

HER-2在非小细胞肺癌中的表达及与预后的关系

李铸鹏¹ 张丹² 李丹³ 苏丹⁴ 应莉莎⁴ 毛伟敏^{1,5}

1. 温州医科大学第一临床学院心胸外科系, 浙江 温州 325000 ;
2. 浙江省中医药大学药学院药理系, 浙江 杭州 310000 ;
3. 浙江省中医药大学第一临床肿瘤学系, 浙江 杭州 310000 ;
4. 浙江省肿瘤医院研究所, 浙江 杭州 310000 ;
5. 浙江省肿瘤医院胸外科, 浙江 杭州 310000

[摘要] **背景与目的:** 人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 对非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者预后的提示作用还处于争议之中, 本研究旨在探索HER-2在NSCLC中的表达及与预后的关系。**方法:** 利用免疫组化检测425例NSCLC的HER-2的表达。 χ^2 检验评价HER-2与临床病理参数的关系。COX比例风险回归评估HER-2与预后的关系。**结果:** 在425例组织中, HER-2阳性表达83例(19.5%); HER-2表达与NSCLC的病理类型密切相关, 腺癌中的表达最高($P=0.05$)。COX回归显示HER-2与NSCLC的预后无相关性。**结论:** HER-2表达与NSCLC的病理类型密切相关, 在腺癌中表达比较普遍, 但与NSCLC的预后无关。

[关键词] 非小细胞肺癌; 人类表皮生长因子2; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.09.007

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)09-0679-05

The expression of HER-2 and its prognostic implication in patients with non-small cell lung cancer

LI Zhu-peng¹, ZHANG Dan², LI Dan³, SU Dan⁴, YING Li-sha⁴, MAO Wei-min^{1,5} (Cardiothoracic Surgery Department of The First Clinical College of Wenzhou Medical University, Wenzhou Zhejiang 325000, China; 2.Department of Pharmacology, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou Zhejiang 310000, China; 3.The First Clinical Oncology Department of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou Zhejiang 310000, China; 4.Cancer Research Institute, Zhejiang Provincial Cancer Hospital, Hangzhou Zhejiang 310000, China; 5.Department of Thoracic Surgery, Zhejiang Provincial Cancer Hospital, Hangzhou Zhejiang 310000, China)

Correspondence to: MAO Wei-min E-mail: maowm1218@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** The prognostic role of human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) remains controversial in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). This study aimed to evaluate the expression of HER-2 and its prognostic implication in patients with NSCLC. **Methods:** Four hundred and twenty-five NSCLC patients' specimens were obtained from Zhejiang Cancer Hospital. HER-2 protein expression was determined by immunohistochemistry (IHC). The relationship between HER-2 and clinicopathological parameters and patients' prognosis was analyzed by Chi-square test and COX proportional hazards regression model. **Results:** Eighty-three patients were positive expression of HER-2 (83/425, 19.5%). The expression of HER-2 was closely related with histological type ($P=0.051$), most patients with HER-2 positive were adenocarcinoma, then were squamous carcinoma or other histological types. However, HER-2 was not an independent prognostic indicator for the overall survival of patients with NSCLC. **Conclusion:** We found that the expression of HER-2 was closely connected with histological type, but it was not a predictive marker for the prognosis in patients with NSCLC.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Human epidermal growth factor receptor 2; Prognosis

在世界范围内,肺癌的死亡率居所有恶性肿瘤的第1位,5年总生存率<15%^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的80%,尽管治疗方法已经有很大进步,但是患者的预后依然很差,其中一个很重要原因是缺乏有效的预后诊断标志物,因此基于分子水平的诊断具有非常重要的意义,如肿瘤标志物AFP、CA153可以为肝癌和乳腺癌诊断提供参考^[2-3]。

人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)是一种 185×10^3 的酪氨酸激酶I型跨膜受体,含有1 255个氨基酸,由17号染色体上的基因编码。HER-2在乳腺癌、肺癌、胃癌和大肠癌中的过表达很常见^[4-6]。有研究认为,HER-2与肿瘤的进展和转移有关,与化疗药物的耐药性及不良预后也有关,可以作为化疗药物治疗的潜在靶点^[7-9]。然而,HER-2在NSCLC中的表达情况尚不清楚,与预后的关系还具有争议^[1,7,10-12]。因此,本研究希望通过探讨HER-2在NSCLC患者中的表达及与预后的关系,从而为NSCLC的个体化治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 患者资料

