

乳腺癌超声征象与 P120ctn、Ki67 蛋白表达的相关研究

王云花 刘长鑫 候春梅

摘要 **目的** 分析超声征象与乳腺癌 P120ctn、Ki67 蛋白表达的关系。**方法** 回顾性分析我院 103 例乳腺癌患者的超声图像资料,采用免疫组织化学法检测组织中 P120ctn、Ki67 蛋白的表达情况,并分析乳腺癌超声征象与 P120ctn、Ki67 蛋白表达水平之间的关系。**结果** 103 例患者中,肿块直径 <2 cm 者 46 例,≥2 cm 者 57 例;肿块形态呈规则 36 例,形态不规则 67 例;肿块边缘存在毛刺 81 例,不存在毛刺 22 例;微小钙化点呈簇状分布 37 例,呈散状分布 26 例,沿导管走向分布 40 例;血流显像分级为 0~1 级 27 例,2~3 级 76 例;有淋巴结转移 50 例,无淋巴结转移 53 例。不同超声征象中,微小钙化点沿导管走向分布者 P120ctn 蛋白表达为阳性占 12.50%,明显低于簇状分布和散状分布者(43.24%、38.46%);而血流显像分级为 2~3 级者 P120ctn 蛋白表达为阳性占 13.16%,明显低于 0~1 级者(77.78%);有淋巴结转移者 P120ctn 蛋白表达为阳性占 10.00%,明显低于无淋巴结转移者(49.06%),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。肿块形态规则者 Ki67 蛋白表达为阳性占 72.22%,明显低于不规则者(98.51%);血流显像分级为 0~1 级者 Ki67 蛋白表达为阳性占 66.67%,明显低于 2~3 级者(97.37%);有淋巴结转移者 Ki67 蛋白表达为阳性占 98.00%,明显高于无淋巴结转移者(81.13%),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 乳腺癌超声征象中微小钙化、血流显像分级及淋巴结转移与 P120ctn、Ki67 蛋白表达密切相关,在乳腺癌术前、术后评估中具有一定的应用价值。

关键词 超声征象;乳腺肿瘤,恶性; P120ctn; Ki67

[中图法分类号] R737.9; R445.1

[文献标识码] A

Relationship between ultrasonic features and expression of P120ctn and Ki67 proteins in breast cancer

WANG Yunhua, LIU Changxin, HOU Chunmei

Department of Ultrasound, Liaocheng Futuijunren Hospital, Shandong 250000, China

ABSTRACT **Objective** To analyze the relationship between ultrasonic features and the expression of P120ctn and Ki67 proteins in breast cancer. **Methods** Clinical data of 103 patients with breast cancer examined by color Doppler ultrasonography were analyzed retrospectively. Immunohistochemistry was used to detect the expression of P120ctn and Ki67 protein, and the relationship between ultrasonic features and the expression levels of P120ctn and Ki67 proteins were analyzed. **Results** The results of ultrasonic features showed, among 103 patients, there were 46 cases with tumor diameter <2 cm, 57 cases with tumor diameter ≥2 cm, 36 cases with regular mass morphology, 67 cases with irregular mass morphology, 81 cases with tumor edge burr, 22 cases without tumor edge burr, 37 cases with clustered microcalcifications, 26 cases distributed dispersedly, 40 cases distributed along the catheter. Grading of blood flow imaging showed, 27 cases were grade 0~1, 76 cases were grade 2~3, 50 cases with lymph node metastasis, 53 cases without lymph node metastasis. In different ultrasonic features, the expression of P120ctn protein of small calcification along the catheter to the distribution was 12.50%, which was significantly lower than the clustered distribution and scattered distribution (43.24% and 38.46%), and the P120ctn protein expression of grade 2~3 was 13.16%, which was significantly lower than that of grade 0~1 (77.78%), the expression of P120ctn protein of lymph node metastasis was 10.00%, which was significantly lower than that without lymph node metastasis (49.06%), the difference were statistically significant (all $P < 0.05$). The Ki67 protein expression of regular mass morphology was 72.22%, which was significantly lower than that with irregular shape (98.51%), the Ki67 protein expression of grade 0~1 was 66.67%, which was significantly lower than that of grade 2~3 (97.37%), the expression of Ki67 protein of lymph node metastasis was 98.00%, which was significantly higher than that without lymph node metastasis (81.13%), the difference were statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusion** Microcalcification, blood flow imaging grading and lymph node metastasis are closely related to the expression of P120ctn and Ki67 proteins in breast cancer ultrasonography, which has certain value in preoperative and postoperative evaluation of breast cancer.

