

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0217(2018) 05-0437-03

乳腺癌患者癌组织与血清 HER-2 的表达及临床价值

刘小岑 秦明明 刘 夏 浦 春

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 检验科 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨乳腺癌患者血清 HER-2 与组织 HER-2 表达水平的相关性, 以及血清 HER-2 的临床应用价值。方法: 实验组选取临床诊断并经病理确诊的乳腺癌 40 例, 乳腺良性肿瘤 47 例, 对照组选取健康体检者 44 例, 统一检测血清 HER-2 水平。结果: 乳腺癌患者血清 HER-2 水平和阳性率(42.5%) 高于乳腺良性肿瘤患者(17.02%) 和健康体检者(15.91%) ; 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血清 HER-2 在乳腺癌中具有较好的灵敏度(66.66%) 和特异度(81.82%)。组织 HER-2 阳性和组织 Ki-67 阳性的乳腺癌患者血清 HER-2 的水平及阳性率高于组织 HER-2 阴性和组织 Ki-67 阴性的乳腺癌患者($P < 0.05$) ; 组织分级越高的乳腺癌患者血清 HER-2 的阳性率越高($P < 0.05$)。结论: 血清 HER-2 在乳腺癌患者中水平升高, 具有较高的灵敏度和特异度, 且与组织 HER-2 的表达具有相关性, 对乳腺癌患者的诊断、预后有一定提示价值, 有望成为乳腺癌患者癌组织 HER-2 检测的补充手段。

【关键词】乳腺癌; HER-2; 血清; 组织

【中图分类号】R 446.11; R 737.9 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2018.05.009

Clinical value of serum level and tissue expression of HER-2 in patients with breast cancer

LIU Xiaocen, QIN Mingming, LIU Xia, PU Chun

Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between serum level and tissue expression of HER-2 in patients with breast cancer as well as clinical value of serum HER-2 in diagnosis of breast cancer. **Methods:** Observational group consisted of 40 malignant and 47 benign cases of clinically and pathologically confirmed breast lesions and another 44 patients undergoing health examination were enrolled in the control group. All subjects were subjected to determination of serum level of HER-2. **Results:** The serum HER-2 level and its positive rate (42.5%) were significantly higher in breast cancer patients than those of benign breast lesions (17.02%) and healthy participants (15.91%). The difference was statistically significant ($P < 0.05$). Serum HER-2 level had better sensitivity (66.66%) and specificity (81.82%) in breast cancer. Patients with positive tissue HER-2 and Ki-67 had higher serum HER-2 level than those with negative expression of HER-2 and Ki-67 ($P < 0.05$). Positive rate of HER-2 tended to be higher with increase of the histological grading in breast cancer patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum HER-2 level is significantly elevated in breast cancer patients and has higher sensitivity and specificity. Also, serum level of HER-2 is correlated with tissue HER-2 expression and valuable in diagnosis and predictor for prognosis of patients with breast cancer, which may be expected to be the complementary indicator for HER-2 detection in breast cancer patients.

【Key words】 breast cancer; HER-2; serum; tissue

乳腺癌是妇女常见的恶性肿瘤之一, 我国近年乳腺癌发病率约以每年 3% 的速度增长^[1]。HER-2 癌基因参与了细胞生长因子的信号传导过程, 乳腺癌患者的肿瘤细胞中 HER-2 高表达, 则会刺激癌细胞生长转移^[2-3], 因此它与乳腺癌的预后、复发及治疗方案均有相关性。现有检测方法均需获取组织标本, 但是组织标本的获取对于患者来说属于有创性操作, 且价格昂贵, 同时难以多次检测, 无法对患者

术后进行病情监测, 因此寻找简单、安全的血清标志物具有重要临床意义。本研究主要通过检测乳腺癌患者组织和血清标本 HER-2 的水平, 并分析其与相关临床病理参数的相关性, 探讨血清 HER-2 对于乳腺癌的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 2~7 月在弋矶山医院

