

乳腺癌患者血清 HER-2 胞外域水平与癌组织 HER-2 表达的相关性及其临床意义

何永鹏 李丽仙 易琳 葛闯 犏伟奇 郑晓东

【摘要】 目的 探讨乳腺癌患者血清 HER-2 胞外域(ECD)水平与癌组织 HER-2 表达的相关性及其与临床病理因素的关系。**方法** 回顾性分析 2013 年 8 月至 2014 年 1 月重庆市肿瘤研究所收治的 93 例乳腺癌患者的血清和新鲜癌组织标本,采用化学发光免疫分析法检测患者血清中 HER-2 ECD 水平,同时采用免疫组织化学法(IHC)和荧光原位杂交法(FISH)检测癌组织中 HER-2 的表达状态,将患者血清 HER-2 ECD 水平与癌组织中 HER-2 的表达进行对比研究,并采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验分析其与临床病理因素的关系,用 t 检验比较癌组织 HER-2 阳性者与阴性者之间血清 HER-2 ECD 的表达水平,用 Kappa 检验分析血清学方法与组织学方法检测 HER-2 的一致性,用 Spearman 等级相关分析肿瘤 TNM 分期与血清 HER-2 ECD 水平的相关性。**结果** 在 93 例乳腺癌患者中,癌组织 HER-2 阳性者 30 例,HER-2 阴性者 63 例,并且,癌组织 HER-2 阳性者血清 HER-2 ECD 水平为 (22.18 ± 22.38) ng/ml,明显高于癌组织 HER-2 阴性者的 (10.19 ± 2.01) ng/ml($t = -4.209, P < 0.001$)。Kappa 一致性检验显示,血清学方法与组织学方法检测 HER-2 的一致性较好(Kappa = 0.519, $P < 0.001$)。乳腺癌患者血清 HER-2 ECD 水平与远处转移情况($P = 0.013$)、肿瘤 TNM 分期($r = 0.213, P = 0.042$)、ER 及 PR 状态($\chi^2 = 6.206, 11.853, P = 0.013, 0.001$)有关,而与年龄($\chi^2 = 0.607, P = 0.436$)、肿瘤大小($P = 0.109$)、区域淋巴结状态($P = 0.106$)、Ki67 及 p53 表达($\chi^2 = 0.349, 0.076, P = 0.555, 0.782$)无关。ER、PR 阴性者癌组织 HER-2 阳性率均高于 ER、PR 阳性者($\chi^2 = 15.368, 24.733, P$ 均 < 0.001)。**结论** 乳腺癌患者血清 HER-2 ECD 水平与癌组织 HER-2 状态相关性较好,可作为组织学检测的一种补充,可为患者提供 HER-2 连续动态监测,为乳腺癌的临床管理提供客观的参考信息。

【关键词】 乳腺肿瘤; 受体,表皮生长因子; 化学发光测定法; 免疫测定

【中图法分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

Correlation of serum level of HER-2 extracellular domain with HER-2 expression in tumor tissue of breast cancer patients and clinical significance He Yongpeng, Li Lixian, Yi Lin, Ge Chuang, Nian Weiqi,

Zheng Xiaodong. Chongqing Key Laboratory of Translational Research for Cancer Metastasis and Individualized Treatment, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China

Corresponding author: Nian Weiqi, Email: nwqone@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum level of HER-2 extracellular domain (ECD) and HER-2 expression in tumor tissue of breast cancer patients and their relationship with clinicopathological parameters respectively. **Methods** Totally 93 breast cancer patients in Chongqing Cancer Institute from August 2013 to January 2014 were enrolled in this retrospective study. Those patients' serum and fresh tumor tissue samples were collected. Serum HER-2 ECD levels were measured by chemiluminescence immunoassay. HER-2 expression in tumor tissue was assessed by immunohistochemistry (IHC) and fluorescence in situ hybridization (FISH). The results of serum HER-2 ECD levels and HER-2 expression in tumor tissue were compared, and their correlation with clinicopathological parameters was analyzed using χ^2 test or Fisher's exact probability test. t test was used to compare serum HER-2 ECD levels between HER-2 positive

