

标准化碘浓度与胃癌组织中HER2表达的关系

郭丹丹, 刘洋, 高剑波, 王芳, 李佳音

郭丹丹, 刘洋, 高剑波, 王芳, 李佳音, 郑州大学第一附属医院放射科 河南省郑州市 450052

郭丹丹, 主要从事腹部影像学的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81271573

作者贡献分布: 本文由郭丹丹进行课题设计、参与研究过程、数据分析及论文写作; 刘洋参与课题设计及研究过程; 高剑波参与课题设计; 王芳与李佳音参与研究过程。

通讯作者: 高剑波, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院放射科。

cjr.gaojianbo@vip.163.com
电话: 0371-67967318

收稿日期: 2015-12-10

修回日期: 2015-12-18

接受日期: 2015-12-29

在线出版日期: 2016-02-08

Correlation between normalized iodine concentration and HER2 protein expression in gastric cancer

Dan-Dan Guo, Yang Liu, Jian-Bo Gao, Fang Wang, Jia-Yin Li

Dan-Dan Guo, Yang Liu, Jian-Bo Gao, Fang Wang, Jia-Yin Li, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81271573

Correspondence to: Jian-Bo Gao, Chief Physician, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. cjr.gaojianbo@vip.163.com

Received: 2015-12-10

Revised: 2015-12-18

Accepted: 2015-12-29

Published online: 2016-02-08

Abstract

AIM: To evaluate the correlation of normalized iodine concentration with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) protein expression in gastric cancer, so as to evaluate the biological characteristics of tumors indirectly.

METHODS: Sixty-one patients with pathologically proven gastric cancer underwent dual-energy CT at our hospital. The iodine concentrations in the tumor parenchyma and aorta of the same axial slice during arterial and venous phases were measured, and then the normalized iodine concentration (NIC) was calculated. The correlation between NIC and HER2 expression was analyzed statistically.

RESULTS: HER2 protein expression was positive in 19 (31.15%) cases. The NICs in arterial and venous phases in the HER2 positive group were 0.298 ± 0.399 and 0.677 ± 0.868 , respectively, which were both higher than those in the HER2 negative group. The expression of HER2 was moderately correlated with NICs in the tumor parenchyma in the arterial and venous phases. The correlation coefficients were 0.772 and 0.788, respectively. The correlation in the venous phase was higher than that in the arterial phase.

CONCLUSION: The NIC in gastric cancer tissue has a correlation with HER2 protein expression, and the NIC can be used to evaluate the

背景资料

人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)与胃癌的生物学特性及预后密切相关, 标准化碘浓度可以间接评价肿瘤的生长、转移过程及分化程度。

同行评议者

任刚, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院放射科

■ 研发前沿

目前关于HER2的检测局限于病理免疫组织化学, 术前用双能量CT成像技术测得的胃癌组织标准化碘浓度(normalized iodine concentration, NIC)能够间接反映HER2的表达情况。

biological characteristics of tumors.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Normalized iodine concentration; Tomography; X-ray computed; Human epidermal growth factor receptor 2; Gastric cancer

Guo DD, Liu Y, Gao JB, Wang F, Li JY. Correlation between normalized iodine concentration and HER2 protein expression in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 573-578 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/573.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.573>

摘要

目的: 探讨标准化碘浓度与胃癌人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达的相关性, 从而间接评价胃癌的生物学特性。

方法: 回顾性分析61例郑州大学第一附属医院胃癌患者的双能量CT扫描资料, 分别测量动、静脉期病灶及同层主动脉的碘浓度, 计算标准化碘浓度(normalized iodine concentration, NIC). 应用免疫组织化学方法检测胃癌中HER2的表达, 用统计学方法分析NIC与HER2的相关性。

结果: 19例(31.15%)患者HER2表达阳性。HER2阳性组的动、静脉期的NIC分别为 0.298 ± 0.399 、 0.677 ± 0.868 , 均高于阴性组, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$); 动、静脉期的胃癌组织NIC与HER2呈中度正相关, 相关系数分别为0.772、0.788; 静脉期的相关性高于动脉期。

