维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2007)10-1059-03

乳腺癌 p53、cerbB-2 表达与 TE 方案新辅助化疗疗效的关系

凡庆东,姜 军,杨新华,范林军,周 艳

(第三军医大学西南医院乳腺中心,重庆 400038)

【摘 要】目的:分析乳腺癌 p53、cerbB-2 表达与 TE 方案新辅助化疗的疗效关系,寻找指导治疗、判断疗效的分子生物学指标。方法:57 例诊断为乳腺癌患者化疗前穿刺标本,应用免疫组化 s—p 法检测 p53、cerbB-2 蛋白表达水平。结果:(1)TE 方案新辅助化疗有效率为 73.7%,化疗效果与肿瘤类型、临床分期、cerbB-2 表达均不相关,p53 表达阳性化疗有效率 59.1%,p53 表达阴性化疗有效率 82.9%,有显著性差异($P<0.05$)。(2)在临床完全缓解(cCR)11 例中,p53 阳性仅 1 例,p53 阴性 10 例($P<0.05$)。结论:p53 表达阴性化疗有效率高,伴明显的临床完全缓解率,p53 表达状态可以作为判断疗效的指标。

【关键词】乳腺癌;新辅助化疗;p53;cerbB-2

【中国图书分类法分类号】R737.9 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-3-26

Relationship between expression of p53、cerbB-2 and the effect of neoadjuvant chemotherapy using taxinol and epirubicin in breast cancer

FAN Qingdong, et al

(*Breast Disease Center, Southwest Hospital, the Third Military Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the correlation of p53、cerbB-2 expression in breast cancer with the clinical response to TE regimen neoadjuvant chemotherapy, and search for biological markers to guide therapy and predict effect of neoadjuvant chemotherapy. *Methods*: The expression of the p53, cerbB-2 was examined by immunohistoehemical assay in samples of breast cancer tissue before neoadjuvant chemotherapy which taken from 57 case of breast cancer patients. *Results*: The overall response rate to neoadjuvant chemotherapy was 73.7%. The effect of neoadjuvant chemotherapy was not related to types of tumor and TNM stage. The effect of neoadjuvant chemotherapy had a significantly negative correlation with p53 expression. There was no significant diference between the response to neoadjuvant chemotherapy and cerbB-2 expression. Of the 11 patients who obtained a complete clinical response, Only one was classified as p53 positive ($P<0.05$). *Conclusion*: A negative expression of p53 indicates a higher chance of responding to this regimen. The p53 status may be used as a biological marker to predict the effect of neoadjuvant chemotherapy.

【Key words】 Breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy; p53; cerbB-2

新辅助化疗从 1970 年开始用于转移性乳腺癌的治疗,现在临床上已广泛用于可手术乳腺癌的治疗。术前穿刺标本病理学检查为乳腺癌早期诊断提供了保障,同时也为研究判断疗效的肿瘤生物学指标奠定了基础。p53 蛋白在肿瘤细胞受到外源性刺激诱导细胞凋亡中有极其重要作用,被认为是有价值的疗效判断因子[1]。据文献报道,针对不同化疗方案 cerbB-2 判断疗效研究,cerbB-2 过表达对蒽环类药物化疗反应好[2,3],但对紫杉类和蒽环类药物联合化疗方案是否有判断疗效的作用还未知。本研究选用 57 例乳腺癌作为研究对象,分析其 p53、cerbB-2 表达状态与化疗效果之间的关系,以寻求判断乳腺癌化疗疗效的生物学指标。

1 资料与方法

1.1 病例入选标准

(1)可手术乳腺癌,化疗前经穿刺活检确诊,超声、X 线、骨扫描等检查证实无远处转移。(2)有可测量或可评价的肿瘤病灶,钼靶或 B 超可测病变直径≥2cm。(3)无化疗禁忌证。(3)行 TE 方案新辅助化疗 3 周期。(4)入院前未接受任何相关治疗如化疗、放疗、中药、内分泌治疗等。

