

·论 著·

P53与Ki67表达与乳腺癌新辅助化疗疗效和临床特征的相关性研究

徐惠亮 金永锋 朱建明 王华

[摘要] 目的 分析P53、增殖细胞抗原(Ki67)表达与乳腺癌新辅助化疗疗效和临床特征的相关性,为新辅助化疗疗效的有效评估提供方便可靠的方法。方法 回顾性分析72例乳腺癌患者临床资料,所有患者均予以新辅助化疗治疗,采用免疫组化法检测P53、Ki67指标。分析P53、Ki67表达与新辅助化疗疗效和临床特征的相关性。结果 72例乳腺癌患者经新辅助化疗治疗后,总有效率为81.94%。新辅助化疗治疗后,Ki67的阳性表达率明显低于治疗前,差异有统计学意义($\chi^2=23.40, P<0.05$),P53的阳性表达率无明显变化($\chi^2=0.73, P>0.05$)。新辅助化疗治疗前Ki67阳性患者的化疗后总有效率明显高于Ki67阴性患者($\chi^2=10.14, P<0.05$),而P53阳性患者化疗后总有效性与P53阴性患者无明显差异($\chi^2=0.06, P>0.05$)。病理分期Ⅲ期及三阴性的乳腺癌患者的P53、Ki67的表达阳性率明显高于病理分期Ⅱ期及非三阴性乳腺癌的患者(χ^2 分别=10.71、6.05; 7.66、4.17, P 均 <0.05)。结论 P53、Ki67的表达与乳腺癌进展关系密切,Ki67可作为新辅助化疗化疗效果的预测指标,为患者个体化治疗提供依据。

[关键词] P53; 增殖细胞抗原; 新辅助化疗; 临床特征; 相关性

Correlation between the expressions of P53 and Ki67 and the efficacy and clinical characteristics of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer XU Huiliang, JIN Yongfeng, ZHU Jianming, et al. Department of Oncology, The Second Hospital of Shaoxing, Shaoxing 312000, China.

[Abstract] **Objective** To analyze the correlation between the expression of P53 and proliferating cell antigen (Ki67) and the efficacy and clinical characteristics of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer, thus to provide a convenient and reliable method for the effective evaluation of neoadjuvant chemotherapy. **Methods** The clinical data of 72 patients with breast cancer were analyzed retrospectively. All patients were treated with neoadjuvant chemotherapy. P53 and Ki67 were detected by immunohistochemistry. The correlations between the expressions of P53, Ki67 and the efficacy and clinical characteristics of neoadjuvant chemotherapy were analyzed. **Results** After treating with neoadjuvant chemotherapy, totally 59 cases of breast cancer improved, the total effective rate was 81.94%. After treating with neoadjuvant chemotherapy, the positive expression rate of Ki67 was significantly lower than that before treatment ($\chi^2=23.40, P<0.05$). The positive expression rate of P53 was not significantly different from that before treatment ($\chi^2=0.73, P>0.05$). The total effective rate of patients with Ki67 positive before neoadjuvant chemotherapy was significantly higher than that of patients with Ki67 negative ($\chi^2=10.14, P<0.05$), while the patients with P53 positive was not significantly different from that of patients with P53 negative ($\chi^2=0.06, P>0.05$). The positive rates of P53 and Ki67 in breast cancer patients with pathological stage Ⅲ and with triple negative were significantly higher than those in breast cancer patients with pathological stage Ⅱ and without triple negative ($\chi^2=10.71, 6.05; 7.66, 4.17, P<0.05$). **Conclusion** The expressions of P53 and Ki67 are closely related to the progression of breast cancer. Ki67 can be used as a predictor of the effect of neoadjuvant chemotherapy and provide a basis for individualized treatment of patients.

[Key words] P53; proliferating cell antigen; neoadjuvant chemotherapy; clinical characteristics; correlation

