

影像学在胃癌人类表皮生长因子受体2中的研究进展

伊力亚斯·亚尔买买提^{1*}, 阿里甫·依马木^{1#}, 买孜热古·衣买尔¹, 再米然·努尔塔²

¹新疆医科大学第三临床医学院(附属肿瘤医院)影像中心, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第五临床医学院老年医学科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年8月19日; 录用日期: 2023年9月14日; 发布日期: 2023年9月18日

摘要

鉴于靶向治疗标志物人类表皮生长因子受体-2 (HER-2)的分子靶向药物已被证实可以显著增加晚期胃癌患者的生存获益, 因此, 准确评估HER-2状态具有极其重要的意义。然而, 病理组织标本的获取通常需要进行有创手段, 这不仅增加了患者的痛苦和风险, 而且还存在组织获取不足等实际问题。因此, 无创评估胃癌HER-2状态的方法成为了当前研究的热点。近年来, 随着医学影像技术的不断发展, CT、MRI、PET/CT等影像学方法在评估胃癌HER-2状态方面展现出了巨大的潜力。这些影像学技术不仅可以提供肿瘤的形态学信息, 还可以提供肿瘤的生物学特征和分子信息, 为预测胃癌HER-2状态提供了新的途径。然而, 尽管这些影像学技术在无创评估胃癌HER-2状态方面取得了一定的进展, 但仍存在一些挑战和问题。例如, 不同成像模式的准确性和可靠性仍需进一步验证, 影像组学的分析方法和特征提取仍需优化和完善等。本文主要对近年来正确评估和预测HER-2状态的相关影像学研究及其进展进行综述。

关键词

胃癌, 人类表皮生长因子受体-2, CT, MRI, PER/CT, 影像组学

Advances in Imaging Studies of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 in Gastric Cancer

Yiliyasi Yaermaimaiti^{1*}, Alifu Yimamu^{1#}, Maiziregu Yimaier¹, Zaimiran Nuerta²

¹Imaging Center, Third Clinical Medical College (Affiliated Cancer Hospital), Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Geriatrics, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 伊力亚斯·亚尔买买提, 阿里甫·依马木, 买孜热古·衣买尔, 再米然·努尔塔. 影像学在胃癌人类表皮生长因子受体 2 中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 14687-14694. DOI: 10.12677/acm.2023.1392053

Abstract

Given that molecular targeted drugs targeting the human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) marker have been proven to significantly increase survival benefits in patients with advanced gastric cancer, accurate assessment of HER-2 status is extremely important. However, obtaining pathological tissue specimens often requires invasive methods, which not only increases patient pain and risk, but also has practical problems such as insufficient tissue acquisition. Therefore, non-invasive methods for assessing the HER-2 status of gastric cancer have become a hot topic in current research. In recent years, with the continuous development of medical imaging techniques, imaging methods such as CT, MRI, and PET/CT have shown great potential in assessing the HER-2 status of gastric cancer. These imaging techniques not only provide morphological information of the tumor but also provide biological and molecular information of the tumor, providing new avenues for predicting the HER-2 status of gastric cancer. However, despite the progress made by these imaging techniques in non-invasively assessing the HER-2 status of gastric cancer, there are still some challenges and problems. For example, the accuracy and reliability of different imaging modes still need further validation, and the analysis methods and feature extraction of imaging genomics still need optimization and improvement. This article mainly summarizes the related imaging studies and progress in correctly assessing and predicting HER-2 status in recent years.

