

三阴性乳腺癌新辅助化疗前 Ki-67 表达与病理完全反应相关性的 Meta 分析*

张 莉, 龙行华[△](武汉大学中南医院检验科, 武汉 430071)

【摘要】 目的 对三阴性乳腺癌新辅助化疗前 Ki-67 表达与病理完全反应相关性进行系统综合评价。**方法** 从 PubMed、中国期刊全文数据库及万方数据库中, 检索有关 Ki-67 和三阴性乳腺癌新辅助化疗病理完全反应的文献, 用风险比(RR)评价三阴性乳腺癌新辅助化疗前 Ki-67 和病理完全反应间的关系, 用 Rev-Man 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 10 篇文献(中文 3 篇, 英文 7 篇), 三阴性乳腺癌患者共 649 例。采用固定效应模型计算合并 RR=4.04, 95%CI=2.66-6.15(P<0.01)。**结论** 化疗前 Ki-67 高表达的三阴性乳腺癌患者在新辅助化疗后, 获得病理完全缓解率大约是 Ki-67 低表达组的 4 倍。

【关键词】 三阴性乳腺癌; 新辅助化疗; Ki-67; 病理完全缓解; Meta 分析

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.19.002 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)19-2651-03

Relationship between the expression of Ki-67 and pathological complete response in triple-negative breast cancer before neoadjuvant chemotherapy: A Meta-analysis* ZHANG Li, LONG Xing-hua[△] (Department of Clinical Laboratory, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China)

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the relationship between the expression of Ki-67 and pathological complete response in triple-negative breast cancer (TNBC) before the neoadjuvant chemotherapy. **Methods** Articles about the association between the expression of Ki-67 before the neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response were retrieved from PubMed, CNKI and Wanfang database. The risk ratio (RR) was used to evaluate the relationship between the expression of Ki-67 before the neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response in TNBC. Rev-Man 5.2 software was applied to perform the meta-analysis. **Results** A total of 10 articles (3 articles in Chinese and 7 articles in English) were eligible for the meta-analysis. There were 649 patients with triple-negative breast cancer. Thus, the fix model was applied to calculate the pooled RR (RR=4.04, 95%CI=2.66-6.15, P<0.01). **Conclusion** It was about 4 times for the rate of pathological complete response in TNBC with the high-expression of Ki-67 compared with the low-expression Ki-67 before the neoadjuvant chemotherapy.

【Key words】 triple-negative breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; Ki-67; pathological complete response; Meta-analysis

三阴性乳腺癌(TNBC)是指雌激素受体、孕激素受体和表皮生长因子受体 2(Her-2)均为阴性的乳腺癌,因而对内分泌治疗和抗 Her-2 治疗无效。除了手术和放疗外,化疗尤其是新辅助化疗,已成为 TNBC 患者惟一的治疗方式。临床上常用病理完全反应(pCR)作为新辅助化疗疗效判定终点。结果表明,同其他亚型相比, TNBC 患者有较高的 pCR^[1]。而相对未取得 pCR, 取得 pCR 的 TNBC 患者预后较好。Ki-67 是一种存在于增殖细胞核基质内的抗原, 常被视为细胞增殖的分子标记。对于 Ki-67 能否预测 TNBC 新辅助化疗疗效, 研究者们一直没有统一观点。因此, 本文运用询证医学的原理和方法, 对国内外公开发表的有关 Ki-67 和 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 相关性的文章进行客观评价, 以探讨化疗前 Ki-67 在预测 TNBC 新辅助化疗疗效中的价值。

1 资料与方法

1.1 检索策略 使用检索词检索中文期刊全文数据库

(CNKI)、万方数据库及外文数据库 PubMed。中文检索词是“乳腺癌”和“新辅助化疗”和“病理完全反应”和“Ki-67”。外文检索词是“breast cancer” and “neoadjuvant chemotherapy” and “pathological complete response” and “Ki-67”。同时手工检索纳入的参考文献, 对于重复发表的文献, 选择研究数据最全面的一篇。检索时间均为建库至 2014 年 6 月 9 日。

1.2 纳入标准 研究对象需涉及在 TNBC 新辅助化疗前 Ki-67 表达和 pCR 相关性的内容; 需要有充分的原始数据能够计算出化疗前 Ki-67 表达与 TNBC 新辅助化疗后 pCR 相关性的风险比(RR); 研究仅涉及人类乳腺癌。

1.3 排除标准 研究设计中只有 Ki-67 表达, 而没有区分 Ki-67 高表达组和 Ki-67 低表达组与 pCR 的关系; 文章是综述和英文文章中的信; 缺乏相应数据而不能计算出 RR。

