

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 04. 020

新辅助化疗对乳腺癌患者 TOPO II α、P53、PS2 表达的影响

陈 灵^{1,2}, 陆冬晨^{1,2}, 鲁 凯^{2△}

(1. 江苏卫生健康职业学院, 南京 210001; 2. 江苏省南京市中医院普外科 210001)

摘 要:目的 探讨新辅助化疗对乳腺癌患者拓扑异构酶-α(TOPO II α)、肿瘤抑制蛋白 P53(P53)、雌激素调节蛋白(PS2)表达的影响。方法 选取 2016 年 2 月至 2017 年 12 月该院收治的 90 例乳腺癌患者, 随机分为研究组和对照组, 各 45 例。对照组患者进行常规手术操作, 研究组患者采用新辅助化疗, 比较两组患者治疗后的 TOPO II α、P53、PS2 表达情况和治疗效果。结果 两组乳腺癌患者治疗前 P53、PS2、TOPO II α 阳性表达情况差异无统计学意义($P>0.05$), 研究组患者经新辅助化疗后 P53、PS2、TOPO II α 阳性表达例数明显减少, 且较对照组患者更少($P<0.05$)。治疗后两组患者乳腺癌病情均有所改善, 研究组客观缓解率和病情控制率显著高于对照组($P<0.05$)。结论 新辅助化疗使乳腺癌患者 P53、PS2 和 TOPO II α 阳性表达例数明显减少, 对于乳腺癌患者治疗效果理想, 值得临床推广应用。

关键词:乳腺癌; 拓扑异构酶-α; 肿瘤抑制蛋白 P53; 雌激素调节蛋白; 新辅助化疗
中图法分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2019)04-0502-04

Impact of neoadjuvant chemotherapy on TOPO II α, P53 and PS2 expressions in patients with breast cancer

CHEN Lin^{1,2}, LU Dongchen^{1,2}, LU Kai^{2△}

(1. Jiangsu Health Vocational College, Nanjing, Jiangsu 210001, China; 2. Department of General Surgery, Nanjing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210001, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of neoadjuvant chemotherapy on the expression of TOPO II α, P53 and PS2 protein in the patients with breast cancer. **Methods** Ninety patients with breast cancer admitted to this hospital from February 2016 to December 2017 were selected and randomly divided into the study group and control group, 45 cases in each group. The control group conducted the routine operation and the study group adopted the neoadjuvant chemotherapy. The expressions of TOPO II α, P53 and PS2 and the therapeutic effects were compared between the two groups. **Results** There was no statistically significant difference in the positive expression of P53, PS2 and TOPO II α before treatment between the two groups ($P>0.05$). The cases of P53, PS2 and TOPO II α positive expression in the study group were significantly reduced after neoadjuvant chemotherapy, moreover less than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the condition of breast cancer in both groups was improved. The objective remission rate and disease control rate in the study group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The neoadjuvant chemotherapy can significantly reduce the cases of P53, PS2 and TOPO II α positive expression in the patients with breast cancer, has the ideal therapeutic effect and is worthy of clinical promotion and application.

Key words: breast cancer; TOPO II α; P53; PS2; neoadjuvant chemotherapy

近年来乳腺癌发病率逐渐上升,但在病死率方面却有所下降,这主要是因为治疗手段的不断发展^[1]。新辅助化疗中有 3 周方案、4 周方案及 1 周方案,使乳腺癌患者在接受相同药物治疗下经历更短的给药时间,最大程度杀伤肿瘤细胞,强力抑制耐药细胞繁殖。在乳腺癌临床治疗过程中发现,尽管部分乳腺癌患者在分期和病理类型上相同,采用相同治疗方法后治疗效果和预后存在明显差别。这是因为乳腺癌是在分子水平上表现为高度异质性的疾病,无论组织形态学

多么相近,分子遗传学改变也不尽相同,所以导致乳腺癌治疗和预后的差别^[2]。针对乳腺癌肿瘤细胞分子水平上的差别,本研究通过选取本院收治的 90 例乳腺癌患者,探讨新辅助化疗对乳腺癌患者拓扑异构酶-α(TOPO II α)、肿瘤抑制蛋白 P53(P53)、雌激素调节蛋白(PS2)表达的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 2 月至 2017 年 12 月本院收治的 90 例乳腺癌患者作为研究对象,患者年龄

