

论著·乳腺

合成MRI鉴别乳腺癌HER-2表达状态的应用研究

梁童 唐文伟* 周鹤鸣
王洁 程晖 王莉莉
张新露
南京医科大学附属妇产医院
(南京市妇幼保健院)放射科
(江苏 南京 210004)

【摘要】目的 探讨合成MRI定量参数在鉴别乳腺癌人表皮生长因子受体2(HER-2)表达状态的应用研究。**方法** 回顾性分析84例经病理证实乳腺癌患者的临床资料及合成MRI定量参数,根据免疫组化和荧光原位杂交结果提示的HER-2表达状态,将患者分为零表达组(n=21)、低表达组(n=36)及过表达组(n=27)。对具有统计学差异的参数行单因素及多因素联合模型分析,并评估其对预测乳腺癌患者HER-2表达状态的诊断效能。**结果** T2及PD值在三组间具有显著统计学差异($P < 0.05$),HER-2低表达组中T2值显著低于零表达组($P = 0.028$),PD值高于零表达组($P = 0.029$)。T2及PD值HER-2低与零表达组单因素模型及二者联合模型AUC分别为0.682、0.656、0.774。ER状态及病灶最大径是HER-2低与过表达组鉴别中的独立预测因素($P < 0.05$),两者联合模型AUC为0.736。**结论** 合成MRI定量参数T2和PD值在鉴别乳腺癌HER-2低与零表达组可能具有一定的可行性。

【关键词】 乳腺癌;合成磁共振成像;
人表皮生长因子受体2;低表达;列线图
【中图分类号】 R445.2
【文献标识码】 A
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.06.027

Application Research on the Use of Synthetic MRI to Identify HER-2 Expression Status in Breast Cancer

LIANG Tong, TANG Wen-wei*, ZHOU He-ming, WANG Jie, CHENG Hui, WANG Li-li, ZHANG Xin-lu.
Department of Radiology, Women's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Women and Children's Healthcare Hospital, Nanjing 210004, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective A study to investigate the application of synthetic MRI quantitative parameters in identifying human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) expression status in breast cancer. **Methods** The clinical data of 84 patients with pathologically confirmed breast cancer were retrospectively analyzed, including age, menstrual status, ER, PR and Ki-67 levels, and the patients were classified into HER-2 zero-expression (n=21), low-expression (n=36) and overexpression (n=27) groups based on the results of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. The maximum diameter of the lesion was measured, the region of interest (ROI) was outlined by the image post-processing software, and the quantitative parameters of synthetic MRI images, T1, T2 and proton density (PD) values were measured. Statistically different parameters were analyzed by one-way and multifactorial modeling, and the working characteristic (ROC) curves of the subjects were plotted, and the diagnostic efficacy in predicting the HER-2 expression status of breast cancer patients was evaluated by calculating the area under the curve (AUC). **Results** T2 and PD values were statistically significantly different among the three groups ($P < 0.05$), T1 values were not statistically significant among the three groups ($P > 0.05$), HER-2 low expression T2 values were significantly lower than that of the HER-2 zero expression group ($P = 0.028$), and PD values were higher than that of the HER-2 zero expression group ($P = 0.029$). The AUCs of the one-factor model for the HER-2 low expression and the zero expression groups were 0.682, 0.656 and 0.774 for the combined T2+PD model, respectively. T2 and PD values of HER-2 low expression group and zero expression group were 0.682 and 0.656 in one-way model, and 0.774 in the combined T2+PD model, while ER status and maximum diameter of the lesion were independent predictors in the differentiation of the HER-2 low expression group from the overexpression group ($P < 0.05$), and the AUC of the combined model for the differentiation of the HER-2 low expression group and the overexpression group was 0.736. **Conclusion** The synthetic MRI quantitative parameters T2 and PD values may have some feasibility in identifying the breast cancer HER-2 low expression group from the zero expression group, whereas there was no significant difference in identifying the breast cancer HER-2 low expression group from the overexpression group.

