论 著

弥散加权成像在HER-2低表达与HER-2阳性乳腺癌的鉴别价值分析*

张 晶 邹紫勤 占 丹
黄艳芳 杨 宇*
湖南中医药大学第一附属医院放射科
(湖南 长沙 410021)(湖南 长沙 410000)

【摘要】**目的** 探讨弥散加权成像(DWI) 中表观扩散系数(ADC值)对HER-2低表达与HER-2阳性乳腺癌之间的鉴别诊断价值。**方法** 回顾性分析了2014年1月1日至2022年4月12日于我院接受治疗的52例HER-2低表达乳腺癌及26例HER-2阳性乳腺癌患者。乳腺癌患者均先行MRI检查，后经过病理活检证实，对HER-2低表达乳腺癌组与HER-2阳性乳腺癌组患者的ADC值差异进行统计学分析。**结果** HER-2低表达组ADC值为(0.767±0.144×$10^{-3}$$mm^2$/s)，HER-2阳性组ADC值为(0.862±0.150×$10^{-3}$$mm^2$/s)，两组ADC值大小存在显著的统计学差异(t=2.714，*P*=0.008)。纳入ADC值的ROC预测模型对HER-2低表达乳腺癌组与HER-2阳性乳腺癌组鉴别效能良好，曲线下面积(AUC)为0.691。**结论** HER-2低表达乳腺癌组与HER-2阳性乳腺癌组患者肿瘤内部的ADC值存在一定差异，利用ROC曲线构建预测模型可对两者的鉴别提供一定的帮助。

【关键词】人表皮生长因子受体-2；磁共振成像；乳腺癌；弥散加权成像；HER-2低表达；HER-2阳性
【中图分类号】R445.2
【文献标志码】A
【基金项目】2022年湖南省自然科学基金科卫联合基金项目(2022JJ70114)
2021年湖南省卫生健康委员会科研计划项目(202109010059)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.12.034

Analysis of The Differential Dalue of Diffusion-Weighted Imaging in Differentiating HER-2 Low Expression from HER-2-Positive Breast Cancer*

ZHANG Jing, ZOU Zi-qin, ZHAN Dan, HUANG Yan-fang, YANG Yu*.
Department of Radiology, The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410021/410000, Hunan Province, China.

ABSTRACT

Objective To investigate the differential diagnostic value of the apparent diffusion coefficient (ADC value) in diffusion-weighted imaging (DWI) between HER-2 low expression and HER-2-positive breast cancer. ***Methods*** Fifty-two patients with HER-2 low expression breast cancer and 26 patients with HER-2-positive breast cancer treated at our hospital from 2014-01-01 to 2022-04-12 were retrospectively analyzed. The patients with breast cancer were first examined by MRI and later confirmed by pathological biopsy, and the differences in ADC values between the HER-2 low-expressing breast cancer group and HER-2-positive breast cancer group were statistically analyzed. ***Results*** The ADC values were (0.767±0.144×$10^{-3}$$mm^2$/s) in the HER-2 low expression group and (0.862±0.150×$10^{-3}$$mm^2$/s) in the HER-2-positive group, with statistically significant differences in the magnitude of ADC values between the two groups (t=2.714, *P*=0.008). The ROC prediction model incorporating ADC values was effective in discriminating the HER-2 low expression breast cancer group from the HER-2 positive breast cancer group, with an area under the curve (AUC) of 0.691. ***Conclusion*** There are some differences in ADC values within the tumors of patients in the HER-2 low expression breast cancer group and the use of ROC curves to construct a prediction model can provide some help in discriminating the two. The ROC curve can be used to construct a prediction model to help identify the two.

Keywords: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2; Magnetic Resonance Imaging; Breast Cancer; Dynamic Contrast Enhanced Scan; HER-2 Low Expression; HER-2 Positive.

Sung等人[1]2020年世界范围内的癌症调查分析发现，女性当中，乳腺癌发病率现已超过肺癌，成为世界最常见的恶性肿瘤。2021年中国临床肿瘤学会在乳腺癌诊疗指南中新增了HER-2低表达乳腺癌概念(HER-2+或HER-2++且FISH-)。早前研究表明[2]，乳腺癌中HER-2的阳性表达常导致肿瘤恶性程度高、进展速度快，患者的预后相对不佳。而就目前而言，乳腺癌患者中HER-2低表达状态的相关研究较少，其对乳腺癌患者在临床治疗及预后中的影响仍不明确。但就分子特征方面而言，HER-2低表达乳腺癌细胞表面存在部分HER-2的表达，因此我们猜测HER-2低表达乳腺癌与HER-2阳性乳腺癌之间病理及临床特征可能存在一些相似性。这可能会导致临床早期在HER-2低表达与HER-2阳性乳腺癌之间的诊断与鉴别之间存在一定的困难。弥散加权成像是磁共振成像常规功能序列之一，在乳腺癌的诊断、鉴别、评估治疗反映与患者预后等方面运用广泛。本文旨在通过弥散加权成像技术对HER-2低表达乳腺癌与HER-2阳性乳腺癌相鉴别，为临床诊断、治疗等工作提供帮助。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究纳入了我院2014年1月1日至2022年4月12日之间被病理活检证实为HER-2阳性乳腺癌患者51例，HER-2低表达乳腺癌患者87例。

