

胃癌组织中 Her-2 蛋白的过表达与临床病理的相关分析

赵 群, 李 勇, 乔 喜, 范立侨, 焦志凯, 赵雪峰

(河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050011)

摘 要: [目的] 研究胃癌患者术前胃镜活检、术后标本组织中表皮生长因子受体 2 (Her-2) 表达的一致性, 探讨术后标本组织中 Her-2 蛋白的过表达及其与临床病理的关系。[方法] 选取前瞻性、多中心、开放、随机对照 III 期临床试验 (NCT01516944) 中 277 例直接手术的进展期胃癌患者, 采用免疫组织化学法 (IHC) 检测其术前胃镜活检、术后标本组织 Her-2 蛋白的表达情况, 其中 2+ 和 3+ 认为是 Her-2 蛋白过表达 (简称 Her-2 的过表达), 并分析 Her-2 过表达与患者性别、年龄、肿瘤部位、Lauren 分型、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期、脉管瘤栓、神经受侵的相关性。[结果] 277 例胃癌患者中术前胃镜活检组织的 Her-2 的过表达率为 32.85%, 其中 3+ 的有 23 例; 术后标本组织的 Her-2 的过表达率为 29.60%, 其中 3+ 的有 21 例, 两者差异无统计学意义 ($P=0.711$)。所有术后患者的 Her-2 过表达与肿瘤分化、浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期等存在明显关系 ($P<0.05$), 与患者年龄、性别、肿瘤部位、Lauren 分型、远处转移等无明显关系 ($P>0.05$)。[结论] 术前胃镜活检、术后标本组织中 Her-2 表达基本一致; 随着胃癌浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期增加, Her-2 蛋白过表达率随之增加, 并且 Her-2 蛋白过表达率在中分化胃癌中所占比例较大。

关键词: 胃肿瘤; Her-2; 免疫组织化学; 临床病理学

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X (2015) 05-0360-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.05.B002

Correlation Between Overexpression of Her-2 Protein and Clinicopathology in Gastric Cancer

ZHAO Qun, LI Yong, QIAO Xi, et al.

(The Fourth Affiliated Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: [Purpose] To analyze the consistency of human epidermal growth factor receptor-2 (Her-2) expression in preoperative gastroscopic biopsy tissues and in postoperative specimens in patients with gastric cancer, and to investigate the relation of Her-2 overexpression in postoperative specimens with clinicopathology of gastric cancer. [Methods] Two hundred and seventy-seven cases of advanced gastric cancer with surgery alone from prospective, multicenter, open, randomized, controlled III phase clinical trial (NCT01516944) were enrolled in the study. Her-2 overexpression in preoperative gastroscopic biopsy tissues and in postoperative specimens was detected by immunohistochemical method (IHC), and Her-2 expression with 2+ or 3+ was considered as overexpression. The relation of Her-2 overexpression with gender, age, tumor location, Lauren classification, differentiation grade, depth of invasion, lymph node metastasis, distant metastasis, TNM stage, vascular invasion, neural invasion was analyzed. [Results] Her-2 overexpression in preoperative gastroscopic biopsy tissues of 277 cases with gastric cancer was 32.85%, with 3+ of 23 cases; and that in postoperative specimens was 29.60%, with 3+ of 21 cases. There was no significant difference between them ($P=0.711$). Her-2 overexpression in postoperative specimens had significant correlation with the grade of differentiation, depth of invasion, lymph node metastasis, TNM staging ($P<0.05$), and had no correlation with patient's age, gender, tumor location, Lauren classification, distant metastasis ($P>0.05$). [Conclusions] Her-2 expression in preoperative gastroscopic biopsy tissues is consistent with that in postoperative specimens. Her-2 overexpression rate increases with the increasing of depth of invasion, lymph node metastasis, and TNM stage, and the overexpression occupies a large proportion in gastric cancer with moderate differentiation.

