

· 综述 ·

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

杜萌 综述 王涛 江泽飞 审校

目前,全世界用于人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER)-2/neu 基因的检测方法很多,主要有免疫组织化学法(immunohistochemistry, IHC)、酶联免疫法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)、荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)、显色原位杂交(chromogenic *in situ* hybridization, CISH)和非荧光原位杂交、聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)等^[1]。这些方法都有一定程度的缺点,例如:流程复杂繁琐,灵敏性及特异性差,肿瘤的异质性导致“假阴性”或“假阳性”结果,部分患者无法进行检查或提供切片,以及过于依赖医师的主观判断等。在这种情况下,HER-2/neu 蛋白的胞外域(extracellular domain, ECD)检测作为具有潜在价值的血清生物标记引起了学者们的关注。理论上而言,与HER-2的组织学检测相比,它可能具有更高的预后预测价值:一方面,如果其血清中的表达水平与组织表达水平相一致,则可通过血清HER-2 ECD检测结果反映组织HER-2/neu的表达状况;另一方面,ELISA方法检测简单、方便,在临床实际应用中具有较强的优势^[2],可以监控治疗效果、预测复发或提供乳腺癌转移时HER-2状态的实时评估^[3]。

关于HER-2 ECD在乳腺癌患者血清中的表达情况,国内外文献均有报道,但由于所选样本量、检测方法、Cutoff值及患者所处疾病阶段等的不同,得出的结论也各异,有些结论甚至相互矛盾;而关于乳腺癌患者血清HER-2 ECD检测的综合性分析文章更是少见。笔者根据病期及治疗方法的不同再次分层,分别探讨新辅助化疗、手术、辅助化疗、辅助内分泌治疗及靶向治疗对乳腺癌患者HER-2 ECD检测的影响,并简单介绍HER-2 ECD检测对于乳腺癌患者随访的意义。

1 HER-2 ECD 的表达情况

HER-2/neu 基因是人表皮生长因子家族的第 2 位成员,定位于染色体

基金项目:国家高技术研究发展计划(863计划)重大专项分课题资助项目(2006AA02A246)

作者单位:100071 北京,军事医学科学院附属肿瘤医院乳腺肿瘤科

通信作者:江泽飞, E-mail:jiangzefei@medmail.com.cn

17q21。因其编码一种相对分子质量(M_r)为 185 000 的跨膜糖蛋白,故又称 P185,是一种酪氨酸激酶受体,结构上分为胞外区配体结合域、跨膜区亲脂片段和胞内区酪氨酸激酶的活性域^[4]。HER-2 ECD 可被基质金属蛋白酶切割而从细胞表面脱落至外周血中,形成 M_r 大约为 105 000 的可溶性蛋白^[5],并可通过免疫测定法进行定量检测^[6]。

许多描述 HER-2 ECD 检测方法的文章均提到,HER-2 ECD 在健康妇女血清中即可被检出。国内外的大多数研究,选择 15 $\mu\text{g/L}$ 作为 Cutoff 值。刘春萍等^[7]选取健康受试者、良性乳腺疾病患者及转移性乳腺癌患者各 27 例,进行 HER-2 ECD 检测后得出如下结果:乳腺良性疾病患者及健康受试者的血清 HER-2 ECD 平均浓度均低于 15 $\mu\text{g/L}$,而转移性乳腺癌患者血清 HER-2 ECD 的平均浓度为 (47.30 ± 109.06) $\mu\text{g/L}$,其中 11 例(11/27,40.7%)患者的 HER-2 ECD 水平 >15 $\mu\text{g/L}$,两者相比差异有统计学意义($P < 0.01$)。刘彩云等^[8]选取 170 例健康受试者(男、女分别为 110 例和 60 例)、18 例良性乳腺疾病、148 例早期乳腺癌患者以及 9 例转移性乳腺癌患者进行 HER-2 ECD 检测,也得出了相似结论。杨辰等^[6]选取了健康受试者、良性乳腺疾病患者各 30 例,早期乳腺癌患者 28 例以及转移性乳腺癌患者 17 例进行 HER-2 ECD 检测,同样发现健康受试者及良性乳腺疾病患者血清 HER-2 ECD 平均浓度低,而乳腺癌患者血清 HER-2 ECD 平均浓度较高。由此可见,相对于早期乳腺癌及进展期乳腺癌患者,HER-2 ECD 在健康人群和良性乳腺疾病患者中为低表达,可判定为阴性结果。

