

紫杉醇及蒽环类药物联合化疗对浸润性乳腺癌 HER-2 状态的影响分析*

王治伟, 李福广, 熊裕民(陕西省安康市中心医院普通外科 725000)

【摘要】 目的 分析紫杉醇及蒽环类药物联合化疗对浸润性乳腺癌人类表皮生长因子受体-2(HER-2)状态的影响。方法 选择 2013 年 4 月至 2014 年 5 月收治的 98 例浸润性乳腺癌患者,按照入院顺序将患者分为观察组(49 例)和对照组(49 例)。对照组采取 CAF 方案进行治疗,观察组患者采取 CTX 方案+紫杉醇及蒽环类药物。对所有患者的化疗方案和临床病理特征进行记录,主要为腋窝淋巴结状态、激素受体状态以及 HER-2 表达状态。结果 在 HER-2 阳性的患者当中,观察组患者的无病生存率为 95.00%(38/40),对照组患者的无病生存率为 65.79%(25/38),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);就激素受体阳性的患者而言,观察组患者的无病生存率是 91.43%(32/35),明显高于对照组的 72.22%(26/36),差异有统计学意义($P < 0.05$);在腋窝淋巴结阳性的患者中,观察组患者的无病生存率是 95.24%(40/42),明显高于对照组的 71.79%(28/39),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 紫杉醇及蒽环类药物联合化疗能够改善浸润性乳腺癌 HER-2 阳性状态。

【关键词】 浸润性乳腺癌; 紫杉醇; 蒽环类; 人类表皮生长因子受体-2

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.22.010 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)22-3318-03

Impact of combination chemotherapy of paclitaxel and anthracycline drugs on HER-2 status in invasive breast cancer*

WANG Zhi-wei, LI Fu-guang, XIONG Yu-min (Department of General Surgery, Ankang Municipal Central Hospital, Ankang, Shaanxi 725000, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the impact of the combined chemotherapy of paclitaxel and anthracycline drugs on human epidermal growth factor receptor 2(HER-2) status in invasive breast cancer. **Methods** 98 cases of invasive breast cancer in our hospital from April 2013 to May 2014 were selected and divided into the observation group(49 cases) and the control group(49 cases) according to the admission order. The control group took the CAF scheme for conducting treatment, while the observation group adopted the CTX scheme plus paclitaxel and anthracyclines drugs. The chemotherapeutic schemes and clinicopathological features were recorded, mainly including axillary lymph node status, hormone receptor status and HER-2 expression status. **Results** In the patients with HER-2-positive, the disease-free survival rate in the observation group was 95.00%(38/40), which in the control group was 65.79%(25/38), the difference was statistically significant($P < 0.05$); in the hormone receptor-positive patients, the disease-free survival rate in the observation group was 91.43%(32/35), which was significantly higher than 72.22%(26/36) in the control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$); in the axillary lymph node-positive patients, the disease-free survival rate in the observation group was 95.24%(40/42), which was significantly higher than 71.79%(28/39) in the control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** The combination chemotherapy of paclitaxel and anthracycline drugs can improve the HER-2-positive status in invasive breast cancer.

【Key words】 invasive breast cancer; paclitaxel; anthracyclines; HER-2

浸润性乳腺癌在女性中是一种最为常见的恶性肿瘤,在所有女性的恶性肿瘤中占到了 1/4,其发病率逐年增加,并且也越来越年轻化^[1]。由于乳腺癌具有特殊性,就患者而言,常常面临的是多重性打击,当前治疗乳腺癌大部分是在局部治疗之前给予患者适当的化疗,使肿瘤的临床分期有所降低,保乳手术的机会也从中提高^[2]。当前治疗炎性乳腺癌与局部晚期乳腺癌的标准方案为新辅助化疗(NAC),目前已经有多项研究表明 NAC 会对 Ki-67 增殖指数和孕激素受体(PR)、雌激素受体(ER)表达产生影响,然而关于影响人类表皮生长因子受体-

