

· 专家共识 ·

黑龙江省乳腺癌 HER2 低表达临床病理诊断专家共识(2024 版)

黑龙江省医学会乳腺肿瘤学组

【摘要】 在过去的认知中,人类表皮生长因子受体 2(Human epidermal growth factor receptor 2,HER2)低表达被认为对抗 HER2 靶向治疗无效。新型抗体缀合药物德曲妥珠单抗治疗 HER2 低表达乳腺癌疗效公布后,HER2 低表达乳腺癌患者的诊疗选择成为乳腺肿瘤专家关注的热点。为规范 HER2 低表达乳腺癌的临床合理诊疗,黑龙江省医学会乳腺肿瘤学组参考国内外最新临床研究以及国内外专家共识,经我省专家组讨论后形成黑龙江省乳腺癌 HER2 低表达临床病理诊断专家共识,以指导临床医生对 HER2 低表达乳腺癌患者的诊疗决策,达到改善患者生存及预后的目的。该共识主要包括 HER2 低表达的定义和判读、HER2 低表达结果的影响因素、HER2 低表达检测的新方法、HER2 低表达临床病理及分子生物学特性以及 HER2 低表达乳腺癌患者的临床诊疗指导,系统全面地展示了 HER2 低表达的临床病理诊断和治疗的共识。

【关键词】 乳腺癌;HER2 低表达;靶向治疗;共识

【中图分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

doi: 10.11904/j.issn.1002-3070.2024.02.001

Expert consensus on clinicopathological diagnosis of breast cancer with low expression of HER2 in Heilongjiang province (2024 edition)

Breast Oncology Group of Heilongjiang Medical Association

Correspondence to: XU Shouping, E-mail: vipdon@126.com

【Abstract】 In previous studies, low expression of human epidermal growth factor receptor 2(HER2) was considered ineffective against HER2-targeted therapy. After the announcement of the efficacy of new antibody conjugated drug, Dextrastuzumab in the treatment of breast cancer with low expression of HER2, the diagnosis and treatment options of breast cancer patients with low expression of HER2 have become the focus of breast cancer experts. In order to standardize the clinical rational diagnosis and treatment of breast cancer with low expression of HER2, the Breast Oncology Group of Heilongjiang Medical Association, referring to the latest clinical research at home and abroad and the consensus of experts at home and abroad, formed the consensus of breast cancer with low expression of HER2 clinicopathological diagnosis experts after the discussion by the expert group in Heilongjiang province, to guide clinicians to make diagnosis and treatment decisions for breast cancer patients with low expression of HER2, so as to improve the survival and prognosis of patients. The consensus mainly includes the definition and interpretation of breast cancer with low expression of HER2, factors influencing the results of HER2 low expression, new detection methods, clinicopathological and molecular biological characteristics, and clinical diagnosis and treatment guidance for breast cancer patients with low expression of HER2, which systematically and comprehensively demonstrates the consensus of clinicopathological diagnosis and treatment for breast cancer with low expression of HER2.

【Key words】 Breast cancer; Low Human epidermal growth factor receptor 2 expression; Targeted therapy; Consensus

随着乳腺癌发病率的逐渐升高以及乳腺癌研究的不断深入,以细胞毒性药物和靶向单克隆抗体偶联的抗体-药物偶联物(Antibody-drug conjugate, ADC)开启了乳腺癌治疗的新篇章。以临床治疗为导向的人类表皮生长因子受体 2(Human epidermal growth factor receptor 2,HER2)表达乳腺癌,如今已

从只分阴阳的二分法迈入了三分法(阴性、低表达、阳性)的新时代,乳腺癌 HER2 表达也进行了重新定义。因此,在参考《2018 版 ASCO/CAP 指南》《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024 版)》《CSCO 乳腺癌诊疗指南(2023 版)》《NCCN 乳腺癌临床实践指南(2023.V4)》《2023ESMO 共识》等国

基金项目:黑龙江省重点研发计划(编号:2022ZX06C0062)

通信作者:许守平, E-mail: vipdon@126.com

内外指南和共识的基础上 结合最新的研究进展及临床、病理一线医生的建议,从以下几方面进行讨论,制定了《黑龙江省乳腺癌 HER2 低表达临床病理诊断专家共识(2024版)》,旨在更好地规范 HER2 低表达乳腺癌临床诊疗,不断推进乳腺癌患者个体化治疗的发展。