group and HER-2 negative group. The consistency of HER-2 level detected by serological method and histological method was analyzed by *Kappa* test. The correlation between tumor TNM staging and serum HER-2 ECD level was analyzed by Spearman rank test. **Results** There were 30 patients with HER-2 positive expression and 63 with HER-2 negative in 93 breast cancer patients. The serum HER-2 ECD level in HER-2 positive group was (22.18 ± 22.38) ng/ml, significantly higher than (10.19 ± 2.01) ng/ml in HER-2 negative group ($t = -4.209, P < 0.001$). As for HER-2 detection, serological method showed a good consistency with histological method ($Kappa = 0.519, P < 0.001$). The serum HER-2 ECD level in breast cancer patients was correlated with distal metastasis ($P = 0.013$), tumor TNM staging ($r = 0.213, P = 0.042$), ER and PR status ($\chi^2 = 6.206, 11.853; P = 0.013, 0.001$), but not related to the patient's age ($\chi^2 = 0.607, P = 0.436$), tumor size ($P = 0.109$), regional lymph node status ($P = 0.106$), Ki67 and p53 expression ($\chi^2 = 0.349, 0.076; P = 0.555, 0.782$). The positive rate of HER-2 in tumor tissue in ER/PR negative patients was significantly higher than that in ER/PR positive patients ($\chi^2 = 15.368, 24.733$; all $P < 0.001$). **Conclusions** There is a significant correlation between serum HER-2 ECD level and HER-2 status in tumor tissue. The detection of serum HER-2 ECD level could be used as a supplement of histological detection to monitor continuous dynamic changes of HER-2 and provide objective references for clinical management of breast cancer.

【Key words】 Breast neoplasms; Receptor, epidermal growth factor; Chemiluminescent measurements; Immunoassay

HER-2 是具有酪氨酸激酶活性的人表皮生长因子受体家族成员之一。其蛋白结构由胞内酪氨酸激酶区域、跨膜区域及胞外域 (extracellular domain, ECD) 组成。约 15%~20% 的乳腺癌患者 HER-2 基因有扩增或过表达^[1]。乳腺癌患者 HER-2 状态直接关系到靶向治疗药物曲妥珠单抗抗体的选择^[2]。研究表明,曲妥珠单抗抗体能够降低 HER-2 阳性乳腺癌患者死亡的风险^[3]。然而,目前检测乳腺癌患者 HER-2 状态的病理学方法有它自身的缺陷,比如患者无法提供组织标本、病理医师的主观判断、储存的石蜡切片组织抗原丢失^[4]等均会影响 HER-2 的检测结果,且无法对 HER-2 进行实时动态监测。研究表明 HER-2 ECD 被基质金属蛋白酶裂解脱落入血后,能在血清中检测出来,理论上可以间接反应肿瘤组织 HER-2 状态^[5]。但是,目前有关血清 HER-2 ECD 水平与癌组织 HER-2 表达关系的研究还缺乏系统性,得出的结论无法直接对临床应用产生重要的指导意义^[6-9]。因此,笔者系统性分析了乳腺癌患者血清 HER-2 ECD 水平与癌组织中 HER-2 表达及临床病理因素的关系,以期评估血清 HER-2 ECD 在乳腺癌患者中的临床应用价值,为靶向药物的选择提供一种便捷的检测和判断指标。

资料与方法

一、一般资料

回顾性收集 2013 年 8 月至 2014 年 1 月经重庆

市肿瘤研究所病理科确诊为乳腺癌的 93 例患者的临床资料。患者均为女性,年龄为 31~81 岁,中位年龄为 47 岁,其中浸润性导管癌 88 例,黏液性腺癌 2 例,浸润性小叶癌 2 例,浸润性腺癌 1 例。根据美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 编写的第 7 版《AJCC 癌症分期手册》^[10]对患者进行 TNM 分期,其中 I 期 10 例、II 期 42 例、III 期 37 例、IV 期 4 例。所有研究材料均得到重庆市肿瘤研究所医学伦理委员会和患者许可,并且患者均签署知情同意书。

