

晚期非小细胞肺癌中 Survivin 表达对顺铂敏感性和预后的预测价值*

李 伟^① 丁 静^② 陈余清^①

摘要 目的:探讨 Survivin 预测晚期非小细胞肺癌(NSCLC)顺铂敏感性的价值。**方法:**RT-PCR、Western blot 法检测人肺腺癌细胞株 A549 和耐药株 A549/CDDP 中 Survivin 表达, Survivin siRNA 转染 A549/CDDP 细胞, MTT、流式细胞术检测细胞生长与凋亡;免疫组织化学和 RT-PCR 检测晚期 NSCLC 组织中 Survivin mRNA 和蛋白表达。**结果:** A549/CDDP 中 Survivin mRNA 和蛋白表达均高于 A549 细胞 ($P < 0.01$); A549/CDDP 细胞中 Survivin siRNA + CDDP 组的生长抑制率达 76.4%, IC_{50} 为 $(34.12 \pm 3.55) \mu\text{g/mL}$, 耐药指数为 6.71 倍, 均低于对照组 ($P < 0.05$)。该组的细胞凋亡率高于对照组 ($P < 0.01$); 93 例 NSCLC 蜡块组织中, Survivin 蛋白表达阴性组接受含顺铂方案化疗有效率 (44.4%) 高于阳性组 (19.3%, $P < 0.01$); Survivin 表达阴性组总生存、无疾病进展时间较阳性组长, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Cox 多因素分析结果显示 Survivin 蛋白表达水平不是影响预后的独立因素。20 例新鲜组织中 Survivin mRNA 低表达组反应率 (RR) (60%) 和蛋白表达阴性组 RR (66.7%) 高于 mRNA 高表达组 (10%) 和蛋白表达阳性组 (9%, $P < 0.05$)。**结论:** NSCLC 组织中 Survivin 表达阳性提示顺铂耐药, 检测 Survivin 表达对晚期 NSCLC 筛选含顺铂化疗方案具有指导意义。

关键词 Survivin 非小细胞肺癌 顺铂 A549 A549/CDDP

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.16.021

Predictive Value of Survivin on Evaluating Cisplatin Sensitivity and Prognosis of Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Wei LI¹, Jing DING², Yuqing CHEN¹

Correspondence to: Yuqing CHEN; E-mail: bbmccyq@126.com

¹Department of Respiratory Disease, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Key Laboratory of Respiratory Disease in Anhui Province, Bengbu 233004, China

²Department of Respiratory Disease, Huaibei People's Hospital, Huaibei 235000, China

This work was supported by funds from Laboratory Project of Anhui Provincial Department of Science and Technology and Scientific Projects of Anhui Province (No. 11010402169) and Key Project of Anhui Provincial Health Bureau (No. 2010A014)

Abstract Objective: This study aims to investigate the expression of survivin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), as well as to analyze the relationship of survivin expression with cisplatin [cis - diamminedichloroplatinum (II), CDDP] sensitivity in vitro and in vivo. **Methods:** The expression of survivin mRNA and protein in A549 as well as A549/DDP cells was measured by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT - PCR) and Western blot analyses, respectively. A549/CDDP cell apoptosis was detected by flow cytometry following transfection with survivin siRNA. The 3- (4, 5 - dimethylthiazol - 2 - yl) -2, 5- diphenyltetrazolium bromide assay, was also performed to determine the cell viability, half-maximum inhibitory concentration (IC_{50}), and CDDP content. The resistance index (RI) was then calculated. Survivin expression in advanced NSCLC tissues was detected by immunohistochemical and RT - PCR assays. **Results:** The expression levels of survivin mRNA and protein were both significantly higher in A549 / CDDP cells than in A549 cells ($P < 0.01$). The survivin mRNA and protein levels were markedly decreased in A549 / CDDP cells transfected with survivin siRNA. The cell growth inhibition rate in the survivin siRNA + CDDP group was 76.4 %, the IC_{50} value was $34.12 \pm 3.55 \mu\text{g/mL}$, and the RI was reduced to 6.71, which was significantly lower compared with the control group ($P < 0.05$). The apoptotic rate was $37.12 \% \pm 3.23 \%$ in the survivin siRNA + CDDP group, which was higher compared with the control group ($P < 0.01$). The response rate (RR) to chemotherapy was higher in the survivin negative group than in the positive group (44.4 % versus 19.3 % ; $P < 0.01$). Both the overall survival and time to progression were longer in the survivin-negative group than in the survivin - positive group. No significant difference was found between the two groups ($P > 0.05$). Cox multivariate regression analysis showed that the survivin expression level was not an independent prognostic factor. The RR was higher in the low - level survivin mRNA and survivin protein-negative groups than in the high-level survivin mRNA and survivin-