Keywords

Gastric Cancer, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, CT, MRI, PET/CT, Radiomics

Copyright © 2023 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(Gastric cancer, GC)是最常见的胃肠道肿瘤之一。在全球,胃癌发病率排名第五,死亡率排名第四;在我国,胃癌的发病率与死亡率均位列第三[1]。GC不仅威胁着人们的生命健康,而且是我国严重的疾病负担。目前,胃镜及组织学检查是胃癌筛查及诊断的金标准,但由于我国人口数量、医疗资源限制、检查接受度低等原因,对所有人群进行胃镜检查是不可行的,这使早期胃癌的诊断率不足10%,5年生存率仅为27.4% [2]。60%以上患者就诊时已为局部晚期或进展期,即使积极治疗,5年生存率不足30%。随着人们对胃恶性肿瘤的不断深入研究,在分子水平上对胃癌发病机制有了新进展,其中人类表皮生长因子受体2 (HER-2)在胃癌中的表达成为了目前临床研究热点,这为胃癌患者分子靶向治疗提供了科学的理论依据。曲妥珠单抗作为首个获批用于HER-2阳性胃癌患者的靶向药物,标志着胃癌一线治疗的一个重要转折点,因此准确评估HER-2状态对于确定合适的胃癌患者进行靶向治疗至关重要。

2. HER-2 概述

人类表皮生长因子受体2 (HER-2), 又称 Neu 或 ErbB2, 是由17号染色体上的 ErbB2 编码, 是一种跨膜酪氨酸激酶(TK)受体, 属于表皮生长因子受体(EGFR)家族。该家族都有一个细胞外结构域(ECD),

一个跨膜结构域和一个细胞内激酶结构域[3]。不同配体与 ECD 的结合启动一系列信号转导通路,这些通路对肿瘤细胞的生长、凋亡、粘附、迁移和分化至关重要[4]。HER-2 受体,首次发现于 1984 年,由于 HER-2 缺乏配体结合活性,需要与其他家族成员(HER-1 和/或 HER-3)异源二聚才能被激活[5],其中 HER-2-HER-3 异源二聚体是最活跃的 HER 信号二聚体,在 HER-2 驱动的肿瘤致癌转化中发挥重要作用。它们是调节细胞增殖、分化和生存的重要途径,与各种肿瘤的发病机制密切相关[6]。1986 年初次发现胃癌肿瘤细胞中也存在 HER-2 的过表达[7]。

3. 胃癌人类表皮生长因子受体-2 基因检测技术现状

1) 免疫组织化学与荧光原位杂交技术

评估胃癌 HER-2 表达情况多是通过手术病理或内镜活检,并采用免疫组化(IHC)检测 HER-2 蛋白,荧光原位杂交(FISH)或显色原位杂交(CISH)检测基因扩增。HER-2 过表达可分为 IHC0 (阴性)、IHC1+ (阴性)、IHC2+ (可疑)或 IHC3+ (阳性),IHC 值为 2+ 的应再次进行 FISH 或 CISH 检测,目前统计荧光原位杂交技术复检率为 10.0%,阳性率仅为 24.6%。因荧光原位杂交检查技术耗时长,成本高、故仅对可疑阳性患者进行该检查[8]。根据最新的全球报告,胃癌的平均 HER-2 阳性率为 17.9%,其中中国胃癌患者的 HER-2 阳性率为 8.8% [9]。

2) d PCR 定量检测技术

针对乳腺癌 HER-2 阳性患者靶向治疗已达成共识[10],但采用免疫组织化学检测胃癌 HER-2 的表达率为 6.8%~34.0%不等[11],差异较大,主要原因可能与胃癌 HER-2 基因扩增的评分标准、检测方法及肿瘤的组织异质性等原因有关[11]。最近研究表明,利用微滴式数字 PCR (droplet digital PCR, d PCR)技术对循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ct DNA)进行核酸定量检测可用于肿瘤预后评估及治疗监测[12]。ct DNA 是由肿瘤细胞所释放的并携带肿瘤特异性突变的游离基因组片段。ctDNA 是在肿瘤细胞凋亡或坏死的过程中被释放到血液,这一过程发生在影像学检测到肿瘤或未表现出临床症状之前。因此,ctDNA 是在早期阶段检测癌症最有前途的生物标志物之一[13]。