纳入标准：(纳入患者临床及影像学资料完整。病理检测符合HER-2低表达或者HER-2阳性乳腺癌者。乳腺癌肿块最大径≥1cm。排除标准：患者图像质量不佳而影响相应ADC值测量者。行磁共振检查前，有过穿刺活检等手术史或放、化疗与局部治疗史。经排除后，共计纳入78例乳腺癌患者，HER-2阳性组26例，HER-2低表达组52例。

1.2 检查方法 磁共振检查检查器械我们采用GE 3.0T Signa HDxt超导MR扫描仪。所有患者均以俯卧位开始扫描，患者双乳下垂于专用乳腺线圈当中。磁共振扫描序列及相关参数设置如下：(1)Tl快速自旋回波序列：TR 400ms，TE 7.8ms，FOV 32×32 (cm^2)层，矩阵320×192，采集2次,层间距1mm，厚4mm；(2)T_2非对称回波的最小二程估算法迭代水脂分离序列：TR 8200ms，TE 35ms，FOV 32×32 (cm^2)，矩阵320×192，采集2次，层厚4mm，层间距1mm； (3)扩散加权成像：TR 6000ms，TE 62.5 ms，FOV 32×32(cm^2)，b值分别取0及1000mm^2／s，层间距1mm，层厚4 mm，矩阵128×128，采集2次； (4)乳腺评估容积成像梯度回波序列：TR 4ms，TE 2.1 ms， FOV 37×37(cm^2)，层间距0.7mm，层厚1.4mm，反转角12°，矩阵352×320。

1.3 ADC值的测量 我们使用Functool软件对所有乳腺癌患者的磁共振图像进行后处理操作，在癌灶可能性最大的区域进行感兴趣区(region of interest，ROI)的选取(一般为

【第一作者】张 晶，男，中级，主要研究方向：乳腺MR。E-mail：86413123@qq.com
【通讯作者】杨 宇，男，主任医师，主要研究方向：乳腺MR。E-mail：178693936@qq.com

实质强化范围最大，强化程度最高的区域)，ROI的选取区域应避开坏死、液化、囊变及正常乳腺纤维腺体或脂肪等组织区域，同一部位应连取三次进行测量，选取范围为3~4mm，取三次测量的平均值作为最终结果。

1.4 免疫组化分析 免疫组化的结果由两位高资历的病理科医师进行评估，2021年乳腺癌诊疗指南为评估标准：具体标准定义如下：免疫组化结果为HER-2低表达：(1)HER-2 (+)。(2)HER-2 (++)时，行FISH检验，FISH检验为(-)，为HER-2低表达。免疫组化结果为HER-2阳性：(1)HER-2 (++)时，行FISH检验， FISH检验结果为(+)，为HER-2阳性。(2)HER-2 (+++)。

1.5 统计学分析 使用SPSS 25.0统计分析软件对ADC值数据进行统计分析。根据正态性与方差齐性的检测结果，可采用独立样本t检验、独立样本近似t检验或Wilcoxon符号秩和检验三种方法。对于连续型变量(ADC值)，采用ROC曲线进行进一步分析，计算其曲线下面积，根据灵敏度及特异度之和的大小，确定区分HER-2阳性组与HER-2低表达组ADC值的最佳阈值。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者的组织病理学特征 本次试验，我们纳入了78例病理确诊为HER-2低表达(52例)和HER-2阳性(26例)的乳腺癌患者，所有乳腺癌均在DCE-MRI上表现为肿块样强化，病例类型属于乳腺浸润性非特殊性癌占97.4%(76/78)，剩余两例，一例为导管内癌，另一例为乳腺浸润性神经内分泌癌。

2.2 弥散加权成像对HER-2低表达组与HER-2阳性组的鉴别价值分析 HER-2低表达组ADC值为($0.767\pm0.144\times10^{-3}mm^2/s$)，HER-2阳性组ADC值为($0.862\pm0.150\times10^{-3}mm^2/s$)，两组ADC值大小存在显著的统计学差异(t=2.714，*P*=0.008)，见表1。

