

论 著

乳腺癌HER-2表达与术前MRI征象的相关性分析\*

刘欣然 屈孟孟 王子圆  
冯 雯 卢星如 雷军强\*

1.兰州大学第一临床医学院  
2.兰州大学第一医院放射科  
(甘肃 兰州730000)

【摘要】目的 探讨乳腺癌人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)不同表达状态与术前MRI征象的相关性。方法 收集兰州大学第一医院2022年1月至2023年9月乳腺癌患者共计216例, 依据术后免疫组化将其分为HER-2零表达组(59例)、HER-2低表达组(91例)、HER-2过表达组(66例), 采用ANOVA检验和卡方检验对三组之间临床病理特征及影像特征进行比较, 两两比较采用独立样本t检验或Mann-Whitney U检验并校正检验水准。经单因素分析所得有统计学意义的参数进行多因素Logistic回归, 分析HER-2低表达状态的独立预测因素。结果 乳腺癌HER-2表达与年龄、BMI、月经状态、CA125、CA153、FGT、BPE、病灶数量、病变类型、有无分叶、瘤内T2WI高信号、病灶内部强化特点、TIC曲线类型、瘤周水肿之间差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ), 与肿瘤最大直径、肿瘤的形状、有无毛刺、肿瘤ADC值及腋窝淋巴结状态之间差异具有统计学意义(均 $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果显示肿瘤的形状( $OR=0.547, P=0.045$ ), 有无毛刺( $OR=2.059, P=0.011$ )与乳腺癌HER-2低表达相关。结论 术前MRI征象与乳腺癌HER-2表达状态有较好的相关性, 可作为潜在的生物标志物。

【关键词】乳腺癌; 磁共振成像; 人表皮生长因子受体2; 低表达  
【中图分类号】R737.9; R445.2  
【文献标识码】A  
【基金项目】2022年甘肃省教育科技创新项目(2022B-025); 中共甘肃省委组织部 2023 年省级重点人才项目(甘组通字〔2023〕20 号)  
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.03.032

Analysis of Correlation between Expression of HER-2 and Preoperative MRI Signs in Breast Cancer\*

LIU Xin-ran, QU Meng-meng, WANG Zi-yuan, FENG Wen, LU Xing-ru, LEI Jun-qiang\* .  
1.The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China  
2.Department of Radiology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

**ABSTRACT**  
**Objective** To investigate the correlation between different expression status of human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) and preoperative MRI signs in breast cancer. **Methods** A total of 216 breast cancer patients were collected from January 2022 to September 2023 in the First Hospital of Lanzhou University, and were divided into HER-2 zero-expression group (59 cases), HER-2 low-expression group (91 cases), and HER-2 overexpression group (66 cases) according to postoperative immunohistochemistry, and were compared with each other using the ANOVA and chi-square tests to assess the clinicopathological characteristics and imaging features. Independent samples t-test or Mann-Whitney U-test was used for the two-by-two comparisons with corrected test level. Statistically significant parameters from one-way analysis were subjected to multifactor logistic regression to analyze the independent predictors of HER-2 low expression status. **Results** There were no statistically significant differences between HER-2 expression and age, BMI, menstrual status, CA125, CA153, FGT, BPE, number of lesions, type of lesion, presence or absence of lobulation, intratumoral T2WI high signal, intra-lesion enhancement features, type of TIC curve, and peritumoral edema in breast cancer (all  $P>0.05$ ), statistically significant differences were found between the maximum diameter of the tumor, the shape of the tumor, the presence or absence of burrs, the ADC value of the tumor, and the status of the axillary lymph nodes (all  $P<0.05$ ), results of multifactorial logistic regression analysis showed that tumor shape ( $OR=0.547, P=0.045$ ), presence or absence of burrs ( $OR=2.059, P=0.011$ ) were associated with low HER-2 expression in breast cancer. **Conclusion** Preoperative MRI signs correlate well with breast cancer HER-2 expression status and can be used as a potential biomarker.  
**Keywords:** Breast Cancer; Magnetic Resonance Imaging; Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; Low Expression