结论: 胃癌组织的NIC与胃癌病灶中的HER2的表达具有一定的相关性, 能较好的评估胃癌的生物学特性。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 标准化碘浓度; 体层摄影术; X线计算机; 人表皮生长因子受体2; 胃肿瘤

核心提示: 标准化碘浓度和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)都可反映肿瘤的血供情况, 本研究中标准化碘浓度与胃癌HER2表达呈中度相关, 术前计算病灶的标准化碘浓度可以间接评价胃癌的生物学特性。

郭丹丹, 刘洋, 高剑波, 王芳, 李佳音. 标准化碘浓度与胃癌组织中HER2表达的关系. *世界华人消化杂志* 2016; 24(4): 573-578 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/573.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.573>

0 引言

胃癌病死率占我国恶性肿瘤死亡的首位^[1], 胃癌的预后与多个因素相关。人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)是胃癌预后的一个指标, 其过表达与胃癌的分化程度、淋巴结的状态、静脉浸润等有关^[2], 是临床上使用分子靶向药物曲妥珠单抗的重要依据^[3]。功能CT在胃癌中的应用越来越广泛, 双源CT双能量扫描成像所测得的标准化碘浓度(normalized iodine concentration, NIC)有助于鉴别胃癌的分化程度及周围淋巴结的性质, 能有效提高术前临床分期的准确性和更准确的评估预后^[4]。但目前关于胃癌组织NIC与HER2表达之间的研究较少, 二者之间的相关性仍未明确。本研究将探讨胃癌组织NIC与HER2表达的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2014-11/2015-06在郑州大学第一附属医院行手术治疗且病理结果行HER2免疫组织化学检测的61例胃癌患者, 其中男41例, 女20例, 年龄23-76岁, 中位年龄56岁。所有患者均于术前1 wk行双源CT(SOMATOM Definition Flash CT, 德国西门子公司炫速双源CT)上腹部双能量扫描。入选标准: (1)心肝肾功能正常, 无碘剂过敏史; (2)均为首次治疗, 手术前未接受任何放化疗及靶向治疗; (3)术后病理证实, 临床随访资料完整; (4)CT图像清晰, 胃充盈良好, 病灶显示好; (5)检查前均获知情同意并签署知情同意书。排除标准: (1)对山莨菪碱(654-2)和/或碘剂过敏以及禁忌使用的患者(如青光眼、前列腺增生等); (2)伴有严重心肝肾功能障碍以及甲状腺毒症者; (3)CT图像质量差或胃充盈差而无法清晰显示病灶。

1.2 方法

1.2.1 扫描: 检查前向患者及其家属说明扫描时及扫描后的注意事项, 并进行呼吸屏气训练。检查前禁食8-12 h; 检查前10-15 min一次性饮水1000-1500 mL充盈胃腔并肌肉注射山莨菪碱20 mg; 捆绑腹带减少呼吸伪影。扫描范围:

■ 相关报道

研究表明胃癌多层螺旋CT(multislices helical computed tomography, MSCT)的静脉期CT值与胃癌组织中HER2的表达具有相关性; 但常规MSCT增强扫描, 由于感兴趣区(region of interest, ROI)的大小、位置及肿瘤的大小不同, 测定的值就不同, 而双能量CT只需在放一个ROI即可测量病灶的强化程度。

表 1 61例胃癌组织NIC与HER2相关性分析

HER2	动脉期					静脉期				
	NIC	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	NIC	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
阴性	0.138±0.057	-11.004	0.000	0.772	0.000	0.383±0.087	-12.200	0.000	0.788	0.000
阳性	0.298±0.040					0.677±0.087				

NIC: 标准化碘浓度; HER2: 人表皮生长因子受体2.

■ 创新亮点

标准化碘浓度与肿瘤的摄碘程度有关,能够反映肿瘤的血供情况,HER2能够促进肿瘤血管的生成,因此标准化碘浓度能够间接反映HER2的表达情况.

