

胃癌临床病理特征与HER2表达的相关性研究

袁绍斌^{1,2,3}, 曹小萌^{1,2,3}, 夏天红^{2,3}, 阎龙², 汪文杰⁴, 郭长安⁴, 刘宏斌²

(1.甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000;

2.解放军联勤保障部队第九四〇医院普通外科, 甘肃 兰州 730050;

3.甘肃省干细胞与基因药物重点实验室, 甘肃 兰州 730050;

4.兰州大学第二医院普通外科三病区, 甘肃 兰州 730030)

摘要:目的 分析胃癌患者中影响人表皮生长因子受体-2(HER2)阳性表达率的危险因素及临床意义。方法 收集2019年1月—2020年12月就诊于兰州大学第二医院行胃癌外科手术切除的101例患者临床资料,根据HER2的表达程度将无着色和(+)设为HER2阴性组、(++)和(+++)设为HER2阳性组。比较两组临床特征,并应用二元Logistic回归分析影响HER2表达的独立危险因素。结果 101例胃癌患者中HER2阳性35例,阳性率为34.65%;HER2表达与年龄、肿瘤大小、分化程度、Lauren分型、TNM分期有关($P<0.05$),与性别、肿瘤位置、浸润深度、淋巴结是否转移、脉管、神经是否侵犯无关($P>0.05$);在血常规及肿瘤标志物方面,HER2表达与CEA、AFP、CA-199、CA-125、血红蛋白、白蛋白、白细胞、血小板无关($P>0.05$);通过二元Logistic回归分析显示,年龄、肿瘤大小、TNM分期是影响HER2表达的危险因素($P<0.05$)。结论 HER2的表达与患者年龄、肿瘤大小、TNM分期、分化程度、Lauren分型具有相关性,通过测定胃癌组织中HER2蛋白的表达,有助于判断患者预后,也可为分子靶向治疗药物在胃癌的应用提供理论依据。

关键词:胃癌;人表皮生长因子受体-2;靶向药物

中图分类号:R735.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.24.010

文章编号:1006-1959(2022)24-0050-05

Correlation Between Clinicopathological Features and HER2 Expression in Gastric Cancer

YUAN Shao-bin^{1,2,3}, CAO Xiao-meng^{1,2,3}, XIA Tian-hong^{2,3}, YAN Long², WANG Wen-jie⁴, GUO Chang-an⁴, LIU Hong-bin²

(1.The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China;

2.Department of General Surgery, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, Gansu, China;

3.Gansu Provincial Key Laboratory of Stem Cells and Gene Drugs, Lanzhou 730050, Gansu, China;

4.Third Ward of General Surgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu, China)

Abstract: **Objective** To analyze the risk factors influencing the positive expression rate of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in gastric cancer patients and its clinical significance. **Methods** The clinical data of 101 patients who underwent surgical resection of gastric cancer in the Lanzhou University Second Hospital from January 2019 to December 2020 were collected. According to the expression of HER2, no staining and (+) were set as HER2 negative group, (++) and (+++) were set as HER2 positive group. The clinical characteristics of the two groups were compared, and the independent risk factors affecting HER2 expression were analyzed by binary Logistic regression. **Results** Of the 101 patients with gastric cancer, 35 were HER2 positive, with a positive rate of 34.65%. The expression of HER2 was related to age, tumor size, differentiation, Lauren classification and TNM stage ($P<0.05$), was not related to gender, tumor location, depth of invasion, lymph node metastasis, vascular and nerve invasion ($P>0.05$). In terms of blood routine and tumor markers, the expression of HER2 was not related to CEA, AFP, CA-199, CA-125, hemoglobin, albumin, white blood cells and platelets ($P>0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that age, tumor size and TNM stage were risk factors affecting HER2 expression ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of HER2 is correlated with age, tumor size, TNM stage, differentiation degree and Lauren classification. By measuring the expression of HER2 protein in gastric cancer tissues, it is helpful to judge the prognosis of patients, and also provides a theoretical basis for the application of molecular targeted therapy drugs in gastric cancer.