乳腺癌已成为全世界女性最常见的恶性肿瘤, 占全年新发癌症病例的11.7%, 占新发癌症死亡病例的6.9%<sup>[1]</sup>。2017年St.Gallen国际乳腺癌会议将乳腺癌分子分型根据激素受体(hormone receptor, HR)、HER-2及增殖指数Ki-67的表达状态分为四种<sup>[2]</sup>, 不同分子分型具有不同的生物学特性及治疗策略, 预后不尽相同。研究已证实HER-2基因过表达与乳腺癌细胞的分裂、增殖和新生血管的营养有关, HER-2过表达与乳腺癌患者的高侵袭性和不良预后显著相关<sup>[3]</sup>。因此, HER-2靶向治疗被认为是乳腺癌治疗的重大进展<sup>[4-6]</sup>。HER-2靶向治疗(如曲妥珠单抗)的有效性在HER-2过表达乳腺癌患者中得到广泛应用, 而不适用于HER-2阴性乳腺癌患者。临床上通过对组织标本进行免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)和荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)评估乳腺癌的HER-2表达状态, 传统的HER-2阴性乳腺癌包括HER-2低表达(即IHC 1+或2+但FISH阴性)及HER-2零表达(即IHC 0)乳腺癌人群, 一项III期临床试验显示, 德喜曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, T- DXd, DS - 8201)显著改善了晚期HER-2低表达乳腺癌患者的生存时间<sup>[7]</sup>。HER-2低表达乳腺癌具有独特的生物学特性、治疗反应及临床结局, 将传统HER-2阴性乳腺癌进一步细分至关重要。目前术前HER-2状态评估通常基于组织活检标本, 由于乳腺癌的高度异质性与取材的有限性, 活检可能造成错误分类<sup>[8-10]</sup>。此外, HER-2表达状态可能在治疗过程和疾病进展期间发生变化<sup>[11]</sup>, 且作为侵入性检查手段, 活检或手术并不总是适合动态监测HER-2状态。因此, 需要一种能够区分HER-2低表达的非侵入性成像方法。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)具有良好的软组织分辨率和多平面、多参数、多序列成像性能, 对乳腺癌的检出与诊断具有很高的敏感度和特异度, 广泛用于乳腺癌检测、分类和监测新辅助治疗效果<sup>[12-14]</sup>。近期多项研究通过影像组学、深度学习等方法无创识别HER-2表达, 预测HER-2低表达乳腺癌患者的无病生存期, 获得了不错的性能<sup>[15-19]</sup>。因此, 本研究通过对乳腺癌MR影像学表现与HER-2表达进行相关性分析, 探讨其中的关联性, 以帮助选择传统和新型HER-2靶向治疗的候选患者、实现个体化治疗提供影像学参考依据。

1 资料与方法

**1.1 研究对象** 回顾性收集2022年1月至2023年9月在兰州大学第一医院接受治疗且取得病理结果的乳腺癌患者的基本临床信息、影像学表现、病理及免疫组化结果。

纳入标准: 通过病理学检查诊断为原发性乳腺癌的女性, 有完整的免疫组化结果; 术前行双侧乳腺DCE-MRI检查; 通过术后标本的IHC和/或FISH确定HER-2状态。排除标

【第一作者】刘欣然, 女, 在读硕士, 主要研究方向: 乳腺影像。E-mail: xrlu17@lzu.edu.cn  
【通讯作者】雷军强, 男, 主任医师, 主要研究方向: CT/MR功能成像及腹部影像诊断、循证影像学。E-mail: leijq2011@126.com

准：既往乳腺癌病史；患者在MRI前曾接受过治疗干预或病理活检；MR图像存在严重伪影影响观察与测量。最终，本研究共纳入216名患者资料。

查阅患者病历及病理报告，收集患者的临床及病理资料包括：年龄、体质质量指数(body mass index, BMI)、绝经状态、血清癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 125(CA125)、糖链抗原 153(CA153)、肿瘤组织学类型、肿瘤组织学分级、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、Ki-67指数、HER-2表达状态、分子亚型等。

**1.2 MRI扫描方案** 所有检查均在3.0 T MRI系统(SIGNA Architect, GE Healthcare, Milwaukee, WI)上进行，使用8通道专用乳腺相控阵线圈行常规MRI，患者取俯卧位，双乳自然悬垂于线圈内。MRI扫描方案包括轴位T1WI、轴位脂肪抑制T2WI、轴位短时反转恢复(short time inversion recovery, STIR)扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)及轴位脂肪抑制动态对比增强MRI(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)，经肘静脉以2.0 mL/s的速率团注0.2 mL/kg gadobutrol(Gadobutrol, Bayer)，随后注射20 mL生理盐水冲管，单期扫描时间为60s，共8期。

**1.3 影像特征评估** MRI影像特征分别由两名住院医师(均具有3年的影像诊断经验)独立进行评估，并以二者评估一致的结果为准，放射科医师不知道肿瘤病理结果以及其他放射科医生对图像的解释。当评估结果不一致时，则与另一位主任医师(具有25年的影像诊断经验)进行讨论来确定最终结果。MRI影像学特征包括：纤维腺体组织量(fibroglandular tissue, FGT)、背景实质强化(background parenchymal enhancement, BPE)、病灶数量(单灶/多灶性病变)、病变类型(肿块/非肿块增强)、肿瘤的最大直径、肿瘤的形状(圆形或卵圆形/不规则)、肿瘤的边缘(分叶/无分叶；毛刺/无毛刺)、瘤内T2WI高信号、病灶内部强化特点、时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC)类型、肿瘤ADC值、瘤周水肿及腋窝淋巴结状态。ADC值是在识别ADC图中的低信号肿瘤区域后手动绘制二维ROI，避开正常的乳腺组织、脂肪组织和坏死区域进行测量，记录平均值(ADCmean)、最大值(ADCmax)和最小值(ADCmin)。

**1.4 病理学评估** 根据美国临床肿瘤学会/美国病理学家学会发布的乳腺癌HER-2检测临床实践指南，通过IHC或FISH确定HER-2状态<sup>[20]</sup>。对IHC 2+结果进行进一步FISH检测，将患者分为HER-2过表达(IHC 3+或IHC 2+伴FISH扩增)、HER-2低表达(IHC 1+或

