

血清 TK1 结合肿瘤标记物评估乳腺癌新辅助化疗疗效的价值观察

唐利娟¹, 程智勇¹, 门晓彦², 韩猛³, 吕骥³

(1. 秦皇岛市第一医院教育处; 2. 秦皇岛市海港医院内分泌科; 3. 秦皇岛市第一医院乳腺外科, 河北 秦皇岛 066000)

【摘要】目的: 分析血清胸苷激酶 1(TK1) 结合肿瘤标记物对乳腺癌新辅助化疗疗效的评估价值。**方法:** 选取 150 例乳腺癌患者为研究对象, 按照新辅助化疗临床疗效分为有效组 ($n=96$) 与无效组 ($n=54$)。比较两组患者化疗前后血清 TK1、肿瘤标记物 [糖类抗原 15-3 (CA15-3)、糖类抗原 125 (CA125)、癌胚抗原 (CEA)、肿瘤异常蛋白 (TAP)] 水平; Logistic 回归模型分析上述指标与疗效的关系; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 TK1 结合肿瘤标记物对疗效评估的价值。**结果:** 化疗后, 两组患者血清 TK1、CA15-3 及 TAP 水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 回归分析显示, 化疗后血清 TK1、CA15-3、TAP 水平与乳腺癌新辅助化疗疗效有关 ($P<0.05$); ROC 曲线分析显示, 化疗后血清 TK1、CA15-3、TAP 水平及联合评估化疗疗效曲线下面积 (AUC) 分别为 0.867、0.766、0.685、0.888, 联合评估 AUC 最大, 敏感度与特异度分别为 90.7%、77.1%。**结论:** 乳腺癌患者新辅助化疗后血清 TK1、CA15-3、TAP 水平与化疗疗效有关, 三者联合检测对化疗疗效具有较高评估价值。

【关键词】 乳腺癌; 新辅助化疗; 胸苷激酶 1; 肿瘤标记物

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

Value of serum TK1 combined with tumor markers in curative effect evaluation of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

TANG Li-juan¹, CHENG Zhi-yong¹, MEN Xiao-yan², HAN Meng³, LV Ji³

(1. Department of Education, First Hospital of Qinhuangdao; 2. Department of Endocrinology, Qinhuangdao Haigang Hospital; 3. Department of Breast Surgery, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To analyze the value of serum thymidine kinase 1 (TK1) combined with tumor markers in curative effect evaluation of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Methods:** 150 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy were divided into effective group ($n=96$) and ineffective group ($n=54$) according to the clinical effect. Serum TK1 and tumor markers [carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3), carbohydrate antigen 125 (CA125), carcinoembryonic antigen (CEA), tumor abnormal protein (TAP)] were detected before and after chemotherapy. Logistic regression model was used to analyze the relationship between indicators and curative effect. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of TK1 combined with tumor markers in curative effect evaluation. **Results:** There were statistically significant differences in TK1, CA15-3 and TAP between the two groups after chemotherapy ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that TK1, CA15-3 and TAP after chemotherapy were related to the curative effect of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer ($P<0.05$). ROC analysis showed that the area under the curve (AUC) values of TK1, CA15-3, TAP alone and in combination to evaluate the curative effect of chemotherapy were 0.867, 0.766, 0.685, and 0.888, respectively. The AUC of combined evaluation was the largest, and the sensitivity and specificity were 90.7% and 77.1%. **Conclusion:** Serum TK1, CA15-3 and TAP in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy are related to the curative effect of chemotherapy. Combination of the three is of high value in curative effect evaluation of chemotherapy.

【Key words】 Breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Thymidine kinase 1; Tumor marker

乳腺癌属于女性高发恶性肿瘤, 且发病率呈现逐年升高趋势^[1]。有调查^[2]表明, 女性恶性肿瘤中, 约 10% 为乳腺癌。新型辅助化疗为当前乳腺癌常用辅助治疗方法, 可于围术期加快肿瘤细胞凋亡,

通过缩小病灶, 提高临床疗效, 还能够控制或消除微转移灶, 评估癌细胞化疗敏感度, 用于术后化疗指导^[3-5]。但临床尚缺乏准确评估化疗疗效的指标, 如何评估其疗效为当前重要课题。临床研究^[6-7]认

