

HER2-neu 表达与胃癌预后关系的 Meta 分析

郑 刚,王舒艺,熊 斌

Meta-analysis on Association of HER2-neu Expression with Prognosis in Gastric Cancer

ZHENG Gang, WANG Shu-yi, XIONG Bin

Department of Oncology, Zhongnan Hospital of Wuhan University & Hubei Key Laboratory of Tumor Biological Behaviors, Hubei Cancer Clinical Study Center, Wuhan 430071, China

Corresponding Author: XIONG Bin, E-mail: Binxiong88@yahoo. com

Abstract: Objective To evaluate the prognostic significance of HER2-neu overexpression in gastric cancer. **Methods** Investigations between HER2-neu status and survival were identified by published studies. Pooled hazard ratio (HR) and its 95% confidence interval (95%CI) were calculated to evaluate the risk of disease. **Results** A total of 20 studies were analyzed by Meta-analysis method, including cumulative 4 398 cases. Pooling data from 16 studies of univariate analysis showed worse survival of patients with HER2-neu(+) (pooled HR = 1. 57, 95%CI 1. 30~1. 90), and maintained in 5 studies of multivariate analysis(pooled HR = 1. 30, 95%CI 1. 09~1. 52). The analysis for heterogeneity(Q statistic test) for 16 studies of univariate analysis showed they had heterogeneity(Q = 27. 48, P = 0. 025), but for 5 studies of multivariate analysis showed little heterogeneity(Q = 4. 03, P = 0. 401). **Conclusion** HER2-neu overexpression is a worse and independent parameter for overall survival of gastric cancer.

Key words:Gastric neoplasm; HER2-neu; Gene; Relative risk; Prognosis; Meta-analysis

摘 要:目的 探讨肿瘤组织中 HER2-neu 表达与胃癌预后的相关性。**方法** 计算机检索相关文献,运用 Meta 分析方法对纳入文献进行综合定量分析。计算合并相对危险比(HR)和 95%可信区间(95%CI)。**结果** 入选文献 20 篇,包括患者总数为 4 398 例。有单因素分析结果的文献 16 篇,一致性检验 Q 值为 27. 48(P = 0. 025),合并 HR 为 1. 57(95%CI 1. 30~1. 90);合并多因素分析结果的文献 5 篇,一致性检验 Q 值为 4. 03(P = 0. 401),合并 HR 为 1. 30(95%CI 1. 09~1. 52)。**结论** HER2-neu 是胃癌预后不良的一个生物标志物。

关键词:胃肿瘤;HER2-neu;基因;相对危险比;预后;Meta 分析

中图分类号:R735. 2 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2011)10-1173-05

0 引言

一直以来 TNM 分期是影响胃癌患者预后最重要的因素之一,但相同 TNM 分期的病人往往会出现不同的预后。因此,在传统分期方法的基础上,还需要额外的标志物来区分个体病例。现代分子生物学研究发现人类表皮生长因子受体 2(HER2-neu)可以从多个途径影响肿瘤的侵袭和转移,是多种肿瘤预后不良的生物标志之一。在胃癌中 HER2-neu 已经成为一个新的基因治疗靶点^[1],但直到目前,HER2-neu 与胃癌预后的关系还存在较大争议^[2-4]。

本研究试图用 Meta 分析的方法,对以往研究结果进行综合定量评价,探讨 HER2-neu 表达在胃癌预后中的作用。

1 资料和方法

1. 1 文献来源

由两位研究者分别独立检索文献并纳入,对有分歧的文献通过讨论或咨询第三位研究者后商讨决定是否纳入。(1)检索 EMbase、Medline 和 PubMed 数据库,主题词“stomach neoplasm”、“epidermal growth factor receptor”、“receptor erbB-2”、“prognosis”,语种限定为英文。(2)检索中国期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库,关键词包括“胃肿瘤”、“HER2-neu”、“C-erbB-2”、“预后”。以上检索时间均限定为 1990 年 1 月—2010 年 12 月。