Subject words: gastric neoplasms; Her-2; immunohistochemistry; clinicopathology

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 尽管其死亡率总

体呈下降趋势^[1], 但是预后依然很差。胃癌死亡率列我国恶性肿瘤相关死亡第 3 位, 总体 5 年生存率为 30%~57.1%^[2]。手术治疗有可能根治胃癌, 但是大部分患者即使手术治疗后也会复发, 对于这种晚期的

基金项目: 河北省自然科学基金 (H2013206311)

通讯作者: 李勇, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士; 河北医科大学第四医院外三科, 河北省石家庄市健康路 12 号 (050011); E-mail: li_yong_hbth@126.com

收稿日期: 2015-03-04; **修回日期:** 2015-04-04

复发性胃癌或转移性胃癌,绝大多数患者都只能接受化疗。可喜的是,2010年的ToGA研究带来了新的希望,亚组分析结果显示,在Her-2过表达的胃或胃食管结合部癌患者中,曲妥珠单抗联合化疗组的中位生存时间为16.0个月,而单纯化疗组则为11.8个月,前组患者的生存获益更明显^[3]。国外已有文献报道,胃癌组织中有Her-2的表达,其与胃癌生物学特性及预后密切相关^[4]。晚期胃癌患者应用曲妥珠单抗的前提是Her-2的过表达,对于Her-2的检测就尤为重要。故本文通过探讨进展期胃癌患者术前胃镜活检与术后标本组织Her-2表达状态,以及术后Her-2表达状态与其临床病理的关系,研究Her-2表达的一致性,为胃癌的靶向治疗提供更全面的理论基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集河北医科大学第四医院外三科2012年1月至2013年6月初次诊断为进展期胃癌(cT₃₋₄N₀₋₁M₀)的患者277例,所有患者均来自前瞻性、多中心、开放、随机对照Ⅲ期临床试验(NCT01516944),术前均胃镜活检6~8块组织,病理诊断胃腺癌,且均未使用化疗或放疗。其中男性232例,女性45例,年龄为18~79岁,平均年龄为62.6岁。其中肿瘤≥5cm的166例,<5cm的111例。按WHO肿瘤细胞分化程度分类标准,中高分化腺癌173例,低分化腺癌104例。按美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer,AJCC)分期标准,I期+Ⅱ期110例,Ⅲ期+Ⅳ期167例。

1.2 方法

本实验中的术前胃镜活检、术后标本组织标本均在离体后短时间内使用10%中性缓冲福尔马林固定液浸泡,选取具有代表性的肿瘤组织,避开坏死组织,对所选组织均予以石蜡包埋连续切片。由两名高年资病理科主任医师采用免疫组织化学染色(IHC)法对切片评定。

1.3 判定标准

所有结果的判定均采用ToGA研究中推荐的经过调整的HercepTest™-Her-2评分标准^[5]:全部瘤细胞中细胞膜均无反应或小于10%瘤细胞膜染色者

结果为(0);大于10%肿瘤细胞染色、胞膜弱染色或者部分染色结果为(+);大于10%细胞膜底侧面轻度至中度染色者结果为(++);大于10%细胞膜完整强染色或底侧面中到高度染色者结果为(+++)。(0)和(+)为阴性,(++)为不确定,(+++)为阳性。(++)和(+++)为Her-2蛋白的过表达,定为Her-2阳性。

1.4 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件包进行数据分析,使用 χ^2 检验或确切概率法进行统计分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前胃镜活检与术后标本组织中的Her-2表达

277例直接手术的患者,术前胃镜活检组织中Her-2过表达率为32.85%,术后标本组织中Her-2过表达率为29.60%,两者差异无统计学意义($P=0.711$)(Table 1),IHC法呈阳性反应的细胞均呈棕黄色或棕褐色,Her-2蛋白的表达主要是在癌细胞的细胞膜上,阴性时则表达很少或不表达(Figure 1)。