膈顶至肝脏下缘. 常规行CT定位扫描及平扫后, 采用双源高压注射器经右侧肘前静脉以4 mL/s速率按照1.5 mL/kg的量注射欧乃派克(药物浓度为350 mg/mL), 然后以相同速度注射生理盐水20 mL, 延迟35 s, 行动脉期双能量扫描, 延迟55 s, 行静脉期双能量扫描; 扫描参数: A球: 管电压140 kV, 有效电流126 mAs; B球: 管电压100 kV, 有效电流155 mAs; 按照50%的140 kV数据与50%的100 kV数据比率, 最后融合成120 kV的图像.

1.2.2 图像分析与数据测量: 将数据传至后处理工作站(Syngo mmwpVE31A), 分别将动脉期和静脉期双能量扫描数据调入Dual-Energy软件内, 然后应用程序内的Liver VNC处理器分别测量动、静脉期胃癌组织碘浓度及感兴趣区的同层主动脉碘浓度. 将增强后胃癌组织碘浓度与同期主动脉碘浓度的比值作为NIC.

感兴趣区(region of interest, ROI)选择: 形状为圆形, 需避开囊变坏死及钙化区. 每位患者同层病灶ROI需测量3次然后取平均值, 同层ROI大小保持一致. 主动脉ROI测量2次取平均值.

1.2.3 病理分析: 选取适当癌组织, 通过免疫组织化学染色的方法检测癌组织中的HER2表达情况. 评分标准: (1)0: 胞膜无染色或者<10%肿瘤细胞膜染色; (2)1+: ≥10%肿瘤细胞微弱或隐约可见膜染色, 仅有部分细胞膜染色; (3)2+: ≥10%肿瘤细胞有弱到中度的基底侧膜、侧膜或完全性膜染色; (4)3+: ≥10%肿瘤细胞基底侧膜、侧膜或完全性膜强染色. 由2位经验丰富的病理科医生检测HER2的表达程度. 0和1+为阴性, 2+为意义不确定, 3+为阳性. 对于HER2结果为2+的病例再使用Fish方法进行检测, 结果3+的为阳性^[5].

统计学处理 应用SPSS21.0软件进行分析, 计量资料采用mean±SD表示, 两组数据符合正态分布及方差齐性采用*t*检验; 胃癌组织NIC

与HER2之间采用Spearman非参数相关分析, $|r| \geq 0.8$ 为高度相关, $0.5 \leq |r| < 0.8$ 为中度相关, $0.3 \leq |r| < 0.5$ 为低度相关, $|r| < 0.3$ 为极弱相关. 检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

所有患者HER2阴性者42例, HER2阳性者19例, HER2表达阳性率为31.15%.

按照统计学方法分析所测得的动脉期及静脉期胃癌组织的NIC得出: HER2阳性组的动脉期及静脉期胃癌组织的NIC分别为0.298±0.399、0.677±0.868, HER2阴性组的动脉期及静脉期胃癌组织的NIC分别为0.138±0.057、0.383±0.087, HER2阳性组NIC均高于阴性组, 且差异具有统计学意义($P = 0.000$). 动、静脉期的NIC与HER2中度正相关, 相关系数分别为0.772、0.788; 静脉期NIC与HER2的相关性高于动脉期(表1, 图1, 2).

3 讨论

胃癌是一种具有高度侵袭性的恶性肿瘤, 其生物学特征复杂, 据统计, 约80%的患者在临床确诊时已存在转移^[6], 预后较差. 胃癌患者的预后与分期、病理分级密切相关, 术前准确评价其肿瘤的生物学特征为制定联合治疗方案、判断患者预后、预测术后复发等提供重要的信息^[7].

