

· 论 著 ·

Ki67 在结节性筋膜炎的表达及意义

尹中波¹, 林旭勇², 王恩华², 刘洋²

1. 阜新矿业集团总医院病理科, 辽宁 阜新 123000;

2. 中国医科大学基础医学院病理教研室, 辽宁 沈阳 110001

摘要: 目的 观察 Ki67 在结节性筋膜炎患者中的表达及其临床意义, 并与纤维瘤病及纤维肉瘤进行比较。 **方法**

收集 72 例结节性筋膜炎、20 例韧带样型纤维瘤病及 20 例纤维肉瘤患者的病理标本, 利用免疫组织化学方法检测 Ki67 的表达, 计算平均每张切片阳性细胞的百分比即为 Ki67 指数。分析 Ki67 指数与结节性筋膜炎各临床病理因素之间的关系。 **结果** 72 例结节性筋膜炎均可见不同程度的 Ki67 染色, 平均 Ki67 指数为 $(24.1 \pm 14.9)\%$, 70.8% 的结节性筋膜炎患者 Ki67 指数为 10% ~ 50%。韧带样型纤维瘤病平均 Ki67 指数为 $(3.2 \pm 1.3)\%$, 明显低于结节性筋膜炎的平均指数 ($P < 0.01$); 纤维肉瘤平均 Ki67 指数为 $(26.2 \pm 3.3)\%$, 与结节性筋膜炎比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Ki67 指数与病史长短有关 ($P < 0.05$), 病史 ≤ 2 个月者 Ki67 指数明显大于病史 > 2 个月者, 而与患者年龄、性别、病变大小、病变部位等均无关 (P 均 > 0.05)。45 例结节性筋膜炎患者获得随访, 随访时间为 12 ~ 66 个月, 平均 31 个月; 截止随访结束, 有 2 例 (4.4%) 局部复发。 **结论** 结节性筋膜炎患者有较高 Ki67 指数及较大的变化范围, 不能因为 Ki67 指数高而将结节性筋膜炎误诊为肉瘤。

关键词: 结节性筋膜炎; Ki67; 增殖指数; 韧带样型纤维瘤病; 纤维肉瘤

中图分类号: R 686.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)03-0273-04

Expression of Ki67 in nodular fasciitis and its significance

YIN Zong-bo*, LIN Xu-yong, WANG En-hua, LIU Yang

* Department of Pathology, Fuxin Mining Group General Hospital, Fuxin, Liaoning 123000, China

Corresponding author: LIU Yang, E-mail: liuyanglovebee@163.com

Abstract: Objective To investigate the expression of Ki67 in nodular fasciitis and its significance and compare with desmoid fibromatosis and fibrosarcoma. **Methods** The pathological specimens in 72 cases of nodular fasciitis, 20 cases of desmoid fibromatosis and 20 cases of fibrosarcoma were collected. The expression of Ki67 was detected by immunohistochemistry method, and the Ki67 index was defined by the mean value of percentage of immunostaining-positive cells at each slice. The relationships between Ki67 index and clinico-pathological factors of nodular fasciitis were analyzed. **Results** The different degrees of Ki67-dyeing were seen in all specimens of nodular fasciitis. The Ki67 indexes were ranged from 10% to 50% in 70.8% of nodular fasciitis patients, and the mean Ki67 index in all cases of nodular fasciitis was $(24.1 \pm 14.9)\%$. The mean Ki67 index in desmoid fibromatosis decreased significantly compared with nodular fasciitis [$(3.2 \pm 1.3)\%$ vs $(24.1 \pm 14.9)\%$, $P < 0.01$]. The mean Ki67 index in fibrosarcoma $(26.2 \pm 3.3)\%$ was similar with nodular fasciitis ($P > 0.05$). The Ki67 index was closely related to the duration of the lesions, the Ki67 index of duration < 2 months exceeded the Ki67 index of duration > 2 months ($P < 0.05$), but not to age, gender, size and site of lesions (P 均 > 0.05). Forty-five patients with nodular fasciitis were followed up for 12 months to 66 months with an average value of 31 months, and the local recurrence was seen in 2 cases (4.4%) in the end of the follow-up. **Conclusion** Due to the large variation range of the Ki67 index in nodular fasciitis, the nodular fasciitis with high Ki67 index should not be misdiagnosed as sarcoma.