KEY WORDS Ultrasonic features; Breast tumor, malignant; P120ctn; Ki67

乳腺癌为临床最常见的女性恶性肿瘤之一,且近年来呈年轻化趋势^[1],彩色多普勒超声是目前临床早期诊断乳腺癌的基础手段之一。而随着近年来分子生物学技术的逐渐完善,有学者^[2]发现乳腺癌的发生、发展及预后与多种基因蛋白的异常表达密切相关。其中 P120ctn 属于连环蛋白之一,其主要参与了 Wnt 信号通路的信号转导过程^[3];而 Ki67 属于核增殖相关蛋白之一,其在一定程度上反映了肿瘤细胞的增殖活性情况^[4]。本研究通过分析乳腺癌超声征象与 P120ctn、Ki67 蛋白表达的关系,旨在为临床乳腺癌的诊断、治疗及预后提供新的靶点与思路。

资料与方法

一、临床资料

选取 2014 年 2 月至 2016 年 2 月我院收治的乳腺癌患者 103 例,均为女性,年龄 34~68 岁,平均(48.7±4.5)岁。均行手术切除并经病理检查,其中浸润性导管癌 77 例,浸润性小叶癌 20 例,腺癌 6 例。纳入标准:①均符合《乳腺癌诊断》中乳腺癌的相关诊断标准^[5],并经术后病理证实;②患者可正常交流沟通;③入院诊治前未接受任何形式的抗肿瘤治疗;④年龄>30 岁。排除标准:①合并肝、肾等功能障碍性疾病;②入院前 30 d 内接受过抗凝药物治疗;③伴凝血功能障碍;④存在其他种类的恶性肿瘤。本研究经我院伦理委员会批准,入选者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用 GE Voluson E 10 彩色多普勒超声诊断仪,线阵探头,频率 12 MHz。患者取仰卧位,经体表检查乳腺及腋窝,详细记录其声像图特征,主要包括肿块直径、形态、边缘、微小钙化点分布、血流及淋巴结转移等情况,其中血流显像分级根据 Adler 血流分级^[6]进行评估。所有操作均由同一名经验丰富的超声专业医师独立完成。

2. 免疫组织化学检查:检测切除的乳腺组织中 P120ctn、Ki67 蛋白的表达情况。其中 P120ctn 鼠抗人单克隆抗体购自北京博奥森生物技术有限公司;Ki67 兔抗人多克隆抗体购自美国 Invitrogen 公司。以 PBS 代替一抗为阴性对照,操作时严格按照说明书进行。

判定标准^[7]:光学显微镜下细胞中存在棕黄色细小颗粒即为 P120ctn、Ki67 蛋白的染色阳性。每张切片随机取 10 个 400 倍镜下视野,观察染色情况,并根据阳性染色细胞数及染色强度进行评分:阳性细胞数<10%为 1 分,10%~50%为 2 分,50%~75%为 3 分,>75%为 4 分;染色颗粒为淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。将阳性细胞占比得分与染色强度得分的乘积记为总分,≥3 分为蛋白表达阳性,<3 分为蛋白表达阴性。

三、统计学处理

应用 SPSS 20.0 统计软件,计数资料以%表示,行 χ^2 检验。相关性分析采用 Preason 相关分析法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、超声征象分析

103 例乳腺癌患者的超声征象从肿块大小、形态规则情况、有无毛刺、微小钙化点分布情况、Adler 血流显像分级及有无淋巴结转移等方面进行分析,结果见图 1 和表 1。

二、超声征象与 P120ctn 蛋白表达分布情况

微小钙化点沿导管走向分布者中 P120ctn 蛋白表达为阳性占 12.50%,明显低于簇状分布及散状分布者(43.24%、38.46%);而血流显像分级为 2~3 级者 P120ctn 蛋白表达为阳性占 13.16%,明显低于 0~1 级者(77.78%);有淋巴结转移者 P120ctn 蛋白表达为阳性占 10.00%,明显低于无淋巴结转移者(49.06%),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 1 和图 2。

