



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.005
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3841.shtml

· 胃肿瘤专题研究 ·

Her-2/neu 表达对无淋巴结转移早期胃癌患者预后的影响

陆礼, 刘春娜, 付蔚华, 刘彤, 李卫东

(天津医科大学总医院 普通外科, 天津 300052)

摘要

目的: 探讨 Her-2/neu 表达及临床病理特征对无淋巴结转移的早期胃癌患者预后的影响。

方法: 收集 70 例有完整随访记录和病理组织蜡块保存完整的无淋巴结转移的早期胃癌根治手术切除患者资料, 采用免疫组化法检测病理组织切片 Her-2/neu 表达情况, 分析 Her-2/neu 表达及临床病理因素与患者预后的关系。

结果: 全组 Her-2/neu 阳性表达率为 25.0%, Her-2/neu 表达与患者的性别、年龄、肿瘤大小、分化类型及浸润深度均无明显关系 (均 $P>0.05$)。全组 5 年生存率为 87.8%。单因素分析显示, 患者性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤浸润深度及分化程度对患者生存状况无明显影响 (均 $P>0.05$)。Her-2/neu 表达阳性患者的 5 年生存率 72.0%, 阴性患者为 93.0%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。多因素回归分析显示, Her-2/neu 的表达为影响预后的危险因素 ($OR=5.036, P=0.035$)。

结论: Her-2/neu 的表达是影响无淋巴结转移早期胃癌患者预后的危险因素, 并对早期胃癌的临床治疗有一定指导意义。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(4):425-429]

关键词

胃肿瘤 / 病理学; 基因, erbB-2; 预后

中图分类号: R735.2

Prognostic significance of Her-2/neu expression in patients with early gastric cancer without lymph node metastasis

LU Li, LIU Chunna, FU Weihua, LIU Tong, LI Weidong

(Department of General Surgery, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Corresponding author: LI Weidong, Email: david_liwd@sina.com

ABSTRACT

Objective: To investigate prognostic significance of HER2/neu expression and different clinicopathological parameters in patients with early gastric cancer (EGC) without lymph node metastasis (pN_0).

Methods: Data of 70 patients with N_0 EGC undergoing radical gastrectomy and complete follow-up, and whose histopathological paraffin blocks were available were collected. The histopathological sections were examined for Her-2/neu expression by immunohistochemical staining, and the relations of Her-2/neu status and other clinicopathological factors with the outcomes of the patients were analyzed.

Results: Her-2/neu positive expression rate was 25.0% of all tissue sections. There was no significant

收稿日期: 2013-10-28; 修订日期: 2014-03-13。

作者简介: 陆礼, 天津医科大学总医院硕士研究生, 主要从事胃肠肿瘤方面的研究。

通信作者: 李卫东, Email: david_liwd@sina.com

association between Her-2/neu expression and age, gender, or tumor size, differentiation and depth of invasion (all $P>0.05$). The overall 5-year survival rate was 87.8% for the entire group of patients. Univariate analysis showed that gender, age, tumor size, depth of invasion, and degree of differentiation had no significant influence on survival of the patients (all $P>0.05$). The 5-year survival rate in patients with Her-2/neu positive expression was 72%, while in those with negative expression was 93%, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Multivariate regression analysis showed that Her-2/neu expression was a risk factor for prognosis ($OR=5.036, P=0.035$).

Conclusion: Her-2/neu expression is a risk factor for prognosis of pN₀ EGC patients, and has potential value for guiding clinical treatment of EGC. [Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(4):425-429]