1.4 文献筛选和资料提取 先阅读文献题目, 按照纳入和排除标准筛选文献, 并进行资料提取。提取资料的内容包括: 纳

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30873044, 81272372), 教育部留学回国人员科研启动基金资助项目(教外司留[2011]1139 号)。

作者简介: 张莉, 女, 在读硕士研究生, 主要从事乳腺癌相关机制研究。 △ 通讯作者, E-mail: xlong888@yahoo.com

入文献的第一作者名称、发表年限、国家来源、Ki-67 的临界值及新辅助化疗药品等。

1.5 统计学处理 采用 Cochrane 国际协作网提供的 RevMan 5.2 软件进行统计分析。用 χ^2 检验验证所纳入文献的异质性。若 $P_{\text{异质性}} \geq 0.1$, 表明各文献间同质性, 则采用固定效应模型; 若 $P_{\text{异质性}} < 0.1$, 表明各文献间有异质性, 则采用随机效应模型进行 Meta 分析。此外, 当存在异质性时, χ^2 检验中的 I^2 值可用于代表异质性的程度。若 $I^2 = 0\% \sim 25\%$ 表明没有异质性; $25\% \sim 50\%$ 表明有适度异质性; $50\% \sim 75\%$ 表明有大的异质性; $75\% \sim 100\%$ 表明有极端的异质性。采用漏斗图评价文献的出版偏倚, 漏斗图的对称可认为没有出版偏倚。

2 结 果

2.1 文献检索的结果 按照纳入和排除标准, 最终纳入文献 10 篇^[2-11]。其中 3 篇为中文文献^[2-4], 7 篇为英文文献^[5-11], 纳入文献基本特征见表 1。其中有 4 篇文献^[3,4,6,8] 的 Ki-67 临界值为 50%, 因此把这 4 篇文献作为一个亚组, 对其进行分析, 结果显示 $RR=4.7, 95\%CI=2.40 \sim 9.21 (P < 0.01)$ 。有 5 个研究^[2,4,6,7,9] 使用了多西他赛, 结果表明 $RR=4.88, 95\%CI=2.60 \sim 9.16 (P < 0.01)$, 有 3 个研究^[3,8,10] 使用了紫杉烷类, 结果表明 $RR=3.06, 95\%CI=1.31 \sim 7.12 (P=0.01)$ 。

2.2 统计分析

2.2.1 异质性检验与效应合并结果 用 χ^2 检验验证所纳入

的 10 篇文献的异质性。结果显示 $P_{\text{异质性}} = 0.8$ 且 $I^2 = 0\%$, 表明各文献间不存在异质性, 因此采用固定效应模型计算合并 $RR=4.04, 95\%CI=2.66 \sim 6.15$, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 表明 TNBC 患者新辅助化疗前 Ki-67 高表达组获得 pCR 率大约是 Ki-67 低表达组的 4 倍。见图 1。

表 1 纳入文献基本特征

纳入研究	来源国家	临界值 (%)	新辅助化疗药品
叶国麟 2013 ^[2]	中国	≥ 30	环磷酰胺、表柔比星、多西他赛、5 氟尿嘧啶
马文玥 2012 ^[3]	中国	≥ 50	紫杉醇、卡铂
姚宇峰 2013 ^[4]	中国	≥ 50	表柔比星、多西他赛
Fasching 2011 ^[5]	美国	≥ 35	文中未提
Li 2011 ^[6]	中国	≥ 50	表柔比星、多西他赛
Keam 2011 ^[7]	韩国	≥ 10	多西他赛、阿霉素
Masuda 2011 ^[8]	日本	≥ 50	蒽环霉素、紫杉烷
Darb 2009 ^[9]	德国	≥ 20	表柔比星、多西他赛、阿霉素、环磷酰胺
Montagna 2010 ^[10]	意大利	≥ 20	蒽环霉素、紫杉烷、长春瑞滨
Esserman 2012 ^[11]	美国	≥ 25	文中未提

