

• 诊治分析 •

乳腺癌患者 Cyclin D1 表达与内分泌治疗
疗效、预后的关系及构建预后预测模型

杨路路, 徐月红, 王江, 李洪波, 楼立新

【关键词】 乳腺癌; 细胞周期蛋白 D1; 内分泌治疗; 疗效; 预后

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.08.023

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)08-1066-05

乳腺癌为女性最常见的恶性肿瘤, 随着近年来人口老龄化进程的加速, 以及生活方式的转变, 乳腺癌的发病率不断升高, 对患者的健康造成严重威胁^[1]。恶性肿瘤的主要特征之一是细胞增殖周期调节失控。细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 为细胞周期调节因子, 可以缩短细胞周期中的 G1 期, 使得细胞进入 S 期的时间变短, 使细胞的生长速度变快, 促进肿瘤的生长发育^[2-3]。内分泌治疗是临床治疗乳腺癌的常用方法, 该方法通过抑制体内雌激素的生成或阻断雌激素与受体结合而抑制肿瘤细胞的生长繁殖, 最终达到抗肿瘤的目的^[4]。本研究旨在探究乳腺癌患者 Cyclin D1 基因状态与内分泌治疗疗效及预后的关系, 并构建预后预测模型, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2014 年 4 月至 2017 年 4 月于金华市人民医院接受内分泌治疗的 80 例乳腺癌患者, 年龄 31 ~ 80 岁, 平均 (51.5±7.2) 岁。根据 Cyclin D1 表达情况将患者分为 Cyclin D1 阳性组 (43 例) 和 Cyclin D1 阴性组 (37 例)。纳入标准: (1) 经病理学诊断为乳腺癌^[5]; (2) 首次确诊, 此前未接受过抗肿瘤药物或放化疗治疗; (3) 女性患者; (4) 有完整的临床病历资料。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤; (2) 合并严重的心脏、肝脏、肾脏等重要器官功能障碍; (3) 合并血液系统或免疫系统疾病; (4) 妊娠或哺乳期妇女; (5) 合并精神障碍难以配合治疗者。本研究获得金华市人民医院医学伦理委员会批准, 豁免

签署知情同意书。

1.2 内分泌治疗方法 80 例乳腺癌患者均接受内分泌治疗, 其中 27 例绝经患者采用芳香化酶抑制剂 (AI) 治疗, 具体用药方案为: 口服来曲唑 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H19991001, 规格 2.5 mg) 2.5 mg/次, 1 次/d; 其余 53 例未绝经患者在 AI 治疗的基础上联用卵巢功能抑制剂 (OFS) 治疗, 具体用药方案为: 腹前壁皮下注射醋酸戈舍瑞林缓释植入剂 (AstraZeneca UK Limited, 商品名: 诺雷德, 国药准字 HJ20160260, 规格 3.6 mg) 3.6 mg/次, 每 28 天 1 次。所有患者均于治疗 3 个月后评估疗效。

1.3 检查方法 采用免疫组化和组织微阵列技术检测乳腺癌组织中孕激素受体 (PR)、Cyclin D1、雌激素受体 (ER)、人类表皮生长因子受体 2 (HER-2) 的表达情况。抗体均购自北京中杉金桥生物技术有限公司, 空白对照为 PBS 缓冲液, 阳性对照为已知阳性切片。

染色结果判定: (1) PR、ER 判断标准^[6]: < 5%、5% ~ 25%、26% ~ 50%、> 50% 分别为阴性、阳性、弱阳性和强阳性。(2) HER-2 基因检测判定标准^[6]: 细胞膜未着色或着色肿瘤细胞占比 < 10% 为阴性; 着色肿瘤细胞占比 ≥ 10% 的样本中, 着色较淡、着色呈弱至中等强度着色及呈高强度着色分别判定为阳性、弱阳性和强阳性。(3) Cyclin D1 判定标准^[7]: 通过染色强度 (I) 与阳性细胞百分数 (P) 的乘积进行判断 ($Q=P \times I$), $Q=0$ 为阴性。

