



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.011
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.011
China Journal of General Surgery, 2023, 32(4):566-574.

· 临床研究 ·

人工智能辅助技术在进展期胃癌原发灶不同区域HER-2评估及判断预后中的应用

刘洋¹, 郭子阳¹, 刘月平², 王心然², 王子涵¹, 杨家轩¹, 丁平安¹, 郑涛¹, 田园¹, 郭洪海¹, 檀碧波¹, 范立侨¹, 李勇¹, 赵群¹

(河北医科大学第四医院 1. 外三科 2. 病理科, 河北 石家庄 050011)

摘要

背景与目的: 胃癌中人类表皮生长因子受体2 (HER-2) 表达存在较高的异质性, 全面地评估患者的HER-2状态有利于发现抗HER-2治疗的潜在受益者。人工智能(AI)辅助显微镜可以通过大量读片以综合判断HER-2的状态, 并减少人为评估的视觉误差。本研究旨在探讨AI辅助显微镜在胃癌原发灶多区域HER-2评估中的实用性和可行性。

方法: 对264例进展期胃癌患者术后标本同一区域HER-2免疫组化染色切片, 分别使用普通光学显微镜视觉评估、AI辅助显微镜两种方法进行评估, 评价AI辅助显微镜在胃癌HER-2评估中的准确性; 并使用AI辅助显微镜对上述胃癌患者原发灶的其他区域的HER-2表达进行评估, 将两个区域HER-2评分较高者作为最终判读结果, 并进一步分析HER-2过表达与进展期胃癌患者临床病理特征及术后生存的关系。

结果: 视觉评估、AI辅助显微镜与金标准三者之间HER-2评分总体差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但AI辅助显微镜相较视觉评估与金标准具有更高的一致性 ($\kappa=0.86$ vs. $\kappa=0.81$, $P<0.05$)。使用AI辅助显微镜对胃癌原发灶两个不同区域的HER-2评估结果显示, 两个区域HER-2评分不一致者为55例, 不一致率为20.8%。其中区域1 HER-2过表达率为29.9%, 区域2 HER-2过表达率为31.0%, 综合评估两个区域取较高评分的HER-2过表达率为35.2%。综合评估两个区域HER-2表达得出的HER-2过表达率高于单独判读一个区域, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$); 进一步分析发现, 胃癌原发灶HER-2异质性表达与肿瘤分化程度及Lauren分型明显有关 (均 $P<0.05$)。生存分析显示, HER-2过表达进展期胃癌患者3年中位OS时间为23个月, 3年OS率为33.4%; HER-2非过表达的进展期胃癌患者3年中位OS时间为29个月, 3年OS率为44.6%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

结论: AI辅助显微镜是一种用于胃癌原发灶不同区域HER-2评估实用可靠的工具, 可以更为全面准确地评估胃癌的HER-2表达状态, 提高HER-2过表达检出率。中低分化及Lauren分型为非肠型的胃癌患者更易出现HER-2异质性表达, HER-2过表达可能是可切除进展期胃癌患者预后不良的因素。

关键词

胃肿瘤; 基因, erbB-1; 人工智能; 预后

中图分类号: R735.2

基金项目: 政府资助临床医学优秀人才培养基金资助项目 (冀财社[2019]139号); 河北省胃癌精准诊断与综合治疗重点实验室基金资助项目 (SZX2022014)。

收稿日期: 2022-06-02; **修订日期:** 2023-03-24。

作者简介: 刘洋, 河北医科大学第四医院主治医师, 主要从事胃肿瘤基础与研究方面的研究。

通信作者: 赵群, Email: zhaoqun516@126.com

Application of artificial intelligence-assisted technology in assessment of HER-2 expression in different regions of primary lesions of advanced gastric cancer and prognostic estimation

LIU Yang¹, GUO Ziyang¹, LIU Yueping², WANG Xinran², WANG Zihan¹, YANG Jiakuan¹, DING Pingan¹, ZHENG Tao¹, TIAN Yuan¹, GUO Honghai¹, TAN Bibo¹, FAN Liqiao¹, LI Yong¹, ZHAO Qun¹

(1. The Third Department of General Surgery 2. Department of Pathology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract

Background and Aims: The expression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) in gastric cancer exhibits significant heterogeneity, and comprehensive evaluation of HER-2 status in patients is advantageous for identifying potential beneficiaries of anti-HER-2 therapy. Artificial intelligence (AI)-assisted microscopy can integrate judgments on HER-2 status through extensive slide readings and reduce visual errors in human assessments. This study was performed to evaluate the practicality and feasibility of AI in evaluating HER-2 status in multiple regions of primary gastric cancer lesions.

Methods: A total of 264 postoperative specimens from patients with advanced gastric cancer were evaluated for HER-2 expression in the same region using two methods: visual assessment with a conventional light microscope and AI-assisted microscopy. The accuracy of AI in HER-2 evaluation in gastric cancer was evaluated. Additionally, using AI-assisted microscopy, HER-2 expression in other regions of the primary lesion in the gastric cancer patients was assessed. The higher HER-2 score between the two regions was used as the final interpretation result. Furthermore, the associations of HER-2 overexpression with clinicopathological features and postoperative survival of advanced gastric cancer patients were analyzed.

