



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.021  
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract4078.shtml

· 简要论著 ·

# 胃癌原发灶与胃镜活检标本及淋巴结转移灶中 Her-2 状态的比较

李爱君

(山东省垦利县人民医院 普通外科, 山东 东营 257500)

## 摘要

**目的:** 探讨胃镜活检和转移淋巴结组织标本用于预测 Her-2 实际状态的准确性和有效性。

**方法:** 选取 2012 年 7 月—2013 年 7 月收治的 100 例胃癌手术患者, 检测胃镜活检、胃癌原发灶及转移淋巴结组织标本中的 Her-2 状态, 并将 3 种组织标本的检测结果进行比较。

**结果:** 胃镜活检组织标本和原发灶组织标本中 Her-2 状态的一致率为 87.0%, 经 *R* 检验, 两种组织标本的 Her-2 状态具有高度一致性 ( $Z=6.532, P<0.01$ ); 胃镜活检对 Her-2 状态阳性预测率为 75.0%, 阴性预测率为 90.0%。65 例淋巴结转移患者的原发灶组织标本和转移淋巴结组织标本中 Her-2 状态的一致率 84.6%, 两种标本的 Her-2 状态具有高度一致性 ( $Z=5.893, P<0.01$ ); 转移淋巴结对 Her-2 状态阳性预测率为 71.4%, 阴性预测率 88.2%。

**结论:** 胃镜活检和淋巴结转移灶与胃癌原发灶组织标本中 Her-2 状态具有高度一致性, 可以预测胃癌原发灶中 Her-2 实际状态。 [中国普通外科杂志, 2014, 23(10):1416-1419]

## 关键词

胃肿瘤 / 病理学; Her-2; 活组织检查, 胃镜; 淋巴结

中图分类号: R735.2

胃癌是最常见的消化系统恶性肿瘤, 我国新发胃癌病例占全球新发病例的 40% 以上, 并且大部分已处于进展期, 手术及化疗效果不佳<sup>[1]</sup>。因此, 近年来分子水平治疗手段即靶向治疗成为临床讨论的热点话题, 其中 Her-2 靶向治疗在胃癌诊断和治疗中的重要性逐渐凸显, 比较有影响力的是 2009 年开展的 ToGA 试验, 其采用 Her-2 单克隆抗体 (曲妥珠单抗) 联合化疗治疗晚期胃癌并与单纯化疗进行比较, 结果显示使用曲妥珠单抗治疗患者生存率明显提高<sup>[2]</sup>。基于此研究曲妥珠单抗被批准上市, 用于 Her-2 检测为阳性的胃癌患者。因此对 Her-2 状态的准确判断成为胃癌患者使用曲妥珠单抗治疗疗效的关键因素。目前, Her-2 状态主要以胃癌原发灶的分子病理学检测结果为准, 但是部分晚期胃癌患者无法进行手术治疗, 不能获取胃癌原发灶, 如何从这部分患者中筛选出 Her-2

阳性的病例, 具有重要的临床意义<sup>[3]</sup>。本研究通过对比胃镜活检组织标本、转移淋巴结组织标本与胃癌原发灶组织标本中 Her-2 状态, 分析 3 种组织标本结果的一致性, 评价胃镜和转移淋巴结活检用于预测 Her-2 的实际状态的准确性和有效性, 以期为不能手术的进展期胃癌患者应用 Her-2 靶向药物提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2012 年 7 月—2013 年 7 月在我院手术治疗的 100 例胃癌患者。纳入标准: (1) 所有患者术前均经胃镜活检确诊为胃腺癌; (2) 术前未行放疗和免疫治疗; (3) 自愿纳入本研究者。其中男 62 例, 女 38 例; 年龄 32~80 岁, 平均 ( $55.48 \pm 12.39$ ) 岁; 肿瘤直径  $>5$  cm 者 49 例,  $\leq 5$  cm 者 51 例; 有浆膜浸润者 66 例, 有淋巴结转移者 65 例; Lauren 分型: 弥漫型 52 例, 肠型 32 例, 混合型 16 例; WHO 组织学分级:  $G_1$  为 12 例,  $G_2$  为 24 例,

