

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 12. 005

不同分子分型乳腺癌血清 CYFRA21-1、HCY 和 CA15-3 的表达差异及与术后复发、转移的关系*

张 维¹, 龙松权¹, 唐瑞骏²

广西壮族自治区桂林市中医医院:1. 检验科;2. 病理科, 广西桂林 541002

摘 要:目的 探讨不同分子分型乳腺癌患者血清细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、同型半胱氨酸(HCY)和糖类抗原 15-3(CA15-3)的表达差异及与术后复发、转移的关系。**方法** 选取 2020 年 3 月至 2021 年 10 月该院收治的 186 例乳腺癌患者为研究对象,根据激素受体表达情况分为 Luminal A 型、Luminal B 型、Her-2 过表达型、Basal-like 型 4 个分子亚型。比较不同分子分型乳腺癌患者术前血清 CYFRA21-1、HCY 和 CA15-3 的表达水平及临床特征,并分析影响乳腺癌患者术后复发、转移的相关因素。**结果** 186 例患者中 Luminal A 型 65 例, Luminal B 型 70 例, Her-2 过表达型 26 例, Basal-like 型 25 例。不同分子分型乳腺癌患者 CYFRA21-1 和 HCY 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$), CA15-3 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 Her-2 过表达型患者 CA15-3 水平明显高于其他 3 种分型($P<0.05$)。4 种分型的复发、转移率比较,差异有统计学意义($P<0.05$), Her-2 过表达型复发、转移率最高(38.46%)。多因素 Cox 回归分析结果显示,淋巴结转移和 CA15-3 ≥ 25.0 U/mL 是乳腺癌患者术后复发、转移的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** Her-2 过表达型乳腺癌患者 CA15-3 水平呈高表达、预后差,分子分型结合 CA15-3 水平以及相关危险因素分析可为乳腺癌精准个体化治疗提供临床依据。

关键词:乳腺癌; 分子分型; 糖类抗原 15-3; 复发; 转移

中图法分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)12-1686-04

Expression differences of serum CYFRA21-1, HCY and CA15-3 in different molecular subtypes of breast cancer and their relationships with postoperative recurrence and metastasis*

ZHANG Wei¹, LONG Songquan¹, TANG Ruijun²

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pathology, Guilin Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guilin, Guangxi 541002, China

Abstract: Objective To investigate the expression differences of serum cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), homocysteine (HCY) and carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3) in the patients with different molecular subtypes of breast cancer and their relationships with the postoperative recurrence and metastasis. **Methods** A total of 186 patients with breast cancer treated in this hospital from March 2020 to October 2021 were selected as the study subjects and divided into the four subtypes of Luminal A type, Luminal B type, Her-2 overexpression type and Basal-like type according to the expression of hormone receptors. The expression levels of preoperative serum CYFRA21-1, HCY and CA15-3 and their clinical characteristics were compared among the patients with different molecular subtypes of breast cancer, and the related factors affecting the recurrence and metastasis of the patients with breast cancer were analyzed. **Results** Among 186 cases, 65 cases were the Luminal A type, 70 cases were the Luminal B type, 26 cases were the Her-2 overexpression type and 25 cases were the Basal-like type. The levels of CYFRA21-1 and HCY had no statistical difference among the patients with different molecular types ($P>0.05$), but the CA15-3 level had statistically significant difference ($P<0.05$), in which the CA15-3 level in the patients with Her-2 overexpression was significantly higher than that in the patients with other three types ($P<0.05$). There was the statistically significant difference in the recurrence and metastasis rates among the four subtypes ($P<0.05$), which of Her-2 overexpression type having the highest (38.46%). The multivariate Cox regression analysis results showed that the lymph node metastasis and CA15-3 ≥ 25.0 U/mL were the independent risk factors for the postoperative recurrence and metastasis of

* 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会科研课题(Z20200326)。

作者简介:张维,男,副主任技师,主要从事肿瘤分子诊断方面的研究。

the patients with breast cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** The breast cancer patients with HER-2 overexpression have high CA15-3 expression and poor prognosis. The molecular classification combined with CA15-3 level and related risk factors could provide the clinical basis for the precise individualized treatment of breast cancer.