根据 ER、PR 和 HER-2 免疫组织化学染色结果将患者分为 Luminal 型 (ER、PR 阳性, HER-2 阴性) 乳腺癌和 HER-2 过表达型 (ER、PR 和 HER-2 均为阳性) 乳腺癌。

1.4 疗效判定标准 (1) 病灶消失且持续时间在 4 周以上为完全缓解 (CR); (2) 病灶最大径之和减

作者单位: 321000 浙江省金华, 金华市人民医院

通信作者: 楼立新, Email: xing375901@163.com

小 $\geq 30\%$ 且维持 ≥ 4 周为部分缓解(PR);(3)出现新病灶或病灶最大径之和增加 $\geq 20\%$ 为疾病进展(PD);(4)介于PR和PD之间为疾病稳定(SD)。临床获益率(CBR)=CR+PR+SD;客观有效率(ORR)=CR+PR。开始治疗到因任何原因死亡的时间为总生存期(OS);开始治疗到疾病复发或因任何原因死亡的时间为无病生存期(PFS)。

1.5 观察指标 记录患者的年龄、病理诊断、病理分级、肿瘤大小、绝经情况、淋巴结转移情况、临床分期、生存时间、乳头皮肤受侵、分型、内分泌治疗、Cyclin D1 表达、疗效及预后情况。

1.6 随访 以电话或门诊的方式对 80 例患者进行随访,共随访 5 年,截止至 2022 年 4 月 30 日,记录患者的 PFS 和 OS。

1.7 统计方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析,计数资料采用 χ^2 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用非参数检验;采用 Kaplan-Meier 法及 log-rank 检验分析不同 Cyclin D1 表达状态患者的 5 年 PFS 和 OS;单因素及多因素 Logistic 回归分析影响患者 5 年 PFS、OS 的因素,构建列线图预测模型;通过受试者工作特征(ROC)曲线评价模型的区分度,校准曲线评价模型的准确性,模型的有效性采用临床决策曲线评价。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 阴性组与阳性组淋巴结转移和生存时间 < 5 年差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 Cyclin D1 表达与乳腺癌患者内分泌治疗疗效及预后的关系 阳性组 ORR、CBR 均高于阴性组(均 $P < 0.05$),两组 PFS、OS 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2 及图 1。

2.3 Cyclin D1 表达与不同治疗方案患者预后的关系 OFS+AI 治疗、AI 治疗患者的 5 年 PFS 率分别

表 1 两组临床资料比较			例(%)	
项目	阳性组(n=43)	阴性组(n=37)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)			0.59	> 0.05
< 50	28(65.12)	21(56.76)		
≥ 50	15(34.88)	16(43.24)		
绝经情况			1.39	> 0.05
未绝经	26(60.47)	27(72.97)		
已绝经	17(39.53)	10(27.03)		
肿瘤大小(cm)			0.48	> 0.05
≤ 2	12(27.91)	10(27.03)		
2 ~ 5	27(62.79)	25(67.57)		
> 5	4(9.30)	2(5.41)		
病理诊断			3.62	> 0.05
浸润性导管癌	43(100.00)	34(91.89)		
非浸润性导管癌	0	3(8.11)		
病理分级			1.83	> 0.05
1 级	0	1(2.70)		
2 级	30(69.77)	22(59.46)		
3 级	13(30.23)	14(37.84)		
淋巴结转移情况			9.44	< 0.05
无	9(20.93)	20(54.05)		
有	34(79.07)	17(45.95)		
临床分期			4.60	> 0.05
I 期	4(9.30)	5(13.51)		
II 期	16(37.21)	21(56.76)		
III 期	23(53.49)	11(29.73)		
生存时间(年)			9.60	< 0.05
< 5	30(69.77)	13(35.14)		
≥ 5	13(30.23)	24(64.86)		
乳头皮肤受侵			0.41	> 0.05
有	2(4.65)	3(8.11)		
无	41(95.35)	34(91.89)		
分型			2.47	> 0.05
Luminal 型	26(60.47)	21(56.76)		
HER-2 过表达型	16(37.21)	12(32.43)		
其他	1(2.33)	4(10.81)		
内分泌治疗			1.39	> 0.05
OFS+AI	26(60.47)	27(72.97)		
AI	17(39.53)	10(27.03)		

