

HER-2/neu 基因表达对 III 期非小细胞肺癌化疗敏感性的影响

程超, 吴一龙, 谷力加, 翁毅敏, 冯卫能, 钟文钊, 黄邵洪

(中山大学附属第三医院胸心外科 中山大学肺癌研究中心, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】探讨 HER-2/neu 基因表达对 III 期 NSCLC 化疗敏感性的影响。【方法】对 22 例中晚期 NSCLC 患者术前化疗后行手术治疗, 标本采用免疫组化法进行 HER-2/neu 检测, 分析 HER-2/neu 与化疗显效率、疾病进展时间(TTP)的关系。【结果】22 例患者围手术期无 1 例死亡。HER-2/neu(+)9 例, HER-2/neu(-)13 例。HER-2/neu(+)组中化疗有效率为 44.4%, HER-2/neu(-)组则为 30.7%。经 χ^2 检验 P 值 0.416; HER-2/neu(+)组与阴性组其 TTP 亦无显著性差异(P 为 0.511)。【结论】HER-2/neu 可能不是独立的化疗敏感性的预测因子, 仍需开展进一步实验。

关键词: 基因; 药物疗法, 联合; 癌, 非小细胞肺

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2002)5S-0101-02

肺癌仍是目前严重危害人类健康的疾病。更不幸的是非小细胞肺癌(NSCLC)患者就诊时约 70% 已为中晚期, 即使对患者采取了积极的综合治疗, 其疗效仍不容乐观^[1]。因此, 寻找更有效的治疗模式以及确定患者从目前治疗中能受益的预测因子已成为研究的热点^[2]。HER-2/neu 基因编码 P185 糖蛋白, 在乳腺癌的研究中已发现此基因能较好预测患者预后及疾病进展时间(TTP), 这一结论是否亦存在于肺癌? 我们通过检测肺癌标本的 HER-2/neu 基因, 分析 HER-2/neu 基因表达对 III 期 NSCLC 化疗敏感性的影响, 对这一问题进行了初步探讨。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究病人均为病理学确诊的 NSCLC 住院患者, 按照 1997AJCC 肺癌分期为 III 期, 入院前未曾接受过放化疗治疗, 治疗前患者 KPS 评分 ≥ 70 分, 经化疗后评价均可接受手术治疗。本组患者共 22 例, 男 19 例, 女 3 例, 年龄 24~68 岁。平均年龄 48 岁。鳞癌 11 例, 腺癌及腺鳞癌 11 例。

1.2 治疗方法

22 例患者均接受 GP(健择和顺铂)或 TP(泰索蒂和卡铂)方案化疗 2~4 疗程, 化疗后经胸部及上腹部 CT, 骨扫描, B 超评价病灶。病灶部分缓解和完全缓解为化疗有效, 病灶进展和稳定为化疗无效。辅助化疗后, 16 例患者接受根治性手术, 其中 3 例为全肺切除并全胸膜剥除术, 6 例患者接受肺楔形切除术。标本均行 HER-2/neu 检测。

1.3 HER-2/neu 检测原理

采用免疫组化法。采用生物素标记的二抗与链霉素抗生物素一过氧化物酶及基质色素混合液来测定细胞和组织中的抗原, HER-2/neu 蛋白与相应的一抗结合在显微镜下显色。链霉素抗生物素一过氧化物酶免疫组化染色超敏试剂由福州迈新生物技术开发公司提供。

1.4 统计学方法

患者 HER-2/neu 基因表达与化疗显效率关系采用 χ^2 检验。HER-2/neu 与 TTP 关系采用 T-test。均采用 SPSS.8.0 统计软件进行分析。

2 结果

22 例患者行辅助化疗后均接受手术治疗, 无 1 例出现围手术期死亡。手术标本行 HER-2/neu 检测。其中, HER-2/neu 阳性 9 例, HER-2/neu 阴性 13 例。在 HER-2/neu 阳性组中化疗有效 4 例, 无效 5 例, 其中 4 例稳定, 1 例局部进展, 有效率为 44.4%, 而 HER-2/neu 阴性组中有效 4 例, 无效 9 例, 其中稳定 7 例, 进展 2 例, 有效率为 30.7%, 经 χ^2 检验 P 值为 0.416 无显著性差异。

