

# HER-2、贫血和前白蛋白与胃癌预后的关系

王萍<sup>1</sup>, 刘静<sup>1</sup>, 何慧明<sup>1</sup>, 苏梅芳<sup>1</sup>, 胡国清<sup>2</sup>

## Relationship between HER-2, Anemia, Prealbumin and Prognosis of Gastric Cancer

WANG Ping<sup>1</sup>, LIU Jing<sup>1</sup>, HE Huiming<sup>1</sup>, SU Meifang<sup>1</sup>, HU Guoqing<sup>2</sup>

1. Department of Oncology, Huanggang Central Hospital, Huanggang 438000, China; 2. Department of Oncology, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology

Corresponding Author: HU Guoqing, E-mail: gqhu@tjh.tjmu.edu.cn

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between HER-2, anemia, prealbumin and the prognosis of gastric cancer. **Methods** One hundred and three patients diagnosed as primary gastric cancer and staged at III-IV from 2008 to 2009 were retrospectively analyzed. The clinical characteristics such as age, gender, histological type, tumor location, tumor size, infiltration depth, lymph node metastasis, clinical stage, the expression of HER-2, anemia and prealbumin concentration were observed. Survival curves were drawn with the Kaplan-Meier analysis. Comparisons were made with the Log rank test. Cox proportion risk model was established and  $\chi^2$ -test or Fisher's exact probability test was used to compare clinical characteristics. **Results** Lymph node metastasis, clinical stage, the expression of HER-2, anemia and prealbumin were identified as influencing factors about the prognosis of gastric cancer, while age, gender, histological type, tumor location and size were irrelevant with the survival of tumor patients. Multiple logistic regression analysis showed that independent and significant factors associated with the prognosis of gastric cancer were clinical stage, the expression level of HER-2, anemia and prealbumin concentration ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** (1) HER-2 over-expression, anemia and low prealbumin concentration are the independent and significant factors on the prognosis of gastric cancer. (2) Lymph node metastasis is the influencing but not the independent factor on the prognosis of gastric cancer. (3) There is a significant difference on the proportion of anemia between HER-2 positive group and negative group, and the same result is found in stage III group and stage IV group but not in prealbumin groups.

**Key words:** Gastric cancer; Prognosis; HER-2; Anemia; Prealbumin

**摘要:目的** 研究 HER-2、术前贫血和前白蛋白水平与胃癌预后的关系。**方法** 对 2008 年 1 月—2009 年 12 月经手术病理确诊、有完整随访资料的 103 例 III~IV 期胃癌患者进行回顾性分析。选择性别、年龄、组织学类型、肿瘤部位、肿瘤大小、浸润深度、临床分期、HER-2、术前血红蛋白和血清前白蛋白水平作为观察指标。采用 Kaplan-Meier 生存分析、Log rank 检验和 Cox 比例风险模型进行单因素和多因素分析;组间变量采用  $\chi^2$  检验或 Fisher's 精确检验。**结果** 单因素分析显示 N 分期、HER-2、贫血、临床分期、前白蛋白水平均与胃癌的预后显著相关 ( $P < 0.05$ );年龄、性别、肿瘤大小和部位与胃癌生存无相关性。Cox 多因素分析显示 HER-2 过表达、贫血、白蛋白水平和临床分期是影响胃癌预后的独立因素 ( $P < 0.05$ )。**结论** (1) 临床分期、HER-2、贫血和前白蛋白是胃癌的独立预后因素;(2) 淋巴结转移与胃癌预后相关,但不是独立预后因素。(3) 贫血的构成比与 HER-2 状态及临床分期有关,与前白蛋白无关。

**关键词:** 胃癌;预后;HER-2;贫血;前白蛋白

**中图分类号:** R735.2 **文献标识码:** A

## 0 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,发病率居消化

道肿瘤第一位,其根治术后的五年生存率在 20%~50%之间,而转移性胃癌的中位生存期仅 4 月左右<sup>[1]</sup>。

由于胃癌症状隐匿,无特征性,初诊时大部分已形成深度浸润或难治性转移,临床分期多已达 III~IV 期<sup>[2]</sup>。因此,我们对 103 例 III~IV 期胃癌患者随访并进行回顾性分析,探讨 HER-2 的表达、术前贫