作者单位:①蚌埠医学院第一附属医院呼吸科,安徽省呼吸系病基础与临床省级重点实验室(安徽省蚌埠市233003);②安徽省淮北市人民医院呼吸内科

*本文课题受安徽省科技厅省级实验室项目、安徽省科技计划项目(编号:11010402169)和安徽省卫生厅医学科研重点项目(编号:2010A014)资助
通信作者:陈余清 bbmccyq@126.com

positive groups (60% versus 10%; 66.7% versus 9%). **Conclusion:** Survivin overexpression contributes to the drug resistance to CDDP. The high expression of survivin gene is closely associated with poor survival and lower RR. Thus, survivin is an ideal predictor of CDDP sensitivity in advanced NSCLC patients.

Keywords Survivin; NSCLC; A549; A549 / CDDP; CDDP

顺铂 (cisplatin, CDDP) 是治疗晚期 NSCLC 的主要一线药物, 耐药严重影响了化疗疗效和患者的生存质量。因此探索预测 CDDP 敏感性的分子标记物成为研究热点^[1]。CDDP 抗肿瘤的主要作用机制之一是诱导细胞凋亡, 若 CDDP 诱导肺癌细胞凋亡的阈值增高将导致耐药发生。Survivin 是迄今为止最强的凋亡抑制因子, 在多种肿瘤中高表达, 与放化疗抵抗密切相关^[2-4]。有关 Survivin 表达与顺铂耐药之间的关系, 目前研究甚少。本课题拟通过体内外研究探讨晚期 NSCLC 中 Survivin 表达对 CDDP 敏感性和预后的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 主要材料和仪器 A549 和 A549/CDDP 购自中国医学科学院肿瘤医院 (按照常规条件培养)。实验用顺铂为 Sigma 公司产品。兔抗人 Survivin 多克隆抗体购自 Santa Cruze 公司。引物设计与合成由上海生工生物工程公司完成。

1.1.2 临床资料 1) 存档蜡块: 收集本院 2005 年 1 月至 2008 年 8 月间经气管镜或经皮肺穿刺活检病理确诊的晚期 NSCLC 蜡块 93 例, 其中男性 68 例, 女性 25 例; 年龄 28 ~ 76 岁, 中位年龄 60 岁; 有吸烟史者 33 例; TNM 分期: III 期 61 例, IV 期 32 例; 有胸膜侵犯者 31 例, 大血管侵犯者 12 例, 远处转移者 32 例; 病理分型: 鳞癌 59 例, 腺癌 31 例, 大细胞癌 3 例; 全部患者均接受至少 2 个周期的含 CDDP 方案的一线化疗, 方案为 GP (GEM 1 g/m², d1, d8; CDDP 80 mg/m², d1) 或 NP (NVB 25 mg/m², d1, d8; CDDP 80 mg/m², d1)。疗效评价: 完全缓解 (CR) 或部分缓解 (PR) 为化疗有效; 稳定 (SD) 或进展 (PD) 为化疗无效。有效患者完成至少 4 个周期的化疗, 无效患者换用其他方案或采用其他治疗方法。化疗反应率 (response rate, RR) 为 CR、PR 病例占有所有病例百分比。化疗后的总生存期 (overall survival, OS) 为患者化疗首日至患者死亡或最后 1 次随访的日期 (失访的患者)。肿瘤进展时间 (time to progression, TTP) 为患者化疗首日至 PD 或最后 1 次随访的日期 (失访的患者)。生存期随访自化疗首日至死亡或失访日止。随访 62 ~ 1 785 d, 中位随访 272 d, 平均 422 d。2) 新鲜组织: 收集本院 2009 年 1 月至 2009 年 12 月间 NSCLC 患者标本, 取下后以冻存管分装后立即置入液氮罐中, 后转入 -70℃ 冰箱保存。入

