

表柔比星联合多西他赛新辅助化疗治疗乳腺癌临床效果及对癌组织 Ki-67 表达的影响

王鑫

黑龙江省佳木斯市妇幼保健院乳腺科,黑龙江佳木斯 154000

[摘要] 目的 研究表柔比星(EPI)联合多西他赛(DOC)新辅助化疗治疗乳腺癌临床效果及其对患者癌组织细胞增殖核抗原(Ki-67)表达的影响。方法 选取我院于 2018 年 1 月至 2019 年 3 月收治的 70 例乳腺癌患者,将其随机分为对照组与观察组,每组各 35 例。两组均接受新辅助化疗,对照组采用 5-氟尿嘧啶(5-FU)联合 EPI 治疗方案,观察组采用 EPI 联合 DOC 治疗方案,对比两组患者治疗效果、治疗前后的 Ki-67 及细胞增殖核抗原信使 RNA 蛋白表达水平、生活质量以及不良反应发生情况。结果 观察组患者的治疗总有效率为 80.00%,明显高于对照组的 60.00%,差异有统计学意义($t=9.523, P<0.05$);治疗前两组的 Ki-67mRNA、Ki-67 蛋白表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组 Ki-67mRNA、Ki-67 蛋白表达水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组生活质量各项评分均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组与对照组的不良反应发生率(脱发、消化道反应、骨髓抑制、心律失常、肝功能异常)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 针对乳腺癌患者采用 EPI 联合 DOC 新辅助化疗治疗效果尤为显著,能够有效改善患者的临床症状,调节癌组织 Ki-67 表达水平,有助于提高患者的生活质量,在临床上具有应用价值。

[关键词] 乳腺癌;表柔比星;多西他赛;新辅助化疗

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)11-0092-04

Clinical effect of epirubicin combined with docetaxel neoadjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer and its influence on the expression of Ki-67 in cancer tissues

WANG Xin

Department of Breast Surgery, Jiamusi Women and Children's Hospital in Heilongjiang Province, Jiamusi 154000, China

[Abstract] **Objective** To study the clinical effect of epirubicin(EPI) combined with docetaxel(DOC) neoadjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer and its effect on the expression of proliferating nuclear antigen(Ki-67) in cancer tissues. **Methods** A total of 70 breast cancer patients who were admitted to our hospital from January 2018 to March 2019 were selected and randomly divided into the control group and the observation group,with 35 cases in each group. Both groups were given neoadjuvant chemotherapy. The control group was given 5-fluorouracil (5-FU) combined with EPI for the treatment plan. The observation group was given EPI combined with DOC for the treatment plan. The treatment effects, protein expression levels of Ki-67 and cell proliferating nuclear antigen messenger RNA before and after treatment, quality of life and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the treatment in the observation group was 80.00%,which was higher than that of 60.00% in the control group, with significant difference ($t=9.523, P<0.05$); There was no difference of the Ki-67mRNA and Ki-67 protein levels between the two groups before treatment($P>0.05$). After treatment, the Ki-67mRNA and Ki-67 protein levels in the observation group were significantly lower than those in the control group,with significant difference ($P<0.05$). The quality of life scores in the observation group were significantly higher than those in the control group,with significant difference ($P<0.05$). There was no significant difference of adverse reactions incidence(hair loss, gastrointestinal reactions, bone marrow suppression, arrhythmia, abnormal liver function) between the observation group and the control group ($P>0.05$). **Conclusion** EPI combined with DOC neoadjuvant chemotherapy is particularly effective for breast cancer patients. It can effectively improve the clinical symptoms of patients, regulate the expression of Ki-67 in cancer tissues, and help improve the quality of life of patients, which has a clinical application value.