Keywords: Breast Cancer; Magnetic Resonance Imaging Synthesis; Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; Low Expression; Alignment Diagram

乳腺癌是女性第一常见恶性肿瘤,乳腺癌占有所有新发癌症病例的11.6%^[1]。人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)是一种位于细胞表面的蛋白质,HER-2基因的过表达或扩增与某种类型乳腺癌的侵袭性和快速生长相关^[2],对乳腺癌治疗方案的选择具有重要意义。目前临床上通过手术或穿刺活检取材,使用免疫组化(immunohistochemistry, IHC)和荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)区分HER-2表达状态^[3],均为有创性检查,且对肿瘤整体的评估有限^[4-5]。列线图将逻辑回归的结果用图形模型的形式展示,直观且便于理解^[6],在医学研究当中得到普遍应用。合成MRI中的MR图像汇编(magnetic resonance image compilation, MAGIC)作为一种基于术前的无创性检查手段,相关研究表明,合成MRI在鉴别乳腺良性和恶性病变、预测分子亚型等方面具有显著优势^[7-10],目前合成MRI定量参数在评价乳腺癌HER-2表达状态相关性研究报道较少见,本研究探讨基于合成MRI定量参数的T1、T2、PD值鉴别乳腺癌HER-2表达状态可行性,尤其在低表达乳腺癌中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2023年7月至2024年2月在南京医科大学附属妇产医院经手术及病理证实的84例浸润性乳腺癌患者病理及MRI资料,年龄30~75岁,平均年龄 52.5 ± 10.9 岁。HER-2过表达27例,HER-2低表达36例,HER-2不表达21例。本研究经院伦理审查委员会批准(批准文号:2024KY-104),免除受试者知情同意。

纳入标准:手术及穿刺活检前行乳腺MRI检查,且未接受化疗及其他微创治疗;手术或穿刺活检获取病理结果,并接受IHC和/或FISH检验评价HER-2表达状态。排除标准:病理及免疫组化资料不全;乳腺MRI图像不完整或图像质量不佳。

1.2 检查方法 所有患者在术前均行MRI检查,采用美国GE公司的Signa architect 3.0T MR扫描仪,结合8通道相控阵乳腺线圈行乳腺扫描,患者俯卧位,行常规序列、MAGIC序列及增强扫描。MAGIC参数:TR4000ms, TE17ms/94ms,视野340mm×340mm,矩阵320×256,层厚5mm,层间距1mm。常规平扫:横轴面T1WI TSE, TR 403ms, TE

【第一作者】梁童,女,在读硕士,主要研究方向:乳腺肿瘤诊断。E-mail: liangt19999@163.com

【通讯作者】唐文伟,男,主任医师,主要研究方向:肿瘤影像诊断。E-mail: tww3077@163.com

8.8ms, 视野340mm×340mm, 矩阵352×320, 层厚5mm, 层间距1mm; 自旋回波横轴面抑脂T2WI Flex, TR 8195ms, TE 86.5ms, 视野340mm×340mm, 矩阵300×300, 层厚5mm, 层间距1mm; DCE-MRI使用横轴面乳腺动态容积成像多期动态增强, TR 6.4ms, TE 1.7ms, Flex抑脂, 矩阵300×256, 层厚2.4mm, 对比剂使用钆双胺注射液, 经手背静脉, 以2.5mL/s 速率注射0.2mL/kg, 注射后连续无间隔扫描40期, 各期扫描时间9.4s; 然后双乳分别行矢状面扫描LAVA序列, TR 5.7ms, TE 2.6ms, Special抑脂, 视野200mm×200mm, 矩阵320×300, 层厚2.4mm。

1.3 图像分析 由2名具有5年以上乳腺影像诊断经验的医师于GE AW 4.4 工作站、利用 MAGiC后处理程序(版本100.1.1)合成MRI, 参考DCE-MRI图像中强化的病灶范围, 在轴位T2WI对比度图像中选取病灶最大层面勾画感兴趣区(region of interest, ROI), 避开囊变、出血及坏死区域, 独立勾画及测量, 测量定量参数包括T1、T2和质子密度(PD)值。每个病灶勾画测量3次, 取平均值为最终结果。

1.4 统计学方法 采用SPSS 27.0和R 4.3.2软件进行统计学分析, 分析患者临床资料与HER-2表达之间的关系, 以及不同表达状态

下T1、T2和PD值之间的差异, 其中连续变量根据正态性结果采用方差分析, 分类资料采用 χ^2 检验。对差异具有统计学意义的参数行单因素及多因素联合模型分析, 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 评估T1、T2及PD值预测HER-2表达状态的诊断效能, 计算曲线下面积(area under the curve, AUC), 敏感度, 特异度。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般临床资料分析 HER-2表达状态分组之间的临床资料对比: 本研究84例患者, 各组之间年龄、绝经状态、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及Ki67%水平差异均无统计学意义(P 均 >0.05 , 表1)。HER-2低表达组ER、PR阳性者比例高于零表达或过表达组(P 均 <0.05)。

