

不同 HER2 水平乳腺癌临床病理特征及预后*

岳芳静¹ 徐卫云^{1,2} 刘思雨¹

(1. 西南医科大学附属医院乳腺外科, 四川 泸州 646000; 2. 绵阳市中心医院乳腺外科, 四川 绵阳 621000)

【摘要】 目的 分析 HER2 低表达乳腺癌临床病理特征、预后和影响因素。方法 收集 2016 年 1 月—2023 年 6 月绵阳市中心医院收治的 HER2 阴性乳腺癌患者资料, 分为 HER2(0)、HER2(1+) 和 HER2(2+) 3 组。比较临床病理特征及生存情况差异, 多因素 Cox 回归分析 HER2 低表达乳腺癌预后影响因素。结果 3 组间 N 分期和 HR 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。在 HR+ 亚组中, 3 组间 N 分期差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), HR- 亚组纳入指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组间总生存时间和无病生存时间曲线无显著差异。多因素 Cox 回归分析, T2~4、N1~3 和 Ki-67 $> 14\%$ 的 HER2 低表达乳腺癌具有更高的无病生存时间缩短的风险 ($P < 0.05$), T2~4 和 N1~3 的 HER2 低表达乳腺癌具有更高的总生存时间缩短的风险 ($P < 0.05$)。结论 HER2 低表达乳腺癌 N 分期高和 HR+ 比例高, 预后无显著差异。

【关键词】 乳腺癌; HER2 低表达; HER2 阴性; 临床病理特征; 预后

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.01.022

Clinicopathological features and prognosis of breast cancer with different level human epidermal growth factor receptor

YUE Fangjing¹, Xu Weiyun^{1,2}, Liu Siyu¹

(1. Department of Breast Surgery, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China;

2. Department of Breast Surgery, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, Sichuan, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinicopathological characteristics and prognosis of patients with low HER2 expression and explore the prognostic factors. **Methods** The clinicopathological and prognostic data was collected from the HER2 negative breast cancer patients who were admitted to Mianyang Central Hospital. The patients were divided into 3 groups, including HER2(0), HER2(1+) and HER2(2+). The differences in clinicopathological features, overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) of the three groups were compared, and the prognostic factors of HER2 low expression breast cancer were analyzed by the univariate and multivariate Cox proportional hazard regression. **Results** In the overall cases, there were statistical significances in the difference of N stage ($P < 0.01$) and HR ($P < 0.01$) between the three groups. In the HR+ subgroup, there was statistical significance in the difference of N stage ($P < 0.01$) between the three groups. In the HR- subgroup, there was no statistical significance in the included indicators. There was no significant difference in the OS and DFS between the three groups. The multi-variate analysis results by Cox proportional hazards regression found that the HER2 low expression breast cancer patients with T2~4, N1~3 and Ki-67 $> 14\%$ had higher risks of DFS shortening ($P < 0.05$), and the low HER2 expression breast cancer patients with T2~4 and N1~3 had the higher risks of OS shortening ($P < 0.05$). **Conclusion** The HER2 low expression breast cancer patients have the higher N stage and more HR+, however, there is no significant difference in the OS and DFS between HER2(0) and HER2 low expression breast cancer.

【Key words】 Breast cancer; Human epidermal growth factor receptor 2 low expression; HER2 negative; Clinicopathologic features; Prognosis

基金项目: 四川省应用基础研究项目(18YYJC157)

通讯作者: 徐卫云, E-mail: myxuweiyun@163.com

引用本文: 岳芳静, 徐卫云, 刘思雨. 不同 HER2 水平乳腺癌临床病理特征及预后[J]. 西部医学, 2024, 37(1): 116-123. DOI:10.3969/j.issn.

1672-3511.2025.01.022

乳腺癌(Breast cancer, BC)发病率占女性恶性肿瘤之首, 占所有癌症的 11.7%^[1], 根据免疫组化(Immunohistochemistry, IHC)及荧光原位杂交(Fluorescence in situ hybridization, FISH)结果可分为 4 种分子分型^[2]。不同分子分型的乳腺癌在临床病理特征、治疗方法及预后上存在明显差异^[3]。美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)和美国病理学家学会(College of American Pathologists, CAP)指南规定, 人表皮生长因子受体 2(Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)IHC(3+)或(2+)且 ISH 基因扩增判定为 HER2 阳性^[4]。最近新出现了 HER2 低表达这一说法, 即 IHC1+ 或 2+ 且 ISH 阴性的亚群。中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)在 2021 年提出建议重点关注 HER2 低表达乳腺癌^[5]。随着新型 HER2 靶向药物的不断问世, HER2 低表达乳腺癌逐渐成为研究热点。一项随机、多中心的临床试验(DESTINY-Breast04)发现, 转移性 HER2 低表达乳腺癌患者接受曲妥珠单抗德鲁替康(Trastuzumab deruxtecan, T-Dxd)治疗后, 无进展生存期(Progression free survival, PFS)和总生存期(Overall survival, OS)显著改善^[6], 进展和死亡风险下降了 50% 和 36%^[7]。基于这项研究, 美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)在 2022 年 8 月批准了 T-Dxd 在 HER2 低表达晚期乳腺癌使用^[8]。现有研究关于 HER2 低表达与其他类型乳腺癌在临床病理特征及预后等方面是否有显著差异仍存在争议。本研究拟探讨 HER2 低表达乳腺癌临床病理特征及预后情况, 分析将 HER2 低表达乳腺癌归为一种乳腺癌新分类或独特的临床亚组必要性, 为 HER2 低表达乳腺癌未来治疗方式更新及改善 HER2 低表达乳腺癌预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例资料 收集 2016 年 1 月—2023 年 6 月绵阳市中心医院收治的 HER2 阴性乳腺癌患者的资料, 这些患者均于本院接受手术和规范的系统治疗, 术前或术后病理资料完整, 术后规律复查且接受门诊或电话随访。纳入标准: ①穿刺或术后标本病理确诊为浸润性乳腺癌且均于本院完成 IHC 和/或 FISH 检测。②完成手术治疗。③资料完整。④年龄 28~85 岁。⑤术后接受规范的辅助治疗。排除标准: ①合并其他恶性肿瘤。②远处转移。③心、脑及肾等重要脏器功能不全。④未获得随访。⑤炎性乳腺癌、双侧乳腺癌。收集患者的临床资料(年龄、月经状态、家族史、T 分期、N 分期)、病理资料[组织学类型、组织学分级、

雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、激素受体(HR)、Ki-67、HER2 的 IHC 和 FISH 结果]及复发、转移(经影像或病理证实)和死亡情况。

1.2 分组标准 取患者术中切除的乳腺癌标本组织, 行 IHC 检测, 必要时行 FISH 检测。HER2 IHC 结果评估根据 2013 或 2018 年 ASCO/CAP 乳腺癌 HER2 检测指南标准, 分为 IHC(0)、IHC(1+)、IHC(2+) 和 IHC(3+) ^[4]。对 HER2IHC(2+) 标本进行 FISH 检测。FISH 结果根据 2013 或 2018 年 ASCO/CAP 乳腺癌 HER2 检测指南, 分为 FISH 阴性/未扩增、不确定和阳性/扩增^[4]。ER 和 PR 阳性判定标准为 $\geq 1\%$ 的肿瘤细胞核染色阳性^[9], ER 和/或 PR 阳性定义为 HR 阳性。Ki-67 阳性定义为染色后细胞核内出现棕黄色颗粒^[10]。本研究纳入 579 例, 经医院伦理委员会批准。根据患者 HER2 IHC 及 FISH 结果, 分为 HER2(0)组、HER2(1+)组和 HER2(2+)组。

1.3 随访 纳入研究病例随访数据完整, 采用门诊复查和电话随访进行随访, 截止至 2023 年 6 月, 时间 0.33~90.80 个月, 中位时间 28.07 个月, 失访率 12.7%。无病生存期(disease free survival, DFS)定义为接受手术至出现乳腺癌复发、远处转移或死于乳腺癌的日期、末次随访日期或死亡日期的时间。OS 的定义为首次确诊乳腺癌至患者死亡的总时间。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析, 正态分布的连续型计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 计数和等级资料以 $n(\%)$ 表示。计数资料比较使用卡方检验或 Fisher 确切概率法, 等级资料比较使用秩和检验; Kaplan-Meier 曲线计算生存率, Log-rank 检验比较生存差异, 单因素和多因素 Cox 回归分析预后影响因素。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征分析 原发性非转移性乳腺癌 579 例, 其中 HER2(0)组 183 例, HER2(1+)组 215 例, HER2(2+)组 181 例。HER2(0)组的平均年龄 53.4 岁, HER2(1+)组的平均年龄 54.4 岁, HER2(2+)组的平均年龄 52.1 岁。3 组间 N 分期 ($P < 0.01$)、HR ($P < 0.01$) 差异具有统计学意义, 与 HER2(0)组相比, HER2 低表达组 N 分期更高、HR+ 比例更高。年龄、月经状态、家族史、组织学类型、组织学分级、T 分期及 Ki-67 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组临床病理特征, 见表 1。HR+ 共 464 例, 其中 HER2(0)组 131 例, HER2(1+)组 182 例, HER2(2+)组 151 例。HR+ 亚组中, N 分期差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 年龄、月经状态、家族史、组织学类型、组织学分级、T 分期及 Ki-67 差异无统计学意义

($P>0.05$)。与 HER2(0)组相比,HER2 低表达组的乳腺癌 N 分期更高。HR+/HER2 不同水平患者临床病理特征,见表 2。HR-共 115 例,其中 HER2(0)组 52 例,HER2(1+)组 33 例,HER2(2+)组 30 例。

HR-病例中,年龄、月经状态、家族史、组织学分级、T 分期、N 分期及 Ki-67 差异均无统计学意义($P>0.05$)。HR-/HER2 不同水平患者 3 组临床特征,见表 2。

表 1 HER2(0)、(1+)与(2+)乳腺癌患者的临床特征分析[$n, n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Clinicopathological characteristics analysis of HER2(0), (1+) and (2+) BC patients

