

血清热休克蛋白 90 α 在诊断乳腺癌和评估新辅助化疗疗效中的价值

The Value of Serum HSP-90 α in Diagnosis for Breast Cancer and Evaluation of Neoadjuvant Chemotherapy // LIU Jing-jing, WANG Jing, SUN Lu

刘晶晶,王 静,孙 璐

(唐山市人民医院,河北 唐山 063000)

摘要: [目的] 评价血清 HSP-90 α 在乳腺癌诊断和新辅助化疗效果监测中的价值。[方法] 纳入河北省唐山市人民医院 2017 年 4 月至 2020 年 3 月行新辅助化疗的乳腺癌 116 例,乳腺良性病灶 105 例,健康体检者 100 人。采用 RECIST1.1 和 Miller-Payne 标准评估新辅助化疗疗效。计算新辅助化疗前后 HSP-90 α 变化率,绘制其评估新辅助化疗效果效能。[结果] 乳腺癌血清 HSP-90 α 最高,其次为乳腺良性病灶,健康对照组最低 ($F=340.61, P<0.001$)。HSP-90 α 诊断乳腺癌临界值为 52.19 ng/mL,灵敏度、特异度分别为 72.62%、75.12%,阳性预测值、阴性预测值分别为 74.23%、72.82%。HSP-90 α 变化率评估 RECIST1.1 标准下新辅助化疗疗效的灵敏度为 63.15%,特异度为 93.07%,阳性预测值为 89.98%,阴性预测值为 71.54%;Miller-Payne 标准下评估新辅助化疗疗效的灵敏度为 60.98%,特异度为 90.86%,阳性预测值为 86.96%,阴性预测值为 69.47%。[结论] 血清 HSP-90 α 可辅助乳腺癌诊断并用于新辅助化疗效果评估。

关键词: 乳腺癌;热休克蛋白 90 α ;新辅助化疗;疗效

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2021)11-0971-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.11.B014

新辅助化疗作为近年来应用不断增多的治疗手段,在多种癌症中的应用取得良好效果。新辅助化疗治疗局部晚期乳腺癌,需通过影像学、病理学等综合评估;临床通常根据实体瘤缓解评估标准(response evaluation in solid tumors, RECIST)评估疗效,病理疗效评估则是根据 Miller-Payne 分级系统了解肿瘤细胞在治疗前后变化;目前缺乏确切的分子指标评估乳腺癌新辅助化疗疗效^[1]。热休克蛋白 90(heat shock protein 90, HSP90)对蛋白质折叠有促进作用,能维持信号蛋白稳定,在酸中毒、缺氧、高温等环境下,组织 HSP90 表达升高以提高细胞适应不利环境的能力,对细胞生存具有重要意义。恶性肿瘤中, HSP90 通过激活基质金属蛋白酶 2 加快肿瘤细胞侵袭。HSP-90 α 作为 HSP90 的一个亚型,近年来研究指出其能辅助乳腺癌诊断,并反映乳腺癌细胞对化疗的敏感度,在应激和病理状态下,被细胞分泌到胞外,血液中 HSP-90 α 水平升高^[2]。本文分析血清

HSP-90 α 在乳腺癌诊断和新辅助化疗疗效评估中的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入河北省唐山市人民医院 2017 年 4 月至 2020 年 3 月行新辅助化疗的乳腺癌 116 例,乳腺良性病灶 105 例,健康体检者 100 人。乳腺癌患者年龄 31~68 岁,平均年龄(48.62 $\pm$ 6.21)岁;病理分期 I 期、II 期、III~IV 期分别为 60 例、41 例、15 例;淋巴结转移 91 例;肿瘤长径为 1.05~5.56 cm,平均长径(2.98 $\pm$ 0.95) cm;浸润性导管癌 112 例,浸润性小叶癌 3 例,黏液腺癌 1 例,均为女性。乳腺癌患者纳入标准:符合新辅助化疗指征,采用新辅助化疗治疗;经空芯针穿刺活检确诊,首次就诊经骨扫描、头颈胸 CT、腹部超声等排除远处转移;经超声心动图、心电图、生化检查、血常规检查等排除化疗禁忌证。乳腺肿瘤组和健康对照组均排除哺乳期和妊娠期,排除恶性肿瘤病史,乳腺良性病灶包括乳腺良性肿瘤 74