IHC 2+不伴FISH扩增)和HER-2零表达(IHC 0)。免疫组化染色表达水平>1%表明ER、PR阳性<sup>[21]</sup>。如果染色阳性率≥20%，Ki-67增殖指数被归类为高增殖，<20%被归类为低增殖<sup>[22]</sup>。依据ER、PR、HER-2及Ki-67表达进行分子分型。

**1.5 统计分析** 采用SPSS 25.0软件(IBM, Armonk, NY, USA)进行统计学分析。对于连续变量，正态性检验采用Kolmogorov-Smirnov法进行，并且使用均值±标准差或中位数(四分位数间距)来表示，采用ANOVA检验和卡方检验对三组之间临床病理特征及影像特征进行比较，P值<0.05被认为有统计学意义。HER-2零表达、HER-2低表达和HER-2过表达组之间的两两比较采用独立样本t检验或Mann-Whitney U检验，经调整的P值<0.017被认为有统计学意义。经单因素分析所得有统计学意义的参数进行多因素Logistic回归，分析HER-2低表达状态的独立预测因素。

2 结果

**2.1 乳腺癌HER-2表达与临床病理特征的相关性分析** 本研究共纳入216名患者资料，年龄位于27-81岁，平均年龄(52.69±10.46)岁。HER-2阴性150例，其中零表达者59例、低表达者91例，过表达者即HER-2阳性者66例。三组患者的影像示意图如图1A-1D、图2A-2D、图3A-3D所示。患者年龄、BMI、月经状态、CA125、CA153之间差异无明显统计学意义(均P>0.05)，CEA仅在低表达组与过表达组间差异存在统计学差异(均P<0.017)。HER-2过表达组中ER、PR阴性及Ki-67高表达者比例显著高于零表达或低表达者，腔面型多见于HER-2低表达者(均P<0.0017)(表1)。

**2.2 乳腺癌HER-2表达与术前MRI影像征象的相关性分析** 乳腺癌HER-2表达与FGT、BPE、病灶数量、病变类型、有无分叶、瘤内T2WI高信号、病灶内部强化特点、TIC曲线类型、瘤周水肿之间差异无统计学意义(均P>0.05)，而与肿瘤最大直径、肿瘤的形状、有无毛刺、肿瘤ADC值及腋窝淋巴结状态之间差异具有统计学意义(均P<0.05)，乳腺癌HER-2过表达者肿瘤直径更大，毛刺及腋窝淋巴结肿大更常见(表2)。

**2.3 乳腺癌HER-2低表达与术前MRI影像征象多因素相关性分析** 对HER-2低表达与零/过表达两组患者MRI特征比较，肿瘤形状(P=0.032)、有无毛刺(P=0.008)组间差异有统计学意义，纳入多因素Logistic回归分析，结果显示肿瘤的形状(OR=0.547, P=0.045)，有无毛刺(OR=2.059, P=0.011)与乳腺癌HER-2低表达相关(表3)。

表1 三组HER-2表达水平患者的临床病理特征比较

| 临床病理特征                   | HER-2零表达(n=59)    | HER-2低表达(n=91)    | HER-2过表达(n=66)    | P值                   | P1值   | P2值                  | P3值                  |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------|----------------------|----------------------|
| 年龄/岁                     | 54.56±11.66       | 52.68±9.81        | 51.03±10.06       | 0.170 <sup>a</sup>   | NA    | NA                   | NA                   |
| BMI/(kg/m <sup>2</sup> ) | 24.09±2.73        | 23.39±3.36        | 22.89±2.63        | 0.080 <sup>a</sup>   | NA    | NA                   | NA                   |
| 月经状态/例(%)                |                   |                   |                   | 0.583 <sup>b</sup>   | NA    | NA                   | NA                   |
| 绝经                       | 37(62.7)          | 56(61.5)          | 36(54.5)          |                      |       |                      |                      |
| 未绝经                      | 22(37.3)          | 35(38.5)          | 30(45.5)          |                      |       |                      |                      |
| CEA(ng/mL)               | 1.57(0.92,2.27)   | 1.30(0.89,2.24)   | 1.76(1.10,2.95)   | 0.029 <sup>c</sup>   | 0.263 | 0.198                | 0.007 <sup>**</sup>  |
| CA125/(U/mL)             | 10.80(7.60,17.10) | 12.20(8.00,16.60) | 12.10(9.16,16.93) | 0.662 <sup>c</sup>   | NA    | NA                   | NA                   |
| CA153/(U/mL)             | 11.90(8.79,16.60) | 12.70(9.19,17.20) | 13.15(8.44,18.70) | 0.901 <sup>c</sup>   | NA    | NA                   | NA                   |
| ER状态/例(%)                |                   |                   |                   | <0.001 <sup>b*</sup> | 0.062 | 0.015 <sup>**</sup>  | <0.001 <sup>**</sup> |
| 阴性                       | 14(23.7)          | 11(12.1)          | 30(45.5)          |                      |       |                      |                      |
| 阳性                       | 45(76.3)          | 80(87.9)          | 36(54.5)          |                      |       |                      |                      |
| PR状态/例(%)                |                   |                   |                   | <0.001 <sup>b*</sup> | 0.343 | <0.001 <sup>**</sup> | <0.001 <sup>**</sup> |
| 阴性                       | 17(28.8)          | 20(22.0)          | 43(65.2)          |                      |       |                      |                      |
| 阳性                       | 42(71.2)          | 71(78.0)          | 23(34.8)          |                      |       |                      |                      |
| Ki-67/例(%)               |                   |                   |                   | 0.005 <sup>b*</sup>  | 0.241 | 0.001 <sup>**</sup>  | 0.015 <sup>**</sup>  |
| 低表达                      | 18(30.5)          | 20(22.0)          | 5(7.6)            |                      |       |                      |                      |
| 高表达                      | 41(69.5)          | 71(78.0)          | 61(92.4)          |                      |       |                      |                      |
| 组织学分级/例(%)               |                   |                   |                   | 0.015 <sup>b*</sup>  | 0.739 | 0.036                | 0.007 <sup>**</sup>  |
| I+II                     | 46(78.0)          | 73(80.2)          | 40(60.6)          |                      |       |                      |                      |
| III                      | 13(22.0)          | 18(19.8)          | 26(39.4)          |                      |       |                      |                      |
| 分子分型/例(%)                |                   |                   |                   | <0.001 <sup>b*</sup> | 0.059 | <0.001 <sup>**</sup> | <0.001 <sup>**</sup> |
| Luminal A型               | 17(28.8)          | 20(22.0)          | 0(0.0)            |                      |       |                      |                      |
| Luminal B型               | 28(47.5)          | 60(65.9)          | 36(54.5)          |                      |       |                      |                      |
| HER-2阳性型                 | 0(0.0)            | 0(0.0)            | 30(45.5)          |                      |       |                      |                      |
| 三阴性                      | 14(23.7)          | 11(12.1)          | 0(0.0)            |                      |       |                      |                      |