Table 1 Expression of Her-2 in gastric cancer before and post operation

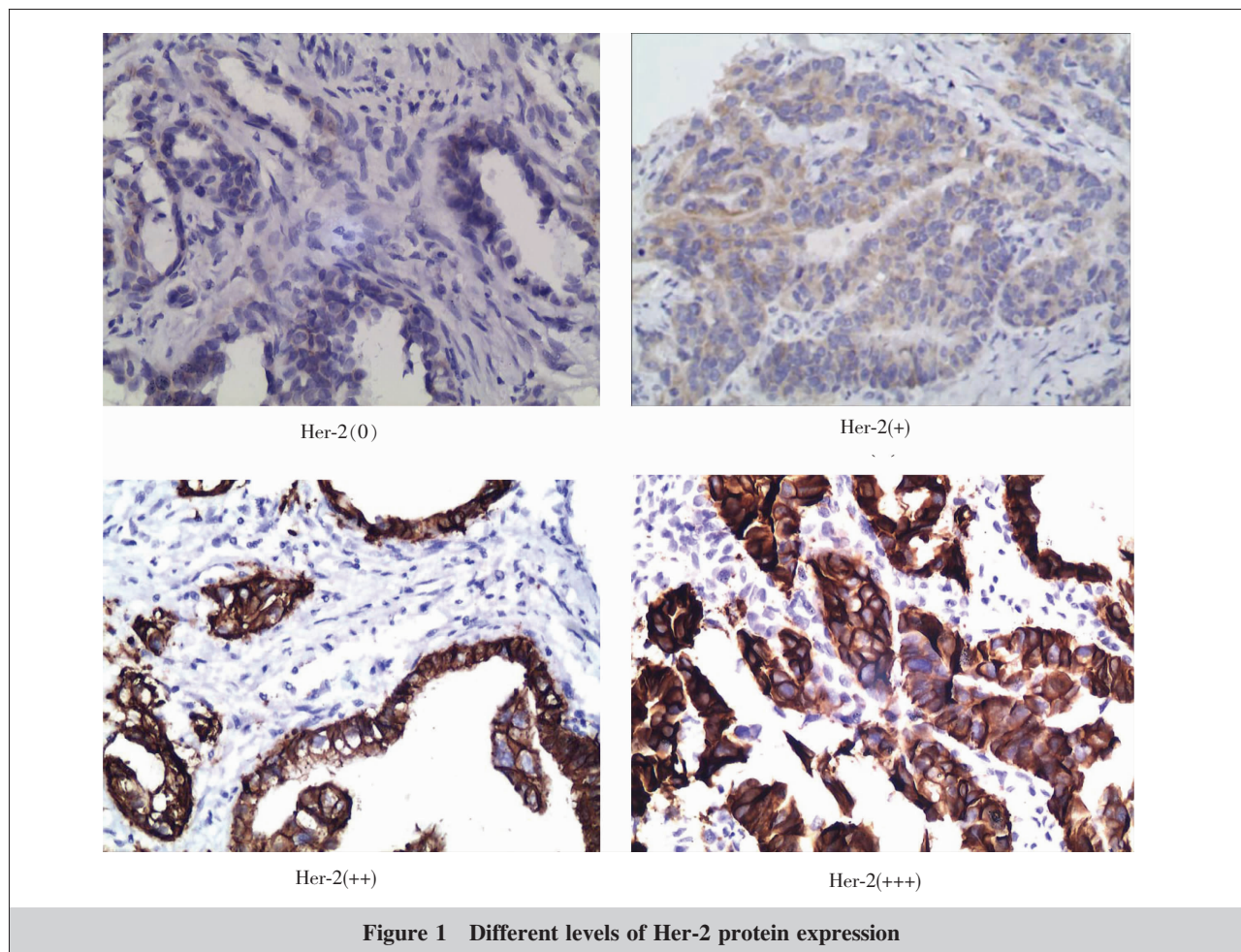
Expression of Her-2	Before operation	Post operation	χ^2	P
0~+	186	195	0.683	0.711
++	68	61		
+++	23	21		

2.2 术后标本组织Her-2的表达与临床病理的关系

277例术后标本Her-2检测结果显示(Table 2),Her-2表达与肿瘤分化、浸润深度、淋巴转移、TNM分期等存在明显关联($P<0.05$),与患者年龄、性别、肿瘤大小、Lauren分型、肿瘤部位、远处转移等无明显关联($P>0.05$)。

3 讨论

Her-2也称erbB-2,属于Her家族,基因定位于染色体17q21,分子量185kD,称为p185蛋白或Her-2蛋白,该家族还包括Her-1、Her-3、Her-4等。肿瘤中过表达的Her-2可以和自身或在配体缺失的状态下,与家族其他成员形成二聚体或异二聚体,导致肿瘤细胞内信号通路异常活化^[6]。



国外文献报道胃癌 Her-2 蛋白过表达率为 8.2%~45%^[7]。本研究结果显示,进展期胃癌患者胃镜活检组织 Her-2 的过表达阳性率为 32.85%,术后标本组织的为 29.60%,和国外研究结果基本一致。术前胃镜活检与术后标本组织的 Her-2 表达无统计学差异,说明术前胃镜活检能较好地预测出术后标本组织的 Her-2 表达状态,尤其是在术前做了胃镜活检,但术中无法切除肿瘤的患者中意义尤为显著,可根据术前活检的结果决定是否使用靶向治疗。