[Key words] Breast cancer; Epirubicin; Docetaxel; Neoadjuvant chemotherapy

乳腺癌是临床常见的妇科疾病,近年来随着人们生活方式的改变,该病也呈现为逐年增长趋势^[1]。有研究显示,乳腺癌患者的 5 年生存率约为 55.0%,作为临床常见的女性恶性肿瘤之一,致死率较高,其主要原因在于患者的病情发生、癌细胞发生转移情况。乳腺癌是由于不同病因产生致癌因子,引起乳腺上皮细胞出现增殖失控,进而恶变的情况,主要表现为乳腺存在肿块、伴有疼痛且腋窝淋巴结肿大等^[2]。目前对于该病的治疗主要是以化疗为主,而合理有效的化疗方案对于患者预后而言尤为关键,需要同时满足稳定病情和延长生命等效果,但由于化疗方案中采用的药物多种多样,其效果大不相同^[3]。新辅助化疗是Ⅲ期乳腺癌的标准治疗手段,对患者局部治疗前进行全身化疗,缩小肿瘤后,再通过手术或放疗治愈肿瘤,对肿瘤局部控制及保乳方面疗效显著,可以有效降低患者的疼痛应激反应。表柔比星(Epirubicin, EPI)属于蒽环类药物,多西他赛(Docetaxel, DOC)属于紫杉烷类药物,均为常用的新辅助化疗药物,干扰癌细胞的繁殖效果较理想,单一服用容易出现心脏毒性、骨髓抑制等不良反应,临床提出蒽环类与紫杉类联合方案(Thrashing-avoidance cache, TAC)具有理想、安全的治疗效果。鉴于此,本研究对乳腺癌新辅助化疗采用 EPI 联合 DOC 方案展开相应的分析,观察联合用药的治疗效果及不良反应,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2019 年 3 月我院收治的 70 例乳腺癌患者临床资料,入选患者均为女性,预计生存期均>3 个月且 KPS 评分≥70 分,排除心、肾、肝等重要器官功能严重损害者。将其随机分为对照组和观察组,每组各 35 例。对照组 35 例,年龄 30~71 岁,平均(46.12±4.23)岁,临床分期:Ⅱ期 23 例,Ⅲ期 12 例;观察组 35 例,年龄 31~73 岁,平均(46.85±4.57)岁,临床分期:Ⅱ期 24 例,Ⅲ期 11 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究均获得医院医学伦理委员会批准且患者及其家属均签署知情同意书。

诊断标准:符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017 年版)》^[4]中的乳腺癌诊断标准:患者表现出乳头溢液、乳晕异常、皮肤改变,伴随不同程度的疼痛,经触诊存在乳腺肿块,且满足乳腺 MRI 等影像学技术诊断证实,存在乳腺癌。

纳入标准:①符合上述乳腺癌的相关诊断标准者;

②首次使用新辅助化疗者;③生存期≥3 个月者,且临床分期为Ⅱ、Ⅲ期;④患者同意本研究,且积极配合治疗及相关检查。

排除标准:①近期接受过乳腺放射治疗或存在病变广泛情况者;②对新辅助化疗存在禁忌证者;③合并其他恶性肿瘤、肝肾器官衰竭等缩短生存期疾病者;④精神、意识障碍或依从性不高者。

1.2 方法

两组患者在治疗阶段均接受常规免疫干预与止吐处理,并给予护肝治疗,患者每次化疗周期需检查血常规,对于白细胞较低者给予皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子,每次化疗 2 周后均行 B 超检测,对肿瘤病灶变化进行详细观察,并实施乳腺癌根治术。对照组接受 5-氟尿嘧啶(5-FU)治疗方案:使用静脉滴注方式给予 5-FU(海南中化联合制药工业股份有限公司,批准文号:国药准字 H20051627);使用剂量根据患者的病情及耐受情况选择静脉注射或静脉滴注,采用静脉注射者,注射剂量为 10~20 mg/(kg·d);采用静脉滴注者,按照体表面积 500 mg/(m²·d),滴注时间≥6 h。静脉注射 EPI(海正辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字 H19990280),初始剂量按照体表面积设置为 120 mg/m²,每个疗程的初始剂量均采用第 1 天给药,3 周一次。均持续治疗 2 个疗程(1 疗程=21 d)。

