

HER2 低表达对早期乳腺癌预后的影响分析

王 玮,白俊文,杨俊杰,付博岩

(内蒙古医科大学附属医院,内蒙古 呼和浩特 010050)

摘要: [目的] 比较早期乳腺癌中不同人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2,HER2)蛋白表达患者的临床病理特征及预后的差异性。[方法] 收集 2010 年 6 月至 2019 年 6 月内蒙古医科大学附属医院甲状腺乳腺外科收治的 792 例 I~II 期乳腺癌患者的临床病理资料,入组患者根据 HER2 蛋白表达水平分为 HER2 不表达 301 例、HER2 低表达 309 例、HER2 阳性 182 例三组,回顾性分析不同 HER2 亚组患者临床病理特征及预后的差异性。[结果] HER2 低表达患者主要以 Luminal A 型为主,三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer,TNBC)所占比例较低。与 HER2 不表达患者相比,HER2 低表达患者腋窝淋巴结阳性、脉管癌栓及激素受体(hormone receptor,HR)阳性所占比例较高,浸润性小叶癌、组织学分级以及 Ki-67 高表达所占比例较低。共随访 792 例患者,中位随访时间为 56 个月,HER2 阳性、HER2 低表达、HER2 不表达患者 5 年无病生存率(disease free survival,DFS)分别为 85.7%、92.9%、91.3%($\chi^2=8.268, P=0.016$),5 年总生存率(overall survival,OS)分别为 92.8%、97.4%、96.8%($\chi^2=15.809, P<0.001$),按 HR 状态分层分析后 5 年 DFS 差异也无统计学意义。[结论] 虽然 HER2 低表达乳腺癌具有独特的临床病理特征,但并未导致 HER2 低表达和 HER2 不表达乳腺癌预后差异。研究结果支持 HER2 低表达乳腺癌作为独立的生物学亚型。

关键词: 乳腺癌;HER2 低表达;临床病理特征;预后

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2024)01-0025-07

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2024.01.B005

Association of HER2 Expression Levels with Clinicopathological Features and Prognosis in Patients with Early Breast Cancer

WANG Wei, BAI Junwen, YANG Junjie, FU Boyan

(The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

Abstract: [Objective] To compare the clinicopathological features and prognosis in early breast cancer patients with different human epidermal growth factor receptor 2(HER2) protein expression levels. [Methods] The clinicopathological data of 792 patients with stage I~II breast cancer admitted to the Department of Thyroid and Breast Surgery of Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University from June 2010 to June 2019 were retrospectively analyzed, including 301 cases of HER2 zero expression, 309 cases of HER2 low expression and 182 cases of HER2 positive. The clinicopathological features and prognosis among three groups were compared. [Results] There were significant differences in proportions of histological and molecular subtypes and clinicopathological features among three groups. Patients with HER2 low expression had higher proportion of Luminal A subtype, and lower proportion of triple-negative breast cancer (TNBC). Compared with patients with HER2 zero expression, patients with HER2 low expression had a higher proportion of positive axillary lymph nodes, lympho-vascular invasion and hormone receptor(HR) positive, and a lower proportion of invasive lobular carcinoma, high histological grade and high Ki-67 expression. A total of 792 patients were followed up with median follow-up time 56 months. The 5-year disease free survival (DFS) of patients with positive expression of HER2, low expression of HER2, and zero expression of HER2 were 85.7%, 92.9%, and 91.3%, respectively ($\chi^2=8.268, P=0.016$), 5-year overall survival (OS) were 92.8%, 97.4%, 96.8%($\chi^2=15.809, P<0.001$), respectively. There was no significant difference in 5 years DFS at after stratified analysis by HR status. [Conclusion] HER2 low expression breast cancer has unique clinicopathological features, but there is no significant difference in prognosis between of patients with HER2 low expression and HER2 zero expression, so this study does not support low HER2 breast cancer as an independent biological subtype.