随着数字液滴 PCR 等现代技术的应用,ctDNA 与肿瘤组织中 HER-2 表达的符合率已达到到 90%左右[14]。刘厚聪[15]等通过建立 dPCR 技术来检测胃癌患者 ctDNA 中 HER-2 基因的扩增及阳性阈值,并评价其与 IHC/FISH 检测 HER-2 表达结果一致性,检测的敏感性、特异性分别达到 90%、94%。利用 d PCR 检查技术不仅可以准确定量检测 ct DNA 中 HER-2 基因扩增比值,并具有无创、灵敏、特异等特点,而且可以动态监测复发转移胃癌或晚期患者术后 HER-2 基因扩增变化情况,有助于胃癌患者的靶向治疗。

3) 循环肿瘤细胞检测

循环肿瘤细胞(CTCs)是指进入血液并在全身循环的肿瘤细胞[16],1896 年首次被 Ashworth 教授发现。CTCs 的扩散和迁移是肿瘤远处转移的重要原因[17]。现阶段,内镜下活检是胃癌患者获取肿瘤组织进行 HER-2 评估的主要选择。然而,由于 HER-2 的状态由于疾病或治疗过程中发生改变,并且在临床实践中通过活检反复评估 HER-2 状态是不符合实际且不可行的,因此有必要通过更好的策略来检测胃癌患者各阶段 HER-2 的动态情况。最近的研究发现,在 CTCs 中检测到的 HER-2 扩增与患者组织高度一致。因此,在 GC 患者中,CTCs 可以作为记录基因扩增的无创替代方法之一[18]。

4. HER-2 与胃癌临床病理特征之间的关系

胃癌 HER-2 表达情况与临床病理特征之间的关系国内外研究结果并不完全一致。在肿瘤大小和 HER-2 表达情况方面,Rakhshani N 等[19]研究结果显示直径 ≥ 5 cm 肿瘤 HER-2 过表达率比直径 < 5 cm 的肿瘤大。而一些研究[20]得出胃癌 HER-2 表达情况与肿瘤大小之间无相关性,这些差异可能与样本量

以及纳入的病理类型不同等原因有关。有研究表明胃腺癌和食管胃交界区腺癌 HER-2 阳性表达率较高[21]。多项研究表明[22], HER-2 过表达与肿瘤分化程度、Lauren 分型、TNM 分期有关密切相关, 并且胃癌 HER-2 在肠型胃癌中表达比弥漫型黏附性差的癌更为频繁。Geng Y 等[23]的研究结果也表明胃癌肿瘤中 HER-2 过表达与远处转移, 淋巴结转移和 AJCC 分期等相关。瘦素是一种由脂肪组织合成的促炎性细胞因子, 而肥胖者普遍存在瘦素抵抗, 有研究[24]对 110 例胃癌患者进行免疫组织化学分析发现, 瘦素和 HER-2 在胃癌肿瘤转移、进展和肿瘤血管生等方面具有协同作用, 在胃癌患者肿瘤发生发展过程中发挥着重要作用, 刘江[25]等研究发现, 肥胖组(BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$)患者 HER-2 阳性率低于非肥胖组(BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$), 但差异无统计学意义, 此研究结果可能与样本量较小或以 BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 为肥胖判定标准时 HER-2 在胃癌患者中表达可能不受肥胖的影响等因素有关。一些研究显示 HER-2 表达与患者性别、年龄等因素无关[26]。近期有研究显示 HER-2 在胃黏液腺癌(MGC)及印戒细胞癌(SRC)中的表达低于胃非黏液腺癌(NMGC), 趋势明显, 但差异无统计学意义。原因可能与胃癌的异质性导致 HER-2 表达率较低等因素有关。

