

ER、PR 的表达与乳腺癌患者化疗相关认知障碍的相关性研究

王尚虎 程怀东 李烦繁 王小磊 王年飞 洪艳艳 陈振东

摘要 目的 探讨雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)与乳腺癌患者化疗相关认知障碍(CICI)的相关性。方法 60例术后辅助化疗后乳腺癌患者作为乳腺癌组,其中ER和PR双阴性患者30例为A组、ER和PR双阳性患者30例为B组;另以年龄及教育程度相匹配的60例健康女性志愿者为对照组。分别对其进行简易精神状态量表(MMSE)和中文听觉词语学习测验(AVLT)测查。结果 乳腺癌组与对照组MMSE成绩相比差异有统计学意义($t = -12.824, P < 0.05$);A组和B组在MMSE、即刻记忆和延迟记忆成绩方面差异均有统计学意义($t = -3.311, -3.616, -2.264, P < 0.05$)。结论 化疗后乳腺癌患者存在不同程度的认知功能障碍,且ER和PR双阴性患者在总体认知功能及记忆方面损害较ER和PR双阳性患者显著($P < 0.05$),提示ER、PR的不同表达可能与乳腺癌CICI的异质性有关。

关键词 雌激素受体;孕激素受体;乳腺癌;化疗相关认知障碍;记忆

中图分类号 R 737.9

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)02-0206-04

化疗相关认知障碍(chemotherapy-induced cognitive impairment, CICI)是指在化疗过程中或化疗后所导致的记忆、注意、执行功能等认知功能的损害^[1]。首次提出CICI概念是在20世纪70年代,系统的研究始于20世纪90年代。乳腺癌患者CICI是影响其生活质量的重要方面,甚至超过了乳腺癌本身的复发及转移。近年来,乳腺癌CICI成为肿瘤心理学热门研究之一,有研究^[2]报道乳腺癌CICI存在异质性,但其发生异质性的机制尚不明确。临床实践中不同激素受体表达的乳腺癌患者预后存在差异,乳腺癌CICI的发生是否与其激素受体表达有关,目前尚无报道。该研究以30例雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)双阴性和30例ER、PR双阳性乳腺癌患者为研究对象,拟探讨激素受体的表达是否与乳腺

癌CICI的发生有关。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集安徽医科大学第二附属医院肿瘤中心60例经病理组织和免疫组化确诊的、资料完整的女性乳腺癌患者(乳腺癌组),其中ER和PR双阴性患者30例(A组),ER和PR双阳性患者30例(B组)。另选取年龄、教育程度和体能状况等与乳腺癌组相匹配的60例健康女性志愿者(对照组)。所有被试测查经安徽医科大学第二附属医院伦理委员会批准,并取得被试者的知情同意。

1.2 入组标准 ① 有术后病理学证据和具体免疫组化结果,原发肿瘤最大 $\phi > 1$ cm,接受过6个周期标准剂量辅助化疗后的乳腺癌患者;② 为右利手,美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)体力状况评分0~1分;无听觉、视觉、语言、智力等功能的障碍;③ 具备足够的基线骨髓及脏器功能储备,具体为中性粒细胞绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9/L$,血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 以及血红蛋白浓度 ≥ 80 g/L,血清肌酐 ≤ 1.5 倍正常上限、谷草转氨酶和谷丙转氨酶 ≤ 2.5 倍正常上限,血胆红素 ≤ 1.5 倍正常上限,左室射血分数 $\geq 50\%$ 。

1.3 排除标准 ① 晚期恶病质或有远处转移的患者,手术前已经接受过辅助治疗,包括化疗、放疗、内分泌治疗或靶向治疗;② 伴有明显的焦虑、抑郁、妄想、躁狂及其他精神症状者;③ 其他可以导致认知功能障碍的躯体和精神疾患;④ 有酒精/药物依赖史;⑤ 服用相关改善认知功能的药物;⑥ 无足够的基线骨髓及脏器功能储备或合并严重心、肝、肾、脑及造血系统疾病。

1.4 评估方法 乳腺癌患者在完成标准剂量辅助化疗6个周期后(1~2周内)进行简易精神状态量表(mini mental state examination, MMSE)及中文听觉词语学习测验(auditory verbal learning test, AVLT)测查。所有测查在安静无干扰的环境下进行,调查员均经过集中培训,统一调查方法。本研究对总体认知功能评分采用MMSE量表进行评估,主要包括以下7个方面:时间、地点、即刻记忆、延迟记忆、注意力及计算力、语言、视空间能力。共30题,

2014-09-30 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81372487,81141103)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院肿瘤中心,合肥 230601

作者简介:王尚虎,男,硕士研究生;

