

Her-2 表达在食管胃结合部腺癌中的作用研究进展

池苗苗¹,戴飞飞¹,王亚坤¹,谢长生²

(1.浙江中医药大学,浙江 杭州 310053;2.浙江省中医院,浙江 杭州 310006)

摘要:近几十年来,食管胃结合部腺癌的发病率正在逐年上升。Her-2 表达与食管胃结合部腺癌预后的研究结果呈现争议,研究认为这是因为 Her-2 检测的局限性和组织标本的异质性而导致不同的结果。对于 Her-2 过表达的食管胃结合部腺癌,综合治疗包括新辅助放化疗、辅助放化疗、手术治疗及靶向治疗在临床疗效中的地位越来越突出,中医药治疗也在辅助治疗中起到重要作用。

关键词:食管胃结合部腺癌;人类表皮生长因子受体 2;综合治疗

中图分类号:R735 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2015)01-0049-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.01.A011

Progress of Her-2 Expression in Gastroesophageal Junction Adenocarcinomas

CHI Miao-miao, DAI Fei-fei, WANG Ya-kun, et al.

(Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

Abstract: In recent decades, the incidence of gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas is increasing. The relationship between Her-2 expression and prognosis of GEJ adenocarcinomas shows controversy. It leads to different results because of Her-2 detection limitations and tissue heterogeneity. For GEJ adenocarcinomas with Her-2 overexpression, comprehensive therapy including neoadjuvant chemotherapy, adjuvant radiotherapy, surgery and targeted therapy is becoming more and more prominent in the clinic. Traditional Chinese medicine has played an important role in the adjuvant therapy.

Key words: gastroesophageal junction adenocarcinomas; human epidermal growth factor receptor 2; comprehensive therapy

我国胃癌的发病率和死亡率位居前列,食管癌发病率次于胃癌,是全球常见肿瘤^[1]。在西方国家,食管胃结合部(gastroesophageal junction, GEJ)是食管癌发生最常见的部位,而食管胃结合部癌的分类标准较多,多以肿瘤肿块中心和肿瘤主体的具体位置来进行明确,其中参照 Siewert 分类,定义发生于 GEJ 线上下 5cm 之间的 10cm 区段内的癌均属于食管胃结合部癌,根据 2010 年修订的 AJCC 癌症分期将类型一与类型二归于食管癌,参照食管癌分期,将类型三归于胃癌,参照胃癌分期。食管胃结合部癌可分为鳞癌和腺癌,其中鳞癌的发病率无明显升高,腺

癌的发病率近年来迅速升高,不同国家及地区中因种族不同,且患病相关的因素也不尽相同^[2,3],因其迅速出现淋巴结转移和全身转移,5 年总生存率为 9%~25%左右^[4,5]。目前对食管胃结合部癌的治疗方法有手术、放化疗、靶向治疗和中医药辅助治疗等。在食管胃结合部腺癌中,有一部分存在人类表皮生长因子受体 2(Her-2)过表达。本文重点阐述 Her-2 在食管胃结合部腺癌中的研究进展。

1 Her-2 在食管胃结合部腺癌中的表达

Her-2 属于表皮生长因子受体(EGFR)家族,是一种原癌基因,其在组织中基因扩增及过度表达与细胞癌变及多种恶性肿瘤的预后密切相关。现代研

收稿日期:2014-09-17;修回日期:2014-10-28

基金项目:浙江省自然科学基金(LY13H290013);

浙江省中医药科技计划项目(2013ZA043)

通讯作者:谢长生, E-mail: xiecs1q@126.com

研究表明,Her-2 过表达引起 Ras/MAPK、PI3K/Akt 等信号通路的一系列反应,并促进细胞的增殖、分化、迁移、抗凋亡,并诱导肿瘤血管生成,形成癌变。

Her-2 表达的检测方法通常有免疫组织化学方法 (immunohistochemistry, IHC) 和原位杂交 (in situ hybridization, ISH) 法,后者包括荧光原位杂交法 (fluorescence in situ hybridization, FISH)、显色原位杂交法 (chromogenic in situ hybridization, CISH)。在胃癌中, Hofmann 等^[6]指出胃癌肿瘤组织较乳腺癌具有更高的异质性,为此推荐了一套不同于乳腺癌的评分标准。IHC 作为首选检测 Her-2 表达的方法,但存在一定的假阳性率。因此推荐 IHC(2+) 的样本进一步做 FISH 检测。