选患者签定知情同意书, 化疗方案和疗效评价标准同回顾性资料。33 例患者入选, 取得肿瘤组织学标本, 13 例患者因未完成 2 个周期的化疗无法进行疗效评价而脱组, 在可供评价 20 例经病理确诊的患者中, 男性 16 例, 女性 4 例; 年龄 39 ~ 76 岁, 中位年龄 61 岁; 有吸烟史者 13 例; 有胸膜侵犯者 6 例, 大血管侵犯者 5 例, 远处转移者 7 例; TNM 分期: III 期 12 例, IV 期 8 例; 病理分型: 鳞癌 13 例, 腺癌 5 例, 大细胞癌 2 例。

1.2 方法

1.2.1 RT-PCR 法检测 A549 和 A549/CDDP 细胞和 NSCLC 组织中 Survivin mRNA 的表达 按照说明书提取细胞总 RNA, 并用 M-MLA 反转录酶反转录获得 cDNA; 以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增, 以 β -actin 为内参照 Survivin 基因上游引物 5'-AGGTCATCTCGGCTGTTCTG-3', 下游引物 5'-TCATCCTCACTGCGGCTGTC-3'; β -actin 基因上游引物 5'-TCCTGTGGCATC CACGAACT-3', 下游引物 5'-GAAGCATTGCGGTGGACGAT-3'。Survivin 和 β -actin 的 PCR 扩增产物片段的长度分别为 148 bp 和 314 bp。反应条件: 95℃ 预变性 3 min; 95℃ 变性 50 s, 57℃ 退火 50 s, 72℃ 延伸 1 min (共 32 个循环); 72℃ 终延伸 10 min。扩增后的产物行 1.5% 琼脂糖凝胶电泳鉴定, 溴化乙锭染色, 再经凝胶成像系统成像, 用 GelWorks 1D Advanced v4.01 软件进行条带灰度分析。组织中提取 mRNA 步骤同上。

1.2.2 Western blot 法检测 A549 和 A549/CDDP 细胞 Survivin 蛋白表达 收集 1×10⁶/mL 细胞, 裂解细胞抽提蛋白, 取 40 μ g 总蛋白行 10% SDS-PAGE 分离蛋白, 分离后的蛋白转移至聚偏二氟乙烯膜上, 5% 脱脂奶粉封闭 2 h, 加入 Survivin 鼠抗人单克隆抗体 (终质量浓度为 0.5 μ g/mL) 4℃ 反应过夜, TBST 洗膜后, 加 1:4 000 稀释的辣根过氧化物酶标记的二抗, 用 Ultra ECL 发光剂检测。

1.2.3 Survivin siRNA 的设计、合成和转染 按本研究组已证实针对 Survivin (NM)-碱基的有效 siRNA 序列设计^[2]。序列如下: 正义链 5'-CUGAUGACCAGCAACUUGAdTdT-3', 反义链 5'-UCAAGUUGCUGGUCAUCAGdTdT-3'; 同时合成荧光标记的阴性对照: 正义链 5'-AGUUCAACGACCAGUAGUCdTdT-3', 反义链 5'-GACUACUGGUCGUUGAdTdT-3'。根据预实验确定最佳转染浓度为 50 nmol/L。将荧光标记的

阴性对照和Survivin siRNA 分别按 50 nmol/L 的终浓度转染 A549/CDDP 细胞, 转染后 12、18、24 h 用荧光显微镜观察荧光阳性细胞, 检测转染效率。1×10⁶/mL 个 A549/CDDP 细胞接种于 6 孔细胞培养板中, 细胞融合达到 70%~90% 时进行转染; 同时设立阴性对照组和空白对照组。转染程序按照 Lipofectinamine™ 2000 说明书进行。

1.2.4 MTT 法检测 A549/CDDP 细胞对 CDDP 的耐药指数 A549 和 A549/CDDP 细胞按 CDDP 不同浓度梯度各分为 5 组(浓度分别是 5、10、35、75、150 μM), 每组设 4 个复孔进行实验。MTT 比色法按文献[5]方法进行。计算 A549/CDDP 细胞的存活率及细胞生长抑制率: 细胞存活率=实验组 A_{570 nm}/对照组 A_{570 nm}×100%; 细胞生长抑制率=1-细胞存活率。并利用直线加权回归方程, 分别求得 A549/CDDP 细胞对 CDDP 的半效抑制浓度 IC₅₀: 耐药指数=A549/CDDP 细胞 IC₅₀/A549 细胞 IC₅₀。Survivin siRNA 转染 A549/CDDP 细胞后再次检测上述指标。

