

• 论 著 •

血清肿瘤标记物与 HER2 阳性乳腺癌骨转移的相关性研究

王子甲, 何英剑, 李金锋, 解云涛, 王天峰, 范照青, 范 铁, 欧阳涛[△]

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所乳腺癌预防治疗中心/恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 100142)

摘要:目的 观察人类表皮生长因子受体 2(HER2)阳性乳腺癌的肿瘤标记物水平与骨转移的相关性。方法 收集确诊为 HER2 阳性浸润性乳腺癌的 100 例患者,根据有无骨转移分为 2 组:骨转移组($n=40$),未骨转移组($n=60$)。采用 ELISA 法监测患者入院时、随访发生骨转移时血清糖类抗原(CA153)和癌胚抗原(CEA)水平,观察 2 组患者年龄、病理分型、血清肿瘤标记物和赫赛汀的应用情况等,比较 2 组患者上述指标的差异。采用受试者工作特征(ROC)曲线预测血清 CA153、CEA 对 HER2 阳性乳腺癌骨转移的价值。结果 HER2 阳性乳腺癌患者中,骨转移组和未骨转移组入院时血清 CEA、CA153 水平差异无统计学意义($P>0.05$),ROC 曲线发现血清 CEA 水平(AUC 0.72,95%CI 0.63~0.81, $P=0.01$)和 CA153 水平(AUC 0.67,95%CI 0.60~0.77, $P=0.03$)为预测骨转移的因素。其中 CA153 >17.2 U/mL 预测 HER2 阳性乳腺癌患者骨转移的敏感度为 78.8%,特异度为 45.0%;CEA >2.64 μ g/L 预测骨转移的敏感度为 75.8%,特异度为 43.3%。结论 血清 CA153 和 CEA 水平对 HER2 阳性乳腺癌的骨转移有一定的预测价值。

关键词:乳腺癌; HER2; 骨转移; 肿瘤标记物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.14.004

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)14-1909-03

Study on association between serum tumor markers and bone metastasis in HER2-positive breast cancer

WANG Zijia, HE Yingjian, LI Jinfeng, XIE Yuntao, WANG Tianfeng, FAN Zhaoqing, FAN Tie, OUYANG Tao[△]

(Key Laboratory of Carcinogenesis and Transformation Research, Ministry of Education/Breast Cancer Prevention and Treatment Center, Peking University Tumor Hospital and Institute, Beijing 100142, China)

Abstract: Objective To investigate the association between tumor marker level and bone metastasis in HER2-positive breast cancer. **Methods** One hundred patients with HER2-positive breast cancer were collected and divided into the bone metastasis group($n=40$) and non-bone metastasis group($n=60$). The enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) was adopted to monitor serum CA153 and CEA levels at admission and at the time for discovering bone metastasis. The age, pathological classification, and application situation of serum tumor marker and herceptin were observed. The differences of above indicators were compared between the two groups. The receiver-operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of serum CA153 and CEA for predicting bone metastasis in HER2-positive breast cancer. **Results** The levels of serum CEA and CA153 at admission had no statistically significant difference between with and without bone metastasis in the patients with HER2 positive breast cancer. The ROC curve showed that the levels of serum CEA (AUC 0.72,95%CI 0.72 to 0.63, $P=0.01$) and CA153 (AUC 0.67,95%CI 0.67 to 0.60, $P=0.03$) were the factors for predicting bone metastases. The sensitivity and specificity of CA153 >17.2 U/mL for predicting bone metastases were 78.8% and 45.0% respectively; the sensitivity and specificity of CEA >2.64 μ g/L for predicting bone metastases were 75.8%, and 43.3%, respectively. **Conclusion** The serum CEA and CA153 levels have a certain value for predicting bone metastasis in the patients with HER2 positive breast cancer.

Key words: breast neoplasm; HER2; bone metastasis; tumor marker

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,发病率居女性恶性肿瘤首位。其中,肿瘤的复发和转移是影响乳腺癌患者预后的重要因素^[1]。乳腺癌最常见骨转移,约 80%以上 IV 期乳腺癌患者出现骨转移。其中,人类表皮生长因子受体 2(HER2)阳性乳腺癌患者的癌细胞浸润性强,更易发生肿瘤转移,故需早期明确有无转移。临床上常通过放射线核素骨显像等影像学方法检测骨转移,灵敏度高,但特异度低,同时医疗费用较高^[1]。通过检测肿瘤标记物,有助于进行肿瘤的诊断、分类。因此,本研究回顾性分析了 2003 年 1 月至 2012 年 12 月期间在本院住院治疗的发生骨转移的 40 例 HER2 阳性乳腺癌患者的临床资料,同时分析了同时期内在本院治疗的未发生骨转移的 60 例 HER2 阳性乳腺癌患者的临床资料,重点评价肿瘤标记物对 HER2 阳性乳腺癌发生骨转移的预测价值,现报道

