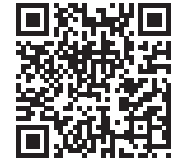


# HER-2低表达乳腺癌的病理特征及其对新辅助化疗的影响



王晶<sup>1</sup>, 王楠<sup>2</sup>, 邱献华<sup>1</sup>

1. 安阳市肿瘤医院外三科 (河南安阳 4550001)
2. 郑州大学第一附属医院乳腺外科 (郑州 450052)

**【摘要】**目的 探讨人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 阴性乳腺癌患者中 HER-2 不同表达状态的临床病理特征及其对乳腺癌新辅助化疗的影响。方法 收集 2019 年 1 月至 2022 年 1 月安阳市肿瘤医院收治的 HER-2 阴性乳腺癌患者 572 例, 根据 HER-2 表达情况, 将其分为 HER-2 0 组 (免疫组化为 0) 和 HER-2 低表达组 (免疫组化为 1+ 或 2+, FISH 结果为阴性)。比较两组的临床病理学特征。其中新辅助化疗患者 252 例, 分析其临床病理特征与新辅助治疗病理完全缓解 (pathologic complete response, pCR) 之间的关系。结果 纳入研究的患者中位年龄 49 (27~75) 岁, HER-2 0 组、HER-2 1+ 组、HER-2 2+ 组的比例分别为 48.50%、31.29%、20.45%; HR 阳性患者中 HER-2 低表达比例明显高于 HR 阴性患者 (59.38% vs. 36.36%,  $P < 0.001$ )。HER-2 低表达组患者 T3+4 比例 (12.50% vs. 2.54%,  $P < 0.001$ )、N3 比例 (12.84% vs. 3.62%,  $P < 0.001$ ) 显著高于 HER-2 0 组患者, 但 Ki-67 的高表达率较低 (31.08% vs. 52.90%,  $P < 0.001$ )。不论 HR 阳性还是阴性患者, HER-2 低表达患者新辅助化疗 pCR 率均低于 HER-2 0 组, 分别为 (7.29% vs. 15.38%,  $P=0.119$ )、(25.0% vs. 40.0%,  $P=0.110$ ), 但差异无统计学意义。结论 HER-2 低表达与 HER-2 0 有着不同的临床病理学特征, HER-2 阴性患者中, HER-2 不同表达状态不是新辅助治疗 pCR 的影响因素。

**【关键词】**乳腺癌; 人类表皮生长因子受体-2; 临床病理特征; 新辅助化疗

## Pathological features of HER-2 hypoexpression breast cancer and its effect on neoadjuvant chemotherapy

Jing WANG<sup>1</sup>, Nan WANG<sup>2</sup>, Xian-Hua QIU<sup>1</sup>

1. The Third Department of General Surgery, Anyang Cancer Hospital, Anyang 455001, Henan Province, China

2. Department of Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Xian-Hua QIU, Email: c8605qj@163.com

**【Abstract】**Objective To explore the clinicopathological features of different expression

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202301062

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (SBGJ202103070)

通信作者: 邱献华, 主任医师, Email: c8605qj@163.com

states of HER-2 in patients with HER-2-negative breast cancer and their effect on neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Methods** A total of 572 patients with HER-2 negative breast cancer admitted to Anyang Cancer Hospital from January 2019 to January 2022 were collected and based on HER-2 expression, divided into HER-2 0 (immunohistochemislization 0) and HER-2 low expression groups (immunohistochemislization 1 + or 2 + (negative FISH results). The clinicopathological characteristics of the two groups were compared. Among them, 252 cases underwent neoadjuvant chemotherapy. The relationship between clinicopathological feature and pathologic complete response were analyzed. **Results** The median age of the included patients was 49 (27~75), and the proportion of HER-2 0, HER-2 1 +, and HER-2 2 + patients were 48.5%, 31.29%, and 20.45%, respectively, and the proportion of HER-2 low expression was significantly higher in HR + patients than in HR-negative patients (59.38% vs. 36.36%,  $P<0.001$ ). The proportions of T3+4 (12.5% vs. 2.54%,  $P<0.001$ ) and N3 (12.84% vs. 3.62%,  $P<0.001$ ) were significantly higher in the HER-2 low expression than in the HER-2 0 group, but the high expression of Ki-67 was lower (31.08% vs. 52.90%,  $P<0.001$ ). No matter in HR + (7.29% vs. 15.38%,  $P=0.119$ ) or HR-group (25.0% vs. 40.0%,  $P=0.110$ ), patients with HER-2 low expression had lower pCR rates than HER-2 0 patients, but it was not statistically significant. **Conclusion** HER-2 low expression has different clinicopathological features from HER-2 0, and neither HER-2 low expression nor HER-2 0 is an influencing factor in achieving pCR with neoadjuvant therapy.