基金项目: 安徽省高校自然科学研究重点项目(kj2016A722)

收稿日期: 2018-02-08

作者简介: 刘小岑(1992-), 女, 2016 级硕士研究生, (电话) 15955338803 (电子信箱) 976766852@qq.com;

浦春, 男, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, (电子信箱) philipepu@163.com 通信作者。

甲乳外科经病理证实的乳腺癌患者 40 例 乳腺良性肿瘤患者 47 例 健康体检者 44 例 3 组年龄均在 30 ~65 岁 平均年龄分别为(52.96±7.00) 岁、(48.80±8.15) 岁和(47.93±8.13) 岁。本研究所有患者入院前都未接受过临床治疗。

1.2 仪器与试剂 血清 HER-2 的检测使用的是山东新华 AE-180 化学发光全自动免疫分析仪 试剂盒由山东新华集团提供 检测原理是双位点化学夹心法 参考范围: <12.78 μg/L。组织 HER-2 的检测使用的是 Bench Mark XT 全自动免疫组化染色仪 试剂盒由欣博盛生物科技有限公司提供 检测原理是免疫组化(Immunohistochemistry ,IHC) 染色。

1.3 方法 所有血清标本的采集都告知研究对象获得知情同意后进行操作。抽取研究对象晨起空腹静脉血标本 4 mL 静置 2 h 后以 4000 r/min 的速度离心 5 min 分离血清用于检测 结果大于对照参考值范围上限即判断为阳性。组织标本则从弋矶山医院病理科获取并进行检测 组织 HER-2 检测结果按专业评定标准进行评定。

1.4 数据处理与统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差表示 组间、组内比较采用 *t* 检验或 *F* 检验和卡方检验 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 健康对照组、乳腺良性肿瘤组、乳腺癌组血清 HER-2 结果比较 乳腺癌患者血清 HER-2 的水平高于乳腺良性肿瘤患者和健康对照者 (*P*<0.05) ,见表 1。以血清 HER-2>12.78 μg/L 为阳性判断标准时 乳腺癌患者中血清 HER-2 的阳性率为 42.5% ,高于乳腺良性肿瘤患者(17.02%) 和健康对照者(15.91%) ,差异有统计学意义(*P*<0.05) 。血清 HER-2 对乳腺癌的灵敏度和特异度分别为 66.66% 和 81.82%。

表 1 3 组患者血清 HER-2 水平比较

组别	<i>n</i>	HER-2/(μg/L)	阳性率[<i>n</i> /%]
乳腺癌组	40	10.80±4.00 ^{ac}	17(42.5)
乳腺良性肿瘤组	47	8.74±2.67 ^b	8(17.02)
健康对照组	44	7.36±2.71	7(15.91)
<i>F</i> / <i>χ</i> ²		12.023	10.203
<i>P</i>		0.000	0.006

注:与健康对照组相比 ^a *P*<0.05 ^b *P*>0.05;与乳腺良性肿瘤组相比 ^c *P*<0.05。

2.2 乳腺癌患者血清 HER-2 含量与组织 HER-2 表达的相关性 根据组织 HER-2 表达结果将乳腺癌

患者分为 3 组(部分 HER-2 表达为 2+ 的组织标本补充做了荧光原位杂交法) 通过分析发现 乳腺癌患者血清 HER-2 含量随着组织 HER-2 表达的升高而升高 结果见表 2。

表 2 组织 HER-2 与血清 HER-2 表达的对比分析

组织 HER-2	<i>n</i>	血清 HER-2 值 /(μg/L)	血清 HER-2 阳性率 [<i>n</i> /%]
阴性	16	9.50±3.39	4(25)
临界	6	9.54±2.03	
阳性	18	12.89±4.47 ^a	12(66.67)
<i>F</i> / <i>χ</i> ²		3.897	7.945
<i>P</i>		0.029	0.019