收稿日期:2011-04-22;修回日期:2011-07-04
作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院肿瘤科 & 肿瘤生物学行为湖北省重点实验室
通信作者:熊斌,E-mail:Binxiong88@yahoo. com
作者简介:郑刚(1974-),男,硕士在读,主治医师,主要从事消化道肿瘤的综合防治研究

1.2 文献纳入和排除标准

文献的纳入需同时满足下列 4 个条件:(1)纳入研究的患者均接受了手术并经术后病检证实为胃癌;(2)研究终点为患者的总体生存率;(3)文章报道了生存率、HR(hazard ratio)或通过文中数据可以计算出来;(4)文献语种只包括英语和汉语。文献的排除标准:对重复报道、质量差、报道信息太少和无法利用的文章进行剔除;如果是同一作者或单位的报道,则仅保留病例数最大、数据最全的文献。

1.3 数据的收集和整理

数据提取由两位研究者按预先制定的标准独立进行。收集的数据包括:时间、作者和所在的国家、患者数、患者纳入时间、患者年龄、研究方法(回顾性、前瞻性或队列研究)、肿瘤病期、肿瘤类型和分化、手术、综合治疗的方法、随访时间(中位随访时间、最短和最长随访时间)、HER2-neu 测定以及评分方法、标志物阳性和阴性的患者数、总体死亡数和阳性患者死亡数、单变量和多变量分析结果。

1.4 统计学方法

用 Stata 11.0 软件进行统计学分析。如果文章中报道了单变量和多变量回归分析,危险比和标准误可以直接纳入。如果没有报道标准误,就根据 Parmar 等^[5]介绍的方法进行计算。使用 Q 检验评价所包含研究的异质性,若无异质性,则采用固定效应模型(倒方差法, inverse variance);有异质性则使用随机效应模型(Dersimonian-Laird, D-L 法)。以 ln(HR)(hazard ratio)及其标准误作为合并的指标,以方差的反函数作为权重,计算 I² 统计量评价异质性大小。通过漏斗图、Egger 和 Begg 检验评价发表偏倚。

2 结果

2.1 文献基本特征

共检索到 369 篇文献,阅读摘要,确定 38 篇文章研究胃癌和预后的关系。通过阅读全文,发现 3 篇文献研究 HER-2/neu 和晚期胃癌非手术治疗患者预后的关系不符合纳入标准的第一条。15 篇文献没有报告终点结局,均在分析中被剔除。最后纳入 20 篇文献进行统计分析,累计患者 4 398 例,术后随访时间均达到或超过 5 年。有一篇文献只有 FISH 检查方法(fluorescence in situ hybridization)的生存资料^[23],其他文献均提取文中 IHC 检查方法(immunohistochemistry)的生存数据。纳入文献的特征,见表 1。

2.2 HER2-neu 与胃癌预后关系的 Meta 分析

对有单变量分析结果的 16 篇文献进行综合分

析,以 Q 统计量对纳入文献进行异质性检验,结果显示 Q 值为 27.48($P=0.025$, $I^2=45.4\%$),各研究间的异质性有统计学意义。采用随机效应模型,合并后的 HR 为 1.57(95%CI: 1.30~1.90),由于 95%CI 不包括 1,说明 HER2-neu 阳性可能是胃癌预后的不良影响因素,见图 1。由于胃癌预后的影响因素不但包括肿瘤本身,还包括患者自身因素和医学处理因素。而单变量分析没有考虑胃癌预后的其他混杂因素,没有多变量分析准确。所以我们对有多变量分析结果的 8 篇文献做进一步分析。经异质性检验,上述 8 篇文献存在高度异质性($P<0.001$, $I^2=75.7\%$)。对比 8 篇文献中的多种协变量,有三篇^[14,20,22]没有将完整的 TNM 分期纳入研究。排除这三篇文献后再做合并分析,异质性检验显示无统计学意义($P=0.401$, $I^2=0.9\%$),采用固定效应模型,合并 HR 为 1.30(95%CI: 1.09~1.52)。说明 HER2-neu 阳性是胃癌预后不良的一个独立影响因素,见图 2。

