

# 人表皮生长因子受体2与临床病理特征及新辅助化疗 病理完全缓解相关性研究\*

崔仲缘, 王文慧

(北华大学附属医院, 吉林 吉林 132011)

**摘要:** **目的** 探讨人表皮生长因子受体2 (HER2) 蛋白表达水平与临床病理特征以及HER2阳性型乳腺癌抗HER2靶向药联合新辅助化疗疗效的相关性。**方法** 回顾性分析2019年7月至2023年7月161例HER2阳性型乳腺癌行曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合新辅助化疗患者的临床病理资料, 统计分析HER2蛋白表达水平和患者确诊时年龄、月经状态、肿瘤大小、淋巴结转移情况、雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR)、Ki67等临床病理特征的相关性, 以及HER2蛋白表达水平和其他临床病理特征与患者接受靶向联合新辅助化疗后病理完全缓解 (pCR) 的相关性。**结果** 161例患者中, 80例患者达到了pCR, 81例患者未达到pCR。ER ( $\chi^2=21.239$ ,  $P<0.001$ )、PR ( $\chi^2=23.733$ ,  $P<0.001$ ) 与HER2蛋白表达水平有关联。HER2蛋白表达水平 ( $\chi^2=19.940$ ,  $P<0.001$ )、ER ( $\chi^2=26.328$ ,  $P<0.001$ ) 与pCR率有关联。多因素分析结果显示, ER、PR阴性的患者HER2蛋白表达水平更高 (ER:  $\hat{OR}=0.157$ , 95%CI: 0.030~0.837,  $P=0.030$ ; PR:  $\hat{OR}=0.234$ , 95%CI: 0.065~0.841,  $P=0.026$ ); HER2蛋白表达水平为 ICH (3+) 的患者pCR率更高 ( $\hat{OR}=6.393$ , 95%CI: 1.469~20.885,  $P=0.016$ ); ER阴性的患者有更高的pCR率 ( $\hat{OR}=0.381$ , 95%CI: 0.160~0.910,  $P=0.030$ )。 **结论** HER2蛋白表达水平与激素受体有相关性, HER2蛋白表达水平对HER2阳性型乳腺癌患者行靶向药物联合新辅助化疗的疗效预测有重要意义, 此外, 雌激素受体也是影响新辅助疗效的重要因素。

**关键词:** 人表皮生长因子受体2; 乳腺癌; 新辅助化疗; 曲妥珠单抗; 帕妥珠单抗

中图分类号: R737.9

## Association of HER2 with clinicopathological characteristics and pCR after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer\*

CUI Zhongyuan, WANG Wenhui

(Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin, Jilin 132011, China)

**Abstract:** **[Objective]** To examine the relationship between the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) protein expression level and clinicopathological characteristics, as well as the relationship between HER2 expression and the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in treating HER2-positive breast cancer. **[Methods]** A retrospective analysis was conducted on the clinicopathological data from 161 patients with HER2-positive breast cancer. These patients underwent neoadjuvant chemotherapy using trastuzumab and pertuzumab from July 2019 to July 2023 in Affiliated Hospital of Beihua University. The study statistically assessed the association of the HER2 protein expression level with factors such as patients' age at diagnosis, menstrual status, tumor size, lymph node metastasis, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), Ki67, and other clinicopathologic features. Additionally, the correlation between the HER2 protein expression level, other clinicopathologic features, and the patients' pathological complete remission (pCR) post targeted combined neoadjuvant chemotherapy was also examined. **[Results]** Out of the 161 patients, 80 achieved pCR while 81 did not. The HER2 protein expression level was significantly associated with ER ( $\chi^2=21.239$ ,  $P<0.001$ ) and PR ( $\chi^2=23.733$ ,  $P<0.001$ ). Moreover, HER2 protein expression ( $\chi^2=19.940$ ,  $P<0.001$ ) and ER ( $\chi^2=26.328$ ,  $P<0.001$ ) displayed an association with pCR rates. Multifactorial analysis revealed that higher HER2 protein expression levels were observed in the ER and PR negative group (ER:  $\hat{OR}=0.157$ , 95% CI: 0.030 - 0.837,  $P=0.03$ ; PR:  $\hat{OR}=0.234$ , 95% CI 0.065 - 0.841,