Results: There was no statistically significant overall difference in HER-2 scores among visual assessment, AI-assisted microscopy, and the gold standard ($P>0.05$), but AI-assisted microscopy showed higher consistency compared to visual assessment with the gold standard ($\kappa=0.86$ vs. $\kappa=0.81$, $P<0.05$). The results of HER-2 evaluation in two different regions of the primary lesion in gastric cancer using AI showed inconsistency in 55 cases, with a discordance rate of 20.8%. The HER-2 overexpression rate was 29.9% in region 1 and 31.0% in region 2. The comprehensive evaluation of HER-2 overexpression rate, taking the higher score between the two regions, was 35.2%. The HER-2 overexpression rate based on comprehensive evaluation of HER-2 expression in the two regions was higher than that of single-region assessment, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). Further analysis revealed that HER-2 heterogeneity in primary gastric cancer lesions was significantly associated with tumor differentiation and Lauren classification (both $P<0.05$). Survival analysis showed that the median 3-year overall survival was 23 months with a 3-year survival rate of 33.4% in HER-2 overexpressing advanced gastric cancer patients, while it was 29 months with a 3-year survival rate of 44.6% in HER-2 non-overexpressing advanced gastric cancer patients, and the difference was statistically significant ($P<0.05$).

Conclusion: AI is a practical and reliable tool for evaluating HER-2 expression in different regions of primary gastric cancer, enabling a more comprehensive and accurate assessment of HER-2 status in gastric cancer and improving the detection rate of HER-2 overexpression. HER-2 heterogeneous expression is more likely to occur in gastric cancer patients with moderate to low differentiation and non-

intestinal type Lauren classification, and HER-2 overexpression may be a poor prognostic factor in resectable advanced gastric cancer patients.

Key words Stomach Neoplasms; Genes, erbB-1; Artificial Intelligence; Prognosis

CLC number: R735.2

胃癌是常见的恶性肿瘤之一，其发病率在世界范围内居第五位，病死率为第四位^[1]。目前，内镜下切除、标准的胃癌根治术及D₂淋巴结清扫和围术期辅助化疗是胃癌患者的主要治疗方式，显著的延长了进展期胃癌患者的生存期；但由于我国地域广大，很难实现广泛的胃镜筛查，因而胃癌的早诊率较低，导致就诊时多处于进展期甚至晚期，总5年生存率不及50%^[2]。

而人类表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER-2）被发现在肿瘤发生发展过程中具有重要的作用，目前相关研究指出胃癌的HER-2阳性表达率在7%~34%不等^[3]，因此胃癌的发生发展与HER-2的表达密切相关。国际著名的ToGA试验^[4]中显示标准化疗联合应用曲妥珠单抗能延长HER-2阳性晚期胃癌患者的中位生存期近4个月，故准确评估胃癌患者的HER-2表达状态至关重要。但在临床工作中，HER-2评分在观察者内部及观察者之间存在着很大的差异性^[5-6]，HER-2评分的可变性大大降低了HER-2检测的预后和治疗意义。而胃癌存在着HER-2异质性表达^[7]，对胃癌单个区域检测并不能全面、准确地评估胃癌的HER-2表达状态，而多区域检测无疑会相应地增加病理医师的工作负担，限制着该方法的应用，因此需要一种新的辅助评估工具来满足日益增长的诊断需求。

近些年来，基于深度学习算法及卷积神经网络而开发出来的人工智能（artificial intelligence，AI）诊断系统的不断应用与发展，很大程度上地提高了HER-2评估的准确性及可重复性，AI算法可以自动化/半自动化分析数字图像来克服人眼观察的主观性并进一步提高了诊断的可重复性。Yue团队^[8]利用的基于全卷积神经网络开发出的AI辅助诊断软件，能够对显微镜中实时输出的HER-2免疫组化染色图像进行定量化分析，提供HER-2建议评分；结果显示，使用AI辅助显微镜评估的结果与金标准的一致性（ $\kappa=0.84$ ）优于通过传统显微镜（ $\kappa=0.75$ ）及在线阅读WSIs（ $\kappa=0.70$ ），显示

出了AI模型的准确及可靠性。本研究中，通过使用AI辅助显微镜对胃癌原发灶术后标本两个不同区域的HER-2表达状态进行评估，来验证AI辅助显微镜在评估胃癌原发不同区域HER-2表达的准确性，并进一步观察原发灶不同区域HER-2表达状态差异，研究肿瘤空间异质性对胃癌HER-2表达状态的影响，为全面准确地评估胃癌患者HER-2表达状态提供新的方法及理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集来自河北医科大学第四医院前瞻性、多中心、开放、随机对照III期临床试验^[9]（ClinicalTrials.gov-NCT01516944）中直接手术且术前未行任何新辅助治疗的264例进展期胃癌患者临床资料，其中男性206例，女性58例；年龄23~77岁，中位年龄61岁。