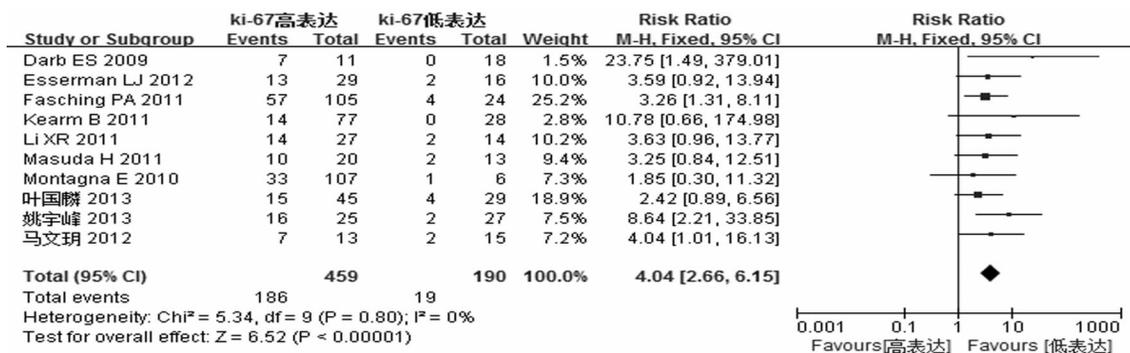


图 1 森林图: 评价三阴性乳腺癌新辅助化疗前 Ki-67 表达与 pCR 相关性

2.2.2 发表性偏倚 绘制的漏斗图显示, 10 篇文献分布形状基本对称, 上窄下宽, 呈倒置漏斗形, 提示没有发表偏倚。

3 讨 论

新辅助化疗是指对非远处转移性肿瘤在局部治疗前, 进行系统性、全身性的细胞毒性治疗^[3]。与传统化疗相比, 新辅助化疗可监控治疗期间患者的反应, 以便在无效时改变或中断治疗, 从而使患者避免无效化疗药品的不良反应^[12]。因此, 预测新辅助化疗疗效的指标对评价疗效及判断患者预后是至关重要的。一些研究证明, pCR 是远期疗效的替代指标^[12]。化疗后, 与未获得 pCR 的患者相比, 获得 pCR 的患者有更好的长期生存率^[10]。在涉及乳腺癌亚型的多变量分析中, pCR 能预测疾病无复发生存率^[11]。Ki-67 是一种存在于增殖细胞核基质内的抗原, 除 G0 期外, Ki-67 在其他细胞周期中都有表达。Ki-67 的半衰期大约为 1~1.5 h, 脱离细胞周期后迅速降解, 故 Ki-67 可作为检测肿瘤细胞增殖活性的指标。有研究表明, Ki-67 能进一步提高 pCR 在各种乳腺癌亚型的预测能力^[11]。

67 表达与 pCR 相关性。总共纳入 10 篇文献, 其中 2 篇是前瞻性研究^[3,6], 8 篇为回顾性研究^[2,4,5,7-11]。结果显示 $RR=4.04, 95\%CI=2.66 \sim 6.15$ 。表明 TNBC 新辅助化疗前, Ki-67 高表达组获得 pCR 率大多是 Ki-67 低表达组的 4 倍, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。虽然纳入文献间不存在异质性 ($P_{\text{异质性}} = 0.8, I^2 = 0\%$), 但是 Ki-67 在不同文献中的临界值不同。基于有 4 篇文献^[3,4,6,8] 的 Ki-67 的临界值都是 50%, 因此把这 4 篇文献作为一个亚组, 对其进行分析, 结果显示 $RR=4.7, 95\%CI=2.40 \sim 9.21 (P < 0.01)$ 。其 RR 值高于全部纳入文献的 RR 值, 这表明 Ki-67 临界值越高, 化疗前 Ki-67 表达量越高, 获得 pCR 率越大。同时表明, 不同 Ki-67 临界值能造成不同的结果。Fasching 等^[5] 的研究表明, 若临界值为 13%, TNBC 新辅助化疗后 pCR 率是 49%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而 TNBC 亚组的临界值 35%, pCR 率是 54%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。因此, 对于此文献, 本研究选择纳入临界值为 35% 的数据。

除了判定 Ki-67 高表达的临界值不同, 本文所纳入的研究

本文运用询证原理和方法, 评价 TNBC 新辅助化疗前 Ki-

在评定 Ki-67 整个过程中也不同,尽管都是用免疫组化方法测定 Ki-67。Polley 等^[13]研究了 Ki-67 在 8 个高级实验室内部和实验室间的测量结果重复性程度。结果表明,同一实验室内部的重复性高,而多个实验室间的重复性仅为中度。这种测量结果不一致性主要来源于肿瘤区域选择、计数方法、染色阳性的主观评定。在评定 Ki-67 表达过程中的不一致性,可能会导致 Ki-67 结果间存在差异,从而影响本文 Meta 分析的质量。

由于本文 Meta 分析纳入研究所用的新辅助化疗药不全相同,因此分亚组进行讨论。有 5 个研究^[2,4,6,7,9]使用了多西他赛,结果表明 RR=4.88,95%CI=2.60-9.16(P<0.01),有 3 个研究^[3,8,10]使用了紫杉烷类,结果表明 RR=3.06,95%CI=1.31~7.12(P=0.01)。说明与紫杉烷治疗相比,Ki-67 高表达组经多西他赛新辅助化疗后,更易获得 pCR。但是由于有其他药物联合治疗及样本量较小,这种结论有待进一步研究证实。

