

· 专家述评 ·



马力，主任医师，教授，博士研究生导师，河北医科大学第四医院乳腺中心病区主任。中国抗癌协会乳腺癌专业委员会委员，中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌专家委员会委员，中国医师协会外科医师分会乳腺外科专家工作组委员，中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组委员，中国医药教育协会乳腺疾病专业委员会常委，河北省医师学会外科医师分会乳腺学组组长，河北省肿瘤防治联合会乳腺癌专业委员会主任委员，河北省临床肿瘤学会乳腺癌专家委员会候任主任委员。

乳腺病理学新技术的进展和争议

张钰佳，马力

河北医科大学第四医院乳腺中心，河北 石家庄 050011

[摘要] 乳腺病理学技术的发展为乳腺癌的精准分型和个体化治疗提供了基础支撑。目前，乳腺癌诊疗精准化已成为基本趋势，多种新型药物的出现对乳腺癌病理学诊断的精确度提出了更高的要求。德曲妥珠单抗（trastuzumab deruxtecan, T-DXd）的应用为人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）低表达（HER2-low）与HER2超低表达（HER2-ultra low）乳腺癌患者提供了新的治疗可能。随着HER2表达状态分类的细化，免疫组织化学（immunohistochemistry, IHC）技术作为传统HER2检测手段的检验效能受到挑战，HER2-low存在判读一致性较差的问题，判读结果存在空间异质性、时间异质性并受空白切片保存时间影响，寻找可提高IHC检验效能和判读准确度的辅助方法以及合理可及的新型HER2检测方式是当前重要的探索方向。在此背景下，HER2-low由于不具有明显稳定的生物学和病理学特征，以及缺乏特殊的治疗获益和预后相关性，目前尚不适宜被视作独立的分子分型。随着基因检测技术的普及和发展，多种乳腺癌致病相关基因被确定，相应药物的研发应用使基因诊断在乳腺癌诊疗中的决策权重提升。近年来磷脂酰肌醇3-激酶（phosphoinositide 3-kinase, PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B, AKT）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）信号通路（简称PAM通路）抑制剂在激素受体（hormone receptor, HR）阳性/HER2阴性晚期乳腺癌治疗中显示出良好潜力，临床对于PIK3CA/AKT1/PTEN基因检测的重视程度不断提升，初检时间前移成为趋势；检测样本首选肿瘤组织样本，可使用血浆样本作为必要补充，原发肿瘤或复发肿瘤样本检测效力相似，均可酌情选择。BRCA突变是乳腺癌常见的基因突变类型之一，目前国内外多部指南对于BRCA突变检测的目标人群推荐情况存在细节差异，但总体原则均为根据患者确诊年龄、相关家族史及既往治疗反应选择BRCA突变风险较高和可能从多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly (ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂治疗中获益的患者。本文汇总国内外乳腺病理学技术的最新进展和存在的争议，着重介绍HER2-low与HER2-ultra low乳腺癌的诊断标准及当前检测存在的不足、PAM通路异常乳腺癌的诊疗进展以及BRCA基因突变的检测目标人群选择，拟为乳腺癌临床诊疗提供参考并从临床医师角度探讨乳腺病理学的发展方向。

[关键词] 乳腺；病理学；新技术；人表皮生长因子受体2低表达；磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路；BRCA

中图分类号：R737.9 文献标志码：A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.03.004

基金项目：河北医科大学第四医院科研创新团队支持计划（2023B01）。

利益冲突：无。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

引用本文：张钰佳, 马力. 乳腺病理学新技术的进展和争议 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(3): 283-290.

Funding: Technology Research and Innovation Team Support Program of the Fourth Hospital of Hebei Medical University (2023B01).

Conflicts of interest: no.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: ZHANG Y J, MA L. Advances and controversies in new techniques of breast pathology [J]. China Oncol, 2025, 35(3): 283-290.

Advances and controversies in new techniques of breast pathology ZHANG Yujia, MA Li (Department of Breast Center, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China)

Correspondence to: MA Li E-mail: mali1021@126.com

[**Abstract**] The development of breast pathology technology provides basic support for precise typing and individualized treatment of breast cancer. Precision in breast cancer diagnosis and management is evolving as a fundamental trend, with the advent of novel therapeutic agents necessitating enhanced accuracy in pathological diagnostic evaluations. The application of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) has offered new therapies for breast cancer patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-low and HER2-ultra low status. With the refinement of the classification for HER2 expression status, as a traditional detection method, the efficacy of immunohistochemistry (IHC) has been challenged. In addition, HER2-low has poor interpretation consistency, with spatial and temporal heterogeneity, which is affected by the storage time of the blank slides. Nowadays, finding auxiliary methods that can effectively improve the testing efficiency and interpretation accuracy of IHC as well as new accessible HER2 detection methods are important exploration directions. Whether HER2-low can be considered an independent molecular type of breast cancer has become an important issue with the update of treatments and the progress of new drugs. However, the answer is no at this time due to the absence of distinct and stable biological and pathological features and the lack of specific therapeutic benefit and prognostic relevance. With the widespread adoption and advancement of genomic profiling technologies, multiple causative genetic mutations associated with breast cancer have been identified. The development and clinical application of targeted drugs have elevated genomic profiling to an increasingly pivotal role in clinical decision-making for breast cancer treatment. In recent years, multiple inhibitors targeting the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway (PAM pathway) have demonstrated promising therapeutic efficacy in hormone receptor (HR) positive/HER2-negative breast cancer. The clinical prioritization of *PIK3CA/AKT1/PTEN* molecular profiling has been intensified, and the trend is to move forward the time of the initial test. Tumor tissue samples are preferred for testing, and plasma samples can be used as a necessary supplement. Samples from primary or recurrent tumors are considered to have similar testing efficacy and can be selected as appropriate. *BRCA* mutation is one of the common types of genetic mutations in breast cancer. While current guidelines vary in specifics regarding target populations, they universally prioritize clinical parameters including diagnostic age, family history, and treatment response to identify patients who have elevated *BRCA* mutation risks and may benefit from poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor therapy. This article summarized the latest advances and controversies in breast pathology techniques, focusing on the diagnostic criteria and methodological limitations in detecting HER2-low and HER2-ultra low breast cancers, therapeutic progress in PAM pathway-aberrant breast cancer, and the target population for detecting *BRCA* gene mutations.

[**Key words**] Breast; Pathology; New techniques; Human epidermal growth factor receptor 2-low; Phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin signaling pathway; *BRCA*

随着当前治疗理念的改变, 乳腺癌是全身性疾病^[1-2]的理论已被广泛接受并指导推动乳腺癌临床诊疗的发展, 全身系统治疗的地位迅速提升。系统治疗既是对外科治疗的补充完善, 也是不可手术患者的重要治疗手段, 而合理系统治疗的先决条件在于病理学检查对潜在治疗靶点的准确判断。其中, 人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 低表达 (HER2-low) 乳腺癌因新型药物的研发和良好治疗反应近年来备受关注, 作为新兴概念, 其在标准界定、检测判读等方面尚存在诸多问题亟待解决。目前多种基因突变被证实与乳腺癌的发生、发展关系密切, 基因层面的诊断已成为乳腺癌诊疗工作的大势所趋, 有望开启靶向治疗的新时代。*PIK3CA/AKT1/PTEN*突变为磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶B (protein kinase B, AKT) /哺乳动物雷

帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路 (简称PAM通路) 抑制剂的应用提供了依据; *BRCA*作为乳腺癌重要的抑癌基因, 对*BRCA*突变的合理早期筛查对于降低乳腺癌发病率和改善患者总体预后意义重大。乳腺病理学技术的进步与系统治疗的发展相辅相成, 共同形成当前乳腺癌精准诊疗的基本格局。本文选取近期乳腺病理学技术取得的主要进展及所存在的争议进行汇总讨论, 拟为乳腺癌的临床诊疗提供参考。

1 HER2-low和HER2超低表达 (HER2-ultra low) 乳腺癌的诊疗进展

1.1 HER2-low和HER2-ultra low的诊断规范

HER2是表皮生长因子受体家族的一员, 作为乳腺癌重要的治疗靶点, HER2表达水平在很大程度上会影响乳腺癌系统治疗方案的确立^[3]。既往HER2检测方法及相关标准的制定

往往倾向于将对抗HER2靶向治疗有效人群与其他患者相区分,近年来随着抗HER2靶向药物的更新迭代,抗HER2治疗逐渐向精准、精细化方向发展。DESTINY-Breast04^[4]和DESTINY-Breast06^[5]研究结果分别显示出德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, T-DXd)在HER2-low和HER2-ultra low乳腺癌治疗中良好的临床获益,由此抗HER2靶向治疗的边界被打破,筛选T-DXd治疗反应良好的乳腺癌患者成为重要临床问题,HER2-low和HER2-ultra low准确判读的重要性凸显。而HER2-low和HER2-ultra low作为当下新兴概念,制定统一规范的判读标准是指导临床抗HER2治疗策略的首要前提。

美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)/美国病理学家协会(College of American Pathologists, CAP)指南^[6]及欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)关于HER2-low的共识声明^[7]并未将HER2-low规定为特定乳腺癌亚型,而是作为1组对T-DXd治疗反应良好的特异性肿瘤。目前对HER2-low和HER2-ultra low的判读主要基于DESTINY-Breast04^[4]和DESTINY-Breast06^[5]的入组标准,并以传统HER2评分系统为基础,免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)与原位杂交(*in situ* hybridization, ISH)作为主要检测手段。中国《乳腺癌HER2检测指南(2024版)》^[8]将HER2-low定义为HER2 IHC 1+或IHC 2+/ISH未扩增,而HER2-ultra low定义为HER2 IHC 0中 $\leq 10\%$ 的浸润癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色。值得注意的是,尽管目前指南依然推荐将IHC与ISH作为对HER2较低水平表达的主要检测手段,但其原因在于尚缺乏经临床验证的实用可替代检测技术,而IHC和ISH在HER2较低表达水平检测中的准确性尚存在争议。

1.2 IHC是否适合用于HER2-ultra low与HER2无染色的筛选

随着HER2精细化诊断需求的提升,IHC作为目前临床判断HER2蛋白表达水平的主要手段,能否准确鉴别HER2-ultra low和无染色成为困扰临床病理学诊断的重要问题。IHC是一种半定量测试,通过特异性抗体标记后判读染色水平对HER2表达情况进行评估,染色水平

与单个细胞HER2数量相关,当单个细胞HER2数量 $< 100 \times 10^3$ 时IHC评分为0; $100 \times 10^3 \leq$ 单个细胞HER2数量 $< 500 \times 10^3$ 时IHC评分为1+; $500 \times 10^3 \leq$ 单个细胞HER2数量 $< 2\ 000 \times 10^3$ 时IHC评分为2+;单个细胞HER2数量 $\geq 2\ 000 \times 10^3$ 时IHC评分为3+^[9]。与IHC 2+及IHC 3+相比,IHC 0与IHC 1+之间差异较小,难以通过肉眼进行准确的判断,这可能由于IHC设计初衷在于将对抗HER2治疗有效的评分3+者与其他患者进行区分。而依据国内指南^[8]关于IHC检测的判断标准,IHC 0包含HER2无染色与 $\leq 10\%$ 的浸润癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色(即HER2-ultra low),HER2-ultra low和HER2无染色在进行IHC评判时差异区间极窄,可以认为IHC目前区分HER2-ultra low和HER2无染色效能较差,准确度不足,检验工具与目的不匹配。因此急需探索改进IHC评估精度或开发其他更加准确的定量检测方法,目前基于聚合酶链反应进行的HER2 mRNA表达水平检测能通过显示连续变量更直观地检测HER2表达水平^[10],原位mRNA检测技术则有助于评估肿瘤内空间异质性;通过外周血分离计数循环肿瘤细胞进行抗原检测,可辅助评估患者的HER2表达水平,并在一定程度上能够弥补现有检测方法基于肿瘤组织的限制^[11];二代测序(next-generation sequencing, NGS)允许对大量核酸分子同时进行快速测序分析,可在检测HER2基因扩增水平的同时对相关基因突变进行检测从而提供更全面的基因组信息,为患者预后评估及治疗方案制订提供指导,具有良好的检测潜力^[12]。但目前上述检测方法应用于HER2表达水平评估的准确度尚需要更充分的临床数据验证,因此并不作为常规推荐,同时如何结合中国实际情况提升新型检测方法的临床可及性依然是需要思考的问题。

1.3 影响HER2-low和无染色判读的因素

开展HER2-low乳腺癌有效治疗的首要任务在于精准地筛选适宜人群,而阻碍诊断准确度的重要原因在于临床实践中存在多种因素影响HER2-low与无染色的准确判读,包括判读一致性、空间异质性、时间异质性和空白切片保存时间。如何尽可能地降低上述因素对判读的影响、协调修正其对结果造成的偏差是HER2-low乳腺

癌诊疗的关键任务和挑战。

首先, 病理科医师的判读一致性是影响HER2-low准确判读的重要因素。2024年ASCO会议中公布的一项研究^[13]对2017年1月—2023年1月有临床记录的300例HER2 IHC 0状态乳腺癌患者的组织切片进行扫描, 分别由2名病理科医师独立进行评分并依据2023版ASCO/CAP指南报告HER2状态及肿瘤染色百分比。其中共计285例(95%)患者再次被至少1名病理科医师评估为IHC 0, 而这部分患者中171例(60%)被另1名病理科医师评估为HER2-ultra low。2名病理科医师的HER2-ultra low评估率分别为45% ($n=104$)和43% ($n=121$), 评估结果的总体一致率为57%。2024年ESMO会议中公布的对于DESTINY-Breast06研究^[5]入组人群HER2状态评分的结果显示, 在当地评分为HER2-low的样本中94%经中心检测评分为HER2-low或HER2-ultra low, 其中HER2-low的总体评分一致率为77.8%; 当地评分为HER2无染色的样本仅35%经中心检测依然为HER2无染色, 其余40%的中心评分结果为HER2-ultra low, 24%为HER2-low。一项针对中国不同地区、不同等级医疗机构的调查研究^[14]显示, 在参与调查的854名病理科医师中, 有55.6%的受访医师认为在某些情况下区分HER2-ultra low和HER2无染色较为困难, 主要难点在于染色百分比的确定和缺乏微弱染色的评价标准。可见当前病理科医师在对较低水平HER2表达进行识别判读时一致率相对较低, 其原因包括病理科医师对于定义区间染色强度认识的不一致以及肉眼对不显著染色难以察觉等, 为此首要需统一明确判读标准和探索更敏感的检测手段, 并可通过对基层临床病理科医师进行统一培训、改进判读方式和报告模式等方法提高HER2判读的准确度和可重复性, 应用人工智能技术辅助HER2检测结果判读亦成为重要发展方向。

HER2结果判读的空间异质性主要体现在乳腺癌空芯针穿刺活组织检查 (core needle biopsy, CNB) 与手术切除标本活检 (surgical excision biopsy, SEB) 的差异上, 最主要发生在CNB结果为HER2无染色的患者中, 其中42.8%的患者在完成SEB后被重新归类为HER2-low^[15]。这一现象的发生与穿刺活检的取样局限相关,

而肿瘤多样性和雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性是CNB结果为HER2无染色向SEB结果HER2-low转化的相关因素, 提示CNB在HER2表达水平较低时检验效能和准确度有一定局限性, 应重视该部分患者的SEB结果, 降低诊断误差对治疗造成的不利影响。

HER2结果判读的时间异质性则主要存在于乳腺癌原发灶和复发、转移灶之间以及患者接受新辅助治疗前后。Lin等^[16]观察到28.5%的患者存在原发肿瘤与首次活检的复发、转移病变之间HER2状态的改变, 并且主要发生在HER2 0和HER2-low之间。Tarantino等^[17]的回顾性研究结果显示, 在新辅助治疗后存在残余病灶的患者中约有29.5%新辅助治疗前后HER2状态不一致, 初始诊断为HER2 0和HER2-low的患者相比HER2表达阳性的患者更倾向于发生新辅助治疗后HER2状态改变 (32.3% vs 21.3%, $P<0.001$), 主要表现为HER2 0向HER2-low转化。综合上述情况, 对于乳腺癌的复发、转移灶及新辅助治疗后的残余病灶建议再次进行HER2检测, 特别是其中既往HER2检测结果为IHC 0者。

空白切片保存时间是影响HER2检测结果准确度的另一重要因素。有研究^[18]对比各时间段不同种类标本HER2检测结果与新鲜标本的一致性, 结果显示, 手术标本白片在7周内、组织芯片 (模拟活检组织) 在3周内, 检测结果与新鲜标本基本一致 ($Kappa \geq 0.6$); 随着空白切片保存时间延长, HER2表达逐渐减弱, 且组织芯片HER2表达下降速度较手术标本更快。对比不同HER2表达状态, 其中HER2-low标本更易出现表达水平的下降, 可以推测, HER2表达状态较低与丢失较快存在相关性, 提示HER2-low及HER2-ultra low患者随着切片保存时间延长更易被误诊为HER2无染色。

1.4 HER2-low是否应作为独立的乳腺癌分子亚型

目前乳腺癌主要依据激素受体和HER2表达情况划分为Luminal A型、Luminal B型、HER2阳性型和三阴性型4种主要分子亚型^[3], 各分子亚型乳腺癌在临床病理学特征、治疗方案及预后方面存在显著差异。而随着抗体药物偶联物的T-DXd对HER2-low乳腺癌展现出良好疗效,

HER2-low是否能够作为独立的乳腺癌分子亚型是大家近期重点关注的话题。

在生物学特征方面，有研究^[19]对3 689例HER2阴性乳腺癌患者的临床病理学特征和PAM50数据进行收集分析，结果显示，HER2-low在激素受体（hormone receptor, HR）⁺组中的占比（65.4%）高于三阴性乳腺癌组（36.6%），且HER2-low与HER2⁰患者仅在HR⁺组内存在基因组表达差异，其中HER2-low患者*ERBB2*及管腔相关基因表达水平更高；基因表达谱分析（gene expression profile, GEP）分析认为对于HER2低表达乳腺癌，影响疾病特征的关键驱动基因是HR基因而非HER2基因。而之所以T-DXd药物在HER2-low乳腺癌中展示出良好疗效，有研究^[20]表明药物作用活性并非直接阻断细胞HER2通路，而是与靶向递送高效载荷相关联，可以认为HER2-low并非特定致癌驱动因素的新亚型，而可以作为靶向HER2抗体耦联药物治疗获益的标志。在治疗与预后方面，RxPONDER研究^[21]对HR状态进行修正后，HER2-low与HER2⁰乳腺癌患者接受新辅助化疗的病理学完全缓解（pathological complete response, pCR）率无显著差异；DESTINY-04试验^[4]中，不同HER2 IHC水平患者客观缓解率与无进展生存期均无明显差异；而一项回顾性队列研究^[22]收集了美国国家癌症数据库中1 136 016例浸润性乳腺癌患者的临床信息，结果显示，无论HR表达状态如何，HER2-low与HER2⁰在预后方面仅有潜在的微小差异。综上所述，HER2-low与HER2⁰肿瘤分子差异并不显著，HER2-low并不具有独特稳定的临床病理学特征和治疗获益，与疾病预后无显著相关性，HER2-low更适合被视作1组具有特异性的肿瘤而非独立分子亚型。但这并不意味着可以忽视HER2精准分类的重要性，积极寻求更加高效、准确的HER2检测手段和制定统一的检测报告标准，研发新型药物并探索个体化治疗方案对于乳腺癌精准诊疗意义重大。

2 PAM通路相关诊疗进展

PAM通路主要由PI3K、AKT和mTOR这3个信号节点与副调节因子PTEN组成，在调节细胞的生长、增殖和凋亡中发挥重要作用^[23]。有研究^[24]显示，约有50%的HR⁺/HER2⁻乳腺癌患者

存在PAM通路的持续异常激活，被认为是乳腺癌患者预后不良的独立危险因素及内分泌治疗耐药的重要潜在机制。*PIK3CA/AKT1/PTEN*突变是导致PAM通路异常激活的关键因素，包括*PIK3CA*突变、*PTEN*功能缺失突变/同源缺失和*AKT1*激活突变，其中*PIK3CA*基因突变在中国患者中发生率最高，为30%~40%^[25]。随着相关研究的不断深入，多种PAM通路抑制剂问世。常见PAM通路抑制剂依据其作用节点分为PI3K抑制剂（如阿培利斯、伊那利塞、taselisib）、AKT抑制剂（如卡匹色替）和mTOR抑制剂（依维莫司）等。INAVO120研究^[26]结果显示，一线应用伊那利塞联合方案治疗HR⁺/HER2⁻辅助内分泌治疗后疾病进展的乳腺癌患者可显著延长中位无进展生存期并增加后续治疗获益；CAPItello-291研究^[27]结果显示，卡匹色替可显著延长内分泌治疗耐药HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者的无进展生存期，且CDK4/6抑制剂经治人群同样获益，AKT通路突变人群获益最为显著。PAM通路抑制剂在治疗上的显著获益为PAM通路异常激活乳腺癌患者的治疗带来了新的选择和机遇，同时也提升了*PIK3CA/AKT1/PTEN*基因突变精准检测的重要性。

目前，中国PAM通路检测工作主要以治疗为导向，通过精准检测选择适宜用药人群对于优化治疗意义重大，而检测时机和材料选择则是当前面临的主要问题。2024年ASCO会议中公布的一项回顾性队列研究^[28]对HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌*PIK3CA/AKT1/PTEN*变异检测模式和突变发生率进行分析，结果显示，约55%的患者含有至少1个*PIK3CA/AKT1/PTEN*变异，整体变异率较高但检测时机相对较晚，92%~93%的患者在一线治疗开始后接受基因检测。一项来自美国的真实世界研究^[29]显示，在按照年份进行划分的队列中，患者在确诊转移性乳腺癌后接受首次*PIK3CA*检测的中位时间逐渐前移，且在2019年后接受*PIK3CA*检测的患者显著增多（风险比为2.20， $P < 0.000 1$ ）。上述研究提示当前乳腺癌患者PAM通路相关基因突变检测依然不够充分，但临床对于*PIK3CA/AKT1/PTEN*突变检测的重视度以及基因检测普及性均呈现提升趋势。检测材料选择方面，由于组织样本基因突变检出率高于血液

样本, 目前指南^[30]推荐首选肿瘤组织样本进行 *PIK3CA* 突变检测, 必要时可考虑血浆循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 样本作为补充。对于 CAPItello-291 研究的探索性分析结果^[31]显示, 在 537 例具备有效 NGS 检测结果的样本中, 原发性和复发性样本中 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 突变的发生率分别为 50.7% 和 46.2%, 差异无统计学意义 ($P=0.39$)。Rosin 等^[32]的 meta 分析显示, 匹配的原发性和复发性样本 *PIK3CA* 突变检测的整体不一致率为 9.8%, 且其中 *PIK3CA* 突变型向野生型转化较野生型向突变型转化更常见 (14.9% vs 8.9%, $P=0.003$)。上述结果可见不同时期肿瘤样本检测一致性相对较高, 提示在临床 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 突变检测中不必过分受限于肿瘤样本时期来源, 而应在评估后对可能存在基因突变的患者积极进行相关检测, 尽早明确潜在治疗靶点以指导后续治疗。

当前 PAM 通路检测在中国临床病理学实践中的实施率仍处于较低水平。随着 PAM 抑制剂取得更多突破性进展及普及应用, 相关检测的临床决策权重将逐步提升。而伴随检测手段的发展和指南的更新, PAM 抑制剂治疗有望成为未来 HR⁺ 乳腺癌的发展方向。值得关注的是, PAM 抑制剂应用目前依然主要局限于 HR⁺ 晚期乳腺癌的解救治疗, 而其在辅助治疗阶段的早期介入、辅助治疗阶段的维持强化及晚期治疗策略中的拓展应用或将成为未来精准治疗领域的重要探索方向。

3 乳腺癌 *BRCA* 基因突变检测的目标人群

BRCA 基因包括 *BRCA1* 和 *BRCA2*, 两者编码蛋白参与 DNA 同源重组修复过程具有维持基因组稳定的功能, 是重要的抑癌基因^[33]。*BRCA* 基因突变与多种恶性肿瘤的发生、发展密切相关, 是乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌等的关键危险因素^[34]; 5%~10% 的乳腺癌患者具有遗传易感性, 而其中约 50% 的患者存在 *BRCA* 基因突变, 携带 *BRCA* 突变者罹患乳腺癌的终生风险约为 70%, 显著高于一般风险人群, 且确诊乳腺癌的平均年龄更低^[35]。随着公众健康意识和基因检测可及性的提升, 近年来中国 *BRCA* 突变检出率呈现上升趋势, 但在临床工作中如何确定 *BRCA* 突变筛查目标人群依然存在争议。

对 *BRCA* 突变及时有效的检测不仅能为确诊患者的后续治疗提供依据, 也能对存在乳腺癌高危风险的人群起到预防性监测作用, 指导后续风险管理, 对降低乳腺癌发生率和改善患者预后具有重要意义。目前, 《基于中国人群的 *BRCA* 胚系突变筛查专家共识 (2024 年版)》^[36] 建议对 *BRCA* 突变相关肿瘤的遗传高风险人群进行基因检测, 对暂未确定为高风险人群的个体建议在自愿原则下完成基因检测。美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 修订的 2024 版遗传/家族高风险评估指南^[37] 则主要推荐对年龄 ≤ 50 岁、HER2⁻ 的晚期乳腺癌患者指导是否需要多腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂治疗、高危 HER2⁻ 的早期乳腺癌患者指导术后辅助奥拉帕利治疗、三阴性乳腺癌及多灶原发性乳腺癌患者进行基因检测。《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2024 年版)》^[38] 推荐进行 *BRCA* 筛查的目标人群包括:

① 家族中有已知的胚系 *BRCA* 基因有害突变。② 确诊年龄 ≤ 45 岁或满足特定确诊年龄且伴随相应肿瘤。③ 存在特定肿瘤家族史。④ 三阴性乳腺癌: $\geq pT2$, $\geq pN1$, 或新辅助治疗后未达到 pCR; HR⁺/HER2⁻: $\geq pN2$, 或新辅助治疗后临床和病理学分期、雌激素受体状态及肿瘤分级评分 ≥ 3 。

上述指南内容虽然具体细节存在差异, 但是 *BRCA* 突变筛查人群的确定主要出于对疾病风险评估和后续治疗指导的考量。总体而言, 推荐对确诊年龄较年轻、存在乳腺癌相关肿瘤家族史以及可能因存在 *BRCA* 突变而能够从 PARP 抑制剂治疗中获益的患者进行基因检测。

需特别指出的是, 基于现有筛查标准 *BRCA* 基因突变仍有潜在漏检风险, 在中国医疗实践中, 社会经济制约因素 (如医保覆盖不足) 及公众医学认知水平差异, 共同构成了基因筛查技术普及的壁垒。随着基因检测技术的迭代优化、检测流程体系的规范化及相关政策的完善, 基因检测的可及性将进一步提升; 与此同时, 可通过构建更加完善的遗传风险评估模型, 实现高危人群的精准确分层, 进一步提高基因检测的成本效益。

4 总结与展望

精准化是当前乳腺癌诊疗的总体发展方向，乳腺病理学诊断与系统治疗的精准化相辅相成。HER2-low与HER2-ultra low随着T-DXd在治疗中的卓越表现被推上历史舞台，HER2-low在目前虽不适于作为独立分子亚型，但以临床治疗为导向对HER2表达状态进行精准分型并建立标准化的检测流程和判读标准意义重大。测序技术的改良与普及使乳腺癌诊疗进入基因时代，循证医学证据的积累使PAM通路检测临床决策地位提升；及时精准地明确BRCA突变人群，对患者后续治疗具有重要指导意义。将来随着相关指南的更新完善，合理的检测时机与样本选择，科学严谨的检测方法，统一规范的判读标准将成为病理学技术发展的基本路线，乳腺病理学技术的进步和诊断的规范化将为乳腺癌精准治疗提供坚实助力。

第一作者：

张钰佳（ORCID: 0009-0007-1866-0364），硕士。

通信作者：

马力（ORCID: 0000-0002-9090-1667），博士，主任医师，河北医科大学第四医院乳腺中心病区主任，E-mail: mali1021@126.com。

作者贡献声明：

张钰佳：参与文章选题，文献及资料分析和解释，文章撰写和修改；马力：指导文章选题，对文章的知识性内容作审阅，获取研究经费。

[参考文献]

- [1] FISHER B, WOLMARK N, REDMOND C, et al. Findings from NSABP protocol No. B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic significance of medial-central breast cancers [J]. *Cancer*, 1981, 48(8): 1863-1872.
- [2] FISHER B, MONTAGUE E, REDMOND C, et al. Findings from NSABP protocol No. B-04-comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. I. Radiation compliance and its relation to treatment outcome [J]. *Cancer*, 1980, 46(1): 1-13.
- [3] JOHNSON K S, CONANT E F, SOO M S. Molecular subtypes of breast cancer: a review for breast radiologists [J]. *J Breast Imaging*, 2021, 3(1): 12-24.
- [4] MODI S N, 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.
- [5] BARDIA A, HU X C, DENT R, et al. Trastuzumab deruxtecan after endocrine therapy in metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(22): 2110-2122.
- [6] WOLFF A C, ELIZABETH HALE HAMMOND M, 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]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(20): 2105-2122.
- [7] TARANTINO P, VIALE G, PRESS M F, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(8): 645-659.
- [8] 《乳腺癌HER2检测指南(2014版)》编写组. 乳腺癌HER2检测指南(2014版) [J]. *中华病理学杂志*, 2014, 43(4): 262-267.
Expert Working Group of the HER2 Testing Guidelines for Breast Cancer (2014 Edition). HER2 testing guidelines for breast cancer (2014 edition) [J]. *Chin J Pathol*, 2014, 43(4): 262-267.
- [9] ZHANG H N, PENG Y. Current biological, pathological and clinical landscape of HER2-low breast cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 15(1): 126.
- [10] XU K Y, BAYANI J, MALLON E, et al. Discordance between immunohistochemistry and Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2 mRNA to determine human epidermal growth factor receptor 2 low status for breast cancer [J]. *J Mol Diagn*, 2022, 24(7): 775-783.
- [11] MUNOZ-ARCOS L S, NICOLÒ E, SERAFINI M S, et al. Latest advances in clinical studies of circulating tumor cells in early and metastatic breast cancer [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2023, 381: 1-21.
- [12] MERLIN J L, HUSSON M, SAHKI N, et al. Integrated molecular characterization of HER2-low breast cancer using next generation sequencing (NGS) [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(12): 3164.
- [13] MEHTA S, IYENGAR A, BARMAN H, et al. Prevalence of "HER2 ultra-low" among patients with advanced breast cancer with historical IHC0 status [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16-suppl): e13156.
- [14] 赵萌, 水若鸿, 张璋, 等. 中国乳腺癌HER2低表达检测精准化的初步探讨: 一项全国病理医师的调研数据 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2024, 40(11): 1135-1141.
ZHAO M, SHUI R H, ZHANG Z, et al. Precision detection of HER2-low expression in breast cancer in China: insights from a national pathologists survey [J]. *Chin J Clin Exp Pathol*, 2024, 40(11): 1135-1141.
- [15] NA S, KIM M, PARK Y, et al. Concordance of HER2 status between core needle biopsy and surgical resection specimens of breast cancer: an analysis focusing on the HER2-low status [J]. *Breast Cancer*, 2024, 31(4): 705-716.
- [16] LIN M X, LUO T, JIN Y Z, et al. HER2-low heterogeneity between primary and paired recurrent/metastatic breast cancer: implications in treatment and prognosis [J]. *Cancer*, 2024, 130(6): 851-862.
- [17] TARANTINO P, AJARI O, GRAHAM N, et al. Evolution of HER2 expression between pre-treatment biopsy and residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2024, 201: 113920.
- [18] HE J K, LIU H B, LIU Y P, et al. Effect of paraffin sections preservation time on HER2 expression in invasive breast cancer [C]. *New Orleans: USCAP*: 2023.
- [19] 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.
- [20] TARANTINO P, MORGANTI S, CURIGLIANO G. Biologic therapy for advanced breast cancer: recent advances and future directions [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(9): 1009-