Key words: Nodular fasciitis; Ki67; Proliferation index; Desmoid fibromatosis; Fibrosarcoma

结节性筋膜炎(nodular fasciitis)为最常见的软组织假肉瘤性病变。在临床及病理诊断中经常因其快速生长,镜下富于细胞及较多的核分裂数而被诊断为

肉瘤^[1-2]。新近研究显示在多数结节性筋膜炎中存在 USP6 基因重排和 MYH9-USP6 基因融合,提示其可能为肿瘤性病变^[3]。在组织学上,结节性筋膜炎

主要由肥胖的肌纤维母细胞构成,其背景具有不同程度的黏液变性或胶原纤维^[4]。结节性筋膜炎的正确诊断通常主要依据迅速生长的病史、病变的大小及组织学表现。但因其镜下常具有丰富的细胞及核分裂,有时仍难以与纤维肉瘤等恶性病变进行鉴别。所以一些特殊的诊断指标可能对鉴别诊断有帮助。

Ki67 为细胞周期相关的核抗原,主要表达于增殖细胞的 G1、S、G2 和 M 期,但不表达于 G0 及 G1 期的早期阶段。MIB1 是 Ki67 蛋白的单克隆抗体,在许多肿瘤中被证明具有辅助诊断及提示预后的作用^[5-12]。迄今为止,除 Ooe 等^[13]报道了 Ki67 在 3 例结节性筋膜炎的表达情况外,尚缺乏 Ki67 在结节性筋膜炎中表达的深入研究。本研究检测 72 例结节性筋膜炎患者 Ki67 表达情况,并与 20 例韧带样型纤维瘤病及 20 例纤维肉瘤作比较,探讨 Ki67 在结节性筋膜炎中的表达及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集中国医科大学附属第一医院 1995 年至 2011 年送检的 72 例结节性筋膜炎标本。72 例中男 41 例,女 31 例;年龄 8~84 岁,平均 38.2 岁。选择 20 例韧带样型纤维瘤病及 20 例纤维肉瘤作为对照。所有标本的诊断均按照 WHO 软组织分类的诊断标准进行重新确认。

1.2 标本处理 所有标本经 10% 中性福尔马林固定和石蜡包埋,然后制成 4 μm 厚切片,经二甲苯脱蜡,梯度酒精脱苯,水化后,最后按照福州迈新生物技术公司 SP 系统 (KIT-9710) 进行染色。一抗为 Ki67

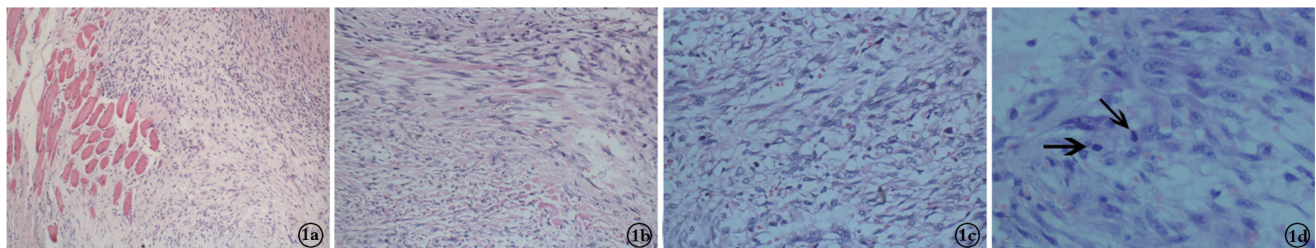
(MIB-1, sc-101861) 鼠单克隆抗体 (稀释浓度 1:100),购自美国 Santa 生物技术有限公司。显色采用 DAB 显色系统, DAB 酶底物显色试剂盒 (DAB-0031) 购自福州迈新生物技术公司。每张切片均有 PBS 代替一抗作为阴性对照。每张切片随机选取 5 个高倍视野进行观察,每个视野计数 100 个肿瘤细胞 (排除红细胞及炎性细胞)。Ki67 染色位于细胞核,计算阳性细胞的百分比,然后取每张切片平均值,即为 Ki67 指数。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