**【Keywords】** Breast cancer; HER-2; Clinicopathological features; Neoadjuvant chemotherapy

乳腺癌的发病率逐渐升高, 2020 年发布的全球癌症登记数据显示, 乳腺癌已经成为全球发病率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。2000 年 Perou 等教授就根据雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体 -2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 表达情况将乳腺癌分为不同亚型, 研究人员认识到, 不同分子亚型对不同治疗的反应性不同<sup>[2]</sup>。近 10 年来, 依据不同分子亚型给予乳腺癌患者个体化治疗, 乳腺癌患者的生存率也逐渐提高<sup>[1]</sup>。特别是 HER-2 阳性乳腺癌, 随着曲妥珠单抗逐渐应用于临床, HER-2 阳性乳腺癌患者的疾病复发风险降低 40%, 死亡风险降低 34%<sup>[3]</sup>。既往对于 HER-2 的治疗, 主要聚焦在 HER-2 高表达上, 随着 DB04 研究结果的公布, HER-2 低表达患者也可以从 ADC 类药物中获益, 这也激发了研究人员对 HER-2 低表达患者的研究兴趣<sup>[4]</sup>。但关于 HER-2 低表达目前研究较少, 针对性治疗也较少。本文就 HER-2 不同状态的临床病理特征, 及其对新辅助化疗的影响进行探讨, 希望能够为临床工作提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

纳入 2019 年 1 月至 2022 年 1 月安阳市肿瘤医院收治的 572 例 HER-2 阴性乳腺癌患者为研究对象。收集患者临床资料, 包括年龄、病理特征 (TNM 分期、组织学分级、Ki-67)、新辅助化疗后病理学完全缓解 (pathologic complete response, pCR) 率。纳入标准: ①确诊为乳腺癌; ②可获得完整的病理信息; ③在我院完成标准治疗。排除标准: ①导管内癌; ②首诊 IV 期乳腺癌; ③同时患有其他原发恶性肿瘤; ④双侧乳腺癌; ⑤特殊类型的乳腺癌 (如化生性癌、神经内分泌癌等)。

### 1.2 分组标准

穿刺确诊乳腺癌组织行免疫组化染色, 根据 2010 年《ASCO/CAP 乳腺癌激素受体 IHC 检测指南》<sup>[5]</sup>, 肿瘤细胞核染色  $\geq 1\%$  为 ER/PR 阳性, 肿瘤细胞核染色  $< 1\%$  为阴性。ER 或 (和) PR 阳性记为 HR 阳性, ER 和 PR 均为阴性记为 HR 阴性。根据《乳腺癌 HER-2 检测指南 (2019 版)》<sup>[6]</sup> 中 CerB2 蛋白在细胞膜上的染色比例和着色强度,

将 HER-2 表达水平定义为, 0: 无着色或  $\leq 10\%$  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+: 有 2 种情况, 第 1 种为  $> 10\%$  的浸润癌细胞呈现弱-中等强度的完整细胞膜染色; 第 2 种为  $\leq 10\%$  的浸润癌细胞呈现强而完整的细胞膜染色; 3+:  $> 10\%$  的浸润癌细胞呈现强、完整且均匀的细胞膜染色。

HER-2 2+ 患者需行 FISH 检测, 明确 HER-2 基因有无扩增。HER-2 阴性定义为: HER-2 0。HER-2 低表达定义为 HER-2 1+ 以及 HER-2 2+ 但 FISH 结果 HER-2 无扩增。pCR 定义为乳腺原发灶未见癌细胞残留或仅存有导管原位癌, 且淋巴结未见癌细胞浸润, 即 ypT0/isypN0。

