doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.015
View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.015

非小细胞肺癌患者中*HER2*基因突变的临床特征及预后

黄章洲[1]，王文娴[2]，庄武[1]，黄韵坚[1]，许春伟[3]，方美玉[4]，朱有才[5]，杜开齐[5]，陈刚[3]

(1. 福建医科大学附属福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科，福州 350014；2. 浙江省肿瘤医院胸部肿瘤内科，杭州 310022；3. 福建医科大学附属福建省肿瘤医院病理科，福州 350014；4. 浙江省肿瘤医院综合肿瘤内科，杭州 310022；5. 浙江省荣军医院胸部疾病诊疗中心，浙江 嘉兴 314000)

[摘　要]　**目的：**探讨非小细胞肺癌*HER2*基因突变的临床特征和预后。**方法：**回顾性分析15例*HER2*基因突变的非小细胞肺癌临床特征，Kaplan-Meier法计算生存率，log-rank法进行生存率显著性检验。**结果：**非小细胞肺癌中*HER2*基因突变率1.92%(15/781)，女性患者突变率高于男性患者(3.76% vs 1.23%，*P*=0.022)，吸烟患者突变率高于未吸烟患者(3.17% vs 0.74%，*P*=0.027)，中位生存时间42.6个月，其中复合突变12例，中位生存时间42.6个月，单纯突变3例，中位生存时间40.3个月，两者差异无统计学意义(*P*=0.43)；伴随*EGFR*基因突变8例，中位生存时间50.6个月，不伴随*EGFR*基因突变7例，中位生存时间42.6个月(*P*=0.19)，伴随*TP53*基因突变9例，中位生存时间40.4个月，不伴随*TP53*基因突变6例，中位生存时间46.7个月(*P*=0.39)，伴随*SMARCA4*基因突变2例，中位生存时间50.6个月，不伴随*SMARCA4*基因突变13例，中位生存时间42.6个月(*P*=0.33)，伴随*MTOR*基因突变2例，中位生存时间44.3个月，不伴随*MTOR*基因突变13例，中位生存时间42.6个月(*P*=0.71)，伴随*APC*基因突变2例，中位生存时间39.0个月，不伴随*APC*基因突变13例，中位生存时间42.6个月(*P*=0.92)。**结论：**非小细胞肺癌*HER2*基因突变在女性未吸烟患者中多见，伴随基因状态对*HER2*基因突变预后可能影响不大。

[关键词]　非小细胞肺癌；*HER2*；临床特征；预后

Clinical features and prognosis of non-small cell lung cancer harboring *HER2* mutations

HUANG Zhangzhou[1], WANG Wenxian[2], ZHUANG Wu[1], HUANG Yunjian[1], XU Chunwei[3], FANG Meiyu[4], ZHU Youcai[5], DU Kaiqi[5], CHEN Gang[3]

收稿日期(Date of reception)：2017–06–21

通信作者(Corresponding author)：庄武，Email: aoshitianyi@126.com；朱有才，Email: zhuycdoc@sina.com；许春伟，Email: xuchunweibbb@163.com

基金项目(Foundation item)：国家临床重点专科建设项目(2013)；福建省科技厅引导性项目(2016Y0019，2015Y0011)；浙江省卫生科研计划基金(2013KYB051)；浙江省中医药局科研基金(2013ZQ005)；浙江省科技厅公益类科研计划(2015C33194)；吴阶平医学基金会临床科研资金项目(20114272111)；嘉兴市科技计划项目(2016AY23087)。This work was supported by National Clinical Key Specialty Construction Program (2013); Leading Project Foundation of Science Department of Fujian Province (2016Y0019, 2015Y0011); Medical Scientific Research Foundation of Zhejiang Province (2013KYB051); Zhejiang Administration of Traditional Chinese Medicine Foundation (2013ZQ005); The Science and Technology Planning Project of Zhejiang Province (2015C33194); Wu Jieping Medical Foundation Clinical Scientific Research Project Funds (20114272111); Science and Technology Plan Projects of Jiaxing of Zhejiang (2016AY23087), China.