Her-2 蛋白过表达在不同年龄、性别的胃癌患者间无统计学差异,这与国内外相关报道结果一致^[8-10]。Tanner 等^[11]报道发生于胃食管接合部的胃癌组织中 Her-2/neu 的表达率高于单纯胃部的胃癌,原发于胃食管接合部的胃癌组织中 Her-2/neu 阳性率为 24%,要比其他部位(12%)高,本研究显示胃癌患者 Her-2 蛋白过表达在不同肿瘤部位间差异无统计学意义,这与 Huang 等^[12]研究发现一致。其原因可能

与东西方胃癌发病机制不同有关,有待进一步研究。

刘珊珊等^[10]报道,Her-2 基因过表达在不同分化程度胃癌中差异无统计学意义,而刘俊林等^[13]研究发现,胃癌 Her-2 表达在不同肿瘤分化程度间具有统计学差异。本研究显示,胃癌 Her-2 蛋白过表达在不同分化程度间差异具有统计学意义(Table 2),Her-2 蛋白过表达在中分化肿瘤细胞中明显高于低分化肿瘤细胞,可能与检测水平不同有关。Her-2 基因在翻译为 Her-2 蛋白过程中可能存在一定的基因未进行翻译,Her-2 基因转录翻译率可能在中分化肿瘤细胞中较低分化肿瘤细胞中高,从而导致 Her-2 蛋白过表达在中分化肿瘤细胞中所占比例较高,其中机制有待我们进一步研究。

有学者报道^[8-10],Her-2 基因过表达与患者肿瘤浸润程度及淋巴结转移相关,随着肿瘤浸润程度增加及淋巴结转移增多,Her-2 阳性表达增加。淋巴结转移已被确定为判断胃癌预后的一个重要指标,淋

Table 2 Correlation between Her-2 protein expression and clinicopathologic factors of gastric cancer postoperation

Clinicopathologic feature	Her-2 expression			χ^2	P
	0/+	++	+++		
Gender					
Male	166	50	16	1.297	0.523
Female	29	11	5		
Age(years old)					
< 60	103	34	11	0.169	0.919
≥60	92	27	10		
Tumor size(cm)					
< 5	80	21	10	1.188	0.552
≥5	115	29	22		
Tumor site					
EGJ	64	19	9	3.989	0.407
Gastric body	76	30	6		
Antrum	55	12	6		
Differentiation					
Moderate	112	41	20	12.309	0.002
Poor	83	20	1		
Lauren type					
Intestinal	104	37	17	9.238	0.055
Diffuse	76	17	2		
Mix	15	7	2		
Serosal invasion(T)					
T ₁ +T ₂	57	10	2	6.970	0.031
T ₃ +T ₄	138	51	19		
Lymphatic invasion(N)					
N _{0,1}	104	37	5	11.286	0.024
N ₂	37	11	4		
N ₃	54	13	12		
Metastasis(M)					
M ₀	188	60	20	0.728	0.695
M ₁	7	1	1		
TNM stage					
I + II	72	34	4	7.848	0.020
III + IV	118	32	17		
Blood vessel invasion					
Absent	165	53	15	2.916	0.233
Present	30	8	6		
Neural invasion					
Absent	171	57	19	1.631	0.442
Present	24	4	2		

Note:EGJ:esophago-gastric junction.

巴结转移率越高,其预后越差,有学者报道^[10,13],伴有淋巴结转移的胃癌 Her-2 阳性表达率高于没有发生淋巴结转移的胃癌患者,这表明 Her-2 基因参与了胃癌的淋巴转移过程,本文中 Her-2 阳性表达率在胃癌Ⅲ期和Ⅳ期中高于Ⅰ期和Ⅱ期,可以证明随着肿瘤浸润、转移能力增强,Her-2 表达也随之增强,

从而进一步促进了肿瘤浸润程度及淋巴结转移率,加速了病情的进展,与国内外多数相关报道一致^[14]。本实验测得的 Her-2 蛋白过表达与患者肿瘤浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期均有关,与上述相关报道相符合。

术后经过 IHC 测得的胃癌患者 Her-2 蛋白过表达与患者脉管瘤栓、神经受侵均无关,与 Barros-Silva 等^[8]报道相符。本实验结果统计显示 Her-2 蛋白表达在不同 Lauren 分型胃癌患者无显著性差异,但由表 2(Table 2)可以看出肠型胃癌患者中 Her-2 蛋白过表达率明显高于弥漫型及混合型胃癌患者,本实验根据 WHO 的 Lauren 分型方法对实验对象进行分型,由于本实验对象中分化腺癌所占比例较大,导致肠型患者比例较大,可能是导致该结果的原因。Hsu 等^[15]报道 Her-2 蛋白在肠型胃癌患者中的表达明显高于弥漫型胃癌患者,有待进一步探究。

