

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.12.017

文章编号: 1005-8982(2017)12-0084-04

## 血清 HER-2neu ECD 水平与乳腺癌临床特征 及组织中 HER-2neu 表达的相关性\*

张毅敏, 王明丽, 潘志文, 单绿虎

(浙江省肿瘤医院 检验科, 浙江 杭州 310022)

**摘要:目的** 观察乳腺癌患者血清人类表皮生长因子受体-2(HER-2neu)胞外域部分(ECD)水平,探讨其与乳腺癌临床特征及组织中 HER-2neu 表达的相关性。**方法** 选取 2013 年 1 月-2015 年 12 月浙江省肿瘤医院乳腺癌患者 50 例作为乳腺癌组,健康志愿者 50 例作为对照组。采用化学发光法测定血清 HER-2neu ECD 水平。采用免疫组织化学法测定乳腺癌组织中 HER-2 蛋白的表达。**结果** 乳腺癌组血清 HER-2neu ECD 水平高于对照组( $P<0.05$ ),乳腺癌组血清 HER-2neu ECD 阳性率高于对照组( $P<0.05$ )。50 例乳腺癌组织标本中,HER-2neu 阳性表达 20 例,阳性率为 40.0%。乳腺癌患者 TNM 分期 III 期、雌激素受体(ER)阴性、孕激素受体(PR)阴性及肿瘤直径 $\geq 3$  cm 患者血清 HER-2neu ECD 阳性率高于 TNM 分期 I、II 期及 ER 阳性、PR 阳性、肿瘤直径 $< 3$  cm 患者( $P<0.05$ )。20 例乳腺癌组织 HER-2 阳性患者中,9 例血清 HER-2neu ECD 阳性;30 例乳腺癌组织 HER-2 阴性患者中,29 例血清 HER-2neu ECD 阴性,两种方法一致性较好(Kappa=0.455,  $P=0.000$ )。**结论** 乳腺癌患者血清 HER-2neu ECD 水平升高、乳腺癌组织中 HER-2 蛋白表达的一致性较好、血清 HER-2neu ECD 水平与 TNM 分期、ER、PR 及肿瘤大小相关,可作为乳腺癌组织中 HER-2 蛋白表达的补充检测方法。

**关键词:** 乳腺癌;人类表皮生长因子受体-2;免疫组织化学

**中图分类号:** R737.9

**文献标识码:** A

## Correlations of serum HER-2neu ECD with clinical features and HER-2neu expression of breast cancer tissues in breast cancer patients\*

Yi-min Zhang, Ming-li Wang, Zhi-wen Pan, Lv-hu Shan

(Clinical Laboratory, Zhejiang Cancer Hospital,  
Hangzhou, Zhejiang 310022, China)

**Abstract: Objective** To observe the level of extracellular domain (ECD) of human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2neu) in patients with breast cancer, and to investigate its relationship with the clinical characteristics of breast cancer and the expression of HER-2neu in breast cancer tissues. **Methods** Fifty patients with breast cancer were selected as the breast cancer group and 50 cases of healthy volunteers were selected as the control group in Zhejiang Cancer Hospital from January 2013 to December 2015. The serum level of HER-2neu ECD was measured by chemiluminescence. The expression of HER-2 protein in breast cancer tissues was detected by immunohistochemistry. **Results** The serum level of HER-2neu ECD in the breast cancer group was significantly higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). The positive rate of serum HER-2neu ECD in the breast cancer group was higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). In the 50 cases of breast cancer tissue specimens, 20 cases had positive expression of HER-2neu, the positive rate was 40.0%. The positive rates of HER-2neu ECD in the patients with TNM stage III, negative ER,

收稿日期:2017-01-23

\* 基金项目:2016 年浙江省医药卫生科技计划(No:2016KYB034)

negative PR and tumor  $\geq 3$  cm were higher than those in the patients with TNM stage I and II, positive ER, positive PR and tumor  $< 3$  cm ( $P < 0.05$ ). Of the 20 breast cancer patients with positive HER-2 in the breast cancer tissues, 9 patients were positive for serum HER-2neu ECD. Of the 30 breast cancer patients with negative HER-2 in breast cancer tissues, 29 cases were negative for serum HER-2neu ECD. The two methods were consistent (Kappa = 0.455,  $P = 0.000$ ). **Conclusions** The serum level of HER-2neu ECD in patients with breast cancer is increased, and it is consistent with the expression of HER-2 protein in breast cancer tissues. The serum level of HER-2neu ECD is associated with TNM stage, ER, PR and tumor size, therefore it can be used as the supplementary method for detection of HER-2 protein expression in breast cancer tissues.

