

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.04.018

· 临床研究 ·

乳腺癌患者血清 HER2 的检测及其临床意义

吴凡¹, 叶韵斌^{2*}, 陆俐丽³, 陈强¹(1. 福建省肿瘤医院内科, 福建福州 350014; 2. 福建省肿瘤医院免疫学研究室 内科研究室, 福建福州 350014; 3. 福建省肿瘤医院 病理科, 福建福州 350014)

[摘要] 目的: 探讨乳腺癌患者血清 HER2 水平与组织 HER2 水平和临床病理特征的关系, 分析其对患者治疗药物选择和预后预测的意义。方法: 选择福建省肿瘤医院 2008 年 1 月至 10 月经病理证实的乳腺癌患者 67 例, 乳腺良性肿瘤患者 20 例, 另选择体检健康女性 20 例。应用免疫组织化学方法检测乳腺癌组织 HER2 的表达, ELISA 法检测血清 HER2 的表达水平。结果: 乳腺癌患者血清 HER2 水平及阳性率均高于健康女性及乳腺良性肿瘤患者 ($P < 0.05$); 组织 HER2 阳性乳腺癌患者血清 HER2 水平及阳性率均高于组织 HER2 阴性乳腺癌患者 ($P < 0.05$), 且血清 HER2 阳性率与组织 HER2 表达状态正相关, 血清学检测方法与组织学检测方法一致性较好; 部分组织 HER2 阴性乳腺癌发生复发转移后血清 HER2 增高, 复发转移性 IV 期患者血清 HER2 阳性率高于 I ~ III 期患者 ($P < 0.05$)。结论: 乳腺癌患者中血清 HER2 水平增高, 其阳性率与组织 HER2 表达状态及临床分期相关, 该检测对乳腺癌的诊断、评价 HER2 状态及判断预后有一定意义。

[关键词] 乳腺肿瘤; 组织 HER2; 血清 HER2

[中图分类号] R737.9; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)04-0405-05

Determination of serum HER2 in breast cancer patients and its clinical significance

WU Fan¹, YE Yun-bin^{2*}, LU Li-li³, CHEN Qiang¹(1. Department of Internal Medicine, Fujian Tumor Hospital, Fuzhou 350014, Fujian, China; 2. Laboratory of Immunology and Internal Medicine, Fujian Tumor Hospital, Fuzhou 350014, Fujian, China; 3. Department of Pathology, Fujian Tumor Hospital, Fuzhou 350014, Fujian, China)

[Abstract] **Objective:** To study HER2 levels in the serum and breast cancer tissues and their correlation with clinical parameters, so as to explore drugs selection and prognosis prediction of breast cancer. **Methods:** Sixty-seven pathologically-confirmed breast cancer patients, 20 patients with breast benign tumor, and 20 healthy women, who were treated in Fujian tumor hospital from Jan. 2008 to Oct. 2008 were included in this study. Expression of HER2 in breast cancer tissues was examined by immunohistochemistry, and serum HER2 level in breast cancer patients was examined by ELISA. **Results:** Serum level and positive rate of serum HER2 in breast cancer patients were significantly higher than those in healthy women and breast benign tumor patients ($P < 0.05$). Serum HER level and positive rate of serum HER2 in histological HER2 positive breast cancer patients were significantly higher than those in histological HER2 negative patients ($P < 0.05$), with the positive rate of serum HER positively correlated with histological HER2 status. The result of serological method was consisted well with the histological method in the determination of HER2 status in breast cancer patients. Serum HER2 level in some histological HER2 negative primary breast cancer patients was increased after recurrence and metastasis, and positive rate of serum HER2 in IV metastatic breast cancer patients was significantly higher than that in I-III metastatic breast cancer patients ($P < 0.05$). **Conclusions:** Serum HER2 level is elevated in breast cancer patients, and positive rate of serum HER2 is correlated with histological HER2 status and clinical stages of cancer. Determination of serum HER2 may be useful in diagnosis, HER2 status evaluation and prognosis prediction of breast cancer patients.