收稿日期:2012-06-27;修回日期:2012-09-27

作者单位:1. 438000 湖北黄冈,黄冈市中心医院肿瘤科;2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科

通信作者:胡国清, E-mail: gqhu@tjh.tjmu.edu.cn

作者简介:王萍(1979-),女,硕士,主治医师,主要从事胃肠道恶性肿瘤的诊治研究

血和血清前白蛋白水平是否可作为预测胃癌治疗预后的指标,为临床制定治疗方案和评判预后提供相应的依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集 2008 年 1 月—2009 年 12 月在湖北省黄冈市中心医院肿瘤科确诊的 103 例Ⅲ~Ⅳ期胃癌患者,其中男 53 例,女 50 例;年龄 38~68 岁(中位年龄 56 岁),患者纳入指标:(1)经病理学检查证实为原发性胃癌;(2)临床分期为Ⅲ~Ⅳ期(根据 2010 年中国版胃癌 NCCN 指南重新分期);(3)术后均行 4 周期以上化疗(以铂类、氟尿嘧啶类或蒽环类药物为主的化疗方案);(4)无严重基础疾病;(5)一般情况较好,卡氏评分 $\geq 70$ 分;(6)无化疗禁忌证;(7)有完整的观察、治疗和随访资料。

### 1.2 方法

本组 103 例胃癌患者,74 例行根治性手术,29 例已有远处、腹膜或盆腔转移,存在梗阻、出血风险者酌情行姑息性手术;术前均采取外周静脉血检测 HB、RBC 和 HCT 三个参数进行贫血评估;免疫透射比浊法检测术前前白蛋白;复习所有术后石蜡包埋组织,采用免疫组织化学染色 SP 法检测 HER-2/neu 蛋白表达情况。

### 1.3 结果判断

(1)男性两次检查  $HB < 120$  g/L,女性两次检查  $HB < 110$  g/L 诊断为贫血。

(2)前白蛋白低于 200 mg/L 诊断为低前白蛋白血症。

(3)至今尚无统一的胃癌 HER-2 免疫组织化学阳性判定标准。本文参照大多数学者认可的 Hofmann 判定标准<sup>[3]</sup>。IHC 阴性(-):整张切片不着色,或 $< 10\%$ 的细胞膜着色;IHC 阴性(+): $> 10\%$ 的细胞膜着色浅,或仅有部分膜着色;IHC 可疑阳性(++): $> 10\%$ 的细胞膜轻中度着色;IHC 阳性(+++): $> 10\%$ 的细胞膜中高度着色。-~+ 为阴性,++~+++ 为阳性。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件做统计处理,单因素生存分析采用 Kaplan-Meier 分析,Log rank 检验,多因素分析采用 Cox 回归。各因素组内阳性率的比较用  $\chi^2$  检验或 Fisher's 精确检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 随访情况

随访时间截至 2011 年 1 月,全组随访时间 5~28.3 月,中位随访时间 15.2 月。至随访结束,失访 9 例,66 例死亡,28 例生存,总的累积生存率 23%。

### 2.2 单因素分析

单因素生存分析结果提示:N 分期、临床分期、贫血、前白蛋白水平、HER-2 与胃癌的预后密切相关;各组数据差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1~3、图 1。

表 1 临床病理因素与 103 例胃癌患者生存时间的关系  
Table 1 The relationship between clinical characteristics and the prognosis of 103 gastric cancer patients