基金项目: 河北省 2019 年度医学科学研究课题(20191614)

通信作者: 孙璐,主治医师,本科;唐山市人民医院放化二科,河北省唐山市路南区胜利路 65 号(063000);E-mail: jtzgxxh1@163.com

收稿日期: 2021-03-23; **修回日期:** 2021-05-27

例(导管内乳头状瘤 9 例、纤维腺瘤 65 例),非肿瘤性病变 31 例(纤维囊性病变 24 例,腺病 7 例)。本研究为回顾性研究,获得医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 HSP-90 α 检测

检测对象(乳腺癌新辅助化疗前和新辅助化疗后)抽清晨空腹静脉血,血液自然凝固,以 3 000 r/min 离心处理 10 min,取上清液,-20℃下保存。使用酶联免疫法(ELISA)检测。试剂盒由烟台普罗吉生物科技发展有限公司提供,按说明书操作,根据校准品 HSP-90 α 水平及对应吸光度做标准曲线得到 HSP-90 α 水平。

1.2.2 新辅助化疗

乳腺癌组均采用新辅助化疗治疗,采用紫杉类(多西他赛)和蒽环类表柔比星进行化疗,21 d 为一个周期,治疗 6 个周期。

1.2.3 RECIST1.1 评估新辅助化疗疗效

完全缓解(complete response, CR):靶病灶全部消失,无新发病灶;部分缓解(partial response, PR):靶病灶最大直径之和缩短 30%及以上;稳定(stable disease, SD):靶病灶最大直径和增加不足 20%或缩小不足 30%;进展(progressive disease, PD):靶病灶最大径之和增加 20%及以上。CR 行手术治疗,PR 继续给予 2 个周期新辅助化疗治疗,在第 4 周期新辅助化疗治疗完毕后再间隔 2 周行手术治疗,SD 和 PD 均考虑更换化疗方案或行手术治疗。将 CR 和 PR 视为化疗敏感,PD 和 SD 视为化疗耐受。

1.2.4 Miller-Payne 评估新辅助化疗疗效

应用 Miller-Payne 系统和术后病理标本评估新辅助化疗疗效:1 级:单个癌细胞改变或无改变,总体细胞结构未减少;2 级:肿瘤细胞减少率<30%,总体细胞数偏高;3 级:肿瘤细胞减少 30%~90%;4 级:肿瘤细胞减少 $\geq$ 90%,仅有零星分布的单个肿瘤细胞或小细胞团;5 级:无残留的恶性肿瘤细胞,可存在导管原位癌。1~2 级为化疗耐受,3~5 为化疗敏感。

1.3 统计学处理

HSP-90 α 变化率=化疗前后 HSP90 差的绝对值/化疗前 HSP90 α ×100%。

采用 SPSS 21.0 软件分析数据,符合正态分布的两组计量资料比较用两个独立样本 *t* 检验,非正态分布数据使用 Mann-Whitney *U* 检验;符合正态分

布的多组计量资料用方差分析,不符合则给予 Kruskal-Wallis *H* 秩和检验。计数资料用 χ^2 检验。数据符合二元正态分布用 Spearman 分析血清 HSP-90 α 与疗效相关性,不符合二元正态分布则用 Pearson 分析相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌与乳腺良性病灶、健康对照组 HSP-90 α 水平对比

乳腺癌组 HSP-90 α 为(70.16±10.32) ng/mL,乳腺良性病灶组为(51.62±9.65) ng/mL,健康对照组为(39.21±5.19) ng/mL($F=340.61$, $P=0.001$)。

