·指南与共识·

外周血*HER*2基因扩增检测（数字PCR法）在抗HER2治疗中的应用共识

卢仁泉，柳光宇，杨文涛，郭　林，关　明，邵志敏，徐大志，倪　明，唐　峰，王朝夫，

娄加陶，孙奋勇，邢金良，潘跃银

［关键词］人表皮生长因子受体2；基因扩增；数字聚合酶链反应；共识
DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.01.012
中图分类号：R737.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-3639(2022)01-0090-07

Application consensus of peripheral blood *HER*2 gene amplification detection (digital PCR) in anti-HER2 therapy

LU Renquan, LIU Guangyu, YANG Wentao, GUO Lin, GUAN Ming, SHAO Zhimin, XU Dazhi, NI Ming, TANG Feng, WANG Chaofu, LOU Jiatao, SUN Fenyong, XING Jinliang, PAN Yueyin

［**Key words**］Human epidermal growth factor receptor 2; Gene amplification; Digital polymerase chain reaction; Consensus

乳腺癌患者中20%~30%人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）阳性，该类型乳腺癌具有恶性程度高、侵袭性强、预后差等特点。抗HER2靶向药物能有效地降低HER2阳性乳腺癌患者复发和转移的风险，延长生存期，改善预后[1]，HER2状态是乳腺癌重要的预后评估指标和抗HER2治疗选择的主要预测指标。众多国内外指南和共识[2-7]均推荐可获取肿瘤组织的乳腺癌患者采用免疫组织化学法（immunohistochemistry，IHC）检测HER2受体蛋白的水平，采用荧光原位杂交法（fluorescence *in situ* hybridization，FISH）检测*HER*2基因的扩增水平。

但由于肿瘤的时空异质性广泛存在，肿瘤组织的取样可能造成组织检测结果不能反映肿瘤全貌，仅对主要病灶进行IHC检测可能影响部分患者的治疗决策[8-9]。部分组织样本不可得的晚期乳腺癌患者，由于无法进行组织活检，亦可能错过靶向治疗的机会。另外，组织样本处理欠规范、IHC和FISH检测技术自身的挑战也可能导致组织检测出现假阴性结果，从而导致这部分患者无法接受靶向治疗并从中获益[10-11]。循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA，ctDNA）能够反映短时间内的体内肿瘤负荷，实时、动态监测药物疗效，可作为组织样本检测的有效补充，有助于避免由于肿瘤异质性带来的组织样本检测假阴性结果，并且由于液体活检样本易获取，对于不能获取组织样本的晚期乳腺癌患者，可通过ctDNA进行疗效的动态监测和管理，优化治疗方案，对缓解晚期乳腺癌患者的临床症状、延长生存期及改善生活质量有重要意义[12-14]。

从大量循环游离DNA（circulating-free DNA，cfDNA）、血细胞中筛选出肿瘤相关DNA存在一定难度，数字聚合酶链反应（digital polymerase chain reaction，dPCR）是近年来发展起来的一种定量分析技术，该技术具有灵敏度高、特异度高和绝对定量的优势[7，15-16]，外周血*HER*2基因检测（dPCR法）作为一种辅助诊断的手段，有望使更多的患者从靶向治疗中获益。结合最新的研究数据和理念，专家就*HER*2基因扩增检测（dPCR法）在乳腺癌治疗中使用的目的与适应证、操作规范与质控标准、临床价值与展望等方面的热点问题进行深入研讨，联合发布本共识，旨在让临床医师更好地利用*HER*2基因

检测（dPCR法）结果，使更多患者从HER2靶向治疗中获益。

1 *HER*2基因扩增检测（dPCR法）的目的与适应证

1.1 *HER*2基因扩增检测（dPCR法）的目的

专家组首先明确了在当前临床实践中，外周血*HER*2基因扩增检测（dPCR法）应从实际的临床需求出发，以为组织检测提供有效补充为目的。*HER*2基因扩增检测（dPCR法）具有较高的检测准确度和精密度：使用*HER*2基因扩增检测试剂盒（dPCR法）检测*HER*2基因扩增系列参考品的结果与其预期拷贝数的线性相关系数R=0.999 9，系列参考品检测结果的变异系数均不超过3%[15]。其检测结果能准确地反映*HER*2状态，适用于乳腺癌患者伴随诊断和动态监测。

