

论 著

胃癌CT征象与HER2基因表达的相关性研究

1.河南省省立医院影像科

(河南 郑州 450019)

2.郑州人民医院影像科

(河南 郑州 450003)

3.南京医科大学第一附属医院影像科

(江苏 南京 210029)

郑红伟^{1,2,*} 彭晓博¹ 郑凌云¹
 随 晶¹ 王秀艳¹ 祁佩红²
 祁 良³

【摘要】目的 探讨胃癌患者CT征象与人表皮生长因子受体-2(HER-2)基因表达的相关性。方法 收集经病理证实为胃癌的433例患者临床和影像资料,根据HER2基因表达情况将患者分为HER2阴性组和HER2阳性组,比较组间CT影像征象的差异。结果 与HER2阴性组相比,HER2阳性组更常出现较低N分期($P<0.001$),肿瘤边界模糊($P<0.05$)和门静脉期强化明显($P<0.001$)。HER2阴性组胃癌患者胃壁增厚程度略高于HER2阳性组,HER2阳性组出现肝转移和腹膜种植转移的发生率稍高于HER2阴性组,但二者差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 与HER2阴性胃癌患者相比,HER2阳性组更常出现肿瘤边界模糊、较低的N分期及门静脉期明显强化。

【关键词】胃癌;人表皮生长因子受体2;计算机断层成像

【中图分类号】R445; R735

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.01.055

Relationship Between CT Characteristics and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Expression in Gastric Cancers

ZHENG Hong-wei^{1,2,*}, PENG Xiao-bo¹, ZHENG Ling-yun¹, SUI Jing¹, WANG Xiu-yan¹, QI Pei-hong², QI Liang³.

1.Department of Image, Henan Provincial Hospital, Zhengzhou 450019, Henan Province, China

2.Department of Imaging, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

3.Department of Imaging, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Zhengzhou 450019, Henan Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the correlation between CT features and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-expression status in patients with pathologically-proven gastric cancers. **Methods** The clinical and imaging data of 433 patients with gastric cancer confirmed by pathology were collected. According to HER2 gene expression, the patients were divided into HER2 negative group and HER2 positive group. Statistical analyzes were used to compare the differences of CT signs between groups. **Results** Compared with HER2-negative gastric cancers, HER2-positive gastric cancers showed lower N stages ($P<0.001$), poor defined margins ($P<0.05$), and hyper-attenuation on portal phase ($P<0.001$). HER2-negative cancers were slightly thicker than HER2-positive cancers, hepatic metastases and peritoneal seeding were slightly more frequently found in HER2-positive cancers, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Compared with HER2 negative gastric cancer patients, HER2 positive patients were more likely to have fuzzy tumor boundary, lower N stage and portal venous phase enhancement.

Key words: Gastric Cancer; Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; Computer Tomography

胃癌是目前我国最常见的恶性肿瘤之一,其发病率、病死率均较高^[1]。尽管目前在外科手术和多学科治疗方面取得了较大进展,但胃癌患者的预后仍较差,尤其是晚期胃癌患者,中位生存时间仅为7.5~12个月^[2]。因此,迫切需要新的治疗手段来提高胃癌患者的预后及生存时间。研究表明人表皮生长因子受体2(Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)与肿瘤细胞分化,迁移,增殖有关^[3],7%~34%的胃癌患者表现为HER2受体高表达^[4]。曲妥珠单抗(Herceptin®, F Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland)可以抑制HER2介导的细胞内信号传导,已被证实可以改善HER2阳性胃癌患者的预后^[5-6]。但目前对于HER2因子的检测主要通过手术或内镜活检获取肿瘤标本进行免疫组织化学染色(IHC)或荧光原位杂交(FISH),有创、且有合并手术并发症的风险。寻找一种无创、简便有效的检查方法来提示HER2因子的表达已经成为研究热点,目前有研究提示影像学有提示胃癌患者HER2基因表达情况的潜力,但大部分研究都是基于MRI及PET CT来实现^[7-8]。鉴于多层螺旋CT是最常用的腹部疾病检查方法,且胃癌术前常规行腹部CT扫描,明确其CT征象与HER2基因表达的相关性具有切实临床意义。故本研究拟探讨胃癌患者CT征象与HER2基因表达的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为回顾性研究,已通过我院伦理委员会批准。收集本院2014年1月至2018年12月经病理证实为胃癌的791例患者临床和影像资料。患者纳入标准:经免疫组化染色获得HER2检测结果;CT图像质量符合诊断要求;无术前放化疗史。患者排除标准:无HER2检测结果($n=208$);胃充盈差,CT图像质量不符合诊断要求($n=12$);肿瘤体积较小,CT图像上未找到原发病灶($n=85$);术前有放化疗治疗史($n=53$)。