Subject words: breast cancer; HER2 low expression; clinicopathological feature; prognosis

目前,人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2,HER2)已成为 HER2 阳性乳

腺癌治疗干预和靶向药物研发的最佳靶点,人源化

单克隆抗体曲妥珠单抗的研发是治疗 HER2 阳性乳

腺癌最重要进展。帕妥珠单抗、小分子酪氨酸酶抑

制剂如拉帕替尼和奈拉替尼在内的多种抗 HER2 靶

腺癌治疗干预和靶向药物研发的最佳靶点,人源化单克隆抗体曲妥珠单抗的研发是治疗 HER2 阳性乳腺癌最重要进展。帕妥珠单抗、小分子酪氨酸酶抑制剂如拉帕替尼和奈拉替尼在内的多种抗 HER2 靶

向药物被批准用于治疗 HER2 阳性乳腺癌,极大地改善了 HER2 阳性乳腺癌患者的治疗前景。尽管如此,仍有约 5.8%~8.6%HER2 阳性乳腺癌患者因抗 HER2 单克隆抗体的获得性耐药而导致复发^[1]。目前多项研究正在进行更深入的探索、开发针对 HER2 靶点的新型药物,其中最具代表性的为新型抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)T-DXd, T-DXd 改变了药物连接头、有效载荷和抗体结构,从而克服耐药性,并实现最大的抗肿瘤活性。DESTINY-Breast 01 和 DESTINY-Breast 03 研究表明, T-DXd 可以显著性提高 HER2 阳性晚期乳腺癌患者的生存^[2-3]。与此同时,研究发现 T-DXd 可以通过其独特的旁观者效应对邻近的肿瘤细胞产生杀伤作用。新型 ADC 药物临床试验的进展带动了 HER2 低表达乳腺癌的积极研究,致使 HER2 低表达人群重新引起了学术界的关注,并在 2021 年中国临床肿瘤协会《乳腺癌诊疗指南》^[4]中将 HER2 免疫组织化学 1+、HER2 免疫组织化学 2+且原位杂交技术阴性患者从 HER2 阴性患者中区分开来,并定义为“HER2 低表达”。DESTINY-Breast 04 研究^[5]证实,与化疗相比, T-DXd 可以显著性延长激素受体(hormone receptor, HR)阳性/HER2 低表达晚期乳腺癌患者中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)(10.1 个月 vs 5.4 个月, $P<0.001$)和中位总生存期(median overall survival, mOS)(23.9 个月 vs 17.5 个月, $P=0.003$)。随着研究的进一步深入,更多研究发现 HER2 低表达和 HER2 不表达乳腺癌可能是不同的生物学实体,其预后也可能不同。然而,到目前为止,对于 HER2 低表达乳腺癌是否为独立的生物学亚型目前尚无定论。本文旨在探讨不同 HER2 表达患者的临床病理特征及预后的差异性,从而为 HER2 低表达乳腺癌是否可以作为独特的生物学亚型提供更多临床依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2010 年 6 月至 2019 年 6 月内蒙古医科大学附属医院甲状腺乳腺外科收治 792 例 I~II 期女性乳腺癌患者的临床病理及随访资料,所有患者术前穿刺活检或术后石蜡病理证实为原发性浸润性乳腺癌,术后接受规范的系统治疗。入组患者根据免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)和原位杂交技

术(in situ hybridization, ISH)检测结果将不同 HER2 蛋白表达分为 HER2 不表达(HER2 IHC 0)、HER2 低表达(HER2 IHC 1+, HER2 IHC 2+且 ISH 阴性)、HER2 阳性(HER2 IHC 2+且 ISH 阳性, HER2 IHC 3+)三组。本研究获内蒙古医科大学附属医院伦理委员会批准同意(审批号:KY2023096)。

