

• 论 著 •

# 阿那曲唑联合依维莫司治疗乳腺癌的效果及对血清 HER-2/neu、p185 水平的影响

胥华猛<sup>1</sup>, 刘梅华<sup>2△</sup>

(1. 广元市第一人民医院检验科, 四川广元 628017; 2. 川北医学院附属医院检验科, 四川南充 637000)

**摘要:**目的 探究阿那曲唑联合依维莫司用于治疗乳腺癌的临床疗效及其对患者血清中人类表皮生长因子受体 2 蛋白(HER-2/neu)、p185 水平的影响。方法 选取 2013 年 1 月至 2018 年 12 月广元市第一人民医院治疗的符合纳入标准的患者 1 000 例,按照随机数字表法分为对照组( $n=500$ )和观察组( $n=500$ )。对照组给予口服阿那曲唑片,观察组在对照组的基础上给予口服依维莫司片。治疗 3 个月后,观察比较 2 组患者的临床疗效及不良反应发生率,比较 2 组患者雌激素、HER-2/neu、p185 水平。结果 观察组的临床缓解率为 60.60%,要明显高于对照组(54.20%),差异有统计学意义( $\chi^2=4.190, P=0.041$ )。治疗前,2 组患者的雌二醇(E2)、黄体生成素(LH)、HER-2/neu、p185 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。经过 3 个月的治疗,观察组的 E2、LH、HER-2/neu、p185 水平均明显低于对照组( $t=8.148, P=0.000; t=85.170, P=0.000; t=20.209, P=0.000; t=16.109, P=0.000$ )。治疗过程中,对照组和观察组患者不良反应发生率分别为 8.60% 和 7.60%,差异无统计学意义( $\chi^2=0.340, P=0.562$ )。结论 阿那曲唑联合依维莫司治疗乳腺癌具有良好的临床疗效,可抑制肿瘤细胞的生长发育,降低患者体内雌激素水平,且安全性高。

**关键词:**乳腺癌; 阿那曲唑; 依维莫司; 人类表皮生长因子受体 2 蛋白; p185

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2020.02.011 **中图法分类号:**R737.9;R446.1

**文章编号:**1673-4130(2020)02-0172-04 **文献标识码:**A

## Effect of anastrozole combined with everolimus on breast cancer and its effect on serum HER-2/neu, p185 level

XU Huameng<sup>1</sup>, LIU Meihua<sup>2△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, First People's Hospital of Guangyuan City, Guangyuan, Sichuan 628017, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the clinical efficacy of anastrozole combined with everolimus in the treatment of breast cancer and its effect on the serum levels of human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2/neu) and p185. **Methods** From January 2013 to December 2018, 1 000 patients who met the inclusion criteria were divided into control group ( $n=500$ ) and observation group ( $n=500$ ). The control group was given oral anastrozole tablets, and the observation group was given oral everolimus tablets on the basis of the control group. After 3 months of treatment, the clinical efficacy and the incidence of adverse reactions of the two groups were observed and compared, and the levels of estrogen, HER-2/neu and p185 of the two groups were compared. **Results** The clinical remission rate of the observation group was 60.60%, which was significantly higher than that of the control group (54.20%), the difference was statistically significant ( $\chi^2=4.190, P=0.041$ ). Before treatment, there was no significant difference in estradiol (E2), luteinizing hormone (LH), HER-2/neu and p185 between the two groups ( $P>0.05$ ). After 3 months of treatment, the levels of E2, LH, HER-2/neu and P185 in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $t=8.148, P=0.000; t=85.170, P=0.000; t=20.209, P=0.000; t=16.109, P=0.000$ ). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the control group and the observation group were 8.60% and 7.60%, respectively, with no significant difference ( $\chi^2=0.340, P=0.562$ ). **Conclusion** The combination of anastrozole and everolimus has a good clinical effect in the treatment of breast cancer. It can inhibit the growth and development of tumor cells, reduce the level of estrogen in patients, and has a high safety.

**Key words:** breast cancer; anastrozole; everolimus; human epidermal growth factor receptor 2 protein; p185

作者简介:胥华猛,男,副主任技师,主要从事生化检验研究。△ 通信作者, E-mail:1369231005@qq.com。  
本文引用格式:胥华猛,刘梅华.阿那曲唑联合依维莫司治疗乳腺癌的效果及对血清 HER-2/neu、p185 水平的影响[J].国际检验医学杂志, 2020,41(2):172-175.