1 HER2 低表达的定义和判读

随着 ADC 药物的问世,尽管 ASCO/CAP 指南并没有针对 HER2 低表达的概念做出详细的描述,但是目前大多数临床研究以及 CSCO/CBCS 和 NC-CN 指南等均将 HER2 免疫组化(IHC) 1+或 2+且原位杂交(FISH) 阴性定义为 HER2 低表达,CSCO 乳腺癌诊疗指南中也明确定义了 HER2 表达的三分类概念,HER2 蛋白表达是一个连续性过程,我国《乳腺癌 HER2 检测指南(2019版)》中对 IHC 0 分定义为无染色或 $\leq 10\%$ 的浸润癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色; 1+: $>10\%$ 的浸润癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色; 2+: $>10\%$ 的浸润癌细胞呈现弱中等强度的完整细胞膜染色或 $\leq 10\%$ 的浸润癌细胞呈现强而完整的细胞膜染色。根据这一定义,HER2 低表达的上限很明确即 IHC 2+且 FISH 阴性;然而下限仍然缺少诊断金标准,HER2 0~1+之间患者是否仍有获益,目前循证医学证据尚不充分。若 DESTINY-Breast06 研究获得成功,可能会出现第四分类即 IHC 0~1+命名为“HER2 超低表达”。

根据 2023 ESMO 共识病理科医生应继续按照《ASCO/CAP 指南(2018年)》命名规则来报告 HER2 检测结果,应始终包括 HER2 IHC 评分(0、1+、2+或 3+)。这将有助于临床医生评估患者是否可用 ADC 药物或其他针对 HER2 低表达的靶向治疗。在病理报告中采用“HER2 低表达”描述目前并不可取,但是可在临床实践中用其解释疾病的 HER2 状态。目前缺乏充足的证据对 IHC 为 0~1+进行区分,可采取高倍放大镜下观察或由至少两位病理科医生复查的方法,并根据 ASCO/CAP 指南分为 IHC 0 或 1+。未来可能需要进一步的研究来阐明 HER2 IHC 临界水平的重要性。

专家建议:HER2 低表达定义为 IHC 1+或 IHC 2+且 FISH 阴性。

2 HER2 低表达结果的影响因素

2.1 检测平台及抗体选择

HER2 低表达免疫组化检测流程中的许多因素都会影响最终结果的判读,由于 IHC 0 和 1+在染色

强度上很微弱,为了保存标本中 HER2 蛋白抗原,其关键在于样本固定的及时性和充分性,手术标本离体后应首先由病理医生对病灶所在区域进行多切面书页状切开,及早固定。其次组织固定时要保证在充足的固定液下固定 6~72 h。常见 HER2 抗体包括 Ventana 4B5、HercepTest、EP、SP3 和 CB11 等,由于抗体间的差异以及染色操作的标准化,应在常规使用前对新型抗体或新批次抗体进行验证,选取与 FISH 结果一致性最佳的抗体。并且细化 HER2 染色对照的设立,进一步设立 HER2 IHC 0、1+、2+和 3+的梯度对照更有利于病理医生在结果判读时对染色强度的区分。判读时重点强调倍镜选择的问题,由于 0 和 1+之间着色的微弱性,病理医生在判读 IHC 时最好在 $\times 40$ 物镜下进行判读或不低于 $\times 20$ 物镜。另外,应定期统计 0、1+、2+和 3+所占比例以及原位杂交阳性率,能够及时发现 HER2 检测中的问题,对染色质量进行调整。

2023 年 ASCO 年会公布一项针对 500 例样本的研究,采用 Ventana 4B5 和 HercepTest 抗体评估其一致性,HER2 低表达检测率分别为 27.4%和 9.2%。2022 ASCO 会议上公布的研究结果显示,病理医生对 HER2 检测历史判读和重新判读一致率在经过培训后,可以提高至 81.6%,如果选用 Ventana 4B5 抗体,则 HER2 判读的一致率可以进一步提高到 85.1%。2023 年美国 and 加拿大病理学会(USCAP)的一项关于不同检测体系对病理医生间判读一致性的影响的研究,结果发现 0 和 1+判读一致性最低,两组间 Kappa 系数只有 0.58。Nielsen 等^[1]的一项研究在 2023 年 USCAP 上发表,观察了四种不同免疫组化检测体系对 HER2 状态的影响,研究表明在 98 例乳腺癌石蜡包埋 TMA 组织中,65 例样本存在 HER2 非扩增,四种方法检测出 HER2 低表达比例分别是 21%、21%、19%和 14%。因此常规 IHC 检测流程是否标准及标本处理中的关键因素、平台和抗体的选择都会影响 HER2 低表达的精准诊断。

2.2 时间和空间异质性

近年来,ADC 药物的快速发展为 HER2 低表达乳腺癌患者治疗带来了新的希望,也给 HER2 精准判读带来了新的挑战。HER2 异质性是影响 HER2 低表达精准判读的重要因素,HER2 异质性是指同一肿瘤不同区域或同一患者不同部位及不同时间的肿瘤存在 HER2 表达不同或扩增状态不同。2009 年《ASCO/CAP 指南》将 HER2 遗传异质性定