(1. Department of Medical Thoracic Oncology, Fujian Cancer Hospital, Fujian Medical University Cancer Hospital, Fuzhou 350014; 2. Department of Thoracic Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022; 3. Department of Pathology, Fujian Cancer Hospital, Fujian Medical University Cancer Hospital, Fuzhou 350014; 4. Department of Comprehensive Medical Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022; 5. Department of Chest Disease Diagnosis and Treatment Center, Zhejiang Rongjun Hospital, Jiaxing Zhejiang 314000, China)

Abstract **Objective:** To investigate clinical features and prognosis of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring *HER2* mutations. **Methods:** We retrospectively reviewed clinical features from 15 patients with NSCLC harboring *HER2* mutations, and the survival rate was calculated by Kaplan-Meier method and log-rank test was used to compare the survival rates. **Results:** *HER2* gene mutation rate was 1.92% (15/781) in non-small cell lung cancer, mutation rate of female was much higher than male (3.76% vs 1.23%, *P*=0.022), and current-smoker was much higher than no-smoker (3.17% vs 0.74%, *P*=0.027), the median overall survival time was 42.6 months, including 12 cases compound mutation, the median overall survival time for 42.6 months, 3 cases simple mutation, the median overall survival time for 40.3 months, but both no statistical difference (*P*=0.43), with *EGFR* mutations in 8 cases, the median overall survival time for 50.6 months, and without *EGFR* mutations in 7 cases, the median overall survival time for 42.6 months (*P*=0.19), with *TP53* mutations in 9 cases, the median overall survival time for 40.4 months, and without *TP53* mutations in 6 cases, the median overall survival time for 46.7 months (*P*=0.39), with *SMARCA4* mutations in 2 cases, the median overall survival time for 50.6 months, and without *SMARCA4* mutations in 13 cases, the median overall survival time for 42.6 months (*P*=0.33), with *MTOR* mutations in 2 cases, the median overall survival time for 44.3 months, and without *MTOR* mutations in 13 cases, the median overall survival time for 42.6 months (*P*=0.71), with *APC* mutations in 2 cases, the median overall survival time for 39.0 months, and without *APC* mutations in 13 cases, the median overall survival time for 42.6 months (*P*=0.92). **Conclusion:** There is some significant difference of clinical features in *HER2* gene mutations with non-smoking women in non-small cell lung cancer, along with the state of *HER2* gene mutations little influence on prognosis.

Keywords non-small cell lung cancer; *HER2*; clinical features; prognosis

在全球范围内，肺癌是肿瘤相关死亡中最多的恶性肿瘤，其中非小细胞肺癌占肺癌的80%~85%[1-3]。目前非小细胞肺癌的治疗模式已经被肿瘤驱动基因改变，并通过临床实践来评价靶向抑制剂疗效[4-5]。ERBB2 (*HER2*)蛋白在乳腺癌、胃癌、肺癌和胰腺癌等实体瘤中过表达[6]。临床前和临床研究[7-10]已经证实*HER2*基因是非小细胞肺癌的驱动基因之一。目前*HER2*基因改变包括3种机制：蛋白过表达、基因扩增和基因突变[11]。根据已发表的研究，在非小细胞肺癌中*HER2*基因突变与其他常见驱动基因*EGFR*基因突变，*KRAS*基因突变和*ALK*融合基因相似，代表一类特殊亚型[12-14]。本研究旨在分析*HER2*基因突变患者频率、临床特征及预后等信息，从而丰富对*HER2*基因作为非小细胞肺癌驱动基因的认识。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析福建省肿瘤医院、浙江省肿瘤医院和武警浙江总队医院2012年1月至2014年12月间非小细胞肺癌I~IV期石蜡标本。病理分型根据WHO(2015版)肺肿瘤组织学分型，临床分期根据第七版TNM肿瘤学分类[15-16]。纳入标准为经组织学或细胞学检查诊断确诊为非小细胞肺癌，经ARMS方法或者二代测序方法检测为*HER2*基因突变患者。本研究经成员单位医院伦理学委员会批准，所有标本的患者均知情同意。