MDCT作为胃癌治疗前常规的检查手段, 既可评价胃癌组织的大小、位置、血供、浸润深度、周围淋巴结转移, 判断TNM分期; 又可初步判断其病理分化类型^[8], 但是MDCT不能很好地反映病灶的新生血管情况. 双能量CT组织分辨率高^[9,10], 可在产生的碘图上直接测量病灶的碘基值, 计算标准化碘浓度, 反映病灶的摄碘程度, 从而可以更直接的反映肿瘤血管的生成及侵袭性. 有研究^[11,12]表明肿瘤的摄碘程度与肿瘤的血管关系密切, 从而可用来间

应用要点

术前将双能量CT成像测得的胃癌组织NIC与胃镜活检结果结合起来, 将能更加准确的评价肿瘤的生物学特征。

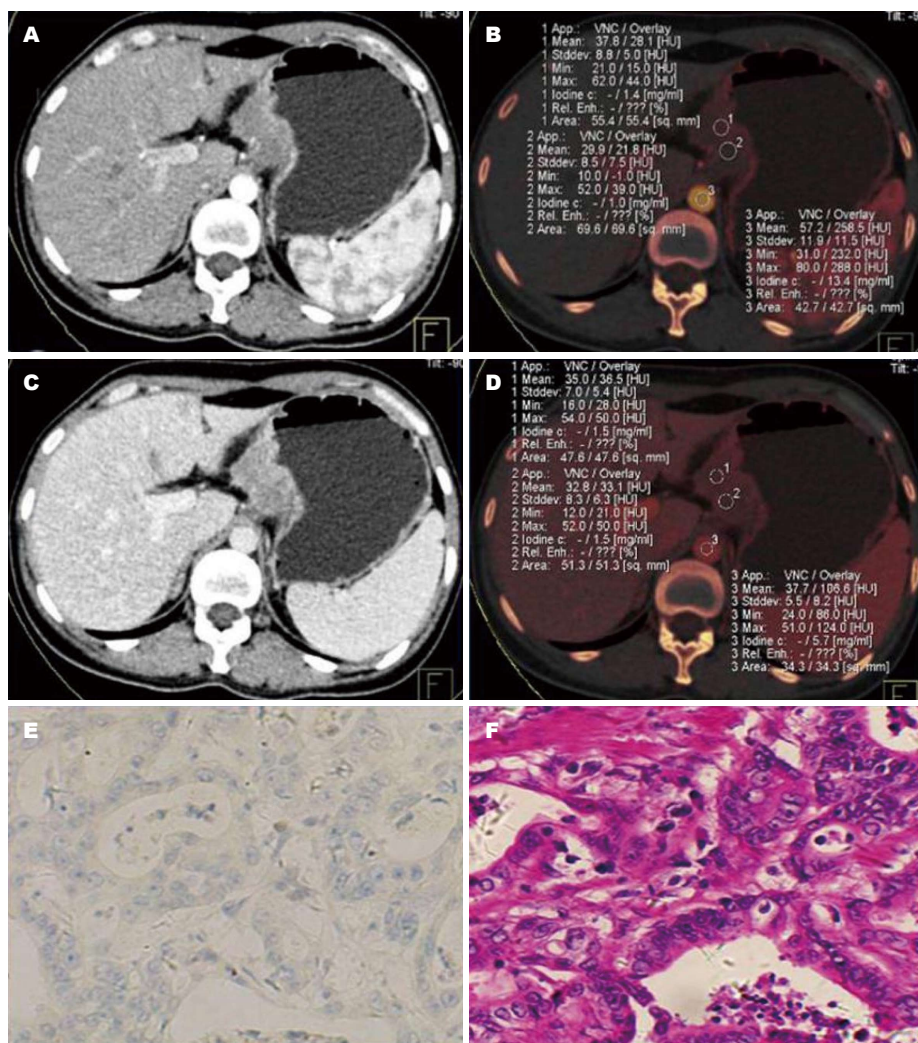


图1 患者, 女, 39岁, 胃小弯侧低分化腺癌。A: 动脉期示病灶不均匀强化; B: 动脉期测量病灶碘浓度及同层主动脉碘浓度分别为1.20 mg/mL和13.4 mg/mL, 计算出NIC为0.09; C: 静脉期示病灶不均匀强化; D: 静脉期测量病灶碘浓度及同层主动脉碘浓度分别为1.50 mg/mL和5.70 mg/mL, 计算出NIC为0.26; E: 免疫组织化学($\times 400$)HER2(0); F: 病理图示胃小弯侧低分化腺癌(HE $\times 400$)。NIC: 标准化碘浓度; HER2: 人表皮生长因子受体2。