**Keywords:** breast cancer; human epidermal growth factor receptor-2; immunohistochemistry

乳腺癌是女性主要的恶性肿瘤之一,治疗后复发转移率比较高,对患者的健康造成严重危害。随着对恶性肿瘤分子机制研究的不断深入,生物治疗成为恶性肿瘤的治疗方法之一,肿瘤的靶向性治疗受到关注,乳腺癌是恶性肿瘤靶向治疗的成功典范。赫赛汀是一种靶向治疗药物,能够与过度表达人类表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2neu) 的乳腺癌细胞特异性结合,对过度表达 HER-2neu 的乳腺癌的治疗效果显著<sup>[1-3]</sup>。HER-2neu 在乳腺癌的诊疗中具有指导意义<sup>[4-5]</sup>。因此选择合理、准确的 HER-2neu 检测方法具有重要意义。乳腺癌组织中 HER-2neu 的检测结果判断具有主观性,具有石蜡切片储存中组织抗原丢失、患者无法提供乳腺癌组织标本、难以对 HER-2neu 进行动态监测等缺点。而 HER-2neu 胞外域部分(extracellular domain, ECD)能够在血清中检测出来<sup>[6-7]</sup>,如果血清 HER-2neu ECD 能够反映乳腺癌组织中 HER-2neu 状态,则可以弥补乳腺癌组织中 HER-2neu 检测的不足。本文对乳腺癌患者血清 HER-2neu ECD 水平进行检测,并对其与乳腺癌临床特征及组织中 HER-2neu 表达的相关性进行探讨。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2013 年 1 月 -2015 年 12 月在浙江省肿瘤医院就诊的乳腺癌患者 50 例作为乳腺癌组。健康志愿者 50 例作为对照组。乳腺癌患者均经病理确诊。乳腺癌组年龄( $53.23 \pm 12.32$ )岁;浸润性导管癌 48 例,浸润性小叶癌 1 例,黏液性腺癌 1 例;TNM 分期 I 期 9 例, II 期 20 例, III 期 21 例;对照组年龄( $52.78 \pm 11.54$ )岁,两组年龄比较差异无统计学意义。本研究经浙江省肿瘤医院伦理委员会审批,研究对象签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 资料收集** 收集乳腺癌患者的年龄、乳腺癌分期、大小、淋巴结转移、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、Ki67 等临床病理资料。

**1.2.2 血清 HER-2neu ECD 水平测定** 乳腺癌患者在入院未进行任何治疗前抽血,对照组志愿者于体检时抽血,均抽取空腹肘静脉血,离心后留取血清,采用化学发光法测定血清 HER-2neu ECD 水平(HER-2neu ECD 试剂盒购自上海西门子科技有限公司)。血清 HER-2neu ECD  $> 15$  ng/ml 为血清 HER-2neu ECD 阳性。

**1.2.3 乳腺癌组织中 HER-2neu 蛋白表达测定** 取乳腺癌患者手术切除的新鲜乳腺癌组织标本,采用免疫组织化学法(免疫组织化学检测试剂购自福州迈新生物科技有限公司)测定乳腺癌组织中 HER-2neu 蛋白的表达,结果判断:细胞膜无着色或  $\leq 10\%$  着色不完整、着色弱为(-);  $> 10\%$  细胞膜着色不完整、着色弱为(+);  $> 10\%$  细胞膜着色不完整、着色中,或  $\leq 10\%$  着色完整为(++);  $> 10\%$  着色完整、着色强为(+++)。(-)或(+)为阴性; (++)为可疑, (+++)为阳性。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,用  $t$  检验,计数资料以百分比或率表示,用  $\chi^2$  检验,血清 HER-2neu ECD 与乳腺癌组织中 HER-2neu 的一致性用 Kappa 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 HER-2neu ECD 水平比较

两组血清 HER-2neu ECD 水平比较,经  $t$  检验,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 乳腺癌组患者血清

HER-2neu ECD 水平高于对照组。两组血清 HER-2neu ECD 阳性率比较,经  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),乳腺癌组血清 HER-2neu ECD 阳性率高于对照组。见表 1。

## 2.2 乳腺癌组织中 HER-2neu 蛋白的表达

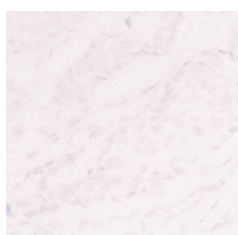
50 例乳腺癌组织标本中,HER-2neu 阳性表达 20 例,阳性率为 40.0%,HER-2neu 阴性表达 30 例,阴性率为 60.0%。见附图。

