

## · 综述 ·

## 人乳腺上皮小黏蛋白在乳腺癌诊治中的应用进展

姜专基 田英 刘鸿雁

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一,近年来已跃居中国女性恶性肿瘤首位,通常即使病灶很小,仍有可能发生远处转移<sup>[1]</sup>。早期发现、早期诊断对临床治疗有着重要的指导意义。寻找一些特异性强、敏感度高的指标已成为广大临床工作者的目标<sup>[2]</sup>。自发现人乳腺上皮小黏蛋白(small breast epithelial mucin, SBEM)和基因后,研究者探索 SBEM 在乳腺癌诊治中的应用价值,取得一定成果,现综述如下。

## 1 微转移定义

乳腺癌微转移是指乳腺癌在发展过程中,肿瘤细胞常以单个细胞或微小细胞团的形式播散于血液循环、淋巴系统、骨髓以及肝、肺等各组织器官中,但尚未形成转移结节,常无任何临床表现,常规检测方法难以发现微小病灶。其包括直径<2 mm的微小转移灶及肿瘤原发灶以外组织或循环中的单个肿瘤细胞。

## 2 SBEM 概述

SBEM 又称 BS106 或 B511S,是一种由 SBEM-mRNA 编码的 90 个氨基酸组成的低分子质量唾液酸糖蛋白。该基因位于染色体 12q13.2 上,具有一个分泌肽链和 3 条 8 肽前后序列重复的疏水核心。其具体结构和功能及其在乳腺癌发生、发展过程中的作用目前尚不十分清楚。SBEM 由 Miksicek 等<sup>[3]</sup>于 2002 年首次在《Cancer Research》杂志上报道。他利用公共序列表达的同位素标记技术和基因表达分析数据库筛选到 SBEM-mRNA,证明 SBEM-mRNA 仅在乳腺和唾液腺组织中表达,而在前列腺、肺、卵巢和睾丸等组织不表达,与癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白(cytokeratin, CK) 19、附膜蛋白等相比具有乳腺组织特异性,可用于乳腺癌微转移的检测,可作为临床早期诊断乳腺癌的标志物。

## 3 国内的 SBEM 研究情况

### 3.1 SBEM 与病理学指标的关系

Yang 等<sup>[4]</sup>在中国率先开展乳腺肿瘤 SBEM 检测的研究,结果乳腺癌 SBEM

表达率为 50.17%,而良性肿瘤及健康志愿者均为阴性。外周血 SBEM-mRNA 与临床分期相关,其阳性率随临床分期增高而逐渐提高,而与患者年龄、病理学类型、病灶大小、雌激素受体(estrogen receptor, ER)/孕激素受体(progesterone receptor, PR)状态无明显关系。因此,外周血 SBEM-mRNA 阳性表达在一定程度上能够反映临床病期,对进一步指导治疗、判断预后有重要意义。仲雷等<sup>[5-6]</sup>利用 Nested-RT-PCR 法检测乳腺癌患者的 SBEM-mRNA,发现其外周血中 SBEM-mRNA 阳性率为 53.27%,对照组为阴性。其阳性率与患者的淋巴结转移状况和临床分期相关。其中,10.0%的 I 期乳腺癌患者 SBEM-mRNA 阳性,提示部分乳腺癌在早期已有血循环的微转移,这也印证了约 30% 腋窝淋巴结阴性患者于术后 5 年内出现复发转移的观点。

### 3.2 SBEM 与分子标志物联合检测的研究

吴敏等<sup>[7]</sup>将 SBEM 与人乳腺珠蛋白(human mammaglobin, hMAM)联合进行研究,发现两者仅出现于乳腺癌患者的外周血,并且,随着临床分期增高,SBEM 及 hMAM 表达率也增高,尤其在临床 IV 期患者中两者表达率均高达 80%。此外,在部分早期乳腺癌患者的外周血中也检测到 SBEM 或 hMAM,提示对于临床上认为相对早期但外周血 SBEM 或 hMAM 阳性的患者,在术后综合治疗中应加以重视。

章滢等<sup>[8]</sup>采用酶联免疫吸附试验检测乳腺癌患者外周血中表皮生长因子受体(epidermal growth factor, EGFR)和 SBEM,结果提示 EGFR、SBEM 可能成为检测乳腺癌患者外周血微转移的特异性指标,淋巴结阳性的乳腺癌患者血清中 EGFR 和 SBEM 含量明显高于淋巴结阴性者;III+IV 期患者血清中 EGFR 和 SBEM 含量亦显著高于 I+II 期患者,EGFR 或 SBEM 表达水平越高,患者发生转移的可能性越大。

尤小兰等<sup>[9]</sup>研究发现,外周血 SBEM-mRNA 水平在 CEA 及 CA15-3 升高者中阳性率较高;HER-2 阳性者较阴性者的 SBEM-mRNA 阳性率高;腋窝淋巴结转移数目越多,外周血中 SBEM-mRNA 阳性率越高。这与腋窝淋巴结转移状况可评估乳腺癌预后的结论相一致。