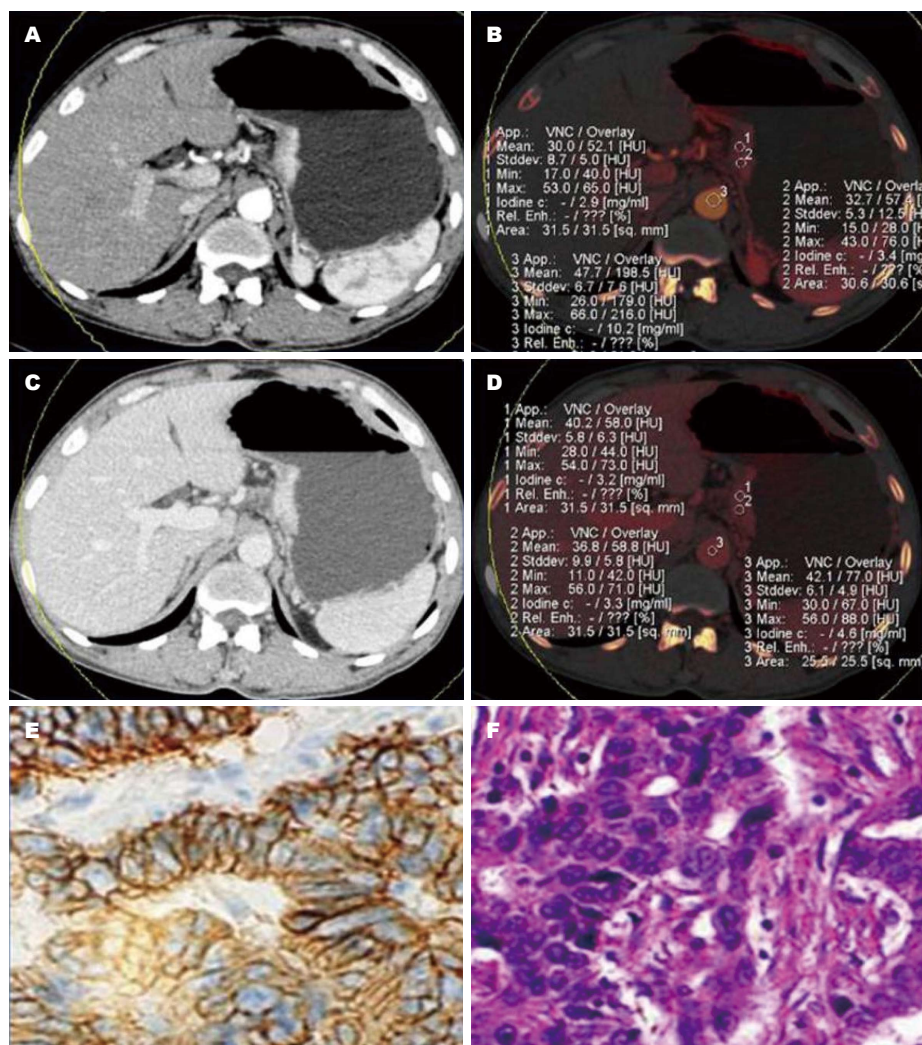
接评价肿瘤的生长、转移过程及分化程度等。

HER2与胃癌的生物学特性及预后密切相关, 是其肿瘤细胞的标志性分子靶点之一^[13], 最近一项纳入了5290例病例的Meta分析提示: HER2的过表达与胃癌的Borrmann分型、Lauren分型、肿瘤的分化程度、淋巴结的状态、静脉的浸润等有关^[2]。其检测已经被纳入新的临床治疗指南。2014年第4版日本“胃癌治疗指南”指出: 对于HER2阳性的胃癌患者推荐用含曲妥珠单抗疗法。本研究按照HER2改良评分标准进行分组, 3+定义为过表达即阳性, HER2的阳性表达率为31.15%, 这与以往研究^[14]中HER2在胃癌中的阳性表达率为8.2%-53.4%相一致。

