

早期胃癌淋巴结转移风险及其与 HER2 状态的相关性

朱 振¹, 张朋悦¹, 蔡永萍², 杨叶琴¹, 王晶晶², 王亚雷¹

摘要 目的 探讨早期胃癌人表皮生长因子受体 2 (HER2) 状态等临床病理特征与淋巴结转移的相关性及建立早期胃癌淋巴结转移风险预测模型。方法 收集 157 例行根治性胃切除的早期胃癌患者的 HER2 状态等临床病理资料。对上述资料进行分析并建立早期胃癌淋巴结转移风险预测模型。结果 157 例早期胃癌患者中 31 例有淋巴结转移, 转移率为 19.7%。女性患者、HER2 IHC(3+)、浸润至黏膜下层、未分化型、有脉管癌栓的在淋巴结转移中占比较大 ($P < 0.05$)。HER2 IHC(3+)、浸润至黏膜下层、未分化型、有脉管癌栓是早期胃癌淋巴结转移的独立危险因素 ($P < 0.05$)。根据上述分析结果分别建立纳入 HER2 状态与未纳入 HER2 状态的早期胃癌淋巴结转移风险预测模型, 得出受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.800 和 0.759。肿瘤为分化型的在 HER2 IHC(3+) 中占比较大 ($P < 0.05$)。结论 HER2 IHC(3+)、浸润至黏膜下层、未分化型、有脉管癌栓是早期胃癌淋巴结转移的独立危险因素, 根据此建立的早期胃癌淋巴结转移风险预测模型 (纳入 HER2 状态) 具有良好的敏感度和特异度, 可以为预测早期胃癌淋巴结转移风险提供参考。

关键词 早期胃癌; 人表皮生长因子受体 2; 临床病理特征; 淋巴结转移; 风险预测

2022-05-23 接收

基金项目: 国家重点研发计划 (编号: 2016YFC1302802)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院¹ 消化内科、² 病理科, 合肥 230022

作者简介: 朱 振, 男, 硕士研究生;

王亚雷, 男, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: alei416@163.com

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2022)07-1151-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.07.026

早期胃癌是指病变深度局限于黏膜层或黏膜下层的胃癌, 不论其肿瘤大小及有无淋巴结转移, 近年来, 内镜切除已成为治疗早期胃癌的首选方法^[1]。然而, 对于存在淋巴结转移的早期胃癌, 内镜切除并不能达到根治性目的, 这一部分患者需接受外科手术或者放化疗^[2]。因此, 评估早期胃癌的淋巴结转移风险是研究关键及难点所在。

人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor type 2, HER2) 基因是一种原癌基因, 常在乳腺癌细胞中过表达, 于 1986 年^[3] 被首次发现在胃癌细胞中也存在过表达。研究提示, 存在 HER2 过表达的进展期胃癌与患者性别、肿瘤部位、TNM 分期、淋巴结转移、远处转移、分化程度和 Lauren 分型等病理因素相关^[4]。然而, 针对早期胃癌 HER2 状态与淋巴结转移的关系的研究较少。本文旨在探讨早期胃癌中 HER2 状态等临床病理特征与淋巴结转移的关系, 为早期胃癌治疗方式的选择或者内镜切除后的评估提供临床参考。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性收集自 2014 年 1 月—2021 年 6 月在安徽医科大学第一附属医院行胃癌根治术 (且术后标本行 HER2 检测) 患者的临床病理资料,

istry. **Results** The expression of uPAR in serum in preeclampsia pregnant women was higher than that in normal pregnant women ($P < 0.05$), and the average level of HB-EGF in serum was lower than that of normal pregnant women ($P < 0.05$). The results of qRT-PCR showed that the expression level of uPAR mRNA in placenta was low or no, and the expression level of HB-EGF mRNA in preeclampsia pregnant was lower than that in normal pregnant women ($P < 0.05$). Immunohistochemistry showed that the expression of uPAR and HB-EGF in the placenta of preeclampsia pregnant was lower than that of normal pregnant women. **Conclusion** The abnormal expression of HB-EGF and uPAR is related to preeclampsia. This study proves that HB-EGF and uPAR are related to the pathogenesis of preeclampsia, and the difference in the expression of HB-EGF and uPAR in blood may play a guiding role in the early diagnosis of biomarkers.