收稿日期: 2014-04-24; 修订日期: 2014-09-09。

作者简介: 李爱君, 山东省垦利县人民医院副主任医师, 主要从事胃肠、肝胆疾病方面的研究。

通信作者: 李爱君, Email: liaijun19663@163.com

G<sub>3</sub>/G<sub>4</sub> 为 64 例。AJCC 病理学分期 (TNM): I 期 10 例, II 期 24 例, III 期 54, IV 期 12 例。

## 1.2 方法

1.2.1 Her-2 检测 参照我国《胃癌 Her-2 检测指南》中的检测流程对胃镜活检、胃癌原发灶及转移淋巴结标本中 Her-2 的状态进行检测<sup>[4]</sup>。

1.2.2 免疫组化 选取胃镜活检组织标本和手术切除原发灶组织标本各 3 块/例, 65 例淋巴结转移患者再加转移淋巴结组织标本 3 块/例, 采用 10% 中性福尔马林固定标本, 石蜡包埋连续切片。用免疫组织化学染色法检测 3 种组织标本中 Her-2 蛋白表达状态, 一抗由德国罗氏诊断产品 (上海) 有限公司提供, SP 染色试剂盒由上海联硕生物科技有限公司提供。

1.2.3 胃癌 Her-2 免疫组化判读标准 参照胃癌 Her-2 免疫组化判读标准<sup>[5]</sup>判读胃镜活检组织标本和手术切除原发灶组织标本及转移淋巴结组织标本的 Her-2 免疫组化染色 (图 1)。0: 无反应或 <10% 的肿瘤细胞膜染色; (+):  $\geq 10\%$  的肿瘤细胞微弱或隐约可见膜染色, 细胞仅有部分膜染色; (++) :  $\geq 10\%$  的肿瘤细胞弱到中度的完全、基地或侧膜染色; (+++) :  $\geq 10\%$  的肿瘤细胞完全、基地或侧膜染色。

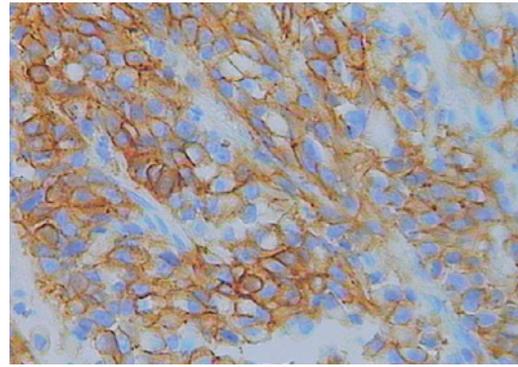


图 1 Her-2 在胃癌原发灶 (弥漫型) 中的表达 (SP × 200)

1.2.4 胃癌 Her-2 状态评估<sup>[6]</sup> 免疫组化判定为 (+++) 的标本直接定为 Her-2 阳性; 免疫组化判定为 0 和 (+) 的标本直接定位 Her-2 阴性。免疫组化判定为 (++) 的标本需要进一步行荧光原位杂交检测 (FISH), 若 FISH 阳性则判定 Her-2 阳性, 若 FISH 阴性则判定 Her-2 阴性。

1.2.5 FISH 检测 对 3 种组织标本中免疫组化 (++) 的标本进行 FISH 检测。在扩增程度最高区域内, 对 30 个连续肿瘤细胞的细胞核进行信号计数和比值计算 (红色/绿色)。比值  $\geq 2.2$  判断为 FISH 阳性; 比值 <1.8 判断为 FISH 阴性 (图 2)。

