

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.02.034

# 乳腺癌改良根治术患者术后复发转移的危险因素及血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 的预测价值研究 \*

李慧芳 地力木拉提·艾斯木吐拉<sup>△</sup> 郭晨明 热菲拉·买买提

买吐鲁佰·米尔扎合买提 潘新枝

(新疆医科大学第一附属医院乳腺外科 新疆 乌鲁木齐 830000)

**摘要 目的:**探讨乳腺癌改良根治术患者术后复发转移的危险因素及血清糖类抗原 125(CA125)、环加氧酶-2(COX-2)、可溶性肿瘤坏死因子受体 P55(sTNFR-P55)的预测价值。**方法:**对 2014 年 1 月至 2016 年 12 月新疆医科大学第一附属医院收治的 109 例行乳腺癌改良根治术的乳腺癌患者进行前瞻性研究,所有患者术后均随访 5 年,其中 2 例失访,107 例完成随访。根据 5 年内患者复发转移情况将其分为复发转移组(n=31)和未复发转移组(n=76)。收集患者入院时的临床病理资料,采用电化学发光法检测术前血清 CA125,采用酶联免疫吸附法检测术前血清 COX-2、sTNFR-P55。采用 logistic 回归模型分析患者术后复发转移的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 对术后复发转移的预测价值。**结果:**复发转移组肿瘤直径>5 cm、浸润性非特殊癌、脉管癌栓、雌激素受体(ER)/孕激素受体(PR)阴性、无内分泌治疗构成比、TNM 分期 IIIA 期、腋窝淋巴结转移数量 4~9 个构成比高于未复发转移组 ( $P<0.05$ )。复发转移组血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 水平高于未复发转移组 ( $P<0.05$ )。多因素 logistic 回归分析结果显示,肿瘤直径>5 cm、浸润性非特殊癌、TNM 分期 IIIA 期、脉管癌栓、腋窝淋巴结转移数量 4~9 个、CA125 升高、COX-2 升高、sTNFR-P55 升高是乳腺癌改良根治术患者术后 5 年内复发转移的独立危险因素(OR=1.318、1.213、1.223、1.137、1.257、1.241、1.313、1.351,  $P<0.05$ )。血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 均可有效预测乳腺癌术后复发转移,曲线下面积(AUC)分别为 0.803、0.749、0.761,三指标联合预测术后复发转移的 AUC 为 0.915,灵敏度和特异度分别为 0.94、0.83。**结论:**肿瘤直径、浸润性非特殊癌、TNM 分期、脉管癌栓、腋窝淋巴结转移数量以及术前血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 异常升高是乳腺癌改良根治术患者术后 5 年内复发转移的危险因素,术前血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 联合检测可预测乳腺癌改良根治术后的复发转移风险。

**关键词:**乳腺癌;改良根治术;复发;转移;CA125;COX-2;sTNFR-P55;预测价值

**中图分类号:**R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)02-384-06

## Risk Factors of Recurrence and Metastasis in Patients with Breast Cancer after Modified Radical Mastectomy and Predictive Value Study of Serum CA125, COX-2 and sTNFR-P55\*

LI Hui-fang, Aisimutula·Dilimulati<sup>△</sup>, GUO Chen-ming, Maimaiti·Refeila, Mierzaheti·Maitulubai, PAN Xin-zhi

(Department of Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the risk factors of recurrence and metastasis in patients with breast cancer after modified radical mastectomy and the predictive value of serum carbohydrate antigen 125 (CA125), cyclo-oxygenase-2 (COX-2), soluble tumor necrosis factor receptor-P55 (sTNFR-P55). **Methods:** 109 patients with breast cancer who underwent modified radical mastectomy in The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2014 to December 2016 were prospectively studied. All patients were followed up for 5 years after operation, including 2 patients who were lost to follow-up, and 107 patients who completed follow-up. According to the recurrence and metastasis within 5 years, the patients were divided into recurrence and metastasis group (n=31) and non-recurrence and metastasis group (n=76). The clinicopathological data of the patients at admission were collected. Preoperative serum CA125 was detected by electrochemiluminescence method, and preoperative serum COX-2 and sTNFR-P55 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of postoperative recurrence and metastasis, and receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive value of serum CA125, COX-2 and sTNFR-P55 on postoperative recurrence and metastasis. **Results:** The tumor diameter greater than 5cm, invasive non-specific carci-

\* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2017D01C302)