1.2 一般资料

作者介绍:凡庆东(1976-),男,硕士,
主要研究方向:乳腺癌新辅助化疗基础研究。

维普资讯 http://www.cqvip.com

我院 2005 年 6 月～2006 年 5 月收治乳腺癌患者 283 例，共 57 例入选。患者均为女性，年龄 26~71 岁，平均年龄（49.54±8.6）岁。均在超声引导下行穿刺活检证实为浸润性乳腺癌，其中浸润性导管癌 41 例，浸润性小叶癌 10 例，特殊类型癌 6 例。临床分期Ⅱ期 23 例，Ⅲ期 34 例。

1.3 化疗方案及疗效评估

57 例化疗均采用 TE 方案：紫杉醇（TAX）175mg/m² d_1，表阿霉素（EPI）60mg/m²；d_1，21 天 / 周期，共 3 个周期。化疗前及 3 周期化疗后分别进行超声或乳腺 X 线检查，行疗效评估。按实体瘤近期疗效评价标准（RECIST）[4]分为：完全缓解（CR）：可见肿瘤完全消失；部分缓解（PR）：肿瘤最长径缩小 30%以上；疾病稳定（SD）：肿瘤最长径缩小 30%以下或增长 20%以下；疾病进展（PD）：肿瘤最长径增加 20%以上。有效（RR）=CR+PR。患者化疗后行乳房改良根治术或者保留乳房根治术。术后常规行 6 周期辅助化疗，如激素受体阳性，术后化疗结束后给予内分泌治疗他莫昔芬 10mg 2/ 日，连续服用 5 年。如保乳术患者及腋窝淋巴结癌转移＞4 枚患者，化疗结束后行放疗。

1.4 p53、cerbB-2 蛋白表达及结果判定

收集穿刺标本经 10%甲醛固定，常规石蜡包埋，连续 4μm 切片，HE 染色和 S—P 免疫组化染色，严格按说明书步骤操作。p53 、cerbB-2 单克隆抗体及试剂盒均购自福州迈新公司。p53 阳性物质定位于胞核，400 倍光镜下随机观察 10 个视野，计算出每 1000 个肿瘤细胞中阳性细胞所占百分比。≥10%以上为阳性。cerbB-2 阳性判定采用 Hercep Test 推荐标准进行评分，无染色或膜染色细胞数≤10%（0 分）；微弱的部分膜染色细胞数＞10%（1 分）；轻中度完全膜染色细胞数＞10%（2 分）；重度完全膜染色细胞数＞10%（3 分），≥2 分为阳性。见图 1、图 2。

1.5 统计学处理

应用 SPSS13.0 统计软件进行统计学处理。样本率的比较采用卡方检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

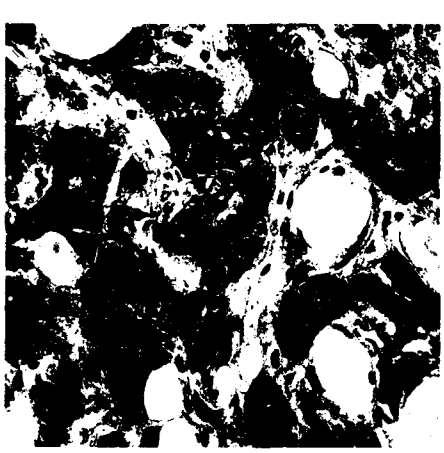


图 1 乳腺癌组织 cerbB-2 表达强阳性（×400）

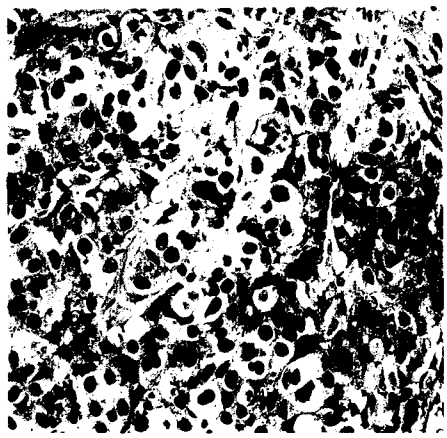


图 2 乳腺癌组织 p53 表达阳性（×400）

2 结 果

2.1 肿瘤对 TE 方案的化疗反应

其中 CR 11/57（19.3%），PR 31/57（54.4%），SD 15/57（26.3%），化疗期间全组无疾病进展病例，化疗有效率 73.7%（42/57）。化疗效果与肿瘤类型、临床分期均不相关（$P>0.05$）。

