

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.07.008

文章编号: 1005-8982(2020)07-0037-05

乳腺癌雌激素受体、孕激素受体、人类表皮生长因子受体-2及血清肿瘤标志物水平与骨转移的关系*

王思, 宋丽萍, 张欣, 周陆, 向阳, 赵娜, 刘鹏

(锦州医科大学附属第一医院 核医学科, 辽宁 锦州 121000)

摘要: 目的 探讨乳腺癌雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体-2(HER2)的表达及血清肿瘤标志物水平与骨转移的关系。**方法** 收集从2013年1月—2015年10月锦州医科大学附属第一医院经病理确诊为乳腺癌并经全身骨显像结合临床表现及其他影像学方法确诊的骨转移患者52例和无骨转移患者111例。对患者进行血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)153的测定,并对乳腺癌标本进行ER、PR、HER2的免疫组织化学检测。**结果** 不同分子分型乳腺癌患者骨转移与无骨转移差异有统计学意义($P < 0.05$)。单发骨转移、多发骨转移及无转移组ER、PR、HER2差异有统计学意义($P < 0.05$)。乳腺癌患者单发骨转移及多发骨转移组血清CEA、CA153水平均高于无骨转移组($P < 0.05$)。**结论** 乳腺癌骨转移与无骨转移患者间分子分型、ER、PR和HER2表达水平及血清CEA、CA153水平有差异,骨转移越严重,血清CEA、CA153水平越高。

关键词: 乳腺肿瘤;骨转移;肿瘤标志物;免疫组织化学

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Study on ER, PR, HER-2 expression with serum tumor makers and bone metastasis in breast cancer*

Si Wang, Li-ping Song, Xin Zhang, Lu Zhou, Yang Xiang, Na Zhao, Peng Liu

(Department of Nuclear Medical, The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) and serum tumor markers as well as bone metastasis in breast cancer patients. **Methods** Fifty two patients with bone metastasis and 111 patients without bone metastasis who were diagnosed breast cancer by pathology and were confirmed by whole body bone imaging method and others imaging methods, and clinical manifestation were collected from Jan.2013 to Oct. 2015 in our hospital. Serum tumor marker carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 153 (CA153) were measured in these patients, and ER, PR, HER2 of immunohistochemical test were performed on lesions of breast cancer resected. **Results** The bone metastasis of breast cancer patients with different subtypes of genes were significantly in statistical ($P < 0.05$). Among levels of ER, PR, and HER-2 in groups with different degree of expression, there were significant differences between single metastasis, multiple metastases and non-metastatic groups ($P < 0.05$). The serum CEA and CA153 levels of the breast cancer patients with single metastasis and multiple bone metastases were significantly higher than those of patients without bone metastasis group ($P < 0.05$). **Conclusion** There are significant differences in different gene subtypes and expression of ER, PR and HER2 in breast cancer patients between bone metastasis and non-bone

收稿日期: 2019-11-02

* 基金项目: 辽宁省自然科学基金指导计划 (No: 20180550575)

[通信作者] 宋丽萍, E-mail: songliping0416@163.com

metastasis. There are also significant differences in the serum CEA and CA153 levels of breast cancer between bone metastasis and non-bone metastasis patients. The more serious the bone metastases, the higher the serum CEA and CA153 levels.

Keywords: breast neoplasms; bone metastases; biomarkers, tumor; immunohistochemistry