## 2.3 乳腺癌患者血清 HER-2neu ECD 与乳腺癌临床病理特征的关系

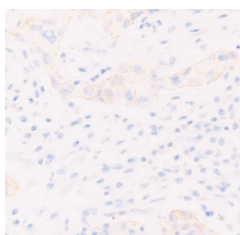
乳腺癌患者血清 HER-2neu ECD 与 TNM 分期、ER、PR 及肿瘤大小有关( $P < 0.05$ ),与年龄、Ki67、淋巴结转移无关( $P > 0.05$ ),其中 TNM 分期 III 期、ER 阴性、PR 阴性及肿瘤直径  $\geq 3$  cm 患者血清 HER-2neu ECD 阳性率高于 TNM 分期 I、II 期及 ER 阳性、PR 阳性、肿瘤直径  $< 3$  cm 患者( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组患者血清 HER-2neu ECD 水平比较  
( $n=50, \bar{x} \pm s$ )

组别	血清 HER-2neu ECD/(ng/ml)	血清 HER-2 neu ECD 阳性 例(%)
乳腺癌组	14.65 $\pm$ 7.74	10(20.0)
对照组	4.71 $\pm$ 1.83	0(0.0)
$\chi^2/t$ 值	8.836	11.111
P 值	0.000	0.001



HER-2neu 蛋白阴性



HER-2neu 蛋白阳性

附图 乳腺癌组织中 HER-2neu 蛋白的表达  
(免疫组织化学法  $\times 200$ )

表 2 乳腺癌患者临床病理特征与血清 HER-2neu ECD 的关系临床病理特征

临床病理特征	例数	血清 HER-2neu ECD 阳性 例(%)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄				
$\geq 60$ 岁	12	3(25.0)	0.247	0.619
$< 60$ 岁	38	7(18.4)		
TNM 分期				
I、II 期	29	2(6.9)	6.891	0.009
III 期	21	8(36.4)		

续表 2

临床病理特征	例数	血清 HER-2neu ECD 阳性 例(%)	$\chi^2$ 值	P 值
Ki67				
阳性	38	9(23.7)	1.571	0.210
阴性	12	1(7.7)		
ER				
阳性	27	2(7.4)	5.817	0.016
阴性	23	8(34.8)		
PR				
阳性	24	1(4.2)	7.232	0.007
阴性	26	9(34.6)		
肿瘤直径				
$\geq 3$ cm	14	8(57.1)	16.766	0.000
$< 3$ cm	36	2(5.6)		
淋巴结转移				
有	25	4(17.4)	0.317	0.573
无	25	6(24.0)		

## 2.4 乳腺癌组织中 HER-2 与血清 HER-2neu ECD 的关系

20 例乳腺癌组织 HER-2neu 阳性患者中,9 例血清 HER-2neu ECD 阳性,30 例乳腺癌组织 HER-2neu 阴性患者中,29 例血清 HER-2neu ECD 阴性,两种方法一致性较好(Kappa=0.455, $P=0.000$ )。见表 3。

表 3 乳腺癌组织中 HER-2 与血清 HER-2neu ECD 的关系 例

乳腺癌组织中 HER-2	血清 HER-2neu ECD		合计
	阳性	阴性	
阳性	9	11	20
阴性	1	29	30
合计	10	40	50

## 3 讨论

HER-2neu 是人表皮生长因子受体家族成员,具有酪氨酸激酶活性,定位在 17q21 染色体上,为跨膜糖蛋白。HER-2neu 的蛋白结构由细胞外段(extracellular-domain,ECD)、跨膜区域、胞内酪氨酸激酶区域组成。ECD 富含半胱氨酸,具有稳定构型和激活配体的功能;跨膜区域为亲脂区域;胞内酪氨酸激酶区域是 HER2neu 的功能区,是腺嘌呤核苷三磷酸的结合位点,具有酪氨酸激酶活性。乳腺癌患者

HER-2neu 状态在乳腺癌的诊断和治疗中具有重要意义<sup>[8-9]</sup>,组织中 HER-2neu 的表达是乳腺癌靶向和内分泌治疗的选择依据<sup>[10-11]</sup>。目前 HER-2neu 的检测方法主要为免疫组织化学法和荧光原位杂交法,这 2 种方法都是对乳腺癌病理组织标本进行检测,具有一定局限性。免疫组织化学法在标本处理过程中蛋白容易变形、破坏,有产生假阴性和假阳性的风险;荧光原位杂交法稳定性、敏感性及重复性好,但费用较高。两者对病理标本进行检测,无法动态观察 HER-2neu 的变化。