Key words: Gastric cancer; Human epidermal growth factor receptor-2; Targeted drugs

胃癌(gastric cancer)是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,尽管其发病率逐渐下降,但仍然是世界上最常见的恶性肿瘤之一^[1]。根据2020年全球癌症统计,全世界约有100万新发胃癌病例,占所有恶性肿

瘤的5.6%;死亡人数约有77万,占所有恶性肿瘤的7.7%^[2]。而我国发病率位居恶性肿瘤第2位,死亡率第3位^[3]。早期胃癌患者临床表现相对不典型,大多数患者确诊时已经处于进展期,极大程度的降低了患者的预后^[4]。胃癌的发生和进展是一个多环节、多因素、漫长且复杂的病理生理过程,与生活环境、Hp感染、慢性炎症等密切相关,同时也与癌基因、抑癌基因的异常表达有关,但目前对其发生、发展的精确机制尚不完全清楚。因此,探索相关基因表达与胃癌发生、发展及转移的关系,寻找新的治疗靶点和开发新的抗肿瘤药物对胃癌的治疗及预后具有重要意义

基金项目:甘肃省自然科学基金项目(编号:20YF3FA034)

作者简介:袁绍斌(1993.1-),男,河南周口人,硕士研究生,主要从事胃肠外科方面的研究

通讯作者:刘宏斌(1963.6-),男,甘肃兰州人,硕士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事消化道肿瘤、微创外科、腹腔严重感染的诊治工作

义。HER2 基因通常表达于人类胎儿期,在成年人中仅表达于部分组织中,其过表达会引起细胞的增殖、分化和抗凋亡,进而诱发肿瘤的发生发展^[5]。有研究表明,HER2 是胃癌发生的重要生物标志物和关键驱动因素,也是靶向药物-曲妥珠单抗的治疗靶点^[6],并被美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐用于临床检测诊断^[7]。本研究通过收胃癌患者的临床病理资料,拟探讨胃癌临床病理特征与 HER2 表达的相关性,旨在为胃癌的治疗提供新的思路及方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2019 年 1 月-2020 年 12 月就诊于兰州大学第二医院行胃癌外科手术切除的 101 例患者为研究对象,其中男 78 例,女 23 例;年龄 27~78 岁,平均年龄(57.73±9.16)岁,中位年龄 57 岁;高、中分化腺癌 20 例,低分化和未分化腺癌 81 例;根据 2010 年第 7 版美国癌症联合委员会(AJCC) TNM 分期标准:Ⅰ+Ⅱ期 45 例,Ⅲ期 51 例,Ⅳ期 5 例。纳入标准:①术前经病理诊断为胃腺癌的初次接受治疗的患者;②术前患者未行放疗、靶向治疗等任何抗肿瘤治疗;③术前患者评估肿瘤无远处转移;④患者全部行手术治疗并保留胃癌组织和癌旁非肿瘤组织(距离肿瘤组织>5 cm)。排除标准:①合并严重的心、脑、肝、肾、肺等疾病及其他肿瘤病史的患者;②术后病理诊断与术前活检结果不一致。本研究经医院伦理委员会批准,经患者及其家属知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法 收集患者临床资料,包括年龄、性别、浸润深度、淋巴结是否转移、是否远处转移、脉管、神经是否侵犯、TNM 分期、肿瘤位置、肿瘤大小、分化程度、Lauren 分型。病理资料:手术标本规范化取材后,保