2.2 三组不同HER-2表达状态患者的合成MRI定量参数比较 对于HER-2低表达与零表达及过表达患者合成MRI定量参数进行比较。(图1A~1F, 表2)三组不同HER-2表达状态患者的合成MRI定量参数比较, T2值及PD值在组间具有显著差异(P 均 <0.05), T1值在组间未见明显统计学差异, HER-2低表达者与HER-2零表达者相比, T2值更低, PD值更高, 差异具有统计学意义($P=0.028$, $P=0.029$)。

表1 三组不同HER-2 表达状态患者的临床病理特征比较

临床及病理特征	HER-2表达状态			F1	P1	F2	P2	F3	P3
	零表达(N=21)	低表达(N=36)	高表达(N=27)						
年龄(岁)	47.71±11.82	54.53±10.82	53.56±9.37	2.908 ^a	0.060	-2.216 ^c	0.031	0.373 ^c	0.710
绝经(%)				0.599 ^b	0.741	0.008 ^b	0.930	0.454 ^b	0.500
是	12(57.1)	21(58.3)	18(66.7)						
否	9(42.9)	15(41.7)	9(33.3)						
ER(%)				8.974 ^b	0.011	1.655 ^b	0.198	8.794 ^b	0.003
-	8(38.1)	8(22.2)	16(59.3)						
+	13(61.9)	28(77.8)	11(40.7)						
PR(%)				6.876 ^b	0.032	2.174 ^b	0.140	6.563 ^b	0.010
-	13(61.9)	15(41.7)	20(74.1)						
+	8(38.1)	21(58.3)	7(25.9)						
Ki67(%)				3.394 ^b	0.183	0.244 ^b	0.621	3.448 ^b	0.063
低	3(14.3)	7(19.4)	1(3.7)						
高	18(85.7)	29(80.6)	26(96.3)						

注: F: 方差分析统计量。F1、P1 为三组间比较; F2、P2 为HER-2 低表达与零表达组比较; F3、P3 为HER-2低表达与高表达组比较。Ki-67 $\geq 14\%$ 为高水平。a为F值; b为 χ^2 值; c为t值。HER-2为人表皮生长因子受体2; ER为雌激素受体; PR为孕激素受体。

表2 三组不同HER-2 表达状态患者的合成MRI定量参数比较

合成MRI定量参数	HER-2表达状态			F1	P1	F2	P2	F3	P3
	零表达(N=21)	低表达(N=36)	高表达(N=27)						
T1值(ms)	1444.47±460.27	1360.33±363.14	1387.89±312.29	0.335 ^a	0.717	0.764 ^b	0.448	-0.316 ^b	0.753
T2值(ms)	80.33±13.62	75.86±11.08	71.19±9.72	6.779 ^a	0.002	2.255 ^b	0.028	1.745 ^b	0.086
PD值(pu)	68.16±16.31	77.58±14.73	81.76±13.93	5.077 ^a	0.008	-2.241 ^b	0.029	-1.140 ^b	0.259

注: F: 方差分析统计量。F1、P1 值为三组间比较; F2、P2 值为HER-2 低表达与零表达组比较; F3、P3 值为HER-2低表达与高表达组比较。a为F值; b为t值。HER-2为人表皮生长因子受体2。

2.3 合成MRI定量参数对HER-2低表达组与零表达组的鉴别诊断效能 结合临床病理特征行二元Logistic回归分析后, 可得到 T2值及PD值是 HER-2 低与零表达鉴别中的独立预测因素(P 均 <0.05)。ER状态及病灶最大径则是 HER-2 低与过表达鉴别中的独立预测因素(P 均 <0.05)(表3)。HER-2 低表达与零或过表达的Logistic回归

模型采用列线图展示(图2)。模型鉴别 HER-2 低表达和零表达的AUC、敏感度及特异度分别为 0.774 [95% 置信区间(confidence interval, CI): 0.637~0.911]、80.6%、71.4%; 鉴别HER-2低表达和过表达的AUC、敏感度及特异度分别为0.736(95% CI: 0.607~0.865)、70.4%、75%(图3、4)。