2 新辅助化疗前后 HER-2 ECD 的表达情况

Molina 等^[9]对 1989 年至 2007 年的 883 例未经治疗的原发性乳腺癌患者进行研究,得出如下结论:HER-2 ECD 在组织学检查 HER-2 阳性的患者中具有更好的预后预测价值,可作为新辅助治疗中独立的预后因素之一。另一项 108 例乳腺癌患者接受蒽环类新辅助化疗方案的研究亦提示 HER-2 ECD 升高预示较高的病理学缓解率^[10]。另外,Mazouni 等^[11]监测组织学检查 HER-2 阳性的患者共 39 例,患者分别接受 4 个周期 FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide)序贯 4 个周期的 T (taxotere) (10 例)以及 4 个周期 FEC 序贯 4 个周期的 T 后,再续用赫赛汀 24 周(29 例),观察患者血清 HER-2 ECD 水平变化 6 个月后,发现加用赫赛汀的治疗组其血清 HER-2 ECD 水平变化更有预测价值。国内亦有文献报道,通过对 24 例早期患者新辅助化疗前后的随访研究,证实新辅助化疗后患者血清 HER-2/neu ECD 水平具有明显下降趋

势^[8]。可见,HER-2 ECD 对于早期乳腺癌患者新辅助化疗疗效的预测具有较好的指导作用,尤其是针对组织 HER-2 阳性的早期乳腺癌患者。现有的国内外文献均指出 HER-2 ECD 有可能作为新辅助治疗中独立的预后因素,但目前仅有少量研究涉及乳腺癌组织的 HER-2 状态并进行了分层分析,多数研究中乳腺癌组织的 HER-2 状态不明,缺乏大宗数据进一步分析 HER-2 ECD 与 HER-2 阳性患者和 HER-2 阴性患者的新辅助化疗效果预测是否一致,且国内研究的样本量较小,缺乏说服力,亦无法与国外研究结果进行有效比较。

3 HER-2 ECD 与组织学 HER-2 表达的相关性

关于早期乳腺癌患者组织中 HER-2 与 HER-2 ECD 的相关性研究,国内外文献的报道大相径庭。国内研究者大多都认为 HER-2 ECD 在早期乳腺癌患者中具有较高的敏感性,与癌组织 HER-2 的表达有较高的一致性^[6,8,12]。而国外研究者则认为 HER-2 ECD 与癌组织 HER-2 表达的一致性较差;多数研究者认为新发乳腺癌患者血清和组织 HER-2 状态并不相关^[13-15],仅 16%~55% HER-2 阳性患者的 HER-2 ECD 升高,并且一部分 HER-2 阴性患者的血清中亦检测到 HER-2 ECD 高表达^[16-18],因此其不可作为一个独立预后指标。但通过分析,国外研究者之所以出现较大的意见分歧,可能与其不同的 Cutoff 值以及部分患者在检测时所处的疾病分期不清有关系。

与 HER-2 检测相比,HER-2 ECD 可能提供更多的预后信息,因为它可能代表了 HER-2 状态和肿瘤负荷的总体情况。多数国外研究表明早期乳腺癌患者术前 HER-2 ECD 与肿瘤大小及淋巴结转移情况有紧密联系^[18-20],但是,是否可作为早期乳腺癌术前的独立预后因素,仍需要大量样本进行统计分析。关于这方面的研究,Molina 等^[16]对 503 例早期乳腺癌患者进行了初步观察,得出了支持的结论,但并未进行大量随访研究以确认。而 Quaranta 等^[15]对 108 例早期乳腺癌患者进行研究后得出结论,术前 HER-2 ECD 并非独立预后因素,但此研究同样缺乏有效的随访数据。