二、样本收集

血清样本的采集:于早晨患者空腹时,采集其前臂肘正中静脉血 2 ml 于真空采血管中,静置 1 h 后离心,取 200 μ l 血清于 -80 $^{\circ}$ C 低温冰箱中冻存。组织样本的采集:将粗针穿刺或手术过程中获得的新鲜组织标本进行 4% 甲醛固定,并行石蜡包埋处理。

三、检测方法

1. 血清 HER-2 ECD 的检测^[11]

HER-2 ECD 检测试剂盒和仪器均购自西门子 (中国)有限公司,仪器型号为 ADVIA Centaur CP 全自动化学发光免疫分析仪,HER-2 ECD 检测采用双抗体夹心全自动化学发光测定法。血清样本与荧光结合试剂 (含有被荧光素标记的鼠单克隆抗体 NB-3) 及标记试剂 (被吖啶酯标记的鼠单克隆抗体 TA-1) 同时孵育 5.50 min,随后添加固相试剂 (与顺磁粒子共价结合的纯化的荧光素鼠单克隆捕捉抗体) 再次孵育 2.75 min。此次孵育后,用 II 型试剂水 (仪器专

用)清洗形成的免疫复合物,随后加入等量的酸碱试剂激发化学发光反应。患者血清中 HER-2 ECD 水平与系统检测的相对发光单位值呈直线相关关系,仪器会根据相对发光单位值自动计算报告 HER-2 ECD 结果。整个检测过程严格按照标准操作流程进行,检测由重庆市肿瘤研究所肿瘤学实验室完成。

2. 组织标本的检测

癌组织中 HER-2 的检测采用免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)和荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)法,ER、PR、Ki67、p53 的检测则采用 IHC 法。检测试剂均购自福州迈新生物科技有限公司,检测操作由重庆市肿瘤研究所病理科完成。

四、结果判读

血清 HER-2 ECD 水平判读标准:根据试剂盒说明书,血清 HER-2 ECD 水平 ≥ 15 ng/ml 为阳性, < 15 ng/ml 为阴性。

癌组织中 HER-2 表达的判读标准^[12]:先行 IHC 检测癌组织中 HER-2 的表达,HER-2 着色部位在细胞膜,观察不到着色或 $\leq 10\%$ 肿瘤细胞膜着色不完整、着色弱记为 0, $> 10\%$ 肿瘤细胞膜着色不完整、着色弱记为 1+, $> 10\%$ 肿瘤细胞膜着色不完整和/或弱至中强度着色,或 $\leq 10\%$ 肿瘤细胞膜着色完整记为 2+, $> 10\%$ 肿瘤细胞膜着色完整、着色强记为 3+。记为 0 和 1+ 的判为阴性,记为 3+ 的判为阳性,记为 2+ 需进一步行 FISH 检测,其判断标准为^[12]:HER-2/CEP17 比值 ≥ 2 或 < 2 ,每个细胞中 HER-2 平均拷贝数 ≥ 6 个信号点判为阳性;HER-2/CEP17 比值 < 2 ,每个细胞中 HER-2 平均拷贝数 < 4 个信号点判为阴性;HER-2/CEP17 比值 < 2 ,每个细胞中 HER-2 平均拷贝数 ≥ 4 个但 < 6 个信号点的标本必须进行复查。激素受体(ER、PR)判读标准^[13]:激素受体着色部位为肿瘤细胞核,阳性细胞百分比 $\geq 1\%$ 判为阳性, $< 1\%$ 判为阴性。Ki67 判读标准^[14-15]:Ki67 阳性细胞百分比 $\geq 14\%$ 定义为高表达,阳性细胞百分比 $< 14\%$ 定义为低表达。p53 判读标准^[16]:p53 着色部位定位于细胞核,癌细胞核中出现棕黄色颗粒着色 $> 10\%$ 定义为 p53 阳性, $\leq 10\%$ 为阴性。