[Key words] breast neoplasms; histological HER2 status; serum HER2

[Chin J Cancer Biother, 2009, 16(4): 405-409]

HER2 蛋白是原癌基因 *CerbB2* 编码的具有受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 活性的跨膜糖蛋白, 简称 p185, 属表皮生长因子受体家族, 与肿瘤形成密切相关^[1]。过表达 HER2 蛋白的浸润性乳腺癌更具侵袭性, 是乳腺癌预后不良的一项独立危险因素。HER2 的靶向药物群司珠单抗

[基金项目] 福建省医学创新课题 (No. 2007-CXB-1)。Supported by the Medical Innovation Project of Fujian Province (No. 2007-CXB-1)

[作者简介] 吴凡 (1979-), 男, 福建省泉州市人, 医师, 硕士, 主要从事乳腺癌方面研究

* 通信作者 (Corresponding author)。E-mail: yunbin_ye@yahoo.com

(trastuzumab)能够明显延长 HER2 阳性患者的生存期,降低复发风险^[2]。目前 HER2 检测主要通过组织学方法,包括免疫组化(immunohistochemistry, IHC)、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)和色素原位杂交(chromogenic in situ hybridization, CISH)3种。但组织学检测需取得病理标本,对未取得癌组织病理的患者就无法判断其 HER2 状态,并且也难以多次检测。近来研究^[3]表明,细胞表面 HER2 蛋白胞外段会受蛋白酶裂解脱落形成血清 HER2(sp185),而血清学检测具有方便、连续性等特点,不失为组织学检测的一种补充。本实验拟通过检测乳腺癌患者血清 HER2 表达状态,探讨其与组织 HER2 表达状态的相关性以及乳腺癌临床病理特点的关系,为疾病预后的预测及靶向药物的选择应用提供一种便捷的检测和判断指标。

1 材料与方 法

1.1 标本来源

2008 年 1 月至 2008 年 10 月期间收集福建省肿瘤医院就治的经病理确诊的乳腺癌患者 67 例,均为女性,年龄 35 ~ 65 岁,其中浸润性导管癌 56 例、浸润性小叶癌 9 例、髓样癌 2 例。按照 2002 版 UICC 乳腺癌分期标准分期, I 期 3 例, II 期 20 例, III 期 12 例, IV 期 32 例。其中 IV 期转移性乳腺癌患者距末次治疗(包括口服化疗、静脉化疗、放疗、免疫治疗等)时间 ≥ 1 个月,以排除治疗因素对血清蛋白的影响。同期收集乳腺良性肿瘤患者 20 例,均为女性,年龄 25 ~ 65 岁,以及体检健康女性 20 例。3 组年龄构成比相同。收集患者晨间空腹血清标本。

1.2 主要试剂

HER2 单克隆抗体、S-P 试剂盒购自福州迈新公司,血清 HER2 检测试剂盒购自美国 Bender 公司。

1.3 血清标本的制备

所有样本均抽取晨间空腹时前臂静脉全血 5 ml,于 4 °C 下 800 × g 离心 10 min,取血清,分装后保存于 -80 °C 冰箱备用。

1.4 免疫组织化学法检测乳腺癌组织 HER2 的表达

用链菌素亲合素-过氧化物酶联结法(S-P 法)对乳腺癌组织切片进行常规抗体孵育及染色。免疫组化判断标准:染色阴性或膜染色 < 10% 的肿瘤细胞为阴性; > 10% 的肿瘤细胞可见细微膜染色或仅能着染部分细胞膜为 +; > 10% 的肿瘤细胞呈弱或中等的完全膜染色为 ++; > 10% 的肿瘤细胞呈强的完全膜染色为 +++。

1.5 ELISA 法检测血清 HER2 的表达水平

按 ELISA 试剂盒说明操作。待检血清用 Assay Buffer 按 1:20 比例稀释,按说明书要求在 A1 ~ G2 共 16 孔中以 Assay Buffer 及标准液配制标准曲线,其他各孔中分别加入 100 μl 稀释后的血清样本,然后在所有孔中依次加入 50 μl 稀释后的 HRP 亲和素,室温摇育 2 h 后加入 100 μl TMB 底物显色,在酶标仪上读取光密度(D)值,并根据标准曲线得出每个检测样品的浓度。

1.6 统计方法

采用 SPSS 11.0 统计软件。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析及 SNK-q 检验,计数资料采用 χ^2 检验及 Fish 精确概率法。

