

HER-2 低表达乳腺癌临床及影像的研究进展

李露 吴文璞*

承德医学院附属医院

DOI:10.12238/bmtr.v6i6.10975

[摘要] 乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一,其分子分型对治疗策略和预后具有重要影响。HER-2(人表皮生长因子受体2)作为乳腺癌治疗的重要靶点,其表达水平的高低直接影响患者的治疗方案选择。近年来,随着对乳腺癌分子异质性认识的加深,HER-2低表达状态逐渐受到重视。本文综述了HER-2低表达乳腺癌的临床病理特征及影像学表现的研究进展,为临床诊断和治疗提供参考。

[关键词] 乳腺癌; HER-2低表达; 临床病理特征; 影像学表现; 研究进展

中图分类号: R737.9 文献标识码: A

Research Progress in Clinical and Imaging of HER-2 Low-Expressing Breast Cancer

Lu Li Wenying Wu*

The Affiliated Hospital of Chengde Medical College

[Abstract] Breast cancer is one of the most common malignant tumors in women worldwide, and its molecular subtypes have a significant impact on treatment strategies and prognosis. HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2) is an important target for breast cancer treatment, and the level of its expression directly affects the choice of treatment plans for patients. In recent years, with a deeper understanding of the molecular heterogeneity of breast cancer, the state of low HER-2 expression has gradually gained attention. This article reviews the progress of the research on the clinicopathological characteristics and imaging manifestations of low HER-2 expression breast cancer, providing a reference for clinical diagnosis and treatment.

[Key words] Breast Cancer; Low HER-2 Expression; Clinicopathological Characteristics; Imaging Features; Research Progress

引言

乳腺癌的分子分型主要包括Luminal A型、Luminal B型、HER-2过表达型和三阴性乳腺癌(TNBC)。近年来,HER-2低表达型乳腺癌逐渐被认为是一种独立的分子亚型,具有独特的临床病理特征和生物学行为。在DESTINY-Breast 04临床试验中,发现较其他药物相比,T-DXd能有效降低HER-2低表达乳腺癌患者的死亡风险,并能显著延长生存期^[1],使靶向治疗获益人群从15%(HER-2阳性)扩大至60%~70%(HER-2阳性及低表达)。因此,HER-2低表达型乳腺癌的诊断对于临床治疗具有重要意义。

1 HER-2低表达乳腺癌的临床病理特征

1.1 定义与流行病学。乳腺癌是目前全球发病率最高的恶性肿瘤^[2],其分子分型主要依据人表皮生长因子受体2(human epithelial growth factor receptor-2, HER-2)、激素受体和细胞核增殖相关抗原(nucleus related antigen, Ki-67)的表达情况,主要包括Luminal A型、Luminal B型、HER-2过表达型和三阴性乳腺癌(TNBC)。根据HER-2表达状态,包括HER-2阴性与阳性。但近年来,HER-2低表达型乳腺癌逐渐被认为是一种独立的

分子亚型,具有独特的临床病理特征和生物学行为。HER-2是一种具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白,与家族中其他成员形成二聚体后,可激活相关信号转导通路,对细胞的增殖、分化和凋亡展开调节,其过表达与较高的疾病复发风险相关^[3]。HER-2阳性乳腺癌的定义为免疫组织化学结果为(+++)或原位杂交检测扩增,约占全部乳腺癌的20%。约50%的乳腺癌患者HER-2蛋白免疫组织化学结果为(+)或(++),且荧光原位杂交(FISH)阴性,常归于HER-2阴性,即HER-2低表达乳腺癌。流行病学调查,该类型在乳腺癌人群分布中占比较高,可达60%以上^[4]。此外,在HR阳性乳腺癌中,HER-2低表达所占比例更高。

1.2 临床病理特征。有研究结果显示,HER-2低表达乳腺癌患者与其他HER-2表达者在临床病理特征和治疗获益上存在差异,这也说明HER-2低表达乳腺癌可能代表着一类特定的病理分型^[5]。病理学研究表明,HER-2低表达乳腺癌在组织学分级、肿瘤细胞形态、增殖指数等方面具有独特表现。临床研究显示,HER-2低表达者在肿瘤大小、淋巴结转移数目、预后等方面也存在差异。