2.2 p53、cerbB-2 表达与化疗疗效的关系

新辅助化疗前 p53 阳性表达率 38.6%（22/57），P53 表达阳性组化疗有效率 59.1%，p53 表达阴性组化疗有效率 82.9%，二者有显著性差异（$P<0.05$）。cerbB-2 阳性表达率 35.1%（20/57），cerbB-2 阳性组和阴性组化疗有效率分别为 65%和 78.4%，未见统计学差异（$P>0.05$）。见表 1。

表 1 p53、cerbB-2 表达与化疗疗效的关系

项目	病例数（n）	有效率（%）	χ^2 值	P 值
肿瘤类型				
浸润性导管癌	41	30（73.2）		
浸润性小叶癌	10	7（70）	0.364	0.834
其 它	6	5（83.3）		
TNM 分期				
Ⅱ期	23	15（65.2）	1.426	0.232
Ⅲ期	34	27（79.4）		
p53 表达				
阳性	22	13（59.1）	3.935	0.047
阴性	35	29（82.9）		
cerbB-2 表达				
阳性	20	15（75）	0.028	0.868
阴性	37	27（73）		

2.3 分层分析不同疗效与 p53 表达的关系

维普资讯 http://www.cqvip.com

在 11 例临床完全缓解病例中，p53 表达阳性者仅 1 例，p53 表达阴性有 10 例，有统计学差异（$P<0.05$）。见表 2。

表 2 p53 表达与不同疗效的关系

p53 表达	临床疗效			总计
	CR	PR	SD	
阳性	1	12	9	22
阴性	10★	19	6	35
总计	11	31	15	57

★$P=0.025$

3 讨 论

新辅助化疗，又称术前化疗，在乳腺癌综合治疗中占有重要地位。目前对新辅助化疗效果的临床评估方法很多，如 B 超、钼靶 X 线片、CT 及磁共振显像（MRI）对肿瘤的测量，但是费用较高，且会存在一定偏差。因此，人们的注意力转向肿瘤细胞分子生物学上，试图寻找到敏感的分子生物学指标能反映化疗效果。紫杉类与蒽环类药物联合是目前临床治疗乳腺癌较常用方案，研究表明即使对表阿霉素耐药的肿瘤，紫杉醇亦有较好抗癌活性[5]。在本研究中，该方案化疗有效率为 73.7%，临床完全缓解率为 19.3%。寻求本方案治疗的疗效判断因子，对指导术后进一步治疗有重要意义。

由于野生型 p53 半衰期短，免疫组化检测 p53 表达为突变型。紫杉类药物通过阻滞肿瘤细胞有丝分裂从 G1 期到 G2-M 期发挥抗癌作用，通常认为肿瘤细胞对紫杉类药物耐药是由于微管蛋白突变所致，体外研究在一些肿瘤细胞株，微管蛋白突变常伴 p53 突变，P53 功能丧失有利于肿瘤细胞耐药[6]。蒽环类药物通过对肿瘤细胞 DNA 损害发挥抗肿瘤效应，由于 p53 突变，不能有效诱导肿瘤细胞凋亡[7]，导致药物化疗敏感性差。本研究显示 p53 阳性表达率 38.6%，P53 表达阳性组化疗有效率 59.1%，p53 表达阴性化疗有效率 82.9%，有显著性差异（$P<0.05$），表明 p53 表达阴性组化疗有效率高于阳性组，分层分析 11 例临床完全缓解病例中，P53 表达阳性仅 1 例临床完全缓解，p53 表达阴性有 10 例临床完全缓解，有统计学差异（$P<0.05$）。且化疗效果与临床分期、肿瘤类型均不相关（$P>0.05$），说明 p53 表达状态是独立的疗效判断因子。有研究表明，73 例乳腺癌患者接受 TE 方案新辅助化疗，p53 蛋白表达有判断疗效作用[8]，p53 表达阴性化疗效果好。在 CEF 新辅助化疗中，p53 表达阴性化疗效果显著优于 p53 表达阳性[9]。