Key words preeclampsia; HB-EGF; uPAR; antibody chip

纳入术后病理经我院 2 名病理科医师确诊为早期胃癌的患者资料,共 157 例。排除标准:① 进展期胃癌;② 新辅助治疗史;③ 临床病理资料不完整;④ 合并其他恶性肿瘤;⑤ 残胃癌;⑥ 复发癌;⑦ 特殊类型胃肿瘤 如间质瘤、神经内分泌瘤、淋巴瘤等。

1.2 HER2 检测 目前 HER2 检测方法主要包括免疫组织化学(immunohistochemistry ,IHC) 及荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization ,FISH) 。

1.2.1 IHC 检测 IHC 采用兔抗人 HER2 单克隆抗体(美国 Roche 公司) ,利用了抗原抗体反应及组织化学的显色反应原理 ,是一种适用于大多数标本的且能够有效反映 HER2 状态的方法^[5] ,IHC 染色根据 Hoffman et al^[6] 的建议进行阳性程度判定 ,IHC (0) : 不染色或 < 10% 的细胞膜染色 ,为 HER2 阴性; IHC (1 +) : > 10% 的细胞膜淡染或勉强染色或仅有部分细胞膜染色 ,为 HER2 阴性; IHC (2 +) : > 10% 的细胞膜轻到中度完整细胞膜或基侧细胞膜染色 ,为 HER2 可疑阳性; IHC (3 +) : > 10% 的细胞膜中到重度完整细胞膜或基底外侧细胞膜染色 ,为 HER2 阳性 ,见图 1。

1.2.2 FISH 检测 需对 IHC (2 +) 即 HER2 可疑阳性的标本进行进一步 FISH 检测 ,采用荧光标记 HER2 DNA 探针(美国 Abbott 公司) 对至少 20 个连续的肿瘤细胞的 HER2 和 17 号染色体(CEP17) 进行标记 ,计算两者荧光信号总数比值 (HER2/CEP17) ,HER2/CEP17 ≥ 2.0 为 HER2 阳性; HER2/CEP17 < 1.8 为 HER2 阴性; HER2/CEP17 介于 1.8 ~ 2.0 之间 ,则另取 20 ~ 40 个肿瘤细胞计算 ,比值 < 1.8 为 HER2 阴性 ,≥ 2.0 为 HER2 阳性^[3] 。

1.3 观察及参考指标 查阅早期胃癌患者的病史资料、内镜报告及术后病理 ,主要收集并统计患者的性别、发病年龄、HER2 状态、肿瘤部位、浸润深度、肿瘤最长径、肉眼分型、分化程度、有无脉管癌栓及有无淋巴结转移资料。其中 ,HER2 状态是依据上述 IHC 染色标准归类为 IHC (0 ~ 2 +) 、IHC (3 +) 两大类。肿瘤部位分为贲门胃底部、胃体部及胃窦部。浸润深度指最大浸润深度 ,分为浸润至黏膜层及黏膜下层。肉眼分型依据巴黎分型^[7] 分为隆起型、浅

表型和凹陷型。分化程度分为分化型(中 ~ 高及中分化管状腺癌和乳头状腺癌) 和未分化型(中 ~ 低及低分化腺癌、印戒细胞癌和黏液腺癌) 。脉管癌栓包含淋巴管侵犯及微血管侵犯。

1.4 统计学处理 实验数据使用 SPSS 25.0 处理 ,对连续变量用 $M(P_{25} , P_{75})$ 描述 ,对分类变量用构成比(%) 描述 ,使用 χ^2 检验、连续性修正法或似然比法。对在单因素分析中具有统计学意义的变量及可能存在统计学意义的变量采用二元 Logistic 回归模型行多因素分析 ,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。根据多因素分析结果中的独立危险因素分别建立纳入 HER2 状态与未纳入 HER2 状态的早期胃癌淋巴结转移风险预测模型 ,运用曲线下面积(area under the curve ,AUC) 评估受试者特征(receiver operating characteristic ,ROC) 曲线、敏感度及特异度 ,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 临床病理资料 最终纳入符合标准的 157 例早期胃癌患者资料 ,患者临床病理资料见表 1 ,其中淋巴结转移阳性 31 例 ,转移率为 19.7% ; 年龄 29 ~ 87 岁 ,中位年龄 61 岁。

表 1 早期胃癌患者临床病理资料 [n(%)]