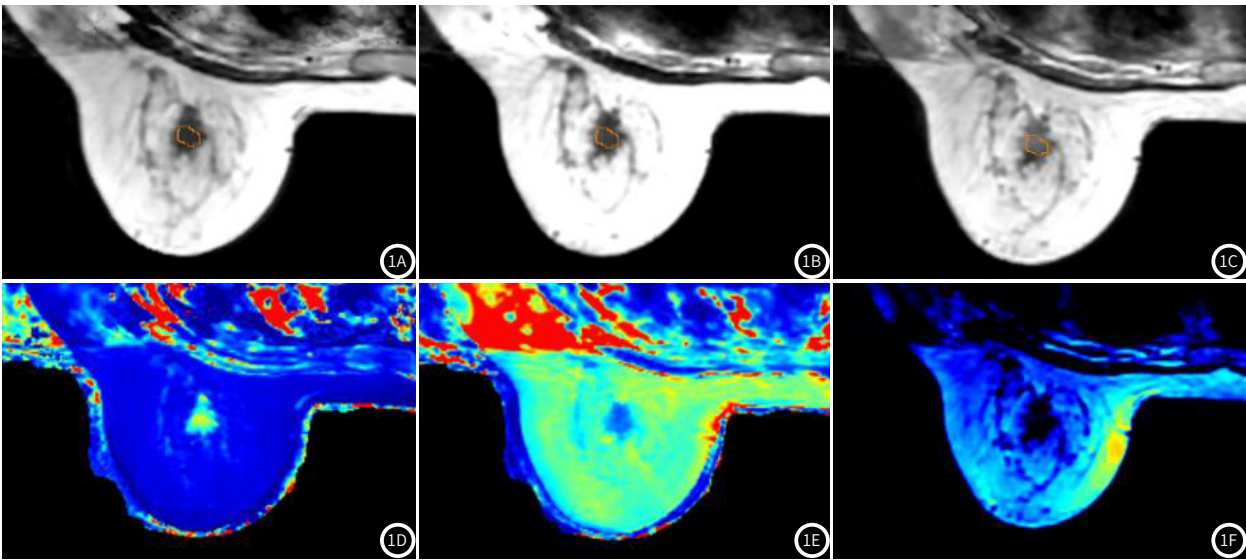


图1A-图1F MAGIC后处理软件自动计算定量值图。图1A-1C: 基于MAGIC序列获得的 T1、T2、质子密度(PD) 对比图像; 图1D-1F: 对应的定量T1图、定量T2图、定量PD图。

表3 鉴别HER-2 低表达与零表达及低表达与过表达组Logistic回归分析结果

临床病理及合成MRI定量参数	OR1 (95% CI)	P1	OR2 (95% CI)	P2
ER(%)		—		0.007
—	—		1.00	
+	—		0.210(0.067 ~ 0.655)	
病灶最大径(cm)	—	—	1.450(0.983 ~ 2.139)	0.061
T2值(ms)	0.918(0.866 ~ 0.974)	0.005	—	—
PD值(pu)	1.075(1.021 ~ 1.131)	0.006	—	—

注: OR1(95% CI)、P1 为HER-2 低表达与零表达组比较; OR2(95% CI)、P2为HER-2低表达与高表达组比较。OR为比值比; CI为置信区间。

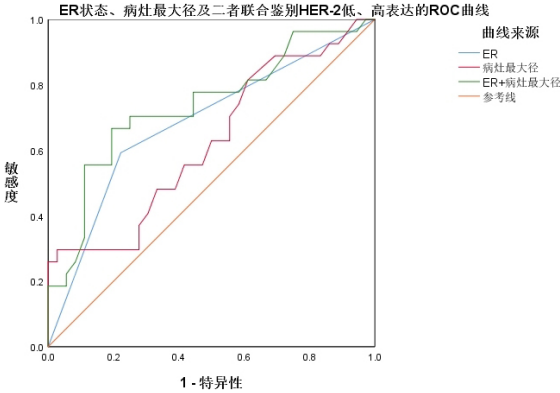
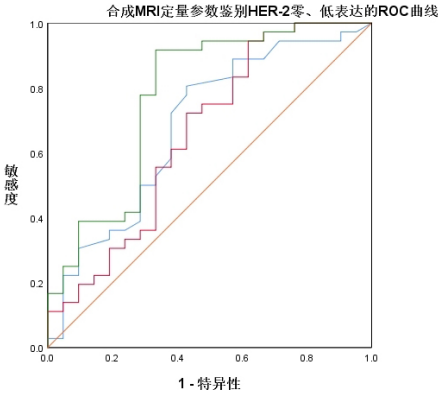
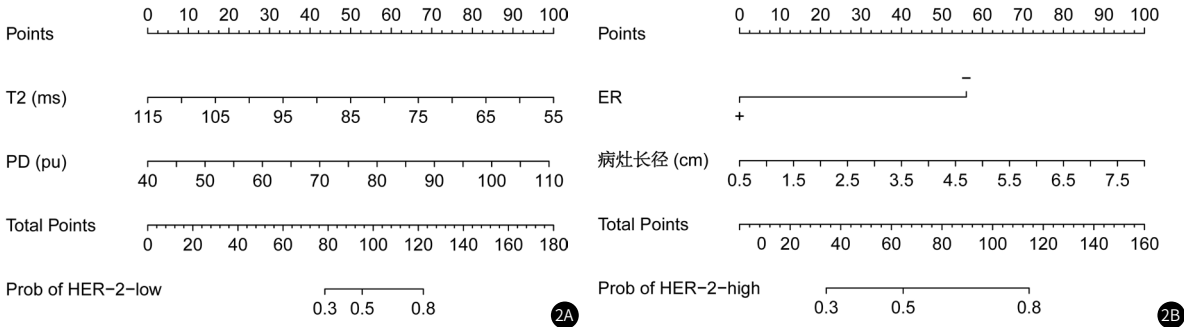