义为: $\geq 5\%$ 和 $< 50\%$ 的浸润性肿瘤细胞 HER2/CEP17 信号比值 ≥ 2.2 (双探针), 或 HER2 信号/细胞数 ≥ 6 (单探针)。2013 年《ASCO/CAP 指南》进一步解决了 HER2 异质性的问题, 将 HER2 异质性定义为存在具有不同 HER2 拷贝数和(或) HER2/CEP17 比例的独立细胞群, 至少占整个肿瘤细胞群的 10%。《中国乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)》关于 HER2 基因异质性的描述为: 在原位杂交计数之前, 应观察整张切片或使用 IHC 切片确定可能存在的 HER2 扩增区域。需要强调的是, 即使存在异质性, 但只要扩增细胞连续、均质且占浸润癌 10% 以上, 就应明确报告为原位杂交阳性。

根据不同 HER2 状态的细胞分布情况, HER2 异质性可表现为三种不同类型: (1) 聚集型, 有两种不同的肿瘤细胞克隆, 一种 HER2 扩增, 另一种 HER2 状态正常; (2) 马赛克型, 表现为不同 HER2 状态的细胞弥漫性混合; (3) 分散型, HER2 阴性肿瘤细胞群中有孤立的 HER2 扩增细胞^[2]。为避免因 HER2 异质性造成假阴性结果而使患者失去潜在靶向治疗的机会, 《2018 版 ASCO/CAP 指南》建议: 对于具有明显瘤内异质性的标本, 推荐选择不同蜡块标本再次进行 HER2 检测, 并对异质性特别明显的病例在报告中标注染色强度和范围等, 以减少对 HER2 判读的影响。对于存在异质性的穿刺活检标本, 如果 HER2 状态处于不确定或临界值时, 推荐临床进行多点取材以减少异质性所带来的干扰。当遇到以下情况时可以考虑对手术标本再次进行 HER2 检测: (1) 活检标本中浸润性病灶太小, 无法准确评估; (2) 手术标本中肿瘤形态与活检明显不同: 如组织学类型和分级等; (3) 穿刺活检标本经 ISH 和 IHC 检测后, HER2 结果仍无法确定; (4) 病理科医生对结果表示怀疑。

HER2 表达状态在肿瘤演变过程中也存在高度不稳定性。HER2 的异质性可能是导致 IHC 与 FISH、原发灶与复发/转移灶、新辅助治疗前后^[3]、穿刺标本与手术切除标本 HER2 检测结果不一致的重要原因, 且与较差的预后和靶向药物不良反应相关^[4]。而 HER2 低表达异质性更为显著, 多项临床研究表明^[5-6] 乳腺癌转移灶与原发灶存在 HER2 状态不一致的现象, HER2 原发灶阴性而转移灶阳性相比原发灶阳性而转移灶阴性者更为常见。

专家建议: 对于 HER2 IHC 0 的患者, 在疾病进展时进行再次活检是完全有必要的, 可增加患者接受 ADC 药物治疗的机会。复发转移或晚期乳腺癌

患者建议再次进行活检, 尽可能获得当前组织样本进行病理检测, 最能反映患者当前的 HER2 表达状态。对于尝试一切方法后仍无法重新获取新的组织样本的病例, 可考虑对原有的蜡块进行重新染色或判读。

3 HER2 低表达检测新方法

3.1 定量测定

Moutafi 研究团队^[7] 为了确定乳腺癌中 HER2 非扩增的最佳动态范围, 重新设计了一种测定方法, 从而对非扩增病例中的 HER2 水平进行分层。该研究使用定量免疫荧光的 AQUA™ 方法来测试一系列抗体浓度, 以最大限度地提高 HER2 表达在较低范围内的灵敏度。然后使用细胞系微阵列通过质谱法检测 HER2 蛋白, 确定了 HER2 蛋白的单位数量(attomols/mm²), 然后通过计算该测定的检测限、定量限(LOQ) 和线性度(LOL), 最终确定未扩增细胞系中 HER2 低表达范围在 2 ~ 20 attomols/mm² 之间。作者将该测定法应用于耶鲁大学 364 例乳腺癌病例中, 结果发现大多数病例(67%) 在检测的线性范围内。

