

人表皮生长因子受体 2 低表达乳腺癌病理检测及其异质性研究进展

汪 敏¹, 黄敏凤¹, 池 俊², 邓星宇¹, 袁敬华², 谢瑞莲²

(1. 赣南医学院第一临床医学院, 江西 赣州 341001;

2. 赣南医学院第一附属医院, 江西 赣州 341001)

摘 要: 人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 是乳腺癌的生物标志物之一。近年研究表明以曲妥珠单抗德鲁特康(T-DXd)、曲妥珠单抗多卡木嗪(SYD985)为代表的新型抗体药物偶联物可能使 HER2 低表达乳腺癌患者受益。按照目前的评分系统, HER2 低表达乳腺癌患者占有乳腺癌总数一半以上, 从靶向治疗中获益的患者或可达到 60%~70%。然而, HER2 低表达乳腺癌是否具有独特生物学特异性的临床亚型尚有争议。

关键词: 人表皮生长因子受体 2; 乳腺癌; 病理检测; 临床特征

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)05-0420-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.05.B012

Research Progress on Clinical and Pathological Characteristics of HER2-Low Breast Cancer

WANG Min¹, HUANG Min-feng¹, CHI Jun², DENG Xing-yu¹, ZHONG Jing-hua², XIE Rui-lian²

(1. The First Clinical Medical College of Gannan Medical University, Ganzhou 341001, China;

2. The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341001, China)

Abstract: Human epidermal growth factor receptor 2(HER2) is one of the biomarkers of breast cancer. Studies have shown that the antibody-drug conjugates(ADC) trastuzumab drutecan(T-DXd) and trastuzumab doxarxyzine(SYD985) may benefit patients with HER2-low breast cancer. HER2-low expression breast cancer account for more than half of all breast cancer, and the patients who may benefit from targeted therapy would reach 60%~70%. However, whether HER2-low breast cancer is a clinical subtype with unique biological specificity is still controversial at present.

Subject words: human epidermal growth factor receptor 2; breast cancer; pathological examination; clinical features

人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 是人表皮受体家族一种跨膜酪氨酸激酶受体蛋白, 由乳腺上皮细胞 17 号染色体上 *ERBB2* 原癌基因编码。当 *ERBB2* 基因扩增, HER2 分子蛋白过表达时, 下游酪氨酸激酶信号被级联激活, 触发细胞存活、增殖、迁移和侵袭。其中, HER2 阳性乳腺癌临床表现侵袭性强、预后差, 靶向治疗下能显著改善这类患者的生存预后, 从单克隆抗体曲妥珠单抗, 到不同的人源化单克隆抗体帕妥

珠单抗, 酪氨酸激酶抑制剂等治疗方案的迭代更新, 也奠定了 HER2 乳腺癌“二分法”(即 HER2 阳性或者 HER2 阴性)的地位。近两年研究结果发现, 曲妥珠单抗德鲁特康(T-DXd)等新型抗体药物偶联物使 HER2 未过度扩增乳腺癌患者获益^[1], 由此提出在 HER2 阳性乳腺癌与 HER2 阴性乳腺癌之间新增 HER2 低表达乳腺癌概念, 由原来“二分法”转为更为精准化的“三分法”^[2]。

为探索 HER2 低表达乳腺癌独特性, 本文综述 HER2 低表达乳腺癌的病理检测发展与挑战, 同时回顾 HER2 低表达乳腺癌临床特征与预后相关研

基金项目: 国家自然科学基金(82260604)