1.2 随访方法

随访病例选择标准为术后行辅助化疗且联系方式有效的患者；生存随访采取电话随访方式进行，随访截止日期2022年1月1日，中位随访时间为38个月，失访3例。

1.3 研究方法

本研究中所有标本在离体30 min内经10%福尔马林固定24~48 h，对肿瘤组织石蜡包埋制成蜡块。每例直接手术患者的术后标本由病理医师经HE染色切片确认选取2个富含肿瘤组织的蜡块，分别随机编号为区域1及区域2，进行4 μm 切片。本研究中胃癌HER-2免疫组化染色流程、评分标准参照美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology，ASCO）及《胃癌HER-2检测指南》（2016版）标准进行^[10-11]。AI模型的建立：使用由大约从500张全切片图像中选取下来的被标记肿瘤细胞位置的图像作为训练集，采用热图回归的方法用来训练基于全卷积网络的肿瘤检测模型，使用骨架化算法从分割掩模中提取轮廓图去描绘

细胞膜，细胞膜的染色强度及完整性可以通过对应的数字广播值和轮廓去识别，更多关于HER-2判读算法的详细描述见arXiv^[12]。本研究使用的AI辅助显微镜包括基于附带有增强现实显示的显微镜和输出AI结果的计算机单元构成（图1），使用流程见图2，简单来说，即AI模型首先根据深度学习算法检测出肿瘤细胞，之后使用骨架化算法描绘膜染色的区域，根据膜染色的强度及完整性对肿瘤细胞进行分类（完全性强染色，不完全性强染色，完全性中度染色，不完全性中度染色，完全性弱染色，不完全性弱染色，无染色），并将该视野的AI辅助显微镜评估结果实时显示到计算机屏幕中（图3），病理医师可以实时对AI辅助显微镜评估结果进行质量监控。

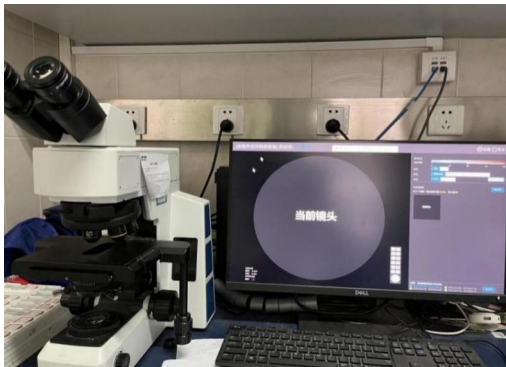


图1 AI辅助显微镜与计算机输出界面

Figure 1 AI-assisted microscope with computer output interface

1.4 HER-2评估方式

每例直接手术患者的术后标本两个不同区域（区域1、区域2），区域1由两种不同的方法进行评估，第一种方式由2名病理医师使用普通显微镜进行视觉评估；第二种方式由2名病理医师使用AI辅助显微镜进行评估。本研究的样本先由计算机自动识别细胞的染色和细胞膜完整性，而后由3位高年资病理医师重新阅片订正未能识别或过度识别的细胞染色和细胞膜完整的个数，按照判读标准重新判读的结果为金标准。区域2由2名病理医师使用AI辅助显微镜一种方法进行评估。