2(HER-2)的状态还是缺乏统一的认识,尤其是最近几年里,单抗药物广泛应用于 HER-2 高表达肿瘤中,能够对 HER-2 的状态进行准确、可靠的评估显得尤为重要^[3-4]。本文以紫杉醇及蒽环类药物联合作为基础的化疗对浸润性乳腺癌 HER-2 状态的影响进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 4 月至 2014 年 5 月在本院进行保乳手术辅助化疗的 I~III 期 98 例患者,按照美国国立综合癌症网络(NCCN)标准,将患者分为 I、II、III 期。纳入标准:

* 基金项目:陕西省自然科学基金资助项目(2011CDB178)。

作者简介:王治伟,男,主治医师,硕士研究生,研究方向是乳腺外科。

(1)所有患者在病理学诊断下确诊为浸润性乳腺癌;(2)患者标本经葡聚糖包埋活性碳吸附(DCC)法检测,有 ER 值存在,超过 10 pmol/mg 为阳性标准;(3)X 线片或者可以测量的观察指标显示患者在最近 1 个月内没有接受过抗肿瘤治疗。排除标准:(1)患者存在特殊癌或者原位癌;(2)无手术指征;(3)具有肝、骨、肺等淋巴结转移。整个研究均在患者知情同意下进行,并经本院伦理委员会批准实施,按照入院顺序,将患者分为观察组(49 例)和对照组(49 例)。两组患者在年龄、体质量指数(BMI)、乳腺癌分期等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	乳腺癌分期(n)		
				I 期	II 期	III 期
观察组	49	43.21±11.23	22.46±3.53	22	19	8
对照组	49	44.02±10.86	23.03±3.47	25	13	11
P		0.717 4	0.544 6	0.408 6		

1.2 方法 对照组采取环磷酰胺(CTX)+阿霉素(AMD)+5-氟尿嘧啶(5-FU)即 CAF 方案进行治疗,CTX 500 mg/m² 在第 1、8 天时进行静脉推注,其中第 1 天静脉滴注 AMD 30~40 mg/m²,第 1、8 天静脉滴注 5-Fu 500 mg/m²,其中 3 周为 1 个疗程。观察组患者采取 CTX 方案+紫杉醇及蒽环类药物,紫杉醇 135~175 mg/m²(生产企业:费森尤斯卡比武汉医药有限公司,批准文号:国药准字 H20058368)并加上 500 mL 5%葡萄糖注射液,进行静脉滴注,1 个疗程为 3 周。为了避免患者有过敏反应存在,需要服用地塞米松 10 mg 在治疗前 3 h 和采取紫杉醇前 12 h。在治疗前 0.5 h,静脉滴注 50 mg 苯海拉明和 400 mg 西咪替丁,化疗期间需要对患者的脉搏及血压在每隔 15 min 进行 1 次测量。其中 1 个月为 1 个治疗周期。

1.3 观察指标 对所有患者的化疗方案和临床病理特征进行记录,主要为腋窝淋巴结状态、激素受体状态以及 HER-2 表达状态。

1.4 判定免疫组化结果 HER-2 蛋白位于细胞质或者细胞膜,具有胞质和包膜同时染色存在,不将单独的胞质染色计为阳性,其染色强度依据阳性细胞的百分比,阴性(-)是指阳性细胞数低于 25%,弱阳性(+)则是阳性细胞数为 25%~50%,中度阳性(++)是指 50%~75%,强阳性(+++)则是阳性细胞数超过 75%。

1.5 统计学处理 本次实验数据处理选择 SPSS17.0 软件包进行,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 免疫组化结果 HER-2 蛋白染色结果见图 1~4。

2.2 两种治疗方案的无病生存率(DFS)和激素受体、HER2 表达、淋巴结转移状况的关系 在 98 例患者中,有 78 例患者 HER-2 状态为阳性,20 例患者 HER-2 状态为阴性;71 例患者 PR 为阳性,27 例患者 PR 为阴性;有 81 例患者淋巴结为阳性,17 例患者淋巴结为阴性。在 HER-2 阳性的患者当中,其观察组患者的生存率为 95.00%(38/40),对照组患者的生存率为 65.79%(25/38),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。就激素受体的阳性患者而言,其观察组患者的无病生存率为