近年来,乳腺癌发病率正逐年升高,且 99%发生于女性<sup>[1]</sup>。乳腺是孕激素、雌激素及泌乳素等多种内分泌激素作用的靶器官,乳腺癌的发病与雌二醇(E2)及雌酮有直接的关系<sup>[2]</sup>。内分泌治疗是乳腺癌的治疗方法之一,主要是通过调节机体内分泌激素的合成及分泌,进而达到治疗乳腺癌的目的。阿那曲唑是一种非甾体芳香化酶抑制剂,可抑制雄激素向雌激素的转化,能够降低雌激素的水平,抑制乳腺癌肿瘤细胞的生长发育<sup>[3]</sup>。由于个体差异等原因,有些乳腺癌患者应用内分泌治疗后难免会出现耐药现象。依维莫司是一种作用于雷帕霉素信号通路的抑制剂,可增强乳腺癌患者内分泌治疗的临床疗效及其灵敏度。乳腺癌的良好预后取决于早期诊断及早期治疗。人类表皮生长因子受体 2 蛋白(HER-2/neu)可抑制肿瘤细胞的凋亡,促进其血管及淋巴管的生成,参与肿瘤细胞的生长发育<sup>[4]</sup>。p185 是 HER-2 基因的重要产物,可由乳腺癌细胞产生并进入外周血中。研究发现,乳腺癌的发生、发展与血清中 p185 表达水平有关<sup>[5]</sup>。本研究探讨阿那曲唑联合依维莫司治疗乳腺癌的临床疗效及其对患者血清中 HER-2/neu、p185 水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2018 年 12 月广元市第一人民医院治疗的符合纳入标准的乳腺癌患者 1 000 例,按照随机数字表法分为对照组( $n=500$ )和观察组( $n=500$ )。纳入标准:所有患者均为女性;激素受体阳性;所有患者均诊断为乳腺癌<sup>[6]</sup>;所有患者或患者家属均签署知情同意书;均未接受过内分泌治疗。排除标准:有精神神经系统异常的患者;肝肾功能等脏器严重不全的患者;对依维莫司或阿那曲唑过敏的患者;肿瘤进展快速的患者。对照组患者年龄 20~71 岁,平均年龄( $45.27\pm10.28$ )岁;肿瘤类型:浸润型 467 例,非浸润型 481 例,特殊类型 52 例。观察组患者年龄 21~70 岁,平均年龄( $46.13\pm9.96$ )岁;肿瘤类型:浸润型 461 例,非浸润型 491 例,特殊类型 48 例。2 组患者的年龄、肿瘤类型等临床资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究取得广元市第一人民医院伦理委员会许可。

1.2 治疗方法 对照组给予口服阿那曲唑片(艾达,国药准字 H20050328,生产厂家为扬子江药业有限公司)

1 mg,每日 1 次。观察组在对照组的基础上给予口服依维莫司片(飞尼妥,注册证号 H20130064,生产厂家 Novartis Pharma Stein AG Switzerland)10 mg,每日 1 次。均治疗 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效 治疗 3 个月后,对 2 组患者进行钼靶双径、超声及临床查体测量肿瘤体积。根据国际抗癌联盟(UICC)标准进行评估,完全缓解:患者肿瘤基本完全消失;部分缓解:患者肿瘤体积较治疗前减小至少 50%;进展:肿瘤体积较治疗前减少<25%或是出现了新的病灶;稳定:肿瘤体积减少程度介于进展和部分缓解之间。缓解率=(完全缓解+部分缓解)/总例数 $\times 100\%$ <sup>[7]</sup>。

1.3.2 雌激素水平 分别于治疗前后抽取患者外周空腹血 3 mL,经离心机以 3 000 r/min 的转速离心 5 min 后,取上清液置于一 20 ℃ 的冰箱内,使用全自动化学发光分析仪免疫分析仪测定 E2、黄体生成素(LH)水平。

1.3.3 HER-2/neu、p185 水平 分别于治疗前后抽取患者外周空腹血 5 mL,经离心机以 1 500 r/min 的转速离心 10 min 后,取上清液置于一 80 ℃ 的冰箱内,使用全自动测定 HER-2/neu,电化学发光免疫分析仪测定 p185 水平。