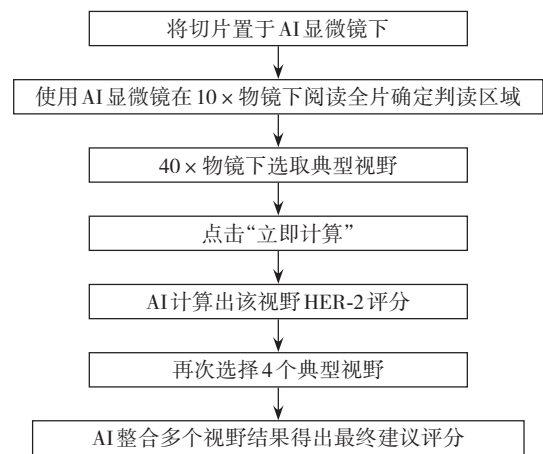


图2 AI辅助显微镜使用流程

Figure 2 Workflow for the use of AI-assisted microscope

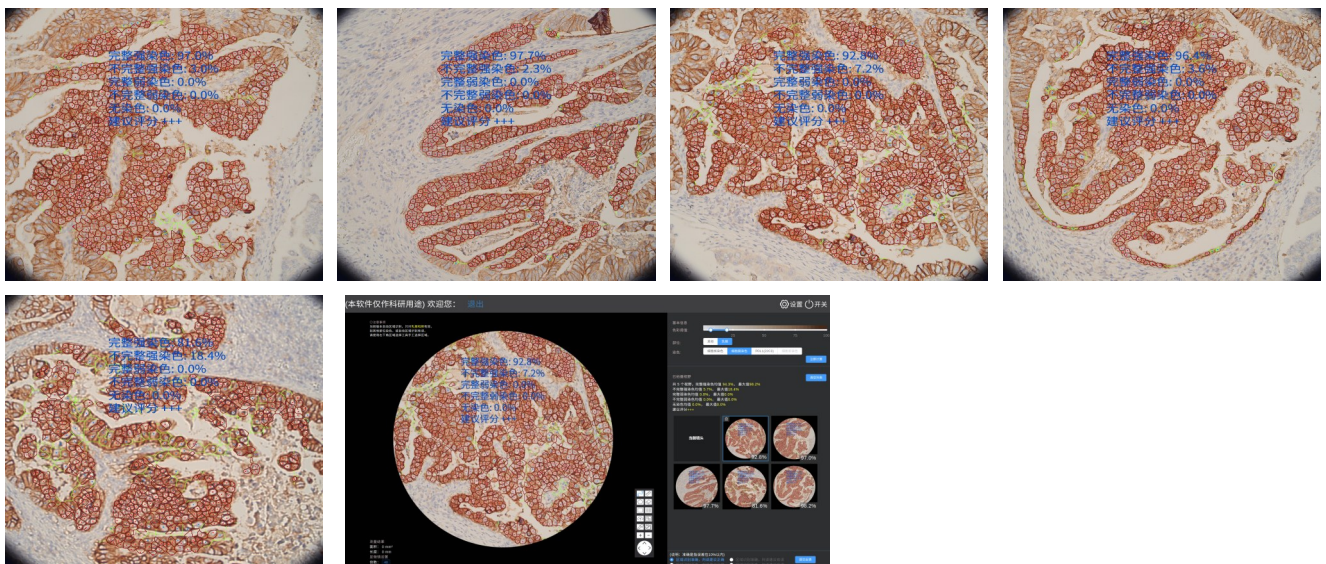


图3 AI综合5个典型视野得出HER-2最终建议评分

Figure 3 Integration of scores from 5 typical fields of view to generate the final recommended HER-2 score by AI

1.5 HER-2评分标准

视觉评估法 HER-2 评分标准，参照我国《胃癌 HER-2 检测指南（2016 版）》^[11]：无反应或 <10% 肿瘤细胞膜染色为 0；≥10% 肿瘤细胞微弱或隐约可见膜染色，仅有部分细胞膜染色为 1+；≥10% 肿瘤细胞由弱至中度的基底侧膜、侧膜或完全性膜染色为 2+；≥10% 肿瘤细胞基底侧膜、侧膜或完全性膜强染色为 3+；其中 0、1+ 为 HER-2 非过表达；2+、3+ 为 HER-2 过表达。

1.6 统计学处理

使用 SPSS 26.0 统计软件进行统计分析，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验。一致性检验用于评价视觉评估、AI 辅助显微镜判读结果与金标准的一致性， κ 值：≤0.2（一致性差）、>0.2~0.4（一致性一般）、>0.4~0.6（一致性中等）、>0.6~0.8（一致性较好）、>0.8（一致性非常好）。Kaplan-Meier 法评估胃癌患者生存率，Log-rank 检验对组间生存率曲线进行比较。所有统计结果均认为 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AI 辅助显微镜评估结果与金标准一致性检验

病理医师通过视觉评估及 AI 辅助显微镜两种方法评估 264 例直接手术胃癌患者原发灶同一区域（区域 1）HER-2 表达，视觉评估中 120 例为 HER-2（0）、59 例为 HER-2（1+）、62 例为 HER-2（2+）、23 例为 HER-2（3+）。AI 辅助显微镜评估 108 例为 HER-2（0）、77 例为 HER-2（1+）、53 例

为 HER-2（2+）、26 例为 HER-2（3+）。金标准 112 例为 HER-2（0）、73 例为 HER-2（1+）、54 例为 HER-2（2+）、25 例为 HER-2（3+）（表 1）。视觉评估、AI 辅助显微镜与金标准三者之间 HER-2 评分总体差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；视觉评估、AI 辅助显微镜分别与金标准进行一致性检验，结果显示，AI 辅助显微镜（ $\kappa = 0.86$ ， $P < 0.05$ ）相较视觉评估（ $\kappa = 0.81$ ， $P < 0.05$ ）与金标准具有更高的一致性（表 2）。

2.2 AI 辅助显微镜检测胃癌原发灶两个不同区域 HER-2 表达结果

264 例直接手术胃癌患者，AI 辅助显微镜评估结果显示，原发灶两个区域 HER-2 评分不一致者为 55 例，不一致率为 20.8%。其中区域 1 HER-2 过表达率为 29.9%，区域 2 HER-2 过表达率为 31.0%，综合评估两个区域取较高评分的 HER-2 过表达率为 35.2%。综合评估两个区域 HER-2 表达得出的 HER-2 过表达率高于单独判读一个区域，但三者差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）（表 3）。

2.3 胃癌 HER-2 异质性表达与临床病理参数的关系

使用 AI 对胃癌原发灶两个不同区域 HER-2 表达检测，结果显示，胃癌原发灶不同区域 HER-2 异质性表达与肿瘤分化程度、Lauren 分型明显有关（均 $P < 0.05$ ）；与患者性别、肿瘤大小、肿瘤部位、TNM 分期、有无神经侵犯及脉管瘤栓无明显关系（均 $P > 0.05$ ）。中低分化及 Lauren 分型为非肠型的胃癌患者更易出现 HER-2 异质性表达（表 4）。

表 1 264 例胃癌患者原发灶同一区域 HER-2 不同评估方式的评分结果 [n (%)]

Table 1 The scoring results of HER-2 evaluation in the same region of primary lesions in 264 cases of gastric cancer patients using different assessment methods [n (%)]

评估方式	HER-2(0)	HER-2(1+)	HER-2(2+)	HER-2(3+)
视觉评估	120(45.5)	59(22.3)	62(23.5)	23(8.7)
AI 辅助显微镜	108(40.9)	77(29.2)	53(20.0)	26(9.8)
金标准	112(42.4)	73(27.7)	54(20.5)	25(9.5)