HER-2是一种存在于乳腺癌细胞膜上,具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白,其在介导细胞生长、分化及迁移方面发挥着重要作用^[6]。HER-2表达程度可能是影响乳腺癌患者预后的相关因素之一。李晓娜^[7]等研究表明,HER-2低表达和零表达病理特征的差异性分析及Logistic回归分析中,证实了HER-2低表达乳腺癌具有独特的肿瘤生物学特性。相较于HER-2(0)患者,HER-2低表达患者表现出HR阳性率高、Ki-67<30%(Ki-67低表达)占比较高,腋窝淋巴结转移率升高的病理特征。国内有学者研究表明,HR表达在HER-2零表达和HER-2低表达肿瘤之间具有显著的差异,79.8%的HER-2低表达乳腺癌中有HR表达,而仅有39.6%的HER-2零表达乳腺癌中有HR表达($P<0.05$),HR阳性率与HER-2低表达呈正相关^[8]。Ki67是一种增殖细胞核抗原,参与细胞的有丝分裂,可作为反映肿瘤生物学特性的指标之一。Liu等^[9]研究发现,HER-2低表达患者具有相对较低的Ki-67增殖指数和较小的肿瘤长径。也有研究显示,Ki67在HER-2低表达组和HER-2零表达组的分布未见统计学差异,可能与选取Ki67增殖指数截断值的不同有关。

在临床方面,有研究显示,HER-2低表达与腋窝淋巴结转移呈正相关。腋窝淋巴结转移是乳腺癌患者最常见的转移途径,其转移与否及转移数目是临床病理分期的重要指征,也是指导临床治疗的主要依据,是评估乳腺癌患者预后的独立危险因素之一。可见,腋窝淋巴结转移与否及转移数目直接影响HER-2低表达患者的预后。关于早期乳腺癌患者,有研究显示,HER-2低表达状态可能是可手术治疗乳腺癌患者预后不良的危险因素,并且与HER-2(0)或(1+)的患者比较,HER-2低表达者的患者在初诊时肿瘤体积更大、淋巴结累积更多、临床分期更严重;生存分析显示HER-2低表达者无病生存率较HER-2(0)或(1+)的患者、HER-2高表达但接受曲妥单抗治疗的患者降低。

2 HER-2低表达乳腺癌的影像学表现

2.1 超声影像学特征。超声检查是目前重要的乳腺癌检查方法之一。但目前超声在HER-2表达状态中的研究主要集中在HER-2阳性及阴性状态患者,对于HER-2低表达者尚未关注。不同分子标志物与超声特征有着紧密的联系,因此不同分子分型的乳腺癌在超声表现上有所不同。康佳等^[10]的研究结果显示,不同分子分型的乳腺癌形态多表现为不规则形,这可能与研究的病理类型多数为浸润性乳腺癌有关,肿瘤向周围组织浸润生长,引起周围纤维结缔组织反应。

管腔上皮型组,即Luminal A与Luminal B型,二维超声多表现为形态不规整,边缘毛刺、高回声晕,后方回声衰减。其中,Luminal B亚型与微钙化呈正相关,可能是由于Luminal B亚型的定义特征。非管腔上皮型组内,HER2过表达型二维超声多表现为肿块边缘欠规则,常见微小钙化及坏死液化区,部分研究显示此型肿块直径多>2.0cm,且肿块纵横比<0.7。肿瘤的不规则形状通常是由于肿瘤细胞侵入相邻的正常组织,这是恶性病变的常见原因。然而,与非TNBC相比,TNBC亚型常具有良性特征,形状为椭圆形或圆形,内部回声均匀,部分内有液化坏死区,后

方回声多表现为增强,可能是由于TNBC缺乏结缔组织有关。TNBC的生长模式倾向于快速增殖,肿瘤细胞常呈推挤式增生,因此肿块周边较光滑,同时因生长过快,血流较少,内部出现液化坏死。国内有学者发现,Luminal B亚型最多见,HER-2阳性病例和TNBC病例均不到所有病例的20%,与2013年圣加仑指南一致。年龄和绝经状态,与分子亚型无相关性。Luminal B型和HER-2过表达型乳腺癌肿瘤内血流信号较丰富,Alder分级主要为II或III级。Wang等的研究结果显示,HER-2基因与血管内皮生长因子的表达相关,HER-2基因使血管内皮细胞增殖,促进血管生成,新生血管数目多,缺乏肌层,故血流信号丰富,进而使肿瘤生长、侵袭、转移。Hasan等^[11]的研究结果显示,Luminal B型乳腺癌血流信号丰富可能与Ki-67高表达或HER-2表达阳性有关。Ki-67高表达促进细胞活跃增殖,故而需要丰富的血流,使肿瘤快速生长^[12]。