有学者报道^[16,17],Her-2 基因过表达的胃癌可能具有更强的浸润与转移能力,是判断胃癌患者预后的指标之一。已有报道证实^[17,18],Her-2 是胃癌预后的一个独立影响因素。通过本实验可以看出 Her-2 蛋白过表达与患者分化程度、浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期密切相关,随着浸润深度的加深、淋巴转移的增多、胃癌分期的增加,Her-2 蛋白过表达随之增加,提示 Her-2 蛋白过表达可能是患者预后不良的因素之一,有待进一步的研究。

综上所述,术前胃镜咬检、术后标本组织中 Her-2 表达基本一致;随着胃癌浸润深度、淋巴转移、TNM 分期增加,Her-2 蛋白过表达率随之增加,故 Her-2 蛋白过表达可能影响胃癌患者预后,Her-2 蛋白的过表达可为胃癌患者的个性化治疗及分子靶向治疗提供相关依据。

参考文献:

- [1] Siegel R,Naishadham D,Jemal A. Cancer statistics for Hispanics/Latinos,2012 [J]. CA Cancer J Clin,2012,62 (5):283-298.
- [2] Li ZX,Kaminishi M.A comparison of gastric cancer between Japan and China[J].Gastric Cancer,2009,12:52-53.

- [3] Bang YJ, Van Cutsem E, 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.
- [4] Lordick F, Bang YJ, Kang YK, et al. HER2-positive advanced gastric cancer: similar HER2-positivity levels to breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2007, 5(4): 271.
- [5] Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study [J]. *Histopathology*, 2008, 52: 797–805.
- [6] Korkaya H, Paulson A, Iovino F, et al. HER2 regulates the mammary stem/progenitor cell population driving tumorigenesis and invasion [J]. *Oncogene*, 2008, 27: 6120–6130.
- [7] 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.
- [8] 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]. *Br J Cancer*, 2009, 100(3): 487–493.
- [9] Song Y, Huang J, Wang JW. Relationship between HER2/neu gene amplification and protein expression and prognosis in patients with advanced gastric carcinoma [J]. *Chin J Cancer*, 2010, 29(1): 76–81.
- [10] Liu SS, Peng ZY, Wen YL, et al. Study on the expression of Her-2 gene and its clinical significance in human gastric carcinoma [J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2012, 27(4): 339–342. [刘姗姗, 彭忠异, 王亦磊, 等. Her-2 基因在胃癌组织中的表达及其临床意义 [J]. *实用癌症杂志*, 2012, 27(4): 339–342.]
- [11] Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase II alpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(2): 273–278.
- [12] Huang JX, Zhao K, Lin M, et al. HER2 gene amplification in esophageal squamous cell carcinoma is less than in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma [J]. *Oncol Let*, 2013, 6: 13–18.
- [13] Liu JL, Li ZK, Xin FJ, et al. Analysis of the protein expression and gene amplification of HER2 in gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2013, 16(9): 898–901. [刘俊林, 李振凯, 信芳杰, 等. 胃癌 HER2 蛋白表达及基因扩增分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(9): 898–901.]
- [14] PinAo J, David LL, 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.
- [15] Hsu JT, Chen TC, Tseng JH, et al. Impact of Her-2 overexpression/amplification on the prognosis of gastric cancer patients undergoing resection: a single-center study of 1,036 patients [J]. *Oncologist*, 2011, 16(12): 1706–1713.
- [16] Chen B, Luo RC, Cui F, et al. Association of Her-2/neu expression with prognosis of gastric cancer [J]. *Journal of Southern Medical University*, 2006, 26(3): 344–347. [陈斌, 罗荣城, 崔斐, 等. 胃癌 Her-2/neu 基因表达与预后的相关性 [J]. *南方医科大学学报*, 2006, 26(3): 344–347.]
- [17] Kin MA, Jung EJ, Lee HS, et al. Evaluation of Her-2 gene status in gastric carcinoma using immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization, and realtime quantitative polymerase chain reaction [J]. *Hum Pathol*, 2007, 38(9): 1386–1393.
- [18] Dang HZ, Yu Y, Jiao SC, et al. Prognosis of HER2 overexpressing gastric cancer patients with liver metastasis [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(19): 2402–2407.