通信作者: 谢瑞莲, E-mail: xieruilian163@163.com

收稿日期: 2023-02-16; **修回日期:** 2023-03-26

究,探讨 HER2 低表达乳腺癌是否作为新的亚型支持新提出的“三分法”评估标准。

1 HER2 低表达乳腺癌病理检测发展与挑战

1.1 HER2 低表达乳腺癌病理检测的发展

目前乳腺癌 HER2 检测是以美国临床肿瘤学会(ASCO)/美国病理学家学院(CAP)指南为依据,采用免疫组织化学法(IHC)检测 HER2 蛋白数量,荧光原位杂交技术(FISH)测定 *HER2* 基因扩增,两者共同评估 HER2 状态^[3]。过去的 HER2 评分“两分法”将乳腺癌分为:①HER2 阳性,即 IHC 2+或 3+,FISH(+);②HER2 阴性,即 IHC 0、1+或 2+且 FISH(-)。近两年国内外已完成和正在进行中的靶向药物临床试验显示出有前景的治疗结果,由此“三分法”进一步细化 HER2 阴性乳腺癌,其中 IHC 1+或 2+且 FISH(-)的患者定义为 HER2 低表达乳腺癌^[4]。

乳腺癌的 HER2 病理检测大多用于评估预后。在 IHC 和 FISH 的检测结果中,若 HER2 蛋白过表达、*HER2* 基因扩增,则提示侵袭性乳腺癌的不良预后^[5]。随着 HER2 靶向治疗的发展,乳腺癌的 HER2 病理检测成为一种筛选性检测,旨在筛选出受益于靶向治疗的 HER2 阳性乳腺癌患者。不同于过去认为 HER2 表达简单的二分类,现在的观点更倾向于认为 HER2 蛋白表达是一个完整的动态范围。具体来说,传统的检测方法用来区分 HER2 蛋白扩增与未扩增状态,其缺陷是对未扩增 HER2 蛋白中间范围分层测定的忽视。一项研究设计了一种新的检测方法(被称为 HER2-V2),通过 AQUA 定量免疫荧光方法测试抗体浓度、质谱测量 HER2 蛋白细胞系微阵列并对结果加以计算,最终确定 HER2 蛋白表达未扩增检测的最佳动态范围,以提高 HER2 检测的分辨率^[6]。研究调查了 363 例 HER2 IHC 评分为 0、1+、2+且没有 *HER2* 基因扩增的乳腺癌,借助人工智能神经网络模型和相关的 HER2 mRNA 水平重新定义 HER2 低表达乳腺癌。研究提出的 HER2 IHC 1+定义标准:基于浸润性肿瘤细胞的膜性染色之上,包括以下 4 种情况:① $\geq 20\%$ 浸润细胞呈微弱强度染色,而不考虑膜周的完整性;② $\leq 10\%$ 浸润细胞呈完整的弱染色;③ $>10\%$ 浸润细胞呈不完全的轻度染

色;④ $\leq 10\%$ 浸润细胞呈不完全的中度染色。结果表明,这种改进的定义达到了较高的观察者内部一致性(Kappa 值为 0.8)和观察者间一致性(Kappa 值为 0.9)^[7]。HER2 低表达乳腺癌的时代正缓缓揭开序幕,HER2 的病理评估是临床治疗决策的前提及关键。

1.2 HER2 低表达乳腺癌病理检测的挑战

目前对于 HER2 低表达乳腺癌与 HER2 零表达乳腺癌之间的界定是模棱两可的。ASCO/CAP HER2 指南于 2007 年首发,分别于 2013 年、2018 年更新,旨在提高 HER2 检测规范性和准确性^[8]。根据 2018 年 ASCO/CAP HER2 指南建议:HER2 0 为无染色或 $\leq 10\%$ 浸润性癌细胞呈现不完整的微弱细胞膜染色;HER2 1+为 $>10\%$ 浸润细胞呈不完整的、微弱的细胞膜染色;HER2 2+为 $>10\%$ 浸润性癌细胞呈现弱-中等强度的完整细胞膜染色;HER2 3+为 $>10\%$ 浸润细胞呈强、完整、均匀的细胞膜染色^[9]。

