



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.014
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.014
China Journal of General Surgery, 2023, 32(5):739-751.

· 临床研究 ·

不同HER-2表达水平乳腺癌患者新辅助化疗疗效与生存分析

王晓敏^{1,3}, 彭璐珊², 王潇潇^{1,3}, 张倩^{1,3}, 张航豪^{1,3}, 彭帅^{1,3}, 廖立秋^{1,3}

(中南大学湘雅医院 1. 乳腺外科 2. 病理科 3. 国家老年疾病临床研究中心, 湖南 长沙 410008)

摘要

背景与目的: 新辅助化疗是早期高危或局部晚期乳腺癌降期保乳和提高整体治愈率重要的治疗策略, 新辅助化疗人群的选择和方案的制订依赖于分子分型。然而目前尚缺乏不同人表皮生长因子受体2 (HER-2) 表达水平的乳腺癌新辅助化疗疗效及生存预后差异的研究。本研究通过比较不同HER-2表达水平的乳腺癌患者新辅助化疗疗效及生存预后的差异, 旨在明确其新辅助化疗疗效及生存预后的影响因素, 为临床新辅助化疗人群选择和方案制订提供参考。

方法: 回顾性分析2018年1月—2022年5月于中南大学湘雅医院乳腺外科接受新辅助化疗且行根治性手术的乳腺癌患者资料。比较不同HER-2表达水平(0表达、低表达、过表达)患者临床病理特征的差异, 用Logistic回归分析筛选病理完全缓解(pCR)的独立影响因素, 用Kaplan-Meier方法估计患者的生存曲线, 用Log-rank检验比较生存率的差异, 通过Cox回归分析筛选预后的独立影响因素。

结果: 共纳入601例患者, 其中HER-2 0表达231例(38.4%)、HER-2低表达137例(22.8%)、HER-2过表达233例(38.8%)。与HER-2 0表达患者和HER-2过表达患者比较, HER-2低表达患者具有更高的BMI, 合并肿瘤家族史更少见, 组织学分级更低, 激素受体(HR)阳性比例更高; HER-2过表达患者的肿瘤纤维化程度明显低于HER-2 0表达和HER-2低表达患者(均 $P<0.05$)。HER-2低表达患者中, HR阴性亚组患者较HR阳性亚组患者肿块更大, 组织学分级更高, Ki-67水平更高(均 $P<0.05$)。全组患者中, HER-2表达水平、pCR、临床淋巴结分期(cN)是患者无病生存(DFS)的独立影响因素(均 $P<0.05$)。HER-2过表达患者的新辅助化疗pCR率及DFS率明显高于HER-2低表达和HER-2 0表达患者(均 $P<0.05$), 但HER-2低表达和HER-2 0表达患者的新辅助化疗pCR率及DFS率无明显差异(均 $P>0.05$)。肿瘤纤维化程度和雌激素受体(ER)状态是HER-2 0表达乳腺癌pCR的独立影响因素, 间质肿瘤浸润淋巴细胞(sTILs)水平是HER-2低表达乳腺癌pCR的独立影响因素, 肿瘤纤维化程度和ER状态是HER-2过表达乳腺癌pCR的独立影响因素(均 $P<0.05$)。

结论: 新辅助化疗对HER-2过表达乳腺癌患者的疗效优于HER-2 0表达和HER-2低表达乳腺癌患者。ER状态和纤维化程度、sTILs水平分别是HER-2 0表达与低表达患者pCR的独立影响因素, 而ER状态与纤维化程度是HER-2过表达患者pCR的独立影响因素。

关键词

乳腺肿瘤; ErbB受体; 肿瘤辅助疗法; 无病生存; 预后

中图分类号: R737.9

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81974420); 湖南省自然科学基金资助项目(2021JJ30041)。

收稿日期: 2023-01-31; **修订日期:** 2023-03-23。

作者简介: 王晓敏, 中南大学湘雅医院硕士研究生, 主要从事乳腺癌临床与基础方面的研究。

通信作者: 廖立秋, Email: aq301981@163.com

Analysis of the efficacy and survival outcomes of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with different HER-2 expression levels

WANG Xiaomin^{1,3}, PENG Lushan², WANG Xiaoxiao^{1,3}, ZHANG Qian^{1,3}, ZHANG Hanghao^{1,3}, PENG Shuai^{1,3}, LIAO Liqiu^{1,3}

