

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.091

· 临床研究 ·

# 肾细胞癌 HER2 蛋白表达的临床意义

刘立<sup>1</sup>, 王嘉豪<sup>1</sup>, 白奇<sup>1</sup>, 侯君<sup>2</sup>, 郭剑明<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属中山医院泌尿外科, 上海 200032; 2. 复旦大学附属中山医院病理科, 上海 200032

通信作者: 郭剑明, E-mail: guo.jianming@zs-hospital.sh.cn

**摘要:** 目的 探讨人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 蛋白表达与肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 患者临床病理特征的关系及临床意义。方法 收集 2021 年 10 月至 12 月复旦大学附属中山医院收治的 78 例 RCC 患者的临床资料和手术样本。采用免疫组织化学检查分析样本中的 HER2 蛋白表达情况。分析 HER2 蛋白表达与患者临床病理特征的关系。结果 78 例 RCC 患者中 HER2 蛋白阳性率为 23.1% (18/78)。患者 HER2 阳性率在年龄、性别、病理类型、国际泌尿系统病理学会/世界卫生组织 (International Society of Urological Pathology/World Health Organization, ISUP/WHO) 分级、T 分期、年龄和性别方面比较, 差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。结论 RCC 中 HER2 高表达与病理类型、ISUP/WHO 分级和 T 分期等临床特征无关。

**关键词:** 肾细胞癌; 人类表皮生长因子受体 2; 免疫组织化学

肾癌又称肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC), 是起源于肾实质肾小管上皮的恶性肿瘤。2020 年全球肾脏恶性肿瘤新发病例 431 288 例, 死亡 179 368 例<sup>[1]</sup>。中国 RCC 发病率也逐年递增, 男性发病率和病死率远高于女性<sup>[2]</sup>。RCC 的药物疗法进展很快, 近 20 年就经历了细胞因子治疗、靶向药物治疗和免疫治疗时代。但免疫治疗的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 仍有限, 且非透明 RCC 病理种类很多, 针对不同病理类型没有明确的指南推荐。随着精准医学的不断发展, 分子分型和分子靶向治疗被认为能够对精准治疗起指导作用。目前已有多种针对人表皮生长因

子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的抗体耦联药物上市, 包括恩美曲妥珠单抗、trastuzumab deruxtecan (T-DXd) 和维迪西妥单抗等。本研究通过免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 法检测 RCC 患者中 HER2 蛋白表达, 探讨 HER2 表达水平与 RCC 临床特征的关系, 为 HER2 阳性 RCC 患者的精准治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 10 月至 12 月复旦大学附属中山医院收治的 78 例 RCC 患者手术样本。其中, 男性

基金项目: 国家自然科学基金 (81974393)

- literature [J]. Ultrasound, 2020, 28(2): 82-90.
- [10] Kawaguchi M, Kato H, Noda Y, et al. CT and MRI characteristics of ovarian mature teratoma in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. Diagn Interv Imaging, 2021, 102(7/8): 447-453.
- [11] 刘明松, 单华英, 徐月静, 等. 超声联合 CA125 对卵巢内生性乳头状肿块的诊断价值 [J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(2): 141-144.

- [12] 任慧, 贾赛玉, 周红. 四种常规肿瘤标志物联合超声检查对卵巢畸胎瘤的诊断价值 [J]. 医药前沿, 2015, 25: 68-69.
- [13] Wang Q, Yu D, Wang F. Clinical and computed tomographic features of ovarian lesions in infants, children, and adolescents: a series of 222 cases [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2021, 34(3): 387-393.

