

# 胃癌人表皮生长因子受体2影像学进展

张舒畅<sup>1</sup>, 温生宝<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月10日; 录用日期: 2022年5月27日; 发布日期: 2022年6月13日

## 摘要

胃癌是全球第五大常见癌症和第四大癌症死亡原因。研究表明, 曲妥珠单抗联合标准化疗可显著提高HER-2阳性晚期疾病的总体生存率。近年来, 随着影像技术的发展和广泛应用, 影像技术和影像手段应用于临床基因检测成为一大趋势, 本文对预测HER-2状态的相关影像学研究现状及进展作一综述。

## 关键词

胃癌, HER-2, CT, MRI, PER/CT, 影像组学

# Imaging Progress of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 in Gastric Cancer

Shuchang Zhang<sup>1</sup>, Shengbao Wen<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 10<sup>th</sup>, 2022; accepted: May 27<sup>th</sup>, 2022; published: Jun. 13<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Gastric cancer is the fifth common cancer and the fourth leading cause of cancer death worldwide. Studies have shown that trastuzumab combined with standard chemotherapy can significantly improve the overall survival rate of HER-2 positive advanced diseases. In recent years, with the development and wide application of imaging technology, the application of imaging technology

\*通讯作者。

and imaging methods in clinical gene detection has become a major trend. This paper reviews the current status and progress of imaging research on predicting HER-2 status.

## Keywords

Gastric Cancer, HER-2, CT, MRI, PER/CT, Radiomics

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

胃癌是全球第五大常见癌症和第四大癌症死亡原因[1]。多数患者就诊、确诊时已是进展期或晚期,不再适合接受手术治疗且大多预后不良,常需接受靶向治疗或系统性疗法。一些研究表明,人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor 2, HER-2)的过表达或基因扩增的胃癌患者约为 7%~34% [2],此类有特定基因表达的患者或可受益于靶向及免疫治疗。曲妥珠单抗是一种针对人表皮生长因子受体 2 (HER-2)的单克隆抗体,可特异性阻断某些癌细胞表面的 HER-2 蛋白,抑制 HER-2 介导的细胞内信号传导[3]。曲妥珠单抗联合标准化疗的靶向疗法可延长 HER-2 阳性患者的生存期[4],且目前研究得出加入免疫治疗的治疗效果更好[5]。因此,判断 HER-2 状态对胃癌靶向治疗有着至关重要的意义。近年来,随着影像技术的发展和广泛应用,影像技术和影像手段应用于临床基因检测成为一大趋势,包括胶质瘤中的异柠檬酸脱氢酶状态(isocitrate dehydrogenase status, IDH)、肺腺癌中的上皮生长因子受体突变(epithelial growth factor receptor mutations, EGFR)、结肠癌中的微卫星不稳定型(microsatellite instability, MSI)等,本文主要对近年来预测 HER-2 状态的相关影像学研究及进展进行综述。

## 2. HER-2 基因检测现状

临床上评估 HER-2 表达状态多是通过内镜活检或手术病理标本进行免疫组化(immunohistochemistry, IHC)或荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检查。IHC 0 或 1+提示 HER-2 阴性, 2+提示可疑阳性, 3+提示阳性。鉴于荧光原位杂交(FISH)检查技术经济成本高、耗时长,一般仅对可疑阳性患者(IHC 2+)进行该项检查以明确 HER-2 状态[6]。近期发表的一项胃癌诊治难点中国专家共识(2020 版)表明,应对所有确诊时即为进展期的患者立即评估 HER-2 表达状态,以辅助选择最佳治疗策略,尤其是建议对阳性患者尽早开展靶向治疗,以减轻症状、延长生存期[7]。但在临床实践中并非每一位进展期胃癌患者都常规接受了明确 HER-2 基因表达状态的相关检查,往往是在临床医生要求或明确指出必须检测 HER-2 状态时患者才接受相关检查,这可能是由于客观来讲 HER-2 阳性的发病率较低及社会经济因素导致。尤其像我国这样的发展中国家,明确 HER-2 状态的相关检查对部分患者来说仍很昂贵、难以承担。且由于内镜活检采样错误、样本量小、等待时间长以及活检相关并发症而存在局限性[8]。因此,正在努力通过替代方法来克服这些限制。

