

网络出版时间:2016-8-1 14:07 网络出版地址:http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160801.1407.068.html

## HER2 ECD 和 CA15-3 联合检测对乳腺癌复发转移的诊断价值

朱娟娟<sup>1</sup>, 胡志军<sup>1</sup>, 沈国栋<sup>2</sup>, 周东升<sup>1</sup>, 汪亚勤<sup>1</sup>, 唐吉斌<sup>1</sup>

**摘要** 选取 86 例乳腺癌术后病例(复发转移 34 例,未复发转移 52 例),ELISA 法检测血清 HER2 胞外段(HER2 ECD)浓度,化学发光免疫分析法检测糖类抗原 15-3(CA15-3)浓度。复发转移组患者血清中 HER2 ECD 与 CA15-3 浓度显著高于未复发转移组,二者联合检测可提高对乳腺癌复发转移诊断的灵敏度和特异度,血中 HER2 ECD 的阳性率与患者组织学分级、淋巴结转移情况及组织 HER2 状态相关,CA15-3 阳性率与组织学分级、淋巴结转移有关。

**关键词** HER2 ECD;乳腺癌;复发转移;CA15-3;联合检测

**中图分类号** R 466.62

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2016)09-1378-04

HER2 属于受体酪氨酸激酶中的生长因子受体家族,其过表达对乳腺癌是一个独立的预后因子,提示预后差,容易复发和转移,目前主要通过免疫组织化学法(immunohistochemistry, IHC)和荧光原位杂交法(fluorescence in situ hybridization, FISH)对组织进行检测。近年来研究<sup>[1]</sup>表明,HER2 胞外段即 HER2 ECD 可以从细胞表面切割进入血中循环,可导致与细胞膜关联的胞内区(p95 蛋白)持续活化和下游 MAPK 及 PI3K 通路的增强,使细胞增殖失控更具侵袭性。加上其采集方便、可进行准确的定量检测等优势,外周血中 HER2 ECD 检测越来越得到人们的重视,有望成为 IHC 和 FISH 等检测的有效补充手段<sup>[2]</sup>。糖类抗原 15-3(carbohydrate antigen 15-3, CA15-3)是目前最常用的判断乳腺癌预后及复发的独立性因子。该研究通过检测外周血血清中 HER2 ECD 与 CA15-3 在乳腺癌不同发展阶段的浓度水平来探讨其诊断价值,以期为临床工作提供理论依据。

2016-04-14 接收

基金项目:安徽省铜陵市卫生局科技计划项目(编号:卫科研[2012]05);安徽省科技计划项目(编号:1301042094)

作者单位:<sup>1</sup>安徽医科大学铜陵临床学院、铜陵市人民医院临床检验中心,铜陵 244002

<sup>2</sup>安徽医科大学附属省立医院老年医学科,合肥 230001

作者简介:朱娟娟,女,主管检验师;

唐吉斌,男,副教授,副主任检验师,责任作者, E-mail: 13705628207@163.com

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 研究对象为 2013 年 1 月~2014 年 7 月在铜陵市人民医院术后进行放化疗治疗的病历资料完整的 86 例乳腺癌患者,女 85 例,男 1 例;年龄 31~67 岁,中位年龄 51 岁;浸润性导管癌 82 例,大汗腺样癌、导管原位癌、浸润性小叶癌、黏液癌各 1 例。86 例患者中 34 例发生复发转移,52 例未发生复发转移。

**1.2 标本采集** 住院患者早晨空腹采集静脉血 3 ml,静置 20 min,3 000 r/min 离心 10 min,取血清至于洁净 EP 管中,于 -80 °C 冰箱冻存备用。

**1.3 检测方法** HER2 ECD 采用 ELISA 法检测,试剂盒由美国 eBioscience 公司提供,所有操作按说明书和实验操作规程进行。反应结束后于 450 nm 波长依序测量各孔的吸光度(optical density, OD)值,以标准品浓度和 OD 值绘制标准曲线,根据标准曲线即可计算样本的浓度。CA15-3 检测采用全自动化学发光免疫分析仪(ARCHITECT i2000)和配套试剂进行检测,HER2 ECD 以 2003 年美国 FDA 规定的 15 g/L 为临界值,CA15-3 以铜陵市人民医院检验科采用的 31.3 U/L 为临界值,高于临界值即为阳性。