### 1.3 统计分析

使用 SPSS 26.0 软件对数据进行分析。对于定量资料, 符合正态分布采用均数和标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 进行描述, 组间比较采用独立样本  $t$  检验, 不符合正态分布则采用中位数  $M[P_{25}, P_{75}]$  进行描述, 组间比较采用秩和检验; 对于计数资料,

采用频数和百分比 ( $n, \%$ ) 进行描述, 采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法比较组间差异。所有检验均为双侧, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

572 例 HER-2 阴性患者年龄范围 (27~75) 岁、中位年龄为 49 岁。其中, HER-2 0 患者 276 例 (48.25%)、HER-2 1+ 患者 179 例 (31.29%)、HER-2 2+ 患者 117 例 (20.45%)。HR 阴性 187 例, HER-2 低表达 68 例 (36.36%); HR 阳性 384 例, HER-2 低表达共 228 例 (59.83%)。相较于三阴性乳腺癌, HR 阳性患者 HER-2 低表达比例更高 (59.38% vs. 36.36%,  $P < 0.001$ ), 见表 1。

### 2.2 HER-2 状态与临床病理特征

HER-2 低表达组患者 T3+4 比例 (12.50% vs. 2.54%,  $P < 0.001$ )、N3 比例 (12.84% vs. 3.62%,  $P < 0.001$ ) 显著高于 HER-2 0 组患者, 但 Ki-67 的高表达率较低 (31.08% vs. 52.90%,  $P < 0.001$ ), 见表 2。

表1 不同HR状态中HER-2低表达的比例 ( $n, \%$ )

Table 1. The proportion of low HER-2 expression in different HR status ( $n, \%$ )

HER-2	HR阴性 ( $n=187$ )	HR阳性 ( $n=384$ )	$\chi^2$ 值	$P$ 值
0	119 (63.64)	156 (40.62)	26.673	<0.001
低表达	68 (36.36)	228 (59.38)		

表2 HER-2状态与临床病理特征的关系 ( $n, \%$ )

Table 2. Association between HER-2 status and clinicopathological features ( $n, \%$ )

特征	0 ( $n=276$ )	低表达 ( $n=296$ )	$\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄			1.208	0.219
>40	237 (85.87)	243 (82.09)		
$\leq 40$	39 (14.13)	53 (17.91)		
分级			2.726	0.256
I	20 (7.25)	33 (11.15)		
II	206 (74.64)	215 (72.64)		
III	50 (18.12)	48 (16.22)		
T分期			23.16	<0.001
1	106 (38.41)	122 (41.22)		
2	163 (59.06)	137 (46.28)		
3+4	7 (2.54)	37 (12.50)		
N分期			15.392	<0.001
0	119 (43.12)	113 (38.18)		
1	102 (36.96)	98 (33.11)		
2	45 (16.30)	47 (15.88)		
3	10 (3.62)	38 (12.84)		

续表2

特征	0 (n=276)	低表达 (n=296)	$\chi^2$ 值	P值
Ki-67			27.982	<0.001
≤30%	130 (47.10)	204 (68.92)		
>30%	146 (52.90)	92 (31.08)		

### 2.3 HER-2状态对新辅助化疗的影响

572 例患者中, 252 例患者进行了新辅助化疗。其中, HR 阴性 104 例, 达到 pCR 的 35 例, pCR 率为 33.65%; HR 阳性 148 例, 达到 pCR 的 15 例, pCR 率为 10.14%。

HR 阴性组 pCR 的影响因素为组织学分级和

Ki-67 表达值, 组织学分级高、Ki-67 高表达患者新辅助化疗获得 pCR 率高。HR 阳性组 pCR 的影响因素为组织学分级和淋巴结转移状态, 组织学分级高、临床分期早的患者新辅助化疗 pCR 率高, 见表 3。

表3 HR-患者新辅助pCR单因素分析 (n, %)

Table 3. Univariate analysis of neoadjuvant pCR in HR-patients (n, %)