陈振东,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-

mail: chenzhendong@esco.org.cn

每项正确回答得1分,不知道或回答错误得0分,分数越高表示认知功能越好。AVLT量表评估:检查者读出12个双字组成的名词性词语,受试者听完后立即回忆,连续并回忆3次称即刻记忆;予非言语词汇测验间隔约5 min后,回忆刚才的12个词语称延迟记忆。每项正确回答得1分,不知道或回答错误得0分。

1.5 统计学处理 采用SPSS 16.0软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。统计分析使用 t 检验,计数资料统计分析使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 乳腺癌组与对照组年龄、教育水平及MMSE成绩比较 两组在年龄、教育水平上差异无统计学意义,MMSE成绩差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 乳腺癌组与对照组年龄、教育水平及MMSE成绩比较($n = 60, \bar{x} \pm s$)

项目	乳腺癌组	对照组	t 值	P 值
年龄(岁)	50.20 ± 8.33	48.92 ± 8.18	0.851	0.396
教育水平(年)	6.17 ± 3.81	6.17 ± 3.43	0.000	1.000
MMSE(分)	26.12 ± 1.39	28.92 ± 0.96	-12.824	0.000

2.2 A组、B组临床特征及MMSE、即刻记忆和延迟记忆成绩比较 A、B两组在人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)状态、病理类型、化疗方案、年龄和教育水平上的差异均无统计学意义;两组在MMSE、即刻记忆和延迟记忆成绩上的差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

3 讨论

目前关于乳腺癌CICI的研究越来越多,提示CICI涉及到记忆、注意、执行功能和处理速度等多个方面^[3],而乳腺癌CICI是否与激素受体表达有关目前尚不清楚。本研究显示化疗后的乳腺癌患者存在不同程度的认知功能障碍,与研究^[4]结果一致,且不同激素受体的表达可能与乳腺癌CICI的异质性有关。

乳腺癌CICI的确切机制目前尚不清楚,但近年来,有研究^[5]报道化疗药物多柔比星、环磷酰胺、紫杉醇及氟尿嘧啶等具有明确的认知功能损伤,此类药可直接引起中枢神经系统血管损伤和血液灌注改变、外周血淋巴细胞氧化损伤和氧化应激、氧化应激

表2 A、B组临床特征及MMSE、即刻记忆和延迟记忆成绩比较($n = 30, \bar{x} \pm s$)

项目	A组	B组	χ^2/t 值	P 值
HER-2状态(n)			0.635	0.426
HER-2阳性	20	17		
HER-2阴性	10	13		
病理类型(n)			3.266	0.325
浸润性导管癌	29	25		
浸润性小叶癌	1	2		
浸润性梭形癌	0	1		
导管内原位癌	0	2		
化疗方案(n)			1.164	1.000
CAF×6周期	17	18		
TEC×6周期	4	4		
TA×6周期	5	5		
(AC→T)×6周期	3	3		
GP×6周期	1	0		
年龄(岁)	48.47 ± 9.16	51.93 ± 7.13	-1.635	0.107
教育水平(年)	5.97 ± 3.76	6.37 ± 3.91	-0.404	0.688
MMSE(分)	25.57 ± 1.22	26.67 ± 1.35	-3.311	0.002
即刻记忆(分)	2.72 ± 0.95	3.78 ± 1.30	-3.616	0.001
延迟记忆(分)	0.87 ± 0.77	1.37 ± 0.93	-2.264	0.027

CAF = 环磷酰胺,阿霉素,5-氟尿嘧啶;TEC = 紫杉醇,表阿霉素,环磷酰胺;TA = 紫杉醇,阿霉素;AC→T = 阿霉素,环磷酰胺→紫杉醇;GP = 吉西他滨,顺铂

释放的自由基促使中枢神经系统血管损伤,使化疗药物更易透过血脑屏障。因此CICI的一个可能机制是化疗药物通过血脑屏障导致特定区域脑结构及功能的改变。海马和前额叶与人类高级认知功能关系密切,其中海马是负责学习、记忆以及空间定位能力;前额叶负责记忆、注意、情绪等高级认知功能。近年来脑功能成像的研究为探索CICI的发生机制提供了有益的证据,如Ferguson et al^[6]对一对单卵双胞胎(其中一位是接受化疗的乳腺癌患者,另一位是没有任何肿瘤疾病的健康者)研究,接受化疗的双胞胎双额叶的功能活性表现出显著的差异。通过功能磁共振成像研究^[7],表明化疗后乳腺癌患者其前额叶、扣带回、海马旁回和楔前叶区的脑白质和灰质的体积均较化疗前有所减小。化疗后患者前额叶白质区及脑白质的整体性上存在改变^[8]。乳腺癌CICI的发生与特定区域脑结构和功能的改变有关,上述功能影像学的研究为乳腺癌CICI的特定区域脑结构及功能的改变提供直接证据。