Clinical characteristics	n	Average survival time (months)	P
T stage			0.906
T <sub>2</sub>	18	14.789 ± 1.421	
T <sub>3</sub>	60	15.974 ± 0.990	
T <sub>4</sub>	25	16.441 ± 1.356	
N stage			0.020
N <sub>0</sub>	5	22.400 ± 3.220	
N <sub>1</sub>	13	15.158 ± 1.924	
N <sub>2</sub>	47	17.729 ± 1.059	
N <sub>3</sub>	38	12.997 ± 0.930	
Clinical stage			0.000
Ⅲ	74	18.749 ± 0.883	
Ⅳ	29	10.072 ± 0.704	
Histological type			0.686
Adenocarcinoma	88	16.349 ± 0.836	
Non adenocarcinoma	15	15.133 ± 1.580	
Tumor site			0.277
Upper part	18	14.986 ± 1.468	
Central section	39	16.046 ± 1.175	
Lower part	38	17.272 ± 1.310	
Total gastrectomy	8	12.725 ± 1.349	

表 2 临床分子生物学因素与 103 例胃癌患者生存时间的关系  
Table 2 The relationship between clinical molecular biological factors and the prognosis of 103 gastric cancer patients

Clinical molecular biology factors	n	Average survival time (months)	P
Anemia			0.001
Anemia	65	14.201 ± 0.802	
Non Anemia	38	19.317 ± 1.296	
Prealbumin concentration			0.025
Normal	42	17.384 ± 1.039	
Low	61	14.870 ± 0.922	
HER-2			0.028
Negative	84	17.012 ± 0.852	
Positive	19	12.607 ± 1.299	

2.3 多因素生存分析

应用 Cox 比例风险回归模型多因素分析, 进入模型的为单因素分析中有统计学意义的 5 项指标: N 分期、临床分期、贫血、HER-2 和血清前白蛋白。结果显示, 临床分期、贫血、HER-2 和血清前白蛋白是胃癌的独立预后因素。

对单因素、多因素分析有意义的 4 项指标 (HER-2、贫血、前白蛋白、临床分期) 做卡方检验, 观察各个因素构成比有无差异。结果显示, HER-2

阳性组的贫血发生率(84.2%)高于阴性组(58.3%) ( $P < 0.05$ ); Ⅲ期贫血发生率(55.4%) 低于Ⅳ期(82.7%) ( $P < 0.05$ ); 而前白蛋白水平正常与否与贫血没有关系。

低前白蛋白的发生率仅与临床分期有关, Ⅳ期低前白蛋白血症的发生率(79.6%)明显高于Ⅲ期(51.4%), 前白蛋白的构成比在不同的分期差异存在统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4~6。

表 3 103 例胃癌患者各项指标 Cox 多因素分析结果

Table 3 The result of Cox multi-factor analysis of 103 gastric cancer patients

Factors	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI for Exp ( B )	
							Lower	Upper
HER-2	0.749	0.301	6.203	1	0.013	2.115	1.173	3.814
Prealbumin concentration	0.613	0.266	5.293	1	0.021	1.846	1.095	3.112
Anemia	0.623	0.292	4.558	1	0.033	1.864	1.052	3.303
Clinical stage	1.228	0.291	17.738	1	0.000	3.413	1.928	6.043
N stage	0.311	0.165	3.533	1	0.060	1.364	0.987	1.886

表 4 103 例胃癌患者临床分期与贫血、前白蛋白、HER-2 的关系

Table 4 The relationship between clinical stage and anemia, prealbumin, HER-2 of 103 gastric cancer patients

Clinical molecular biology factors	Clinical stage		$\chi^2$	P	
	Ⅲ	Ⅳ			
Anemia	Yes	41	24	6.696	0.012
	No	33	5		
Prealbumin	Low	36	6	6.744	0.014
	Normal	38	23		
HER-2	Negative	61	23	0.135	0.780
	Positive	13	6		

表 5 103 例胃癌患者贫血与临床分期、前白蛋白、HER-2 的关系

Table 5 The relationship between anemia and clinical stage, prealbumin, HER-2 of 103 gastric cancer patients

Clinical molecular biology factors	Anemia		$\chi^2$	P	
	Yes	No			
Clinical stage	Ⅲ	41	33	6.696	0.012
	Ⅳ	24	5		
Prealbumin	Low	35	26	2.109	0.212
	Normal	30	12		
HER-2	Negative	49	3	4.457	0.038
	Positive	16	35		