Key words: breast cancer; molecular classification; carbohydrate antigen15-3; recurrence; metastasis

乳腺癌是全球最常见的癌症之一, GLOBOCAN 2020 年最新统计数据显示, 全球范围内约有 230 万乳腺癌新发病例, 占新发癌症病例的 11.7%, 乳腺癌已经超过肺癌, 成为全球发病率最高的癌症^[1]。乳腺癌是一种具有高度异质性的肿瘤, 根据激素受体表达情况的不同主要分为 Luminal A 型、Luminal B 型、Her-2 过表达型和 Basal-like 型 4 种分子亚型。有研究发现, 不同分子分型乳腺癌患者的临床病理特征及预后存在差异^[2]。目前, 临床上乳腺癌治疗选择和预后评估主要基于不同的分子亚型, 也推荐应用肿瘤标志物对乳腺癌的预后进行判断。然而, 不同分子分型的乳腺癌患者血清肿瘤标志物的表达水平是否存在差异仍不清楚。因此, 本研究探讨细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、同型半胱氨酸(HCY)和糖类抗原 15-3(CA15-3)在不同分子亚型乳腺癌患者中的表达情况以及与术后复发、转移的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2021 年 10 月就诊于本院的 186 例乳腺癌患者为研究对象, 均为女性。186 例患者年龄 30~68 岁, 平均(50.98±8.64)岁; 浸润性导管癌 149 例, 导管内原位癌 31 例, 浸润性小叶癌 6 例; TNM 分期 I 期 31 例, II 期 77 例, III 期 73 例, IV 期 5 例。纳入标准: (1) 患者均接受乳腺癌根治术或改良根治术, 经病理组织学检查确诊为乳腺癌; (2) 术前未发生转移, 无其他恶性肿瘤病史; (3) 所有患者均定期在本院复查 B 超、CT、MRI 和乳腺 X 线片检查等术后需查项目, 复发、转移患者均有明确的影像学诊断与病理诊断依据, 且有完整的病历资料。排除标准: (1) 非原发性乳腺癌; (2) 合并其他恶性肿瘤; (3) 伴有其他严重内科疾病。本研究经本院医学伦理委员会审核批准。所有患者均知情同意。

1.2 仪器与试剂 Roche Cobas E602 全自动电化学发光分析仪及配套 CYFRA21-1 检测试剂盒(德国 Roche 公司); 日立 7600 全自动生化分析仪及 HCY 检测试剂盒(北京九强生物科技股份有限公司); 郑州安图 Autolumo 2000 Plus 全自动化学发光分析仪及配套 CA15-3 检测试剂盒; HE 染色液(珠海贝索生物科技有限公司); 免疫组化试剂盒(福州迈新生物技术开发有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 血液标本采集检测 所有研究对象均清晨空腹抽取静脉血约 5 mL 置于无抗凝剂的离心管中, 室

温静置 30 min 后, 4 000 r/min 离心 5 min, 2 h 内完成检测; 如不能及时检测则分离血清置于-80℃冰箱保存备用。采用 Roche Cobas E602 全自动电化学发光分析仪检测 CYFRA21-1, 采用日立 7600 全自动生化分析仪检测 HCY 水平, 采用郑州安图 Autolumo 2000 Plus 全自动化学发光分析仪检测 CA15-3 水平, 具体操作严格按照操作规程进行。正常参考值范围: CYFRA21-1 < 3.3 ng/mL; HCY < 15.00 μmol/L; CA15-3 < 25.0 U/mL。