1.2 适合进行*HER*2基因扩增检测（dPCR法）的对象

*HER*2基因扩增检测试剂盒（dPCR法）可用于乳腺癌患者抗HER2治疗的伴随诊断和抗HER2治疗过程中的动态监测。此外，也适用于其他肿瘤患者抗HER2治疗的检测需求，检测样本类型为组织和外周血样本，具体如下。

1.2.1 组织样本检测结果阴性或组织样本不可得的初治晚期或复发转移乳腺癌患者，可使用HER2基因扩增检测试剂盒（dPCR法）检测外周血样本中的HER2基因状态

由于肿瘤的时空异质性，组织样本*HER*2检测的阴性结果也许并不能反映肿瘤的全貌。回顾性研究[17]表明，*HER*2在乳腺癌原发灶和转移灶中表达的不一致率高达18.7%，这种情况在肿瘤较大或体内存在多个肿瘤的情况下更为明显，在发生远处转移的乳腺癌患者中，*HER*2扩增状态在原发灶和转移灶之间的不一致率高达30.0%[10，17]。且原发灶*HER*2检测结果阴性，后续*HER*2检测结果为阳性的患者，在基础治疗方案上增加了抗HER2的靶向治疗后，其无病生存期（disease-free survival，DFS）显著长于对照组（P＜0.000 1）[18]。另外，Neratinib的一项Ⅱ期单臂临床试验[19]结果显示，从转移性乳腺癌患者ctDNA中检测*HER*2基因状态，与组织检测结果相比，其灵敏度可达79%，特异度为100%。这不仅说明肿瘤液体活检的必要性，也是肿瘤液体活检测检作为伴随诊断的有力证据。液体活检较传统的组织活检具有良好的依从性、标本易获取、检测周期短、可进行动态监测的优势[13]。对于组织结果阴性或组织不可得的初治晚期或复发转移乳腺癌患者，推荐在ctDNA中检测基因突变的情况，有助于患者获得更准确的伴随诊断结果，进行动态管理及寻找可能的治疗方案[12]。

*HER*2基因扩增检测（dPCR法）最新临床研究结果[20]显示，晚期乳腺癌患者外周血样本dPCR检测结果与同源组织样本IHC联合FISH的检测结果的阳性符合率可达43.75%，阴性符合率为84.38%，总符合率为66.96%。组织检测结果阴性的部分样本中有15.87%的外周血样本检测结果为阳性（表1）。将患者分为初诊Ⅲ期、初诊Ⅳ期和复发转移3组，3组患者ctDNA dPCR检测结果与同源组织样本IHC联合FISH检测结果的一致性（表2）：检测灵敏度由初诊Ⅲ期受试者的37.93%上升到初诊Ⅳ期的41.67%，复发转移受试者的灵敏度最高，为51.61%，表明受试者体内肿瘤负荷情况会影响外周血检测结果，肿瘤负荷越高，外周血检测灵敏度越高。dPCR检测特异度由初诊Ⅲ期受试者的92.68%降到初诊Ⅳ期的85.96%，复发转移受试者的特异度最低，为67.86%。由此可见，由于肿瘤的空间异质性，对于复发转移的患者，如果只选取单一或某些病变组织部位的样本进行检测也许并不能反映患者体内整体的肿瘤基因表达情况，可能会造成片面的诊断结果。

专家建议：① *HER*2基因扩增检测试剂盒（dPCR法）与组织样本检测金标准（IHC联合FISH）检测对组织样本检测具有同等作用，同样适用于乳腺癌患者组织样本中*HER*2状态的检测。② 对于初治晚期（Ⅲ、Ⅳ期）的乳腺癌患者，组织检测阴性或组织样本不可得时，可使用*HER*2基因扩增检测试剂盒（dPCR法）在外周血中进行检测。术后复发或转移乳腺癌患者，同样可使用*HER*2基因扩增检测试剂盒（dPCR法）在外周血中进行检测，检测结果为医师提供参

