

## 胰腺癌新辅助化疗后孕酮受体和 Ki-67 的水平变化研究\*

张松岩(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肝胆胰外科, 哈尔滨 150081)

**【摘要】目的** 探讨和分析胰腺癌患者行新辅助化疗后孕酮受体、Ki-67 的水平变化的临床意义。**方法** 选取 2009 年 1 月至 2013 年 3 月在该院胰腺外科行新辅助化疗治疗的患者 72 例, 分析化疗前后孕酮受体、Ki-67 水平与治疗效果之间的关系。**结果** 72 例患者总治疗有效率为 86%, 且化疗前后孕酮受体及 Ki-67 的表达水平比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 分析显示化疗前后孕酮受体、Ki-67 表达水平的变化与化疗疗效有紧密的相关性( $P < 0.05$ )。**结论** 对于行新辅助化疗治疗的胰腺癌患者, 可以通过分析孕酮受体、Ki-67 表达水平的变化情况来分析其化疗疗效, 对临床治疗方法的选择有积极意义。

**【关键词】** 胰腺癌; 新辅助化疗; 孕酮受体; Ki-67

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.14.009 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)14-1999-02

## Study on changes of progesterone receptor and Ki-67 levels after neoadjuvant chemotherapy in pancreatic cancer\*

ZHANG Song-Yan (Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Affiliated Tumor Hospital, Haerbin Medical University, Haerbin, Heilongjiang 150081, China)

**【Abstract】Objective** To explore the clinical significance of changes of progesterone receptor (PR) and Ki-67 levels after neoadjuvant chemotherapy in the patients with pancreatic cancer. **Methods** 72 patients treated by the neoadjuvant chemotherapy in the pancreatic surgery of our hospital from January 2009 to March 2013 were selected. The relationship between the PR and Ki-67 levels before and after chemotherapy with the treatment effect was analyzed. **Results** The total effective rate in 72 cases was 86%, moreover the PR and Ki-67 expressions had statistical differences between before and after chemotherapy; the analysis showed that the PR and Ki-67 expression levels had close relation with the chemotherapeutic efficacy ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** For the patients with pancreatic cancer treated by the neoadjuvant chemotherapy, the chemotherapeutic effect can be analyzed by analyzing the change situation of PR and Ki-67 expression levels, which has active significance to the selection of clinical treatment methods.

**【Key words】** pancreatic cancer; neoadjuvant chemotherapy; progesterone receptor; Ki-67

新辅助化疗是指对可切除的胰腺癌进行术前的辅助化疗治疗, 最新也把一些将不可切除的胰腺癌降期变为可切除的胰腺癌归于新辅助化疗治疗。胰腺癌新辅助化疗治疗目前尚无前瞻性随机对照期临床研究。近几年来, 有研究报道显示, 对胰腺癌患者行新辅助化疗, 会对肿瘤受体的表达水平造成一定的影响<sup>[1-2]</sup>, 但是否能通过分析受体水平的改变来判断预后的相关报道文献却不多见。因此, 本文选取最近几年在本院接收新辅助化疗的胰腺癌患者 72 例为研究对象, 对上述患者行化疗后孕酮受体、Ki-67 表达水平进行分析, 现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2009 年 1 月至 2013 年 3 月在本院胰腺外科行新辅助化疗治疗的患者 72 例为研究对象, 依据美国肿瘤联合会(AJCC)胰腺癌 TNM 分期, 均 II A~III C 期, 均为女性患者, 病症均经空心针穿刺行病理组织检查后确诊为胰腺癌。72 例患者, 年龄 34~62 岁, 平均(47.3±2.1)岁; 其中 II A 期 24 例、II B 期 28 例、III A 期 12 例、III B 期 4 例、III C 期 4 例。本组患者入组接受新辅助化疗前, 均给予评估: (1)完善病历资料; (2)行胰腺肿瘤原发性病灶及局部淋巴结状态检查, 并行 B 超检查测量, 明确癌症分期; (3)行胸部 X 线片、骨扫描及相关肿瘤标志物检测, 并排除病灶远处转移患者。