## 3. HER-2 与临床病理关系

HER-2 阳性在胃腺癌和食管胃交界腺癌处表达较高[9] [10]。多项研究表明与 HER-2 阴性相比,HER-2 阳性组在高分化及肠型胃癌[9] [11] [12]、淋巴结转移[11] [13]中更多见,且预后较差,与年龄、性别等无关。

## 4. HER-2 相关影像学进展

2015 年刘洋等[14]首次研究 CT 与 HER-2 状态的关系, 此后, 多项研究应用双能 CT、MRI、PET/CT 等不同成像手段及 DWI、IVIM、灌注成像、纹理分析、影像组学等影像新技术来预测 HER-2 状态, 以期更好的进行无创性预测, 为临床治疗提供可靠依据。目前, 国内外对胃癌 HER-2 状态的预测研究较少, 且主要集中在 CT 方面, MRI 及 PET/CT 因其检查费用高且检查时间长等原因, 并不作为常规检查。

### 4.1. HER-2 与 CT 的相关研究

CT 作为一种常规检查的影像学手段, 目前在此基础上研究较多。研究表明与 HER-2 阴性相比, HER-2 阳性胃癌的 T 分期进展较慢[12][15]。郑红伟等[16]回顾性分析了经病理证实为胃癌的患者, 研究指出与 HER-2 阴性胃癌患者相比, HER-2 阳性组更常出现肿瘤边界模糊、N 分期较低及门静脉期明显强化。Lee 等[15]回顾性分析了 181 例不可切除的胃癌患者, 得出与 HER-2 阴性癌症相比, HER-2 阳性胃癌门脉期高衰减, 并且经常转移到肝脏, 潘圣宝等[13]认为 HER-2 表达与静脉期差值、远处转移无关, 推测可能与研究样本量小、纳入标准不同有关。同时潘圣宝等[13]研究指出 HER-2 阳性与肿瘤浆膜面受侵犯有关。赵瑾等[12]研究表明 HER-2 阳性组胃癌的平扫期 CT 值、门脉期 CT 值、平衡期 CT 值、门脉期强化值(CTP)及门脉期 - 动脉期强化差值(CTP-A)均较 HER-2 阴性组小; 多因素 Logistic 回归分析显示, 持续性强化与 HER-2 过表达有关; Wang 等[10]回顾性分析了 460 例胃腺癌得出肿瘤最大直径、平扫期、动脉期和门静脉期的 CT 衰减(CAV)以及动脉期校正 CAV (cCAV)是 HER-2 表达状态的预测因素; 这两组均基于根治性胃癌术后, 并且 Wang 等只研究了胃腺癌, 未来可加入晚期不可切除胃癌加以证实。

### 4.2. HER-2 与 CT 灌注成像的相关研究

CT 灌注成像(CTPI)是指在静脉内注入对比剂, 对选定层面连续扫描获得该层面每一像素的时间 - 密度曲线去(TDC), 反映对比剂在器官内的浓度, 间接反映体内血流灌注情况, 从而进行定量、定性分析。CT 灌注成像可获得的常规参数包括血流量(BF)、血容量(BV)、平均通过时间(MTT)、毛细血管表面通透性(PS)强化峰值(TTP)及达峰时间(Tmax)等[17]。黄利彬等[18]研究表明 HER-2 表达阳性及阴性组胃癌的 BF、BV 及 Tmax 参数值差异具有统计学意义, Logistic 回归分析结果显示 BV、Tmax 值为评估胃癌 HER-2 表达状态的独立预测因子, 评估模型的 ROC 曲线下面积 AUC 为 0.880, 当阈值  $\geq 0.5958$  时, 敏感度为 77.8%, 特异度为 95.2%; 李慧等[19]认为 HER-2 表达水平与灌注参数相关性较差; 导致以上结论不一致的原因可能为样本量少, 入组标准不同。

### 4.3. HER-2 与 CT 纹理分析相关研究

张笑等[20]研究表明 CT 平扫图像的纹理分析具有无创检测胃癌 HER-2 表达状态的潜力, 综合效能最好的纹理判别方法是 NDA/ANN 和 LDA/1-NN。目前关于纹理分析的研究较少, 得出的结论有待进一步证实。