2.3 ROC曲线分析 ROC曲线分析结果显示：ADC值的曲线下面积(AUC值)为0.691(*P*=0.006)，其95%CL(0.568,0.815)，该指标诊断价值中等，ADC鉴别HER-2低表达乳腺癌与HER-2阳性乳腺癌的最佳截断值0.811，相应特异度为73.1%，灵敏度为65.4%。具体见表2、图2。

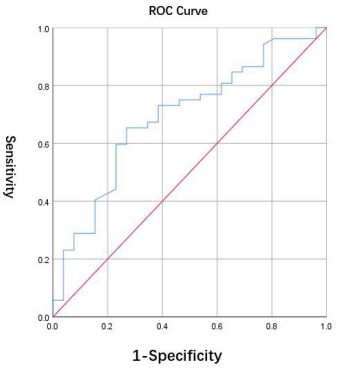
表1 低表达组和阳性组MRI特征比较

特征	低表达	阳性	F/t	*P*值
年龄	51±10.65	50.5±11.42	0.191	0.849
ADC值($\times10^{-3}s/mm^2$)	0.767±0.144	0.862±0.150	2.714	0.008

表2 检验结果变量：ADC值

区域	标准错误[a]	渐近显著性[b]	渐近 95%置信区间	
			下限	上限
.691	.063	.006	.568	.815

Figure 1



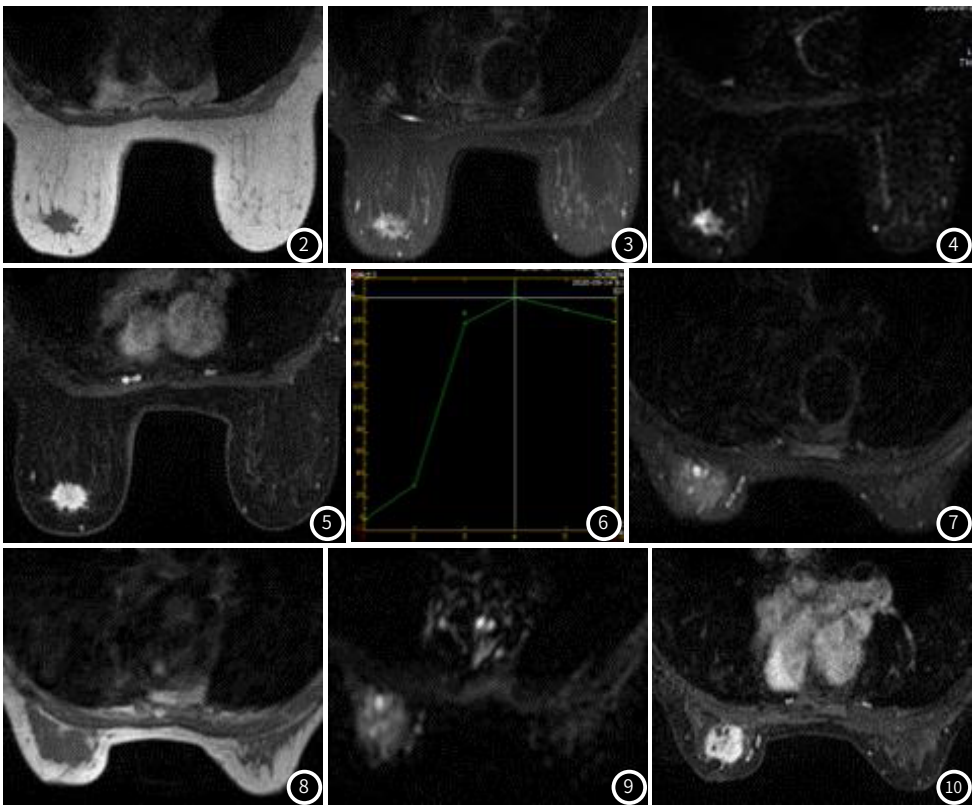


图2～图6 分别为T_1、T_2、动态增强扫描、DWI及TIC曲线图。64岁女性，HER-2弱阳性乳腺癌。左侧乳腺上方象限(约12点钟方位，距离乳头根部约50mm)肿块：形态不规则，边缘见毛刺，内部呈不均质强化，动态增强曲线(T_1Cmax)呈廓清型(III型；DWI呈不均匀稍高信号，ADCmin值=$0.728\times10^{-3}mm^2/sec$，$T_2$WI呈稍高信号、$T_1$WI呈等信号。病灶大小约25*18*23mm，靠近乳头、皮肤、胸壁未直接累及。双侧腋窝未见增大的淋巴结。