观察组接受 EPI 联合 DOC 治疗方案:使用静脉滴注方式给予 EPI 与 DOC (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,批准文号:国药准字 J20140039),服用 60 mg EPI,治疗时间及服用方法与对照组一致。DOC 治疗前需口服糖皮质激素类药物,如地塞米松(三才石岐制药股份有限公司,批准文号:国药准字 H44024276)口服 16 mg/d,持续 3 d,预防患者出现体液潴留和过敏反应,再将 75 mg/m²与 5%葡萄糖溶液混合稀释,确保最终浓度≤0.74 mg/mL,静脉滴注 1 h,3 周一次,持续治疗 2 个疗程(1 个疗程=21 d)。

1.3 观察指标及评价标准

对比两组患者治疗效果,观察治疗前后检测两组患者的细胞增殖核抗原信使 RNA(Ki-67mRNA)、细胞增殖核抗原(Ki-67)蛋白表达水平变化情况。①治疗效果。依据 WHO 颁布的实体瘤疗效评价标准,主要包括:完全缓解(CR):病灶完全消除;部分缓解(PR):病灶最大直径下降程度≥30%;稳定(SD):病灶最大直径之和上升程度≥20%;进展(PD):病灶缩小程度<20%。治疗总有效率=(CR+PR)例数/总例数×100%。②观察治疗前后检测两组患者的细胞增殖核抗原信使 RNA(Ki-67mRNA)、细胞增殖核抗原

(Ki-67)蛋白表达水平变化情况。操作方法如下:采集患者新辅助化疗前后的组织病理样本,应用实时荧光定量逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)检测试剂盒(深圳市科润达生物科技有限公司)对 Ki-67mRNA 进行检测,采用 Ki-67 蛋白酶联免疫吸附法(ELISA)检测试剂盒(深圳子科生物科技有限公司)对 Ki-67 蛋白水平进行检测,均严格按照说明书进行操作。③生活质量。依据世界卫生组织生存质量测定(WHOQOL-BREF)量表评分标准,其中主要涵盖生理、心理、环境以及社会关系,共计 26 个条目,每项均转化为百分制计算,分值与生活质量高低呈正比。④观察并记录两组患者在治疗过程中出现不良反应的具体情况,主要包括脱发、消化道反应、骨髓抑制、心律失常、肝功能异常。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较

观察组患者的治疗总有效率为 80.00%,明显高于对照组的 60.00%,差异有统计学意义(*t*=9.523,*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组患者治疗效果比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效
对照组	35	10(28.57)	11(31.43)	10(28.57)	4(11.43)	21(60.00)
观察组	35	13(37.14)	15(42.86)	5(14.29)	2(5.71)	28(80.00)
χ^2 值						9.523
<i>P</i> 值						0.002

2.2 两组患者治疗前后 Ki-67mRNA、Ki-67 蛋白表达水平比较

两组治疗前 Ki-67mRNA、Ki-67 蛋白表达水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后观察组 Ki-67mRNA、Ki-67 蛋白表达水平明显低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 Ki-67mRNA、Ki-67 蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	Ki-67mRNA		Ki-67 蛋白	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	2.21±0.42	1.96±0.26*	2.54±0.47	1.98±0.43*
观察组	35	2.26±0.51	1.37±0.24*	2.60±0.53	1.31±0.31*
<i>t</i> 值		0.535	11.790	0.501	8.937
<i>P</i> 值		0.593	0.000	0.618	0.000

注:与本组治疗前比较,**P*<0.05

2.3 两组患者治疗后的生活质量(WHOQOL-BREF)评分比较

观察组生活质量评分(生理、心理、环境、社会关系)均明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 两组患者治疗后的生活质量(WHOQOL-BREF)评分比较($\bar{x} \pm s, \text{分}$)