存于 10%中性缓冲福尔马林溶液中 6~24 h,后常规脱水石蜡包埋,进行 4 μm 连续切片,经脱蜡、水化、EDTA 抗原修复、内源性过氧化物酶去除,加入 HER2 一抗,置于 4 °C 冷藏箱 12 h,参照说明书进行后续显色,行苏木素染核后显微镜下观察。HER2 表达于胞浆或胞膜中,染色阳性者呈棕黄色颗粒。免疫组化结果用 DAKO Hercept Test 及阳性细胞占观察细胞比例两种方法结合进行评分。每个切片随机选 5 个高倍视野判读结果,按染色强度分为阴性、无着色(-)、<25%细胞着色(+),≥25%、<50%细胞着色(++),≥50%细胞着色(+++),用 Image J 软件进行图像评价分析。根据 HER2 的表达程度分组:无着色和(+)为 HER2 阴性组,(++)和(+++)为 HER2 阳性组。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 25.0 软件进行数据分析,计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法进行比较,符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验进行比较。通过二元 Logistic 回归分析影响 HER2 表达的危险因素。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

101 例胃癌患者中 HER2 阳性 35 例,阳性率为 34.65%;HER2 表达与年龄、肿瘤大小、分化程度、Lauren 分型、TNM 分期有关($P<0.05$),与性别、肿瘤位置、浸润深度、淋巴结是否转移、脉管、神经是否侵犯无关($P>0.05$),见表 1。在血常规及肿瘤标志物方面,HER2 表达与 CEA、AFP、CA-199、CA-125、血红蛋白、白蛋白、白细胞、血小板无关($P>0.05$),见表 2。通过二元 Logistic 回归分析显示,年龄、肿瘤大小、TNM 分期是影响 HER2 表达的危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 1 胃癌患者临床病理特征与 HER2 表达的关系[n(%)]

临床病理资料	n	HER2 表达		χ^2	P
		阴性	阳性		
年龄(岁)				4.017	0.045
<60	57	42(73.68)	15(26.32)		
≥60	44	24(54.54)	20(45.45)		
性别				1.024	0.312
男	78	53(67.94)	25(32.06)		
女	23	13(56.52)	10(43.48)		
浸润深度				1.987	0.159
T ₁ /T ₂	53	38(71.69)	15(28.31)		
T ₃ /T ₄	48	28(58.33)	20(41.67)		
淋巴结转移				1.151	0.283
有	73	50(68.49)	23(31.51)		
无	28	16(57.14)	12(42.86)		

表 1(续)

临床病理资料	n	HER2 表达		χ^2	P
		阴性	阳性		
远处转移				2.209	0.137
有	4	4(100.00)	0		
无	97	62(63.91)	35(36.09)		
神经浸润				0.748	0.387
有	55	38(69.09)	17(30.91)		
无	46	28(60.86)	18(39.14)		
脉管浸润				1.123	0.289
有	86	58(67.44)	28(32.56)		
无	15	8(53.33)	7(46.67)		
TNM 分期				16.432	0.000
I/II	45	20(44.44)	25(55.56)		
III	51	41(80.39)	10(19.61)		
IV	5	5(100.00)	0		
肿瘤位置				0.038	0.846
胃食管结合部	33	22(66.67)	11(33.33)		
其他	68	44(64.71)	24(35.29)		
肿瘤大小(cm)				5.049	0.025
≤ 5	53	40(75.47)	13(24.53)		
> 5	48	26(54.16)	22(45.84)		
分化程度				4.254	0.039
高/中	20	17(85.00)	3(15.00)		
低	81	49(60.49)	32(39.51)		
Lauren 分型				5.331	0.021
弥漫型	67	49(73.13)	18(26.87)		
混合型/肠型	34	17(50.00)	17(50.00)		

表 2 胃癌患者临床病理特征与 HER2 表达的关系($\bar{x} \pm s$)

临床病理资料	HER2 表达		t	P
	阴性	阳性		
血红蛋白(g/L)	125.45 \pm 30.53	132.56 \pm 27.26	-1.142	0.256
白蛋白(g/L)	40.06 \pm 6.20	40.65 \pm 6.76	-0.446	0.656
白细胞($\times 10^9/L$)	5.65 \pm 2.01	6.48 \pm 2.46	-1.793	0.076
血小板($\times 10^9/L$)	222.15 \pm 77.03	226.73 \pm 77.03	-0.263	0.793
CEA(ng/ml)	4.66 \pm 7.94	6.15 \pm 11.64	-0.759	0.450
AFP(ng/ml)	3.51 \pm 4.00	3.04 \pm 3.13	0.605	0.547
CA199(U/ml)	27.49 \pm 63.70	30.28 \pm 79.44	-0.192	0.848
CA125(U/ml)	12.62 \pm 7.99	11.23 \pm 5.47	0.918	0.361