**1.2 新辅助化疗** 依据患者癌症分期, 给予 TEC 方案和 FEC-T 方案等氟紫杉醇类化疗方案治疗。TEC 方案: 静脉滴

注 75 mg/m<sup>2</sup> 多西他赛(国字 H20060127, 深圳万乐药业有限公司)、90 mg/m<sup>2</sup> 表柔比星(国字 H20041211, 浙江海正药业股份有限公司)、500 mg/m<sup>2</sup> 环磷酰胺[Cyclophosphamide for Injection (Endoxan), 注册证号 H20110407], 均每天 1 次, 21 d 为 1 个周期; FEC-T 方案: 静脉滴注 500 mg/m<sup>2</sup> 氟尿嘧啶(国字 H20051312, 山东凤凰制药股份有限公司)、90 mg/m<sup>2</sup> 表柔比星、500 mg/m<sup>2</sup> 环磷酰胺, 均每天 1 次, 21 d 为 1 个周期, 另治疗 3 个周期后, 仅给予单药 100 mg/m<sup>2</sup> 多西他赛治疗。

**1.3 观察指标** 治疗前后, 均行孕酮受体、Ki6 免疫组织化学染色检查, 孕酮受体以 10% 阳性细胞比例所占比为阴性(<)、阳性(≥)判断界限; Ki-67 以 14% 阳性细胞所占比为阴性(<)、阳性(≥)判断界限。

**1.4 疗效评定标准** 采取世界卫生组织(WHO)抗癌治疗标准对化疗效果进行评定<sup>[2]</sup>; 临床疗效为 4 种: 完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD), 其中总治疗有效率为 CR 率和 PR 率之和。

**1.5 统计学处理** 采取软件 SPSS19.0 对数据处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 比较采用  $t$  检验; 计数资料以率表示, 比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗前后孕酮受体水平变化与疗效关系分析** 孕酮受体表达呈阳性患者的治疗有效率明显高于孕酮受体阳性患者, 差

\* 基金项目: 黑龙江省教育厅 2014 年度科学技术研究(面上)项目计划(12541328)。

作者简介: 张松岩, 男, 硕士, 主治医师, 研究方向为肝胆胰肿瘤的诊断与治疗。

异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 化疗前后 PR 水平变化与疗效关系分析表[n(%)]

孕酮受体表达		构成比	SD/PD	治疗有效率	
治疗前	治疗后			CR	PR
阳性	阴性	34(47.2)	14(41.2)	18(52.9)	2(6.9)
	阳性	12(16.6)	2(16.7)	6(50.0)	4(33.3)
阴性	阴性	22(30.6)	2(9.1)	14(63.6)	6(27.3)
	阳性	4(5.6)	0(0)	4(100.0)	0(0)

注:与孕酮受体阳性患者比较,  $\chi^2 = 5.544, P < 0.05$ 。

2.2 治疗前后 Ki-67 表达水平变化情况与疗效的关系分析  
Ki-67 的阳性患者的治疗有效率明显较阴性患者高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表2。

表2 化疗前后 Ki-67 表达水平与疗效关系分析表[n(%)]

Ki-67 表达		构成比	SD/PD	治疗有效率	
治疗前	治疗后			CR	PR
阳性	阴性	36(50.0)	4(11.1)	24(66.7)	8(22.2)
	阳性	6(8.3)	0(0)	4(66.7)	2(33.3)
阴性	阴性	26(36.1)	12(46.2)	12(46.2)	2(7.6)
	阳性	4(5.6)	0(0)	4(100.0)	0(0)

注:与 Ki-67 的阳性患者比较,  $\chi^2 = 4.107, P < 0.05$ 。

2.3 新辅助化疗前后免疫组化阳性细胞的百分比变化与疗效的关系  
新辅助化疗前后免疫组化指标可发生改变, 孕酮受体发生改变的约占 25.00% (18/72), Ki-67 发生改变的约占 55.60% (40/72); 新辅助化疗疗效与孕酮受体、Ki-67 化疗前后免疫组化阳性细胞的百分比变化的改变相关( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

胰腺癌新辅助化疗作为临床上治疗局部晚期癌患者的有效手段, 其治疗效果及对病灶的缓解效果已得到证实。而随着分子生物学研究不断深入, 胰腺癌生物学因子表达水平的检测对于辅助疗效的判断及预后评价的价值也得到重视<sup>[3-4]</sup>。