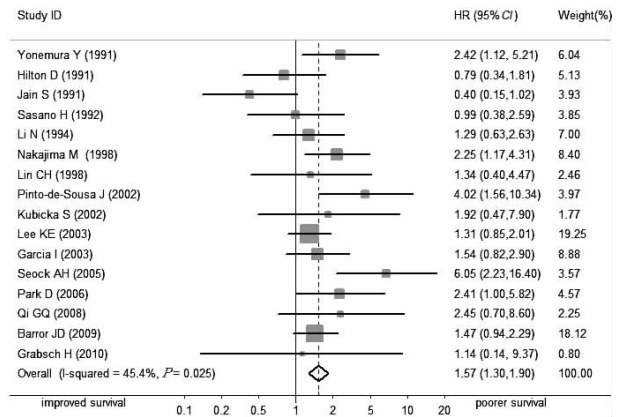


图 1 单因素分析 HER2-neu 与胃癌预后关系的森林图
Figure 1 Forest plot showing results of univariate studies on the prognostic value of HER2-neu over-expression

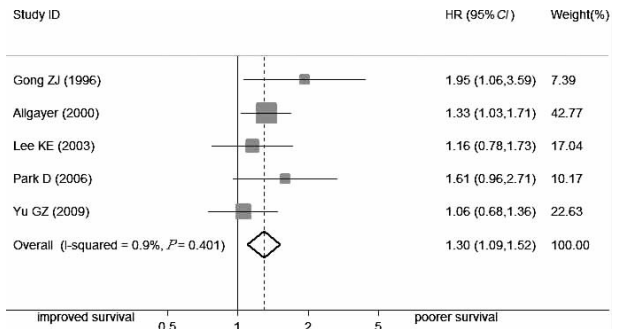


图 2 多因素分析 HER2-neu 与胃癌预后关系的森林图
Figure 2 Forest plot showing results of multivariate studies on the prognostic value of HER2-neu expression

2.3 发表偏倚评价和敏感度分析

以 HR 为纵坐标,HR 的标准误为横坐标做漏

斗图,并行 Begg's 和 Egger's 检验观察发表偏倚。

表 1 入选文献特征

Table 1 The characteristics of included studies

参考文献	发表年份	病例来源	样本数量	检测方法	阳性率(%)	肿瘤分期(TNM)	治疗方案	HER2 对生存影响	其他影响生存的因素
[6]	1991	日本	197	IHC	12.1	I ~ IV	手术,术后化疗	S	—
[7]	1991	英国	87	IHC	9.2	—	手术	NS	—
[8]	1991	英国	68	IHC	10.3	I ~ IV	手术	NS	—
[9]	1992	日本	35	IHC	20.7	I ~ IV	手术	NS	—
[10]	1994	中国	73	IHC	15.1	II ~ IV	手术	S	—
[11]	1996	中国	97	IHC	30.9	I ~ IV	手术	S	年龄、肿瘤分化、TN 分期、手术方式等
[12]	1998	日本	128	IHC	16.4	I ~ IV	手术,术后化疗	S	—
[13]	1998	中国	106	IHC	18.9	I ~ IV	手术	NS	—
[14]	2000	中国	149	IHC	47	II ~ IV	手术,术后化疗	S	P53、EGFR、E-CAD
[15]	2000	德国	189	IHC	51.1	I ~ IV	手术,术后放化疗	S	PAI、TN 分期和手术方式
[16]	2002	葡萄牙	157	IHC	15.3	I ~ IV	手术	S	—
[17]	2002	德国	42	IHC	38	—	手术	NS	—
[18]	2003	韩国	841	IHC	16.4	I ~ IV	手术,术后化疗	NS	肿瘤大小、TNM 分期、Borrman 分型
[19]	2003	西班牙	63	IHC/Southern blot	50.8	I ~ IV	手术	S	—
[20]	2005	韩国	94	IHC	43.6	I ~ IV	手术	S	PTEN
[21]	2006	韩国	182	IHC/FISH	14.8	I ~ IV	手术,术后化疗	S	年龄、TNM 分期
[22]	2008	中国	56	IHC	19.6	I ~ IV	手术,术后化疗	S	TN 分期
[23]	2009	葡萄牙	256	IHC/FISH	10.7	I ~ IV	手术	NS	—
[24]	2009	中国	669	IHC	28	I ~ IV	手术,术后化疗	NS	性别、年龄、TNM 分期、Grb2 等
[25]	2010	英德	909	IHC	3.9	I ~ IV	手术	NS	—