1.2.5 流式细胞术检测 A549/CDDP 细胞凋亡 实验分为 3 组: 空白对照组、Survivin siRNA 组和阴性对照组, 根据预实验和 MTT 结果确定 CDDP 最佳作用时间和浓度为 12 μM 和 48 h, 转染成功后 30 h 加入 CDDP, 48 h 后收集各组 A549/CDDP 细胞于离心管内, 加入 4℃ 预冷的 70% 乙醇, 置 4℃ 冰箱中固定 24~72 h。调整细胞浓度为 1×10⁶/mL, 离心去上清液, 加入碘化丙啶(PI)染液 1 mL, 使其终浓度为 5 mg/mL, 4℃ 避光染色 30 min。置于流式细胞仪上, 于激发波长为 488 nm 处检测。细胞凋亡比率(AI)=亚二倍峰细胞数/细胞总数×100%。

1.2.6 免疫组织化学法检测 NSCLC 组织 Survivin 蛋白表达 按 Elivision 免疫组化试剂盒说明书进行染色。一抗为兔抗人 Survivin 多克隆抗体, 工作浓度为 1:50, 阴性对照为 PBS 液代替一抗。结果判定: Survivin 以胞浆内出现棕黄色颗粒为阳性。不着色或阳性细胞数<10% 定为阴性, 阳性细胞数≥10% 定为阳性。

1.3 统计学处理

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析处理, 均为双侧检验, 各组间率的比较采用 χ^2 检验和确切概率法, Kruskal-wallis *H* 检验, A549/CDDP 细胞中不同处理组 CDDP 敏感性和凋亡的比较采用独立样本 *t* 检验, 生存数据分析采用 Kaplan-Meier 法及 Log rank 法, 多因素生存分析采用 Cox 比例风险模型。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A549 和 A549/CDDP 细胞中 Survivin mRNA 和蛋白表达的差异

A549 和 A549/CDDP 细胞中 Survivin mRNA 表达量分别为 0.32±0.12 和 0.91±0.13, 差异有统计学意义 (*t*=8.38, *P*<0.01)。A549/CDDP 细胞中 Survivin 蛋白表达显著高于 A549 细胞 (*t*=10.11, *P*<0.01, 图 1)。

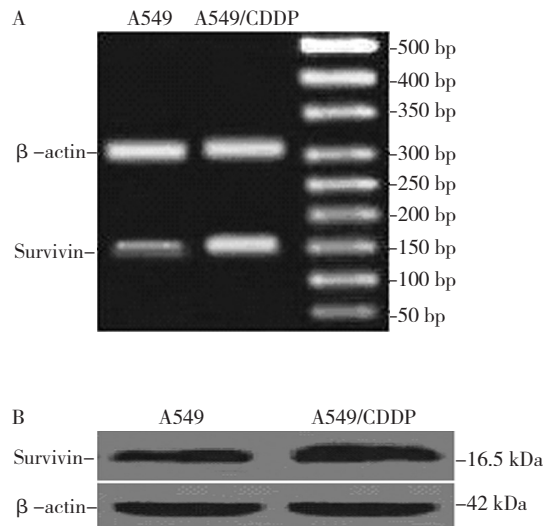


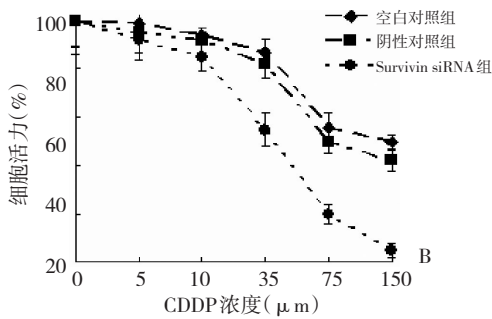
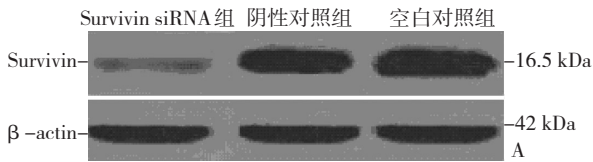
图1 A549 和 A549/CDDP 细胞中 Survivin mRNA(A) 和蛋白表达(B)
Figure 1 Expression of survivin mRNA (left) in A549 and A549/CDDP cells determined by RT-PCR, and expression of survivin protein (right) determined by Western blot analysis

