

乳腺癌血清 TFF1 水平及其在新辅助化疗疗效判定中的价值

马 波¹, 谢尚闹¹, 周娟娣¹, 王晓红²

(1. 浙江医院, 浙江 杭州 310013; 2. 湖州市中心医院, 浙江 湖州 313000)

摘要: [目的] 探讨乳腺癌血清三叶因子 1 (TFF1) 的表达及其在新辅助化疗疗效判定中的价值。[方法] 采用 ELISA 方法检测血清 TFF1 在 40 例乳腺癌患者新辅助化疗前后、30 例乳腺良性病患者 (乳腺纤维腺瘤 13 例和乳腺囊性增生症 17 例) 以及 30 例健康体检者外周血中的表达情况, 并分析其与乳腺癌临床病理学特征间的关系; 利用 Medcal 软件绘制血清 TFF1 降低值 (Δ TFF1) 评估化疗疗效的 ROC 曲线。[结果] 血清 TFF1 水平乳腺癌组高于良性病组, 两者均高于健康对照组 ($P < 0.05$)。完成新辅助化疗周期后, 乳腺癌组患者血清 TFF1 水平下降 ($t = 5.335, P < 0.05$); 化疗后 Δ TFF1 判断化疗疗效的曲线下面积为 0.753 (95%CI: 0.628~0.878), Δ TFF1 最佳临界值为 0.31ng/ml。化疗后不同疗效组患者血清 TFF1 水平比较差异有统计学意义 ($F = 7.249, P < 0.05$)。[结论] 血清 TFF1 在乳腺癌发生发展中可能发挥了重要作用, 其在乳腺癌新辅助化疗疗效评估方面有着一定的意义。

关键词: 乳腺癌; 三叶因子 1; 新辅助化疗; 评估

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)11-1080-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.11.B009

Serum TFF1 in Evaluating Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Patients with Breast Cancer

MA Bo¹, XIE Shang-nao¹, ZHOU Juan-di¹, WANG Xiao-hong²

(1. Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, China; 2. Huzhou Center Hospital, Huzhou 313000, China)

Abstract: [Objective] To assess the application of serum trefoil factor 1 (TFF1) in evaluating the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for patients with breast cancer. [Methods] Serum TFF1 levels were measured by ELISA in 40 patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy, and also measured in 30 patients with benign breast disease (13 cases of breast fibroadenoma and 17 cases of breast cystic hyperplasia) and 30 healthy controls. The ROC curve was applied to examine the role of serum TFF1 changes before and after chemotherapy (Δ TFF1) for evaluating the efficacy of chemotherapy. [Results] The levels of serum TFF1 in benign disease group and breast cancer group was higher than that in healthy control group, and the level of serum TFF1 in breast cancer group was higher than that in benign disease group ($P < 0.05$). Serum TFF1 level in breast cancer patients after chemotherapy was significantly lower than that before chemotherapy ($t = 5.335, P < 0.05$). The area under the ROC curve of Δ TFF1 was 0.753 (95%CI: 0.628~0.878). The optimal cutoff value of Δ TFF1 was 0.31ng/ml, there was significant difference in efficacy of chemotherapy between breast cancer patients with high and low Δ TFF1 ($F = 7.249, P < 0.05$). [Conclusion] Serum TFF1 level may be used in evaluating the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for patients with breast cancer.

Subject words: breast cancer; trefoil factor 1; neoadjuvant chemotherapy; evaluation

乳腺癌新辅助化疗是乳腺癌综合治疗的重要手段之一, 但是如何有效地评估新辅助化疗的疗效, 依然是当前临床研究的热点。三叶因子 1 (trefoil factor

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2018255510); 浙江省自然科学基金一般研究项目 (LY18H040010)

通讯作者: 谢尚闹, 主任医师, 学士; 浙江医院乳腺外科, 浙江省杭州市西湖区灵隐路 12 号 (310013); E-mail: 826200538@qq.com

收稿日期: 2017-12-26; **修回日期:** 2018-02-19

1, TFF1) 是三叶因子家族成员之一, 主要由胃肠道黏液细胞分泌的小分子多肽^[1,2]。研究发现 TFF1 能够高表达于乳腺癌、胰腺癌、肺癌等肿瘤的组织中, 在调控肿瘤细胞的增殖和凋亡方面发挥着重要作用, 且参与了肿瘤细胞的转移和肿瘤血管形成, 是一种重要的癌基因^[3,4]。TFF1 是否可能成为一种生物标