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.06.004

作者单位:312000 浙江绍兴,绍兴第二医院肿瘤内科

随着医疗技术的不断发展,新辅助化疗在乳腺癌的治疗中得到了广泛应用,新辅助化疗能缩小肿瘤病灶,对亚临床性质转移灶进行控制,增加手术和保乳的机会^[1]。P53是与肿瘤相关的抑癌基因,其突变与癌组织的发生有一定关联;增殖细胞抗原(proliferating cell antigen, Ki67)是一种与增殖细胞相关的核抗原,可有效评估肿瘤细胞的增殖状态^[2]。本次研究对72例乳腺癌患者的临床资料进行回顾性分析,旨在探讨P53、Ki67表达与乳腺癌新辅助化疗疗效和临床特征的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2012年10月至2018年3月绍兴第二医院肿瘤内科收治的乳腺癌患者的临床资料,纳入标准:①病理学诊断结果符合乳腺癌诊断标准^[3];②体能状态评分为0~2分;③病理学分期Ⅱ、Ⅲ期;④采取新辅助化疗治疗者。排除:①临床资料不全者;②患有严重心肝肾功能异常或严重免疫性疾病者;③曾进行其他抗肿瘤治疗者;④对化疗药物过敏者。最终纳入72例乳腺癌患者,均为女性,年龄33~62岁,平均(47.22±14.14)岁;化疗前肿瘤直径:>5 cm者21例、3~5 cm者39例、<3 cm者12例;病理分型:浸润性导管癌61例、其他11例;TNM分期:Ⅱb期31例、Ⅲa期19例、Ⅲb期22例。

1.2 方法 患者均采用ET或FEC化疗方案进行治疗。ET方案:第1天,静脉滴注表柔比星(由浙江海正药业制造有限公司生产)75 mg/m²;第1天,多西紫杉醇(由江苏恒瑞药业集团有限公司生产)75 mg/m²,21 d为1个间隔周期,治疗6个周期。FEC方案:第1天,静脉滴注环磷酰胺(由江苏恒瑞医药股份有限公司生产)500 mg/m²;第1天,表柔比星(由浙江海正药业制造有限公司生产)100 mg/m²;第1天,氟尿嘧啶(由南通精华制药股份有限公司生产)500 mg/m²,21 d为1个间隔周期,治疗6个周期。

1.3 检测指标 于新辅助化疗前后,采集乳腺癌组织标本,10%甲醛固定24 h后,石蜡包埋,做成4 μm的切片,采用SP法进行免疫组化染色待测。P53、Ki67:细胞核内棕黄色颗粒着色为阳性细胞,其中每10个视野内阳性细胞数≤10%为阴性,阳性细胞数>10%为阳性。

1.4 疗效评价 完全缓解:病灶基本消失;部分缓解:肿瘤最大单径之和减小30%以上;疾病稳定:肿瘤最大单径之和减小不超过30%或增加不超过20%;疾病进展:肿瘤最大单径之和增加20%以上或

出现新病灶^[4]。总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数×100%。

1.5 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料采用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 经新辅助化疗方案治疗后,完全缓解患者25例(34.72%),部分缓解患者34例(47.22%),疾病稳定患者10例(13.9%),疾病进展患者3例(4.17%),总有效率为81.94%。

2.2 新辅助化疗治疗前后乳腺癌患者P53与Ki67的表达见表1

表1 新辅助化疗治疗前后乳腺癌患者P53与Ki67的表达情况/例(%)

组别	<i>n</i>	P53 阳性表达	Ki67 阳性表达
新辅助化疗前	72	30(41.67)	49(68.06)
新辅助化疗后	72	25(34.72)	20(27.78) *

注:*,与新辅助化疗前比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,新辅助化疗治疗前后,P53的阳性表达率无明显变化,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.73, P > 0.05$);新辅助化疗治疗后,Ki67的阳性表达率明显低于治疗前,差异有统计学意义($\chi^2 = 23.40, P < 0.05$)。

2.3 新辅助化疗治疗前乳腺癌患者P53、Ki67表达与疗效的关系见表2

表2 新辅助化疗治疗前乳腺癌患者P53、Ki67表达与疗效的关系/例(%)

组别	<i>n</i>	临床总有效率
Ki67	阳性	45(91.84) *
	阴性	14(60.87)
P53	阳性	25(83.33)
	阴性	34(80.95)

注:*,与Ki67阴性比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,新辅助化疗治疗前Ki67表达阳性的患者,其治疗有效率明显高于新辅助化疗治疗前Ki67表达阴性的患者($\chi^2 = 10.14, P < 0.05$),新辅助化疗治疗前P53表达阳性的患者,其临床总有效率与新辅助化疗治疗前P53表达阴性的患者无明显差异($\chi^2 = 0.06, P > 0.05$)。