五、统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。血清 HER-2 ECD 水平、癌组织 HER-2 表达及其与临床病理因素的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验;癌组织 HER-2 阳性者与阴性者血清 HER-2 ECD 表达水平呈正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用

t 检验。血清学方法与组织学方法检测 HER-2 的一致性分析采用 Kappa 检验。肿瘤 TNM 分期与血清 HER-2 ECD 水平相关性分析采用 Spearman 相关分析。以 $P < 0.050$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、血清 HER-2 ECD 水平与癌组织中 HER-2 表达的关系

在本组患者中,癌组织 HER-2 阳性率为 32.26% (30/93),血清 HER-2 ECD 阳性率为 16.13% (15/93)。癌组织 HER-2 阳性者 30 例,HER-2 阴性 63 例(1 例癌组织检测 HER-2 阴性患者血清学检测 HER-2 ECD 质量浓度为 3 208.00 ng/ml,属于离群值,行 t 检验时将其剔除),其中,癌组织 HER-2 阳性者血清 HER-2 ECD 水平为 (22.18 ± 22.38) ng/ml,明显高于癌组织 HER-2 阴性者的 (10.19 ± 2.01) ng/ml ($t = -4.209, P < 0.001$)。Kappa 一致性检验显示,血清学方法与组织学方法检测 HER-2 的一致性较好 ($Kappa = 0.519, P < 0.001$, 表 1)。

表 1 乳腺癌患者血清 HER-2 ECD 水平与癌组织 HER-2 表达的关系 [例(%)]

血清 HER-2 ECD	癌组织 HER-2		合计
	阳性	阴性	
阳性	14 (93.3)	1 (6.7)	15 (100.0)
阴性	16 (20.5)	62 (79.5)	78 (100.0)
合计	30 (32.3)	63 (67.7)	93 (100.0)

注:HER-2 ECD 为人表皮生长因子受体 2 胞外域;Kappa = 0.519, $P < 0.001$

二、血清 HER-2 ECD 水平与临床病理因素的关系

有远处转移者血清 HER-2 ECD 水平明显高于无远处转移者;Spearman 相关分析显示,肿瘤 TNM 分期与血清 HER-2 ECD 水平呈正相关 ($r = 0.213, P = 0.042$);ER、PR 阴性者血清 HER-2 ECD 水平平均分别高于 ER、PR 阳性者;但是,血清 HER-2 ECD 水平与患者年龄、肿瘤大小、区域淋巴结状态、Ki67 及 p53 状态均无关系(表 2)。

三、癌组织 HER-2 表达与临床病理因素的关系

ER、PR 阴性者癌组织 HER-2 阳性率均分别高于 ER、PR 阳性者;而癌组织 HER-2 表达与患者年龄、肿瘤大小、区域淋巴结状态、远处转移情况、肿瘤 TNM 分期、Ki67 及 p53 状态均无关系(表 2)。

表 2 乳腺癌患者临床病理因素与血清 HER-2 ECD 水平及癌组织 HER-2 表达的关系

临床病理因素	例数	血清 HER-2 ECD(例)		χ^2 值	P 值	癌组织 HER-2(例)		χ^2 值	P 值
		阳性	阴性			阳性	阴性		
年龄									
<50 岁	60	11	49	0.607	0.436 ^a	22	38	1.504	0.220 ^a
≥50 岁	33	4	29			8	25		
肿瘤大小									
T ₁	12	0	12	0.109 ^b		2	10	0.294 ^b	
T ₂	52	7	45			15	37		
T ₃	19	6	13			9	10		
T ₄	10	2	8			4	6		
区域淋巴结									
N ₀	39	4	35	0.106 ^b		12	27	0.733 ^b	
N ₁	23	2	21			6	17		
N ₂	26	8	18			10	16		
N ₃	5	1	4			2	3		
远处转移									
无	89	12	77	0.013 ^b		27	62	0.097 ^b	
有	4 ^c	3	1			3	1		
TNM 分期									
I	10	0	10	0.003 ^b		2	8	0.242 ^b	
II	42	3	39			12	30		
III	37	9	28			13	24		
IV	4	3	1			3	1		
ER									
阳性	52	4	48	6.206	0.013 ^a	8	44	15.368	<0.001 ^a
阴性	41	11	30			22	19		
PR									
阳性	44	1	43	11.853	0.001 ^a	3	41	24.733	<0.001 ^a
阴性	49	14	35			27	22		
Ki67 ^d									
阳性	69	13	56	0.349	0.555 ^f	26	43	3.631	0.057 ^a
阴性	20	2	18			3	17		
p53 ^e									
阳性	34	5	29	0.076	0.782 ^a	9	25	0.206	0.650 ^a
阴性	35	6	29			11	24		