图2A 联合T2、PD鉴别HER-2 低表达和零表达的列线图。图2B 联合ER、病灶长径鉴别HER-2 低表达和高表达的列线图。
图3 合成MRI定量参数鉴别HER-2零、低表达的ROC曲线。图4 ER状态、病灶最大径及二者联合鉴别HER-2低、高表达的ROC曲线。

3 讨论

相关研究发现HER-2低表达人群的疗效、预后均不同于HER-2零表达人群，具有独特的生物学行为和临床特征^[11-12]，对于HER-2阳性的乳腺癌患者来说，曲妥珠单抗或帕妥珠单抗等^[13-14]靶向治疗药物显著提高了HER-2阳性乳腺癌患者的生存率和生活质量。这表明简单地用阳性和阴性区分HER-2表达状态不够精准，对HER-2表达状态进一步区分具有重要意义。

本研究结果显示，T1值在三组不同HER-2表达状态之间的差异无统计学意义($P=0.717$)，这可能是由于T1WI组织对比度较低^[15]，致其鉴别诊断价值有限。T2值反映的是人体组织自由水分子之间能量交换的能力^[16]，本研究中HER-2零表达组的T2值高于低表达组及过表达组，这可能与HER-2零表达生长更快，更易发生内部坏死导致肿瘤内部自由水含量升高有关。沈怡媛等^[17]的研究发现HER-2低表达者相较零表达者及过表达者，都更常表现T2WI高信号，相比较阅片时肉眼可见的MRI影像特征，本研究进行T2值定量测值，更能直观评价肿瘤病灶坏死程度。PD值可以间接反映组织中氢质子的含量。本研究中HER-2零表达组PD值低于低表达组及过表达组，零表达组与低表达组相比较，这一差异更为明显，这一结果反映水分子含量组间存在差异。

郭浩东等^[18]的研究基于DCE-MRI的定量参数以及半定量参数对乳腺癌患者的HER-2状态进行鉴别，发现 K_{ep} 、TTP作为定量、半定量参数在鉴别HER-2阳性乳腺癌中具有一定价值，但这需要对患者进行增强扫描检查，不能适用于无法耐受的患者。本研究使用的MAGIC序列可以在一次扫描中同时获得多种不同对比度的图像和多种定量图谱，提高了成像效率，相比传统定量方法扫描时间更短，为本研究提供了可靠的研究方法。相关研究表明合成MRI在乳腺癌良恶性鉴别及预测乳腺癌分子亚型等方面具有很高的价值^[7-10, 19-20]，但关注HER-2低表达状态的相关研究较少。本研究聚焦合成MRI定量参数在评价乳腺癌HER-2表达状态的应用，定量参数T2和PD值在评价乳腺癌HER-2低表达组与零表达组方面具有统计学差异性，为临床制定治疗方案提供一些参考。

本研究的局限性：(1)本研究为单中心、回顾性研究，总体样本量较小，结果可能存在偏倚；(2)本研究仅仅纳入合成MRI定量参数T1、T2、PD值进行分析，未来可以纳入更多MRI参数如ADC值，动态对比增强(DCE-MRI)参数等构建多参数影像组学模型。