1.2 检查方法 检查前3d内避免服用重金属药物,禁饮食6~12h,检查前饮用

【第一作者】郑红伟,男,副主任医师,主要研究方向:消化系统影像诊断及介入治疗。Email: zhw19780312@126.com

【通讯作者】郑红伟

800~1000mL纯净水充盈胃腔。使用16、64或128排CT扫描仪(Siemens Medical solutions, Forchheim, Germany)对患者进行检查。所有病人常规行腹部平扫和双期增强扫描。增强扫描采用高压注射器经肘前静脉按照1.5mL/kg剂量注射对比剂碘普罗胺(370mg/mL),注射速率3.0mL/s。动脉期扫描采用追踪触发扫描技术(阈值为100HU),于注射对比剂后60~75s后获得门静脉期图像。扫描参数:管电压120kV,管电流:150~250mA,球管转速:0.5s/r,扫描层厚、层间距均为5mm。图像进行横断面、冠状面、矢状面重建,重建层厚为1.0mm、层间距为1.0mm。

1.3 图像分析 胃癌患者的CT图像由两名高年资放射科医师独立、双盲进行评估。最终的CT影像结果由两位放射科医生共同协商,达成一致意见。胃癌CT征象如下:肿瘤位置、形态、大小、边缘、淋巴结转移情况(cTNM)、肿块的均质性、各期强化值、强化方式。根据肿瘤侵犯范围将肿瘤位置分为贲门部、胃体部和幽门部;肿瘤形态分为局灶性或弥漫性;肿瘤大小为肿块横断位的最大直径;肿瘤边缘情况分为边界清晰或边界不清;肿瘤cTNM分期根据以往研究的分期标准^[9-10]进行分期。表1为胃癌CT T分期标准。计算肿瘤的强化值,强化值=HU动脉期/静脉期-HU平扫,强化值<10HU为轻度强化,强化值>40HU为明显强化。对患者的淋巴结转移情况进行评估,记录转移淋巴结的位置和数目。根据日本胃癌的分类标准来确定转移淋巴结的位置。对于最短横径≥8mm的淋巴结、病灶周围有一簇≥3个淋巴结或有坏死灶的淋巴结认为是转移性淋巴结。通过病理学或CT发现和随访研究确认远处转移的位置。

1.4 病理分析 采用免疫组化(immuno histo chemistry, IHC)和荧光原位杂交法(fluorescence in situ hybridization,

表1 胃癌T分期标准

T分期	CT分期标准
T ₁	胃壁稍增厚, 低密度的黏膜下层未被破坏
T ₂	胃壁局部增厚, 低密度的黏膜下层被破坏或消失
T ₃	全胃壁明显增厚、强化, 病变周围胃外表面清晰光滑
T ₄	病变侵及胃壁全层, 全胃壁明显强化、增厚, 病变周围胃壁不规则或侵犯胃周组织、器官

FISH)检测肿瘤组织中HER2的表达情况。根据胃癌评分系统对IHC HER2染色结果进行评价:(1)评分0分, 胞膜无染色或细胞膜染色≤10%; (2)分数1+, 不完整的胞膜染色>10%; (3)评分2+, 轻度至中度完整胞膜染色; (4)评分3+, 胞膜强染色或完全染色>10%。根据HER2因子表达情况, 将患者分为HER2阳性组和HER2阴性组。HER2表达评分为0和1+为HER2阴性, 3+为HER2阳性。对于评分为2+的患者, 使用双色Vysis试剂盒(Vysis, Downers Grove, IL, USA)进行进一步的FISH检测。CEP17信号比≥2.0为HER2阳性。

1.5 数据分析 采用SPSS 17.0统计软件(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)进行数据分析。数据采用($\bar{x} \pm s$)表示。采用 χ^2 检验检验对HER2阳性组和阴性组的患者性别、T分期、N分期、M分期、TNM分期、Lauren分型、肿瘤分化程度、肿瘤位置、均质性、边缘、形态、动脉期强化程度、静脉期强化程度、是否存在肝转移及腹膜转移进行统计分析; 采用t检验对HER2阳性组和阴性组的年龄、肿瘤体积、胃壁厚度进行统计分析。以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌患者的临床病理表现 433例胃癌患者中有362例患者经手术病理证实为胃癌, 71例经内镜活检证实为胃癌。手术治疗患者采用病理TNM分期标准进行评估, 内镜活检患者则采用cTNM分期标准。表2结果显示HER2阳性组和阴性组间患者的年龄和性别无显著性差异。HER2阳性组胃癌患者较阴性组更常出现较低N分期(59.40%vs39.67%, P<0.001)。两组间T分期及M分期差异无统计学意义。见表2。