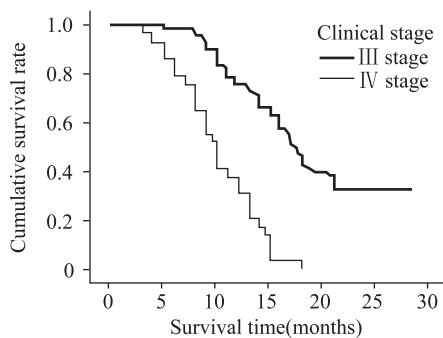
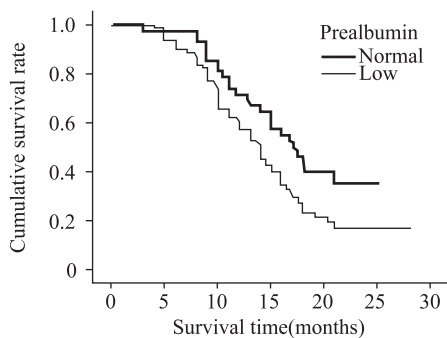
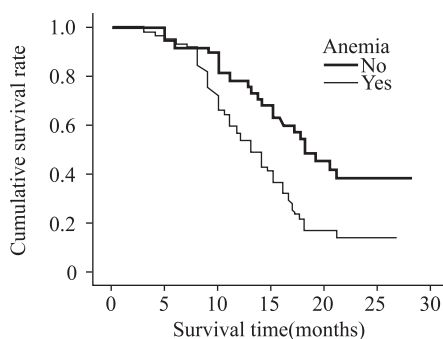
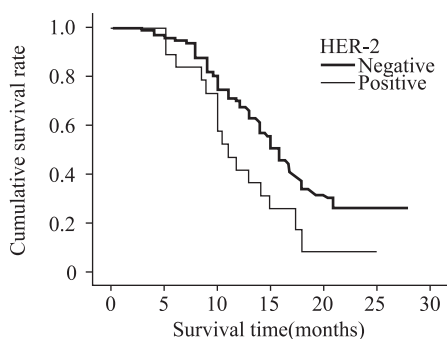


图 1 不同因素与胃癌患者生存时间的关系

Figure 1 The relationship between different factors and the prognosis of gastric cancer patients

表 6 HER-2 与临床分期、前白蛋白、贫血的关系

Table 6 The relationship between HER-2 and clinical stage, prealbumin, anemia

Clinical molecular biology factors	HER-2		$\chi^2$	P	
	Positive	Negative			
Clinical stage	III	13	61	0.135	0.780
	IV	6	23		
Prealbumin	Low	8	53	2.109	0.212
	Normal	11	31		
Anemia	Yes	16	49	4.457	0.038
	No	3	35		

### 3 讨论

胃癌生物学行为复杂,其预后与多种临床病理及分子生物学因素有关。通过对本组 103 例胃癌术后患者的统计学分析发现 HER-2、贫血、前白蛋白和临床分期是影响胃癌患者预后的独立因素。

3.1 HER-2 基因的过表达和基因扩增不仅存在于乳腺癌,还广泛存在于卵巢癌、子宫内膜癌、胃癌、食管癌、结肠癌和肺癌等其他肿瘤<sup>[4]</sup>。

HER-2/neu 在胃癌中过表达最早报道于 1986 年<sup>[5]</sup>,随后国内外开展了关于这方面的大量研究。有关 HER-2/neu 在胃癌中表达率的数据不尽相同,约从 6%到 35%<sup>[3,6]</sup>,本组 103 例患者 HER-2 的阳性率是 18.4%,与多数文献报道一致。当然,胃癌 HER-2 IHC 检测结果与 FISH 检测结果的一致性尚有争议<sup>[7-8]</sup>。具体机制和原因目前还不明确,需进一步扩大研究。