收稿日期: 2023-09-13

\* 基金项目: 吉林省教育厅科学技术研究项目 (JJKH20180330KJ)

[通信作者] 王文慧, E-mail: ww701015@163.com; Tel: 13689889456

$P=0.026$ ). Patients with a HER2 protein expression level of ICH(3+) had elevated pCR rates ( $\hat{OR}=6.393$ , 95% CI: 1.469 – 20.885,  $P=0.016$ ), as did patients who were ER-negative ( $\hat{OR}=0.381$ , 95% CI: 0.160 – 0.910,  $P=0.030$ ). **【Conclusion】** A significant correlation exists between the HER2 protein expression level and the hormone receptor. The HER2 protein expression level serves as a crucial predictor for the treatment outcomes of HER2-positive breast cancer patients receiving targeted drugs alongside neoadjuvant chemotherapy. Furthermore, the estrogen receptor status plays a vital role in determining the efficacy of neoadjuvant therapy.

**Keywords:** human epidermal growth factor receptor 2; breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; trastuzumab; pertuzumab

根据国家癌症中心（NCC）在 2022 年发布的全国癌症统计数据<sup>[1]</sup>显示，在女性中，乳腺癌是最常见的癌症，且发病率和死亡率均呈现上升趋势。人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）是乳腺癌的生物标志物之一，作为酪氨酸激酶受体蛋白所属于表皮生长因子受体家族，位于染色体 17q12，含有 35 个外显子，是一种致癌基因，具有参与调节细胞生长分化的重要信号转导通路，促进细胞增殖，抑制凋亡的作用<sup>[2]</sup>。约 15%~20% 的乳腺浸润性癌患者表现为 HER2 基因的扩增或过表达，HER2 阳性型乳腺癌具有侵袭性强、预后差及易复发的特征<sup>[3]</sup>。除传统的手术加辅助治疗外，新辅助化疗（neoadjuvant chemotherapy, NAC）的应用日益广泛，对于 HER2 阳性型乳腺癌患者，NAC 联合抗 HER2 靶向治疗的效果较好。随着抗 HER2 的小分子靶向药的发展和应用，接受过 NAC 的 HER2 阳性型乳腺癌患者的病理完全缓解（pathologic complete response, pCR）率已高于已接受过 NAC 的三阴性与 Luminal 型乳腺癌患者，且帕妥珠单抗和曲妥珠单抗双靶联合用药（以下简称妥妥双靶）在 NAC 中的加入显著增加了可手术乳腺癌患者的无病生存期（disease-free survival, DFS）<sup>[4-5]</sup>。研究发现，在接受 NAC 联合抗 HER2 治疗的患者中，HER2 蛋白的高表达可能预示着更好的预后<sup>[6-8]</sup>。但 HER2 蛋白表达与 NAC 疗效关系的研究仍相对较少，其与乳腺癌患者的治疗效果及预后的相关性还有待进一步深入研究。本研究主要探讨 HER2 蛋白表达水平与患者临床病理特征以及 HER2 阳性乳腺癌患者妥妥双靶联合 NAC 疗效的相关性，为临床医生预测 HER2 阳性型乳腺癌患者新辅助化疗疗效提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本次研究回顾性收集 2019 年 7 月至 2023 年

7 月于北华大学附属医院接受 NAC 联合妥妥双靶治疗的 HER2 阳性乳腺癌患者 161 例。所有患者在接受 NAC 和手术治疗前均有完整的临床病理资料和随访数据，且取得患者的知情同意。

纳入标准：①女性；②化疗前在超声引导下行空芯针穿刺活检，经病理学检查确诊为浸润性乳腺癌者；③经免疫组织化学染色（immunohistochemistry, IHC）或荧光原位杂交技术（fluorescence *in situ* hybridization, FISH）确定为 HER2 阳性乳腺癌者；④从未接受过其他抗肿瘤治疗者；⑤无化疗禁忌证者；⑥接受含曲妥珠单抗和帕妥珠单抗双靶联合的 NAC 的标准方案 4~8 周期后，进行根治性手术切除治疗者。

排除标准：①临床资料掌握不全、遗漏或缺失的患者；②男性乳腺癌患者；③炎性乳腺癌患者；④远处转移或伴发其他系统原发恶性肿瘤者；⑤妊娠期或哺乳期女性；⑥合并严重心、肝、肾、脑、免疫系统疾病者；⑦由于主观或客观原因中途放弃化疗或改变治疗方案者。