作者简介:李慧芳(1988-),女,硕士,住院医师,主要从事乳腺良恶性疾病诊治方向的研究,E-mail: lhfcq0608@163.com

<sup>△</sup> 通讯作者:地力木拉提·艾斯木吐拉(1968-),男,硕士,主任医师,主要从事乳腺良恶性疾病诊治方向的研究,

E-mail: 1339280411@qq.com

(收稿日期:2022-07-10 接受日期:2022-08-08)

noma, vascular tumor thrombus, estrogen receptor (ER)/progesterone receptor (PR) negative, the constituent ratio of no endocrine therapy, TNM stage IIIA, and the number of axillary lymph node metastases 4~9 in the recurrence and metastasis group were higher than those in the non-recurrence and metastasis group ( $P<0.05$ ). The levels of serum CA125, COX-2 and sTNFR-P55 in the recurrence and metastasis group were higher than those in the non-recurrence and metastasis group ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that tumor diameter greater than 5cm, invasive non-specific carcinoma, TNM stage IIIA, vascular tumor thrombus, number of axillary lymph node metastases 4~9, increased CA125, increased COX-2, and increased sTNFR-P55 were independent risk factors for recurrence and metastasis within 5 years after modified radical mastectomy (OR=1.318, 1.213, 1.223, 1.137, 1.257, 1.241, 1.313, 1.351,  $P<0.05$ ). Serum CA125, COX-2 and sTNFR-P55 could effectively predict postoperative recurrence and metastasis of breast cancer, and the area under the curve (AUC) was 0.803, 0.749 and 0.761, respectively. The AUC of combined prediction of postoperative recurrence and metastasis of the three indexes was 0.915, and the sensitivity and specificity were 0.94 and 0.83, respectively. **Conclusion:** Tumor diameter, invasive non-specific carcinoma, TNM stage, vascular tumor thrombus, number of axillary lymph node metastases, and abnormal elevation of pre-operative serum CA125, COX-2, sTNFR-P55 are risk factors for recurrence and metastasis within 5 years after modified radical mastectomy. Combined detection of preoperative serum CA125, COX-2 and sTNFR-P55 can predict the risk of recurrence and metastasis after modified radical mastectomy.

**Key words:** Breast cancer; Modified radical mastectomy; Recurrence; Metastasis; CA125; COX-2; sTNFR-P55; Predictive value

**Chinese Library Classification(CLC):** R737.9 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2023)02-384-06

## 前言

乳腺癌发病位居女性恶性肿瘤首位,据估计全球每年罹患乳腺癌的女性超过 167 万,我国是乳腺癌高发国家,每年新增患者近 20 万,并呈不断上升趋势<sup>[1]</sup>。乳腺癌改良根治术是治疗乳腺癌的常见方式,主要适用于不宜行保乳手术的早期乳腺癌患者以及腋窝淋巴结阳性患者,可显著改善患者病情,提高临床治疗效果<sup>[2]</sup>,但是术后仍有一定比例患者出现复发转移,影响预后<sup>[3]</sup>。精准预测乳腺癌患者术后复发转移风险,对改善患者预后具有重要意义。研究表明<sup>[4]</sup>,多种因子介导了恶性肿瘤的发生发展。糖类抗原 125(CA125)是一种与胃癌<sup>[5]</sup>、卵巢癌<sup>[6]</sup>等恶性肿瘤发生发展密切相关的肿瘤糖类抗原,也可作为乳腺癌诊断和预后评估的标志物<sup>[7]</sup>。环加氧酶-2(COX-2)是环加氧酶(COX)亚型之一,主要参与调节机体炎性改变,生理状态下呈静息状态,其水平为低表达,研究显示<sup>[8,9]</sup>,在炎性细胞因子以及肿瘤诱导剂等刺激下,COX-2 可诱导新生血管生成而促进乳腺癌肿瘤细胞的侵袭转移,造成不良预后。可溶性肿瘤坏死因子受体 P55(sTNFR-P55)是在蛋白激酶作用下由细胞表面的膜结合肿瘤坏死因子裂解而来,sTNFR-P55 表达上调可抑制机体对肿瘤细胞的杀伤力,进而促进恶性肿瘤的发生发展<sup>[10]</sup>。本研究旨在探讨血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 在乳腺癌患者中的表达水平,分析联合检测血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 对乳腺癌改良根治术患者术后复发转移的预测价值,为临床制定针对性干预措施和改善患者预后提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月新疆医科大学第一附属医院收治的 109 例行乳腺癌改良根治手术的乳腺癌患者。本研究得到新疆医科大学第一附属医院伦理委员会批准。纳入标准:①病理结果证实为单侧浸润性乳腺癌,符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版)》<sup>[11]</sup>;②首次确诊,所有患者均

符合乳腺癌改良根治手术指征:即不适宜行保乳手术的早期乳腺癌患者,腋窝淋巴结阳性患者,临床评价可以行 R0 切除的患者;③患者年龄 18~70 岁;④临床病历资料完整;⑤患者对本研究均知情签署知情同意书。排除标准:①妊娠期及哺乳期的女性患者以及男性乳腺癌患者;②术前接受过新辅助放、化疗的患者;③乳腺癌远处转移患者;④术前伴有急、慢性感染性疾病或自身免疫性疾病的患者;⑤术前凝血功能障碍的患者;⑥甲状腺功能异常的患者;⑦其他恶性肿瘤患者;⑧术前 1 个月内服用过抗炎药物治疗者;⑨心脏功能不全及肝肾功能障碍者;⑩因其他原因死亡的患者。