乳腺癌患者最常见的转移部位是骨骼,其首发骨转移率超过 50%,死于乳腺癌的患者被证实约 70% 存在骨转移^[1]。晚期乳腺癌患者大多出现骨转移,造成溶骨性破坏,从而导致一系列骨相关事件,如骨病损部位疼痛、高钙血症、病理性骨折等表现,严重影响患者的生活质量^[2]。研究表明,乳腺癌患者的发生、发展及转移过程均较为复杂^[3]。文献表明^[4],雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)检测对乳腺癌患者的临床治疗、预后判断均具有十分重要的意义。另有研究显示,临床 ER、PR 和人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)是判断浸润性乳腺癌预后的重要指标^[5]。何玉峰等^[6]的研究中,ER 单独阳性乳腺癌患者最易发生单纯骨转移。文献^[7]报道,乳腺癌患者 HER2 表达程度越高,预后越差,预后的复发风险越高。血清肿瘤标志物在乳腺癌的诊断及监测乳腺癌骨转移方面有很高的价值。因此,进一步研究乳腺癌 ER、PR、HER2 的表达及肿瘤标志物与骨转移之间的关系对预测骨转移和乳腺癌骨转移的预防性治疗具有重要的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月—2015 年 10 月锦州医科大学附属第一医院就诊临床资料比较完整的经病理确诊的女性乳腺癌患者 163 例。平均年龄(53.56 ± 9.40)岁;浸润性导管癌 65 例,非浸润性导管癌 71 例,其他 27 例。经全身骨显像结合临床表现及其他影像学方法诊断为骨转移患者 52 例,无骨转移患者 111 例。骨转移患者 52 例中单发骨转移患者 36 例,多发骨转移患者 16 例。根据患者 ER、PR 及 HER2 检测结果,将 163 例乳腺癌按分子分型分为:Luminal A 型 47 例,其中,骨转移患者 16 例,无骨转移患者 31 例;Luminal B 型 75 例,其中,骨转移患者 11 例,无骨转移患者 64 例;基底样型(Basal-like 型)10 例,其中,骨转移患者 3 例,无骨转移患者 7 例;ERBB2(+)型 31 例,其中,骨转移患者 13 例,无骨转移患者 18 例。

1.2 免疫组织化学检测 ER、PR 及 HER2

所有患者乳腺癌组织标本经固定、切片、染色等一系列步骤后于光学显微镜下观察。严格按照仪器的操作规程进行,将结果与正常乳腺组织标本进行对照比较。所有患者的免疫组织化学(以下简称免疫组化)检测采用全自动免疫组化分析仪,以尽量确保检测条件一致性。所有免疫组化结果由 2 位病理科主治医生进行分析,当 2 位医生意见不一致时由第 3 位主治医生或副教授确诊。

1.3 血清 CEA、CA153 检测

患者均于清晨 8:00 前空腹按常规方法采取静脉血约 3 ml,分离血清后置于 -20°C 冰箱冷冻保存。骨转移患者的血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 153(carbohydrate antigen, CA153)的检测均在患者随访发现骨转移后接受放疗之前;无骨转移患者的血清 CEA、CA153 的检测均在患者术后随访常规检查时。采用 i2000 型全自动微粒化学发光免疫分析仪(美国雅培公司)检测血清 CEA 和 CA153,试剂均购自美国雅培公司。

1.4 全身骨显像

采用美国 GE 公司的 Infinia II Hawkeye SPECT 显像设备,配置低能高分辨型准直器,能峰 140 KeV,窗宽 20%,应用全身采集软件,采集矩阵 256×1024 ,扫描速度为 $10 \sim 20 \text{ cm/min}$ 。检查前嘱咐患者去除身上所有金属物品,尽量排空膀胱,而后仰卧于检查床上。肘静脉注射 $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ 显像剂 740 MBq(20 mCi)后,嘱咐患者在 2 h 内尽量多喝水,排尿时避免污染体表和衣物,2 ~ 3 h 行前后位、后前位的全身骨显像。

1.5 其他影像学方法

所有患者行术前超声、X 射线、CT 和 MRI 检查。怀疑骨转移时患者均行 SPECT 显像、CT 和 MRI 检查,将影像学方法与临床表现相结合确诊骨转移。

1.6 判定标准

ER、PR 判断标准:根据切片所选的视野中阳性细胞占全部细胞的比例将其分为:阴性(-)是阳性细胞数 $<10\%$;弱阳性(+)是阳性细胞数为 $10\% \sim <25\%$;中度阳性(++)是阳性细胞数为 $25\% \sim <$

