·临床检验研究论著·

乳腺癌患者血液 HER-2 浓度与组织 HER-2 表达水平的一致性研究*

陈建魁[1]，曾利军[1]，左向华[1]，陈祎霏[2]，于　农[1]，宋世平[1]，
尹秀云[1]，黄　媛[1]，金　欣[1]，王　淼[1]，张　伟[1]，田曙光[1]
（1. 军事医学科学院附属医院检验科，北京 100071；2. 北京大学医学部基础医学院，北京 100191）

摘　要：目的　探讨复发转移乳腺癌患者血清 HER-2 浓度与组织 HER-2 表达水平的一致性。**方法**　应用 ELISA 法测定血清 HER-2 浓度；应用免疫组化（IHC）法检测乳腺癌组织 HER-2 表达水平；对检测结果进行统计分析。**结果**　组织 HER-2 阳性的复发转移乳腺癌患者中有 62 例血清 HER-2 阳性，阳性符合率为 74.7%，组织 HER-2 阴性的患者有 96 例血清 HER-2 为阴性，阴性符合率为 82.1%。血清 HER-2 水平与组织 HER-2 表达状态呈正相关（kappa＝0.653，$P<0.01$）。**结论**　复发转移乳腺癌患者血清 HER-2 浓度与组织 HER-2 表达水平无显著差别，两种检测方法具有较好的一致性，血清 HER-2 浓度可作为临床个体化治疗的参考依据。

关键词：乳腺肿瘤；　受体，表皮生长因子；　酶联免疫吸附测定；　免疫组织化学
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2013.02.008　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1673-4130(2013)02-0145-02

The coincidence study on the relationship between serum HER-2 concentration and tissue HER-2 level in patients with relapsed breast cancer*

Chen Jiankui[1], *Zeng Lijun*[1], *Zuo Xianghua*[1], *Chen Yifei*[2], *Yu Nong*[1], *Song Shiping*[1],
Yin Xiuyun[1], *Huang Yuan*[1], *Jin Xin*[1], *Wang Miao*[1], *Zhang Wei*[1], *Tian Shuguang*[1]
(1. *Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Sciences, Beijing* 100071, *China*; 2. *School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing* 100191, *China*)

Abstract: Objective　To study the relationship between serum Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2) concentration and tissue HER-2 expression level in patients with relapsed breast cancer. **Methods**　The serum HER-2 concentration was determined by enzyme linked immunosorbnent assay (ELISA) method. The expression of HER-2 in the tissues of breast cancer was measured by immunohistochemical technique (IHC). The data obtained were analyzed using the SAS 6.12 software. **Results**　The coincidence rate between the positive tissues and positive serum HER2 expression was 74.7%. The coincidence rate of non-expression of serum and tissues in the patients with breast cancer was 82.1%. There was a positive correlation between the serum HER-2 concentration and the tissue expression of HER-2 in the patients with breast cancer. **Conclusion**　There is no significant difference between the HER-2 expression in serum and tissues. Serum HER-2 concentration could be a useful indicator in the personalized treatment of relapsed breast cancers.

Key words: breast neoplasms;　receptor, epidermal growth factor;　enzyme-linked immunosorbent assay;　immunohistochemistry

乳腺癌是异质性强的肿瘤，人表皮生长因子受体-2（HER-2）是乳腺癌患者重要的药物靶标和预后因子，乳腺癌的术后辅助治疗策略的制定依赖于其检测结果[1-3]。目前临床多采用免疫组织化学技术判断组织 HER-2 表达水平；但采用组织标本需对原发灶部位反复穿刺，增加患者痛苦，而血清 HER-2 浓度检测作为“液体活检”可随时进行，做到实时监测，结合其他信息将能及时提供更加精细的治疗方案，从而有助于实现个体化治疗。因此，本文对复发转移乳腺癌患者血清 HER-2 浓度与组织 HER-2 表达水平的相关性进行了探讨，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　复发转移乳腺癌患者 200 例，为本院 2011 年 1 月至 2012 年 6 月收治的女性乳腺癌患者，所有病例经病理检查证实为浸润性导管癌，年龄 32～73 岁，中位年龄 51 岁。其中绝经前患者 121 例，绝经后患者 79 例；组织 HER-2 阳性 83 例，组织 HER-2 阴性 117 例；孕激素孕体（PR）阳性者 105 例，PR 阴性者 95 例；雌激素受体（ER）阳性者 87 例，ER 阴性者 113 例。健康对照者 120 例，包括 60 例健康绝经前期女性志愿者，以及 60 例健康女性绝经后期志愿者。