KEYWORDS Stomach Neoplasms/pathol; Genes, erbB-2, Prognosis

CLC number: R735.2

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一，在我国发病率居各类恶性肿瘤第 2 位。在胃癌分期中，肿瘤组织局限于黏膜或黏膜下层，不论病灶大小或有无淋巴结转移，均称为早期胃癌（early gastric carcinoma, EGC）。现已有多项研究表明，淋巴结转移是影响 EGC 预后的独立因素，但对于无淋巴结转移的 EGC 患者，预后的评价相对较少。本研究旨在通过病历资料的回顾，并用免疫组化 SP 法测定癌组织 Her-2/neu 基因的表达情况，完善对无淋巴结转移的 EGC 患者预后的评估，并指导早期胃癌的临床治疗。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集本院 2005 年 1 月—2012 年 12 月行外科根治性手术切除经病理明确诊断为早期胃癌、无淋巴结转移，且具有完整随访资料的临床病历资料 70 例，其中，非肿瘤死亡患者 10 例，故仅对剩余 60 例患者资料进行统计分析。60 例患者中，男 38 例（63.3%），女 22 例（36.7%）；年龄 34~85 岁，平均 62.4 岁。所有患者术前均未行放疗。

1.2 实验方法

收集患者的蜡块标本，进行切片电烤片，脱蜡水化，抗原修复，依次滴加一抗及辣根过氧化物酶标记的二抗，染色并梯度酒精脱水干燥，封片镜

检。免疫组化用抗体：鼠抗人 c-erbB-2 单克隆抗体，辣根过氧化物酶标记羊抗鼠 IgG 及 DAB 显色试剂盒均购自北京中杉公司。

1.3 免疫组化结果判定

以 PBS 代替一抗设为阴性对照，用试剂盒自带已知的阳性对照片为阳性对照。在 200 倍光镜下随机选择 10 个视野，总计数 200 个癌细胞，细胞膜黄染为染色阳性，计算出阳性细胞百分率，采用“二级计分法”计算切片评分。阳性细胞百分率计分： $<5\%$ ，0 分； $5\% \sim 25\%$ ，1 分； $26\% \sim 50\%$ ，2 分； $51\% \sim 75\%$ ，3 分； $>75\%$ ，4 分。染色强度计分：淡黄色，1 分；黄或深黄色，2 分；褐或棕褐色，3 分。两者计分相乘 ≥ 2 为染色阳性。

1.4 统计学处理

Her-2/neu 在不同临床及病理因素分组比较采用 χ^2 检验。生存分析采用寿命表法计算生存率，以 Kaplan-Meier 法描绘生存曲线，组间生存率比较用 Log-Rank 检验。多因素分析采用 COX 回归分析（向前 Wald 法）。所有数据均通过 SPSS 19.0 统计软件进行分析， $P<0.05$ 视为有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌细胞 Her-2/neu 表达

Her-2/neu 蛋白定位于胃癌细胞胞膜。Her-2/neu 基因染色阴性患者 45 例（75.0%），阳性患者 15 例（25.0%）。免疫组化染色结果如见图 1。

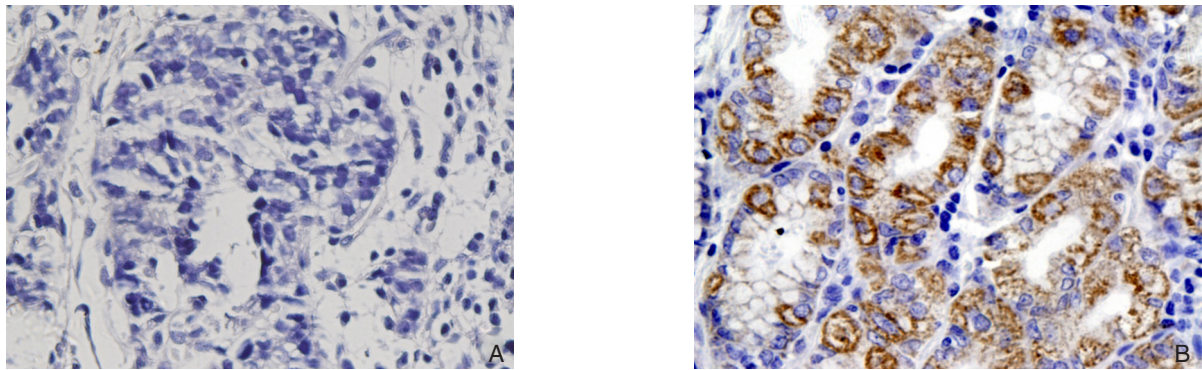


图 1 胃癌组织 Her-2/neu 蛋白免疫组化染色结果 (× 400) A: 阴性表达; B: 阳性表达

Figure 1 Immunohistochemical staining for Her-2/neu expression in gastric cancer tissue (×400) A: Negative expression; B: Positive expression