(收稿日期: 2022-08-29)

62例(79.5%),女性16例(20.5%);年龄25~80岁,中位年龄59岁。纳入标准:(1)术后病理确诊为RCC;(2)年龄>18岁;(3)术前未接受过新辅助治疗。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)临床资料缺失;(3)合并其他心、肺和肝等重要脏器疾病。本研究已获得复旦大学附属中山医院伦理委员会批准。所有纳入研究患者均已签署知情同意书。

## 1.2 HER2 蛋白 IHC 检测

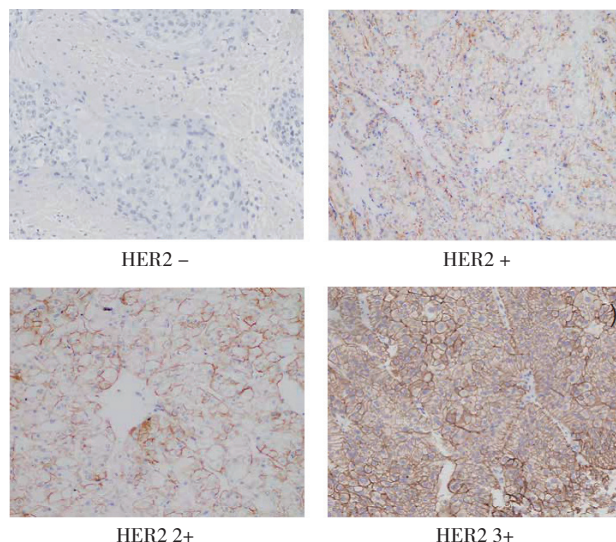
IHC 检测仪器 Leica BOND III 购自徕卡显微系统(上海)贸易有限公司。一抗采用鼠抗人单克隆抗体 CerbB-2(克隆号:CB11),购自福州迈新生物技术开发有限公司,稀释度为1:300。修复条件为 pH9.0 EDTA 修复液 20 min。二抗检测系统 Leica DS9800 购自徕卡显微系统(上海)贸易有限公司。组织切片后 60℃烤片 2 h。组织切片一侧贴上标签(切片上条形码与试剂上的特异性抗体条形码相配套),放入仪器,在仪器上放置相应的抗体(包括特异性一抗和 DS9800)。输入染色程序(pH9.0 EDTA 抗原修复 20 min, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 孵育 5 min,一抗孵育 15 min,二抗孵育 8 min,苏木精对比染色 5 min),开机启动后约 120 min 染色完毕并报警。取出切片水洗后梯度乙醇脱水至二甲苯,中性树胶封固。结果判定:无着色为 IHC -;肿瘤细胞呈现微弱或隐约可见的细胞膜着色为 IHC 1+;肿瘤细胞呈现弱至中度基底侧膜、侧膜或完整的膜着色为 IHC 2+;肿瘤细胞呈现强的基底侧膜、侧膜或完整的膜着色为 IHC 3+。

## 1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结 果

HER2 蛋白定位于细胞膜,可表现为基侧膜、侧膜或完整膜阳性表达(图1)。78例 RCC 样本中,HER2 蛋白阳性 18 例(23.1%,表1)。其中,15 例为 IHC 1+,3 例为 IHC 2+。男性患者 HER2 阳性率有高于女性的趋势,但差异无统计学意义(25.8% vs 12.5%,  $P > 0.05$ )。78 例 RCC 中,病理类型为透明细胞型者 66 例(84.6%),其中 HER2 阳性 13 例,占总例数的 16.7%。特殊病理类型 RCC 3 例,分别为 1 例小眼症转录因子(microphthalmia-associated transcription factor, MiT)家族易位性 RCC、1 例透明细胞乳头状



注 HER2:人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2)

图1 RCC患者不同HER2表达强度的免疫组织化学检查结果(SP×100)

RCC 以及 1 例组织学类型难以区分的 RCC。嫌色细胞型 RCC 7 例。71 例非嫌色细胞型 RCC 中,国际泌尿系统病理学会/世界卫生组织(International Society of Urological Pathology/World Health Organization, ISUP/WHO)分级Ⅱ级 55 例,占比最多(77.5%)。78 例患者中无远处转移,T分期主要为 T1 期,T1a 占比 66.7%,T1b 占比 29.5%。在不同病理类型、ISUP/WHO 分级和 T 分期方面 HER2 表达比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。≤60 岁者 HER2 表达比例有高于 >60 岁者的趋势,但差异无统计学意义( $P = 0.262$ )。

