

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.23.008

文章编号: 1005-8982(2017)23-0043-04

## Kif2a 和淋巴结转移密度对乳腺癌的预后价值研究

钱金锋, 杨其昌, 张晓娟, 朱燕

(江苏省南通市第一人民医院 病理科, 江苏 南通 226001)

**摘要:目的** 探讨驱动蛋白家族成员 2a(Kif2a)和淋巴结转移密度(ND)对乳腺癌的临床病理学意义及预后评估。**方法** 采用免疫组织化学法检测 116 例乳腺癌组织中 Kif2a 蛋白的表达,按 ND 分为 ND=0 组、ND≤40%组和 ND>40%组,分析 Kif2a 蛋白的表达、ND 与乳腺癌患者的临床病理因素(年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、组织学类型、TNM 分期)、内分泌表型(雌激素受体、孕激素受体)、HER-2 及预后的关系。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析,评价 Kif2a 蛋白表达、ND 与乳腺癌患者的预后。**结果** 乳腺癌组织中 Kif2a 蛋白的表达、ND 均与患者 TNM 分期及 HER-2 的阳性表达呈正相关( $r_s=0.251, 0.489, 0.536$  和  $0.245, P=0.007, 0.000, 0.000$  和  $0.008$ ),与其他临床病理因素无关( $P>0.05$ )。Kif2a 的表达与 ND 呈正相关( $r_s=0.484, P=0.000$ )。生存曲线分析结果显示,Kif2a 蛋白表达越强、ND 越高,无瘤生存时间越短( $P<0.05$ )。**结论** 驱动蛋白 Kif2a、ND 可能是乳腺癌患者预后的独立因素,其对判断乳腺癌患者的预后具有一定价值。

**关键词:** 乳腺癌;Kif2a;淋巴结转移密度;预后

**中图分类号:** R737.9

**文献标识码:** A

### Prognostic value of Kif2a and lymph node metastasis density in breast cancer

Jin-feng Qian, Qi-chang Yang, Xiao-juan Zhang, Yan Zhu

(Department of Pathology, the First People's Hospital of Nantong, Nantong, Jiangsu 226001, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinicopathological significance and prognosis of kinesin family member 2a (Kif2a) expression and lymph node metastasis density (ND) in breast cancer. **Methods** The expression of Kif2a protein in 116 cases of breast cancer was detected by immunohistochemistry. According to the results of ND the patients were divided into ND = 0 group, ND ≤ 40% group and ND > 40% group. Relations of of Kif2a expression and ND with the clinicopathological factors (age, tumor location, tumor size, histological type and TNM stage), endocrine phenotypes (ER, PR), HER-2 and prognosis in breast cancer patients were analysed. Kaplan-Meier survival curve was applied to evaluate the expression of Kif2a protein, ND and prognosis of the patients with breast cancer. **Results** Both Kif2a protein expression and ND were positively correlated with TNM stage and positive HER-2 expression in breast cancer ( $r_s = 0.251, 0.489, 0.536$  and  $0.245; P = 0.007, 0.000, 0.000$  and  $0.008$ ), but not correlated with other clinicopathological factors ( $P > 0.05$ ). The expression of Kif2a was positively correlated with ND ( $r_s = 0.484, P = 0.000$ ). Survival curve analysis showed that the higher the expression of Kif2a protein, the higher the ND, the shorter the tumor-free survival time ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Kif2a and ND may be independent prognostic factors in patients with breast cancer, and may have certain value in predicting the prognosis of patients with breast cancer.

**Keywords:** breast cancer; Kif2a; lymph node metastasis density; prognosis

世界卫生组织报道,2012 年全球女性新发乳腺癌约 1676 600 例,死亡约 521 900 例,位居各种癌症的

首位<sup>[1]</sup>。我国乳腺癌发病率有逐年上升的趋势,乳腺癌发病的高峰年龄为 45 ~ 60 岁,并呈年轻化趋势<sup>[2]</sup>。

收稿日期:2016-02-02

[通信作者] 朱燕, E-mail: zhuyan85129087@163.com; Tel: 0513-85061087

本文通过回顾性分析,探讨驱动蛋白家族成员 2a (kinesin family member 2a, Kif2a) 的表达、淋巴结转移密度 (lymph node metastasis density, ND)<sup>[9]</sup> 与乳腺癌患者临床病理特征及预后的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究资料