注：P值为三组间比较；P1值为HER-2零表达与低表达组比较；P2值为HER-2零表达与过表达组比较；P3值为HER-2低表达与过表达组比较；a表示采用具有Bonferroni校正的ANOVA检验，P<sup>a</sup>值<0.05被认为有统计学意义；b表示采用卡方检验，P<sup>b</sup>值<0.05被认为有统计学意义；c表示采用Kruskal Wallis检验，P<sup>c</sup>值<0.05被认为有统计学意义；两两比较采用独立样本t检验或Mann-Whitney U检验，调整检验水准后，P<sup>\*\*</sup>值<0.017被认为有统计学意义。

表2 三组HER-2表达水平患者的术前MRI特征比较

| 术前MRI影像征象                                        | HER-2零表达(n=59)     | HER-2低表达(n=91)     | HER-2过表达(n=66)     | P值                   | P1值                 | P2值                  | P3值                  |
|--------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| 纤维腺体组织量/例(%)                                     |                    |                    |                    | 0.205 <sup>b</sup>   | NA                  | NA                   | NA                   |
| a型或b型                                            | 23(39.0)           | 28(30.8)           | 16(24.2)           |                      |                     |                      |                      |
| c型或d型                                            | 36(61.0)           | 63(69.2)           | 50(75.8)           |                      |                     |                      |                      |
| 背景实质强化/例(%)                                      |                    |                    |                    | 0.254 <sup>b</sup>   | NA                  | NA                   | NA                   |
| 极轻度到轻度                                           | 48(81.4)           | 63(69.2)           | 49(74.2)           |                      |                     |                      |                      |
| 中度到重度                                            | 11(18.6)           | 28(30.8)           | 17(25.8)           |                      |                     |                      |                      |
| 病灶数量/例(%)                                        |                    |                    |                    | 0.336 <sup>b</sup>   | NA                  | NA                   | NA                   |
| 单灶                                               | 51(86.4)           | 77(84.6)           | 51(77.3)           |                      |                     |                      |                      |
| 多灶                                               | 8(13.6)            | 14(15.4)           | 15(22.7)           |                      |                     |                      |                      |
| 病变类型/例(%)                                        |                    |                    |                    | 0.076 <sup>b</sup>   | NA                  | NA                   | NA                   |
| 肿块                                               | 54(91.5)           | 81(89.0)           | 52(78.8)           |                      |                     |                      |                      |
| 非肿块                                              | 5(8.5)             | 10(11.0)           | 14(21.2)           |                      |                     |                      |                      |
| 肿瘤形状/例(%)                                        |                    |                    |                    | 0.013 <sup>b*</sup>  | 0.004 <sup>**</sup> | 0.047                | 0.429                |
| 圆形或卵圆形                                           | 29(49.2)           | 66(72.5)           | 44(66.7)           |                      |                     |                      |                      |
| 不规则                                              | 30(50.8)           | 25(27.5)           | 22(33.3)           |                      |                     |                      |                      |
| 有无分叶/例(%)                                        |                    |                    |                    | 0.919 <sup>b</sup>   | NA                  | NA                   | NA                   |
| 有                                                | 32(54.2)           | 52(57.1)           | 38(57.6)           |                      |                     |                      |                      |
| 无                                                | 27(45.8)           | 39(42.9)           | 28(42.4)           |                      |                     |                      |                      |
| 有无毛刺/例(%)                                        |                    |                    |                    | 0.004 <sup>b*</sup>  | 0.276               | 0.046                | 0.001 <sup>**</sup>  |
| 有                                                | 31(52.5)           | 56(61.5)           | 23(34.8)           |                      |                     |                      |                      |