国内 HER2 检测指南参考我国《乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)》和《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)》,指南定义 HER2 评分标准与国际版几乎一致,仅在 HER2 2+上存在些许变动,我国定义 HER2 2+分 2 种情况:① $>10\%$ 浸润性癌细胞呈现弱-中等强度的完整细胞膜染色;② $\leq 10\%$ 浸润性癌细胞呈现强而完整的细胞膜染色。两者共同认为当 IHC 评分为 2+时,需要进一步行 FISH 明确 HER2 状态,双探针法 FISH 检测的判读标准进一步分为 5 种情况加以讨论。即使在规范 HER2 检测判读标准下,仍存在判读结果可能不一致的情况。Fernandez 等^[10]进行的一项研究收集了 18 名耶鲁大学病理学家对 170 份乳腺癌活组织病理检查的阅片结果,并对结果的一致性做了相关数据分析,HER2 0 到 1+之间的一致性只有 26%,而 2+到 3+之间的一致性有 58%。原因之一可能是以往病理医生并不重视 HER2 IHC 0 和 1 的区别。同样 IHC 1+的切片染色微弱性也增加了判读难度,且 10%阈值由人为主观把控,易造成不一致。但是,HER2 免疫组化评分 0 和 1+之间微妙的区别将会是识别 HER2 低表达乳腺癌的关键。

研究证实,当把冷冻石蜡病理组织切片送不同实验室做 IHC 评分时,下级实验室与上级实验室之间可能会得出不同的实验结果。150 例乳腺癌活组织病理切片在下级实验室报告 IHC 0,由上级实验

室重新评分,结果高达 85%肿瘤患者二次评分结果为 1+或 2+[11]。同样证实了目前病理方法识别 HER2 蛋白低范围表达的重复性存在问题,特别是区分 IHC 0 和 IHC 1+时。

此外, Tarantino 等[12]研究的一项关于 HER2 阴性乳腺癌(IHC 0 vs IHC 1+/2+)的演变研究中发现,在乳腺癌进展的过程中,HER2 蛋白的表达程度是动态演变的,这无疑增加了病理识别及后续临床工作的难度。在该研究中,研究者多次取材进行组织病理活检,结果提示,44%的 HER2 零表达原发性乳腺癌在肿瘤进展过程中 HER2 蛋白表达较前增多,而 22%的 HER2 低表达原发性乳腺癌在疾病进展中转变为 HER2 零表达乳腺癌[12]。另一个角度来讲,这一结果也为临床治疗提供了多种可能性,也许部分原发性 HER2 零表达乳腺癌患者在疾病进展过程中增加了靶向药物治疗的可选择性。也有其他研究佐证了 HER2 低表达乳腺癌在疾病演变过程中高度不稳定性[13]。

2 HER2 低表达乳腺癌独特异质性

2.1 HER2 低表达乳腺癌与 HER2 阳性乳腺癌

HER2 低表达乳腺癌区别于 HER2 阳性乳腺癌。回顾 HER2 低表达乳腺癌靶向药物研究的发展,以前的观点认为仅 HER2 阳性乳腺癌可在靶向治疗中获益[14],而 HER2 低表达乳腺癌患者靶向治疗无效。NSABP B-47 临床试验在已知曲妥珠单抗对 HER2 过表达乳腺癌有效的前提下,进一步探索 HER2 低表达肿瘤患者的 HER2 靶向治疗效益。将 3 270 例 HER2 低表达乳腺癌患者分为 2 个治疗组(辅助化疗+曲妥珠单抗 vs 辅助化疗),结果显示,曲妥珠单抗 HER2 靶向治疗不能改善 HER2 低表达乳腺癌患者的预后。中位随访 46 个月,曲妥珠单抗治疗组 5 年侵袭性无病生存期(5-year improve invasive disease-free survival, 5-IDFS)相比常规化疗治疗组未明显改善(89.8% vs 89.2%, $P=0.85$),总生存期(overall survival, OS)同样无显著改善(曲妥珠单抗组 94.8% vs 常规组 96.3%, $P=0.15$)[3]。

近年提出 ADC 类药物在 HER2 低表达乳腺癌患者中的治疗疗效是可观的[15-16],ADC 药理作用可能不依赖 HER2 过表达。早在 2013 年有研究表明