组别	n	生理	心理	环境	社会关系
对照组	35	70.25±6.26	69.23±7.21	70.46±5.78	73.34±5.05
观察组	35	81.25±5.62	79.47±6.89	80.45±5.46	82.15±4.79
<i>t</i> 值		7.735	6.074	8.884	8.950
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较

观察组与对照组脱发、消化道反应、骨髓抑制、心律失常、肝功能异常的不良反应发生率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 4。

表 4 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	脱发	消化道反应	骨髓抑制	心律失常	肝功能异常
对照组	35	3(8.57)	1(2.86)	2(5.71)	2(5.71)	1(2.86)
观察组	35	2(5.71)	1(2.86)	3(8.57)	1(2.86)	2(5.71)
χ^2 值		0.616	0.000	0.616	0.990	0.990
<i>P</i> 值		0.432	1.000	0.432	0.319	0.319

3 讨论

乳腺癌属于全身性疾病,近年来发病率也越来越高,作为直接危害女性身心健康的疾病之一,极易发生淋巴结转移情况,进而对患者的生命安全带来极大威胁,同时临床尚未明确乳腺癌的确切致病病因,但发现诸多致病的高危因素,如雌酮、雌二醇等内分泌激素、遗传、基因突变、胸部放射线治疗、不良生活习惯诱发等,导致临床治疗难度较大,大多数患者预后效果不理想,因此对于乳腺癌的治疗其关键是控制患者的肿瘤生长及抑制再次转移情况的发生,以此来改善患者的预后效果。

现阶段针对乳腺癌治疗通常是应用新辅助化疗,也称术前化疗,能够对非转移肿瘤实施全身且系统性的治疗,可缩小患者的原发病灶,使临床分期下降,进而起到提升保乳率的效果,同时不会影响到预后^[5-7]。有相关研究显示,若乳腺癌患者病情发展较快,选择联合化疗方式可在最短时间内杀灭肿瘤,并缩小病灶。以往临床常使用 5-FU 治疗该病,其作为一种抗代谢肿瘤药物,可对胸腺嘧啶核苷酸合成酶进行抑制^[8-10],获得对 DNA 进行感染的作用,能够作为周期特异性不

典型药物,但在联用 EPI 上难以达到理想效果。EPI 联合 DOC 属于临床常用 TAC 方案,EPI 属于蒽环类药物,具有较广谱的抗肿瘤作用,其作用机制是通过渗透细胞内,作用于细胞核,与 DNA 进行结合,抑制癌细胞的合成与有丝分裂。DOC 属于紫杉烷类药物,其作用机制是通过与游离的微管蛋白结合,促进稳定的微管形成,从而影响分裂期间细胞功能必需的微管网络,并抑制微管的解聚,干扰细胞的有丝分裂,起到理想的抗肿瘤效果^[11-12]。

本研究结果显示,观察组应用 EPI 联合 DOC 治疗其治疗总有效率高于对照组($P<0.05$),与冯瑞刚等^[7]报道观察组治疗总有效率为 80% 趋于一致,由此可见,该治疗方案具有一定的可行性与有效性。EPI 属于非特异性抗癌药物,具有细胞周期性,能够直接作用于细胞 DNA 碱基中,并对 mRNA 的形成进行感染,抑制与 DNA 合成,而 DOC 是紫杉烷类药物,可对机体细胞骨架发生分解与合成干扰,起到阻断肿瘤细胞分化的效果,在联合 EPI 治疗乳腺癌患者上可在最短时间内发挥最大效果,对患者病情进展控制,进而改善预后效果,提高生活质量^[13-14]。本研究结果显示,观察组生活质量评分高于对照组($P<0.05$),而两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。据陈大琴等^[15]研究报道显示,恶性肿瘤发展主要与细胞增殖异常有关,而其中最相关的为 Ki-67,直接关系到患者预后,若 Ki-67 表达水平持续升高,也就说明淋巴结转移率越高,Ki-67 作为临床治疗内分泌与乳腺癌新辅助化疗中重要的分子靶点,其表达升高会促使肿瘤细胞发生增殖,增加转移活性,使得侵袭性变强,对患者预后造成严重影响。本研究结果显示,治疗后观察组 Ki-67mRNA 及 Ki-67 蛋白表达水平低于对照组($P<0.05$),提示应用 EPI 联合 DOC 治疗方案能够有效降低 Ki-67mRNA 及 Ki-67 蛋白表达水平,提高治疗效果,进而改善患者的生活质量。