Note:NS;not statistically significant;S;statistically significant;—;not reported

16 篇单变量分析文献的漏斗图显示无明显不对称,除两点偏差较远外(HR 为 0.396 和 6.05),其余各点基本呈漏斗状分布,见图 3。Begg's 和 Egger's 检验的 *P* 值分别为 0.62 和 0.607,说明受发表偏倚影响较小。对 8 篇多因素分析文献所做的漏斗图显示明显不对称,见图 4。Begg's 和 Egger's 检验的 *P*

值分别为 0.035 和 0.04,说明存在发表或选择偏倚。另外,散落到该漏斗图形外侧的三点 HR 值均较大(9.209,4.216 和 2.489),正是我们在合并多变量分析结果时剔除的三篇文献^[14,20,22]。纳入合并分析的 5 篇文献均在漏斗图形之内,说明合并的多因素分析结果受发表偏倚影响较小。

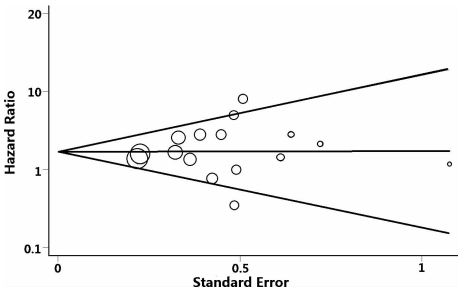


图 3 单因素分析文献的漏斗图

Figure 3 Funnel plots for univariate studies

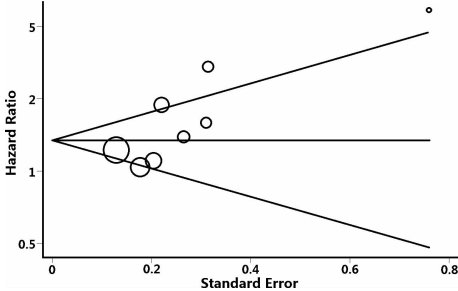


图 4 多因素分析文献的漏斗图

Figure 4 Funnel plots for multivariate studies

在 16 篇有单变量分析结果的文献中,报告的 HR 值在 0.4~6.05 之间,剔除 HR 值最大的一篇文献^[20],再进行合并分析,得出 Q 值为 21.74, P 值为 0.084,入选文献有同质性,合并 HR 值为 1.516 (95%CI:1.246~1.842),与未剔除文献^[21]前合并的 HR 1.57(95%CI:1.30~1.90)非常接近,说明合并分析的结果稳定性好,基本可靠。

3 讨论

虽然分子生物学的研究证实 HER2 基因扩增和跨膜糖蛋白 HER2-neu 的过表达有利于癌细胞增殖、分化、转移和抑制肿瘤细胞凋亡^[26]。但 HER2 变化与胃癌预后的关系仍结论不一。本研究通过设立严格的纳入和排除标准,对 HER2-neu 表达与胃癌预后的关系做了一个 Meta 分析,结果单变量和多变量分析文献合并的 HR 分别为 1.57 和 1.30,95%的可信区间均不包括 1,说明合并分析的 HR 有统计学意义。但值得注意的是,在对多变量分析结果进行合并时,虽然我们提取调整了主要混杂因素的效应量,以尽量减少混杂或偏倚对结果的影响,但由于 Meta 分析本身的局限性,即难以获得原始研究的数据或资料,在分析过程中仍不能完全排除混杂或偏倚的存在。因此,本研究的结论还需要更多、更翔实的数据来验证。