志物用于评估乳腺癌的化疗疗效逐渐成为研究热点。本研究探讨了乳腺癌患者血清 TFF1 的表达及其对新辅助化疗疗效判定的价值,旨在为临床提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

连续收集 2014 年 6 月至 2017 年 6 月期间于浙江医院与湖州市中心医院首次治疗的乳腺癌患者 40 例,平均年龄(51.34 ± 11.78)岁,所有患者均完成新辅助化疗。临床分期:Ⅱ期 26 例,Ⅲ期 14 例。全部病例常规行乳腺超声、胸部 CT、腹部及妇科超声、血常规及肝肾功能辅助检查以排除远处转移。排除标准:(1)有远处部位转移;(2)治疗前接受病灶切除或局部放疗的患者;(3)既往或现在存在的恶性肿瘤;(4)其他严重疾病。良性病组 30 例(乳腺纤维腺瘤 13 例和乳腺囊性增生症 17 例),均为女性,平均年龄(49.39 ± 12.15)岁,肝、肺、肾功能正常,无恶性肿瘤疾病史。健康对照组选取同期在本院体检健康女性 30 例,平均年龄(55.69 ± 10.72)岁,均无肾脏、肝脏、心血管及乳腺等疾病。

1.2 研究方法

乳腺癌组分别在治疗前和治疗后静脉采血 4ml,乳腺良性病组和健康对照组于体检当日各采静脉血 4ml,3000r/min 离心 5min,留取上清液,采用 ELISA 法检测各组血清 TFF1 水平。TFF1 试剂盒购于上海超研生物科技有限公司。

1.3 疗效评价

本研究对所有患者采用基于蒽环联合紫杉的新辅助化疗方案,每 2 个周期化疗后及手术前各评估一次疗效,参照实体瘤疗效评价标准 RECIST(1.1 版)进行评估,分为疾病完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展;且在连续 2 个化疗周期后对不同疗效的乳腺癌患者血清 TFF1 水平进行检测。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,两组均数比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。应用 Medcal 软件绘制受试者工作曲线(ROC)对 TFF1 评估化疗疗效的价值进行评价。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 TFF1 水平比较

3 组血清 TFF1 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。良性病组、乳腺癌组血清 TFF1 水平高于健康对照组($P < 0.05$);乳腺癌组血清 TFF1 水平高于良性病组($P < 0.05$)(Table 1)。

Table 1 Comparison of serum TFF1 levels in each group

Groups	N	TFF1 (ng/ml)
Control	30	0.71 ± 0.41
Benign disease	30	0.84 ± 0.47
Breast cancer	40	1.31 ± 0.84
<i>F</i>		5.465
<i>P</i>		0.006

2.2 不同病理学特征乳腺癌患者血清 TFF1 水平

不同肿瘤大小、病理类型、ER、PR、Her-2 状态患者血清 TFF1 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);不同临床分期患者血清 TFF1 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$),Ⅲ期患者血清 TFF1 水平高于Ⅱ期患者($P < 0.05$)(Table 2)。

Table 2 Comparison of serum TFF1 levels with different clinical features in breast cancer

Feature	N	TFF1 (ng/ml)	<i>t</i>	<i>P</i>
Tumor size			0.675	0.583
<2cm	21	1.27 ± 0.64		
≥ 2 cm	19	1.35 ± 0.87		
Clinical staging			3.749	0.013
Ⅱ	26	1.25 ± 0.77		
Ⅲ	14	1.46 ± 0.97		
ER			0.283	0.861
Positive	28	1.27 ± 0.73		
Negative	12	1.34 ± 0.81		
PR			0.391	0.726
Positive	21	1.33 ± 1.01		
Negative	19	1.29 ± 0.98		
Her-2			0.532	0.661
Positive	6	1.36 ± 0.99		
Negative	34	1.27 ± 0.84		
Menstrual conditions				
Menopause	22	1.38 ± 0.81	2.105	0.074
Premenopausal	18	1.26 ± 0.67		

2.3 化疗前后 TFF1 水平比较

乳腺癌组 40 例患者完成新辅助化疗周期后,血清 TFF1 水平显著性低于化疗前($P < 0.05$)(Table 3)。

Table 3 TFF1 levels before and after chemotherapy

Groups	N	TFF1 (ng/ml)
Before chemotherapy	40	1.31±0.84
After chemotherapy	40	1.08±0.43
t		5.335
P		0.002