注:与阴性组相比 ^a *P*<0.05。

2.3 乳腺癌患者血清 HER-2 蛋白水平与组织 HER-2 及不同临床病理参数的相关性 本研究分析得出乳腺癌患者血清 HER-2 表达与组织 HER-2 表达有相关性 与病理参数 Ki-67、肿瘤直径以及组织分级也有相关性 而与 ER、PR 状态以及淋巴结是否转移等其他参数未见明显相关性 结果见表 3。

表 3 血清 HER-2 与组织 HER-2 及不同临床病理参数相关性

临床病理参数	<i>n</i>	血清 HER-2		<i>χ</i> ²	<i>P</i>
		阳性	阴性		
组织 HER-2				5.903	0.015
阳性	18	12	6		
阴性	16	4	12		
年龄/岁				0.599	0.439
≥40	28	13	15		
<40	12	4	8		
ER				3.015	0.083
阳性	25	8	17		
阴性	15	9	6		
PR				3.224	0.073
阳性	23	7	16		
阴性	17	10	7		
Ki-67				-	0.000
阳性	28	17	11		
阴性	12	0	12		
肿瘤直径/cm				7.882	0.005
>2.0	24	15	9		
≤2.0	16	2	14		
淋巴结转移				2.767	0.096
有	9	6	3		
无	31	11	20		
组织分级				7.877	0.019
I	12	3	9		
II	18	6	12		
III	10	8	2		

注:由于本研究标本中有 6 例标本未明确组织 HER-2 表达结果 所以表中血清 HER-2 与组织 HER-2 相关性分析的标本只有 34 例。

3 讨论

比较乳腺癌患者的临床症状与 HER-2、ER、PR 和 Ki-67 等免疫组化指标的关系及指标间的相互联系,对判断该类乳腺癌的预后及治疗指导具有重要意义。HER-2 作为乳腺癌患者重要预后指标和化疗治疗反应预测因子,其表达情况已被临床用来判断乳腺癌患者的预后,对临床治疗也有参考价值^[4-5],已得到临床和病理医师的广泛认同。组织 HER-2 表达的检测准确性较高,但有一定的局限性,如受标本采集、制作、保存等因素影响,不能作为长期随访的指标。HER-2 是由胞外域(HER-2 EC-DH)、跨膜亲脂片段和胞内域三部分构成,其中胞外域可从完整的 HER2 受体上被降解释放到外周血中被检测到,使血清 HER-2 的检测成为可能^[6]。而且血清 HER-2 的检测可以重复检测,因此可以动态监测乳腺癌患者在接受治疗过程中、疾病的进展过程中血清 HER-2 含量的变化,并且血清标本的采集方便,保存方式简单。

本研究结果显示血清 HER-2 在健康者、乳腺良性肿瘤患者及乳腺癌患者中都有表达,但乳腺癌组血清 HER-2 水平和阳性率高于健康对照组和乳腺良性肿瘤组($P < 0.05$),与 Mazouni 等^[7]研究结果相一致,以上结果提示血清 HER-2 可作为乳腺癌患者新的血清标志物。本研究分析了血清 HER-2 与组织临床病理参数的相关性,结果显示血清 HER-2 高表达与 ER 状态、PR 状态等因素无明显相关性,该结论与廖天^[8]、吴凡等^[9]结论一致;结果也显示血清 HER-2 高表达与免疫组化指标中的 Ki-67、病理组织分级有相关性,与相关研究相符^[10-11],提示血清 HER-2 可能是预测乳腺癌化疗效果的一项独立指标,与乳腺癌预后相关性。