选取 2004 年 01 月 -2006 年 12 月江苏省南通市第一人民医院病理科 116 例乳腺癌患者,术前未接受化疗或放疗,患者均为女性;年龄 35 ~ 81 岁,平均 56 岁。按照 WHO 乳腺癌分类:浸润性导管癌 101 例,其他类型:包括浸润性小叶癌 7 例,黏液腺癌 5 例,髓样癌 3 例。TNM 分期: I 期 15 例, II 期 67 例, III 期 27 例, IV 期 7 例。116 例乳腺癌患者中,腋窝淋巴结转移 52 例,无淋巴结转移 64 例。按照肿瘤的大小分为两组:  $\leq 2$  cm 患者 48 例,  $> 2$  cm 患者 68 例。

### 1.2 方法

本研究所用的免疫组织化学试剂鼠抗人单克隆抗体 Kif2a (ab55383) 购自美国 Abcam 公司,工作浓度 (1 : 80)。免疫组织化学采用 SP 染色法。评分标准: 光镜下观察, 40 倍物镜镜下随机选取  $> 10$  个视野, 每个视野  $> 200$  个细胞。根据细胞染色强度和阳性细胞数进行半定量。染色强度标准: 无着色计 0 分, 浅棕色计 1 分, 中等度着色计 2 分, 深棕色计 3 分。阳性细胞数: 无细胞阳性计 0 分, 阳性细胞数 1% ~ 30% 计 1 分, 30% (不包含) ~ 70% 计 2 分,  $> 70%$  计 3 分。将 2 项分数累计, 0 分为阴性 (-), 1 ~ 3 分为阳性 (+), 4 ~ 6 分为强阳性 (++)。Kif2a 是正常细胞分裂所必需的重要因子, 在正常组织中也有表达。在乳腺癌组织中表达 4 ~ 6 分。分为低表达组  $\leq 4$  分, 高表达组 5 ~ 6 分。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 相关分析用 Spearman 法, Kaplan-Meier 制做生存曲线, 比较用 Log-rank  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 乳腺癌患者 Kif2a 的表达及 ND 情况

Kif2a 在乳腺癌组织中的免疫组织化学法染色阳性细胞主要定位于细胞质, 细胞核少量表达<sup>[9]</sup>。116 例乳腺癌患者中 Kif2a 低表达 46 例, 高表达 70 例。116 例乳腺癌患者中, 腋窝淋巴结转移 52 例。按 ND 分为: ND = 0 组 64 例、ND  $\leq 40\%$  组 34 例、ND  $> 40\%$

组 18 例。见图 1。

### 2.2 乳腺癌患者 Kif2a、ND 与患者临床病理特征的相关性

Kif2a 与乳腺癌 TNM 分期、HER-2 表达呈正相关 ( $P < 0.05$ )。ND 与乳腺癌 TNM 分期、HER-2 表达呈正相关 ( $P < 0.05$ )。而两者与年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、组织学类型及内分泌表型 [雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)] 无关 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 乳腺癌患者 Kif2a 与 ND 的相关性

Kif2a 在 116 例乳腺癌低表达组中淋巴结转移发生率为 13.0% (6/46), 高表达组为 65.7% (46/70)。Kif2a 的表达随着乳腺癌 ND 的增加, 而表达增强, 表明 Kif2a 在乳腺癌中的表达水平与 ND 呈正相关 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.4 乳腺癌患者 Kif2a、ND 与预后的相关性

对所有患者出院即开始随访, 术后 3 年内随访 1 次 / 3 个月, 4 ~ 6 年内随访 1 次 / 6 个月, 6 年后随访 1 次 / 年。随访结果终点为死亡, 次要终点为复发和转移。随访截止时间为 2016 年 12 月 31 日。本组患者随访 32 ~ 143 个月, 平均 103 个月, 随访 98 例, 随访率为 84.5% (98/116), 失访率为 15.5% (18/116)。患者 5 年生存率为 86.7% (85/98), 10 年生存率为 68.4% (67/98)。采用 Log-rank  $\chi^2$  检验和 Kaplan-Meier 生存曲线, 分析乳腺癌患者 Kif2a、ND 与预后的关系, 结果显示, 乳腺癌患者 Kif2a 低表达组 5 和 10 年的生存率分别为 93.5% (43/46) 和 84.8% (39/46); 高表达组 5 和 10 年的生存率分别为 85.7% (60/70) 和 64.3% (45/70), 表明 Kif2a 表达越强, 无瘤生存时间越短 ( $\chi^2 = 5.154, P = 0.023$ ) (见图 2)。ND = 0 组、ND  $\leq 40\%$  组及 ND  $> 40\%$  组 5 年总生存率分别为 98.4% (63/64)、82.4% (28/34) 和 66.7% (12/18), 10 年总生存率分别为 89.1% (57/64)、67.6% (23/34) 和 22.2% (4/18), 表明随着 ND 的增加, 无瘤生存时间越短 ( $\chi^2 = 35.492, P = 0.000$ ) (见图 3)。

