

表柔比星联合多西他赛新辅助化疗对乳腺癌 Ki-67 的影响

刘 焰, 崔 敏*

暨南大学附属珠海医院 广东珠海

【摘要】在女性常见的恶性肿瘤之中, 乳腺癌属于相对常见的类型之一, 大多患者通过触摸到乳腺结节或体检而发现疾病, 在出现相应的临床表现或体征时恶性肿瘤已较晚期。现阶段对于乳腺癌的主要治疗措施之一包括新辅助化疗。新辅助化疗是在患者接受手术或是放疗等局部治疗前所接受的首次全身的治疗。经过长期的实践发现, 接受新辅助化疗的患者, 乳腺癌患者的病理分期更低, 对于提升患者手术切除率、保乳成功率, 抑制转移病灶、评估相关化疗药物的敏感性等方面均具有积极的意义。近年来, 随着研究的不断深入, 发现细胞增殖核抗原 (Ki-67) 能够有效的反应患者细胞增殖的活性, 同时国内有研究指出: 个体化的精准化疗方案能够有效的改善患者病情, 延长患者生存期, 但仍未得出明确的定论, 本文将探究分析表柔比星联合多西他赛新辅助化疗治疗乳腺癌对癌组织 Ki-67 的影响。

【关键词】表柔比星; 多西他赛; 新辅助化疗; 乳腺癌; Ki-67

【收稿日期】2023 年 1 月 7 日

【出刊日期】2023 年 2 月 15 日

【DOI】10.12208/j.ijmd.20230035

Effect of epirubicin combined with docetaxel neoadjuvant chemotherapy on Ki-67 of breast cancer

Yan Liu, Min Cui*

Zhuhai Hospital Affiliated to Jinan University Zhuhai

【Abstract】 Among the common malignant tumors in women, breast cancer is one of the relatively common types, most patients find the disease by touching breast nodules or physical examination, and the malignant tumor is advanced when the corresponding clinical manifestations or signs appear. One of the main treatment measures for breast cancer at this stage includes neoadjuvant chemotherapy. Neoadjuvant chemotherapy is the first systemic treatment that a patient receives before undergoing local therapy such as surgery or radiation therapy. After long-term practice, it has been found that patients receiving neoadjuvant chemotherapy have lower pathological stages in breast cancer patients, which has positive significance for improving the surgical resection rate, breast conserving success rate, inhibition of metastasis, and assessing the sensitivity of related chemotherapy drugs. In recent years, with the deepening of research, it has been found that cell proliferation nuclear antigen (Ki-67) can effectively reflect the activity of cell proliferation of patients, and domestic studies have pointed out that individualized precision chemotherapy regimen can effectively improve the patient's condition and prolong the survival of the patient, but there is still no clear conclusion, this article will explore and analyze the effect of epirubicin combined with docetaxel neoadjuvant chemotherapy on cancer tissue Ki-67.

【Keywords】 epirubicin; Docitaxel; Neoadjuvant chemotherapy; Breast cancer; Ki-67

乳腺癌在世界范围内具有相对较高的发病率, 乳腺癌发病机制仍不明确, 专家尚未指出有效防范措施, 所以近年来, 乳腺癌患者呈不断上升的趋势, 高致死率以及高发病率是乳腺癌的显著特点。多数学者指出: 乳腺癌属于激素依赖性肿瘤, 导致患者

出现乳腺癌的因素呈现出多样化的特点, 其中多数学者认为, 患者体内雌酮以及雌二醇出现异常是导致患者出现乳腺癌的主要因素之一。

乳腺癌的发病有家族遗传性, 一级亲属中存在乳腺癌类型的患者的发病风险比其他人高, 同时国

*通讯作者: 崔敏

内有研究显示: 患者存在体质量过高、日常摄入过多的脂肪均属于导致乳腺癌病发的高危因素。同时乳腺癌病理形态学复杂, 生物学行为和临床预后不稳, 越来越多的研究倾向分子生物学研究, 注重分子分型精准靶向治疗。在乳腺恶性肿瘤中, 雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR)、人表皮生长因子受体 (Her-2)、增值细胞核抗原 (Ki-67) 表达是指导治疗、评估预后的重要指标^[1-2]。