HER-2/neu 与编码表皮生长因子受体的基因有同源性，也称之为 cerbB-2/neu，EGFR2。cerbB-2 蛋白分子量为 185~190ku，又称 P185。体外研究表明过表达 cerbB-2 的肿瘤细胞株，紫杉醇药物敏感性差[10]。有研究针对单药紫杉醇化疗，虽然 cerbB-2 阴性伴有高的病理完全缓解率，但 cerbB-2 表达状态无预测价值[11]。还有研究表明在乳腺癌蒽环类药物为基础的新辅助化疗中，cerbB-2 表达状态可以反映化疗效果[12]，表达阴性组化疗有效率显著高于阳性组。本研究选用 TE 联合方案新辅助化疗乳腺癌患者，cerbB-2 阳性表达率为 35.1%，其表达阴性组化疗有效率 78.4%，表达阳性组化疗有效率 65%，未见统计学差别（$P>0.05$），表明 cerbB-2 表达状态不能作为判断化疗效果的生物学指标。

本研究显示 p53 是独立的疗效判断因子，p53 阳性化疗有效率低，p53 表达阴性化疗有效率高，伴有较高的临床完全缓解率。当然，肿瘤的化疗敏感性受多种因素的影响，结合其他基因表达进行多指标、多因素综合分析可能更有益于预测肿瘤的化疗效果。将来的研究可能证明 p53 不仅可以作为疗效判断因子，而且可以作为新药研究的靶点，修复突变 p53 对肿瘤细胞的调节作用，更好地发挥抗癌治疗效果。

参 考 文 献

[1] P J Barrett-Lee. Growth factor signalling in clinical breast cancer and its impact on response to conventional therapies:a review of chemotherapy[J]. Endocrine-Related Cancer,2005;12:125-133.

[2] Kathleen I. Pritchard,Lois E. Shepherd,Frances P. O'Malley,et al. HER2 and Responsiveness of Breast Cancer to Adjuvant Chemotherapy[J]. the new england journal of medicine,2006;354:2103-2011.

[3] Piccart M,Lohrisch C,Di Leo,et al. The predictive value of HER2 in breast cancer[J]. Oncology,2001;61:73-82.

[4] 杨学宁，吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准— RECIST[J]. 循证医学，2004;4(2):85-90.

[5] Gianni L,Capri G,Munzone E,et al. Paclitaxel (Taxol) efficacy in patients with advanced breast cancer resistant to anthracyclines[J]. Semin Oncol,1994;21:29-33.

[6] Giannakakou P,Poy G,Zhan Z,et al Paclitaxel selects for mu-

（下转第 1077 页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

通过抑制环氧化酶活性，进而抑制前列腺素合成，使 TXA_2 生成减少，对血栓的形成有一定的抑制作用[5]。然而在本研究中，氯诺昔康复合曲马多组的 PT、APTT 较 I 组虽有延长，但均在正常范围内，无临床价值。

恶心、呕吐往往是患者在使用阿片类药物镇痛时难以接受的不良反应。氯诺昔康在减轻镇痛同时，在恶心呕吐反应上较沙菲组有明显的优势。氯诺昔康不引起肠胀气，术后排气时间较沙菲组明显提前。其镇静作用亦较沙菲组减轻，有利于患者起身活动，促进康复。在安全剂量下，氯诺昔康对肾功能无影响，两组患者移植肾均存活。

综上所述，在肾移植术后中到重度疼痛的患者中，经静脉 PCA 给药时，氯诺昔康复合曲马多和沙菲复合曲马多镇痛同样有效。相对于 I 组引起的恶心、呕吐，排气延迟和深度镇静，氯诺昔康具有更好的耐受性，适于临床推广使用。

参 考 文 献

[1] Zhao H, Ye TH, Gong ZY, et al. Application of lornoxicam to patient controlled analgesia in patients undergoing abdominal surgeries[J]. Chin Med Sci J, 2005; 20(1): 59-62.

[2] Nuutinen LS, Laitinen JO, Salomaki TE. A risk-benefit appraisal of injectable NSAIDs in the management of postoperative pains[J]. Drug Safety, 1993; 9(5): 380-393.

[3] StaunstruP H, Ovesen J, Kroner K, et al. Efficacy and tolerabllity of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain[J]. J Clin Pharmaral, 1999; 39(8): 834-841.

