

· 临床研究 ·

## 乳腺癌新辅助 CMF 与 TA 方案化疗对 ER 不同表达的临床研究

顾书成, 管小青, 吴 骥, 袁 牧

(南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院, 江苏宿迁 223800)

**摘要:**目的 探讨新辅助 CMF[环磷酰胺(CTX)联合 5-氟尿嘧啶(5-FU)、氨甲喋呤(MTX)]与 TA(表阿霉素或吡喃阿霉素联合紫杉醇)方案对乳腺癌雌激素受体(ER)表达的影响。方法 将该院 2007 年 7 月至 2009 年 7 月收治的乳腺癌患者 100 例随机分为观察组和对照组, 每组 50 例, 对照组采用新辅助 CMF 方案治疗, 观察组采用新辅助 TA 方案, 比较两组患者的临床疗效及 ER 的表达情况。结果 两组患者化疗后 ER 的表达均较治疗前显著提高( $P < 0.05$ ), 观察组的表达水平高于对照组( $P < 0.05$ )。观察组完全缓解 9 例, 部分缓解 23 例, 总有效率(74.0%, 32/50)显著高于对照组(26.0%, 13/50), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 新辅助 TA 方案更能使部分乳腺癌组织中的 ER 表达发生改变, 且 ER 表达的改变与疗效有关。

**关键词:**新辅助化疗; 乳腺癌; 雌激素受体; 疗效

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.25.019

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)25-2541-02

## Study on the influence of newly auxiliary CMF and the TA plan chemotherapy on ER expression in the breast cancer

Gu Shucheng, Guan Xiaoqing, Wu Ji, Yuan Mu

(People's Hospital of Suqian, Nanjing Drumtower Hospital Group, Suqian, Jiangsu 223800, China)

**Abstract:** Objective To study the influence of newly auxiliary CMF and TA plan on acceptor(ER) expression. **Methods** 100 cases from July 2007 to July 2009, were collected and divided into the observation group and the control group stochastically, each group had 50 examples, the control group used newly auxiliary CMF plan for treatment, the observation group used newly auxiliary TA plan, and then the effects of the two plans and ER expression were compared. **Results** the expression of ER in the groups were significantly higher than that before chemotherapy( $P < 0.05$ ), and the level of observation group was higher than that of control group( $P < 0.05$ ). The observation group alleviates 9 examples completely, the part alleviates 23 examples, the total effectiveness (74.0%, 32/50) obviously is higher than the control group(26.0%, 13/50;  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Newly auxiliary TA plan can make the ER expression change in some tissues of breast cancer more effectively, and the change of the ER expression is related with the cure effect.

**Key words:** new auxiliary chemotherapy; breast cancer; estrogen acceptor; curative effect

乳腺癌是最常见的女性恶性肿瘤之一, 其发病率占各种恶性肿瘤的 7%~10%, 在中国许多地区乳腺癌的发病率已跃居女性恶性肿瘤第 1 位<sup>[1]</sup>, 常见于 40~60 岁及绝经期前后的妇女。乳腺癌的发生、发展与多种基因和分子水平的变化密切相关, 严重威胁广大妇女的健康和生命。化疗在晚期乳腺癌的综合治疗中占有重要地位, 选择理想的化疗方案尤为重要。目前新辅助化疗已越来越多地用于可切除乳腺癌的治疗, 其具有降低肿瘤分期、提高可手术率和保乳手术率等优点。乳腺癌雌激素受体(ER)的表达在判断乳腺癌预后、选择治疗方案、预测治疗效果等方面都具有重要参考价值<sup>[2]</sup>。现将新辅助 CMF[环磷酰胺(CTX)联合 5-氟尿嘧啶(5-FU)、氨甲喋呤(MTX)]与 TA(表阿霉素或吡喃阿霉素联合紫杉醇)方案对 ER 表达的影响报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2007 年 7 月至 2009 年 7 月本院收治的乳腺癌患者 100 例, 随机分为观察组和对照组, 每组 50 例, 均为女性, 年龄 23~54 岁, 入选前, 至少 1 个月内未进行抗肿瘤治疗。化疗前经超声、X 线片、骨扫描等检查均未发现远处转移, 均无化疗禁忌证。两组患者在年龄、病理学诊断、肿块位置、临床分期、肿块大小等方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者临床资料比较见表 1。