特征	(n=579)			P	特征	(n=579)			P
	HER2(0)	HER2(1+)	HER2(2+)			HER2(0)	HER2(1+)	HER2(2+)	
年龄(岁)	53.4±10.5	54.4±10.0	52.1±9.9	0.49	T 分期				0.97
绝经				0.55	T1	36(19.67)	45(20.93)	32(17.68)	
否	112(61.20)	120(55.81)	107(59.11)		T2	122(66.67)	144(66.98)	125(69.06)	
是	71(38.80)	95(44.19)	74(40.89)		T3	16(8.74)	19(8.84)	17(9.39)	
家族史				0.96	T4	9(4.92)	7(3.25)	7(3.87)	
有	4(2.21)	4(1.86)	4(2.21)		N 分期				<0.01
无	179(97.79)	211(98.14)	177(97.79)		N0	128(69.95)	127(59.07)	89(49.17)	
病理类型				0.10	N1	42(22.95)	62(28.84)	62(34.25)	
非特殊	172(93.99)	204(94.88)	178(98.34)		N2	5(2.73)	12(5.58)	17(9.39)	
其他	11(6.01)	11(5.12)	3(1.66)		N3	8(4.37)	14(6.51)	13(7.19)	
分级				0.22	Ki-67				0.06
G1	29(16.67)	39(18.75)	26(14.61)		≤14%	81(44.26)	113(52.56)	96(53.04)	
G2	103(59.20)	123(59.13)	123(69.10)		>14%~30%	48(26.23)	60(27.91)	53(29.28)	
G3	42(24.13)	46(22.12)	29(16.29)		>30%	54(29.51)	42(19.53)	32(17.68)	
					激素受体				<0.01
					阴	52(28.42)	33(15.35)	30(16.57)	
					阳	131(71.58)	182(84.65)	151(83.43)	

表 2 HR+/-HER2(0)、(1+)与(2+)乳腺癌临床特征分析[$n, n(\times 10^{-2})$]

Table 2 Clinicopathological characteristics analysis of HR+/-HER2(0), (1+) and (2+) BC patients

特征	激素受体阳性 (n=464)				激素受体阴性 (n=115)			
	HER2(0)	HER2(1+)	HER2(2+)	P	HER2(0)	HER2(1+)	HER2(2+)	P
年龄(岁)	53.5±10.6	52.0±9.8	51.6±9.6	0.27	53.1±10.4	54.7±10.7	54.7±11.0	0.70
绝经				0.60				0.94
否	76(58.02)	96(52.75)	86(56.95)		36(69.23)	24(72.73)	21(0.70)	
是	55(41.98)	86(47.25)	65(43.05)		16(30.77)	9(27.27)	9(0.30)	
家族史				1.00				0.72
有	2(1.53)	3(1.60)	2(1.30)		2(3.85)	1(3.03)	2(6.67)	
无	129(98.47)	179(98.40)	149(98.70)		50(96.15)	32(96.97)	28(93.33)	
病理类型				0.05				—
非特殊	120(91.60)	171(93.96)	148(98.01)		52(100.0)	33(100.0)	30(100.0)	
其他	11(8.40)	11(6.04)	3(1.99)		—	—	—	
分级				0.13				0.83
G1	27(21.95)	37(2.15)	25(16.78)		2(3.92)	2(6.06)	1(3.44)	
G2	84(68.29)	108(61.71)	109(73.15)		19(37.25)	15(45.45)	14(48.28)	
G3	12(9.76)	30(17.14)	15(10.07)		30(58.83)	16(48.49)	14(48.28)	
T 分期				0.92				0.76
T1	25(19.08)	39(21.42)	26(17.22)		11(21.15)	6(18.18)	6(0.20)	
T2	90(68.71)	124(68.13)	108(71.52)		32(61.54)	20(60.61)	17(56.67)	
T3	10(7.63)	14(7.69)	10(6.62)		6(11.54)	5(15.15)	7(23.33)	
T4	6(4.58)	5(2.76)	7(4.64)		3(5.77)	2(6.06)	0(0.00)	
N 分期				<0.01				0.53
N0	96(73.28)	108(59.34)	71(47.02)		32(61.54)	19(57.58)	18(0.60)	
N1	26(19.85)	49(26.92)	51(33.77)		16(30.77)	13(39.39)	11(36.67)	
N2	5(3.82)	12(6.59)	16(10.60)		0(0.00)	0(0.00)	1(3.33)	
N3	4(3.05)	13(7.15)	13(8.61)		4(7.69)	1(3.03)	0(0.00)	
Ki-67				0.93				0.24
≤14%	81(44.26)	113(52.56)	96(53.04)		7(13.46)	5(15.15)	4(13.33)	
>14%~30%	48(26.23)	60(27.91)	53(29.28)		7(13.46)	9(27.27)	10(33.33)	
>30%	54(29.51)	42(19.53)	32(17.68)		38(73.08)	19(57.58)	16(53.34)	

2.2 生存分析 579 例患者的中位随访时间 28.07 个月,5 年 DFS 和 OS 分别为 89.4% 和 94.40%, HER2(0) 组分别为 87.80% 和 94.42%, HER2(1+) 组分别为 89.90% 和 93.10%, HER2(2+) 组分别为 92.40% 和 96.50%。464 例 HR+ 患者的中位随访时间 27.83 个月,5 年 DFS 和 OS 分别为 91.90% 和 94.60%, HER2(0) 组分别为 91.40% 和 94.30%,

HER2(1+) 组分别为 91.00% 和 96.80%, HER2(2+) 组分别为 93.30% 和 92.70%。115 例激素受体阴性患者中位随访时间 29.97 个月,5 年 DFS 和 OS 分别为 85.90% 和 92.60%, HER2(0) 组分别为 80.40% 和 90.80%, HER2(1+) 组分别为 85.00% 和 95.00%, HER2(2+) 组分别为 87.8% 和 95.20%。OS 及 DFS 差异均无统计学意义($P>0.05$),见图 1~6。