考，为患者寻找可能的治疗方案，避免错失治疗时机。

1.2.2　有实时、动态监测乳腺癌患者体内HER2基因状态或药物疗效需求的患者，可使用HER2基因扩增检测试剂盒（dPCR法）检测外周血样本中HER2基因状态

ctDNA能够反映短时间体内肿瘤负荷的变化，实时、动态监测药物疗效，同时在保证高灵敏度和特异度的同时，能够早于影像学评估病情进展时间，在*HER*2阳性患者的肿瘤负荷监测、药物疗效监测等方面发挥重要作用[5，21-22]。多项研究[19，22]证实，在ctDNA中检测*HER*2基因状态的可行性，并且在HER2靶向治疗过程中，ctDNA中*HER*2扩增水平的变化与疗效相关，且早于影像学评估的进展时间[15]。，提示*HER*2基因扩增检测试剂盒（dPCR法）对ctDNA的检测结果，评估进展的时间不晚于影像学评估的进展时间。

表1　dPCR检测外周血样本结果与同源组织IHC联合FISH检测结果的一致性分析

Tab. 1 Consistency analysis between the results of peripheral blood samples detected by dPCR and the results of homologous tissue IHC combined with FISH

Detection result of dPCR	Detection results of gold standard for tissue sample detection (ICH combined with FISH)		Total
	Positive	Negative	
Positive	42	20	62
Negative	54	106	160
Total	96	126	222

表2　不同疾病分期患者数字PCR检测外周血样本结果与同源组织IHC联合FISH检测结果的一致性分析

Tab. 2 Consistency analysis of peripheral blood samples detected by dPCR and homologous tissue IHC combined with FISH in patients with different disease stages

Item	Newly diagnosed stage Ⅲ patients (*n*=70)	Newly diagnosed stage Ⅳ patients (*n*=93)	Patients with recurrence and metastasis (*n*=59)
Sensitivity	37.93% (11/29)	41.67% (15/36)	51.61% (16/31)
Specificity	92.68% (38/41)	85.96% (49/57)	67.86% (19/28)
Total consistent rate	70.00% (49/70)	68.82% (64/93)	59.32% (35/59)
Kappa	0.331 2	0.296 0	0.192 7

专家建议：① *HER*2基因扩增检测（dPCR法）可用于多线治疗的HER2阳性乳腺癌患者疗效的动态监测，为判断患者能否从靶向治疗中获益提供参考。② 对于未行HER2靶向治疗的HER2阴性患者，每个随访周期也可使用*HER*2基因扩增检测试剂盒（dPCR法）在外周血中进行检测，通过对ctDNA的监测，尽早发现HER2基因扩增状态，可为患者治疗方案的管理提供参考。

1.2.3　适用于其他肿瘤患者抗HER2治疗的检测需求

胃癌是全球常见的恶性肿瘤，近年来，分子靶向治疗的兴起为胃癌患者提供了新的治疗策略和方法[23]，对于HER2阳性的胃癌患者，抗HER2治疗效果显著优于单纯化疗，且安全性好[24]。IHC和FISH是目前检测胃癌患者组织样本中*HER*2状态的推荐方法[23]。*HER*2基因扩增检测（dPCR法）临床研究[25]中，261例胃癌受试者组织样本dPCR检测结果与组织样本检测金标准（IHC联合FISH）检测的一致性分析结果显示，dPCR检测的灵敏度达96.15%，特异度为94.26%，总体符合率分别为94.64%，提示胃癌患者组织样本*HER*2基因扩增检测（数字PCR法）与组织样本检测金标准具有同等效果。

抗体药物偶联物（antibody drug conjugate，ADC）型药物DS-8201目前已经被批准用于治疗前期接受过两种或两种以上抗HER2治疗的HER2

阳性晚期复发转移的乳腺癌、胃癌和肺癌患者的后线治疗。DS-8201对于HER2阳性的乳腺癌、HER2低表达的乳腺癌、晚期胃癌、HER2表达的结直肠癌、HER2表达/突变的非小细胞肺癌和其他实体瘤等均疗效显著[26]。*HER*2基因扩增检测（dPCR法）满足相关肿瘤患者的*HER*2基因状态检测需求以及对DS-8201疗效动态监测的需求。

专家建议：① 对于组织检测阴性或复发转移的胃癌患者，如临床或病理学检查认为有可能因样品预处理过程等原因造成假阴性，可使用*HER*2基因扩增检测试剂盒（dPCR法）在外周血中进行再次检测。② 其他晚期多线治疗的肿瘤患者，临床有抗HER2治疗的需求时，亦可使用*HER*2基因扩增检测试剂盒（dPCR法）在组织和外周血中进行*HER*2基因状态的检测。