临床病理特征	n(%)	临床病理特征	n(%)
性别		肿瘤最长径(cm)	
男	105(66.9)	≤2	77(49.0)
女	52(33.1)	>2	80(51.0)
发病年龄(岁)		肉眼分型	
≤60	74(47.1)	隆起型	22(14.0)
> 60	83(52.9)	浅表型	47(29.9)
HER2 状态		凹陷型	88(56.1)
IHC (0 ~ 2 +)	142(90.4)	分化程度	
IHC (3 +)	15(9.6)	分化型	58(36.9)
肿瘤部位		未分化型	99(63.1)
贲门胃底	44(28.0)	有无脉管癌栓	
胃体	50(31.8)	无	129(82.2)
胃窦	63(40.1)	有	28(17.8)
浸润深度		淋巴结转移	
黏膜层	45(28.7)	无	126(80.3)
黏膜下层	112(71.3)	有	31(19.7)

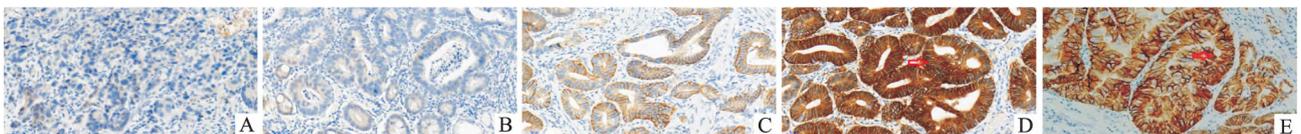


图 1 早期胃癌细胞 HER2 IHC 染色分级 IHC × 200
A: IHC (0) ; B: IHC (1 +) ; C: IHC (2 +) ; D: IHC (3 +) ,分化型; E: IHC (3 +) ,未分化型; →: HER2 阳性

2.2 早期胃癌淋巴结转移的单因素分析 女性患者、HER2 IHC(3+)、浸润至黏膜下层、未分化型、有脉管癌栓的在淋巴结转移中占比较大,且具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 早期胃癌淋巴结转移的单因素分析结果[n(%)]

临床病理特征	n(%)	淋巴结转移		χ^2 值	P 值
		无(n=126)	有(n=31)		
性别				8.225	0.004
男	105(66.9)	91(86.7)	14(13.3)		
女	52(33.1)	35(67.3)	17(32.7)		
发病年龄(岁)				3.107	0.078
≤ 60	74(47.1)	55(74.3)	19(25.7)		
> 60	83(52.9)	71(85.5)	12(14.5)		
HER2 状态				5.823	0.016 ^a
IHC(0~2+)	142(90.4)	118(83.1)	24(16.9)		
IHC(3+)	15(9.6)	8(53.3)	7(46.7)		
肿瘤部位				4.380	0.112
贲门胃底	44(28.0)	40(90.9)	4(9.1)		
胃体	50(31.8)	38(76.0)	12(24.0)		
胃窦	63(40.1)	48(76.2)	15(23.8)		
浸润深度				6.809	0.009
黏膜层	45(28.7)	42(93.3)	3(6.7)		
黏膜下层	112(71.3)	84(75.0)	28(25.0)		
肿瘤最长径(cm)				2.842	0.092
≤ 2	77(49.0)	66(85.7)	11(14.3)		
> 2	80(51.0)	60(75.0)	20(25.0)		
肉眼分型				4.027	0.134
隆起型	22(14.0)	18(81.8)	4(18.2)		
浅表型	47(29.9)	42(89.4)	5(10.6)		
凹陷型	88(56.1)	66(75.0)	22(25.0)		
分化程度				5.129	0.024
分化型	58(36.9)	52(89.7)	6(10.3)		
未分化型	99(63.1)	74(74.7)	25(25.3)		
有无脉管癌栓				15.311	<0.001
无	129(82.2)	111(86.0)	18(14.0)		
有	28(17.8)	15(53.6)	13(46.4)		

a: 连续性修正

2.3 早期胃癌淋巴结转移的多因素分析 对于在单因素分析中具有统计学意义的变量及可能存在统计学意义的变量采用二元 logistic 回归模型行多因素分析,结果显示 HER2 IHC(3+)、浸润至黏膜下层、未分化型、有脉管癌栓是早期胃癌淋巴结转移的独立危险因素($P < 0.05$),见表3。

2.4 早期胃癌淋巴结转移的风险预测模型 根据多因素分析结果中独立危险因素,分别计算纳入 HER2 状态与未纳入 HER2 状态的联合预测概率,并建立早期胃癌淋巴结转移风险预测模型,比较其 AUC。结果显示纳入 HER2 状态的 AUC 为 0.800,其截断值为 0.212,敏感度为 67.7%,特异度为