(1. Department of Breast Surgery 2. Department of Pathology, Xiangya Hospital 3. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

Background and Aims: Neoadjuvant chemotherapy is an important treatment strategy for breast preservation after downstaging and improving overall cure rates in early high-risk or locally advanced breast cancer. The selection of patients and the development of treatment plans for neoadjuvant chemotherapy depend on molecular subtypes. However, there is currently a lack of research on the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and differences in survival prognosis based on the expression levels of human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) in breast cancer. Therefore, this study was performed to compare the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and differences in survival prognosis among breast cancer patients with different levels of HER-2 expression, and identify the factors influencing the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and survival prognosis, so as to provide valuable insights for the selection of patients and development of treatment plans for clinical neoadjuvant chemotherapy.

Methods: The data of breast cancer patients who underwent neoadjuvant chemotherapy and radical mastectomy in the Department of Breast Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, from January 2018 to May 2022 were retrospectively analyzed. The differences in clinicopathologic characteristics among patients with different HER-2 expression levels (zero-expression, low-expression, overexpression) were compared. Logistic regression analysis was used to identify independent factors influencing pathological complete response (pCR). Kaplan-Meier method was employed to estimate survival curves, and the Log-rank test was used to compare differences in survival rates. Cox regression analysis was conducted to identify independent prognostic factors.

Results: A total of 601 patients were included, among whom 231 (38.4%) had HER-2 zero-expression, 137 (22.8%) had HER-2 low-expression, and 233 (38.8%) had HER-2 overexpression. Compared to patients with HER-2 zero-expression and HER-2 overexpression, patients with HER-2 low-expression had higher BMI value, fewer cases of family history of tumors, lower histological grades, and a higher proportion of hormone receptor (HR) positivity; the degree of tumor fibrosis was significantly lower in patients with HER-2 overexpression compared to those with HER-2 zero-expression and HER-2 low-expression (all $P < 0.05$). Among patients with HER-2 low-expression, the HR-negative subgroup had larger tumor size, higher histological grades, and higher Ki-67 level compared to the HR-positive subgroup (all $P < 0.05$). In the entire cohort, HER-2 expression level, pCR, and clinical lymph node stage (cN) were independent factors influencing disease-free survival (DFS) (all $P < 0.05$). Patients with HER-2 overexpression had significantly higher pCR and DFS rates after neoadjuvant chemotherapy compared to those with HER-2 low-expression and HER-2 zero-expression (all $P < 0.05$), but there was no significant difference in neoadjuvant chemotherapy pCR and DFS rates between patients with HER-2 low-expression and HER-2 zero-expression (all $P > 0.05$). Tumor fibrosis and estrogen receptor (ER) status

were independent factors influencing pCR in HER-2 zero-expression breast cancer, while stromal tumor-infiltrating lymphocytes (sTILs) were independent factors influencing pCR in HER-2 low-expression breast cancer, and tumor fibrosis and ER status were independent factors influencing pCR in HER-2 overexpression breast cancer (all $P < 0.05$).

Conclusion: Neoadjuvant chemotherapy is more effective in breast cancer patients with HER-2 overexpression compared to those with HER-2 zero-expression and low-expression. ER status, fibrosis degree, and sTILs level are independent factors influencing pCR in patients with HER-2 zero-expression and low-expression, while ER status and fibrosis degree are independent factors influencing pCR in patients with HER-2 overexpression.

Key words

Breast Neoplasms; ErbB Receptors; Neoadjuvant Therapy; Disease-Free Survival; Prognosis

