

论 著

MRI联合血清CENPU、HSP90 α 在乳腺癌诊断中的临床价值

邓 菁 苏洁敏 黄文荣*

海南西部中心医院放射科(海南 儋州 571700)

【摘要】目的 研究磁共振成像(MRI)联合血清着丝粒结合蛋白U(CENPU)、热休克蛋白90 α (HSP90 α)在乳腺癌诊断中的临床价值。**方法** 选取2021年1月至2023年4月在本院就诊的疑似乳腺癌患者227例进行研究,以术后病理诊断结果作为金标准,将227例疑似乳腺癌患者分为乳腺癌组143例,良性肿瘤组84例。对所有患者进行MRI检查,酶联免疫法检测血清HSP90 α 水平,qRT-PCR法检测血清CENPU水平。ROC曲线分析血清CENPU、HSP90 α 水平对乳腺癌的诊断价值,四表格法分析MRI检测及其联合血清CENPU、HSP90 α 水平对乳腺癌的诊断价值。**结果** 乳腺癌组血清CENPU、HSP90 α 水平显著高于良性肿瘤组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。血清CENPU水平诊断乳腺癌的AUC为0.739,敏感性为65.73%,特异性为76.19%;HSP90 α 水平诊断乳腺癌的AUC为0.767,敏感性为79.72%,特异性为64.29%。MRI检查结果显示,乳腺癌患者137例,良性肿瘤患者90例;检出浸润性导管癌50例,乳腺导管原位癌47例,乳头状瘤27例,浸润性小叶癌13例。MRI检查乳腺癌的敏感性为76.92%,特异性为67.86%,准确度为73.57%;MRI检查对乳腺癌的诊断结果与病理诊断结果具有一致性(Kappa值=0.441, $P<0.05$)。MRI联合血清CENPU、HSP90 α 水平诊断乳腺癌的敏感性为98.60%,特异性为63.10%,准确度为85.46%;三者联合对乳腺癌的诊断结果与病理诊断结果具有较好一致性(Kappa=0.664, $P<0.05$);MRI联合血清CENPU、HSP90 α 水平诊断乳腺癌的敏感性和准确度显著高于MRI、CENPU、HSP90 α 单独诊断($P<0.05$)。**结论** MRI联合血清CENPU、HSP90 α 对乳腺癌诊断具有重要临床价值。

【关键词】 磁共振成像; 着丝粒结合蛋白U; 热休克蛋白90 α ; 乳腺癌; 诊断

【中图分类号】 R445.2; R737.9

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.04.029

Clinical Value of MRI Combined with Serum CENPU and HSP90 α in the Diagnosis of Breast Cancer

DENG Jing, SU Jie-min, HUANG Wen-rong*

Department of Radiology, Hainan Western Central Hospital, Danzhou 571700, Hainan Province, China