有研究证实,获得 pCR 患者的长期生存率高于未获得 pCR 患者^[10]。而本文 Meta 分析表明:化疗前 Ki-67 高表达的 TNBC 患者比低表达者更有可能获得 pCR。因此,化疗前 Ki-67 高表达与生存时间是否存在一定的正相关关系?有研究证明,化疗前 Ki-67 高表达的 TNBC 患者,pCR 率高,但是由于高复发率而预后不良^[8]。此外,有研究证明新辅助化疗后 Ki-67 高表达提示预后不良,甚至在未获得 pCR 的化疗后 Ki-67 低表达者有良好的预后。Dowsett 等^[14]研究表明:在激素受体阳性的乳腺癌患者中,接受 2 周内内分泌治疗后 Ki-67 高表达者有更低的无复发生存(DFS)时间。而 Matsubara 等^[15]研究表明,新辅助化疗前后 Ki-67 表达改变量与 DFS 有关,而化疗前后 Ki-67 表达量与 DFS 无关。因此,化疗前 Ki-67 表达量,化疗后 Ki-67 表达量及前后 Ki-67 表达改变量与生存率间的关系有待进一步研究。

综上所述,TNBC 患者新辅助化疗前 Ki-67 高表达预示更高的 pCR 率。为了进一步证实化疗前 Ki-67 对 TNBC 患者新辅助化疗疗效的预测能力,有关 Ki-67 预测 pCR 大规模的随机对照试验是必要的,这同时有助于探讨 Ki-67 预后能力。本 Meta 分析由于样本量不多(TNBC 患者 Ki-67 高表达 459 例,Ki-67 低表达 190 例);纳入文献缺乏统一评定 Ki-67 表达的标准和临界值;纳入文献大部分是回顾性研究,而只有 2 篇是前瞻性研究,所以其他研究还有待进一步扩大样本继续研究。

参考文献

[1] Bernsdorf M, Ingvar C, Jorgensen L, et al. Effect of adding gefitinib to neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor negative early breast cancer in a randomized phase II trial [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 126(2): 463-470.

[2] 叶国麟, 杨劼, 古卫权, 等. Ki-67 表达对三阴性乳腺癌新辅助化疗疗效影响[J]. 河北医药, 2013, 19(6), 832-834.

[3] 马文玥. 卡铂联合紫杉醇治疗局部晚期三阴性乳腺癌的 II 期临床研究[D]. 北京: 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所, 2012.

[4] 姚宇锋, 龚建平, 唐金海, 等. Ki-67 预测三阴性乳腺癌新辅助化疗疗效的价值[J]. 肿瘤基础与临床, 2013, 26(5),

403-405.

[5] Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment [J]. BMC Cancer, 2011, 11(2): 486-498.

[6] Li XR, Zhang YJ, Wang JD, et al. CK5/6, EGFR, Ki-67, cyclin D1, and nm23-H1 protein expressions as predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer patients [J]. Med Oncol, 2011, 28(Suppl 1): 129-134.

[7] Keam B, Lee KH, Han SW, et al. Ki-67 can be used for further classification of triple negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis [J]. Breast Cancer Research, 2011, 13(2): 22.

[8] 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.

[9] Darb ES, Loibl S, Roller M, et al. Identification of biology-based breast cancer types with distinct predictive and prognostic features; role of steroid hormone and HER2 receptor expression in patients treated with neoadjuvant anthracycline/taxane-based chemotherapy [J]. Breast cancer research, 2009, 11(5): 69-79.

[10] Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Pathological complete response after preoperative systemic therapy and outcome: relevance of clinical and biologic baseline features [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 124(3): 689-699.

[11] Esserman LJ, Berry DA, Carey L, et al. Pathologic Complete Response Predicts Recurrence-Free Survival More Effectively by Cancer Subset; Results From the I-SPY 1 TRIAL-CALGB 150007/150012, ACRIN 6657 [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(26): 3242-3249.

[12] Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Greil R. Neoadjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy in Breast Cancer: Past, Present, and Future [J]. J Oncol, 2013, 2013(21): 732047.

[13] Polley MY, Leung SC, Mcshane LM, et al. An International Ki67 Reproducibility Study [J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(24): 1897-1906.

[14] Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(2): 167-170.

[15] Matsubara N, Mukai H, Fujii S, et al. Different prognostic significance of Ki-67 change between pre- and post-neoadjuvant chemotherapy in various subtypes of breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 137(1): 203-212.