### 1.2 方法

**1.2.1 手术方案** 所有患者均行乳腺癌改良根治手术,清扫范围包括乳腺组织以及腋窝淋巴结,腋窝淋巴结清扫第 I、II 组,保留第 III 组,保留胸大小肌。手术后给予辅助化疗,4~6 个疗程,化疗药物为蒽环类药物以及蒽环与紫杉醇类药物联合,化疗方案为环磷酰胺+表柔比星+氟尿嘧啶(CEF 方案)、紫杉醇+多柔比星(TA 方案)、环磷酰胺+多柔比星+氟尿嘧啶(CAF 方案)。化疗时对患者一般状态密切监测,根据患者不良反应适时调整药物剂量及周期,患者化疗结束后 1 个月对局部进行放疗,辅助性放疗包括区域淋巴结、胸壁以及内乳区,放疗指征包括腋窝淋巴结转移阳性数量超过 3 个或者原发肿瘤直径超过 4cm 或者肿瘤侵犯胸壁和皮肤。雌激素受体(ER)和/或孕激素受体(PR)阳性给予内分泌治疗,反之采用他莫西芬或者芳香化酶抑制剂治疗。

**1.2.2 临床病历资料收集** 收集患者年龄、绝经情况、肿瘤直径、组织病理类型、TNM 分期、脉管癌栓、激素受体、化疗方案、放疗情况、内分泌治疗、腋窝淋巴结转移数量。

**1.2.3 血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 检测** 采集研究对象术前清晨空腹肘静脉血 5 mL,采用电化学发光法检测 CA125 水平,检测仪器为罗氏 cobas6000 全自动电化学发光免疫分析仪,试剂为相应的配套试剂。酶联免疫吸附法检测血清 COX-2、sTNFR-P55 水平,sTNFR-P55 试剂盒由上海酶联生物科技有限

公司提供,COX-2 试剂盒由晶美生物工程有限公司提供。

### 1.3 术后随访以及复发转移评估

术后对患者定期进行随访 5 年,随访频率为术后第 1 年每 3 个月 1 次,术后第 2 年每 6 个月 1 次,术后第 3、4、5 年每 12 个月 1 次,随访方式为门诊随访,随访内容包括血常规、肝功能检查、体格检查以及胸部电子计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)、肝脏超声等影像学检查确诊,并记录患者复发转移情况。复发包括局部复发和区域复发,局部复发是指患侧乳腺内或者胸壁再次出现肿块,区域复发是指患侧淋巴引流区如腋窝、锁骨上 / 下以及内乳淋巴结区域出现肿瘤。此处的转移主要是指向远处脏器的转移,远处脏器转移包括出现骨骼、肺部、脑部以及肝脏转移<sup>[12]</sup>。

### 1.4 统计学处理

采用 SAS9.4 软件对数据进行统计分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述,采用 t 检验,计数资料采用率(%)描述,采用  $\chi^2$  检验,采用多因素 logistic 回归模型分析乳腺癌患者术后复发转移的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,

并计算曲线下面积(AUC)评估血清 CA125、COX-2、sTNF- $\alpha$ 、P55 对术后复发转移的预测价值, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组术后随访结果以及临床病理特征比较

109 例患者出院后均进行随访,其中 2 例在 5 年随访期间失访,失访率为 1.83%,共 107 例完成随访。107 例患者中,31 例发生复发转移,复发转移率为 28.97%,其中包括 12 例局部复发或区域复发,19 例远处转移。根据患者术后 5 年内复发转移发生情况将其分为复发转移组 31 例和未复发转移组 76 例。复发转移组肿瘤直径  $> 5$  cm、浸润性非特殊癌、TNM 分期 IIIA 期、脉管癌栓、ER/PR 阴性、无内分泌治疗构成比、腋窝淋巴结转移数量 4~9 个构成比大于未复发转移组( $P < 0.05$ );两组年龄、绝经、化疗方案、放疗构成比比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 比较两组患者临床病理特征[n( % )]