如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集北京肿瘤医院乳腺癌预防治疗中心数据库中自 2003 年 1 月至 2012 年 12 月穿刺组织病理确诊为 HER2 阳性浸润性乳腺癌,治疗后随访期间发生骨转移,且临床资料完整的女性病例 40 例(骨转移组),收集同时期内未发生骨转移、临床资料完整的 HER2 阳性乳腺癌女性患者 60 例(未转移组)。患者的临床资料,包括一般情况、病理类型、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、HER2 状态、入院时血清癌胚抗原(CEA)、血清糖类抗原(CA153)水平和治疗情况,骨转移组收集患者发生骨转移时血清 CEA、CA153 水平。ER、PR 结果判定:阳性指免疫组化染色阳性细胞 $\geq 10\%$;HER2 结果判定:免疫组化染色“一或+”判定为阴性,“+++”判定为阳性,

“++”需用荧光免疫原位杂交法(FISH)进行验证。骨转移初筛诊断采用骨放射性核素扫描,确诊采用骨 X 线或 CT 检查。骨转移主要表现为溶骨性病变。

1.2 治疗方法 本研究中所有患者均接受手术及化疗,化疗方案包括蒽环类、紫杉类。化疗周期为 6~8 个周期。所有激素受体阳性(ER 或 PR≥10%患者),化疗结束后依据治疗前月经状态接受三苯氧胺或芳香化酶抑制剂内分泌治疗。接受保留乳房手术患者行全乳放疗,根据腋窝淋巴结转移情况决定是否行锁骨上区放疗。有 19 例患者接受赫赛汀靶向治疗。

1.3 观察指标 比较 2 组患者入院时血清 CEA、CA153 水平、随访发生骨转移时血清 CEA、CA153 水平。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两样本均数的 *t* 检验,各组间率的比较采用 χ^2 检验。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析判断血清 CA153、CEA 对 HER2 阳性乳腺癌发生骨转移的预测价值,以曲线下面积(AUC)和 95%可信区间(95%CI)表示;并根据约登指数选取各参数对骨转移的最佳预测阈值,并计算该阈值预测骨转移的敏感度和特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 患者年龄 24~65 岁,中位年龄为 34 岁;ER 阳性 50 例,PR 阳性 30 例;骨转移组中,初发为单转移灶 11 例,多发转移 29 例;100 例患者中,骨转移组(40 例)患者入院时血清 CEA、CA153 水平与未转移组(60 例)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者一般资料见表 1。

表 1 骨转移组和未转移组患者一般临床资料的比较

临床因素	骨转移组 (n=40)	未转移组 (n=60)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	48.33±8.68	47.81±11.39	1.87	0.34
病理类型[n(%)]			1.04	0.34
浸润性导管癌	51(51.0)	40(40.0)		
其他	2(2.0)	7(7.0)		
ER[n(%)]			3.24	0.15
阴性	17(17.0)	33(33.0)		
阳性	23(23.0)	27(27.0)		
PR[n(%)]			2.92	0.22
阴性	28(28.0)	42(42.0)		
阳性	12(12.0)	18(18.0)		
肿瘤标记物($\bar{x} \pm s$)				
CEA($\mu\text{g/L}$)	2.01±1.35	1.87±0.93	2.53	0.08
CA153(U/mL)	14.13±8.63	13.34±8.47	2.34	0.07
赫赛汀应用[n(%)]	7(17.5)	12(20.0)	0.93	0.54

2.2 随访骨转移时肿瘤标记物的变化 和入院时相比,肿瘤骨转移患者的血清 CEA 和 CA153 水平均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);同时,与未转移组比较,转移组患者的血清 CEA 和 CA153 水平亦显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 CA153、CEA 预测乳腺癌骨转移 应用患者的血清标记物等指标做对 HER2 阳性乳腺癌患者骨转移的 ROC 曲线分析(图 1),发现 CA153、CEA 对 HER2 阳性乳腺癌的骨转移有一定预测价值。其中,CA153>17.2 U/mL 预测 HER2 阳性乳腺癌患者骨转移的敏感度为 78.8%,特异度为 45.0%;

CEA>2.64 $\mu\text{g/L}$ 预测 HER2 阳性乳腺癌患者骨转移的敏感度为 75.8%,特异度为 43.3%,见表 3。

表 2 骨转移组和未转移组的肿瘤标记物随访情况

肿瘤标记物	骨转移组(n=40)		未转移组(n=60)	
	入院时	随访	入院时	随访
CEA($\mu\text{g/L}$)	2.01±1.35	2.32±1.47*#	1.87±0.93	1.93±1.14
CA153(U/mL)	14.13±8.63	19.79±10.32*#	13.34±8.47	15.13±10.35