3.2 免疫亲和富集-多反应监测-质谱联用

新的抗 HER2 治疗在一些既没有 HER2 蛋白过度表达又没有 HER2 基因扩增的患者中显示出获益, 研究表明^[8-9], 使用多反应监测质谱(MRM-MS) 量化从福尔马林固定石蜡包埋(FFPE) 乳腺癌组织中提取 HER2 蛋白的可行性, MRM-MS 结果与 IHC/ISH 之间具有高度一致性。同时也证明基于 MRM-MS 测量和抗 HER2 治疗的临床反应的相关性^[10]。这些研究在不富集的情况下检测了 HER2 的表达, 较多的 HER2 低表达肿瘤的 HER2 表达水平低于 LOQ 的下限, 需要大量输入才能更精准地定量检测 HER2 表达水平。为解决这一问题, Kennedy 等^[11] 测试了一种基于靶向质谱的测定 HER2 蛋白在福尔马林固定石蜡包埋(FFPE) 和冷冻乳腺癌活检中可行性, 采用免疫亲和富集-多反应监测-质谱联用(Immuno-MRM-MS) 对 96 例冰冻和 119 例 FFPE 乳腺癌活检标本中的 HER2 蛋白进行了定量分析。结果表明, Immuno-MRM-MS 可用于 FFPE 和冷冻乳腺癌活检组织中 HER2 的定量分析, 即使在 HER2 表达水平较低的情况下也是如此。

3.3 微滴式数字 PCR(ddPCR) 技术

采用 ddPCR 技术检测乳腺癌患者外周血循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA), 能够实时和动态监测乳腺癌患者体内 HER2 基因状态或

药物疗效,有助于避免因肿瘤异质性带来的组织样本检测假阴性结果,同时液体活检样本更易获得,对于不能获取组织样本的晚期乳腺癌患者具有独特的优势。Jordan等^[12]分析了19例ER+/HER2-原发乳腺癌患者的血液样本,发现其中84%的患者同时检测到了HER2+和HER2-循环肿瘤细胞(Circulating tumor cell,CTCs)。研究还发现这类肿瘤细胞群体能够在HER2+与HER2-状态之间转换,这种转换有助于乳腺癌的进展和获得耐药性。

3.4 人工智能(AI)的应用

为了更加精准实现对HER2的结果判读,AI研究已经开展,AI可通过机器学习免疫组化图片来识别肿瘤细胞,通过学习肿瘤细胞的染色模式,通过测定染色强度、细胞膜完整性和阳性占比来分析肿瘤细胞中HER2表达水平以辅助结果判读。河北医科大学附属肿瘤医院刘月平教授团队在Virchows Archiv杂志及2022USCAP会议^[13]上报道AI辅助显微镜提升HER2判读的一项多中心研究,研究纳入74例HER2 0和126例HER2 1+浸润性乳腺癌,由15名病理医师第一轮判读,Kappa值为0.58,准确性较低,在第二轮AI辅助后HER2判读准确性显著提高(Kappa值为0.82);而且AI结果的准确性与病理学家审查后结果基本一致(Kappa值为0.83),因此AI辅助判读能够提高HER2 0/1+结果的准确性。

2022SABCS会议公布了多项HER2低表达病理检测相关前沿技术与AI判读相关研究。研究报告是基于AI的全自动乳腺癌HER2评分解决方案的成功开发和独立验证,该算法在HER2组织切片中展现出非常高的检测浸润性癌症的性能,AUC为0.967,且与标签真实值(GT)相比,在HER2评分上总体准确率为80.3%^[14],而AI得分和GT之间的二次Kappa值高达0.898。另一项P5-02-33研究^[15]基于深度学习乳腺癌H&E全视野数字切片的HER2低表达的评估,将病例分为HER2阴性和HER2低表达。研究结果证实了基于常规制备的H&E切片的WSI分析的AI工具可以预测乳腺癌中HER2的状态。而P6-04-03^[16]研究报告主要基于计算病理学的HER2表达定量连续评分(QCS)在HER2低表达乳腺癌中的应用,研究结果显示,在分析的队列中($N=566$),HER2低表达肿瘤通过中位膜光密度值测量的总体靶点表达明显高于HER2阴性肿瘤($P<0.0001$)。因此数字评分或许能帮助临床医生更加精准地识别HER2低表