28~72 岁,平均(45.39±4.54)岁;其中肿瘤<2 cm 20 例,肿瘤 2~5 cm 46 例,>5 cm 24 例;有淋巴结转移 52 例,无淋巴结转移 38 例;按照国际抗癌联盟 TNM 分期标准进行分期:I 期 22 例,II 期 46 例,III 期 22 例。将研究对象随机分为研究组和对照组,各 45 例。两组患者年龄、肿瘤直径、淋巴结转移情况、TMN 分期比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:所有患者均确诊为乳腺癌;治疗前未接受内分泌治疗、放疗及化疗;未进行新辅助化疗;患者信息完整,签署知情同意书^[3]。排除标准:患者有药物、神经和代谢功能障碍等方面的疾病;不符合以上纳入标准者;合并有其他心血管、脑血管、肝和肾等系统疾病患者;精神病患者;处于妊娠期或哺乳期女性;身体条件不允许接受化疗者^[4]。本研究经过本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 研究组 研究组患者实行新辅助化疗,对患者进行粗针活检,根据肿瘤大小采用不同穿刺方法,乳腺肿瘤>2 cm 者在 B 超引导下行麦默通空芯粗针穿刺,经常规病理诊断证实为乳腺癌;对于乳腺肿瘤<2 cm 者则采用巴德粗针穿刺组织,经常规病理诊断证实为乳腺癌。新辅助化疗进行 4~6 周^[5]。

新辅助化疗方案:依据肿瘤对化疗药物的敏感程度和化疗结果确定新辅助化疗周期,一般为 4~6 个周期,每个周期 14 d。(1)EC-T 方案,共 4 个周期,每个周期 14 d。第 1 天表阿霉素 100 mg/m² 静脉滴注给药,第 1 天环磷酰胺 600 mg/m² 静脉滴注给药。按照顺序第 1 天多西他赛 100 mg/m² 静脉滴注给药至少 1.5 h。(2)EC 方案:第 1 天表阿霉素 100 mg/m² 静脉滴注给药,第 1 天环磷酰胺 600 mg/m² 静脉滴注给药^[6]。并且在化疗前后对患者定期复查血常规,从而确定患者是否需要辅助粒细胞集落刺激因子治疗^[7]。

1.2.2 对照组 对照组患者进行常规手术操作。可手术的早期乳腺癌患者,行具有安全切缘的保乳术加术后放疗,疗效与全乳切除相当。虽然治疗指南并不强调一定要保乳,但应该提供患者和家人选择保留乳房的机会。针对局部肿瘤较大的患者,还可以进行新辅助化疗后使肿瘤降期而保乳。

1.3 观察指标 根据实体瘤的疗效评价标准(RECIST)分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)4 个层面。CR 为患者所有病灶消失,消失时间至少持续 4 周,肿瘤的最大直径缩小 50%及以上;PR 为患者病灶数量减少在 30%以上,且病灶消失时间至少持续 4 周,肿瘤最大直径缩小 20%~<50%;SD 为患者在 CR 和 PR 之间的状况;PD 为患者病灶数量不仅没有减少反而增加 20%以上。对两组患者的疾病客观缓解率和疾病控制率进行统计,客观缓解=CR+PR,疾病控制=CR+PR+SD^[8]。

观察并比较两组患者经分别治疗后的 TOPO II α、P53、PS2 表达情况。P53:细胞核呈现棕色时判断为阳性;PS2:细胞质内出现棕黄色颗粒判断为阳性;TOPO II α:细胞质内出现黄色颗粒判断为阳性^[9]。