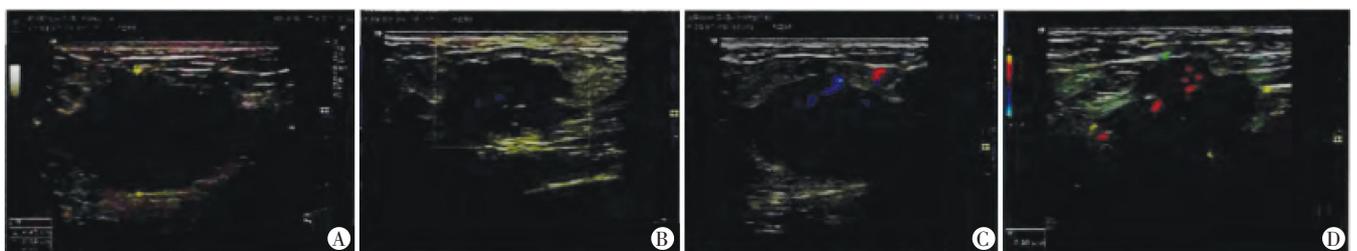
三、超声征象与 Ki67 蛋白表达分布情况

肿块形态规则者 Ki67 蛋白表达为阳性占 72.22%,明显低于形态不规则者(98.51%);血流显像分级为 0~1 级者 Ki67 蛋白表达为阳性占 66.67%,明显低于 2~3 级者(97.37%);有淋巴结转移者 Ki67 蛋白表达为阳性占 98.00%,明显高于无淋巴结转移者(81.13%),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 2 和图 3。

讨 论

近年来,乳腺癌的发病率逐年上升,彩色多普勒超声是目前临床上应用最为广泛的早期诊断乳腺癌的影像学手段。本研究通过分析乳腺癌超声征象,并探讨其与 P120ctn、Ki67 的关系,旨在为临床乳腺癌早期诊断、预后评估提供新的思路。

研究^[8]报道证实,P120ctn 其既属于细胞黏附分子,又参与了细胞信号的转导过程,可进入细胞核中并同转录抑制因子 kaiso 相结合,从而在 Wnt 信号通路的信号转导过程中发挥至关重要作用,而 Wnt 信号通路与细胞增殖、发育及分化存在一定相关性,且 P120ctn 的高表达可能会增加细胞发生癌变的风险。本研究显示彩色多普勒超声可有效显示肿块直径、形态、边缘、微小钙化点分布、血流显像分级及淋巴结转移等情况,与既往临床研究^[9]结果一致。进一步分析发现不同微小钙化点、血流显像分级及淋巴结转移的乳腺癌患者的 P120ctn 蛋白表达存在明显差异(均 $P<0.05$),提示了 P120ctn 蛋白表达与上述超声征象存在一定关系,有望成为临床上诊断乳腺癌的指标之一。Ki67 可促进肿瘤的转移并对预后产生不良影响,参与恶性肿瘤的形成及



A: 肿瘤大小 4.5 cm×2.6 cm,形态不规则;B: 肿瘤形态不规则,内伴多发钙化;C: 肿瘤形态不规则,血流信号丰富;D: 腋下淋巴结转移。

图 1 乳腺癌超声图像

表 1 超声征象与 P120ctn 蛋白阳性表达分布情况

超声征象	例数	P120ctn 阳性表达[例(%)]	χ^2 值	P 值
直径				
<2 cm	46	12(26.09)	0.635	0.425
≥2 cm	57	19(33.33)		
形态				
规则	36	11(30.56)	0.006	0.941
不规则	67	20(29.85)		
边缘				
有毛刺	81	23(28.40)	0.522	0.470
无毛刺	22	8(36.36)		
微小钙化点				
簇状分布	37	16(43.24)	5.915	0.029
散状分布	26	10(38.46)		
沿导管走向分布	40	5(12.50)		
血流显像分级				
0~1 级	27	21(77.78)	39.541	0.000
2~3 级	76	10(13.16)		
淋巴结转移				
有	50	5(10.00)	18.654	0.000
无	53	26(49.06)		