91.43%(32/35),明显高于对照组的 72.22%(26/36),差异有统计学意义($P<0.05$)。在腋窝淋巴结阳性的患者中,观察组患者的无病生存率为 95.24%(40/42),明显高于对照组的 71.79%(28/39),差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

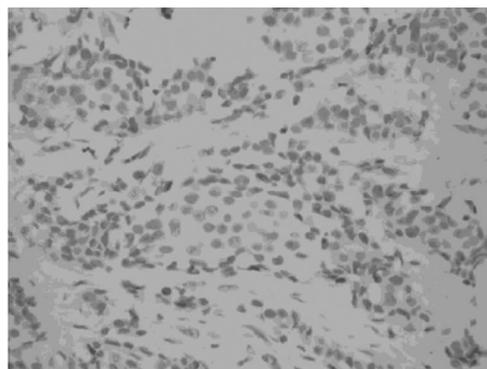


图 1 HER-2 在乳腺癌组织中的阴性表达



图 2 HER-2 弱阳性在乳腺癌组织中的表达

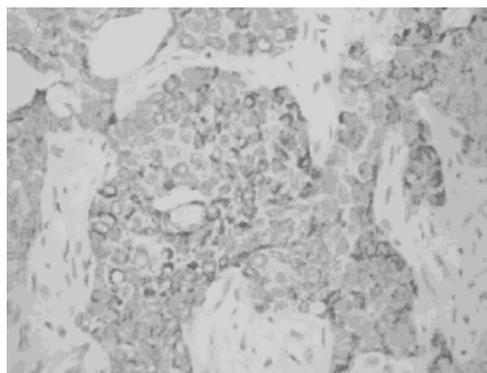


图 3 HER-2 在乳腺癌组织中的中度阳性表达

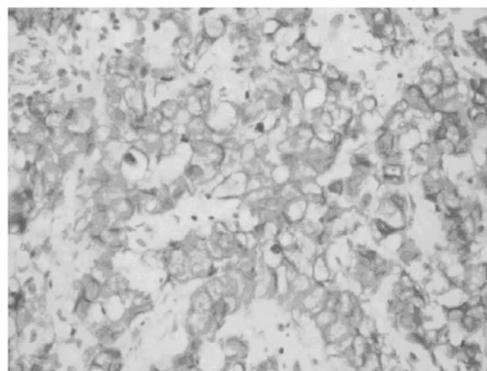


图 4 HER-2 在乳腺癌组织中的强阳性表达

表 2 两组患者的无病生存率(DFS)和激素受体、HER2 表达、淋巴结转移状况的关系(生存例数/阳性或阴性例数)

组别	n	HER-2(+)	HER-2(-)	PR(+)	PR(-)	淋巴结转移(+)	淋巴结转移(-)
观察组	49	38/40	8/9	32/35	12/14	40/42	6/7
对照组	49	25/38	5/11	26/36	10/13	28/39	5/10
χ^2		10.705 0	4.104 8	4.376 7	0.345 3	8.248 6	2.299 8
P		0.001 1	0.042 8	0.036 4	0.556 8	0.004 1	0.129 4

