· 临床研究 ·

^{18}F-FDG PET/CT代谢参数预测胃癌原发灶HER2低表达状态

李江鹏，唐立钧，李天女*，周紫薇*

南京医科大学第一附属医院核医学科，江苏　南京　210029

［摘　要］ **目的：**探讨基线^{18}氟-氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描（^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography，^{18}F-FDG PET/CT）相关代谢参数对治疗前胃癌原发灶人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）低表达状态的预测价值。**方法：**回顾性分析治疗前行^{18}F-FDG PET/CT检查的110例胃腺癌患者的临床病理及^{18}F-FDG PET影像资料。其中HER2缺失表达35例，低表达46例，高表达29例。采用Kruskal-Wallis H检验和χ^2检验进行3组间临床特征及PET代谢参数比较并进行事后两两比较（两两比较参考Bonferroni法校正的检验水准）。采用LASSO-Logistic回归分析法筛选出预测胃癌原发灶HER2低表达的影响因素并构建预测模型。采用Bootstrap法（重复抽样1 000次）进行内部验证。绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线并计算曲线下面积（area under the curve，AUC）以评估模型的预测效能。校准曲线和临床决策曲线分析（decision curve analysis，DCA）用于评估模型的校准度及临床效用。**结果：**在临床特征方面，分化程度及癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）水平在HER2低表达组与HER2缺失表达组间差异有统计学意义（$P < 0.001$）。远处转移、印戒成分及CEA水平在HER2低表达组与HER2高表达组间差异有统计学意义（$P < 0.001$）。在PET/CT代谢参数方面，除40%阈值下的最小标准摄取值（minimum standardized uptake value，SUVmin），其余参数在HER2低表达组与非HER2低表达组间差异均具有统计学意义（$P < 0.001$）。LASSO-Logistic回归分析显示分化程度、CEA水平、原发灶长径、40%及80%阈值下的病灶糖酵解总量（total lesion glycolysis，TLG）是HER2低表达的影响因素。因$TLG_{40\%}$与$TLG_{80\%}$可能存在共线性，故分别与其余3个参数构建LASSO-Logistic回归预测模型1及模型2。模型1的AUC为0.668（95% CI：0.559~0.752），灵敏度为87.0%，特异度为42.2%；模型2的AUC为0.723（95% CI：0.630~0.804），灵敏度为65.2%，特异度为76.6%。校准曲线和DCA显示两模型均具有较好的校准度及临床净获益。其中模型1中$TLG_{40\%}$［OR=0.983（95% CI：0.970~0.996），P=0.011］为HER2低表达的独立影响因素，AUC为0.387（95% CI：0.283~0.491）；模型2中$TLG_{80\%}$［OR=0.726（95% CI：0.586~0.898），P=0.003］为HER2低表达的独立影响因素，AUC为0.510（95% CI：0.399~0.622）。**结论：**^{18}F-FDG PET代谢参数可无创预测胃癌原发灶HER2低表达状态，联合临床参数预测效能更佳，有望应用于临床。

［关键词］ 胃癌；HER2低表达；PET/CT；^{18}F-FDG

［中图分类号］ R735.2　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1007-4368（2026）10-1536-09

doi：10.7655/NYDXBNSN260864

Predicting the HER2 low expression status in primary gastric cancer lesions using ^{18}F-FDG PET/CT-derived metabolic parameters

Li Jiangpeng，Tang Lijun，Li Tiannü*，Zhou Ziwei*

Department of Nuclear Medicine，the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University，Nanjing 210029，China

［**Abstract**］ **Objective：**To investigate the predictive value of baseline ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography（^{18}F-FDG PET/CT）derived metabolic parameters in assessing low expression status of human epidermal growth factor receptor 2（HER2）in primary gastric cancer lesions prior to treatment. **Methods：**We retrospectively analyzed the clinicopathological data and ^{18}F-FDG PET findings from 110 patients with gastric adenocarcinoma who underwent ^{18}F-FDG PET/CT examination before treatment. Among them，35 exhibited HER2 absent expression，46 demonstrated HER2 lowexpression，and 29 showed HER2 high expression. The Kruskal-Wallis H test and chi-square test were used to compare clinical characteristics and PET metabolic parameters

［基金项目］ 国家卫生健康委核医学重点实验室项目；江苏省分子核医学重点实验室（KF202206）

*通信作者（Corresponding author），E-mail：litiannv@126.com（ORCID：0000-0002-3097-0070）；zhou_ziwei95@163.com（ORCID：0009-0009-8120-8930）