5. 胃癌 HER-2 相关影像学研究进展

胃癌有诸多的检查方法, 但目前诊断金标准仍是胃镜或手术病理活检。虽然利用胃镜及 X 线钡餐造影等检查可区分早期疾病发展过程中的小病变, 并可诊断早期胃癌, 但在确定肿瘤浸润深度和远处转移等方面任存在一定局限性。近年来, MSCT、CT 灌注成像、能谱 CT、PET-CT、MRI 及 EUS 等检查技术应用于胃癌诊断, 其中以 MSCT 的应用为最广泛。目前关于胃癌 MSCT 影像学征象与 HER-2 表达的相关研究不多, 术前是否可以根据影像学征象对 HER-2 表达作出评估, 这将会对一些无法进行免疫组化测定等检查的基层医院起到一定的预判作用。随着影像设备的不断更新换代及新技术的不断发展, 改变了人们对胃癌的诊断和鉴别诊断的定性认识, 进而进行更加准确的定量分析一些参数和指标, 并且已获得临床的认可。但目前也存在一些实质性问题, 比如能谱 CT、PET-CT 等设备价格都较昂贵, 大部分基层医院还没有普及, 因此较难服务于临床工作。

1) 胃癌 HER-2 与常规 CT 的相关研究

2015 年刘洋[27]等初次研究 CT 与 HER-2 状态的关系。郑[28]等研究发现虽然 HER-2 表达与 T 分期之间无显著相关性, 但胃癌 HER-2 阳性组患者肿瘤平均厚度大于 HER-2 阴性患者, 这与既往研究结果[29]一致。潘圣宝[30]等回顾性分析 169 例胃癌患者, 结果显示, 浆膜面受侵与淋巴结转移是 HER-2 表达的独立预测因素, 本研究结果与既往一些研究[31]结论一致。蔡妙田[32]等研究发现, 肿瘤强化程度与 HER-2 表达情况有关。赵瑾[33]等回顾性分析 146 例胃癌患者资料, 研究发现与 HER-2 阴性组相比 HER-2 阳性组的平扫期、门脉期及平衡期 CT 值较低, 而 CTP (门脉期 CT 值 - 平扫期 CT 值)及 CTP-A (门脉期 CT 值 - 动脉期 CT 值)较 HER-2 阴性组小。一些研究显示[34], 胃癌 HER-2 表达情况与 Borrmann 分型有关, 并且在结节型胃癌和早癌中占比更高。

2) 胃癌 HER-2 与双能量 CT 的相关研究

双能量 CT (Dual-energy CT) 可以获取组织和器官的更多功能学信息, 并提高病灶的检出率, 是因为双能量 CT 利用了不同物质对 X 线的吸收特性在不同能量条件下的差异, 并实现了物质的分离与定量。随着影像技术的不断进步, 双能量 CT 成像在肿瘤术前分期方面的准确性得到了显著提高, 并且在肿瘤分级方面, 双能量 CT 也具有更为广阔的应用前景。有研究表明[35], 肿瘤在常规 CT 强化程度与新生血管生成有关, 并与肿瘤微血管密度存在一定联系。强化程度能反应注射对比剂后肿瘤组织内实性成分摄取对比剂的程度, 双能量 CT 测量的碘浓度值(IC)能够更准确地反映微血管密度(MVD), 因此 DECT 可以通过测量 IC 值来评估肿瘤血管生成。与常规 CT 强化程度相比, IC 作为一个量化指标, 能够更加准确、

客观地反映组织真实的血管生成程度。

近年来,已经有学者对双能量 CT 与胃癌 HER-2 表达状态之间的关系进行了初步探讨。安岁萌[36]通过比较具有不同 HER-2 表达状态的 68 例胃癌患者双源 CT 定量参数,结果显示 HER-2 阳性组(IHC3+和 2+并 fish 检测+)门静脉期 CT 值高于阴性组(IHC-和 1+)。尽管如此,两组能谱曲线和标准化碘浓度之间的差异并没有统计学意义。谢聿娟[37]等研究发现,HER-2 在癌组织中的阳性率随着胃癌肿瘤分期的增加而降低,并且癌组织 I~IV 分期之间 HER-2 阳性表达率存在明显的差异,胃癌患者静脉期标准化碘浓度(NIC)、能谱曲线斜率(K)和双能量指数(DEI)值分别与癌组织 HER-2 表达阳性率呈负相关性。这表明胃癌不同术前分期与 HER-2 阳性表达之间存在密切的联系。