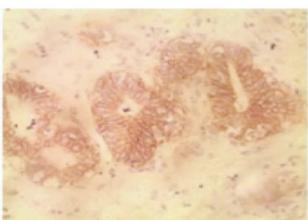


图 2 Ki67 蛋白在乳腺癌组织中染色情况(HE 染色, 染色强度评分 2 分, x400) 图 3 P120ctn 蛋白在乳腺癌组织中染色情况(HE 染色, 染色强度评分 4 分, x400)

进展, 研究^[10]也表明在乳腺癌早期若 Ki67 表达水平显著升高, 则提示了乳腺癌的恶性程度较大, 发生转移的风险较高, 肿瘤侵袭能力较强。本研究中不同形态、血流显像分级及淋巴结转移的乳腺癌患者的 Ki67 蛋白表达情况比较, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 这与 Ki67 高表达可反映肿瘤恶性程度较高的特点相一致。

综上所述, 乳腺癌超声征象中微小钙化点、血流显像分级、淋巴结转移与 P120ctn、Ki67 蛋白表达密切相关, 在乳腺癌术前、术后评估中具有一定的应用价值, 超声征象可清楚显示乳腺癌的形态学变化, 有望成为临床上检查乳腺癌的有效指标。

参考文献

[1] Liu Y, Zhou J, Hu Y, et al. Curcumin inhibits growth of human breast cancer cells through demethylation of DLC1 promoter[J]. Mol Cell Biochem, 2017, 425(1):47-58.

表 2 超声征象与 Ki67 蛋白阳性表达分布情况

超声征象	例数	Ki67 阳性表达[例(%)]	χ^2 值	P 值
直径				
<2 cm	46	39(84.78)	1.794	0.180
≥2 cm	57	53(92.98)		
形态				
规则	36	26(72.22)	16.961	0.000
不规则	67	66(98.51)		
边缘				
有毛刺	81	73(90.12)	0.256	0.613
无毛刺	22	19(86.36)		
微小钙化点				
簇状分布	37	34(91.89)	0.416	0.812
散状分布	26	23(88.46)		
沿导管走向分布	40	35(87.50)		
血流显像分级				
0~1 级	27	18(66.67)	19.686	0.000
2~3 级	76	74(97.37)		
淋巴结转移				
有	50	49(98.00)	7.674	0.006
无	53	43(81.13)		

[2] 李宏, 李德华, 胡波, 等. 乳腺癌超声征象与 Ki67、p53 表达的相关性及临床意义[J]. 中国临床医学影像杂志, 2015, 26(5):321-324.

[3] Lo Muzio L, Pannone G, Santarelli A, et al. Is expression of p120ctn in oral squamous cell carcinomas a prognostic factor[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2013, 115(6):789-798.

[4] Penault LF, Radosevic RN. Ki67 assessment in breast cancer: an update[J]. Pathology, 2017, 49(2):166-171.

[5] 崔岩. 超声造影在乳腺癌诊断及疗效评估中的应用研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2016.

[6] 刘洋, 王兴田. 乳腺癌彩色多普勒血流显像与微血管密度及乳腺癌预后的相关性研究[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2017, 11(5):336-339.

[7] Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Ki67 proliferation index as a tool for chemotherapy decisions during and after neoadjuvant aromatase inhibitor treatment of breast cancer: results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance)[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(10):1061-1069.

[8] Zhang C, Liu LW, Sun WJ, et al. Expressions of E-cadherin, p120ctn, β -catenin and NF- κ B in ulcerative colitis[J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2015, 35(3):368-373.

[9] 时兆婷, 乐坚, 陈雅玲, 等. 浸润性乳腺癌超声征象与腋下淋巴结转移的相关性研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2017, 26(5):424-429.

[10] Abubakar M, Orr N, Daley F, et al. Prognostic value of automated KI67 scoring in breast cancer: a centralised evaluation of 8088 patients from 10 study groups[J]. Breast Cancer Res, 2016, 18(1):104-105.

(收稿日期:2017-10-13)