注:与本组入院时比较,* $P < 0.05$;与未转移组比较,# $P < 0.05$ 。

表 3 CA153 和 CEA 预测 HER2 阳性乳腺癌骨转移

指标	AUC	99%CI	<i>P</i>
CA153	0.67	0.60~0.77	0.03
CEA	0.72	0.63~0.81	0.01

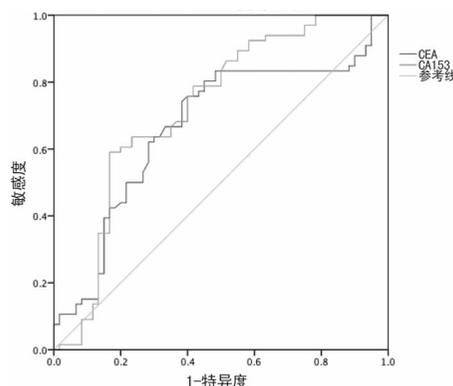


图 1 预测 HER2 阳性乳腺癌患者骨转移的 ROC 曲线

3 讨论

乳腺癌为我国最常见的女性恶性肿瘤,HER2 阳性患者在乳腺癌中占 15%~30%。骨转移是乳腺癌最常见的转移部位,多见为多发性溶骨性病变。晚期乳腺癌患者中骨转移发生率为 65%~75%,而首发为骨转移者占 27%~50%^[1]。乳腺癌骨转移患者常伴有骨痛、骨折等骨相关事件,而且生存时间缩短。本研究发现,HER2 阳性乳腺癌骨转移患者的血清 CA153、CEA 水平可作为 HER2 阳性乳腺癌患者骨转移的辅助诊断方法。

血清肿瘤标记物可作为乳腺癌骨转移的辅助诊断方式。骨放射性核素扫描是乳腺癌骨转移最常用的筛选方法,X 线、CT 可明确有无骨质破坏,MRI 有助于了解骨转移对周围组织的影响尤其是脊柱稳定性,骨活检为诊断乳腺癌转移的金标准^[1],CEA、CA153、肿瘤生长因子(TSGF)、人附睾蛋白 4(HE4)等均有助于乳腺癌骨转移的早期诊断^[2-4]。CEA 是胃肠道主要相关抗原,在胸部、乳腺及多数上皮来源的肿瘤患者血清中也有升高。既往研究发现,CEA 预测乳腺癌骨转移的阳性率约为 46.9%,可作为骨扫描判断骨转移的辅助方式^[5]。CA153 为乳腺癌相关抗原,预测乳腺癌复发转移的阳性率约为 68.4%^[5],明显优于 CEA。陈慧等^[2]发现,联合检测血清 HE4 和 CA153 可以显著提高乳腺癌早期检出率(92.5%)。因此,作为骨扫描的辅助方式,联合检测多种肿瘤标记物,可提高乳腺癌骨转移的诊断率。但既往研究多关注于肿瘤标记物对乳腺癌整体患者的诊断价值,较少有研究分析其对 HER2 阳性乳腺癌患者的意义。Shao 等^[6]对 432 例乳腺癌中 HER2 阳

性患者进行研究,发现 HER2 阳性乳腺癌的血清 CEA、CA153 显著升高,与肿瘤复发转移相关。本研究进一步证实,血清 CA153 和 CEA 可作为预测 HER2 阳性乳腺癌骨转移的因素。

肿瘤标记物也可作为乳腺癌骨转移患者的预后的危险因素。通过对 1 681 例乳腺癌患者的临床资料进行分析, Lee 等^[7]发现升高的 CEA、CA153 可作为影响乳腺癌患者总生存、无远处转移生存的因素。同时,年龄、肿瘤大小、淋巴结转移情况、ER 表达等与预后明显相关。Shao 等^[6]进一步发现,HER2 阳性乳腺癌患者血清 CEA、CA153 是无病生存、总生存等预后指标的独立预测因素。尼杰等^[8]对 376 例患者进行分析还发现,乳腺癌的分子分型、组织学分级、有无内脏转移等都与与骨转移后预后相关。

