

基于化学治疗耐药机制探究的乳腺癌科学研究进展与卫生经济学研究并以赤峰市肿瘤医院为例进行讨论

秦 祎¹ 廖艺涵² 王梓晗³ 刘振雨²

1. 赤峰市肿瘤医院（赤峰学院第二附属医院）肿瘤内科 内蒙古赤峰 024000

2. 白俄罗斯国立大学萨哈罗夫研究所 白俄罗斯 220070

3. 澳门科技大学中医药学院 中国澳门特别行政区 999078

摘要：乳腺癌是发生于乳腺癌周围的癌症，乳腺癌根治术后化疗是乳腺癌的常规临床医学治疗，化学治疗的机制在分子细胞学上以抑制肿瘤细胞的有丝分裂为主。但是化学治疗后也常常伴有抗化疗药物的耐药机制的发生，并且部分恶性患者生存率较低。我们尝试分析了部分化疗药物的作用机制通过科学实验对耐药机制进行探索，并进行分析。通过药物价格与卫生经济学原则进行回报率等的讨论。

关键词：癌症；乳腺癌；化学治疗；耐药机制；有丝分裂；卫生经济学

The scientific research progress and health economics research of breast cancer based on the mechanism of chemotherapy-resistance were discussed with Chifeng Cancer Hospital as an example

Yi Qin¹, Yihan Liao², Zihan Wang³, Zhenyu Liu²

1. Department of oncology, Chifeng Tumor Hospital (the Second Affiliated Hospital of Chifeng University), 024000

2. Sakharov Institute, National University of Belarus, 220070

3. School of traditional Chinese medicine, Macau University of science and technology, Macau, 999078

Abstract: Breast cancer is a cancer that occurs around breast cancer. Chemotherapy after radical mastectomy is a routine clinical treatment for breast cancer. The mechanism of chemotherapy is mainly based on the molecular cytology to inhibit the mitosis of tumor cells. However, chemotherapy is often accompanied by the occurrence of resistance mechanisms to anti-chemotherapy drugs, and some malignant patients have a low survival rate. We tried to analyze the mechanism of action of some chemotherapeutic drugs through scientific experiments to explore and analyze the mechanism of resistance. The rate of return was discussed by the principle of drug price and health economics.

Keywords: cancer; breast cancer; chemical treatment; resistance mechanism; mitosis; health economics

乳腺癌是发生于患者乳腺部分的癌症，在临床诊断上可以通过影像学扫描以及病理学检查进行明确诊断，也可以通过临床医师的触诊进行筛查，进行乳房内有无肿块的判断，其中可以影响乳腺癌发生的因素有，吸烟，服用避孕药物，相关妇产科手术与核辐射等。这都是乳腺癌的高位发病因素。^[1]

化学治疗是乳腺癌根治术后的常用治疗方法，在提

高患者的生存率上有重要的辅助意义。

在化学治疗期间我们经常使用的药物有：.他莫西芬和芳香化酶抑制剂：来曲唑，阿拉曲唑，依西美坦。前者在绝境前后期发生乳腺癌的患者处有非常好的疗效，后者主要用于绝境后乳腺癌。^[2]目前最佳的给药时间以五年为主，在化学治疗的药物选择中，我么经常使用：1.环磷酰胺，作用机制为通过组织肿瘤细胞的DNA辅助

来干扰肿瘤细胞在体内的生长。2.环霉素类，包括多柔比星，表柔比星，吡柔比星等，副作用包括心脏损伤和恶心呕吐等。3.抗代谢药，这一类药物的作用机制是感染DNA合成所需要的酶进行感染肿瘤细胞的生长。副作用包括腹泻与口腔溃疡。4.紫杉醇类：可以通过感染细胞的分裂进行对细胞增殖的控制等等。^[3]

化疗耐药出现后，可以通过更改化疗方案进行优化治疗，当一线化学治疗药物出现耐药后可以考虑考虑使用二线化学治疗用药规则，如果第二线化学治疗仍然效果不理想，就可以考虑新一代的化学治疗药物，但是可以显然发现的是，肿瘤的化疗的肿瘤细胞与相关作用靶点的耐药性的发生是不可避免的。^[4]并且我们可以考虑其他的作用手段的相互使用，在靶向药物中，我们可以选择免疫靶向药物治疗。^[5]

三阴性乳腺癌的患者主要依靠化学治疗，因为没有其他治疗可以作用的强有力的治疗位点。

所以了解乳腺癌的耐药机制对于克服这一临床难题有着重要的作用。^[6]化疗也是治疗肿瘤最重要的手段，肿瘤细胞的耐药性分为内在性（已存在的，在治疗前的），与获得性的。（接触药物后产生的），这可以发现，很多肿瘤细胞对药物的耐药性的发展是复杂的，这一作用机制常常会出现肿瘤细胞对一种化疗药物发生作用机制的对抗效果后，也会对其他的相关的药物出现对抗效果。^[7]我们尝试进行分析：

1. 经典耐药机制的发生

1.1 细胞动力学的耐药性

我们可以发现，乳腺癌的耐药机制中，基于细胞动力的耐药现象与对应的特异性和生长比例与给药的时机等因素是密切相关的，许多的人类肿瘤细胞都有着一个特殊问题，他们处于生长期间的平台期，生长比例较小，因此会出现对抗代谢药物的作用机制的不敏感。对其他的化疗药物的适应性较强而出现化学治疗的较差的效果。当前我们在克服细胞动力学的耐药机制中主要有：通过手术减少手术负荷，采用多药物联合化疗，在不同给药时间上基于肿瘤细胞的生长特性进行交叉给药。^{[8][9]}