2.2 HSP-90 α 诊断乳腺癌效能评估

经 ROC 曲线分析后,HSP-90 α 在 52.19 ng/mL 为诊断乳腺癌最佳临界值,AUC=0.771 (95%CI: 0.595~0.716),灵敏度为 72.62%,特异度为 75.12%,阳性预测值为 74.23%,阴性预测值为 72.82%;约登指数为 0.598。

2.3 不同病理因素乳腺癌患者 HSP-90 α 水平对比

HSP-90 α 在乳腺癌不同病理分期、淋巴结转移、肿瘤长径、组织学分级中有统计学差异($P<0.05$) (Table 1)。

2.4 不同疗效患者新辅助化疗前后 HSP-90 α 对比

HSP-90 α 在 PR 和 PD 治疗前后中均有统计学差异($P<0.05$)。Miller-Payne 标准评估疗效:HSP-90 α 在 1 级、3 级、4 级和 5 级治疗前后中均有统计学差异,其中 1 级新辅助化疗后 HSP-90 α 升高,3 级、4 级、5 级在新辅助化疗后 HSP-90 α 降低($P<0.05$) (Table 2)。

2.5 HSP-90 α 变化率评估新辅助化疗疗效效能分析

RECIST1.1 评估疗效时,以 CR、PR 为化疗敏感,绘制 HSP-90 α 变化率评价疗效 ROC 曲线,AUC=0.774(95%CI:0.652~0.882)。Miller-Payne 评估疗效时,以 3~5 级为化疗敏感,绘制 HSP-90 α 变化率评价疗效 ROC 曲线,AUC=0.810 (95%CI:0.660~0.913)(Table 3)。

3 讨论

HSP-90 家族与肿瘤密切相关,HSP-90 可分为

HSP-90 α 和 HSP-90 β 两个亚型,其中 HSP-90 α 主要是维持信号传导蛋白稳定,辅助蛋白折叠作用,维持细胞存活和细胞稳定性,其异常表达与癌症发生及转移相关,肿瘤恶性程度增高,细胞 HSP-90 α 分泌

Table 1 HSP90 α level in breast cancer patients with different pathological factors

Factor	N	HSP-90 α level (ng/mL)	t/F	P
Age (years old)				
≤39	31	68.12±14.30	1.07	0.363
40~	39	72.26±8.11		
50~	29	69.04±9.16		
60~	17	71.52±10.62		
Pathological staging				
I	60	60.16±9.52	29.32	<0.001
II	41	73.26±10.26		
III~IV	15	76.21±9.98		
Lymph node metastasis				
Yes	91	63.26±8.62	6.21	<0.001
No	25	75.62±9.51		
Tumor length(cm)				
<3	80	62.98±9.52	6.51	<0.001
≥3	36	77.18±10.15		
Histological grading				
G ₁	16	60.12±6.67	111.14	<0.001
G ₂	72	71.32±7.99		
G ₃	28	86.95±11.15		
Molecular type				
Basal-like	10	76.62±9.97	1.74	0.162
Her-2 overexpression	17	67.56±12.17		
Luminal A	15	70.32±9.62		
Luminal B	74	72.32±10.52		

Table 2 HSP90 α in patients with different therapeutic effects before and after NAC

Efficacy evaluation criteria	Curative effect	N	HSP-90 α (ng/mL)		t	P
			Before NAC	After NAC		
RECIST1.1	CR	0	—	—		
	PR	68	68.32±10.14	57.62±9.16	6.457	<0.001
	SD	35	70.62±9.35	72.21±8.17	0.758	0.451
	PD	13	76.62±8.15	82.15±9.16	2.668	0.010
Miller-Payne	Level 1	17	79.32±6.18	85.12±7.33	2.494	0.018
	Level 2	38	77.16±7.21	77.29±10.34	0.043	0.966
	Level 3	47	73.12±9.64	66.15±7.67	2.335	0.026
	Level 4	12	68.01±6.32	61.98±6.54	2.734	0.010
	Level 5	2	66.72±8.45	57.03±6.15	3.823	0.001