为,肿瘤标记物与乳腺癌诊断、预后及疗效密切相关,比如糖类抗原 15-3 (CA15-3)、糖类抗原 125 (CA125)、癌胚抗原 (CEA)、肿瘤异常蛋白 (TAP) 等。其中, TAP 属于新型肿瘤标记物,已在多种恶性肿瘤临床诊断中得到应用,包括膀胱癌、肝癌、乳腺癌、宫颈癌与结直肠癌等。胸苷激酶 1 (TK1) 能够评估细胞增殖活性,随着癌细胞 DNA 复制,血清 TK1 水平明显升高^[8]。本研究旨在分析血清胸苷激酶 1 (TK1) 结合肿瘤标记物对乳腺癌新辅助化疗疗效的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月至 2021 年 3 月秦皇岛市第一医院收治的 150 例乳腺癌患者为研究对象,按照新辅助化疗临床疗效分为有效组 ($n=96$) 与无效组 ($n=54$)。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则。纳入标准:(1)穿刺活检为乳腺癌,且为局部晚期;(2)初发乳腺癌;(3)在本院接受新辅助化疗及手术治疗;(4)临床资料完整;(5)精神正常,意识清晰,签署知情同意书。排除标准:(1)合并严重心肝肾功能障碍;(2)合并内分泌系统、自身免疫系统或者血液系统疾病;(3)合并急性感染或者其他肿瘤病变;(4)远处转移患者;(5)贫血患者及月经期患者。

1.2 方法

1.2.1 新辅助化疗方法 所有患者均行 AC-T 方案:第 1 天,静脉滴注多柔比星(浙江海正药业股份有限公司) 60 mg/m^2 + 环磷酰胺(江苏盛迪医药有限公司) 600 mg/m^2 , 21 d/周期,行 4 个周期;序贯:静脉滴注紫杉醇(上海新亚药业有限公司) 80 mg/m^2 , 7 d/周期,行 12 个周期。化疗后予以手术治疗。

1.2.2 疗效评估 术后 1 周进行疗效评估,按照实体瘤反应评价标准 (RECIST)^[9] 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、进展 (PD)、稳定 (SD)。CR:所有目标病灶完全消失,并连续 4 周没有检出新发病灶;PR:病灶最长径总和缩短达到 30%,同时持续 4 周;PD:肿瘤最长径增加 $\geq 20\%$ 或产生新发病灶;SD:肿瘤最长径之和缩短却没有达 PR 或者有增加却没有达 PD。

1.2.3 TK1、CA15-3、CA125、CEA 水平检测 分别在化疗前与化疗 12 个周期后抽取受试者空腹静脉血样本 3 mL, 3 000 rpm 离心 15 min 分离血清,采用酶联免疫吸附法检测 TK1、CA15-3、CA125、CEA 水平,相关试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司;TAP 的测定则需制作血涂片,并于显微镜下进行凝聚物颗粒观察,同时测量其面积。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验;计数资料以 [n (%)] 表示,采用 χ^2 检验;影响因素采用 Logistic 回归模型分析;评估价值采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

两组患者年龄、体重指数 (BMI)、月经状态、肿瘤大小、淋巴结状态、组织学分型、分子分型比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。化疗前两组患者血清 TK1、CA15-3、CA125、CEA 水平、TAP 及化疗后血清 CA125、CEA 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。化疗 12 个周期后,两组患者血清 TK1、CA15-3 水平及 TAP 比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n$ (%)]

资料	有效组 ($n=96$)	无效组 ($n=54$)	t/χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	55.78 \pm 8.26	57.01 \pm 8.12	0.881	0.380
BMI (kg/m ²)	23.68 \pm 2.37	23.72 \pm 2.39	0.099	0.921
月经状态			0.780	0.377
绝经前	57 (59.38)	36 (66.67)		
绝经后	39 (40.63)	18 (33.33)		
肿瘤大小 (cm)			1.309	0.253
≤ 5	59 (61.46)	28 (51.85)		
> 5	37 (38.54)	26 (48.15)		
淋巴结状态			1.390	0.238
阴性	28 (29.17)	11 (20.37)		
阳性	68 (70.83)	43 (79.63)		
组织学分型			0.374	0.541
浸润性导管癌	78 (81.25)	46 (85.19)		
非浸润性导管癌	18 (18.75)	8 (14.81)		
分子分型			2.985	0.225
激素受体阳性	53 (55.21)	37 (68.52)		
Her-2 型	27 (28.13)	9 (16.67)		
三阴性	16 (16.67)	8 (14.81)		
TK1 (pmol/L)				
化疗前	5.72 \pm 0.94	5.98 \pm 0.97	1.607	0.110
化疗后	4.25 \pm 0.76*	5.67 \pm 1.03	9.635	<0.001
CA15-3 (U/mL)				
化疗前	19.62 \pm 3.75	18.43 \pm 3.52	1.907	0.059
化疗后	17.04 \pm 3.58*	18.91 \pm 3.46	3.108	0.002
CA125 (U/mL)				
化疗前	18.76 \pm 3.12	19.45 \pm 3.28	1.277	0.204
化疗后	15.12 \pm 2.76*	15.84 \pm 2.85*	1.516	0.132
CEA (ng/mL)				
化疗前	4.23 \pm 0.78	4.47 \pm 0.81	1.784	0.077
化疗后	2.87 \pm 0.42*	3.02 \pm 0.57*	1.840	0.068
TAP (μm^2)				
化疗前	136.89 \pm 24.73	138.97 \pm 25.06	0.492	0.623
化疗后	118.34 \pm 18.46*	126.95 \pm 22.68*	2.522	0.013