2.2 Survivin siRNA 对 A549/CDDP 细胞 CDDP 敏感性和凋亡的影响

与对照组相比, Survivin siRNA 下调 A549/CDDP 细胞 Survivin mRNA 和蛋白表达, 具有良好的干扰效果, 完全能满足后续实验的要求(图 2A)。A549/CDDP 细胞对 CDDP 的 IC₅₀ 为 69.99±7.84 μg/mL, 耐药指数是 A549 细胞的 11.16 倍, 说明 A549/CDDP 细胞耐药性能稳定。Survivin siRNA+CDDP 组 48h 细胞生长抑制率达 76.4%, 高于阴性对照组和空白对照组 (*t*=10.87, *P*<0.01)。Survivin siRNA+CDDP 组的 IC₅₀ 为 34.12±3.55 μg/mL, 耐药指数为 6.71 倍, 与阴性对照组 IC₅₀ 及耐药指数比较差异有统计学意义 (*t*=11.31, *P*<0.01, 图 2B)。细胞凋亡检测亦表明: Survivin siRNA+CDDP 组细胞凋亡率显著高于阴性对照组 (*t*=13.66, *P*<0.01)。

2.3 存档蜡块结果分析

2.3.1 NSCLC 组织中 Survivin 蛋白表达与临床病理特征之间的关系 Survivin 蛋白在胞浆内呈棕黄色着色为阳性, 染色的阳性细胞呈弥散或灶状分布。93 例患者中 57 例 Survivin 表达阳性, 阳性率为 61.3% (图 3); Survivin 蛋白表达水平与患者性别、年龄、组织学类型、吸烟状况、胸膜侵犯、大血管侵犯、远处转移和 TNM 分期均无关(均 *P*>0.05, 表 1)。

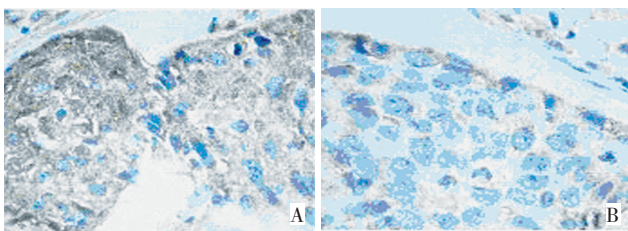


A: 转染Survivin siRNA对A549/CDDP细胞Survivin表达的影响; B: 不同浓度CDDP作用A549/CDDP 48 h对细胞活力的影响

图2 转染Survivin siRNA对A549/CDDP细胞CDDP敏感性、凋亡的影响

Figure 2 Effect of transfecting survivin siRNA on the drug resistance to CDDP and on A549/CDDP cell apoptosis

2.3.2 Survivin表达与CDDP疗效之间的关系 Survivin蛋白表达阴性患者中对CDDP方案敏感者(CR+PR)占44.4%(16/36),高于阳性组(19.3%, 11/57),差异有统计学意义($\chi^2=6.772, P<0.01$); Survivin蛋白表达阴性组TTP为(200.84±26.29)d,长于Survivin阳性组(167.05±34.33)d,但差异无统计学意义($\chi^2=1.92, P=0.06$); Survivin蛋白表达阴性组OS亦长于阳性组,但差异无统计学意义($\chi^2=2.300, P=0.129$,图4)。



A: 阳性表达; B: 阴性表达

图3 Survivin在NSCLC中的表达(HE×400)

Figure 3 Immunohistochemical staining results for survivin in NSCLC tissues (400×)

2.3.3 Survivin表达与NSCLC患者预后的关系 用Cox比例风险回归进行多因素分析,列入患者性别、年龄、病理类型、吸烟史、胸膜侵犯、大血管侵犯、远处转移、TNM分期、Survivin蛋白表达水平共9个可能影响因素,结果显示,Survivin蛋白表达水平不是影响预后的独立因素($P=0.957$,相对危险度1.020,95%可信区间0.490~2.123)。