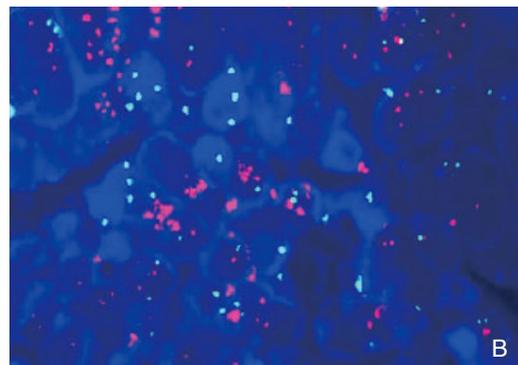
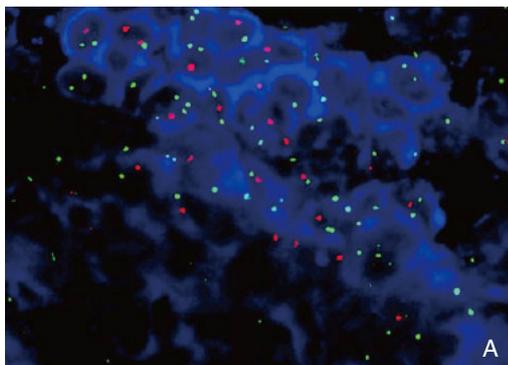


图 2 FISH 检测 (×200, 红色信号为 Her-2, 绿色信号为 CSP17) A: Her-2 基因无扩增; B: Her-2 基因有扩增

## 1.3 统计学处理

采用 SPSS 15.0 版统计学软件进行统计学处理。百分率之间的比较采用  $\chi^2$  检验、McNemar  $\chi^2$  检验和 Fisher 确切概率法; 不同标本检测结果的一致性分析采用 R 检验, 以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 胃镜活检组织标本和原发灶组织标本 Her-2 状态一致性

胃镜活检组织标本 Her-2 阳性率为 20.0% (20/100), 原发灶组织标本为 23.0% (23/100)。两者的 Her-2 状态的一致率为 87.0% (87/100), 经 R 检验, 两种标本的 Her-2 状态具有高度一致

性 ( $Z=6.532, P<0.01$ )；术前胃镜活检对 Her-2 状态阳性预测率为 (15/20) 75.0%，阴性预测率 (72/80) 90.0%。13 例结果不一致的病例中，8 例为胃镜活检标本阴性而原发灶标本阳性，5 例为胃镜活检标本阳性而原发灶标本阴性，经 McNemar  $\chi^2$  检验，两种标本 Her-2 结果不一致部分差异无统计学意义 ( $S=1.152, P>0.05$ ) (表 1)。

表 1 胃镜活检组织标本和原发灶组织标本 Her-2 状态

胃镜活检 组织标本	原发灶标本		合计	阳性预测率 (%)	阴性预测率 (%)
	阳性	阴性			
阳性	15	5	20	75.0	—
阴性	8	72	80	—	90.0
合计	23	77	100	—	—

## 2.2 转移淋巴结组织标本和原发灶组织标本 Her-2 状态一致性

转移淋巴结组织标本 Her-2 阳性率为 (14/65) 21.5%，原发灶组织标本为 (16/65) 24.6%。两者的 Her-2 状态的一致率为 (54/65) 84.6%，经 R 检验，两种标本的 Her-2 状态具有高度一致性 ( $Z=5.893, P<0.01$ )；转移淋巴结对 Her-2 状态阳性预测率为 (10/14) 71.4%，阴性预测率 (45/51) 88.2%。10 例结果不一致的病例中，6 例为转移淋巴结组织标本阴性而原发灶组织标本阳性，4 例为转移淋巴结组织标本阳性而原发灶组织标本阴性，经 McNemar  $\chi^2$  检验，两种标本 Her-2 结果不一致部分差异无统计学意义 ( $S=1.063, P>0.05$ ) (表 2)。