2.2 Her-2/neu 表达与临床及病理特征之间的关系

性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤分化类型及浸润深度与 Her-2/neu 表达均无明显关系 (均 $P>0.05$) (表 1)。

表 1 Her-2/neu 表达与临床及病理特征之间的关系分析
Table 1 Analysis of the relations of Her-2/neu expression with clinicopathological parameters

临床及病理特征	n	Her-2/neu 阳性表达 n (%)	χ^2	P
性别				
男	38	7 (18.4)	2.232	0.122
女	22	8 (36.4)		
年龄 (岁)				
≤ 55	20	6 (30.0)	0.584	0.747
55~70	29	6 (20.7)		
> 70	11	3 (27.3)		
肿瘤大小 (cm)				
≤ 2.0	23	3 (13.0)	2.844	0.092
> 2.0	37	12 (32.4)		
分化类型				
低分化	39	10 (25.7)	0.461	0.497
中高分化	21	5 (23.8)		
浸润深度				
黏膜层	39	7 (17.9)	2.955	0.086
黏膜下层	21	8 (38.1)		

2.3 胃癌患者术后生存概况

70 例资料完整的病例随访截至日期为 2013 年 9 月, 其中生存 53 例, 非肿瘤性死亡 10 例, 肿瘤性死亡 7 例, 将剔除非肿瘤死亡患者后的 60 例患者作为样本进行研究, 总体 5 年生存率为 87.8%。

2.4 临床病理特征和 Her-2/neu 表达对预后的影响

单因素分析显示, 患者性别、年龄、肿瘤大小、

肿瘤浸润深度及分化程度对患者生存状况无明显影响 (均 $P>0.05$); Her-2/neu 表达阳性患者的 5 年生存率 72.0%, 阴性患者为 93.0%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=5.524, P=0.019$) (表 2)。不同 Her-2 表达患者的生存曲线见图 2。

2.5 临床及病理因素对预后影响的 COX 多因素回归分析

对所有临床及病理因素进行多因素回归分析, 进入方程的变量为 Her-2/neu 表达 (Wald $\chi^2=4.437$; OR=5.036; 95.0% CI=1.119~22.667; $P=0.035$), Her-2/neu 阳性表达会明显增加生存风险, 相对危险度为阴性患者的 5.036 倍。

表 2 临床及病理特征对术后生存率的影响
Table 2 Influence of different clinicopathological parameters on postoperative survival of the patients

临床及病理特征	n	5 年生存率 (%)	χ^2	P
性别				
男	38	90	0.625	0.429
女	22	84		
年龄 (岁)				
≤ 55	20	79	3.802	0.149
55~70	29	97		
> 70	11	80		
肿瘤大小 (cm)				
≤ 2.0	23	91	0.421	0.517
> 2.0	37	86		
分化类型				
低分化	39	92	1.580	0.209
中高分化	21	80		
浸润深度				
黏膜层	39	89	0.231	0.631
黏膜下层	21	85		
Her-2/neu				
(+)	15	72	5.524	0.019
(-)	45	93		