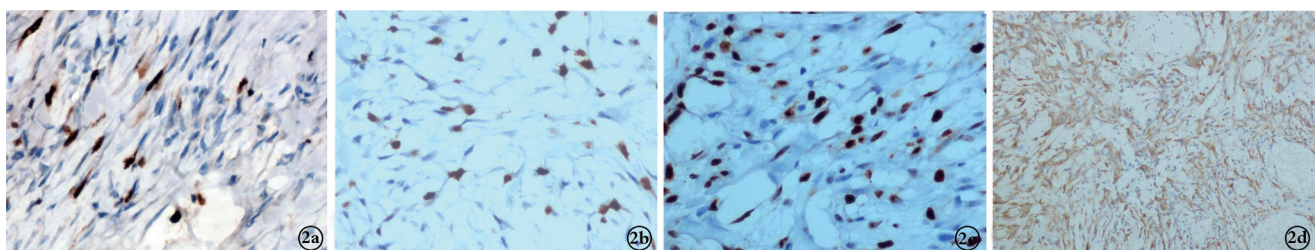
2.1 临床及组织学特征 72 例结节性筋膜炎患者多数具有肿块快速生长的病史,其中 31.9% (23 例) 患者具有触痛或轻微疼痛。组织学上,所有患者均具有不同程度的黏液变性至纤维增生,并可见肥胖的不成熟的肌纤维母细胞构成;局部区域可见丰富的胶原纤维分布;细胞具有椭圆的淡染的细胞核及显著的核仁,细胞可见较多核分裂。见图 1。

2.2 Ki67 在结节性筋膜炎、纤维瘤病及纤维肉瘤中表达的比较 72 例结节性筋膜炎均可见不同程度的 Ki67 染色,平均 Ki67 指数为 $(24.1 \pm 14.9)\%$ 。其中,16 例 (22.2%) Ki67 指数 $< 10\%$; 35 例 (48.6%) Ki67 指数 $10\% \sim 30\%$; 16 例 (22.2%) Ki67 指数 $31\% \sim 50\%$; 5 例 (6.9%) Ki67 指数 $> 50\%$ 。见图 2。



注:1a:黏液背景下梭形细胞弥漫分布,边缘向肌肉组织中浸润生长;1b:局部区域可见丰富的胶原纤维分布;1c:在肥胖的肌纤维母细胞之间可见外渗的红细胞;1d:细胞核仁较明显,核分裂像易见(黑箭头所指)。

图 1 结节性筋膜炎的组织学变化



注:2a:Ki67 指数约为 5%; 2b:Ki67 指数约为 20%; 2c:Ki67 指数约为 50%; 2d:结节性筋膜炎中细胞弥漫表达 α -SMA。

图 2 结节性筋膜炎中 Ki67 及 α -SMA 免疫组化染色

表 1 结节性筋膜炎患者 Ki67 指数与临床病理因素的关系

项目	例数	Ki67 指数(%, $\bar{x} \pm s$)	P 值
年龄(岁)			
<20	12	25.3 ± 14.5	>0.05
20~39	37	23.7 ± 15.5	
≥40	23	24.3 ± 14.7	
病变大小(cm)			
≤2	33	27.6 ± 12.6	>0.05
>2	39	21.2 ± 16.3	
病程(月)			
≤2	29	28.5 ± 16.1	<0.05
>2	43	21.2 ± 13.5	
病变部位			
上肢	27	23.8 ± 16.1	>0.05
躯干	20	24.3 ± 14.0	
头颈	11	22.8 ± 15.7	
下肢	10	29.8 ± 18.7	
其他	4	24.0 ± 14.1	
性别			
男性	41	25.9 ± 14.0	>0.05
女性	31	22.8 ± 15.7	

20 例韧带样型纤维瘤病中,平均 Ki67 指数为(3.2 ± 1.3)%,明显低于结节性筋膜炎的平均指数($P < 0.01$)。20 例纤维肉瘤中,平均 Ki67 指数为(26.2 ± 3.3)%,与结节性筋膜炎比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 结节性筋膜炎患者 Ki67 增殖指数与临床病理因素的关系 结节性筋膜炎 Ki67 指数与临床病理因素的关系分析显示,Ki67 指数与病史长短有关($P < 0.05$),病史 ≤2 个月者 Ki67 增殖指数明显大于病史 >2 个月者;而与患者年龄、性别、病变大小、病变部位等均无关(P 均 >0.05)。见表 1。

2.4 随访结果 45 例结节性筋膜炎患者获得随访资料,随访时间为 12~66 个月,平均 31 个月。截止到随访结束,有 2 例(4.4%)患者分别在 18、26 个月后出现同一部位复发,其中,1 例复发病变位于头颈部,另 1 例位于下肢。2 例复发者 Ki67 指数分别为 9% 及 15%。

