

5 个周期, 观察组血清 CA125、CA199、CEA 水平均低于对照组, 且平均生存时间长于对照组, 提示贝伐珠单抗联合 DC 方案能够降低 EC 患者肿瘤标志物水平, 延长生存时间。分析原因: 贝伐珠单抗是充足人源化血管内皮生长因子受体 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR) 的单克隆抗体, 能够通过 VEGFR 相结合, 使血管内皮生长因子失去生物活性, 从而减少肿瘤血管形成, 有效抑制肿瘤的生长^[8-9]; 同时, 贝伐珠单抗能够减少肿瘤血供、氧供和其他营养物质的供应, 降低现存血管通透性, 进一步抑制肿瘤细胞的增殖。因此, 贝伐珠单抗与 DC 方案联合使用可产生协同效果, 进一步抑制 EC 肿瘤细胞生长, 延缓病情进展, 从而延长患者生存时间。此外, 本研究还发现两组治疗期间毒副反应发生情况比较无明显差异, 提示贝伐珠单抗联合 DC 方案治疗 EC 安全性好。这可能是由于贝伐珠单抗的代谢与消除同内源性天然免疫球蛋白 G 相似, 主要通过人体的蛋白水解分解代谢, 不容易产生毒副作用。

综上所述, 贝伐珠单抗联合 DC 方案治疗 EC

的效果较好, 能够降低肿瘤标志物水平, 延长患者生存时间, 且不会增加毒副反应。

参考文献

[1]曹海敬,薛嫚,李芳,等. 子宫内膜癌靶向药物治疗研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(1): 1-7.

[2]潘绵顺,李勇,邱书珺,等. SRT 联合贝伐珠单抗治疗肺腺癌脑转移瘤的疗效评估[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(8): 880-883.

[3]沈铿,马丁. 妇产科学[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 306-309.

[4]王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 917.

[5]谢侣真,雷刘燕,赵楚楚. 多西他赛联合伊立替康对卵巢癌患者血清中 Th1/Th2 类细胞因子水平的影响[J]. 中国性科学, 2020, 29(10): 43-46.

[6]张蕾,薛永飞,冀叶,等. 氨磷汀联合多西他赛和卡铂治疗卵巢癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 621-624.

[7]李瑞玉,张香兰,吕君荣. 美洛昔康联合顺铂治疗卵巢癌的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(2): 182-184.

[8]马小莲,郑德友,何吉庆. 贝伐珠单抗注射液联合紫杉醇注射液和顺铂注射液治疗卵巢癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(23): 2697-2699, 2703.

[9]周军,米登海,沈少艳,等. 贝伐珠单抗联合化疗治疗卵巢癌腹腔积液的 Meta 分析[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(1): 153-157, 162.

(收稿日期: 2021-01-17)

乳腺癌 P53 表达与预后生存时间的相关性

赵建鹏

(河南省三门峡市灵宝市第一人民医院 灵宝 472500)

摘要:目的: 探讨乳腺癌 P53 表达与预后生存时间的相关性。方法: 选取 2017 年 8 月~2019 年 4 月诊治的乳腺癌患者 120 例, 取所有患者的病灶组织标本 (观察组) 与癌旁组织标本 (对照组), 采用免疫组化法检测 P53 表达情况, 调查患者的临床特征, 随访患者的生存时间, 分析 P53 阳性表达与患者年龄、发病位置、肿瘤大小、临床分期、组织学分化、淋巴结转移等的相关性, 预后生存时间与 P53 表达、临床分期、组织学分化、淋巴结转移等的相关性, 分析患者预后生存时间的影响因素。结果: 观察组的 P53 表达阳性率为 10.00%, 显著低于对照组的 72.50% ($P<0.05$)。在观察组中, 年龄 ≥ 54 岁与年龄 < 54 岁, 发病位置左侧与发病位置右侧, 肿瘤直径 ≥ 4 cm 与肿瘤直径 < 4 cm 患者 P53 表达阳性率对比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 组织学高/中分化与低分化, 临床分期 I 期与 II 期, 淋巴结转移与未转移患者 P53 表达阳性率对比, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。所有患者随访时间截至 2020 年 1 月 1 日, 生存 105 例, 死亡 15 例, 生存率为 87.50%, 平均生存时间为 (23.21 $\pm$ 0.24) 个月。Spearman 等级相关分析显示, 预后生存时间与 P53 表达、临床分期、组织学分化、淋巴结转移都存在相关性 ($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示, P53 表达、临床分期、组织学分化、淋巴结转移都可能为影响患者预后生存时间的重要因素 ($P<0.05$)。结论: 乳腺癌患者 P53 呈现表达较低的情况, 与患者的临床分期、组织学分化、淋巴结转移等存在显著的相关性, 也会对预后生存时间的重要因素产生影响。