3) 胃癌 HER-2 与 MRI 相关研究

HE [38]等在 2015 年通过分析 45 例胃癌患者的 MRI 图像,研究显示胃癌的平均 ADC 值与 HER-2 状态及 HER-2 评分之间存在显著但微弱的相关性,胃癌的最小 ADC 值与 EHR2 状态无关,而与 HER-2 评分相关,并且 HER-2 阳性胃癌的最小 ADC 值和平均 ADC 值显著高于 HER-2 阴性肿瘤。王铮[39]等回顾性分析 47 例胃癌患者常规 MR、胃 DWI 及 DCE-MRI 等图像,研究结果显示胃癌 DCE-MRI 的时间-信号强度曲线、早期强化率等血流动力学指标与 HER-2 表达程度之间不存在明确相关性,而 ADC 值与 HER-2 表达程度呈负相关性。王姣[40]等回顾性分析 30 例藏族胃癌患者 MRI 图像,也得出了同样的结果。

关于 MRI 在胃癌 HER-2 表达状态上的研究目前较少,且存在一些不足:1) 多数为回顾性研究;2) 单中心研究为主;3) 样本量较少;4) ROI 手动放置及 ADC 值测量的主观性相对较强。

4) 胃癌 HER-2 与 PET/CT 相关研究

目前以经有多项研究用 18F-FDG PET/CT 对胃癌 HER-2 靶向治疗标志物进行评估,但国内外多项研究结果呈现出多种不同的趋势。有研究表明[41],18F-FDG PET/CT 扫描可能有助于预测胃癌中的 HER-2 状态。弭丽丽[42]等回顾性分析 115 例胃癌患者 PET/CT 图像各项参数,并且在不包含印戒细胞癌情况下,HER-2 阳性胃癌患肿瘤代谢体积(MTV)和总糖酵解量(TLG)明显低于 HER-2 阴性胃癌患者。王建林[43]等研究也发现 MTV 及异质性指数(HI)在 HER-2 表达阳性患者中明显低于 HER-2 表达阴性患者,但均无法起到独立预测作用。张健楠[44]等回顾性分析 57 例胃腺癌患者的 PET-CT 扫描资料,结果显示 HER-2 阳性组的 SUVmax 高于阴性组,SUVmax 与 HER-2 呈中度正相关,相关系数为 0.581,这与 Park [45]等研究结果一致。但与 Chen 等[41]研究结果不同。既往研究结果不一致的原因可能是因为:1) HER-2 阳性定义不同;2) 样本量少等原因有关。

6. 胃癌 HER-2 与影像组学相关研究

影像组学以影像图像为基础,通过将医学影像图像(包括 CT, MRI, PET 等)与计算机科学、统计学和机器学习等技术相结合,从图像中提取定量信息并进行分析。在过去 30 年中,影像组学技术逐渐应用于临床医学研究和诊断实践。

6.1. 基于常规 CT 图像的影像组学

王书兴[46]等回顾性分析 101 例食管胃结合部腺癌(AEG)患者,基于门静脉期增强 CT 图像来建立 SVM 模型并预测 HER-2 状态,该模型在训练集的 AUC 为 0.86,在验证集为 0.78,并且研究结果显示该模型预测效能与联合 SVM 模型(影像组学 + 临床)相当。张昊辰[47]等回顾性分析经手术病理证实为胃癌的 135 例胃癌患者 CT 及临床数据并基于级联 nnUNet 神经网络建立胃癌自动检出模型和胃分割模型,以此建立基于 nnUNet 网络的 HER-2 状态预测模型,该胃癌检出模型的检出率分别为 96.58% (训练集)、97.5% (验证集),HER-2 预测模型 AUC 值分别为 84.04% (训练集)、78.57% (验证集)。此预测模型不仅可自动检