HER2在血管生成因子诱导的血管生成中

发挥着重要作用^[15], 其通过上调血管内皮生长因子, 促进肿瘤血管的生成^[16]。因此, 术前判断胃癌组织的血管生成情况不论对治疗策略还是预后评估都是极其重要的。

本研究将胃癌组织NIC与HER2的表达进行相关性分析, 结果显示: HER2阳性组的动、静脉期的NIC均高于阴性组; 动、静脉期的NIC与HER2中度正相关, 另外静脉期胃癌组织的NIC与HER2的相关性高于动脉期。由此可见, 胃癌组织的NIC能较好的反映肿瘤内部血管的生成情况, 能较好的对肿瘤的生物学特性进行评估。主要是因为血管的生长速度与肿瘤的恶性程度密切相关, 恶性程度越高, 肿瘤血管的生成就越迅速, 微血管密度就越高, 肿瘤的血供就越丰富, 肿瘤的摄碘程度就越高, 肿



■名词解释

标准化碘浓度 (NIC): 病灶内测得的碘基值与同层面腹主动脉测得的碘基值的比值。

图 2 患者,男,45岁,胃小弯侧低分化腺癌。A:动脉期示病灶不均匀强化;B:动脉期测量病灶碘浓度及同层主动脉碘浓度分别为2.35 mg/mL和12.60 mg/mL,计算出NIC为0.19;C:静脉期示病灶不均匀强化;D:静脉期测量病灶碘浓度及同层主动脉碘浓度分别为1.65 mg/mL和4.30 mg/mL,计算出NIC为0.38;E:免疫组织化学($\times 400$)HER2(3+);F:病理图示胃小弯侧低分化腺癌(HE $\times 400$)。NIC: 标准化碘浓度;HER2: 人表皮生长因子受体2。

瘤的标准化碘浓度就越高^[11]。胃癌肿瘤组织主要起源于毛细血管网丰富的腺体组织,主要是动脉供血,但是造影剂在动脉血管中的停留时间短,在毛细血管网和静脉内停留时间长且集中,即静脉期NIC较高,静脉期的胃癌组织NIC与HER2表达的相关性高于动脉期。肿瘤静脉期的NIC能更加宏观的反映肿瘤血管生成情况,与既往研究结果^[17]一致。

目前对肿瘤新生血管的评估主要通过对组织标本进行免疫组织化学染色的方法,该方法通过活检或术后所取得的标本,具有一定的创伤性和不可重复性,同时缺乏在术前对治疗方案和预后情况的预见性。同时胃癌HER2检测指南指出:原发病灶的手术切除标本最适宜进行HER2检测,建议原发病灶的胃镜活检标

本取6-8块,以获得足够的癌组织,如果病灶较小,将无法得到可靠的结果。因此术前将双能量CT成像测得的胃癌组织NIC与胃镜活检结果结合起来,将能更加准确的评价肿瘤的生物化学特征。

但是,本研究存在一些不足之处:(1)回顾性分析的方法降低了结果的证据级别,需要进行前瞻性研究来进一步确认;(2)入选的对象为术前评估后认为可以直接接受手术治疗的患者,对于失去手术指征的患者而言,研究结果缺乏代表性。这些都是需要进一步研究的方向。

4 参考文献

- 1 孙秀娣, 牧人, 周有尚, 戴旭东, 张思维, 皇甫小梅, 孙杰, 李连弟, 鲁凤珠, 乔友林. 中国胃癌死亡率20年变化情况分析及其发展趋势预测. 中华肿瘤杂志

■ 同行评价

本文NIC是双能量CT特有的参数,有效的反映了肿瘤的血供,与促进肿瘤血管生成的HER2进行了相关性研究,具有一定的创新性,从分子生物学方面解释了肿瘤的影像学表现。