50% ; 强阳性 (+ + +) 是阳性细胞数 $\geq 50\%$ ^[7]。HER2 判断标准: 无染色或 $\leq 10\%$ 肿瘤细胞呈不完整的、微弱 / 难以察觉的环周膜染色 (-); $>10\%$ 肿瘤细胞呈不完整的、微弱 / 难以察觉的环周膜染色 (+); $>10\%$ 肿瘤细胞呈不完整的 / 弱 / 中等强度的环周膜染色, 或 $\leq 30\%$ 肿瘤细胞呈完整、强的环周膜染色 (+ +); $>30\%$ 肿瘤细胞呈完整、强的环周膜染色 (+ + +)^[9]。骨转移的筛选依据为 SPECT 显像、CT 和 MRI 等影像学检查结果结合患者的临床表现诊断。

1.7 观察指标

观察指标包括患者的年龄、病理分型、ER、PR 及 HER2 的表达情况及骨转移情况、分子分型的分类及不同分子分型的骨转移情况、血清肿瘤标志物 CEA、CA153 的水平及骨转移的情况等。

1.8 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 *t* 检验、方差分析; 计数资料以例 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验或秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌患者的基本资料

纳入患者 163 例, 有无骨转移患者年龄与病理分型情况见表 1, 其中有无骨转移与病理分型有关 ($P < 0.05$)。骨转移情况见图 1、2, 病理和免疫组织化学表达见图 3、4。

2.2 乳腺癌患者不同分子分型的骨转移情况

乳腺癌患者不同分子分型中, 骨转移与无骨转移间比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.649, P = 0.0138$)。见表 2。

2.3 ER、PR 及 HER2 的表达强度与骨转移的关系

单发骨转移、多发骨转移及无骨转移患者不同 ER、PR 及 HER2 的表达强度例数比较, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。均未发现 ER、PR 及 HER2 (+ + +)。单发骨转移 ER、PR 及 HER2 与多发骨转移比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 乳腺癌单发骨转移、多发骨转移与无骨转移组血清 CEA、CA153 水平的比较

单发骨转移、多发骨转移及无骨转移患者 CEA、CA153 水平的比较, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 乳腺癌患者的一般临床资料

组别	n	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	病理分型 / 例		
			浸润性导管癌	非浸润性导管癌	其他
骨转移	52	55.33 \pm 10.12	23	15	14
无骨转移	111	52.73 \pm 8.97	42	56	13
<i>t</i> / χ^2 值		1.655		9.104	
<i>P</i> 值		0.101		0.011	



前位

后位

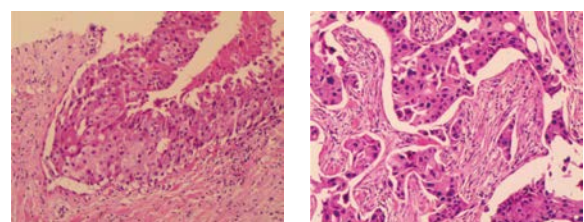
图 1 单发骨转移——胸椎单发骨转移



前位

后位

图 2 多发骨转移——颅骨、颈椎、胸椎、腰椎、肋骨、股骨等多发骨转移



导管原位癌

导管浸润癌

图 3 乳腺癌病理切片 (HE 染色 $\times 200$)

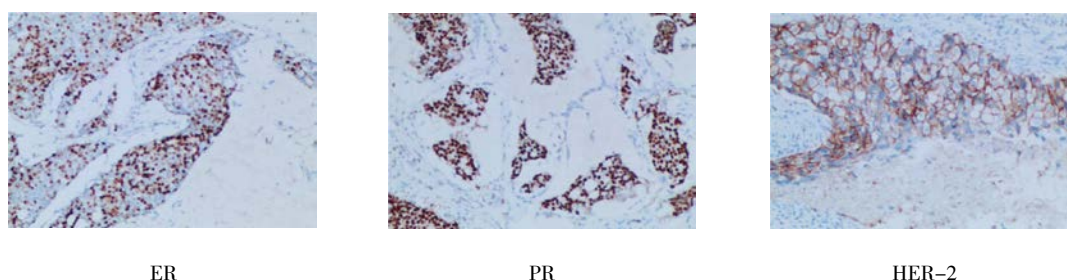


图 4 ER、PR 及 HER2 阳性表达 (HE 染色 × 200)