满意度比较:应用调查问卷统计对比两组患者满意度,分为满意、基本满意、不满意。满意度=(满意例数+基本满意例数)/总例数×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,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 两组患者治疗前后 3 种因子表达比较 两组患者接受治疗前 P53、PS2 和 TOPO II α 阳性表达情况差异无统计学意义($P>0.05$),研究组患者经新辅助化疗后 P53、PS2 和 TOPO II α 阳性表达例数明显减少,且较对照组患者更少($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 3 种因子表达比较(n)							
组别	n	P53 阳性		PS2 阳性		TOPO II α 阳性	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	26	19	24	12	22	10
研究组	45	30	9	29	5	25	6
χ^2		6.731	11.425	6.521	12.42	6.522	9.542
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.2 两组患者治疗效果比较 经分别治疗后两组患者乳腺癌病情均有所改善,研究组客观缓解率和病情控制率显著高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗效果比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	客观缓解	疾病控制
对照组	45	7(15.6)	12(26.7)	15(33.3)	11(24.4)	19(35.0)	34(75.6)
研究组	45	13(25.0)	22(47.5)	5(11.1)	5(11.1)	35(72.5)	40(88.9)
χ^2		5.394	6.591	6.231	4.924	7.925	7.937
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患者满意度比较 研究组满意度高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 研究组和对照组患者满意度比较

组别	<i>n</i>	满意 [<i>n</i> (%)]	基本满意 [<i>n</i> (%)]	不满意 [<i>n</i> (%)]	满意度 (%)
对照组	45	18(40.0)	15(33.3)	12(26.7)	73.3
研究组	45	21(46.7)	20(44.4)	4(8.9)	91.1
χ^2		5.894	6.491	5.825	6.735
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

乳腺癌在女性群体中的发病率与日俱增。由于女性承受精神和生理方面的压力过大,导致内环境稳态被打破,出现失调情况,从而引起乳腺癌。乳腺由皮肤腺体、纤维组织和脂肪组成,女性乳腺上经常出现恶性肿瘤组织^[10]。在多种致癌因子作用下,基因发生突变而引起细胞增殖和凋亡紊乱,细胞无限增殖为肿瘤细胞,其生物行为发生改变,无序挤压成团,对周围正常组织细胞进行破坏,从而使乳房正常组织受到损伤。乳腺癌发病人群主要为 40 岁以上的女性^[11]。

新辅助化疗在治疗乳腺癌方面可以消除全身转移病灶,提高乳腺癌患者无病生存率,还可以降低其分期,使手术范围缩小以及减少耐药细胞出现概率。不仅如此,新辅助化疗可为临床提供各项生物学指标来研究预后和预期。根据 TOPO II α、P53、PS2 在患者体内表达情况,指导临床医生选择合理治疗方案,并且随着医疗科技不断发展,新辅助化疗应用越来越广泛,TOPO II α、P53、PS2 等参数对于判断新辅助化疗的实用性更强,准确性更高^[12]。

P53 由 TP53 基因编码成 RNA,进一步翻译成蛋白质。TP53 基因位于染色体 17p13 上,由 11 个外显子和 10 个内含子构成。根据相关研究显示,P53 与人类肿瘤细胞有密切联系^[13]。这是因为 P53 有突变型和野生型两种基因型,其中突变型 P53 由野生型基因发生基因突变、缺失或甲基化等形式转化形成,失去抑制细胞生长和促进凋亡的功能,从而导致细胞转化和癌变;而野生型 P53 基因则对突变型有拮抗作用,通过阻止下游 p21、bcl2 和 bax 等信号通路,从而促进细胞凋亡,维持体内环境稳定,抑制细胞转化和癌变发生。当 P53 基因表达呈阳性时,则乳腺癌复发的概率很大。由于野生型基因采用常规免疫组织化学法难以检测,突变型 P53 基因编码的蛋白质易于检测,通过常规免疫组织化学法检测到的大多为突变型,因此,根据突变型 P53 在乳腺癌发展过程中的表达情况可进行乳腺癌预后评估。本研究中两组乳腺癌患者在治疗前 P53 阳性表达情况差异无统计学意义($P>$

0.05),研究组患者经新辅助化疗后 P53 阳性表达例数明显减少,且较对照组患者更少($P<0.05$)。这说明通过检测 P53 表达情况可间接对患者治疗情况进行跟踪了解,可作为检测乳腺癌阳性反应的一大依据,十分方便。