Table 1 Comparison of clinicopathological features between the two groups[n( % )]

| Baseline data                                 |                                 | Recurrence and metastasis group<br>(n=31) | Non-recurrence and metastasis group<br>(n=76) | $\chi^2$ | P     |
|-----------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------|-------|
| Age( years )                                  | <55                             | 13(41.94)                                 | 39(51.32)                                     | 0.776    | 0.379 |
|                                               | $\geq 55$                       | 18(58.06)                                 | 37(48.68)                                     |          |       |
| Menopause                                     | Yes                             | 21(67.74)                                 | 53(69.74)                                     | 0.041    | 0.839 |
|                                               | No                              | 10(32.26)                                 | 23(30.26)                                     |          |       |
| Tumor diameter( cm )                          | $\leq 5$                        | 11(35.48)                                 | 45(59.21)                                     | 4.969    | 0.026 |
|                                               | $> 5$                           | 20(64.52)                                 | 31(40.79)                                     |          |       |
| Histopathological type                        | Invasive non-specific carcinoma | 19(61.29)                                 | 30(39.47)                                     | 4.222    | 0.040 |
|                                               | Invasive specific carcinoma     | 12(38.71)                                 | 46(60.53)                                     |          |       |
|                                               | IA union IB                     | 2(6.45)                                   | 32(42.11)                                     |          |       |
| TNM stage                                     | IIA union IIB                   | 11(35.48)                                 | 25(32.89)                                     | 15.814   | 0.001 |
|                                               | IIIA                            | 18(58.07)                                 | 19(25.00)                                     |          |       |
| Vascular tumor thrombus                       | Yes                             | 23(74.19)                                 | 26(34.21)                                     | 14.180   | 0.001 |
|                                               | No                              | 8(25.81)                                  | 50(65.79)                                     |          |       |
| ER/PR                                         | Negative                        | 21(67.74)                                 | 14(18.42)                                     | 24.334   | 0.000 |
|                                               | Positive                        | 10(32.26)                                 | 62(81.58)                                     |          |       |
| Chemotherapy regimens                         | Anthracyclines                  | 15(48.39)                                 | 27(35.53)                                     | 1.527    | 0.217 |
|                                               | Anthracyclines union Taxus      | 16(51.61)                                 | 49(64.47)                                     |          |       |
| Radiotherapy                                  | Yes                             | 22(70.97)                                 | 51(67.11)                                     | 0.152    | 0.697 |
|                                               | No                              | 9(29.03)                                  | 25(32.89)                                     |          |       |
| Endocrine therapy                             | Yes                             | 13(41.94)                                 | 50(65.79)                                     | 5.175    | 0.023 |
|                                               | No                              | 18(58.06)                                 | 26(34.21)                                     |          |       |
| Number of axillary lymph node metastases( n ) | 0                               | 5(16.13)                                  | 33(43.42)                                     | 9.019    | 0.011 |
|                                               | 1~3                             | 11(35.48)                                 | 25(32.90)                                     |          |       |
|                                               | 4~9                             | 15(48.39)                                 | 18(23.68)                                     |          |       |

## 2.2 两组患者血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 水平比较

复发转移组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

复发转移组血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 水平高于未

表 2 比较两组患者血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 水平( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison of the levels of serum CA125, COX-2 and sTNFR-P55 between the two groups( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups                              | n  | CA125(U/mL) | COX-2(ng/mL) | sTNFR-P55(pg/mL) |
|-------------------------------------|----|-------------|--------------|------------------|
| Recurrence and metastasis group     | 31 | 57.31± 8.68 | 19.27± 3.35  | 138.50± 22.91    |
| Non-recurrence and metastasis group | 76 | 32.04± 9.95 | 8.16± 2.98   | 67.92± 19.14     |
| t                                   | -  | 12.346      | 16.870       | 16.324           |
| P                                   | -  | 0.000       | 0.000        | 0.000            |

## 2.3 乳腺癌改良根治术患者术后复发转移的多因素 logistic 回归分析

以乳腺癌改良根治术患者 5 年内是否发生复发转移为因变量,表 1 和表 2 中有统计学差异( $P<0.05$ )的变量为自变量构建多因素 logistic 回归分析,采用逐步后退法筛选影响因素( $\alpha_{入}=0.10, \alpha_{出}=0.05$ ),各变量赋值见表 3。结果显示,肿瘤直

径 $>5$  cm、浸润性非特殊癌、TNM 分期 IIIA 期、脉管癌栓、腋窝淋巴结转移数量 4~9 个、CA125 升高、COX-2 升高、sTNFR-P55 升高是乳腺癌改良根治术患者术后 5 年内复发转移的独立危险因素 (OR=1.318、1.213、1.223、1.137、1.257、1.241、1.313、1.351,  $P<0.05$ )。见表 4。