关键词: 乳腺癌; P53; 预后; 生存时间; 淋巴结转移

中图分类号: R737.9

文献标识码: B

doi: 10.13638/j.issn.1671-4040.2021.11.061

乳腺癌作为一种常见的恶性肿瘤, 主要见于女性, 我国北方的发病率多于南方。该病的病因包括饮酒、空气污染、遗传、吸烟等因素。近些年来, 虽然治疗水平取得了长足进步, 但乳腺癌 5 年生存率仍无显著提高。究其原因主要是因为手术以及化疗后肿瘤复发和转移导致了乳腺癌的治疗失败, 尤其处于进展期的患者更容易出现复发的现象。在进行根治术后, 大约有一半患者因为发生转移以及复发而

死亡^[1]。因此想要延长患者的生存期及改善患者的预后, 就需要在促进乳腺癌转移和复发机制方面进行着重研究。现代研究表明, 肿瘤细胞的增殖最终导致肿瘤细胞的形成, 其发生和发展会涉及多环节、多中心以及多通路^[2]。目前, 肿瘤组织学分类、淋巴结转移状况、原发肿瘤大小等为传统上判断乳腺癌病情的临床指标, 但其具有异形的局限性, 无法满足对患者预后判断的要求^[3]。P53 是目前研究最为深入的

抑癌基因,由 393 个氨基酸构成,按结构及功能分成转录激活区、序列特异性 DNA 结合区、C 端寡聚化区、转录调节区,通常情况下上述任何区域的异常都可导致 P53 功能失活和细胞的恶变^[9]。本研究采用免疫组化技术,检测入选病例的乳腺癌组织和癌旁正常组织中 P53 的表达情况,并结合乳腺癌患者主要的临床病理特征与随访参数,探讨乳腺癌 P53 表达与预后生存时间的相关性。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2017 年 8 月~2019 年 4 月收治的乳腺癌患者 120 例为研究对象,患者年龄 28~77 岁,平均(56.12± 3.25)岁。纳入标准:临床诊断为 I 期、II 期乳腺癌患者;可进行免疫组化研究并保存完好的肿瘤原发灶蜡块患者;随访资料能够完整搜集患者;对本研究知情,自愿参与并签署知情同意书患者。排除标准:合并严重脏器损伤者;术前经过治疗患者。本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2 检测方法 采用免疫组化法检测患者病灶组织标本和癌旁组织标本中 P53 表达情况。取所有患者的病灶组织标本(观察组)与癌旁组织标本(对照组),组织标本经 4%甲醛固定,于浓度梯度酒精中脱水,二甲苯中浸润观察组织块至透明为止。用石蜡 I (<60℃,1 h)浸润、石蜡 II (60℃,2 h)包埋后制成石蜡组织块,用石蜡切片机采用 5 μm 厚度连续切片,常规制片、封片。试剂来源:所用试剂 P53 一抗(兔抗人多克隆抗体)购于美国 ProteinTech Group, Inc 公司,免疫组化通用试剂盒和显色剂购于武汉博士德生物技术有限公司,其他常规试剂均为国产分析纯试剂。P53 一抗最佳的抗体滴度为 1:100,每批染色均设立对照组,以 PBS 代替一抗为阴性空白对照,随机计数 5 个高倍镜视野(× 400),对癌细胞的数目进行统计,同时统计表达阳性细胞数,并观察显色度。阳性强度采用半定量法,按阳性细胞占癌细胞的百分数评分,结果观察采用盲法。

1.3 观察指标 患者的随访时间截止到 2020 年 1 月 1 日,记录患者的生存时间和生存率,同时调查患者的临床病理特征,包括临床分期、淋巴结转移、临床分期、组织学分化、发病位置、肿瘤大小等。统计两组病灶组织标本和癌旁组织标本中 P53 表达情况。分析 P53 表达阳性与患者年龄、发病部位、肿瘤大小、临床分期、组织学分化、淋巴结转移的相关性,预后生存时间与 P53 表达、临床分期、组织学分化、淋巴结转移的相关性,分析患者预后生存时间的影响因素。