1.2　标本采集　采集所有受试对象早晨空腹静脉血 5.0 mL，于室温 3 000 r/min 离心 10 min，取血清置于无菌冻存管中，置于－80 ℃低温冰箱保存备用。

1.3　血清 HER-2 浓度测定　采用已经获得 CE 认证的 HER-2 检测试剂（德国 DRG 公司），其中包括标准品、样本稀释液、酶标试剂、微孔板、显示剂、终止液等。应用 ELISA 法测定血清 HER-2 浓度。

1.4　组织 HER-2 表达水平测定　采用免疫组化（IHC）法检测患者原发灶和转移灶组织病理标本。组织 HER-2 阳性的病理判断标准：IHC 计分 3＋或 IHC 计分 2＋再经荧光原位杂交（FISH）验证检测阳性者视为阳性。组织 HER-2 阴性的判断标准为：IHC 计分 0＋～1＋或 IHC 计分 2＋再经 FISH 验证检测阴性者则视为阴性。

1.5　统计学处理　采用 SAS6.12 统计软件进行统计分析，两组计量资料比较采用 Wilcoxon 秩和检验，计数资料比较采用 kappa 一致检验，均以 $P<0.05$ 判定为差异有统计学意义。

*　基金项目：北京市科委首都临床特色应用研究课题资助项目（Z121107005112001）。　作者简介：陈建魁，男，主任医师，主要从事免疫学和分子生物学诊断研究。

2　结　　果

2.1　健康对照组、组织 HER-2 阳性及阴性患者的血清 HER-2 浓度水平　由于测定数据不符合正态性分布，数据以中位数和四分位间距(Q)表示。组织 HER-2 阳性的 83 例乳腺癌患者血清 HER-2 浓度的中位数是 25.6 ng/mL(Q 为 38.8 ng/mL)，组织 HER-2 阴性的 117 例乳腺癌患者血清 HER-2 浓度的中位数是 13.1 ng/mL(Q 为 5.7 ng/mL)，120 例健康对照组的血清 HER-2 浓度的中位数是 13.2 ng/mL(Q 为 6.9 ng/mL)，采用 Wilcoxon 秩和检验对组织 HER-2 阳性组与组织阴性组的血清 HER-2 水平比较，差异有统计学意义($P<0.01$)；组织 HER-2 阳性组与健康对照组血清 HER-2 水平比较，差异有统计学意义($P<0.01$)；组织 HER-2 阳性组的血清 HER-2 浓度显著高于组织 HER-2 阴性组和健康对照组。组织 HER-2 阴性组和健康对照组血清 HER-2 浓度比较，差异无统计学意义($P=0.192$)。以组织 HER-2 阳性组和健康对照组的血清 HER-2 水平绘制受试者工作特征(ROC)曲线，得到的最佳阳性界值为 18.5 ng/mL。

2.2　血清 HER-2 浓度与组织 HER-2 表达水平的关系　以 18.5 ng/mL 为阳性界值，83 例组织 HER-2 阳性的复发转移乳腺癌患者中有 62 例血清 HER-2 阳性，阳性符合率为 74.7%，117 例组织阴性的患者 96 例为阴性，阴性符合率为 82.1%。血清 HER-2 水平与组织 HER-2 表达状态呈正相关($\chi^2=2.531$，$P=0.111\ 6$；kappa=0.653，$P<0.01$)；说明血清 HER-2 浓度与组织 HER-2 表达水平无统计学意义差异，两种检测方法具有较好的一致性，见表 1。

表 1　乳腺癌患者血清 HER-2 浓度与组织 HER-2 表达水平的关系(n)

血清 HER-2	组织 HER-2		合 计
	+	−	
+	62	21	83
−	21	96	117
合计	83	117	200

3　讨　　论

目前临床上已把 HER-2 基因表达情况作为乳腺癌药物治疗(环磷酰胺、阿霉素、5-氟尿嘧啶和赫赛汀)的主要参考指标[4-6]。由于只有 HER-2 过度表达和基因扩增的乳腺癌患者用赫赛汀治疗才有效，因此正确检测和评定乳腺癌的 HER-2 基因扩增状态至关重要。FDA 批准了赫赛汀和拉帕替尼两种针对 HER-2 扩增的肿瘤的靶向药物。赫赛汀主要通过阻断 HER-2/Src 相互作用[7-9]、引起 HER-2 受体下调和促进抗体介导的细胞毒作用而达到治疗肿瘤的目的。HER-2 基因扩增阳性的转移性乳腺癌患者中，25%的患者单药治疗有效，并且与其他化疗药物联合应用具有协同作用；与阿霉素、环磷酰胺、紫杉醇联合应用可显著延长患者无病生存期和总生存期。在 HER-2 阳性的患者中，赫赛汀和激素联合治疗有效。