ABSTRACT

Objective To study the clinical value of magnetic resonance imaging (MRI) combined with serum centromere protein U (CENPU) and heat shock protein 90 α (HSP90 α) in the diagnosis of breast cancer. **Methods** A total of 227 patients with suspected breast cancer who were hospitalized in our hospital from January 2021 to April 2023 were included for study, and 227 patients with suspected breast cancer were separated into 143 cases of breast cancer group and 84 cases of benign tumor group according to the results of postoperative pathological diagnosis as the gold standard. MRI examinations were performed on all patients, enzyme-linked immunosorbent assay was applied to detect serum HSP90 α level, qRT-PCR method was applied to detect serum CENPU level. Receiver operating characteristic was applied to analyze the diagnostic value of serum CENPU and HSP90 α levels for breast cancer, the four Tabula recta method was applied to analyze the diagnostic value of MRI and its combination with serum CENPU and HSP90 α levels in breast cancer. **Results** The levels of serum CENPU and HSP90 α in breast cancer group were obviously higher than those in benign tumor group ($P<0.05$). The AUC of serum CENPU level in diagnosis of breast cancer was 0.739, the sensitivity was 65.73%, and the specificity was 76.19%; the AUC of HSP90 α level in diagnosis of breast cancer was 0.767, the sensitivity was 79.72%, and the specificity was 64.29%. MRI showed that 137 patients with breast cancer and 90 patients with benign tumor; 50 cases of invasive ductal carcinoma, 47 cases of breast ductal carcinoma in situ, 27 cases of papilloma, and 13 cases of invasive lobular carcinoma were detected. The sensitivity, specificity and accuracy of MRI in breast cancer were 76.92%, 67.86% and 73.57% respectively; the diagnosis result of MRI for breast cancer was consistent with that of pathology (Kappa value=0.441, $P<0.05$). The sensitivity, specificity and accuracy of MRI combined with serum CENPU and HSP90 α levels in the diagnosis of breast cancer were 98.60%, 63.10% and 85.46%, respectively; the diagnosis results of breast cancer by the combination of the three methods were in good agreement with the pathological diagnosis results (Kappa=0.664, $P<0.05$); the sensitivity and accuracy of MRI combined with serum CENPU and HSP90 α levels in the diagnosis of breast cancer were obviously higher than those of MRI, CENPU and HSP90 α alone ($P<0.05$). **Conclusion** MRI combined with serum CENPU and HSP90 α has important clinical value in the diagnosis of breast cancer.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging; Centromere Protein U; Heat-shock Protein 90 α ; Breast Cancer; Diagnosis

乳腺癌是全球女性癌症死亡主要原因,仅有不到2%的确诊乳腺癌发生在男性中;乳腺癌占全球女性新发癌症病例的25%,其发病率与人类发展密切相关,人类发展水平最高的国家乳腺癌发病率最高,其影响因素包括年龄、肥胖、激素、膳食、环境、生殖因素等^[1-2]。

乳腺磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是乳腺癌检测最敏感的成像方式,与早期疾病的检测和改善10年生存率有关,但由于特异性和检测可及性有限,目前仅限于筛查高风险女性,且扫描时间较长,检测费用较高^[3]。着丝粒结合蛋白U(centromere protein U, CENPU)是细胞有丝分裂所需的着丝粒结合蛋白,在细胞有丝分裂和细胞周期进程中发挥重要作用,能促进有丝分裂过程中的染色体分离,CENPU缺乏可导致有丝分裂期间的染色体附着缺陷,与多种恶性肿瘤的癌变密切相关^[4];乳腺癌组织中CENPU表达高,CENPU水平高与肿瘤发生和总生存期显著相关^[5]。热休克蛋白(heat-shock protein, HSP)存在于所有生物体中,有助于修复和正确折叠客户蛋白,促进细胞质、内质网和线粒体内蛋白质的细胞内转运,HSP90 α 是HSP90主要亚型之一,能调节细胞周期、信号传导等过程,其过表达与癌症、病毒感染、炎症等疾病间存在关联,可能在癌症的发展中起作用^[6]。曾有研究表明,生物碱衍生物能通过靶向HSP90 α 抑制乳腺癌转移和血管生成,HSP90正在成为抑制肿瘤进展的有希望靶点^[7-8]。因此,本研究主要分析MRI联合血清CENPU、HSP90 α 在乳腺癌诊断中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究资料 选取2021年1月至2023年4月在本院就诊的疑似乳腺癌患者227例进行研究,患者年龄37~72岁,平均(54.26 $\pm$ 10.28)岁,平均BMI(22.85 $\pm$ 2.74)kg/m²。本研究经医院伦理委员会批准。

纳入标准:患者经X线检查符合乳腺癌相关诊断标准^[9];女性患者,病历资料完整,同意且知晓研究内容;首次确诊且同意进行手术治疗。排除标准:合并慢性疾病患者;