表 2 AI 辅助显微镜与金标准 HER-2 评分结果对比 (n)

Table 2 Comparison of HER-2 scoring results between AI-assisted microscopy and gold standard assessment (n)

金标准	AI 辅助显微镜				合计
	HER-2(0)	HER-2(1+)	HER-2(2+)	HER-2(3+)	
HER-2(0)	105	7	0	0	112
HER-2(1+)	3	66	4	0	73
HER-2(2+)	0	4	46	4	54
HER-2(3+)	0	0	3	22	25
合计	108	77	53	26	264

表3 AI辅助显微镜评估胃癌原发灶两个不同区域HER-2表达分析[n (%)]

Table 3 Analysis of HER-2 expression in two different regions of primary gastric cancer using AI assessment [n (%)]

区域	HER-2(0)	HER-2(1+)	HER-2(2+)	HER-2(3+)
区域1	108(40.9)	77(29.1)	53(20.1)	26(9.8)
区域2	126(47.7)	56(21.2)	60(22.7)	22(8.3)
综合两个区域	101(38.3)	70(26.5)	64(24.2)	29(11.0)
χ^2	8.37			
P	0.212			

表4 两个区域HER-2评分情况与临床病理参数关系 [n (%)]

Table 4 Relationship between HER-2 scoring in two regions and clinicopathologic parameters [n (%)]

特征	不一致	一致	χ^2	P
性别				
男	38(69.1)	168(80.4)	3.239	0.072
女	17(30.9)	41(19.6)		
肿瘤大小(cm)			0.216	0.642
<5	41(74.5)	162(77.5)		
≥5	14(25.5)	47(22.5)		
肿瘤部位			4.121	0.127
胃底	11(20.0)	67(32.1)		
胃体	14(25.5)	57(27.3)		
胃窦	30(54.5)	85(40.6)		
食管胃结合部腺癌			0.101	0.751
是	10(18.2)	42(20.1)		
否	45(81.8)	167(79.9)		
分化程度			11.566	0.003
低分化	17(30.9)	87(41.6)		
中低分化	26(47.3)	50(23.9)		
中分化	12(21.8)	72(34.5)		
Lauren分型			5.665	0.017
肠型	10(18.2)	73(34.9)		
弥漫型或混合型	45(81.8)	136(65.1)		
TNM分期			1.294	0.255
I-II分期	17(30.9)	49(23.4)		
III-IV分期	38(69.1)	160(76.6)		
神经侵犯			2.528	0.112
无神经侵犯	13(23.6)	73(34.9)		
有神经侵犯	42(76.4)	136(65.1)		
脉管瘤栓			0.036	0.849
无	42(76.4)	157(75.1)		
有	13(23.6)	52(24.9)		

2.4 HER-2表达对进展期胃癌患者术后生存的影响

依据随访病例选择标准,对其中符合随访条件的220例行根治性切除的进展期胃癌患者进行生存分析,根据AI综合原发灶两个区域评估的HER-2结果分组, Kaplan-Meier生存分析及Log-rank

检验显示,72例HER-2过表达进展期胃癌患者3年中位OS时间为23个月,术后3年OS率为33.4%;148例HER-2非过表达胃癌患者3年中位OS时间为29个月,3年OS率为44.6%。差异具有统计学意义($\chi^2=4.270, P=0.039$) (图4)。

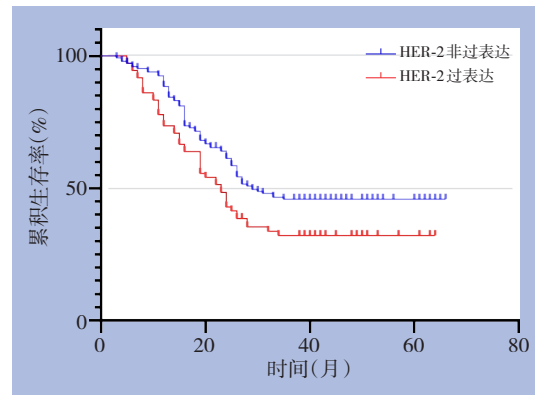


图4 不同HER-2表达水平进展期胃癌患者生存曲线

Figure 4 Survival curves of advanced gastric cancer patients with different HER-2 expression levels

3 讨论

胃癌是当下发病率较高的恶性肿瘤之一,因其发病隐匿,早期临床症状不明显,在我国许多患者于就诊时已处于进展期,尽管行规范化的根治性手术治疗,但术后总体预后仍然不佳^[2];而随着对肿瘤分子学研究的不断深入,HER-2被发现发生在胃癌的发生发展过程中起到了相应的作用;目前抗HER-2的靶向治疗已成为HER-2阳性胃癌患者的重要治疗手段,多项临床试验^[13-14]结果显示,可通过曲妥珠单抗联合两药化疗的治疗模式来获益,且毒副反应低。因此准确评估胃癌患者HER-2表达状态至关重要,关乎胃癌患者是否能增加靶向治疗的机会。

然而传统的胃癌HER-2评估仍存在很多问题,比如视觉评估带来的主观误差以及胃癌比乳腺癌更明显的异质性,给HER-2检测带来一定的影响,

而HER-2评分的可变性大大降低了HER-2检测的预后和治疗意义，因此如今迫切需要一种实用可靠的工具来提高HER-2诊断结果的真实可靠性以适应日益增长的临床需求。