| 无                                                | 28(47.5)           | 35(38.5)           | 43(65.2)           |                      |                     |                      |                      |
| 肿瘤的最大直径/mm                                       | 19.10(15.40,26.00) | 21.80(15.10,27.00) | 28.40(18.03,36.90) | <0.001 <sup>c*</sup> | 0.278               | <0.001 <sup>**</sup> | 0.001 <sup>**</sup>  |
| 瘤内T2WI高信号/例(%)                                   |                    |                    |                    | 0.133 <sup>b</sup>   | NA                  | NA                   | NA                   |
| 有                                                | 30(50.8)           | 52(57.1)           | 27(40.9)           |                      |                     |                      |                      |
| 无                                                | 29(49.2)           | 39(42.9)           | 39(59.1)           |                      |                     |                      |                      |
| 病灶内部强化特点/例(%)                                    |                    |                    |                    | 0.261 <sup>b</sup>   | NA                  | NA                   | NA                   |
| 显著均质强化                                           | 11(18.6)           | 17(18.7)           | 6(9.1)             |                      |                     |                      |                      |
| 不均质强化                                            | 33(55.9)           | 49(53.8)           | 34(51.5)           |                      |                     |                      |                      |
| 环形强化                                             | 15(25.4)           | 25(27.5)           | 26(39.4)           |                      |                     |                      |                      |
| TIC类型                                            |                    |                    |                    | 0.252 <sup>b</sup>   | NA                  | NA                   | NA                   |
| I                                                | 4(6.8)             | 8(8.8)             | 9(13.6)            |                      |                     |                      |                      |
| II                                               | 27(45.8)           | 52(57.1)           | 28(42.4)           |                      |                     |                      |                      |
| III                                              | 28(47.5)           | 31(34.1)           | 29(43.9)           |                      |                     |                      |                      |
| ADCmean/( $\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ ) | 0.77 $\pm$ 0.14    | 0.80 $\pm$ 0.13    | 0.87 $\pm$ 0.14    | <0.001 <sup>a*</sup> | 0.250               | <0.001 <sup>**</sup> | 0.003 <sup>**</sup>  |
| ADCmax/( $\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ )  | 0.84 $\pm$ 0.15    | 0.88 $\pm$ 0.14    | 0.98 $\pm$ 0.19    | <0.001 <sup>a*</sup> | 0.170               | <0.001 <sup>**</sup> | <0.001 <sup>**</sup> |
| ADCmin/( $\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ )  | 0.70 $\pm$ 0.14    | 0.74 $\pm$ 0.14    | 0.78 $\pm$ 0.13    | 0.008 <sup>a*</sup>  | 0.095               | 0.002 <sup>**</sup>  | 0.081                |
| 有无瘤周水肿/例(%)                                      |                    |                    |                    | 0.069 <sup>b</sup>   | NA                  | NA                   | NA                   |
| 有                                                | 13(22.0)           | 21(23.1)           | 25(37.9)           |                      |                     |                      |                      |
| 无                                                | 46(78.0)           | 70(76.9)           | 41(62.1)           |                      |                     |                      |                      |
| 腋窝淋巴结状态/例(%)                                     |                    |                    |                    | 0.026 <sup>b*</sup>  | 0.786               | 0.040                | 0.011 <sup>**</sup>  |
| 阳性                                               | 24(40.7)           | 35(38.5)           | 39(59.1)           |                      |                     |                      |                      |
| 阴性                                               | 35(59.3)           | 56(61.5)           | 27(40.9)           |                      |                     |                      |                      |

注：P值为三组间比较；P1值为HER-2零表达与低表达组比较；P2值为HER-2零表达与过表达组比较；P3值为HER-2低表达与过表达组比较；a表示采用具有Bonferroni校正的ANOVA检验，P<sup>a</sup>值<0.05被认为有统计学意义；b表示采用卡方检验，P<sup>b</sup>值<0.05被认为有统计学意义；c表示采用Kruskal Wallis检验，P<sup>c</sup>值<0.05被认为有统计学意义；两两比较采用独立样本t检验或Mann-Whitney U检验，调整检验水准后，P<sup>\*\*</sup>值<0.017被认为有统计学意义。

