

Her-2/neu 与术后复发晚期胃癌临床病理及预后的相关性研究

胡晓莉, 王建红, 李春笋, 陈冬梅, 何向锋, 苏小琴, 季进锋

(南通市肿瘤医院, 江苏 南通 226361)

摘要: [目的] 探讨术后复发晚期胃癌患者 Her-2/neu 表达及与临床病理特征和预后的相关性。[方法] 分别采用免疫组织化学法(IHC)及荧光原位杂交法(FISH)对 108 例术后复发晚期胃癌患者进行 Her-2/neu 表达的检测, 分析其与患者的年龄、性别、Lauren 分型、组织学分级及与预后的相关性。[结果] 108 例患者中, IHC 法检测 Her-2/neu 阳性表达 13 例, FISH 法检测 Her-2/neu 阳性表达 14 例, 两种方法均为阳性表达者 10 例, 一致率为 61.5%。15 例正常胃黏膜中未见阳性表达。Her-2/neu 表达与患者的年龄、性别、肿瘤部位、组织学分级、TNM 分期、浸润深度、有无脉管浸润无关 ($P>0.05$), 而与患者的 Lauren 分型、淋巴结转移有关 ($P<0.05$)。Her-2/neu 阳性患者的中位疾病进展时间 (TTP) 为 22.4 个月 (95%CI: 23.44~26.55), 阴性患者的中位 TTP 为 25.0 个月 (95%CI: 17.02~27.77), 两者差异无统计学意义 ($P=0.215$)。[结论] Her-2/neu 可能是胃癌预后不良的标志之一。

关键词: 胃肿瘤; Her-2/neu; 预后; 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)09-0730-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.09.B006

The Correlation of Her-2/neu Expression with Clinicopathologic Features and Prognosis in Postoperative Recurrent Gastric Cancer

HU Xiao-li, WANG Jian-hong, LI Chun-sun, et al.

(Nantong Tumor Hospital, Nantong 226361, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the correlation of Her-2/neu expression with clinicopathologic features and prognosis in postoperative recurrent gastric cancer. [Methods] Her-2/neu expression was detected in 108 cases of advanced gastric cancer with recurrence postoperation by immunohistochemical method (IHC) and fluorescence in situ hybridization (FISH), and the correlation of Her-2/neu with age, gender, Lauren type, histological grade, prognosis was analyzed. [Results] Of 108 patients, there were 13 cases with positive expression of Her-2/neu by IHC, 14 cases with positive expression of Her-2/neu by FISH method. There were 10 cases with positive expression of Her-2/neu in both IHC and FISH, with consistent rate of 61.5%. No expression of Her-2/neu was found in 15 cases of normal gastric mucosa. No significant correlation was found between Her-2/neu expression and the patient's age, gender, tumor location, histological grade, TNM stage, depth of invasion, and vascular invasion ($P>0.05$). There was significantly positive correlation between Her-2/neu expression and Lauren classification, lymph node metastasis ($P<0.05$). Median time to progression (TTP) was 22.4 months in Her-2/neu positive patients (95%CI: 23.44~26.55), and 25.0 months (95%CI: 17.02~27.77) in negative patients, without significant difference between them ($P=0.215$). [Conclusion] Her-2/neu might be a predictive indicator for poor prognosis in patients with recurrent gastric cancer.

Subject words: gastric neoplasms; Her-2/neu; prognosis; clinicopathology

Her-2/neu 亦称为 C-erbB-2, 是一种原癌基因, 在细胞内的信号传导过程中发挥重要作用, 该基因

在正常细胞内不表达或低表达, 但在某些人类肿瘤中过表达, 促进肿瘤侵袭和转移^[1]。有文献报道, 部分胃癌患者肿瘤组织中 Her-2/neu 高表达。本研究通过免疫组织化学法 (IHC) 及荧光原位杂交法 (FISH) 法检测晚期胃癌患者肿瘤组织中 Her-2/neu

基金项目: 南通市科学技术局项目 (S10910, W201009)

通讯作者: 王建红, 主任, 主任医师, 学士; 江苏省南通市肿瘤医院内科, 江苏省南通市通州区通扬北路 30 号 (226361); E-mail: ywk_wjh@163.com

