·基层园地·

HER2 低表达与 HER2 阴性乳腺癌患者的临床病理特征及预后差异

胡先海，丁雨钦

【关键词】 乳腺癌；人类表皮生长因子受体 2；病理特征；预后
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.01.034
【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)01-0115-04

人类表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor-2，HER2）的过度表达通常提示了乳腺癌的不良预后。但随着近年来抗 HER2 药物不断的推陈出新，包括单克隆抗体（曲妥珠单抗、帕珠单抗）、酪氨酸激酶抑制剂（拉帕替尼、奈替尼、图卡替尼）以及抗体药物偶联物（ADCs，如 T-DM1）的使用，已经可以将这类乳腺癌的预后劣势转化为生存优势[1-3]。这些靶向治疗几乎可以在各个疾病阶段乳腺癌患者的治疗中获益，但仅适用于 15%～ 20%的 HER2 阳性乳腺癌患者。一项纳入 3 270 例女性的大型 III 期试验明确显示，对于没有经免疫组织化学（immunohistochemistry，IHC）确认为 3+或荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization，FISH）扩增的乳腺癌患者，曲妥珠单抗并不具有益处[4]。近期，新型 ADC 药物 T-DXd 在 HER2 阳性和 HER2 低表达、经过多线治疗后的晚期乳腺癌患者中显示一定的治疗效果。HER2 阳性患者的客观缓解率为 60.9%，HER2 低表达患者为 37.0%[5]。此外，其他 HER2 靶向 ADCs 如 Ttrastuzumab Duocarmazine 或 Disitamab Vedotin 在相关研究中也显示出较好的治疗效果[6]。

因此对 HER2 表达状态的深入探索逐渐成为当下的一个研究热点，已有少量回顾性研究探索早期乳腺癌中 HER2 阴性表达和 HER2 低表达的预后意义，但结论并不一致，因此目前还很难区分真正的预后和治疗差异[7-8]。本研究在临床判断为 HER2 阴性的非晚期乳腺癌人群中，比较 HER2 低表达和 HER2 阴性表达患者之间的临床病理特征和预后差异，为更好的区分 HER2 的差异表达，提供更优的个体化治疗方案，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 1 月至 2022 年 12 月期间浙江省肿瘤医院收治的初治原发乳腺癌患者。纳入标准：I ～ III 期非晚期乳腺癌患者，均接受标准的乳腺癌手术方式，包括且不限于乳腺癌改良根治术或乳腺癌保乳根治术。排除标准：曾经患其它恶性肿瘤，使用过任何抗肿瘤药物等。所有患者在治疗开始前都被详细告知治疗方案，并签署了书面知情同意书。本研究获得浙江省肿瘤医院伦理审查委员会的批准，所有临床调查均按照伦理和法律标准执行，并参照《赫尔辛基宣言》进行。

1.2 方法 经空芯针辅助活检或手术后常规病理报告收集患者病理结果。定义 IHC 检测结果中肿瘤细胞核内表达雌激素受体（estrogen receptor，ER）、孕激素受体（progesterone receptor，PR）的阳性阈值为≥1%。HER2 的评分范围为 0 ～ 3+，其中 HER2 2+病例通过进一步 FISH 检测确认。本研究将既往病理检测结果为 HER2 阴性的队列人群分为两组：HER2 低表达组和 HER2 阴性组。前者包括所有未扩增 HER2 的 1+和 2+且同时 FISH 检测为阴性的肿瘤；HER2 评分为 0 的被归类为 HER2 阴性组。

1.3 观察指标 随访记录两组的无病生存（disease-free survival，DFS）和总生存（overall survival，OS）的差异。DFS 定义为自明确诊断后至复发、继发恶性肿瘤或任何原因死亡的时间。OS 定义为自明确诊