**1.4 统计学处理** 数据均采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计数资料以例数或百分比表示,组间资料比较采用  $\chi^2$  检验,计量资料比较用非参数 Mann-Whitney 检验,相关性分析用 Spearman 检验,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)对实验数据进行分析与评价。

### 2 结果

**2.1 乳腺癌复发转移组和未复发转移组 HER2 ECD 及 CA15-3 浓度的比较** 复发转移组中的 HER2 ECD 及 CA15-3 的浓度均显著高于未复发转移组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

**2.2 相关性分析** 乳腺癌复发转移组中 HER2 ECD 与 CA15-3 的浓度呈正相关性( $r_s = 0.681, P < 0.05$ )。

**2.3 HER2 ECD、CA15-3 对乳腺癌复发转移的诊断价值** 应用 ROC 曲线分析实验所得数据(图 1)。HER2 ECD 和 CA15-3 的曲线下面积(AUC)分别为 0.850 和 0.900,对乳腺癌的复发转移具有中等诊断价值。以 15 g/L 为临界值时,HER2 ECD 对乳腺癌转移复发诊断的灵敏度为 58.8%,特异度为 98.1%,符合率为 82.6%。以 31.3 U/L 为临界值时,CA15-3 的灵敏度为 73.5%,特异度为 98.1%,符合率为 96.2%。将二者联合分析,结果显示并联检测对乳腺癌转移复发的灵敏度为 94.1%,特异度为 96.2%,符合率为 83.7%,串联检测对乳腺癌转移复发的灵敏度为 38.2%,特异度为 100.0%,符合率为 77.6%。见表 2。

**2.4 乳腺癌患者血清中 HER2 ECD、CA15-3 阳性率与患者临床特征关系** HER2 ECD 和 CA15-3 的阳性率在不同年龄人群中分布差异无统计学意义。在不同组织学分级以及淋巴结转移状态患者中 HER2 ECD 和 CA15-3 的阳性率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ):Ⅲ级的阳性率要明显高于Ⅰ级和Ⅱ级,有淋巴结转移的阳性率也明显高于无淋巴结转移患

者。除此之外,组织 HER2 阳性患者的 HER2 ECD 阳性率明显高于组织 HER2 阴性的患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 CA15-3 的阳性率在组织 HER2 阳性组和阴性组之间的差异无统计学意义。见表 3。

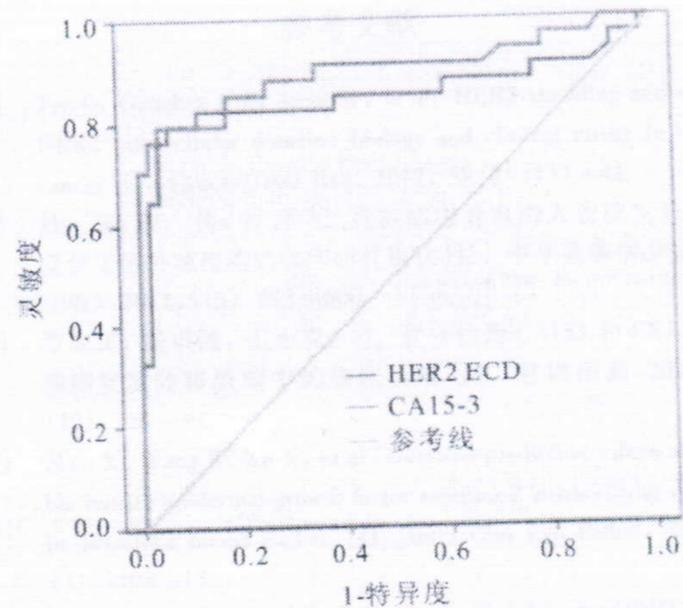


图 1 HER2 ECD 和 CA15-3 的 ROC 曲线

表 1 乳腺癌患者血清中 HER2 ECD 和 CA15-3 水平比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