1.2 方法

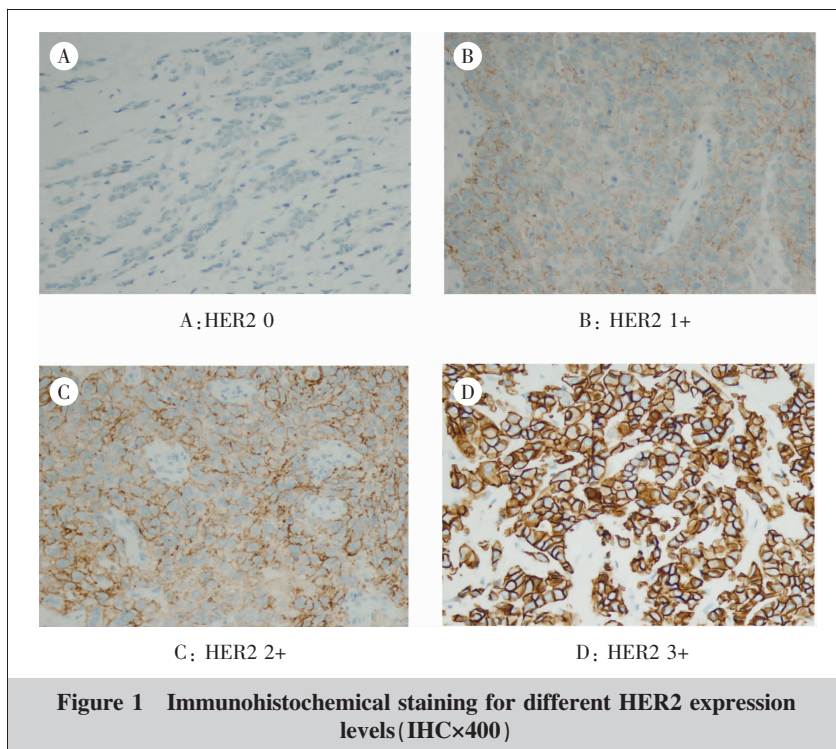
术前标本采集采用空心针穿刺活检,在超声引导下用 14G 空心针取 3~5 条肿瘤组织,术后由病理科对乳腺标本进行连续切片获得肿瘤组织。792 例标本均进行 IHC 检测,雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)结果判读根据 2015 年《乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南》^[6]标准进行判读。ER/PR 阳性: $\geq 1\%$ 肿瘤细胞核呈现不同程度着色;ER/PR 阴性: $<1\%$ 肿瘤细胞核呈现不同程度着色或完全无着色。HER2 结果判读依据 2019 年《乳腺癌 HER2 检测指南》^[7]将 HER2 检测结果分为四类:IHC 0:无着色或 $\leq 10\%$ 浸润性癌细胞呈现不完整、微弱的细胞膜染色;IHC 1+: $>10\%$ 浸润性癌细胞呈现不完整、微弱的细胞膜染色;IHC 2+: $>10\%$ 浸润性癌细胞呈现弱至中等强度且完整的细胞膜染色或 $<10\%$ 浸润性癌细胞呈现强且完整的细胞膜染色,若为 IHC 2+应进一步行 ISH 检测明确 HER2 状态;IHC 3+: $>10\%$ 浸润性癌细胞呈现强、完整且均匀的细胞膜染色(Figure 1)。Ki-67 结果判读:依据 2021 年《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》^[8],以 20%作为判断 Ki-67 增殖指数界值, $<20\%$ 判定为 Ki-67 低表达, $\geq 20\%$ 判定为 Ki-67 高表达。

1.3 随访

随访采用查阅门诊病历、电话回访等方式,随访时间从术后第一天开始计算,截止时间为 2022 年 6 月。随访时间 7~149 个月,中位随访时间为 56 个月。无病生存期(distant free survival, DFS)指从乳腺原发肿瘤术后第一天至首次出现复发和/或转移,或至截止日期所经历的时间;总生存期(overall survival, OS)指乳腺原发肿瘤术后第一天至原发肿瘤所导致死亡,或至截止日期所经历的时间。终止事件为患者出现乳腺癌复发、远处转移或因任何原因导致患者死亡,或已到达随访终点。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析,计量资料



采用 t 检验或单因素方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法; 通过 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 各组间生存率比较采用 Log-Rank χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征

入组 792 例患者中, 182 例 (23.0%) 为 HER2 阳性, 309 例 (39.0%) 为 HER2 低表达, 301 例 (38.0%) 为 HER2 不表达; HR 阳性患者 626 例 (79.0%), 其中 109 例 (17.4%) 为 HER2 阳性, 278 例 (44.4%) 为 HER2 低表达, 239 例 (38.2%) 为 HER2 不表达; HR 阴性患者 166 例 (21.0%), 其中 73 例 (44.0%) 为 HER2 阳性, 31 例 (18.7%) 为 HER2 低表达, 62 例 (37.3%) 为 HER2 不表达。