* $P < 0.05$, 与组内化疗前相比。

2.2 影响乳腺癌新辅助化疗疗效的因素

回归分析显示,化疗 12 个周期后,血清 TK1、CA15-3 水平及 TAP 是影响乳腺癌新辅助化疗疗效的因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 影响乳腺癌新辅助化疗疗效的因素

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
TK1	1.382	0.427	10.475	0.001	3.983	1.725 ~ 9.197
CA15-3	1.057	0.364	8.432	0.004	2.878	1.410 ~ 5.873
TAP	1.695	0.238	50.721	<0.001	5.447	3.416 ~ 8.684

2.3 TK1、CA15-3、TAP 对乳腺癌新辅助化疗疗效的评估价值

ROC 曲线分析显示,化疗 12 个周期后,血清 TK1、CA15-3 水平与 TAP 联合评估新辅助化疗疗效的曲线下面积 (AUC) 最大,敏感度和特异度最高。见表 3 及图 1。

表 3 曲线下面积

变量	AUC	SE 值	P 值	95% CI	Cut-off 值
TK1	0.867	0.033	<0.001	0.802 ~ 0.932	5.01 pmol/L
CA15-3	0.766	0.04	<0.001	0.687 ~ 0.846	16.28 U/mL
TAP	0.685	0.045	<0.001	0.596 ~ 0.773	117.65 μm^2
TK1 + CA15-3 + TAP	0.888	0.029	<0.001	0.832 ~ 0.944	-

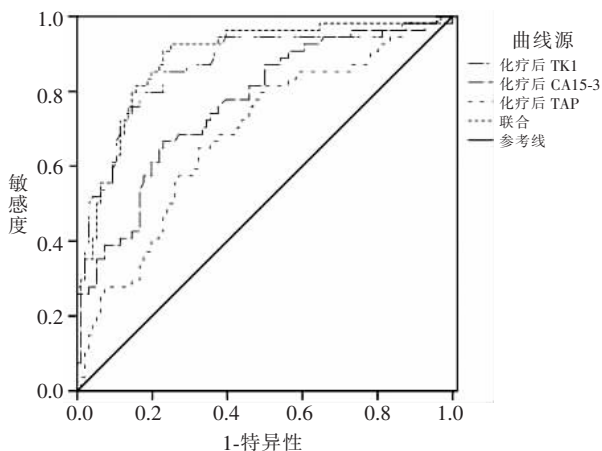


图 1 TK1、CA15-3、TAP 评估化疗疗效的 ROC 曲线

3 讨论

现阶段,主要采取临床评估法与病理学评估法进行新辅助化疗疗效评价,其中临床评价分为触诊与影像学检查两种,触诊易受医师个人主观影响,同时难以预估深部病灶;影像学评估操作便捷,并且可重复性好,应用较为广泛,但价格较高,尤其是乳腺核磁共振,且评估结果也非完全可靠;病理学检查虽然准确,但需要于术后进行,因此容易错失合理调整化疗方案最佳时机。