随着影像学的不断发展,超声造影可显示乳腺的形态和不同病理分型乳腺癌的特征性影像,对乳腺癌的诊断和治疗具有重大意义。不同分子分型的乳腺癌超声造影特点有所不同,其与不同分子分型乳腺癌的肿瘤新生血管情况有关。同时,弹性成像是用于评价组织硬度,对于部分乳腺病变的良恶性鉴别有一定的辅助价值。

Luminal型乳腺癌是临床常见的类型,其超声造影表现以快速上升缓慢下降、向心性高增强为主,增强后范围扩大,周围呈放射状汇聚,增强强度较低、增强均匀。由于该分子分型的患者雌激素受体或(和)孕激素受体阳性,肿瘤细胞沿着乳腺导管浸润^[13],肿瘤边缘区域血管较中央区密集,血管粗大迂曲,互相融合成片状或胚窦状,其为肿瘤细胞沿导管浸润性生长提供了营养环境,通过超声造影可见放射状的边缘,由于肿瘤内的微血管密度低,因而增强强度低。弹性成像(VTIQ)上肿块硬度依次为边缘区>中央区>周围正常组织,边缘区优势。Luminal型边缘区最硬,多表现为乳腺癌典型弹性特征——硬环征,其与边缘区间质反应有关。

HER-2过表达型乳腺癌其超声造影速升缓降高增强,灌注缺损多见。通过HER-2的高表达,促进血管内皮生长因子的上调^[14],并进一步促进血管内皮细胞的增殖,导致肿瘤呈现由周边向中心生长的特点,在超声造影中表现出向心方向增强。由于血管和肿瘤的生长速度有所不同,此型的患者肿瘤组织新陈代谢的速度较血管生长速度快,因而发生缺血坏死,在超声造影的形态学表现为灌注缺损^[15]。弹性成像(VTIQ)上肿块硬度部分相对均匀,部分表现为中央区优势。HER-2过表达型乳腺癌硬度居中。

TN型乳腺癌其超声造影呈弥漫性高增强,增强后边界清晰,范围扩大,此型与良性肿块的造影模式相近,极易漏诊,临床诊断时需予以注意。考虑可能与TN型乳腺癌病灶生长迅速,呈推挤性生长^[16],导致病灶边界的肿瘤细胞及其周围新生血管与正常乳腺腺体分界较清晰有关。其弹性成像(VTIQ)肿块硬度中央区与边缘区相对均匀,边缘区和中央区硬度在四型中最软三阴性乳腺癌边缘区最软,其与周围增殖浸润的方式、细胞结构、微血管密度有关。

2.2 MRI特征在鉴别HER-2表达状态中的研究进展。据目前研究,鉴别乳腺癌HER-2表达状态大多从T2WI、DWI、ADC和DCE序列开展,能够提供肿瘤形态(肿瘤形状、大小和范围)、肿瘤细胞致密程度及分布、血供情况、肿瘤微血管状态以及侵袭性等特征。由于工作的重复性及繁琐性,影像学通过图像特征提取特征并分析,具有良好的适用性。

沈等研究中指出,与HER-2零表达及过表达者相比,低表达者都更表现为瘤内T2WI高信号和不规则肿块。瘤内T2WI高信号提示细胞质丰富、基质水肿和坏死^[17]。肿瘤生长迅速,内部缺血缺氧造成坏死^[18]。研究表明,HER-2表达量越高,肿瘤越具有多形性。与超声表现一致,三阴性乳腺癌多为圆或椭圆形^[19],HER-2过表达乳腺癌多表现为不规则肿块。在肿块边缘方面,CHEN等认为其与HR状态有关,HR阳性者可表现出不清晰的边缘。