2 *HER*2基因扩增检测（dPCR法）的操作规范与质控标准

2.1 检测实验室总体要求

开展*HER*2基因扩增检测试剂盒（dPCR法）检测*HER*2基因扩增的实验室应符合中国国家卫生健康委员会《临床基因扩增检验实验室工作规范》，原则上dPCR临床检测实验室应分为3个隔开的工作区域：① 试剂贮存和准备区，② 标本制备区，③ dPCR扩增区和扩增产物分析区。每一区域都应有专用的仪器设备。与上述特定实验区有关的各个房间及设备物品必须有明确的标识，以避免不同工作区内的设备物品，如加样器、试剂等的移出或不同的工作区间发生混淆。进入各个工作区必须按单一方向进行，即从试剂贮存和准备区到标本制备区再到dPCR扩增区和扩增产物分析区。实验室各区应制定相应标准操作规程和严格的质控文件。由省级临床基因扩增实验室验收合格的实验室方可进行试验。

2.2 检测流程及操作规范

*HER*2基因扩增检测试剂盒（dPCR法）适用于*HER*2基因扩增的检测，其检测过程分为样本采集、核酸纯化及定量、dPCR检测和出具报告4个阶段。用户需根据产品使用说明书针对整个操作流程形成标准操作流程（standard operation procedure，SOP）并对SOP进行验证，验证后对操作人员进行培训后方可开展检测。

2.2.1 样本采集、保存及转运

甲醛溶液固定、石蜡包埋组织样本要求肿瘤含量不低于10%，需采用4%甲醛溶液固定，严格按照《临床技术操作规范病理学分册》进行石蜡包埋。每例样本切5~10 μm的切片10张，其中1张切片用于确定肿瘤组织样本中肿瘤细胞比例，可采用临床常用方法；余下的1~9张切片用于提取样本DNA。切片及刮取肿瘤组织过程中，要避免不同病例组织间的交叉污染。

外周血样本由于常规采血管中cfDNA的半衰期仅2 h，需使用PAXgene Blood ccfDNA Tube（德国Qiagen公司）以保持cfDNA的稳定。按使用说明书采集血样，采集到血样之后立即轻轻翻转采血管混合8~10次。常温条件下可以保存5 d。

2.2.2 核酸纯化

核酸纯化和定量应使用厂家使用说明书中推荐的、经临床验证的产品，以保证提取到的核酸的纯度及稳定性。纯化及定量过程因样品量而异，通常为2~3 h。已纯化的核酸建议当天进行定量和检测，避免冻融。若核酸浓度较低，需浓缩后再行dPCR检测。剩余核酸应在-20 ℃保存。

2.2.3 dPCR检测

芯片式dPCR检测包括检测反应液的配制，上样至dPCR芯片上并密封。PCR过程在平板式PCR扩增仪上完成，扩增时间约3 h。完成扩增的样品在芯片阅读仪上读取结果。

核酸样本的起始用量对于检测结果的准确性和可靠性至关重要。在使用*HER*2基因扩增检测试剂盒（dPCR法）检测时，应使每个微孔中只获得单个模板分子。故以5 ng DNA为核酸用量为佳[15]，在此上样量下，目标区域的拷贝数在200~2 000拷贝/μL的范围内，这是dPCR定量精密度和准确度最高的区域。对于组织样本检测结果，当*HER*2基因拷贝数/内参基因拷贝数比值＞1.8时，为*HER*2基因扩增（HER2检测阳性）；对于外周血样本检测结果，当*HER*2基因拷贝数/内参基因拷贝数比值>1.3时，为*HER*2基因扩增（HER2检测阳性）。

2.2.4　检测结果分析报告

检测过程中应使用*HER*2基因扩增检测试剂盒（dPCR法）中的阳性和阴性质控品作为试剂盒性能验证和操作流程的质控手段，以确保试剂满足检测要求及检测过程的规范。

针对*HER*2基因扩增检测试剂盒（dPCR法）检测有对应的软件实现阈值自动划分、结果自动判读，避免人工判读带来的偏差，保证结果的客观性和一致性。分析软件还包括严格的内部质控条件，避免由于实验操作或上样量过低造成的结果偏差，可很好地保证临床试验样本数据分析的精密度和准确度，满足实验人员直接上传数据、下载检测报告的需求。

检测报告单的内容应包括但不限于：

① 患者基本信息：如患者姓名、性别、年龄、临床诊断信息等；② 样本信息：样本来源与类型、接收时间、报告时间等；③ 检测信息：如检测项目与位点、检测技术和质控信息等；④ 检测结果：样本识别号、检测基因名称及被检测的变异类型（如*HER*2基因扩增）、检测结果（动态监测结果为检测信号比值，伴随诊断检测结果为阴性或阳性）；⑤ 检测方法的局限性：检测方法在样本检测中存在的局限性或不确定结果的可能性。

专家建议：临床检测实验室应保证*HER*2基因扩增检测（dPCR法）报告的充分性，包括但不限于患者及其样本相关信息、检测相关信息、结果及其临床意义、局限性、准确性等，检测基因类型和位点的变异情况、临床意义、必要的参考文献和可追溯性等。结果解释的责任属于临床检测实验室，检测结果在临床决策中的应用应由临床医师或多学科专家讨论决定。因dPCR手动操作时间少，为尽快为患者提供治疗方案，建议从样本接收到发出检测报告的总时间不超过2个工作日。

2.3　质控标准

*HER*2基因扩增检测试剂盒（dPCR法）用于检测甲醛溶液固定、石蜡包埋组织样本及外周血血浆样本中*HER*2的扩增状态。质控标准如下：

⑴ 甲醛溶液固定、石蜡包埋组织样本的肿瘤含量需大于10%。纯化并定量的基因组DNA浓度不低于1 ng/μL；

⑵ 外周血样品不得有溶血，或在PAXgene Blood ccfDNA Tube中保存时间超过7 d。纯化并定量的游离DNA浓度不低于1 ng/μL；

⑶ 检测过程中试剂盒的阳性和阴性质控品的检测结果符合预期。

⑷ dPCR反应完成后，确认芯片有效孔数不低于16 000，高质量孔数比例不低于85%，VIC™荧光信号阳性的微孔数不低于200。

如以上质控标准中任何一项不满足，可能影响检测结果，需要重新检测或重新取样。

专家建议：为保证检测的成功率及检测结果的正确性，需对样本预处理和检测各环节进行严格质控。

3　临床价值与展望

近年来，帕妥珠单抗、拉帕替尼、匹罗替尼和恩美曲妥珠单抗等新的抗HER2药物不断成功上市，包括HER2阳性患者新辅助治疗的应用，均在乳腺癌的治疗中取得了良好效果[3, 27]。对患者*HER*2基因状态检测的灵敏度和准确度，对临床医师制订治疗方案及改善HER2阳性患者的预后均有重大意义。

肿瘤的时空异质性决定了*HER*2基因扩增组织活检也许不能完全反映肿瘤中*HER*2基因状态，并且因为穿刺的局限性，也导致无法随着患者治疗的进展而进行多次组织活检。此外，除肿瘤时空异质性之外的原因，如胃癌手术标本没有及时固定、FISH检测其自身的挑战[3]，同样会造成组织活检的假阴性结果。dPCR作为一种新型临床检测方法，其绝对定量的性能及优异的检测精密度，给在DNA水平针对*HER*2扩增进行检测带来了新的机会[7-8]。*HER*2基因扩增检测（dPCR法）除了可以解决组织样品因为样品预处理不规范带来的假阴性结果之外，更重要的是作为组织样本检测的有效补充，通过对外周血样本的1次或多次检测，避免因为时空异质性带来的假阴性结果。同时，*HER*2基因扩增检测（dPCR法）通过外周血样本检测结果动态监测*HER*2扩增变化，可早于实体瘤疗效评价标准

（Response Evaluation Criteria in Solid Tumor，RECIST）评估的影像学进展[5，21-22]。

未来对组织检测结果为阴性的初治晚期和复发转移乳腺癌患者外周血样本中HER2状态的复检，可能避免由于肿瘤的空间异质性造成的“漏检”，使这类HER2阳性乳腺癌患者能受益于靶向治疗。另外，对未行抗HER2治疗患者的每个随访周期外周血中HER2状态的动态监测，则可提示临床医师积极调整治疗策略，避免患者错过靶向治疗的最佳时机[22]。另外，*HER*2基因扩增检测（dPCR法）的应用，亦使除HER2阳性的晚期胃癌、非小细胞肺癌、结直肠癌等患者，有机会从类似DS-8201药物治疗中获益。本共识亦将根据dPCR后续临床研究结果、技术更新和实践进展进行更新，为进一步优化HER2检测、提高检测结果的灵敏度和准确度提供指导和建议。