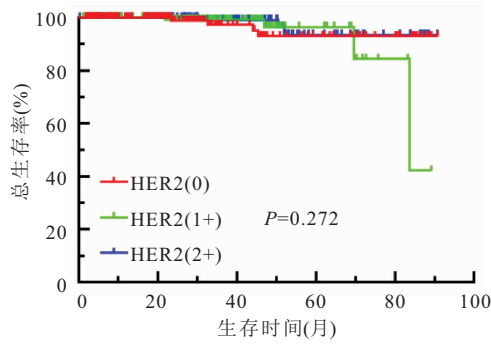


图 1 HER2 阴性乳腺癌患者总生存曲线
Figure 1 OS curve of HER2 negative BC

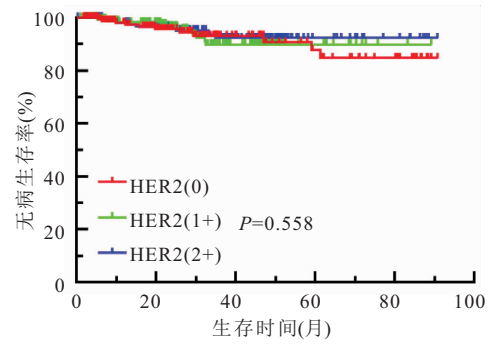


图 2 HER2 阴性乳腺癌患者无病生存曲线
Figure 2 DFS curve of HER2 negative BC

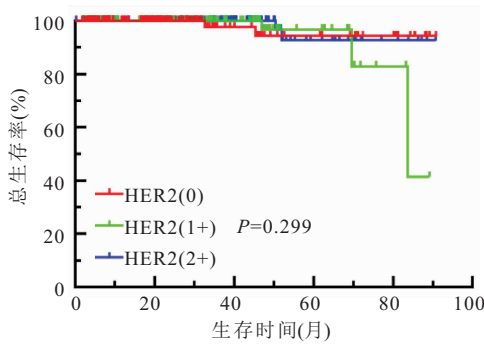


图 3 HR+/HER2 阴性乳腺癌总生存曲线
Figure 3 OS curve of HR+/HER2 negative BC

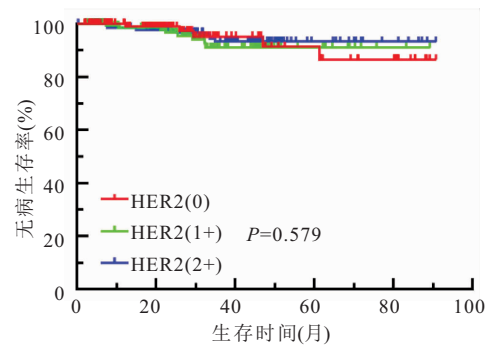


图 4 HR+/HER2 阴性乳腺癌无病生存曲线
Figure 4 DFS curve of HR+/HER2 negative BC

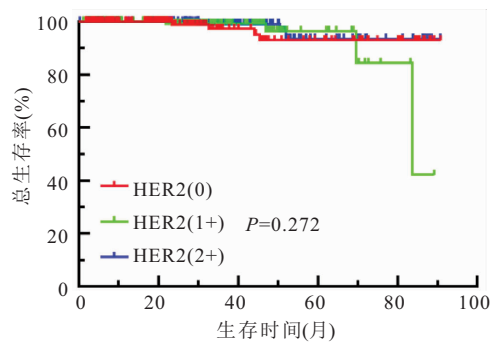


图 5 HR-/HER2 阴性乳腺癌总生存曲线
Figure 5 OS curve of HR-/HER2 negative BC

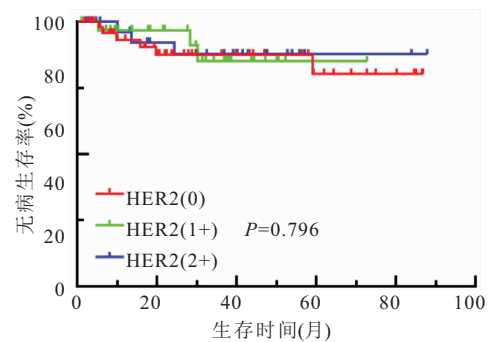


图 6 HR-/HER2 阴性乳腺癌无病生存曲线
Figure 6 DFS curve of HR-/HER2 negative BC

2.3 HER2 阴性乳腺癌患者的预后因素分析 单因素分析不同变量对 HER2 阴性乳腺癌预后的影响, T 分期、N 分期、Ki-67 和 HR 影响患者 DFS, T 分期和 N 分期影响患者 OS(均 $P<0.05$)。年龄、组织学类型、组织学分级及 HER2 水平对生存无显著影响($P>0.05$)。多

因素分析发现, T 分期、N 分期和 Ki-67 影响患者 DFS, T 分期和 N 分期影响患者 OS(均 $P<0.05$)。年龄、组织学分级、组织学类型、HR 及 HER2 水平对 DFS 无显著影响, 年龄、组织学分级、组织学类型、HR、HER2 水平及 Ki-67 对 OS 无显著影响(均 $P>0.05$)。见表 3。

表 3 HER2 阴性乳腺癌患者的预后因素分析
Table 3 Prognostic factors of patients with HER2 negative BC patients