3 讨 论

相关研究显示,HER-2 的过表达能够将乳腺癌细胞的转移能力提高,会有侵袭性的临床病理特征呈现,HER-2 基因在乳腺癌细胞中转移,可以发现 HER-2 激活时,能够对分泌细胞基底膜产生降解酶,起着黏合素和整合素改变的功效,以及对有丝分裂产生激活,从中使蛋白激酶活化,能够避免接受微环境的监控,使转移的潜能得以增强^[5-6]。乳腺癌出现的早期阶段,HER-2 在腋淋巴结阴性中会存在不高的过表达比例或者在乳腺癌组织中扩增表达,而在 IV 期乳腺癌组织当中 HER-2 呈现明显的表达或扩增表达,为此在评价乳腺癌预后时可以将 HER-2 作为重要的评价指标。HER-2 过表达患者在化疗效果当中更为敏感的药物是含有蒽环类药物。多项研究结果显示,患者在使用含蒽环类药物化疗以后,患者 HER-2 为阳性,与 HER-2 为阴性的患者在生存率方面没有明显的差异,但是依然会有某些 HER-2 阳性患者使用含有蒽环类药物化疗以后,有复发转移现象出现^[7]。最近几年里,许多研究已证明含紫杉醇类药物的化疗方案可以使患者的预后得到进一步改善^[8]。也有研究表明 HER-2 过表达的乳腺癌患者在临床表现上存在特征性,相对较差的预后,在 NCCN 指南、有效性改变的激素致瘤及传统的化疗药物中指出,如果患者淋巴结为阴性,在化疗时最好不要采取紫杉醇类药物^[9-10]。

相关研究者对于辅助治疗腋淋巴结阳性乳腺癌的患者采取紫杉醇类与蒽环类的方案以及单纯的蒽环类方案进行比较,在随访中发现,采取多西他赛+吡柔比星+环磷酰胺(TAC)方案的患者和环磷酰胺+吡柔比星+氟尿嘧啶(CAF)患者相比,其无病生存率显著提高了 8%,特别是 HER-2 过表达的患者,其疗效更为显著,但是在使用紫杉类药物中也会有不良反应存在,如神经毒性和脱发等^[11-12]。但是也有研究者通过对转移乳腺癌患者采取紫杉类药物进行治疗,发现 HER-2 过表达并不能很好地将肿瘤细胞对紫杉类药物的敏感性进行预测^[13-14]。有此类相反的结论,究其原因可能是因为 HER-2 受体具有复杂的网络信号,与配体在对紫杉醇类药物敏感性或者耐药性具有不同的结果,以及 HER-2 有不同的生物学作用在不同的细胞与组织中存在不同的表达相关^[15]。也有可能是因为分析 HER-2 中的标准不同及有不同的测定方法存在,或者由于评价者存在主观的偏差性而导致 HER-2 会有不一致的检测结果。与此同时,不同的患者在分析研究当中,统计学方法和病例数目的不同也会导致结果的偏差。

本次研究结果显示,对 HER-2 阳性的乳腺癌患者实施紫杉醇及蒽环类药物联合化疗后,其患者的无病生存率高达 95.00%,经进一步研究分析发现,紫杉醇及蒽环类药物联合化疗对浸润性乳腺癌 HER-2 阳性的患者有更为显著的疗效,然而患者的激素受体为阴性,其疗效也没有显著性的差异,指示紫杉醇及蒽环类药物联合化疗能够改善浸润性乳腺癌 HER-2

阳性状态。在 HER-2 所参与的乳腺癌信号通路传导中,氨基酸激酶活性会在 HER-2 刺激下得以增加,癌细胞的恶性表型表达也会从中得以增强,肿瘤细胞在化疗过程中的敏感性会降低。紫杉醇及蒽环类药物联合化疗手段对于淋巴结转移也存在一定的优势。HER-2 是一种酪氨酸激酶的表达产物,就 HER-2 阳性患者而言,特别是过表达的患者会因为酪氨酸激酶抑制剂而对 HER-2 的信号传导通路产生阻断性的作用。