肿瘤组织中 HER2-neu 变化包括基因扩增和蛋白表达,常用的 FISH 和 IHC 分别是在这两种水平上的检测方法。有文献认为 FISH 法是该项检查的金标准,它的敏感度为 96.5%,特异度为 100%^[27]。相对于 FISH,IHC 法更省时,需要的设备也较少,操作更简便,有研究表明 IHC 和 FISH 检查结果的一致性为 93.5%^[4]。但 IHC 检查方法的缺点是影响因素较多,包括组织固定方法和抗体选择的不同均可对结果产生影响。本研究纳入的文献中报道的 HER2-neu 的阳性率范围很宽(3.9%~51.1%),与 Vita 等^[26]报道的结果(6%~35%)相似。这种阳性率的差异一方面可能与检测方法、抗体选择和组织固定方法有关,另一方面也可能和研究的样本量不大以及不同的评分标准有关。2011 年 NCCN 指南推荐使用 ToGA 临床研究中 HER2-neu 的阳性评分标准,相信这一标准的完善和统一对提高此类研究的质量有一定帮助。

目前的证据表明针对 HER2-neu 的靶向药物(曲妥珠单抗)联合化疗药物治疗 HER2-neu 阳性进展期胃癌,疗效优于单独化疗^[4]。但从这 20 篇研究的数据可以看出,HER2-neu 阳性率的中位数不到 20%,即还有更多胃癌患者不能从曲妥珠单抗的

治疗中获益。这也从一个侧面反映了胃癌是一种异质性很大的肿瘤,它的发生和发展是一个多基因共同参与的过程^[3]。而一个基因变化决定一种临床结局的设想对于这个多步骤过程而言显得过于简单。未来联合多种基因和分子标志的临床研究将可以帮助我们更好的判断个体患者的预后,进而起到优化治疗方案,改善临床效果的作用。

参考文献:

- [1] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. *New Eng J Med*, 2006, 355(1): 11-20.
- [2] Yasui W, Oue N, Aung PP, et al. Molecular-pathological prognostic factors of gastric cancer: a review[J]. *Gastric cancer*, 2005, 8(2): 86-94.
- [3] Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target[J]. *Annals of Oncology*, 2008, 19(9): 1523-1529.
- [4] Bang YJ, Cutsem EV, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687-697.
- [5] Parmar MKB, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints[J]. *Stat Med*, 1998, 17(24): 2815-2834.
- [6] Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, et al. Evaluation of Immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer[J]. *Cancer Research*, 1991, 51(3): 1034-1038.
- [7] Hilton DA, West KP. c-erbB-2 oncogene product expression and prognosis in gastric carcinoma[J]. *J Clin Pathol*, 1992, 45(5): 454-456.
- [8] Jain S, Filipe I, Gullick WJ, et al. c-erbB-2 proto-oncogene expression and its relationship to survival in gastric carcinoma: an immunohistochemical study on archival material[J]. *Int J Cancer*, 1991, 48(5): 668-671.
- [9] Sasano H, Date F, Imatani A, et al. Double immunostaining for c-erbB-2 and p53 in human stomach cancer cells[J]. *Hum Pathol*, 1993, 24(6): 584-589.
- [10] 李宁, 祝庆孚, 王一平. c-erbB-2 原癌基因产物增强表达与胃癌预后的关系[J]. *中国肿瘤临床*, 1994, 21(11): 831-833.
- [11] 龚志军, 罗恩钊, 陆琪, 等. 胃癌组织 c-erbB-2 蛋白表达的临床意义[J]. *中华肿瘤杂志*, 1996, 18(4): 299-301.
- [12] Nakajima M, Sawada H, Yamoda Y, et al. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erbB-2 in human gastric carcinomas[J]. *Cancer*, 1999, 85(9): 1894-1902.
- [13] 林超鸿, 朱孝成. p53 基因和 c-erbB-2 基因在胃癌中的表达[J]. *中华普通外科杂志*, 1998, 7(6): 337-340.
- [14] 邵春奎, 朱正纲, 苏祖兰, 等. 胃癌组织中 p53, c-erbB-2, EGFR, nm23, E-cadherin 基因表达及预后价值[J]. *癌症*, 2000, 19(7): 666-670.