表1 Survivin在NSCLC组织中的表达与患者临床病理特征的关系

Table 1 Relationship between survivin expression and clinicopathological variables in NSCLC tissues

临床病理特征	例数	Survivin阳性例数(%)	χ^2	P
年龄(岁)	≥60	34(70.8)	3.808	0.051
	<60	23(51.1)		
性别	男性	41(60.3)	1.106	0.745
	女性	16(64.0)		
吸烟史	曾经吸烟	22(66.7)	0.623	0.430
	从不吸烟	35(58.3)		
组织学类型	腺癌	21(67.7)	5.239	0.073
	鳞癌	36(61.0)		
	大细胞癌	3		
远处转移	有	17(53.1)	1.371	0.242
	无	40(65.6)		
胸膜转移	有	17(54.8)	0.816	0.366
	无	40(64.5)		
大血管侵犯	有	9(75.0)	1.091	0.296
	无	48(59.3)		
TNM分期	Ⅲ期	41(67.2)	2.621	0.105
	Ⅳ期	16(50.0)		

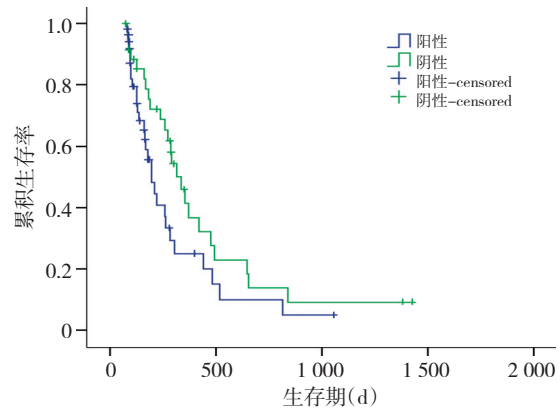


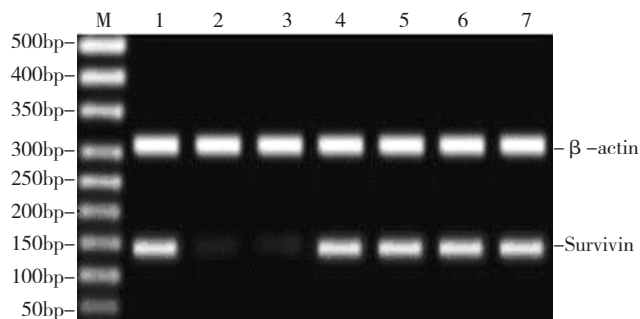
图4 Survivin阳性和阴性表达NSCLC患者的Kaplan-Meier生存曲线

Figure 4 Kaplan - Meier survival curves of patients with positive and negative survivin expression($P=0.129$)

2.4 新鲜组织的结果分析

2.4.1 NSCLC新鲜组织中Survivin mRNA和蛋白表达 20例NSCLC组织中Survivin mRNA的相对表达量为0.95±0.11(图5),其mRNA表达水平以中位数为界,分为高、低表达组后再行分析;20例患者中12例Survivin蛋白表达阳性。

2.4.2 Survivin表达与CDDP疗效之间的关系 Survivin mRNA低表达组RR(60%)明显高于高表达组(10%)。Survivin蛋白阴性组RR(66.7%)明显高于阳性组(9%),差异有统计学意义(均 $P<0.05$,表2)。



M: DNA Marker; 2~3: 低表达 Survivin mRNA; 1, 4~7: 高表达 Survivin mRNA

图5 部分NSCLC组织中Survivin mRNA表达

Figure 5 Expression of survivin mRNA in some NSCLC tissues determined by RT-PCR

表2 20例NSCLC新鲜组织中Survivin表达与化疗疗效之间的关系 例

Table 2 Relationship between survivin expression and cisplatin efficiency in fresh NSCLC tissues

项目	例数	CR+PR	SD+PD	RR(%)	P	
Survivin mRNA	高表达	10	1	9	10.0	0.020
	低表达	10	6	4	60.0	
Survivin 蛋白	阳性	11	1	10	9.0	<0.001
	阴性	9	6	3	66.7	