表 3 胃癌患者临床病理特征与 HER2 表达的 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
年龄	-1.202	0.538	4.999	0.301	0.105~0.862	0.025
浸润深度	-0.686	0.520	1.736	0.504	0.182~1.397	0.188
肿瘤分期	1.937	0.536	13.040	6.935	2.424~19.841	0.000
肿瘤位置	-0.195	0.566	0.119	0.823	0.271~2.495	0.823
肿瘤大小	-1.148	0.538	4.551	0.317	0.111~0.911	0.033
分化程度	-1.466	0.779	3.544	0.060	0.050~1.062	0.060
Lauren 分型	-1.035	0.566	3.462	0.355	0.119~1.057	0.063

3 讨论

肿瘤进展是一个复杂的过程,肿瘤标志物的变化具有高度动态性。其中,胃癌恶性程度高,早期症状不明显且进展迅速,术后复发转移及死亡的风险较高。研究表明^[8-10],HER2 基因是胃癌的重要治疗靶点,参与肿瘤发生和恶性进展。因此,了解 HER2 相关肿瘤发生和进展的关系将为胃癌的治疗提供新的治疗方案。

HER2 属于酪氨酸蛋白激酶活性的膜结合蛋白,主要由位于 17q21 染色体上的一个原癌基因编码,为 VEGF 家族的成员之一。通常情况下,仅表达于人类胎儿期,在成人中只有在部分组织中低表达^[11,12]。然而,在病理状态下,HER2 表达水平将会增加,并最终引起肿瘤的发生。如 HER2 在乳腺癌中阳性率为 20%~30%,在乳腺癌患者的预后中,HER2 基因过表达的患者预后往往较差,并且对化疗以及激素治疗相对不敏感,因此 HER2 基因过表达往往提示患者预后相对差,可视为其独立危险因素^[13]。目前针对乳腺癌 HER2 的靶向治疗已经取得了较好的结果,并已经被列入我国临床诊治指南。Antonacopoulou AG 等^[14]研究显示,有 24.7% 的结直肠癌患者中存在 HER2 蛋白的过表达,提示 HER2 与结直肠癌发生高度相关。Afify AM 等^[15]研究结果显示,HER2 可作为卵巢癌,尤其是 3 期卵巢癌的独立预后因子。在乳腺癌、子宫内膜癌、输卵管癌、肺癌、食管癌等的癌症细胞中也都检测到了 HER2 基因扩增及其对应编码蛋白的过表达^[5,16,17]。

HER2 基因在正常生理状态下是不表达或者处于低表达状态,而当机体受到体内外某些应激因素作用后,会引起其表达调控的失调,进而促进肿瘤细胞的发生,并最终从多个途径影响肿瘤细胞的生物学行为,如肿瘤细胞增殖、黏附、凋亡、分化等,并通过启动多种转移复发的相关机制而引起肿瘤的复发和转移^[12,18,19]。曲妥珠单抗作为一种以 HER2 为靶点的单克隆抗体,可抑制 HER2 介导的信号传导。对于 HER2 阳性乳腺癌,曲妥珠单抗在其早期和进展期均显示出其存势,现已成为标准治疗方法^[20]。越来越多的证据表明^[20,21],HER2 也是胃癌重要的生物标志物和肿瘤发生的关键驱动力,而 HER2 作为胃癌靶向治疗的一个重要靶点,准确评估其表达状态至关重要。本研究结果显示,伴随着肿瘤体积的增加,HER2 的阳性率也随之增加,在肿瘤体积 ≥ 5 cm 的胃癌患者中 HER2 阳性率高于肿瘤体积 < 5 cm 的胃癌患者,与彭强等^[22]研究结果