### 4.4. HER-2 与 CT 影像组学相关研究

Wang 等[21]回顾性分析了 132 例胃癌患者, 基于动脉期与门脉期影像组学模型来区分 HER-2 阴性患者, AUC 范围为 0.715~0.830, 准确度为 75.0%~78.3%; Zhao 等[22]基于双能 CT 指出肿瘤位置、静脉期肿瘤的碘浓度和静脉期肿瘤的标准化碘浓度是预测 HER-2 状态的重要因素。综合这三个指标后, 所提出的列线图显示出良好的诊断性能, 训练队列的 AUC 为 0.807, 测试队列的 AUC 为 0.815; Wang 等[23]回顾性分析了 101 例食管胃交界处腺癌得出 CT 报告的 T 分期和放射组学特征组成的列线图显示了对

HER-2 状态非常好的预测性能, 训练组的曲线下面积(AUC)为 0.946, 验证组为 0.903; 肿瘤 N 分期与 HER-2 状态之间没有显著的统计学相关性。

目前, 关于胃癌 HER-2 状态的影像组学研究基本基于 CT, 且均存在以下问题, 1) 回顾性研究; 2) 单中心; 3) 样本量少; 4) 扫描设备间参数及重建算法不同; 5) 胃癌肿瘤勾画多为手动勾画, 主观性很强。在未来的研究中, 有待更大样本研究进一步提高模型效能, 并纳入外部数据对模型效能进一步检验; 先进的深度学习方法有待开展。

#### 4.5. HER-2 与 MRI 相关研究

2015 年 HE 等[24]在 2b 值的传统 DW 成像基础上研究指出胃癌的平均 ADC 值与 HER-2 状态及 HER-2 评分相关; 胃癌的最小 ADC 值与 HER-2 评分而不是 HER-2 状态相关; HER-2 阳性胃癌的平均 ADC 值和最小 ADC 值显著高于 HER-2 阴性肿瘤。2017 年 JI 等[25]在 HE 等[24]的基础上加入多参数 b 值, 使用 IVIM 研究指出 ADC 值和 D 值与胃癌的 HER-2 评分呈显著正相关, 在区分 HER-2 阳性和阴性胃癌方面表现良好, AUC 高达 0.733 和 0.762; D 值与 HER-2 评分之间的相关性强于 ADC 值, 当前研究中的 D 值亦高于 HE 等的研究。f 值反映了肿瘤的血管体积分数, D\*值反映了微毛细血管的血流速率, 它们都代表灌注效应, 而 ADC 和 D 值代表组织的扩散效应。在本研究中, 我们未能检测到 f 或 D\*值与胃癌 HER-2 评分之间的任何显著相关性。

2019 年王铮等[26]运用 DCE-MRI 及 DWI 指出胃癌血流动力学指标尚不足以反映 HER-2 表达程度, 而 ADC 值与 HER-2 表达程度呈负相关, 与之前的结论一致。2020 年王姣等[27]在藏族胃癌患者也得出了同样的结论。2021 年张霄等[28]运用 DCE-MRI, 测量其定量直方图参数, 包括容积转移常数(Ktrans)、速率常数(Kep)及血管外细胞间隙容积比(Ve)的均值及第 10、25、50、75、90 百分位数, 得出 MRI 定量参数直方图分析具有评估胃癌 HER-2 表达的潜能。

关于 MRI 在 HER-2 表达上的研究目前较少, 且均存在样本量少、表达效能不高等问题。在今后的研究中可增加样本量, 并运用影像组学等新方法来提高 MRI 诊断效能, 为临床治疗提供更可靠的依据。

#### 4.6. HER-2 与 PET/CT 相关研究

PET/CT 预测 HER-2 状态的结论各不相同, 多项研究表明[29] [30] [31]胃癌患者的 PET/CT 参数与 HER-2 状态之间未发现显著相关性; Chen 等[32]研究指出 HER-2 阴性组的 SUVmax 高于 HER-2 阳性组; Park 等[33]、Bai 等[34]研究指出与 HER-2 阴性胃癌相比, HER-2 阳性胃癌具有更高的 SUVmax。弭丽丽等[31]同时研究指出在排除印戒细胞癌, 较 HER-2 阴性患者相比, HER-2 阳性胃癌患者的肿瘤代谢体积(MTV)和总糖酵解量(TLG)明显减低。既往研究结果不一致的原因可能与以下因素有关, 1) 研究人群不同; 2) PET/CT 参数包含病灶范围不同; 3) HER-2 阳性定义不同; 4) 不同分化程度的肿瘤所占研究人群比例不同, 导致研究结论不一致。因此下一步需要前瞻性、大样本、多中心的临床研究进一步探索 SUVmax 与 HER-2 表达的关系。