### 1.2 化疗方案

所有患者在确诊浸润性乳腺癌后均接受妥妥双靶联合 NAC 治疗，具体化疗方案及用药根据免疫组化结果、患者个人意愿及经济条件等综合因素决定，药物用法用量及后续治疗方式均遵循中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）乳腺癌诊疗指南标准规范化执行。本次研究纳入的 161 例患者中，102 例（63.4%）患者接受曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合紫杉类和卡铂药物（TCbHP）方案治疗，59 例（36.6%）患者应用蒽环类药物和环磷酰胺序贯曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合紫杉醇类药物（AC-THP）方案治疗。根据患者的个体化情况，在治疗结束后两周之内完成手术。

### 1.3 临床病理特征及疗效评估指标

所有患者在治疗前均接受彩超引导下穿刺活

检，根据美国临床肿瘤学会/美国病理协会乳腺癌免疫组化检测指南<sup>[9]</sup>进行结果判读，雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)阳性定义为≥1%的肿瘤细胞核染色。HER2 状态的结果判读则根据 2019 版中国乳腺癌 HER2 检测指南<sup>[10]</sup>，HER 表达为 IHC (3+) 或 IHC (2+) /FISH (+) 定义为 HER2 阳性。统计患者 ER、PR、HER2、Ki67 表达情况，HER2 (2+) 的患者进一步应用 FISH 法检测 HER2 基因扩增状态。同时收集患者临床数据资料，包括确诊时年龄、是否绝经、肿瘤大小、是否有淋巴结转移。

参照 Miller-Payne 分级标准<sup>[11]</sup>，根据 NAC 治疗后术后组织病理结果将患者的治疗反应分为 I ~ V 级，其中，I、II、III、IV、级定义为非 pCR，V 级定义为 pCR。

**1.4 统计学方法**

应用 SPSS 27.0 对数据进行处理与统计学分析。将患者分为 IHC (2+) /FISH (+) 组和 IHC (3+) 组，应用 Pearson  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法，单因素比较两组临床病理特征的差异以及 HER2 蛋白表达水平与 NAC 疗效的相关性。将单因素分析中  $P<0.05$  的因素纳入多因素分析模型。采用

Logistic 回归分析多因素分析两组临床病理特征的差异及 HER2 蛋白表达水平与 NAC 疗效的相关性。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 HER2 蛋白表达水平与临床病理特征的相关性**

在本次研究种纳入的 161 例患者中，134 例 (83%) 患者 HER2 蛋白表达强度为 IHC (3+)，27 例 (17%) 患者 HER2 蛋白表达为 IHC (2+) / FISH (+)。单因素分析结果显示，ER、PR 状态是影响 HER2 蛋白表达强度的关联因素，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )，而确诊时年龄、月经状态、肿瘤大小、淋巴结转移情况、Ki67 无显著相关性 ( $P>0.05$ )。见表 1。将 ER、PR 纳入多因素分析模型。结果显示，两组 HER2 蛋白表达水平不同的患者 ER、PR 状态的差异有统计学意义 ( $P=0.030$ ;  $P=0.026$ )，ER、PR 状态均为 HER2 蛋白表达强度的独立影响因素，同时多因素分析结果表明，ER、PR 阴性的患者 HER2 蛋白表达水平提高 ( $\hat{OR}=0.157, P=0.030$ ;  $\hat{OR}=0.234, P=0.026$ )。见表 2。

表 1 HER2 蛋白表达水平与临床病理特征相关性的单因素分析 [n(%)]