Table 3 Rate of change HSP90 α analysis on assessment for neoadjuvant chemotherapy effectiveness

Efficacy evaluation criteria	AUC	AUC 95%CI	Susceptibility (%)	Specificity (%)	Positive predictive value(%)	Negative predictive value(%)	Youden index
RECIST1.1	0.774	0.652~0.882	63.15	93.07	89.98	71.54	0.521
Miller-Payne	0.810	0.660~0.913	60.98	90.86	86.96	69.47	0.539

量上升。目前在前列腺癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、原发性肝癌等癌症诊断中应用,并被报道可作为疗效评估的重要指标^[3]。

本研究中乳腺癌血清 HSP-90 α 较乳腺良性病灶和健康对照组高($P<0.05$)。乳腺癌不同病理分期、淋巴结转移、肿瘤长径、组织学分级中 HSP-90 α 水平不同,提示血清 HSP-90 α 能帮助乳腺癌诊断和病情判断。HSP-90 α 诊断乳腺癌临界值为 52.19 ng/mL,敏感度、特异性分别为 72.62%、75.12%。与陈莉萍等^[4]研究者指出的血浆 HSP-90 α 诊断乳腺癌临界值为 51.92 ng/mL,特异性、敏感度为 73.6%和 71.9%接近。考虑 HSP90 通过激活多种蛋白,促使乳腺癌细胞侵袭;HSP-90 α 与 Her-2 细胞外结构相互作用,促使细胞运动以及侵袭所需细胞骨架重排,提高肿瘤转移和侵袭性;HSP-90 α 与 Toll 样受体 4 互相作用,经 Src 蛋白激活上皮生长因子受体促使细胞迁移;HSP-90 α 激活上皮间充质转化促进肿瘤细胞侵袭^[5]。HSP-90 α 可通过多种路径调节肿瘤侵袭和转移,这提示其在乳腺癌诊断和病情判断上具有重要价值。但也有一些研究者指出血清 HSP-90 α 在乳腺癌病理分期、肿瘤大小、淋巴结转移情况上无显著性差异,考虑与乳腺癌患者群体差异有关,今后有待进一步研究。

新辅助化疗在乳腺癌综合治疗中具有重要意义:①能减小原发肿瘤体积,降低肿瘤分期,提高手术切除成功率,将不可手术者转变为可手术者,提高保乳率。既往研究指出,在新辅助化疗治疗 3~4 个周期后,肿瘤缩小 50%以上的患者多达 50%以上;②降低微转移率、术后复发率、转移率。评估新辅助化疗疗效,对于后期化疗方案的制定和调整具有重要指导作用。目前临床早期评估新辅助化疗的方法包括乳房检查、钼靶、超声、MRI、分子生物学、血清肿瘤标志物检测等。此外也寻找更有效的新指标辅助新辅助化疗疗效评估。本研究中,采用紫杉

类和蒽环类药物进行新辅助化疗治疗, 21 d 为一个周期, 治疗 6 个周期, 考虑不同疗效评估体系对结果有影响, 故本文分析了 RECIST1.1 和 Miller-Payne 疗效评价体系下新辅助化疗取得的疗效, 无论是哪种疗效评估体系, 疗效良好和治疗后进展的患者在新辅助化疗前后均存在 HSP-90 α 水平差异, HSP-90 α 变化率评估 RECIST1.1 标准下新辅助化疗疗效的敏感度为 63.15%, 特异性为 93.07%; Miller-Payne 标准下评估新辅助化疗疗效的敏感度为 60.98%, 特异性为 90.86%。正常人体细胞低水平 HSP-90 α 在维持正常细胞生理功能和防御外界环境应激刺激有重要意义, 但当细胞处于增殖状态或发生恶变成为肿瘤细胞时, 细胞稳定性被打破, 遗传物质 DNA 结构及功能受细胞内外多种应激源影响, 此时细胞启动 HSP-90 α 合成与释放机制, 提高细胞应对刺激能力, 肿瘤细胞大量分泌 HSP-90, 导致血清 HSP-90 α 升高, 同时抵抗各种抗肿瘤细胞药物发挥效应, 出现耐药性。因此, 血清水平 HSP-90 α 更高的患者疗效更差。本研究 HSP-90 α 在新辅助化疗疗效评估中具有高特异性, 弥补了现有肿瘤学指标 CA125、CA135 的不足^[5]。此外, RECIST1.1 疗效评价体系是采用影像学手段直接评估肿瘤体积变化评估新辅助化疗疗效, 但对于乳腺癌, 指南推荐采用 MRI 评价; Miller-Payne 是通过观察肿瘤细胞密度评估新辅助化疗疗效, 主要用于术后, 具有滞后性, 不能及时了解新辅助化疗敏感度; 而血清 HSP-90 α 能反映肿瘤负荷量, 可实现连续监测, 在新辅助化疗疗效监测上具有良好价值^[6-7]。