达乳腺癌患者。

3.5 HER2 mRNA 表达情况

考虑到基因扩增、RNA转录和蛋白表达之间的直接联系,mRNA的测量可能更适合进行定量分析。有研究表明^[17],在ER阳性乳腺癌中,IHC的HER2 0和HER2 1+/2+之间mRNA表达存在中位数差异,但值的范围有很大的交叉。但在ER阴性乳腺癌中HER2 mRNA的表达水平几乎没有差异,所以差异可能与亚型相关。浙江大学医学院附属第一医院滕晓东教授团队在2022EBCC会议上报道了HER2低表达乳腺癌中HER2 mRNA的表达。该研究采用MammaTyper[®]实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)试剂盒检测,由3名病理学家经IHC/FISH证实HER2阴性的乳腺癌手术标本中的mRNA水平。通过组内相关系数(Intra-class correlation coefficient,ICC)分析一致性并与MammaTyper[®]结果进行比较。在177例病例中,3名病理学家评估HER2 0和HER2低表达的ICC值为0.934。MammaTyper[®]在IHC HER2低表达组的mRNA平均表达水平高于IHC 0组($P<0.01$)和IHC不一致组($P<0.01$)。值得注意的是,MammaTyper[®]在IHC不一致组的mRNA表达水平平均值甚至低于IHC 0组($P=0.78$);这提示IHC不能准确区分HER2低表达。作者由此认为与IHC/FISH相比,MammaTyper[®] qRT-PCR检测方法是一种有希望通过准确检测HER2表达来定义HER2低表达乳腺癌的替代方法。

此外,其他先前报道的检测临床FFPE材料中HER2蛋白表达的一些定量方法也可能成为识别乳腺癌HER2低表达的有用平台,包括:链霉亲和素包裹的荧光素整合的斑点荧光纳米颗粒(PIDs)、基于免疫荧光的自动定量分析方法、HERmark乳腺癌检测和IHC定量方法等。然而,任何关于HER2蛋白检测的新的定量方法在被批准用于临床实践之前,都还需要经过广泛的分析和临床验证,以获得能证明临床实用性的一级证据。

专家建议:对于既往判定HER2 IHC 0表达的患者,如患者有潜在的治疗可能,可以采用不同的方法进行HER2的检测和判读。

4 HER2低表达临床病理及分子生物学特性

HER2低表达乳腺癌约占全部乳腺癌的45%~55%^[18],一项中国19个中心12467例乳腺癌HER2真实世界研究数据显示54%的乳腺癌患者为HER2低表达^[19]。另外一项3689例针对HER2

阴性的样本分析研究显示^[20],HR阳性乳腺癌HER2低表达比例(65.4%)高于三阴性乳腺癌(36.6%)并且在HER2低表达人群与HER2阴性人群中PAM50分型分布存在显著差异,即HER2低表达人群多为Luminal A和B型,HER2阴性人群多为Basal-like和Luminal B型。

在目前的文献中,HER2低表达乳腺癌是否为一种独特的生物学(特别是与HER2-0乳腺癌相比)亚型仍然存在争议。Schettini等^[17]首先报道了HER2低表达乳腺癌的临床病理和PAM50基因表达特征,回顾研究了来自13个独立数据集的3689例HER2阴性乳腺癌,其中1486例(40.3%)HER2评分为0,1489例(40.4%)HER2评分为1+,714例(19.3%)HER2评分为2+。这项研究的结果表明,HER2低表达乳腺癌具有显著的生物学异质性,在HR阳性肿瘤中,ERBB2和腔面相关基因的表达高于HER2阴性(HER2 IHC评分为0)。而根据HER2的表达,在三阴性乳腺癌中没有发现差异表达的基因。Denkert等^[21]对来自四个前瞻性新辅助临床研究的2310例患者的数据进行了综合分析,其中包括1098例(47.5%)HER2低表达(IHC 1+和2+未扩增)和1212例(52.5%)HER2为0的乳腺癌。与HER2阴性乳腺癌相比,HER2低表达乳腺癌的HR表达显著升高(64.0% vs. 36.7%),对新辅助化疗的敏感性较低(29.2% vs. 39.0%),3年无瘤生存率(DFS)较高(83.4% vs. 76.1%)。

其他研究的结果也显示^[22],HER2低表达乳腺癌代表一组具有显著生物学异质性和主要为Luminal分子亚型的肿瘤,多为HR阳性乳腺癌,具有较低的Ki-67增殖指数,对新辅助化疗的反应较差。在分子表达层面,Agostinotto等^[23]发现HER2低表达乳腺癌的ERBB2基因表达水平介于HER2阳性乳腺癌和HER2阴性乳腺癌之间,HER2低表达/HR阳性肿瘤高于HER2低表达/HR阴性肿瘤。此外,HER2低表达的乳腺癌PIK3CA突变率较高,TP53突变率较低,涉及PI3K-Akt信号通路的突变明显更多。而另外一些研究不支持HER2低表达乳腺癌为一个独立的生物学亚型。Tarantino等^[24]研究指出,虽然HER2低表达与HER2阴性乳腺癌之间存在着临床病理特征和预后的差异,但是这些的差异多数情况下认为是和激素受体表达相关。

专家建议:(1)现有证据显示HER2低表达与HER2 0表达肿瘤的分子差异不显著,不支持HER2低表达视为独特的分子亚型,而应被视为肿瘤的异

质性亚组,该部分肿瘤的生物特征与激素受体表达相关;(2)目前无法就HER2低表达的预后意义得出明确的结论。大多数此方面研究在对激素受体表达校正后,未发现HER2低表达与HER2阴性乳腺癌患者生存状况的显著差异。