| 临床病理特征  | IHC(3+) (n=134) | IHC(2+)/FISH(+) (n=27) | $\chi^2$ | P      |
|---------|-----------------|------------------------|----------|--------|
| 确诊时年龄   |                 |                        |          |        |
| <50 岁   | 63(47.01)       | 13(48.15)              | 0.012    | 0.914  |
| ≥50 岁   | 71(52.99)       | 14(51.85)              |          |        |
| 月经状态    |                 |                        |          |        |
| 未绝经     | 70(52.24)       | 17(62.96)              | 1.041    | 0.302  |
| 已绝经     | 64(47.76)       | 10(37.04)              |          |        |
| 肿瘤大小    |                 |                        |          |        |
| ≤2 cm   | 20(14.93)       | 3(11.11)               | 0.267    | 0.605  |
| >2 cm   | 114(85.07)      | 24(88.89)              |          |        |
| 淋巴结转移情况 |                 |                        |          |        |
| 无淋巴结转移  | 29(21.64)       | 5(18.52)               | 0.132    | 0.717  |
| 有淋巴结转移  | 105(78.36)      | 22(81.48)              |          |        |
| ER      |                 |                        |          |        |
| 阴性      | 75(55.97)       | 2(7.41)                | 21.239   | <0.001 |
| 阳性      | 59(44.03)       | 25(92.59)              |          |        |
| PR      |                 |                        |          |        |
| 阴性      | 88(65.67)       | 4(14.81)               | 23.733   | <0.001 |
| 阳性      | 46(34.33)       | 23(85.19)              |          |        |
| Ki67    |                 |                        |          |        |
| <30%    | 42(31.34)       | 9(33.33)               | 0.041    | 0.839  |
| ≥30%    | 92(68.66)       | 18(66.67)              |          |        |

表 2 HER2 蛋白表达水平与临床病理特征相关性的  
多因素分析

| 临床病理特征 | OR    | 95%CI       | P     |
|--------|-------|-------------|-------|
| ER 阴性  | 0.157 | 0.030~0.837 | 0.030 |
| PR 阴性  | 0.234 | 0.065~0.841 | 0.026 |

2.2 HER2 蛋白表达水平与 NAC 疗效的关系

在 161 例患者中，80 例患者达到了 pCR，81 例患者未达到 pCR，总体 pCR 率为 49.7%。单因素分析结果显示，肿瘤大小、HER2 蛋白表达水平、ER、PR 是影响患者新辅助治疗的关联因素，

差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )，而确诊时年龄、月经状态、淋巴结转移情况、Ki67、化疗方案的差异与治疗后 pCR 率无显著相关性 ( $P>0.05$ )。见表 3。将单因素分析中  $P<0.05$  的因素纳入多因素分析模型。分析结果显示，HER2 蛋白表达水平是妥妥双靶联合新辅助化疗后病理完全缓解的独立预测因素 ( $\hat{OR}=6.393, P=0.016$ ) 此外，结果显示 ER 也是 pCR 的独立预测因素 ( $\hat{OR}=0.381, P=0.030$ )。而在多因素分析结果中，肿瘤大小、PR 不是 pCR 的独立预测因素，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 4。

表 3 影响双靶联合新辅助化疗病理完全缓解的单因素分析 [n(%)]

| 临床病理特征          | 未达到 pCR (n=80) | pCR (n=81) | $\chi^2$ | P      |
|-----------------|----------------|------------|----------|--------|
| 确诊时年龄           |                |            |          |        |
| <50 岁           | 37(46.25)      | 39(48.15)  | 0.058    | 0.809  |
| ≥50 岁           | 43(53.75)      | 42(51.85)  |          |        |
| 月经状态            |                |            |          |        |
| 未绝经             | 40(50.00)      | 47(58.02)  | 1.044    | 0.307  |
| 已绝经             | 40(50.00)      | 34(41.98)  |          |        |
| 肿瘤大小            |                |            |          |        |
| ≤2 cm           | 67(83.75)      | 16(19.75)  | 3.979    | 0.046  |
| >2 cm           | 13(16.25)      | 65(80.25)  |          |        |
| 淋巴结转移情况         |                |            |          |        |
| 无淋巴结转移          | 16(20.00)      | 18(22.22)  | 0.119    | 0.730  |
| 有淋巴结转移          | 64(80.00)      | 63(77.78)  |          |        |
| HER2 表达强度       |                |            |          |        |
| IHC(2+)/FISH(+) | 24(30.00)      | 3(3.70)    | 19.940   | <0.001 |
| IHC(3+)         | 56(70.00)      | 78(96.30)  |          |        |
| ER              |                |            |          |        |
| 阴性              | 22(27.50)      | 55(67.90)  | 26.328   | <0.001 |
| 阳性              | 58(72.50)      | 26(32.10)  |          |        |
| PR              |                |            |          |        |
| 阴性              | 30(37.50)      | 62(76.54)  | 25.053   | <0.001 |
| 阳性              | 50(62.50)      | 19(23.46)  |          |        |
| Ki67            |                |            |          |        |
| <30%            | 26(32.50)      | 25(30.86)  | 0.050    | 0.823  |
| ≥30%            | 54(67.50)      | 56(69.14)  |          |        |
| 化疗方案            |                |            |          |        |
| TCbHP           | 54(67.50)      | 48(59.26)  | 1.177    | 0.278  |
| AC-THP          | 26(32.50)      | 33(40.74)  |          |        |