近些年来，随着深度学习及卷积神经网络等计算机高级算法的不断发展与应用，相关研究者尝试将AI技术引入到了HER-2病理检测当中来。Tuominen等^[15]开发了免疫膜程序用于检测免疫组化HER-2状态，该程序使用颜色去卷积进行染色分离，并使用定制的算法进行细胞膜分割，结合膜染色的强度和完整性生成定量评分，验证集结果显示与病理医师的评估结果有很好的的一致性（权重 $\kappa=0.80$ ），与FISH-免疫组化总体不一致率仅为3.5%。相较于大多数AI模型是基于WSIs进行分析判读，本研究采用的AI模型是基于显微镜实时图像进行分析，省去了WSIs的制作、储存过程。本研究中病理医师分别使用AI辅助显微镜及传统视觉评估两种方法对264例胃癌原发灶同一区域HER-2免疫组化切片进行判读，两者与金标准的HER-2评分总体分布无明显差异（ $P>0.05$ ）；经过进一步对比，AI辅助显微镜与金标准的一致性（ $\kappa=0.86$ ）高于使用传统的光学显微镜人工判读（ $\kappa=0.81$ ），故相较于人工判读，AI能够以精确的算法对膜染色强度及完整性进行更为客观准确的评估，减少了视觉评估的主观性。本文中验证了AI在胃癌HER-2检测中准确性及优势，为AI辅助显微镜技术在胃癌HER-2检测中的应用提供参考依据。

肿瘤异质性是肿瘤普遍存在的现象，许多研究已观察到胃癌HER-2表达存在较大的异质性^[16]，日本学者Tominaga等^[17]通过比较胃癌原发灶贲门侧、中心、幽门侧及每个区域不同深度（管腔层和深层）共6个区域的HER-2阳性细胞所占百分比的差异，结果显示肿瘤管腔层HER-2阳性肿瘤细胞的中位百分比为60.3%，而深层为21.7%，肿瘤管腔层HER-2阳性肿瘤细胞百分比显著高于深层（ $P<0.001$ ），这是首次证实和量化了HER-2在胃癌中空间异质性表达的研究。由于胃癌HER-2异质性表达，单个区域检测，可能会造成诊断结果的偏差，进而影响临床诊疗方案的制定，而多点多区域检测无疑是应对肿瘤空间异质性最为实用可靠的方法之一。关于多点检测的优势，Zhang等^[18]使用术后标本2个不同的蜡块评估胃癌患者的HER-2表达状态，结果显示，单独评估1个蜡块的HER-2（3+）检出率分别为9.06%、9.87%，而综合

2个蜡块取较高结果者的HER-2（3+）检出率增加至11.33%，显示出了多区域检测的优势。前期研究^[19]，本团队采用粗针穿刺多点检测的方法，对胃癌患者离体20 min的大体标本进行快速、全层、多点（贲门侧、中心侧、幽门侧）取材分别进行HER-2检测，从而发现了原发灶不同区域存在HER-2异质性表达的现象。在本文中，利用AI辅助显微镜对胃癌原发灶两个区域进行评估，结果显示，综合两个区域取较高评分者的HER-2（3+）检出率相较于单独检测一个区域（区域1、区域2）分别增加1.2%、2.7%，HER-2（2+）检出率分别增加4.1%、1.5%，与上述研究结果相似，本文中差异未达到统计学意义，可能与样本量过少或不同地区HER-2过表达率不同有关，但仍有意义，按河北医科大学第四医院每年有1 000余例患者因胃癌行胃切除手术，增加检测区域每年可以增加27例左右的HER-2（3+）及41例HER-2（2+）的患者，使得这部分患者获得靶向治疗的机会。而利用AI辅助技术进行多区域HER-2评估，在长时间阅片过程中不易产生视觉疲劳，具有更高的准确性，有助于多区域检测的准确实施，最大限度发挥多区域检测方法的优势并提高结果的可信度，从而更为精准地发现更多潜在可以从抗HER-2靶向治疗中获益的患者，提高胃癌患者生存期。

本研究利用AI辅助显微镜对胃癌两个不同区域的HER-2表达进行评估，发现中低分化及非肠型胃癌患者的HER-2异质性表达率高于其他分型（ $P<0.05$ ），可能与上述分型的肿瘤细胞更易产生遗传变异有关。作为临床研究中简便且有效的胃癌分类方法之一，Lauren分型依照组织形态和细胞特征将胃癌分为弥漫型、肠型和混合型^[20]。国内外的相关研究也显示出了HER-2异质性表达与肿瘤分化程度及Lauren分型相关，Lee等^[21]的研究中显示出现肿瘤内HER-2异质性的HER-2过表达胃癌患者，以Lauren分型弥漫型或混合型、HER-2（2+）类型为主。Zhang等^[18]的报道指出胃癌的HER-2异质性表达更易出现在低分化及Lauren分型为弥漫型当中。因此，针对易出现异质性现象的部分亚型的胃癌患者，应注意肿瘤空间异质性对HER-2蛋白表达的影响，增加检测区域可能使这部分患者更能从中获益。