3 讨论

CDDP抗癌主要机制系引起DNA复制障碍,诱导细胞凋亡。因此肿瘤细胞凋亡环节发生障碍将会导致CDDP耐药发生^[6]。Survivin是1997年从人类基因库杂交筛选分离出的一种独特的凋亡抑制基因,定位于染色体17q25区,全长14.7kb^[1]。Survivin特异性高表达于多数人类肿瘤组织,其可调控线粒体途径发挥抗凋亡作用^[7]。Survivin高表达与化放疗抵抗有关^[8]。本研究发现,耐CDDP的肺腺癌细胞株A549/DDP中Survivin mRNA和蛋白表达均显著高于亲代细胞A549,与Ikeguchi等^[9]报道相似,其观察到CDDP可诱导胃癌细胞株MKN-45中Survivin mRNA和蛋白表达增加2~6倍和3~6.5倍。目前CDDP上调Survivin表达的确切分子机制尚不清楚,在鼠肝癌细胞研究中发现CDDP可激活PI3K途径上调Survivin表达参与化疗抵抗^[10]。但A549/DDP细胞遗传背景不同,有无其他信号通路参与尚需深入研究。本研究发现,靶向Survivin的siRNA能够有效抑制细胞增殖,降低对CDDP的耐药指数,分析其原因,此种增敏作用主要与Survivin表达下调,细胞凋亡增加密切相关,Survivin siRNA可使CDDP诱导的细胞凋亡增加近3倍。Survivin表达水平是肺癌顺铂抵抗的关键因素之一,本研究为靶向Survivin逆转CDDP耐药提供了实验基础。

本研究回顾性研究发现晚期NSCLC患者组织的Survivin表达水平与性别、年龄、吸烟状况、胸膜侵犯、大血管侵犯、远处转移和TNM分期无关,这与前期手术标本的研究结果相一致^[11]。进一步分析表明:接受CDDP方案化疗的患者中Survivin蛋白阴性表达者的化疗反应率高于阳性表达者。前瞻性研究符合上述结果,Survivin低表达的患者有较高的化疗反应率。说明Survivin阴性或者低表达者更可能从含顺铂化疗中获益,Survivin可能是一个预测顺铂敏感的较好标志物。本研究可能为将来临床预测、筛选铂类化疗提供新的依据。尽管Survivin蛋白表达阴性组OS、TTP均长于阳性组,但差异无统计学意义。多因素回归分析中显示Survivin表达水平尚不是影响预后的独立因素。最近丹麦的研究小组用组织芯片和免疫组织化学技术对124例进展期膀胱癌患者的回顾性分析表明^[12],Survivin高表达者5年生存期为0,而阴性表达组5年生存率达44%。Survivin不仅是预测含铂方案敏感性的预测因子,也是预后指标。本研究分析结果的差异除了肿瘤类型不同外,其他药物如NVB或GEM的敏感性也会影响到TTP和OS的结果。因此需要增加非铂方案作为对比进行探讨。目前报道多为回顾性研究,大样本前瞻性研究甚少。应继续扩大样本量,密切随访患者生存,以确定Survivin表达在晚期NSCLC患者中预测顺铂方案敏感性和预后的确切价值。

综上所述, Survivin高表达参与顺铂耐药发生。NSCLC组织中Survivin表达阳性提示可能存在顺铂耐药, Survivin表达可能成为NSCLC个体化治疗的分子预测指标,对临床筛选含铂化疗方案具有指导意义。

参考文献

- Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, Survivin, expressed in cancer and lymphoma[J]. Nat Med, 1997, 3(8): 917-921.
- Altieri DC. Survivin and IAP proteins in cell-death mechanisms[J]. Biochem J, 2010, 430(2): 199-205.
- Baek MJ. Survivin may be a Key Target for Oxaliplatin[J]. J Korean Soc Coloproctol, 2010, 26(4): 239.
- 刘金龙,李森龙,刘丽红,等.外周血中生存素的表达与胃癌预后的相关研究[J].中国肿瘤临床,2011,38(20):1258-1261.
- 司徒镇强,吴军正,主编.细胞培养.西安:世界图书出版公司西安分公司,1996:186-187.
- Hirano G, Izumi H, Kidani A, et al. Enhanced expression of PCAF endows apoptosis resistance in cisplatin-resistant cells[J]. Mol Cancer Res, 2010, 8(6): 864-872.
- 陈余清,李伟,李殿明,等.Survivin抗肺癌细胞凋亡的分子机制[J].中华肿瘤杂志,2006,28(6):413-417.
- Lechler P, Renkawitz T, Campean V, et al. The antiapoptotic gene Survivin is highly expressed in human chondrosarcoma and promotes drugresistance in chondrosarcoma cells in vitro[J]. BMC Cancer, 2011, 11: 120.