不同 HER2 亚组患者病理类型、分子分型、淋巴结转移、组织学分级、脉管癌栓、HR 状态及 Ki-67 表达水平具有统计学差异。①HER2 低表达和 HER2 不表达患者分子分型主要为 Luminal A 型, 三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 在 HER2 不表达患者中所占比例最高, 在 HER2 低表达患者中所占比例最低; ②与 HER2 低表达和 HER2 不表

达患者相比, HER2 阳性患者腋窝淋巴结阳性、组织学分级、脉管癌栓及 Ki-67 高表达所占比例最高, HR 阳性所占比例最低; ③与 HER2 不表达患者相比, HER2 低表达患者腋窝淋巴结阳性、脉管癌栓及 HR 阳性所占比例较高, 浸润性小叶癌、组织学分级及 Ki-67 高表达所占比例较低 (Table 1)。

在 HR 阳性患者中, HER2 不表达和 HER2 低表达患者的病理类型 ($P=0.004$) 和组织学分级 ($P=0.035$) 具有统计学差异 (Table 2)。

在 HR 阴性患者中, HER2 低表达与 HER2 不表达患者的临床病理特征均未见统计学差异 (Table 3)。

2.2 生存分析

共随访 792 例患者, 中位随访时间为 56 个月。HER2 阳性、HER2 低表达、HER2 不表达患者 5 年 DFS 分别为 85.7%、92.9%、91.3%, 5 年 OS 分别为 92.8%、97.4%、96.8%, 不同 HER2 亚组患者 5 年 DFS ($\chi^2=8.268$, $P=0.016$) (Figure 2) 和 5 年 OS ($\chi^2=15.809$, $P<0.001$) (Figure 3) 差异具有统计学意义。

在 HR 阳性患者中, HER2 阳性、HER2 低表达、HER2 不表达患者 5 年 DFS 分别为 86.8%、93.0%、91.7%, 5 年 OS 分别为 93.4%、97.9%、97.7%, 不同 HER2 亚组患者 5 年 DFS 无统计学差异 ($\chi^2=5.257$, $P=0.072$) (Figure 4), 而 5 年 OS 差异具有统计学意义 ($\chi^2=10.309$, $P=0.006$) (Figure 5)。

在 HR 阴性患者中, HER2 阳性、HER2 低表达、HER2 不表达患者 5 年 DFS 分别为 83.9%、91.9%、89.5%, 5 年 OS 分别为 91.8%、93.3%、93.4%, 不同 HER2 亚组患者 5 年 DFS ($\chi^2=1.856$, $P=0.395$) (Figure 6) 和 5 年 OS 差异均无统计学意义 ($\chi^2=1.988$, $P=0.370$) (Figure 7)。

3 讨论

乳腺癌是一种复杂的具有肿瘤异质性的疾病, 不同的分子生物学特征会导致不同临床治疗模式和

Table 1 Comparison of clinicopathological features of patients with different HER2 subgroups[n(%)]