【第一作者】 邓 菁,女,主治医师,主要研究方向:放射学。E-mail: rmanoaki@163.com

【通讯作者】 黄文荣,男,副主任医师,主要研究方向:放射学。E-mail: lingt0350@163.com

放疗、化疗既往史；脏器严重疾病；血液、免疫方面疾病；妊娠期。

1.2 研究方法

1.2.1 MRI检查 采用飞利浦公司3.0T超导型MRI扫描仪及专用乳腺相控阵线圈在俯卧位对患者进行检查，依次扫描患者横断面和矢状面，横断面扫描参数为：TE 63.2ms、TR 5000ms、层间距1mm、层厚4mm；矢状面扫描参数为：TE 85ms、TR 4650ms、层间距1mm、层厚4mm、FOV 200mm×200mm。最后由两名经验丰富的医师对MRI成像进行分析。

1.2.2 血清CENPU、HSP90α水平检测 采集全部患者空腹静脉血3mL，3000r/min离心15min，取血清，采用酶联免疫试剂盒(武汉菲恩生物科技有限公司)检测血清HSP90α水平，一切实验操作严格按照试剂盒说明进行。qRT-PCR法检测血清CENPU水平，以β-actin为内参，反应体系共40个循环：95℃，30s；95℃，5s；60℃，34s。2^{-ΔΔCt}法计算血清CENPU相对表达量。引物序列见表1。

表1 CENPU及β-actin引物序列

基因名称	上游引物5' -3'	下游引物5' -3'
CENPU	AAGGTGAAGGTCGGAGTCAAC	GGGGTCATTGATGGCAACAATA
β-actin	GCAGAAGTGCGAAGAGGAGG	GCTTGATGGAGTTGTCGGTGTA

1.2.3 手术病理学诊断 手术切除患者乳腺内可疑病变组织，制成病理切片，染色后通过显微镜观察进行病理诊断。

1.3 统计学处理 采用SPSS 26.0处理数据，计数资料以n(%)表示，组间比较采用χ²检验；计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，采用t检验；ROC曲线分析血清CENPU、HSP90α水平对乳腺癌的诊断价值，四表格法分析MRI检测及其联合血清CENPU、HSP90α水平对乳腺癌的诊断价值。Kappa法进行一致性检验。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 手术病理诊断结果 以术后病理诊断结果作为金标准，227例疑似乳腺癌患者中乳腺癌患者143例，占63.00%(143/227)，良性肿瘤患者84例，占37.00%(84/227)。

2.2 血清CENPU、HSP90α水平比较 乳腺癌患者血清CENPU、HSP90α水平显著高于良性肿瘤患者，差异具有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.3 血清CENPU、HSP90α水平对乳腺癌诊断价值 ROC曲线结果表明，血清CENPU水平诊断乳腺癌发生的AUC为0.739，敏感性为65.73%，特异性为76.19%；HSP90α水平诊断乳腺癌发生的AUC为0.767，敏感性为79.72%，特异性为64.29%。见表3，图1。

2.4 MRI检查结果分析 MRI检查结果显示，乳腺癌患者137例，良性肿瘤患者90例；检出浸润性导管癌50例，乳腺导管内原位癌47例，乳头状瘤27例，浸润性小叶癌13例。MRI检查乳腺癌的敏感性为76.92%(110/143)，特异性为67.86%(57/84)，准确度为73.57%(167/227)；MRI检查对乳腺癌的诊断结果与病理诊断结果具有一致性(Kappa值=0.441，P<0.05)。见表4、表5。典型病例MRI表现见图2。

表2 乳腺癌患者和良性肿瘤患者血清CENPU、HSP90α水平比较

组别	例数	CENPU水平	HSP90α水平(ng/mL)
乳腺癌组	143	1.82±0.47	102.31±25.85
良性肿瘤组	84	1.45±0.31	75.67±25.46
t值	-	6.436	7.538
P值	-	<0.001	<0.001

表3 血清CENPU、HSP90α水平诊断乳腺癌发生的价值

项目	AUC	95%CI	P值	最佳截断值	敏感性(%)	特异性(%)
CENPU	0.739	0.676~0.795	<0.001	1.68	65.73	76.19
HSP90α	0.767	0.706~0.820	<0.001	79.22ng/mL	79.72	64.29