among the three groups，followed by post-hoc pairwise comparisons（with Bonferroni correction for the significance level）. LASSO-Logistic regression analysis was adopted to screen the influencing factors predicting HER2 low expression in primary gastric cancer lesions and construct the predictive models. Employ the Bootstrap method（involving 1 000 repeated samplings）for internal validation. Plot the receiver operating characteristic（ROC）curve and compute the area under the curve（AUC）to assess the predictive values of each model. Calibration curves and decision curve analysis（DCA）were adopted to assess the calibration and clinical utility of the models. **Results**：In terms of clinical characteristics，there were statistically significant differences in the degree of differentiation and carcinoembryonic antigen（CEA）levels between the HER2 low expression group and the HER2 absent expression group（$P < 0.001$）. There were also statistically significant differences in distant metastasis，signet-ring component，and CEA levels between the HER2 low expression group and the HER2 high expression group（$P < 0.001$）. In terms of PET/CT metabolic parameters，except for the minimum standardized uptake value（SUVmin）at the 40% threshold，all other parameters showed statistically significant differences between the HER2 low expression group and the non-HER2 low expression group（$P < 0.001$）. LASSO-Logistic regression analysis revealed that degree of differentiation，CEA level，maximum diameter of primary lesion，40% and 80% total lesion glycolysis（TLG）were influencing factors for HER2 low expression. Given the potential multicollinearity between $TLG_{40\%}$ and $TLG_{80\%}$，two LASSOLogistic regression predictive models（Model 1 and Model 2）were separately constructed by incorporating each of the two indicators together with the other three parameters. Model 1 yielded an AUC of 0.668（95% CI：0.559-0.752，with a sensitivity of 87.0% and a specificity of 42.2%；Model 2 achieved an AUC of 0.723（95% CI：0.630-0.804），with a sensitivity of 65.2% and a specificity of 76.6%. Calibration curves and DCA demonstrated that both models exhibited favorable calibration and satisfactory clinical net benefit. In Model 1，$TLG_{40\%}$ was an independent influencing factor for HER2 low expression，with an OR of 0.983（95% CI：0.970-0.996，P=0.011）and an AUC of 0.387（95% CI：0.283-0.491）. In Model 2，$TLG_{80\%}$ served as an independent influencing factor for HER2 low expression，with an OR of 0.726（95% CI：0.586-0.898，P=0.003）and an AUC of 0.510（95% CI：0.399-0.622）. **Conclusion**：^{18}F-FDG PET related metabolic parameters can noninvasively predict the HER2 low expression status in gastric cancer，and the combination with clinical parameters achieves optimal predictive performance，which is promising for clinical application.

［**Key words**］ gastric cancer；HER2 low expression；PET/CT；^{18}F-FDG

［J Nanjing Med Univ，2026，46（10）：1536-1544］

胃癌为我国发病率、病死率均位居前列的恶性肿瘤。近年来尽管外科手术、化疗等治疗手段不断进步，但大多数患者因确诊时分期较晚，中位总生存期仍不足1年[1]，准确的分子分型诊疗成为延长生存期的关键。人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）是胃癌关键治疗靶点，研究证实HER2过表达是胃癌发生、发展的关键驱动因素，且与不良预后相关[2]。既往胃癌HER2表达情况仅分为阳性（过表达）或阴性两类，而近年来随着靶向药物的不断研发突破，多款新型抗体偶联药物（antibody-drug conjugates，ADC）被证实可用于HER2低表达胃癌及乳腺癌患者，并显著延长患者生存期[3-5]，进一步扩大了HER2靶向治疗应用范围。2025中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology，CSCO）胃癌指南已将HER2低表达单独成类，该人群约占全部胃癌患者的30%，基数庞大，抗HER2靶向治疗的获益将改变该类人群的治疗格局[6]。因此精准识别HER2低表达群体对临床精准分层治疗意义重大。

当前HER2状态判定的金标准为手术或活检组织标本免疫组织化学染色（immunohistochemistry，IHC）联合荧光原位杂交（fluorescence *in situ* hybridization，FISH）检测[7]，但该方法存在明显局限性：①手术/活检为有创操作，部分晚期、高龄、严重消化道梗阻患者难以耐受；②胃癌的HER2表达具有显著的空间异质性及时间异质性；单点组织活检易出现选材偏倚；一次活检无法实现全身病灶以及进展复发后的多时间点评估[8-9]；③当前检测金标准受限于不同医院间的检测技术差异及医师的判读主观性。综上，目前日常工作中HER2低表达人群往往漏诊，大部分患者错失ADC治疗机会。因此，建立一种无创、便捷的检测手段，以实现对胃癌病灶HER2表达水平的实时、精准监测，对于指导临床动态决策具有重要的现实意义。

尽管目前已研发出多种靶向HER2的特异性核医学分子显像探针，如^{89}Zr-曲妥珠单抗等，但大多处于临床前/临床研究阶段，价格昂贵，国内尚未普及，因此应用受限[10]。^{18}氟-氟代脱氧葡萄糖正电子发

射计算机断层扫描（^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography，^{18}F-FDG PET/CT）广泛应用于临床，贯穿于恶性肿瘤的诊断、分期、治疗后随访及预后判断等各环节，普及性较广。其可全身一站式成像，通过代谢参数全域反映肿瘤生物学表型，如预测肺癌中表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）基因突变状态[11]等，其无创、可重复等的独特优势，为无创预测胃癌 HER2 表达状态提供了可靠影像学载体。既往相关研究主要聚焦于^{18}F-FDG PET/CT代谢特征预测胃癌、乳腺癌HER2表达阳性与否（二分类），预测HER2低表达的相关研究极少[12-15]。本研究旨在探讨依托^{18}F-FDG PET/CT 代谢参数构建的预测模型能否预测胃癌原发灶HER2低表达状态，填补PET预测HER2低表达的国内外研究空白，以期为无创、动态、精确分层预测 HER2 低表达状态提供潜在的可替代手段。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性收集2020年1月—2026年1月于南京医科大学第一附属医院治疗前行^{18}F-FDG PET/CT显像检查的胃癌患者的临床资料、病理资料及^{18}F-FDG PET/CT图像。患者的观察指标包括临床资料及病理资料。临床资料包括性别、年龄及血清肿瘤标志物癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）水平；临床资料包括原发灶部位、Lauren分型、原发灶最大径、组织分化程度、美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer，AJCC）分期、远处转移与否、含印戒细胞成分与否、IHC及FISH检测结果。AJCC分期根据患者现有临床及病理资料进行判定，并记录为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期。上述临床病理指标用于分析不同HER2表达状态患者的临床特征差异，并作为后续预测模型的候选变量。纳入标准：①患者均通过内镜活检或外科手术取得组织标本，并经病理学确认为胃腺癌。②^{18}F-FDG PET/CT检查前未行手术/放化疗治疗。③经IHC及FISH检测评估HER2表达状态，参照《中国临床肿瘤学会（CSCO）胃癌诊疗指南2025》HER2分组标准及本研究样本量对所有病例进行HER2表达分组[6]。结合IHC及FISH扩增结果将本研究病例HER2表达状态分为3组：IHC 3+或IHC 2+且FISH扩增定义为HER2高表达；IHC 2+但FISH无扩增或IHC 1+定义为HER2低表达；IHC 0定义为HER2缺失表达。排除标准：①合并其他恶性肿瘤史；②空腹血糖升高超过11.1 mmol/L或图像质量不佳；③临床或病理资料不完整。最终纳入110例患者，其中，男78例，女32例，年龄67（59，72）岁。