基金项目： 浙江省基础公益研究项目（LTGY23H160015）；浙江省医药卫生科技计划项目（2022RC014）

作者单位： 313299 浙江省德清，德清县中医院（胡先海）；浙江省肿瘤医院（丁雨钦）
通信作者： 丁雨钦，Email：13588255651@163.com

断后至任何原因死亡的时间。

1.4 统计方法 采用SPSS 22.0 统计学软件进行数据统计分析。计数资料采用 Fisher 精确检验（二元参数）和 Mann-Whitney 检验（连续参数）；绘制 Kaplan-Meier 曲线，采用 log-rank 检验评估两组生存期；采用单变量和多变量 Cox 分析调整各临床病理特征亚组。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入患者 428 例，其中 141 例（32.94%）HER2 阳性患者未纳入进一步统计分析中。其余的 167 例（39.02%）HER2 低表达患者和 120 例（28.04%）HER2 阴性患者，分为两组队列纳入进一步统计分析。通过电话及线上问询患者的方式进行定期的规范随访，记录从初次诊断到 2022 年 12 月最后一次随访的完整信息，随访时间为 6.7（2.58，8.45）年。随访期间，共有 29 例（10.10%）患者出现局部复发，6 例（2.09%）患者出现第二原发恶性肿瘤，125 例（43.55%）患者发生了远处转移，40 例患者（13.94%）死亡。HER2 阴性和 HER2 低表达组的患者在发病年龄、初诊时临床分期（包括肿瘤大小及淋巴结转移情况）、病理组织学类型、核分级和 Ki-67 表达情况差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），但两组在 ER 和 PR 状态上差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$），见表 1。

2.2 两组生存结果比较 HER2 低表达患者的 DFS 显著长于 HER2 阴性表达的患者[（80.8%，95% *CI*：64.3 ～ 76.5）*vs*（65.8%，95% *CI*：47.5 ～ 60.2），log-rank $P < 0.05$]。总生存上 HER2 低表达患者也有一定优势，但差异无统计学意义[（90.4%,95% *CI*：76.3 ～ 85.2）*vs*（83.3%，95% *CI*：64.9 ～ 77.2），$P > 0.05$]，见图 1。

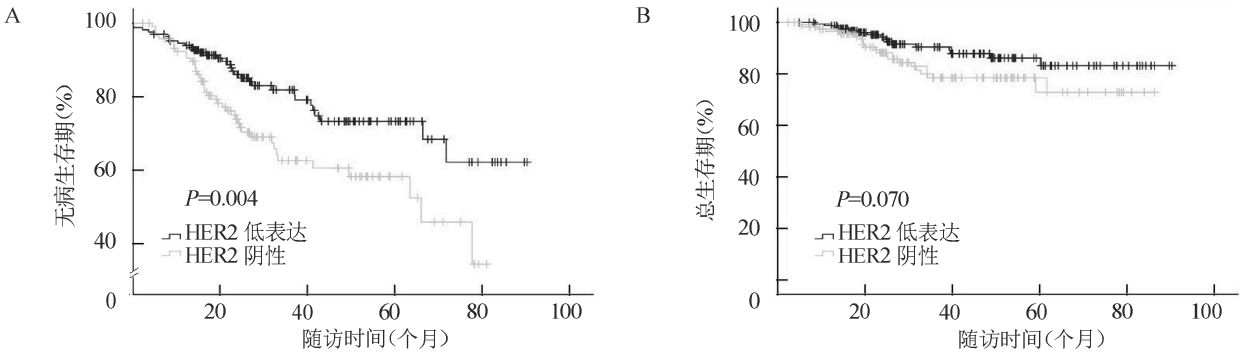
2.3 Cox 分析 单因素 Cox 回归分析结果显示 HER2 低表达、诊断时临床分期为 III 期、淋巴结转移状态、组织学分级较高及生殖激素受体（ER 和 PR）阳性状态均为影响乳腺癌 DFS 的独立因素（均 $P < 0.05$）。多因素 Cox 回归分析结果显示，HER2 低表达、淋巴结转移、高组织学分级及生殖激素受体（ER 和 PR）阳性均为影响乳腺癌 DFS 的独立因素（均 $P < 0.05$），见表 2。其中 HER2 低表达、ER 或 PR 阳性状态是保护因素，而淋巴结转移和高组织学分级均为危险因素，DFS 事件发生概率较高。