表4 疑似乳腺癌患者MRI检查诊断结果分析[n(%)]

病理诊断结果	MRI检查结果			
	浸润性导管癌(n=50)	乳腺导管内原位癌(n=47)	浸润性小叶癌(n=13)	乳头状瘤(n=27)
乳腺癌患者(n=143)	39(27.27)	37(25.87)	12(8.39)	22(15.38)
良性肿瘤患者(n=84)	11(13.10)	10(11.90)	1(1.19)	5(5.95)
χ ² 值	6.193	6.290	5.083	4.492
P值	0.013	0.012	0.024	0.034

表5 MRI检查诊断结果与病理诊断结果一致性(n)

MRI检查结果分析			
		乳腺癌患者(n=137)	良性肿瘤患者(n=90)
病理诊断结果	乳腺癌患者(n=143)	110	33
	良性肿瘤患者(n=84)	27	57
Kappa值		0.441	
P值		<0.001	

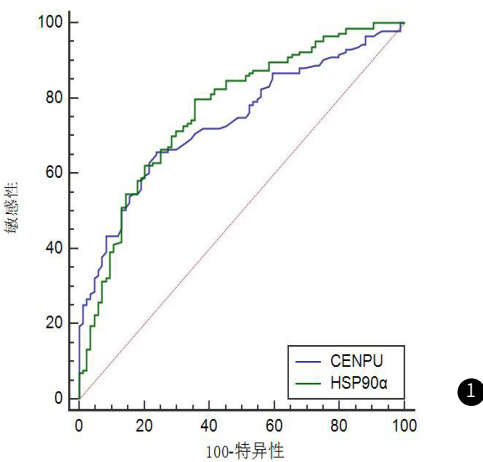


图1 血清CENPU、HSP90α水平诊断乳腺癌的ROC曲线

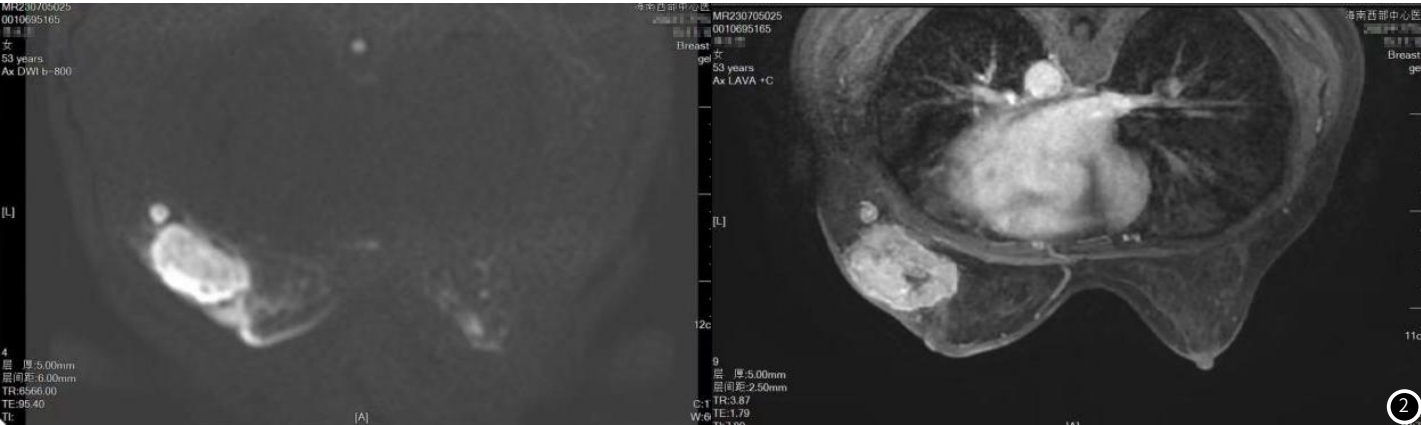


图2 左侧乳房乳头状瘤阳性患者MRI表现 (DWI、LAVA +C图像，肿块边界较清晰)