1.2 生物化学与分子生物学原因

生物化学方向引发的耐药性，包括肿瘤组织不能将药物转化为具有活性的药物，肿瘤让药物失去活性，药物达到肿瘤的部位等，者往往与药物的失去活性，对外排放增加密切相关。^[10]

1.3 细胞内的改变

在化学治疗药物的作用过程中，是针对某一肿瘤细

胞的生物分子学特性为靶点的精准治疗，许多基因在经过放射治疗后，出现高频率的图片，尤其是BRCA1与BRCA2与P53等基因出现变化，这容易导致细胞内的靶向物质的摄取减少，药物在细胞内激活减少失活增多与DNA损伤的，修复增加有关。^{[11][12]}

2. 21世纪的相关医学科研进展

2.1 细胞内的结构变化

抑制TM9SF4表达，可以增加阿霉素耐药性MCF-7细胞的蛋白质的错误折叠，这一反应有能力来提高内质网内的应急水平表现为蛋白质聚合体形成和内质网应激标志表达上调，这一个作用可以被4-苯丁酸进行自逆转，这表明TM9SF4蛋白具有减少内质网的应激和防止化疗耐药性乳腺癌细胞增长的能力。靶向TM9SF4可以成为肿瘤耐药对抗的新型策略。^[13]

2.2 肿瘤干细胞层面

肿瘤干细胞通过表达ATP结合药物转运体，激活肿瘤细胞DNA修复UI提高肿瘤细胞的凋亡水平与过表达AKDH1等途径可以让肿瘤细胞产生耐药性。

2.3 蛋白质水平层面

在蛋白质水平上，细胞解毒酶是让肿瘤细胞产生多药耐药性的重点因素，其中包括ALDH，DNA拓扑异构酶，蛋白激酶，二氢叶酸还原酶，谷胱甘肽与谷胱甘肽-s-转移酶，都与乳腺癌的耐药性相关。^[14]

3. 卫生经济学调查

乳腺癌患者在治疗期间的药物投入往往比较高，但是在心理干预上经济投入较低，结合我们调查的赤峰市肿瘤医院，我们发现往往再这样的大型肿瘤专科医院中，患者的治疗期盼值越高，心理出现的波动也更强烈，所以在患者的人文呵护中，该院进行了大量的职业礼仪培训与人文关怀培训，经济投入低，在宏观经济学上对该地区患者的服务回报比高，值得该地区其他医院学习。

4. 结论

在乳腺癌的治疗中，我们应当重点探索未知领域，转化于临床工作，这对基础科研与临床治疗都是有利的。

参考文献：

[1]Hassan, M. S. U., et al. "Chemotherapy for breast cancer." *Oncology reports* 24.5 (2010): 1121-1131.

[2]Anampa, J., Makower, D., & Sparano, J. A. (2015). Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC medicine*, 13(1), 1-13.

[3]Fisher, B., Redmond, C., Brown, A., Wolmark, N.,

- Wittliff, J., Fisher, E. R., ... & Shibata, H. (1981). Treatment of primary breast cancer with chemotherapy and tamoxifen. *New England Journal of Medicine*, 305(1), 1-6.
- [4] O'Shaughnessy, Joyce. "Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer." *The oncologist* 10.S3 (2005): 20-29.
- [5] Feldman, L. D., Hortobagyi, G. N., Buzdar, A. U., Ames, F. C., & Blumenschein, G. R. (1986). Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Research*, 46(5), 2578-2581.
- [6] Li, X., Lewis, M. T., Huang, J., Gutierrez, C., Osborne, C. K., Wu, M. F., ... & Chang, J. C. (2008). Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(9), 672-679.
- [7] Fisher, Bryant, et al. "Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer." *Journal of clinical oncology* 16.8 (1998): 2672-2685.
- [8] Schwartz, Anna L., et al. "Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy." *Medicine & Science in Sports & Exercise* 33.5 (2001): 718-723.
- [9] Rouzier, R., Perou, C. M., Symmans, W. F., Ibrahim, N., Cristofanilli, M., Anderson, K., ... & Puztai, L. (2005). Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clinical cancer research*, 11(16), 5678-5685.
- [10] Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J., Gnant, M., Houssami, N., Poortmans, P., ... & Cardoso, F. (2019). Breast cancer. *Nature reviews Disease primers*, 5(1), 1-31.
- [11] Arribas, J., Baselga, J., Pedersen, K., & Parra-Palau, J. L. (2011). p95HER2 and breast cancer. *Cancer research*, 71(5), 1515-1519.
- [12] Key T J, Verkasalo P K, Banks E. Epidemiology of breast cancer[J]. *The lancet oncology*, 2001, 2(3): 133-140.
- [13] Elmore, J. G., Armstrong, K., Lehman, C. D., & Fletcher, S. W. (2005). Screening for breast cancer. *Jama*, 293(10), 1245-1256.
- [14] Scully, Olivia Jane, et al. "Breast cancer metastasis." *Cancer genomics & proteomics* 9.5 (2012): 311-320.