表 3 变量赋值

Table 3 Variable assignment

| Classification       | Variable                                 | Assignment                                                       |
|----------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Dependent variable   | Recurrence and metastasis                | 0=non-ecurrence and metastasis, 1=recurrence and metastasis      |
| Independent variable | Tumor diameter                           | 0= $\leq 5$ cm, 1= $> 5$ cm                                      |
|                      | Histopathological type                   | 0=invasive specific carcinoma, 1=invasive non-specific carcinoma |
|                      | TNM stage                                | 0=IA union IB stage, 1=IIA union IIB stage, 2=IIIA stage         |
|                      | Vascular tumor thrombus                  | 0=no, 1=yes                                                      |
|                      | ER/PR                                    | 0=positive, 1=negative                                           |
|                      | Endocrine therapy                        | 0=yes, 1=no                                                      |
|                      | Number of axillary lymph node metastases | 0=1, 1=1~3, 2=4~9                                                |
|                      | CA125                                    | Continuous variable                                              |
|                      | COX-2                                    | Continuous variable                                              |
|                      | sTNFR-P55                                | Continuous variable                                              |

表 4 乳腺癌改良根治术患者术后复发转移的多因素 logistic 回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of recurrence and metastasis in breast cancer after modified radical mastectomy

| Variable                                     | $\beta$ | SE( $\beta$ ) | Wald $\chi^2$ | P     | OR    | 95%CI       |             |
|----------------------------------------------|---------|---------------|---------------|-------|-------|-------------|-------------|
|                                              |         |               |               |       |       | Lower limit | Upper limit |
| Tumor diameter greater than 5 cm             | 0.276   | 0.038         | 5.762         | 0.031 | 1.318 | 1.209       | 1.396       |
| Invasive non-specific carcinoma              | 0.193   | 0.010         | 4.165         | 0.040 | 1.213 | 1.124       | 1.350       |
| TNM stage IIIA                               | 0.201   | 0.016         | 5.389         | 0.034 | 1.223 | 1.086       | 1.385       |
| Vascular tumor thrombus                      | 0.128   | 0.009         | 4.002         | 0.045 | 1.137 | 1.034       | 1.223       |
| Number of axillary lymph node metastases 4~9 | 0.229   | 0.023         | 5.951         | 0.009 | 1.257 | 1.150       | 1.391       |
| Increased CA125                              | 0.216   | 0.032         | 5.372         | 0.012 | 1.241 | 1.173       | 1.432       |
| Increased COX-2                              | 0.272   | 0.039         | 6.391         | 0.003 | 1.313 | 1.134       | 1.528       |
| Increased sTNFR-P55                          | 0.301   | 0.046         | 10.816        | 0.000 | 1.351 | 1.167       | 1.634       |

#### 2.4 血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 水平对乳腺癌改良根治术后复发转移的预测价值

以乳腺癌术后复发转移患者为阳性样本,未复发转移患者为阴性样本绘制 ROC 曲线评估血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 对乳腺癌术后复发转移的预测价值。结果显示,CA125 预测术后复发转移的 AUC 为 0.803,灵敏度和特异度分别为

0.84、0.75;COX-2 预测术后复发转移的 AUC 为 0.749,灵敏度和特异度分别为 0.77、0.68;sTNFR-P55 预测术后复发转移的 AUC 为 0.761,灵敏度和特异度分别为 0.81、0.72;三指标联合预测术后复发转移的 AUC 为 0.915,灵敏度和特异度分别为 0.94、0.83,三指标联合预测的 AUC 大于单一指标预测。见表 5 和图 1。

表 5 血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 水平对乳腺癌改良根治术后复发转移的预测价值

Table 5 Predictive value of the levels of serum CA125, COX-2 and sTNFR-P55 for recurrence and metastasis of breast cancer after modified radical mastectomy

| Indicators                     | AUC   | 95%CI       | P     | Jordan index | Cutoff value | Sensitivity | Specificity |
|--------------------------------|-------|-------------|-------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| CA125                          | 0.803 | 0.751~0.860 | 0.000 | 0.59         | 41.38 U/mL   | 0.84(26/31) | 0.75(57/76) |
| COX-2                          | 0.749 | 0.685~0.809 | 0.000 | 0.45         | 12.51 ng/mL  | 0.77(24/31) | 0.68(52/76) |
| sTNFR-P55                      | 0.761 | 0.703~0.822 | 0.000 | 0.53         | 97.60 pg/mL  | 0.81(25/31) | 0.72(55/76) |
| Combined with three indicators | 0.915 | 0.859~0.976 | 0.000 | 0.77         | -            | 0.94(29/31) | 0.83(63/76) |