一致,但 Pinto-de-Sousa J 等^[23]研究表明,HER2 阳性率与肿瘤的大小没有关系,这些差异可能与样本量大小以及纳入各自研究的病理类型不同有关。随着肿瘤分化程度的不同,HER2 的阳性率也有明显的差距,低分化的胃癌患者 HER2 阳性率高于高/中分化的胃癌患者;肿瘤细胞侵及浆膜层的胃癌患者中的 HER2 阳性表达率高于肿瘤细胞未侵及浆膜层的胃癌患者,说明肿瘤分化程度的减低以及浸润深度的增加使得肿瘤细胞中 HER2 基因扩增及对应编码蛋白的过表达比例随之增加,提示 HER2 活性增强可能是胃癌细胞侵袭、转移能力增加的机制之一。在肿瘤位置方面,因远近端胃癌在临床、生物学行为等方面的差异,远近端胃癌的发病率各有差异。本研究中胃食管结合部胃癌中 HER2 阳性率低于其他部位,但结果没有统计学意义,与 Ozen A 等^[24]相关研究结果类似,造成这种研究结论的差异可能与本研究人群远近端胃癌比例不同有关。

有研究表明^[25],HER2 阳性率在肠型、弥漫型以及混合型的胃癌中分别占比为 16%~34%、2%~7% 和 5%~20%。本研究中肠型和混合型的胃癌 HER2 阳性率高于弥漫型,且随着年龄的增长,HER2 的阳性率也随之增加,但与性别、脉管、神经是否侵犯、淋巴结是否转移无关,至于是否影响其表达目前研究仍不明确^[26-29]。本研究中 TNM 分期 I/II 的胃癌中 HER2 阳性率高于 TNM 分期 III 和 IV,但结果与 Van Cutsem E 等^[21]研究结论不同,可能是由于样本量有限,且单中心的回顾性研究可能会受到选择偏倚的影响。通过二元 Logistic 回归分析显示,年龄、肿瘤大小、TNM 分期是影响 HER2 表达的危险因素 ($P < 0.05$),提示以上因素与胃癌发生、发展密切相关。

综上所述,及时检测 HER2 表达状态对胃癌患者的治疗具有重要指导意义。对于分化程度低,肿瘤体积 ≥ 5 cm,Lauren 分型为肠型和混合型且年龄较大的胃癌患者 HER2 阳性率较高,是抗 HER2 分子靶向药物的主要治疗人群。同时,HER2 具有抑制细胞凋亡、促进胃癌细胞存活的作用,在胃癌肿瘤的发生发展中具有非常重要的作用,也是预测胃癌预后的一个重要参考指标。但目前 HER2 状态与胃癌预后关系仍未有明确共识,还需要进一步探究循证医学证据。

参考文献:

- [1]Sexton RE,Al Hallak MN,Diab M,et al.Gastric cancer:a comprehensive review of current and future treatment strategies [J]. Cancer Metastasis Rev,2020,39(4):1179-1203.