特征	HR阴性		P值	HR阳性		P值
	Non-pCR (n=69)	pCR (n=35)		Non-pCR (n=133)	pCR (n=51)	
年龄			0.532			0.485
> 40	62 (67.39)	30 (32.61)		109 (90.83)	11 (9.17)	
≤ 40	7 (58.33)	5 (41.67)		24 (85.71)	4 (14.29)	
分级			0.013			<0.001
I	0	0		4 (80.00)	1 (20.00)	
II	61 (71.76)	24 (28.24)		125 (94.70)	7 (5.30)	
III	8 (42.11)	11 (57.89)		4 (36.36)	7 (63.64)	
T分期			0.920			0.069
1	16 (66.67)	8 (33.33)		21 (87.50)	3 (12.50)	
2	48 (66.67)	24 (33.33)		80 (86.96)	12 (13.04)	
3+4	5 (62.50)	3 (37.50)		32 (100.00)	0 (0.00)	
N分期			0.306			<0.001
0	12 (50.00)	12 (50.00)		8 (50.00)	8 (50.00)	
1	40 (71.43)	16 (28.57)		61 (95.31)	3 (4.69)	
2	11 (68.75)	5 (31.25)		44 (91.67)	4 (8.33)	
3	6 (75.00)	2 (25.00)		20 (100.00)	0 (0.00)	
HER-2			0.110			0.119
0	36 (60.00)	24 (40.00)		44 (84.62)	8 (15.38)	
低表达	33 (75.00)	11 (25.00)		89 (92.71)	7 (7.29)	
Ki-67			0.020			0.130
≤ 30%	25 (83.33)	5 (16.67)		96 (92.31)	8 (7.69)	
> 30%	44 (59.46)	30 (40.54)		37 (84.09)	7 (15.91)	

### 3 讨论

HER-2 可以形成同源二聚体, 或与 HER 家族其他受体形成异源二聚体, 激活下游酪氨酸激酶级联信号, 导致细胞的增殖、侵袭、转移。以

往 HER-2 的表达往往为二分法, 即 HER-2 阳性和 HER-2 阴性。既往曲妥珠单抗在 HER-2 低表达患者人群中的治疗结果显示, HER-2 低表达患者未从靶向治疗 (曲妥珠单抗) 中获益<sup>[7]</sup>。既往研究表明, HER-2 低表达在所有乳腺癌患者中占



40%~60%<sup>[8-11]</sup>, 与本文研究数据一致。而 Schettini F 等统计的在 HER-2 阴性患者中, HER-2 0、HER-2 1+、Her-2 2+ 的比例分别为 40.3%、40.4%、19.3%<sup>[9]</sup>, 与本研究的统计略有差异。这可能与每个研究中 HER-2 表达判定的偏差有关, 且在此之前, HER-2 0 与 HER-2 1+ 之间没有给予严格的界定, 导致分类上存在差异。Schettini F 等研究结果显示, HR+ 患者中 HER-2 低表达的比例明显高于 HR- 患者<sup>[9]</sup>, 与本文的统计一致。同时文中也提到 HER-2 低表达患者有更高的 T 分期及更多的淋巴结受累, 与 Ki-67 之间无差异, 与本研究略有差异。考虑本研究以穿刺病理为统计标准, 临床分期做统计, 但 Schettini F 等统计数据中有术后病理分期。临床分期与病理分期可能存在一定差异, 而且穿刺标本病理中 Ki-67 与术后大体标本病理有一定差异<sup>[12]</sup>。

也有学者关注 HER-2 低表达对于乳腺癌预后的影响。研究提示, HER-2 低表达可能与预后相关, 但是目前结论不一致。于宏等研究显示, HER-2 低表达是三阴性乳腺癌患者术后复发或转移的危险因素, 无病生存率较低<sup>[13]</sup>。Horisawal N 等则发现, 不管 HR 状态如何, HER-2 低表达患者与 HER-2 0 患者之间的预后没有明显差异<sup>[8]</sup>。张启航等研究显示, 在 TNBC 患者中, HER-2 蛋白表达强度越低, 预后结果越好, 同时该研究也指出, HER-2 状态可能是影响三阴性乳腺癌新辅助疗效的一个指标, 在 TNBC 患者中, HER-2 蛋白表达强度越低, NAC 后越容易达到 pCR<sup>[14]</sup>。本研究结果显示, HER-2 状态可能是新辅助化疗 pCR 的一个影响因素。但由于样本量小, 差异并没有统计学意义。