1.2 方法

15例患者获取血或肿瘤组织标本经ARMS方法或二代测序方法确诊为*HER2*基因突变的非小细胞肺癌后给予相应治疗(手术治疗、靶向治疗、免疫治疗、放疗等)。治疗期间定期检测患者血常规、肝肾功能、肿瘤标志物、心电图及影像学。

1.3 研究因素与评价标准

研究因素包含年龄、性别、吸烟史、组织学类型、TNM分期等。不吸烟定义是一生吸

烟<100支。疗效评价标准使用WHO实体瘤疗效评价标准(RECIST)。

1.4 统计学处理

总生存期(overall survival，OS)用Kaplan-Meier法进行分析，结果运用χ^2及Fisher确切概率法，检验水准α=0.05，以P<0.05为差异有统计学意义。OS指诊断非小细胞肺癌开始至因任何原因引起死亡的时间。生存曲线采用Graphpad Prism软件分析。

2 结果

2.1 临床病理特征

781例非小细胞肺癌患者行*HER2*基因检测，突变率1.92%(15/781)，其中男7例，女8例；中位年龄59岁；吸烟与未吸烟患者分别为3和12例；腺癌13例，鳞癌1例，其他类型1例；I~IIIA9例，IIIB~IV期患者有6例；*HER2*基因突变和未突变患者的临床信息见表1。

2.2 基因分析

基因表达谱分析*EGFR*基因突变与*HER2*基因突变共存型占53.33%(8/15)，*TP53*基因突变与*HER2*基因突变共存型占69.23%(9/13)，*SMARCA4*基因突变与*HER2*基因突变共存型占15.38%(2/13)，*MTOR*基因突变与*HER2*基因突变共存型占15.38%(2/13)，*APC*基因突变与*HER2*基因突变共存型占15.38%(2/13)，*AR*，*CDK4*，*CDKN2A*，*TSC1*，*RB1*，*HRAS*，*MET*，*FGFR3*，*BRCA1*，*ATR*基因突变与*HER2*基因突变共存型均占7.69%(1/13)。*HER2*基因亚型中S310F占13.33%(2/15，图1)，A775_G776insYVMA占13.33%(2/15，图2)，S280F占13.33%(2/15)，P780_Y781insGSP占6.67%(1/15)，C630Y占6.67%(1/15)，L755P占6.67%(1/15)，T327S占6.67%(1/15)，K907R占6.67%(1/15)，R70W占6.67%(1/15)，E117D占6.67%(1/15)，L970V占6.67% (1/15)和C965S占6.67%(1/15，表2)。

表1 *HER2*基因突变和未突变患者的临床特征比较分析

Table 1 Comparison of clinical characteristics between patients with and without *HER2* mutation

类别	HER2突变型(n=15)	HER2野生型(n=766)	P
性别			0.022
男	7	561	
女	8	205	
年龄/岁			0.059
<60	7	532	
≥60	8	234	
吸烟状态			0.027
否	12	366	
是	3	400	
组织学类型			1.000
腺癌	13	599	
鳞癌	1	136	
其他	1	31	
分期			0.866
I~IIIA	9	443	
IIIB~IV	6	323	

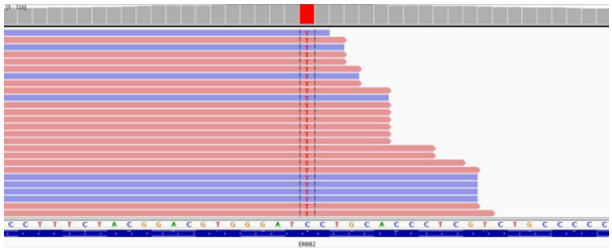

图1 *HER2* S310F IGV图

Figure 1 IGV of *HER2* S310F

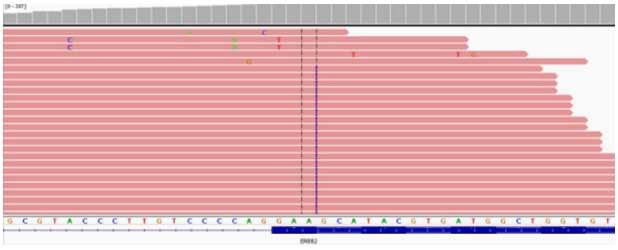

图2 *HER2* A775_G776insYVMA IGV图

Figure 2 IGV of *HER2* A775_G776insYVMA

表2 *HER2*基因突变患者的临床特征(*n*=15)