本研究得到南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准（审批号：2026-SR-732），所有患者均豁免知情同意。本研究对收集的影像资料、临床病历数据统一开展匿名化脱敏处理，使用随机编号替代患者姓名、住院号等可识别的个人身份信息，全程去除能够定位受试者的标识，严格保护患者隐私，符合临床研究伦理相关规范。

1.2 方法

1.2.1 ^{18}F-FDG PET/CT图像采集

患者检查前禁食6 h以上，控制空腹血糖水平在11.1 mmol/L以下。^{18}F-FDG由南京江原安迪科正电子研究发展有限公司生产，放化纯>95%，以3.70~5.55 MBq/kg的剂量水平经静脉注射。注射显像剂后平卧休息约60 min，扫描前摄入约500 mL水/低脂牛奶以充盈胃腔并排空膀胱。全身PET/CT使用PHILIPS-VereosPET/CT仪扫描，扫描范围为颅底到大腿上1/3，CT扫描条件：管电压120 kV、管电流320 mA、层厚2 mm；PET共采集8~9个窗位，每个窗位采集1 min。应用CT数据对PET图像进行衰减校正，所有校正图像均经有序子集最大期望值迭代法实施重建。

1.2.2 图像分析

所有图像由2位具有5年以上经验的核医学影像诊断医师解读。若诊断意见存在分歧，则通过讨论来达成一致。采用法国居里研究所开发的LIFEx-7.5.15（http://www.lifexsoft.org）软件勾画原发灶感兴趣体积（volume of interest，VOI）。参考欧洲核医学协会（European Association of Nuclear Medicine，EANM）^{18}F-FDG PET肿瘤显像指南及既往胃癌等在PET相关肿瘤异质性方面探索的既往文献[16-17]，通过多阈值方案，探索不同代谢亚区参数对胃癌HER2表达水平的预测效能。计算并记录标准摄取值（standardized uptake value，SUV）相应百分比阈值（40%、60%、80%）分割下的肿瘤代谢体积（metabolic tumor volume，MTV）、40%阈值下的最大SUV（maximum SUV，SUVmax）、最小SUV（minimum SUV，SUVmin）以及平均SUV（mean SUV，SUVmean）。记录相应阈值下的病灶糖酵解总量（total lesion glycolysis，TLG），TLG=SUVmean×MTV。计算并记录代谢相关异质性指数（heterogeneity index，HI），HI为40%阈值

SUVmax/SUVmean。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析，运用R语言（版本4.2.1）的glmnet程序包及pminternal程序包分别进行进行LASSO回归分析及内部验证。定性数据组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。定量数据若服从正态分布，以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）描述；若不服从正态分布，以中位数（四分位数）[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，组间比较采用Kruskal-Wallis H检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。组间整体比较有差异者进一步行Bonferroni法校正的事后两两比较。通过LASSO回归筛选出预测胃癌原发灶HER2低表达的临床参数及PET参数，采用10折交叉验证选择最佳λ值。将lambda.min时回归系数不为0的参数纳入多因素Logistic回归分析，构建预测模型。绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线并计算曲线下面积（area under the curve，AUC）以评估模型预测效能。采用Bootstrap法（重复抽样1 000次）进行内部验证。应用Brier评分并绘制校准曲线评价模型校准度。应用临床决策曲线分析（decision curve analysis，DCA）以验证模型在临床中的实用性。

2 结 果

2.1 临床及病理特征与HER2表达的关系

110例胃癌患者中HER2缺失表达35例，HER2低表达46例，HER2高表达29例。3种HER2表达状态胃癌患者在分化程度、远处转移、印戒成分以及CEA水平方面整体比较差异有统计学意义（$P < 0.05$）。而3组患者间性别、年龄、病理类型、原发灶位置、原发灶长径、AJCC分期等构成方面整体比较差异无统计学意义。对3组整体比较差异有统计学意义的参数进行两两比较，结果显示HER2低表达组与HER2缺失表达组间在分化程度及CEA水平方面差异有统计学意义（$P < 0.001$）。HER2低表达组与HER2高表达组间在远处转移、印戒成分及CEA水平方面差异有统计学意义（$P < 0.001$）。CEA水平在任意两组间差异均具有统计学意义（$P < 0.001$，表1）。

2.2 ^{18}F-FDG PET相关代谢参数与HER2表达的关系

典型HER2缺失表达、HER2低表达及HER2高表达患者^{18}F-FDG PET/CT图见图1。3种HER2表达状态组间除40%阈值下的SUVmin外，其他参数整体比较差异均有统计学意义（$P < 0.05$）。后续的两两比较结果显示，$MTV_{80\%}$、$TLG_{80\%}$、SUVmax以及HI在任意两组间差异均具有统计学意义（$P < 0.0167$）。而$MTV_{40\%}$、$TLG_{40\%}$、$MTV_{60\%}$、$TLG_{60\%}$以及40%阈值下的SUVmean仅在HER2低表达组与HER2高表达组间差异有统计学意义（$P < 0.001$，表2）。