本研究显示激素受体的表达与乳腺癌CICI异质性有关,可能是激素受体在认知功能过程中发挥着重要保护作用。雌激素和孕激素在脑内除具有神经营养和保护作用外,而且还能增强和维持言语、记忆能力^[9-10],临床实践中雌激素和孕激素可用于治

疗记忆力减退和注意力下降等症状。Silverman et al^[11]发现应用雌激素或雌孕激素联合治疗的患者额颞叶代谢水平显著改变。Orr et al^[12]通过给小鼠海马注射黄体酮后,发现小鼠认知能力有所改善。激素的治疗可通过改变相应的脑结构和功能使特定的脑功能区代谢发生变化,进而改善认知功能。中枢神经系统是雌激素和孕激素的主要靶器官之一,在前额叶和海马相关记忆区域存在大量 ER 和 PR。雌激素和孕激素影响认知功能是通过与脑内相应的受体结合,迅速激活信号级联,调节突触可塑性过程,这一过程在认知过程中起关键作用。然而也有动物实验证据直接支持激素受体与认知功能的密切关系,如 Foster et al^[13]通过对剔除 ER 表达基因的动物实验研究发现其记忆力下降, Liu et al^[14]通过动物实验证明 PR 具有神经保护作用。综上所述, ER 和 PR 在认知功能过程中发挥着重要保护作用,不同激素受体表达的乳腺癌患者 CICI 可能存在着一定差异。

本研究分别对 ER、PR 双阴性和 ER、PR 双阳性乳腺癌患者的神经心理学测试表明, ER、PR 双阴性化疗后乳腺癌患者的总体认知功能及记忆方面损害较 ER、PR 双阳性患者显著,提示不同激素受体的表达可能与乳腺癌 CICI 的异质性有关。本研究首次报道不同激素受体表达的乳腺癌患者 CICI 可能存在着一定差异,这一结论为进一步探索乳腺癌 CICI 的发生机制及其早期干预提供了一定的理论依据。研究的不足在于:① 样本量较小;② 在实验过程中未能全面考虑到影响结果的混杂因素,有待进一步研究 ER、PR 在乳腺癌 CICI 中的发生机制。

参考文献

[1] Argyriou A A, Assimakopoulos K, Iconomou G, et al. Either called “Chemobrain” or “Chemofog,” the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2011, 41(1): 126-39.
 [2] Barton M K. Cognitive deficits are usually mild in patients with breast cancer after chemotherapy [J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 3-4.

[3] Collins B, Mackenzie J, Stewart A, et al. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment [J]. *Psychooncology*, 2009, 18(2): 134-43.
 [4] Wefel J S, Saleeba A K, Buzdar A U, et al. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer [J]. *Cancer* 2010, 116(14): 3348-56.
 [5] Jansen C E, Cooper B A, Dodd M J, et al. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients [J]. *Support Care Cancer*, 2011, 19(10): 1647-56.
 [6] Ferguson R J, McDonald B C, Saykin A J, et al. Brain structure and function differences in monozygotic twins: possible effects of breast cancer chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(25): 3866-70.
 [7] de Ruiter M B, Reneman L, Boogerd W, et al. Cerebral hyporesponsiveness and cognitive impairment 10 years after chemotherapy for breast cancer [J]. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32(8): 1206-19.
 [8] Deprez S, Amant F, Yigit R, et al. Chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning in breast cancer patients [J]. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32(3): 480-93.
 [9] Sherwin B B, Henry J F. Brain aging modulates the neuroprotective effects of estrogen on selective aspects of cognition in women: a critical review [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2008, 29(1): 88-113.
 [10] Baudry M, Bi X, Aguirre C. Progesterone-estrogen interactions in synaptic plasticity and neuroprotection [J]. *Neuroscience*, 2013, 239: 280-94.
 [11] Silverman D H, Geist C L, Kenna H A, et al. Differences in regional brain metabolism associated with specific formulations of hormone therapy in postmenopausal women at risk for AD [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36(4): 502-13.
 [12] Orr P T, Lewis M C, Frick K M. Dorsal hippocampal progesterone infusions enhance object recognition in young female mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009, 93(2): 177-82.
 [13] Foster T C, Rani A, Kumar A, et al. Viral vector-mediated delivery of estrogen receptor- α to the hippocampus improves spatial learning in estrogen receptor- α knockout mice [J]. *Mol Ther*, 2008, 16(9): 1587-93.
 [14] Liu A, Margail I, Zhang S, et al. Progesterone receptors: a key for neuroprotection in experimental stroke [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(8): 3747-57.