2.4 新辅助化疗治疗前不同临床特征乳腺癌患者的P53与Ki67阳性率比较见表3

表3 新辅助化疗治疗前不同临床特征的乳腺癌患者P53、Ki67阳性率的比较

临床特征		n	P53 阳性	Ki67 阳性
年龄	≤50 岁	46	20(43.48)	32(69.57)
	>50 岁	26	10(38.46)	17(65.38)
月经状态	绝经前	44	19(43.18)	29(65.91)
	绝经后	28	11(39.29)	20(71.43)
乳腺肿瘤大小	>5 cm	40	17(42.50)	27(67.50)
	≤5 cm	32	13(40.63)	22(68.75)
病理分型	浸润性导管癌	61	20(32.79)	22(36.07)
	其他	11	3(27.27)	4(36.36)
病理分期	Ⅱ期	38	9(23.68)	21(55.26)
	Ⅲ期	34	21(61.76)	28(82.35)
淋巴结转移	有	30	12(40.00)	20(66.67)
	无	42	18(42.86)	29(65.05)
三阴性	是	17	12(70.59)	15(88.24)
	否	55	18(32.73)	34(61.82)

由表3可见,不同病理分期、是否三阴性的乳腺癌患者的P53、Ki67的表达阳性率存在明显差异(χ^2 分别=10.71、7.66; 6.05、4.17, P 均<0.05)。不同年龄、月经状态、乳腺肿瘤大小、病理分型、是否有淋巴结转移的患者的P53、Ki67表达阳性率无明显差异(χ^2 分别=0.17、0.11、0.03、0.13、0.06; 0.13、0.24、0.05、0.00、0.04, P 均>0.05)。

3 讨论

乳腺癌是一种高度异质性疾病,在女性群体中的发病率较高,其高复发率严重影响了患者的生活质量,因此,如何快速有效地提高乳腺癌的治疗效果是临床治疗的关键。近年来,新辅助化疗在乳腺癌治疗中的效果得到了广泛的认可,其不仅能减小微小转移灶,提高患者远期生存率,还能有效缩小肿瘤体积,提高手术和保乳机会。随着分子生物学研究的不断深入,乳腺癌相关生物学因子表达在新辅助化疗疗效方面的预测价值也得到越来越高的重视,其中P53与Ki67是目前临床研究较多的因子。

P53是一种存在于正常细胞中的抑癌基因,可介导细胞周期阻滞,DNA修复,促进细胞凋亡,进而维持基因稳定,对防止癌变具有一定意义。当P53发生突变时,会使其丧失对细胞凋亡、DNA修复等调控作用,而诱导某些基因异常表达,引起细胞的转化和癌变,促进肿瘤细胞的生成^[9],因此,肿瘤组织中免疫组

化法所检测的P53均为突变型。Ki67是一种核抗原,与细胞增殖相关,其表达随细胞周期的变化而发生改变,在G₀期细胞表达呈现抑制状态,G₁后期表达出现,S、G₂期表达升高,在M期达到最高值,在有丝分裂后快速降解。Ki67在正常组织中的表达一般不超过3%,而在肿瘤组织中高度表达,因此通过检测Ki67可准确反映肿瘤细胞的增殖活性^[6]。目前,Ki67已被广泛应用于多种肿瘤细胞检测。

本次研究结果显示,经新辅助化疗治疗后,总有效率达81.94%,提示新辅助化疗对乳腺癌患者具有一定疗效。新辅助化疗治疗后,患者Ki67阳性表达率明显降低,治疗前Ki67阳性的患者经过新辅助化疗治疗后,临床有效率明显高于阴性患者,而P53无明显变化,表明P53与新辅助化疗疗效无明显关系,而Ki67的表达变化和新辅助化疗疗效具有一定相关性,可作为新辅助化疗疗效的预测指标。Ki67阳性高表达患者的肿瘤细胞增殖能力较强,因此更能在化疗中获益,提高短期治疗效果。吴昱治等^[7]对80例乳腺癌患者进行新辅助化疗治疗,结果表明,Ki67高表达组的病理有效率明显高于低表达组,但Ki67高表达患者的5年生存率低,复发率高,预后差;巩福玉等^[8]也认为Ki67高表达患者的化疗效果优于Ki67低表达患者,而且新辅助化疗可明显降低Ki67的阳性表达率。

本次研究中,P53、Ki67与病理分期呈正相关,肿瘤病理分期越高,P53、Ki67阳性表达率越高,而病理分期是影响乳腺癌治疗效果的因素^[9],因此,本次研究认为P53、Ki67可能是乳腺癌发生发展的不良因素。三阴性乳腺癌的侵袭性强、局部复发率高、远处转移早且预后差^[10]。本次研究结果显示,P53、Ki67在三阴性乳腺癌中阳性率明显高于非三阴性乳腺癌阳性率,同样表明P53、Ki67阳性率的高表达与乳腺癌患者的不良预后有关。

综上所述,P53、Ki67的表达情况与乳腺癌发生发展及预后有密切关联,Ki67表达可预测新辅助化疗的疗效,为患者个体化治疗提供依据。

参考文献

- 1 Taeryung K, Han W, Kyoon KM, et al. Predictive significance of p53, ki-67, and bcl-2 expression for pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer[J]. J Breast Can, 2015, 18(1):16-21.

