

恶性肿瘤实验室研究专题·案例分析 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.15.005

胃癌靶向治疗过程中血清 HER2-ECD 检测 1 例报道

邢继成¹,何玉杰¹,朱春燕²,邱红^{1△}

东部战区总医院秦淮医疗区:1.医技保障科;2.肿瘤中心,江苏南京 210002

关键词:人表皮生长因子 2 胞外区;胃癌;赫赛汀

中图分类号:R735.2

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2021)15-2159-03

胃癌精准治疗的分子靶点中,临床意义最明确、应用最广泛的是人表皮生长因子受体 2(HER2)。胃癌中 HER2 阳性率为 12%~20%^[1]。HER2 阳性往往预示着肿瘤进展快、容易发生淋巴结或血道转移,对新辅助化疗不敏感,预后不佳。研究发现,分泌入血清中 HER2 胞外区(ECD)的水平可以有效反映组织学 HER2 表达情况^[2],目前临床上检测患者 HER2 表达水平的方法为免疫组织化学染色和荧光原位杂交(FISH),由于其主观性、滞后性和难以取材的局限性,越来越多的研究者开始对血清 HER2-ECD 进行研究。在临床实践中,血清 HER2-ECD 的检测还没有被广泛使用,临床价值也尚未在胃癌患者中得到充分验证。本文搜集了 1 例 HER2 阳性晚期胃癌患者的整个治疗过程及相关检查的资料,分析血清 HER2-ECD 检测在胃癌靶向治疗过程中的应用价值。

1 病例资料

1.1 一般资料 患者,女,75 岁,2016 年 10 月上旬因“上腹部阵发性隐痛半月”就诊,胃镜活检病理明确诊断胃腺癌,于 2016-10-21 行全胃根治性切除术。术后病理(图 1):胃溃疡浸润性中低分化腺癌伴坏死,淋巴结 26 枚中 16 枚见癌组织转移,Lauren 分型为肠型,pTNM 分期为 T2N3Mx III A 期,免疫组化显示 HER2(+++). 术后半月出现腹腔出血,引流管引流出鲜红色血性液体约 1 000 mL,予以积极对症治疗效果欠佳,2016-11-10 急诊行腹腔止血术,术程顺利。

1.2 治疗方案及检查结果

1.2.1 第 1 阶段治疗方法 术后口服替吉奥单药化疗 2 个周期。2017-02-14 查腹部增强 CT(图 2)提示肝脏、腹腔淋巴结转移。2017-02-28 开始予以低剂量 SOX 方案联合曲妥珠单抗治疗,经治疗后患者病灶较前缩小,其中 2017-08-22 病灶最小,从 2017-11-27 开始病灶有增大趋势。

1.2.2 第 1 阶段治疗血清 HER2-ECD 和癌胚抗原(CEA)动态检测结果 2017-02-14 病灶总径为 70.5

mm,2017-02-28 开始第 1 阶段化疗,于 2017-03-21 检测 HER2-ECD 和 CEA,HER2-ECD 采用西门子原厂试剂、ADVIA Centaur CP 全自动化学发光免疫分析仪检测,CEA 采用新产业试剂、MAGLUMI 4000Plus 全自动化学发光免疫分析仪检测。2017-08-22 病灶总径 51.5 mm,2017-11-27 病灶总径 54.5 mm,淋巴结短径 9 mm。见图 2。第 1 阶段治疗血清 HER2-ECD 和 CEA 检测结果见表 1。

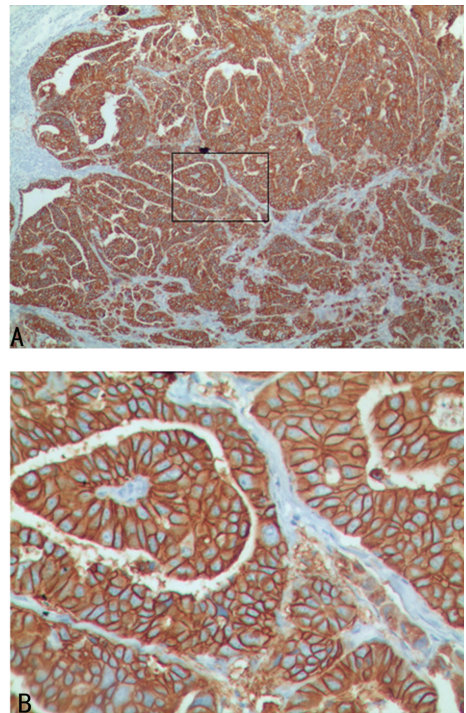
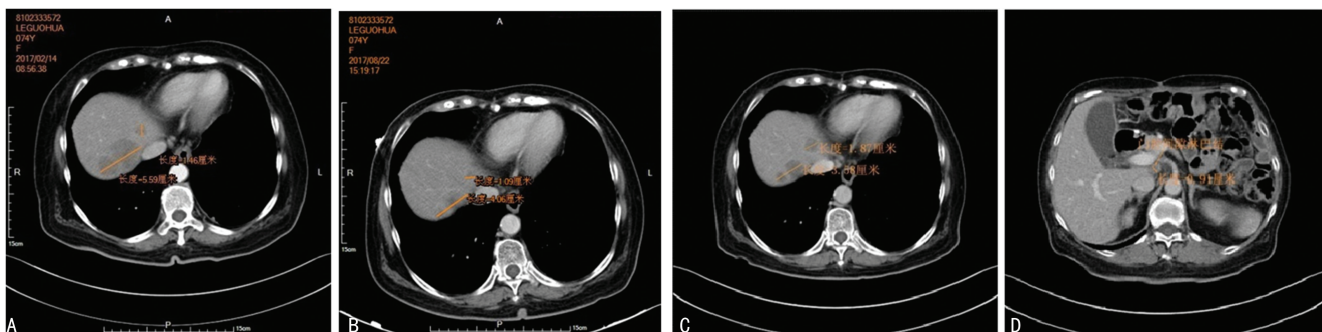