除 1 例患者外均得到随访, 随访率为 95%。术后定期复查 X 片、胸部 CT 片, 均录入随访资料。HER-2/neu 阳性组 TTP 为(5.6 \pm 1.87)月, 阴性组为(6.82 \pm 3.94)月, 经 t 检验 $P=0.511$, 亦不存在显著性差异。

3 讨论

HER-2/neu 是一个原癌基因, 编码一种具有酪氨酸激酶活性的膜受体。已有报道认为, HER-2/neu 在预测乳腺癌患者预后及能否从化疗中获益方面发挥了很大作用^[3]。随之进行的探讨 HER-2/neu 表达与肺癌的关系成了目前研究的热点。而 HER-2/neu 基因表达对中晚期 NSCLC 化疗敏感性的影响则具有较大的临床意义。我们的结果表明, HER-2/neu 阳性组与 HER-2/neu 阴性组对化疗的反应率分别为 44.4%、30.7%, $P=0.16$, 无显著性差异, 这与国外有些报道是一致的^[4]。这表明 HER-2/neu 并不能很好地预测化疗的敏感性。但国外亦有不少文章得出相反的结论。以上结果亦可以看出, HER-2/neu 阳性组与阴性组比较, 其疾病进展时间(TTP)并无明显差异, $P=0.511$, 无显著性差异, 这结果提示 HER-2/neu 可能不是一种肿瘤进展和转移的独立的标记物, 与化疗后残余肿瘤细胞的再增殖无明显相关性。

本研究初步研究了 HER-2/neu 与化疗反应率及 TTP 的关系, 但有些方面仍待改进。①增加样本量; ②扩大 HER-2/neu 检测的标本来源。可通过针型胸腔镜活检术、支气管镜检查等手段获取标本, 更好地进行前瞻性研究; ③HER-2/neu 检测由定性向定量发展, 根据实测 HER-2/neu 浓度进行分层分析, 或许可发现更诱人的实验结果。

收稿日期: 2002-06-21

作者简介: 程超(1974-), 浙江永康人, 主治医师。

本文是针对中晚期非小细胞肺癌患者 HER-2/ neu 基因表达进行的一些初步研究, 本研究资料表明 HER-2/ neu 可能不是一个独立的预测化疗敏感性的可靠指标, 仍需进行设计更好的实验以明确这一问题, 真正为实现肿瘤的个体化治疗寻找新途径。

参考文献:

[1] 吴一龙. 肺癌多学科综合治疗的现状和展望[J]. 中国肺癌杂志, 2001, 4(4): 241.

- [2] 吴一龙. 肺癌多学科综合治疗的理论与实践[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 11~18.
- [3] Lohrisch C, Piccart M. HER2/ neu as a predictive factor in breast cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2001, 2(2): 129.
- [4] Andrea A, Mara A, Michela P. Study of pretreatment serum levels of HER-2/ neu oncoprotein as a prognostic and predictive factor in patients with advanced non small cell lung carcinoma[J]. Cancer, 2001, 92(7): 1896.

(编辑 张恩健)

淋巴管侵犯在非小细胞肺癌中的预后意义

冯卫能, 吴一龙, 谷力加, 翁毅敏, 程超, 钟文昭, 黄邵洪

(中山大学附属第三医院胸心外科 中山大学肺癌研究中心, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】探讨淋巴管侵犯在非小细胞肺癌中的预后意义。【方法】复习 36 例完全性切除术后出现远处转移的 I ~ III 期非小细胞肺癌的病理石蜡玻片, 将 36 例病人分为淋巴管侵犯和无淋巴管侵犯两组, 分别统计两组的无病生存期, 用 Kaplan-Meier 曲线描述无病生存率, 分析淋巴管侵犯的预后意义。【结果】淋巴管侵犯与淋巴结转移状态相关, 在 N0、N1、N2 中淋巴管侵犯的发生率分别为 12.5%、30%、72.2%。淋巴管侵犯组的无病生存期为 6 个月, 1 年无病生存率为 0。无淋巴管侵犯组的无病生存期为 7 个月, 1 年无病生存率为 10.5%, 无淋巴管侵犯组的无病生存率较淋巴管侵犯组高, 但无统计学意义 ($P > 0.05$)。【结论】淋巴管侵犯在非小细胞肺癌中, 与淋巴结转移状态相关, 对非小细胞肺癌的预后判断有一定的参考价值, 但能否作为一个独立的预后指标有待于进一步的研究。

