

肿瘤异常蛋白及血清肿瘤标记物评估乳腺癌新辅助化疗效果的意义

陈锐,王珏,印梓楠,张岭,谢菲,赵佳,查小明*

(南京医科大学第一附属医院乳腺中心,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨肿瘤异常蛋白(tumor abnormal protein,TAP)及血清肿瘤标记物包括胚胎型抗原标记物 CEA、黏蛋白抗原类标记物 CA15-3 和 CA125 在局部晚期乳腺癌新辅助化疗的疗效评价上是否有意义。方法:对接受新辅助化疗(部分患者接受靶向治疗)的 68 例局部晚期乳腺癌患者进行回顾性分析。按照化疗效果将其分为病理完全缓解(pCR)、部分缓解(PR)、病灶稳定(SD)和疾病进展(PD),其中 pCR+PR 定义为反应组,SD+PD 为无反应组。所有患者在化疗前及手术前均进行了 TAP、CEA、CA125 及 CA15-3 的检测,比较其在反应组和无反应组的数值差异及数值变化是否具有统计学意义。结果:对化疗前后反应组和无反应组中各肿瘤标记物数值进行比较,除 TAP 在化疗后有统计学意义外($P<0.05$),其余均无统计学意义($P>0.05$);对化疗前后两组中各标记物升降变化情况进行比较,TAP 及 CA15-3 的变化有统计学意义($P<0.05$),而 CEA 及 CA125 无统计学意义($P>0.05$)。结论:TAP 及 CA15-3 在评估乳腺癌新辅助化疗疗效方面可能存在一定意义。

[关键词] 乳腺癌;新辅助化疗;肿瘤异常蛋白;肿瘤标记物

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)08-1019-04

doi:10.7655/NYDXBNS20170820

Tumor abnormal protein (TAP) and serum tumor markers in assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy of breast cancer

Chen Rui, Wang Jue, Yin Zinan, Zhang Ling, Xie Fei, Zhao Jia, Zha Xiaoming*

(Department of Breast Disease, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** This article aimed to study the value of tumor abnormal protein (TAP) and serum tumor markers (including CEA, CA125 and CA 15-3) in the evolution of efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NCT) in locally advanced breast cancer (LABC). **Methods:** In this retrospective study, 68 LABC patients received NCT were enrolled. They were classified into pathologic complete response (pCR), partial response (PR), stable disease (SD) and progression of disease (PD) according to the therapy efficacy (some patients received targeted therapy at the same time). We set group pCR and PR as reaction group, SD and PD as no reaction group. All patients received tests for TAP, CEA, CA125 and CA15-3 before and after NCT. We compared results of these tests and their changes to find out whether there exists statistical difference between reaction group and no reaction group. **Results:** In accordance with the comparison among test figures before and after NCT, there were statistical significance in TAP after NCT between two groups ($P<0.05$). And comparison among the numerical changes showed that there were statistical significance in TAP and CA15-3 before and after NCT. **Conclusion:** TAP and CA15-3 may play a role in the evolution of NCT efficacy in LABC patients.

[Key words] breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; TAP; tumor markers

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(08): 1019-1022]

乳腺癌是我国常见的恶性肿瘤,其发病率呈逐年上升趋势,而由于乳腺癌综合治疗手段的不断完善,其预后也获得了较大改善。对于局部晚期乳腺癌患者而言,新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy,

NCT)已成为其综合治疗的重要组成部分。NCT又称术前化疗,是指对局部晚期恶性肿瘤患者进行手术治疗前的全身性、系统性细胞毒性药物治疗。乳腺癌新辅助化疗主要用于术前降期,使原来不可手术的变为可手术,原来不可保乳的变为可保乳,从而提高保乳率,提高患者生活质量。同时,NCT还可以控制和消除远处全身微转移灶,了解癌细胞对化疗药物

[基金项目] 江苏省六大人才高峰(2013-WSW-026)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:njzhaxm@njmu.edu.cn

敏感性, 指导术后辅助化疗等^[1-2]。病理完全缓解(pCR)是 NCT 的重要目标, 化疗后达到病理完全缓解的患者无病生存率(DFS)及总生存率(OS)可能会得到一定改善^[3]。而如何评价 NCT 的疗效则是目前临床研究的重要课题。

