独立影响因素。这可能是由于淋巴结因素的预后效能太强,掩盖了 Ki67、PCNA 的预后影响作用,也可能与本组病例数较少、随访时间不够长、发生事件数较少等有关。另外,本研究未考虑辅助治疗因素(化疗、放疗、内分泌治疗等),同时检测误差也可能有影响。

总之, Ki67 和 PCNA 是评估肿瘤细胞增殖活性的重要标志物,两者结合对评估 Luminal 型乳腺癌预后有一定指导意义,而对 HER-2 型和三阴性乳腺癌预后无明显影响。Ki67 和 PCNA 将来或

许可用于指导对 Luminal 型乳腺癌的更细分型, 但尚需要大样本、同质性、前瞻性临床研究进一步验证。

参考文献

- [1] 赵尔扬, 方明, 施磊, 等. 增殖细胞核抗原和 Ki67 在口腔癌浸润前沿表达及意义[J]. 口腔医学研究, 2008, 24(5): 495-497.
- [2] 苗龙, 黄晓俊. Ki67 和 PCNA 在胃癌中的表达及其临床诊断价值[J]. 临床内科杂志, 2011, 28(2): 95-97.
- [3] Calascibetta A, Cabibi D, Rausa L, et al. Difference in Ki67 and thymidylate synthase expression in primary tumour compared with metastatic nodes in breast cancer patients[J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2006, 25(9/11): 1193-1196.
- [4] Masuda H, Masuda N, Kodama Y, et al. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 67(4): 911-917.
- [5] Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, et al. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome[J]. Br J Cancer, 2003, 88(3): 406-412.
- [6] Zhao H, Ho PC, Lo YH, et al. Interaction of proliferation cell nuclear antigen (PCNA) with c-Abl in cell proliferation and response to DNA damages in breast cancer[J]. PLoS One, 2012, 7(1): e29416.
- [7] NCCN 乳腺癌专家组. NCCN 乳腺癌临床实践指南(中国版)[S]. 北京: NCCN 乳腺癌临床实践指南(中国版)讨论组, 2011.
- [8] Aleskandarany MA, Green AR, Benhasouna AA, et al. Prognostic value of proliferation assay in the luminal, HER2-positive, and triple-negative biologic classes of breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2012, 14(1): R3.
- [9] Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(19): 10 869-10 874.
- [10] Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(5): 1368-1376.
- [11] Gerdes J, Schwab U, Lemke H, et al. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation[J]. Int J Cancer, 1983, 31(1): 13-20.
- [12] MacCallum DE, Hall PA. The location of pKi67 in the outer dense fibrillary compartment of the nucleolus points to a role in ribosome biogenesis during the cell division cycle[J]. J Pathol, 2000, 190(5): 537-544.
- [13] Ogata K, Kurki P, Celis JE, et al. Monoclonal antibodies to a nuclear protein (PCNA/cyclin) associated with DNA replication[J]. Exp Cell Res, 1987, 168(2): 475-486.
- [14] Surowiak P, Pudelko M, Maciejczyk A, et al. The relationship of the expression of proliferetron-related antigens Ki67 and PCNA in the cells of ductal breast cancer with the differentiation grade[J]. Ginekol Pol, 2005, 76(1): 9-14.
- [15] Jalava P, Kuopio T, Juntti-Patinen L, et al. Ki67 immunohistochemistry: a valuable marker in prognostication but with a risk of misclassification; proliferation subgroups formed based on Ki67 immunoreactivity and standardized mitotic index[J]. Histopathology, 2006, 48(6): 674-682.
- [16] 祝玉祥, 章佳, 邵稳喜, 等. ki67 在三阴性乳腺癌组织中的表达及意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2010, 13(9): 679-680, 697.
- [17] 沈三弟, 陈卓荣, 黄湛, 等. Ki67 在不同分子类型乳腺癌组织中的表达及意义[J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(3): 247-249.
- [18] Georgescu R, Coros MF, Stolnicu S, et al. Prognostic factors in breast cancer[J]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2012, 116(1): 262-267.
- [19] Gohari MR, Khodabakhshi R, Shahidi J, et al. The impact of multiple recurrences in disease-free survival of breast cancer: an extended Cox model[J]. Tumori, 2012, 98(4): 428-433.

(收稿日期: 2012-10-29)

(本文编辑: 刘军兰)

董欢, 林燕苹, 应学翔, 等. Ki67、增殖细胞核抗原在不同分子分型乳腺癌组织中的表达及意义[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2013, 7(2): 91-96.