表 2 转移淋巴结组织标本和原发灶组织标本 Her-2 状态

转移淋巴结 组织标本	原发灶标本		合计	阳性预测率 (%)	阴性预测率 (%)
	阳性	阴性			
阳性	10	4	14	71.4	—
阴性	6	45	51	—	88.2
合计	16	49	65	—	—

## 3 讨 论

原癌基因人类表皮生长因子受体 2(Human epidermal growth factor receptor-2, Her-2) 基因，即 c-erbB-2 基因，定位于染色体 17q12-21.32 上，编码相对分子质量为 185 000 的跨膜受体样蛋白，具有酪氨酸激酶活性<sup>[7]</sup>。检测方法有免疫组化、FISH 等。研究<sup>[8]</sup>发现过度表达的 Her-2 蛋白通过激活 PI3K/AKT、RAS/MAPK 等细胞内信号传导

通路，参与到肿瘤细胞增殖、分化、浸润及转移的过程中。目前已有针对该基因过度表达的药物——赫赛汀 (Herceptin)。

2009 年开展的 ToGA 试验，使用 Her-2 单克隆抗体 (曲妥珠单抗) 联合化疗治疗 Her-2 阳性的进展期胃癌并与单纯化疗进行比较，结果显示使用曲妥珠单抗治疗患者的中位生存时间为 13.8 个月，有效率达到 47.3%<sup>[9]</sup>。然而，能否使用曲妥珠单抗取决于癌灶中 Her-2 的状态。目前，Her-2 状态主要以胃癌原发灶组织标本的分子病理学检测结果为准，但是部分晚期胃癌患者无法进行手术治疗，不能获取胃癌原发灶，如何从这部分患者中筛选出 Her-2 阳性的病例，具有重要的临床意义。本研究通过对比胃镜活检组织标本、转移淋巴结组织标本与胃癌原发灶组织标本中 Her-2 状态，分析 3 种组织标本结果的一致性，评价胃镜和转移淋巴结活检用于预测 Her-2 的实际状态的准确性和有效性，以期为不能手术的进展期胃癌患者应用 Her-2 靶向药物提供依据。

本研究结果显示胃癌原发灶组织标本中 Her-2 状态与胃镜活检组织标本的一致率为 87.0%，与转移淋巴结组织标本的一致率为 84.6%，经 R 分析得出胃镜活检组织标本和转移淋巴结组织标本与胃癌原发灶组织标本中 Her-2 状态具有高度一致性。因此，在胃镜活检组织标本或转移淋巴结中进行 Her-2 检测可以比较准确的预测胃癌原发灶中 Her-2 的状态，可在一定程度上指导进展期胃癌的靶向治疗。在一致率方面，本研究类似研究比较<sup>[10]</sup>，相对较高，分析原因可能与本研究采用标准的检测流程，Her-2 状态是经过了免疫组化和 FISH 综合检测分析判定得出，有助于减少假阳性率和假阴性率。

虽然研究结果显示胃癌原发灶组织标本与胃镜活检组织标本和转移淋巴结组织标本的 Her-2 状态检测结果差异无统计学意义，但是在临床实践中胃镜活检和转移淋巴结组织标本仍然不能完全取代胃癌原发灶 Her-2 检测结果。在本研究中观察到有 13 例原发灶和胃镜活检组织标本的检测结果不一致，其中 8 例为胃镜活检标本阴性而原发灶标本阳性，有 5 例为胃镜活检标本阳性而原发灶标本阴性；有 10 例原发灶和转移淋巴结组织标本的检测结果不一致，其中 6 例为转移淋巴结组织标本阴性而原发灶标本阳性，有 4 例为转移淋巴结组织标本