血清 HER-2 与组织 HER-2 表达的相关性研究国内外专家仍有争议。本研究得出,乳腺癌患者血清 HER-2 含量随着组织 HER-2 表达的增加而增加,组织 HER-2 阳性组血清 HER-2 含量及阳性率高于组织 HER-2 阴性组及临界组($P < 0.05$),同时结合表 3 中 34 例乳腺癌患者血清 HER-2 与组织 HER-2 表达相关性的分析结果($P < 0.05$),提示血清 HER-2 和组织 HER-2 表达是有相关性的,该结论与廖天等^[12]的结论相一致。也有研究^[13]检测了乳腺癌患者血清 HER-2 水平和组织 HER-2 的表达情况,得出血清 HER-2 水平和组织 HER-2 无相关性。这种结果的差异,可能与所用实验方法不同以及本研究样

本数量小等因素有关。

综上所述,血清 HER-2 对乳腺癌的临床应用有价值,有望成为乳腺癌新的血清标志物,且与某些临床病理参数有相关性,因此与乳腺癌患者的化疗灵敏度、预后是相关的。同时血清 HER-2 与组织 HER-2 表达有相关性,可应用于临床作为组织 HER-2 检测的补充手段。但由于本研究样本数量小,乳腺癌患者血清与组织 HER2 表达结果的相关性有待加大样本量进一步证实。

【参考文献】

- [1] 张建兴. 多种影像学方法在中国乳腺癌筛查中的应用[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(9): 1365-1368.
- [2] LI MH, HOU CL, WANG C, *et al.* HER-2, ER, PR status concordance in primary breast cancer and corresponding metastatic lesion in lymph node in Chinese women[J]. *Pathol Res Pract* 2016, 212(4): 252-257.
- [3] YO SHIDA T, JIN K, SONG H, *et al.* Effective treatment of ductal carcinoma in situ with a HER-2-targeted alpha-particle emitting radionuclide in a preclinical model of human breast cancer[J]. *Onco-target* 2016, 7(22): 33306-33315.
- [4] 李春莲, 周旭婕, 姜培培, 等. RNA 结合蛋白 38 通过增加人表皮生长因子受体 2 的表达诱导乳腺癌 BT474 细胞对曲妥珠单抗的敏感性[J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(3): 172-178.
- [5] RODRIGUEZ C, SUCIU V, POTERTE A, *et al.* Concordance between HER-2 status determined by Qpcr in Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC) sample compared with IHC and FISH in Core Needle Biopsy (CNB) or surgical specimens in breast cancer patients[J]. *Mol Oncol* 2016, 10(9): 1430-1436.
- [6] TSC C, GAUCHEZ AS, JACOT W, *et al.* HER2 Shedding and serum HER2 extracellular domain: biology and clinical utility in breast cancer[J]. *Cancer Treat Rev* 2012, 38(2): 133-142.
- [7] MAZOUNI C, HALLA, BROGLIO K, *et al.* Kinetics of serum HER-2/neu changes in patients with HER-2-positive primary breast cancer after initiation of primary chemotherapy[J]. *Cancer*, 2007, 109(3): 496-501.
- [8] 廖天, 陆云飞. 乳腺癌患者手术、化疗前后血清 HER-2 ECD 水平的变化及意义[J]. *肿瘤防治研究*, 2010, 37(4): 435-437.
- [9] 吴凡, 叶韵斌, 陆俐丽, 等. 乳腺癌患者血清 HER2 的检测及其临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2009, 16(4): 405-409.
- [10] 刘伟伟. ER、PR、HER2、Ki-67 在合并 2 型糖尿病乳腺癌患者肿瘤组织中的表达及临床意义[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016(1): 26-27.
- [11] 华勤学. 免疫组化和荧光原位杂交检测 HER-2 与乳腺癌病理参数的相关性[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(5): 746-748.
- [12] 廖天, 陆云飞. 乳腺癌患者血清 HER2/neu 水平与其组织 HER2 表达状态的关系[J]. *广西医科大学学报*, 2009, 26(6): 859-861.
- [13] KONG SY, KANG JH, KWON Y, *et al.* Serum HER-2 concentration in patients with primary breast cancer[J]. *J Clinical Pathol* 2006, 59(4): 373-376.