

HER2、EGFR、VEGFR 在胃印戒细胞癌中的表达及其临床意义

向青林, 张伟

(重庆医科大学附属第一医院胃肠外科, 重庆 400010)

摘要:目的 探讨 HER2、EGFR、VEGFR 在胃印戒细胞癌中的表达及其临床意义。方法 选取我院 2013 年 4 月~2018 年 3 月胃印戒细胞癌组织 55 例,检测中的人类表皮生长因子受体 2(HER2)、表皮生长因子受体(EGFR)和血管内皮生长因子(VEGF-R)表达并分析其与胃印戒细胞癌临床特征的关系。结果 胃印戒细胞癌组织中 HER2、EGFR、VEGFR 的表达率分别为 43.64%(24/55)、38.18%(21/55)和 38.18%(21/55)。相关性分析显示,HER2、EGFR、VEGFR 表达与浸润深度、淋巴结转移及 TNM 分期有关($P<0.05$),与性别、年龄无关($P>0.05$);HER2、EGFR、VEGFR 三者存在共表达现象,表达强度呈正相关。结论 胃印戒细胞癌组织中 HER2、EGFR、VEGFR 表达水平与胃印戒细胞癌组织恶性程度密切相关,通过对 HER2、EGFR、VEGFR 三者表达水平的检测可能有助于降低胃印戒细胞癌术前的误诊率、为靶向 HER2、EGFR、VEGFR 生物治疗制剂在胃印戒细胞癌生物治疗中的应用及联合应用提供了一定的理论依据。

关键词:胃印戒细胞癌;EGFR;VEGF;HER2

中图分类号:R735.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.06.025

文章编号:1006-1959(2020)06-0087-03

Expression of HER2,EGFR and VEGFR in Gastric Signet Ring Cell Carcinoma and Its Clinical Significance

XIANG Qing-lin,ZHANG Wei

(Department of Gastroenterology,the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Chongqing 400010,China)

Abstract:Objective To investigate the expression of HER2, EGFR and VEGFR in gastric signet ring cell carcinoma and its clinical significance. Methods 55 cases of gastric signet ring cell carcinoma tissues from April 2013 to March 2018 in our hospital were selected. The expressions of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF-R) in the test were analyzed and their relationship with clinical features of gastric signet ring cell carcinoma was analyzed. Results The expression rates of HER2, EGFR, and VEGFR in gastric signet ring cell carcinoma tissues were 43.64% (24/55), 38.18% (21/55), and 38.18% (21/55). Correlation analysis showed that the expressions of HER2, EGFR, and VEGFR were related to the depth of invasion, lymph node metastasis, and TNM stage ($P<0.05$), and were not related to gender and age ($P>0.05$);co-expression of HER2, EGFR, and VEGFR existed, and the expression intensity was positively correlated.Conclusion The expression levels of HER2, EGFR, and VEGFR in gastric signet ring cell carcinoma tissues are closely related to the malignant degree of gastric signet ring cell carcinoma tissues. Detection of the expression levels of HER2, EGFR, and VEGFR may help reduce gastric signet ring cell carcinoma. The preoperative misdiagnosis rate provided a certain theoretical basis for the application and combination of targeted HER2, EGFR, and VEGFR biotherapeutics in the biological treatment of signet ring cell carcinoma.

Key words:Gastric signet ring cell carcinoma;EGFR;VEGF;HER2

胃癌(gastric cancer)是导致恶性肿瘤所致死亡的主要病因之一,其发病率位居全球肿瘤的第5位,死亡率居第3位^[1]。相关研究表明在全球胃癌患者中,胃印戒细胞癌占其中的3.4%~39.0%^[2],我国胃癌发病率占全球总死亡数的40%以上^[3]。胃癌预后较差,我国胃癌的病死率居恶性肿瘤第3位^[4],而胃印戒细胞癌作为胃癌中特殊的类型,其侵袭能力强、预后差。本研究选取2013年4月~2018年3月在重庆医科大学附属第一医院行手术切除病理确诊为胃印戒细胞癌的患者55例为研究对象,探讨人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2,HER2)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor-,VEGF-R)在胃印戒细胞癌

作者简介:向青林(1993.7-),男,重庆人,硕士研究生,住院医师,主要从事胃肠道常见疾病及其治疗工作

通讯作者:张伟(1967.4-),男,重庆人,硕士,副主任医师,副教授,硕士生导师,主要从事消化道肿瘤诊治工作

中的表达及其临床意义,以期进一步认识胃印戒细胞癌并为该病的诊治研究提供理论基础。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取2013年4月~2018年3月在重庆医科大学附属第一医院行手术切除病理确诊为胃印戒细胞癌的患者55例患者作为研究对象,所有患者均行胃癌根治术治疗且术前均未行新辅助相关治疗,参照国际抗癌联盟(UICC)公布的胃癌TNM分期标准进行临床病理分期。