## 3 讨 论

近年来,我国 RCC 新发病例逐年上升,对于局限性 RCC 可采取手术治疗,但对于复发或转移的晚期 RCC 患者则需要系统性的全身治疗<sup>[3-4]</sup>。随着免疫治疗在 RCC 患者中的应用,晚期 RCC 患者的预后有明显改善<sup>[5]</sup>。KEYNOTE 426<sup>[6]</sup>、JAVELIN Renal 101<sup>[7]</sup> 和 CLEAR<sup>[8]</sup> 等多项国际大型 3 期临床研究表明,酪氨酸激酶抑制剂与免疫检查点抑制剂联合应用较单独抗血管生成药物能提高晚期转移性 RCC 患者的 ORR,延长患者生存期。在 KEYNOTE 426 研究中,研究者采用帕博丽珠单抗联合阿昔替尼对比舒尼替尼单药治疗晚期转移性 RCC 患者,联合用药组和舒尼替尼单药组患者中位无进展生存期分别 15.1 个月和 11.1 个

表 1 RCC 患者 HER2 表达与临床特征的关系 (例, %)

| 临床特征         | 总例数       | HER2 阳性<br>(n=18) | HER2 阴性<br>(n=60) | $\chi^2$ 值 | P 值   |
|--------------|-----------|-------------------|-------------------|------------|-------|
| 年龄           |           |                   |                   | 1.259      | 0.262 |
| >60 岁        | 35 (44.9) | 6 (17.1)          | 29 (82.9)         |            |       |
| ≤ 60 岁       | 43 (55.1) | 12 (27.8)         | 31 (82.2)         |            |       |
| 性别           |           |                   |                   | 0.630      | 0.427 |
| 男性           | 62 (79.5) | 16 (25.8)         | 46 (74.2)         |            |       |
| 女性           | 16 (20.2) | 2 (12.5)          | 14 (87.5)         |            |       |
| ISUP/WHO 分级* |           |                   |                   | -          | 0.897 |
| I 级          | 8 (11.4)  | 2 (25.0)          | 6 (75.0)          |            |       |
| II 级         | 55 (77.5) | 12 (21.8)         | 43 (78.2)         |            |       |
| III 级        | 8 (11.3)  | 1 (12.5)          | 7 (87.5)          |            |       |
| IV 级         | 0 (0.0)   | 0                 | 0                 |            |       |
| T 分期         |           |                   |                   | -          | 0.142 |
| T1a          | 52 (66.7) | 10 (19.2)         | 42 (80.8)         |            |       |
| T1b          | 23 (29.5) | 6 (26.1)          | 17 (73.9)         |            |       |
| T2           | 0 (0.0)   | 0                 | 0                 |            |       |
| T3           | 3 (3.9)   | 2 (66.7)          | 1 (33.3)          |            |       |
| T4           | 0 (0.0)   | 0                 | 0                 |            |       |
| 病理类型         |           |                   |                   | -          | 0.187 |
| 透明细胞型        | 66 (84.6) | 13 (19.7)         | 53 (80.3)         |            |       |
| 乳头状细胞型       | 2 (2.6)   | 1 (50.0)          | 1 (50.0)          |            |       |
| 嫌色细胞型        | 7 (9.0)   | 3 (42.9)          | 4 (57.1)          |            |       |
| 特殊病理类型       | 3 (3.8)   | 1 (33.3)          | 2 (66.7)          |            |       |
| 手术方式         |           |                   |                   | 0.067      | 0.796 |
| 肾部分切除术       | 50 (60.1) | 12 (24.0)         | 38 (76.0)         |            |       |
| 根治性切除术       | 28 (35.9) | 6 (21.4)          | 22 (78.6)         |            |       |