2.2 HER2阳性组及HER2阴性组胃癌患者的CT表现 表3显示HER2阳性组和阴性组胃癌患者肿瘤位置和肿瘤大小差异无统计学意义。HER2阴性组胃癌患者胃壁增厚程度略高于HER2阳性组, 但二者差异无统计学意义(P=0.076)。与HER2阴性组相比, HER2阳性组更易出现肿瘤边界模糊(49.33%vs60.15%, P=0.047)和门静脉期明显强化(36.33%vs70.68%, P<0.001), 而对于动脉期, 两组间强化值差异无统计学意义。HER2阳性组患者肝转移和腹膜种植转移的发生率略高于HER2阴性组(6/133[4.51%]vs6/300[2.0%];

表2 患者的临床病理特点

	性别(男/女)	年龄($\bar{x} \pm s$)	T分期 (1-2/3-4)	N分期 (0-1/2-3)	M分期 (0/1)	TNM分期 (I-II/III-IV)	Lauren分型 (肠型/混合型+其他)	肿瘤分化程度 (高分化/中分化/低分化)
HER2阴性(300)	212/88	61.15±10.92	96/204	119/181	18/282	65/235	78/222	12/103/185
HER2阳性(133)	98/35	62.89±8.89	40/93	79/54	6/127	53/80	40/93	2/52/79
χ^2/t	0.413	-0.512	0.158	14.456	0.39	15.367	0.772	2.438
P	0.565	0.723	0.737	<0.001 [*]	0.652	<0.001 [*]	0.413	0.319

注: *表示具有统计学意义(P<0.05)。

表3 HER2阳性和HER2阴性胃癌患者的CT表现

	位置(贲门/胃体/幽门)	体积 (<5cm/≥5cm)	胃壁厚度cm ($\bar{x} \pm s$)	均质性 (均匀/不均匀)	边缘 (清晰/模糊)	形态 (规则/不规则)	动脉期强化 (轻度/明显强化)	静脉期强化 (轻度/明显强化)	肝转移	腹膜转移
HER2阴性(300)	75/177/123	161/139	1.72±0.87	189/11	152/148	224/76	203/97	191/109	6	6
HER2阳性(133)	41/73/57	68/65	1.51±0.48	127/6	53/80	96/37	88/45	39/94	6	7
χ^2/t	1.406	0.238	-1.798	0.161	4.325	0.295	0.094	43.644	2.157	3.369
P值	0.492	0.677	0.076	0.802	0.047 [*]	0.635	0.824	<0.001 [*]	0.201	0.122