HER-2作为表皮生长因子受体家族的成员之一，无论是在胃癌还是乳腺癌等治疗和预后研究中占据重要地位，其异常扩增和过度表达可增强

有丝分裂,导致细胞的恶性转化^[22]。目前,国内外多项研究报道了HER-2过表达与胃癌患者的预后生存密切相关。部分研究指出HER-2过表达是侵袭性肿瘤行为和不良预后的预测因子^[23-24],而在其他研究未得到证实^[25]。Kurokawa等^[26]开展了一项针对HER-2过表达对可切除胃癌患者预后影响的多中心大规模研究,其中HER-2过表达患者的生存率明显低于HER-2非过表达患者($HR=1.59$, $P<0.001$),且多因素分析显示,HER-2表达是胃癌患者一个独立的预后因素($HR=1.96$, $P<0.001$)。本文中对符合随访条件的患者进行了生存分析,并依据AI辅助显微镜评估原发灶的两个区域,综合得出的HER-2评分结果作为依据,结果显示,HER-2过表达的胃癌患者术后3年中位OS时间为23个月,术后3年OS率为33.4%;HER-2表达阴性患者3年中位OS时间为29个月,术后3年OS率为44.6%,差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究中,HER-2过表达状态是一个不良的预后预测因素,这与目前大部分的研究结果相符^[27-29]。

我国正处于飞速发展时期,现阶段的医疗卫生资源及传统的医学治疗模式难以满足日益增长的卫生服务需求^[30],需要新兴技术推动精准医疗、精准诊断发展。然而AI的应用仍处于探索阶段,存在着一系列的问题;如本研究中的AI系统,需人工选取肿瘤区域,这就需要相对更具有经验的病理医师来选择具有代表性的区域,因而缩小了AI辅助诊断系统的使用人群,且因不同医师选择区域的不同而产生了一定的判读差异,日后需要制定更为详细肿瘤区域选取标准。另外,AI对于混杂于肿瘤细胞中正常细胞不易区分,易将其纳入判读范围内,造成诊断结果的偏差。但随着AI技术的不断发展与进步,未来仍会有更大的应用前景。

综上,利用AI辅助显微镜评估胃癌原发灶不同区域HER-2表达,可以更为全面准确地评估HER-2表达状态,提高HER-2过表达检出率;胃癌HER-2异质性表达与肿瘤分化程度、Lauren分型密切相关;HER-2过表达可能是可切除进展期胃癌患者预后不良的因素。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:赵群设计该方法思路,并拥有此文章;刘洋、郭子阳收集了数据、分析数据,并最终撰写了该文章;刘月平、王心然提供了病理相关的支持;其余作者参与了数据收集工作。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] Strong VE, Wu AW, Selby LV, et al. Differences in gastric cancer survival between the U.S. and China[J]. J Surg Oncol, 2015, 112(1): 31-37. doi: 10.1002/jso.23940.
- [3] Mrklic I, Bendic A, Kunac N, et al. Her-2/neu assessment for gastric carcinoma: validation of scoring system[J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(113): 300-303. doi: 10.5754/hge10776.
- [4] Bang YJ, van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER-2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2010, 376(9742): 687-697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
- [5] Koopman T, Buikema HJ, Hollema H, et al. What is the added value of digital image analysis of HER-2 immunohistochemistry in breast cancer in clinical practice? A study with multiple platforms[J]. Histopathology, 2019, 74(6): 917-924. doi: 10.1111/his.13812.
- [6] Kaiser T, Mukherjee A, Reddy Pb C, et al. HER-2 challenge contest: a detailed assessment of automated HER-2 scoring algorithms in whole slide images of breast cancer tissues[J]. Histopathology, 2018, 72(2):227-238. doi: 10.1111/his.13333.
- [7] Peng L, Xing R, Liu D, et al. Characterization and validation of somatic mutation spectrum to reveal heterogeneity in gastric cancer by single cell sequencing[J]. Sci Bull (Beijing), 2019, 64(4):236-244. doi: 10.1016/j.scib.2018.12.014.
- [8] Yue M, Zhang J, Wang XR, et al. Can AI-assisted microscope facilitate breast HER-2 interpretation? A multi-institutional ring study[J]. Virchows Arch, 2021, 479(3): 443-449. doi: 10.1007/s00428-021-03154-x.
- [9] Zhao Q, Lian CH, Huo ZB, et al. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy on patients with advanced gastric cancer: a multicenter randomized clinical trial[J]. Cancer Med, 2020, 9(16):5731-5745. doi: 10.1002/cam4.3224.
- [10] Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, et al. HER-2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(4):446-464. doi: 10.1200/JCO.2016.69.4836.
- [11] 《胃癌HER-2检测指南(2016版)》专家组. 胃癌HER-2检测指南(2016版)[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(8):528-532. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.08.007.