关键词: 淋巴管; 侵犯; 预后; 非小细胞肺癌

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2002)5S-0102-02

目前, 非小细胞肺癌的手术治疗效果尚不另人满意, 完全性切除术后病人中, I 期的 5 年生存率为 55.9%, II 期、III 期分别为 33.47%、14.65%, 总的 5 年生存率为 28.17%^[1], 而治疗失败的主要原因为术后远处转移^[1]。因此, 寻找导致容易发生转移的因素有重要的临床意义。本研究旨在通过分析淋巴管侵犯与术后无病生存率的关系, 探讨淋巴管侵犯在非小细胞肺癌中的预后意义。

1 资料和方法

1.1 研究对象

1999 年 3 月至 2001 年 12 月在我科行完全性切除术后出现远处转移的 I ~ III 期非小细胞肺癌患者, 共 36 例。其中男性 23 例, 女性 13 例。年龄 25 ~ 73 岁, 平均 59 岁。组织类型按 WHO 标准分型, 其中腺癌 16 例, 鳞癌 15 例, 其它 5 例; 分期按 1997 年国际抗癌联盟 (UICC) 制定的分期标准, I 期 5 例, II 期 8 例, III 期 23 例, 侵犯淋巴管 17 例。所有病人术前均行全身骨核素扫描、颅脑 CT、腹部 B 超等检查以排除远处转移。

1.2 研究方法

所有患者均行完全性切除, 病理石蜡玻片经同一病理科医生重新阅片报告。淋巴管侵犯定义为肿瘤内淋巴管的管壁受侵犯破坏或管腔内有癌栓。将 36 例病人分为淋巴管侵犯和无淋巴管侵犯两组, 分别统计两组的无病生存期。

1.3 统计方法

用 SPSS 10.0 统计软件进行统计分析。临床一般资料

进行 χ^2 检验, 生存分析用 Kaplan-Meier 曲线描述无病生存率, 并行 log-rank 检验。定义 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

不同病理类型、年龄、病理分期及有无术前化疗的 NSCLC 中淋巴管侵犯的发生情况: 36 例中淋巴管侵犯的发生率为 47.2%, 淋巴管侵犯的发生与病理类型、年龄、有无术前化疗、病理分期无相关性, 与淋巴结转移状态明显相关, 见表 1。

淋巴管侵犯组与无淋巴管侵犯组的无病生存期比较: 淋巴管侵犯组的无病生存期为 6 个月, 半年无病生存率为 47%, 1 年无病生存率为 0。无淋巴管侵犯组的无病生存期为 7 个月, 半年无病生存率为 63.2%, 1 年无病生存率为 10.5%, 经 χ^2 检验, $P > 0.05$, 两组的无病生存曲线如图 1, 经 log-rank 检验, $P > 0.05$ 。

3 讨论

当前, 非小细胞肺癌的手术治疗效果尚不能另人满意, 总的术后 5 年生存率徘徊在 30% ~ 40% 之间, 外科失败的主要原因在于术后的远处转移。因此, 寻找导致容易发生转移的因素有重要的临床意义。国外有文献报道在非小细胞肺癌中, 淋巴管侵犯有重要的预后意义, 而国内有关的报道尚少。

在本研究中, 我们应用常规的组织学和光镜技术去判断肿瘤内有无血管侵犯, 本组 36 例病例中, 淋巴管侵犯的发生

收稿日期: 2002-06-12

作者简介: 冯卫能(1972-), 广东恩平人, 主治医师。