变量	单因素				多因素			
	DFS		OS		DFS		OS	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄(岁)		0.660		0.853				
<45	1		1					
≥45	1.207(0.52~2.796)		1.134(0.298~4.319)					
月经		0.174		0.439				
绝经后	1		1					
绝经前	0.595(0.282~1.258)		0.614(0.179~2.109)					
组织学分级		0.267		0.965				
G1	1		1					
G2-3	2.253(0.537~9.448)		1.047(0.132~8.288)					
T 分期		<0.001		0.036		0.004		0.008
T1~2	1		1		1		1	
T3~4	5.182(2.556~10.505)		3.751(1.093~12.871)		2.990(1.429~6.258)		4.947(0.826~29.634)	
N 分期		<0.001		0.020		<0.001		0.038
N0	1		1		1		1	
N1~3	6.353(2.614~15.438)		6.124(1.322~28.358)		5.304(2.141~13.136)		5.187(1.093~24.617)	
Ki-67		0.006		0.074		0.027		
≤14%	1		1		1		1	
>14%	3.054(1.372~6.800)		4.063(0.871~18.957)		2.707(1.121~6.541)			
激素受体		0.020		0.327		0.671		
-	1		1		1		1	
+	0.427(0.209~0.875)		0.540(0.157~1.855)		0.839(0.374~1.881)			
HER2		0.579		0.891				
0	1		1					
低表达	0.812(0.389~1.694)		0.916(0.261~3.210)					

2.4 HR+/HER2 阴性乳腺癌患者的预后因素分析

单因素分析不同变量对 HR+/HER2 阴性乳腺癌预后的影响, T 分期、N 分期和 Ki-67 影响患者 DFS ($P < 0.05$), T 分期和 N 分期影响患者 OS ($P < 0.05$), HER2 水平、年龄、组织学分级及月经状态对 DFS 无显著影响 ($P > 0.05$)。HER2 水平、年龄、组织学分级、月经状态及 Ki-67 对 OS 无显著影响 ($P > 0.05$)。多因素分析显示, T 分期、N 分期和 Ki-67 影响患者 DFS ($P < 0.05$), T 分期、N 分期影响患者 OS ($P < 0.05$)。年龄、组织学分级、组织学类型及 HER2 水平对 DFS 无显著影响。年龄、组织学分级、组织学类型、Ki-67 及 HER2 水平对 OS 生存无显著影响。见表 4。

3 讨论

乳腺癌中 HER2 基因扩增和/或过表达是重要的预后生物标志物和治疗靶点, 靶向治疗显著改善了 HER2 过表达乳腺癌的预后^[11]。抗体药物偶联物 (Antibody-drug conjugate, ADC) 在转移性 HER2 低表达乳腺癌中的应用, 使 HER2 低表达乳腺癌得到了前所未有的关注^[12-13]。提高 HER2 低表达乳腺癌生存、改善预后具有重要意义, 需要进一步研究 HER2 低表达乳腺癌特征及预后^[14-15]。

HER2 低表达乳腺癌约占乳腺癌的 45% ~

55%^[16-18], HER2 低表达乳腺癌生物学特征仍是模棱两可的, 它与 HER2 阳性乳腺癌具有一定程度上相似的特征, 但又不能被传统的抗 HER2 药物曲妥珠单抗靶向^[19]。既往研究发现, 亚洲人群中 HER2 低表达比例更高^[20-21], 国内一项来自国家癌症中心的数据, HER2 低表达患者占 43.1%^[22]。HER2 低表达肿瘤 HR+ 比例较高, HER2 低表达乳腺癌更大可能是 HR+^[17, 23, 18, 24], 可以认为 HER2 低表达和 HR+ 表达之间可能存在正反馈^[25], 这为将 HER2 靶向 ADC 和内分泌疗法联合用于 HER2 低表达乳腺癌提供了依据。

目前, HER2 低表达乳腺癌的临床病理特征的研究结果尚不相同。多项研究表明, HER2 低表达患者表现出更有利的临床和病理特征, 表现为 Ki-67 表达更低, 淋巴结转移更少, 组织学分级更高^[26-28]。相反, 另一项研究发现, HER2 低表达乳腺癌具有更大年龄、更高的 T 分期、N 分期, 但 Ki-67 差异无统计学意义^[23], 这与本研究一致, HER2 低表达乳腺癌 N 分期更高。也有研究发现 HER2 零表达和 HER2 低表达的临床病理特征相似, 且与 HR 状态无关^[24, 29]。HR-亚组中, 不同 HER2 水平间临床病理特征差异无统计学意义。考虑原因为 HR-亚组纳入病例数较少, 且既往国内外关于 HER2 零表达与 HER2 低表达临床病

表 4 HR+/HER2 阴性乳腺癌患者的预后因素分析
Table 4 Prognostic factors of patients with HR+/HER2 negative BC patients