ER、PR 作为调控细胞的生长发育, ER 基因阳性对癌基因有抑制作用, PR 基因则更多地起到辅助作用。内分泌治疗方式对于雌激素受体、孕激素受体阳性的患者具有优良的疗效, 其预后也相对较好。而人表皮生长因子受体 (Her-2) 编码具有酪氨酸激酶活性的生长因子受体跨膜糖蛋白, 该蛋白过表达可启动下游信号刺激细胞生长和转化与多种癌的发生有关^[3-4]。已经证明约 20% ~30% 的浸润性乳腺癌存在该基因扩增和 (或) 过表达, 并且 Her-2 表达是乳腺癌目前靶向治疗的分子基础。Ki-67 是反应细胞增值活跃的指标, 阳性数越多, 癌细胞越活跃, 增值越快, 恶性程度越高, 所以通常将 Ki-67 指标作为乳腺癌疾病重要的预后因素^[5-6]。

1 表柔比星

随着更多的临床实验与科学研究的发现, 现阶段在对对于乳腺癌患者进行治疗的过程中, 呈现出多样化的趋势, 例如: 手术治疗、全身化疗、内分泌治疗、靶向治疗或联合治疗等措施, 现阶段主要将化疗作为治疗乳腺癌的主要途径。为了提高手术切除的完整性、缩小手术范围、降低患者病理临床分期, 符合条件的患者可进行术前新辅助化疗。结合患者术前穿刺免疫组化结果, 可制定适合患者的新辅助化疗方案。其中表柔比星联合多西他赛临床较为常见。

表柔比星 (EPI) 属于种阿霉素半合成衍生物, 其属于阿霉素同分异构体, 把它划分为细胞周期非特异性药物, 对于 S 期具有相对优良的敏感性, 能够结合细胞 DNA, 对 DNA 复制、RNA 合成产生抑制作用, 进而诱导细胞凋亡。表柔比星能够进入 DNA, 进而形成复合物, 具有相应的阻断效果, 其主要来自与 DNA 中的 RNA, 同时其具有形成超氧自由基的效果。国内有学者指出, 表柔比星属于高效的乳腺癌抗肿瘤药物, 对多种实体瘤具有优良

的抑制效果, 在患者服药之后, 能够直接嵌入肿瘤细胞 DNA 相邻的碱基之间, 进而起到干扰效果, 抑制 DNA 以及 RNA 的合成, 从而减少细胞增值, 降低 ki-67 表达水平。同时也有研究称表柔比星的抗肿瘤机制, 其能够在细胞核之中产生效果, 进而影响肿瘤细胞的细胞膜, 以及运转系统。有人通过选取需要术前新辅助化疗的乳腺癌患者作为研究对象, 并将其随机分为对照组以及观察组, 予以对照组的患者环磷酰胺的治疗模式进行干预; 予以观察组的患者表柔比星的治疗模式进行干预, 在完成所有治疗措施之后, 通过对比两组患者的疗效发现: 观察组的患者在治疗有效率方面为: 62.50%, 而对照组患者在治疗有效率方面仅为 39.58%, 远低于观察组疗效。在不良反应发生率方面 (恶心呕吐、腹泻、脱发、白细胞下降等): 观察组的患者相比于对照组的患者, 两者无明显差异。表明采用表柔比星对乳腺癌患者进行治疗在一定程度上具有相应的治疗性、有效性和安全性^[7-8]。

2 多西他赛

在对乳腺癌患者进行治疗的过程中, 化疗方案对于乳腺癌患者自身来说具有深远的意义, 恶性肿瘤晚期具有易复发、多途径转移等方面的不良预后, 全身化疗对晚期患者变得尤为重要, 或成为唯一治疗选择。表柔比星、多西他赛、紫杉醇、卡铂等均属于乳腺癌化疗的活性药物。其中多西他赛属于紫杉醇类抗肿瘤药物, 此类物质能够阻断患者细胞有丝分裂过程中的微管网络, 起到优良的抗肿瘤效果。有研究指出: 多西他赛在结合微管蛋白之后, 能够形成微管复合体, 抑制其解聚, 进而抑制维管束的产生以及微管的固定, 起到抑制细胞有丝分裂的效果。其在与微管结合的过程中不会对原丝的数量产生影响, 此类特点与现阶段临床常用的多数纺锤体毒性药物具有明显的区别。虽然多西他赛和紫杉醇同属于紫杉醇类, 但多西他赛的药理作用远大于紫杉醇: 细胞内浓度比紫杉醇高 3 倍, 其对微管亲和力是紫杉醇的 2 倍, 并在细胞内滞留时间更长。多西他赛也是目前为止蒽环类耐药乳腺癌的二线治疗中最有效的药物。国内有学者通过对比表柔比星联合紫杉醇、表柔比星联合多西他赛的治疗模式发现: 表柔比星联合多西他赛组患者的免疫功能、治疗有效率、缓解率、以及生存质量明显优于联合紫杉醇