综上所述,紫杉醇及蒽环类药物联合化疗能降低浸润性乳腺癌 HER-2 蛋白表达,从而改善浸润性乳腺癌 HER-2 的阳性状态。

参考文献

- [1] 高云瀚,王灿,杨钱. 448 例浸润性乳腺癌患者腋窝淋巴结转移规律的回溯性分析[J]. 重庆医学,2012,41(11):1071-1072.
- [2] 刘廷,齐凤杰,赵树鹏,等. 14-3-3 σ 和 Mdm2 蛋白在浸润性乳腺癌中的表达及意义[J]. 广东医学,2012,33(2):192-195.
- [3] 邵艳红,耿明. 浸润性乳腺癌的分子分型及相关治疗概况[J]. 诊断病理学杂志,2014,21(6):377-379.
- [4] 应香岚,应亚君,陆永明,等. 浸润性乳腺癌 HER-2 基因扩增和蛋白表达与临床病理特征的关系[J]. 中国卫生检验杂志,2015,25(2):233-237.
- [5] 谭敏华,雷伟华,谭冬玲,等. 浸润性乳腺癌 ER、PR、HER-2、E-cadherin、CK5/6 检测与临床预后关系[J]. 临床与实验病理学杂志,2011,27(9):933-938.
- [6] 黄平,文安智,杨迎春,等. 浸润性乳腺癌 HER2 基因扩增与雌、孕激素受体及淋巴结转移的相关性[J]. 中国妇幼保健,2013,28(21):3501-3504.
- [7] 王温宏,张虹,熊焰,等. FDA 和 ASCO/CAP 评分标准对浸润性乳腺癌 HER-2 评价的对比研究[J]. 中国现代医学杂志,2011,21(31):3894-3897.
- [8] 张晓辉,徐雅莉,孙强,等. 腋窝淋巴结阴性浸润性乳腺癌分子分型的表达及预后分析[J]. 中国肿瘤临床,2014,41(12):793-796.
- [9] Swathy PU, Arunalatha P, Chandramouleeswari K, et al. Adenosquamous variant of metaplastic carcinoma of breast - an unusual histological variant[J]. J Clin Diagn Res,2015,9(2):ED05-ED06.
- [10] Sarmiento de Almeida G, Leal Almeida LA, Rodrigues Araujo GM, et al. Reproductive risk factors differ among breast cancer patients and controls in a public hospital of parai-ba, northeast Brazil[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2015,16(7):2959-2965.

0.01)。血尿酸水平与记忆功能(视觉再生、视觉再认、理解记忆)、执行功能(相似性、图片排列)、视空间功能(积木实验)、注意能力(数字广度)、抽象概括能力无相关性 ($P > 0.05$),即酒精依赖患者血尿酸水平与认知功能相关测试无明显相关性。见表 1。

表 1 尿酸与认知功能相关分析

神经心理测试	与血尿酸 Pearson 相关系数	P	
记忆功能	视觉再生	0.108	0.114
	视觉再认	0.083	0.257
	理解记忆	0.156	0.103
执行功能	相似性	0.157	0.163
	图片排列	0.196	0.130
视空间功能	积木实验	0.128	0.146
注意能力	数字广度	0.009	0.393
抽象概括能力		0.112	0.177

3 讨 论

酒精依赖是由于长期大量饮酒引起的精神症状,情况严重者常伴有精神障碍和认知功能缺陷。慢性酒精中毒导致的脑损害,其临床表现复杂多样,可出现注意力不集中、嗜睡、易激惹等症状,严重者甚至出现震颤、幻觉、昏迷等表现^[5]。以往的实验已证实酒精依赖可使机体尤其是脑组织中的核苷酸水平降低。血浆尿酸水平的测定直接反映了嘌呤核苷酸的分解代谢状况。由此作者推测酒精依赖有可能通过影响核苷酸的代谢,进而间接影响血尿酸水平。

本研究发现酒精依赖组血尿酸水平明显高于健康对照组,说明高尿酸水平和酒精依赖有一定的相关性。酒精在代谢过程中产生自由基、代谢产物会导致神经系统损害^[6]。尿酸能够清除过氧化物和氧自由基使多巴胺神经元暴露在含铁较多的环境中而导致神经元的死亡,从而减少体内的氧化应激水平。酒精依赖患者高浓度血尿酸,可清除过氧化物和氧自由基发挥抗氧化作用。此作用可能是机体的代偿性自我保护性机制。