CLC number: R737.9

乳腺癌是女性恶性肿瘤之首,也是女性癌症死亡的主要原因之一^[1]。新辅助化疗已经成为当前乳腺癌综合治疗中非常重要的治疗策略,通过新辅助治疗,不仅能够将不可手术的乳腺癌降期为可手术的乳腺癌、不可保乳的乳腺癌降期为可保乳的乳腺癌,还能获取肿瘤的药物敏感性信息,从而指导后续治疗以期改善患者预后,是提高乳腺癌整体治愈率的重要策略^[2-3]。新辅助化疗方案的确定依赖于患者临床病理学特征,尤其是患者的激素受体(hormone receptor, HR)和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)表达水平^[4]。HER-2是一种癌基因,是乳腺癌重要的治疗靶点和预后标志物^[5],是新辅助化疗人群选择和方案制订的重要依据。HER-2过表达乳腺癌约占所有乳腺癌患者的20%~25%,经曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合化疗新辅助治疗后,病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率可达到60%,同时改善了生存^[6-7],但HER-2阴性乳腺癌患者未能从传统抗HER-2治疗中获益^[8-9]。DESTINY-Breast 04研究结果表明,与医师选择化疗方案相比,DS-8201a显著延长经治的HER-2低表达转移性乳腺癌患者的总生存(overall survival, OS)时间和无进展生存时间,HER-2低表达和HER-2 0表达的乳腺癌患者之间是否存在临床特征差异及生存差异受到临床医生的关注^[10]。然而目前有关HER-2低表达乳腺癌新辅助化疗的研究较少,且缺乏研究分析不同HER-2表达水平患者的新辅助化疗疗效及预后的差异及影响因素。本研究纳入新辅助化疗乳腺癌患者临床病理资料,比较不同HER-2表达水平患者的临床病理特征、新辅助化疗

疗效及生存预后的差异,并分析不同HER-2表达水平患者的新辅助化疗疗效和新辅助化疗乳腺癌患者生存预后的影响因素,为临床实践选择新辅助化疗合适人群及个性化治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 入组情况及资料收集

本研究纳入了2018年1月—2022年5月期间在中南大学湘雅医院乳腺外科接受新辅助治疗且完成根治性手术治疗的原发性乳腺癌患者。纳入标准为:(1)初治原发性乳腺癌;(2)初治无远处转移;(3)18~70岁的女性;(4)接受根治性手术治疗;(5)术前至少接受4个周期新辅助化疗;(6)临床病历资料完整。排除标准为:(1)炎性乳腺癌;(2)双侧乳腺癌;(3)隐匿性乳腺癌;(4)病理资料缺失。

回顾性收集患者的个人基本信息和临床病理资料,包括年龄、身高、BMI、绝经状态、肿瘤家族史、个人特殊病史、肿瘤大小、初诊时腋窝淋巴结状态、术前穿刺病理结果:雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、HER-2表达水平、Ki-67、组织学分级、新辅助治疗方案、术后病理结果和生存结局等。

本研究由中南大学湘雅医院临床医学伦理委员会审查和批准(No.202212300),由于本研究为病历资料的二次利用,未涉及患者隐私信息的相关内容,客观上无法找到患者对应的知情同意书,该委员会免除了书面知情同意的要求。

1.2 组织病理学评估

HER-2表达水平根据2018年美国临床肿瘤学

会/美国病理学家学会 (ASCO/CAP) 指南^[11]使用免疫组化 (IHC) 和/或荧光原位杂交 (FISH) 测定进行定义。HER-2 过表达定义为 IHC 为 3+ 或 IHC 2+ 且 FISH 为阳性, HER-2 低表达定义为 IHC 为 1+、2+ 且 FISH 阴性, HER-2 0 表达定义为 IHC 0^[12-13]。ER、PR 阳性的定义为 IHC 结果中 ER 或 PR 表达的细胞比例 $\geq 1\%$ ^[14], HR 阳性定义为 ER 或 PR 阳性, HR 阴性定义为 ER 阴性且 PR 阴性^[15]。本研究中以 14% 为临界值, 将 Ki-67 水平分为 Ki-67 低表达 (<14%) 和 Ki-67 高表达 ($\geq 14\%$)^[16]。根据先前报道的标准评估乳腺癌组织中纤维化程度, 高纤维化定义肿瘤间质纤维灶 3 级, 低纤维化为肿瘤间质中纤维灶 1~2 级^[17]。根据国际 TIL 工作组指南^[18-19]评估间质肿瘤浸润淋巴细胞 (stromal tumor-infiltrating lymphocytes, sTILs) 浸润情况, 将患者 sTILs 水平分为 sTILs 低 (sTILs<20%) 和 sTILs 高 (sTILs $\geq 20\%$)。本研究新辅助化疗疗效指标为 pCR, pCR 定义为乳腺原发灶无浸润性癌残留且区域淋巴结阴性^[20]。