### 3.3 SBEM 与新辅助化疗

新辅助化疗是局部晚期乳腺癌的标准治疗手段之一,具有降低肿瘤分期,消灭微转移灶的作用。Liu 等<sup>[10]</sup>采用免疫组织化学与流式细胞技术联合研究发现,SBEM 与肿瘤大小、临床分期及淋巴结转移状况相关,与患者年龄、激素受体及 HER-2 状态无关。经过 3 个周期的新辅助化疗,58% 的患者 SBEM 表达水平显著降低,该结果也提示 SBEM 有可能在新辅助化疗疗效判定方面具有广阔的应用前景。

## 4 国外 SBEM 的研究情况

### 4.1 SBEM 与激素受体和基因分型

Skloris 等<sup>[11]</sup>采用基因芯片方法对 SBEM 在乳腺癌中的表达进行研究,发现癌组织中 SBEM-mRNA 含量与 SBEM 蛋白表达具有正相关关系。SBEM 被视为一种独立的乳腺癌不良预测因子,可用于预测乳腺癌的治疗效果。该试验共纳入研究对象 300 例,其中 ER(+)151 例,ER(-)149 例。SBEM 总阳率为 18%,其中 ER(-)组阳性率为 22%,ER(+)组阳性率为 13%,两者间差异具有统计学意义。SBEM 的表达与病灶大小、组织学分级及 PR 状态无关,但与 Ki-67 具有相关性(可能与 Ki-67 为反映肿瘤细胞增殖指数有关)。在 ER(-)组中,SBEM-mRNA 的含量还与 HER-2 状态有关。此外,SBEM 的基因表达亦有降低 ER(+)组患者总生存率和无复发生存趋势。但 Miksicek 等<sup>[3]</sup>的研究结果显示,SBEM 在 ER(+)和分化较好的“Luminal 亚型”MCF-7、T-47D 及 ZR-75-1 乳腺癌细胞中均有表达,但在 ER(-)和分化较差的“基底样亚型”MDA-MB-231 乳腺癌细胞中无表达。

### 4.2 SBEM 与淋巴结的研究

在乳腺癌中,腋窝淋巴结(axillary lymph node, ALN)状态是乳腺癌发展和复发的重要独立预后因子,通常 ALN 阴性者具有较好的预后。近年来,标准的腋窝淋巴结切除仍是可手术乳腺癌不可缺少的一部分,但是,术后 $\geq 50\%$ 的患者腋窝淋巴结为阴性,这部分患者承担了不必要的外科治疗风险和并发症。前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)活检可以对腋窝淋巴结状态进行评估,其准确率在 98% 左右。Weigelt 等<sup>[12]</sup>采用定量 RT-PCR 方法对 SLN 微转移进行研究。通过对 70 例 SLN 进行复检分析,发现 SLN 阳性组 SBEM 的表达显著高于 SLN 阴性组,且 SLN 阳性组 SBEM 水平亦高于 ALN 阴性组。其中,19 例 SLN 阳性者 SBEM 平均水平低于 ALN 阳性者的平均水平。在 70 例 SLN 中 4 种标志物 CK-19、上皮糖蛋白-2、三叶草因子、SBEM 联合检测阳性者共有 7 例。对以上 7 例患者的病理学切片进行复查,发现 2 例有团状肿瘤细胞存留,但在初次诊断时漏诊;1 例为对初次冰冻切片二次阅片时发现转移;2 例为复诊时核查石蜡切片发现有转移;2 例复诊时发现转移病灶 $< 2$  mm(属微转移)。以上研究结果提示 SBEM 可以用于评估前哨淋巴结状况,采用 SBEM-mRNA 联合其他标志物检测代替传统的组织学检查方法,可以降低常规前哨淋巴结检查的假阴性率。

### 4.3 SBEM 与骨髓转移的研究

骨髓是乳腺癌全身转移最常见的部位,Ayerbes 等<sup>[13-14]</sup>对 SBEM 检测骨髓微转移的潜在价值进行了研究,发现 SBEM-mRNA 对游离肿瘤细胞的检测具有高度的敏感性和特异性。实验共有 50 例 I~IV 期患者入组。在成对骨髓样



本中,26%的骨髓样本经 RT-PCR 法查到 SBEM 特异性转录产物,24%的骨髓样本经细胞免疫化学方法查到细胞角蛋白 AE1/AE3 抗体;两种检测方法相比具有极高的相似性和一致性。骨髓中 SBEM-mRNA 水平与临床病期、HER-2 状态、激素受体状态和肿瘤分化程度相关。检测骨髓中的肿瘤细胞,可以预测乳腺癌复发或疾病进展风险的高低,但对其预后价值的分析应考虑乳腺癌的异质性和分子亚型。