3.2 贫血是肿瘤患者的常见并发症,尤其是消化道肿瘤。肿瘤相关性贫血会降低患者的生活质量。胃癌患者在明确诊断时约有 43.4%存在贫血<sup>[9-10]</sup>,而本研究 103 例患者中发生贫血的比率是 63.1%(65/103),考虑可能在病例选择上存在偏倚,所有数据均来源于分期较晚、一般状况差的 III~IV 期患者。

贫血可导致组织细胞缺氧,肿瘤细胞对这种缺氧状态可以逐渐适应,并促使一系列基因转录,参与肿瘤细胞代谢和新生血管的形成,介导这一过程最重要的因子就是缺氧诱导因子(HIF),HIF-1 $\alpha$  蛋白的过表达与 HER-2 蛋白的过表达成正相关<sup>[11]</sup>,可以抑制肿瘤细胞凋亡,促进新生血管生成,从而促进肿瘤的浸润和转移;而疾病的发展又可以进一步加重肿瘤相关性贫血的发生,形成恶性循环,这就足以说明为什么 HER-2 阳性组的贫血发生率高于阴性组,我们也可以进一步推测 HER-2 阳性同时合并贫血者生存期更短、预后更差。

3.3 数据表明住院的患者有大约 30%~50%存在蛋白质—热量营养不良;恶性肿瘤患者营养不良发

生率更高达 40%~71.8%<sup>[10]</sup>。传统生化指标,如白蛋白(ALB),对消耗性疾病(肝癌、胃癌)低蛋白状态评价,影响因素多,敏感度差,临床诊断价值有限。

而前白蛋白(PA)是一种低相对分子质量(55 kD)血浆蛋白,由 4 个相同的亚单位组成,主要由肝脏合成,血清半衰期为 2~3 天,比白蛋白短(其平均半均衰期为 21 天),其功能类似白蛋白<sup>[12]</sup>。PA 的血清浓度能及时反应诊断时机体的营养状况,当营养状况得到改善时,PA 浓度能迅速升高。所以目前认为 PA 是一种方便、可靠的检测和评价低蛋白状态和营养评价的指标,在临床上得到了广泛地应用<sup>[13-14]</sup>。胃癌患者血 PA 之所以降低,一方面是因为恶性肿瘤细胞的迅速生长和疼痛使机体营养物质大量消耗,造成负氮平衡,以及由于进食障碍导致合成 PA 的营养物质缺乏进而使肝细胞合成 PA 减少有关;另一方面肿瘤坏死产生毒性物质引起机体代谢紊乱也是原因之一<sup>[13]</sup>。如给予营养支持疗法,可改善患者的一般状况、提高机体免疫力,但是营养支持治疗的时间和方式对改善预后的作用还有待于进一步研究。

本组数据结果术前前白蛋白水平正常组与低水平组的生存曲线呈明显分离状态,是胃癌的独立预后因素;与贫血不同,低前白蛋白血症与 HER-2 状态及贫血均无相关性( $P>0.05$ ),仅与临床分期有关,不同的分期低前白蛋白的发生率差异有统计学意义,考虑分期越晚营养状况越差,对治疗反应性越差,生存期越短。

### 3.4 临床分期

与多数文献报道一致,经单因素和多因素分析证实临床分期是胃癌的独立预后因素,分期晚的生存期短,预后更差<sup>[15-16]</sup>。

影响胃癌预后的因素较多,既有患者本身因素和病理因素,也有分子生物学基础,然而这些因素并不是孤立的起作用,而是相互作用和相互联系的。由于本研究属回顾性分析,而且存在病例选择上的偏倚,样本数量也有限,所以还有待于今后大样本、多中心、前瞻性的研究加以验证。总之,随着对胃癌影响因素研究的不断深入,胃癌的诊治状况必将得到改观。

### 参考文献:

[1] Yang L. Incidence and mortality of gastric cancer in China[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12 (1): 17-20.  
 [2] Lee J, Lim T, Uhm JE, et al. Prognostic model to predict survival following first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma[J]. Ann Oncol, 2007, 18 (5): 886-91.