1.3 治疗方案

本研究纳入的患者术前接受至少 4 个周期的新辅助化疗, HER-2 阴性的患者接受蒽环类药物联合或序贯紫杉类药物的方案 (TAC、AC-T); HER-2 阳性患者接受蒽环类药物序贯紫杉类药物或紫杉类药物联合铂类化疗 (AC-T、TCb), 同时接受抗 HER-2 靶向治疗 (曲妥珠单抗单靶或曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗)。所有患者均接受根治性手术治疗, 手术方式包括乳房切除和保乳术。ER 或 PR 阳性的患者均接受内分泌治疗。

1.4 随访与生存分析

通过湘雅医院电子病历系统或电话随访的方式对所有患者进行术后随访, 随访截止时间为 2022 年 12 月。无病生存 (disease free survival, DFS) 时间定义为手术之日到乳腺癌首次复发转移或死亡事件发生之日的日期^[21]。OS 时间定义为手术之日到因任何原因引起死亡事件的时间。

1.5 统计学处理

利用 SPSS28.0 软件进行统计分析, 使用皮尔逊 χ^2 检验分析 HER-2 表达水平与临床病理参数之间的相关性, 使用 Logistic 回归分析筛选 pCR 的独立影响因素, 使用 Cox 回归分析筛选 DFS 的独立影响因素。采用 Kaplan-Meier 方法估计 DFS 的生存曲线, 运用 Log-rank 检验比较不同生存曲线的差异。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者的基本临床病理特征

根据纳入标准, 本研究共纳入接受新辅助治疗的原发性乳腺癌患者 659 例, 排除炎性乳癌 3 例、双侧乳腺癌 4 例、隐匿性乳腺癌 3 例、病理资料缺失 48 例, 最终入组 601 例, 其中 HER-2 过表达患者 233 例 (38.8%)、HER-2 低表达 137 例 (22.8%)、HER-2 0 表达 231 例 (38.4%)。所有患者在术前均接受至少 4 个周期以蒽环类、紫杉类药物为基础的新辅助治疗, 其中 HER-2 阳性患者均接受抗 HER-2 靶向治疗, HR 阳性患者术后均接受内分泌治疗。入组患者中位年龄为 49 (23~70) 岁, 绝经前患者 341 例 (56.7%), 133 例 (22.1%) 合并基础疾病, 122 例 (20.3%) 有肿瘤家族史。234 例 (38.9%) 肿块>5 cm, 425 例 (70.7%) 术前腋窝淋巴结阳性, 23 例 (3.8%) 新辅助化疗后接受保乳手术治疗。ER 阳性 355 例 (59.1%), PR 阳性 337 例 (56.1%)。

2.2 不同 HER-2 表达水平乳腺癌患者的临床病理特征

不同 HER-2 表达水平乳腺癌患者的临床病理特征如表 1 所示。HER-2 低表达患者具有高 BMI (≥ 24) 的比例为 50.4%, 明显高于 HER-2 0 表达患者 (50.4% vs. 39.8%, $P=0.049$) 和 HER-2 过表达患者 (50.4% vs. 39.1%, $P=0.034$); 合并肿瘤家族史的比例为 13.9%, 较 HER-2 0 表达患者 (13.9% vs. 21.2%, $P=0.07$) 和 HER-2 过表达患者 (13.9% vs. 23.3%, $P=0.03$) 更少见; 具有高组织学分级 (III 级) 的比例为 13.1%, 低于 HER-2 0 表达患者 (13.1% vs. 28.1%, $P<0.001$) 和 HER-2 过表达患者 (13.1% vs. 17.6%, $P=0.258$)。在 HR 方面, HER-2 低表达患者 ER 阳性比例为 80.3%, 明显高于 HER-2 0 患者 (80.3% vs. 60.2%, $P<0.001$) 和 HER-2 过表达患者 (80.3% vs. 45.5%, $P<0.001$); PR 阳性比例为 75.9%, 明显高于 HER-2 0 表达 (75.9% vs. 56.3%, $P<0.001$) 和 HER-2 过表达患者 (75.9% vs. 44.2%, $P<0.001$)。HER-2 低表达患者高 Ki-67 ($\geq 14\%$) 的比例为 73.7%, 与 HER-2 0 表达 (73.7% vs. 74.0%, $P=0.949$)、HER-2 过表达 (73.7% vs. 82.0%, $P=0.06$) 患者相比差异无统计学意义, 而 HER-2 过表达患者 Ki-67 水平高于 HER-2 0 表达患者 (高 Ki-67 比例: 82% vs. 74%, $P=0.039$)。HER-2 过表达患者的肿瘤高纤维化的比例为 33.3%, 明显低于 HER-2