2.3 预测HER2低表达的模型构建及其效能评估

使用10折交叉验证的方法确定最优λ值（图2）。最佳选择值λ=0.044，lg（λ）=-3.121。最终LASSO回归筛选出5个影响因素即分化程度、CEA水平、原发灶长径、$TLG_{40\%}$及$TLG_{80\%}$。因$TLG_{40\%}$与$TLG_{80\%}$可能存在共线性，故分别与其余3个参数构建LASSO-Logistic回归预测模型1及模型2。结果显示模型1预测HER2低表达的AUC为0.668（95% CI：0.559~0.752），灵敏度为87.0%，特异度为42.2%；模型2预测HER2低表达的AUC为0.723（95% CI：0.630~0.804），灵敏度为65.2%，特异度为76.6%（图3）。两模型的校准曲线均显示实际结果与预测结果具有较好的一致性，Brier评分分别为0.216、0.203；DCA曲线结果显示两模型均具有临床净获益（图4）。其中多因素Logistic回归分析结果显示模型1中$TLG_{40\%}$[OR=0.983（95% CI：0.970~0.996），P=0.011]为HER2低表达的独立影响因素，AUC为0.387（95% CI：0.283~0.491）。模型2中$TLG_{80\%}$[OR=0.726（95% CI：0.586~0.898），P=0.003]为HER2低表达的独立影响因素，AUC为0.510（95% CI：0.399~0.622）。

3 讨 论

本研究纳入治疗前完成原发灶HER2表达检测与^{18}F-FDG PET/CT显像的胃腺癌患者110例，LASSO-Logistic回归分析显示分化程度、CEA水平、原发灶长径、$TLG_{40\%}$及$TLG_{80\%}$是HER2低表达的影响因素。以此构建的两预测模型预测效能良好。

胃癌发病率高，晚期患者治疗难度大，预后差。准确的分子分型诊疗成为延长生存期的关键。HER2在胃癌的诊断、分型及治疗中占据关键地位，抗HER2靶向治疗既往仅应用于HER2过表达（阳性）胃癌患者中。新型ADC药物以其优异的靶点亲和力、组织穿透性和旁观者效应，不仅缓解了既往部分HER2过表达患者治疗耐药性的问题，更在HER2低表达患者中展现出明显的临床获益[18]。目前2025 CSCO胃癌指南也已将HER2低表达单独成类[7]。本研究中HER2低表达患者约占41.8%，这与既往研究结果基本相仿[19-20]，提示胃癌患者中HER2

表1　不同组胃癌患者的临床和病理特征比较

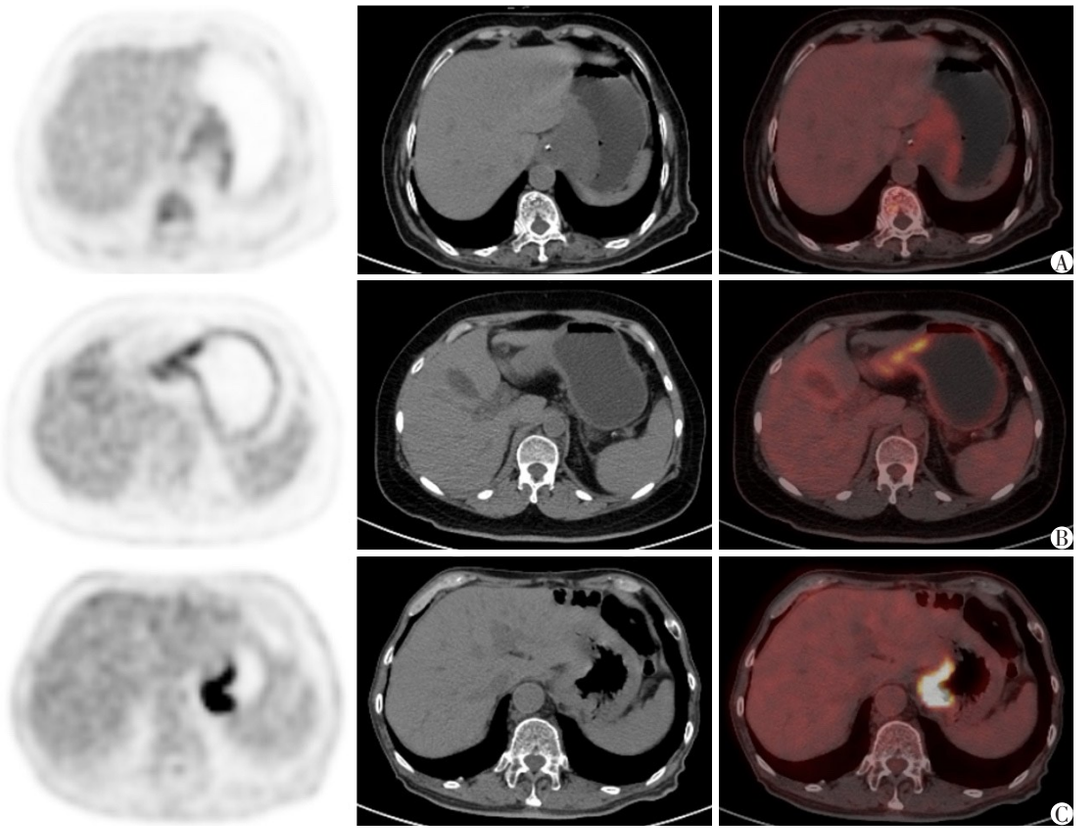
Table 1　Comparison of clinical and pathological characteristics among different groups of gastric cancer patients