综上所述, HER-2 低表达状态可能是不同于 HER-2 0 的一个临床病理特征, HER-2 不同的表达状态可能是影响乳腺癌新辅助化疗效果的一个因素。但本研究为回顾性分析, 且样本量较小, 存在局限性。未来, 研究需扩大样本量, 进一步探究 HER-2 不同表达状态对乳腺癌治疗的影响。

## 参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- 2 Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors[J]. Nature, 2000, 406(6797): 747-752. DOI: 10.1038/35021093.
- 3 Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 365(14): 1273-1283. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383.
- 4 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690.
- 5 Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. Guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version)[J]. Arch Pathol Lab Med, 2010, 134(7): e48-72. DOI: 10.5858/134.7.e48.
- 6 《乳腺癌 HER2 检测指南 (2019 版)》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南 (2019 版)[J]. 中华病理学杂志, 2019, (48)3: 169-175. [The Group of HER2 Testing Guidelines for Breast Cancer (2019 Edition). Guideline for HER2 detection in breast cancer, the 2019 version[J]. Chinese Journal of Pathology, 2019, (48)3: 169-175. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.03.001.
- 7 Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE Jr, 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]. Clin Oncol, 2020, 38(5): 444-453. DOI: 10.1200/JCO.19.01455.
- 8 Horisawa N, Adachi Y, Takatsuka D, et al. The frequency of low HER2 expression in breast cancer and a comparison of prognosis between patients with HER2-low and HER2-negative breast cancer by HR status[J]. Breast cancer, 2022, 29(2): 234-241. DOI: 10.1007/s12282-021-01303-3.
- 9 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. DOI: 10.1038/s41523-020-00208-2.
- 10 Modi S, Park H, Murthy RK, 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]. J Clin Oncol, 2020, 38(17): 1887-1896. DOI: 10.1200/JCO.19.02318.

- 11 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. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00301-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00301-6).
- 12 葛文凯, 杨奔, 左文述, 等. 乳腺癌穿刺活检对 HR 和 HER-2 及 Ki-67 评价可靠性以及化疗对其影响研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(11): 847-853. [Ge WK, Yang B, Zuo WS, et al. Evaluation of breast biopsy to HR, HER-2 and Ki-67 and neoadjuvant chemotherapy's effect on them[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2014, 21(11): 847-853. DOI: [CNKI:SUN:QLZL.0.2014-11-010](https://doi.org/CNKI:SUN:QLZL.0.2014-11-010).
- 13 于宏, 邱芳, 顾玺, 等. HER-2 低表达的三阴性乳腺癌患者的临床特征和预后分析 [J]. *中国医科大学学报*, 2022, 51(8): 721-724. [Yu H, Qiu F, Gu X, et al. Clinical features and prognosis of patients with triple negative breast cancer with low expression of HER-2[J]. *Journal of China Medical University*, 2022, 51(8): 721-724.] DOI: [10.12007/j.issn.0258-4646.2022.08.010](https://doi.org/10.12007/j.issn.0258-4646.2022.08.010).
- 14 张启航. 三阴性乳腺癌中 HER-2 蛋白表达强度对新辅助化疗疗效及预后的影响 [D]. 郑州: 郑州大学, 2021. [Zhang QH. Effect of HER-2 protein expression intensity on the efficacy and prognosis of neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer[M]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2021.] <https://d.wanfangdata.com.cn/thesis/Y3843771>.

收稿日期: 2023 年 01 月 29 日 修回日期: 2023 年 03 月 07 日  
本文编辑: 李 阳 黄 笛

引用本文: 王晶, 王楠, 邱献华. HER-2 低表达乳腺癌的病理特征及其对新辅助化疗的影响[J]. *数理医药学杂志*, 2023, 36(4): 282-287. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202301062](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202301062)  
Wang J, Wang N, Qiu XH. Pathological features of HER-2 hypoexpression breast cancer and its effect on neoadjuvant chemotherapy[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2023, 36(4): 282-287. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202301062](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202301062)