既往研究^[10-11]指出,血清肿瘤标记物 (CEA、CA125、CA15-3 等) 可在乳腺癌临床诊断与预后评估中发挥一定作用。CEA 属于非特异性肿瘤抗原

(主要提取于结肠癌组织与胎儿肠组织),于乳腺癌中也可检出一定程度表达,然而其对乳腺癌敏感性相对较低^[12]。CA125 属于卵巢癌病变特异性标记物,也可表达于乳腺癌。本研究中,两组治疗后 CA125、CEA 均降低 ($P < 0.05$),但组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),提示 CA125、CEA 在化疗疗效评估中的价值不高。CA15-3 为人体乳腺癌相关抗原,主要分布在肿瘤细胞表面,一旦细胞癌变,将提高细胞膜蛋白酶以及唾液酶活性,损害细胞骨架,促使细胞表面抗原大量凋落,造成血清 CA15-3 水平提高。既往研究^[13]认为,CA15-3 能够用于乳腺癌复发与病灶转移监测。亦有报道^[14]称,CA15-3 水平提升和肿瘤负荷增加具有正相关性。本研究中,有效组化疗后 CA15-3 低于无效组 ($P < 0.05$),表明化疗后 CA15-3 水平检测可能在化疗疗效评估上有一定意义。TAP 亦有异常糖链糖蛋白之称,为癌症病变初期体内致癌因子引起原癌基因以及抑癌基因突变所形成的复合物,一般癌细胞异常增生会有 TAP 水平升高变化^[15]。本研究显示,有效组化疗后 TAP 水平更低 ($P < 0.05$),表明化疗后 TAP 可能对化疗评估具有一定指导作用。有研究^[16]表明,血清 TK1 水平变化和细胞增殖生长存在紧密联系,能够用于判断细胞增殖活性,同时亦可反映恶性肿瘤增殖度,用于疗效判定。本研究中,有效组化疗后血清 TK1 水平更低 ($P < 0.05$),与上述研究观点相符,主要可能是由于化疗有效的患者病灶明显缩小,细胞增殖活性降低,因此血清 TK1 表达水平更低。回归分析发现,化疗后 TK1、CA15-3、TAP 水平与乳腺癌新辅助化疗疗效密切相关,可作为独立预测因子。ROC 分析显示,化疗后 TK1、CA15-3、TAP 及三者联合评估化疗疗效的 AUC 依次为 0.867、0.766、0.685、0.888,联合评估 AUC 最大,效能最高,敏感度 90.7%,特异度 77.1%。考虑到虽然血清 TK1、CA15-3、TAP 水平变化能够在一定程度反映乳腺癌进展状况及疗效,但不能完全通过其检测进行判定,还应该结合影像学结果进一步明确,以作出更准确的评估。

综上,化疗后血清 TK1、CA15-3、TAP 水平与乳腺癌新辅助化疗疗效密切相关,属于独立预测因子,三者结合在化疗疗效评估中的应用价值更高,可更好辅助疗效评估。

参考文献

[1] Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(7): 5200 - 5213.

[2] Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer [J]. Adv

- Anat Pathol,2020,27(1):27-35.
- [3] Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer[J]. Jpn J Clin Oncol,2020,50(3):225-229.
- [4] 陈华敏,吴煌福,黄光钺. 人參多糖注射液联合新辅助化疗治疗乳腺癌疗效及对免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊,2018,36(7):1760-1763.
- [5] Leon-Ferre RA, Hieken TJ, Boughey JC. The Landmark Series: Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative and HER2-Positive Breast Cancer[J]. Ann Surg Oncol,2021,28(4):2111-2119.
- [6] 朱文珍,张国淳,王钰雷,等. CEA 及 CA 15-3 预测氟维司群对乳腺癌疗效的临床价值[J]. 广东医学,2018,39(6):847-852.
- [7] Chen R, Jiang C, Zhu Q, et al. Combining the tumor abnormal protein test with tests for carcinoembryonic antigens, cancer antigen 15-3, and/or cancer antigen 125 significantly increased their diagnostic sensitivity for breast cancer[J]. Medicine, 2020, 99(29): e21231.
- [8] Del RM, Bertolini I, Crucitta S, et al. Overexpression of TK1 and CDK9 in plasma-derived exosomes is associated with clinical resistance to CDK4/6 inhibitors in metastatic breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 178(1): 57-62.
- [9] 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.
- [10] Li J, Liu L, Feng Z, et al. Tumor markers CA15-3, CA125, CEA and breast cancer survival by molecular subtype: a cohort study [J]. Breast Cancer, 2020, 27(4): 621-630.
- [11] 郑星,宋丽萍. 全身骨显像联合血清 CA15-3、CEA、ALP 对乳腺癌骨转移的诊断价值[J]. 广东医学,2019,40(16):2326-2330.
- [12] 冯岚,景香香,陶阳,等. 超声弹性成像联合检测 CEA 与 CA15-3 在乳腺癌诊断中的价值分析[J]. 重庆医学,2018,47(26):3414-3417.
- [13] 刘一雄,郝跃文. 血浆 ER、PR、VEGF、CA15-3、CA125 及 CEA 联合检测在乳腺癌预后评估中的作用[J]. 山东医药,2018,58(25):60-62.
- [14] 檀燕,徐元宏. 肿瘤患者与其血清标志物关系的临床意义[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(1):18-20,25.
- [15] 成琳,杨良根,许凌云,等. 乳腺癌患者肿瘤异常蛋白表达的影响因素研究[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(26):60-62.
- [16] Wei YT, Luo YZ, Feng ZQ, et al. TK1 overexpression is associated with the poor outcomes of lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Biomark Med, 2018, 12(4): 403-413.
- (收稿日期:2022-01-07 修回日期:2022-03-10)