0表达(33.3% vs. 47.0%, $P=0.017$)和HER-2低表达患者(33.3% vs. 52.6%, $P=0.005$)。各组之间在年龄、合并症、绝经状态、肿块大小、临床淋巴

结分期(clinical lymph node stage, cN)和sTILs水平等方面差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表1 不同HER-2水平乳腺癌患者临床病理特征比较[n(%)]

Table 1 Comparison of clinicopathologic characteristics among breast cancer patients with different her-2 levels [n (%)]

因素	HER-2 0表达 (n=231)	HER-2低表达 (n=137)	HER-2过表达 (n=233)	P		
				0表达 vs. 低表达	0表达 vs. 过表达	低表达 vs. 过表达
年龄(岁)						
<50	117(50.6)	74(54)	109(46.8)			
≥50	114(49.4)	63(46)	124(53.2)	0.532	0.405	0.179
BMI(kg/m ²)						
<24	139(60.2)	68(49.6)	142(60.9)			
≥24	92(39.8)	69(50.4)	91(39.1)	0.049	0.865	0.034
合并症						
否	179(77.5)	102(74.5)	187(80.3)			
是	52(22.5)	35(25.5)	46(19.7)	0.507	0.465	0.192
肿瘤家族史						
无	182(78.8)	118(86.1)	179(76.8)			
有	49(21.2)	19(13.9)	54(23.3)	0.07	0.611	0.03
绝经状态						
否	136(58.9)	82(59.9)	122(52.4)			
是	95(41.1)	55(40.1)	111(47.6)	0.853	0.158	0.162
肿块大小(cm)						
≤5	138(59.7)	90(65.7)	139(59.7)			
>5	93(40.3)	47(34.3)	94(40.3)	0.255	0.985	0.248
cN						
cN0	69(29.9)	43(31.4)	64(27.5)			
cN+	162(70.1)	94(68.6)	169(72.5)	0.76	0.567	0.422
组织学分级						
I~II	166(71.9)	119(86.9)	192(82.4)			
III	65(28.1)	18(13.1)	41(17.6)	<0.001	0.007	0.258
ER状态						
阴性	92(39.8)	27(19.7)	127(54.5)			
阳性	139(60.2)	110(80.3)	106(45.5)	<0.001	0.002	<0.001
PR状态						
阴性	101(43.7)	33(24.1)	130(55.8)			
阳性	130(56.3)	104(75.9)	103(44.2)	<0.001	0.009	<0.001
Ki-67(%)						
<14	60(26.0)	36(26.3)	42(18.0)			
≥14	171(74.0)	101(73.7)	191(82.0)	0.949	0.039	0.06
纤维化程度						
低	71(53.0)	37(47.4)	96(66.7)			
高	63(47.0)	41(52.6)	48(33.3)	0.466	0.017	0.005
sTILs水平						
低	100(75.2)	60(76.9)	97(67.4)			
高	33(24.8)	18(23.1)	47(32.6)	0.776	0.151	0.135

HER-2低表达患者中,对比不同HR状态下患者的临床病理特征差异,结果显示,与HR阳性患者比

较,HR阴性者肿块>5 cm的比例更高(63.6% vs. 28.7%, $P=0.003$);具有高组织学分级(III级)的比

例更高 (31.8% vs. 9.6%, $P=0.011$); 具有高 Ki-67 水平的患者比例更多 (90.9% vs. 70.4%, $P=0.046$)。在年龄、BMI、合并症、肿瘤家族史、绝经状态、临床淋巴结分期、纤维化程度和 sTILs 水平等方面, HER-2 低表达患者中, 不同 HR 状态患者之间差异无统计学意义 (均 $P>0.05$) (表 2)。

表 2 HER-2 低表达乳腺癌患者中不同 HR 状态患者临床病理特征比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of clinicopathologic characteristics in HER-2 low-expressing breast cancer patients with different HR status [n (%)]