2.4 TFF1 降低值评估化疗疗效的价值

以病理组织学评价作为疗效评估标准，绘制血清 TFF1 降低值 (Δ TFF1=化疗前 TFF1 值-化疗后 TFF1 值) 评估化疗疗效的 ROC 曲线, Δ TFF1 曲线下面积为 0.753(95%CI:0.628~0.878)。 Δ TFF1 最佳临界值为 0.31ng/ml， 敏感度为 85.3%， 特异性为 68.5%。 影像学检查评估化疗疗效的 ROC 曲线下面积 0.989(95%CI:0.971~1.000)(Table 4, Figure 1)。

2.5 不同疗效乳腺癌组患者血清 TFF1 水平比较

40 例乳腺癌患者完成新辅助化疗周期后, 23 例部分缓解、11 例疾病稳定、7 例疾病进展。化疗后不同疗效乳腺癌组患者血清 TFF1 水平比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)(Table 5)。

3 讨论

三叶因子 1 (trefoil factor 1, TFF1), 属于三叶因子家族, 正常情况下主要表达于胃肠道黏膜, 其在机体多种生理活动中发挥了重要作用, 如中枢神经调节、胃肠道蠕动、创伤愈合以及胃肠黏膜保护等方面^[5,6]。研究发现三叶因子 1 不但能够保护和修复胃肠黏膜, 而且还可以参与一些肿瘤的形成过程^[7,8]。近年来研究表明三叶因子 1 能够在多种肿瘤组织中高表达, 与肿瘤的形成发展密切相关^[9]。此外, TFF1 还能够导致女性雌激素失衡, 是调控 ER 经典途径的重要蛋白之一, 且在乳腺癌的形成发展中起着重要的作用, 可促进乳腺癌细胞增殖。研究报道, 在正常的乳腺组织中 TFF1 呈较低量表达, 而在乳腺癌组织其阳性表达率较高^[10]。以往关于 TFF1 在乳腺癌中的研究大多集中在乳腺癌组织中的表达, 对于其在乳腺癌患者外周血中表达的研究却较少。本研究检测了健康人群、乳腺良性病人群以及乳腺癌患者外周血 TFF1 的表

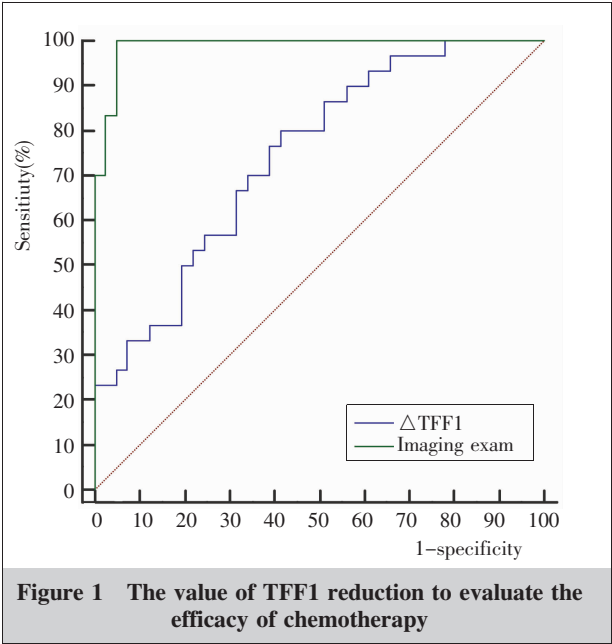


Figure 1 The value of TFF1 reduction to evaluate the efficacy of chemotherapy

Table 4 The value of TFF1 reduction to evaluate the efficacy of chemotherapy

Variable	AUC	P	95%CI	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden index
Δ TFF1	0.753	0.000	0.628~0.878	85.3	68.5	0.54
Imaging exam	0.989	0.000	0.971~1.000	100.0	95.1	0.95

Table 5 Comparison of serum TFF1 levels in breast cancer patients with different effects after chemotherapy

Efficacy	N	TFF1 (ng/ml)	
		Before chemotherapy	After chemotherapy
Partial response	23	1.32±0.76	0.77±0.39
Stable disease	11	1.29±0.67	1.19±0.71
Progress disease	6	1.34±0.91	1.38±0.92
F		1.072	7.249
P		0.533	0.000

达水平, 结果显示, 乳腺癌患者血清 TFF1 水平显著性高于健康对照组以及乳腺良性病组; 而且血清 TFF1 水平与乳腺癌的临床分期密切相关, 分期越晚的患者血清 TFF1 水平越高。提示, TFF1 在乳腺癌的发生发展中可能发挥了重要的作用。