不少国外学者认为,肿瘤负荷及肿瘤大小对 HER-2 ECD 的表达有显著影响^[16-18],因此,手术切除原发肿瘤后乳腺癌患者血清 HER-2 ECD 水平下降,可能与手术切除肿瘤使患者体内肿瘤负荷减少有关^[12]。这一点也被国内的许多研究所证实。尤其是对乳腺癌患者手术前后的 HER-2 ECD 水平监测,更能说明问题。

国内文献报道了对 82 例早期乳腺癌患者手术前后 HER-2 ECD 的监测情

况,其中 90.24% (74/82) 下降、3.66% [3/82, 变异系数(C. V) $\leq 5\%$] 未变化、6.10% (5/82) 升高,提示早期乳腺癌患者手术后血清HER-2 ECD水平有明显下降趋势^[8]。另有研究对59例早期乳腺癌患者手术前后的HER-2 ECD进行监测,结果显示89.8% (53/59)的HER-2 ECD水平下降,10.2% (6/59)升高^[12],与刘彩云报道相近。

Ludovini等^[20]的研究结果显示,HER-2 ECD与肿瘤分期、分级、淋巴结状态及激素水平相关,然而以上两项国内研究均显示,手术后血清HER-2 ECD水平的变化与肿瘤临床分期相关,但与绝经状态、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、肿瘤大小、淋巴结转移情况等均无相关性,提示患者的手术疗效可能与肿瘤级别有关,而与其他因素无明显关系。因此,血清HER-2 ECD水平有可能作为一个独立的术后预后指标^[8,12]。

早期乳腺癌患者血清和肿瘤组织的HER-2阳性表达率相似,表明二者可能存在紧密联系。HER-2 ECD可能为HER-2状态判定提供更有价值和更便捷的替代方法,这将具有重要的临床意义。然而,目前国内外检测水平和检测方法也不统一,且各研究入选患者的病期不同,造成了最终结果差异较大,因此,还有待于疾病分期严格、检测方法统一的多中心临床研究加以证实。

4 辅助化疗前后HER-2 ECD的表达情况

关于HER-2 ECD对乳腺癌患者辅助化疗疗效的预测意义,国内外资料较少,均无大样本研究报道。

Mehta等^[21]发现超过3枚淋巴结受侵的乳腺癌患者辅助化疗后HER-2 ECD升高多与预后不佳相关。Sandri等^[22]发现治疗前血清HER-2 ECD水平高的患者肿瘤的侵袭性更强,对化疗的反应更差。而廖天等^[12]的研究却发现化疗前血清HER-2 ECD水平升高组对化疗的反应率高于非升高组(100.0%比74.5%)。这可能是由于前者已经存在微转移,化疗后其体内的微转移灶被消除使其血清HER-2 ECD水平下降,或者是由于本组数据中化疗前血清HER-2 ECD水平升高组的病例太少,因此还需扩大样本量做进一步证实。另外,廖天等^[12]的研究还发现化疗后血清HER-2 ECD水平的变化与绝经状态、雌激素受体状态、孕激素受体状态、淋巴结转移状态、肿瘤大小、肿瘤临床分期等均无相关性,提示血清HER-2 ECD水平可能是预测化疗疗效的一项独立指标。

由于有关HER-2 ECD对乳腺癌患者辅助化疗疗效预测意义的研究项目

不多,目前仅能得出初步结论,辅助化疗后 HER-2 ECD 升高提示患者预后不佳。而更进一步的关于辅助化疗对 HER-2 ECD 水平的影响及其与患者预后关系的研究,特别是组织学检测 HER-2 阳性的患者,其辅助化疗方案是否包含赫赛汀对患者预后的影响更需要大样本临床研究加以证实。