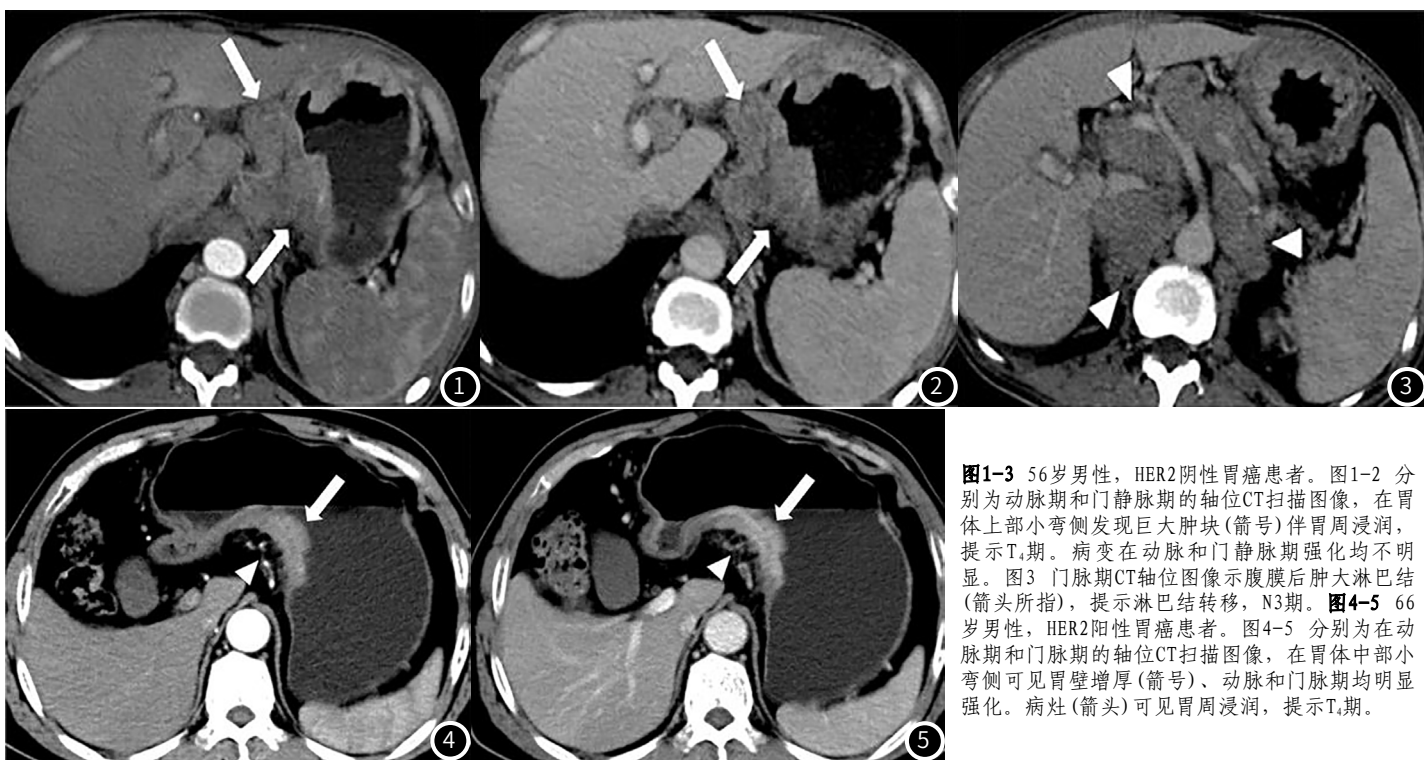


图1-3 56岁男性, HER2阴性胃癌患者。图1-2 分别为动脉期和门静脉期的轴位CT扫描图像, 在胃体上部小弯侧发现巨大肿块(箭头)伴胃周浸润, 提示T₄期。病变在动脉和门静脉期强化均不明显。图3 门静脉期CT轴位图像示腹膜后肿大淋巴结(箭头所指), 提示淋巴结转移, N₃期。图4-5 66岁男性, HER2阳性胃癌患者。图4-5 分别为在动脉期和门脉期的轴位CT扫描图像, 在胃体中部小弯侧可见胃壁增厚(箭头)、动脉和门脉期均明显强化。病灶(箭头)可见胃周浸润, 提示T₄期。

7/133[5.53%] vs 6/300[2.0%]), 但二者差异无统计学意义($P=0.201$; $P=0.122$)见表3, 图1-5。

3 讨论

本研究分析比较了HER2阳性和HER2阴性胃癌患者的几种CT表现。相比于HER2阴性胃癌患者, HER2阳性患者更常发生肿瘤边界模糊、门脉期明显强化。门脉期强化程度的不同是HER2阳性与HER2阴性胃癌患者之间最重要的区别。对于HER2表达阳性的胃癌患者门静脉期的明显强化, 其机制尚未完全清楚。肿瘤的强化程度通常与肿瘤的血管密度有关。Bades等^[11]研究报道表明, 胃癌患者的HER2表达和肿瘤微血管密度(Microvascular density, MVD)呈正相关, 即HER2阳性组胃癌患者肿瘤的微血管密度高于HER2阴性组。因此, HER2阳性组门静脉期的明显强化可能与肿瘤较高的MVD有关。Schoppmann等人^[12]的研究结果显示HER2因子与人乳腺癌中血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)表达具有一定相关性, HER2阳性的乳腺癌患者VEGF表达高于HER2阴性患者。由于VEGF是血管生成的关键因素, 因此推测HER2阳性胃癌患者门脉期明显强化也可能与患者的VEGF高表达有关。