3 讨论

结节性筋膜炎为一种假肉瘤性自限性病变,由 Konwaler 等^[14]于 1955 年作为一种“皮下假肉瘤性纤维瘤病”首次描述。在组织学上,结节性筋膜炎主要由肥胖的不成熟肌纤维母细胞构成,细胞排列呈不规则束状形成纤维网和少量成熟的胶原纤维。在肌纤维母细胞之间可见外渗的红细胞,散在分布的淋巴细胞及破骨样巨细胞。尽管在显微镜下,核分裂经常可见,但不存在病理性核分裂^[2,15]。因而,结节性筋膜炎的正确诊断往往依靠肿瘤大小、较短的病史、红细胞外渗、瘢痕样胶原及缺乏显著的核异型。而纤维肉

瘤一般发生于年龄超过 50 岁的患者,病灶的直径一般大于 3 cm。镜下瘤细胞具有显著的核异型性及病理性核分裂像;纤维瘤病则由温和的梭形细胞构成,细胞排列成整齐的束状并伴有致密的胶原纤维,背景中通常缺乏炎性细胞成分、薄壁血管及外渗的红细胞。

尽管结节性筋膜炎的镜下特点比较明确,但由于其病变往往发展较快,镜下细胞丰富及较多核分裂,因此其诊断仍然存在很大挑战。由于以上特点往往是恶性肿瘤的生长特点,因此结节性筋膜炎仍然容易被诊断为肉瘤或其他恶性病变。因此,除了临床及组织学特点外,往往要借助一些诊断标记包括增殖相关的标记物助诊。Ki67 抗原是一种增殖细胞相关的标记物,而在分裂后被迅速降解。因其较短的半衰期,Ki67 染色被认为比核分裂的计数或 PCNA 染色更加精确及特异^[16]。Oshiro 等^[17]曾报道结节性筋膜炎相比其他良性及恶性纤维细胞病变具有较高的 PCNA 表达。然而,如何利用这些增殖相关的标记物来鉴别这些病变需要进一步研究^[18]。目前,有关 Ki67 在结节性筋膜炎中表达的研究仍缺乏^[13]。本研究即为了明确 Ki67 在结节性筋膜炎的诊断价值及表达意义。

本文结果显示,70.8% 的结节性筋膜炎患者 Ki67 指数为 10%~50%,说明 Ki67 指数在结节性筋膜炎中具有高度可变性,但结节性筋膜炎平均 Ki67 指数处于较高水平(24.1 ± 14.9)%。而 20 例韧带样型纤维瘤病患者 Ki67 平均指数明显低于结节性筋膜炎患者,20 例纤维肉瘤患者 Ki67 平均指数与结节性筋膜炎患者相当。表明 Ki67 染色在结节性筋膜炎的鉴别诊断价值是有限的,并能造成诊断误导。应避免因较高的 Ki67 指数而将结节性筋膜炎误诊为肉瘤。而较高的 Ki67 指数进一步表明结节性筋膜炎是一种非常类似于肉瘤的病变。分析 Ki67 指数与临床病理因素的关系显示,Ki67 指数与病史长短密切相关,但与患者年龄、性别、病变大小、病变部位无关。表明如果结节性筋膜炎病史较短,增生的肌纤维母细胞可能具有较高的增殖活性,因而显示出较高水平的 Ki67 表达;如果病史较长,部分细胞向成熟状态分化,从而表现出相对较低的 Ki67 指数。以上可能可以解释结节性筋膜炎为什么具有自限性。

几乎所有的结节性筋膜炎都能通过局部切除的方式治愈,局部复发率小于 1%^[19]。有报道在耳廓区域的复发率为 9.3%,明显高于其他部位的复发率^[20]。本文随访结果复发率为 4.4%,显示结节性筋膜炎的复发率总体上较低。Ki67 已被证实是鉴别

良恶性病变的有效标记物^[6-7],较高的 Ki67 指数通常代表较差的预后或较高的复发率^[21-22]。但本文结果显示 Ki67 指数不适用于结节性筋膜炎的复发预测。