5 HER-2 ECD 对辅助内分泌治疗疗效的预测

关于血清 HER-2 ECD 对内分泌治疗指导意义的临床研究,绝大多数是有关晚期乳腺癌解救治疗的。研究者发现,与血清 HER-2 ECD 水平正常的患者相比,升高者的有效维持期更短,疾病进展期缩短,治疗失败时间更短,生存期更短^[23]。多变量分析显示血清 HER-2 ECD 升高预示着治疗有效率低、中位疾病进展期短,但应用芳香化酶抑制剂较他莫昔芬更能延长血清 HER-2 ECD 升高^[24]。笔者推测,血清 HER-2 ECD 对辅助内分泌治疗指导意义的临床研究项目缺乏,可能与辅助内分泌治疗多在辅助化疗结束后开始,而患者手术后及辅助化疗结束后,HER-2 ECD 仍呈现高表达者极少,无法进行对比研究有关。

6 HER-2 ECD 对靶向治疗疗效的预测

早期乳腺癌患者血清 HER-2 ECD 有效预测曲妥珠单克隆抗体获益的资料有限,近期尚无辅助曲妥珠单克隆抗体试验报道对 HER-2 ECD 进行分析,而近年来投入临床应用的 Lapatinib 更是鲜有研究 HER-2 ECD 对其疗效的预测性。Ardavanis 等^[25]认为赫赛汀对组织学 HER-2/neu 阴性但血清 HER-2 ECD 阳性的进展期乳腺癌患者的临床获益率为 73%,中位疾病进展时间(time to progression, TTP)及总生存(overall survival, OS)时间分别为 5 个月和 12 个月。但多数晚期转移性乳腺癌的临床研究数据表明,化疗前 HER-2 ECD 水平与曲妥珠单克隆抗体治疗的有效率、TTP、OS 及获益均无关,因此,化疗前 HER-2 ECD 不能预测接受曲妥珠单克隆抗体治疗的转移性乳腺癌患者的疗效。在曲妥珠单克隆抗体治疗过程中,有关 HER-2 ECD 改变的研究则得出相反的结论^[3]。但无论疗效如何,大多数患者显示出 HER-2 ECD 与疗效有相关性,HER-2 ECD 升高提示疾病进展^[26]。大多数研究表明,曲妥珠单克隆抗体治疗有效者的 HER-2 ECD 较治疗无效者有一定程度的降低。在曲妥珠单克隆抗体治疗过程中 HER-2 ECD 升高可能是疾病进展的早期预测因素,但是,大多数患者的 HER-2 ECD 降低与疗效无关。HER-2 ECD 改变能否预测曲妥

珠单克隆抗体疗效,目前尚无定论。

7 HER-2 ECD 在乳腺癌患者随访中的意义

大量研究显示,对无肿瘤残余的患者血清 HER-2 ECD 水平进行检测可能预测复发。Molina 等^[27] 在一项 250 例经过根治性治疗且无肿瘤残余迹象的早期乳腺癌患者的前瞻性研究中发现:95 例出现复发转移的患者中,分别有 28.4%、31.6% 和 46.3% 的患者在复发转移诊断前的 4~5 个月血清 HER-2 ECD、癌胚抗原、CA15-3 就开始升高。而那些组织学检查 HER-2 阳性的患者,HER-2 ECD 的敏感性从 28.4% 增加到 83.3%,其中肝转移和骨转移的敏感性最高。Fehm 等^[28] 对 52 例术后出现转移的患者血清 HER-2 ECD 和 CA15-3 进行评估,其中分别有 27.0% 和 50.0% 的患者 HER-2 ECD 在复发前 6 个月和 3 个月升高,而相比之下,Ca15-3 预测 6 个月复发仅 16%,3 个月复发为 32%;到复发时,62% 的患者 HER-2 ECD 升高,56% 的患者 CA15-3 升高。因此,HER-2 ECD 升高可能有助于提前发现一部分最终将复发的隐匿性患者,特别是对组织学检查明确诊断为 HER-2 阳性的患者。