2.5 MRI联合血清CENPU、HSP90α水平对乳腺癌的诊断价值
以CENPU、HSP90α的ROC曲线最佳截断值为临界值，CENPU>1.68或HSP90α>79.22ng/mL时，判断患者为乳腺癌；MRI联合血清CENPU、HSP90α诊断时，任一项结果显示患者发生乳腺癌则认为三者联合诊断结果为患有乳腺癌。

MRI联合血清CENPU、HSP90α水平诊断乳腺癌的敏感性为98.60%(141/143)，特异性为63.10%(53/84)，准确度为85.46%(194/227)；三者联合对乳腺癌的诊断结果与病理诊断结果具有较好一致性(Kappa=0.664，P<0.05)。见表6。

表6 MRI联合血清CENPU、HSP90α水平对乳腺癌的诊断结果分析

病理诊断结果	CENPU		HSP90α		MRI检查结果		三者联合	
	乳腺癌(n=114)	良性肿瘤(n=113)	乳腺癌(n=144)	良性肿瘤(n=83)	乳腺癌(n=137)	良性肿瘤(n=90)	乳腺癌(n=172)	良性肿瘤(n=55)
乳腺癌(n=143)	94	49	114	29	110	33	141	2
良性肿瘤(n=84)	20	64	30	54	27	57	31	53
Kappa值	0.391		0.441		0.441		0.664	
P值	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	

2.6 MRI联合血清CENPU、HSP90α水平对乳腺癌诊断效能分析
MRI联合血清CENPU、HSP90α水平诊断乳腺癌的敏感性和准确度显著高于MRI、CENPU、HSP90α单独诊断(P<0.05)。见表7。

表7 MRI联合血清CENPU、HSP90α水平对乳腺癌诊断效能分析

诊断方法	敏感性	特异性	准确度
CENPU水平	65.73%(94/143)*	76.19%(64/84)	69.60%(158/227)*
HSP90α水平	79.72%(114/143)*	64.29%(54/84)	74.01%(168/227)*
MRI检查	76.92%(110/143)*	67.86%(57/84)	73.57%(167/227)*
三者联合	98.60%(141/143)	63.10%(53/84)	85.46%(194/227)

注：与三者联合比较，*P<0.05。

3 讨论

乳腺癌因其高死亡率和发病率成为女性的主要健康问题,即使使用辅助化疗,转移性乳腺癌的5年生存率也不超过30%,乳腺癌在发展中国家发病率和死亡率高的主要原因是缺乏对疾病的认识、诊断延迟以及医疗设施不足等,其治疗方法包括手术、放疗、化疗、内膜治疗和免疫治疗^[10]。乳腺MRI具有高灵敏度和卓越的癌症检测能力,在筛查高危病例方面使用较多,但高成本,检查时间、分析时间较长,可用性低等一些局限性阻碍了MRI的广泛应用^[11]。曾有研究表明,MRI检查能更好地确定新诊断乳腺癌的范围,评估是否存在隐匿性肿瘤,能更好地表征肿瘤范围,从而改善患者的手术选择和临床结局^[12]。MRI诊断乳腺癌可见病变组织边缘不规则,与周围组织分界不清,对乳腺癌诊断具有较好的灵敏度和准确性,与病理诊断结果具有一致性,其联合血清指标诊断准确率更高^[13-14]。在本研究中,MRI检查结果显示,乳腺癌患者137例,良性肿瘤患者90例;检出浸润性导管癌50例,乳腺导管内原位癌47例,乳头状瘤27例,浸润性小叶癌13例。MRI检查乳腺癌的敏感性为76.92%,特异性为67.86%,准确度为73.57%;MRI检查对乳腺癌的诊断结果与病理诊断结果具有一致性(Kappa值=0.441, $P<0.05$)。说明MRI检查对乳腺癌诊断具有一定临床价值。