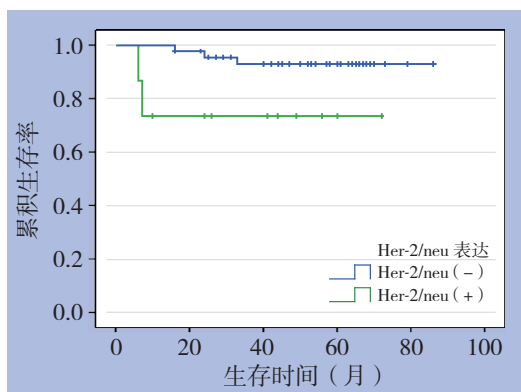


图 2 不同 Her-2 基因表达患者生存曲线图

Figure 2 Survival curves of patients with different Her-2/neu expression

3 讨论

EGC 是指肿瘤局限于黏膜或黏膜下层，而不论是否存在淋巴结转移。目前有学者认为淋巴结转移、肿瘤浸润深度、肿瘤组织学类型及分化程度等因素均是影响早期胃癌预后的重要因素，其中以淋巴结转移最为重要^[1]。国内外对于无淋巴结转移患者的预后分析较为罕见，本研究从早期胃癌患者中筛选出无淋巴结转移者进行预后分析，并尝试对其影响因素进行探讨。

Her-2/neu 又称 c-erbB-2，是上皮生长因子家族成员，在正常情况下处于非激活状态，激活后可诱导酪氨酸残基的自身磷酸化，并通过介导 PI3K/Akt 途径，Ras/Raf 分裂素活化蛋白激酶 (MAPK) 途径促进肿瘤细胞的生长、存活及转移^[2]。ToGA Ⅲ期临床试验研究的 Her-2/neu 在胃癌中的过表达率 5.9%~32.8%，本研究中 Her-2/neu 表达率为 25%^[3]，与文献报道基本一致。目前较为常用的 Her-2/neu 检测方法为：免疫组织化学法 (IHC) 及荧光原位杂交技术 (fluorescent in situ hybridization, FISH)，由于 IHC 法更廉价省时，便于操作，而广泛应用于临床。但多由于使用的评分系统不同而致结果不同^[4]。Hoffmann 等^[5]研究表明 HercepTest 判定标准能有效的判定 Her-2/neu 在胃癌组织中的表达。同时有研究表明，在对胃癌 Her-2/neu 表达判定时，“二级计分法”与 HercepTest 判定标准得出的结果一致^[6]。故本研究使用“二级计分法”评判蜡块标本的 Her-2/neu 表达，其结果是具有可信度的。本研究中，Her-2/neu

表达与性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤分化类型及浸润深度均无明显关系。

有研究^[7-10]表明肿瘤大小、浸润深度及分化程度可能影响淋巴结转移，从而进一步影响预后。本研究中肿瘤大小、浸润深度及分化程度与患者预后均无明显关系，这可能是由于本组患者均未出现淋巴结转移，因此以上指标对患者预后的影响都不得以体现。欧阳洋等^[11]研究表明，年龄并不是影响患者预后的独立指标，这与本研究结果相似。

多项研究表明 Her-2/neu 的阳性表达与进展期胃癌细胞的分化程度、淋巴血管侵犯及远处转移等相关^[12-14]，进而影响预后^[15]。Okines 等^[16]研究表明，Her-2/neu 的表达对于早期胃癌并不是一个独立的预后指标。但有学者对于 pN0 EGC 的研究表明，Her-2/neu 表达可以通过促进微转移的发生导致预后不良^[17-18]。综上所述，Her-2/neu 表达作为早期胃癌的一个独立预后指标，仍具争议。在本研究中，Her-2/neu 表达与无淋巴结转移早期胃癌患者的预后是具有相关性的，这可能是因为本研究剔除了淋巴结转移对于预后分析的干扰，使得 Her-2/neu 表达的作用得以体现。

当前内镜下切除作为早期胃癌治疗方式的一种，相对于开腹手术具有创伤小、操作简便等优点，但对于其严格适应症尚无定论^[19]。国外学者的研究^[17]表明即使行完全切除，有少部分患者仍会出现局部复发。有研究表明 Her-2/neu 的表达可促进局部微转移的发生^[20]。所以对于欲行内镜下切除的早期胃癌患者，建议进行 Her-2/neu 表达情况的检测，对于 Her-2/neu 表达阳性的患者，有较差的预后，不建议行缩小手术范围的内镜治疗，建议行标准切除，必要时予第 1 站淋巴结清扫。