4 结论

合成MRI定量参数在鉴别乳腺癌HER-2零表达与低表达状态具有一定的可行性，从影像学的角度提供一种可行的辅助方法。

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 Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Eroglu Z, Tagawa T, Somlo G. Human epidermal growth factor receptor family-targeted therapies in the treatment of HER2-overexpressing breast cancer[J]. Oncologist, 2014, 19(2): 135-150.
- [3] Zhu S J, Lu Y J, Fei X C, et al. Pathological complete response, category change, and prognostic significance of HER2-low breast cancer receiving neoadjuvant treatment: a multicenter analysis of 2489 cases[J]. Br J Cancer, 2023, 129(8): 1274-1283.

- [4] Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, 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] J Clin Oncol, 2018, 36(20): 2105-2122.
- [5] 李芹, 黄琰, 杨孟, 等. 合成MRI参数直方图特征预测乳腺浸润性导管癌表皮生长因子受体2表达状态的研究[J]. 中华放射学杂志, 2021, 55(12): 1294-1300.
- [6] 刘琼, 张慈慈, 段丽霞, 等. 基于MRI特征构建列线图预测乳腺癌Ki-67表达状态[J]. 中国CT和MRI杂志, 2024, 22(10): 79-81.
- [7] 柴青煊, 胡晓欣, 肖勤, 等. MAGIC序列在乳腺肿瘤良恶性鉴别诊断中的应用[J]. 肿瘤影像学, 2022, 31(02): 139-145.
- [8] Gao W, Zhang S, Guo J, et al. Investigation of synthetic relaxometry and diffusion measures in the differentiation of benign and malignant breast lesions as compared to BI-RADS[J]. J Magn Reson Imaging, 2021, 53(4): 1118-1127.
- [9] Li Q, Xiao Q, Yang M, et al. Histogram analysis of quantitative parameters from synthetic MRI: Correlations with prognostic factors and molecular subtypes in invasive ductal breast cancer [J]. Eur J Radiol, 2021 Jun, 139: 109697.
- [10] Li X, Fan Z, Jiang H, et al. Synthetic MRI in breast cancer: differentiating benign from malignant lesions and predicting immunohistochemical expression status [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 17978.
- [11] 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 Med, 2022, 20(1): 142.
- [12] Dai LJ, Ma D, Xu YZ, et al. Molecular features and clinical implications of the heterogeneity in Chinese patients with HER2-low breast cancer[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 5112.
- [13] Khoirunnisa SM, Suryanegara FDA, de Jong LA, et al. A systematic review of health-related quality of life in women with her2-positive metastatic breast cancer treated with trastuzumab[J]. Pharmacoecon Open, 2024, 8(4): 511-524.
- [14] Li H, Shao B, Yan Y, et al. Efficacy and safety of trastuzumab combined with chemotherapy for first-line treatment and beyond progression of HER2-overexpressing advanced breast cancer[J]. Chin J Cancer Res, 2016, 28(3): 330-338.
- [15] 顾海磊, 唐文伟, 姚尧, 等. 合成MRI联合基于复合灵敏度编码弥散加权成像(MUSE-DWI)鉴别子宫内膜良、恶性病变[J]. 中国介入影像与治疗学, 2024, 21(3): 166-169.
- [16] 李方正, 李芹, 吴莎莎, 等. 合成MRI定量参数图与ADC图直方图特征对乳腺癌Ki-67表达状态的预测研究[J]. 磁共振成像, 2022, 13(7): 29-34, 67.
- [17] 沈怡媛, 尤超, 蔺瑞奕, 等. MRI及临床病理特征对乳腺癌表皮生长因子受体2表达状态的鉴别诊断价值[J]. 磁共振成像, 2024, 15(1): 6-13.
- [18] 郭浩东, 袁晓凡, 朱建国, 等. 基于动态增强磁共振成像鉴别HER2阳性乳腺癌[J]. 中国CT和MRI杂志, 2024, 22(7): 99-101, 117.
- [19] 高微波, 杨全新, 陈欣, 等. 合成MRI对乳腺良恶性病变鉴别诊断的价值[J]. 中华放射学杂志, 2021, 55(6): 605-608.
- [20] 郑蕊, 谢瑜, 薛珂, 等. 合成MRI定量参数与乳腺浸润性导管癌分子分型及细胞增殖活性关系研究[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(14): 728-732.

(收稿日期: 2024-11-22)

(校对编辑: 江丽华)