- [2] 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.
- [3] 陈万青, 李贺, 孙可欣, 等. 2014年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(1): 5–13.
- [4] Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention [J]. *Prz Gastroenterol*, 2019, 14(1): 26–38.
- [5] Pellat A, Vaquero J, Fouassier L. Role of ErbB/HER family of receptor tyrosine kinases in cholangiocyte biology[J]. *Hepatology*, 2018, 67(2): 762–773.
- [6] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(2): 167–192.
- [7] Nagpal P, Prakash A, Pradhan G, et al. MDCT imaging of the stomach: advances and applications[J]. *Br J Radiol*, 2017, 90(1069): 20160412.
- [8] Meric-Bernstam F, Johnson AM, Dumbrava EE, et al. Advances in HER2-Targeted Therapy: Novel Agents and Opportunities Beyond Breast and Gastric Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7): 2033–2041.
- [9] Lordick F, Janjigian YY. Clinical impact of tumour biology in the management of gastroesophageal cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(6): 348–360.
- [10] Buza N, Hui P. Characteristics of HER2 Gene Amplification by Fluorescence In Situ Hybridization in Endometrial Serous Carcinoma[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2022, 146(5): 0.
- [11] Wang N, Mei Q, Wang Z, et al. Research Progress of Anti-body-Drug Conjugate Therapy for Advanced Gastric Cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 889017.
- [12] Connell CM, Doherty GJ. Activating HER2 mutations as emerging targets in multiple solid cancers[J]. *ESMO Open*, 2017, 2(5): e000279.
- [13] Mahtani R, Kittaneh M, Kalinsky K, et al. Advances in Therapeutic Approaches for Triple-Negative Breast Cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2021, 21(5): 383–390.
- [14] Antonacopoulou AG, Tsamandas AC, Petsas T, et al. EGFR, HER-2 and COX-2 levels in colorectal cancer[J]. *Histopathology*, 2008, 53(6): 698–706.
- [15] Afify AM, Werness BA, Mark HF. HER-2/neu oncogene amplification in stage I and stage III ovarian papillary serous carcinoma[J]. *Exp Mol Pathol*, 1999, 66(2): 163–169.
- [16] Xiao Y, Ding J, Ma D, et al. Predicting Pathological Complete Response in Neoadjuvant Dual Blockade With Trastuzumab and Pertuzumab in HER2 Gene Amplified Breast Cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 877825.
- [17] Egebjerg K, Garbyal RS, Hasselby JP, et al. Prevalence of HER2 overexpression and amplification in squamous cell carcinoma of the esophagus: A systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 161: 103339.
- [18] Hartman ZC, Wei J, Osada T, et al. An adenoviral vaccine encoding full-length inactivated human Her2 exhibits potent immunogenicity and enhanced therapeutic efficacy without oncogenicity[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(5): 1466–1477.
- [19] Dhritlahre RK, Saneja A. Recent advances in HER2-targeted delivery for cancer therapy[J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(5): 1319–1329.
- [20] Van Cutsem E, Feyereislova A, 张信华, 曲妥珠单抗联合化疗与单纯化疗治疗 HER2 阳性晚期胃或胃食管结合部癌的 III 期、开放、随机对照临床试验 (ToGA 试验) [J]. *消化肿瘤杂志 (电子版)*, 2010, 2(3): 128.
- [21] Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(3): 476–484.
- [22] 彭强, 余昌俊. Her-2 蛋白、PG II 及 Sema4D 蛋白在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(11): 1875–1878, 1883.
- [23] Pinto-de-Sousa J, David L, Almeida R, et al. c-erb B-2 expression is associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma[J]. *Int J Surg Pathol*, 2002, 10(4): 247–256.
- [24] Ozen A, Tatar G. The relationship between HER2 expression and 18F-FDG in gastric carcinoma[J]. *Hell J Nucl Med*, 2022, 25(1): 5–10.
- [25] Uprak TK, Attaallah W, Çelikel ÇA, et al. HER-2 incidence in gastric cancer, its association with prognosis and clinicopathological parameters[J]. *Ulus Cerrahi Derg*, 2015, 31(4): 207–213.
- [26] Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(10): 2656–2662.
- [27] Matsusaka S, Nashimoto A, Nishikawa K, et al. Clinicopathological factors associated with HER2 status in gastric cancer: results from a prospective multicenter observational cohort study in a Japanese population (JFMC44-1101) [J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(3): 839–851.
- [28] Lau-Min KS, Li Y, Eads JR, et al. Association between timely targeted treatment and outcomes in patients with metastatic HER2-overexpressing gastroesophageal adenocarcinoma[J]. *Cancer*, 2022, 128(9): 1853–1862.
- [29] Zhao H, Huang C, Lin M, et al. Dynamic detection of HER2 of circulating tumor cells in patients with gastric carcinoma and its clinical application[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(5): 187.

收稿日期: 2022-06-09; 修回日期: 2022-06-21

编辑/杜帆