综上所述, 血清 HSP-90 α 在乳腺癌诊断和新辅助化疗疗效评估中具有较高效能, 值得进一步研究和应用。

参考文献:

- [1] 吴金庆, 周亚柏, 王双平, 等. 血清 HSP-90 α 和 YKL-40 评估恶性腹水患者生存状况的价值研究[J]. 重庆医学, 2020, 49(10): 1664-1668.
Wu JQ, Zhou YB, Wang SP, et al. Evaluation value of serum HSP-90 α and YKL-40 in the survival of patients with malignant ascites[J]. Chongqing Medical Journal, 2020, 49(10): 1664-1668.
- [2] 魏军功. 恩度联合 TP 方案化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清 VEGF、Ang-2、HSP-90 α 的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42(3): 301-305.
Wei JG. Effect of endor combined with TP regimen chemotherapy on serum VEGF, Ang-2 and HSP-90 α in patients with advanced NSCLC[J]. Journal of Ningxia Medical University, 2020, 42(3): 301-305.
- [3] 刘思琪, 孙欣, 徐晓慧, 等. 乳腺癌骨转移差异基因的生物信息学分析[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(4): 609-615.
Liu SQ, Sun X, Xu XH, et al. Bioinformatics analysis of differential genes in breast cancer bone metastases [J]. Modern Oncology, 2021, 29(4): 609-615.
- [4] 陈莉萍, 曹婷, 李素芬, 等. HSP-90 α 及 SCC 在宫颈癌早期诊断及预后监测中的价值[J]. 西部医学, 2020, 32(1): 76-80.
Chen LP, Cao T, Li SF, et al. The value of Hsp90 α and SCC in early diagnosis and prognosis monitoring of cervical cancer [J]. Western Medicine, 2020, 32(1): 76-80.
- [5] 周恩正, 郭贵明, 苏旭, 等. 山苍子油对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 增殖和凋亡的影响及其可能机制的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(5): 571-576.
Zhou EZ, Guo GM, Su X, et al. Effect of Litsea cubeba oil on proliferation and apoptosis of breast cancer cell MDA-MB-231 and its possible mechanism[J]. Chinese Journal of Immunology, 2021, 37(5): 571-576.
- [6] 王席, 陶芳, 胡开明. 血浆热休克蛋白 90 α 定量检测在肺癌患者中的应用价值[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(8): 1227-1230.
Wang X, Tao F, Hu KM. Quantitative detection of plasma heat shock protein 90 α in patients with lung cancer[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2020, 25 (8): 1227-1230.
- [7] 邵莉莉. 探析延续性护理对乳腺癌患者化疗健康知识掌握情况及生活质量的影响[J]. 当代医学, 2020, 26(1): 65-67.
Shao LL. Analysis of the influence of continuing nursing on the mastery of health knowledge and quality of life of in patients with breast cancer undergoing chemotherapy[J]. Contemporary Medicine, 2020, 26(1): 65-67.