血清肿瘤标记物如胚胎型抗原标记物 CEA、黏蛋白抗原类标记物 CA15-3 和 CA125 在复发及转移性乳腺癌的监测中具有一定作用, 其中 CA15-3 被认为是乳腺癌最佳的肿瘤标记物, 是乳腺癌诊断和疗效评价特异性较高的指标^[4]。而近期研究表明手术前 CA15-3 及 CEA 异常可能是乳腺癌患者预后差的独立危险因素^[5-7]。肿瘤异常蛋白(tumor abnormal protein, TAP)作为一种新的肿瘤标记物近年来在多种恶性肿瘤检测中得到一定应用, 如肝癌、乳腺癌、结直肠癌及膀胱癌等。TAP 又名异常糖链糖蛋白和钙-组蛋白的复合物, 是各种肿瘤的共性物质, 当肿瘤细胞分泌的 TAP 量达到一定程度时, 即可以在末梢血液中检出。异常糖链糖蛋白检测试剂盒含有凝聚素, 通过辅助和促进多种异常糖链糖蛋白和钙-组蛋白相互凝聚成特异形状的一类晶体凝聚物, 在 TAP 检测图像分析仪或生物显微镜下, 可以观察到特异图像, 而其具体数值可通过凝聚物的面积大小来体现。本研究的目的在于探究肿瘤标记物 CEA、CA15-3、CA125 及 TAP 在局部晚期乳腺癌 NCT 中的水平变化及相应变化是否在评估 NCT 效果上存在一定的意义。

1 对象和方法

1.1 对象

研究回顾性分析了本中心 2015 年 9 月—2016 年 9 月期间经空芯针穿刺确诊为乳腺癌患者(均为女性)的临床资料信息共 68 例, 患者均为局部晚期乳腺癌(乳房肿块较大或不伴腋窝淋巴结转移)并接受了 8 个周期的 NCT(4 个周期表柔比星、环磷酰胺序贯; 4 个周期的紫杉醇, Her-2 基因扩增的患者同时接受曲妥珠单抗治疗), 雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮因子受体(HER-2)的状态以及肿瘤增值指数(Ki67)分别在化疗前的穿刺标本及术后标本中通过免疫组化检测加以确定(Her-2 +++ 为阳性, Her-2 ++ 通过 FISH 检测以明确是否扩增)。所有患者化疗前均进行了胸腹部 CT 检查、骨扫描等排除远处转移可能, 同时在化疗前后均接受乳腺磁共振(MRI)检查以评估化疗的疗效。

pCR 定义为乳腺原发灶和转移的区域淋巴结

均找不到恶性肿瘤的组织学证据, 或仅存原位癌成分。根据实体肿瘤的反应评价标准(RECIST)^[8], 手术后病理测量病灶的最长径与化疗前核磁测得最长径进行比较, 分为无反应组, 即病灶在化疗前后最长径减少 $\leq 30\%$ [包括疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)], 和反应组, 即病灶治疗前后大小减少 $>30\%$ [包括部分缓解(PR)和 pCR]。

1.2 方法

所有患者在化疗前后均采集了空腹末梢静脉血, 其中肿瘤标记物 CEA、CA125、CA15-3 的浓度基于化学发光的方法测定。TAP 的检测流程如下: 首先用采集的 2 mL 静脉血制作血涂片, 然后在血涂片上滴加事先准备好的凝集素并待其自然干燥, 由专门的病理科医生在显微镜下观察凝聚物颗粒及测量凝聚物面积大小, 从而记录 TAP 的数值。

按照 NCT 效果将其分为反应组(pCR+PR)和无反应组(SD+PD), 记录两组患者化疗前后 CEA、CA125、CA15-3 和 TAP 的数值。

1.3 统计学方法

数据均采用 SPSS18.0 统计软件进行分析, 定量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 两组差异的比较采用 *t* 检验, 数值升降变化情况的比较采用卡方检验, $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本组 68 例患者, 年龄 25~70 岁, 平均 50 岁; 肿块大小 ≤ 2 cm 有 2 例, 2~5 cm 的 51 例, >5 cm 及不论肿块大小侵犯胸壁或皮肤的有 15 例, 共 53 例出现了同侧腋窝转移。ER 阳性(ER $>14\%$)40 例, 分子分型中 Luminal A 型 7 例, Luminal B 型 27 例, 三阴性及 Her-2 阳性型的分别为 19 例、15 例, 共 54 例(79.4%)患者经 NCT 后 Ki67 降低, 升高或不变的有 14 例(20.6%); 化疗效果上, pCR 11 例(16.3%), PR 38 例(55.8%), SD 和 PD 共 19 例(27.9%)。