- 9 Ikeguchi M, Liu J, Kaibara N. Expression of Survivin mRNA and protein in gastric cancer cell line (MKN-45) during cisplatin treatment [J]. *Apoptosis*, 2002, 7(1): 23-29.
- 10 Asechi H, Hatano E, Nitta T, et al. Resistance to cisplatin-induced apoptosis via PI3K-dependent Survivin expression in a rat hepatoma cell line [J]. *Int J Oncol*, 2010, 37(1): 89-96.
- 11 陈余清,李殿明,蔡映云,等.纤维支气管镜活检病变组织标本和痰标本 Survivin 基因的检测对肺癌的诊断价值[J].*中华结核和呼吸杂志*,2005, 28(4):225-229.

- 12 Als AB, Dyrskjøt L, von der Maase H, et al. Emmprin and Survivin predict response and survival following cisplatin-containing chemotherapy patients with advanced bladder cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(15): 4407-4414.

(2011-10-31 收稿)

(2012-07-02 修回)

(本文编辑:邢颖)

· 病例报告与分析 ·

乳腺癌肉瘤 2 例

李雅勋 顾力学 陶 维

关键词 乳腺癌肉瘤 病理 治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.16.030

乳腺癌肉瘤,也称乳腺化生性癌,是一种罕见的浸润性癌,现报道 2 例乳腺癌肉瘤。

例 1 患者女,47 岁,因“右乳肿物 1 年”入院,查:右乳外上象限肿物,16 cm×14 cm。穿刺活检为:癌肉瘤。行右乳癌改良根治术,术后病理:癌肉瘤,长径 15 cm,腋窝淋巴结见转移癌(3/27)。免疫组化显示两种组织学成份,上皮成份 CAM5.2 阳性,间叶组织 CAM5.2 阴性。雌、孕激素受体阴性,HER-2 无扩增,70%表达 EGFR 蛋白。病理分期 T₄N₁M₀, III b 期。术后行 AC-T 化疗,序贯放疗。1 年后出现肺、骨转移,现行 NP 方案解救治疗。

例 2 患者女,51 岁,因“左乳肿物 1 个月”入院,查体:左乳外上象限肿物,3 cm×3 cm。穿刺活检为:癌肉瘤,行左乳癌改良根治术。术后病理:癌肉瘤,长径 2.7 cm。免疫组化显示上皮成份和间叶细胞成份,上皮成分 CAM5.2 阳性,间叶组织 CAM5.2。雌、孕激素受体阴性,HER-2 无扩增。EGFR 受体表达 50%。病理分期 T₂N₀M₀, II a 期。术后行 AC-T 化疗。现随访 2 年,无局部复发及远处转移。

小结 乳腺癌肉瘤是一种罕见的浸润性癌,发生率约为乳腺恶性肿瘤的 0.08%~0.2%。乳腺癌肉瘤的定义是指腺癌成分伴有明显的梭形细胞、鳞化和(或)间叶分化的一组异质性癌^[1]。大量的研究认为其来源为肌上皮细胞。

大部分乳腺癌肉瘤雌、孕激素及 HER2 为阴性。恶性程度要大于浸润性导管癌和浸润性小叶癌^[2]。局部复发几率大。肺转移较肝、骨、脑的转移更常见,并且预后差。推荐 NCCN 中浸润性乳腺癌的治疗原则。EGFR 受体在大部分的乳腺癌肉瘤中是过表达的。在癌肉瘤最初的评估中应有 EGFR 受体情况。针对 EGFR 受体的靶向治疗可能会成为新的治疗方法。

参考文献

- 1 付 丽,傅西林,主编.乳腺肿瘤病理学[M].北京:人民卫生出版社,2008:78-84
- 2 Jung SY, Kim HY, Nam BH, et al. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 120(3): 627-637.

(2011-07-15 收稿)

(2011-11-24 修回)

(本文编辑:杨红欣)

作者单位:辽宁医学院附属第一医院乳腺外科(沈阳市 120001)

通信作者:李雅勋 jzpicc@163.com