收稿日期: 2014-05-24; **修回日期:** 2014-07-24

的表达,探讨其与临床病理特征及预后的关系,为胃癌的诊断、治疗和预后评估提供依据。

1 资料与方法

1.1 组织标本

收集江苏省南通市肿瘤医院 2009 年 1 月至 2011 年 12 月经病理证实的术后复发的晚期胃癌标本 108 例。其中年龄 ≤ 65 岁的 42 例,中位年龄 51 岁,年龄 >65 岁的 66 例,中位年龄 69 岁;男性 64 例,女性 44 例;Lauren 分型为肠型 73 例,弥漫型 22 例,混合型 13 例;胃底部肿瘤 19 例,胃体部肿瘤 25 例,胃窦部肿瘤 64 例;高分化 32 例,中分化 40 例,低分化 36 例;有淋巴结转移者 66 例,无淋巴结转移者 42 例;TNM 分期为 I + II 期者 53 例, III + IV 期者 55 例;浸润深度为 T₁+T₂ 者 29 例, T₃+T₄ 者 79 例;有脉管浸润者 28 例,无脉管浸润者 80 例。患者术后定期随访观察,经影像学检查提示复发,且为局部晚期或出现远处转移。

1.2 检测方法

应用 IHC 法和 FISH 法检测胃癌组织 Her-2/neu 的表达,将 IHC 法(+++)和(或)FISH 法阳性视为 Her-2/neu 阳性。采用 Hofmann 等学者推荐的用于胃癌 Her-2/neu 蛋白检测的评分系统(2008)^[2],IHC 法阴性(0):整张切片不着色,或者 $<10\%$ 的细胞膜着色;IHC 阴性(+):有 $>10\%$ 的细胞膜着色浅,或者仅部分膜着色;IHC 可疑阳性(++):有 $>10\%$ 的细胞膜轻一中度着色;IHC 阳性(+++):有 $>10\%$ 的细胞膜中一高度着色。FISH 法:计数 30 个切片中的肿瘤细胞,对红色信号总数与绿色信号总数的比值(Ratio 值)进行统计,当 Ratio 值 ≥ 2.2 或者细胞内出现成簇的异常信号聚集($>10\sim 15$ 个/核)则为阳性。

1.3 随访

利用门诊复查和电话随访的方式进行随访,自患者首次开始治疗至 2014 年 2 月 1 日。疾病进展时间(TTP)定义为自治疗开始至首次出现影像学疾病进展的时间。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析,IHC 法与 FISH 法的相关性采用 Pearson 相关分析,以 χ^2 检验进行单因素分析,生存曲线采用 Kaplan-Meier

法。以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 Her-2/neu 表达情况

108 例患者均采用 IHC 法和 FISH 法检测 Her-2/neu 表达情况,阳性者总计 17 例,阳性率为 15.7%,其中 IHC 法检测 Her-2/neu 阳性表达者 13 例,FISH 法检测 Her-2/neu 阳性表达者 14 例,两种方法均为阳性表达者 10 例,一致率为 61.5% ($r=0.615$)(Table 1)。IHC 法和 FISH 法检测 15 例正常胃黏膜均未见 Her-2/neu 阳性表达。

Table 1 The results of the expression of Her-2/neu detected by IHC method and FISH method

IHC method	N	FISH method	
		Positive	Negative
Positive	13	10	3
Negative	95	4	91
Total	108	14	94

2.2 Her-2/neu 表达与临床病理参数间的关系

Her-2/neu 表达在不同年龄、性别、肿瘤部位、组织学分级、TNM 分期、浸润深度或有无脉管浸润患者间差异无统计学意义($P>0.05$),而在不同 Lauren 分型或有无淋巴结转移患者间差异有统计学意义($P<0.05$)(Table 2)。

2.3 生存分析

Her-2/neu 阳性患者的中位 TTP 为 22.4 个月(95%CI:23.44~26.55),阴性患者的中位 TTP 为 25.0 个月(95%CI:17.02~27.77),阴性患者的 TTP 较阳性患者有所延长,但差异无统计学意义($P=0.215$)(Figure 1)。

3 讨论

Her-2/neu 是一种原癌基因,位于 17 号染色体 q21 上,为编码 p185 的跨膜糖蛋白,属于人类表皮生长因子受体家族,该家族成员包括 Her-1、Her-2、Her-3 及 Her-4,家族成员间通过协同作用调节信号转导,从而影响细胞的增殖、分化和凋亡^[3,4]。在某些人类肿瘤如乳腺癌、胃癌的部分患者中发现 Her-2/neu 基因呈现过表达状态,对肿瘤的发生和发展具