Feature	N (n=792)	HER2 subtype			Z/ χ^2	P
		HER2 zero(n=301)	HER2 low(n=309)	HER2 positive(n=182)		
Age(years old)	792	52.69±11.07	52.91±10.67	53.44±11.07	0.272	0.762
Menopausal status						
Perimenopausal	356	148(49.2)	132(42.7)	76(418)	3.537	0.171
Postmenopausal	436	153(50.8)	177(57.3)	106(58.2)		
Histotype						
IDC	718	259(86.1)	284(91.9)	175(96.2)	18.617	0.001
ILC	35	17(5.6)	16(5.2)	2(1.1)		
Other	39	25(8.3)	9(2.9)	5(2.7)		
Molecular subtype						
Luminal A	297	137(45.5)	160(51.8)	0	809.107	<0.001
Luminal B	220	102(33.9)	118(38.2)	0		
TNBC	93	62(20.6)	31(10.0)	0		
HER2 positive HR positive	109	0	0	109(59.9)		
HER2 positive HR negative	73	0	0	73(40.1)		
T stage						
T ₁	531	213(70.3)	207(67.0)	111(61.0)	4.906	0.086
T ₂	261	88(29.2)	102(33.0)	71(39.0)		
N stage						
N ₀	528	232(77.1)	212(68.6)	84(46.2)	52.391	<0.001
N ₁	201	52(17.3)	77(24.9)	72(39.6)		
N ₂	47	11(3.7)	15(4.9)	21(11.5)		
N ₃	16	6(2.0)	5(1.6)	5(2.7)		
Grade						
G ₁	81	40(13.3)	35(11.3)	6(3.3)	38.395	<0.001
G ₂	576	208(69.1)	244(79.0)	124(68.1)		
G ₃	135	53(17.6)	30(9.7)	52(28.6)		
Lympho-vascular invasion						
No	661	265(88.0)	271(87.7)	125(68.7)	37.397	<0.001
Yes	131	36(12.0)	38(12.3)	57(31.3)		
Neural invasion						
No	709	267(88.7)	282(91.3)	160(87.9)	1.715	0.424
Yes	83	34(11.3)	27(8.7)	22(12.1)		
HR status						
Positive	626	239(79.4)	278(90.0)	109(59.9)	62.584	<0.001
Negative	166	62(20.6)	31(10.0)	73(40.1)		
Ki-67						
<20%	277	122(40.5)	128(41.4)	39(21.4)	23.183	<0.001
≥20%	515	179(59.5)	181(58.6)	143(78.6)		

Notes:HER2;human epidermal growth factor receptor 2;IDC;invasive ductal carcinoma;ILC;invasive lobular carcinoma; TNBC;triple-negative breast cancer;HR;hormone receptor

临床预后差异。近年来,具有可切割连接子和高药物载荷的新型 ADC 药物 T-DXd 的出现使 HER2 过表达乳腺癌患者的生存结局有了进一步改善,T-DXd 通过较为可观的临床数据重新确定了靶向治疗 HER2 低表达乳腺癌的可能性。国外研究数据表明,HER2 低表达乳腺癌占比可达 45.0%~55.0%^[9],而中国 HER2 低表达乳腺癌占比约为 30.0%~44.0%^[10]。

在 HER2 低表达乳腺癌中,HR 阳性所占比例约为 63.0%~92.0%^[11-14],远高于 HR 阴性。本研究中,HER2 低表达乳腺癌占 39.0%,在 HER2 低表达乳腺癌中,HR 阳性所占比例为 90.0%。

目前,对 HER2 低表达和 HER2 不表达乳腺癌临床病理特征及预后的相关研究较多,但结论却不尽相同。Schettini 等^[11]对 1 576 例乳腺癌患者PAM50

Table 2 Comparison of clinicopathological features of patients with HR+/HER2 low-expression and HR+/HER2 zero-expression[n(%)]

Feature	N (n=517)	HER2 zero (n=239)	HER2 low (n=278)	Z/ χ^2	P
Age(years old)	517	53.12±11.08	52.63±10.62	0.702	0.610
Menopausal status					
Perimenopausal	237	116(48.5)	121(43.5)	1.299	0.254
Postmenopausal	280	123(51.5)	157(56.5)		
Histotype					
IDC	456	200(83.7)	256(92.1)	10.820	0.004
ILC	31	17(7.1)	14(5.0)		
Other	30	22(9.2)	8(2.9)		
T stage					
T ₁	365	177(74.1)	188(67.6)	2.562	0.109
T ₂	152	62(25.9)	90(32.4)		
N stage					
N ₀	370	180(75.3)	190(68.3)	3.449	0.327
N ₁	115	45(18.8)	70(25.2)		
N ₂	24	10(4.2)	14(5.0)		
N ₃	8	4(1.7)	4(1.4)		
Grade					
G ₁	69	37(15.5)	32(11.5)	6.683	0.035
G ₂	392	169(70.7)	223(80.2)		
G ₃	56	33(13.8)	23(8.3)		
Lympho-vascular invasion					
No	447	206(86.2)	241(86.7)	0.027	0.869
Yes	70	33(13.8)	37(13.3)		
Neural invasion					
No	460	208(87.0)	252(90.6)	1.715	0.190
Yes	57	31(13.0)	26(9.4)		
Ki-67					
<20%	233	114(47.7)	119(42.8)	1.243	0.265
≥20%	284	125(52.3)	159(57.2)		