2.2 数值变化情况

对反应组(pCR+PR)和无反应组(SD+PD)中各肿瘤标记物的数值差异进行比较发现, 化疗前及化疗后的 CEA、CA15-3、CA125 的差异均无统计学意义($P>0.05$), TAP 在化疗前差异无统计学意义($P>0.05$), 在化疗后具有统计学意义($P<0.05$, 表 1)。TAP 及 CA15-3 化疗前后数值升降差异有统计学意义($P<0.05$, 表 2), 而 CEA 及 CA125 化疗前后数值升降差异无统计学意义。

表 1 反应组与无反应组化疗前后各标记物数值情况的比较

Table 1 The comparison of tumor markers in reaction and no reaction group before and after chemotherapy

指标	新辅助化疗前			新辅助化疗后		
	反应组	无反应组	P 值	反应组	无反应组	P 值
CEA(ng/mL)	3.59±5.00	6.02±11.54	0.23	2.53±2.32	3.69±2.85	0.09
CA125(U/mL)	30.79±52.98	16.97±7.25	0.26	15.63±7.97	15.00±5.58	0.76
CA15-3(U/mL)	20.88±13.27	17.38±18.03	0.38	18.79±9.23	18.23±9.75	0.82
TAP(μm ²)	132.87±64.74	142.70±53.48	0.91	124.96±45.44	160.65±60.49	0.01

表 2 反应组与无反应组在化疗前后的各标记物数值升降变化情况比较

Table 2 The comparison of changes of tumor markers in reaction and no reaction group before and after chemotherapy

指标	化疗前后升降趋势	反应组(n)	无反应组(n)	P 值
CEA	升高	27	11	1.000
	降低	22	8	
CA125	升高	31	8	0.170
	降低	18	11	
CA15-3	升高	14	14	0.011
	降低	25	5	
TAP	升高	13	14	0.005
	降低	26	5	

3 讨论

目前,对于 NCT 的疗效评价主要通过临床评价及病理学评价,临床评价主要包括临床触诊及影像学评估,临床触诊易受医生主观因素影响,且对深部肿块不易估计,容易出现误差;影像学评估具有便捷、可重复性等优点,目前已被大多数临床医生所接受,但其费用较高,如乳腺核磁共振,造成患者经济上的负担;病理学检查准确性高,但须在手术后进行,容易错失调整化疗方案的时机。本组达到 pCR 的仅 11 例,17 例 SD,另 2 例出现 PD,与文献报道有一定差距^[9],原因一方面可能是存在测量误差,另一方面可能与化疗方案单一(蒽环序贯紫衫)及化疗疗程固定(8 次)存在一定关系。因此对新辅助化疗进行实时评估并根据评估结果及时调整化疗方案尤为重要。

血清肿瘤标记物如 CEA、CA125 和 CA15-3 作为细胞癌变时释放入血的产物在乳腺癌的预后随访及早期诊断中起到一定作用^[10]。CEA 是从胎儿肠组

织及结肠腺癌中提取的一种非特异性肿瘤相关抗原,其在乳腺癌中也有一定程度的表达,但在乳腺癌中的敏感性较低^[11]。CA15-3 属于乳腺癌相关抗原,是一种黏蛋白膜型蛋白,研究表明新辅助化疗前后的 CA153 水平比较差异有统计学意义^[4],CA15-3 水平增高与肿瘤负荷增加存在正相关关系^[12]。国外文献报道,CEA 及 CA15-3 水平的变化一定程度上可以反映乳腺癌化疗的效果^[13]。CA125 是卵巢癌特异性标记物,其在乳腺癌中也有一定程度的表达^[14]。本研究中,上述 3 种标记物在 NCT 前后反应组及无反应组的水平差异比较均无统计学意义($P>0.05$),但在化疗前后两组数值升降变化的比较中,CA15-3 有统计学意义($P<0.05$,表 3),即与无反应组相比,化疗后反应组中 CA15-3 水平的降低较明显,而 CA15-3 水平升高更易发生在无反应组,提示 CA15-3 在新辅助化疗效果评估上可能存在一定意义。