Variables	HER2 absent expression(n=35)	HER2 low expression(n=46)	HER2 high expression(n=29)	χ^2/H	P
Sex[n(%)]				1.490	0.475
Male	23(65.71)	32(69.57)	23(79.31)		
Female	12(34.29)	14(30.43)	6(20.69)		
Age[year, $M(P_{25}, P_{75})$]	66(57,74)	67(56,72)	68(66,76)	2.177	0.337
Tumor location[n(%)]				5.328	0.506
Cardia	7(20.00)	12(26.09)	8(27.59)		
Fundus	3(8.57)	1(2.17)	8(27.59)		
Body	15(42.86)	13(28.26)	11(37.93)		
Antrum	10(28.57)	20(43.48)	2(6.90)		
Lauren type[n(%)]				8.999	0.061
Intestinal	7(20.00)	18(39.13)	15(51.72)		
Mixed	14(40.00)	17(36.96)	10(34.48)		
Diffuse	14(40.00)	11(23.91)	4(13.79)		
Maximum tumor diameter[cm, $M(P_{25}, P_{75})$]	6.26(3.50,7.59)	5.50(3.39,7.00)	6.50(4.55,9.00)	4.145	0.126
Differentiation[n(%)]				8.138	0.017
Poor	31(88.57)	30(65.22)	17(58.62)		
Moderate	4(11.43)	16(34.78)[a]	12(41.38)[a]		
AJCC stage[n(%)]				8.456	0.172
Ⅰ	2(5.71)	2(4.35)	0(0.00)		
Ⅱ	4(11.43)	7(15.22)	1(3.45)		
Ⅲ	15(42.86)	15(32.61)	7(24.14)		
Ⅳ	14(40.00)	22(47.83)	21(72.41)		
Distant metastasis[n(%)]				8.945	0.011
Yes	14(40.00)	22(47.83)	22(75.86)		
No	21(60.00)	24(52.17)	7(24.14)[ab]		
Signet ring component[n(%)]				15.955	<0.001
Yes	17(48.57)	13(28.26)	1(3.45)[ab]		
No	18(51.43)	33(71.74)	28(96.55)[ab]		
CEA categorical[n(%)]				44.444	<0.001
≥5 ng/mL	6(17.14)	27(58.70)[a]	29(100.00)[ab]		
<5 ng/mL	29(82.86)	19(41.30)	0(0)[ab]		
CEA[μg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.17(1.37,3.89)	7.07(2.83,18.22)[a]	30.73(19.63,82.90)[ab]	52.206	<0.001

The serum CEA detection utilizes the standardized testing platform of our hospital's clinical laboratory, with a cutoff value of 5 ng/mL(the recommended upper limit of normal reference for the reagent kit, which is the commonly used threshold in domestic clinical practice).Comparisons of age, lesion length and continuous serum CEA levels among the three groups were performed using the Kruskal-Wallis H test, while the χ^2 test was adopted for comparisons of the remaining categorical variables. Post-hoc pairwise comparisons were performed using the Dunn test with Bonferroni correction applied. a: compared to the HER2 absent expression group, $P < 0.016\ 7$; b: compared to the HER2 low expression group, $P < 0.016\ 7$.

低表达人群基数庞大，HER2低表达状态的精准识别是该人群能否从抗HER2靶向治疗中受益的前提。

目前，手术或活检组织的IHC联合FISH检测是评估HER2表达状态的“金标准”，但该方法存在有创性等固有局限，近年来越来越多的研究转向探索非侵入性、智能化替代方案，包括应用深度学习模型分析胃癌病理切片[21]、以及基于能谱CT定量参数构建预测胃癌HER2表达模型[22]等。^{18}F-FDG PET/CT以其应用广泛、无创、可重复、可半定量评估肿瘤代谢活性及全身一站式成像等优点，已在多项研究中被证实其代谢参数可预测胃癌HER2表达阳性[12]。Park等[23]研究发现，HER2阳性组的PET代谢参数SUVmax明显高于阴性组。本研究将HER2表达状态分为3组，分析发现MTV $_{80\%}$、TLG $_{80\%}$、SUVmax以及HI在



A：A 76-year-old female patient with poorly differentiated adenocarcinoma of the gastric cardia，showing HER2 absent expression，IHC score 0，$TLG_{40\%}$=123.4 g，$TLG_{80\%}$=1.43 g，CEA=2.86 ng/mL. B：A 64-year-old female patient with moderately differentiated adenocarcinoma of the gastric antrum，exhibiting HER2 low expression，IHC score 1+，$TLG_{40\%}$=127.55 g，$TLG_{80\%}$=4.67 g，CEA=7.12 ng/mL. C：A 77-year-old male patient with poorly differentiated adenocarcinoma of the gastric cardia，demonstrating HER2 high expression，IHC score 3+，$TLG_{40\%}$=34.42 g，$TLG_{80\%}$=9.16 g，CEA=34.10 ng/mL.

图1　胃癌患者[18]F-FDG PET/CT显像图像

Figure 1　[18]F-PDG PET/CT images of patients with gastric cancer

表2　不同组胃癌患者的[18]F-FDG PET/CT相关代谢参数比较

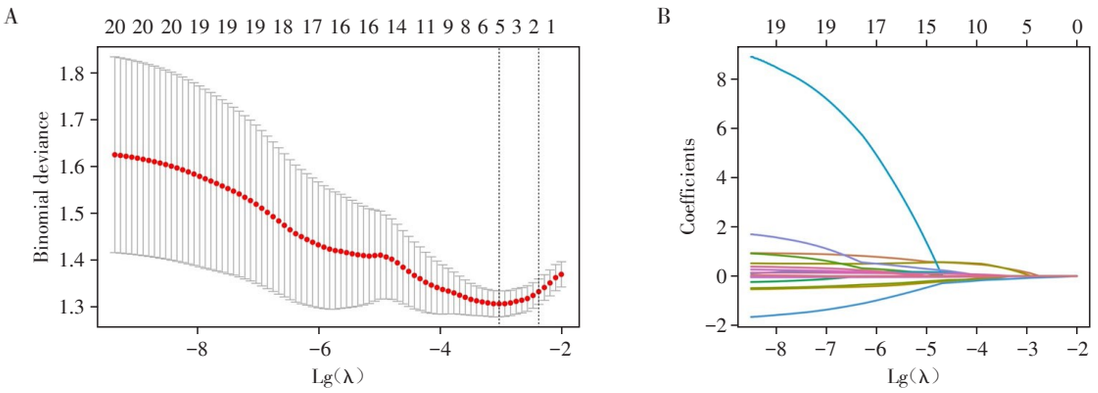
Table 2　Comparison of [18]F-FDG PET/CT-derived metabolic parameters among different groups of gastric cancer patients