目前，临床上多采用 IHC 技术判断组织 HER-2 表达水平；但采用组织标本会遇到诸多困难，比如必须通过进行手术或穿刺活检才能取得标本，势必增加患者痛苦，也不能频繁进行。研究发现，有些患者的 HER-2 表达水平在疾病的发展过程中可能发生转变，有些可由阴性表达转为阳性表达。因此，仅仅根据以往组织学检测结果来判断患者 HER-2 状态并不科学，需要及时监测 HER-2 表达状态，否则可能会使部分组织 HER-2 假阴性的患者失去靶向治疗和临床获益的机会。因此，临床需要持续了解机体 HER-2 表达水平，而血清 HER-2 浓度检测作为“液体活检”可随时进行，做到实时监测，从而有助于临床医师根据患者 HER-2 表达情况制定治疗方案，以实现个体化治疗。本文结果表明复发转移乳腺癌患者血液 HER-2 浓度与组织 HER-2 表达水平无统计学差异($P>0.05$)，两种标本检测结果具有较好的一致性，血清 HER-2 浓度可作为临床个体化治疗复发转移乳腺癌的参考依据。

参考文献

[1] Witzel I, Loibl S, von Minckwitz G, et al. Predictive value of HER-2 serum levels in patients treated with lapatinib or trastuzumab--a translational project in the neoadjuvant GeparQuinto trial[J]. Br J Cancer, 2012, 107(6): 956-960.

[2] 李晓娟，梁茱，符生苗. FISH 与 IHC 用于乳腺癌 HER-2 检测的相关性分析[J]. 海南医学，2011，22(23)：7-9.

[3] 曾利军，陈建魁，于农，等. 血清 CEA、CA153、Cyfra211 联合检测对乳腺癌的诊断价值[J]. 临床误诊误治，2011，24(6)：72-74.

[4] Purwanto I, Kurnianda J, Kartika WT, et al. Concentration of serum HER-2/neu as a prognostic factor in locally advanced breast cancer(LABC) and metastatic breast cancer[J]. Acta Med Indones, 2011, 43(1): 23-28.

[5] 宋三泰，陈建魁，单彬. 规范乳腺癌性激素化验报告理顺应用 AIs 的绝经标准[J]. 中华乳腺病杂志：电子版，2012，6(3)：238-243.

[6] 杜宇，陈建魁，左向华，等. 国内乳腺癌患者性激素三项指标测定现状及应注意的问题[J]. 中华乳腺病杂志：电子版，2012，6(3)：334-339.

[7] Lee JS, Son BH, Ahn SH. The predictive value of serum HER2/neu for response to anthracycline-based and trastuzumab-based neoadjuvant chemotherapy[J]. J Breast Cancer, 2012, 15(2): 189-196.

[8] 任毅行，王桂玲. 曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌的耐药机制及新疗法探索[J]. 生命科学，2012，24(5)：421-427.

[9] O'Neill F, Madden SF, Aherne ST, et al. Gene expression changes as markers of early lapatinib response in a panel of breast cancer cell lines[J]. Mol Cancer, 2012, 11(1): 41.

(收稿日期：2012-09-28)

(上接第 144 页)

尿毒症患者血清 β2-微球蛋白及血磷清除作用的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2006，7(10)：590-591.

[9] Krane V, Krieter DH, Olschewski M, et al. Dialyzer membrane characteristics and outcome of patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(2): 267-275.

[10] Sitprija V. Animal toxins and the kidney[J]. Nat Clin Pract Nephrol, 2008, 4(11): 616- 627.

[11] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury[J]. Crit Care, 2007, 11(2): R31.

[12] 季大玺，龚德华. 连续性肾脏替代治疗在危重病中的应用[J]. 中华肾脏病杂志，2007，23(8)：486-488.

(收稿日期：2012-09-18)