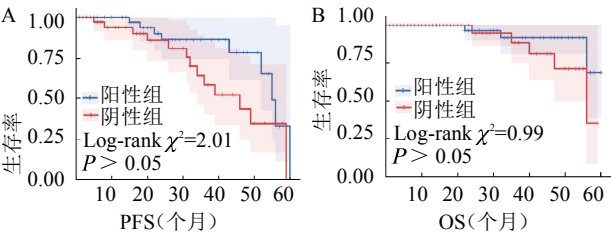
注:OFS+AI 为卵巢功能抑制剂+芳香化酶抑制剂

表 2 两组疗效及预后比较

指标	阴性组(n=43)	阳性组(n=37)	$\chi^2(Z)$ 值	P 值
疗效[例(%)]	完全缓解	2(5.41)	—	—
	部分缓解	5(13.51)	—	—
	疾病稳定	30(81.08)	—	—
	疾病进展	0	—	—
	客观有效率	7(18.92)	4.06	< 0.05
	临床获益率	37(100.00)	4.59	< 0.05
预后(个月)	无病生存期	55.32(23.49, 110.19)	(0.90)	> 0.05
	总生存期	58.83(24.66, 120.39)	(0.44)	> 0.05

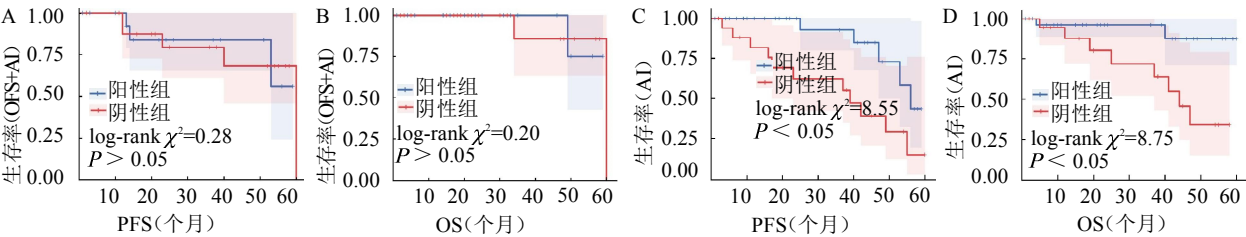
为 79.25% (42/53) 和 62.96% (17/27), OS 率分别为 84.91% (45/53) 和 81.48% (22/27), 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); OFS+AI 治疗的患者中, 阳性组、阴性组 5 年 PFS 率分别为 76.92% (20/26) 和 81.48% (22/27), OS 率分别为 84.62% (22/26) 和 85.19% (23/27), 两组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); AI 治疗的患者中, 阳性组、阴性组 5 年 PFS 分别为 82.35% (14/17) 和 30.00% (3/10), OS 分别为 94.12% (16/17) 和 60.00% (6/10), 阳性组均高于阴性组 (均 $P < 0.05$), 见图 2。

2.4 患者 PFS、OS 的单因素 Logistic 回归分析 结



注: A 为 Cyclin D1 表达与乳腺癌患者无病生存期(PFS)的关系, B 为 Cyclin D1 表达与乳腺癌患者总生存期(OS)的关系

图 1 Cyclin D1 表达与乳腺癌患者内分泌治疗预后的关系



注: A 为 OFS+AI 治疗与患者无病生存期(PFS)的关系, B 为 OFS+AI 治疗与患者总生存期(OS)的关系, C 为 AI 治疗与患者 PFS 的关系, D 为 AI 治疗与患者 OS 的关系