(下转第500页)

作强度大,工作过程中往往容易关注更为危重的气管插管病人或因其它床旁治疗设备的运转而导致无创辅助通气患者营养支持护理管理的缺失,而通过软件辅助可以很好地解决这一问题,协助床旁护理人员进行营养支持护理。

本研究还存在着一些不足之处:①缺少患者肠内营养相关并发症发生情况,缺少肠外或者肠内营养等的用量等信息,这些因素均影响着试验结果;②本项目尚为前瞻性单中心随机单盲试验,存在着一些潜在偏倚,尚需要高质量多中心研究进行验证。

总而言之,肠内营养并发胃潴留智能化管理软件可能可以改善 COPD 无创辅助通气患者能量代谢,使患者更早实现全肠内营养,具有一定的临床意义。

参考文献

- 1 中华医学会重症医学分会.慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的机械通气指南(2007)[S].中国危重病急救医学,2007,19(9):513-514.
- 2 Forceville X, Viboux D, Gauzit R, et al. Selenium, Systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients[J]. Crit Care Med, 1998, 26(9):1536-1544.
- 3 Ezzell L, Jensen GL. Malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Clin Nutr, 2000, 72(6):1415-1416.
- 4 王志敏,徐远达.穴位敷贴对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者无创通气胃肠功能紊乱的影响[J].中医学报,2015,30(12):1732-1734.
- 5 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[S].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- 6 Mackenzie SL, Zygun DA, Whitmore BL, et al. Implementation of a nutrition support protocol increases the proportion of mechanically ventilated patients reaching enteral nutrition targets in the adult intensive care unit [J]. JPEN, 2005, 29(2):74-80.
- 7 邹晓月,韩慧,包芸,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者有创-无创序贯治疗中无创通气时长的临床研究[J].中华危重症医学杂志(电子版),2018,11(5):357-360.
- 8 McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: society of critical care medicine (SCCM) and American Society for parenteral and enteral nutrition (ASPEN) [J]. JPEN, 2016, 40(2):159-211.
- 9 DeLegge MH. Managing gastric residual volumes in the critically ill patient: an update[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2011, 14(2):193-196.
- 10 吴白女,潘慧斌,嵇朝晖,等.肠内营养并发胃潴留规范化处理流程对危重症患者喂养达标率的影响[J].中华护理杂志,2018,53(12):1458-1462.

(收稿日期 2019-03-22)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第496页)

- 2 王相平,孙浩,宋晓楠,等.肿瘤标志物p53、Ki67在不同分型腺性膀胱炎组织中性表达率的相关性分析[J].现代泌尿生殖肿瘤杂志,2016,8(4):231-232.
- 3 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(2015版)[S].中国癌症杂志,2015,25(9):692-754.
- 4 冯娅琴.彩色超声在乳腺癌患者新辅助化疗疗效评价中的应用价值[J].中华全科医学,2017,15(4):647-649.
- 5 谭敏华,雷伟华,胡志雄,等.乳腺癌组织中p53和Ki67蛋白的表达及意义[J].广东医学,2017,38(S2):101-104.
- 6 桑蝶,王佳玉,袁芄,等.Ki-67与乳腺癌临床病理特征及新辅助化疗疗效的相关性[J].癌症进展,2015,13(3):291-297.
- 7 吴昱冶,黄美玲,潘妙君.Ki67表达与乳腺癌新辅助化疗疗效的关系[J].中国当代医药,2015,22(14):63-64,67.
- 8 巩福玉,王本忠.Ki67在乳腺癌新辅助化疗中的疗效评价及预测价值[J].中华内分泌外科杂志,2014,8(2):116-119.
- 9 俸瑞发,柏璐,郑默然,等.乳腺癌组织HIF-1 α 、Ki67及VEGF表达的临床意义[J].中华内分泌外科杂志,2013,7(2):93-97.
- 10 杨宇峰,李槟薇,林思园,等.CK5/6、EGFR、p53与Ki67在乳腺癌组织中的表达及其意义[J].海南医学,2017,27(8):1233-1236.

(收稿日期 2018-05-18)

(本文编辑 蔡华波)