参考文献

- [1] Dahl I, Angervall L. Pseudosarcomatous lesions of the soft tissues reported as sarcoma during a 6-year period (1958-1963) [J]. *Acta Pathol Microbiol Scand A*, 1977, 85(6): 917-930.
- [2] Bernstein KE, Lattes R. Nodular (pseudosarcomatous) fasciitis, a nonrecurrent lesion; clinicopathologic study of 134 cases [J]. *Cancer*, 1982, 49(8): 1668-1678.
- [3] Erickson-Johnson MR, Chou MM, Evers BR, et al. Nodular fasciitis; a novel model of transient neoplasia induced by MYH9-USP6 gene fusion [J]. *Lab Invest*, 2011, 91(10): 1427-1433.
- [4] Montgomery EA, Meis JM. Nodular fasciitis. Its morphologic spectrum and immunohistochemical profile [J]. *Am J Surg Pathol*, 1991, 15(10): 942-948.
- [5] Gerdes J, Lemke H, Baisch H, et al. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67 [J]. *J Immunol*, 1984, 133(4): 1710-1715.
- [6] Fujimori Y, Fujimori T, Imura J, et al. An assessment of the diagnostic criteria for sessile serrated adenoma/polyps; SSA/Ps using image processing software analysis for Ki67 immunohistochemistry [J]. *Diagn Pathol*, 2012, 7: 59.
- [7] Sebastián R, Ventura MP, Solari HP, et al. Immunohistochemical detection of Hsp90 and Ki-67 in pterygium [J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8: 32.
- [8] Li LX, Crotty KA, McCarthy SW, et al. A zonal comparison of MIB1-Ki67 immunoreactivity in benign and malignant melanocytic lesions [J]. *Am J Dermatopathol*, 2000, 22(6): 489-495.
- [9] Bologna-Molina R, Mosqueda-Taylor A, Lopez-Corella E, et al. Comparative expression of syndecan-1 and Ki-67 in peripheral and desmoplastic ameloblastomas and ameloblastic carcinoma [J]. *Pathol Int*, 2009, 59(4): 229-233.
- [10] Vieth M, Kushima R, Mukaisho K, et al. Immunohistochemical analysis of pyloric gland adenomas using a series of Mucin 2, Mucin 5AC, Mucin 6, CD10, Ki67 and p53 [J]. *Virchows Arch*, 2010, 457(5): 529-536.
- [11] Abdel-Aziz A, Amin MM. EGFR, CD10 and proliferation marker Ki67 expression in ameloblastoma; possible role in local recurrence [J]. *Diagn Pathol*, 2012, 7: 14.
- [12] Engellau J, Persson A, Bendahl PO, et al. Expression profiling using tissue microarray in 211 malignant fibrous histiocytomas confirms the prognostic value of Ki-67 [J]. *Virchows Arch*, 2004, 445(3): 224-230.
- [13] Ooe M, Ishiguro N, Kawashima M. Nuclear DNA content and distribution of Ki-67 positive cells in nodular fasciitis [J]. *J Dermatol*, 1993, 20(4): 214-218.
- [14] Konwaler BE, Keasbey L, Kaplan L. Subcutaneous pseudosarcomatous fibromatosis (fasciitis) [J]. *Am J Clin Pathol*, 1955, 25(3): 241-252.
- [15] Shimizu S, Hashimoto H, Enjoji M. Nodular fasciitis; an analysis of 250 patients [J]. *Pathology*, 1984, 16(2): 161-166.
- [16] Meer S, Galpin JS, Altini M, et al. Proliferating cell nuclear antigen and Ki67 immunoreactivity in ameloblastomas [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2003, 95(2): 213-221.
- [17] Oshiro Y, Fukuda T, Tsuneyoshi M. Fibrosarcoma versus fibromatosis and cellular nodular fasciitis. A comparative study of their proliferative activity using proliferating cell nuclear antigen, DNA flow cytometry, and p53 [J]. *Am J Surg Pathol*, 1994, 18(7): 712-719.
- [18] Weiss SW, Goldblum JR. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors* [M]. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008.
- [19] Allen PW. Nodular fasciitis [J]. *Pathology*, 1972, 4(1): 9-26.
- [20] Thompson LD, Fanburg-Smith JC, Wenig BM. Nodular fasciitis of the external ear region; a clinicopathologic study of 50 cases [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2001, 5(4): 191-198.
- [21] Hoos A, Stojadinovic A, Matorides S, et al. High Ki-67 proliferative index predicts disease specific survival in patients with high-risk soft tissue sarcomas [J]. *Cancer*, 2001, 92(4): 869-874.
- [22] Hasegawa T, Yamamoto S, Yokoyama R, et al. Prognostic significance of grading and staging systems using MIB-1 score in adult patients with soft tissue sarcoma of the extremities and trunk [J]. *Cancer*, 2002, 95(4): 843-851.

收稿日期: 2014-11-20 修回日期: 2014-12-09 编辑: 王国品