1.3.4 不良反应 记录患者治疗期间皮疹、恶心、呕吐及头晕等不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 SPSS19.0 软件进行分析,计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验进行分析;计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用  $t$  检验进行分析;等级资料采用秩和检验。以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗疗效 观察组的临床缓解率高于对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

| 表 1      2 组患者治疗疗效比较[ <i>n</i> (%) ] |          |           |            |            |           |            |
|--------------------------------------|----------|-----------|------------|------------|-----------|------------|
| 组别                                   | <i>n</i> | 疗效        |            |            |           | 缓解率        |
|                                      |          | 完全缓解      | 部分缓解       | 稳定         | 进展        |            |
| 对照组                                  | 500      | 110(22.0) | 193(38.60) | 179(35.80) | 18(3.60)  | 303(60.60) |
| 观察组                                  | 500      | 71(14.20) | 200(40.00) | 173(34.60) | 56(11.20) | 271(54.20) |
| <i>U</i> / <i>χ</i> <sup>2</sup>     |          |           | 3.620      |            |           | 4.190      |
| <i>P</i>                             |          |           | 0.000      |            |           | 0.041      |

表 2 2 组患者雌激素水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | n   | E2(ng/L)  |           |        |       | LH(U/L)   |           |        |       |
|-----|-----|-----------|-----------|--------|-------|-----------|-----------|--------|-------|
|     |     | 治疗前       | 治疗后       | t      | P     | 治疗前       | 治疗后       | t      | P     |
| 观察组 | 500 | 3.97±0.66 | 2.87±0.36 | 32.717 | 0.000 | 3.94±0.41 | 2.03±0.24 | 89.899 | 0.000 |
| 对照组 | 500 | 3.99±0.61 | 3.08±0.45 | 26.844 | 0.000 | 3.92±0.39 | 3.35±0.25 | 27.513 | 0.000 |
| t   |     | 0.498     | 8.148     |        |       | 0.790     | 85.170    |        |       |
| P   |     | 0.619     | 0.000     |        |       | 0.430     | 0.000     |        |       |

表 3 2 组患者 HER-2/neu、p185 水平比较(  $\bar{x} \pm s$  )

| 组别  | n   | HER-2/neu(ng/mL) |            |        |       | p185(mg/L)  |           |        |       |
|-----|-----|------------------|------------|--------|-------|-------------|-----------|--------|-------|
|     |     | 治疗前              | 治疗后        | t      | P     | 治疗前         | 治疗后       | t      | P     |
| 观察组 | 500 | 25.18±16.47      | 11.96±3.15 | 17.629 | 0.000 | 20.05±10.34 | 5.16±3.73 | 30.290 | 0.000 |
| 对照组 | 500 | 25.23±15.93      | 17.83±5.68 | 9.784  | 0.000 | 20.75±9.92  | 9.25±4.28 | 23.801 | 0.000 |
| t   |     | 0.049            | 20.209     |        |       | 1.092       | 16.109    |        |       |
| P   |     | 0.961            | 0.000      |        |       | 0.275       | 0.000     |        |       |

**2.2 雌激素水平** 治疗前,2 组患者 E2 及 LH 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ );经过治疗,2 组患者的 E2 及 LH 水平明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但观察组的 E2 及 LH 明显低于对照组( $P<0.05$ )。见表 2。

**2.3 HER-2/neu、p185 水平** 治疗前,2 组患者 HER-2/neu 及 p185 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ );经过治疗,2 组患者的 HER-2/neu 及 p185 水平明显下降( $P<0.05$ ),但观察组的 HER-2/neu 及 p185 水平明显低于对照组( $P<0.05$ )。见表 3。