HER2 阳性乳腺癌预后还有术后是否规范化的化疗相关。HER2 阳性乳腺癌肿瘤细胞的 DNA 合成增加,癌细胞生长加快,预后差。赫赛汀(曲妥珠单抗),是一种重组的 DNA 衍生的人源化单克隆抗体,特异性作用于 HER2 的细胞外部分,用于 HER2 过表达的转移性乳腺癌的治疗和乳腺癌术后预防复发转移的辅助治疗。国内外研究证实赫赛汀对 HER2 阳性乳腺癌的治疗效果。本组在临床中也发现赫赛汀可改善 HER2 阳性乳腺癌患者的预后。Perez 等^[9]在 NCCTG N9831 和 NSABP B-31 两个研究中发现,应用赫赛汀对 4 045 例 HER2 阳性乳腺癌辅助化疗,随访 4 年后发现,无病生存和总生存明显改善。

综上所述,HER2 阳性乳腺癌血清 CEA 和 CA153 对于骨转移有一定预测价值,可作为 HER2 阳性乳腺癌患者骨扫描的辅助诊断方式。

参考文献

[1] 江泽飞,陈佳艺,牛晓辉,等. 乳腺癌骨转移和骨相关疾病临床诊疗专家共识(2014 版)[J]. 中华医学杂志,2015,95(4):241-247.

(上接第 1908 页)

而使血黏度进一步升高,致使血液流动障碍而导致宏观和微循环障碍致血栓发生,最终造成严重的后果^[12]。目前普遍的观点认为,绝大多数血液流变学改变是可以逆转的。因此患者在控制血糖水平的同时应早期检测血液流变和血脂指标,及时治疗,纠正各种代谢异常,同时改善微循环障碍,可达到早期血管保护和多器官保护的效果,是预防糖尿病及其并发症发生、防止循环障碍的重要措施。

参考文献

[1] 贾凤英. II 型糖尿病患者血流变学与血脂的变化分析[J]. 中国中医药咨讯,2012,4(1):413-414.
 [2] 马亚峰,潘军强,刘宁,等. 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白水平与红细胞流变学相关性研究[J]. 陕西医学杂志,2009,38(7):847-848.
 [3] Seki K, Sumino H, Nara M, et al. Relationships between blood rheology and age, body mass index, blood cell count, fibrinogen, and lipids in healthy subjects[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2006, 34(3):401-410.
 [4] 李德奎,刘跃,朱名安,等. 糖尿病患者血小板参数、血液流变学和凝血功能指标检测的临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2008,22(11):801-803.

[2] 陈慧,陈光辉,梁映亮,等. 联合检测血清 HE4 和 CA153 对乳腺癌早期诊断的价值[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(13):1893-1895.
 [3] 沈林. 5 种血清肿瘤标志物联合检测在乳腺癌诊断中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(18):2531-2532.
 [4] 付维书,刘艳霞,袁洪霞,等. 肿瘤标志物联合检测在乳腺癌诊断中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(19):2902-2903.
 [5] Begic A, Kucukalic-Selimovic E, Obralic N, et al. Correlation between bone scintigraphy and tumor markers in patients with breast carcinoma[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2006,6(1):75-77.
 [6] Shao Y, Sun X, He Y, et al. Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer[J]. PLoS One, 2015,10(7):0133830.
 [7] Lee JS, Park S, Park JM, et al. Elevated levels of preoperative CA 15-3 and CEA serum levels have independently poor prognostic significance in breast cancer[J]. Ann Oncol, 2013,24(5):1225-1231.
 [8] 尼杰,智英辉,翟振,等. 乳腺癌骨转移预后相关因素分析[J]. 山东医药,2013,53(16):30-32.
 [9] Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31[J]. J Clin Oncol, 2011,29(25):3366-3373.

(收稿日期:2016-01-05 修回日期:2016-03-25)

[5] 杨枫,殷月霞,邹虹娇,等. 不同糖化血红蛋白水平的 2 型糖尿病患者血液流变学检测分析[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(4):414-415.
 [6] Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes[J]. Clin Diabetes, 2008,26(2):77-82.
 [7] 赵红艳,赵军艳,王育强. 2 型糖尿病患者糖基化血红蛋白和血流变学的相关性[J]. 武警医学院学报,2010,19(7):548-549.
 [8] 宋柯瑶. 糖尿病患者血流变及血脂检测的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志,2011,10(14):1104-1105.
 [9] 房晶萍,巨丹,线利波. 糖尿病患者微循环及血流变指标的临床观察[J]. 中国血液流变学杂志,2004,14(2):260.
 [10] 杨枫,殷月霞,邹虹娇,等. 不同糖化血红蛋白水平的 2 型糖尿病患者血液流变学检测分析[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(4):414-415.
 [11] Popel AS, Johnson PC. Microcirculation and hemorheology[J]. Annu Rev Fluid Mech, 2005,37:43-69.
 [12] 戎娟. 老年糖尿病合并脑梗死患者血液流变学及血清尿酸检测意义[J]. 实用老年医学,2012,2(2):135-136.

(收稿日期:2016-01-19 修回日期:2016-04-01)