- Expert group for "Guidelines for HER-2 testing in gastric cancer (2016 Edition)". HER-2 detection guidelines for gastric cancer (2016 edition)[J]. Chinese Journal of Pathology, 2016, 45(8): 528-532. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.08.007.
- [12] Zhang J, Tian K, Dong P, et al. Microscope Based HER-2 Scoring System[EB/OL]. 2020: arXiv: 2009.06816. doi: 10.48550/arXiv.2009.06816.
- [13] Choo SP, Chua CW, Yamada Y, et al. A phase 2 study of trastuzumab in combination with S-1 and cisplatin in first-line human epidermal growth factor receptor (HER) -2-positive advanced gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(3_suppl): 127. doi: 10.1200/jco.2014.32.3_suppl.127.
- [14] Ryu MH, Yoo C, Kim JG, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(4): 482-488. doi: 10.1016/j.ejca.2014.12.015.
- [15] Tuominen VJ, Tolonen TT, Isola J. ImmunoMembrane: a publicly available web application for digital image analysis of HER-2 immunohistochemistry[J]. Histopathology, 2012, 60(5): 758-767. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04142.x.
- [16] Yagi S, Wakatsuki T, Yamamoto N, et al. Clinical significance of intratumoral HER-2 heterogeneity on trastuzumab efficacy using endoscopic biopsy specimens in patients with advanced HER-2 positive gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(3): 518-525. doi: 10.1007/s10120-018-0887-x.
- [17] Tominaga N, Gotoda T, Hara M, et al. Five biopsy specimens from the proximal part of the tumor reliably determine HER-2 protein expression status in gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2016, 19(2): 553-560. doi: 10.1007/s10120-015-0502-3.
- [18] Zhang H, Wang Y, Wang YF, et al. Intratumoral and intertumoral heterogeneity of HER-2 immunohistochemical expression in gastric cancer[J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(11): 153229. doi: 10.1016/j.prp.2020.153229.
- [19] 赵群, 刘洋, 乔喜, 等. 粗针穿刺多点检测法对于评估胃癌手术标本 HER-2 基因表达状态的临床意义[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(7): 816-817. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.07.021.
- Zhao Q, Liu Y, Qiao X, et al. Clinical significance of coarse needle puncture multi-point detection in evaluating the expression of HER-2 gene in gastric cancer surgical specimens[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2017, 20(7):816-817. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.07.021.
- [20] Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification[J]. Acta Pathol Microbiol Scand, 1965, 64:31-49. doi: 10.1111/apm.1965.64.1.31.
- [21] Lee HE, Park KU, Yoo SB, et al. Clinical significance of intratumoral HER-2 heterogeneity in gastric cancer[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(6):1448-1457. doi: 10.1016/j.ejca.2012.10.018.
- [22] Tai W, Mahato R, Cheng K. The role of HER-2 in cancer therapy and targeted drug delivery[J]. J Control Release, 2010, 146(3):264-275. doi: 10.1016/j.jconrel.2010.04.009.
- [23] Hu XE, Yang ZY, Chen SH, et al. Development and external validation of a prognostic nomogram for patients with gastric cancer after radical gastrectomy[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(23): 1742. doi: 10.21037/atm-21-6359.
- [24] Wu XY, Liu WT, Tang D, et al. Prognostic values of four Notch receptor mRNA expression in gastric cancer[J]. Sci Rep, 2016, 6: 28044. doi: 10.1038/srep28044.
- [25] Uprak TK, Attaallah W, Çelikel ÇA, et al. HER-2 incidence in gastric cancer, its association with prognosis and clinicopathological parameters[J]. Turkish J Surg, 2015, 31(4):207-213. doi: 10.5152/ucd.2015.2964.
- [26] Kurokawa Y, Matsuura N, Kimura Y, et al. Multicenter large-scale study of prognostic impact of HER-2 expression in patients with resectable gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2015, 18(4):691-697. doi: 10.1007/s10120-014-0430-7.
- [27] Zhang C, Fu SQ, Zhang FH, et al. Affibody modified G-quadruplex DNA micelles incorporating polymeric 5-fluorodeoxyuridine for targeted delivery of curcumin to enhance synergetic therapy of HER-2 positive gastric cancer[J]. Nanomaterials (Basel), 2022, 12(4): 696. doi: 10.3390/nano12040696.
- [28] Roviello G, Catalano M, Iannone LF, et al. Current status and future perspectives in HER-2 positive advanced gastric cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(6): 981-996. doi: 10.1007/s12094-021-02760-0.
- [29] Topcu A, Atci MM, Secmeler S, et al. Efficacy of trastuzumab and potential risk factors on survival in patients with HER-2-positive metastatic gastric cancer[J]. Future Oncol, 2021, 17(31): 4157-4169. doi: 10.2217/fon-2021-0398.
- [30] 于观贞, 魏培莲, 陈颖, 等. 人工智能在肿瘤病理诊断和评估中的应用与思考[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(11):1349-1354. doi: 10.16781/j.0258-879x.2017.11.1349.
- Yu GZ, Wei PL, Chen Y, et al. Artificial intelligence in pathological diagnosis and assessment of human solid tumor: application and thinking[J]. Academic Journal of Naval Medical University, 2017, 38(11):1349-1354. doi: 10.16781/j.0258-879x.2017.11.1349.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 刘洋, 郭子阳, 刘月平, 等. 人工智能辅助技术在进展期胃癌原发灶不同区域HER-2评估及判断预后中的应用[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(4): 566-574. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.011

Cite this article as: Liu Y, Guo ZY, Liu YP, et al. Application of artificial intelligence-assisted technology in assessment of HER-2 expression in different regions of primary lesions of advanced gastric cancer and prognostic estimation[J]. Chin J Gen Surg, 2023, 32(4): 566-574. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.011