本研究结果发现HER2阳性与阴性组患者的肿瘤边界情况亦有所不同。HER2阳性组较HER2阴性组更易出现肿瘤边界模糊, 其原因可能与原发肿瘤的侵袭性有关。Kim等^[13]的研究表明HER2因子的过度表达与胃癌的侵袭性行为呈正相关。因此, HER2高表达的肿瘤更易侵犯周围组织, 导致肿瘤边界模糊。

在淋巴结转移方面, 多数HER2阴性胃癌患者(60.33%, 181/300)具有较高的N分期(N₂₋₃), 而59.40%的HER2阳性胃癌患者具有较低N分期(N₀₋₁)。本研究结果与He X^[14]的研究结果不一致。亦有研究显示肿瘤N分期与HER2表达无

相关性^[16], 其原因可能与胃癌患者纳入的标准不同有关。以往的研究仅纳入可手术切除或不可切除胃癌患者中的一种^[13-16], 而本研究将这两类胃癌患者均纳入研究。因此, 淋巴结转移情况与HER2表达之间的关系存在一定争议, 仍需进一步扩大研究人群进行研究。

HER2阳性和阴性组T分期差异虽无统计学意义, 但HER2阳性患者原发肿瘤平均厚度大于HER2阴性患者, 与既往研究结果^[13,15]一致。Zhang等人^[16]的研究结果显示HER2高表达与较高T分期显著相关, 且与肿瘤侵袭性密切相关。对于转移部位的分布, 本次研究发现HER2阳性胃癌患者更易发生肝脏和腹腔转移, 但是二者差异无统计学意义, HER2阳性胃癌患者易发生肝脏转移可能与血管生成因子(MVD, VEGF)的高表达有关。

综上所述, 与HER2阴性胃癌患者相比, HER2阳性胃癌患者更易出现肿瘤边界模糊、较低N分期和门静脉期明显强化征象, 上述征象在一定程度上有助于提示胃癌患者HER2阳性的可能。

参考文献

- [1] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58.
- [2] 张余黄, 张明英, 杨勇. MSCT胃癌征象及在术前TNM分期中的诊断价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2019, 17(12): 100-102, 106.
- [3] Moasser M M. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis[J]. Oncogene, 2007, 26(45): 6469-6487.
- [4] Rima FA, Hussain M, Haque N, et al. HER2 status in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. Mymensingh Med J, 2017, 26(2): 372-379.
- [5] 刘瑾, 高源, 徐农. 胃癌靶向治疗的现状和研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(12): 1147-1152.

- [6] 张俊, 秦叔逵. HER2阳性晚期胃癌分子靶向治疗的中国专家共识 (2016版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21 (9): 831-839.
- [7] Chen R H, Zhou X, Liu J J, et al. Relationship between ^{18}F -FDG PET/CT findings and HER2 expression in gastric cancer [J]. J Nucl Med, 2016, 57 (7): 1040-1044.
- [8] He J, Shi H, Zhou Z P, et al. Correlation between apparent diffusion coefficients and HER2 status in gastric cancers: pilot study [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 749.
- [9] Ahn H S, Kim S H, Kodera Y, et al. Gastric cancer staging with radiologic imaging modalities and UICC staging system [J]. Digestive Surgery, 2013, 30 (2): 142-149.
- [10] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [J]. Annals of Surgical Oncol, 2010, 17 (6): 1471-1474.
- [11] Badescu A, Georgescu CV, Vere C C, et al. Correlations between Her2 oncoprotein, VEGF expression, MVD and clinicopathological parameters in gastric cancer [J]. Rom J Morphol Embryol, 2012, 53 (4): 997-1005.
- [12] Schoppmann S F, Tamandl D, Roberts L, et al. HER2/neu expression correlates with vascular endothelial growth factor-C and lymphangiogenesis in lymph node-positive breast cancer [J]. Ann Oncol, 2010, 21 (5): 955-960.
- [13] Kim K C, Koh Y W, Chang H M, 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.
- [14] He XX, Ding L, Lin Y, et al. Protein expression of HER2, 3, 4 in gastric cancer: correlation with clinical features and survival [J]. J clini Pathol, 2015, 68 (5): 374-380.
- [15] 刘洋, 高剑波, 岳松伟, 等. 胃癌MSCT表现与HER2基因表达情况的相关性研究 [J]. 实用放射学杂志 2015; 31: 427-430.
- [16] Zhang XL, Yang YS, Xu DP, et al. Comparative study on overexpression of HER2/neu and HER3 in gastric cancer [J]. World J Sur, 2009, 33 (10): 2112-2118.

(收稿日期: 2019-09-01)