此外,病灶类型和肿块强化模式可提示HER-2低和零表达,但在沈怡媛的研究中未达到显著性水平,考虑可能与样本量有限有关。关于病灶类型,研究显示,HER-2零表达者较低表达者更呈孤立性肿块,其他患者则常以非肿块强化或肿块伴非肿块强化的形式出现。HER-2阳性乳腺癌导管内部成分多样,出现非肿块强化的比例较其他分子亚型高。边缘强化通常与血管生成和血管内皮生长因子表达及HR表达缺乏有关,HR阳性抑制血管内皮生长因子,阴性较阳性者肿瘤新生血管更丰富,而外周区域生长更快,肿块中心易缺血缺氧出现坏死或纤维化,因此在HER-2低表达者中HR阴性者更出现环形强化。

3 结论与展望

HER-2低表达乳腺癌作为一种独立的分子亚型,其临床病理特征和影像学表现具有独特性。深入研究其生物学特性,对于指导临床诊断、治疗和预后评估具有重要意义。

[参考文献]

[1] Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtec an in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20.

[2] 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. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263.

[3] Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2(2):127-37.

[4] Cai M, Li M, Lv H, et al. HER2-low breast cancer: evolution of HER2 expression from primary tumor to distant metastases. *BMC Cancer*. 2023;23(1):656.

[5] Wei T, Wang D, Gao S, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic significance of HER2-low expression in patients with early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023;13:1100332.

[6] Ma Y, Zhu M, Zhang J, Lv M, Chen X, Liu Z. Prognostic Value of the Evolution of HER2-Low Expression after Neoadjuvant

Chemotherapy. *Cancer Res Treat*. 2023;55(4):1210-1221.

[7] 李晓娜, 刘松鹤, 王军凯. HER-2低表达乳腺癌的临床病理特征及预后分析. *中国实用医刊*, 2024, 51(03):19-24.

[8] 白冰, 张艾佳, 郭新, 等. HER2低表达乳腺癌的临床病理特征和预后因素分析. *中国医科大学学报*, 2023, 52(06):494-498.

[9] Liu CG, Li YF, Ma TY, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of early-stage HER2 low-expression breast cancer: A single-center retrospective study. *Front Oncol*. 2023;13:1130734.

[10] 康佳, 吴桐. 不同分子分型乳腺癌的多模态超声特征和临床病理对照研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2020, 29(4):330-336.

[11] Hasan R, Bhatt D, Khan S, et al. Association of Her-2 Expression and Clinicopathological Parameters in Colorectal Carcinoma in Indian Population. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(1):6-11.

[12] 李宏, 李德华, 胡波. 乳腺癌超声征象与Ki67、p53表达的相关性及临床意义. *中国临床医学影像杂志*, 2015, 26(5):321-324.

[13] 宋方彬, 李善宝, 吴璐艺, 等. Ki-67、PR在Luminal型乳腺癌中的表达及预后意义. *中华普通外科杂志*, 2017, 32(9):787-788.

[14] Sun L, Yu DH, Sun SY, Zhuo SC, Cao SS, Wei L. Expression of ER, PR, HER-2, COX-2, and VEGF in primary and relapsed/metastatic breast cancers. *Cell Biochem Biophys*. 2014;68(3):511-6.

[15] 高军喜. 不同分子亚型乳腺癌超声造影特征及定量参数对比研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2019, 30(4):261-266.

[16] Li Z, Ren M, Tian J, et al. The differences in ultrasound and clinicopathological features between basal-like and normal-like subtypes of triple negative breast cancer. *PLoS One*. 2015;10(3):e0114820.

[17] Yoon GY, Chae EY, Cha JH, et al. Imaging and Clinicopathologic Features Associated With Pathologic Complete Response in HER2-positive Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy With Dual HER2 Blockade. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(1):25-32.

[18] Bae MS, Shin SU, Ryu HS, et al. Pretreatment MR Imaging Features of Triple-Negative Breast Cancer: Association with Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Recurrence-Free Survival. *RadioLOGY*. 2016;281(2):392-400.

[19] Moffa G, Galati F, Colalunga E, et al. Can MRI Biomarkers Predict Triple-Negative Breast Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(12):1090.

作者简介:

李露(1998—),女,汉族,重庆市荣昌区人,硕士研究生,研究方向:浅表超声。

*通讯作者:

吴文瑛(1973—),女,满族,北京市海淀区人,副主任医师,妇产及浅表超声。