Correlative study of the expression of ER , PR and breast cancer patients chemotherapy-induced cognitive impairment

Wang Shanghu , Cheng Huaidong , Li Fanfan , et al

(Dept of Oncology , The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230601)

Abstract Objective To investigate the correlation between estrogen receptor (ER) , progesterone receptor (PR)

基于动态脚本语言的食管癌 IMRT 计划设计

刘 磊, 吴爱东, 闫 冰, 张红雁

摘要 目的 利用 Solaris 10 操作系统中自带的 Perl 程序创建具有自适应性质的动态脚本, 实现调强放射治疗 (IMRT) 计划设计的自动执行, 并研究其在计划设计中的应用前景。方法 选取 6 例食管癌患者, 利用 Perl 程序创建动态脚本, 通过脚本回放, 实现 IMRT 放疗计划的设计, 并利用体积剂量、计划完成时间等参数与人工设计的计划进行对比。结果 在不明显改变计划质量的前提下, 脚本计划时间 (12.70 ± 1.47) min 相比人工计划时间 (27.72 ± 2.29) min 平均缩短 15 min, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 利用 Perl 程序创建动态脚本能够自适应靶区与剂量, 通过脚本回放可快速完成 IMRT 计划的设计。

关键词 Perl; IMRT; 脚本; 食管癌

中图分类号 R 811.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)02-0209-05

调强放射治疗 (intensity modulated radiation therapy, IMRT) 是一种先进的放疗方法, 能够在提高靶区剂量的同时保护正常组织。设计 IMRT 计划是目前物理师的主要工作之一, 并极大的占用了物理

师的工作时间。为了避免重复劳动、提高工作效率, 国内外很多学者利用 Pinnacle 治疗计划系统内具有脚本功能开发出各种脚本, 通过脚本的回放, 自动完成各项计划参数的设置。但是, 目前的脚本在设计过程中只能针对固定的靶区名称及常规的剂量进行, 如果计划中靶区名称或处方剂量改变, 则固定 IMRT 计划模板就不再适用。该研究基于 Pinnacle 计划系统的 IMRT 逆向优化模块, 结合 Perl 程序与 Pinnacle 脚本程序, 以食管癌为例, 编程实现基于动态模板的 IMRT 计划设计。自编程序能够根据靶区名称及靶区剂量自动生成出适应当前计划的动态模板, 通过模板回放可快速完成计划的设计。

1 材料与方法

1.1 材料 本研究使用 Pinnacle 9.6 计划系统以及 Solaris10 中自带的 Perl 程序。Pinnacle 9.6 计划系统可以实现脚本的记录与回放功能, 即可记录在计划设计过程中执行的一系列序贯操作, 在以后相同病种的计划设计时, 只需要回放已记录的脚本就可以执行相同步骤的操作^[1]。

1.2 病例资料 选取 2014 年 1~3 月安徽省立医院放疗科中上段食管癌住院患者 6 例, 病理检查证实为鳞癌, 无放疗禁忌证, 年龄 47~81 岁, 中位年龄 64 岁。所有患者仰卧位, 采用放疗体架加真空袋固

2014-09-30 接收

基金项目: 安徽省高校省级自然科学基金项目 (编号: KJ2010B380)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院放疗科, 合肥 230001

作者简介: 刘 磊, 男, 硕士研究生;

吴爱东, 男, 副教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: aid-ongwu@21cn.com

and chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI) of patients with breast cancer. **Methods** Take 60 breast cancer patients who had received adjuvant chemotherapy after operation as breast cancer group, in which group A included 30 patients with ER and PR double negative, group B included 30 patients with ER and PR double positive. In addition, we also selected 60 cases of healthy women volunteers with age and education level matched as control group. All participants were administered with mini mental state examination (MMSE) and auditory verbal learning test (AVLT) tasks. **Results** Differences of MMSE score between breast cancer group and control group were statistically significant ($t = -12.824, P < 0.05$); differences between group A and group B in MMSE score, immediate memory and delay memory score were statistically significant ($t = -3.311, -3.616, -2.264, P < 0.05$). **Conclusion** Patients with breast cancer after chemotherapy exist in different extent of cognitive impairment, and the general cognitive function and memory damage of patients with ER and PR double negative are obvious while comparing to patients with ER and PR double positive ($P < 0.05$), implying that different ER and PR expression may be related to the heterogeneity of CICI in breast cancer.

Key words estrogen receptor; progesterone receptor; breast cancer; chemotherapy-induced cognitive impairment; memory