收集2006年11月—2011年4月在浙江省肿瘤医院接受手术治疗的425例NSCLC患者的临床组织标本,患者手术治疗前均未接受任何放化疗和免疫治疗。病理诊断和分级参照世界卫生组织和国际肺癌研究协会的标准(WHO/IASLC, 2007年版)。425例NSCLC患者,男性322例,女性103例,年龄37~82岁,平均年龄60.4岁。鳞癌218例,腺癌200例,其他类型7例。I、II期284例,III、IV期140例。吸烟患者280例,非吸烟患者123例。本研究通过浙江省肿瘤医院伦理委员会的审查,所有患者在手术之前都签署知情同意书。

随访:在手术后的2年内,每3个月随访1次;第3年每6个月随访1次,之后每年随访1次。无病生存期(disease free survival, DFS)为接

受手术到原位复发、远处转移、死亡或失访的时间。总生存期(overall survival, OS)为接受手术到死亡或失访的时间。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化检测

5 mm的切片在烤箱中烤30 min,二甲苯脱蜡,100%、95%和75%梯度酒精,PBS复水,枸橼酸钠高压修复,蒸馏水冲洗,3%双氧水封闭,蒸馏水冲洗,一抗(1:50,购自福州迈新生物技术开发有限公司)温育1~2 h,蒸馏水冲洗,即用型二抗(购自挪威DAKO公司)温育30 min,蒸馏水冲洗,DAB(购自挪威DAKO公司)显色5 min,蒸馏水冲洗,苏木素复染2 min,自来水冲洗,促蓝液2 min,自来水冲洗,75%、95%和100%梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片、观察。

1.2.2 免疫组化评分

根据美国肿瘤协会(ASCO, 2007版)的指南给染色的组织评分:0~10%肿瘤细胞膜着色为(-);10%以上细胞呈轻度和不完整细胞膜着色为(+);10%以上细胞呈中度的完整细胞膜着色为(++);30%以上细胞呈强度完整细胞膜着色为(+++)。HER-2为细胞膜、细胞质着色呈棕黄色颗粒。(-)和(+)为阴性; (++)和(+++)为阳性。

1.3 统计学处理

数据采用SPSS 17.0统计学软件分析,用 χ^2 检验分析HER-2与其他变量之间的关系,COX比例风险回归模型作单因素和多因素分析。双侧检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征及与HER-2表达的关系

HER-2蛋白阳性表现为细胞膜、细胞质棕黄色颗粒状着色(图1),阳性表达率为19.5%(83/425)。腺癌患者中HER-2阳性表达49例,占所有腺癌患者的24.5%;其次是鳞癌33例,占所有鳞癌患者的15.1%;其他类型1例,占其他类型肺癌的14.3%($P=0.05$)。HER-2表达与性别、年龄、肿瘤临床分期、肿瘤的分化及患者是否

吸烟等临床病理参数无相关性(表1)。

2.2 HER-2与NSCLC预后的相关性

在COX回归分析中,单因素分析显示HER-2表达与DFS和OS的相对危险系数分别为0.95和1.04, *P*值分别为0.83和0.84。在多因素

分析中,利用年龄、性别、分化程度、组织类型、分期和吸烟史等因素进行矫正分析时,HER-2表达与DFS和OS的相对危险系数分别为1.04和1.03, *P*值分别为0.85和0.87。HER-2表达与DFS及OS无相关性(表2)。

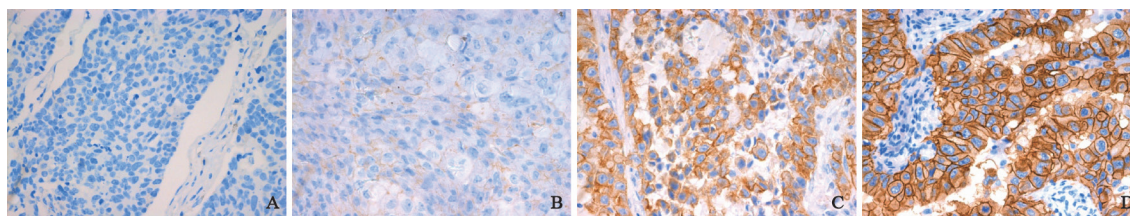


图 1 HER-2免疫组化染色结果

Fig. 1 Immunohistochemical staining for HER-2

(SP, ×400)

A: (-), 0-10% tumor cells with membrane staining; B: (+), 10%-30% tumor cells with faint or barely perceptible incomplete membrane staining; C: (++) , 10%-30% tumor cells with moderate complete membrane staining; D: (+++) , 30%>30% tumor cells with strong complete membrane staining.