- [3] Moelans CB, van Diest PJ, Milne AN, *et al.* Her-2/neu testing and therapy in gastroesophageal adenocarcinoma [J]. *Pathol Res Int*, 2010, 2011; 674182.
- [4] Xiao G, Tan M, Hu SW, *et al.* Expression feature and significance of E-cadherin and C-erbB-2 in gastric carcinoma[J]. *Guo Ji Yi Yao Wei Sheng Dao Bao*, 2008, 14(13): 44-7. [肖刚, 谭敏, 胡少为, 等. E-cadherin、C-erbB-2 在胃癌中的表达特点及意义[J]. *国际医药卫生导报*, 2008, 14(13): 44-7.]
- [5] Sakai K, Mori S, Kawamoto T, *et al.* Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1986, 77(5): 1047-52.
- [6] Gao J, Chen HL, Xue JL, *et al.* Correlation of the expression of EMMPRIN and HER-2 proteins with the invasiveness and metastasis of human gastric carcinoma[J]. *Shi Jie Hua Ren Xi-ao Hua Za Zhi*, 2009, 17(19): 1952-6. [高俊, 陈洪雷, 薛敬玲, 等. EMMPRIN、HER-2 蛋白表达与胃癌侵袭转移的关系[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(19): 1952-6.]
- [7] Yan SY, Hu Y, Fan JG, *et al.* Clinicopathologic significance of HER-2/neu protein expression and gene amplification in gastric carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(11): 1501-6.
- [8] Grabsch H, Sivakumar S, Gray S, *et al.* HER2 expression in gastric cancer: Rare, heterogeneous and of no prognostic value - conclusions from 924 cases of two independent series[J]. *Cell Oncol*, 2010, 32(1-2): 57-65.
- [9] Wei W, Gao Y, Wang LW, *et al.* The relationship between cellular immunity and quality of life in patients with tumor associated anemia[J]. *Zhong Liu*, 2010, 30(5): 406-9. [魏玮, 高勇, 王理伟, 等. 细胞免疫状况与肿瘤相关性贫血患者生活质量的关系[J]. *肿瘤*, 2010, 30(5): 406-9.]
- [10] Zhu BD, Wong J, Zhang JF, *et al.* Nutritional assessment of patients with cancer[J]. *Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang Yu Kang Fu*, 2002, 9(1): 62-4. [朱步东, 翁洁, 张金芳, 等. 恶性肿瘤病人营养状况的评价[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2002, 9(1): 62-4.]
- [11] Pan XT, Lu Y, Cheng X, *et al.* Analysis of change of hemoglobin and anemia incidence for 3 079 cancer patients[J]. *Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi*, 2008, 15(20): 1540-3. [潘湘涛, 陆晔, 程旭, 等. 癌症患者治疗前后血红蛋白变化及贫血发生情况的调查分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15(20): 1540-3.]
- [12] Li YQ, Jiang SH, Zhou T. Evaluation on the nutritional status of the middle and last phases cancer patients[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi*, 2000, 7(4): 340. [李宇清, 江素华, 周涛. 中晚期肿瘤患者的营养状况研究[J]. *肿瘤防治杂志*, 2000, 7(4): 340.]
- [13] Gianotti L, Braga M. Revising concepts of artificial nutrition in contemporary surgery: from energy and nitrogen to immuno-metabolic support[J]. *Nutr Hosp*, 2011, 26(1): 56-67.
- [14] Devoto G, Gallo F, Marchello C, *et al.* Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(12): 2281-5.
- [15] Wang JJ, Yu GZ. Clinicopathology and molecular biology in the prognosis of gastric carcinoma[J]. *Lin Chuang Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2008, 13(8): 673-6. [王杰军, 于观贞. 胃癌预后的临床病理及分子生物学研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 13(8): 673-6.]
- [16] Chen GQ, Huang ZY. Cox analysis of prognostic factors for patients with gastric cancer after radical resection[J]. *Ai Zheng Jin Zhan*, 2009, 7(2): 221-3. [陈光群, 黄志有. 胃癌根治术后影响预后因素 Cox 分析[J]. *癌症进展*, 2009, 7(2): 221-3.]

[编辑: 黄国玲; 校对: 刘红武]