1.3.2 免疫组化染色 患者术中取组织标本, 标本经中性甲醛固定, 36 h 内取材, 石蜡包埋标本并制成 2~4 μm 厚的切片待用。组织学分级采用 HE 染色法, 取组织石蜡切片常规 HE 染色。按照免疫组化试剂盒说明书进行操作, 中性树脂封固, ER、PR 阳性物质位于细胞核内, Her-2 阳性物质位于细胞膜呈棕黄色颗粒, 判定标准: ER、PR < 1% 为阴性, ≥ 1% 为阳性; Her-2 - ~ + 为阴性, +++ 为阳性, ++ 则进行荧光原位杂交法检测验证; Ki-67 ≥ 20% 为高表达, < 20% 为低表达。

1.3.3 分子分型及随访 参照《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范: 2021 年版》^[3], 将确立的研究对象术后病理标本作免疫组化染色, 根据激素受体表达情况分型。根据《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范: 2021 年版》^[3] 建议, 所有乳腺癌患者均进行定期随访, 术后或结束化疗后 2 年内每 3 个月随访一次, 随访至 2022 年 8 月。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 SNK- q 检验; 呈非正态分布的计量资料以中位数(四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验; 计数资料以例数、百分率表示, 比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。应用多因素 Cox 回归分析影响乳腺癌患者术后复发、转移的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同分子分型患者检测指标比较 根据激素受体表达情况, 186 例患者中 Luminal A 型 65 例(34.95%), Luminal B 型 70 例(37.63%), Her-2 过表达型 26 例(13.98%), Basal-like 型 25 例(13.44%)。不同分子分型乳腺癌患者 CYFRA21-1 和 HCY 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 而 CA15-3 水平比

较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 Her-2 过表达型患者 CA15-3 水平明显高于其他 3 种分型,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同分子分型乳腺癌患者的临床病理参数及复发、转移情况 所有患者术后均进行化疗,确定无复发、转移 145 例,有复发、转移 41 例。不同分子分型患者间年龄、肿瘤最大径、有无淋巴结转移及 Ki-67 表达分布比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。4 种分子分型的复发、转移率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 Her-2 过表达型复发、转移率最高(38.46%),Luminal A 型与 Her-2 过表达型的复

发、转移率差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 1 不同分子分型乳腺癌患者各检测指标水平比较 [$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]				
分子分型	<i>n</i>	CYFRA21-1 (ng/mL)	HCY (μ mol/L)	CA15-3 (U/mL)
Luminal A 型	65	3.64 $\pm$ 1.11	8.74 $\pm$ 1.89	21.70(14.46,30.22)*
Luminal B 型	70	3.56 $\pm$ 1.02	9.11 $\pm$ 2.57	18.76(11.08,28.52)*
Her-2 过表达型	26	3.60 $\pm$ 1.15	9.19 $\pm$ 2.64	31.28(25.13,39.34)
Basal-like 型	25	3.51 $\pm$ 1.00	9.09 $\pm$ 2.74	22.80(13.55,28.69)*
<i>F</i> 或 <i>H</i>		0.121	0.364	20.361
<i>P</i>		0.947	0.779	<0.001

注:与 Her-2 过表达型比较,* $P<0.05$ 。

表 2 不同分子分型乳腺癌患者的临床病理参数(<i>n</i>)						
临床参数	Luminal A 型(<i>n</i> =65)	Luminal B 型(<i>n</i> =70)	Her-2 过表达型(<i>n</i> =26)	Basal-like 型(<i>n</i> =25)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)					6.294	0.098
<50	25	40	16	13		
$\geq$ 50	40	30	10	12		
肿瘤最大径(cm)					6.003	0.111
<2.0	29	22	9	5		
$\geq$ 2.0	27	33	16	17		
数据缺失	9	15	1	3		
淋巴结转移					3.412	0.332
是	18	21	13	6		
否	34	35	12	16		
数据缺失	13	14	1	3		
Ki-67 表达					1.328	0.723
<20%	11	9	4	2		
$\geq$ 20%	54	61	22	23		