5 HER2低表达乳腺癌患者的临床诊疗

新一代抗HER2类ADC类药物的应用及确切的疗效,为HER2低表达乳腺癌患者提供更优的选择。目前,全球已有15款ADC药物上市,超过100种ADC候选物正处于临床研究阶段。恩美曲妥珠单抗是第一个获得美国FDA批准用于乳腺癌的ADC制剂,也是中国第一个获批的乳腺癌ADC药物,为早期HER2阳性乳腺癌患者带来治愈机会,也为晚期乳腺癌患者带来新选择。2023年2月24日,注射用德曲妥珠单抗(T-DXd)已正式在我国获批上市,用于治疗既往接受过一种或一种以上抗HER2药物治疗的不可切除或转移性HER2阳性成人乳腺癌患者。DESTINY-Breast04临床试验证实了无论HR表达如何,T-DXd均能显著改善HER2低表达乳腺癌患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)^[25]。

在HR阳性乳腺癌中,HER2低表达患者高达65%^[26]。目前,HR阳性晚期乳腺癌的一线治疗方案首选内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂,而CDK4/6抑制剂治疗耐药后尚无标准治疗方案,治疗选择包括换用其他CDK4/6抑制剂、换用其他的靶向药物(PI3K/Akt/mTOR通路抑制剂、HDAC抑制剂等)等。DESTINY-Breast04研究表明,不管患者是否使用过CDK4/6抑制剂,T-DXd的获益均显著优于医生选择化疗组,为CDK4/6抑制剂经治HR阳性/HER2低表达晚期患者提供新的治疗选择^[27]。2023年《ESMO转移性乳腺癌指南》指出,CDK4/6抑制剂联合内分泌一线治疗快速进展以及靶向联合内分泌两线经治的HER2低表达患者均优选T-DXd,伴内脏危险的HER2低表达患者在一线化疗进展后也优选T-DXd。

三阴性乳腺癌的一线及后线治疗仍以化疗为主,总体获益不佳且不良反应较多。在三阴性乳腺癌中,约35%的患者为HER2低表达。DESTINY-Breast04研究表明,T-DXd能为HER2低表达的三阴性乳腺癌患者带来长达8.5个月的中位PFS,可作为一线治疗进展后的推荐方案之一。药物选择方面,现有证据支持在首先给予戈沙妥珠单抗(SG)治疗,而T-DXd可在SG之后考虑。

2023 年 NCCN V4 版乳腺癌指南推荐: 内脏危象或内分泌难治的 HR 阳性/HER2 低表达转移性乳腺癌患者二线优选 T-DXd (1 类证据); 不适合 T-DXd 的患者可优选 SG (1 类证据), 系统化疗也可作为选择之一。并且从药物可及性上看, 目前 T-DXd 在国内已经获批了 HER2 低表达乳腺癌 (包括 HR 阳性/HER2 低表达) 适应症, 但 SG 在国内只有三阴性乳腺癌的适应症。整体而言, 对于内分泌难治性 HR 阳性/HER2 低表达晚期乳腺癌, 优选治疗方案为 T-DXd。因此, 无论激素受体表达水平如何, T-DXd 都可以显著提高 HER2 低表达转移性乳腺癌患者的 PFS 和 OS。

专家建议: (1) T-DXd 可用于治疗任何 HR 状态、原发肿瘤或转移后的 HER2 低表达状态的乳腺癌患者, 均能显著改善 HER2 低表达乳腺癌患者的预后; (2) 激素受体阳性晚期 HER2 低表达乳腺癌患者, 既往接受过 CDK4/6 抑制剂治疗和化疗进展的患者, 如果没有禁忌证, 可优先考虑 T-DXd 治疗, 其次考虑选择 SG 治疗; (3) 晚期三阴性乳腺癌 HER2 低表达患者, 现有证据支持无禁忌证情况下首先考虑应用 SG 治疗, 其次考虑应用 T-DXd 治疗。

6 总结与展望

尽管对于 HER2 低表达乳腺癌的生物学研究已经不断地深入, 但 HER2 低表达乳腺癌的复杂性和异质性仍远未被挖掘。到目前为止仍没有明确的证据支持 HER2 低表达是一个独立的预后因素, 并不支持其作为一个独特的生物学或临床分子亚型。新型 ADC (尤其是 T-DXd) 药物的临床试验带动了 HER2 低表达乳腺癌的研究。目前 HER2 低表达乳腺癌的临床病理学和分子特征已经得到基本认知, 然而 HER2 低表达乳腺癌的生物学特性还远未明确。对于 HER2 检测的关注点可能会转移到真正阴性与 HER2 低表达、甚至是超低表达的区分, 需要更加准确和可靠的方法来确定最适合患者的个体化治疗。