[15] Allgayer H, Babic R, Gruetzner KU, et al. c-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor-associated protease systems[J]. Journal of Clinical oncology, 2000, 18 (11): 2201-2209.

[16] Pinto-de-Sousa J, David L, Almeida R, et al. c-erbB-2 expression is associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma[J]. Int J Surg Pathol, 2002, 10 (4): 247-256.

[17] Kubicka S, Claas C, Staab S, et al. p53 mutation pattern and expression of c-erbB2 and c-met in gastric cancer relation to histological subtypes, Helicobacter pylori infection, and prognosis [J]. Dig Dis Sci, 2002, 47 (1): 114-121.

[18] Lee KE, Lee HJ, Kim YH, et al. Prognostic significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in gastric cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2003, 33 (4): 173-179.

[19] Garcia I, Vizoso F, Martin A, et al. Clinical significance of the epidermal growth factor receptor and HER2 receptor in resectable gastric cancer[J]. Ann Sur Oncol, 2003, 10 (3): 234-241.

[20] Seock AI, Lee KE, Nam E, et al. Potential prognostic significance of p185^{HER2} overexpression with loss of PTEN expression in gastric carcinomas[J]. Tumori, 2005, 91(6): 513-521.

[21] Park DI, Yun JW, Park JH, et al. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer[J]. Dig Dis Sci, 2006, 51(8): 1371-1379.

[22] 齐广强, 路喜安, 秦桂萍. C-erbB-2 表达在胃癌预后作用中的 Meta 分析[J]. 基层医学论坛, 2008, 12(7): 200-202.

[23] Barros-Silva JD, Leitao D, Afonso L, et al. Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients[J]. British Journal of cancer, 2009, 100(3): 487-493.

[24] Yu GZ, Chen Y, Wang JJ. Overexpression of Grb2/HER2 signaling in Chinese gastric cancer: their relationship with clinicopathological parameters and prognostic significance[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135(10): 1331-1339.

[25] Grabsch H, Sivakumar S, Gray S, et al. HER2 expression in gastric cancer: rare, heterogeneous and of no prognostic value—conclusions from 924 cases of two independent series[J]. Cellular Oncology, 2010, 32(1-2): 57-65.

[26] De Vita F, Giuliani F, Silvestris N, et al. Human epidermal growth factor receptor2(HER2) in gastric cancer: a new therapeutic target[J]. Cancer Treat Rev, 2010, 36 (suppl 3): s11-s15.

[27] Pauletti G, Godolphin W, Press MF, et al. Detection and quantitation of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization [J]. Oncogene, 1996, 13(1): 63-72.

[编辑校对: 黄国玲]

• 简讯 •

欢迎订阅《肿瘤研究与临床》杂志

《肿瘤研究与临床》是由中华人民共和国卫生部主管, 中华医学会、山西省肿瘤研究所、山西省肿瘤医院主办的肿瘤学专业学术期刊, 是中华医学会系列杂志之一, 被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)等国际著名检索期刊及国内各大检索数据库收录, 为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国生物医学核心期刊、中国肿瘤学类核心期刊。主要栏目: 专论、专家讲坛、论著、短篇论著、调查报告、讲座、综述、短篇及个案报告、消息等。

2011 年《肿瘤研究与临床》为月刊, 大 16 开, 72 页, 随文插印彩图, 每月 28 日出版。每期定价 6 元, 全年 72 元。

本刊刊号 ISSN1006-9801 CN11—5355/R 邮发代号: 22—137, 国外发行代号, M04755(中国图书贸易总公司), 全国各地邮局(所)均可订阅。如邮局订阅延误, 可直接汇款至编辑部补订。

联系地址: 山西省太原市职工新街 3 号 邮编: 030013

联系电话: 0351-4650389、4650386 传真: 0351-4651415

E-mail: zlyjylc@163.com、zlyjylc@sina.com 网址: <http://www.zlyjylc.com.cn>

《肿瘤研究与临床》杂志社