图 2 Cyclin D1 表达与不同治疗方案患者预后的关系

表 3 影响乳腺癌患者无病生存期(PFS)及总生存期(OS)的单因素 Logistic 回归分析

因素	PFS			OS		
	β 值	OR 值(95%CI)	P 值	β 值	OR 值(95%CI)	P 值
病理分级	0.585	1.795(1.269 ~ 2.147)	< 0.05	0.681	1.974(1.366 ~ 2.174)	< 0.05
临床分期	0.764	2.147(1.469 ~ 2.364)	< 0.05	1.217	3.378(2.473 ~ 3.694)	< 0.05
Cyclin D1 表达	0.849	2.339(1.169 ~ 2.547)	< 0.05	0.454	1.574(1.133 ~ 1.749)	< 0.05
淋巴结转移	0.931	2.536(1.967 ~ 2.967)	< 0.05	1.105	3.018(2.197 ~ 3.193)	< 0.05
肿瘤大小	1.088	2.967(2.227 ~ 3.169)	< 0.05	1.334	3.796(2.446 ~ 3.839)	< 0.05
绝经情况	1.173	3.232(1.794 ~ 3.433)	< 0.05	1.029	2.799(2.144 ~ 3.169)	< 0.05

表 4 影响乳腺癌患者无病生存期(PFS)及总生存期(OS)的多因素 Logistic 回归分析

因素	PFS			OS		
	β 值	OR 值(95%CI)	P 值	β 值	OR 值(95%CI)	P 值
临床分期	0.861	2.365(1.795 ~ 2.574)	< 0.05	0.661	1.936(1.147 ~ 2.133)	< 0.05
病理分级	1.091	2.974(2.133 ~ 3.178)	< 0.05	0.848	2.336(1.436 ~ 2.749)	< 0.05
Cyclin D1 表达	0.945	2.574(2.147 ~ 2.739)	< 0.05	0.992	2.697(2.297 ~ 2.894)	< 0.05
淋巴结转移	1.334	3.796(2.236 ~ 3.832)	< 0.05	1.145	3.144(2.233 ~ 3.269)	< 0.05
肿瘤大小	0.401	1.492(1.274 ~ 1.663)	< 0.05	0.491	1.633(1.247 ~ 1.987)	< 0.05
绝经情况	0.314	1.369(0.674 ~ 1.591)	> 0.05	0.453	1.573(0.913 ~ 1.842)	> 0.05

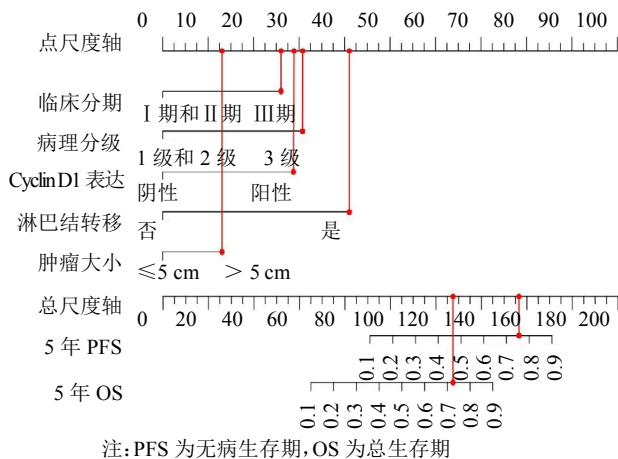


图3 列线图模型

实用性良好。

3 讨论

随着人们生活方式的转变,乳腺癌的发病率及死亡率呈现逐年攀升趋势。据最新统计数据显示^[8],2020年全球范围内新增乳腺癌患者数量高达41.6万例,占女性新发癌症病例的1/5,严重威胁女性生命健康。CCND1为一种定位于染色体11q13的原癌基因,其编码的蛋白质Cyclin D1在细胞增殖调控中占重要地位。Cyclin D1能够激活HER-2下游的Ras-Raf信号通路,促进细胞的有丝分裂^[9]。有研究表明,在宫颈癌、胃癌及乳腺癌等多种肿瘤组织中,Cyclin D1均呈过表达状态,过表达的Cyclin D1能够与细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)结合形成复合物,促使视网膜母细胞瘤抑制蛋白磷酸化^[10-11]。加速细胞周期进程,使G1期细胞进入S期,导致肿瘤细胞异常增殖。内分泌治疗为临床治疗乳腺癌的常用方法,该方法通过降低体内雌激素水平,遏制肿瘤细胞的增殖与扩散,从而达到抗肿瘤的治疗效果^[12]。本研究所使用的来曲唑为非甾体类三氮唑衍生物,能够抑制芳香化酶的活性,阻碍雄激素向雌激素生物转化,减缓乳腺癌的疾病进程^[13]。醋酸戈舍瑞林缓释植入剂为促黄体生成激素释放激素类似物(LHRHa),能够与垂体上的LHRHa受体特异性结合,抑制黄体生成素(LH)及促卵泡激素(FSH)的释放,从而抑制肿瘤细胞的生长^[14]。