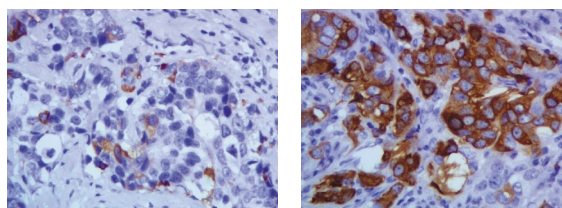


图 1 Kif2a 在乳腺癌组织中的表达  
(免疫组织化学法  $\times 200$ )

表 1 乳腺癌患者临床病理特征与 Kif2a、ND 的关系 例

临床病理特征	例数	Kif2a				ND				
		低表达	高表达	r <sub>s</sub> 值	P 值	0	≤40%	>40%	r <sub>s</sub> 值	P 值
年龄										
≤56 岁	68	27	41	0.001	0.990	38	20	10	0.022	0.813
>56 岁	48	19	29			26	14	8		
肿瘤部位										
左侧	46	16	30	-0.081	0.389	24	18	4	0.008	0.930
右侧	70	30	40			40	16	14		
肿瘤大小										
≤2 cm	48	18	30	-0.037	0.693	29	16	3	0.139	0.136
>2 cm	68	28	40			35	18	15		
组织学类型										
浸润性导管癌	101	41	60	0.050	0.595	58	28	15	0.110	0.238
其他类型	15	5	10			6	6	3		
TNM 分期										
I、II	82	39	43	0.251	0.007	59	17	6	0.536	0.000
III、IV	34	7	27			5	17	12		
ER										
-	40	13	27			20	15	5		
+	32	17	15	-0.027	0.775	21	5	6	0.000	0.998
++	44	16	28			23	14	7		
PR										
-	48	16	32			23	18	7		
+	40	14	26	-0.169	0.070	21	11	8	-0.145	0.121
++	28	16	12			20	5	3		
HER-2										
-	44	31	13			31	8	5		
+	47	12	35	0.489	0.000	24	15	8	0.245	0.008
++	25	3	22			9	11	5		

表 2 乳腺癌患者 Kif2a 与 ND 的相关性 例

Kif2a 表达	例数	ND			r <sub>s</sub> 值	P 值
		0	≤40%	>40%		
低表达	46	40	3	3	0.484	0.000
高表达	70	24	31	15		

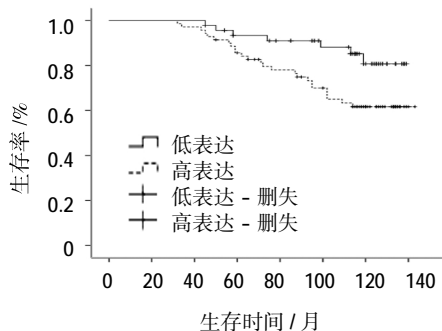


图 2 乳腺癌患者 Kif2a 表达对预后生存的影响

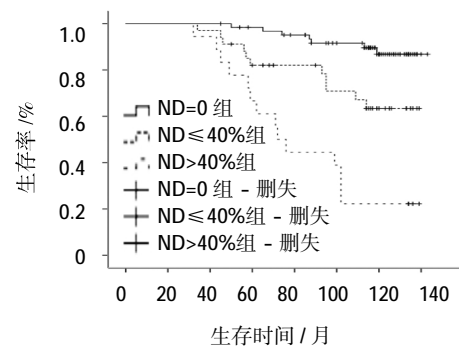


图 3 乳腺癌患者 ND 对预后生存的影响

### 3 讨论

Kif2a 是微管驱动蛋白 Kinesin-13 中的一个亚家族,其包括 Kif2a、Kif2b 及 Kif2c/MCAK<sup>[6]</sup>。驱动蛋白 Kif2a 具有微管解聚酶的功能,参加细胞的生长、发