79.4%;未纳入 HER2 状态的 AUC 为 0.759,其截断值为 0.238,敏感度为 61.3%,特异度为 81.7%。见表4及图2。

表3 早期胃癌淋巴结转移的多因素分析结果(n=157)

临床病理特征	β 值	标准误	Wald 值	OR 值	OR 值的 95% CI	P 值
性别	0.742	0.473	2.457	2.101	0.830~5.313	0.117
HER2 状态	2.466	0.839	8.628	11.770	2.271~60.992	0.003
浸润深度	1.495	0.683	4.793	4.461	1.170~17.015	0.029
肿瘤最长径	0.335	0.476	0.496	1.399	0.550~3.555	0.481
分化程度	1.726	0.700	6.073	5.617	1.424~22.166	0.014
有无脉管癌栓	1.241	0.518	5.745	3.459	1.254~9.540	0.017
常量	-10.489	2.178	23.201			<0.001

表4 早期胃癌淋巴结转移风险预测模型分析

联合预测概率	标准误	AUC	AUC 的 95% CI	P 值
纳入 HER2 状态	0.048	0.800	0.706~0.894	<0.001
未纳入 HER2 状态	0.050	0.759	0.662~0.857	<0.001

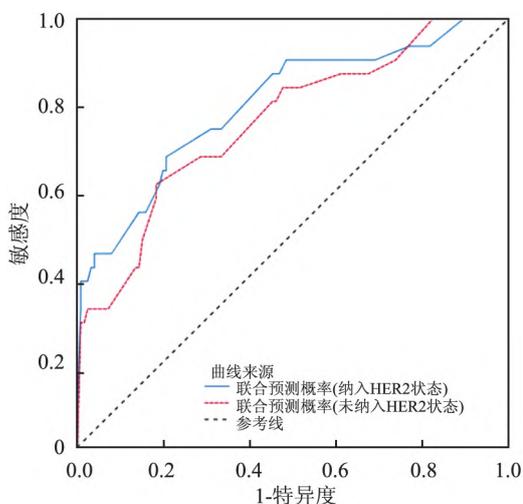


图2 早期胃癌淋巴结转移风险预测模型的 ROC 曲线

2.5 早期胃癌 HER2 状态与其他临床病理特征的相关性 肿瘤为分化型的在 HER2 IHC(3+) 中占比较大,且差异有统计学意义($P < 0.05$),见表5。

3 讨论

早期胃癌内镜切除原则是病灶无淋巴结转移且可以一次性切除,因此,在内镜切除前需要深度地评估其肿瘤淋巴结转移的风险,目前,如 CT、MRI、超声内镜等作为内镜切除前检查常规被广泛应用,但其评估淋巴结转移的价值有限^[8]。

本研究共纳入 157 例早期胃癌患者,总体淋巴结转移率为 19.7%,这与 Chen et al^[9] 的报道基本相当。本研究结果显示肿瘤浸润至黏膜下层、未分化

表5 早期胃癌 HER2 状态与其他临床病理特征的相关性分析结果 [n(%)]

临床病理特征	n(%)	HER2 状态		χ ² 值	P 值
		IHC(0~2+) (n = 142)	IHC(3+) (n = 15)		
性别				0.094	0.759 ^a
男	105(66.9)	96(91.4)	9(8.6)		
女	52(33.1)	46(88.5)	6(11.5)		
发病年龄(岁)				1.102	0.294
≤60	74(47.1)	65(87.8)	9(12.2)		
>60	83(52.9)	77(92.8)	6(7.2)		
肿瘤部位				1.159	0.560 ^b
贲门胃底	44(28.0)	39(88.6)	5(11.4)		
胃体	50(31.8)	47(94.0)	3(6.0)		
胃窦	63(40.1)	56(88.9)	7(11.1)		
浸润深度				< 0.001	1.000 ^a
黏膜层	45(28.7)	41(91.1)	4(8.9)		
黏膜下层	112(71.3)	101(90.2)	11(9.8)		
肿瘤最长径(cm)				3.323	0.068
≤2	77(49.0)	73(94.8)	4(5.2)		
>2	80(51.0)	69(86.3)	11(13.8)		
肉眼分型				5.788	0.055 ^b
隆起型	22(14.0)	22(100.0)	0(0)		
浅表型	47(29.9)	40(85.1)	7(14.9)		
凹陷型	88(56.1)	80(90.9)	8(9.1)		
分化程度				9.428	0.002
分化型	58(36.9)	47(81.0)	11(19.0)		
未分化型	99(63.1)	95(96.0)	4(4.0)		
有无脉管癌栓				0.342	0.559 ^a
无	129(82.2)	118(91.5)	11(8.5)		
有	28(17.8)	24(85.7)	4(14.3)		