**2.4 不良反应** 观察组与对照组不良反应发生率比较(7.60% vs. 8.60%),差异无统计学意义( $\chi^2=0.340,P=0.562$ )。

3 讨 论

乳腺癌是常见的恶性肿瘤,多发生于处于绝经期前后的中年女性。雌激素可反应性刺激乳腺癌的发生、发展,与细胞核内相应的雌激素受体结合,形成的复合物影响对应的靶基因转录,加速癌细胞的生长复制<sup>[8]</sup>。内分泌治疗方案就是通过影响生物信号转导的途径进而抑制肿瘤细胞的生长发育。阿那曲唑为第 3 代芳香化酶抑制剂,可抑制卵巢分泌雌激素,抑制雄激素转化为雌激素,进而降低体内雌激素的水平<sup>[9]</sup>。SHAVI 等<sup>[10]</sup>研究发现,阿那曲唑用于乳腺癌患者的治疗,可显著抑制患者体内雌激素的生成,提高患者临床效果。有研究表明,过度激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路可间接导致乳腺癌患者出现内分泌耐药<sup>[11]</sup>。抑制相关基因的突变及 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,可提高或恢复患者内分泌治疗的疗效及灵敏度。依维莫司作为 mTOR 抑制剂,与细胞内 FK506BP12 结合,生成复合物作用于 mTOR 位点,抑制 mTOR 的生成,阻断白细胞介素受体的转导,抑制 T 细胞的生成,阻碍核糖核苷酸及蛋白质的生成,阻碍细胞内能量的代谢过程,发挥抑制肿瘤生长的作用,与内分泌治疗起到协同作用<sup>[12]</sup>。在 SHTIVELBAND<sup>[13]</sup>的研究中发现,依维莫司与 Akt 抑制剂、HER-2 抑制剂、内分泌药物协同作用于乳腺癌患者,可提高患者内分泌治疗的临床效果。本研究中,观察组的临床疗效明显高于对照组,这与以上研究结果一致,表明阿那曲唑联合依维莫司治疗乳腺癌

患者具有良好的临床疗效。

既往有动物实验表明,过量的 E2 可诱发小鼠乳腺癌的发生,切除小鼠的卵巢可有效降低其乳腺癌的发病率<sup>[14]</sup>。进一步研究发现,E2 同样具有致癌作用<sup>[15]</sup>。LH 可刺激卵巢分泌雌激素,促进卵泡的成熟及排卵,卵泡破裂后可形成黄体,黄体可分泌孕激素及雌激素。本研究中,经过治疗,观察组的 E2 及 LH 水平明显低于对照组,表明阿那曲唑联合依维莫司可有效降低乳腺癌患者体内性激素水平。

临床上,肿瘤标志物对肿瘤患者诊断、预后、指导及病情监测等方面具有重要的意义。HER-2/neu 属于表皮生长因子受体,在细胞的信号转导过程中发挥着重要的作用,是调节细胞分化、增殖及移动的重要因子<sup>[16]</sup>。正常情况下,在呼吸道、乳腺、泌尿生殖道及胃肠道等正常组织中,HER-2/neu 呈现低水平表达;而在增殖旺盛的肿瘤细胞中,HER-2/neu 则呈现高水平表达<sup>[16]</sup>。有研究表明,乳腺癌患者临床分期越高<sup>[17]</sup>,血清中 p185 表达水平越高。p185 的水平变化与患者病情严重程度呈正相关,是患者肿瘤细胞产生的一种物质,同时也是肿瘤细胞生长发育及肿瘤细胞血供的物质基础,可被释放到患者的外周血液中,在乳腺癌的诊断、预后及病情监测方面具有指导意义。孙峰等<sup>[18]</sup>的研究发现,p185 水平的检测可用来评估乳腺癌患者的预后。本研究中,经过治疗,观察组的 HER-2/neu 及 p185 水平明显低于对照组,表明阿那曲唑联合依维莫司可有效抑制乳腺癌患者体内肿瘤细胞的生长发育。观察组的不良反应发生率与对照组相当,这表明阿那曲唑联合依维莫司的治疗方案安全性高。

4 结 论

综上所述,阿那曲唑联合依维莫司治疗乳腺癌具有良好的临床疗效,能抑制肿瘤细胞的生长发育,降低患者体内雌激素水平,且安全性高。

参考文献

[1] DESANTIS C E, FEDEWA S A, GODING S A, et al. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 31-42.

[2] TURNER N C, RO J, ANDRAO F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 27(4): 209-219.

[3] JFR R, BONDARENKO I M, TRISHKINA E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet, 2016, 388(10063): 2997-3005.

[4] LUI A, NEW J, OGONY J, et al. Everolimus downregulates estrogen receptor and induces autophagy in aromatase inhibitor-resistant breast cancer cells[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 487-491.

[5] LEYLAND-JONES B, SMITH B R. Serum HER2 testing In patients with HER2—positive breast cancer: the death knell tolls[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(3): 286-295.