Table 2 The relationship between Her-2/neu expression and clinicopathological parameters

Clinicopathological parameters	HER-2/neu expression		χ^2	P
	Positive (n=17)	Negative (n=91)		
Age(years old)				
≤65	8	34	0.567	>0.05
>65	9	57		
Gender				
Male	10	54	0.002	>0.05
Female	7	37		
Lauren type				
Intestinal type	15	58	3.986	<0.05
Diffuse type	1	21		
Mixed type	1	12		
Location				
Fundus ventriculi	4	15	2.803	>0.05
Corpora ventriculi	6	19		
Sinuses ventriculi	7	57		
Histological grade				
Well differentiated	6	26	0.559	>0.05
Moderately differentiated	5	35		
Poorly differentiated	6	30		
Lymphatic metastasis				
Yes	14	52	3.831	<0.05
No	3	39		
TNM stage				
I + II	7	46	0.504	>0.05
III + IV	10	45		
Invasion depth				
T ₁ +T ₂	6	23	0.732	>0.05
T ₃ +T ₄	11	68		
Vascular invasion				
Yes	9	19	7.667	>0.05
No	8	72		

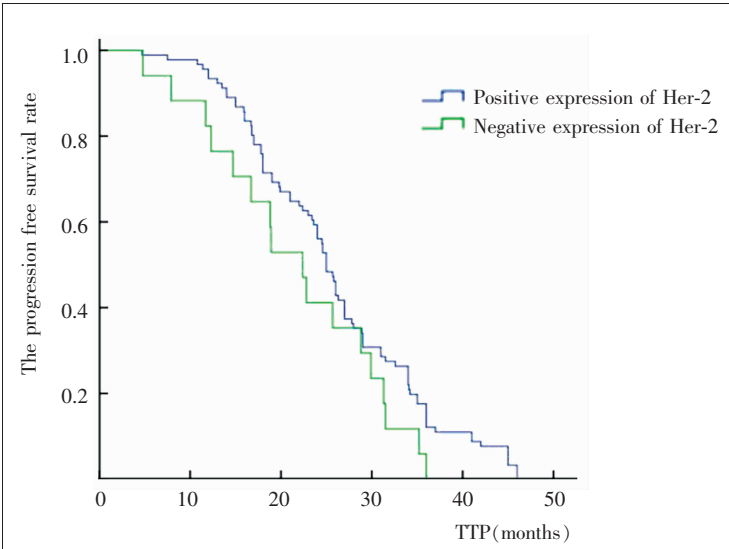


Figure 1 TTP of Her-2/neu positive and negative patients

有重要作用,并影响肿瘤的预后和治疗^[5]。在 *Her-2/neu* 基因与胃癌关系的研究中, Park 等^[6]学者报道,*Her-2/neu* 是胃癌的独立预后因素,但也有研究显示^[7],*Her-2/neu* 与胃癌临床病理学参数间不具有相关性。

各研究报道的胃癌中 *Her-2/neu* 的过表达率范围较大(2%~45%),这也许与不同研究样本量大小、人群分布、评分方法等差异有关^[8]。Bang 等^[9]2008 年报道,在一项包括了 3800 例晚期胃癌患者的前瞻性、国际多中心研究中,*Her-2/neu* 的阳性表达率为 23%。Bang 等^[10]又于 2009 年综合分析了 24 项研究(6542 例),总结得出 *Her-2/neu* 的平均阳性率为 19%。本研究中 *Her-2/neu* 阳性率为 15.7%,而在 15 例正常胃黏膜中未见阳性表达,这表明 *Her-2/neu* 的过表达可能与胃癌的发生有关,可作为胃癌诊断的辅助标志。

在乳腺癌中,*Her-2/neu* 基因扩增可导致蛋白的高表达,但在胃癌中这种关系未得到确认。刘学政等^[11]研究了 118 例胃癌组织中,40 例 IHC 为(0)的标本中 38 例经 FISH 检测 *Her-2* 基因无扩增(95.0%);33 例表达为(+)的标本中 30 例无扩增(90.9%);16 例表达为(++)的标本中 9 例无扩增,7 例扩增;29 例表达为(+++)的标本中 26 例扩增(89.7%),两种方法总符合率为 85.6%,两者呈显著相关 ($P<0.01$)。目前胃癌 *Her-2/neu* 检测推荐步骤为:①IHC 法检测 *Her-2/neu*;②IHC+++可接受曲妥珠单抗治疗;③若 IHC++应进行 FISH 法检测,IHC++,而 FISH+可接受曲妥珠单抗治疗。本研究中采用 Pearson 相关分析得出,IHC 法和 FISH 法检测 *Her-2/neu* 表达均为阳性的一致率为 61.5%。