Notes:HER2;human epidermal growth factor receptor 2;IDC;invasive ductal carcinoma; ILC;invasive lobular carcinoma

内在亚型进行研究发现,HER2 低表达乳腺癌在老年及男性患者中常见,肿瘤体积较大,腋窝淋巴结受累较多,HR 阳性占比较高,浸润性小叶癌占比较少;而 Horisawa 等^[13]研究表明,HER2 低表达乳腺癌原发肿瘤较小,腋窝淋巴结受累较少,组织学分级较低。另有研究结论与上述结果均不同,Tarantino 等^[15]研究认为 HER2 低表达和 HER2 不表达乳腺癌临床病理特征差异与 HR 阳性和 TNBC 不同分布有关,在校正 HR 状态、组织学分级等混杂因素影响后,患者病理完全缓解率及预后并无统计学差异。本研究显示,与 HER2 不表达患者相比,HER2 低表达患者腋窝淋巴结阳性、脉管癌栓及 HR 阳性所占比例较高,浸润性小叶癌、组织学分级以及 Ki-67 高表达所占比例较低;按 HR 状态进行分层后,在 HR 阳性患者中,仅病理类型 ($P=0.004$) 和组织学分级 ($P=0.035$) 具有统计学差异;在 HR 阴性患者中临床病理特征均未见统计学差异;可见,HER2 低表达乳腺癌具有独特的临床病理特征,两组之间差异性在 HR 阳性患者中尤为显著。鉴于目前临床研究得出的结论

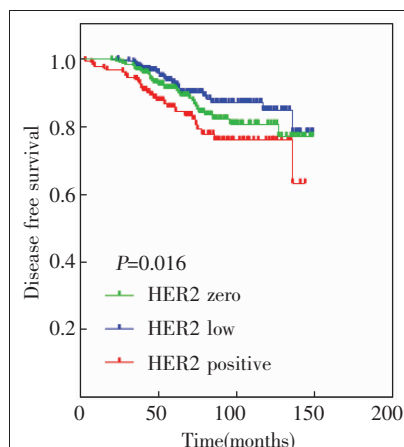


Figure 2 Kaplan-Meier disease free survival curves of patients in HER2 subgroups

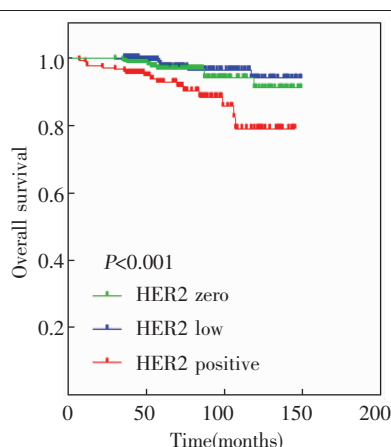


Figure 3 Kaplan-Meier overall survival curves of patients in HER2 subgroups

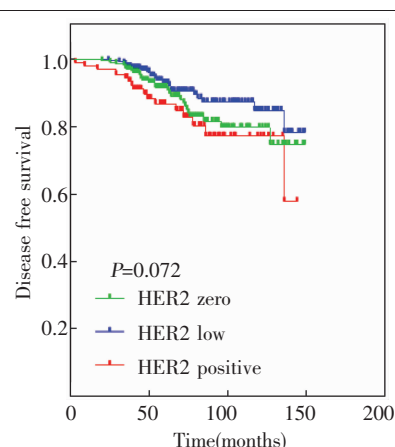


Figure 4 Kaplan-Meier disease free survival curves of HR positive patients in HER2 subgroups

Table 3 Comparison of clinicopathological features of patients with HR-/HER2 low-expression and HR-/HER2 zero-expression[n(%)]