综上所述，Her-2/neu 可以作为无淋巴结转移的早期胃癌患者的预后指标，阳性患者较阴性患者生存时间短，对于阳性患者建议以手术切除为佳。

参考文献

- [1] 荣维淇, 周志祥. 影响早期胃癌预后的相关因素分析 [J]. 实用肿瘤杂志, 2011, 26(5):460-464.
- [2] 赵恩昊, 曹晖. 曲妥珠单抗治疗胃癌的作用及机制的研究进展 [J]. 中国普通外科杂志, 2011, 20(8):873-876.
- [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] Liu W, Zhong S, Chen J, et al. HER-2/neu overexpression is an independent prognostic factor for intestinal-type and early-stage gastric cancer patients[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(4):e31-37.
- [5] 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.
- [6] Halon A, Donizy P, Biecek P, et al. HER-2 expression in immunohistochemistry has no prognostic significance in gastric cancer patients[J]. *Scientific World J*, 2012, doi: 10.1100/2012/941259.
- [7] Guo P, Li Y, Zhu Z, et al. Prognostic value of tumor size in gastric cancer: an analysis of 2379 patients[J]. *Tumor Biol*, 2013, 34(2):1027-1035.
- [8] Haruta H, Hosoya Y, Sakuma K, et al. Clinicopathological study of lymph-node metastasis in 1,389 patients with early gastric cancer: assessment of indications for endoscopic resection[J]. *J Dig Dis*, 2008, 9(4):213-218.
- [9] Wang YX, Shao QS, Yang Q, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of early gastric cancer after gastrectomy[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(5):770-774.
- [10] Jeong O, Ryu SY, Park YK. Accuracy of surgical diagnosis in detecting early gastric cancer and lymph node metastasis and its role in determining limited surgery[J]. *J Am Coll Surg*, 2009, 209(3):302-307.
- [11] 欧阳洋, 欧阳植庭, 夏绪东. 胃癌手术患者预后的多因素分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(10):1061-1064.
- [12] Kim KC, Koh YW, Chang HM, et al. Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1,414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(10):2833-2840.
- [13] HER-2 研究全国协作组. 胃癌中 HER-2/neu 基因扩增和蛋白表达的多中心研究[J]. *中华消化杂志*, 2006, 26(10):657-660.
- [14] 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.
- [15] Dang HZ, Yu Y, Jiao SC. Prognosis of HER2 over-expressing gastric cancer patients with liver metastasis[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(19):2402-2407.
- [16] Okines AF, Thompson LC, Cunningham D, et al. Effect of HER2 on prognosis and benefit from peri-operative chemotherapy in early oesophago-gastric adenocarcinoma in the MAGIC trial[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(5):1253-1261.
- [17] Cao L, Hu X, Zhang Y, et al. Adverse prognosis of clustered-cell versus single-cell micrometastases in pN0 early gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 103(1):53-56.
- [18] Ono H. Early gastric cancer: diagnosis, pathology, treatment techniques and treatment outcomes[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18(8):863-866.
- [19] Park JC, Lee SK, Seo JH, et al. Predictive factors for local recurrence after endoscopic resection for early gastric cancer: long-term clinical outcome in a single-center experience[J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(11):2842-2849.
- [20] Marc G, Lopes CV. Endoscopic resection of superficial gastrointestinal tumors[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(29):4600-4606.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 陆礼, 刘春娜, 付蔚华, 等. Her-2/neu 表达对无淋巴结转移早期胃癌患者预后的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(4):425-429. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.005
 Cite this article as: LU L, LIU CN, FU WH, et al. Prognostic significance of Her-2/neu expression in patients with early gastric cancer without lymph node metastasis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(4):425-429. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.005