[6] DISIS M L, WALLACE D R, GOOLEY T A, et al. Concurrent trastuzumab and HER2/neu-specific vaccination in patients with metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2016, 27(28): 4685-4692.

[7] 何俭东, 吴文坚, 李东方, 等. 开放完全腹膜外腹股沟疝修补术治疗成人腹股沟疝临床分析[J]. 吉林医学, 2013, 34(36): 7636-7640.

[8] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2007 版)[J]. 中国癌症杂志, 2009, 19(6): 410-428.

[9] OWUSU C, BUIST D S, FIELD T S, et al. Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2016, 26(4): 549-555.

[10] SHAVI G V, REDDY M S, RAGHAVENDRA R, et al. PEGylated liposomes of anastrozole for long-term treatment of breast cancer: in vitro and in vivo evaluation. [J]. J Liposome Res, 2016, 26(1): 28-46.

[11] EGAWA C, HIROKAGA K, TAKAO S, et al. Risk factors for joint symptoms in postmenopausal Japanese breast cancer patients treated with anastrozole: a prospective multicenter cohort study of patient-reported outcomes[J]. Int J Clin Oncol, 2016, 21(2): 1-8.

[12] SAINI K S, LOI S, DE A E, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR and Raf/MEK/ERK pathways in the treatment of breast cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2013, 39(8): 935-946.

[13] SHTIVELBAND M I. Everolimus in hormone receptor-positive advanced breast cancer: targeting receptor-based mechanisms of resistance[J]. Breast, 2013, 22(4): 405-410.

[14] YANG H, GUAN L, LI S, et al. Mechanosensitive caveolin-1 activation-induced PI3K/Akt/mTOR signaling pathway promotes breast cancer motility, invadopodia formation and metastasis in vivo[J]. Oncotarget, 2016, 7(13): 16227-16247.

[15] 夏晓天, 兰晓莉, 覃春霞, 等. 雌激素受体显像剂<sup>99Tc</sup>m-GAP-EDL 的制备及荷乳腺癌裸鼠显像研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2016, 36(3): 255-260.

[16] 蒋显勇, 易艳军, 梁庄严, 等. 血清 HER-2/neu、TPS、CA15-3 和 TSGF 联合检测在乳腺癌诊断中的价值[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(24): 4115-4117.

[17] TURAL D, SERDENGECTI S, DEMIRELLI F, et al. Clinical significance of p95HER2 overexpression, PTEN loss and PI3K expression in p185HER2-positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab-based therapies[J]. Br J Cancer, 2014, 110(12): 1968-1970.

[18] 孙峰, 陈旭东, 林兰, 等. 血清 p185 蛋白和 CA153 对乳腺癌患者的临床应用价值研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(2): 143-146.

(收稿日期: 2019-05-19 修回日期: 2019-09-25)

(上接第 171 页)

[12] SIEGEL R L, FEDEWA S A, MILLER K D, et al. Cancer statistics for hispanics/latinos, 2015 [J]. Ca Cancer J Clin, 2016, 65(6): 457-480.

[13] 马同敏, 赵志强. 血清 CA125、STIP1 和 IGF-I 联合检测对卵巢癌的早期诊断价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(6): 50.

[14] 孔宪涛. 肿瘤特异抗原和相关抗原的研究现状及检测[J]. 中华检验医学杂志, 2000, 23(1): 56-58.

[15] JACOBS I. Discussion: ovarian cancer screening[J]. Gynecol Oncol, 2003, 88(1): S80-S83.

[16] 吴能龙, 刘周华. 人附睾蛋白 4 与糖类抗原 CA125、CA724 联合测定对卵巢肿瘤的诊断价值[J]. 实用预防医学, 2012, 19(12): 1884-1886.

[17] 朱振宇, 魏娜, 严妮子. HE4 联合 CA125 在卵巢癌早期诊断中的应用价值[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(3): 623-624.

[18] 夏俊. 卵巢癌血清学标志物联合检测模式探讨[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(32): 5157-5158.

[19] BIAN J, LI B, KOU X J, et al. Clinical applicability of multi-tumor marker protein chips for diagnosing ovarian cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(19): 8409-9411.

[20] 崔美兰, 王庆一, 赵春平, 等. HE4、CA125 和 CA72-4 联合检测对卵巢恶性肿瘤的诊断价值[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(3): 614-615.

(收稿日期: 2019-05-24 修回日期: 2019-09-25)