2 结 果

2.1 乳腺癌患者血清 HER2 的表达水平

ELISA 法检测结果显示,健康女性血清 HER2 水平为(2.48 ± 0.50) ng/ml,乳腺良性肿瘤 20 例的血清 HER2 水平为(2.57 ± 0.66) ng/ml,乳腺癌 67 例的血清 HER2 水平为(16.49 ± 11.38) ng/ml。乳腺癌患者血清 HER2 水平明显高于健康对照组和乳腺良性肿瘤患者($P < 0.05$)。

根据 ELISA 试剂盒说明,以血清 HER2 水平 > 15 ng/ml 判定为血清 HER2 阳性, ≤ 15 ng/ml 判定为血清 HER2 阴性。计算各组血清 HER2 阳性病例数。乳腺癌组血清 HER2 阳性率为 37.31%(25/67),高于健康对照组及乳腺良性肿瘤组患者($P < 0.01$),如表 1 所示。

表 1 健康对照女性、乳腺良性肿瘤、乳腺癌患者血清 HER2 的阳性率

Tab.1 Positive rate of serum HER2 in healthy women, patients with breast benign tumor and breast cancer

Group	N	HER2 level ($\rho_B/\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	Serum HER2 positive rate	
			n	%
Healthy women	20	2.48 ± 0.50	0	0
Breast benign tumor	20	2.57 ± 0.66	0	0
Breast cancer	67	16.49 ± 11.38**	25	37.31**

** $P < 0.01$ vs healthy women or breast benign tumor

2.2 乳腺癌组织中 HER2 的表达

免疫组织化学染色结果(图 1)显示,HER2 表达阳性染色主要定位于乳腺癌细胞膜上,为粗细不一的棕黄色颗粒。根据国际上判定乳腺癌组织

HER2 状态的标准^[4]: IHC 法 HER2 卅者判定为 HER2 阳性; HER2 -/+ 者判定为 HER2 阴性; HER2 卅者需经 FISH 或 CISH 检测, FISH 或 CISH 检测阳性者判定为 HER2 阳性; 阴性者判定为 HER2 阴性。

67 例乳腺癌患者中 HER2 阳性率为 49.25% (33/67), 阴性率为 50.75% (34/67)。20 例乳腺良性肿瘤患者 HER2 表达全部阴性。

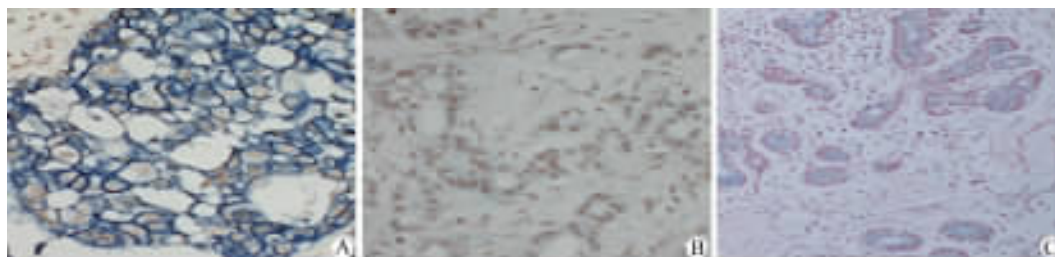


图 1 免疫组织化学检测乳腺癌组织中 HER2 的表达(×400)

Fig. 1 Expression of HER2 in breast cancer tissues as detected by immunohistochemistry(×400)

A: Positive expression of HER2 in breast cancer tissues; B: Negative expression of HER2 in breast cancer tissues;

C: Negative expression of HER2 in breast benign tumor tissues

2.3 乳腺癌患者血清 HER2 和组织 HER2 表达水平的关系

组织 HER2 阳性乳腺癌患者 33 例的血清 HER2 水平为(19.78 ± 9.29) ng/ml, 组织 HER2 阴性乳腺癌患者 34 例的血清 HER2 水平为(10.23 ± 7.57) ng/ml, 前者显著高于后者 ($P < 0.05$)。组织 HER2 阳性乳腺癌患者血清 HER2 阳性率为 57.58% (19/33), 显著高于组织 HER2 阴性乳腺癌组血清 HER2 阳性率的 17.65% (6/34) ($\chi^2 = 11.41, P < 0.01$)。血清 HER2 阳性率与组织 HER2 状态正相关 ($r = 0.413$); 血清学检测方法与组织学检测方法一致性较好 (Kappa 一致性检验 $k = 0.401$)。