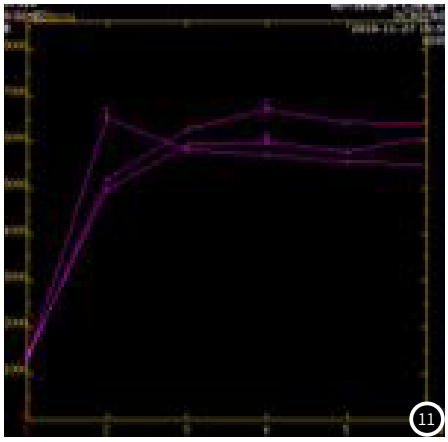


图7～图11 分别为T_1、T_2、动态增强扫描、DWI及TIC曲线图。37岁女性，HER-2阳性乳腺癌患者，动态增强扫描显示左乳上方象限(约11-1点钟方向，距离乳头根部约7mm)肿块样强化的病变：呈类圆形、边缘欠清晰，内部呈簇环样强化：动态增强曲线(TICmax)呈廓清型(III型)；病灶大小约26mm*20mm*37mm，靠近乳头、胸壁、皮肤未见直接累及，平扫高b值DWI序列上病灶呈稍高信号，ADCmin值单位($0.836\times10^{-3}mm^2/sec$)；$T_2$WI呈稍高信号、$T_1$WI呈等信号，其内可见多个类圆形长$T_1$长$T_2$信号。

3 讨 论

常规HER-2阳性乳腺癌患者，肿瘤生长速度较快、转移较早、恶性程度较高[2]，但因其细胞表面存在HER-2的高表达，对常规抗HER-2药物(如曲妥珠单抗、拉帕替尼以及T-DMI等)敏感，抗HER-2治疗后，患者无病生存期、病理缓解率以及整体生存率等预后情况均能得以有效改善[3]。而Perez等人[4]早期研究发现，对于HER-2低表达乳腺癌而言，尽管其癌细胞膜上也存在部分HER-2蛋白的表达，但靶向治疗或传统抗HER-2治疗疗效甚微，且目前临床上对HER-2低表达乳腺癌并没有针对性的治疗方案。因此，临床早期有效地对HER-2低表达乳腺癌进行诊断并与HER-2阳性乳腺癌相鉴别对患者后续治疗与手术方案的制定与修改来说十分重要，可能直接影响患者的预后。

病理穿刺活检是乳腺癌诊断、鉴别并进行分子分型的金标准，但因其属于有创操作，患者接受意愿不高，且乳腺癌肿瘤组织内部存在高度的异质性，部分活检组织难以代表整体肿瘤的病理特征[5]，因此多在有影像学或其他临床恶性特征支持后进行，存在一定滞后性，对确诊之前的早期临床治疗工作意义有限。而磁共振弥散成像可无创地对组织内部水分子微观运动状态进行评估，从微观层面反映肿瘤内部的病理信息，对乳腺癌的诊断、鉴别、治疗反映与预后的评估以及分子标志物、组织病理特征的预测等方面，发挥着重要的作用，对于揭示肿瘤内部理化性质的差异与肿瘤间的异质性意义重大，已成为目前在乳腺癌当中运用最广泛的磁共振功能序列之一[6]。

ADC值是弥散加权成像中反映肿瘤组织内部水分子弥散运动的常规定量参数，ADC值的大小与组织内部水分子弥散受限的程度呈负相关[7]。早前有文献表明，HER-2阳性组比HER-2阴性组有更高的ADC值[8]。J.V等人[9]研究指出， ADC值的增高与HER-2的阳性表达显著相关。而Gary等人[10]早期实验也发现， HER-2阴性乳腺癌ADC值相比与HER-2阳性组更低。尽管在他们的研究中乳腺癌的分子分型与本研究有所不同，但我们的结论与他们部分一致，HER-2表达程度与ADC值的大小显著相关，HER-2表达越高，ADC值越低。乳腺癌肿瘤细胞与正常乳腺细胞相比，增殖分裂旺盛，细胞核较大，核质比高，细胞密度较高。因此，肿瘤内部细胞内外的水分子活动受限，ADC值降低[11]。尽管，早前研究表明[8]，HER-2的阳性表达能够控制肿瘤细胞的分裂与凋亡进程，调控细胞的周期，促进肿瘤细胞的快速分裂增殖，从而在一定程度上降低肿瘤的ADC值。但是，传统单指数模型ADC值的大小还与相应区域组织的血流灌注密切相关， HER-2的阳性表达能够促进血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor，VEGF)的表达，提高肿瘤组织内部的新生血管数量，从而加强肿瘤内部的血流灌注[12]，有效地降低ADC值。周晖等人[13]的研究表明，在体素内不相干运动中，反映真实水分子弥散程度的D值，HER-2阳性组要低于HER-2阴性组。而反映血流灌注的D*值，HER-2阳性组远高于HER-2阴性组。而Uslu等人[14]的早前研究也得出了相似的结论。这也在一定程度上验证了我们分析结果的正确性。而综合考虑肿瘤细胞密度增强与组织血流灌注对ADC值的影响，我们得出高细胞密度对ADC值降低的作用不足以抵消增加的血流灌注对提高ADC值的影响。因此，HER-2低表达组乳腺癌的ADC值要低于HER-2阳性组乳腺癌组。