近年来研究表明,食管胃结合部癌与胃癌的 Her-2 过表达相似^[7,8],在中国约 9.8% 的样本为 IHC (3+),尤其在食管胃结合部腺癌中更常见^[8];大约 29% 的 IHC(2+) 样本中 Her-2 基因扩增。在西方国家,食管胃结合部腺癌 Her-2 过表达率约为 26%,其中 Her-2 过表达在内镜活检组织为 43%,手术肿瘤组织中表达约 9%^[9]。但是在不能取得手术标本的患者,只能进行内镜活检组织样本,而有研究指出,内镜活检组织样本和手术肿瘤组织相比,具有更高的特异性及阴性预测值^[10,11],考虑因其组织具有更高的异质性,大约有 25% 的患者内镜活检组织样本在标本处理后 Her-2 表达丢失,造成更高的阴性预测值,另一方面,因目前研究无法很好地解释活检组织样本在处理后 Her-2 表达细胞的异常增殖的机制,今后也需要更多的研究对此加以证明。

2 Her-2 在食管胃结合部腺癌治疗中的作用

食管胃结合部腺癌对放化疗敏感性较差,因此对于可手术患者,通常选择以手术为主的综合治疗。对于不可手术患者,通常采取放化疗及其他治疗相结合。现在更多的综合治疗中将靶向药物治疗纳入其中,并提示中西医结合综合治疗在食管胃结合部腺癌中取得较好预后。

2.1 手术及放化疗

对于早期患者,微创手术包括内镜下黏膜切除 (EMR)、射频消融、冷冻治疗相比于常规手术,有较

少的出血及肺部并发症,但目前无文献报道此类手术是否推荐应用于对于 Her-2 阳性表达患者。对于晚期可手术患者,标准手术切除中 R₀ 切除与 R₁/R₂ 切除比较,能提高 5 年生存率,包括有无淋巴结转移,是重要的预后因子^[12]。大量研究认为改进后的手术方式能提高患者的生活质量,但手术后 5 年生存率仍较低^[13]。对于可手术的患者,术前辅助放化疗显著性提高生存率^[13,14]。对于不能手术的患者,单纯放化疗或联合放化疗在一定程度上也能提高患者的生存率,回顾性临床研究 (ACTS-GC) 研究纳入的 829 例患者中,13.6% 显示 Her-2 阳性,术后 S-1 单药化疗组的 5 年总生存率较单纯手术组长^[15]。

2.2 靶向治疗

随着分子靶向治疗在乳腺癌、肺癌、大肠癌等肿瘤中取得疗效,对肿瘤分子靶向药物治疗正逐步展开一系列的研究。目前分子靶向药物有针对表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 信号转导/酪氨酸激酶抑制剂、针对血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, Her-2) 受体的单克隆抗体等。曲妥珠单抗 (trastuzumab, 商品名 Herceptin) 是重组的人源化抗 Her-2 的单克隆抗体,大量研究表明能够提高 Her-2 阳性乳腺癌的生存率,并且已经参照相应的治疗标准在临床使用。

一项 III 期临床试验 (ToGA)^[16],将 594 例 Her-2 阳性的局部晚期、复发或者转移的胃腺癌或者食管胃结合部腺癌患者纳入研究,随机分组后分为曲妥珠单抗联合化疗组及单纯化疗组,化疗方案为顺铂联合卡培他滨或氟尿嘧啶,结果表示曲妥珠单抗联合化疗组的中位生存时间较单纯化疗组显著性延长 (13.8 个月 vs 11.1 个月),证明曲妥珠单抗联合化疗提高 Her-2 高表达的胃癌或食管胃结合部癌的生存期。一项 II 期临床试验^[17]研究曲妥珠单抗联合顺铂与顺铂单药治疗 22 例 Her-2 阳性表达的晚期胃癌或食管胃结合部癌也具有类似结果,Her-2 阳性率约为 10%,其中 8 例为胃食管结合部癌,该研究终点的有效率为 31.8%,而 ToGA 试验中有效率为 47%。作为 ToGA 试验的子试验^[18],在日本曲妥珠单抗联合化疗也具有延长生存期,但单纯化疗方案顺铂加卡培他滨,其中位生存期较 ToGA 试验延长为