本研究结果显示,与阴性组相比,阳性组有淋巴结转移,生存时间<5年的患者明显更多。Cyclin D1具有转录调节功能,能够调节多种转录因子及核

受体的活性,促进细胞增殖。此外,Cyclin D1还可调控细胞分化状态,与恶性肿瘤的发生及发展密切相关。Yang等^[15]的研究结果显示,Cyclin D1的表达与淋巴结转移情况及预后不良之间存在明显相关性,本研究结果与之相符。本研究结果显示,阳性组的ORR、CBR明显高于阴性组;AI治疗的患者中,阳性组5年PFS和OS明显高于阴性组。分析原因为Cyclin D1表达与ER表达呈正相关,因此Cyclin D1表达阳性患者的激素敏感性也更高,内分泌治疗反应性更佳,临床获益更高,与Latifa等^[16]的研究结果相符。有大量研究证实,原发肿瘤大小、淋巴结转移是乳腺癌预后的重要影响因素,随着肿瘤直径的增加,发生远处复发转移的概率也越大,生存期也越短^[17-18]。Escala-Garcia等^[19]的研究显示,临床分期及病理分级是影响乳腺癌患者PFS、OS的危险因素,本研究结果与之相符。本研究构建的列线图模型区分度较高,准确性和有效性均较好。但本研究尚存在不足,研究时间较短,样本量较少,未来需延长研究时间,纳入更多样本进一步研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] WILKINSON L, GATHANI T. Understanding breast cancer as a global health concern[J]. Br J Radiol, 2022, 95(1130):20211033.
- [2] O'CONNOR M J, THAKAR T, NICOLAE C M, et al. PARP14 regulates cyclin D1 expression to promote cell-cycle progression[J]. Oncogene, 2021, 40(30): 4872-4883.
- [3] 黄莹莹,陈誉,费召东,等.细胞周期蛋白D1的研究现状及展望[J].中华转移性肿瘤杂志,2021,4(1):70-75.
- [4] 钱瑶,刘锋.乳腺癌新辅助内分泌治疗的研究进展及展望[J].中国癌症杂志,2022,32(7):643-649.
- [5] JAGSI R, MASON G, OVERMOYER B A, et al. Komen-IBCRF IBC Collaborative in partnership with the Milburn Foundation. Inflammatory breast cancer defined: proposed common diagnostic criteria to guide treatment and research[J]. Breast Cancer Res Treat, 2022, 192(2):235-243.
- [6] YIN L, DUAN J J, BIAN X W, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress[J]. Breast Cancer Res, 2020, 22(1): 61.
- [7] MONTALTO F I, DE AMICIS F. Cyclin D1 in cancer: A molecular connection for cell cycle control, adhesion and invasion in tumor and stroma[J]. Cells, 2020, 9(12):2648.
- [8] 中国研究型医院学会乳腺专业委员会,中国女性乳腺癌预防共识专家组.中国女性乳腺癌预防专家共识[J].中国研究型医院, 2022,9(4):5-13.
- [9] 季娟,盛美红,汤卫霞,等.多参数MRI与细胞周期蛋白D1在乳