表 3 各分子分型患者复发、转移率比较					
分子分型	<i>n</i>	未复发、 转移(<i>n</i>)	复发、 转移(<i>n</i>)	复发、 转移率(%)	χ^2 <i>P</i>
Luminal A 型	65	57	8	12.31*	8.207 0.042
Luminal B 型	70	54	16	22.86	
Her-2 过表达型	26	16	10	38.46	
Basal-like 型	25	18	7	28.00	

注:与 Her-2 过表达型比较,* $P<0.05$ 。

2.3 术后复发、转移影响因素分析 随访期间,186 例乳腺癌患者中无病生存率为 77.96%。按是否复发、转移分组比较各项指标,结果显示,复发、转移组

更容易发生淋巴结转移、CA15-3 水平更高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。以预后状态(复发、转移=1,未复发、转移=0)为因变量,以患者年龄(≥ 50 岁=1,<50 岁=0)、肿瘤最大径(≥ 2.0 cm=1,<2.0 cm=0)、淋巴结转移(是=1,否=0)、Ki-67 表达($\geq 20\%$ = 1, < 20% = 0)、CYFRA21-1 (≥ 3.3 ng/mL=1, < 3.3 ng/mL = 0)、CA15-3 (≥ 25.0 U/mL=1,<25.0 U/mL=0)为协变量,进行 Cox 回归分析。结果显示,淋巴结转移和 CA15-3 ≥ 25.0 U/mL 是乳腺癌患者术后复发、转移的独立危险因素($P<0.05$),见表 5。

表 4 复发、转移组和未复发、转移组各项指标比较[$\bar{x}\pm s$ 或 n 或 $M(P_{25},P_{75})$]								
组别	<i>n</i>	年龄(岁)	肿瘤最大径 (≥ 2.0 cm)	淋巴结转移	Ki-67 表达 ($\geq 20\%$)	CYFRA21-1 (ng/mL)	HCY (μ mol/L)	CA15-3 (U/mL)
复发、转移组	41	49.10 $\pm$ 8.88	31	40	35	3.80 $\pm$ 1.06	9.50 $\pm$ 3.04	30.34(19.78,33.79)
未复发、转移组	145	49.70 $\pm$ 9.43	62	18	125	3.53 $\pm$ 1.06	8.85 $\pm$ 2.14	22.30(15.03,29.99)
<i>t</i> 或 χ^2 或 <i>Z</i>		0.364	2.632	85.549	0.019	1.460	1.281	3.276
<i>P</i>		0.716	0.105	<0.001	0.891	0.146	0.206	0.001

表 5 乳腺癌患者复发、转移的 Cox 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	HR(95%CI)	P
年龄	0.594	0.397	2.236	1.812(0.831~3.947)	0.135
肿瘤最大径	0.454	0.483	0.886	1.575(0.612~4.057)	0.347
淋巴结转移	0.397	0.139	8.126	1.487(1.132~1.953)	0.004
Ki-67 表达	-0.450	0.559	0.649	0.638(0.213~1.906)	0.420
CYFRA21-1 水平	0.422	0.393	1.150	1.525(0.705~3.296)	0.283
CA15-3 水平	1.171	0.364	10.351	3.225(1.580~6.582)	0.001

3 讨 论

基于激素受体表达情况的不同,乳腺癌存在不同的分子亚型,不同亚型之间有不同的临床表现和病理特征^[4-5]。乳腺癌分子分型的提出使乳腺癌的个体化治疗实现了由宏观到微观的转变,使乳腺癌治疗进入精准治疗时代^[6]。本研究对纳入的 186 例乳腺癌患者进行分子分型,结果显示管腔型乳腺癌比例高于其他亚型乳腺癌,其中 Luminal A 型 65 例(34.95%)、Luminal B 型 70 例(37.63%)、Her-2 过表达型 26 例(13.98%)、Basal-like 型 25 例(13.44%),与刘钟芬等^[7]报道的结果相接近。CA15-3 是乳腺上皮细胞分泌的一种糖蛋白抗原,是目前公认的对乳腺癌有较高特异度的肿瘤标志物^[8]。本研究对乳腺癌 4 种分子分型间肿瘤标志物的分析结果显示,Her-2 过表达型乳腺癌患者 CA15-3 水平明显高于其他分型,提示临床乳腺癌患者血清高水平 CA15-3 可能为 Her-2 过表达型的重要标志物,术前检测 CA15-3 有助于预测乳腺癌的分子分型和预后,为后期精准个体化治疗提供依据。