TAP 作为一种新型肿瘤标记物,其诊断及预后意义在胃癌^[15]、结肠癌^[16]、膀胱癌^[17]等恶性肿瘤中都有相关文献的报道,而在乳腺癌中的应用则较少被研究。本研究从两组患者化疗前后数值升降变化情况来看,反应组中 TAP 升高 13 例,降低 26 例,无反应组升高的 14 例,降低 5 例,差异具有统计学意义($P<0.05$),提示 TAP 水平在化疗后反应组中降低者较无反应组明显,而升高者更易出现在无反应组。同时,两组患者在化疗前的 TAP 水平比较中差异无统计学意义($P>0.05$),而在化疗后其差异具有统计学意义($P<0.05$),说明在化疗过程中,两组患者 TAP 水平发生相对显著的变化,结合其升降变化情况来看,反应组 TAP 水平相对于无反应组呈现降低趋势。从以上两种比较中可以发现,TAP 在 NCT 疗效评估上存在一定意义。

综上所述,在乳腺癌 NCT 疗效评估中,血清标记物检测可能是一种简单易行的方法。本研究中心 TAP 及 CA15-3 在其疗效评估中显示出一定意义,

即 TAP 及 CA15-3 水平的降低更多出现在化疗效果较好的患者中, 而其升高更可能发生在化疗效果较差的患者中, 而相比于 CA15-3, TAP 对化疗效果评估可能更有优势。NCT 效果在一定程度上可以通过 TAP 及 CA15-3 水平的变化加以评估, 在 NCT 过程中监测其水平变化对评估化疗效果、及时更换化疗方案等可能起到一定作用。本研究尚有不足之处, 更大样本量及更全面的统计学方法在后续研究中尤为重要。

[参考文献]

- [1] Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18[J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2001, 28(30):96-102
- [2] Cho JH, Park JM, Park HS, et al. Oncologic safety of breast-conserving surgery compared to mastectomy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 108(8): 531-536
- [3] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis[J]. *Lancet*, 2014, 384(9938):164-172
- [4] 代志军, 王西京, 李步荣, 等. 乳腺癌新辅助化疗前后血清 CA15-3 水平变化及其疗效的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2008, 16(7):1158-1160
- [5] Park B W, Oh J W, Kim J H, et al. Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(4):675-681
- [6] Lee JS, Park S, Park JM, et al. Elevated levels of preoperative CA 15-3 and CEA serum levels have independently poor prognostic significance in breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(5):1225-1231
- [7] Zhang SJ, Hu Y, Qian HL, et al. Expression and significance of ER, PR, VEGF, CA15-3, CA125 and CEA in judging the prognosis of breast cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(6):3937-3940
- [8] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Euro J Cancer*, 2009, 45(2):228-247
- [9] Wang YJ, Huang XY, Mo M, et al. Serum tumor marker levels might have little significance in evaluating neoadjuvant treatment response in locally advanced breast cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(11):4603-4608
- [10] Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7):961-965
- [11] 张录民, 赵维, 刘国津. 乳腺癌患者血清中 CEA 和 CA153 的表达及临床意义[J]. *第四军医大学学报*, 2007, 28(4):307-309
- [12] 毕铁强, 任长玲, 曹明智. P185 蛋白表达与血清 CA153 联合监测在乳腺癌治疗中的意义[J]. *肿瘤基础与临床*, 2008, 21(1):26-27
- [13] Yerushalmi R, Tyldesley S, Kennecke H, et al. Tumor markers in metastatic breast cancer subtypes: frequency of elevation and correlation with outcome[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(2):338-345
- [14] Lakshmanan I, Ponnusamy M P, Das S, et al. MUC16 induced rapid G2/M transition via interactions with JAK2 for increased proliferation and anti-apoptosis in breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2012, 31(7):805-817
- [15] Liu J, Huang XE. Clinical application of serum tumor abnormal protein from patients with gastric cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(9):4041-4044
- [16] Wu XY, Huang XE. Clinical application of serum tumor abnormal protein (TAP) in colorectal cancer patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(8):3425-3428
- [17] Zhang L, Guo X, Min Y, et al. Tumor abnormal protein (TAP) examination contributes to primary diagnosis of bladder cancer[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 18528-18532

[收稿日期] 2017-01-13