综上所述,对于乳腺癌患者采用 EPI 联合 DOC 新辅助化疗治疗具有显著的效果,能够有效改善患者的临床症状,调节癌组织 Ki-67 表达水平,有助于提高患者的生活质量,值得临床应用推广。

[参考文献]

[1] 魏云涛,马特,郭大伟,等.多西他赛联合表柔比星新辅

助化疗在局部晚期乳腺癌中的应用效果[J].广西医学,2018,40(2):207-208.

- [2] 黄河清.多西他赛联合表柔比星/吡柔比星新辅助治疗对乳腺癌患者血清肿瘤标志物的影响[J].中国医药科学,2017,7(20):39-41,78.
- [3] 温坚.紫杉醇脂质体或多西他赛联合表柔比星在局部晚期乳腺癌新辅助化疗中的疗效及预后的比较[J].中国临床医生杂志,2018,46(2):110-112.
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)[J].中国癌症杂志,2017,27(9):760.
- [5] 李剑,赵二保,畅俊平.表柔比星及环磷酰胺序贯多西他赛联合曲妥珠单抗对乳腺癌患者心功能影响的研究[J].中国药物与临床,2018,18(4):83-84.
- [6] 张莉.紫杉醇联合表柔比星新辅助化疗方案治疗三阴性乳腺癌的疗效[J].中外医学研究,2014,12(25):4-6.
- [7] 冯瑞刚,王鹏,李凯敏.表柔比星联合多西他赛新辅助化疗治疗乳腺癌临床效果及其对患者癌组织 Ki-67 表达的影响[J].山西医药杂志,2018,47(1):49-51.
- [8] 吴柏平,唐青.表柔比星与多西他赛治疗晚期乳腺癌采用不同的给药方法对临床的影响[J].医学理论与实践,2017,30(7):1015-1016.
- [9] 许雪宁,李秀清,钱易,等.不同新辅助化疗方案治疗 II/III 期乳腺癌患者近期疗效及对 Ki-67 表达的影响[J].南京医科大学学报:自然科学版,2017,37(9):1185-1187.
- [10] 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(5):87-91.
- [11] 石国建,顾蓓,郭斌,等.局部晚期乳腺癌患者新辅助化疗前后 p53、Ki-67、NM23、EGFR 的表达变化及临床意义[J].癌症进展,2019,17(7):74-78.
- [12] 吕月涛,宋歌,钱倩,等.多西他赛联合表柔比星密集方案与常规方案新辅助化疗三阴性乳腺癌的疗效对比[J].中国医师进修杂志,2018,41(1):37-41.
- [13] 牛海刚,郭建平,朱福义,等.乳腺癌新辅助化疗疗效评价方法的相关研究[J].山西医科大学学报,2017(7):733-736.
- [14] 陈海霞,程静,赵华.AR 在不同分子分型乳腺癌的分布特点及意义[J].当代医学,2021,27(5):1-3.
- [15] 陈大琴,曹勇,郑晓东,等.Ki-67 表达对 AC-T 方案新辅助化疗治疗局部晚期乳腺癌临床效果的影响[J].中国医学前沿杂志(电子版),2017,9(6):104-108.

(收稿日期:2020-10-09)