1.2 方法

1.2.1 试剂和仪器 脱水机为生物组织全自动脱水机(上海西域机电系统有限公司);切片机石蜡包埋机、石蜡切片(德国LEICA公司)。采用研究级显微镜(日本OLYMPUS公司),鼠抗人EGFR、VEGFR、HER2单克隆抗体为美国Thermo Fisher Scientific公司生产。

1.2.2 免疫组化 免疫组织化学染色(IHC)所有组织

标本经 10% 中性福尔马林固定, 常规脱水、石蜡包埋切片, 2 μ m 厚连续切片, 行 HE 染色, 光镜观察。采用 PV 即用型二步法(非生物素)检测胃印戒细胞癌组织中 EGFR、VEGFR、HER2 的表达, 具体步骤参照试剂说明书进行。每例切片均由 3 位病理医师独立评片, HER2 为细胞膜着色, 阳性染色为棕黄色的癌细胞数 >10% 为阳性表达, EGFR 的阳性部位为胞质/胞膜, 阳性为黄棕色染色的癌细胞数 >10% 为阳性表达, VEGFR 为细胞质着色, 阳性染色为棕黄色的癌细胞数 >5% 为阳性表达。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件进行统计分

析, 计数资料使用 [n(%)] 描述, 比较采用 χ^2 检验, EGFR、VEGFR、HER2 三者间在胃印戒细胞癌中表达的相关性采用 Spearman 相关分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HER2、EGFR、VEGFR 在胃印戒细胞癌组织中的表达 胃印戒细胞癌组织中 HER2、EGFR、VEGFR 的表达阳性率分别为 43.64% (24/55)、38.18% (21/55) 和 38.18% (21/55), 见图 1。HER2、EGFR 和 VEGFR 的表达与浸润深度、淋巴结转移及 TNM 分期相关 ($P < 0.05$), 与性别、年龄无关 ($P > 0.05$), 见表 1。



注:A:HER2 染色阳性;B:EGFR 染色阳性;C:VEGFR 染色阳性

图 1 免疫组化检测胃印戒细胞癌组织中 HER2、EGFR、VEGFR 的表达 ($\times 200$)

表 1 HER2、EGFR、VEGFR 的表达与胃印戒细胞癌临床病理特征的关系

临床病理参数	n	HER2		EGFR			VEGFR			
		+	χ^2	P	+	χ^2	P	+	χ^2	P
性别			0.245	0.620		0.006	0.940		0.266	0.606
男	37	17			14			15		
女	18	7			7			6		
年龄(岁)			0.600	0.437		0.116	0.734		0.822	0.365
≥ 60	22	11			9			10		
<60	33	13			12			11		
淋巴结转移			17.030	0.000		10.668	0.001		4.610	0.032
有	24	18			15			13		
无	31	6			6			8		
浸润深度			5.832	0.016		6.339	0.012		13.480	0.000
T ₁ +T ₂	20	13			12			14		
T ₃ +T ₄	35	11			9			7		
病理分期			5.770	0.016		23.110	0.000		9.198	0.002
I+II	18	12			15			12		
III+IV	37	12			6			9		

2.2 HER2、EGFR、VEGFR 表达的相关性 Spearman 相关分析显示, 胃印戒细胞癌组织中 EGFR、VEGFR 同时表达率为 23.64%, 两者表达存在弱的正相关 ($r_s = 0.307, P < 0.05$); HER2、EGFR 同时表达率为 21.82%, 表达存在在弱正相关 ($r_s = 0.289, P < 0.05$), HER2、VEGFR 同时表达率为 25.46%, 表达存在弱正相关 ($r_s = 0.365, P < 0.05$)。

3 讨论

近年来分子生物研究表明, 肿瘤的进展与多基因异常表达以及协同作用相关。探究与肿瘤进展相关基因的表达, 对肿瘤诊治提供依据具有十分重要的临床意义。胃印戒细胞癌的发生发展是一个漫长而复杂的过程, 需要多种基因的的表达及相互作用, 而随着基因测序技术的发展, 恶性肿瘤误诊率的降

低和精准治疗时代已经到来。

HER2 基因位于 17q21, 编码跨膜糖蛋白 p185, 属于表皮生长因子受体家族中的一员。表皮生长因子受体家族由 HER1、HER2、HER3 和 HER4 组成。相关研究表明^[9], HER2 通过异源二聚体和酪氨酸激酶的自磷酸化介导信号转导, 导致下游通路激活, 调节细胞增殖、分化和肿瘤发生过程中的信号转导。EGFR 是一种位于细胞膜上的一种酪氨酸激酶受体, 其通过与相应配体相结合被激活, 激活酪氨酸激酶使酪氨酸残基发生磷酸化, 从而暴露酪氨酸激酶靶蛋白结合位点, 激活多条信号通路改变, 最终影响细胞增殖与分化^[6]。VEGFR 是一类酪氨酸激酶跨膜糖蛋白, 它由胞外区、跨膜结构区和胞质内酪氨酸激酶结构区组成。VEGFR-1 可能介导单核细胞迁移、内皮祖细胞征募、促进造血干细胞存活等生物学功能。研究表明^[7], VEGFR-2 介导的信号传导通路在调节淋巴管的生长和重塑中发挥重要作用, 还可诱导淋巴管扩张。肿瘤组织 VEGFR-3 表达与淋巴管转移密切相关, 对淋巴管生成至关重要^[8]。