阳性而原发灶标本阴性,分原因可能与存在瘤内异质性、纳入样本数量较小及缺乏针对转移淋巴结 Her-2 判定标准等原因有关<sup>[11]</sup>。

综上所述,胃镜活检和转移淋巴结与原发灶组织标本的 Her-2 状态具有高度一致性,可以比较准确的预测 Her-2 的实际状态,但前两者不能完全取代原发灶检测,适用于无法手术获取原发灶的进展期胃癌患者。

#### 参考文献

- [1] Geng Y, Chen X, Qiu J, et al. Human epidermal growth factor receptor-2 expression in primary and metastatic gastric cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(2):303-311.
- [2] He C, Bian XY, Ni XZ, et al. Correlation of human epidermal growth factor receptor 2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(14):2171-2178.
- [3] Boku N. HER2-positive gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(1):1-2.
- [4] Spackman E, Rice S, Norman G, et al. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer: a NICE single technology appraisal[J]. *Pharmacoeconomics*, 2013, 31(3):185-194.
- [5] Fusco N, Rocco EG, Del Conte C, et al. HER2 in gastric cancer: a digital image analysis in pre-neoplastic, primary and metastatic

- lesions[J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(6):816-824.
- [6] 刘泽锋,徐越超,芦晋,等. 曲妥珠单抗治疗人表皮生长因子受体-2 高表达胃癌的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(3):723-725.
- [7] Hicks DG, Whitney-Miller CL. The evolving role of HER2 evaluation for diagnosis and clinical decision making for breast and gastric adenocarcinoma[J]. *Biotech Histochem*, 2013, 88(3/4):121-131.
- [8] 韩真真,袁胜利,丁明翠,等. 曲妥珠单抗对 HER-2 高表达胃癌细胞增殖抑制作用观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(8):593-595.
- [9] Tanaka T, Fujimura A, Ichimura K, et al. Clinicopathological characteristics of human epidermal growth factor receptor 2-positive Barrett's adenocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(43):6263-6268.
- [10] 于雪梅,李新军,吴戈,等. 胃癌组织中 HER-2 基因扩增和蛋白的表达[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2013, 29(10):1133-1134.
- [11] 张永磊,花亚伟,张占东,等. HER-2 在胃癌原发灶和转移淋巴结中的表达[J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(26):2485-2490.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:李爱君.胃癌原发灶与胃镜活检标本及淋巴结转移灶中 Her-2 状态的比较[J].*中国普通外科杂志*, 2014, 23(10):1416-1419. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.021

Cite this article as: LI AJ. Comparison of Her-2 status in primary focus of stomach cancer, gastroscopic biopsy specimens and metastatic lymph nodes[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(10):1416-1419. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.021

## 我刊姊妹刊《Gland Surgery》被 PubMed 收录

近日收到 PubMed Central (PMC) 通知,我刊姊妹刊《Gland Surgery》杂志已正式被该数据库全文收录,收录工作将在一个月内完成,届时《Gland Surgery》全部文章(包括往刊)将可以在 PubMed 中获取。

《Gland Surgery》(Gland Surg; pISSN 2227-684X; eISSN 2227-8575)于2012年5月由《中国普通外科杂志》与 AME 公司合作创刊,是一本同行评审、开放获取的英文期刊,主要刊登腺体疾病预防、诊断、治疗、预后等方面的文章。由我刊主编吕新生教授与北京 301 医院普通外科李席如教授共同担任主编;湘雅医院普通外科的李新营,泰国 Mahidol University 的 Visnu Lohsiriwat, 澳大利亚 University of Melbourne 的 Warren M Rozen, 以及美国 Virginia Commonwealth University 的 Kazuaki Takabe 等教授共同担任副主编。《Gland Surgery》拥有一支国际化的编委团队,编委分别来自中国、美国、英国、日本、台湾、泰国、澳大利亚、意大利、加拿大、西班牙、希腊等世界各国。

欢迎业内人士登录《Gland Surgery》网站: <http://www.glandsurgery.org>。

中国普通外科杂志编辑部