3 讨论

本研究结果显示 HER2 低表达和 HER2 阴性表达两个队列间组织形态学特征和预后均存在显著差异。有学者对 2 310 个肿瘤进行研究，显示 1 098 个（47.5%）为 HER2 低表达，1 212 个（52.5%）为 HER2 阴性表达，且 HER2 低表达肿瘤更有可能为激素受体阳性[9]，这一结论与本研究基本一致。少量研究中

表 1 两组患者基本特征 例（%）

指标	HER2 阴性（n=120）	HER2 低表达（n=167）	χ^2 值	P 值
年龄（岁）			0.499	＞0.05
≤50	69（57.5）	89（53.3）		
＞50	51（42.5）	78（46.7）		
月经状态			0.789	＞0.05
绝经前	71（59.2）	90（53.9）		
绝经后	49（40.8）	77（46.1）		
病理类型			2.189	＞0.05
浸润性导管癌	108（90.0）	158（94.6）		
其它	12（10.0）	9（5.4）		
组织学分级			0.772	＞0.05
I 级+II 级	35（29.2）	57（34.1）		
III 级	31（44.9）	38（22.8）		
缺失	54（45.0）	72（43.1）		
ER 状态			10.804	＜0.05
阴性	54（45.0）	44（26.3）		
阳性	66（55.0）	123（73.7）		
PR 状态			7.837	＜0.05
阴性	66（55.0）	64（38.3）		
阳性	54（45.0）	103（61.7）		
Ki-67（%）			2.851	＞0.05
＜20	48（40.0）	79（47.3）		
≥20	70（58.3）	76（45.5）		
缺失	2（1.7）	12（7.2）		
临床分期			1.622	＞0.05
Ⅰ+Ⅱ期	80（66.7）	99（59.3）		
Ⅲ期	40（33.3）	68（40.7）		
肿瘤大小			0.473	＞0.05
T1	11（9.2）	13（7.8）		
T2	78（65.0）	109（65.3）		
T3	15（12.5）	19（11.4）		
T4	16（13.3）	26（15.6）		
淋巴结转移			3.131	＞0.05
N0	30（25.0）	34（20.4）		
N1	69（57.5）	93（55.7）		
N2	14（11.7）	21（12.6）		
N3	7（5.8）	19（11.4）		



注：A 为无病生存期；B 为总生存期

图 1 Kaplan-Meier 生存分析

表 2 DFS 的单因素和多因素 Cox 分析

		单因素		多因素	
		HR(95% *CI*)	*P* 值	*HR*(95% *CI*)	*P* 值
HER2 状态	阴性 *vs* 低表达	0.515(0.324 ～ 0.819)	＜ 0.05	0.537(0.341 ～ 0.830)	＜ 0.05
年龄	≤50 *vs* ＞ 50	1.047(0.656 ～ 1.669)	＞ 0.05		
月经状态	绝经前 *vs* 绝经后	1.079(0.677 ～ 1.720)	＞ 0.05		
病理类型	浸润性导管癌 *vs* 其他	1.001(0.434 ～ 2.309)	＞ 0.05		
组织学分级	Ⅰ级/Ⅱ级 *vs* Ⅲ级	0.464(0.297 ～ 0.714)	＜ 0.05	0.559(0.347 ～ 0.751)	＜ 0.05
ER 状态	阴性 *vs* 阳性	0.658(0.528 ～ 0.892)	＜ 0.05	0.637(0.535 ～ 0.881)	＜ 0.05
PR 状态	阴性 *vs* 阳性	0.710(0.449 ～ 0.925)	＜ 0.05	0.722(0.501 ～ 0.913)	＜ 0.05
Ki-67	＜ 20%*vs*≥20%	0.985(0.615 ～ 2.076)	＞ 0.05		
临床分期	Ⅰ期/Ⅱ期 *vs*Ⅲ期	0.882(0.646 ～ 1.956)	＜ 0.05		
肿瘤大小	T1*vs*T2*vs*T3*vs*T4	0.662(0.466 ～ 1.828)	＞ 0.05		
淋巴结转移状态	N0*vs*N1*vs*N2*vs*N3	0.892(0.661 ～ 0.923)	＜ 0.05	0.833(0.657 ～ 0.947)	＜ 0.05