- 2004; 26: 4-9
- 2 Liang JW, Zhang JJ, Zhang T, Zheng ZC. Clinicopathological and prognostic significance of HER2 overexpression in gastric cancer: a meta-analysis of the literature. *Tumour Biol* 2014; 35: 4849-4858 [PMID: 24449506 DOI: 10.1007/s13277-014-1636-3]
- 3 Sekaran A, Kandagaddala RS, Darisetty S, Lakhtakia S, Ayyagari S, Rao GV, Rebala P, Reddy DB, Reddy DN. HER2 expression in gastric cancer in Indian population--an immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization study. *Indian J Gastroenterol* 2012; 31: 106-110 [PMID: 22760626 DOI: 10.1007/s12664-012-0214-0]
- 4 王芳, 高剑波, 梁盼. 标准化碘浓度在胃癌分化程度鉴别及淋巴结性质判定中的价值. *放射学实践* 2014; 9: 1012-1015
- 5 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
- 6 Kim JH, Eun HW, Hong SS, Kim YJ, Han JK, Choi BI. Gastric cancer detection using MDCT compared with 2D axial CT: diagnostic accuracy of three different reconstruction techniques. *Abdom Imaging* 2012; 37: 541-548 [PMID: 22080389 DOI: 10.1007/s00261-011-9823-9]
- 7 刘洋, 高剑波, 岳松伟, 刘甲, 高献争, 郑琰, 张燕丽. CT强化率、灌注参数与胃癌病灶中HER2表达的关系. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 426-431
- 8 陈丽红, 薛蕴菁, 段青, 孙斌. CT能谱成像定量评估胃癌分化程度. *中国医学影像技术* 2013; 29: 225-229
- 9 Fletcher JG, Takahashi N, Hartman R, Guimaraes L, Huprich JE, Hough DM, Yu L, McCollough CH. Dual-energy and dual-source CT: is there a role in the abdomen and pelvis? *Radiol Clin North Am* 2009; 47: 41-57 [PMID: 19195533 DOI: 10.1016/j.rcl.2008.10.003]
- 10 Coursey CA, Nelson RC, Boll DT, Paulson EK, Ho LM, Neville AM, Marin D, Gupta RT, Schindera ST. Dual-energy multidetector CT: how does it work, what can it tell us, and when can we use it in abdominopelvic imaging? *Radiographics* 2010; 30: 1037-1055 [PMID: 20631367 DOI: 10.1148/rgr.304095175]
- 11 万娅敏. 双能量CT对胃癌患者术前病理分级及分期的临床研究. 郑州: 郑州大学, 2014
- 12 Wang YD, Wu P, Mao JD, Huang H, Zhang F. Relationship between vascular invasion and microvessel density and micrometastasis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6269-6273 [PMID: 18069772]
- 13 Mrklic I, Bendic A, Kunac N, Bezic J, Forempoher G, Durdov MG, Karaman I, Prusac IK, Pisac VP, Vilovic K, Tomic S. Her-2/neu assessment for gastric carcinoma: validation of scoring system. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 300-303 [PMID: 22260838 DOI: 10.5754/hge10776]
- 14 Abrahão-Machado LF, Jácome AA, Wohnrath DR, dos Santos JS, Carneseca EC, Fregnani JH, Scapulatempo-Neto C. HER2 in gastric cancer: comparative analysis of three different antibodies using whole-tissue sections and tissue microarrays. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6438-6446 [PMID: 24151362 DOI: 10.3748/wjg.v19.i38.6438]
- 15 Hsu JT, Chen TC, Tseng JH, Chiu CT, Liu KH, Yeh CN, Hwang TL, Jan YY, Yeh TS. Impact of HER-2 overexpression/amplification on the prognosis of gastric cancer patients undergoing resection: a single-center study of 1,036 patients. *Oncologist* 2011; 16: 1706-1713 [PMID: 22143936 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0199]
- 16 Blind C, Koepenik A, Pacyna-Gengelbach M, Fernahl G, Deutschmann N, Dietel M, Krenn V, Petersen I. Antigenicity testing by immunohistochemistry after tissue oxidation. *J Clin Pathol* 2008; 61: 79-83 [PMID: 17412873]
- 17 刘洋, 高剑波, 岳松伟, 梁盼, 高献争, 肖慧娟. 胃癌 MSCT表现与HER2基因表达情况的相关性研究. *实用放射学杂志* 2015; 31: 427-430

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