图 1 全胃根治术后病理图片

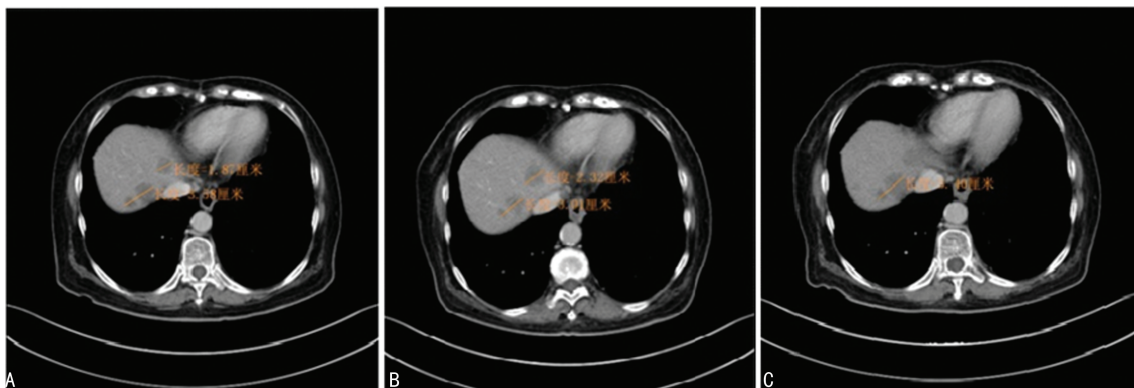
1.2.3 第 2 阶段治疗 2017-12-12、2018-01-03 予 SOX 方案联合赫赛汀、恩度治疗 2 个周期,2018-01-25 复查胸腹部 CT,评价病情稳定。2018-01-29、2018-02-23 继续予 SOX 方案联合赫赛汀、恩度治疗 2 个周期。2018-03-19 复查胸腹部 CT(图 3、4),肝脏多发转移瘤,大部分较前增大,门腔间隙淋巴结较前增大,评价病情恶化。

△ 通信作者,E-mail:mapleqh@126.com.



注:A 图病灶总径 70.5 mm;B 图病灶总径 51.5 mm;C 图病灶总径 54.5 mm;D 图淋巴结短径 9 mm。

图 2 第 1 阶段治疗后腹部 CT



注:A 图病灶总径 54.5 mm;B 图病灶总径 53 mm;C 图病灶总径 61 mm。

图 3 第 2 阶段治疗肝脏影像学检查



注:A 图淋巴结短径 9 mm;B 图淋巴结短径 9 mm;C 图淋巴结短径 16 mm。

图 4 第 2 阶段治疗淋巴结影像学检查

1.2.4 第 2 阶段治疗血清 HER2-ECD 和 CEA 动态检测结果 2017-12-12 开始第 2 阶段治疗,2018-01-25 病灶总径 53 mm,淋巴结短径 9 mm;2018-03-19 病灶总径 61 mm,淋巴结短径 16 mm。第 2 阶段治疗血清 HER2-ECD 和 CEA 检测结果见表 1。

表 1 患者治疗过程中血清 HER2-ECD 和 CEA 检测结果

治疗阶段	检测时间	HER2-ECD(ng/mL)	CEA(μ g/L)
第 1 阶段	2017-03-21	24.4	34.1
	2017-04-11	17.5	39.8
	2017-05-03	27.4	28.8
	2017-05-24	26.4	27.2
	2017-06-20	32.5	29.3
	2017-07-12	30.4	33.3

续表 1 患者治疗过程中血清 HER2-ECD 和 CEA 检测结果

治疗阶段	检测时间	HER2-ECD(ng/mL)	CEA(μ g/L)
第 2 阶段	2017-08-02	22.9	17.8
	2018-08-22	25.8	13.6
	2017-09-15	41.9	16.5
	2017-10-10	30.2	21.3
	2017-11-02	27.9	24.9
	2017-11-27	61.4	40.9
	2017-12-12	88.1	44.4
	2018-01-03	65.4	60.6
	2018-01-25	68.8	65.3
	2018-02-23	38.3	94.6
	2018-03-19	149.4	136.7