出胃癌，还作为非侵入性预测工具在区分 HER-2 状态方面具有良好的性能；Ma [48]等回顾性分析 745 例晚期胃癌患者 CT 图像，从 CT 增强扫描三期图像中提取影像组学特征，建立具有独立危险因素的 HER-2 过表达预测模型，结合放射组学特征和病理类型的 HER-2 预测模型 AUC 值分别为 0.85 (训练集)、0.84 (测试集)。

6.2. 基于 PET/CT 的影像组学

Liu [49]等回顾性分析 90 例胃癌患者临床信息和 18F-FDG PET/CT 图像并建立 HER-2 状态预测模型，该模型显示了对 HER-2 状态良好的预测性能，验证集 AUC 为 0.72，灵敏度为 0.85，特异性为 0.80。目前，18F-FDG PET/CT 放射组学在胃癌预测 HER-2 状态方面的价值尚未得到广泛研究，得出的结果有待进一步证实。

7. 总结和展望

随着影像设备的不断更新换代及新技术的不断发展，影像学技术在疾病诊断和基因检测中的应用越来越受到关注。目前关于无创预测胃癌 HER-2 状态影像学研究尚不多，由于 MR 检查具有较长的采集时间并且可能遇到更多的伪影，并且 PET-CT 扫描相对昂贵并且伴随有较高的电离辐射，因此大多研究都基于 CT 图像。目前，各项研究结论上尚不一致，未来需要增加样本量，多中心研究、前瞻性研究等方法加以证实。影像组学作为一种新兴技术，可提取出胃癌的特征，包括：病灶大小、形态、边缘、强度等信息并对影像数据进行分析，提高对胃癌的诊断准确性。目前应用影像组学来预测胃癌 HER-表达情况的文献数量不多，并且大多数研究都是基于 CT 图像为基础，在预测各种状态 HER-2 表达情况方面已获得很好的预测效能。

参考文献

- [1] Norwood, D.A., Montalvan-Sanchez, E., Dominguez, R.L., *et al.* (2022) Gastric Cancer: Emerging Trends in Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology Clinics of North America*, **51**, 501-518. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2022.05.001>
- [2] Chen, Q., Yu, L., Hao, C.Q., *et al.* (2016) Effectiveness of Endoscopic Gastric Cancer Screening in a Rural Area of Linzhou, China: Results from a Case-Control Study. *Cancer Medicine*, **5**, 2615-2622. <https://doi.org/10.1002/cam4.812>
- [3] Tebbutt, N., Pedersen, M.W. and Johns, T.G. (2013) Targeting the ERBB Family in Cancer: Couples Therapy. *Nature Reviews Cancer*, **13**, 663-673. <https://doi.org/10.1038/nrc3559>
- [4] Gravalos, C. and Jimeno, A. (2008) HER2 in Gastric Cancer: A New Prognostic Factor and a Novel Therapeutic Target. *Annals of Oncology*, **19**, 1523-1529. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn169>
- [5] Moasser, M.M. (2007) The Oncogene HER2: Its Signaling and Transforming Functions and Its Role in Human Cancer Pathogenesis. *Oncogene*, **26**, 6469-6487. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210477>
- [6] Yuan, J., Dong, X., Yap, J. and Hu, J. (2020) The MAPK and AMPK Signalings: Interplay and Implication in Targeted Cancer Therapy. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 113. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00949-4>
- [7] Vakiani, E. (2015) HER2 Testing in Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinomas. *Advances in Anatomic Pathology*, **22**, 194-201. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000067>
- [8] 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>
- [9] Huang, D., Li, Z.S., Fan, X.S., *et al.* (2018) HER2 Status in Gastric Adenocarcinoma of Chinese: A Multicenter Study of 40842 Patients. *Chinese Journal of Pathology*, **47**, 822-826.
- [10] 中国临床肿瘤学会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识(2021 版) [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(17): 1226-1231.
- [11] Van Cutsem, E., Bang, Y.J., *et al.* (2015) HER2 Screening Data from ToGA: Targeting HER2 in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. *Gastric Cancer*, **18**, 476-484. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0402-y>