监测无转移性疾病患者血清 HER-2 ECD 可以更早地发现 HER-2 阳性患者的复发。基于此信息而进行预先治疗的获益却无定论。虽然大量研究显示血清 HER-2 ECD 对于发现隐匿性疾病或提前预测早期复发有一定意义,但是,目前没有一家医院可以仅凭血清 HER-2 ECD 提供的信息来安全、可靠地指导乳腺癌患者的常规治疗。

8 结语

血清 HER-2 ECD 检测是对原发性乳腺癌组织 HER-2 基因检测的完善,无论是手术前的新辅助化疗方案,还是手术后的辅助治疗方案或复发转移后的解救治疗,患者血清 HER-2 ECD 的增高往往预示着较短的生存期、疾病的进展和较差的预后。目前尚缺乏明确的定论支持 HER-2 ECD 作为诊断、预后预测或监控工具的价值,但是,在早期乳腺癌已有明确的规范化治疗^[29] 的今天,通过更进一步的大样本临床研究,详细地对疾病分期进行分层,并明确判定组织学 HER-2 状态,有可能得出令人欣喜的结论。

【关键词】 乳腺肿瘤;人表皮生长因子受体 2;胞外域

【中图分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

[1] 韦思羽,冯震博. HER-2 基因在乳腺癌研究的进展[J]. 当代医学,2010,16(15):14-15.

- [2] 李秀翠,顾康生,陈利,等. 胃癌患者血清 HER-2/neu ECD 水平与肿瘤组织 HER-2/neu 表达的相关性及与临床特征的关系[J]. 安徽医药,2011,15(6):708-710.
- [3] Leary AF, Hanna WM, van de Vijver MJ, et al. Value and limitations of measuring HER-2 extracellular domain in the serum of breast cancer patients[J]. J Clin Oncol,2009,27(10):1694-1705.
- [4] Haraid D, Yarden Y. Molecular mechanisms underlying ErbB-2/HER-2 action in breast cancer[J]. Oncogene, 2000, 19(53): 6102- 6114.
- [5] Fornier MN, Seidman AD, Schwartz MK, et al. Serum HER2 extracellular domain in metastatic breast cancer patients treated with weekly trastuzumab and paclitaxel: association with HER2 status by immunohistochemistry and fluorescence *in situ* hybridization and with response rate[J]. Ann Oncol,2005,16(2):234-239.
- [6] 杨辰,曹颖,魏佳玲,等. 乳腺癌患者血清 HER-2-ECD、CA15-3、TPS 检测的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2010,17(6):371-375.
- [7] 刘春萍,逯翀,田元,等. 血清 HER-2/neu 胞外域在复发转移性乳腺癌患者解救化疗中的临床意义[J]. 中华实验外科杂志,2009,26(4):422-424.
- [8] 刘彩云,吴健,杨蔚,等. 早期乳腺癌患者手术、化疗后血清 HER-2/neu ECD 水平变化[J]. 中国肿瘤临床,2006,33(13): 728-730.
- [9] Molina R, Augé JM, Escudero JM, et al. Evaluation of tumor markers (HER-2/neu oncoprotein, CEA, and CA 15.3) in patients with locoregional breast cancer: prognostic value[J]. Tumor Biol,2010,31(2):171-180.
- [10] Schippinger W, Dandachi N, Regitnig P, et al. The predictive value of EGFR and HER-2/neu in tumor tissue and serum for response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy of breast cancer[J]. Am J Clin Pathol, 2007, 128(10):630-637.
- [11] Mazouni C, Hall A, 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.
- [12] 廖天,陆云飞. 乳腺癌患者手术和化疗前后血清 HER-2 ECD 水平的变化[J]. 肿瘤防治研究,2010,37(4):435-437.
- [13] Willsher PC, Beaver J, Pinder S, et al. Prognostic significance of serum c-erbB-2 protein in breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res Treat,1996,40(3):251-255.
- [14] Salvadori B, Pinzani P, Distanti V, et al. Comparison of pre- and postsurgical concentrations of blood HER-2 mRNA and HER-2 extracellular domain reflects HER-2 status in early breast cancer[J]. Clin Chem,2005,51(10):254-256.
- [15] Quaranta M, Daniele A, Coviello M, et al. C-erbB-2 protein level in tissue and sera of breast cancer patients: a possibly useful clinical correlation [J]. Tumori,2006,92(4):311-317.
- [16] Molina R, Filella X, Zanon G, et al. Prospective evaluation of tumor markers (c-erbB-2 oncoprotein, CEA and CA 15.3) in patients with locoregional breast cancer [J]. Anticancer Res, 2003,23(8):1043-1050.
- [17] Kostler WJ, Steger GG, Soleiman A, et al. Monitoring of serum HER-2/neu predicts histopathological response to neoadjuvant trastuzumab-based therapy for breast cancer [J]. Anticancer Res,2004,24(2):1127-1130.
- [18] Pallud C, Guinebretiere JM, Guepratte S, et al. Tissue expression and serum levels of the oncoprotein HER-2/neu in 157 primary breast tumours[J]. Anticancer Res,2005,2(2):1433-1440.
- [19] Yuan P, Xu BH, Chu DT. Correlation between serum HER-2 oncoprotein and patients with breast cancer[J]. Chin Med Sci, 2004,19(3):212-215.
- [20] Ludovini V, Gori S, Colozza M, et al. Evaluation of serum HER-2 extracellular domain in early breast cancer patients: correlation with clinicopathological parameters and survival [J]. Ann Oncol, 2008,19(5): 883-890.
- [21] Mehta RR, McDermott JH, Hieken TJ, et al. Plasma c-erbB-2 levels in breast cancer patients: Prognostic significance in predicting response to chemotherapy[J]. J Clin Oncol,1998,16(7):2409-2416.
- [22] Sandri MT, Johansson H, Colleoni M, et al. Serum levels of HER-2 ECD can determine the response rate to low dose oral

