

· 临床研究 ·

乳腺癌改良根治术患者血清 CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 水平变化及其与术后复发的相关性研究

蒋安科, 鄢传经

[摘要] 目的 探讨乳腺癌改良根治术患者血清细胞角蛋白 19 片段 (cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)、胸苷激酶 1 (thymidine kinase 1, TK1) 及癌抗原 15-3 (cancer antigen 15-3, CA15-3) 水平变化及其与术后复发的相关性。方法 选取 2015 年 1 月—2017 年 8 月成都医学院第一附属医院行乳腺癌改良根治术患者 125 例作为乳腺癌组, 选取同期体检的年龄、性别匹配的健康体检者 125 例作为对照组, 检测乳腺癌组改良根治术前后及对照组血清 CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 水平, 根据乳腺癌术后有无复发分复发组和未复发组, 比较 2 组患者血清 CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 水平。结果 乳腺癌 TNM I 期患者 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 水平低于 TNM II 期、IIIa 期患者 ($P < 0.05$); TNM II 期低于 IIIa 期患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 乳腺癌组术后 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 水平低于术前 ($P < 0.05$), 乳腺癌组手术前后 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 水平均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 截止随访时间 29 例复发, 复发率 23.2%。复发组血清 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 水平显著高于未复发组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), Logistic 回归分析显示, 血清 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 水平与术后复发存在关联性 ($P < 0.05$); ROC 曲线分析显示, CYFRA21-1、TK1、CA15-3 联合预测乳腺癌术后复发的特异度、敏感度高于单一指标检测。结论 乳腺癌改良根治术后血清 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 水平与术后复发有关。

[关键词] 乳腺癌; 复发; 细胞角蛋白 19 片段; 胸苷激酶 1; 癌抗原 15-3

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] B

[文章编号] 2095-3097(2018)02-0079-04

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2018.02.004

Changes in levels of serum CYFRA21-1, TK1 and CA15-3 in patients undergoing modified radical mastectomy for breast cancer and their correlation with postoperative recurrence

JIANG Anke, YAN Chuanjing

(Department of Thyroid Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the changes in levels of serum cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), thymidine kinase 1 (TK1) and cancer antigen 15-3 (CA15-3) in patients undergoing modified radical mastectomy for breast cancer and their correlation with postoperative recurrence. **Methods** One hundred and twenty-five patients undergoing modified radical mastectomy for breast cancer in the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College during the period from January 2015 to August 2017 were selected as breast cancer group. One hundred and twenty-five healthy people of matched age and gender were selected as the control group at the same time. The levels of serum CYFRA21-1, TK1 and CA15-3 in the breast cancer group before and after modified radical mastectomy were detected. According to the occurrence of recurrence, patients in the breast cancer group were divided into the recurrence group and the non-recurrence group. The serum levels of CYFRA21-1, TK1 and CA15-3 were compared between the two groups. **Results** Levels of CYFRA21-1, TK1 and CA15-3 in patients with breast cancer at TNM stage I were lower than those at TNM stage II and stage IIIa ($P < 0.05$). Levels of CYFRA21-1, TK1 and CA15-3 in breast cancer group after operation were lower than those before operation ($P < 0.05$). The levels of CYFRA21-1, TK1 and CA15-3 in breast cancer group before and after operation were all higher than those in the control group

($P < 0.05$). At the end of the follow-up, 29 cases with recurrence, the recurrence rate was 23.2%. The serum levels of CYFRA21-1, TK1 and CA15-3 in patients with recurrence were significantly higher than those without recurrence ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the levels of serum CYFRA21-1, TK1 and CA15-3 were associated with postoperative recurrence ($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that the specificity and sensitivity of combined CYFRA21-1, TK1 and CA15-3 in predicting recurrence of breast cancer were higher than those of any single index. **Conclusion** Levels of serum CYFRA21-1, TK1 and CA15-3 is related to recurrence after modified radical mastectomy of breast cancer.