组患者, 而 ki-67 阳性水平、不良反应发生率更低 [9-10]。

3 表柔比星联合多西他赛辅助化疗对乳腺癌 Ki-67 的影响

增殖细胞核抗原 ki-67 是与细胞增值相关的非组蛋白核蛋白, 参与聚合酶 I-依赖性核糖体 RNA 合成的早期步骤。在细胞周期 G1、S、G2 和 M 期中均表达, 而在 G0 期不表达, 是反映细胞增值活跃的常用指标, ki-67 阳性反映细胞增值越活跃。据研究, ki-67 阳性细胞增值速度快, 侵袭性强, 能够降低同质性细胞间的黏附力, 重塑细胞外基质, 促使癌生成新的血管, 肿瘤细胞浸润转移速度越快, 总生存期越低。国外有研究显示: 在乳腺癌患者中 ki-67 是总生存期 (OS) 的独立预后因子, ki-67 高表达时, 死亡风险会增加。也有研究表明, N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 后 ki-67 表达会显著下降, 而残留肿瘤中 ki-67 高表达的无病生存期 (DFS)、OS 均较差。因而结合多方面的研究得出结论: 乳腺癌患者行新辅助化疗之后, ki-67 表达下降, 提示患者有较好的预后。

有学者通过选取需进行新辅助化疗的乳腺癌患者作为研究对象, 将其随机分为对照组以及观察组, 对照组患者予 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 联合表柔比星, 观察组患者予表柔比星联合多西他塞。对比分析了对照组和观察组的 ki-67 及细胞增殖核抗原信使 RNA 蛋白表达水平、治疗有效率以及不良反应发生情况, 得出结论: 观察组中的患者在治疗有效率方面为: 80%, 而对照组中患者的治疗有效率仅为: 60%。在不良反应发生率方面两组差异无统计学意义。而在 ki-67 mRNA、ki-67 蛋白表达水平方面, 采用表柔比星联合多西他塞的化疗方案进行干预的观察组, 明显低于对照组。证实采用表柔比星联合多西他的治疗模式对乳腺癌患者进行治疗, 能够有效的调节患者的调节癌组织 ki-67 表达水平, 改善患者的预后。

4 讨论

恶性肿瘤疾病的发生与发展离不开细胞的异常增殖, 与细胞增殖密切相关的核蛋白 Ki-67, 也与

肿瘤细胞增殖相关, 决定着患者疾病的预后情况, 而表柔比星联合多西他赛新辅助化疗在对乳腺癌患者进行治疗的过程中, 可降低患者 Ki-67 阳性水平, 有助于改善患者预后, 提高远期疗效。

参考文献

- [1] 王晓娇, 练孝春, 韩涛, 陈俊升, 齐向永, 黄坤. 新辅助化疗联合保乳术对早期乳腺癌患者的临床运用分析[J]. 河北医学, 2022, 28(11): 1887-1891.
- [2] 麻丽珍, 潘静进. TAC 新辅助化疗方案治疗 HER-2 阳性乳腺癌的疗效[J]. 吉林医学, 2022, 43(10): 2632-2634.
- [3] 王贝, 刘锋. 乳腺癌新辅助内分泌治疗与靶向治疗联合应用研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(21): 3996-4000.
- [4] 朱淑晨. FAC 与 TEC 新辅助化疗方案治疗乳腺癌的近期疗效比较[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2022, 39(04): 449-450.
- [5] 冯宇, 赵霞, 吕淑贞, 穆颖, 王丹丹, 李艳萍. 表柔比星联合多西他赛新辅助化疗对乳腺癌患者癌组织 Ki-67 表达的影响及意义[J]. 山东医药, 2016, 56(24): 63-65.
- [6] 王仲臣, 王广征, 谭亭昭. 表柔比星与多西他赛不同联合方案对乳腺癌患者新辅助化疗效果的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(05): 87-91.
- [7] 郭雅路. 新辅助化疗方案治疗乳腺癌的有效性以及对患者心脏功能的影响[J]. 中国药物经济学, 2019, 14(08): 101-103.
- [8] 李婷. 多西他赛表柔比星环磷酰胺方案新辅助化疗治疗乳腺癌的疗效及其影响因素研究[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(15): 2601-2603.
- [9] 王西礼. 表柔比星联合新辅助化疗治疗三阴性乳腺癌的最佳剂量讨论[J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(06): 146-149.
- [10] 许帅, 王本忠. 术前两种新辅助化疗方式应用于乳腺癌的临床观察及其影响分析[J]. 中外医学研究, 2019, 17(15): 115-116.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS