



· 论 著 ·

HER2阳性浸润性乳腺癌新辅助治疗反应的预测因子及治疗前后HER2状态变化的评估

刘建兰¹, 陈黛诗², 胡 泓³, 周冬仙³, 胡锦涛¹

1. 深圳市人民医院 (暨南大学第二临床医学院, 南方科技大学第一附属医院) 病理科, 广东 深圳 518020;
2. 深圳市人民医院 (暨南大学第二临床医学院, 南方科技大学第一附属医院) 耳鼻咽喉科, 广东 深圳 518020;
3. 深圳市人民医院 (暨南大学第二临床医学院, 南方科技大学第一附属医院) 甲乳外科, 广东 深圳 518020

[摘要] 背景与目的: 人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性浸润性乳腺癌对抗于HER2新辅助治疗的反应显著, 然而不同患者的反应并不一致, 部分反应较差。本研究旨在探讨HER2阳性乳腺癌新辅助治疗反应的预测因子, 并进一步评估新辅助治疗前后HER2状态的不一致性。方法: 收集深圳市人民医院2019—2021年经术前粗针穿刺活检确诊的110例HER2阳性乳腺癌患者, 经新辅助治疗后行手术切除。采用免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 及荧光原位杂交 (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 检测术前穿刺标本中的HER2表达状态, 并评估新辅助治疗后手术切除标本的病理学完全缓解 (pathological complete response, pCR) 状态及残余肿瘤负荷 (residual cancer burden, RCB) 分级, 评价不同HER2状态对新辅助治疗效果的影响, 并进一步比较新辅助治疗前后HER2、雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 及孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 状态的一致性。结果: 110例乳腺癌患者根据HER2 IHC表达状态分为弥漫3+组 (81例)、异质性3+组 (20例) 和2+且FISH基因扩增 (2+FISH+) 组 (9例)。HER2弥漫3+组pCR率为54.3%, 明显高于异质性3+组 (5.0%) 和2+FISH+组 (11.1%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而异质性3+组和2+FISH+组的RCB分级更高。多因素分析显示, HER2弥漫3+是pCR的独立预测因子。7例 (11.9%) HER2阳性乳腺癌患者在新辅助治疗后HER2转为阴性, 大多数 (85.7%) 为异质性3+组和2+FISH+组病例。结论: HER2异质性会影响HER2阳性乳腺癌的新辅助治疗反应, 评价穿刺活检标本中HER2 IHC异质性, 并对新辅助治疗后残留瘤灶HER2、ER和PR状态重新评估, 有利于指导下一步治疗。新型抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 的出现有望为HER2异质性阳性乳腺癌患者带来生存获益。

[关键词] 人表皮生长因子受体2异质性; 乳腺癌; 新辅助治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.05.007

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)05-0417-10

Predictors of response to neoadjuvant treatment and changes to HER2 status in HER2-positive invasive breast cancer

LIU Jianlan¹, CHEN Daishi², HU Hong³, ZHOU Dongxian³, HU Jintao¹ [1. Department of Pathology, Shenzhen People's Hospital (The Second Clinical Medical College, Jinan University, The First Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology), Shenzhen 518020, Guangdong Province, China; 2. Department of Otorhinolaryngology, Shenzhen People's Hospital (The Second Clinical Medical College, Jinan University, The First Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology), Shenzhen 518020, Guangdong Province, China; 3. Department of Thyroid and Breast Surgery, Shenzhen People's Hospital (The Second Clinical Medical College,

基金项目: 深圳市自然科学基金 (JCYJ20190807145415068); 国家自然科学基金 (31801160)。

第一作者: 刘建兰 (ORCID: 0000-0001-6910-5829), 硕士, 主治医师 E-mail: liujianlan2013@163.com

通信作者: 胡锦涛 (ORCID: 0000-0003-3577-6944), 硕士, 副主任医师 E-mail: huqiuhan@126.com

Jinan University, The First Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology), Shenzhen 518020, Guangdong Province, China]

Corresponding to: HU Jintao E-mail: huqiuhan@126.com

[**Abstract**] **Background and purpose:** The response of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive invasive breast cancer to HER2 targeted neoadjuvant therapy is significant. However, the response is not uniform, and a proportion of patients respond poorly. This study aimed to identify predictors of response in the neoadjuvant treatment and to assess the discordance rate of HER2 status between pre- and post-treatment specimens in HER2-positive breast cancer. **Methods:** The study group included 110 HER2-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy and surgery who were diagnosed from 2019 to 2021 in Shenzhen People's Hospital. Immunohistochemistry (IHC) and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) were used to detect the expression of HER2 in core needle biopsy specimens. Pathological complete response (pCR) and residual cancer burden (RCB) of surgically resected specimens after neoadjuvant therapy were used to assess the therapy response of patients. HER2, estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) status were further assessed in the residual invasive carcinoma present after neoadjuvant therapy. **Results:** One hundred and ten breast cancer patients were divided into IHC diffuse 3+ group ($n=81$), heterogeneous 3+ group ($n=20$), IHC 2+ and FISH amplified (2+FISH+) group ($n=9$). The pCR rate of HER2 diffuse 3+ group was 54.3%, which was significantly higher compared with heterogeneous 3+ group (5.0%) and 2+FISH+ group (11.1%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). RCB categories were higher in heterogeneous 3+ and 2+FISH+ groups. Multivariate analysis showed that HER2 diffuse 3+ was an independent predictor of pCR. Seven cases (11.9%) became HER2-negative, the majority (85.7%) from heterogeneous 3+ and 2+FISH+ groups. **Conclusion:** HER2 heterogeneity predicts the neoadjuvant therapy response of HER2-positive breast cancer. Evaluation of the heterogeneity of HER2 IHC in biopsy specimens and repeating HER2, ER and PR testing after neoadjuvant treatment should therefore be considered, which will facilitate further management decisions. The patients with HER2 heterogeneity may potentially benefit from the novel antibody-drug conjugate (ADC).

[**Key words**] Human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity; Breast cancer; Neoadjuvant therapy

15%~20%的浸润性乳腺癌为人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性, 表现为HER2基因扩增或蛋白过表达, HER2阳性乳腺癌的侵袭性强, 患者预后较差^[1]。然而, HER2特异性单克隆抗体曲妥珠单抗和帕妥珠单抗, 以及以恩美曲妥珠单抗为代表的抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 的出现, 显著降低了早期HER2阳性乳腺癌的复发率^[2-3]。有研究^[4]显示, HER2阳性乳腺癌患者术前新辅助治疗达到病理学完全缓解 (pathological complete response, pCR) 后生存获益更好, 因此, 新辅助治疗方案的选择是在追求毒性可控的前提下获得更高的pCR率。新辅助化疗联合HER2靶向治疗, 由于其与pCR率有关, 常被用于治疗HER2阳性乳腺癌^[5]。

HER2阳性定义为免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 3+或HER2基因扩增, 是抗HER2靶向治疗的主要预测指标和有效的生物标志物。荧光原位杂交 (fluorescence *in situ* hybridisation, FISH) 是评估HER2基因扩增的常规方法, 无论是HER2 IHC 3+或IHC 2+组

FISH阳性的乳腺癌患者, 都可以接受抗HER2靶向治疗, 因此正确检测和评定乳腺癌的HER2蛋白表达和基因扩增状态, 并选择适合抗HER2靶向治疗的乳腺癌患者对临床治疗及预后判断至关重要。随着HER2检测的广泛应用, HER2异质性逐渐被认识, 尽管HER2靶向药物可以显著改善HER2阳性乳腺癌患者的预后, 但耐药性仍然是一个重大挑战。耐药的一个潜在机制是肿瘤内治疗靶点的异质性表达, HER2异质性被认为是抗HER2靶向治疗的耐药机制之一。因此, 了解肿瘤内异质性如何影响靶向治疗的反应非常重要。本研究旨在确定各临床病理学因素尤其是抗HER2异质性对HER2阳性乳腺癌新辅助治疗反应的影响, 并进一步评估新辅助治疗前后HER2状态的变化。

1 资料和方法

1.1 研究对象

收集深圳市人民医院2019—2021年经术前空芯针活检确诊的110例HER2阳性乳腺癌患者, 经

新辅助治疗后行手术切除。所需临床病理学资料均来自医院电子病历资料库。

1.2 方法

所有标本经4%甲醛溶液固定，常规脱水，石蜡包埋制片，H-E染色，在光镜下观察。IHC染色采用EnVision两步法。雌激素受体（estrogen receptor, ER）、Ki-67的检测试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司，孕激素受体（progesterone receptor, PR）、HER2的检测试剂盒购自美国Roche公司。IHC均常规设置阳性和阴性对照。操作步骤按说明书进行。

1.3 判读结果

ER、PR及Ki-67免疫染色阳性均定位于细胞核，HER2免疫染色阳性定位于细胞膜。ER、PR表达结果的判读根据中国乳腺癌专家组推荐的《乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南》^[6]：阳性细胞数 $\geq 1\%$ 为阳性。HER2抗体按照《乳腺癌HER2检测指南（2019版）》^[7]进行判读，HER2 IHC检测结果为2+时，采用FISH HER2探针进行HER2基因扩增分析。HER2异质性评价：HER2 IHC表达3+时，弥漫100% 3+视为无异质性，否则视为具有异质性。

1.4 残余肿瘤负荷（residual cancer burden, RCB）分级评估

根据美国MD Anderson癌症中心提出的RCB分级系统^[8]，计算乳腺癌新辅助治疗后的RCB评分。RCB-0：RCB值=0.00，pCR（乳腺原发灶无浸润性癌且区域淋巴结无癌细胞）；其余则视为非病理学完全缓解（non-pathological complete response, non-pCR）。RCB-I：0.00<RCB值 ≤ 1.36 ，肿瘤少量残余；RCB-II：1.36<RCB值 ≤ 3.28 ，肿瘤中等量残余；RCB-III：RCB值>3.28，肿瘤广泛残余。

所有患者均接受化疗及靶向治疗，根据接受的新辅助治疗类型分为两组：① 化疗联合曲妥珠单抗单靶治疗；② 化疗联合曲妥珠单抗及帕妥珠单抗双靶治疗。给予的化疗方案均为个体化方案。

1.5 统计学处理

采用SPSS 23.0软件对数据进行分析，计量资料采用 χ^2 检验。应用logistic回归模型分析各变量对pCR的影响。如果一个变量保持在 $P<0.2$ 的水平，则将其纳入最终的多变量模型。通过Wilcoxon检验和McNemar检验比较新辅助治疗前后的HER2、ER和PR状态变化。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HER2异质性、RCB分级与临床病理学特征的相关性

110例患者均为女性，确诊时中位年龄为48岁（25~72岁）。除1例为浸润性小叶癌（invasive lobular carcinoma, ILC）外，其余均为浸润性非特殊类型癌（no special type, NST）。新辅助治疗前穿刺标本中HER2 IHC 3+组101例（91.8%），HER2 IHC 2+组9例（8.2%），HER2 IHC 2+均经FISH检测证实基因扩增。进一步将HER2 IHC 3+组根据HER2有无异质性分为弥漫3+组（81例，73.6%）和异质性3+组（20例，18.2%）。80.0%（16/20）异质性3+病例为激素受体（hormone receptor, HR）阳性。

新辅助治疗前HER2表达与年龄、ER、PR、肿瘤大小、Ki-67增殖指数、淋巴结转移、组织学类型及治疗方案均无相关性（表1）。术后RCB分级高与ER、PR阳性相关，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），而与年龄、肿瘤大小、Ki-67增殖指数、淋巴结转移、组织学类型及治疗方案无相关性（表2）。ER、PR阴性组的pCR率均明显高于ER阳性组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

2.2 HER2异质性与pCR的相关性

41.8%的患者达到pCR（RCB-0）。HER2弥漫3+组pCR率为54.3%（44/81），而异质性3+组为5.0%（1/20），2+FISH+组为11.1%（1/9），差异有统计学意义（ $P<0.001$ ，图1）。HER2 3+组总pCR率[44.6%（45/101）]明显高于2+FISH+组[11.1%（1/9）]，差异有统计学意义（ $P<0.001$ ）。

表1 HER2异质性与临床病理学特征的关系

Tab. 1 The correlation between HER2 and clinicopathological characteristics

Characteristic	HER2			χ^2	P value
	Diffuse 3+	Heterogeneous 3+	2+FISH+		
Age/year				0.226	0.893
≤ 50	53 (65.4)	12 (60.0)	6 (66.7)		
> 50	28 (34.6)	8 (40.0)	3 (33.3)		
ER				4.628	0.099
Positive	45 (55.6)	14 (70.0)	8 (88.9)		
Negative	36 (44.4)	6 (30.0)	1 (11.1)		
PR				0.868	0.648
Positive	54 (66.7)	15 (75.0)	7 (77.8)		
Negative	27 (33.3)	5 (25.0)	2 (22.2)		
Ki-67 proliferation index				4.319	0.115
$\geq 30\%$	54 (66.7)	18 (90.0)	6 (66.7)		
$< 30\%$	27 (33.3)	2 (10.0)	3 (33.3)		
Tumor size D/cm				3.717	0.446
> 5	12 (14.8)	6 (30.0)	1 (11.1)		
2-5	59 (72.8)	11 (55.0)	6 (66.7)		
≤ 2	10 (12.3)	3 (15.0)	2 (22.2)		
Lymph node metastasis				2.703	0.259
+	41 (50.6)	12 (60.0)	7 (77.8)		
-	40 (49.4)	8 (40.0)	2 (22.2)		
Histology type				0.361	0.835
NST	80 (98.8)	20 (100.0)	9 (100.0)		
ILC	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Neoadjuvant treatments				0.192	0.908
Chemotherapy+dual anti-HER2	59 (72.8)	14 (70.0)	6 (66.7)		
Chemotherapy+single anti-HER2	22 (27.2)	6 (30.0)	3 (22.2)		

表2 RCB分级与临床病理学特征的关系

Tab. 2 The correlation between RCB and clinicopathological characteristics

[n(%)]

Characteristic	RCB			χ^2	P value
	0	I	II+III		
Age/year				0.753	0.686
≤ 50	31 (67.4)	15 (68.2)	25 (59.5)		
> 50	15 (32.6)	7 (31.8)	17 (40.5)		
ER				7.74	0.021
Positive	21 (45.7)	16 (72.7)	30 (71.4)		
Negative	25 (54.3)	6 (27.3)	12 (28.6)		
PR				6.063	0.048
Positive	26 (56.5)	18 (81.8)	32 (76.2)		
Negative	20 (43.5)	4 (18.2)	10 (23.8)		
Ki-67 proliferation index				1.233	0.540
$\geq 30\%$	35 (76.1)	14 (63.6)	29 (69.0)		
$< 30\%$	11 (23.9)	8 (36.4)	13 (31.0)		
tumor size D/cm				6.296	0.178
> 5	4 (8.7)	4 (18.2)	11 (26.2)		
2-5	34 (73.9)	14 (63.6)	28 (66.7)		
≤ 2	8 (17.4)	4 (18.2)	3 (7.1)		
Lymph node metastasis				1.484	0.476
+	23 (50.0)	11 (50.0)	26 (61.9)		
-	23 (50.0)	11 (50.0)	16 (38.1)		
Histology type				1.404	0.496
NST	45 (97.8)	22 (100.0)	42 (100.0)		
ILC	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Neoadjuvant treatments				0.483	0.786
Chemotherapy+dual anti-HER2	33 (71.7)	17 (77.3)	29 (69.0)		
Chemotherapy+single anti-HER2	13 (28.3)	5 (22.7)	13 (28.6)		

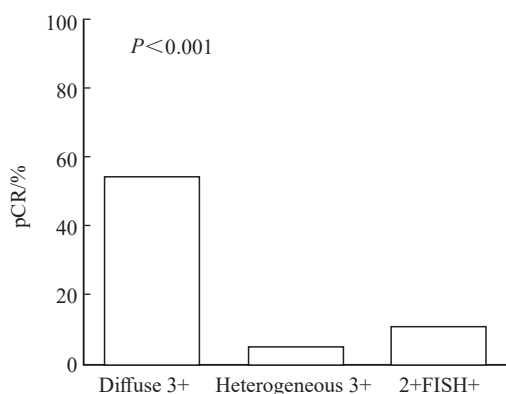


图1 HER2异质性与pCR率的相关性

Fig. 1 The correlation between HER2 heterogeneity and pCR rate

46例达到pCR的患者中,大部分(95.7%)为HER2弥漫3+组(44例),另有异质性3+组1例,2+FISH+组1例。64例non-pCR患者中RCB分布:RCB-I为20%(22/110),RCB-II为26.4%(29/110),RCB-III为11.8%(13/110)。RCB-I组大部分(77.3%)为HER2弥漫3+病例,而异质性3+及2+FISH+组的RCB分级更高。

2.3 pCR的相关预测因素

通过单变量和多变量逐步回归模型分析各临床病理学参数与pCR的相关性。在所有HER2阳性乳腺癌患者中,单因素分析结果显示,HER2异质性、ER、PR表达与pCR相关(P 均<

0.05), 多因素分析结果显示, HER2弥漫3+是pCR的独立预测因子(OR=6.912, 95% CI: 2.048~23.329, $P=0.002$, 表3)。在IHC弥漫3+组中, pCR与研究的任何因素均无相关性(表4)。其他两组样本量相对较少, 未单独进行回归分析。

2.4 新辅助治疗前后HER2、ER及PR状态的一致性比较

在64例non-pCR患者中, 对新辅助治疗后残留癌灶中的59例HER2状态、60例ER状态及59例PR状态进行评估。7例(11.9%)在新辅助治疗后HER2转为阴性(IHC 2+且FISH-或IHC 0/1+), 其中1例为弥漫3+, 3例异质性3+, 3例2+FISH+, 差异有统计学意义($P<0.001$, 表5)。4例(6.7%)在新辅助治疗后ER状态发生

改变, 43例ER阳性患者中2例(4.7%)在治疗后转为阴性; 而17例ER阴性患者中2例(11.8%)在治疗后转为阳性。13例(22%)在新辅助治疗后PR状态发生改变, 46例治疗前PR阳性患者治疗后9例(19.6%)转为PR阴性, 13例治疗前PR阴性患者治疗后4例(30.8%)转为PR阳性, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。然后根据不同的HER2类别评估新辅助治疗前后HER2状态的一致性, IHC弥漫3+组一致性最高(97.1%, 33/34), 其次为IHC异质性3+组(83.3%, 15/18), IHC 2+FISH+组最低(57.1%, 4/7)。7例IHC HER2 3+患者新辅助治疗后转为2+, 其中6例患者新辅助治疗前为异质性3+(FISH检测结果: 3例阳性, 2例阴性, 1例未做), 1例为弥漫3+(未行FISH检测)。

表3 HER2阳性乳腺癌中pCR相关单因素与多因素回归分析

Tab. 3 Univariate and multivariate logistic regression for pCR in HER2 positive breast cancer

Parameter	Risk/reference	pCR/non-pCR n/n (%)			Univariate analysis			Multivariate analysis		
					OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
HER2	Diffuse 3+/heterogeneous 3+/2+FISH+	44/37 (54.3)	1/19 (5)	1/8 (11.1)	7.501	2.268-24.802	0.001	6.912	2.048-23.329	0.002
Age/year	>50/≤50	15/24 (38.5)	31/40 (43.7)		0.806	0.363-1.790	0.597	-	-	-
ER	-/+	25/18 (58.1)	21/46 (31.3)		3.042	1.373-6.743	0.006	1.711	0.574-5.100	0.335
PR	-/+	20/14 (58.8)	26/50 (34.2)		2.747	1.196-6.308	0.017	1.784	0.555-5.734	0.331
Ki-67 proliferation index	≥30%/<30%	35/43 (44.9)	11/21 (34.4)		1.554	0.661-3.654	0.312	-	-	-
Tumor size D/mm	>5/≤5	4/15 (21.1)	42/49 (46.2)		0.311	0.096-1.010	0.052	0.371	0.104-1.323	0.126
Lymph node metastasis	-/+	23/27 (46)	23/37 (38.3)		1.370	0.640-2.935	0.417	-	-	-

表4 HER2弥漫3+乳腺癌中pCR相关单因素与多因素回归分析

Tab. 4 Univariate and multivariate logistic regression for pCR in HER2 diffuse 3+ breast cancer

Parameter	Risk/reference	pCR/non-pCR n/n (%)			Univariate analysis			Multivariate analysis		
					OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
Age/year	>50/≤50	13/15 (46.4)	31/22 (58.5)		0.615	0.245-1.546	0.302	-	-	-
ER	-/+	23/13 (63.9)	21/24 (46.7)		2.022	0.824-4.961	0.124	1.474	0.449-4.840	0.523
PR	-/+	18/9 (66.7)	26/28 (48.1)		2.154	0.823-5.636	0.118	1.457	0.408-5.196	0.562
Ki-67 proliferation index	≥30%/<30%	34/20 (63.0)	10/17 (37.0)		2.890	1.110-7.523	0.03	2.479	0.920-6.676	0.073
Tumor size D/mm	>5/≤5	4/8 (33.3)	40/29 (58.0)		0.363	0.100-1.319	0.124	0.506	0.130-1.963	0.324
Lymph node metastasis	-/+	21/19 (52.5)	23/18 (56.1)		0.865	0.361-2.075	0.865	-	-	-

表5 新辅助治疗前后HER2、ER及PR状态比较

Tab. 5 Comparison of HER2, ER and PR status between pre- and post-neoadjuvant treatment

[n (%)]

Pre-treatment	Total	Post-treatment		P value
		Positive	Negative	
HER2				<0.001
Diffuse 3+	34 (57.6)	33 (97.1)	1 (2.9)	
Heterogeneous 3+	18 (30.5)	15 (83.3)	3 (16.7)	
2+FISH+	7 (11.9)	4 (57.1)	3 (42.9)	
ER				>0.05
Positive	43 (71.7)	41 (95.3)	2 (4.7)	
Negative	17 (28.3)	2 (11.8)	15 (88.2)	
PR				0.267
Positive	46 (78.0)	37 (80.4)	9 (19.6)	
Negative	13 (22.0)	4 (30.8)	9 (69.2)	

3 讨 论

HER2阳性乳腺癌对新辅助化疗和靶向治疗的反应并不一致，虽然同为HER2阳性，但部分患者反应较差，本研究应用最基本、最简单易行的IHC评估肿瘤内部存在的HER2表达的异质性，评价其与新辅助治疗反应的相关性。

本研究的101例HER2 IHC 3+乳腺癌患者中，19.8%具有HER2异质性，其中80.0%为HR阳性。当接受抗HER2靶向治疗时，HER2 IHC 3+比2+FISH+乳腺癌有更高的pCR率，这与之前的报道^[9]一致。本研究中，HER2 IHC 3+乳腺癌的pCR率为44.6%，在之前的临床试验^[10-11]报告的范围之内，而HER2 3+乳腺癌中HER2异质性3+组的pCR率（5.0%）明显低于弥漫3+组（54.3%）。HER2异质性与pCR显著相关，是一个强有力的预测因子，可能被用于优化治疗选择。进一步多因素回归分析显示，HER2弥漫3+是HER2阳性乳腺癌新辅助治疗后pCR的独立预测因子，HER弥漫3+时，pCR与其他任何因素均无相关性，凸显了HER2蛋白表达水平在预测HER2阳性乳腺癌对新辅助治疗反应中的重要性。IHC检测简单易行，成本相对较低，染色玻

片易于保存，常规报告中应在尽可能准确的情况下对HER2 IHC染色进行异质性评价，可为临床诊治提供额外有价值的信息。

作为HER2阳性乳腺癌治疗的靶点，HER2基因扩增水平如FISH检测中的HER2基因拷贝数、HER2/CEP17比值对新辅助治疗反应的影响是目前研究的热点。然而，文献中存在相互矛盾的观点，不同研究中HER2基因拷贝数的截断值也各不相同。目前认为，HER2阳性乳腺癌中较高的HER2基因拷贝数及HER2/CEP17比值与较好的预后相关，可以作为新辅助治疗反应的预测指标，但仍需要进一步验证，另外，还需要仔细评估CEP17状态，HER2基因拷贝数的最佳截断值也有待于进一步研究。但有文献^[12]报道，在IHC 2+FISH+组中，pCR率与HER2基因拷贝数及HER2/CEP17比值无明显相关性。而且，在IHC 2+组中，当HER2/CEP17比值 ≥ 2.0 时，HER2基因拷贝数 < 4.0 亚组与 ≥ 4.0 亚组（或该亚组加HER2/CEP17比值 < 2.0 且HER2基因拷贝数 ≥ 6.0 亚组），pCR率差异无统计学意义^[13]。Filho等^[14]研究发现，HER2异质性小的患者HER2水平较低且一致，异质性大的患者则具有更高的HER2拷贝数，non-pCR患者具有更高比例的HER2非扩增细胞。靶向治疗提高了HER2阳性乳

腺癌的治愈率, 表明在一部分患者中可以避免化疗。HER2异质性, 特别是HER2非扩增细胞的比例是HER2治疗耐药性的一个强有力的预测因子, 并可能用于优化治疗选择。能否通过HER2扩增水平实现HER2阳性乳腺癌患者治疗的降级与升级仍需要大样本临床试验的探索。

HR状态会影响乳腺癌对新辅助化疗和抗HER2治疗的敏感性。因为HER2阳性、HR阴性乳腺癌的生长可能高度依赖HER2基因, 这些肿瘤通常对于抗HER2治疗表现出良好的反应^[15]。本研究结果显示, ER、PR阳性时RCB分级更高, HR阴性组pCR率(65.5%)明显高于HR阳性组(33.3%)。在HER2 3+组中, HR阴性组pCR率为64.3%, 高于HR阳性组的32.5%。在异质性3+组中, HR阳性组没有pCR, 仅1例HR阴性患者获得pCR, 在2+FISH+组中也是如此。由此可见, 无论在HER2 IHC 3+组还是2+FISH+组中, HR阴性组的pCR率明显高于HR阳性组。回归分析提示HR阴性与pCR相关, 而弥漫3+组pCR与HR无相关性, 异质性3+及2+FISH+组与HR的关系则需要更多的病例来证实。最新文献^[16]报道, 在2+FISH+组中ER阴性被确定为pCR的独立预测因子。此前有研究^[17]显示, HER2 IHC 3+与2+FISH+肿瘤的病理学特征不同, IHC 3+肿瘤往往具有较高的组织学分级, 肿瘤通常较大, ER、PR通常为阴性。按照当前的HER2分组, HR与HER2无明显相关性, 但当HR以10%为临界值时, 与其他两组相比, HER2弥漫3+组的ER更多为阴性或低表达($P < 0.05$)。这些研究强调了综合考虑HER2和HR状态的重要性, 以选择最有可能受益于新辅助抗HER2治疗的患者。尽管在HER2阳性/HR阳性乳腺癌中pCR的发生率较低, 但这类肿瘤患者预后良好, 因此, 在HER2阳性/HR阳性肿瘤中pCR与长期预后的相关性较HER2阳性/HR阴性肿瘤弱^[18-19]。然而, HER2阳性/HR阳性患者的新辅助内分泌治疗并没有显著改善其pCR率, 需要进一步的研究来改善HER2阳性/HR阳性乳腺癌患者的预后。本研究结果显示, HR作为HER2阳性乳腺癌中pCR的影响因素, 对HER2弥漫3+组无明显影响, 从而进一步

强调了评价HER2异质性的重要性。

本研究结果证实, 一小部分病例新辅助治疗后HER2、ER和PR状态发生变化, 文献^[16, 20]报道的比例各不相同。新辅助治疗后HER2转为阴性时HER2状态的变化差异有统计学意义($P < 0.05$), 可能提示肿瘤内部HER2存在异质性, HER2阳性肿瘤细胞对化疗和靶向治疗有效, 残留HER2阴性肿瘤细胞。然而, 值得注意的是, 这部分患者大部分(85.7%)为异质性3+或IHC 2+FISH+患者, 弥漫3+组HER2状态的改变极少。目前尚不清楚HER2转为阴性是肿瘤对治疗的反应、耐药机制还是HER2异质性。有研究^[20-21]显示, 与新辅助治疗后HER2仍然阳性的肿瘤相比, 残留病灶中HER2阴性的肿瘤与较差的预后相关。在新辅助抗HER2治疗后, Luminal A型是残留病灶中最常见的亚型。建议应尽可能在新辅助治疗后的手术标本中重新检测HER2状态, 特别是在HER2具有异质性的肿瘤中, 少部分HR阴性患者新辅助治疗后变为HR阳性, 因此, 对于新辅助治疗后ER、PR及HER2状态的重新评估将有助于进一步治疗决策的选择。

虽然本研究中HER2异质性3+及2+FISH+组样本量较小, 然而, HER2 IHC弥漫3+与pCR高度相关证实了IHC在评估HER2表达中的关键作用, 且与具有较大样本量的报道^[16]一致, HER2 IHC 3+组pCR与研究的其他任何因素无相关性, IHC 2+FISH+组ER阴性是独立预测因子, 本研究中该组仅1例HR阴性患者获得pCR, 证明了本研究结果的可靠性。至于HER2异质性3+组, 文献报道较少, 可能因为大部分IHC 3+病例为弥漫3+, 从而忽略了这部分病例, 这一组病例具有更高的RCB分级, 预后较IHC弥漫3+组差^[22]。因此, 有必要将这组病例从IHC 3+组中区分开来, 从而使患者获得更精准的治疗, 本研究中该组仅1例HER2 IHC > 50%的HR阴性患者获得pCR, HER2高表达或HR阴性可能与该组患者的pCR相关, 还需要更多的病例来证实。有研究^[14]发现, HER2异质性与较差的预后和较低的抗HER2治疗反应有关, 因此如何定义HER2异质性, 如何为具有异质性的患者选择最佳治疗方案, 需要

给出一个统一的、可重复的关于HER2异质性的定义。

评价HER2异质性有助于新的抗HER2靶向药物的开发,最近提出了HER2低表达的定义:IHC示1+或2+且FISH检测阴性。约高达50%的乳腺癌会被归类为HER2低表达,这些肿瘤不能从曲妥珠单抗治疗中获益,然而新的抗HER2治疗,特别是ADC如DS-8201(T-DXd)已证明对HER2过表达或低表达的肿瘤均可发挥作用^[23]。这些新型ADC通过肿瘤细胞膜上最低限度的HER2受体发挥作用,而且具有强大的旁观者效应,可将药物扩散到邻近的肿瘤细胞甚至HER2阴性的肿瘤细胞内产生杀伤作用。这类新型ADC的出现,可能使HER2具有异质性的这部分乳腺癌患者极大获益。因此应该开始重视IHC HER2阴性及阳性表达中异质性的评价。

鉴于HER2异质性评价对HER2表达(高表达、低表达)乳腺癌的重要意义,建议在日常HER2 IHC评价时应分别报告HER2阳性百分比及阳性强度(0、1+、2+和3+);联合IHC及FISH结果综合评价HER2表达情况,更好地选择HER2靶向治疗患者,更准确地评估新辅助治疗效果及预后。结合本研究结果,认为HER2 IHC $\geq 50\%$ 3+为高表达组,新辅助治疗的pCR率高,IHC $< 50\%$ 3+及IHC 2+FISH+应归为低表达组,新辅助治疗的pCR率低,DS-8201等ADC成为新的选择。

综上所述,HER2异质性会影响HER2阳性乳腺癌对新辅助治疗的反应,HER2弥漫3+患者新辅助治疗后pCR率最高,且与其他因素无明显相关性。约11.9%的HER2阳性乳腺癌患者在新辅助治疗后变为HER2阴性,在HER2 IHC异质性3+及2+FISH+肿瘤中更为常见。对于新辅助治疗后HER2、ER及PR状态的重新评估将有助于进一步辅助治疗决策的选择。

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] LOIBL S, GIANNI L. HER2-positive breast cancer [J].

Lancet, 2017, 389(10087): 2415–2429.

- [2] HAYES D F. HER2 and breast cancer—a phenomenal success story [J]. N Engl J Med, 2019, 381(13): 1284–1286.
- [3] VON MINCKWITZ G, HUANG C S, MANO M S, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 380(7): 617–628.
- [4] BROGLIO K R, QUINTANA M, FOSTER M, et al. Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes: a meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2016, 2(6): 751–760.
- [5] GIANNI L, EIERMANN W, SEMIGLAZOV V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(6): 640–647.
- [6] 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, 44 (4): 237–239.
- YANG W T, BU H. Guidelines for immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptors in breast cancer [J]. Chin J Pathol, 2015, 44 (4): 237–239.
- [7] 杨文涛,步宏. 乳腺癌HER2检测指南(2019版) [J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(3): 169–175.
- YANG W T, BU H. Guideline for HER2 detection in breast cancer, the 2019 version [J]. Chin J Pathol, 2019, 48(3): 169–175.
- [8] SYMMANS W F, PEINTINGER F, HATZIS C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(28): 4414–4422.
- [9] KRYPEL-WHITTEMORE M, XU J, BROGI E, et al. Pathologic complete response rate according to HER2 detection methods in HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy [J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 177(1): 61–66.
- [10] SCHNEEWEISS A, CHIA S, HICKISH T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) [J]. Ann Oncol, 2013, 24(9): 2278–2284.
- [11] GIANNI L, PIENKOWSKI T, IM Y H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(1): 25–32.
- [12] WANG Y H, SINGH K, DIZON D, et al. Immunohistochemical HER2 score correlates with response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-positive primary breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2021, 186(3): 667–676.
- [13] RAKHA E A, MILIGY I M, QUINN C M, et al. Retrospective observational study of HER2 immunohistochemistry in borderline breast cancer patients undergoing neoadjuvant

- therapy, with an emphasis on Group 2 (HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 , HER2 copy number [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(11): 1836-1842.
- [14] FILHO O M, VIALE G, STEIN S, et al. Impact of HER2 heterogeneity on treatment response of early-stage HER2-positive breast cancer: phase II neoadjuvant clinical trial of T-DM1 combined with pertuzumab [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(10): 2474-2487.
- [15] HARBECK N. Insights into biology of luminal HER2 vs enriched HER2 subtypes: therapeutic implications [J]. *Breast*, 2015, 24(Suppl 2): S44-S48.
- [16] KATAYAMA A, MILIGY I M, SHIINO S, et al. Predictors of pathological complete response to neoadjuvant treatment and changes to post-neoadjuvant HER2 status in HER2-positive invasive breast cancer [J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(7): 1271-1281.
- [17] GIULIANI S, CINISELLI C M, LEONARDI E, et al. In a cohort of breast cancer screened patients the proportion of HER2 positive cases is lower than that earlier reported and pathological characteristics differ between HER2 3+ and HER2 2+/HER2 amplified cases [J]. *Virchows Arch*, 2016, 469(1): 45-50.
- [18] CORTAZAR P, ZHANG L J, UNTCH M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [J]. *Lancet*, 2014, 384(9938): 164-172.
- [19] TANIOKA M, SASAKI M, SHIMOMURA A, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in HER2-overexpressing breast cancer according to hormonal receptor status [J]. *Breast*, 2014, 23(4): 466-472.
- [20] BRANCO F P, MACHADO D, SILVA F F, et al. Loss of HER2 and disease prognosis after neoadjuvant treatment of HER2+ breast cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9): 6110-6116.
- [21] GUARNERI V, DIECI M V, BARBIERI E, et al. Loss of HER2 positivity and prognosis after neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer patients [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(12): 2990-2994.
- [22] LILLEMOE T J, RENDI M, TSAI M L, et al. HER2 testing characteristics can predict residual cancer burden following neoadjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer [J]. *Int J Breast Cancer*, 2021, 2021: 6684629.
- [23] 朱逸晖, 李 婷, 胡夕春. Trastuzumab deruxtecan的临床研究进展及展望: HER2耐药患者的新希望 [J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(8): 754-761.
- ZHU Y H, LI T, HU X C. Clinical research progress and prospect of trastuzumab deruxtecan [J]. *China Oncol*, 2021, 31(8): 754-761.
- (收稿日期: 2021-11-01 修回日期: 2022-02-20)

《中国癌症杂志》被DOAJ数据库收录

2022年3月4日,《中国癌症杂志》编辑部接到瑞典DOAJ数据库通知,本刊正式被DOAJ数据库收录。

DOAJ (<https://doaj.org/about/>)由瑞典隆德大学图书馆设立于2003年5月,收录经同行评审的开放存取期刊,涵盖了科学、技术、医学、社会科学、艺术和人文的所有领域。DOAJ的使命是在全球范围内提高高质量、经同行评审的开放性学术研究期刊的知名度、可及性、声誉、使用率和影响力,不受学科、地理或语言的限制。

特别感谢支持《中国癌症杂志》的各位专家、作者及读者,我们将不忘初心、砥砺前行!

《中国癌症杂志》编辑部