Table 2 Clinical characteristics of patients with *HER2* mutation (*n*=15)

序号	年龄/岁	性别	吸烟史	分期	检测方法	HER2突变位点	伴随基因	总生存时间/月
1	63	女	否	IB	NGS	S310F	*EGFR*	58.7+
2	44	女	否	IIA	NGS	S310F	*EGFR*	44.2+
3	59	男	否	IV	ARMS	A775_G776insYVMA	—	12.3
4	42	男	否	IV	ARMS	P780_Y781insGSP	—	42.6
5	51	男	是	IIIA	NGS	C630Y	*EGFR*, *TP53*, *AR*, *CDK4*, *CDKN2A*, *TSC1*	23.4
6	44	男	否	IIB	NGS	L755P	*TP53*, *MTOR*, *RB1*, *SMARCA4*	39.8+
7	64	男	是	IV	NGS	T327S	*HRAS*, *MET*, *TP53*, *FGFR3*	26.4
8	53	女	否	IIIA	NGS	S280F	*TP53*, *APC*, *EGFR*	44.9+
9	59	男	是	IV	NGS	K907R	*TP53*, *EGFR*, *SMARCA4*	50.6
10	78	女	否	IIA	NGS	R70W	*EGFR*	36.4
11	63	女	否	IV	NGS	E117D	*TP53*, *EGFR*	6.9
12	64	女	否	IIB	NGS	L970V	*TP53*, *BRCA1*, *MTOR*, *ATR*	44.3
13	87	男	否	IB	NGS	S280F	*TP53*, *EGFR*	11.2+
14	63	女	否	IIB	NGS	A775_G776insYVMA	—	46.7
15	42	女	否	IIIB	NGS	C965S	*TP53*, *APC*, *AKT1*, *CCND1*, *CTNNB1*, *RET*, *ATM*, *BRAF*, *NTRK1*, *ALK*	19.2

2.3 预后生存时间

本组15例患者，中位生存时间42.6个月(图3)，其中复合突变12例，中位生存时间42.6个月，单纯突变3例，中位生存时间40.3个月，两者差异无统计学意义(*P*=0.43，图4)；手术患者9例，中位生存时间46.7个月，非手术患者6例，中位生存时间22.8个月，两者差异无统计学意义(*P*=0.06，图5)；伴随*EGFR*基因突变8例，中位生存时间50.6个月，不伴随*EGFR*基因突变7例，中位生存时间42.6个月，差异无统计学意义(*P*=0.19)；伴随*TP53*基因突变9例，中位生存时间40.4个月，不伴随*TP53*基因突变6例，中位生存时间46.7个月，差异无统计学意义(*P*=0.39)；伴随*SMARCA4*基因突变2例，中位生存时间50.6个月，不伴随*SMARCA4*基因突变13例，中位生存时间42.6个月，差异无统计学意义(*P*=0.33)；伴随*MTOR*基因突变2例，中位生存时间44.3个月，不伴随*MTOR*基因突变13例，中位生存时间42.6个月，差异无统计学意义

（*P*=0.71）；伴随*APC*基因突变2例，中位生存时间39.0个月，不伴随*APC*基因突变13例，中位生存时间42.6个月，差异无统计学意义（*P*=0.92）。