CENPU是着丝粒的组成部分,也是一种细胞转录抑制因子,在多种肿瘤组织和癌症表型中过表达,其高表达水平预示着许多癌症表型的预后不良^[15]。曾有研究表明,CENPU蛋白在原发性浸润性乳腺癌组织中高表达,其水平下调会显著抑制乳腺癌细胞的增殖和集落形成能力,且凋亡细胞的比例增加;CENPU可能作为一种癌基因,通过激活PI3K/AKT/NF- κ B通路促进乳腺癌进展^[16]。恶性组织中CENPU的mRNA和蛋白质水平均明显高于正常组织和癌旁组织,CENPU可能通过PLK1信号通路参与细胞周期进程,与乳腺癌患者病理特征及生存结局密切相关^[17];PLK1可能通过其激酶活性和CENPU磷酸化在三阴性乳腺癌的进展中起重要作用^[18]。CENPU在乳腺癌组织中的表达显著高于邻近正常组织,CENPU表达下调会抑制乳腺癌细胞增殖,改变细胞周期进程,促进细胞凋亡,可能在乳腺癌发病机制中起一定作用^[19]。在本研究中,乳腺癌患者血清CENPU、HSP90 α 水平显著高于良性肿瘤患者($P<0.05$)。血清CENPU水平诊断乳腺癌发生的AUC为0.739,敏感性为65.73%,特异性为76.19%。提示血清CENPU水平对乳腺癌可能具有诊断价值。

HSP90 α 是一种能参与应激耐受性的分子伴侣,存在于多种癌细胞外;而细胞外HSP90 α 可以促进多种癌细胞的细胞侵袭和上皮-间质转化过程,可能是一种更准确的诊断癌症的生物标志物^[20]。胡南林等曾研究表明,乳腺癌患者血浆中HSP-90 α 表达显著升高,其诊断乳腺癌的灵敏度和特异度为90.3%和78.6%,可能对乳腺癌的诊断具有一定价值^[21]。血浆HSP-90 α 区分早期乳腺癌的AUC为0.787,灵敏度为72.33%,特异性为71.95%,可能用于乳腺癌的辅助诊断^[22]。在本研究中,HSP90 α 水平诊断乳腺癌的AUC为0.767,敏感性为79.72%,特异性为64.29%。MRI联合血清CENPU、HSP90 α 水平诊断乳腺癌的敏感性为98.60%,特异性为63.10%,准确度为85.46%;三者联合对乳腺癌的诊断结果与病理诊断结果具有较好一致性(Kappa=0.664, $P<0.05$);MRI联合血清CENPU、HSP90 α 水平诊断乳腺癌的敏感性和准确度显著高于MRI、CENPU、HSP90 α 单独诊断($P<0.05$)。

综上所述,MRI联合血清CENPU、HSP90 α 对乳腺癌诊断具有重要的临床价值,可能作为早期诊断和治疗乳腺癌的有效靶点。但本研究中MRI、CENPU、HSP90 α 单独诊断敏感性和准确度与前人研究存在差异,可能是由于样本量不足导致,后续应加大样本量对结果进行补充。此外,目前对于血清CENPU指标检测较少,且MRI联合血清CENPU、HSP90 α 诊断乳腺癌相关研究较缺乏,后续还需进一步研究对实验结果加以验证。