［$M(P_{25},P_{75})$］

Variables	HER2 absent expression（n=35）	HER2 low expression（n=46）	HER2 high expression（n=29）	H	P
$MTV_{40\%}$（cm^2）	3.77（1.34，7.20）	4.67（2.07，8.62）	10.70（6.12，23.42）[ab]	22.070	<0.001
$MTV_{60\%}$（cm^2）	0.37（0.16，1.37）	0.83（0.43，2.09）	3.48（1.59，4.85）[ab]	29.519	<0.001
$MTV_{80\%}$（cm^2）	0.05（0.02，0.08）	0.17（0.06，0.27）[a]	0.64（0.37，1.05）[ab]	55.418	<0.001
$TLG_{40\%}$（g）	10.37（4.88，26.42）	16.81（6.79，35.32）	60.51（30.22，132.95）[ab]	31.775	<0.001
$TLG_{60\%}$（g）	1.28（0.46，4.97）	3.25（1.60，6.24）	19.71（8.41，33.25）[ab]	42.647	<0.001
$TLG_{80\%}$（g）	0.15（0.09，0.30）	0.85（0.41，1.58）[a]	7.80（2.77，10.83）[ab]	71.029	<0.001
SUVmin	1.41（0.88，1.95）	1.32（0.99，1.63）	1.18（0.78，1.76）	1.356	0.508
SUVmean	3.16（2.34，4.21）	3.45（2.63，4.25）	5.26（3.35，6.88）[ab]	18.401	<0.001
SUVmax	5.30（3.73，6.17）	7.27（5.54，11.73）[a]	19.10（11.48，22.00）[ab]	58.162	<0.001
HI	1.57（1.44，1.75）	2.21（1.92，2.73）[a]	3.30（3.11，3.87）[ab]	77.203	<0.001

a：denotes a statistically significant difference compared to the HER2 absent expression group，with P < 0.0167；b：denotes a statistically significant difference compared to the HER2 low expression group，with P < 0.0167. Post-hoc pairwise comparisons were performed using the Dunn test with Bonferroni correction applied.

任意两组间差异均具有统计学意义（P均< 0.05），呈现HER2表达缺失组最低，HER2高表达组最高的趋势。该结果可能与本研究发现的HER2缺失表达组低分化印戒细胞癌比例更高，而大多数印戒细胞癌



A: Cross-validation plot. B: Coefficient distribution map regression.

图2　采用10折交叉验证选择最佳λ值

Figure 2　The best λ value was selected by 10-fold cross-validation

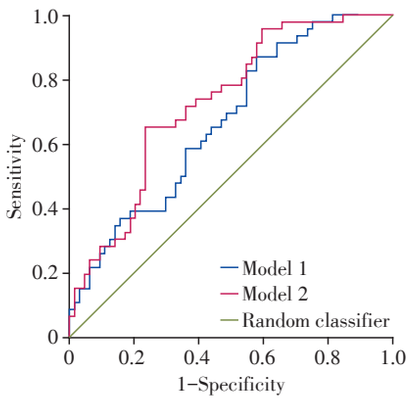


图3　模型1及模型2预测胃癌原发灶HER2低表达的ROC曲线

Figure 3　ROC curves of model 1 and model 2 for predicting HER2 low expression in primary gastric cancer lesions

细胞膜上葡萄糖转运蛋白-1(glucose transporter-1，GLUT-1)表达量低，其为^{18}F-FDG摄取的关键转运体导致^{18}F-FDG摄取量低有关[24]；同时HER2高表达组原发灶长径更大、远处转移概率更高，说明肿瘤负荷更高、侵袭性更强，这也与既往研究证实的HER2过表达所驱动的生物学行为高度契合——HER2高表达激活其下游丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase，MAPK)通路和磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K)信号通路、增强内质网应激、促进蛋白质泛素化降解，进而加速细胞周期，刺激细胞异常增殖并抑制细胞凋亡[25-26]。本研究LASSO-Logistic分析显示$TLG_{40\%}$及$TLG_{80\%}$为HER2低表达状态的独立影响因素。然而，也有研究结论完全不同，Acar等[14]对115例治疗前行^{18}F-FDG PET/CT检查的胃癌患者行回顾性研究，发现SUVmax、SUVmean、MTV、TLG在HER2阳性组与HER2阴性组间差异无统计学意义。导致上述结论差异的潜在原因，主要可归纳为以下几点：其一，不同医疗机构的质控标准及医师主观判读存在差异；其二，胃癌病灶存在显著异质性，手术大切片与穿刺活检小样本的HER2评估结果本身难以完全一致；其三，本研究充分捕捉肿瘤异质性信息，分别采用40%、60%及80% 3种SUV阈值勾画MTV及TLG，系统评估不同代谢活性亚区对HER2低表达的预测效能，从而规避了既往研究仅依赖单一41%固定阈值相关参数分析、难以全面反映异质性影响的固有局限，本研究最终证实$TLG_{40\%}$、$TLG_{80\%}$均具备独立预

