

# 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。

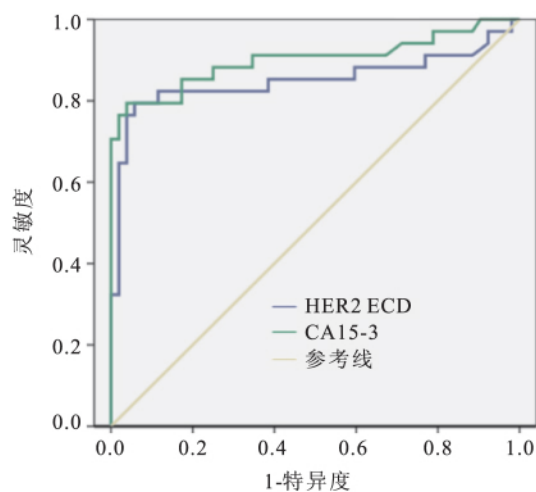


图 1 HER2 ECD 和 CA15-3 的 ROC 曲线

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性,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 GepaQuinto 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,金冶宁,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 clinicopathological 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.

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.20160801.1407.070.html>

## 眶上外侧入路显微手术夹闭颅内前循环动脉瘤

高歌 张扬 晁迎九 陈昱 顾大群 余舰 魏建军 牛朝诗 傅先明

**摘要** 分析应用眶上外侧入路显微外科手术治疗颅内前循环动脉瘤的临床经验并探讨其临床应用价值。回顾分析应用眶上外侧入路治疗的颅内前循环动脉瘤患者的临床资料(动脉瘤分布、并发症及格拉斯哥预后评分等)。62例患者(72个动脉瘤),其中9例为多发动脉瘤,共夹闭动脉瘤72个。预后良好59例、中残1例、轻残2例、无死亡病例。眶上外侧入路较传统翼点入路操作简捷高效,尤其适合应用于 Hunt-Hess III级以内的动脉瘤患者。

**关键词** 眶上外侧入路; 前循环动脉瘤; 显微外科

中图分类号 R 743.35

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)09-1381-03

2016-05-30 接收

基金项目: 安徽省 2015 年度第三批科技计划项目(编号: 1506c085017)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院神经外科, 合肥 230001

作者简介: 高歌, 男, 博士研究生;

张扬, 男, 主任医师, 责任作者, E-mail: ahsnxgzx@163.com

眶上外侧入路是芬兰 Hernesniemi 教授<sup>[1-3]</sup>提出并被其广泛应用于前颅底病变及前循环动脉瘤的治疗, 该手术入路较传统的翼点入路更简洁高效。该研究采用眶上外侧入路成功治疗颅内前循环动脉瘤 62 例, 取得了较好的临床效果, 现将初步经验予以报道。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选取安徽医科大学附属省立医院神经外科 2013 年 1 月~2014 年 6 月眶上外侧入路成功治疗颅内前循环动脉瘤患者 62 例, 其中男 24 例, 女 38 例; 年龄 35~76(54.0±10.5) 岁。所有动脉瘤术前经 CTA 或 DSA 证实, 其中后交通动脉瘤 23 个、前交通动脉瘤 25 个、大脑中动脉瘤 15 个、眼动脉段动脉瘤 3 个、颈内动脉分叉处动脉瘤 2 个、脉络膜前动脉瘤 2 个、大脑前 A2 段动脉瘤 2 个, 共 72 个动脉瘤, 多发动脉瘤 9 例(19 个)。其中以自发性蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH) 为

## Diagnostic value of combined detection of HER2 ECD and CA15-3 in recurrent or metastatic breast cancer

Zhu Juanjuan<sup>1</sup>, Hu Zhijun<sup>1</sup>, Shen Guodong<sup>2</sup>, et al

(<sup>1</sup>Tongling Clinical Institute of Anhui Medical University, Clinical Laboratory Center of Tongling People's Hospital, Tongling 244002; <sup>2</sup>Dept of Geriatrics, Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

**Abstract** 86 postoperative cases of breast cancer patients (34 cases with recurrence or metastasis, 52 cases without recurrence or metastasis) were selected. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect HER2 extracellular domain (HER2 ECD) and chemiluminescent immunoassay was used to examine carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3) in serum. The concentrations of HER2 ECD and CA15-3 in patients with recurrent or metastatic breast cancer were significantly higher than patients without recurrence or metastasis. Combined detection of HER2 ECD and CA15-3 had higher sensitivity and specificity for the diagnosis of breast cancer with recurrence or metastasis. The positive rate of serum HER2 ECD was related to histological grade, lymph node metastasis and tissue HER2 expression. The positive rate of serum CA15-3 was related to histological grade and lymph node metastasis.

**Key words** HER2 ECD; breast cancer; recurrence or metastasis; CA15-3; combined detection