育,有丝分裂活动,染色体移动,细胞膜运输,神经细胞轴突的生长、延伸,以及其他过程<sup>[6]</sup>。驱动蛋白与肿瘤的密切关系也逐渐引起人们的注意。驱动蛋白在细胞的有丝分裂过程中过度表达,其行为使微管动力增加,加快并促进细胞的有丝分裂和增殖。有研究表明,Kinesin-13 家族中的其他成员 Kif2b、Kif2c/MCAK 3 与胃癌、乳腺癌有关<sup>[7]</sup>。但 Kif2a 与肿瘤的相关研究国内外较少报道。本研究检测 Kif2a 在 116 例乳腺癌患者癌组织中的表达情况。结果显示,乳腺癌组织中 Kif2a 的表达与患者 TNM 分期、HER-2 的阳性表达及 ND 呈正相关,与 WANG<sup>[8]</sup>和 ZHANG 等<sup>[9]</sup>对 Kif2a 在恶性肿瘤中的研究相一致。Kif2a 是细胞生长、发育,有丝分裂及细胞增殖所必须的因子,其表达强度显示细胞增殖的速度,所以其在不同细胞周期中呈不同程度的表达。Kif2a 在有腋窝淋巴结转移的患者和原发乳腺癌组织中表达升高,并且原发乳腺癌组织中高表达患者的 5 年生存率为 85.7%(60/70),而低表达的生存率为 93.5%(43/46),高表达患者的 5 年生存率远低于低表达者。研究结果提示,高表达的肿瘤组织促进肿瘤发生、转移,发生转移的患者,复发的可能大大提高,从而影响患者的生存质量,从生物学角度上直接影响细胞的增殖,参与细胞有丝分裂。驱动蛋白 Kif2a 不仅与肿瘤细胞的有丝分裂、增殖密切相关,而且与肿瘤的远处转移密切相关,可以把其看作是一个癌基因。并且发现,随着 Kif2a 阳性表达的增强,患者 5 和 10 年的无瘤生存时间越短。提示 Kif2a 基因可作为乳腺癌预后判断的指标,与患者的预后密切相关。因此,Kif2a 有望成为乳腺癌早期诊断和预测乳腺癌预后的生物分子。

乳腺癌是一种系统性疾病,转移或复发是多种因素共同作用的结果,乳腺癌预后关系与各临床病理特征报道结果不尽相同<sup>[9-10]</sup>。研究证实,随着腋窝淋巴结清扫数目的增加,腋窝淋巴结分期的准确性越高,清扫的淋巴结数目越多,发现淋巴结转移的机会越大<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,乳腺癌组织中 ND 与 TNM 分期、HER-2 的阳性表达呈正相关,与其他临床病理因素无关。并发现随着 ND 的增加,患者无瘤生存时间越短。提示 ND 预示着患者的预后不良和低生存率,进一步提示 ND 在乳腺癌的发生、发展过程中的重要作用,对临床的治疗和预后评估具有重要

意义。本研究结果与 YAMASHITA 等<sup>[12]</sup>对 382 例胃癌样本的研究报道结果一致,因此笔者推断 ND 可作为乳腺癌预后的参考评估标准,ND>40%提示预后不良。因此,乳腺癌患者的 ND 能够预测癌的临床分期,以及有效预测乳腺癌患者的预后。

综上所述,驱动蛋白 Kif2a、ND 可能是乳腺癌患者预后的独立因素,其对判断乳腺癌患者的预后具有一定价值。

#### 参 考 文 献:

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] HONG W, DONG E. The past, present and future of breast cancer research in China[J]. Cancer Lett, 2014, 351(1): 1-5.
- [3] 李世君,王月华,常苗苗,等. 淋巴结转移密度与乳腺浸润性导管癌预后的关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(3): 268-271.
- [4] WANG J, MA S, MA R, et al. KIF2a silencing inhibits the proliferation and migration of breast cancer cells and correlates with unfavorable prognosis in breast cancer[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 461.
- [5] FAN X, WANG X, ZHU H, et al. KIF2a overexpression and its association with clinicopathologic characteristics and unfavorable prognosis in colorectal cancer[J]. Tumour Biol, 2015, 36(11): 8895-8902.
- [6] GANEM N J, COMPTON D A. The Kif2a kinesin is required for bipolar spindle assembly through a functional relationship with MCAK[J]. J Cell Biol, 2004, 166(4): 473-478.
- [7] STEVENS K N, WANG X, FREDERICKSEN Z, et al. Evaluation of associations between common variation in mitotic regulatory pathways and risk of overall and high grade breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 129(2): 617-622.
- [8] ZHANG Q, ZHANG W, ZHANG J, et al. Aberrant Kif2a and Ki67 expression predicts poor survival in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Auris Nasus Larynx, 2016, 43(4): 433-439.
- [9] 吕铮,王惊华,康丽花,等. 354 例 T<sub>1</sub> 期乳腺癌患者的淋巴结转移和预后分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(5): 382-385.
- [10] 王芳,郝春芳,贾勇圣,等. 205 例初治转移性乳腺癌的临床病理特点和生存分析[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(17): 1103-1107.
- [11] KURU B. Prognostic significance of total number of nodes removed, negative nodes removed, and ratio of positive nodes to removed nodes in node positive breast carcinoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2006, 32(10): 1082-1088.
- [12] YAMASHITA K, OOKI A, SAKURAMOTO S, et al. Lymph node metastasis density (ND)-factor association with malignant degree and ND40 as non-curative factor in gastric cancer[J]. Anticancer Res, 2008, 28(1B): 435-441.

(童颖丹 编辑)