17.7个月,考虑因为日本患者同时或者在一线治疗失败后接受二线治疗,但总体与ToGA试验结果相符。

另外拉帕替尼(Lapatinib)属于抗Her-2酪氨酸激酶抑制剂,是一种具有抗EGFR和Her-2活性的口服TKI,目前研究显示其增加患者生存率及总有效率无明显意义^[19],对此期待将来有其他进一步的研究来证实其在食管胃结合部腺癌中的作用。

2.3 中医在食管胃结合部腺癌中的作用

因食管胃结合部癌的三个类型中前两型可参照食管癌分期,第三型可参照胃癌分期。因此,在中医方面,可参照食管癌及胃癌相关中医研究来进行诊治。

中医将食管癌归属于“噎膈”,又称“膈噎”、“噎塞”。司富春等^[20]对食管癌的病因病机进行了系统地总结,将食管癌的病因归纳为忧思郁怒、饮食酒伤、正气虚弱。食管癌的病机总结为气、血、津液、阴阳、痰浊、气滞、血瘀、气虚皆可导致噎膈。食管癌的中医治法以补虚、清热、止咳化痰平喘为主。因中药可明显改善患者免疫功能,从而改善临床症状并延长生存期。胃癌根据临床症状,可归属于胃脘痛、伏梁、反胃、噎膈、癥瘕、积聚等范畴^[21],多因脾气虚弱,致痰浊邪毒瘀血积聚,日久成疾。胃癌的中医治疗主要有健脾益气、清热解毒、活血化瘀等,两者皆为本虚标实,故在治疗上均以扶正祛邪为主。

3 Her-2在食管胃结合部腺癌预后中的作用

Her-2在食管胃结合部腺癌的预后中存在着争议。大多研究表明,在食管胃结合部腺癌中,Her-2高表达患者具有较差的预后^[22,23]。但随着不断深入研究,反馈了不同的结果。SWOG9008^[24]研究显示,Her-2未表达患者中,术后辅助化疗患者的中位生存期为44个月,较单纯手术患者中位生存期24个月延长,相反,Her-2过表达患者中单纯手术与术后辅助化疗的OS及DFS无明显差异,认为Her-2表达可提示是否对5-Fu辅助化疗及放疗具有反应性,同时无明显证据支持Her-2表达与预后相关,猜测Her-2是作为治疗反应的预测指标,而不是作为预后标志物,另一方面,对于单纯手术患者,Her-2表达在OS及DFS无明显差异,此结论亦支持上述猜

测。ACTS-GC^[15]表明,在接受胃切除术或接受S-1辅助化疗的胃癌患者中,Her-2阳性与预后并无明显相关性,Her-2并不能作为一项预后指标,Her-2过表达与肿瘤分期、肿瘤浸润深度、脉管癌栓、淋巴结转移及预后等无明显关系。越来越多的研究证据提示,两者并无明显相关性。这些研究结果表明,Her-2过表达是否与较差的预后相关性仍需要进一步研究。

4 小 结

在西方国家中食管胃结合部癌的发病率上升与Barrett食管(BE)相关。第7版AJCC指南也将食管胃结合部癌的分期参照食管腺癌的分期。但有研究^[2,3]表明在中国食管胃结合部癌与食管腺癌在临床病理学上不尽相同,且有可能与慢性胃炎有关,与西方国家比较表现异质性的组织学模式。由于种族不同,可能在中国需要进一步完善对食管胃结合部癌的定义及其在分子病理学上的研究。Her-2表达与食管胃结合部腺癌预后的研究结果也呈现争议。对于此现象,研究认为因为Her-2检测的局限性,组织标本的异质性,而导致不同的结果。因此,今后更多对此的研究结果将对组织标本和检测方法制定一系列的参考标准。而对于Her-2过表达的食管胃结合部腺癌,综合治疗包括新辅助放化疗、辅助放化疗、手术治疗及靶向治疗在临床疗效中的地位越来越突出,中医药治疗也在辅助治疗中起到重要作用,提高患者免疫力从而提高生存质量。

参考文献:

- [1] Kamangar F,Dores GM,Anderson WF. Patterns of cancer incidence,mortality,and prevalence across five continents;defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world[J]. J Clin Oncol, 2006,24(14):2137-2150.
- [2] Huang Q. Carcinoma of the gastroesophageal junction in Chinese patients [J]. World J Gastroenterol,2012,18(48): 7134-7140.
- [3] Dong Y,Qi B,Feng XY,et al. Meta-analysis of Barrett's esophagus in China [J]. World J Gastroenterol,2013,19 (46):8770-8779.
- [4] Dong H,Guo H,Xie L,et al. The metastasis-associated

- gene MTA3, a component of the Mi-2/NuRD transcriptional repression complex, predicts prognosis of gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e62986.
- [5] Yoon HH, Sukov WR, Shi Q, et al. Her-2/neu gene amplification in relation to expression of Her-2 and HER3 proteins in patients with esophageal adenocarcinoma[J]. *Cancer*, 2014, 120(3):415–424.
 - [6] Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a Her-2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study[J]. *Histopathology*, 2008, 52(7):797–805.
 - [7] Huang JX, Zhao K, Lin M, et al. Her-2 gene amplification in esophageal squamous cell carcinoma is less than in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(1):13–18.
 - [8] Shan L, Ying J, Lu N. Her-2 expression and relevant clinicopathological features in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma in a Chinese population [J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8:76.
 - [9] Jeung J, Patel R, Vila L, et al. Quantitation of Her-2/neu expression in primary gastroesophageal adenocarcinomas using conventional light microscopy and quantitative image analysis[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2012, 136(6):610–617.
 - [10] Warneke VS, Behrens HM, Boger C, et al. Her-2/neu testing in gastric cancer: evaluating the risk of sampling errors [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(3):725–733.
 - [11] Chan DS, Campbell F, Edwards P, et al. Relative prognostic value of human epidermal growth factor receptor 2 (Her-2) expression in operable oesophagogastric cancer[J]. *ISRN Surg*, 2012, 2012:804891.
 - [12] Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2006, 15(4):751–764.
 - [13] Orditura M, Galizia G, Di MN, et al. Effect of preoperative chemoradiotherapy on outcome of patients with locally advanced esophagogastric junction adenocarcinoma—a pilot study[J]. *Curr Oncol*, 2014, 21(3):125–133.
 - [14] van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(22):2074–2084.
 - [15] Terashima M, Kitada K, Ochiai A, et al. Impact of expression of human epidermal growth factor receptors EGFR and ERBB2 on survival in stage II/III gastric cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(21):5992–6000.
 - [16] 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.
 - [17] Gravalos C, Gomez-Martin C, Rivera F, et al. Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with Her-2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2011, 13(3):179–184.
 - [18] Sawaki A, Ohashi Y, Omuro Y, et al. Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with Her-2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis of the trastuzumab for gastric cancer (ToGA) study[J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15(3):313–322.
 - [19] Galsky MD, Von Hoff DD, Neubauer M, et al. Target-specific, histology-independent, randomized discontinuation study of lapatinib in patients with Her-2-amplified solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(2):695–701.
 - [20] Si FC, Chen YL, Xu XY, et al. Understanding of esophageal cancer in ancient Chinese medicine [J]. *Henan Traditional Chinese Medicine*, 2005, 25(6):77–79. [司富春, 陈玉龙, 徐晓宇, 等. 古代中医文献对食管癌的认识[J]. *河南中医*, 2005, 25(6):77–79.]
 - [21] Zhu CL, Xue WW, Pan Y, et al. To investigate the definition of TCM disease name standardization research[J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2012, 23(6):1489. [朱超林, 薛维伟, 潘宇, 等. 胃癌中医病名定义规范化研究探讨[J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(6):1489.]
 - [22] Langer R, Rauser S, Feith M, et al. Assessment of ErbB2 (Her-2) in oesophageal adenocarcinomas: summary of a revised immunohistochemical evaluation system, bright field double in situ hybridisation and fluorescence in situ hybridisation[J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(7):908–916.
 - [23] Yoon HH, Shi Q, Sukov WR, et al. Adverse prognostic impact of intratumor heterogeneous Her-2 gene amplification in patients with esophageal adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(32):3932–3938.
 - [24] Gordon MA, Gundacker HM, Benedetti J, et al. Assessment of Her-2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(7):1754–1761.