- cyclophosphamide and methotrexate in patients with advanced stage breast carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2004, 9 (24) : 1261-1266.
- [23] Lipton A, Ali SM, Leitzel K, et al. Elevated serum HER-2 /neu level predicts decreased response to hormonotherapy in metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(6) :1467-1472.
- [24] Lipton A, Ali SM, Leitzel K, et al. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(10) :1967-1972.
- [25] Ardavanis A, Kountourakis P, Kyriakou F, et al. Trastuzumab plus paclitaxel or cocetaxel in HER-2-negative/ HER-2 ECD- positive anthracycline-and taxane-refractory advanced breast cancer[J]. *Oncologist*, 2008, 13(4) :361-369.
- [26] Bethune Volters A, Labroquere M, Guepratte S, et al. Longitudinal changes in serum HER-2/neu oncoprotein levels in trastuzumab-treated metastatic breast cancer patients[J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(2) :1083-1089.
- [27] Molina R, Jo J, Filella X, et al. C-erbB-2, CEA and CA 15.3 serum levels in the early diagnosis of recurrence of breast cancer patients[J]. *Anticancer Res*, 1999, 19(4) :2551-2555.
- [28] Fehm T, Gebauer G, Jager W. Clinical utility of serial serum c-erbB-2 determinations in the follow-up of breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2002, 75(2) :97-106.
- [29] 沈镇宙, 宋三泰, 江泽飞, 等. NCCN 乳腺癌临床实践指南(中国版)2010 版[EB/OL]. [2011-05-01]. http://www.nccn-asia.org/pdf/2010_BreastCancer_Ch.pdf.

(收稿日期:2011-07-25)

(本文编辑:罗承丽)

杜萌. 乳腺癌患者血清人表皮生长因子受 2 胞外域检测的临床研究现状[J/CD]. *中华乳腺癌杂志: 电子版*, 2011, 5(5) :593-600.

中华医学会