HER2 1+、2+的乳腺癌细胞膜上存在 50 万~100 万个 HER2 蛋白的表达[17]。Modi 等[1]在 Ib 期试验 DS8201-A-J101 中纳入 54 例晚期 HER2 低表达乳腺癌患者,对比 T-DXd 在两种剂量水平下(5.4 mg/kg vs 6.4 mg/kg) 的使用情况,ADC 类药物 T-DXd 在 HER2 低表达乳腺癌患者中显示出初步抗肿瘤活性。独立中心审查(independent central review, ICR)报告的总缓解率(overall response rate, ORR)为 37.0%,研究者报告的 ORR 为 44.4%,中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为 11.1 个月。在 DS8201-A-J101 基础上后续开展的 III 期试验 DESTINY-Breast 04 纳入 557 例转移性 HER2 低表达乳腺癌患者,与医生选择的传统化疗方案相比, T-DXd 治疗组疗效更佳,具体表现为:在 HR 阳性队列中, T-DXd 组的 mPFS 显著获益(10.1 个月 vs 5.4 个月, $P<0.001$), OS 分别是 23.9 个月和 17.5 个月($P=0.003$);在所有患者中, T-DXd 组的 mPFS 显著获益(9.9 个月 vs 5.1 个月, $P<0.001$), OS 分别是 23.4 个月和 16.8 个月($P=0.001$)[18]。

ADC 药物由单克隆抗体、细胞因子及连接物组成,目前正投入研究的热门新型 ADC 药物主要为 T-DXd(DS-8201)[19]、SYD985[20]、XMT-1522 等,ADC 药物出现为 HER2 低表达乳腺癌患者带来了希望的曙光。一些小分子抑制剂、双特异性抗体、乳腺癌疫苗[21]等也在如火如荼研究中。

2.2 HER2 低表达乳腺癌与 HER2 零表达乳腺癌

传统观点认为,HER2 阴性乳腺癌可细分为 HER2 低表达乳腺癌和 HER2 零表达乳腺癌。在临床实践中,根据激素受体的状态,低表达乳腺癌被认为是三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)或者管腔型乳腺癌(Luminal breast cancer)[22]。早在提出 HER2 低表达乳腺癌这一概念之前就有学者关注 HER2 2+表达对生存预后的影响,早期乳腺癌患者中 HER2 IHC 2+且 FISH(-)是一个不良预后因素,具体表现为其与更大的肿瘤体积、更多阳性淋巴结数量、更高的肿瘤级别、升高的 Ki-67 表达水平等不良预后因素相关[23]。

有团队纳入 523 例中国女性乳腺癌患者,对其临床病理特征数据进行分层分析,结果表明 HER2 低表达乳腺癌具有明显的临床和分子特征。与 HER2 零表达乳腺癌、HER2 阳性乳腺癌相比,HER2 低表

达乳腺癌在以下 3 个方面是独特的：①更高的组织学分级；②HR 阳性富集；③Ki-67 表达水平更低。但 HER2 零表达亚组与 HER2 过表达亚组在组织学分级、HR 状态和 Ki-67 表达水平方面无统计学差异^[24]。另有多项研究同样证实 HER2 低表达乳腺癌在 HR 阳性水平富集^[22,25-27]，Ki-67 增殖指数较低^[28-29]。也许 HR 阳性显著富集是 HER2 低表达乳腺癌表现出基线特征特异性的原因之一。

Schettini 等^[30]分析 3 689 例乳腺癌患者的临床和分子特征，HER2 低表达乳腺癌占 HER2 阴性乳腺癌的一半以上（59.7%），老年和男性患者人群中 HER2 低表达乳腺癌更为常见。与 HER2 零表达乳腺癌相比，HER2 低表达乳腺癌表现更大的原发肿瘤和更多的受累阳性淋巴结。一项回顾性研究以 60 个月作为指定时间点进行标志性分析，发现在 HR 阳性患者中，HER2 低表达组在 DFS 方面比 HER2 零表达组更优（ $P=0.004$ ），60 个月内则两者差异无统计学意义^[31]，HER2 低表达是 5 年后 DFS 的独立预后因素；与 HER2 零表达相比，疾病进展风险降低 69%（HR=0.31，95%CI:0.13~0.75， $P=0.01$ ）。Denkert 等^[28]对 4 项前瞻性临床研究进行了数据分析，包括 HER2 低表达亚组（1 098 例，47.5%）和 HER2 零表达亚组（1 212 例，52.5%）共 2 310 例患者，结果显示，与 HER2 零表达患者比较，HER2 低表达乳腺癌患者的 HR 表达明显更高（64.0% vs 36.7%），3 年 DFS 更长（83.4% vs 76.1%）。