[**Key words**] Breast cancer; Recurrence; Cytokeratin 19 fragment (CRFRA21-1); Thymidine kinase 1 (TK1); Cancer antigen 15-3 (CA15-3)

乳腺癌是女性较为常见的恶性肿瘤,有报道显示,全世界乳腺癌发生率每年以0.2%~8%的幅度上升,且逐渐趋于年轻化^[1]。随着早期诊断、早期治疗及辅助治疗方案的不断改进,乳腺癌术后总生存率有了显著提高,但术后复发仍是导致患者死亡的重要原因之一。因此,探讨肿瘤标志物与乳腺癌复发的关系,对指导临床确定治疗方案有重要意义。血清细胞角蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)、胸苷激酶1(thymidine kinase 1, TK1)及癌抗原15-3(cancer antigen 15-3, CA15-3)是临床常见的肿瘤标志物,常用于恶性肿瘤诊断、预后判断。本研究分析乳腺癌根治术前后患者CYFRA21-1、TK1、CA15-3水平变化及其与复发的关系,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选取2015年1月—2017年8月成都医学院第一附属医院行乳腺癌改良根治术患者125例作为乳腺癌组,年龄25~69(50.21±5.13)岁,肿瘤直径≤2.0 cm 39例,2.0~5.0 cm 86例。临床分期:按照2003年国际抗癌联盟TNM分期标准,I期38例,II期72例,IIIa期15例。纳入标准:①经术前活检或手术病理确诊为乳腺癌,术前无远处转移;②均行乳腺癌改良根治术;③病例资料完整。排除标准:①严重肝、肾、心功能障碍;②术前接受放、化疗治疗;③合并其他系统原发性恶性肿瘤。选取同期年龄、性别匹配的健康体检者125例作为对照组,年龄29~67(49.96±5.27)岁。2组年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 观察指标 乳腺癌根治术患者术前及术后1周、对照组患者均行空腹静脉采血,检测CYFRA21-1、TK1、CA15-3水平。术后采用门诊或电话随访,随访截止日期2017年12月,随访时间3~32个月,中位随访时间11个月。所有复发肿瘤的诊断经影像学、血清学、病理学检查确诊,比较复发和未复发患者随访末期或最后1次随访时血清CYFRA21-1、

TK1、CA15-3水平。

1.3 检测方法 所有患者均行空腹静脉采血3 mL,3 000 r/min离心5 min分离血清,-80℃低温保存。采用华瑞同康生物技术(深圳)有限公司生产的CIS系列化学发光数字成像分析仪及TK1诊断试剂盒测定TK1浓度;采用美国Roche e160全自动化学发光分析仪,用化学发光法检测CYFRA21-1、CA15-3水平,试剂盒为美国罗氏公司产品。

1.4 统计学处理 选用SPSS 19.0统计学软件,计量资料组间比较采用 t 检验,采用Logistic回归进行相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under curve, AUC)评价各时间点的肿瘤标志物预测乳腺癌术后复发的敏感度和特异度。

2 结果

2.1 乳腺癌TNM分期患者CYFRA21-1、TK1、CA15-3水平比较 乳腺癌TNM I期患者CYFRA21-1、TK1、CA15-3水平低于TNM II期、IIIa期患者($P < 0.05$);TNM II期低于IIIa期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 不同TNM分期乳腺癌患者CYFRA21-1、TK1、CA15-3水平比较

组别	CYFRA21-1(ng/mL)	TK1(pmol/L)	CA15-3(U/mL)
I期(38例)	2.16 ± 0.49	2.64 ± 1.06	21.16 ± 2.61
II期(72例)	4.14 ± 0.61 [#]	3.41 ± 1.22 [#]	33.05 ± 2.97 [#]
IIIa期(15例)	6.58 ± 0.79 ^{##}	5.88 ± 1.74 ^{##}	45.34 ± 4.52 ^{##}

注:与TNM I期比较,[#] $P < 0.05$;TNM II期比较,^{*} $P < 0.05$

2.2 乳腺癌组手术前后与对照组血清CYFRA21-1、TK1、CA15-3水平比较 乳腺癌组术后CYFRA21-1、TK1、CA15-3水平低于术前,差异有统计学意义($P < 0.05$),乳腺癌组手术前后CYFRA21-1、TK1、CA15-3水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 乳腺癌复发与血清 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 水平的关联性 截止随访时间,125 例乳腺癌患者中 29 例复发,占 23.2%。复发组血清 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 水平显著高于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。Logistic 回归分析显示,血清 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 水平与术后复发存在关联性,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 乳腺癌组手术前后与对照组血清 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 水平比较

组别	观察时间	CYFRA21-1 (ng/mL)	TK1 (pmol/L)	CA15-3 (U/mL)
乳腺癌组 (125 例)	术前	3.92 ± 0.64	3.62 ± 1.64	32.24 ± 3.51
	术后	1.86 ± 0.53 [#]	2.13 ± 1.02 [#]	15.36 ± 1.38 [#]
对照组 (125 例)		1.14 ± 0.39 ^{**}	0.41 ± 0.22 ^{**}	9.13 ± 1.16 ^{**}