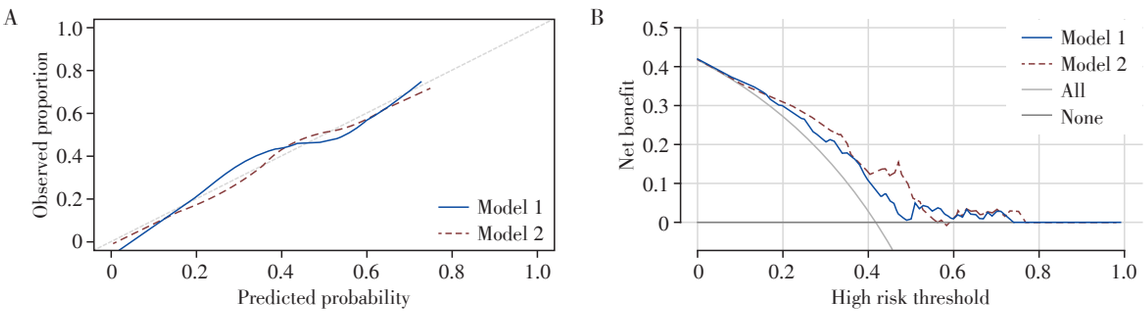


图4　预测模型的校准曲线(A)及DCA曲线(B)

Figure 4　Calibration curves(A) and DCA curves(B) of the prediction models

测作用，而聚焦肿瘤高增殖区域的$TLG_{80\%}$预测效能更高。该高阈值区域有效剔除了坏死及炎性浸润等低代谢组织，主要聚焦增殖活跃的肿瘤核心区，其侵袭性更强。本研究提示高阈值代谢参数在分子分型预测中更具价值，可为后续研究中PET定量参数的选择提供一定参考。

CEA是胃癌常规随访检查指标，高CEA水平往往提示肿瘤负荷更大、转移风险更高，常与患者的不良预后相关[27]。本研究也发现HER2高表达组与低表达组远处转移比例、CEA水平差异有统计学意义。Park等[28]研究也发现HER2阳性组胃癌血清CEA高于HER2阴性组。但也有研究显示CEA水平与HER2表达无关[29]，究其原因可能与病例构成不同及CEA易受炎症、良性消化道疾病等影响有关。本研究显示CEA为HER2低表达影响因素，但区分效能有限，联合PET代谢参数后预测效能明显提升。提示在临床实践与研究过程中，应充分结合影像与临床信息，两者互补才能提高预测效能。

本研究主要存在以下局限性：①本研究为单中心、回顾性研究，缺乏外部验证队列，且容易出现偏倚，样本量相对较小；②本研究仅勾画原发灶相关代谢参数，未分析全身病灶代谢特点。③本研究未分析模型与预后的相关性。后续仍需设计大样本前瞻性研究，综合全身病灶代谢信息以及利用人工智能、影像组学等方法来进一步探讨^{18}F-FDG PET/CT代谢参数与胃癌病灶HER2低表达之间的关联及对患者预后的影响。

综上，本研究表明，^{18}F-FDG PET相关代谢参数对胃癌原发灶HER2低表达状态具有潜在的预测价值，联合临床参数预测效能更佳，为无创预判HER2低表达提供了影像学思路。

利益冲突声明：

作者声明无需要说明的利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors declare that they have no known conflict of interests.

作者贡献声明：

李江鹏负责数据收集，初稿撰写；唐立钧负责研究方案提出，文章修改；李天女负责方法优化指导，文章修改，基金资助；周紫薇负责方法提出，数据分析，初稿撰写，文章修改。

Author's Contributions:

Li Jiangpeng was responsible for data collection and writing the manuscript. Tang Lijun was responsible for providing the research plan and article revision. Li Tiannü was responsible for guidance on the optimization of research methods, article revision, and funding support. Zhou Ziwei was responsible for methodology, data analysis, writing and revising the manuscript.

[参考文献]

[1] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53

[2] 吕 伟，张淑群，靳耀锋，等. HER-2基因突变在恶性实体瘤中的临床研究进展[J]. 现代肿瘤医学，2021，29（23）：4238-4242
Lü W, Zhang S Q, Jin Y F, et al. Progress in clinical research of HER-2 gene mutation in malignant solid tumors[J]. Journal of Modern Oncology, 2021, 29(23): 4238-4242

[3] Miao H, Fang Y, Pan C, et al. Transforming the landscape of cancer treatment with seven promising novel therapies: evolution and future perspectives[J]. Medicine Plus, 2025, 2(2): 48-71

[4] Wang Y, Gong J, Wang A, et al. Disitamab vedotin (RC48) plus toripalimab for HER2-expressing advanced gastric or gastroesophageal junction and other solid tumours: a multicentre, open label, dose escalation and expansion phase 1 trial[J]. EClinicalMedicine, 2024, 68: 102415

[5] Qu F, Lu R, Wu X, et al. Efficacy and safety of RC48-ADC in HER2-positive and HER2-low metastatic breast cancer: a multicenter, real-world study[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1435485

[6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会（CSCO）胃癌诊疗指南2025[M]. 北京：人民卫生出版社，2025
Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Guidelines Working Committee. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer 2025[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2025

[7] 谢 意，关鹏飞，刘 丹，等. 胃癌抗HER2靶向治疗进展与展望[J]. 科学通报，2026，71（7）：1431-1449
Xie Y, Guan P F, Liu D, et al. Progress and prospects in antiHER2 targeted therapy for gastric cancer (in Chinese)[J]. Chin Sci Bull, 2026, 71(7): 1431-1449

[8] Valenza C, Guidi L, Battaiotto E, et al. Targeting HER2 heterogeneity in breast and gastrointestinal cancers[J]. Trends Cancer, 2024, 10(2): 113-123