表 1 NSCLC患者临床病理特征及与HER-2表达的关系

Tab. 1 Relationships between the expression of HER-2 expression and clinicopathological variables

Variables	Number	HER-2 expression/%		<i>P</i> value
		(-)	(+)	
Gender				0.97
Male	322	259(80.4)	63(19.6)	
Female	103	83(80.6)	20(19.4)	
Age/year				0.53
<65	295	235(79.7)	60(20.3)	
≥65	130	107(82.3)	23(17.7)	
Histological subtype				0.05
Squamous carcinoma	218	185(84.9)	33(15.1)	
Adenocarcinoma	200	151(75.5)	49(24.5)	
Others	7	6(85.7)	1(14.3)	
Grade				0.58
High/medium	191	155(81.2)	36(18.8)	
Medium low/low	199	157(78.9)	42(21.1)	
Censoring	35			
pTNM stage				0.71
I - II	284	227(79.9)	57(20.1)	
III -IV	140	114(81.5)	26(18.5)	
Censoring	1			
Smoking				0.83
Non-smoker	123	100(81.3)	23(18.7)	
Smoker	280	225(80.4)	55(19.6)	
Censoring	22			

表 2 HER-2表达与NSCLC患者预后的关系

Tab. 2 Relationships between the expression of HER-2 and the prognosis of NSCLC patients

	HER-2	Crude <i>HR</i>	95% <i>CI</i> [*]	<i>P</i> value	Adjust <i>HR</i> [△]	95% <i>CI</i>	<i>P</i> value
DFS [#]	Negative	1			1		
	Positive	0.95	0.62-1.46	0.83	1.04	0.64-1.64	0.85
OS [▲]	Negative	1			1		
	Positive	1.04	0.70-1.54	0.84	1.03	0.68-1.57	0.87

*: 95% Wald confidence limits; △: Hazard ratios (*HR*) from Cox models were adjusted by age, gender, grade, histology, stage and smoking status, significance level of *P*=0.05; #: *HR* for relapse with respect to negative expression of HER-2; ▲: *HR* for death with respect to negative expression of HER-2.

3 讨 论

本研究发现, HER-2仅与肺癌的病理类型密切相关, 腺癌患者更易表达HER-2, 且HER-2与NSCLC的预后无明显关联。在临床中, HER-2对乳腺癌和胃癌的预后判断作用及机制已经非常明确, 并广泛应用于指导临床治疗。但在NSCLC中, HER-2和预后的关系还存在争议。一些研究者认为, HER-2的表达与NSCLC的预后呈负相关^[1,7,13-14]。Selvaggi等^[10]的一项研究发现在130例NSCLC肿瘤组织中, 有21例(16%)HER-2过表达, 证明HER-2过表达与患者的不良预后有关, 但与病理分期和组织类型无关。Takenaka等^[13]的研究表明, 在159例腺癌患者中, HER-2表达是不良预后的一个独立的影响因子, 但这些患者中II、III期患者接受了术前化疗。然而, Toh等^[15]报道, 在109例东亚女性患者中, HER-2表达与预后无关。Pfeiffer等^[16]研究了186例术前未接受放化疗的NSCLC患者HER-2表达情况及与预后的关系, 也证实HER-2表达与预后无关, 这与我们的研究结果一致。

以上研究得到不同的结论, 一部分原因可能归于免疫组化的评分系统。肺癌免疫组化的评分系统参考于乳腺癌HER-2的评分系统, 但和乳腺组织不一样的是, HER-2在肺癌组织中的表达是非均一性的, 而且免疫组化的评分系统本身具有很强的主观性, 难免使评分出现误差, 导致研究者之间得出不一样的结论。因此, 制定一套适合肺癌的HER-2免疫组化评分系统很有必要。在一些研究中, 患者接受过一些术前或术后治疗, 而这些治疗势必会影响患者的生存, 从而使研究的结论不一致。另外, 组织固定时间、抗体稀释浓度及是否接受过放化疗等因素都会影响实验结果, 导致出现不同的结论。

总之, 由于在非小细胞肺癌患者中HER-2表达与预后相关性存在争议, 应用HER-2表达指导NSCLC患者的治疗需慎重; 对于HER-2表

达与NSCLC预后的关系还需要做更多的研究。

[参 考 文 献]