[4] Thienthong S, Jirarattanaph0chai K, Krisanaprakornkit W, et al. Treatment of pain after spinal surgery in the recovery room by single dose lornoxicam: a randomized, double blind, placebo-controlled trial[J]. J Med ASSOC Thal, 2004; 87(6): 650-655.

[5] 区锦燕，吴征杰，廖荣宗，等.氯诺昔康治疗股骨骨折后疼痛对患者皮质醇及凝血功能的影响[J]. 中医正骨，2005；17(12)：3-5.

(上接第 1054 页)

展，2002；11(1)：30-32.

[6] Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, et al. Interleukin-6- and tumour necrosis factor alpha-mediated expression of hepatocyte growth factor by stromal cells and its involvement in the growth of endometriosis[J]. Hum Reprod, 2005; 20(10): 2715-2723.

[7] 周逢海，王养民，宋 波，等. 18β-GA 对逼尿肌不稳定缝隙连接介导细胞间通讯功能影响[J]. 中华实验外科杂志，2006；23(3)：369.

[8] Wade MH, Trosko J E, Schindler M. A fluorescence photobleaching assay of gap junction-mediated communication between human cells[J]. Science, 1986; 232(4749): 525-528.

[9] Jahn E, Classen-Linke I, Kusche M, et al. Expression of gap junction connexins in the human endometrium throughout the menstrual cycle[J]. Hum Reprod, 1995; 10(10): 2666-2670.

[10] 谯 建，姚珍薇，令狐华. CON43、CON26 蛋白在子宫内膜异位症中的表达及意义[J]. 实用妇产科杂志，2005；21(12)：732-734.

[11] Regidor PA, Regidor M, Schindler AE, et al. Aberrant expression pattern of gap junction connexins in endometriotic tissues[J]. Mol Hum Reprod, 1997; 3(5): 375-381.

[12] Abbaci M, Barberi-Heyob M, Stines JR, et al. Gap junctional intercellular communication capacity by gap-FRAP technique: a comparative study[J]. Biotechnol J, 2007; 2(1): 50-61.

[13] Mellor SJ, Thomas EJ. The actions of estradiol and epidermal growth factor in endometrial and endometriotic stroma in vitro[J]. Fertil Steril, 1994; 62(3): 507-513.

(上接第 1061 页)

tant or pseudo-null p53 in drug resistance associated with tubulin mutations in human cancer[J]. Oncogene, 2000; 19: 3078-3085.

[7] Christopher O, C Bellamy. p53 and poptosis[J]. British Medical Bulletin, 1997; 53: 522-538.

[8] A. Anelli, R. R. Brentani, A. P. Gadelha, et al. Correlation of p53 status with outcome of neoadjuvant chemotherapy using paclitaxel and doxorubicin in stage IIIB breast cancer[J]. Annals of Oncology, 2003; 14: 428-432.

[9] Daniela Kandioler-Eckersberger, Carmen Ludwig, Margarethe Rudas, et al.TP53 Mutation and p53 Overexpression for Prediction of Response to Neoadjuvant Treatment in Breast Cancer Patients[J]. Clinical Cancer Research, 2000; 6: 50-56.

[10] Ciardiello F, Caputo R, Pomatico G, et al. Resistance to taxanes is induced by c-erhB-2 overexpression in human MCF-10A mammary epithelial cells and is blocked by combined treatment with an antisense oligonucleotide targeting type I protein kinase A[J]. Int J Cancer, 2000; 85: 710-715.

[11] Estevez LG, Cuevas JM, Anton A, et al.Weekly docetaxel as neoadjuvant chemotherapy for Stage II and III breast cancer: efficacy and correlation with biological markers in a Phase II, multicenter study[J]. Clin Cancer Res, 2003; 9: 686-692.

[12] Shinji Kariya, Yasuhiro Ogawa, Akihito Nishioka, et al. Relationship between Hormonal Receptors, HER-2, p53 Protein, Bcl-2, and MIB-1 Status and the Antitumor Effects of Neoadjuvant Anthracycline-based Chemotherapy in Invasive Breast Cancer Patients [J]. Radiation Medicine, 2005; 23(3): 189-194.