#### 4.4 SBEM 与第二肿瘤的检测

乳腺癌术后发生第二肿瘤的风险明显增高,肺为发生第二肿瘤的重要器官之一。对既往患乳腺癌的肺癌患者,区分肺部病灶为原发还是继发对后续治疗非常重要。粗针穿刺因组织量小而破碎,通常仅残存少量变性肿瘤细胞,难以进行组织学来源鉴别。Koga 等<sup>[15]</sup>筛选了 SBEM、hMAM、前列腺上皮特异性刺激转录因子 3 个分子标志物,通过 Nested-RT-PCR 技术研究,发现 SBEM 在唾液腺和正常支气管上皮细胞和支气管淋巴结亦有表达,对于鉴别乳腺癌肺转移缺乏实际意义。该研究动摇了 SBEM 作为乳腺癌复发、转移检测标志物的地位,削弱了 SBEM 乳腺组织特异性标志物的价值。

## 5 结语

以上研究提示,SBEM 表达不仅与肿瘤临床分期及淋巴结状态有关,而且与部分肿瘤标志物的水平相关。联合检测多种特异性标志物并进行动态观察,可提高检测的敏感性和特异性,但对于其表达调控机制以及与乳腺癌组织的具体关联性尚不十分清楚,有待更深入的研究与探索。

【关键词】 乳腺肿瘤;人乳腺上皮小黏蛋白

【中图分类号】 R737.9 【文献标识码】A

## 参考文献

- [1] Ignatiadis M, Kallergi G, Ntoulia M, et al. Prognostic value of the molecular detection of circulating tumor cells using a multimarker reverse transcription-PCR assay for cytokeratin 19, mamaglobin A, and HER-2 in early breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(9):2593-2600.
- [2] 颜蕴文,张敬杰,徐晓军,等.联合检测乳腺癌患者外周血中细胞角蛋白 19 及人乳腺球蛋白 mRNA 的意义[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2010,4(2):193-199.
- [3] Miksicek RJ, Myal Y, Watson PH, et al. Identification of a novel breast and salivary gland-specific, mucin-like gene strongly expressed in normal and tumor human mammary epithelium[J]. Cancer Res, 2002, 62(10):2736-2740.
- [4] Yang HW, Yang NW, Cao J, et al. Detection of SBEM-mRNA in peripheral blood of patients with breast cancer and its clinical significance[J]. Chin J Cancer Res, 2006, 18(4):294-298.
- [5] 仲雷,张建国,郭宝良,等.乳腺小黏蛋白在检测乳腺癌患者外周血微转移中的意义[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2008,2(1):40-47.
- [6] 仲雷,张建国,郭宝良,等.SBEM-mRNA 与 CEA 在乳腺癌患者外周血表达的临床意义[J].中国肿瘤临床,2008,35(23):1344-1347.
- [7] 吴敏,顾胤杰,张建新,等.乳腺癌患者外周血 hMAM 及 SBEM 检测及其临床意义[J].实用癌症杂志,2007,22(4):

360-362.

- [8] 章涤,黄艳春. EGFR 和 SBEM 联合检测在乳腺癌外周血微转移中的意义[J]. 新疆医科大学学报,2009,32(3):315-317.
- [9] 尤小兰,范健. 外周血 SBEM 的表达与乳腺癌微转移关系的研究[J]. 中国普通外科杂志,2009,18(11):1122-1125.
- [10] Liu ZZ, Xie XD, Qu SX, et al. Small breast epithelial mucin (SBEM) has the potential to be a marker for predicting hematogenous micrometastasis and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. Clin Exp Metastasis, 2010, 27(4): 251-259.
- [11] Skliris GP, Hubé F, Gheorghiu I, et al. Expression of small breast epithelial mucin (SBEM) protein in tissue microarrays (TMAs) of primary invasive breast cancers[J]. Histopathology, 2008, 52(3):355-369.
- [12] Weigelt B, Verduijn P, Bosma AJ, et al. Detection of metastases in sentinel lymph nodes of breast cancer patients by multiple mRNA markers[J]. Br J Cancer, 2004, 90(8):1531-1537.
- [13] Ayerbes MV, Díaz-Prado S, Ayude D, et al. In silico and in vitro analysis of small breast epithelial mucin as a marker for bone marrow micrometastasis in breast cancer[J]. Adv Exp Med Biol,2008,617: 331-339.
- [14] Valladares Ayerbes M, Iglesias Díaz P, Díaz Prado S, et al. Diagnostic accuracy of small breast epithelial mucin mRNA as a marker for bone marrow micrometastasis in breast cancer: a pilot study[J]. J Cancer Res Clin Onco, 2009, 135(9): 1185-1195.
- [15] Koga T, Horio Y, Mitsudomi T, et al. Identification of MGB1 as a marker in the differential diagnosis of lung tumors in patients with a history of breast cancer by analysis of publicly available SAGE data[J]. J Mol Diagn,2004,6(2):90-95.

(收稿日期:2011-09-13)

(本文编辑:罗承丽)

姜专基,田英,刘鸿雁. 人乳腺上皮小黏蛋白在乳腺癌诊治中的应用进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2012, 6(1):80-84.