### 5. 总结和展望

目前, 针对 HER-2 基因特异性靶向药物治疗的敏感性及治疗效果有一定进展。随着影像新技术的发展, 我们的研究越来越深入, 但用影像学预测 HER-2 状态的研究仍较少, 且部分结论不一致, 未来我们需要更多的病例加以验证。近年来, 随着人工智能和机器学习算法的发展, 影像组学技术为癌症研究开辟了崭新的方向, 并应用于多方面, 包括鉴别诊断、分型分化、淋巴结转移、腹膜转移、新辅助化疗疗效、预后评估、基因检测等。CT 作为一种常规的影像学检测手段, 已有个别学者在此基础上应用影像组

学建立模型来预测 HER-2 状态, 而 MRI、PET/CT 目前尚没有看到相关研究。

综上所述, 随着影像技术的不断发展, 尤其是分子影像学和影像组学的发展, 进一步加深了影像学  
与临床病理之间的联系, 为临床提供更多信息。未来, 我们应该应用新的影像技术和手段进行前瞻性、  
大样本、多中心的研究, 来提高影像学预测效能。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Tanner, M., Hollmen, M., Junttila, T.T., *et al.* (2005) Amplification of HER-2 in Gastric Carcinoma: Association with Topoisomerase IIalpha Gene Amplification, Intestinal Type, Poor Prognosis and Sensitivity to Trastuzumab. *Annals of Oncology*, **16**, 273-278. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi064>
- [3] Hudis, C.A. (2007) Trastuzumab—Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *The New England Journal of Medicine*, **357**, 39-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043186>
- [4] Bang, Y.J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., *et al.* (2010) Trastuzumab in Combination with Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for Treatment of HER2-Positive Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (ToGA): A Phase 3, Open-Label, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **376**, 687-697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
- [5] Joshi, S.S. and Badgwell, B.D. (2021) Current Treatment and Recent Progress in Gastric Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 264-279. <https://doi.org/10.3322/caac.21657>
- [6] Abrahao-Machado, L.F. and Scapulatempo-Neto, C. (2016) HER2 Testing in Gastric Cancer: An Update. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 4619-4625. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i19.4619>
- [7] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌诊治难点中国专家共识(2020 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(8): 869-904.
- [8] Kim, S.H., Kim, S.H., Kim, M.A., *et al.* (2015) CT Differentiation of Poorly-Differentiated Gastric Neuroendocrine Tumours from Well-Differentiated Neuroendocrine Tumours and Gastric Adenocarcinomas. *European Radiology*, **25**, 1946-1957. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3600-z>
- [9] Ahadi, M., Moradi, A., Musavinejad, L., *et al.* (2020) The Expression of p53, CD44, Ki-67, and HER-2/neu Markers in Gastric Cancer and Its Association with Histopathological Indicators: A Retrospective Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **21**, 1607-1614. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.6.1607>
- [10] Wang, N., Wang, X., Li, W., *et al.* (2020) Contrast-Enhanced CT Parameters of Gastric Adenocarcinoma: Can Radiomic Features Be Surrogate Biomarkers for HER2 Over-Expression Status? *Cancer Management and Research*, **12**, 1211-1219. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S230138>
- [11] 李玉珠, 李亚平, 李彦良. HER-2 蛋白表达与多层螺旋 CT 胃癌征象相关性分析及应用[J]. 影像科学与光化学, 2021, 39(5): 684-688.
- [12] 赵瑾, 陈海燕, 丁信法, 等. 胃癌 MSCT 表现和临床病理特征与 HER2 表达的相关性研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(3): 201-207.
- [13] 潘圣宝, 雷振. 进展期胃癌多层螺旋 CT 表现与 HER2 表达的相关性[J]. 中国医学影像学杂志, 2019, 27(4): 282-285.
- [14] 刘洋, 高剑波, 岳松伟, 等. CT 强化率、灌注参数与胃癌病灶中 HER2 表达的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(3): 426-431.
- [15] Lee, J.S., Kim, S.H., Im, S.A., *et al.* (2017) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Expression in Unresectable Gastric Cancers: Relationship with CT Characteristics. *Korean Journal of Radiology*, **18**, 809-820. <https://doi.org/10.3348/kjr.2017.18.5.809>
- [16] 郑红伟, 彭晓博, 郑凌云, 等. 胃癌 CT 征象与 HER2 基因表达的相关性研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2021, 19(1): 161-164.
- [17] Petralia, G., Preda, L., D'andrea, G., *et al.* (2010) CT Perfusion in Solid-Body Tumours. Part I: Technical Issues. *La Radiologia Medica*, **115**, 843-857. <https://doi.org/10.1007/s11547-010-0519-y>
- [18] 黄列彬, 龙晚生, 陈钦贤, 等. CT 灌注成像对进展期胃癌 HER2 表达状态的评估价值[J]. 遵义医科大学学报, 2020, 43(5): 641-645.
- [19] 李慧, 征锦, 叶靖. 低剂量 CT 灌注成像对胃癌分化程度评估及 Her2、EGFR 水平相关性研究[J]. 中华消化病与