- [12] Belmonte, F.R., Martin, J.L., *et al.* (2016) Digital PCR Methods Improve Detection Sensitivity and Measurement Precision of Low Abundance mtDNA Deletions. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 25186. <https://doi.org/10.1038/srep25186>
- [13] Cheng, M.L., Pectasides, E., Hanna, G.J., *et al.* (2021) Circulating Tumor DNA in Advanced Solid Tumors: Clinical Relevance and Future Directions. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 176-190. <https://doi.org/10.3322/caac.21650>
- [14] Roviello, G., Catalano, M., Iannone, L.F., *et al.* (2022) Current Status and Future Perspectives in HER2 Positive Advanced Gastric Cancer. *Clinical and Translational Oncology*, **24**, 981-996. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02760-0>
- [15] 刘厚聪, 周和凯, 王纪东, 等. 数字 PCR 检测循环肿瘤 DNA 中 HER2 基因扩增对胃癌的预后评估[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(3): 368-372. <https://doi.org/10.19930/j.cnki.jmdt.2023.03.020>
- [16] Lin, D., Shen, L., Luo, M., *et al.* (2021) Circulating Tumor Cells: Biology and Clinical Significance. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 404. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00817-8>
- [17] Yap, T.A., Lorente, D., Omlin, A., *et al.* (2014) Circulating Tumor Cells: A Multifunctional Biomarker. *Clinical Cancer Research*, **20**, 2553-2568. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2664>
- [18] Nanou, A., Zeune, L.L., Bidard, F.C., *et al.* (2020) HER2 Expression on Tumor-Derived Extracellular Vesicles and Circulating Tumor Cells in Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer Research*, **22**, Article No. 86. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01323-5>
- [19] Rakhshani, N., Kalantari, E., Bakhti, H., *et al.* (2014) Evaluation of HER-2/Neu Overexpression in Gastric Carcinoma Using a Tissue Microarray. *The Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **15**, 7597-7602. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.18.7597>
- [20] Chen, R., Zhou, X., Liu, J. and Huang, G. (2016) Relationship between ¹⁸F-FDG PET/CT Findings and HER2 Expression in Gastric Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, **57**, 1040-1044. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.171165>
- [21] 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. *The Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **21**, 1607-1614. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.6.1607>
- [22] 袁绍斌, 曹小萌, 夏天红, 等. 胃癌临床病理特征与 HER2 表达的相关性研究[J]. 医学信息, 2022, 35(24): 50-54.
- [23] Geng, Y., Chen, X., Qiu, J., Zhou, Y., Wang, J., Liu, L., Shao, Y. and Yin, Y. (2014) Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Expression in Primary and Metastatic Gastric Cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, **19**, 303-311. <https://doi.org/10.1007/s10147-013-0542-9>
- [24] Ray, A. (2017) Tumor-Linked HER2 Expression: Association with Obesity and Lipid-Related Microenvironment. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, **32**, Article ID: 20170020. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0020>
- [25] 刘江, 李建刚, 李亮, 等. 肥胖对腹腔镜辅助胃癌手术近期疗效及 HER2 状态的影响[J]. 现代医药卫生, 2023, 39(14): 2357-2362.
- [26] 姜晨霞, 黄华. HER-2 在胃癌中的表达及临床意义[J]. 交通医学, 2023, 37(3): 252-254+258. <https://doi.org/10.19767/j.cnki.32-1412.2023.03.006>
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 刘洋, 高剑波, 岳松伟, 等. 胃癌 MSCT 表现与 HER2 基因表达情况的相关性研究[J]. 实用放射学杂志, 2015(3): 427-430. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-1671.2015.03.021>
- [30] 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.
- [31] Jørgensen, J.T. and Hersom, M. (2012) HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer—A Systematic Analysis of Data from the Literature. *Journal of Cancer*, **3**, 137-144. <https://doi.org/10.7150/jca.4090>
- [32] 蔡妙田, 孟巍, 姜智允, 等. 胃癌 MSCT 表现与 HER-2 表达的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(6): 908-910.
- [33] 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. <https://doi.org/10.13267/j.cnki.syzlzz.2020.03.002>
- [34] 张旭, 南京柱, 栾小娟, 等. 血清细胞角质素片段 19 在胃癌患者中的表达及对 HER-2 阳性的预测能力[J]. 解放军医学院学报, 2023, 44(5): 495-500.