注:与乳腺癌组术前比较,[#] $P<0.05$;与乳腺癌组术后比较,^{*} $P<0.05$

表 3 乳腺癌组复发和未复发患者血清 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 水平比较

组别	CYFRA21-1(ng/mL)	TK1(pmol/L)	CA15-3(U/mL)
未复发组 (96 例)	1.96 ± 0.62	1.96 ± 0.96	17.34 ± 2.61
复发组 (29 例)	6.38 ± 1.12 [*]	6.12 ± 1.59 [*]	51.36 ± 6.09 [*]

注:与未复发组比较,^{*} $P<0.05$

2.4 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 及 3 者联合预测乳腺癌术后复发的灵敏度和特异度 根据 AUC 选取 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 的最佳诊断截点,ROC 曲线分析显示,CYFRA21-1、TK1、CA15-3 联合预测乳腺癌术后复发的特异度、敏感度高于单一指标检测,见表 4、图 1。

表 4 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 及 3 者联合预测乳腺癌术后复发结果分析

血清指标	预测界值	AUC	特异度 (%)	敏感度 (%)
CYFRA21-1	5.31	0.612	76.3	65.2
TK1	3.15	0.704	72.5	76.4
CA15-3	32.18	0.689	73.6	59.5
三者联合	-	0.815	89.9	80.7

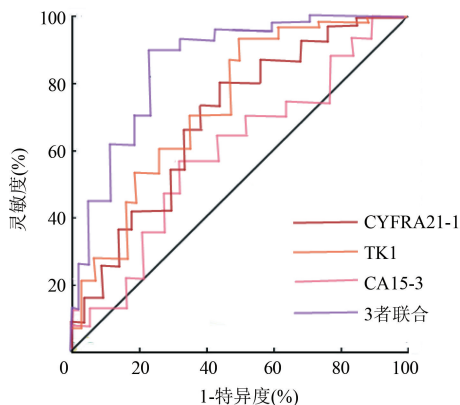


图 1 血清 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 及 3 者联合预测乳腺癌术后复发的 ROC 曲线

3 讨论

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一,占全国恶性肿瘤发病的 25.89%,严重威胁女性身心健康^[2]。在过去几十年里,乳腺癌诊疗取得较大的进展,患者生存率显著提高。乳腺癌改良根治术是临床治疗乳腺癌的重要手段,但有研究报道乳腺癌术后局部复发率达 3%~25%^[3-4]。乳腺癌改良术后复发的机制可能包括 2 种:一种为手术切缘阳性或手术切缘阴性但仍存在微小残余病灶类,另一种是已出现癌前病变分子水平的改变,可能演变为浸润性癌,后者可通过术后密切观察肿瘤标志物评估复发风险^[5]。目前的研究主要集中在肿瘤病理类型、临床分期、术后辅助治疗等与术后复发关系上,但临床尚无灵敏性和特异性均较高的肿瘤标志物来预测复发风险。因此,本研究观察血清 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 水平与乳腺癌改良根治术后复发的关系。

CYFRA21-1 是利用鼠的单克隆抗体 KS19 和 BM19-21 在人血清中检测细胞角蛋白 19 的一个可溶性片段,主要分布于肺、乳腺上皮,正常人体内的表达水平较低,但发生癌变后,癌变的上皮可激活蛋白酶,促使细胞降解,使得 CYFRA21-1 进入血液中,被认为上皮来源性质的肿瘤标志物。本研究中,乳腺癌患者 CYFRA21-1 水平高于对照组($P<0.05$),与既往 Ebied 等^[6]和 Choi 等^[7]研究结果一致。Kato 等^[8]指出乳腺癌患者血清 CYFRA21-1 水平显著升高,经治疗后有所下降。

CA15-3 为乳腺癌相关抗原,诸多研究报道,乳腺癌患者血清 CA15-3 显著高于健康女性^[9-10],与本研究的得出相同结论。另外,CA15-3 升高与临床分期、肿瘤大小、淋巴结转移情况有关,可作为乳腺癌诊断、乳腺癌复发的监测指标^[11-12]。

TK1 是合成 DNA 的嘧啶补救途径激酶,其水平与细胞周期有关,肿瘤细胞处于 G/S 期时开始上升,至 G2 期达到最高,可作为评估肿瘤细胞增殖速率的重要标志物。关于 TK1 与恶性肿瘤临床病理关系的报道指出,TK1 水平与肿瘤大小、TNM 分期等也有一定关系^[13]。本研究中,乳腺癌患者术前和术后血清 TK1 水平均高于对照组($P<0.05$);叶珩等^[14]指出,TK1 在恶性肿瘤诊断、疗效评估、预后预测中具有较高的应用价值,本研究结果与其一致。