现今, 晚期复发转移胰腺癌(NSCLC)患者在诊断时一部分已错失最佳手术的机会, 且多数有临床或潜在的转移, 以化学治疗为主的治疗方式其临床疗效多不理想, 对化学药物的选择是现在肺科肿瘤医生面临的重大问题之一<sup>[5-6]</sup>。近年来, 多种新药都对晚期复发转移胰腺癌有较好的疗效, 紫杉醇作为一种半合成的紫杉类化合物, 可促进微管聚集, 并装配成稳定的微管, 减少游离的微管蛋白数量, 达到抑制肿瘤细胞的分裂及增殖的作用<sup>[7-8]</sup>。顺铂多作为晚期复发转移胰腺癌治疗的基础药物, 单药有效率为 20%, 而西紫杉醇联合顺铂治疗晚期 NSCLC 的有效率为 25%~47%, 二者联用具有一定优势, 其作用机制不同, 可相互补充, 且无交叉耐药性<sup>[9]</sup>。

卡铂(厄洛替尼)是一种小分子化合物, 可抑制人表皮生长因子受体(EGFR)的信号转导途径, 通过抑制酪氨酸激酶的活性抑制肿瘤形成及生长, 可特异性的针对肿瘤细胞, 降低肿瘤细胞的黏附力, 促进肿瘤细胞的凋亡, 增强患者对化疗的敏感性<sup>[10]</sup>。卡铂最常见的不良反应是腹泻和皮疹, 极少数患者用本药时可出现间质性肺病及肝损伤。有研究通过对 66 例晚期 NSCLC 患者给予卡铂治疗的观察中, 未出现严重白细胞减少和转氨酶升高的患者, 在常规 150 mg/d 的治疗中其不良反应是可控的。

Ki-67 作为一种公认的癌增殖分子指标, 其是鉴别肿瘤性质及癌细胞是否侵袭周边组织的重要指标。有研究分析, 对胰

腺癌患者行新辅助化疗后, Ki-67 表达水平越高, 其临床治疗效果就越差, 而这一临床变化意义在一定程度上有助于对辅助化疗的临床疗效进行评定, 有利于患者后续治疗方案的选择和调整<sup>[11]</sup>。另外, 还有研究显示, 对胰腺癌患者行新辅助化疗后, Ki-67 的表达下降是直接对癌细胞增殖速度受到抑制, 细胞减少, 对化疗敏感的体现, 因此可以作为化疗预后的判断, 另外 PR、Ki-67 等因子的表达水平会发生较为明显的变化<sup>[12]</sup>。

有研究显示, 对胰腺癌患者行新辅助化疗后, 其孕酮受体、雌激素受体、Ki-67 等因子的表达水平会发生较为明显的变化。本文研究发现, 对于治疗后孕酮受体表达阴性患者, 其临床治疗效果明显较阳性患者明显( $P < 0.05$ ), 而 Ki-67 的高表达患者, 其临床治疗效果也明显较低表达患者明显( $P < 0.05$ ), 上述研究结果说明, 孕酮受体、Ki-67 的水平变化, 在一定程度上对化疗预后改善判断有着重要的借鉴意义。

### 参考文献

- [1] 杜俊, 施开德. NS-398 对胰腺癌细胞 PCNA-1 的增殖及凋亡的影响[J]. 安徽医学, 2011, 2(3): 156-157.
- [2] 孙燕, 李玉升. 胰腺癌的内科治疗和综合治疗[J]. 癌症进展, 2007, 5(8): 221-222.
- [3] 陶涛. 同步放化疗治疗中晚期胰腺癌 36 例近期疗效观察[J]. 当代医学, 2010, 31(18): 278-279.
- [4] 陈庆丰, 唐顺国, 高宏伟, 等. 立体定向放疗联合吉西他滨治疗胰腺癌 56 例[J]. 东南国防医药, 2009, 3(4): 289-290.
- [5] Stammberger HR, Kenney DW. Paranasal sinuses: Anatomic terminology and nomenclature[J]. Ann Oto Rhinol Laryngol, 2011, 167(11): 7-16.
- [6] Wormald PJ. The agger nasi cell: the key to understanding the anatomy of the frontal recess[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2011, 129(12): 497-507.
- [7] Choi BI, Lee HJ, Han JK, et al. Detection of hypervascular nodular hepatocellular carcinomas: value of triphasic helical CT compared with iodized oil CT[J]. AJR, 2010, 157(2): 219-224.
- [8] Khan MA, Combs CS, Brunt EM, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma[J]. Ann Nucl Med, 2009, 14(2): 121-126.
- [9] Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2010, 11(1): 61-74.
- [10] Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 15(8): 1983-1992.
- [11] Izzard AS, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, et al. Small artery structure and hypertension: adaptive changes and target organ damage[J]. J Hypertens, 2011, 23(2): 247-250.
- [12] Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2010, 11(1): 61-74.