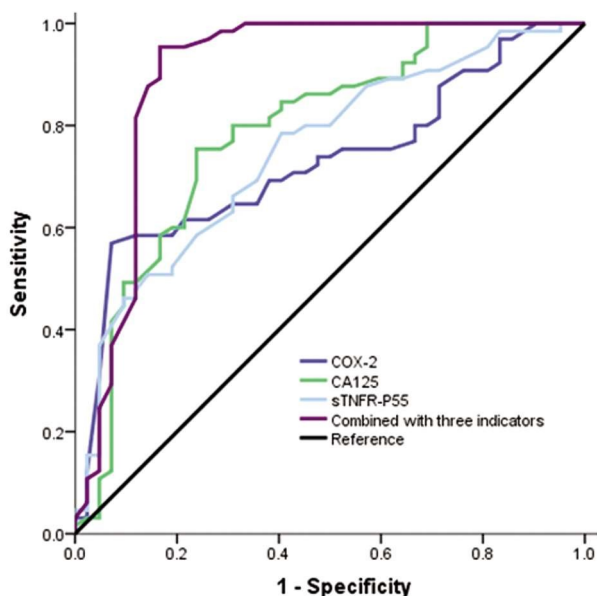


图 1 血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 预测复发转移的 ROC 曲线  
Fig.1 ROC curve of serum CA125, COX-2 and sTNFR-P55 predicting recurrence and metastasis

### 3 讨论

对于不适宜行保乳手术的早期乳腺癌患者以及腋窝淋巴结阳性患者,乳腺癌改良根治术是其首选临床治疗方案<sup>[13,14]</sup>,同时术后辅以化疗以及内分泌治疗等可明显改善预后,延长患者无瘤生存时间。但是,仍然有 10~30%的患者术后 2~3 年内出现局部复发或远处转移,其 5 年生存率分别低于 50%、20%<sup>[15]</sup>,说明术后复发转移是乳腺癌手术切除患者预后不良的关键影响因素。临床病理特征如 TNM 分期、组织学病理类型等与乳腺癌患者肿瘤进展及预后密切相关,但是由于乳腺癌发生发展受多基因、多步骤影响,即使有相似病理特征的患者,其预后也不完全相同<sup>[16]</sup>。因此,寻找血清生化指标辅助临床预测乳腺癌患者复发转移风险,对制定针对性治疗方案、降低复发转移率

和改善预后具有重要意义。

CA125 是基因位于人第 19 号染色体,相对分子质量为 20 万~100 万的肿瘤糖类抗原,主要存在于细胞内,健康人体血液中水平较低,当机体出现癌变时,CA125 可释放入血。研究显示<sup>[17,18]</sup>,血清 CA125 在卵巢癌、乳腺癌等恶性肿瘤中表达异常,参与调控肿瘤细胞的增殖、分化以及侵袭转移,是反映肿瘤恶性程度以及复发转移的常用肿瘤标志物<sup>[17,18]</sup>。COX 是由前列腺素合成的限速酶,包括 COX-1 和 COX-2 两个亚型,其中 COX-1 属于结构酶,参与人体正常的生理过程,COX-2 属于诱导型酶,正常人体中呈低水平表达,当机体受炎症因子或者肿瘤诱导剂等刺激时会过度表达,进而参与调控炎症反应以及促进肿瘤细胞的增殖、分化等<sup>[19,20]</sup>。孙亚丽等<sup>[21]</sup>发现,COX-2 表达上调通过激活 HER2/neu 络氨酸激酶受体促进了肺癌的发生发展。Lee 等<sup>[22]</sup>的结果表明,COX-2 通过上调血管内皮生长因子(VEGF)表达诱导新生血管生成,进而促进肝细胞癌的侵袭和转移。另有研究显示<sup>[23]</sup>,COX-2 通过调控上皮间质转化(EMT)可促进乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的迁移和侵袭。sTNFR-P55 是一种相对分子质量为 30000 的肿瘤坏死因子受体,在蛋白激酶作用下由膜结合肿瘤坏死因子受体裂解生成并进入血液循环,再经过肾脏的滤过和重吸收作用后形成,与肿瘤坏死因子特异性结合后通过激活细胞程序的凋亡进程而提高恶性肿瘤细胞的侵袭转移能力<sup>[24]</sup>。研究表明<sup>[11]</sup>,乳腺癌患者 sTNFR-P55 水平表达上调通过降低机体免疫功能以及对肿瘤细胞的杀伤力促进肿瘤细胞的增殖、分化。

本研究对 107 例行乳腺癌改良根治术的乳腺癌患者定期进行随访,发现肿瘤直径、组织病理类型、TNM 分期、脉管癌栓、腋窝淋巴结转移数量等是乳腺癌患者术后复发转移的独立影响因素,与相关研究结果符合<sup>[25,26]</sup>。此外,本研究结果发现术后复发转移的乳腺癌患者手术前的血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 水平较未复发转移患者明显升高,多因素 logistic 回归分析显示血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 升高是乳腺癌改良根治术后复发转移的独立危险因素。CA125 水平升高提示乳腺