研究显示,45 岁及以下人群发生胃癌者仅占小部分(<10%),但与老年人发生的胃癌相比,其分子表达谱却有不同,而且肠型 *Her-2/neu* 基因的阳性率高于弥漫型和混合型。这说明肠型和弥漫型胃癌通过不同的分子途径发生,不同病理学特点的胃癌具有

其独特的基因变异模式^[9,12,13]。本研究结果显示 Her-2/neu 表达与患者的年龄、性别、肿瘤部位、组织学分级、TNM 分期、浸润深度、有无脉管浸润无关 ($P>0.05$), 而与患者的 Lauren 分型、淋巴结转移有关 ($P<0.05$), Her-2/neu 阴性患者的 TTP 较阳性患者有所延长, 且差异有统计学意义 ($P=0.003$), 表明 Her-2/neu 可能成为胃癌预后不良的标志之一, 在今后的研究中可做进一步探讨。

参考文献:

- [1] Stern DF, Heffernan PA, Weinberg RA. p185, a product of the neu proto-oncogene, is a receptorlike protein associated with tyrosine kinase activity [J]. *Mol Cell Biol*, 1986, 6(5): 1729-1740.
- [2] Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study[J]. *Histopathology*, 2008, 52(7): 797-805.
- [3] Wickremesekera A, Hovens CM, Kaye AH. Expression of ErbB-1 and 2 in ves tibular schwannomas[J]. *J Clin Neurosci*, 2007, 14(12): 1199-1206.
- [4] Fuller SJ, Sivarajah K, Sugden PH. ErbB receptors, their ligands, and the consequences of their activation and inhibition in the myocardium [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44(5): 831-54.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Grabsch H, Sivakumar S, Gray S, et al. Her-2 expression in gastric cancer: Rare, heterogeneous and of no prognostic value-conclusions from 924 cases of two independent series[J]. *Cell Oncol*, 2010, 32(1-2): 57-65.
- [8] 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.
- [9] Bang Y, Chung H, Sawaki A, et al. HER2-positivity rates in advanced gastric cancer (GC): results from a large international phase III trial[J]. *Clin Oncol*, 2008, 26(15 Suppl): 4526.
- [10] Bang Y, Chung H, Xu J, et al. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial [J]. *J Clin Onco*, 2009, 27(15 Suppl): 4556.
- [11] Liu XZ, Chen M, Zhang JJ. Fluorescence in situ hybridization versus immunohistochemistry in the detection of Her-2 gene amplification and protein expression in gastric cancer[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2011, 25: 2679-2683. [刘学政, 陈铭. IHC 和 FISH 检测胃癌 Her-2 蛋白表达及基因扩增的比较 [J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 25: 2679-2683.]
- [12] Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(9): 1523-1529.
- [13] Marx AH, Tharun L, Muth J, et al. Her-2 amplification is highly homogenous in gastric cancer [J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(6): 769-777.

2015 第一届胃肠胰腺神经内分泌肿瘤多学科诊治论坛 暨 ESMO 亚洲继续医学教育结直肠癌项目预告

2015 第一届胃肠胰腺神经内分泌肿瘤多学科诊治论坛暨 ESMO 亚洲继续医学教育结直肠癌项目将于 2015 年 10 月 30 日~31 日在杭州举行, 由浙江省肿瘤医院主办, 肿瘤学杂志社承办。重点探讨胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的诊治、科学研究等的技术与理念的新进展, 将本着规范与前沿并重的原则, 在重点介绍和推广胃肠胰腺神经内分泌肿瘤规范化综合治疗的同时, 亦将对该领域的最新进展及同道们关心关注的热点难点问题进行对话与探讨。会议特别邀请了一批国内知名肿瘤专家作学术报告, 传递今年的国际研究成果和创新技术。对全程参会者将按规定授予国家级 I 类继续医学学分。

联系人: 钟海均 13957101712 朱利明 13958011987 袁梅琴 15868113396

E-mail: je-0123@163.com

地址: 杭州市拱墅区半山桥广济路 38 号(310022) 浙江省肿瘤医院三十七病区