PS2 位于染色体 21q 上,相对分子质量约为 64×10^3 ,由 82 个氨基酸组成。相关研究显示,PS2 活跃表达时,淋巴结则呈现出阳性结果。在乳腺癌细胞中,PS2 受雌激素影响较大,在雌激素作用下进行转录从而翻译出蛋白质。由于 PS2 依赖于雌激素的缘故,因此称其为雌激素调节蛋白^[14]。雌激素阳性者 S 期细胞比例较低,这是因为雌激素表达依赖于细胞分化,而细胞分化又与细胞增殖呈负相关。本研究中两组乳腺癌患者在治疗前 PS2 阳性表达情况差异无统计学意义($P>0.05$),研究组患者经新辅助化疗后 PS2 阳性表达例数明显减少,且较对照组患者更少,差异有统计学意义($P<0.05$)。

TOPO II α 又称旋转酶,有 α、β 两种,本研究中 TOPO II α 在乳腺癌中检测到有磷酸二酯酶活性,可以和 DNA 形成共价化合物,十分稳定,在细胞增殖期明显增多,调节核酸空间构象变化,松解正螺旋和负螺旋结构等,是必不可少的核酶。有研究显示,乳腺癌患者中 TOPO II α 阳性表达率显著高于健康人群^[15]。本研究中两组乳腺癌患者在治疗前 TOPO II α 阳性表达情况差异无统计学意义($P>0.05$),研究组患者经新辅助化疗后 TOPO II α 阳性表达例数明显减少,且较对照组患者更少($P<0.05$),这说明通过检测 TOPO II α 表达情况也可间接掌握患者治疗情况,是乳腺癌患者在接受新辅助化疗中的一项重要指标。

本研究发现,经分别治疗后两组患者乳腺癌病情均有所改善,研究组 CR 13 例,PR 22 例,明显多于对照组的 7 例和 12 例($P<0.05$);研究组 SD 和 PD 共 10 例,明显少于对照组的 26 例($P<0.05$)。研究组客观缓解率和病情控制率较对照组更高($P<0.05$),说明新辅助化疗相对于传统常规手术方法对于乳腺癌的治疗效果更好,病情恢复情况良好,病灶消失快,且肿瘤明显缩小^[15]。经分别治疗后,研究组满意度高于对照组($P<0.05$)。

综上所述,经新辅助化疗后乳腺癌患者 P53、PS2 和 TOPO II α 阳性表达例数明显减少,患者满意度高,治疗效果理想。

参考文献

[1] 周恬,杨海松.新辅助化疗对含基底细胞样型乳腺癌中 TOPO II α 及 PS2 表达的影响及临床意义[J].重庆医学,2015,44(20):2821-2824.