本研究中对乳腺癌患者的临床病理参数分析显示,年龄、肿瘤最大径、淋巴结转移及 Ki-67 表达在乳腺癌不同分子分型间的分布差异无统计学意义($P>0.05$),与成祥君等^[9]报道的结果一致。然而,亦有学者研究报道不同分子分型乳腺癌患者绝经状态、肿瘤最大径及组织学分级比较,差异有统计学意义($P<0.05$)^[10]。分析其原因可能是本次研究为单中心回顾性分析,入组病例数较少,混杂因素较多,从而造成各研究之间存在差异,需要后期联合多中心、大样本量进一步研究。4 种分子分型的复发、转移率比较中,Her-2 过表达型复发、转移率最高(38.46%),表明 Her-2 阳性乳腺癌患者侵袭性较高,更容易发生淋巴结转移,预后较差。因此,临床上对于 Her-2 过表达型乳腺癌患者应更加重视,加强随访、提高复查频率。通过多因素 Cox 回归分析发现,乳腺癌患者预后与淋巴结转移情况及血清 CA15-3 水平密切相关。乳腺癌患者血清 CA15-3 水平越高,越容易发生复发、转移,预后越差^[11]。

总之,不同分子分型的乳腺癌具有异质性,患者

血清肿瘤标志物表达不同;分子分型结合血清肿瘤标志物以及相关危险因素分析可为乳腺癌精准个体化治疗提供临床依据。

参考文献

[1] SUNG H,FERLAY J,SIEGEL R L,et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.

[2] 汪玲,潘华锋,李琰. 不同分子分型乳腺癌临床病理特征及预后分期分析[J]. 临床外科杂志,2019,27(3):231-234.

[3] 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:2021 年版[J]. 中国癌症杂志,2021,31(10):954-1040.

[4] 卜智斌,童真,康锋. 不同分子分型乳腺癌的临床病理特征差异[J]. 实用癌症杂志,2020,35(10):1668-1671.

[5] PROVENZANO E,ULANER G A,CHIN S F. Molecular classification of breast cancer[J]. PET Clin,2018,13(3):325-338.

[6] 张强,谭小庆,李灿. 循环 miRNA 在乳腺癌诊断中的应用价值[J]. 检验医学与临床,2021,18(6):848-853.

[7] 刘钟芬,陈创,姚晓莉,等. 乳腺癌不同分子分型的临床病理特点及预后分析[J]. 中华医学杂志,2016,96(22):1733-1737.

[8] 靳庆娥,乌姗姗,张亚鑫,等. 血清糖化血红蛋白和 CA15-3 水平检测与女性乳腺癌发病风险的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志,2019,34(4):143-145.

[9] 成祥君,杨璐,张伟,等. 不同分子分型乳腺癌血清肿瘤标志物的表达差异与肿瘤复发转移的影响因素[J]. 临床检验杂志,2019,37(12):893-896.

[10] 马建萍,马芬兰. 不同分子分型乳腺癌的临床病理特征及预后的关系[J]. 实用癌症杂志,2017,32(12):2041-2044.

[11] HING J X,MOK C W,TAN P T,et al. Clinical utility of tumor marker velocity of cancer antigen 15-3 (CA 15-3) and carcinoembryonic antigen (CEA) in breast cancer surveillance[J]. Breast,2020,52:95-101.