表 2 乳腺癌患者不同分子分型的骨转移情况 例 (%)

组别	n	Luminal A 型	Luminal B 型	基底样型 (Basal-like 型)	ERBB2 (+) 型
骨转移	52	16 (30.77)	11 (21.15)	3 (5.77)	13 (25.00)
无骨转移	111	31 (27.93)	64 (57.66)	7 (6.31)	18 (16.22)

随着骨转移程度越严重,血清 CEA、CA153 水平越高。乳腺癌单发骨转移与多发骨转移组血清 CEA、CA153 水平均高于无骨转移组,差异有统计学意义($P < 0.05$),

乳腺癌多发骨转移组血清 CEA、CA153 水平均高于单发骨转移组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 单发骨转移与多发骨转移及无骨转移患者的 ER、PR 及 HER2 比较 例 (%)

骨转移程度	n	ER			PR			HER2		
		(-)	(+)	(++)	(-)	(+)	(++)	(-)	(+)	(++)
多发骨转移	36	2 (5.56) †	28 (77.78) †	6 (16.66) †	12 (33.33) †	9 (25.00) †	15 (41.67) †	20 (55.56) †	11 (30.56) †	5 (13.88) †
单发骨转移	16	4 (25.00)	7 (43.75)	5 (31.25)	7 (43.75)	8 (50.00)	1 (6.25)	3 (18.75)	7 (43.75)	6 (37.50)
无骨转移	111	28 (25.23)	69 (62.16)	14 (12.61)	48 (43.24)	54 (48.65)	9 (8.11)	34 (30.63)	26 (23.42)	51 (45.95)
Z 值			10.565			25.254			15.867	
P 值			0.032			0.000			0.003	

注: † 与单发骨转移比较, $P < 0.05$ 。

表 4 单发骨转移、多发骨转移与无骨转移患者血清肿瘤标志物水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

骨转移程度	CEA/ (ng/ml)	CA153/ (u/ml)
多发骨转移	50.02 ± 102.97	88.36 ± 117.53
单发骨转移	21.88 ± 37.13 ^①	76.98 ± 157.57 ^①
无骨转移	1.70 ± 6.22 ^②	7.43 ± 13.61 ^②
F 值	11.332	4.384
P 值	0.000	0.000

注: ①与多发骨转移比较, $P < 0.05$; ②与单发骨转移比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

文献^[9]报道, ER、PR、HER2 表达水平与乳腺癌的发生、发展密切相关, 可用于评估疾病预后。本研

究发现, 乳腺癌患者不同分子分型骨转移与无骨转移存在差异。另本研究发现, ER、PR、HER2 的表达中, 骨转移与无骨转移有差异, 且 ER、PR、HER2 的表达中单发骨转移与多发骨转移有差异。

乳腺癌相关抗原 CEA 是一种非特异性肿瘤标志物, 在研究乳腺癌的诊断和进展中有一定的价值^[9]。文献^[10]研究显示, 早期和局部乳腺癌患者的 CEA 水平可在正常范围内, 当乳腺癌发生骨或肺转移时, CEA 水平会升高, 用于诊断乳腺癌的敏感性较低但特异性较高。本研究发现乳腺癌患者骨转移组血清 CEA 水平高于未发生骨转移组, 单发骨转移与多发骨转移血清 CEA 水平均高于无骨转移, 多发骨转移组血清 CEA 高于单发骨转移组。由此可见, 乳腺癌骨转移患者血清 CEA 水平升高。