本研究还发现酒精依赖伴有精神障碍患者的血尿酸水平较无精神障碍者明显升高,这说明血尿酸水平与酒精性精神障碍高度相关。长期酗酒可造成神经细胞慢性损害, γ -氨基丁酸(GABA) α 受体下调,使 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体上调^[7-9],而 GABA 和 NMDA 是两种重要的神经递质,其传导异常最终会引起各种精神症状。酒精依赖加速核苷酸代谢为尿酸,使脑组织中核苷酸水平降低,进而影响蛋白质的合成,从而对神经细胞造成损害。

本研究应用线性回归分析发现酒精依赖患者血尿酸水平

与各项神经心理测试无明显相关性。分析原因可能为酒精性认知功能损害的确切机制仍不明确,并且诊断标准也尚未一致。此问题需要继续研究。

综上所述,酒精依赖及其所导致精神障碍与血尿酸水平呈相关性。酒精代谢产物会导致神经系统的损害,机体代偿性提高血尿酸水平,启动保护性机制。而代偿机制又导致脑组织核苷酸的降低,损害神经细胞和信号传导。

参考文献

- [1] 李宇祺,马静松,杨秀贤,等.哈尔滨市某社区居民抑郁状况与酒精依赖的相关性研究[J].中国初级卫生保健,2012,26(7):26-28.
- [2] Sebena R, El Ansari W, Stock C, et al. Are perceived stress, depressive symptoms and religiosity associated with alcohol consumption? A survey of freshmen university students across five European countries[J]. Subst Abuse Treat Prev Policy, 2012, 7: 21-25.
- [3] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
- [4] First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. DSM-IV-TR 轴障碍定式临床检查病人版(SCID-I/P)[M]. 李涛,周茹英,胡峻梅,等,译.成都:四川大学华西医院心理卫生研究所,2004.
- [5] Zahr NM, Kaufman KL, Harper CG. Clinical and pathological features of alcohol related brain damage[J]. Nat Rev Neurol, 2011, 7(5): 284-294.
- [6] Reddy VD, Padmavathi P, Kavitha G, et al. Alcohol-induced oxidative/nitrosative stress alters brain mitochondrial membrane properties[J]. Mol Cell Biochem, 2013, 375(1/2): 39-47.
- [7] Williams ST. Pathophysiology of encephalopathy and delirium[J]. J Clin Neurophysiol, 2013, 30(5): 435-437.
- [8] Rae CD, Davidson JE, Maher AD, et al. Ethanol, not detectably metabolized in brain, significantly reduces brain metabolism, probably via action at specific GABA(A) receptors and has measureable metabolic effects at very low concentrations[J]. J Neurochem, 2014, 129(2): 304-314.
- [9] Felipe V. Hepatic encephalopathy: effects of liver failure on brain function[J]. Nature Rev Neurosci, 2013, 14(12): 851-858.

(收稿日期:2015-03-27 修回日期:2015-09-02)

(上接第 3320 页)

- [11] 任维维,米登海,李征,等.非小细胞肺癌紫杉醇类联合顺铂同步或序贯化疗对比的 Meta 分析[J].中华肿瘤防治杂志,2013,20(5):377-382.
- [12] 周淑新. WONCA 研究论文摘要汇编——多西紫杉醇辅助治疗高风险淋巴结阴性乳腺癌[J].中国全科医学,2012,15(8):850.
- [13] 马文晓,王浩,王婷婷,等.电喷雾四极杆飞行时间质谱研究紫杉醇类药物的裂解规律[J].药学学报,2013,48

(12):1812-1816.

- [14] 秦丽,王俊杰,樊慧杰,等.性激素受体和人类表皮生长因子受体 2 在乳腺癌原发灶与腋窝淋巴结转移灶的表达研究[J].检验医学与临床,2014,11(6):792-793.
- [15] 黄承乐.乳腺癌标本中 BRCA-1 蛋白表达与 HER-2 基因的临床意义[J].检验医学与临床,2014,11(19):2718-2719.

(收稿日期:2015-04-21 修回日期:2015-09-11)