注：*CI* 为置信区间；*HR* 为危险比

有些报道了 HER2 低表达患者具有较好的预后[10-11]，但大多数研究未能证实这种关联[8]，由于 HER2 低表达患者在晚期疾病中可能从 T-DXd 等新型抗体药物联合物中获益[5]。本研究结果显示 HER2 低表达的乳腺癌患者更有可能为激素受体阳性，因此不能排除这部分患者将在后续的内分泌辅助治疗中进一步获益，从而改善预后。笔者认为迄今的证据尚不足以证明 HER2 低表达乳腺癌是一个独立的亚型，但关注乳腺癌患者病灶中 HER2 表达的细微差别仍是十分重要的。

既往研究显示在疾病治疗或进展过程中，包括 ER、PR 和 Ki-67 在内的许多生物标志物会出现表达变化甚至影响生存预后[12]。最近类似的研究发现当早期乳腺癌进展至晚期后，HER2 表达状态可能发生改变，转变率可高达 38.0%[13]。因此笔者认为，HER2 低表达的状态可能是动态变化的，并在疾病进展或晚期肿瘤的阶段更甚。既往文献报道 HER2 低表达乳腺癌的占比从 16.2%～ 64.4%不等[14]，本研究结果显示为 39.02%(167/428)，占传统 IHC 诊断为 HER2 阴性人群的 58.19%(167/287)。

此外，本研究还发现 HER2 低表达相较于 HER2 阴性表达的患者存在生存优势，即使 OS 并未体现出统计学差异。既往许多关于 HER2 低表达的研究在其发生率和预后意义方面的结果存在显著差异，可能的解释包括随访时间的长短、纳入患者的不同临床阶段、不同临床特征和并不统一的系统治疗。此外，不同中心的病理科对于 HER2 评分的标准或可重复性也难统一[15]。最近发表的研究调查了乳腺癌中低表达 HER2 的可重复性，结果显示低范围(0 和 1+) 的 HER2 免疫组化评分准确性较差[16]。而 Tarantino 等在他们的综述中提出，定量聚合酶链反应有可能提供更加标准化、客观化和自动化的 HER2 状态评估[13]。此外，另有研究发现 HER2 低表达与零表达肿瘤间 HER2 mRNA 水平的微小但显著差异[17]。而这个结果在 DAISY 研究的结果中得到了支持，DAISY 研究表明 T-DXd 在 HER2 零表达的乳腺癌中也具有疗效[18]。III 期 DESTINY-Breast06 试验也正在评估 T-DXd 与化疗分别在 HR 阳性且 HER2 缺

乏的转移性乳腺癌患者中的获益区别[19]。此外，DESTINY-Breast04 III期试验显示，T-DXd可以在不考虑激素受体状态的HER2低表达的晚期乳腺癌患者中，都获得具有统计学意义和临床意义的PFS和OS改善[20]。

本研究作为一项回顾性的队列研究，具有长达接近7年的中位随访时间。所有纳入的患者均接受了符合临床实际的规范治疗，排除了除靶向治疗外的其他辅助治疗干扰，尽可能的减少了混杂因素干扰。但这也可能导致研究意义的局限性，因为现在几乎所有非晚期乳腺癌患者都接受包括手术、化疗、放疗或内分泌等多种系统治疗方式，这反而可能稀释了研究结果的临床转化意义。研究的其他不足还包括研究的回顾性和单中心性质。