项目	复发转移组 (n=34)	未复发转移组 (n=52)	Z 值	P 值
HER2 ECD (g/L)	20.15 (9.30, 100.97)	4.12 (3.27, 4.83)	-6.25	<0.001
CA15-3 (U/L)	53.80 (23.85, 304.63)	12.10 (8.05, 17.25)	-5.47	<0.001

表 2 HER2 ECD 和 CA15-3 对乳腺癌复发转移的诊断价值 (%)

项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	符合率
HER2 ECD	58.8	98.1	95.2	78.5	82.6
CA15-3	73.5	98.1	96.2	85.0	96.2
HER2 ECD + CA15-3 (并联)	94.1	96.2	94.1	96.2	83.7
HER2 ECD + CA15-3 (串联)	38.2	100.0	100.0	71.2	77.6

表 3 乳腺癌患者 HER2 ECD、CA15-3 表达情况与患者临床特征关系 [n(%)]

临床参数	n	HER2 ECD			CA15-3		
		阳性	$\chi^2$ 值	P 值	阳性	$\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)							
≤50	41	10 (24.4)	0.000	1.000	9 (22.0)	2.548	0.158
>50	45	11 (24.4)			17 (37.8)		
组织学分级							
Ⅰ~Ⅱ	52	5 (9.6)	15.617	<0.001	7 (13.5)	17.539	<0.001
Ⅲ	34	16 (47.1)			19 (55.9)		
淋巴结转移							
有	54	18 (33.3)	6.249	0.018	23 (42.6)	10.511	0.001
无	32	3 (9.4)			3 (9.4)		
组织 HER2							
阳性	58	19 (32.8)	6.714	0.014	21 (36.2)	3.015	0.132
阴性	28	2 (7.2)			5 (17.9)		

### 3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,目前的治疗方法主要以手术为主,而术后监测有无复发转移对降低死亡率至关重要。外周血中肿瘤指标检测凭着取材方便、可进行动态监测的优点已在临床上广泛应用。

CA15-3 是目前公认的用于监测乳腺癌复发转移的糖类抗原<sup>[3]</sup>, HER2 ECD 作为组织 HER2 蛋白的切割产物不仅反映乳腺癌的肿瘤负荷,还反映肿瘤细胞的生物学活性,已有研究<sup>[4-5]</sup>显示升高的 HER2 ECD 不仅可提示肿瘤的预后复发,还有助于肿瘤的疗效判断<sup>[6-7]</sup>,本研究结果表明 HER2 ECD 和 CA15-3 在复发转移组中的浓度明显高于未复发转移组,并且二者的浓度在复发转移组中呈正相关性,提示这两种因子联合检测有利于对乳腺癌复发转移的诊断。研究还用了 ROC 曲线分析两种因子对乳腺癌复发转移的诊断价值,显示 HER2 ECD 和 CA15-3 的 AUC 分别为 0.850 和 0.900,具有中等诊断价值。本研究并未采用尤登指数(灵敏度+特异度-1)最大时的临界值,而是采取在临床接受程度更为广泛的 15 g/L 和 31.3 U/L 作为 HER2 ECD 和 CA15-3 的临界值,结果显示单独分析时 HER2 ECD 的灵敏度稍高于 CA15-3,二者特异度相同,与文献<sup>[5]</sup>报道略有偏差,可能与样本数量以及是否限定组织 HER2 状态等因素有关。但是二者并联检测时可提高诊断的灵敏度,串联检测时可提高诊断的特异度,符合文献<sup>[8-9]</sup>报道。