值得注意的是, 34 例组织 HER2 阴性乳腺癌中有 6 例的血清 HER2 检测为阳性, 与病历资料对照后发现, 这 6 例患者中 5 例为复发转移的 IV 期乳腺癌患者, 1 例为原发性乳腺癌。因此进一步将这 34 例组织 HER2 阴性乳腺癌分为 15 例原发性乳腺癌和 19 例复发转移性乳腺癌两组, 其 HER2 表达结果 (表 2) 显示, 有 6.67% (1/15) 的组织 HER2 阴性原发性乳腺癌患者血清 HER2 增高, 有 26.32% (5/19) 的组织 HER2 阴性乳腺癌发生复发转移后血清 HER2 增高, 后者显著高于前者 ($P < 0.05$)。

2.4 乳腺癌患者血清 HER2 水平与其临床病理特征的关系

本组 67 例患者中, < 50 岁与 ≥ 50 岁患者之间、腋窝淋巴结转移阳性与阴性患者间、ER 阳性与 ER 阴性患者间、PR 阳性与 PR 阴性患者间血清 HER2 阳性率比较, 差异均无统计学意义 ($P >$

0.05)。

复发转移性 IV 期患者血清 HER2 阳性率为 50% (16/32), 高于 I ~ III 期患者血清 HER2 阳性率的 25.71% (9/35) ($\chi^2 = 4.22, P < 0.05$); 组织 HER2 阳性乳腺癌患者血清 HER2 阳性率为 57.58% (19/33), 高于组织 HER2 阴性乳腺癌组血清 HER2 的阳性率 17.65% (6/34) ($\chi^2 = 11.41, P < 0.01$)。

表 2 乳腺癌组织 HER2 阴性的原发性和复发转移患者血清 HER2 的阳性率

Tab. 2 Positive rate of serum HER2 in histological negative HER2 primary breast cancer patients and metastatic breast cancer patients

Group	Serum HER2 positive	Serum HER2 negative	Serum HER2 positive rate (%)
Primary	1	14	6.67
Metastatic	5	14	26.32*

* $P > 0.05$ vs primary

3 讨论

正常细胞表面含 1 万 ~ 5 万个 HER2 受体, 肿瘤细胞内 HER2 原癌基因的扩增导致细胞表面 HER2 受体的过度表达, 可高达 200 万个。全长 HER2 受体的胞外段会受到蛋白酶 (主要是金属蛋白酶) 的缓慢裂解而形成一个 110 000 的胞外段裂解产物 (血清 HER2) 和一个 95 000 的膜相关片段

p95, 该过程会诱发胞内段酪氨酸激酶的自磷酸化并导致下游 MAPK 通路及 PI3K 通路的激活, 细胞增殖失控, 具侵袭性^[5]。研究^[6-8]发现, 高水平的血清 HER2 还与预后不良相关, 血清 HER2 水平升高的乳腺癌患者易复发转移, 且对化疗和内分泌治疗耐药。因此, 乳腺癌患者血清 HER2 水平是一个重要的血清标志物。

表 3 乳腺癌患者血清 HER2 阳性率与临床病理特征的关系
Tab.3 Relationship of positive rate of serum HER2 in breast cancer with its clinicopathological characteristics

Index	N	Serum HER2 positive [n(%)]	P
Age			
<50	37	14(37.84)	0.563
≥50	30	11(36.67)	
Stage			
I ~ III	35	9(25.71)	0.040
IV	32	16(50.00)	
Axillary lymphaden metastasis			
Present	54	21(38.89)	0.753
Absent	13	4(30.77)	
ER			
Positive	41	17(41.46)	0.444
Negative	26	8(30.77)	
PR			
Positive	39	15(38.46)	0.819
Negative	28	10(35.71)	
Histological HER2			
Positive	33	19(57.58)	0.001
Negative	34	6(17.65)	

本实验发现, 虽然血清 HER2 在健康女性及乳腺良性肿瘤中均有表达, 但表达水平显著低于乳腺癌患者, 该结果与 Streckfus 等^[9]的发现类似, 提示血清 HER2 有可能成为乳腺癌新的肿瘤标志物^[10]。实验发现组织 HER2 阳性乳腺癌患者血清 HER2 水平及阳性率均高于组织 HER2 阴性乳腺癌患者; 相关分析表明, 血清 HER2 阳性率与组织 HER2 状态呈正相关。这是由于血清 HER2 来源于肿瘤细胞跨膜 HER2 受体胞外段的脱落, 故两者具有密切相关性。另外本实验通过 ELISA 法检测血清 HER2 的阳