**1.2 治疗方法** 两组患者均采用新辅助化疗, 化疗期间给予格拉司琼、胃复安等止呕对症支持治疗, 预防性皮下注射粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。每次化疗前复查血常规, 心电图及肝、肾功能。对照组采用 CMF 方案治疗, 第 1~8 天静脉推注

CTX 600 mg/m<sup>2</sup>、MTX 40 mg/m<sup>2</sup>, 第 2~5 天静脉滴注 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>。观察组采用 TA 方案治疗, 第 1 天静脉推注表阿霉素 60 mg/m<sup>2</sup> 或吡喃阿霉素 40 mg/m<sup>2</sup>, 第 2 天静脉滴注紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup>。两组均以 21 d 为 1 个疗程, 治疗 2~4 个疗程后行乳腺改良根治术或保乳根治术。

**1.3 ER 表达** 采用免疫组化法(SABC 法)检测乳腺癌实质组织及正常组织中 ER 表达。两组患者均于化疗前麦默通穿刺活检标本和术后切除标本经 10%多聚甲醛固定后, 石蜡包埋, 制成 4 μm 切片, 常规脱蜡水化, 3%过氧化氢即用型, 室温 10 min 灭活内源性酶; 柠檬酸缓冲液进行高温、高压抗原修复, 先蒸馏水冲洗后用 PBS 冲洗, 滴加 5%牛血清蛋白(BSA)封闭液室温封闭 20 min, 封闭后不洗, 吸去多余液体。滴加相应一抗(37 ℃, 1 h 或 4 ℃过夜, PBS 浸泡 3 次, 2 min。然后加二抗(DAKO REALTM EnVisionTM 二抗, 37 ℃, 30 min, PBS 冲洗), DAB 显色 10~15 min, 自来水冲洗, 镜下控制, 以特定部位阳性表达为止, 苏木素复染, 脱水, 中性树胶封固。用 0.1 mol/L PBS 代替一抗作为阴性对照, 选已知阳性的切片作为阳性对照。免疫组化试剂盒购自福州迈新生物技术有限公司, ER 鼠抗人多克隆抗体购自武汉博士德公司。ER 以细胞核呈清晰的棕色着色为阳性, 根据染色强度和癌细胞着色阳性细胞的百分率将 ER 表达分为 4 级<sup>[3]</sup>, (-)级: 0%~25%; (+)级: >25%~50%; (++)级: >50%~75%; (+++)级: >75%~100%。

**1.4 判断标准** 按 WHO 统一评价标准, 化疗结束后 7~21 d 以化疗前后肉眼观察、B 超测定及 CT 扫描综合判定局部肿物

表 1 两组患者临床资料比较

组别	n	年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	临床分期(n)		组织学分型(n)			
			II期	III期	浸润性导管癌	单纯癌	小叶癌	髓样癌
观察组	50	41.5±5.4	32	18	37	7	3	3
对照组	50	41.4±5.1	34	16	39	5	3	3

变化情况<sup>[4]</sup>, (1)完全缓解(CR):肿瘤完全消失;(2)部分缓解(PR):肿瘤缩小超过30%;(3)稳定(SD):肿瘤缩小不足30%或肿瘤增大不足20%。(4)进展(PD):肿瘤增大超过20%;有效包括CR、PR。

1.5 统计学处理 应用SPSS13.0统计软件进行数据分析。计数资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 、 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

两组患者临床疗效比较见表2,化疗前、后ER表达见表3。

表 2 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效率
观察组	50	9(18.0)	28(56.0)	8(16.0)	5(10.0)	74.0*
对照组	50	5(10.0)	8(16.0)	25(50.0)	12(24.0)	26.0

\*:  $P<0.05$ ,与对照组比较。

表 3 两组患者化疗前后ER表达比较[n(%)]

ER表达(级)	观察组(n=41) <sup>a</sup>		对照组(n=45) <sup>a</sup>	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
(-)	23(56.1)	14(34.2)*	25(55.6)	20(44.4)
(+)	12(29.3)	16(39.0)*	13(28.9)	15(33.3)
(++)	5(12.2)	5(14.6)*	5(11.1)	7(15.6)
(+++)	1(2.4)	6(14.6)*	2(4.4)	3(6.7)
阳性[n(%)]	18(43.9)	27(65.9) <sup>△</sup>	20(44.4)	25(55.6) <sup>△</sup>

<sup>△</sup>:  $P<0.05$ ,与化疗前比较; \*:  $P<0.05$ ,与对照组化疗后比较。<sup>a</sup>: 观察组9例和对照组5例化疗后获得病理完全缓解,未行免疫组化检查。