a: 连续性修正; b: 似然比

型及有脉管癌栓是淋巴结转移的独立危险因素,这与国内外部分研究结论相近^[10],但上述研究同时报道了肿瘤最长径 > 2 cm 的病灶有着更高的淋巴结转移风险,针对肿瘤最长径,本研究单因素分析结果($P = 0.092$)及多因素分析结果($P = 0.481$)均无统计学意义,这需要后续扩大样本量进一步分析。表2结果提示有3例存在淋巴结转移的黏膜内癌,详细分析其病理资料发现,这3例黏膜内癌均为未分化类型、肿瘤最长径 > 2 cm 的病例,按照日本胃肠内镜学会(JGES)最新制定的内镜切除指南^[11],也不属于内镜治疗的适应证,应该选择外科手术治疗。

HER2 是一个属于受体酪氨酸激酶家族的跨膜糖蛋白^[3],其过表达导致多种肿瘤细胞的恶性转化,例如乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌等^[12]。Carmichael et al^[13]指出在乳腺恶性肿瘤细胞中 HER2 参与肿瘤细胞存活、凋亡、分化和侵袭。在胃癌的研究中,亚洲国家报道 HER2 基因总体表达率约为 20%^[4,14]。Fassan et al^[15]发现,在胃癌发生早期的

上皮内瘤变组织中即存在着 HER2 的过表达,而且从低级别上皮内瘤变到高级别上皮内瘤变再到腺癌组织的演变过程中,HER2 的过表达率也逐步增加。还有研究^[4]发现,随着胃癌的进展,HER2 阳性的进展期胃癌淋巴结转移的风险增加。但对于早期胃癌的 HER2 状态的评估研究较少,关于 HER2 阳性早期胃癌的淋巴结转移风险的研究就更少。本研究评估了早期胃癌的 HER2 状态,结果提示 HER2 IHC(3+)的早期胃癌有着更高的淋巴结转移风险,同时在风险预测模型的比较中,纳入 HER2 状态相对于未纳入 HER2 状态有着更高的预测效能(AUC: 0.800 vs 0.759)。因此,早期胃癌的 HER2 检测在对其淋巴结转移风险评估方面有一定实际意义。

本研究同时发现,肿瘤分化类型与 HER2 状态相关,且 HER2 在分化型肿瘤中有着更高的表达($P = 0.002$),这与上述 HER2 IHC(3+)及未分化型提示着更高的淋巴结转移风险($P < 0.05$)形成了看似矛盾的结论,上述一项 Meta 分析^[4]也指出这可能由于使用不同的染色方法和应用不一致的评分标准来评估 HER2 状态,但本研究是基于同一染色方法及评分体系,推测出现上述矛盾结果原因可能如下:随着肿瘤去分化程度的升高以及肿瘤的进展,其生物学行为发生转变,这在一定程度上可能影响 HER2 基因在肿瘤细胞上的表达,导致 HER2 蛋白水平下降或缺失,表现为 IHC 染色级别的降低或不染,这需要扩大研究来验证。

本研究的不足之处在于,为单中心回顾性研究,样本量相对有限。而且,在对标本 HER2 的检测只使用了 IHC 染色方法,对于 IHC(2+)的标本缺少 FISH 进一步确认,所以可能有部分 IHC(2+)的病例仍然存在着 HER2 的高表达,这需要后续研究进一步改进。

综上所述,本研究显示 HER2 IHC(3+)、浸润至黏膜下层、未分化型、有脉管癌栓是早期胃癌淋巴结转移的独立危险因素,根据此建立的早期胃癌淋巴结转移风险预测模型(纳入 HER2 状态)具有良好的敏感度和特异度,可以为评估早期胃癌淋巴结转移风险提供参考。

参考文献

- [1] Liu Q, Ding L, Qiu X, et al. Updated evaluation of endoscopic submucosal dissection versus surgery for early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Surg, 2020, 73: 28-41.
- [2] Bausys R, Bausys A, Stanaitis J, et al. Propensity score-matched