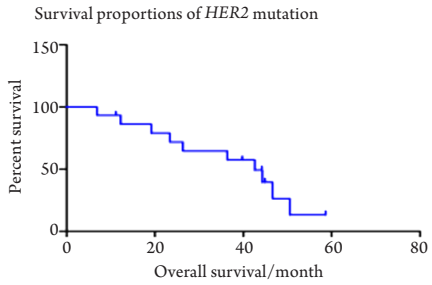

图3 15例*HER2*基因突变非小细胞肺癌患者的总生存期

Figure 3 Overall survival of 15 cases of *HER2* gene mutation NSCLC patients

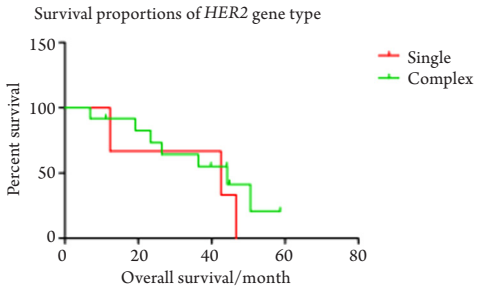

图4 *HER2*基因单纯突变和复合突变非小细胞肺癌患者总生存时间的比较（*P*=0.43）

Figure 4 Comparison of overall survival between *HER2* gene single mutations and complex mutations in non-small cell lung cancer patients (*P*=0.43)

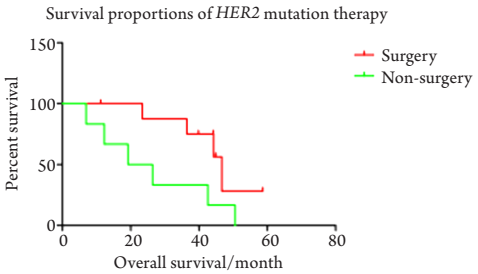

图5 *HER2*基因突变型手术患者和非手术非小细胞肺癌患者总生存时间的比较（*P*=0.06）

Figure 5 Comparison of overall survival between *HER2* gene surgery and non-surgery in non-small cell lung cancer patients (*P*=0.06)

3 讨论

既往研究[14,17-23]报道非小细胞肺癌中*HER2*基因突变发生率在1%~6%，主要集中在女性非吸烟的肺腺癌患者中。本研究评估非小细胞肺癌*HER2*基因突变的流行病学、临床特征、基因亚型、伴随基因和预后情况，结果显示非小细胞肺癌*HER2*基因突变在女性未吸烟患者中多见。

非小细胞肺癌中*HER2*基因突变少见，*HER2*基因突变亚型及伴随基因方面的报道仅有1篇。Song等[20]研究发现*HER2*基因亚型方面A775_G776insYVMA占90.48%（19/21），P780_Y781insGSP占4.76%（1/21），G776>VC占4.76%（1/21），表明RT-PCR方法检出HER2基因突变亚型方面以A775_G776insYVMA为主，而本研究亚型S310F，S280F，C630Y等均未包括在RT-PCR试剂盒内，所以二代测序在此方面有很大优势，可以检出此部分突变，便于阿法替尼靶向治疗此类患者。Song等[20]运用二代测序技术检测19例*HER2*基因突变发现伴随基因*TP53*基因突变占31.58%（6/19），*EGFR*基因突变占15.79%（3/19），*NF1*基因突变占15.79%（3/19），*KRAS*基因突变占10.53%（2/19），*ROS1*基因突变占5.26%（1/19），*BRCA1*基因突变占5.26%（1/19），*CDKN2A*基因突变占5.26%（1/19），*ARID1A*基因突变占5.26%（1/19），*DDR2*基因突变占5.26%（1/19），*NF1*基因突变占5.26%（1/19），*EXT1*基因突变占5.26%（1/19）和*SMARCA4*基因突变占5.26%（1/19），表明伴随基因方面TP53基因为主导，与本研究结果类似。

*HER2*基因突变伴随基因与预后关系方面，目前国内外未见报道。本研究发现非小细胞肺癌*HER2*基因突变伴随基因状态对*HER2*基因突变预后可能影响不大。但本研究*HER2*基因突变例数较小，期待国内多中心能够在非小细胞肺癌*HER2*基因突变伴随基因状态对*HER2*基因突变预后方面做更深入的研究，为非小细胞肺癌中*HER2*基因突变提供更多的循证学依据。

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.

2. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
3. Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(3): 355-367.
4. Oxnard GR, Binder A, Janne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(8): 1097-1104.
5. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(2): 175-180.
6. Scholl S, Beuzeboc P, Pouillart P. Targeting HER2 in other tumor types[J]. Ann Oncol, 2001, 12(Suppl 1): S81-S87.
7. Wang SE, Narasanna A, Perez-Torres M, et al. HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. Cancer Cell, 2006, 10(1): 25-38.
8. Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(18): 4910-4918.
9. Buttitta F, Barassi F, Fresu G, et al. Mutational analysis of the HER2 gene in lung tumors from Caucasian patients: mutations are mainly present in adenocarcinomas with bronchioloalveolar features[J]. Int J Cancer, 2006, 119(11): 2586-2591.
10. Li C, Fang R, Sun Y, et al. Spectrum of oncogenic driver mutations in lung adenocarcinomas from East Asian never smokers[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e28204.
11. Mar N, Vredenburgh JJ, Wasser JS. Targeting HER2 in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2015, 87(3): 220-225.
12. Wu C, Zhao C, Yang Y, et al. High discrepancy of driver mutations in patients with NSCLC and synchronous multiple lung ground-glass nodules[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(5): 778-783.
13. Zhang Y, Sun Y, Pan Y, et al. Frequency of driver mutations in lung adenocarcinoma from female never-smokers varies with histologic subtypes and age at diagnosis[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(7): 1947-1953.
14. Sun Y, Ren Y, Fang Z, et al. Lung adenocarcinoma from East Asian never-smokers is a disease largely defined by targetable oncogenic mutant kinases[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(30): 4616-4620.
15. 许春伟, 张博, 林冬梅. WHO(2015)肺肿瘤组织学分类[J]. 诊断病理学杂志, 2015, 22(12): 815-816.
XU Chunwei, ZHANG Bo, LIN Dongmei. WHO (2015) Classification of tumours of the lung[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2015, 22(12): 815-816.
16. 方三高, 许春伟, 肖华亮, 等. 解读2015年WHO肺、胸膜、胸腺及心脏肿瘤分类(肺)[J]. 重庆医学, 2017, 46(1): 4-23.
FANG Sangao, XU Chunwei, XIAO Hualiang, et al. Interpretation of WHO(2015) Classification of tumours of the lung, pleural, thymus and Cardiac tumors (Lung)[J]. Chongqing Medicine, 2017, 46(1): 4-23.
17. Li H, Pan Y, Li Y, et al. Frequency of well-identified oncogenic driver mutations in lung adenocarcinoma of smokers varies with histological subtypes and graduated smoking dose[J]. Lung Cancer, 2013, 79(1): 8-13.
18. Ren S, Kuang P, Zheng L, et al. Analysis of driver mutations in female non-smoker Asian patients with pulmonary adenocarcinoma[J]. Cell Biochem Biophys, 2012, 64(2): 155-160.
19. Peters S, Zimmermann S. Targeted therapy in NSCLC driven by HER2 insertions[J]. Transl Lung Cancer Res, 2014, 3(2): 84-88.
20. Song Z, Yu X, Shi Z, et al. HER2 mutations in Chinese patients with non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(47): 78152-78158.
21. Shan L, Qiu T, Ling Y, et al. Prevalence and clinicopathological characteristics of HER2 and BRAF mutation in Chinese patients with lung adenocarcinoma[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130447.
22. Wang R, Zhang Y, Pan Y, et al. Comprehensive investigation of oncogenic driver mutations in Chinese non-small cell lung cancer patients[J]. Oncotarget, 2015, 6(33): 34300-34308.
23. Li BT, Ross DS, Aisner DL, et al. HER2 amplification and HER2 mutation are distinct molecular targets in lung cancers[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(3): 414-419.

本文引用： 黄章洲, 王文娴, 庄武, 黄韵坚, 许春伟, 方美玉, 朱有才, 杜开齐, 陈刚. 非小细胞肺癌患者中HER2基因突变的临床特征及预后[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(9): 1855-1860. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.015

Cite this article as: HUANG Zhangzhou, WANG Wenxian, ZHUANG Wu, HUANG Yunjian, XU Chunwei, FANG Meiyu, ZHU Youcai, DU Kaiqi, CHEN Gang. Clinical features and prognosis of non-small cell lung cancer harboring HER2 mutations[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(9): 1855-1860. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.015