注:HER-2 ECD 为人表皮生长因子受体 2 胞外域;^a χ^2 检验;^b Fisher 确切概率检验;^c 2 例肝转移,2 例肺转移;^d 缺失 4 例;^e 缺失 24 例;^f 连续性校正法

讨 论

HER-2 蛋白是一个编码相对分子质量(M_r)为 185×10^3 的跨膜糖蛋白,故被称为 p185 蛋白,定位于染色体 17q21。HER-2 ECD 没有一个与其高度亲和的特异性配体,只能与其他家族成员结合形成异

二聚体,使酪氨酸激酶自身磷酸化,进而引发瀑布式的信号连锁反应导致细胞增殖,抑制细胞凋亡,最终导致肿瘤形成^[17-18]。前期研究显示, M_r 为 $(97 \sim 115) \times 10^3$ 的糖基化 HER-2 ECD 能被基质金属蛋白酶裂解入血,因此,能在血清中检测到,可作为乳腺癌患者管理的血清学标志物^[5]。

目前临床公认的检测 HER-2 的方法为 IHC 和

原位杂交法^[12],但这两种检测都需要病理组织标本。当患者无法提供肿瘤组织标本或随着患者病情发展及治疗过程中发生 HER-2 基因状态的变化, IHC 和 FISH 都无法对 HER-2 进行实时动态监测,而血清 HER-2 ECD 检测对患者基本无创伤,标本易于获得,检测方便。笔者采用获得 FDA 批准的 Siemens ADVIA Centaur 自动化检测系统对乳腺癌患者血清 HER-2 ECD 进行检测^[19-20],同时采用 IHC 和 FISH 对乳腺癌患者新鲜组织标本中 HER-2 的表达状态进行检测,系统性分析了乳腺癌患者血清 HER-2 ECD 与癌组织 HER-2 及临床病理因素间的关系。本研究中 93 例乳腺癌患者癌组织 HER-2 阳性率为 32.26% (30/93),血清 HER-2 ECD 阳性率为 16.13% (15/93),这与 Kong 等^[7]的研究结果相似。该研究中,252 例乳腺癌患者血清 HER-2 ECD 阳性率为 15.8%,癌组织 HER-2 阳性率为 22.2%。本研究显示,血清学方法与组织学方法检测 HER-2 的一致性较好 ($Kappa = 0.519$),表明血清 HER-2 ECD 检测可以作为组织学检测的一种补充。

目前,有研究表明血清 HER-2 ECD 可作为乳腺癌的独立预后监测指标^[6, 21],对乳腺癌患者复发转移^[22]和疗效的监测^[23-24]都有一定意义,说明血清 HER-2 是乳腺癌患者管理过程中一个非常重要的血清学标志物。有研究表明,一些组织学检测阴性的患者能够从曲妥珠单抗治疗中获益^[25-26]。本研究中有 1 例患者组织学检测 HER-2 阴性而血清学检测 HER-2 ECD 质量浓度却很高,达到 3 208.00 ng/ml。查阅病历后发现,该患者为 IV 期浸润性导管癌,已发生肝脏转移。产生此种情况的原因可能是原发灶与转移灶 HER-2 状态不一致,即原发乳腺癌组织 HER-2 为阴性,而转移后新的肿瘤灶可能为 HER-2 阳性表达^[27]。如果只检测原发灶 HER-2,而忽略转移灶 HER-2 状态,有可能使这类患者失去接受靶向治疗临床获益的机会。在无法确定转移灶肿瘤组织 HER-2 状态的情况下,该类患者能否从曲妥珠单抗治疗中获益是一个值得研究和探讨的话题。