变量	单因素				多因素			
	DFS		OS		DFS		OS	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄(岁)		0.680		0.995				
<45	1		1					
≥45	1.260(0.421~3.769)		1.006(0.191~5.287)					
月经		0.187		0.275				
绝经后	1		1					
绝经前	0.525(0.201~1.366)		0.400(0.077~2.071)					
组织学分级		0.535		0.517				
G1	1		1					
G2-3	1.590(0.368~6.878)		0.486(0.055~4.318)					
T 分期		<0.001		0.023	0.001		0.043	
T1~2	1		1		1		1	
T3~4	7.003(2.841~17.262)		7.241(1.321~39.703)		4.533(1.795~11.451)		6.431(1.057~39.128)	
N 分期		0.002		0.043	0.004		0.031	
N0	1		1		1		1	
N1~3	5.839(1.950~17.482)		8.891(1.069~73.963)		5.128(1.662~15.816)		10.624(1.246~90.589)	
Ki-67		0.007		0.050	0.004			
≤14%	1		1		1			
>14%	3.699(1.421~9.631)		8.368(0.997~70.243)		4.183(1.596~10.963)			
HER2		0.945		0.767				
0	1		1					
低表达	1.037(0.375~2.868)		1.288(0.241~6.883)					

理特征差异性分析研究较多,本研究纳入 HER2(0)、HER2(1+)及 HER2(2+)3 组,目前针对这 3 组对照研究甚少,后续研究可纳入更多病例数进行分析。

HER2 低表达乳腺癌的预后尚不确定,现有研究存在相互矛盾的结果。目前关于 HER2 低表达乳腺癌研究发现,大部分为回顾性研究,转移性晚期乳腺癌相关研究较少。多项研究认为与 HER2 零表达肿瘤相比,HER2 低表达肿瘤预后更好^[24,30-31]。另一些研究则发现 HER2 零表达与 HER2 低表达乳腺癌预后没有差异^[32-34]。这与本研究结果一致,HER2 低表达和 HER2 零表达乳腺癌的预后无显著差异。类似研究还发现 HER2 不同水平间预后差异是 HR 状态造成的,并且在调整 HR 状态后差异消失^[35-37]。出现这种结果,是由于 HER2 零表达乳腺癌中基底样肿瘤比例高于 HER2 低表达患者^[18,23]。一项回顾性研究发现,淋巴结浸润及脉管癌栓是影响早期 HER2 低表达乳腺癌患者 OS 及 DFS 的独立因素^[38]。有研究认为,在淋巴结阳性的乳腺癌中,HER2 低表达是预后的危险因素^[39-40]。本研究暂未发现 HER2 状态对 DFS 及 OS 有显著影响。HER2 低表达状态评估不准确、肿瘤内部普遍存在的 HER2 异质性等影响了对 HER2 低表达乳腺癌特征的观察。HER2 异质性在 HER2 低表达乳腺癌中更常见^[41]。并且 HER2 IHC 检测指南最初旨在区分高水平和较低水平 HER2 表

达,尚未开发用于检测 HER2 低表达状态^[42],一项重复性评估 HER2 状态的研究中,与 IHC 2+ 和 3+ 相比,IHC 0 和 1+ 的 IHC 评估一致性较低(26% Vs58%)^[43]。由此可见,HER2 IHC 检测指南识别 HER2 低表达乳腺癌 IHC(特别是 HER2 IHC 0 和 1+)的可靠性仍有待评估,尚不能满足更精细准确的 HER2 状态评估要求^[42]。未来,需要开发一种针对 HER2 更准确、经济可用于临床实践的检测方法。

近年来,ADC 药物发展蓬勃,大量药物在研和进入临床试验中。靶向 HER2 ADC 中的 T-DXd 已获批用于不可切除/转移性 HER2 低表达乳腺癌,RC48 (Disitamab vedotin)作为我国自主研发的 ADC,细胞毒性有效载荷(payload)为 Disitamab,对 HER2 较曲妥珠单抗有更好的分子亲和力,王佳宇等^[44]汇总分析了 2 项研究数据结果显示 RC48 对 HER2 阳性和 HER2 低表达人群均有效。SYD985、SG、Dato-DXd 和 HER3-DXd 等药物也进入临床试验。除单药疗效及安全性评估外,学者们还将目光聚焦到了靶向与免疫、内分泌、化疗药物联合的研究上^[45-46]。DAISY 试验发现 IHC 零表达和 HER2 低表达肿瘤对 T-DXd 具有相似的反应^[47],提出了 HER2 超低表达这一概念。III 期 DESTINY-Breast06 临床试验将 HER2 超低表达乳腺癌也纳入了研究,旨在评估 ADC 在 HER2 超低乳腺癌中的疗效^[49]。2023 年更新的 ASCO/CAP

HER2 检测指南指出目前没有证据表明 HER2 低表达乳腺癌是一种新的或可重复定义的乳腺癌亚型,但它作为新型抗 HER2 ADC 的治疗靶点的作用是毋庸置疑的^[50]。

本研究还存在一些局限性。首先,本研究为单中心回顾性研究,组间偏倚可能存在不平衡,但在一定程度上避免了实验室间 HER2 检测的异质性。其次,HR-亚组病例数及终点事件数较少,本研究未对该亚组进行分析。最后,本研究大多数病例资料在 2021 年之后收集,随访时间短,终点事件少,且仅对 DFS、OS 进行了分析,因此后续研究需要延长随访时间、扩大样本量、多个中心,才能了解有关预后结果的更多细节。

4 结论

总的来说,对于 HER2 低表达乳腺癌患者中其 HER2 不同水平的表达在临床病理特征方面存在一定差异,总生存率和无病生存率差异无统计学意义。T 分期、N 分期和 Ki-67 与 HER2 低表达乳腺癌的预后有关,T 分期、N 分期和 Ki-67 与 HR+/HER2 低表达乳腺癌亚组的预后有关。

【参考文献】

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2021, 71(3): 209-249.