Feature	N (n=93)	HER2 zero (n=62)	HER2 low (n=31)	Z/ χ^2	P
Age(years old)	93	51.02±10.95	55.42±10.96	0.029	0.071
Menopausal status					
Perimenopausal	43	32(51.6)	11(35.5)	2.163	0.141
Postmenopausal	50	30(48.4)	20(64.5)		
Histotype					
IDC	87	59(95.2)	28(90.3)	4.177	0.205
ILC	2	0	2(6.5)		
Other	4	3(4.8)	1(3.2)		
T stage					
T ₁	55	36(58.1)	19(61.3)	0.089	0.765
T ₂	38	26(41.9)	12(38.7)		
N stage					
N ₀	74	52(83.9)	22(71.0)	2.432	0.373
N ₁	14	7(11.3)	7(22.6)		
N ₂	2	1(1.6)	1(3.2)		
N ₃	3	2(3.2)	1(3.2)		
Grade					
G ₁	6	3(4.8)	3(9.7)	1.492	0.474
G ₂	60	39(62.9)	21(67.7)		
G ₃	27	20(32.3)	7(22.6)		
Lympho-vascular invasion					
No	89	59(95.2)	30(96.8)	0.131	1.000
Yes	4	3(4.8)	1(3.2)		
Neural invasion					
No	89	59(95.2)	30(96.8)	0.131	1.000
Yes	4	3(4.8)	1(3.2)		
Ki-67					
<20%	17	8(12.9)	9(29.0)	3.599	0.058
≥20%	76	54(87.1)	22(71.0)		

Notes:HER2;human epidermal growth factor receptor 2;IDC;invasive ductal carcinoma; ILC;invasive lobular carcinoma

不一致,对于 HER2 低表达乳腺癌的临床病理特征还有待继续研究。

研究显示,中国 HER2 低表达早期乳腺癌患者 5 年 DFS 为 92.1%,5 年 OS 为 97.4%^[16]。Horisawa 等^[13]研究显示,无论 HR 状态如何,HER2 低表达患者与 HER2 不表达患者比较,5 年 DFS 和 5 年 OS 差异均无统计学意义;Xu 等^[17]研究表明,无论 HR 状态如何,HER2 不表达和 HER2 低表达患者 5 年 DFS (HR 阳性:85.5% vs 84.6%, $P=0.206$;HR 阴性:81.9% vs 80.1%, $P=0.819$)和 5 年 OS (HR 阳性:95.5% vs 94.3%, $P=0.776$;HR 阴性:90.6% vs 89.8%, $P=0.880$)均差异无统计学意义。HER2 低表达可能是乳腺癌患者 5 年后 DFS 的独立预测因素。但有研究显示与上述结论不一致,国外一项研究在 HER2 低表达患者中观察到了较差的生存,HR 阳性/HER2 低表达患者与 HR 阳性/HER2 不表达患者 mOS 分别为 128.2 个月和 100.3 个月($P=0.030$)^[18]。所以,目前对 HER2 低表达对预后的意义尚未得出明确结论。本研究中,HER2 阳性患者的预后最差,HER2 不表达患者 5 年 DFS 和 5 年

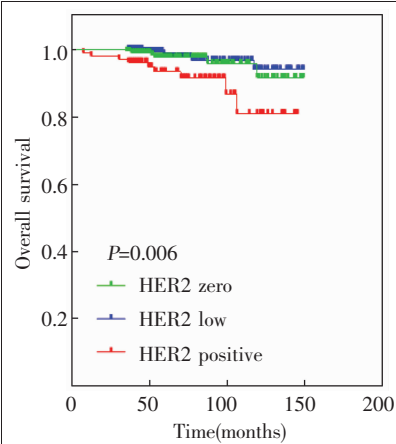


Figure 5 Kaplan-Meier overall survival curves of HR positive patients in HER2 subgroups

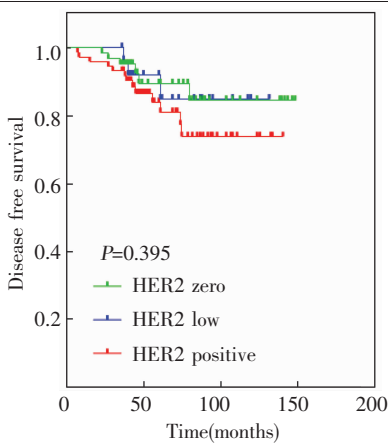


Figure 6 Kaplan-Meier disease free survival curves in HR negative patients in HER2 subgroups