专家组长名单:

许守平 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
孟宏学 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
陶维阳 哈尔滨医科大学附属第一医院

专家组成员名单 (按姓氏拼音顺序排序):

安仲军 佳木斯市肿瘤医院

包和义 齐齐哈尔市第一医院
车瑛琦 大庆龙南医院
陈艳波 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
邓美艳 鸡西鸡矿医院
高红 齐齐哈尔市第二医院
高睿心 齐齐哈尔市第一医院
高耸 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
关春莹 牡丹江市肿瘤医院
李东华 佳木斯市肿瘤医院
梁冠盈 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
刘雪峰 牡丹江市肿瘤医院
娄柏松 齐齐哈尔市第一医院
南丁阿比雅思 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
倪向东 鹤岗市人民医院
曲义坤 佳木斯市中心医院
宋文卿 大庆龙南医院
隋世尧 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
孙红梅 佳木斯市肿瘤医院
佟旭 齐齐哈尔医学院附属第三医院
王健宇 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
王俊峰 鸡西鸡矿医院
王松 牡丹江市肿瘤医院
王勋 大庆油田总医院
魏树新 齐齐哈尔市第一医院
徐枫 佳木斯市妇幼保健院
许万松 鸡西市人民医院
闫卫刚 齐齐哈尔医学院附属第二医院
杨立伟 大庆市人民医院
张金锋 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
张丽英 牡丹江市肿瘤医院
张良玉 大庆油田总医院
张有学 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
赵广才 大庆人民医院
赵文艳 佳木斯市肿瘤医院
周飞 齐齐哈尔市第一医院

专家组秘书名单 (按姓氏拼音顺序排序):

王琴 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
王丹丹 哈尔滨医科大学附属第二医院
杨玉美 哈尔滨医科大学附属第六医院

参考文献

1 Nielsen S, Finetek S, Calero VM, et al. Comparative analysis of four immunohistochemical assays for HER2 expression in breast carcinoma - correlation with HER2 gene amplifica-

- tion and perspectives for HER2 low expression [J]. *Laboratory Investigation* 2023 ,103(3_Suppl) : 100081.
- 2 Marchio C ,Annaratone L ,Marques A ,et al. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: heterogeneity , HER2-low carcinomas and beyond [J]. *Semin Cancer Biol* , 2021 ,72: 123-135.
 - 3 Miglietta F ,Griguolo G ,Bottosso M ,et al. HER2-low-positive breast cancer: evolution from primary tumor to residual disease after neoadjuvant treatment [J]. *NPJ Breast Cancer* , 2022 ,8(1) : 66.
 - 4 Hein A ,Hartkopf AD ,Emons J ,et al. Prognostic effect of low-level HER2 expression in patients with clinically negative HER2 status [J]. *Eur J Cancer* 2021 ,155: 1-12.
 - 5 Almstedt K ,Krauthausen L ,Kappenberg F ,et al. Discordance of HER2-Low between primary tumors and matched distant metastases in breast cancer [J]. *Cancers(Basel)* ,2023 ,15(5) : 1413.
 - 6 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.
 - 7 Moutafi M ,Robbins CJ ,Yaghoobi V ,et al. Quantitative measurement of HER2 expression to subclassify ERBB2 unamplified breast cancer [J]. *Lab Invest* 2022 ,102(10) : 1101-1108.
 - 8 Steiner C ,Tille JC ,Lamerz J ,et al. Quantification of HER2 by targeted mass spectrometry in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded(FFPE) breast cancer tissues [J]. *Mol Cell Proteomics* 2015 ,14(10) : 2786-2799.
 - 9 Do M ,Kim H ,Yeo I ,et al. Clinical application of multiple reaction monitoring-mass spectrometry to Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 measurements as a potential diagnostic tool for breast cancer therapy [J]. *Clin Chem* ,2020 ,66(10) : 1339-1348.
 - 10 Nuciforo P ,Thyparambil S ,Aura C ,et al. High HER2 protein levels correlate with increased survival in breast cancer patients treated with anti-HER2 therapy [J]. *Mol Oncol* 2016 ,10(1) : 138-147.
 - 11 Kennedy JJ ,Whiteaker JR ,Kennedy LC ,et al. Quantification of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 by immunopeptide enrichment and targeted mass spectrometry in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded and Frozen Breast Cancer Tissues [J]. *Clin Chem* 2021 ,67(7) : 1008-1018.
 - 12 Jordan NV ,Bardia A ,Wittner BS ,et al. HER2 expression identifies dynamic functional states within circulating breast cancer cells [J]. *Nature* 2016 ,537(7618) : 102-106.
 - 13 Yue M ,Zhang J ,Wang X ,et al. Can AI-assisted microscope facilitate breast HER2 interpretation? A multi-institutional ring study [J]. *Virchows Arch* 2021 ,479(3) : 443-449.
 - 14 Huang Z ,Shao W ,Han Z ,et al. Artificial intelligence reveals features associated with breast cancer neoadjuvant chemotherapy responses from multi-stain histopathologic images [J]. *NPJ Precis Oncol* 2023 ,7(1) : 14.
 - 15 Iii GO ,Reis-Filho J ,Klimstra D ,et al. Abstract P5-02-33: Deep learning-based assessment of HER2-low expression on breast cancer H&E digital whole slide images [J]. *Cancer Res* 2023 ,83(5_Supplement) : P5-02-33.
 - 16 Spitzmüller A ,Kapil A ,Shumilov A ,et al. Abstract P6-04-03: Computational pathology based HER2 expression quantification in HER2-low breast cancer [J]. *Cancer Res* , 2023 ,83(5_Supplement) : P6-04-3.
 - 17 Schettini F ,Chic N ,Braso-Maristany F ,et al. Clinical , pathological , and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer [J]. *NPJ Breast Cancer* ,2021 ,7(1) : 1.
 - 18 Tarantino P ,Hamilton E ,Tolaney SM ,et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape [J]. *J Clin Oncol* 2020 ,38(17) : 1951-1962.
 - 19 de Nonneville A ,Houvenaeghel G ,Cohen M ,et al. Pathological complete response rate and disease-free survival after neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-low and HER2-0 breast cancers [J]. *Eur J Cancer* 2022 ,176: 181-188.
 - 20 Yang C ,Zhang X ,Chen Y ,et al. Survival differences between HER2-0 and HER2-low-expressing breast cancer: a meta-analysis of early breast cancer patients [J]. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023 ,185: 103962.
 - 21 Denkert C ,Seither F ,Schneeweiss A ,et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective neoadjuvant clinical trials [J]. *Lancet Oncol* , 2021 ,22(8) : 1151-1161.
 - 22 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 Med* 2022 ,20(1) : 105.
 - 23 Agostinetti E ,Rediti M ,Fimereli D ,et al. HER2-low breast cancer: molecular characteristics and prognosis [J]. *Cancers(Basel)* 2021 ,13(11) : 2824.
 - 24 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.
 - 25 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.
 - 26 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, 101(17): 1226-1231.