[2] WAKS A G, WINER E P. Breast cancer treatment: A Review [J]. JAMA, 2019, 321(3): 288-300.

[3] YIN L, DUAN J J, BIAN X W, *et al.* Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress[J]. Breast cancer research; BCR, 2020, 22(1): 61.

[4] WOLFF A C, HAMMOND M E H, ALLISON K H, *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]. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2018, 142(11): 1364-1382.

[5] 黄香, 蒋梦萍, 包胜南, 等. 2021 年 CSCO《乳腺癌诊疗指南》更新要点解读[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2021, 13(3): 209-215.

[6] MODI S, JACOT W, YAMASHITA T, *et al.* Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-Low advanced breast cancer[J]. The New England Journal of Medicine, 2022, 387(1): 9-20.

[7] TARANTINO P, HAMILTON E, TOLANEY S M, *et al.* HER2-Low breast cancer: patho-logical and clinical landscape [J]. Journal of Clinical Oncology, 2020, 38(17): 1951-1962.

[8] COMMISSIONER O of the. FDA approves first targeted therapy for HER2-Low breast cancer[EB]//FDA. FDA, 2022[2023-11-14].

[9] ALLISON K H, HAMMOND M E H, DOWSETT M, *et al.*

Estrogen and progesterone re-ceptor testing in breast cancer: ASCO/CAP Guideline Update[J]. Journal of Clinical Oncology, 2020, 38(12): 1346-1366.

[10] ZHANG J, YANG M. RE: Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group[J]. Journal of the National Cancer Institute, 2021, 113(11): 1595-1596.

[11] NADER-MARTA G, MARTINS-BRANCO D, DE AZAMBUJA E. How we treat patients with metastatic HER2-positive breast cancer[J]. ESMO open, 2022, 7(1): 100343.

[12] FRANCHET C, DJERROUDI L, MARAN-GONZALEZ A, *et al.* 2021 update of the GEF-PICS' recommendations for HER2 status assessment in invasive breast cancer in France[J]. Annales De Pathologie, 2021, 41(6): 507-520.

[13] EIGER D, AGOSTINETTO E, SA?DE-CONDE R, *et al.* The exciting new field of HER2-Low breast cancer treatment[J]. Cancers, 2021, 13(5): 1015.

[14] TARANTINO P, HAMILTON E, TOLANEY S M, *et al.* HER2-Low breast cancer: patho-logical and clinical landscape [J]. Journal of Clinical Oncology, 2020, 38(17): 1951-1962.

[15] YANG M, SUN J, LIU L, *et al.* Clinicopathological characteristics of HER2-low breast cancer: a retrospective study[J]. Scientific Reports, 2023, 13(1): 12382.

[16] TARANTINO P, HAMILTON E, TOLANEY S M, *et al.* HER2-Low breast cancer: patho-logical and clinical landscape [J]. Journal of Clinical Oncology, 2020, 38(17): 1951-1962.

[17] DENKERT C, SEITHER F, SCHNEEWEISS A, *et al.* Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials[J]. The Lancet, Oncology, 2021, 22(8): 1151-1161.

[18] AGOSTINETTO E, REDITI M, FIMERELI D, *et al.* HER2-low breast cancer: molecular characteristics and prognosis[J]. Cancers, 2021, 13(11): 2824.

[19] FEHRENBACHER L, CECCHINI R S, GEYER C E, *et al.* NSABP B-47/NRG oncology phase iii randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in high-risk invasive breast cancer negative for HER2 by FISH and with IHC 1+ or 2[J]. Journal of Clinical Oncology, 2020, 38(5): 444-453.

[20] SHUI R, LIANG X, LI X, *et al.* Hormone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 detection in invasive breast carcinoma: a retrospective study of 12,467 patients from 19 chinese representative clinical centers[J]. Clinical Breast Cancer, 2020, 20(1): e65-e74.

[21] HORISAWA N, ADACHI Y, TAKATSUKA D, *et al.* The frequency of low HER2 expression in breast cancer and a comparison of prognosis between patients with HER2-low and HER2-negative breast cancer by HR status[J]. Breast Cancer, 2022, 29(2): 234-241.

[22] LI Y, ABUDUREHEIYIMU N, MO H, *et al.* In Real Life, Low-Level HER2 expression may be associated with better outcome in HER2-Negative breast cancer: A Study of the National Cancer Center, China [J]. Frontiers in Oncology, 2022, 11: 774577.