本研究中,不同 TNM 分期乳腺癌患者 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 存在差异,且术后均较术前下降($P<0.05$),与屈会青等^[15]和夏杰、于在诚^[16]研究结果相符。

(下转封三)

(上接第 81 页)

本研究结果显示,共 29 例复发(23.2%),乳腺癌术后复发患者 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 水平显著高于未复发者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),Logistic 回归分析显示,CYFRA21-1、TK1、CA15-3 与乳腺癌术后复发均存在关联,结果提示 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 对乳腺癌术后复发具有一定预测价值。ROC 曲线分析结果显示,CYFRA21-1、TK1、CA15-3 联合预测乳腺癌术后复发的准确性、特异性高于单一指标检测,提示临床可采用多种联合肿瘤标志物预测乳腺癌术后复发风险。

综上所述,乳腺癌患者 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 水平显著升高,术后有所降低,但仍高于健康体检者;乳腺癌改良根治术后复发者血清 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 水平高于未复发者,且 CYFRA21-1、TK1、CA15-3 越高,复发风险越大。另外,3 种肿瘤标志物联合预测乳腺癌术后复发的敏感性和特异性高于单一检测。本研究样本量较少,有待进行大范围、多中心、前瞻性研究,进一步证实该结果。

【参考文献】

- [1] Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(4): 317-327.
- [2] Memmi EM, Sanarico AG, Giacobbe A, et al. p63 Sustains self-renewal of mammary cancer stem cells through regulation of Sonic Hedgehog signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(11): 3499-3504.
- [3] 艾秀清,董晓霞,张银华,等.乳腺癌术后局部复发患者癌组织中 Survivin、MMP-9 的表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2017, 57(25): 20-22.
- [4] 刘玲玲,林芳,韩耀风,等.中国女性乳腺癌患者术后复发影响因素 meta 分析[J]. *中国公共卫生*, 2017, 33(1): 165-169.
- [5] 蔡雅虹,姚广裕,陈路嘉,等.晚期乳腺癌治疗后单纯血清肿瘤标志物升高二线治疗的价值[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(12): 1975-1979.
- [6] Ebied SA, Abdel-Rehim WME, El-Benhawy SA, et al. Serum CYFRA 21-1 in Egyptian women with breast cancer[J]. *Alex J Med*, 2017, 53(1): 41-47.
- [7] Choi JS, Han KH, Kim EK, et al. Fine-needle aspirate CYFRA 21-1, an innovative new marker for diagnosis of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(19): e811.
- [8] Kato J, Sumikawa Y, Hida T, et al. Serum cytokeratin 19 fragment 21-1 is a useful tumor marker for the assessment of extramammary Paget's disease[J]. *J Dermatol*, 2017, 44(6): 666-670.
- [9] 郝维敏,夏宏林.胸苷激酶 1 含量在乳腺癌患者早期诊断中的临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(5): 774-776.
- [10] 白韬,杜潇,卜君,等.乳腺超声光散射成像联合血清 CA15-3、CEA 检测在乳腺肿瘤中的诊断价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(7): 762-765.
- [11] Rasmy A, Abozeed W, Elsamany S, et al. Correlation of preoperative Ki67 and serum CA15.3 levels with outcome in early breast cancers a multi-institutional study[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(7): 3595-3600.
- [12] Adachi Y, Kikumori T, Miyajima N, et al. Postoperative elevation of CA15-3 due to pernicious anemia in a patient without evidence of breast cancer recurrence[J]. *Surg Case Rep*, 2015, 1(1): 126.
- [13] 何彦,吴梅娟,吴真真.胸苷激酶 1 和 B7-H4 在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(2): 394-396.
- [14] 叶珩,钱科卿,黄薇.肺癌患者血清 TK1 水平与临床病理学特点及预后关系的研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(21): 1047-1049.
- [15] 屈会青,陈建中,宋宁宁,等.Ⅲ、Ⅳ期乳腺癌及乳腺癌术后患者血清标志物检测的临床应用价值[J]. *重庆医科大学学报*, 2013, 38(5): 538-541.
- [16] 夏杰,于在诚.55 例 NSCLC 患者围手术期血清肿瘤标志物的监测分析[J]. *安徽医科大学学报*, 2014, 49(7): 1003-1007.

(收稿日期:2017-12-28 本文编辑:冯 博)