癌恶性肿瘤细胞处于激活状态,肿瘤细胞不断增殖、分化,同时侵袭肌层,并不断向周围组织侵袭转移<sup>[7]</sup>,COX-2 升高表明机体受到炎症因子以及肿瘤诱导剂的刺激而过度表达,并加速 VEGF 的合成和分泌,VEGF 大量表达可诱导肿瘤新生血管生成,为肿瘤的增殖、转移提供了充足的血液供应,为肿瘤的复发提供了适合的微环境<sup>[28,29]</sup>,增加了术后复发转移风险。sTNFR-P55 与肿瘤坏死因子- $\alpha$  结合而减弱机体对肿瘤细胞的杀伤力,导致肿瘤不断增殖、侵袭和转移<sup>[30]</sup>。

ROC 曲线结果显示,血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 均可预测乳腺癌术后复发转移,但是 AUC 处于 0.7~0.8 左右,同时单个指标预测术后复发转移的特异度较低,灵敏度也不高。三个指标联合预测术后复发转移的 AUC 为 0.915,灵敏度和特异度分别为 0.94 和 0.83,说明三个指标联合应用明显提高了对复发转移结局的预测价值。提示术前通过检测上述指标,可辅助预测乳腺癌改良根治术后患者 5 年内复发转移风险,从而为临床提前制定针对性干预措施改善患者预后提供了参考。

综上所述,肿瘤直径 >5 cm、浸润性非特殊癌、TNM 分期 I-IIA 期、脉管癌栓、腋窝淋巴结转移数量 4~9 个以及术前血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 异常升高是乳腺癌改良根治术患者术后 5 年内复发转移的独立危险因素,术前血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 联合检测可有效预测术后复发转移风险,从而指导临床制定干预方案。

#### 参考文献(References)

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. *Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33
- [2] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590
- [3] 中华医学会外科学分会乳腺癌外科学组. 中国乳腺癌改良根治术临床实践指南 (2022 版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2022, 42(2): 128-131
- [4] Ishibashi N, Nishimaki H, Maebayashi T, et al. Partial chest wall radiation therapy for positive or close surgical margins after modified radical mastectomy for breast cancer without lymph node metastasis [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16(1): 28-33
- [5] Heitmair B, Deniz M, Janni W, et al. Circulating Tumor Cells in Breast Cancer Patients: A Balancing Act between Stemness, EMT Features and DNA Damage Responses[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(4): 997
- [6] Li J, Xu Q, Luo C, et al. Elevated carbohydrate antigen 125 post-operation as a prognostic marker in gastric cancer patients with stage II-III[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(9): 5200-5208
- [7] Cao Y, Jiang Y, Lin X, et al. Dynamic Prediction of Outcome for Patients With Ovarian Cancer: Application of a Joint Model for Longitudinal Cancer Antigen 125 Values [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(1): 85-91
- [8] 张建立, 唐历, 王伟佳. 乳腺癌根治术患者血清肿瘤标志物水平及其与预后的关系[J]. *癌症进展*, 2020, 18(16): 1653-1655, 1659
- [9] Shaashua L, Shabat-Simon M, Haldar R, et al. Perioperative COX-2 and  $\beta$ -Adrenergic Blockade Improves Metastatic Biomarkers in Breast Cancer Patients in a Phase-II Randomized Trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(16): 4651-4661
- [10] Zhang X, Yang L, Chien S, et al. Suspension state promotes metastasis of breast cancer cells by up-regulating cyclooxygenase-2 [J]. *Theranostics*, 2018, 8(14): 3722-3736
- [11] 亢沛沛, 梁瑾. 血清 CEA、可溶性 E-钙黏蛋白及 sTNFR-P55 检测在乳腺癌早期诊断中的应用价值[J]. *中国卫生工程学*, 2021, 20(2): 284-286
- [12] 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(2013 版)[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(8): 637-693
- [13] Grebić D, Pirjavec A, Kustić D, et al. Surgical Treatment for Breast Cancer and Axillary Metastases: Historical Perspective [J]. *Acta Med Hist Adriat*, 2021, 19(1): 125-136
- [14] Zhao Y, Zhu J, Zhang X, et al. Integrated IMRT vs segmented 3D-CRT of the chest wall and supraclavicular region for Breast Cancer after modified Radical Mastectomy: An 8-year follow-up[J]. *J Cancer*, 2021, 12(5): 1548-1554
- [15] 张勇, 余一朗, 单鹏飞, 等. 乳腺癌患者改良根治术后复发转移的相关危险因素分析[J]. *中华普外科手术学杂志(电子版)*, 2021, 15(4): 418-421
- [16] 刘伟, 陈宗义, 刘道生, 等. OPN 和 VEGF 的表达在老年乳腺癌复发转移中的意义[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(17): 3649-3652
- [17] Zhang L, Chen Y, Wang K. Comparison of CA125, HE4, and ROMA index for ovarian cancer diagnosis[J]. *Curr Probl Cancer*, 2019, 43(2): 135-144
- [18] 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
- [19] Plummer R, Hu GF, Liu T, et al. Angiogenin regulates PKD activation and COX-2 expression induced by TNF- $\alpha$  and bradykinin in the colonic myofibroblast[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(4): 870-876
- [20] Sim CC, Sim EU. Over-expression of cyclo-oxygenase-2 predicts poor survival of patients with nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis[J]. *J Laryngol Otol*, 2020, 134(4): 338-343
- [21] 孙亚丽, 陈琳. 非小细胞肺癌患者 EB 病毒感染与 COX-2 和 P-糖蛋白的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(7): 1428-1434
- [22] Lee JH, Suh JH, Choi SY, et al. Tonicity-responsive enhancer-binding protein promotes hepatocellular carcinogenesis, recurrence and metastasis[J]. *Gut*, 2019, 68(2): 347-358
- [23] 谭林彦, 刘敏, 葛菲, 等. 环加氧酶-2 通过调控 EMT 促进乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的迁移和侵袭 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(5): 557-562
- [24] 王然然, 甄桂新, 刘昆, 等. 血清 CEA、sEC、sTNFR-P55 预测乳腺癌术后转归的意义 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(6): 1056-1059
- [25] 张泽玉, 贾婷婷, 邱体红, 等. 影响乳腺癌改良根治术患者术后复发转移的有序 logistic 分析[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(2): 263-266
- [26] 黄正春, 杨枋, 孙智强, 等. 乳腺癌患者改良根治术后生活质量调查及复发转移的影响因素分析[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(5): 984-987, 1000