因素	HR 阴性 (n=22)	HR 阳性 (n=115)	P
年龄(岁)			
<50	11(50.0)	63(54.8)	0.68
≥50	11(50.0)	52(45.2)	
BMI(kg/m ²)			
<24	14(63.6)	54(47)	0.152
≥24	8(36.4)	61(53)	
合并症			
无	14(63.6)	88(76.5)	0.204
有	8(36.4)	27(23.5)	
肿瘤家族史			
无	17(77.3)	101(87.8)	0.189
有	5(22.7)	14(12.2)	
绝经状态			
否	11(50)	71(61.7)	0.303
是	11(50)	44(38.3)	
肿块大小(cm)			
≤5	8(36.4)	82(71.3)	0.003
>5	14(63.6)	33(28.7)	
cN			
cN0	5(22.7)	38(33)	0.339
cN+	17(77.3)	77(67)	
组织学分级			
I~II	15(68.2)	104(90.4)	0.011 ¹⁾
III	7(31.8)	11(9.6)	
Ki-67(%)			
<14	2(9.1)	34(29.6)	0.046
≥14	20(90.9)	81(70.4)	
纤维化程度			
低	8(61.5)	29(44.6)	0.265
高	5(38.5)	36(55.4)	
sTILs 水平			
低	9(69.2)	51(78.5)	0.483 ¹⁾
高	4(30.8)	14(21.5)	

注: 1) Fisher 精确检验

Notes: 1) Fisher's precision probability test

2.3 不同 HER-2 表达水平乳腺癌患者新辅助化疗的疗效

本队列总体的 pCR 率为 20.1%, HER-2 0 表达、HER-2 低表达和 HER-2 过表达患者的 pCR 率分别为 12.99%、9.49% 和 33.05% (图 1A), HER-2 过表达患者的 pCR 率明显高于 HER-2 0 表达 ($P<0.001$) 和 HER-2 低表达患者 ($P<0.001$), HER-2 低表达和 HER-2 0 表达之间 pCR 率无明显差异 ($P=0.313$)。HR 阴性患者的 pCR 率明显高于 HR 阳性患者 (33.50% vs. 13.22%, $P<0.001$) (图 1B)。肿瘤低纤维化的患者 pCR 率明显高于高纤维化患者 (38.42% vs. 9.87%, $P<0.001$) (图 1C)。高 sTILs 水平患者的 pCR 率明显高于低 sTILs 水平患者 (47.96% vs. 17.90%, $P<0.001$) (图 1D)。分析不同 HER-2 表达水平下各亚组 (HR 状态、纤维化程度和 sTILs 水平) 的 pCR 情况。结果显示, HER-2 0 表达患者中, HR 阳性亚组的 pCR 率明显低于 HR 阴性亚组 (3.92% vs. 30.77%, $P<0.001$), 低纤维化亚组的 pCR 率明显高于高纤维化亚组 (28.57% vs. 6.35%, $P=0.001$), sTILs 低水平亚组的 pCR 率明显低于 sTILs 高水平亚组 (11% vs. 39.39%, $P<0.001$)。HER-2 低表达患者中, HR 阳性亚组的 pCR 率低于 HR 阴性亚组 (7.83% vs. 18.18%, $P=0.133$), 低纤维化水平亚组的 pCR 率明显高于高纤维化亚组 (21.63% vs. 2.44%, $P=0.011$), 低 sTILs 亚组的 pCR 率明显低于高 sTILs 亚组 (3.33% vs. 38.89%, $P<0.001$)。HER-2 过表达患者中, HR 阳性亚组的 pCR 率明显低于 HR 阴性亚组 (28.57% vs. 39%, $P=0.001$), 低纤维化亚组的 pCR 率明显高于高纤维化亚组 (52.08% vs. 20.83%, $P<0.001$), 低 sTILs 亚组的 pCR 率明显低于高 sTILs 亚组 (34.02% vs. 57.45%, $P=0.008$) (图 1E-G)。