27 Shanu M, Naoki N, Toshinari Y, et al. Trastuzumab deruxtecan(T-DXd) vs treatment of physician's choice(TPC) in patients(pts) with HER2-low, hormone receptor-positive

(HR +) unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Exploratory biomarker analysis of DESTINY - Breast04 [J]. J Clin Oncol 2023, 41(16_suppl): 1020.

(收稿日期: 2023-12-26 修回日期: 2024-02-08)



• 肿瘤快讯 •

SWE 列线图模型在乳腺癌患者辅助化疗中的预测

本项回顾性研究纳入了 2011 年 8 月—2019 年 12 月期间接受乳腺最终手术的乳腺癌患者。在 2011 年 8 月—2019 年 3 月期间进行手术的患者被分配到一个训练集,其余的被分配到一个独立验证集。用逻辑回归法评估临床病理特征和 SWE 弹性指数,以制定预测复发评分(RS) ≥ 16 和 ≥ 26 的列线图。利用 ROC 曲线评估列线图的性能。

381 名女性患者(平均年龄 51 ± 9 岁)中,286 名(平均年龄 51 ± 9 岁)在训练集,95 名(平均年龄 51 ± 9 岁)在验证集。所有的 SWE 弹性指数都与每个 RS 临界值独立相关(RS ≥ 16 的 OR: 1.006~1.039; RS ≥ 26 的 OR: 1.008~1.076)。构建基于 SWE 结合临床病理特征的列线图,并验证预测 RS ≥ 16 ($AUC_{\text{平均弹性}} = 0.74$, 95% CI: 0.68~0.80; $AUC_{\text{最大弹性}} = 0.74$, 95% CI: 0.69~0.80) 和 RS ≥ 26 ($AUC_{\text{平均弹性}} = 0.81$, 95% CI: 0.73~0.89; $AUC_{\text{最大弹性}} = 0.82$, 95% CI: 0.74~0.89; $AUC_{\text{弹性比率}} = 0.86$, 95% CI: 0.80~0.93) 的性能。本项研究表明,基于 SWE 的列线图模型可以预测 Oncotype DX RS,可用于辅助性系统治疗的决策及评估。(摘自: Eur J Radiol)