本次实验仍存在一些局限性：本次实验属于单机构的内部实验，样本数量不多且时间跨度较大，实验结果可能难以避免会受到随机误差的干扰。其次，本实验纳入研究的患者均属于肿块型乳腺癌，非肿块型乳腺癌病例的DWI特征，我们仍需在后续实验中加以考虑。

4 结 论

综上所述，我们发现弥散加权成像在区分HER-2阳性乳腺癌与HER-2低表达乳腺癌当中存在不错的表现，使用ROC曲线构建的预测模型也在对两组乳腺癌的鉴别当中发挥着不错的诊断效应。对临床早期的诊断与鉴别能够提供一定价值。

参考文献

[1]Sung H,Ferlay J,Siegel R L,et al.Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J].CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.

[2]宋园园,韩晓凤,白娜娜.乳腺癌磁共振动态增强扫描影像组学特征与生物学预后因子的关系[J].癌症进展,2021,19(15):1568-1572+1601.

[3]Masuda N,Ohtani S,Takano T,et al.A randomized,3-arm,neoadjuvant,phase 2 study comparing docetaxel+carboplatin+trastuzumab+pertuzumab (TCbHP),TCbHP followed by trastuzumab emtansine and pertuzumab (T-DM1+P),and T-DM1+P in HER2-positive primary breast cancer[J].Breast Cancer Res Treat,2020,180(1):135-146.

[4]Perez E A,Hurvitz S A,Amler L U,et al.Relationship between HER2 expression and efficacy with first-line trastuzumab emtansine compared with trastuzumab plus docetaxel in TDM4450g: a randomized phase II study of patients with previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer[J].Breast Cancer Res,2014,16(3):R50.

[5]Dreher C,Kuder T A,König F,et al.Modulating diffusion-weighted magnetic resonance imaging for screening in oncologic tertiary prevention:a prospective ex vivo and in vivo study[J].Invest Radiol,2019,54(11):704-711.

[6]周艳,朱旭娜,刘丽东.磁共振表观扩散系数在乳腺癌诊疗中应用价值的研究进展[J].磁共振成像,2021,12(06):111-113+117.

[7]刘阳,朱志军,曹满瑞,等.多b值DWI联合MRI动态增强在乳腺癌诊断的效能分析[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(04):39-42.

[8]薛晓丽.多参数磁共振成像在HER-2阳性与HER-2阴性乳腺癌鉴别诊断中的应用价值[D].济宁医学院,2021.

[9]Horvat JV,Iyer A,Morris E A,et al.Histogram analysis and visual heterogeneity of diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient mapping in the prediction of molecular subtypes of invasive breast cancers[J].Contrast Media Mol Imaging,2019:2972189..

[10]Catalano O A,Horn G L,Signore A,et al.PET/MR in invasive ductal breast cancer:correlation between imaging markers and histological phenotype[J].Br J Cancer,2017,116(7):893-902.

[11]Yuan C,Jin F,Guo L X,et al.Correlation analysis of breast cancer DWI combined with DCE-MRI imaging features with molecular subtypes and prognostic factors[J].J Med Syst,2019,43(4):83.

[12]朱辉严,谌力群,许平,等.乳腺癌DCE-MRI影像表现与VEGF、Her-2表达水平的关系研究[J].中国CT和MRI杂志,2017,15(6):72-75.

[13]余哲歆,刘进康,周晖,等.体素内不相干运动与动态增强对乳腺癌免疫组化指标的预测价值[J].中国医学影像学杂志,2019,27(7):522-526+528.

[14]Uslu H,Önal T,Tosun M,et al.Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging for breast cancer:A comparison with molecular subtypes and histological grades[J].Magn Reson Imaging,2021,78:35-41.

(收稿日期：2022-07-12)
(校对编辑：何镇喜)