- 1024.
- [21] KALINSKY K, BARLOW W E, GRALOW J R, et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2021, 385(25): 2336-2347.
- [22] PEIFFER D S, ZHAO F Y, CHEN N, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of *ERBB2*-low breast cancer among patients in the national cancer database [J] . *JAMA Oncol*, 2023, 9(4): 500-510.
- [23] BROWNE I M, ANDRÉ F, CHANDARLAPATY S, et al. Optimal targeting of PI3K-AKT and mTOR in advanced oestrogen receptor-positive breast cancer [J] . *Lancet Oncol*, 2024, 25(4): e139-e151.
- [24] YI Z B, MA F, LI C X, et al. Landscape of somatic mutations in different subtypes of advanced breast cancer with circulating tumor DNA analysis [J] . *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5995.
- [25] GLAVIANO A, FOO A S C, LAM H Y, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer [J] . *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 138.
- [26] TURNER N C, IM S A, SAURA C, et al. Inavolisib-based therapy in *PIK3CA*-mutated advanced breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2024, 391(17): 1584-1596.
- [27] TURNER N C, OLIVEIRA M, HOWELL S J, et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2023, 388(22): 2058-2070.
- [28] PARK L, THOMPSON S L, ROOSE J, et al. Testing patterns and prevalence of *PIK3CA*, *AKT1*, and *PTEN* alterations among patients (pts) with HR⁺/HER2⁻ metastatic breast cancer (mBC) in the US [J] . *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 1041.
- [29] Real-world clinical practice PIK3CA mutation testing patterns in patients with hormone receptor - positive (HR⁺), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2⁻) metastatic breast cancer (mBC) [C] . San Antonio: SABCS, 2024: P4-12-06.
- [30] SCHWARTZBERG L, KIM E S, LIU D, et al. Precision oncology: who, how, what, when, and when not? [J] . *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2017, 37: 160-169.
- [31] Prevalence of *PIK3CA/AKT1/PTEN* and other genomic alterations in primary and recurrent tumor tissue: exploratory analysis from the phase 3 CAPItello-291 clinical trial [C] . San Antonio: SABCS, 2024: P2-03-16.
- [32] ROSIN J, SVEGRUP E, VALACHIS A, et al. Discordance of *PIK3CA* mutational status between primary and metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2023, 201(2): 161-169.
- [33] HUANG R X, ZHOU P K. DNA damage repair: historical perspectives, mechanistic pathways and clinical translation for targeted cancer therapy [J] . *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 254.
- [34] NAROD S A, FOULKES W D. *BRCA1* and *BRCA2*: 1994 and beyond [J] . *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(9): 665-676.
- [35] CAMINSKY N G, MUCAKI E J, PERRI A M, et al. Prioritizing variants in complete hereditary breast and ovarian cancer genes in patients lacking known *BRCA* mutations [J] . *Hum Mutat*, 2016, 37(7): 640-652.
- [36] 中国抗癌协会肿瘤标志物专业委员会, 上海市抗癌协会肿瘤标志物专业委员会. 基于中国人群的*BRCA*胚系突变筛查专家共识(2024年版) [J] . *中国癌症杂志*, 2024, 34(2): 220-238.
- China Anti-Cancer Association Tumor Biomarker Professional Committee, Shanghai Anti-Cancer Association Tumor Biomarker Professional Committee. Expert consensus on population-based *BRCA* germline mutation screening in China (2024 edition) [J] . *China Oncol*, 2024, 34(2): 220-238.
- [37] DALY M B, PILARSKI R, YURGELUN M B, et al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 1.2020 [J] . *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(4): 380-391.
- [38] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024年版) [J] . *中国癌症杂志*, 2023, 33(12): 1092-1187.
- The Society of Breast Cancer China Anti-Cancer Association, Breast Oncology Group of the Oncology Branch of the Chinese Medical Association. Guidelines for breast cancer diagnosis and treatment by China Anti-cancer Association(2024 edition) [J] . *China Oncol*, 2023, 33(12): 1092-1187.

(收稿日期: 2025-02-18 修回日期: 2025-03-12)

(责任编辑: 李广涛)