性率与 IHC 法检测组织 HER2 的状态一致性较好, 与 Kushlinskii 等^[11]的研究结果一致, 而且血清学检测具有方便、实时性、连续性等特点, 因此血清学检测 HER2 可作为组织学检测的补充^[12]。

本实验注意到 33 例组织 HER2 阳性乳腺癌中有 14 例血清 HER2 检测阴性, 其可能原因是: 这些乳腺癌患者体内蛋白酶活性低, 组织 HER2 受体仅少量裂解形成血清 HER2; 脱落的血清 HER2 诱导体内产生血清 HER2 抗体等。

实验还发现, 34 例组织 HER2 阴性乳腺癌中有 6 例的血清 HER2 检测为阳性, 其大部分为复发转移的 IV 期乳腺癌患者, 仅 1 例为原发性乳腺癌患者。研究发现, 20% ~ 25% 的原发性乳腺癌患者组织 HER2 阳性, 而 50% 以上的转移性乳腺癌患者血清 HER2 水平增高^[13], 这提示部分组织学检测 HER2 阴性的原发性乳腺癌发生复发转移后血清 HER2 增高, 即同一个患者中转移灶与原发灶的 HER2 状态可能不一致。肿瘤细胞的演进(progression)可能是其原因, 既往手术时组织 HER2 阴性的乳腺癌患者发生复发转移后, 新的肿瘤病灶 HER2 就可能为阳性。对于这部分患者 HER2 靶向治疗至少对于转移灶是可能有效的^[14], 因此有必要在可能的情况下对转移部位重新进行组织 HER2 检测, 在无法对转移部位重新取样作组织 HER2 检测时, 血清 HER2 检测就成为重要的评价指标。研究^[15]也发现, 部分组织学检测 HER2 阴性的乳腺癌患者发生转移后血清 HER2 水平增高。Regitnig 等^[16]发现部分乳腺癌患者原发灶组织学检测 HER2 阴性而转移灶的 HER2 为阳性, 组织 HER2 状态在原发灶和转移灶有可能不一致^[17]。所以, 如果仅根据既往组织学检测结果来判断复发转移患者的 HER2 状态, 就可能使部分患者被误判为 HER2 阴性者, 从而失去接受靶向治疗、获得临床收益的机会。因此, 随访监测乳腺癌患者整个病程过程中血清 HER2 水平就显得意义重大, 建议初诊时就应检测患者血清 HER2 的基线水平^[18]。

另外, 由于肿瘤细胞的异质性造成同一乳腺癌组织中各个癌细胞表面 HER2 蛋白的表达量并不完全一致, 组织切片有可能造成组织 HER2 假阴性结果。而血清 HER2 分析的是整个癌组织释放入血的组织 HER2 胞外段裂解产物, 这可能是造成本实验中 1 例组织 HER2 阴性的原发性乳腺癌血清 HER2 检测为阳性的原因。

分析乳腺癌患者血清 HER2 阳性率与临床病理特征的相关性后发现, HER2 阳性率与病情分期及

组织 HER2 状态相关,IV 期复发转移性乳腺癌患者血清 HER2 阳性率高于 I ~ III 期患者,这与 Fehm 等^[19]的研究结果相符,提示血清 HER2 水平的增高与病情进展相关。并且血清 HER2 阳性率与组织 HER2 状态正相关,血清学检测方法与组织学检测方法一致性较好。研究还发现^[20]乳腺癌患者血清 HER2 的增高与预后不良相关,提示可以通过检测血清 HER2 水平来辅助判断患者不同病程阶段的组织 HER2 状态,并为乳腺癌预后的预测提供一种新的判断指标。

本实验尚未发现血清 HER2 阳性率与年龄、腋窝淋巴结转移情况、ER 及 PR 状态具有相关性,这与 Ludovini 等^[21]的研究结果不符,他们发现血清 HER2 水平与淋巴结转移、ER 及 PR 双阴性有关,可能与本实验病例数较少有关。

总之,通过检测血清 HER2 水平,有助于乳腺癌的辅助诊断和预测患者的组织 HER2 状态,随访检测血清 HER2 水平对病情监测、预后判断和靶向药物的选择有一定意义。