注 HER2 : 人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2); ISUP/WHO : 国际泌尿系统病理学会 / 世界卫生组织 (International Society of Urological Pathology/World Health Organization); \*7 例嫌色细胞型 RCC 无 ISUP/WHO 分级

月, ORR 分别为 59.3% 和 35.7%<sup>[6]</sup>。除程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂外, 程序性死亡受体配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 抑制剂联合抗血管生成药物同样也取得类似疗效。据 JAVELIN Renal 101 研究结果显示, 应用阿维鲁单抗联合阿昔替尼的晚期转移性肾癌患者中位无进展生存期为 13.8 个月, ORR 为 51.4%, 较舒尼替尼组提高 5.4 个月和 25.7%<sup>[7]</sup>。除了传统的联用阿昔替尼, 2021 年研究显示, 帕博丽珠单抗联合仑伐替尼能够延长患者生存, 而且不仅是无进展生存期的获益, 还有总生存期的延长<sup>[8]</sup>。使用帕博丽珠单抗联合仑伐替尼的患者中位无进展生存期可达 23.9 个月, 几乎延长 1 倍, 而且 ORR 也达到 71%, 远超之前的组合药物。虽

然免疫联合靶向药物极大延长患者生存期, 但仍有部分患者在用药一段时间后出现免疫治疗抵抗, 甚至出现肿瘤超进展, 预后较差<sup>[9]</sup>。考虑到 RCC 的高度异质性, 探索新的联合用药方式或药物靶点以采取个体化治疗方案是 RCC 治疗的关键。

随着对疾病研究的不断深入, 精准医疗日益成为肿瘤治疗的新方向。HER2 作为一种具有信号转导作用的生长因子, 具有跨膜酪氨酸激酶活性, 在许多实体瘤中均呈现高表达状态, 而在正常组织中仅微量表达<sup>[10]</sup>。针对 HER2 的抗体耦联药物已经在晚期胃癌<sup>[11-12]</sup>、乳腺癌<sup>[13-14]</sup>、结直肠癌和尿路上皮癌中取得令人鼓舞的疗效。HER2 变异的患者在结直肠癌中有着更差的预后, 并可能对表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 靶向药耐药<sup>[15]</sup>。在各项临床研究中, 对于 HER2 表达程度的判断方式主要是 IHC, 必要时行荧光原位杂交 (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 检测。最为广泛使用的评定 HER2 阳性的标准主要是参照乳腺癌<sup>[14]</sup>。但不同的实体瘤中对于 HER2 阳性的判断标准也有一些细微差异。在结直肠癌中 HER2 IHC 3+ 或 IHC 2+ 且 FISH 检测阳性评定为 HER2 阳性<sup>[16]</sup>。在尿路上皮癌中 HER2 IHC 3+ 或 IHC 2+ 就可以认为 HER2 阳性<sup>[17]</sup>。胃癌中 IHC 的判定与乳腺癌相同, 胃癌病理特征中的 Lauren 分型也是预测 HER2 表达的关键因素<sup>[11]</sup>。2022 年发布的 DESTINY-Breast04 研究结果显示, HER2 IHC 2+ 且 FISH 检测阴性或 IHC 1+ 的患者在靶向 HER2 的抗体耦联药物 T-DXd 治疗后同样延缓疾病进展<sup>[18]</sup>。因此, 为了指导患者用药, HER2 阳性的判定标准还需要进一步研究。目前获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的靶向 HER2 的抗体耦联药物包括恩美曲妥珠单抗、T-DXd 和维迪西妥单抗, 其中维迪西妥单抗在针对 HER2 的单克隆抗体上耦联高效的细胞毒性分子一甲基澳瑞他汀 E (monomethyl auristatin E, MMAE), 不仅可精准杀伤 HER2 阳性的肿瘤细胞, 还可以产生旁杀伤效应, 对 HER2 低表达的肿瘤细胞进行杀伤。此外, 维迪西妥单抗可裂解的连接子能靶向免疫抑制细胞, 改善肿瘤抑制性的免疫微环境, 从而与免疫治疗药物产生协同作用。RC48-C014 研究结果显示, 维迪西妥单抗联合特瑞普利单抗治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌的 ORR 高达 94.1%; 初治患者中, 联合方案 ORR 更高达 100%, 为患者带来巨大临床获