(上接第 893 页)

生深部感染病例。本研究根据患者骨折部位软组织肿胀情况、外固定针道情况及 CRP 等实验室检查结果个体化选择二期手术时间,并在一期外固定架置针时将针道避开二期内固定切口,二期内固定术中先用无菌贴膜覆盖针道,再对手术区域皮肤消毒,结果显示 50 例序贯治疗患者均未出现严重切口感染。

综上所述,相较于一期行 ORIF 治疗,采用外固定架及二期 LCP 内固定序贯法治治疗 C 型 Pilon 骨折可显著降低患者手术时间及术中出血量,提高患者术后踝关节功能、降低术后切口感染及骨延迟愈合的发生率,临床应用价值较高。

参考文献

- [1] Kim GB, Shon OJ, Park CH. Treatment of AO/OTA type C pilon fractures through the anterolateral approach combined with the medial MIPO technique [J]. Foot & Ankle International, 2018, 39(4):426-432.
- [2] Saad BN, Yingling JM, Liporace FA, et al. Pilon fractures: Challenges and solutions[J]. Orthopedic Research and Reviews, 2019, 24(11):149-157.
- [3] Kottmeier SA, Madison RD, Divaris N. Pilon fracture: Preventing complications[J]. Journal of American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2018, 26(18):640-651.
- [4] 乔刚,郭铁,宋海友,等. 有限内固定结合微型外固定架治疗对手部骨折患者血清 OPG/RANK/RANKL 水平的影响分析[J]. 中南医学科学杂志,2020,48(1):80-83.
- [5] Silluzzo N, De Santis V, Marzetti E, et al. Clinical and radiographic outcomes in patients operated for complex open tibial pilon fractures [J]. Injury, 2019, 50(2):24-28.
- [6] 刘燊,冯世庆. Ilizarov 技术在骨折不愈合中的应用[J]. 中国医药导刊,2019,21(4):222-225.
- [7] Albuquerque RP, Hara R, Prado J, et al. Epidemiological study on tibial plateau fractures at a level I trauma center [J]. Acta Ortopedica Brasileira, 2013, 21(2):109-115.
- [8] Manegold S, Springer A, MArdia S, et al. Treatment algorithm for pilon fracture-clinical and radiological results [J]. Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca, 2019, 86(1):11-17.
- [9] Carter TH, Duckworth AD, Oliver WM, et al. Open reduction and internal fixation of distal tibial pilon fractures [J]. JBJS Essential Surgical Techniques, 2019, 9(3):e29.
- [10] 祁雷,吴晗,李军,等. Pilon 骨折的诊断与治疗进展 [J]. 局解手术学杂志,2018,146(1):79-83.
- [11] Potter JM, van der Vliet QMJ, Esposito JG, et al. Is the proximity of external fixator pins to eventual definitive fixation implants related to the risk of deep infection in the staged management of tibial pilon fractures? [J]. Injury, 2019, 50(11):2103-2107.
- [12] 裴少新. 延期切开复位锁定钢板内固定治疗 Pilon 骨折的效果分析 [J]. 河南医学研究, 2018, 27(6):48-49.
- [13] Daghino W, Messina M, Filippini M, et al. Temporary stabilization with external fixator in 'Tripolar' configuration in two steps treatment of tibial pilon fractures [J]. The Open Orthopaedics Journal, 2016, 10:49-55.
- [14] 郑继会,胡思斌,邓海峰,等. 复杂 Pilon 骨折的分期治疗 [J]. 创伤外科杂志,2016,18(8):488-490.
- (收稿日期:2022-03-05 修回日期:2022-04-02)