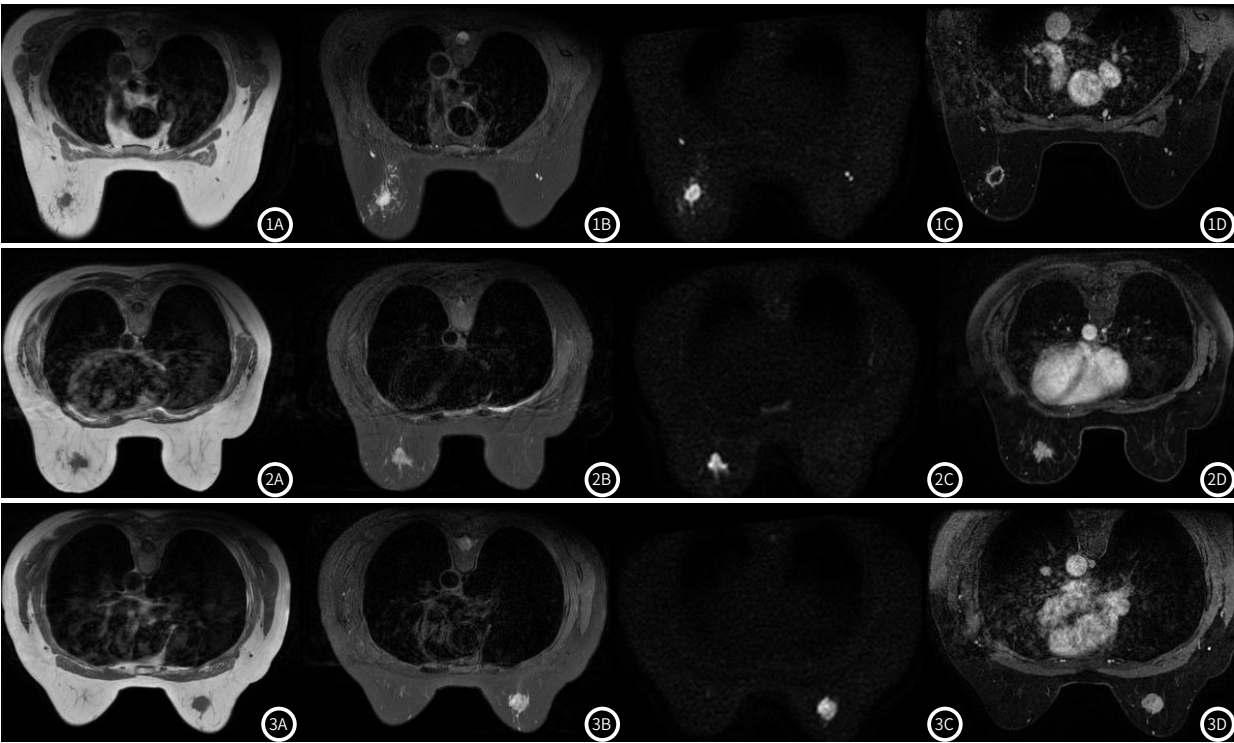


图1A-图1D 患者68岁，发现左乳肿物1周余，浸润性癌，非特殊类型，ER(-)，PR(-)，HER-2(0)，T1WI呈低信号，T2WI呈稍高信号，DWI呈环形高信号伴中心低信号，增强扫描呈环形强化，TIC曲线呈III型。  
图2A-图2D 患者48岁，发现左乳肿物1年余，浸润性癌，非特殊型，ER(90%，2+)，PR(-)，HER-2(1+)，T1WI呈低信号，T2WI呈不规则稍高信号，DWI序列呈不规则高信号，增强扫描呈不均质强化，TIC曲线呈II型。  
图3A-图3D 患者53岁，发现右乳肿物4月余，浸润性癌，非特殊类型，ER(-)，PR(-)，HER-2(3+)，T1WI呈低信号，T2WI为不均质稍高信号，DWI序列呈高信号，增强扫描呈不均质强化，TIC曲线呈III型。

表3 乳腺癌HER2低表达与术前MRI影像征象分析的多因素相关性分析

|       | B      | S.E   | P     | OR    | 95%可信区间 |       |
|-------|--------|-------|-------|-------|---------|-------|
|       |        |       |       |       | 下限      | 上限    |
| 肿瘤的形状 | -0.604 | 0.301 | 0.045 | 0.547 | 0.303   | 0.987 |
| 有无毛刺  | 0.722  | 0.284 | 0.011 | 2.059 | 1.181   | 3.592 |

3 讨 论

本研究探讨了术前MRI特征与乳腺癌HER-2表达水平的相关性，结果表明乳腺癌HER-2低表达与肿瘤的形状及边缘有无毛刺有关。HER-2是编码HER-2受体酪氨酸激酶的原癌基因，其表达会异常激活酪氨酸激酶下游信号，导致细胞生长不受调节和控制，是乳腺癌进展和死亡的独立预测因素<sup>[23]</sup>。最近的研究表明，HER-2低表达乳腺癌具有独特的临床生物学特征，与HER-2零表达相比，HER-2低表达乳腺癌的HR阳性及PIK3CA突变更常见，这被认为是传统靶向药物曲妥珠单抗耐药形式的主要途径<sup>[24-25]</sup>。新型抗体-偶联药物如T-DXd和SYD 985对HER-2低表达乳腺癌的临床效益极大地改变了传统HER-2阴性乳腺癌的临床治疗格局<sup>[7,26]</sup>，因此，准确评估HER-2表达状态对于HER-2靶向治疗的选择至关重要。

Zheng等<sup>[27]</sup>研究通过构建多参数影像学模型能够很好地识别HER-2表达状态，在外部验证队列中AUC值达到0.725-0.813，且较T2序列相比，来自DWI、ADC和DCE的放射组学特征具有更强的区分不同HER-2表达状态的能力。Bian等<sup>[28]</sup>研究从DCE和ADC图像中提取瘤内及瘤周特征建立放射组学模型可区分HER2阳性和阴性乳腺癌，并进一步区分HER2无表达和低表达乳腺癌，在外部验证集中AUC值达到0.711-0.760。这些研究表明乳腺癌三种HER-2表达状态水平可能具有不同的微观结构特征，这些特征可通过基于MRI的放射组学特征来捕获和区分，但由于图像处理与模型构建较为费时费力，考虑到时间与成本效益，限制了其在临床实践中的应用。