参考文献

- [1]Wilkinson L,Gathani T.Understanding breast cancer as a global health concern[J].Br J Radiol,2022,95(1130):1-3.
- [2]张士朋,姚立国,王彦龙,等.乳腺癌ER、AR表达与术前MRI征象的相关性分析[J].中国CT和MRI杂志,2024,22(2):85-88.
- [3]刘佳妮,董越,于韬.磁共振成像鉴别肿块型乳腺硬化性腺病与浸润性导管癌[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(4):98-100.
- [4]Liu Y,Yao Y,Liao B,et al.A positive feedback loop of CENPU/E2F6/E2F1 facilitates proliferation and metastasis via ubiquitination of E2F6 in hepatocellular carcinoma[J].Int J Biol Sci,2022,18(10):4071-4087.
- [5]Pan T,Zhou D,Shi Z,et al.Centromere protein U (CENPU) enhances angiogenesis in triple-negative breast cancer by inhibiting ubiquitin-proteasomal degradation of COX-2[J].Cancer Lett,2020,482(1):102-111.
- [6]Birbo B,Madu EE,Madu CO,et al.Role of HSP90 in cancer[J].Int J Mol Sci,2021,22(19):1-19.
- [7]Liu XY,Wang YM,Zhang XY,et al.Alkaloid derivative (Z)-3 β -ethylamino-pregn-17(20)-en inhibits triple-negative breast cancer metastasis and angiogenesis by targeting HSP90 α [J].Molecules,2022,27(20):1-18.
- [8]Ni TW,Duan XC,Wang M,et al.Alkaloid derivative ION-31a inhibits breast cancer metastasis and angiogenesis by targeting HSP90 α [J].Bioorg Chem,2021,115(1):1-14.
- [9]中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)[J].中国癌症杂志,2015,25(9):692-754.
- [10]Kashyap D,Pal D,Sharma R,et al.Global Increase in breast cancer incidence:risk factors and preventive measures[J].Biomed Res Int,2022,1(1):1-16.
- [11]曾政,张玉青,方茜.乳腺钼靶X线联合MRI在触诊阴性乳腺癌诊断中的临床价值[J].罕少疾病杂志,2024,31(1):71-72+85.
- [12]Onega T,Zhu W,Kerlikowske K,et al.Preoperative MRI in breast cancer:effect of breast density on biopsy rate and yield[J].Breast Cancer Res Treat,2022,191(1):177-190.
- [13]刘颖,董苑.US联合MRI对乳腺癌新辅助化疗后腋窝淋巴结状态的评估[J].罕少疾病杂志,2021,28(5):45-47.
- [14]李月梅,仲维秀,杨丽萍.MRI动态增强成像联合血清CA15-3CEA对乳腺癌的诊断价值[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(11):92-95.
- [15]Deng T,Jiang X,He Z,et al.Centromere protein U (CENPU) promotes gastric cancer cell proliferation and glycolysis by regulating high mobility group box 2 (HMGB2) [J].Bioengineered,2021,12(2):10194-10202.
- [16]Hao X,Qiu Y,Cao L,et al.Over-expression of centromere protein U participates in the malignant neoplastic progression of breast cancer[J].Front Oncol,2021,11(1):1-10.
- [17]Lin S,Zhao M,Lv Y,et al.The lncRNA GATA3-AS1/miR-495-3p/CENPU axis predicts poor prognosis of breast cancer via the PLK1 signaling pathway[J].Aging (Albany NY),2021,13(10):13663-13679.
- [18]Zhao S,Geng Y,Cao L,et al.Deciphering the performance of polo-like kinase 1 in triple-negative breast cancer progression according to the centromere protein U-phosphorylation pathway[J].Am J Cancer Res,2021,11(5):2142-2158.
- [19]Lin SY,Lv YB,Mao GX,et al.The effect of centromere protein U silencing by lentiviral mediated RNA interference on the proliferation and apoptosis of breast cancer[J].Oncol Lett,2018,16(5):6721-6728.
- [20]Liu W,Li J,Zhang P,et al.A novel pan-cancer biomarker plasma heat shock protein 90alpha and its diagnosis determinants in clinic[J].Cancer Sci,2019,110(9):2941-2959.
- [21]胡南林,李明舟,朱安婕,等.热休克蛋白-90 α 在乳腺癌诊断和疗效监测及复发预测中的临床价值[J].中国肿瘤临床,2018,45(23):1206-1209.
- [22]Hou Q,Chen S,An Q,et al.Extracellular Hsp90 α promotes tumor lymphangiogenesis and lymph node metastasis in breast cancer[J].Int J Mol Sci,2021,22(14):1-21.

(收稿日期: 2023-08-22)

(校对编辑: 韩敏求)