- 影像杂志(电子版), 2020, 10(6): 252-255.
- [20] 张笑, 黄伟, 宋彬. 基于 CT 平扫图像的纹理分析区分胃癌 HER2 表达的可行性研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2021, 28(9): 1221-1226.
- [21] Wang, Y., Yu, Y., Han, W., *et al.* (2021) CT Radiomics for Distinction of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative Gastric Cancer. *Academic Radiology*, **28**, e86-e92. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.02.018>
- [22] Zhao, H., Li, W., Huang, W., *et al.* (2021) Dual-Energy CT-Based Nomogram for Decoding HER2 Status in Patients with Gastric Cancer. *AJR. American Journal of Roentgenology*, **216**, 1539-1548. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23528>
- [23] Wang, S., Chen, Y., Zhang, H., *et al.* (2021) The Value of Predicting Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Status in Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction on CT-Based Radiomics Nomogram. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 707686. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.707686>
- [24] He, J., Shi, H., Zhou, Z., *et al.* (2015) Correlation between Apparent Diffusion Coefficients and HER2 Status in Gastric Cancers: Pilot Study. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 749. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1726-7>
- [25] Ji, C., Zhang, Q., Guan, W., *et al.* (2017) Role of Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging in Preoperative Assessing HER2 Status of Gastric Cancers. *Oncotarget*, **8**, 49293-49302. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17570>
- [26] 王铮, 苏丹柯, 赖少侣, 等. 胃癌 MRI 非形态学表征与 Her-2 表达水平的相关性分析[J]. 临床放射学杂志, 2019, 38(2): 281-285.
- [27] 王姣, 次旦旺久, 卢海燕, 等. 胃癌 DWI ADC 值与 HER-2、CEA 表达的相关性分析[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(21): 3749-3752.
- [28] 张霄, 曲金荣, 张宏凯, 等. 动态对比增强 MRI 定量参数直方图分析在胃癌 HER2 表达中的应用价值[J]. 放射学实践, 2021, 36(9): 1110-1115.
- [29] Erturk, S.A., Hasbek, Z. and Ozer, H. (2021) The Relationship between HER-2 Expression Levels and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT Parameters in Gastric Cancer. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*, **30**, 150-157. <https://doi.org/10.4274/mirt.galenos.2021.78055>
- [30] Celli, R., Colunga, M., Patel, N., *et al.* (2016) Metabolic Signature on <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, HER2 Status, and Survival in Gastric Adenocarcinomas. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, **44**, 234-238. <https://doi.org/10.2967/jnmt.116.181479>
- [31] 弭丽丽, 殷飞, 雷连会, 等. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 相关参数与胃癌患者 HER2 表达状态的相关性研究[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(6): 301-305.
- [32] Chen, R., Zhou, X., Liu, J., *et al.* (2016) Relationship between <sup>18</sup>F-FDG PET/CT Findings and HER2 Expression in Gastric Cancer. *The Journal of Nuclear Medicine*, **57**, 1040-1044. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.171165>
- [33] Park, J.S., Lee, N., Beom, S.H., *et al.* (2018) The Prognostic Value of Volume-Based Parameters Using <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in Gastric Cancer According to HER2 Status. *Gastric Cancer*, **21**, 213-224. <https://doi.org/10.1007/s10120-017-0739-0>
- [34] Bai, L., Guo, C.H., Zhao, Y., *et al.* (2017) SUVmax of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT Correlates to Expression of Major Chemotherapy-Related Tumor Markers and Serum Tumor Markers in Gastric Adenocarcinoma Patients. *Oncology Reports*, **37**, 3433-3440. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5631>