相关研究显示^[9], 对 EGFR 表达进行免疫组化方法检测试验中对恶性肿瘤的诊断率较高, 从而减少恶性肿瘤的误诊率。本研究结果发现 HER2、EGFR、VEGFR 与胃印戒细胞癌组织的不同浸润、转移情况下表达比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示胃印戒细胞癌患者通过对 HER2、EGFR、VEGF 三者表达进行免疫组化方法检测, 理论上可进一步降低胃印戒细胞癌的误诊率, 还可进一步得出以上三种基因所表达的蛋白均参与了胃印戒细胞癌的发生发展过程, 这与相关文献报道相符^[10]。而对三者表达互为相关性分析结果表明三者在胃印戒细胞癌中表达互为正相关, 提示三者在胃印戒细胞癌的发生发展过程中起着相互协同的作用, 三者相互协同作用的具体机制仍需进一步实验研究。目前在治疗方面, 对于胃印戒细胞癌的治疗主要方式为手术根治性切除, 随着医学不断进步, 肿瘤靶向治疗 (targeted therapy) 已经已成为另一种新型治疗方式^[11]。针对 HER2、EGFR、VEGFR 三个靶点分别研究出相应的靶向药物, 对于 HER2 的主要靶向药物为曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等; EGFR 的主要靶向药物为西妥昔单抗、吉非替尼等; VEGFR 的主要靶向药物为雷莫卢单抗; 相关研究表明^[12], 应用贝伐珠单抗与化疗药物联合治疗进展期胃癌, 结果显示延长患者的 OS。而本研究得出 HER2、EGFR、VEGFR 在胃印戒细胞癌的表达互为正相关, 为 HER2、EGFR、VEGFR 表

达均阳性或部分阳性的胃印戒细胞癌患者在基础化疗方案基础上予以两药或三药联合的靶向治疗提供了理论基础, 从而对提高胃印戒细胞癌患者疗效, 延长患者生存期具有重要的意义。

综上所述, HER2、EGFR、VEGFR 三者在胃印戒细胞癌中均呈现较高表达, 且均参与了胃印戒细胞癌发生发展的过程。因此, 通过对三种因子行免疫组化检测不仅在术前诊断上可进一步降低胃印戒细胞癌的误诊率, 同时在胃印戒细胞癌患者的多种靶向药物联合治疗获得更好预后上提供理论基础。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Kwon KJ, Shim KN, Song EM, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach [J]. Gastric Cancer, 2013, 17(1): 43-53.
- [3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [4] Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, et al. The incidences and mortalities of major cancers in China, 2010 [J]. Chin J Cancer, 2014, 33(8): 402-405.
- [5] Dominguez C, Rosa M, George TB, et al. Evaluation of expression of human epidermal growth factor receptor 2 (her2) in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma using IHC and Dual-ISH [J]. Anticancer Res, 2018, 38(1): 367-372.
- [6] 胡峥嵘, 魏兵华, 李长科, 等. 依托咪酯乳剂复合舒芬太尼对老年妇科腹腔镜术后患者早期认知功能的影响 [J]. 中国医药导报, 2014, 11(33): 124-127.
- [7] Stacker SA, Achen MG. Emerging Roles for VEGF-D in human disease [J]. Biomolecules, 2018, 8(1): 1-17.
- [8] Simons M, Gordon E, Claesson-Wilsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signaling [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17(10): 611-625.
- [9] 陈海云, 张楠, 从丽, 等. 胃癌中 p-Stat3 活化和 SOCS3 表达的临床病理意义及其对预后的影响 [J]. 重庆医学, 2014, (32): 4316-4319, 4330.
- [10] 张朝林, 李宏, 李金平. p53、Ki67、EGFR、Nm23 在乳腺癌组织中的表达及临床意义 [J]. 海南医学, 2014, 25(1): 15-17.
- [12] 廖刚, 王子卫. 靶向表皮生长因子受体的肿瘤生物治疗方法研究进展 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2009, 16(1): 97-100.
- [13] Erturk K, Tastekin D, Bilgin E, et al. Serumactin-vated leukocyte cell adhesion molecule and intercellular adhesion molecule-1 in patients with gastric cancer: Can they be used as biomarkers [J]. Biomed Pharmacother, 2016(77): 86-91.

收稿日期: 2020-01-06; 修回日期: 2020-01-22

编辑/肖婷婷