- [1] MAZIERES J, PETERS S, LEPAGE B, et al. Lung cancer that harbors an HER-2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(16): 1997-2003.
- [2] ZHAO Y J, JU Q, LI G C. Tumor markers for hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Clin Oncol*, 2013, 1(4): 593-598.
- [3] 陈燕, 郑瑜宏, 林莺莺, 等. 原发性乳腺癌患者术前血清中糖类抗原153癌胚抗原和组织多肽特异性抗原水平与临床病理特征和预后的关系 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(11): 842-846.
- [4] NECHAEV I N, KNYAZEVA E N, KRAINOVA N A, et al. Express analysis of HER-2/neu status in breast cancer biopsy specimens [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2013, 155(4): 522-526.
- [5] SMITH H S, MOHSIN I. Painful boney metastases [J]. *Korean J Pain*, 2013, 26(3): 223-241.
- [6] ALBARELLO L, PECCIARINI L, DOGLIONI C. HER2 testing in gastric cancer [J]. *Adv Anat Pathol*, 2011, 18(1): 53-59.
- [7] CHIANG Y Y, CHOW K C, LIN T Y, et al. Hepatocyte growth factor and HER2/neu downregulate expression of apoptosis-inducing factor in non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(2): 597-604.
- [8] EBERLÉ F. Characterization of principal predictive biomarkers of targeted therapies in thoracic cancer [J]. *Ann Pharm Fr*, 2013, 71(6): 369-375.
- [9] MAROUN C R, ROWLANDS T. The Met receptor tyrosine kinase: a key player in oncogenesis and drug resistance [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(143): 316-338.
- [10] SELVAGGI G, SCAGLIOTTI G V, TORRI V, et al. HER-2/neu overexpression in patients with radically resected non small cell lung carcinoma. Impact on long-term survival [J]. *Cancer*, 2002, 94(10): 2669-2674.
- [11] TOMIZAWA K, SUDA K, ONOZATO R, et al. Prognostic and predictive implications of HER2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancers [J]. *Lung Cancer*, 2011, 74(1): 139-144.
- [12] PELOSI G, DEL CURTO B, DELL'ORTO P, et al. Lack of prognostic implications of HER-2/neu abnormalities in 345 stage I non-small cell carcinomas (NSCLC) and 207 stage I-III neuroendocrine tumours (NET) of the lung [J]. *Int J Cancer*, 2005, 113(1): 101-108.
- [13] TAKENAKA M, HANAGIRI T, SHINOHARA S, et al. The prognostic significance of HER-2 overexpression in non-small cell lung cancer [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(12): 4631-4636.
- [14] XIA Q, ZHU Z, WANG J, et al. Expression and association of HER2 with prognosis in early-stage (T1-T2N0M0) non-small cell lung cancer [J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(5): 1719-1725.
- [15] TOH C K, AHMAD B, SOONG R, et al. Correlation

between epidermal growth factor receptor mutations and expression of female hormone receptors in East-Asian lung adenocarcinomas [J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(1): 17-22.

- [16] PFEIFFER P, ANDERSEN K, ROSE C, et al. Lack of prognostic significance of epidermal growth factor receptor

and the oncoprotein p185HER-2 in patients with systemically untreated non-small cell lung cancer: an immunohistochemical study on cryosections [J]. Br J Cancer, 1996, 74(71): 86-91.

(收稿日期: 2014-05-07 修回日期: 2014-08-21)

力扑素有奖征文通知

为了促进力扑素在临床应用方面的经验交流,《中国癌症杂志》杂志社与绿叶制药集团联合举办第六届力扑素有奖征文活动,现将征文活动事项通知如下:

征文内容:

- (1)力扑素用于各种肿瘤的临床病例讨论,具有临床指导价值的个例报道。
- (2)力扑素临床前试验、药代动力学研究及其他基础研究等。
- (3)力扑素新的化疗方案、新的给药方式、与普通紫杉醇注射液或多西他赛的比较研究等。

征文要求:

- (1)写作规范参照《中国癌症杂志》稿约要求;
- (2)投稿论文提供电子文档;
- (3)请注明作者姓名、单位、地址、职称、邮编和联系电话。

征文截止日期: 2014年9月30日(以E-mail发出日期为准)

征文联系E-mail: scb@luye.cn(请注明“征文”字样)

评选办法:

- (1)由《中国癌症杂志》杂志社组织专家成立评审委员会,以公正、公平的方式评选获奖论文。
- (2)奖项设置:一等奖1名,赞助参加欧美会议一次;二等奖2名,赞助参加亚太会议一次,三等奖5名,赞助参加国内会议一次;优秀奖10名,赠送《中国癌症杂志》2015年全年杂志一套。
- (3)全部论文将以《中国癌症杂志》杂志社名义颁发证书,并编入《论文汇编》。获奖论文经筛选后优先在《中国癌症杂志》上发表。

《中国癌症杂志》杂志社
绿叶制药集团