- [35] Wang, S.H., Sun, Y.F., Liu, Y., *et al.* (2015) CT Contrast Enhancement Correlates with Pathological Grade and Microvessel Density of Pancreatic Cancer Tissues. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 5443-5449.
- [36] 安岁萌. 双源双能 CT 多参数定量与胃腺癌的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西安医学院, 2020. <https://doi.org/10.27909/d.cnki.gxaxy.2020.000015>
- [37] 谢聿娟, 张德健. 双源双能 CT 多定量参数与胃癌患者术前分期及肿瘤因子相关性分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(2): 130-133.
- [38] 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>
- [39] 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. <https://doi.org/10.13437/j.cnki.jcr.2019.02.024>
- [40] 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.
- [41] Chen, R., Zhou, X., Liu, J., *et al.* (2016) Relationship between ¹⁸F-FDG PET/CT Findings and HER2 Expression in Gastric Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, **57**, 1040-1044. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.171165>
- [42] 弭丽丽, 殷飞, 雷连会, 等. ¹⁸F-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.
- [43] 王建林, 史爱琪, 范丑丑, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数和代谢异质性与胃癌患者人表皮生长因子受体 2 表达状态的相关性[J]. 中国医学科学院学报, 2022, 44(4): 628-635.
- [44] 张健楠, 刘洋, 高剑波, 等. PET-CT 最大标准摄取值定量评估胃癌组织中 HER2 的表达情况[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(15): 2312-2318.
- [45] Park, J.S., Lee, N., Beom, S.H., *et al.* (2018) The Prognostic Value of Volume-Based Parameters Using ¹⁸F-FDG PET/CT in Gastric Cancer According to HER2 Status. *Gastric Cancer*, **21**, 213-224. <https://doi.org/10.1007/s10120-017-0739-0>
- [46] 王书兴, 张晗, 陈奕晴, 等. 基于 CT 影像组学结合机器学习模型预测食管胃结合部腺癌人表皮生长因子受体 2 状态[J]. 中国医学影像技术, 2022, 38(3): 398-402. <https://doi.org/10.13929/j.issn.1003-3289.2022.03.018>
- [47] 张昊辰, 邱炳江, 崔艳芬, 等. 基于深度学习的 CT 影像预测胃癌 HER2 状态[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2023, 44(1): 78-86.
- [48] Ma, T., Cui, J., Wang, L., *et al.* (2022) A Multiphase Contrast-Enhanced CT Radiomics Model for Prediction of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Status in Advanced Gastric Cancer. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article ID: 968027. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.968027>
- [49] Liu, Q., Li, J., Xin, B., *et al.* (2023) Preoperative ¹⁸F-FDG PET/CT Radiomics Analysis for Predicting HER2 Expression and Prognosis in Gastric Cancer. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, **13**, 1537-1549. <https://doi.org/10.21037/qims-22-148>