1.4 统计学方法 应用 SPSS22.00 统计学软件分析数据,计数数据以%表示,行 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析对各指标间相关性进行分析,影响因素采用 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 P53 表达阳性率对比 观察组 P53 表达阳性率为 10.00%,显著低于对照组的 72.50% ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 P53 表达阳性率对比			
组别	n	P53 表达阳性(例)	P53 表达阳性率(%)
观察组	120	12	10.00
对照组	120	87	72.50
χ^2			96.712
P			0.000

2.2 不同病理特征乳腺癌患者的 P53 表达阳性率对比 在观察组中,年龄 ≥ 54 岁与年龄 < 54 岁、发病位置左侧与发病位置右侧、肿瘤直径 ≥ 4 cm 与肿瘤直径 < 4 cm 患者 P53 表达阳性率对比,差异无统计学意义 ($P>0.05$);组织学高/中分化与低分化、临床分期 I 期与 II 期、淋巴结转移与未转移患者 P53 表达阳性率对比,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同病理特征乳腺癌患者的 P53 表达阳性率对比				
临床特征	n	P53 阳性	χ^2	P
年龄 ≥ 54 岁	76	7	0.016	0.899
年龄 < 54 岁	44	5		
发病位置-左侧	48	5	0.144	0.704
发病位置-右侧	72	7		
肿瘤直径 ≥ 4 cm	56	6	0.060	0.807
肿瘤直径 < 4 cm	64	6		
组织学分化-高/中分化	70	11	6.095	0.014
组织学分化-低分化	50	1		
临床分期-I 期	89	12	4.644	0.031
临床分期-II 期	31	0		
淋巴结转移-是	32	0	4.848	0.028
淋巴结转移-否	88	12		

2.3 随访情况 所有患者随访时间截至 2020 年 1 月 1 日,生存 105 例,死亡 15 例,生存率为 87.50%,平均生存时间为(23.21± 0.24)个月。

2.4 预后生存时间与临床特征、P53 表达的相关性分析 在观察组中,Spearman 相关分析显示,预后生存时间与 P53 表达、临床分期、组织学分化、淋巴结转移都存在相关性 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 乳腺癌患者预后生存时间与临床特征、P53 表达的相关性分析(n=120)				
指标	P53 表达	临床分期	组织学分化	淋巴结转移
r	-0.566	0.514	0.498	0.771
P	0.003	0.005	0.006	0.000

2.5 预后生存时间影响因素分析 此次分析的因变量为预后生存时间,自变量选择 P53 表达(阳性

=1, 阴性 =0)、临床分期 (I 期 =1, II 期 =0)、组织学分化 (低分化 =1, 高 / 中分化 =0)、淋巴结转移 (是 =1, 否 =0) 等。Logistic 回归分析显示, 影响预后生存时间的重要因素包括 P53 表达、临床分期、组织学分化、淋巴结转移 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 影响乳腺癌患者预后生存时间的多因素分析 (n=120)						
因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
P53 表达	0.988	0.298	7.983	0.000	0.344	0.258~0.891
临床分期	0.768	0.329	6.784	0.004	8.291	4.092~12.874
组织学分化	0.672	0.218	6.198	0.008	0.414	0.285~0.861
淋巴结转移	0.427	0.198	4.982	0.018	0.598	0.432~0.798

3 讨论

乳腺癌在临床上较为常见, 属于恶性肿瘤之一。患者手术之后, 可能会出现复发和转移的现象, 这是一个多步骤且多因素的病理过程, 具有一定的复杂性。肿瘤转移过程中的每一个环节与不同的作用因素相关, 同时也存在多种不同的基因参与。乳腺癌具有相对较长的发生和发展过程, 其原因为细胞非正常增殖, 在增殖过程较快时, 肿瘤的局部组织会发生缺氧并产生一种供能与耗能之间的不平衡状态。