- comparison of short-term and long-term outcomes between endoscopic submucosal dissection and surgery for treatment of early gastric cancer in a western setting[J]. *Surg Endosc*, 2019, 33(10): 3228–37.
- [3] Vakiani E. HER2 testing in gastric and gastroesophageal adenocarcinomas[J]. *Adv Anat Pathol*, 2015, 22(3): 194–201.
- [4] Lei Y Y, Huang J Y, Zhao Q R, et al. The clinicopathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer patients: a meta-analysis of literature[J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1): 68.
- [5] Sheffield B S, Garratt J, Kalloger S E, et al. HER2/neu testing in gastric cancer by immunohistochemistry: assessment of interlaboratory variation[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2014, 138(11): 1495–502.
- [6] Chen M, Li Y, Ming Z, et al. Comparison of HER2 status by fluorescence in situ hybridisation and immunohistochemistry in gastric cancer[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2014, 18(2): 95–9.
- [7] Milosavljevic T, Popovic D, Zec S, et al. Accuracy and pitfalls in the assessment of early gastrointestinal lesions[J]. *Dig Dis*, 2019, 37(5): 364–73.
- [8] Wada T, Yoshikawa T, Kamiya A, et al. A nodal diagnosis by computed tomography is unreliable for patients who need additional gastrectomy after endoscopic submucosal dissection[J]. *Surg Today*, 2020, 50(9): 1032–8.
- [9] Chen J, Zhao G, Wang Y. Analysis of lymph node metastasis in early gastric cancer: a single institutional experience from China[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 57.
- [10] Chu Y N, Yu Y N, Jing X, et al. Feasibility of endoscopic treatment and predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(35): 5344–55.
- [11] Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition)[J]. *Dig Endosc*, 2021, 33(1): 4–20.
- [12] Tai W, Mahato R, Cheng K. The role of HER2 in cancer therapy and targeted drug delivery[J]. *J Control Release*, 2010, 146(3): 264–75.
- [13] Carmichael M G, Benavides L C, Holmes J P, et al. Results of the first phase I clinical trial of the HER-2/neu peptide (GP2) vaccine in disease-free breast cancer patients: united states military cancer institute clinical trials group study I-04[J]. *Cancer*, 2010, 116(2): 292–301.
- [14] 刘虎, 吴思溶, 包楚阳, 等. 基因集富集分析探讨 HER2 基因对胃癌代谢的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(9): 1339–42.
- [15] Fassan M, Mastracci L, Grillo F, et al. Early HER2 dysregulation in gastric and oesophageal carcinogenesis[J]. *Histopathology*, 2012, 61(5): 769–76.

Study of the risk of lymph node metastasis in early gastric cancer and its correlation with HER2 status

Zhu Zhen¹, Zhang Pengyue¹, Cai Yongping², Yang Yeqin¹, Wang Jingjing², Wang Yalei¹

(¹Dept of Gastroenterology, ²Dept of Pathology, The First Affiliated Hospital of

Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the correlation between clinicopathologic features like human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) status and lymph node metastasis, meanwhile, to establish a prediction model for the risk of lymph node metastasis in early gastric cancer. **Methods** Multiple data of 157 patients who underwent early gastric cancer radical gastrectomy were involved and analyzed. Further, the risk prediction model was established for lymph node metastasis of early gastric cancer. **Results** Among these 157 patients, 31 cases were reported lymph node metastasis, with a rate of 19.7%. Analysis showed that female patients, HER2 IHC(3+), infiltrating into submucosa, poor degree of differentiation and vascular invasion accounted for a large proportion in lymph node metastasis ($P < 0.05$). Analysis also showed that HER2 IHC(3+), infiltrating into submucosa, poor degree of differentiation and vascular invasion were independent risk factors for lymph node metastasis in early gastric cancer ($P < 0.05$). According to the above analysis results, the prediction models for lymph node metastasis risk of early gastric cancer were established respectively included or excluded HER2 status, and the area under the ROC curve (AUC) was 0.800 and 0.759, respectively. Meanwhile, differentiated tumor accounted for a large proportion in HER2 IHC(3+) ($P < 0.05$). **Conclusion** HER2 IHC(3+), infiltrating into submucosa, poor degree of differentiation and vascular invasion were independent risk factors of lymph node metastasis in early gastric cancer. The new established model including HER2 status has good sensitivity and specificity, which may provide a reference for predicting the risk of lymph node metastasis in early gastric cancer.

Key words early gastric cancer; HER2; clinicopathologic features; lymph node metastasis; risk prediction