表 4 影响双靶联合新辅助化疗病理完全缓解的  
多因素分析

| 临床病理特征    | OR    | 95%CI        | P     |
|-----------|-------|--------------|-------|
| 肿瘤大小      | 0.360 | 0.121~1.070  | 0.066 |
| HER2 表达强度 | 6.393 | 1.469~20.885 | 0.016 |
| ER        | 0.381 | 0.160~0.910  | 0.030 |
| PR        | 0.458 | 0.189~1.113  | 0.085 |

3 讨论

人表皮生长因子受体 2 基因在肿瘤的形成和生长过程中起着重要的作用，在所有乳腺浸润性癌的患者中，约有 15%~20% 的患者表现为 HER2 基因的扩增或过表达。HER2 已经成为乳腺癌治疗的重要靶点，在新辅助治疗中，曲妥珠单抗和帕妥珠单抗双靶向药的应用是 HER2 阳性型乳腺癌



的标准治疗方式。SCHNEEWEISS 等<sup>[12]</sup>和 GIANNI 等<sup>[13]</sup>研究证实了曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的联合标准化治疗对患者 pCR 率有较为明显的改善。然而,仍有一部分患者未取得明显的临床效果,HER2 蛋白表达水平对新辅助治疗疗效预测价值相关报道也相对较少,需要进行进一步研究。本次研究结果显示,ER、PR 阴性的患者 HER2 蛋白表达水平显著提高,IHC (3+) 的患者 pCR 率高于 IHC (2+) 的患者。HER2 蛋白表达水平是 HER2 阳性乳腺癌妥妥双靶联合 NAC 获得 pCR 的独立预测因素。

本次研究的多因素 Logistic 回归分析结果显示,激素受体状态与 HER2 蛋白表达水平有显著的相关性。ER、PR 阴性组的 HER2 蛋白表达水平明显高于 ER、PR 阳性组。可能的原因是激素受体和 HER2 信号通路之间存在一定的相关性。但在国内外的不同研究中,HER2 蛋白的表达强度与患者临床病理特征的关系并不统一<sup>[6,14-15]</sup>。这仍需要笔者进一步完善和构建完整的数据模型。

本研究发现 HER2 蛋白高表达的患者 pCR 率明显提高。HER2 基因存在两种激活模式,分别为同源二聚体和异源二聚体,曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的应用分别阻断了这两种通路。二者作用的机制互补,联合使用可同时抑制同源二聚体和异源二聚体的形成,进而从源头阻断了 HER2 下游信号转导<sup>[16]</sup>。在过去的一项研究中,分析了 62 例接受妥妥双靶联合 NAC 的患者,结果显示 IHC (3+) 患者的 pCR 率高于 IHC (2+) /FISH (+) 的患者<sup>[17]</sup>。在本次研究中纳入了更多接受妥妥双靶联合 NAC 的患者,进一步证实了 IHC (3+) 患者相对于 IHC (2+) /FISH (+) 的患者有更高的 pCR 率。因此 HER2 蛋白表达水平对于预测 NAC 疗效有一定的临床意义。

在本次研究中,ER 也是 pCR 的独立预测因素。ER 阴性的患者 pCR 率高于 ER 阳性的患者。多项研究<sup>[18-20]</sup>表明,性激素受体阴性的患者 pCR 率更高,这可能与激素受体及 HER2 蛋白在刺激肿瘤细胞生长、增值和分化的信号通路之间存在一定的交叉有关。本次研究结果显示 PR 状态在单因素分析中与 pCR 有关联性,但多因素分析显示其不是 pCR 的独立预测因素,可能与样本量较少有关。另外,有研究显示,对激素受体阴性的患者无论实施何种治疗方案,其疗效均优于激素受体阳性的患者<sup>[21]</sup>。当同时存在 HER2 蛋白高表达