相反地，也有观点认为 HER2 低表达乳腺癌不能作为独特生物的亚型。Mutai 等^[32]分析了 608 例 ER(+)HER2 阴性早期乳腺癌患者，分为 HER2 零表达组及 HER2 低表达两个亚组，分别进行 Onco-type DX（基因复发评分）检测，旨在比较两组的临床特征及预后，结果显示，两组基线临床病理特征包括肿瘤大小（ $P=0.12$ ）、淋巴结受累（ $P=0.23$ ）、组织学分级（ $P=0.83$ ）、Ki-67（ $P=0.36$ ）、HR 染色强度（ER： $P=0.103$ ，PR： $P=0.90$ ）、血管淋巴结浸润（ $P=0.83$ ）及 Onco-type DX 的 RS 评分（ $P=0.52$ ）均无统计学差异；10 年 DFS 分别为 82%和 97%（ $P=0.09$ ），10 年 OS 分别为 91%和 88%（ $P=0.10$ ）。Tarantino 等^[33]通过比较 5 235 例 HER2 低表达乳腺癌与 HER2 零表达乳腺癌之间的疾病结局发现，HR 表达在 HER2 低表达乳腺癌中更常见（ $P<0.001$ ）；虽然中位随访时间约

10 个月后观察到两组病理完全缓解率存在显著性差异（ $P=0.002$ ），但这种差异极可能是两者之间 HR 表达差异引起的。当分析限制在 HR 阳性组时，两组病理完全缓解率差异无统计学意义（ $P=0.08$ ）；当从 HR 阳性亚组中移除 ER 低表达肿瘤患者时，病理完全缓解率结果相似（ $P=0.28$ ），故该队列研究不支持 HER2 低表达乳腺癌作为独特亚型。另外一项回顾性研究中，收集 855 例 HER2 阴性早期乳腺癌患者的临床数据，旨在明确 HER2 低表达对生存结局的影响，结果认为 HER2 低表达对生存结局无预后价值，Luminal 型中 HER2 低表达乳腺癌与 HER2 零表达乳腺癌的病理完全缓解率（ $P=0.27$ ）、5 年 RFS（ $P=0.47$ ）、5 年 OS（ $P=0.11$ ）无统计学差异^[34]。

3 结语与展望

HER2 蛋白的表达应是一个连续谱，不应局限于阳性与阴性之间的二分关系，迄今为止采用“三分法”命名已成为大势所趋，然而 HER2 低表达乳腺癌的临床病理检测仍面临一些挑战。临床特征上看，HER2 低表达乳腺癌还是一个发展中的概念，HER2 低表达乳腺癌的临床病理特征至今尚未完全阐明。鉴于不同研究的混合结果，HER2 低乳腺癌是否作为独立亚型仍不清楚。

参考文献：

- [1] Modi S, Park H, Murthy RK, et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: results from a phase I b study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(17):1887-1896.
- [2] Marchiò C, Annaratone L, Marques A, et al. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond[J]. Semin Cancer Biol, 2021, 72:123-135.
- [3] Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE Jr, 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]. J Clin Oncol, 2020, 38(5):444-453.
- [4] Schneeweiss A, Park-Simon TW, Albanell J, et al. Phase I b study evaluating safety and clinical activity of the anti-HER3 antibody lumretuzumab combined with the anti-HER2 antibody pertuzumab and paclitaxel in HER3-positive, HER2-low metastatic breast cancer[J]. Invest New Drugs, 2018, 36(5):848-859.
- [5] Press MF, Bernstein L, Thomas PA, et al. HER-2/neu gene

- amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(8):2894–2904.
- [6] Moutafi M, Robbins CJ, Yaghoobi V, et al. Quantitative measurement of HER2 expression to subclassify ERBB2 unamplified breast cancer[J]. *Lab Invest*, 2022, 102(10): 1101–1108.
- [7] Zhang H, Peng Y. Current biological, pathological and clinical landscape of HER2-low breast cancer[J]. *Cancers*, 2023, 15(1):126.
- [8] Wei CH, Garcia L, Murata-Collins J, et al. Quantitative impact of the 2018 American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP) Practice Guideline update on human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: a systematic analysis[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2021, 145(7):887–890.
- [9] Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, 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]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(20):2105–2122.
- [10] Fernandez AI, Liu M, Bellizzi A, et al. Examination of low ERBB2 protein expression in breast cancer tissue[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(4):1–4.
- [11] Lambein K, Van Bockstal M, Vandemaele L, et al. Distinguishing score 0 from score 1+ in HER2 immunohistochemistry-negative breast cancer: clinical and pathobiological relevance[J]. *Am J Clin Pathol*, 2013, 140(4):561–566.
- [12] Tarantino P, Gandini S, Nicolò E, et al. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 163:35–43.
- [13] Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, et al. Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1):137.
- [14] Jackson DO, Trappey FA, Clifton GT, et al. Effects of HLA status and HER2 status on outcomes in breast cancer patients at risk for recurrence: implications for vaccine trial design[J]. *Clin Immunol*, 2018, 195:28–35.
- [15] Rinnerthaler G, Gampenrieder SP, Greil R. HER2 directed antibody-drug-conjugates beyond T-DM1 in breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5):1115.
- [16] No authors listed. T-DXd: new standard for HER2-low breast cancer[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(8):1828.
- [17] Onsum MD, Geretti E, Paragas V, et al. Single-cell quantitative HER2 measurement identifies heterogeneity and distinct subgroups within traditionally defined HER2-positive patients[J]. *Am J Pathol*, 2013, 183(5):1446–1460.
- [18] Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1):9–20.
- [19] Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10371):105–117.
- [20] Banerji U, van Herpen CML, Saura C, et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(8):1124–1135.
- [21] Mittendorf EA, Lu B, Melisko M, et al. Efficacy and safety analysis of nelipepimut vaccine to prevent breast cancer recurrence: a randomized, multicenter, phase III clinical trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(14):4248–4254.
- [22] Agostinetti E, Rediti M, Fimereli D, et al. HER2-low breast cancer: molecular characteristics and prognosis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11):2824.
- [23] Eggemann H, Ignatov T, Burger E, et al. Moderate HER2 expression as a prognostic factor in hormone receptor positive breast cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22(5): 725–733.
- [24] Zhang G, Ren C, Li C, et al. Distinct clinical and somatic mutational features of breast tumors with high-, low-, or non-expressing human epidermal growth factor receptor 2 status[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1):142.
- [25] Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Tinchon C, et al. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer(MBC): results from the Austrian AGMT_MBC-registry[J]. *Breast Cancer Res*, 2021, 23(1):112.
- [26] Won HS, 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 Res*, 2022, 24(1):22.
- [27] 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]. *Front Oncol*, 2021, 11:774577.
- [28] 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]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8):1151–1161.
- [29] Zhang H, Katerji H, Turner BM, et al. HER2-low breast cancers: incidence, HER2 staining patterns, clinicopathologic features, mammaprint and blueprint genomic profiles [J]. *Mod Pathol*, 2022, 35(8):1075–1082.
- [30] 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.
- [31] Xu H, Han Y, Wu Y, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of HER2-low early-stage breast cancer: a single-institution experience[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 906011.
- [32] Mutai R, Barkan T, Moore A, et al. Prognostic impact of HER2-low expression in hormone receptor positive early breast cancer[J]. *Breast*, 2021, 60:62–69.
- [33] Tarantino P, Jin Q, Tayob N, et al. Prognostic and biologic significance of ERBB2-low expression in early-stage breast cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(8):1177–1183.
- [34] Xu W, Jiang Y, Xu L, et al. HER2-low status may predict poor neoadjuvant chemotherapy response in HR-negative breast cancer: a real-world multicenter study[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2023, hyad009.