- 腺癌腋窝淋巴结转移预测中的应用[J].磁共振成像,2021,12(10):1-5,11.
- [10] 蒋林燕,沈晓雯,邵晓轶. MiR-134-3p 靶向细胞周期蛋白 D 抑制胃癌细胞增殖的作用及机制[J]. 中国免疫学杂志, 2023,39(6): 1279-1284.
- [11] WANG J, SU W, ZHANG T, et al. Aberrant Cyclin D1 splicing in cancer: from molecular mechanism to therapeutic modulation[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(4):244.
- [12] JOHNSTON S R D, TOI M, O'SHAUGHNESSY J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(1):77-90.
- [13] HORTOBAGYI G N, STEMMER S M, BURRIS H A, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 386(10): 942-950.
- [14] JOHANSSON A, DAR H, VAN 'T VEER L J, et al. Twenty-year benefit from adjuvant goserelin and tamoxifen in premenopausal patients with breast cancer in a controlled randomized clinical trial[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(35): 4071-4082.
- [15] YANG Z Y, YIN S P, REN Q, et al. Correction to: BAHD1 serves as a critical regulator of breast cancer cell proliferation and invasion[J]. Breast Cancer, 2022, 29(6): 1140.
- [16] LATIFA M, FATIMA D D, FARIDA M, et al. Intra-tumoral distribution of Ki-67 and Cyclin D1 in ER+ mammary carcinoma: Quantitative evaluation[J]. Afr Health Sci, 2021, 21(1): 41-46.
- [17] KUBAT M, KARABULUT Z. Comparison of tumor volume dependent mean diameter with the longest diameter and tumor volume in assessing axillary lymph nodes in breast cancer[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2020, 30(6): 595-600.
- [18] HIYOSHI Y, DAITOKU N, MUKAI T, et al. Risk factors for lymph node metastasis of rectal neuroendocrine tumor and its prognostic impact: A single-center retrospective analysis of 195 cases with radical resection[J]. Ann Surg Oncol, 2023, 30(7): 3944-3953.
- [19] ESCALA-GARCIA M, MORRA A, CANISIUS S, et al. Breast cancer risk factors and their effects on survival: A Mendelian randomisation study[J]. BMC Med, 2020, 18(1): 327.

收稿日期:2024-03-25

(本文编辑:陈志翔)

第三脑室宽度联合半卵圆中心 ADC 值预测缺血性脑卒中继发血管性痴呆的价值

严宜飞,朱美茹,李金秋

【关键词】 脑卒中;缺血性;血管性痴呆;第三脑室宽度;弥散加权成像;半卵圆中心;表观扩散系数

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.08.024

【中图分类号】 R743 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)08-1070-04

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是造成认知功能障碍的第二大病因,仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)。研究发现,25%~30%的缺血性脑卒中患者发病3个月内即可出现血管性认知障碍,部分患者甚至进展至VD^[1]。目前临床对于VD的诊断主要基于病史和神经认知量表;但过程繁琐,易受主观因素的干扰,时间上很难确认缺血性脑卒中与认知功能障碍的先后关系^[2],且绝大多数患者发病和进展较为隐匿。磁共振成像是头颅疾病的主要检查工具,其中弥散加权成像(diffusion weighted im-

age, DWI)是重要的扫描序列,主要反映组织间水分子的弥散情况,表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)是主要的量化参数。颅脑DWI对白质病变和皮质萎缩有较高的敏感性。VD患者白质病变往往早于皮质萎缩^[3-4],因此,推测DWI序列对筛选VD高风险患者具有十分重要的临床意义。基于此,本研究利用常规MRI测量第三脑室宽度, DWI测量半卵圆中心ADC值,分析这两指标在预测缺血性脑卒中继发VD中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取2022年1月至2024年1月浙江中医药大学附属金华中医院首次诊断的缺血性脑卒中患者150例,其中男86例,女64例;平均年龄(66.2±5.4)岁。纳入标准:(1)年龄>40岁;

基金项目:金华市科技计划项目(2023-4-136)

作者单位:321000 浙江省金华,浙江中医药大学附属金华中医院

通信作者:严宜飞, Email: yanyifei524161@163.com