致谢：专家组成员主要来自上海市抗癌协会肿瘤标志物专业委员会和上海市抗癌协会乳腺癌专业委员会，特此致谢。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] 中国医药教育协会乳腺癌个案管理师分会. 乳腺癌靶向药物静脉输注规范专家共识［J］. 中华医学杂志, 2021, 101(16): 1143-1148.
China Association for Breast Cancer Case Management Division. Consensus on guidelines for intravenous infusion of targeted drugs in breast cancer［J］. Natl Med J China, 2021, 101(16): 1143-1148.

[2] 江泽飞, 邵志敏, 徐兵河. 人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌临床诊疗专家共识［J］. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(2): 158-160.
JIANG ZEFEI, SHAO ZHIMIN, XU BINGHE. Consensus on clinical diagnosis and treatment of human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer［J］. Chin J Oncol, 2010, 32(2): 158-160.

[3] 中国临床肿瘤学会乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 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）［J］. 中华医学杂志, 2021, 8(17): 1226-1231.
Breast Cancer Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Breast Cancer Professional Committee of Chinese Anti-Cancer Association. Consensus on clinical diagnosis and treatment of human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer (2021 edition)［J］. Natl Med J China, 2021, 8(17): 1226-1231.

[4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南2019［M］. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. The breast cancer guidelines 2019 of Chinese Society of Clinical Oncology［M］. Beijing: People's Med Publ House, 2019.

[5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南2020［M］. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. The breast cancer guidelines 2020 of Chinese Society of Clinical Oncology［M］. Beijing: People's Med Publ House, 2020.

[6] 《乳腺癌*HER*2检测指南（2019版）》编写组. 乳腺癌*HER*2检测指南（2019版）［J］. 中华病理学杂志, 2019, 48(3): 169-175.
Guideline for *HER*2 detection of breast cancer (2019 edition) compiling group. Guideline for *HER*2 detection of breast cancer (2019 edition)（2019版）［J］. Chin J Pathol, 2019, 48(3): 169-175.

[7] WOLFF A C, HAMMOND M E H, ALLISON K H, et al. *HER*2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update summary［J］. J Oncol Pract, 2018, 14(7): 437-441.

[8] 张 众, 王华新, 谢丰培. 乳腺癌异质性及其临床意义［J］. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(5): 473-477.
ZHANG Z, WANG H X, XIE F P. Heterogeneity of breast cancer and its clinical significance［J］. Chin J Clin Exp Pathol, 2014, 30(5): 473-477.

[9] 王歆光, 刘毅强, 何英剑, 等. 同侧多原发灶乳腺癌病灶间异质性的研究［J］. 中国癌症杂志, 2017, 27(10): 809-814.
WANG X G, LIU Y Q, HE Y J, et al. Intertumoral heterogeneity in patients with ipsilateral multifocal/multicentric breast cancer diagnosed by core needle biopsy［J］. China Oncol, 2017, 27(10): 809-814.

[10] LOWER E E, GLASS E, BLAU R, et al. HER-2/neu expression in primary and metastatic breast cancer［J］. Breast Cancer Res Treat, 2009, 113(2): 301-306.

[11] HYUN C L, LEE H E, KIM K S, et al. The effect of chromosome 17 polysomy on HER-2/neu status in breast cancer［J］. J Clin Pathol, 2007, 61(3): 317-321.

[12] DAWSON S J, TSUI D W, MURTAZA M, et al. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer［J］. N Engl J Med, 2013, 368(13): 1199-1209.

[13] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会遗传性肿瘤标志物协作组, 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会乳腺癌标志物协作组. 复发/转移性乳腺癌标志物临床应用专家共识（2019年版）［J］. 中国癌症防治杂志, 2019, 11(5): 363-374.
Genetic Tumor Markers Collaborative Group of Tumor Markers Professional Committee of China Anti-Cancer Association, Breast Cancer Markers Collaborative Group of Tumor Markers Professional Committee of China Anti-Cancer Association.

Expert consensus on clinical application of markers for recurrent/metastatic breast cancer (2019 edition)［J］. Chin J of Oncol Prev and Treat, 2019, 11(5): 363-374.