乳腺癌患者体内 CA153 水平较高, 是目前公认的

乳腺癌的特异性标志物之一^[11]。CA153 一般在乳腺癌术后的复发、转移方面有一定的敏感性和特异性^[10]。研究报道, 随着 CA153 值的升高, 骨转移灶的数目也增加, CA153 已被临床用作乳腺癌外科治疗效果评价参数以及术后转移与复发等的重要随访指标, 患者血清 CA153 水平的消长与乳腺癌病情变化有关^[12]。本研究显示, 乳腺癌患者骨转移组血清 CA153 水平高于无骨转移组, 单发骨转移与多发骨转移组血清 CA153 水平均高于无骨转移的患者, 而且多发骨转移组血清 CA153 高于单发骨转移组。由此可显示, 血清 CA153 水平可作为乳腺癌骨转移诊断和随访的指标之一。

本研究尚有不足之处, 由于骨转移患者随访时间较长和地域的差异导致患者数量有限。这些因素均可导致统计数据有偏差。

综上所述, 乳腺癌患者不同分子分型与是否出现骨转移有关。乳腺癌患者 ER、PR、HER2 的表达程度与骨转移程度有关。乳腺癌患者血清 CEA、CA153 水平与是否骨转移有关, 且骨转移越严重, 血清 CEA、CA153 水平越高。

参 考 文 献

- [1] 王明瑶, 华佳. 乳腺癌骨转移疗效评估的影像学进展 [J]. 放射学实践, 2017, 32(11): 1200-1204.
- [2] 郑迪, 代国, 余铃, 等. 乳腺癌骨转移中的“恶性循环”研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2018, 47(3): 6-8.
- [3] 林梅英, 程文德, 王伟源. 免疫组化指标 ER、PR、HER-2 在

乳腺癌中的表达与临床意义 [J]. 临床医学工程, 2017, 24(9): 1247-1248.

- [4] 湛力群, 朱辉严, 龙成根, 等. 乳腺癌分子标志物与 DCE-MRI 表现之间的相关性研究 [J]. 中国医学创新, 2015, 12(32): 53-56.
- [5] 徐明, 叶辉, 叶曼娜, 等. 乳腺导管内癌伴微浸润的病理和免疫组织化学特征分析 [J]. 中国临床医学, 2015, 22(2): 224-227.
- [6] 何玉峰, 杨春华, 丁玺, 等. ER、PR、HER-2 表达与乳腺癌骨转移的相关性研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(24): 3982-3986.
- [7] 任秋华, 肖明明, 侯慧, 等. ER、PR、CerbB-2、p53 和 Ki-67 蛋白在乳腺癌中的表达及其意义 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2010, 17(1): 13-18.
- [8] 赵艳姣, 刘新兰, 秦璟. FISH 及免疫组化技术检测乳腺癌 HER-2 基因与蛋白的临床应用价值 [J]. 宁夏医学杂志, 2013, 35(7): 586-588.
- [9] 许守林, 魏雪菲, 冯雪凤. 骨扫描联合血清肿瘤标志物在乳腺癌骨转移诊断中的应用价值 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(9): 229-234.
- [10] 吴庆超, 田志远, 崔红学. ECT 联合血清 CEA、CA153 检测对于诊断乳腺癌骨转移的分析 [J]. 求医问药 (学术版), 2011, 9(2): 134-134.
- [11] 杨振强. 肿瘤标志物 CEA、CA15-3 和 CA125 在乳腺癌化疗疗效评估中的价值 [J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(2): 695-696.
- [12] 刘雁, 张霞, 袁士强. 血清 CA153 和 B-AKP 检测在乳腺癌术后骨转移显像诊断中的应用 [J]. 标记免疫分析与临床, 2010(1): 20-22.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式: 王思, 宋丽萍, 张欣, 等. 乳腺癌雌激素受体、孕激素受体、人类表皮生长因子受体-2 及血清肿瘤标志物水平与骨转移的关系 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(7): 37-41.