- [23] SCHETTINI F, CHIC N, BRASÓ-MARISTANY F, *et al.* Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer[J]. NPJ breast cancer, 2021, 7(1): 1.
- [24] LI Y, ABUDUREHEIYIMU N, MO H, *et al.* In real life, low-level HER2 expression may be associated with better outcome in her2-negative breast cancer; A Study of the National Cancer Center, China[J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 774577.
- [25] JIN J, LI B, CAO J, *et al.* Analysis of clinical features, genomic landscapes and survival outcomes in HER2-low breast cancer [J]. Journal of Translational Medicine, 2023, 21(1): 360.
- [26] SCHETTINI F, CHIC N, BRASÓ-MARISTANY F, *et al.* Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer[J]. NPJ breast cancer, 2021, 7(1): 1.
- [27] SHAO Y, YU Y, LUO Z, *et al.* Clinical, pathological complete response, and prognosis characteristics of HER2-Low breast cancer in the neoadjuvant chemotherapy setting; A Re-trospective Analysis[J]. Annals of Surgical Oncology, 2022, 29(13): 8026-8034.
- [28] WON H S, AHN J, KIM Y, *et al.* Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer; a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society[J]. Breast cancer research; BCR, 2022, 24(1): 22.
- [29] XU H, HAN Y, WU Y, *et al.* Clinicopathological characteristics and prognosis of HER2-Low early-stage breast cancer; A Single-Institution Experience[J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 906011.
- [30] XU H, HAN Y, WU Y, *et al.* Clinicopathological characteristics and prognosis of HER2-Low early-stage breast cancer; a single-institution experience[J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 906011.
- [31] TARANTINO P, HAMILTON E, TOLANEY S M, *et al.* HER2-Low breast cancer; patho-logical and clinical landscape [J]. Journal of Clinical Oncology, 2020, 38(17): 1951-1962.
- [32] TARANTINO P, JIN Q, TAYOB N, *et al.* Prognostic and biologic significance of ERBB2-Low expression in early-stage breast cancer[J]. JAMA oncology, 2022, 8(8): 1177-1183.
- [33] PEIFFER D S, ZHAO F, CHEN N, *et al.* Clinicopathologic characteristics and prognosis of ERBB2-Low breast cancer among patients in the national cancer database[J]. JAMA oncology, 2023, 9(4): 500-510.
- [34] WON H S, AHN J, KIM Y, *et al.* Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer; a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society[J]. Breast cancer research; BCR, 2022, 24(1): 22.
- [35] JACOT W, MARAN-GONZALEZ A, MASSOL O, *et al.* Prognostic value of HER2-low expression in non-metastatic triple-negative breast cancer and correlation with other bio-markers [J]. Cancers, 2021, 13(23): 6059.
- [36] ROSSI V, SAROTTO I, MAGGIOROTTO F, *et al.* Moderate immunohistochemical expres-sion of HER-2 (2 +) without HER-2 gene amplification is a negative prognostic factor in early breast cancer[J]. The Oncologist, 2012, 17(11): 1418-1425.
- [37] SCHMIDT G, GERLINGER C, JUHASZ-BÖSS I, *et al.* Her2-neu score as a prognostic factor for outcome in patients with triple-negative breast cancer[J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2016, 142(6): 1369-1376.
- [38] 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[J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(6): 494-498.
- [39] HARBECK N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer[J]. Breast (Edinburgh, Scotland), 2022, 62 Suppl 1(Suppl 1): S12-S16.
- [40] HUAI J, CAO M, JIANG Y, *et al.* Evaluation of liquid biopsy in patients with HER2-positive breast cancer[J]. BioMed Research International, 2021, 2021: 6388492.
- [41] WU S, YUE M, ZHANG J, *et al.* The Role of Artificial Intelligence in accurate interpretation of her2 immunohistochemical scores 0 and 1+ in breast cancer[J]. Modern Pathology; Inc, 2023, 36(3): 100054.
- [42] ZHANG H, PENG Y. Current biological, pathological and clinical landscape of HER2-Low breast cancer[J]. Cancers, 2022, 15(1): 126.
- [43] FERNANDEZ A I, LIU M, BELLIZZI A, *et al.* Examination of low ERBB2 protein expression in breast cancer tissue[J]. JAMA oncology, 2022, 8(4): 1-4.
- [44] WANG J, LIU Y, ZHANG Q, *et al.* RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with HER2-positive and HER2-low expressing advanced or metastatic breast cancer; A pooled analysis of two studies[J]. Journal of Clinical Oncology, 2021, 39(15_suppl): 1022-1022.
- [45] GONG C. Phase II Neoadjuvant pyrotinib combined with neoadjuvant chemotherapy in HER2-low-expressing and HR positive early or locally advanced breast cancer; a single-arm, non-randomized, single-center, open label trial; NCT05165225[R]. Clinicaltrials, gov, 2023[2023-01-01].
- [46] ANDRE F, HAMILTON E P, LOI S, *et al.* Dose-finding and expansion studies of trastuzumab deruxtecan in combination with other anti-cancer agents in patients (pts) with advanced/metastatic HER2+ (DESTINY-Breast07 [DB-07]) and HER2-low (DESTINY-Breast08 [DB-08]) breast cancer (BC). [J]. Journal of Clinical Oncology, 2022, 40(16_suppl): 3025-3025.
- [47] SAJJADI E, VENETIS K, IVANOVA M, *et al.* Improving HER2 testing reproducibility in HER2-low breast cancer [J/OL]. Cancer Drug Resistance (Alhambra, Calif.), 2022, 5(4): 882-888.
- [48] CHEN Z, JIA H, ZHANG H, *et al.* Is HER2 ultra-low breast cancer different from HER2 null or HER2 low breast cancer? A study of 1363 patients[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2023, 202(2): 313-323.
- [49] BARDIA A, VIALE G. HER2-Low breast cancer-diagnostic challenges and opportunities for insights from ongoing studies; a podcast[J]. Targeted Oncology, 2023, 18(3): 313-319.
- [50] ROY A M, KUMARASAMY V M, DHAKAL A, *et al.* A review of treatment options in HER2-low breast cancer and proposed treatment sequencing algorithm[J]. Cancer, 2023, 129(18): 2773-2788.

(收稿日期:2023-11-25; 修回日期:2024-05-09; 编辑:张翰林)