研究表明肿瘤的形态学特征可以在一定程度上反应肿瘤特性，部分影像参数如肿瘤大小、边缘、强化类型、瘤周水肿及背景实质强化等已知与预后相关<sup>[29]</sup>，既往研究也报道了MRI特征与乳腺癌HER-2表达水平之间的相关性<sup>[30]</sup>，但多聚焦于HER-2阴性和阳性表达，而HER-2低表达被归类于HER阴性表达，作为一种附带现象长期以来未受到重视，本研究进一步将HER-2表达状态分为零、低、过表达三组，分析其与MRI特征的相关性。本研究发现与HER-2零表达相比，HER-2低、过表达乳腺癌的肿瘤直径更大，HER-2过表达者更多表现为边缘毛刺、腋窝淋巴结肿大，与既往研究一致<sup>[31-32]</sup>，可能是肿瘤的侵袭性更高导致<sup>[33]</sup>。沈怡媛等<sup>[34]</sup>研究表明低表达者与HER-2零及过表达者相比，更常表现为瘤内T2WI高信号和形状不规则，本研究未显示出此差异，可能与样本差异有关。Mao等<sup>[35]</sup>研究从4种磁共振扩散模型得到了9个扩散参数鉴别HER-2不同表达，结果显示 $\alpha_{CTRW}$ 是最佳判别指标，ADC值在三种HER-2表达水平间存在差异，与本研究一致。

本研究仍然存在一些局限性：(1)本研究的样本量较小，未来的研究中进一步扩大样本量；(2)本研究为回顾性研究，未来应进行更高质量的前瞻性研究；(3)MRI特征的判定会受到阅片者主观因素影响；(4)本研究仅关注到肿瘤的形态学特征，未来应开展针对MRI定量、半定量参数开展更深入研究。

综上所述，HER-2不同表达状态乳腺癌患者病理及影像表现具有一定特异性，可作为鉴别HER-2零、低和过表达乳腺癌的非侵入性工具，有助于筛选传统HER-2靶向治疗、新型抗体-偶联药物治疗及抗HER-2治疗不适用的患者，为患者制定更加个性化的治疗策略。

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a Cancer Journal For Clinicians, 2024, 74 (3): 229-263.  
[2] Curigliano G, Burstein H J, Winer E P, et al. De-escalating and escalating

treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017[J]. Annals of Oncology, 2017, 28 (8): 1700-1712.  
[3] Marchiò C, Annaratone L, Marques A, et al. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond[C]// Seminars in cancer biology. Academic Press, 2021, 72: 123-135.  
[4] Harbeck N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer[J]. The Breast, 2022, 62: S12-S16.  
[5] Cameron D, Piccart-Gebhart M J, Gelber R D, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial[J]. The Lancet, 2017, 389 (10075): 1195-1205.  
[6] Wildiers H, Tryfonidis K, Dal Lago L, et al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group[J]. The Lancet Oncology, 2018, 19 (3): 323-336.  
[7] Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2022, 387 (1): 9-20.  
[8] Chen R, Qi Y, Huang Y, et al. Diagnostic value of core needle biopsy for determining HER2 status in breast cancer, especially in the HER2-low population[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2023, 197 (1): 189-200.  
[9] Tamaki K, Sasano H, Ishida T, et al. Comparison of core needle biopsy (CNB) and surgical specimens for accurate preoperative evaluation of ER, PgR and HER2 status of breast cancer patients[J]. Cancer science, 2010, 101 (9): 2074-2079.  
[10] D'Alfonso T, Liu Y F, Monni S, et al. Accurately assessing her-2/neu status in needle core biopsies of breast cancer patients in the era of neoadjuvant therapy: emerging questions and considerations addressed[J]. The American Journal of Surgical Pathology, 2010, 34 (4): 575-581.  
[11] Lindström L S, Karlsson E, Wilking U M, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression[J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (21): 2601-2608.  
[12] Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer[J]. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet], 2008.  
[13] Pilewskie M, King T A. Magnetic resonance imaging in patients with newly diagnosed breast cancer: a review of the literature[J]. Cancer, 2014, 120 (14): 2080-2089.  
[14] Mann R M, Balleyguier C, Baltzer P A, et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information[J]. European Radiology, 2015, 25: 3669-3678.  
[15] Ramtohl T, Djerroudi L, Lissavalid E, et al. Multiparametric MRI and radiomics for the prediction of HER2-zero, -low, and -positive breast cancers[J]. Radiology, 2023, 308 (2): e222646.  
[16] Peng Y, Zhang X, Qiu Y, et al. Development and validation of MRI radiomics models to differentiate HER2-Zero, -Low, and -positive breast cancer[J]. American Journal of Roentgenology, 2024.  
[17] Guo Y, Xie X, Tang W, et al. Noninvasive identification of HER2-low-positive status by MRI-based deep learning radiomics predicts the disease-free survival of patients with breast cancer[J]. European Radiology, 2024, 34 (2): 899-913.  
[18] Bian X, Du S, Yue Z, et al. Potential antihuman epidermal growth factor receptor 2 target therapy beneficiaries: the role of MRI-based radiomics in distinguishing human epidermal growth factor receptor 2-low status of breast cancer[J]. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2023, 58 (5): 1603-1614.  
[19] 郑璐, 汤铜, 赵茹, 等. MRI影像组学模型预测乳腺癌组织中HER-2低表达状态的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32 (6): 1110-1114.  
[20] Wolff A C, Hammond M E H, Allison K H, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update[J]. Archives of pathology & laboratory medicine, 2018, 142 (11): 1364-1382.  
[21] Hammond M E H, Hayes D F, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version)[J]. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2010, 134 (7): e48-e72.  
[22] Nielsen T O, Leung S C Y, Rimm D L, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the international Ki67 in breast cancer working group[J]. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2021, 113 (7): 808-819.  
[23] Bhattacharjee A, Rajendra J, Dikshit R, et al. HER2 borderline is a negative prognostic factor for primary malignant breast cancer[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2020, 181: 225-231.