本研究中,有 4 例乳腺癌患者发生远处转移,其中 2 例肝脏转移,2 例肺部转移,并且,有远处转移者血清 HER-2 ECD 水平明显高于无远处转移者。由于有远处转移者的病例数较少,如要进一步证明血清 HER-2 ECD 水平在远处转移者中的价值,还需要大样本验证。本研究发现血清 HER-2 ECD 水平与肿瘤 TNM 分期、ER 及 PR 状态有关,其中,ER、

PR 阴性者血清 HER-2 ECD 水平均明显高于 ER、PR 阳性者,这一结果与 Kong 等^[7]的研究结果一致。由于激素受体 (ER、PR) 是乳腺癌患者重要的预后指标,HER-2 ECD 水平可为乳腺癌患者的预后判断提供参考。肿瘤 TNM 分期与血清 HER-2 ECD 水平呈正相关 ($r = 0.213, P = 0.042$),表明血清 HER-2 ECD 水平将有助于肿瘤分期。Ki67 作为一个反应肿瘤细胞增殖状态的指标,对乳腺癌患者预后判断、疗效预测以及治疗方案的选择都有一定的指导意义^[14],但本研究未发现血清 HER-2 ECD 与 Ki67 有关联。本研究发现癌组织 HER-2 表达仅与 ER、PR 有关,而与其他临床病理因素均无相关性,说明癌组织 HER-2 表达与临床病理因素的关系较之血清 HER-2 ECD 水平与临床病理因素的关系存在差异,因此血清学检测不能完全替代组织学检查。

总之,本研究发现 HER-2 血清学检测方法与组织学检测方法一致性较好,且能对乳腺癌患者实施实时动态监测,可以作为组织学检测的一种补充,可对乳腺癌患者的治疗、疗效观察和预后判断提供客观的参考信息,具有一定的临床应用价值。但是,血清 HER-2 ECD 检测受诸多因素的干扰,比如肿瘤血管形成、基质金属蛋白酶的活性、人体其他脏器疾病^[28]等均有可能影响血清 HER-2 ECD 水平。如何减少或消除这些干扰因素,使其能更好地服务于临床,是一个亟待解决的问题。

参 考 文 献

- [1] Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, et al. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods [J]. JAMA, 2004, 291(16): 1972-1977.
- [2] Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(12): 2024-2031.
- [3] Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2007, 369(9555): 29-36.
- [4] Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Hewitt SM, et al. Loss of antigenicity in stored sections of breast cancer tissue microarrays [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004, 13(4): 667-672.
- [5] Pupa SM, Ménard S, Morelli D, et al. The extracellular domain of the c-erbB-2 oncoprotein is released from tumor cells by proteolytic cleavage [J]. Oncogene, 1993, 8(11): 2917-2923.
- [6] Lee SB, Lee JW, Yu JH, et al. Preoperative serum HER2 extracellular domain levels in primary invasive breast cancer [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 929.
- [7] Kong Y, Dai S, Xie X, et al. High serum HER2 extracellular domain levels: correlation with a worse disease-free survival and overall survival in primary operable breast cancer patients [J]. J Cancer Res Clin