乳腺癌化疗的疗效评估主要采用临床评价和病理组织学评价这两种方法。临床评价主要包括临床触诊和影像学检查, 因临床触诊较易受到主治医师的主观因素影响, 可导致疗效评估出现偏差。影像学检查特异性、敏感度均较高, 且无创快捷, 医生和患者接受率均较高, 不过也存在一些缺点如检查费较昂贵, 耗时较长。病理组织学评价是评估化疗疗效的

金标准,是当前诸多疗效评估方法中准确性最高的手段,由于需在手术完成后才能进行,得到疗效结论的时间比较迟,不能及时知晓化疗药物的敏感性,使得化疗方案调整困难,从而延误肿瘤的治疗。血清肿瘤标志物检测方便快捷且较为经济,能够更实际地运用于乳腺癌化疗的疗效评估。本研究结果显示,化疗后40例乳腺癌患者血清TFF1水平显著性低于化疗前,其下降与化疗相关。以病理组织学评价作为疗效评估标准,绘制 Δ TFF1评估化疗疗效的ROC曲线,曲线下面积为0.753, Δ TFF1最佳临界值为0.31ng/ml,提示当 Δ TFF1值 >0.31 ng/ml时,化疗疗效为有效的可能性比较大。对化疗后不同疗效乳腺癌组患者血清TFF1水平进行比较,结果显示不同疗效患者血清TFF1水平也有显著性差异,表明血清TFF1水平可反映化疗疗效。比较影像学检查和 Δ TFF1的曲线下面积,虽然 Δ TFF1评估化疗疗效在准确率上比不上影像学检查,但却更为方便快捷且费用较低,其有可能成为乳腺癌患者化疗疗效评估的指标。

总之,血清TFF1乳腺癌发生发展中可能发挥了重要作用,其在乳腺癌新辅助化疗疗效评估方面也有着一定的价值。但是本研究也存在一定的局限性,首先样本量较少,不能代表总体乳腺癌患者的情况;其次未分析TFF1与疗效间的相关性,在疗效评估方面存在一定不足,因此有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Tian WL, Wang H. Molecular biology protection mechanism of TFF1 in gastric mucosa and its role in the occurrence and development of gastric cancer [J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2016, 19(9): 695-697. [田文玲, 王宏. TFF1保护胃黏膜的作用机制及其与胃癌关系的研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2016, 19(9): 695-697.]
- [2] Zhang X, Song YF, Zhang XS, et al. Clinical research of serum trefoil factor 3 expression in gastric cancer[J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2016, 21(2): 93-97. [张谢, 宋毓飞, 张学松, 等. 血清三叶因子3在胃癌中表达的临床研究[J]. 胃肠病学, 2016, 21(2): 93-97.]
- [3] Markićević M, Džodić R, Buta M, et al. Trefoil factor 1 in early breast carcinoma: a potential indicator of clinical outcome during the first 3 years of follow-up[J]. International Journal of Medical Sciences, 2014, 11(7): 663-673.
- [4] Vocka M, Langer D, Petryl J, et al. Trefoil factor family (TFF) proteins as potential serum biomarkers in patients with metastatic colorectal cancer [J]. Neoplasma, 2015, 62(3): 470-477.
- [5] Aikeremu YSF, Wang HJ, Paerhati SYM, et al. TFF1 and TFF3 expressions in colorectal cancer and their relationship with clinicopathological characteristics and prognosis [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2014, 41(6): 381-385. [艾克热木·玉苏甫, 王海江, 帕尔哈提·沙依木, 等. TFF1和TFF3在结直肠癌中的表达与临床病理特点及预后的关系[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(6): 381-385.]
- [6] Shang YL. Expression and clinicopathologic significance of TFF1 and TFF3 in hepatocellular carcinoma[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2014. [尚允利. TFF1和TFF3在肝细胞癌中的表达及临床意义[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.]
- [7] Kjellev S. The trefoil factor family - small peptides with multiple functionalities[J]. Cellular & Molecular Life Sciences Cmls, 2009, 66(8): 1350-1369.
- [8] Lebherzeichinger D, Tudor B, Ankersmit HJ, et al. Trefoil factor 1 excretion is increased in early stages of chronic kidney disease[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0138312.
- [9] Pelden S, Insawang T, Thuwajit C, et al. The trefoil factor 1(TFF1) protein involved in doxorubicin-induced apoptosis resistance is upregulated by estrogen in breast cancer cells[J]. Oncology Reports, 2013, 30(3): 1518-1526.
- [10] Ishibashi Y, Ohtsu H, Ikemura M, et al. Serum TFF1 and TFF3 but not TFF2 are higher in women with breast cancer than in women without breast cancer[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 4846.