［14］ 徐兵河, 王树森, 江泽飞, 等. 中国晚期乳腺癌维持治疗专家共识［J］. 中华医学杂志, 2018, 98(2): 87-90.
XU B H, WANG S S, JIANG Z F, et al. Expert consensus on maintenance therapy for advanced breast cancer in China［J］. Natl Med J China, 2018, 98(2): 87-90.

［15］ ZHOU R F, YUAN P, ZHANG L H, et al. Using digital PCR to detect HER2 amplification in breast and gastric cancer patients［J］. Front Lab Med, 2018, 2(3): 102-108.

［16］ WHALE A S, HUGGETT J F, COWEN S, et al. Comparison of microfluidic digital PCR and conventional quantitative PCR for measuring copy number variation［J］. Nucleic Acids Res, 2012, 40(11): e82.

［17］ 母予馨, 张　频, 马　飞, 等. 乳腺癌原发灶和转移灶受体表达的异质性及其临床意义［J］. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(7): 506-511.
MU Y X, ZHANG P, MA F, et al. Heterogeneity of receptor expression in primary and metastatic breast cancer and its clinical significance［J］. Chin J Oncol, 2018, 40(7): 506-511.

［18］ YI Z B, YU P, ZHANG S, et al. Profile and outcome of receptor conversion in breast cancer metastases: a nation-wide multicenter epidemiological study［J］. Int J Cancer, 2021, 148(3): 692-701.

［19］ MA C X, BOSE R, GAO F, et al. Neratinib efficacy and circulating tumor DNA detection of *HER*2 mutations in HER2 nonamplified metastatic breast cancer［J］. Clin Cancer Res, 2017, 23(19): 5687-5695.

［20］ MA F, ZHU W J, GUAN Y F, et al. ctDNA dynamics: a novel indicator to track resistance in metastatic breast cancer treated with anti-HER2 therapy［J］. Oncotarget, 2016, 7(40): 66020-66031.

［21］ GUAN X, LIU B, NIU Y, et al. Longitudinal HER2 amplification tracked in circulating tumor DNA for therapeutic effect monitoring and prognostic evaluation in patients with breast cancer［J］. Breast, 2020, 49: 261-266.

［22］ 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会, 中国抗癌协会胃癌专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会. HER2阳性晚期胃癌分子靶向治疗的中国专家共识（2016版）［J］. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(9): 831-389.
Expert Committee on Safety Management of Anti-Tumor Drugs of Chinese Society of Clinical Oncology, Gastric Cancer Professional Committee of China Anti-Cancer Association, Tumor Pathology Professional Committee of China Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on molecular targeted therapy for HER2 positive advanced gastric cancer (2016 edition)［J］. Chin Clin Oncol, 2016, 21(9): 831-389.

［23］ BANG Y J, VAN CUTSEM E, FEYEREISLOVA A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial［J］. Lancet, 2010, 376(9742): 687-697.

［24］ TSURUTANI J, IWATA H, KROP I, et al. Targeting HER2 with trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, phase Ⅰ study in multiple advanced solid tumors［J］. Cancer Discov, 2020, 10(5): 688-701.

［25］ HURVITZ S A, MARTIN M, SYMMANS W F, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial［J］. Lancet Oncol, 2018, 19(1): 115-126.

（收稿日期：2021-11-17　修回日期：2021-12-29）

《外周血*HER*2基因扩增检测（数字PCR法）在抗HER2治疗中的应用共识》专家组

专家组成员（以姓名汉语拼音字母为序）：

郭　林　复旦大学附属肿瘤医院
关　明　复旦大学附属华山医院
卢仁泉　复旦大学附属肿瘤医院
柳光宇　复旦大学附属肿瘤医院
娄加陶　上海交通大学医学院附属第一人民医院
倪　明　复旦大学附属肿瘤医院
潘跃银　中国科学技术大学附属第一医院
邵志敏　复旦大学附属肿瘤医院
孙奋勇　同济大学附属第十人民医院
唐　峰　复旦大学附属华山医院
王朝夫　上海交通大学医学院附属瑞金医院
徐大志　复旦大学附属肿瘤医院
邢金良　中国人民解放军空军军医大学
杨文涛　复旦大学附属肿瘤医院

执笔人：

卢仁泉　复旦大学附属肿瘤医院
柳光宇　复旦大学附属肿瘤医院
杨文涛　复旦大学附属肿瘤医院