- Oncol, 2012, 138(2): 275-284.
- [8] Farzadnia M, Meibodi NT, Shandiz FH, et al. Evaluation of HER2/neu oncoprotein in serum and tissue samples of women with breast cancer: correlation with clinicopathological parameters [J]. Breast, 2010, 19(6): 489-492.
- [9] 廖天, 陆云飞. 乳腺癌患者血清 HER2/neu 水平与其组织 HER2 表达状态的关系[J]. 广西医科大学学报, 2009, 26(6): 859-861.
- [10] Edge S, Byrd DR, Compton CC. AJCC cancer staging manual [M]. 7th ed. New York: Springer, 2010; 345-376.
- [11] Lüftner D, Cheli C, Mickelson K, et al. ADVIA Centaur HER-2/neu shows value in monitoring patients with metastatic breast cancer[J]. Int J Biol Markers, 2004, 19(3): 175-182.
- [12] Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/college of American Pathologists clinical practice guideline update [J]. Arch Pathol Lab Med, 2014, 138(2): 241-256.
- [13] Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version) [J]. Arch Pathol Lab Med, 2010, 134(7): e48-72.
- [14] Dowsett M, Nielsen TO, A' hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group [J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(22): 1656-1664.
- [15] 王永南, 王顺, 张安秦, 等. ER, PR, HER2 和 Ki-67 在乳腺癌新辅助化疗前后表达变化的临床意义[J]. 岭南现代临床外科, 2013, 13(4): 308-312.
- [16] Kobayashi T, Iwaya K, Moriya T, et al. A simple immunohistochemical panel comprising 2 conventional markers, Ki67 and p53, is a powerful tool for predicting patient outcome in luminal-type breast cancer [J]. BMC Clin Pathol, 2013, 13: 5.
- [17] Alroy I, Yarden Y. Biochemistry of HER2 oncogenesis in breast cancer [J]. Breast Dis, 2000, 11: 31-48.
- [18] Fry MJ. Phosphoinositide 3-kinase signalling in breast cancer: how big a role might it play? [J]. Breast Cancer Res, 2001, 3(5): 304-312.
- [19] Leyland-Jones B, Smith BR. Serum HER2 testing in patients with HER2-positive breast cancer: the death knell tolls [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(3): 286-295.
- [20] Ryu DW, Lee CH. Impact of serum HER2 levels on survival and its correlation with clinicopathological parameters in women with breast cancer [J]. J Breast Cancer, 2012, 15(1): 71-78.
- [21] Di Gioia D, Dresse M, Mayr D, et al. Serum HER2 in combination with CA 15-3 as a parameter for prognosis in patients with early breast cancer [J]. Clin Chim Acta, 2015, 440: 16-22.
- [22] Sorensen PD, Jakobsen EH, Madsen JS, et al. Serum HER-2: sensitivity, specificity, and predictive values for detecting metastatic recurrence in breast cancer patients [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(6): 1005-1013.
- [23] Sorensen PD, Jakobsen EH, Langkjer ST, et al. Serum HER-2 concentrations for monitoring women with breast cancer in a routine oncology setting [J]. Clin Chem Lab Med, 2009, 47(9): 1117-1123.
- [24] Kuroda N, Kontani K, Kajikawa T, et al. Study of the measurement of serum extracellular domain of HER-2/neu protein with CLIA method [J]. Rinsho Byori, 2010, 58(6): 541-552.
- [25] 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.
- [26] Paik S, Kim C, Wolmark N. HER2 status and benefit from adjuvant trastuzumab in breast cancer [J]. N Engl J Med, 2008, 358(13): 1409-1411.
- [27] Fehm T, Becker S, Duerr-Stoerzer S, et al. Determination of HER2 status using both serum HER2 levels and circulating tumor cells in patients with recurrent breast cancer whose primary tumor was HER2 negative or of unknown HER2 status [J]. Breast Cancer Res, 2007, 9(5): R74.
- [28] Ha JH, Seong MK, Kim EK, et al. Serial serum HER2 measurements for the detection of breast cancer recurrence in HER2-positive patients [J]. J Breast Cancer, 2014, 17(1): 33-39.
- (收稿日期: 2015-09-18)
- (本文编辑: 罗承丽)

何永鹏, 李丽仙, 易琳, 等. 乳腺癌患者血清 HER-2 胞外域水平与癌组织 HER-2 表达的相关性及其临床意义 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2016, 10(1): 14-19.