益<sup>[17]</sup>。HER2 高表达 (HER2 2+ 或 3+) 患者 ORR 为 83.3%。而 HER2 低表达 (HER2 1+) 患者 ORR 仍有 66.7%。

研究显示,免疫检查点抑制剂与抗体耦联药物联用能有效抑制肿瘤的生长<sup>[19]</sup>。与全身化疗或其他靶向药比较,抗体耦联药物可以高度特异性地与肿瘤细胞结合,有效减少其他健康器官的不良反应。而且免疫检查点抑制剂与抗体耦联药物联用还可以有效降低药物的最低有效剂量,减少剂量依赖的药物毒性,为 RCC 的后线治疗提供更多的选择。

本研究通过 IHC 检查探究 RCC 患者中 HER2 蛋白的表达发现,HER2 蛋白表达的比例高达 23.1%,而且与病理类型、ISUP/WHO 分级、年龄和性别等临床特征无关。考虑到维迪西妥单抗与免疫检查点抑制剂在尿路上皮癌中的惊人疗效与 RCC 对免疫治疗的敏感性,对 HER2 阳性的 RCC 患者,维迪西妥单抗与免疫检查点抑制剂联合用药可能为临床医师提供新的治疗选择。

#### 参考文献:

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA A Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115–132.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249.
- [3] Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer[J]. Lancet, 2016, 387(10021): 894–906.
- [4] Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2017, 376(4): 354–366.
- [5] Xu WX, Atkins MB, McDermott DF. Checkpoint inhibitor immunotherapy in kidney cancer[J]. Nat Rev Urol, 2020, 17(3): 137–150.
- [6] Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(12): 1116–1127.
- [7] Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(12): 1103–1115.
- [8] Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2021, 384(14): 1289–1300.
- [9] Schoenfeld AJ, Hellmann MD. Acquired resistance to immune checkpoint inhibitors[J]. Cancer Cell, 2020, 37(4): 443–455.
- [10] Tsurutani J, Iwata H, Krop I, et al. Targeting HER2 with trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors[J]. Cancer Discov, 2020, 10(5): 688–701.
- [11] 王妍, 刘天舒. 2021 年胃癌药物治疗盘点[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(2): 107–111.
- [12] Shitara K, Iwata H, Takahashi S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase I study[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(6): 827–836.
- [13] Modi SN, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(7): 610–621.
- [14] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 367(19): 1783–1791.
- [15] 米迷, 翁姗姗, 陆德珉, 等. 2021 年晚期结直肠癌治疗研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(1): 23–28.
- [16] Siena S, di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(6): 779–789.
- [17] Sheng XN, Yan XQ, Wang L, et al. Open-label, multicenter, phase II study of RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(1): 43–51.
- [18] Horisawa N, Adachi Y, Takatsuka D, et al. The frequency of low HER2 expression in breast cancer and a comparison of prognosis between patients with HER2-low and HER2-negative breast cancer by HR status[J]. Breast Cancer, 2022, 29(2): 234–241.
- [19] Huang L, Wang RQ, Xie K, et al. A HER2 target antibody drug conjugate combined with anti-PD-(L)1 treatment eliminates hHER2+ tumors in hPD-1 transgenic mouse model and contributes immune memory formation[J]. Breast Cancer Res Treat, 2022, 191(1): 51–61.

(收稿日期: 2022-03-24)