[2] 郭金培,柯其广,原志男.乳腺癌术前新辅助化疗对 p53 和 Ki-67 表达的影响[J].中国现代普通外科进展,2017,

- 20(2):90-92.
- [3] ROZAN S, VINCENT-SALOMON A, ZAFRANI B, et al. No significant predictive value of c-erbB-2 or p53 expression regarding sensitivity to primary chemotherapy or radiotherapy in breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2015, 79(1):27-33.
- [4] 席娟, 郅远巍. 新辅助化疗联合乳腺癌改良根治术对乳腺癌组织中分子标志物 Survivin、HER-2、p53 表达的影响及意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(12):1183-1186.
- [5] 李文祥, 魏瑾, 胡森焱, 等. 乳腺癌患者新辅助化疗前后 Topo II 蛋白变化及其对术后化疗方案的指导意义[J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32(12):130-132.
- [6] BRIA E, FURLANETTO J, CARBOGNIN L, et al. Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: heat shock protein 90 overexpression, Ki67 proliferative index, and topoisomerase II- α co-amplification as predictors of pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab and docetaxel[J]. *Clin Breast Cancer*, 2015, 15(1):16-23.
- [7] 杨海松, 毛大华, 张世泳, 等. 紫杉醇联合表阿霉素新辅助化疗治疗三阴性乳腺癌的临床疗效评价及其对 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(22):4281-4284.
- [8] 韩建军, 宋菁蓁, 郭梅艳, 等. 乳腺癌组织中 AKT 及 p53 表达与新辅助化疗疗效的相关性[J]. *中国现代普通外科进展*, 2015, 18(9):752-753.
- [9] DARBESFAHANI S, WEICHERT W, DENKERT C, et al. 46Pp53 mutations in HER2 positive and triple negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy-A translational subproject of the GeparSixto trial[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(3):17-18.
- [10] 叶新青, 蒋奕, 刘鹏, 等. 乳腺癌蒽环类药物化疗疗效与 TOPO II α 、HER-2 的关系[J]. *诊断病理学杂志*, 2015, 22(1):38-40.
- [11] ARFAOUI A, DOUIK H, KABLOUTI G, et al. Role of p53 codon72 SNP in breast cancer risk and anthracycline resistance[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(3):1763-1769.
- [12] 李志华, 雷秋模, 熊建萍. 乳腺癌组织 p53 表达与新辅助化疗疗效相关性 Meta 分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(3):221-226.
- [13] 李红生, 罗丽琼, 马永录, 等. TOP II 联合 Ki-67 和 p53 表达对局部晚期乳腺癌化疗敏感性的预测分析[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2015, 96(1):102-105.
- [14] 石晓鹏, 刘瑞振, 孙鹏博, 等. 乳腺癌分子分型与新辅助化疗后 P-gp 和 Topo-II 表达的相关性研究[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(2):43-45.
- [15] KIM T, HAN W, KIM M K, et al. Predictive significance of p53, Ki-67, and Bcl-2 expression for pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for Triple-Negative breast cancer[J]. *J Breast Cancer*, 2015, 18(1):16-21.

(收稿日期:2018-07-04 修回日期:2018-10-18)

(上接第 501 页)

普通型血管瘤更具侵袭性潜能但并不完全符合血管肉瘤特征。(7)转移性癌:一般呈团、巢状分布,结合患者临床病史、相关影像学检查及免疫组织化学染色,一般可鉴别。

3.3 治疗与预后 SANT 的病变呈良性,需要注意的是有些病例可伴其他肿瘤和疾病,二者有无关系尚需进一步研究。本组病例与大多数文献报道相同,均无复发、转移,因此脾脏切除一般即可治愈,预后良好。

参考文献

- [1] 杨旦君, 谭延斌, 钱姿桦, 等. 脾脏硬化性血管瘤样结节性转化的 MRI 表现[J]. *临床放射学杂志*, 2015, 34(4):572-576.
- [2] MARTEL M, CHEUK W, LOMBARDI L, et al. Sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT): report of 25 cases of a distinctive benign splenic lesion[J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(10):1268-1279.
- [3] ROSAI J. Rosai and ackeman's surgical pathology[M]. 10th. Beijing: Peking University Medical Press, 2014: 1917-1918.
- [4] DIEBOLD J, LE TOURNEAU A, MARMEY B, et al. Is sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT)

of the splenic red pulp identical to inflammatory pseudotumour? Report of 16 cases[J]. *Histopathology*, 2008, 53(3):299-310.

- [5] LEE J C, LIEN H C, HSIAO C H. Coexisting sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen with multiple calcifying fibrous pseudotumors in a patient[J]. *J Formosan Med Associat*, 2007, 106(3):234-239.
- [6] 杨树东, 张丽华, 周志毅, 等. 脾脏硬化性血管瘤样结节性转化伴发肾脏透明细胞癌临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2011, 27(9):987-989.
- [7] LEWIS R B, LATTIN J, NANDEDKAR M A. Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen: CT and MRI features with pathologic correlation[J]. *Am J Roentgenol*, 2013, 200(4):W353-W360.
- [8] KIM H J, KIM K W, YU E S, et al. Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen: clinical and radiologic characteristics[J]. *Acta Radiol*, 2012, 53(7):701-706.
- [9] RAMAN S P, SINGHI A, HORTON K M, et al. Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen (SANT): multimodality imaging appearance of five cases with radiology-pathology correlation [J]. *Abdom Imaging*, 2013, 38(4):827-834.

(收稿日期:2018-05-30 修回日期:2018-09-14)