## 3 讨 论

乳腺癌是女性最常见的肿瘤之一,有效地治疗对患者极为重要。新辅助化疗的应用已被认为是乳腺癌的标准治疗方法<sup>[5-7]</sup>,其目的是缩小局部肿瘤直径,降低乳腺癌分期,扩大手术适应证,增加保乳手术的机会,减少不良预后因素<sup>[8]</sup>,提高乳腺癌患者的生存率<sup>[9]</sup>,目前,已广泛地应用于乳腺癌的术前治疗<sup>[10-12]</sup>。乳腺癌是一种雌激素依赖性肿瘤,其雌激素主要通过ER介导的基因转录促使癌细胞增殖,ER蛋白是一个由两个沉降系数为4S,相对分子质量为 $65\times 10^3$ 的激素结合蛋白分子所构成的二聚体<sup>[13]</sup>。它通过影响垂体和其他内分泌器官分泌多肽激素或其他因子而间接影响乳腺癌生长。ER呈阳性表达的乳腺癌分化程度高,恶性度低,淋巴结转移慢,预后好,对各种治疗均有效,尤其对内分泌治疗敏感性高<sup>[14]</sup>。本研究结果表明,采用新辅助CMF与TA方案治疗均取得了一定的疗效,两组患者化疗后ER的表达均较化疗前显著提高( $P<0.05$ ),TA方案ER的表达水平高于CME方案( $P<0.05$ ),且TA方案的总有效率(64.0%)显著高于CMF方案(26.0%),

$P<0.05$ ),提示激素受体对于指导内分泌治疗意义重大,新辅助化疗后部分患者激素受体表达发生变化,ER表达的改变与疗效有关,TA方案的疗效优于CMF方案,新辅助化疗前需要了解乳腺癌ER的表达情况,这对于术后CR病例治疗方案的选择有特殊意义。

## 参考文献:

- [1] 包刚,扬德启,周波,等.新辅助化疗对乳腺癌组织中雌激素、孕激素受体及P53和CerbB-2表达的影响[J].2007年贵州省医学会外科分会学术年会论文汇编,2007,87(40):2843-2845.
- [2] 阿明,廖衡,何鞭蓉,等.艾素联合表阿霉素治疗乳腺癌30例疗效观察[J].第四军医大学学报,2007,28(15):1404.
- [3] 陈馨,王雪晨,姚永忠,等.新辅助化疗乳腺癌对雌激素、孕激素受体表达的影响及意义[J].实用医学杂志,2008,24(23):4066.
- [4] 张美艳,乐江华,侯巧燕. CerbB-2、P53、ER和PR在乳腺癌中的表达及意义[J].华夏医学,2006,19(1):20-22.
- [5] 王雪晨,姚永忠,钱晓萍.新辅助化疗对乳腺癌骨髓微转移的影响[J].江苏医药,2006,32(2):134-135.
- [6] 张斌,张强,赵林,等.乳腺癌新辅助化疗疗效的评价及影响因素分析[J].中华肿瘤杂志,2006,28(11):867-870.
- [7] 韩少良,邵永孚.癌症化学治疗的不良反应及其处理[M].上海:复旦大学出版社,2001:116-121.
- [8] Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat,2003,79:S19-24.
- [9] 郭小毛,梅欣,章倩.局部晚期乳腺癌的治疗进展[J].中国癌症杂志,2006,16(6):409-416.
- [10] 郑闪,张柏林,邹霜梅,等.乳腺癌新辅助化疗组织学疗效评价研究[J].中华病理学杂志,2009,38(1):18-22.
- [11] 管鸣,沈海鹏,斯诚.多西他赛联合表阿霉素治疗晚期乳腺癌的临床观察[J].全科医学临床与教育,2009,7(5):224-226.
- [12] 王子平,孙燕,张湘茹,等.多西他赛治疗晚期乳腺癌的临床研究[J].中华肿瘤杂志,2006,28(6):468-470.
- [13] Tseng J, Dunnwald LK, Schubert EK, et al. 18F-FDG kinetics in locally advanced breast cancer: correlation with tumor blood flow and changes in response to neoadjuvant chemotherapy[J]. J Nucl Med,2004,45(II):1829-1837.
- [14] Warren RM, Bohrow LG, Earl HM, et al. Can breast MRI help in the management of women with breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy[J]. Br J Cancer, 2004,90(7):1349-1360.

(收稿日期:2011-04-19 修回日期:2011-05-20)