[参 考 文 献]

- [1] Cho HS, Mason K, Ramyar KX, *et al.* Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab [J]. *Nature*, 2003, 421(6924): 756-760.
- [2] Lin A, Rugo HS. The role of trastuzumab in early stage breast cancer: current data and treatment recommendations [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2007, 8(1): 47-60.
- [3] Papila C, Uzun H, Balci H, *et al.* Clinical significance and prognostic value of serum sHER-2/neu levels in patients with solid tumors [J]. *Med Oncol*, 2009, 26(2): 151-156.
- [4] Hammond ME, Barker P, Taube S, *et al.* Standard reference material for HER2 testing: report of a national institute of standards and technology-sponsored consensus workshop [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2003, 11(2): 103-106.
- [5] Codony-Servat J, Albanell J, Lopez-Talavera JC, *et al.* Cleavage of the HER2 ectodomain is a pernanadate-activable process that is inhibited by the tissue inhibitor of metalloproteases-1 in breast cancer cells [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(6): 1196-1201.
- [6] Molina MA, Sáez R, Ramsey EE, *et al.* NH(2)-terminal truncated HER-2 protein but not full-length receptor is associated with nodal metastasis in human breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(2): 347-353.
- [7] Colomer R, Montero S, Lluç A, *et al.* Circulating HER2 extracellular domain and resistance to chemotherapy in advanced breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(6): 2356-2362.
- [8] Colomer R, Llombart-Cussac A, Lloveras B, *et al.* High circulating HER2 extracellular domain levels correlate with reduced efficacy of an aromatase inhibitor in hormone receptor-positive metastatic breast cancer: a confirmatory prospective study [J]. *Cancer*, 2007, 110(10): 2178-2185.
- [9] Streckfus C, Bigler L, Dellinger T, *et al.* The presence of soluble c-erbB-2 in saliva and serum among women with breast carcinoma: a preliminary study [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(6): 2363-2370.
- [10] Carney WP. Circulating oncoproteins HER2/neu, EGFR and CAIX (MN) as novel cancer biomarkers [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2007, 7(3): 309-319.
- [11] Kushlinskii NE, Shirokii VP, Gershtein ES, *et al.* Soluble fragment of HER2/neu receptor in the serum of patients with breast cancer with different levels of this protein expression in the tumor [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2007, 143(4): 449-451.
- [12] Carney WP, Neumann R, Lipton A, *et al.* Potential clinical utility of serum HER-2/neu oncoprotein concentrations in patients with breast cancer [J]. *Clin Chem*, 2003, 49(10): 1579-1598.
- [13] Carney WP, Neumann R, Lipton A, *et al.* Monitoring the circulating levels of the HER2/neu oncoprotein in breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2004, 5(2): 105-116.
- [14] Esteva FJ, Cheli CD, Fritsche H, *et al.* Clinical utility of serum HER2/neu in monitoring and prediction of progression-free survival in metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab-based therapies [J]. *Breast Cancer Res*, 2005, 7(4): R436-R443.
- [15] 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.
- [16] Regitnig P, Schippinger W, Lindbauer M, *et al.* Change of HER-2/neu status in a subset of distant metastases from breast carcinomas [J]. *J Pathol*, 2004, 203(4): 918-926.
- [17] Zidan J, Dashkovsky I, Stayerman C, *et al.* Comparison of HER-2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease [J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(5): 552-556.
- [18] Garoufali A, Kyriakou F, Kountourakis P, *et al.* Extracellular domain of HER2: a useful marker for the initial workup and follow-up of HER2-positive breast cancer [J]. *J BUON*, 2008, 13(3): 409-413.
- [19] Fehm T, Jäger W, Kraemer S, *et al.* Changes of serum HER2 status during clinical course of metastatic breast cancer patients [J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(6): 4205-4210.
- [20] Bramwell VH, Doig GS, Tuck AB, *et al.* Changes over time of extracellular domain of HER2 (ECD/HER2) serum levels have prognostic value in metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 114(3): 503-511.
- [21] Ludovini V, Gori S, Colozza M, *et al.* Evaluation of serum HER2 extracellular domain in early breast cancer patients: correlation with clinicopathological parameters and survival [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(5): 883-890.

[收稿日期] 2009 - 04 - 17

[修回日期] 2009 - 05 - 26

[本文编辑] 王莹