HER-2neu ECD 无高度亲和的特异性配体,与其他家族成员形成的异二聚体能够导致酪氨酸激酶磷酸化,引起信号连锁反应,抑制细胞凋亡,促进细胞增殖,从而导致肿瘤形成。HER-2neu ECD 能够在血清中被检测到,可以作为一种血清学标志物。有研究发现,乳腺癌患者血清 HER-2neu ECD 水平升高,在乳腺癌的诊断和治疗中具有一定临床价值<sup>[12-13]</sup>。樊璠等<sup>[14]</sup>研究发现,晚期乳腺癌患者血清 HER-2neu 水平与乳腺癌的大小、脉管瘤栓、远处转移数目及化疗疗效有关;晚期乳腺癌患者血清 HER-2neu ECD 与乳腺癌组织中 HER-2neu 一致性较好,而在早期乳腺癌中两者无相关性;陈诗强<sup>[15]</sup>研究发现,乳腺癌患者血清 HER-2neu 水平升高,血清 HER-2neu 可作为乳腺癌的疗效评价指标。本研究结果发现,乳腺癌组患者血清 HER-2neu ECD 水平高于对照组,乳腺癌组血清 HER-2neu ECD 阳性率高于对照组。乳腺癌患者 TNM 分期 III 期、ER 阴性、PR 阴性及肿瘤直径  $\geq 3$  cm 患者血清 HER-2neu ECD 阳性率高于 TNM 分期 I、II 期及 ER 阳性、PR 阳性、肿瘤直径  $< 3$  cm 患者,乳腺癌组织中 HER-2neu 和血清 HER-2neu ECD 阳性符合率为 45.0%,阴性符合率为 96.7%,2 种方法一致性较好。由此可见,血清 HER-2neu ECD 检查能够对 HER-2neu 状况进行动态、实时、量化监测,且与组织中 HER-2neu 的一致性较好,可以弥补乳腺癌组织中 HER-2neu 检测的不足,在乳腺癌的治疗期间可以为治疗方案提供依据,实施个体化治疗,在乳腺癌的随访及疗效检测中具有重要意义。

#### 参 考 文 献:

- [1] GULIA S, GUPTA S, SINGH A. Intrathecal trastuzumab for leptomeningeal carcinomatosis in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer[J]. Indian J Med Paediatr Oncol, 2016, 37(3): 196-198.
- [2] BAN M, VICULIN J, TOMIC S, et al. Retrospective analysis of efficacy of trastuzumab in adjuvant treatment of HER 2 positive early breast cancer-single institution experience [J]. Neoplasma, 2016, 63(5): 761-767.
- [3] 刘尚军. 赫赛汀与多西他赛联合应用治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌疗效分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(24): 2053-2055.
- [4] GUO W, WANG W, ZHU Y, et al. HER2 status in molecular apocrine breast cancer: associations with clinical, pathological, and molecular features [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(7): 8008-8017.
- [5] 韩中保, 戴小丽, 韩扣兰, 等. NF- $\kappa$ B、HER-2 和 VEGF-C 在乳腺癌组织中的表达及相关性分析[J]. 重庆医学, 2013, 42(18): 2080-2082.
- [6] KIM H A, LEE J K, KIM E K, et al. Serum human epidermal growth factor receptor 2 levels as a real-time marker for tumor burden in breast cancer patients [J]. J Surg Oncol, 2014, 109(5): 421-425.
- [7] SHUKLA S, SINGH B K, PATHANIA O P, et al. Evaluation of HER2/neu oncoprotein in serum and tissue samples of women with breast cancer [J]. Indian J Med Res, 2016, 143(Supplement): s52-s58.
- [8] JANG M H, KIM E J, KIM H J, et al. Assessment of HER2 status in invasive breast cancers with increased centromere 17 copy number [J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 153(1): 67-77.
- [9] DAS S, SONDARVA G, VISWAKARMA N, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) impedes MLK3 kinase activity to support breast cancer cell survival [J]. J Biol Chem, 2015, 290(35): 21705-21712.
- [10] 唐锐. 乳腺癌与 HER-2 过表达的关系及治疗策略 [J]. 重庆医学, 2013, 42(29): 3498-3499.
- [11] MENYHÁRT O, SANTARPIA L, GYÓRFFY B. A comprehensive outline of trastuzumab resistance biomarkers in HER2 overexpressing breast cancer [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2015, 15(8): 665-683.
- [12] LEE C K, DAVIES L, GEBSKI V J, et al. Serum human epidermal growth factor 2 extracellular domain as a predictive biomarker for lapatinib treatment efficacy in patients with advanced breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(9): 936-944.
- [13] PETERSEN E R, SØRENSEN P D, JAKOBSEN E H, et al. Serum HER-2 predicts response and resistance to trastuzumab treatment in breast cancer [J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(7): 1483-1492.
- [14] 樊璠, 徐笑红. 乳腺癌患者血清 HER-2/neu 浓度及临床意义的分析 [J]. 浙江临床医学, 2014, 16(12): 1885-1886.
- [15] 陈诗强. 血清 HER-2 检测在乳腺癌疗效评价中的应用 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(8): 32-33.

(董颖丹 编辑)