[9] Lee H S. Spatial and temporal tumor heterogeneity in gastric cancer: discordance of predictive biomarkers[J]. J Gastric Cancer, 2025, 25(1): 192-209

[10] Ulaner G A, Lyashchenko S K, Riedl C, et al. First-in-human human epidermal growth factor receptor 2-targeted imaging using ^{89}Zr-Pertuzumab PET/CT: dosimetry and clinical application in patients with breast cancer[J]. J

Nucl Med，2018，59(6)：900-906

[11] 夏　鹏，唐立钧，丁重阳，等. ^{18}F-FDG PET/CT预测肺腺癌EGFR基因突变状态的研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)，2022，42(6)：875-879
Xia P，Tang L J，Ding C Y，et al. Research progress of ^{18}F-FDG PET/CT in predicting EGFR gene mutation status in lungadenocarcinoma[J]. Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences)，2022，42(6)：875-879

[12] Jiang X，Li T，Wang J，et al. Noninvasive assessment of HER2 expression status in gastric cancer using ^{18}F-FDG positron emission tomography/computed tomography-based radiomics：a pilot study[J]. Cancer Biother Radiopharm，2024，39(3)：169-177

[13] Qin L，Chen W，Ye Y，et al. Prediction of HER2 expression in gastric adenocarcinoma based on preoperative noninvasive multimodal ^{18}F-FDG PET/CT imaging[J]. Acad Radiol，2024，31(8)：3200-3211

[14] Acar Tayyar M N，Tamam M，Babacan G B，et al. The relationship between HER2 status acquired from pathological data and metabolic parameters from pre-treatment ^{18}F-FDG PET/CT in gastric adenocarcinomas[J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol(Engl Ed)，2025，44(4)：500080

[15] Bian Y，Wang J，Chen J，et al. ^{18}F-FDG PET/MRI multiparameter imaging for predicting HER2-zero，-low and-over-expressing in breast cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging，2026，53(10)：5879-5892

[16] Boellaard R，Delgado-Bolton R，Oyen W J，et al. FDG PET/CT：EANM procedure guidelines for tumour imaging：version 2.0[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging，2015，42(2)：328-354

[17] Wang J，Yu X，Shi A，et al. Predictive value of ^{18}F-FDG PET/CT multi-metabolic parameters and tumor metabolic heterogeneity in the prognosis of gastric cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol，2023，149(16)：14535-14547

[18] Wei Q，Yang T，Zhu J，et al. Spatiotemporal quantification of HER2-targeting antibody-drug conjugate bystander activity and enhancement of solid tumor penetration[J]. Clin Cancer Res，2024，30(5)：984-997

[19] Yang T，Xu R，You J，et al. Prognostic and clinical significance of HER-2 low expression in early-stage gastric cancer[J]. BMC Cancer，2022，22(1)：1168

[20] Nakayama I，Takahari D，Chin K，et al. Incidence，clinicopathological features，and clinical outcomes of low HER2 expressed，inoperable，advanced，or recurrent gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. ESMO Open，2023，8(4)：101582

[21] 吴邦钰，王志霄，项景轩，等. 基于卷积神经网络的胃癌病理图像分类诊断与分级识别[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)，2026，46(4)：520-532
Wu B Y，Wang Z X，Xiang J X，et al. Classification and grading recognition of gastric cancer pathological images based on convolutional neural networks[J]. Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences)，2026，46(4)：520-532

[22] 刘　悦，张　慧，周清清，等. 能谱CT定量参数预测胃癌分化程度及HER-2表达的应用价值[J]. 放射学实践，2025，40(6)：725-731
Liu Y，Zhang H，Zhou Q Q，et al. Application value of quantitative spectral CT parameters in predicting the differentiation and HER2 expression in gastric cancer[J]. Radiologic Practice，2025，40(6)：725-731

[23] Park J S，Lee N，Beom S H，et al. The prognostic value of volume-based parameters using ^{18}F-FDG PET/CT in gastric cancer according to HER2 status[J]. Gastric Cancer，2018，21(2)：213-224

[24] Choi B H，Song H S，An Y S，et al. Relation between fluorodeoxyglucose uptake and glucose transporter-1 expression in gastric signet ring cell carcinoma[J]. Nucl Med Mol Imaging，2011，45(1)：30-35

[25] Liu X，Zhang X，Shao Z，et al. Pyrotinib and chrysin synergistically potentiate autophagy in HER2-positive breast cancer[J]. Signal Transduct Target Ther，2023，8(1)：463

[26] 徐　甲，厉梦琪，袁小琴. 肿瘤相关成纤维细胞分泌THBS2通过PI3K/AKT通路驱动巨噬细胞M2极化促进结直肠癌进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)，2026，46(1)：1-13
Xu J，Li M Q，Yuan X Q. THBS2 secretion by cancer-associated fibroblasts drives macrophage M2 polarization *via* the PI3K/AKT signaling pathway to promote colorectal cancer progression[J]. Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences)，2026，46(1)：1-13

[27] Dai X R，Zhang M Z，Chen L，et al. Diagnostic value of systemic immune-inflammation index and prognostic nutritional index combined with CEA in gastric cancer with lymph node metastasis[J]. Front Endocrinol(Lausanne)，2025，16：1522349

[28] Park J S，Rha S Y，Chung H C，et al. Clinicopathological features and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer[J]. Oncology，2015，88(3)：147-156

[29] Kattan J，Karak F E，Farhat F，et al. Prevalence of Her2-neu status and its clinicopathological association in newly diagnosed gastric cancer patients[J].BMC Cancer，2022，22(1)：1114

（**收稿**：2026-07-08；**修回**：2026-09-11；**录用**：2026-09-14）
（本文编辑：唐　震）