Hepat, 2021, 28 (3): 493-507.

[2] 聂林, 黎海珠, 李林, 等. 多模态磁共振成像在鉴别早期鼻咽癌与鼻咽淋巴瘤中的价值[J]. 湘南学院学报(医学版), 2022, 24 (4): 27-31.

[3] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化诊治指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22 (06): 770-786.

[4] 董丽伟, 王飞, 罗是是, 等. 3.0t磁共振钆塞酸二钠增强扫描对肝硬化患者肝脏再生结节良恶性的鉴别诊断价值[J]. 中国医药导报, 2018, 15 (31): 127-130.

[5] 杨文海, 刘红宇, 张雪红, 等. 磁敏感加权成像在肝硬化结节多步癌变中的临床应用[J]. 医学影像学杂志, 2017, 27 (06): 1112-1114, 1118.

[6] Soydal C, Araz M, Nak D, et al. Analysis of prognostic factors in patients receiving transarterial radioembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Nucl Med Commun, 2020, 41 (1): 73-77.

[7] Wang J, Ye X, Li J, et al. The diagnostic performance of gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced

ultrasound in detecting hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100 (6): e24602.

[8] 额·图娅, 欧阳汉. Gd-eob-dtpa mri在监测肝硬化结节多步态癌变早期中的应用进展[J]. 磁共振成像, 2019, 10 (04): 312-316.

[9] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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.

[10] Stella L, Santopaolo F, Gasbarrini A, et al. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: from molecular pathways to the role of clinical surveillance and antiviral treatment[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28 (21): 2251-2281.

(收稿日期: 2024-01-14) (校对编辑: 赵望淇)



(上接第111页)

[24] Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials[J]. The Lancet Oncology, 2021, 22 (8): 1151-1161.

[25] Zhang G, Ren C, Li C, et al. Distinct clinical and somatic mutational features of breast tumors with high-, low-, or non-expressing human epidermal growth factor receptor 2 status[J]. BMC medicine, 2022, 20 (1): 142.

[26] Zhang H, Peng Y. Current biological, pathological and clinical landscape of HER2-low breast cancer[J]. Cancers, 2022, 15 (1): 126.

[27] Zheng S, Yang Z, Du G, et al. Discrimination between HER2-overexpressing, -low-expressing, and -zero-expressing statuses in breast cancer using multiparametric MRI-based radiomics[J]. European Radiology, 2024: 1-13.

[28] Bian X, Du S, Yue Z, et al. Potential antihuman epidermal growth factor receptor 2 target therapy beneficiaries: the role of MRI-based radiomics in distinguishing human epidermal growth factor receptor 2-low status of breast cancer[J]. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2023, 58 (5): 1603-1614.

[29] 边小倩, 杜思瑶, 张立娜. 术前MRI在预测乳腺癌预后中的应用及展望[J]. 磁共振成像, 2022, 13 (06): 147-150.

[30] Elias S G, Adams A, Wisner D J, et al. Imaging features of HER2 overexpression in breast cancer: a systematic review and meta-

analysis[J]. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention, 2014, 23 (8): 1464-1483.

[31] 王婷婷, 周娟, 田宁, 等. 乳腺癌钼靶、MRI征象与分子分型的相关性分析[J]. 磁共振成像, 2019, 10 (06): 420-424.

[32] Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer[J]. NPJ breast cancer, 2021, 7 (1): 1.

[33] Ryu M J, Kim Y S, Lee S E. Association between imaging features using the BI-RADS and tumor subtype in patients with invasive breast cancer[J]. Current Medical Imaging, 2022, 18 (6): 648-657.

[34] 沈怡媛, 尤超, 蔺璐奕, 等. MRI及临床病理特征对乳腺癌人表皮生长因子受体2表达状态的鉴别诊断价值[J]. 磁共振成像, 2024, 15 (01): 6-13.

[35] Mao C, Hu L, Jiang W, et al. Discrimination between human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-low-expressing and HER2-overexpressing breast cancers: a comparative study of four MRI diffusion models[J]. European Radiology, 2024, 34 (4): 2546-2559.

(收稿日期: 2023-04-25)  
(校对编辑: 赵望淇)