综上所述，本研究结果显示 HER2 低表达和HER2阴性的乳腺肿瘤具有显著不同的临床病理特征和预后结果。虽然目前仍然难以将HER2低表达定义为特定的生物亚型，但未来仍需要进一步改善HER2阴性人群中HER2状态检测方法和可重复性，这可能将更多的乳腺癌 HER2 低表达患者从新型ADCs药物中获益。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] YAN M, NIU L, LV H, et al. Dalpiciclib and pyrotinib in women with HER2-positive advanced breast cancer: A single-arm phase II trial[J].Nature communications, 2023,14(1):6272.

[2] MA W, YANG Y, LIU Z, et al. Self-Assembled Multivalent Aptamer Drug Conjugates: Enhanced Targeting and Cytotoxicity for HER2-Positive Gastric Cancer[J].ACS Applied Materials & Interfaces, 2023,15(37):43359-43373.

[3] LI L, ZHANG D, WU Y, et al. Efficacy and safety of trastuzumab with or without a tyrosine kinase inhibitor for HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Biochimica Et Biophysica Acta-reviews On Cancer, 2023,1878(6):188969.

[4] FEHRENBACHER L, CECCHINI R S, GEYER C E, 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].Journal of Clinical Oncology, 2020,38(5):444-453.

[5] MODI S, PARK H, MURTHY R K, et al. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study[J].Journal Oof Clinical Oncology, 2020,38(17):1887-1896.

[6] BANERJI U, VAN HERPEN C M L, 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 Oncology, 2019,20(8):1124-1135.

[7] AGOSTINETTO E, REDITI M, FIMERELI D, et al. HER2-Low Breast Cancer: Molecular Characteristics and Prognosis[J].Cancers, 2021,13(11):2824.

[8] WON H S, 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 Research, 2022,24(1):22.

[9] DENKERT C, NEKLJUDOVA V, LOIBL S. HER2-low-positive breast cancer from four neoadjuvant clinical trials - Authors' reply[J]. Lancet Oncology, 2021,22(10):e427.

[10] 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.

[11] TAN R, ONG WS, LEE KH, et al. HER2 expression, copy number variation and survival outcomes in HER2-low non-metastatic breast cancer: An international multicentre cohort study and TCGA-METABRIC analysis[J]. BMC Medicine, 2022,20(1):105.

[12] DING Y, DING K, QIAN H, et al. Impact on survival of estrogen receptor, progesterone receptor and Ki-67 expression discordance pre- and post-neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J].PloS one, 2020,15(4):e0231895.

[13] TARANTINO P, GANDINI S, NICOLO E, et al. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer[J]. European Journal Of Cancer, 2022,163:35-43.

[14] TARANTINO P, TOLANEY SM, CURIGLIANO G. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2-low metastatic breast cancer treatment[J].Annals of OncologY, 2023,34(10):949-950.

[15] 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]. American Journal of Clinical Pathology, 2013,140(4):561-566.

[16] FERNANDEZ A I, LIU M, BELLIZZI A, et al. Examination of Low ERBB2 Protein Expression in Breast Cancer Tissue[J].JAMA Oncology, 2022,8(4):1-4.

[17] ALMSTEDT K, HEIMES AS, KAPPENBERG F, et al. Long-term prognostic significance of HER2-low and HER2-zero in node-negative breast cancer[J].European Journal Of Cancer, 2022,173:10-19.

[18] MOSELE F, DELUCHE E, LUSQUE A, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial[J].Nature Medicine, 2023,29(8):2110-2120.

[19] BARDIA A, VIALE G. HER2-Low Breast Cancer-Diagnostic Challenges and Opportunities for Insights from Ongoing Studies: A Podcast[J].Target Oncology, 2023,18(3):313-319.

[20] MODI S, JACOT W, YAMASHITA T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer[J]. New England Journal Of Medicine, 2022,387(1):9-20.

收稿日期：2023-10-24

（本文编辑：吴迪汉）