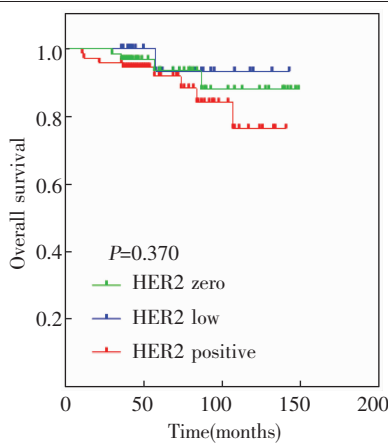


Figure 7 Kaplan-Meier overall survival curves in HR negative patients in HER2 subgroups

OS 均无统计学差异,调整 HR 状态后也未能观察到统计学差异,这与 Horisawa 等的研究结论相同。虽然 HER2 低表达乳腺癌具有独特的临床病理特征,但两组生存差异无统计学意义。所以,未来提高 HER2 低表达乳腺癌患者预后的可能是新型抗 HER2 靶向药物的发展,而不是 HER2 低表达乳腺癌和 HER2 不表达乳腺癌之间生物学特征上的内在差异。因此,本研究不支持 HER2 低表达乳腺癌作为独立的生物学亚型,HER2 低表达乳腺癌亚型可能更多的是一种新兴的乳腺癌治疗亚型。

然而,本研究也存在不足之处。本研究收集的数据时间跨度较大,早期病例入组较少,患者随访间隔时间较长,且不同年限指南对 HER2 状态的评估缺乏统一的标准,可能造成一定程度的偏倚;此外,本研究是单中心且为回顾性研究,样本量相对较少,特别是对于 HR 阴性患者。因此,还需要进行大量的前瞻性研究得出更加精准的结果。

参考文献:

- [1] NAJJAR M K, MANORE S G, REGUA A T, et al. Antibody-drug conjugates for the treatment of HER2-positive breast cancer[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(11):2065.
- [2] MODI S, SAURA C, YAMASHITA T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(7):610–621.
- [3] HURVITZ S A, HEGG R, CHUNG W P, 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.
- [4] 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.
- [5] HUANG X, JIANG M P, BAO S N, et al. Update and interpretation of the 2021 Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer by Chinese Society of Clinical Oncology(CSCO)[J]. *Chinese Journal of Surgical Oncology*, 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]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1):9–20.
- [7] 杨文涛, 步宏. 乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南[J]. *中华病理学杂志*, 2015, 31(4):237–239.
- [8] YANG W T, BU H. Guidelines for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2015, 31(4):237–239.
- [9] 《乳腺癌 HER2 检测指南 (2019 版)》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)[J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(3):169–175.
- [10] Guideline for HER2 detection in breast cancer, the 2019 version, Recommended by Breast Cancer Expert Panel. Guideline for HER2 detection in breast cancer, the 2019 version [J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2019, 48(3): 169–175.
- [11] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2021 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10):954–1040.
- [12] Breast Cancer Professional Committee of Chinese Anti-Cancer Association. Guidelines for diagnosis and treatment of breast cancer of Chinese Anti-cancer Association (2021)[J]. *China Oncology*, 2021, 31(10):954–1040.
- [13] TARANTINO P, HAMILTON E, TOLANEY S M, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17):1951–1962.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] DE MOURA LEITE L, CESCO M G, TAVARES M C, et al. HER2-low status and response to neoadjuvant chemotherapy in HER2 negative early breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 190(1):155–163.
- [17] 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.
- [18] GAMPENRIEDER S P, RINNERHALER 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.
- [19] 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.
- [20] XIN L, WU Q, ZHAN C, et al. Multicenter study of the clinicopathological features and recurrence risk prediction model of early-stage breast cancer with low-positive human epidermal growth factor receptor 2 expression in China (Chinese Society of Breast Surgery 021)[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(6):697–706.
- [21] 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.
- [22] 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.