P53 在胃癌、食管癌、白血病、肺癌等人类多种恶性肿瘤组织中表达下调或缺失, 而这种表达下调或缺失的现象是由于 mRNA 表达减少或稳定性下降有关。本研究结果显示, 观察组的 P53 表达阳性率为 10.00%, 显著低于对照组的 72.50% ($P<0.05$)。在观察组中, 年龄 ≥ 54 岁与年龄 < 54 岁, 发病位置左侧与发病位置右侧, 肿瘤直径 ≥ 4 cm 与肿瘤直径 < 4 cm 患者 P53 表达阳性率对比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 组织学高 / 中分化与低分化, 临床分期 I 期与 II 期, 淋巴结转移与未转移患者 P53 表达阳性率对比, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。在 P53 基因的抗肿瘤机制中, P53 可引起 G_0/G_1 期和 G_2/M 期阻滞; P53 与参与 DNA 合成, 修复及凋亡的蛋白结合, 形成蛋白复合体调节凋亡的发生。当前也有研究显示, P53 具有抑制肿瘤分化与浸润发展的作用, 也可抑制肿瘤的远处转移。乳腺癌细胞的增殖是一个抑癌基因失活、癌基因激活的过程, 已有研究显示 P53 在病理状态下, 其表达会被抑制, 这能够对细胞外基质和基底膜的降解进行调节, 调节方式可以是直接调节, 也可以是间接调节, 从而参与

恶性肿瘤的转移和浸润过程, 从而对乳腺癌患者的病理特征发挥调节作用。此外, 研究还表明在接受了化疗的乳腺癌患者中, 细胞核内 P53 蛋白的积聚与局部治疗失败有强相关性, P53 的表达水平还可帮助预测乳腺癌化疗的耐药性^[5]。

本研究所有患者随访时间截至 2020 年 1 月 1 日, 生存 105 例, 死亡 15 例, 生存率为 87.50%, 平均生存时间为 (23.21 $\pm$ 0.24) 个月; Spearman 相关分析显示, 预后生存时间与 P53 表达、临床分期、组织学分化、淋巴结转移都存在相关性 ($P<0.05$); Logistic 回归分析显示, 影响预后生存时间的重要因素包括 P53 表达、临床分期、组织学分化、淋巴结转移等 ($P<0.05$)。从机制上分析, P53 作为一种潜在的肿瘤转移抑制基因, 在人类不同肿瘤中, 水平存在差异^[6]。若 P53 发生一定的变化, 能够通过微管促使形成癌细胞染色体非整倍性, 这在肿瘤发展方面具有一定促进作用。P53 表达下降还可以进一步通过调控并加强 MMP-13 蛋白在癌组织中的过表达或激活, 增强了癌细胞破坏和降解周围细胞外基质以及基底膜的能力, 更加有助于促进癌组织的浸润、转移^[7]。

综上所述, 乳腺癌患者 P53 呈现表达较低的情况, 与患者的临床分期、组织学分化、淋巴结转移等存在显著的相关性, 也会对预后生存时间的重要因素产生影响。

参考文献

[1] 韩洁洁, 韩丽丽, 杨伟伟, 等. 三阴性乳腺癌组织中 P53、Ki67、CK5/6 表达分析[J]. 山东医药, 2019, 59(20): 72-74.
[2] 胡晓华, 王宁, 王雅杰. ATR 在浸润性乳腺癌组织中的表达和临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(11): 1903-1906.
[3] Bicker A, Nauth T, Gerst D, et al. The role of myoglobin in epithelial cancers: Insights from transcriptomics [J]. Int J Mol Med, 2020, 45(2): 385-400.
[4] 王辉, 张慧芳, 周金强, 等. Ki-67、P53 及 CA153 与乳腺癌腋窝淋巴结转移的相关性研究[J]. 中华全科医学, 2019, 17(9): 1518-1520.
[5] 崔婷婷, 李红, 张倩, 等. 乳腺癌肿瘤代谢异质性与 p53 基因表达和淋巴结转移相关性的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(15): 2670-2673.
[6] 袁明明, 任晓燕, 陶玉梅, 等. P53 在浸润性乳腺癌中的表达及意义[J]. 天津医药, 2019, 47(2): 167-170.
[7] 顾蓓, 郭斌, 石国建, 等. 4 种生物学因子对局部晚期乳腺癌新辅助化疗疗效评估的价值[J]. 解剖学报, 2019, 50(3): 329-333.

(收稿日期: 2021-03-08)

+++++

欢迎广告惠顾! 欢迎投稿! 欢迎订阅!