时,表明肿瘤细胞对化疗药物更敏感。因此,激素受体分型有助于预测患者 NAC 的疗效。

综上所述,本研究显示 HER2 蛋白表达水平与激素受体状态相关。此外 HER2 蛋白表达水平与妥妥双靶联合新辅助化疗 pCR 相关,IHC (3+) 的乳腺癌患者相比 IHC (2+) /FISH (+) 的患者达 pCR 的可能性更高,HER2 表达水平对 pCR 有重要预测价值。但本研究为回顾性研究,样本量相对不足,具有一定的局限性,今后将继续扩大样本量,进一步探索患者 pCR 的预测因素。

## 参 考 文 献

- [1] ZHENG RS, ZHANG SW, ZENG HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. JNCC, 2022, 2(1): 1-9.
- [2] YARDEN Y. Biology of HER2 and its importance in breast cancer [J]. Oncology, 2001, 61(Suppl 2): 1-13.
- [3] ZHAO Y, WANG XL, HUANG YX, et al. Conversion of immunohistochemical markers and breast density are associated with pathological response and prognosis in very young breast cancer patients who fail to achieve a pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 5677-5690.
- [4] 王勒,郑红梅,吴新红,等. 乳腺癌临床病理特征和分子分型对新辅助化疗疗效及预后的预测价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(8): 739-743.
- [5] PICCART M, PROCTER M, FUMAGALLI D, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 years' follow-up[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(13): 1448-1457.
- [6] YAN H, XIAO H, ZHU JJ, et al. Association between the HER2 protein expression level and the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 12715-12722.
- [7] CHOI JH, JEON CW, KIM YO, et al. Pathological complete response to neoadjuvant trastuzumab and pertuzumab therapy is related to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) amplification level in HER2-amplified breast cancer[J]. Medicine, 2020, 99(46): e23053.
- [8] XIAO Y, DING JH, MA DC, et al. Predicting pathological complete response in neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab in HER2 gene amplified breast cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 877825.
- [9] HAMMOND ME, HAYES DF, WOLFF AC, et al. American society of clinical oncology/college of American pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. J Oncol Pract, 2010, 6(4): 195-197.
- [10] 徐如君,王炜.《乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)》中更新部分的解读与探讨[J]. 浙江医学, 2019, 41(14): 1461-1463, 1476.
- [11] OGSTON KN, MILLER ID, PAYNE S, et al. A new histological

- grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival[J]. *Breast*, 2003, 12(5): 320-327.
- [12] 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.
- [13] GIANNI L, PIENKOWSKI T, IM YH, 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.
- [14] RIESE DJ, VAN RAAIJ TM, PLOWMAN GD, et al. The cellular response to neuregulins is governed by complex interactions of the erbB receptor family[J]. *Mol Cell Biol*, 1995, 15(10): 5770-5776.
- [15] 马萍, 王立军, 孔德光, 等. 1560 例不同 HER2 表达状态乳腺癌患者的临床病理特征及预后比较[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2023, 30(5): 554-560.
- [16] IGNATOV T, GORBUNOW F, EGGMANN H, et al. Loss of HER2 after HER2-targeted treatment[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 175(2): 401-408.
- [17] CHEN HL, CHEN Q, DENG YC. Pathologic complete response to neoadjuvant anti-HER2 therapy is associated with HER2 immunohistochemistry score in HER2-positive early breast cancer [J]. *Medicine*, 2021, 100(44): e27632.
- [18] ANDRÉ F, CIRUELOS E, RUBOVSKY G, et al. Alpelisib for *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(20): 1929-1940.
- [19] SINGER CF, TAN YY, FITZAL F, et al. Pathological complete response to neoadjuvant trastuzumab is dependent on HER2/CEP17 ratio in HER2-amplified early breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14): 3676-3683.
- [20] 伍雁琦, 罗婷. 激素受体/人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌治疗研究进展[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(8): 1028-1032, 1036.
- [21] LV HM, YAN M, JIANG ZF. Recent advances in the treatment of hormone receptor-positive/human epidermal growth factor 2-positive advanced breast cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13: 17588359211013326.

(张咏 编辑)