本研究还显示 HER2 ECD 的阳性率与年龄无关,与组织学分级和淋巴结转移有关,与文献<sup>[10-11]</sup>报道一致。HER2 ECD 水平与组织 HER2 表达之间的相关性尚存有争议<sup>[12-13]</sup>,其原因可能与样本来源、数量以及阈值界定不同有关<sup>[14]</sup>,本研究的对象是乳腺癌术后患者,排除了肿瘤负荷的影响,但仍可看出 HER2 ECD 的阳性率在组织 HER2 阳性组中明显高于 HER2 阴性组,提示 HER2 ECD 水平的升高对判断组织 HER2 阳性的患者术后复发转移具有重要的临床意义<sup>[2]</sup>,本研究中有 2 例组织 HER2 阴性的患者血中 HER2 ECD 为阳性,可能与技术误差及肿瘤细胞的生物学转变有关。CA15-3 在临床已得到广泛应用,其水平变化与其局部淋巴结及远处转移情况之间存在一致性,尤其是有远处转移灶者,本研究显示 CA15-3 的阳性率与淋巴结转移相关和组

织学分级相关,而与年龄、组织 HER2 状态无关。

综上所述,HER2 ECD、CA15-3 与乳腺癌的病程进展相关,其检测具有连续性、实时性和方便性的优点,可对肿瘤进行动态监测,二者联合检测可为乳腺癌的临床诊断和治疗提供思路和理论指导。

### 参考文献

- [1] Tse C, Gauchez A S, 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):133-42.
- [2] 杜萌,王涛,江泽飞. 乳腺癌患者血清人表皮生长因子受体 2 胞外域检测的临床研究现状 [J]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2011, 5(5):593-600.
- [3] 罗宏涛,魏世鸿,王小虎,等. 联合检测 CA153 和 CEA 在乳腺癌复发转移监测中的临床价值 [J]. *甘肃医药*, 2014, 33(10):728-30.
- [4] Shao X, Wang X, Xu X, et al. Outcome prediction values of soluble human epidermal growth factor receptor-2 extracellular domain in metastatic breast cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(3):1108-13.
- [5] Ha J H, Seong M K, Kim E K, et al. Serial serum HER2 measurements for the detection of breast cancer recurrence in HER2-positive patients [J]. *J Breast Cancer*, 2014, 17(1):33-9.
- [6] Kontani K, Kuroda N, Hashimoto S, et al. Clinical usefulness of human epidermal growth factor receptor-2 extracellular domain as a biomarker for monitoring cancer status and predicting the therapeutic efficacy in breast cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2013, 14(1):20-8.
- [7] Witzel I, Loibl S, von M G, et al. Predictive value of HER2 serum levels in patients treated with lapatinib or trastuzumab—a translational project in the neoadjuvant GeparQuinto trial [J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(6):956-60.
- [8] 袁杰清,束军,王丹平,等. TXNIP 和 CEA 联合检测对良恶性胸腔积液的诊断价值 [J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(3):341-4.
- [9] 徐昊平,金治宁,马韬,等. 血清 HER-2 单独及联合检测在乳腺癌随访中的意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(5):899-903.
- [10] Tan L D, Xu Y Y, Yu Y, et al. Serum HER2 level measured by dot blot: a valid and inexpensive assay for monitoring breast cancer progression [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4):e18764.
- [11] Ma L, Yang H Y, Han X H, et al. Relationship between serum HER2 extracellular domain levels, tissue HER2 expression, and clinico-pathological parameters in early stage breast cancer [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(22):4104-10.
- [12] Lam L, McAndrew N, Yee M, et al. Challenges in the clinical utility of the serum test for HER2 ECD [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1826(1):199-208.
- [13] 马丽,石远凯,韩晓红. 乳腺癌患者血清中人类表皮生长因子受体 2 检测的临床意义 [J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(2):190-2.
- [14] Badzek S, Kelovic V L, Plestina S, et al. Serum HER2/ECD value in stage I and II early breast cancer: need of a lower cut-off? [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2011, 123(23-24):726-31.