2 讨 论

研究发现,曲妥珠单抗是针对 HER2 受体细胞膜外部分的单克隆抗体,通过与 HER2 细胞膜外 IV 区结合,阻断下游磷脂酰肌醇(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)和 Ras/MEK 肿瘤细胞信号传导从而发挥抗肿瘤作用^[3-4]。

虽然血清 HER2-ECD 检测尚未纳入诊疗指南,但相关研究发现,血清 HER2-ECD 检测可以作为连续动态评估进展期乳腺癌患者接受抗 HER2 靶向治疗的疗效及预后的较为特异的指标^[5-8],但临床上血清 HER2-ECD 检测用于胃癌患者疗效观察的报道较少^[9-10]。CEA 是广谱性肿瘤标志物,在反映胃肠道癌的疗效判断、病情监测及预后评估方面效果较好^[11]。

本例患者在确定胃癌 HER2 阳性、行胃癌根治术后发现有转移灶时进行分子靶向治疗,第 1 阶段治疗,CT 显示该患者转移灶缩小,随着治疗的进展血清 HER2-ECD 水平趋于平稳,病情稳定。治疗半年后检查病灶最小,此时血清 HER2-ECD 水平较前次检测略有升高,提示病情进展可能,1 个月后 HER2-ECD 水平达到 41.9 ng/mL,这阶段血清 CEA 水平变化不明显,血清 HER2-ECD 水平明显升高提示患者可能存在治疗耐药;第 1 阶段治疗末期 CT 检查病灶增大趋势明显,影像学资料与血清 HER2-ECD 水平的增高呈一致性,随着病灶的增大血清 HER2-ECD 水平达到 61.4 ng/mL,增高明显,此时 CEA 水平也明显升高;第 2 阶段通过 SOX 方案联合赫赛汀、恩度探索性治疗,在添加抑制肿瘤血管生成药恩度的作用下,使血清 HER2-ECD 水平维持在一个平稳下行的趋势至 38.3 ng/mL,病灶总体趋势在缩小,探索性治疗略显疗效,而 CEA 水平一直处于一个平缓上升状态,对疗效观察的效果欠佳。第 2 阶段治疗末期复查病灶在原来的基础上再次增大,血清 HER2-ECD 水平增高达 149.4 ng/mL,同时 CEA 水平也到了一个新的高度,这阶段病灶的增大和血清 HER2-ECD 水平增高的原因可能是患者本身肝肾综合征合并肝性脑病所致,患者器官代偿能力不足,后续治疗疗效甚微,直至生命终结。

通过对该患者病程进展过程中影像学 and 血清学指标的监测,可以清晰地监测到血清 HER2-ECD 水平在治疗每个阶段的变化,能够较准确反映病灶的进展程度和患者的病情进展,为病理诊断 HER2 阳性患者的治疗提供依据,同时弥补了肿瘤切除后难以动态观察患者 HER2 阳性结果量化的不足。由于病例较

少,有待进一步扩大研究来证实血清 HER2-ECD 在胃癌靶向治疗过程中的指导作用。

参考文献

- [1] VAN CUTSEM E, BANG Y J, 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.
- [2] PENG Z, LIU Y, LI Y, et al. Serum HER2 extracellular domains as a potential alternative for tissue HER2 status in metastatic gastric cancer patients [J]. *Biomark Med*, 2014, 8(5): 663-670.
- [3] HSIEH A C, MOASSER M M. Targeting HER proteins in cancer therapy and the role of the non-target HER3 [J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(4): 453-457.
- [4] OKINES A, CUNNINGHAM D, CHAU I. Targeting the human EGFR family in esophagogastric cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(8): 492-503.
- [5] DARLIX A, LAMY P J, LOPEZ-CRAPEZ E, et al. Serum HER2 extracellular domain, S100 and CA15-3 levels are independent prognostic factors in metastatic breast cancer patients [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 428-432.
- [6] DARLIX A, LAMY P J, LOPEZ-CRAPEZ E, et al. Serum NSE, MMP-9 and HER2 extracellular domain are associated with brain metastases in metastatic breast cancer patients: predictive biomarkers for brain metastases? [J]. *Int J Cancer*, 2016, 159(10): 2299-2311.
- [7] LEYLAND-JONES B, SMITH B R. Serum HER2 testing in patients with HER2-positive breast cancer: the death knell tolls [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(3): 286-295.
- [8] CARVAJAL-HAUSDORF D E, SCHALPER K A, BAI Y, et al. Objective, domain specific HER2 measurement in uterine and ovarian serous carcinomas and its clinical significance [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(1): 154-158.
- [9] OYAMA K, FUSHIDA S, TSUKADA T, et al. Evaluation of serum HER2-ECD levels in patients with gastric cancer [J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(1): 41-45.
- [10] SHI H Z, WANG Y N, HUANG X H, et al. Serum HER2 as a predictive biomarker for tissue HER2 status and prognosis in patients with gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(10): 1836-1842.
- [11] 张群, 朱武, 郑佳, 等. 胃癌患者腹腔热灌注联合全身静脉化疗的临床效果及对免疫功能的影响 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2019, 11(26): 1196-1199.

(收稿日期: 2020-12-08 修回日期: 2021-04-26)