(下转第 308 页)

- Opin Hematol, 2020, 27(3): 206-213
- [22] Li L, Chong HC, Ng SY, et al. Angiopoietin-like 4 Increases Pulmonary Tissue Leakiness and Damage during Influenza Pneumonia[J]. Cell Rep, 2015, 10(5): 654-663
- [23] Li L, Foo BJW, Kwok KW, et al. Antibody Treatment against Angiopoietin-Like 4 Reduces Pulmonary Edema and Injury in Secondary Pneumococcal Pneumonia[J]. mBio, 2019, 10(3): e02469-18
- [24] Huang RL, Teo Z, Chong HC, et al. ANGPTL4 modulates vascular junction integrity by integrin signaling and disruption of intercellular VE-cadherin and claudin-5 clusters[J]. Blood, 2011, 118(14): 3990-4002
- [25] Guo L, Li SY, Ji FY, et al. Role of Angptl4 in vascular permeability and inflammation[J]. Inflamm Res, 2014, 63(1): 13-22
- [26] Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now?[J]. Crit Care Clin, 2020, 36(1): 23-40
- [27] Liu A, Lv H, Tan B, et al. Accuracy of the highly sensitive C-reactive protein/albumin ratio to determine disease activity in inflammatory bowel disease[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(14): e25200
- [28] Luo X, Yang X, Li J, et al. The procalcitonin/albumin ratio as an early diagnostic predictor in discriminating urosepsis from patients with febrile urinary tract infection[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(28): e11078
- [29] Chen L, Wu X, Qin H, et al. The PCT to Albumin Ratio Predicts Mortality in Patients With Acute Kidney Injury Caused by Abdominal Infection-Evoked Sepsis[J]. Front Nutr, 2021, 8(6): 584461
- [30] Chen H, Liu Q, Wang L. An analysis of the 28-day mortality risk factors in acute respiratory distress syndrome patients and the establishment of prediction models[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 6937-6944
- [31] 江浩, 郑贤根, 朱超男, 等. APACHE II、ISS、SOFA 评分对创伤继发 ARDS 严重程度及预后的预测价值比较 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(11): 2074-2078

(上接第 389 页)

- [27] Einama T, Yamagishi Y, Takihata Y, et al. Co-expression of mesothelin and CA125/MUC16 is a prognostic factor for breast cancer, especially in luminal-type breast cancer patients [J]. Biomark Res, 2021, 9(1): 78
- [28] Wang LF, Lee CH, Liang SS, et al. Mucin 5AC is significantly upregulated in exosomes from the nasal lavage fluid and may promote the expression of COX-2, VEGF and MMP-9: an implication in nasal polyp pathogenesis[J]. Rhinology, 2021, 59(3): 328-336
- [29] Zhang Y, Kirane A, Huang H, et al. Cyclooxygenase-2 Inhibition Potentiates the Efficacy of Vascular Endothelial Growth Factor Blockade and Promotes an Immune Stimulatory Microenvironment in Preclinical Models of Pancreatic Cancer[J]. Mol Cancer Res, 2019, 17(2): 348-355
- [30] 邱梅婷, 秦松树, 覃天, 等. 血清细胞因子及受体在乳腺癌病情及预后判断中的价值[J]. 山东医药, 2014, 54(36): 14-17