为明确不同 HER-2 表达水平乳腺癌新辅助化疗后 pCR 的影响因素, 进行了单因素-多因素 Logistic 回归分析。在 HER-2 0 表达患者中, ER 状态与肿瘤纤维化程度是新辅助化疗 pCR 的独立影响因素 (均 $P<0.05$), ER 阴性及低肿瘤纤维化程度的患者新辅助治疗后更易达到 pCR (表 3)。在 HER-2 低表达患者中, sTILs 水平是 pCR 的独立影响因素 ($P<0.05$), 高 sTILs 水平的患者新辅助治疗后更易达到 pCR (表 4)。在 HER-2 过表达患者中, ER 状态和肿瘤纤维化程度是 pCR 的独立影响因素 (均 $P<0.05$), ER 阴性或低纤维化程度的患者新辅助治疗后更容易达到 pCR (表 5)。

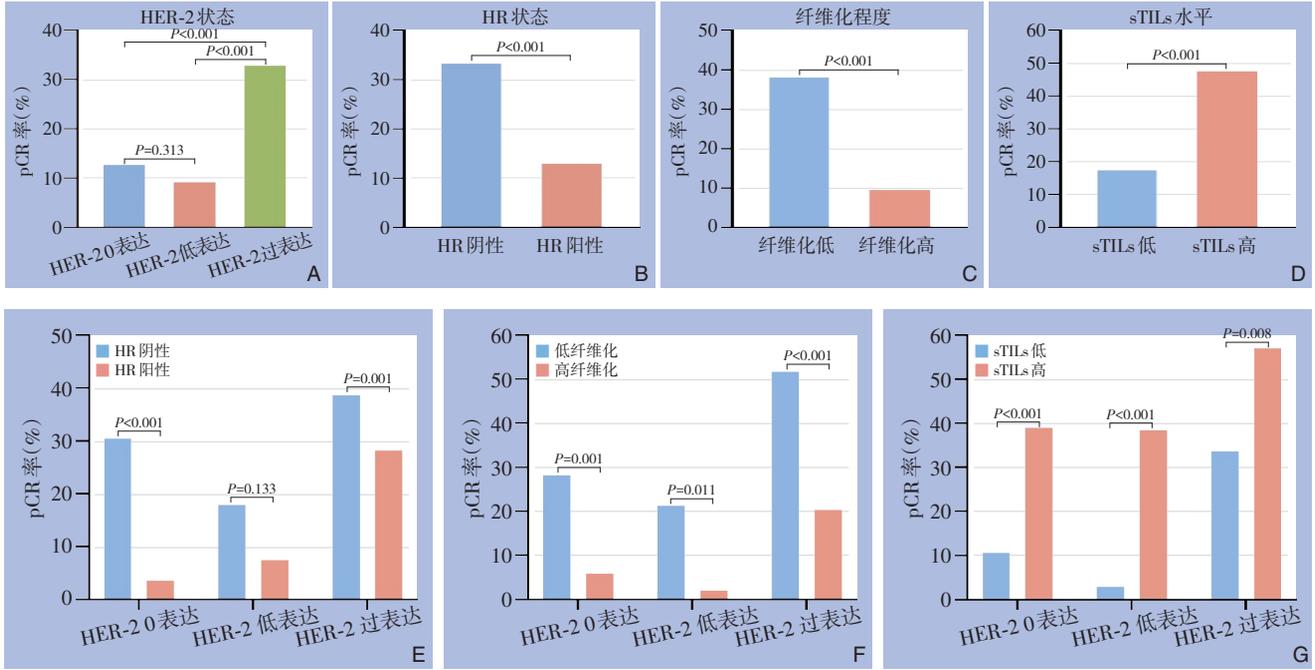


图1 不同类型乳腺癌患者的pCR率 A: 不同HER-2水平患者; B: 不同HR状态患者; C: 不同纤维化程度患者; D: 不同sTILs水平患者; E-G: 不同HER-2水平患者中, 不同HR状态、纤维化程度、sTILs水平亚组患者

Figure 1 The pCR rates among different types of breast cancer patients A: Patients with different HER-2 levels; B: Patients with different HR statuses; C: Patients with different degrees of fibrosis; D: Patients with different levels of sTILs; E-G: Subgroups of patients with different HR statuses, fibrosis degrees, and sTILs levels within different HER-2 level groups

表3 Logistic回归分析HER-2 0表达患者pCR的影响因素 (n=231)

Table 3 Logistic regression analysis of factors influencing pCR in patients with HER-2 zero-expression (n=231)

因素	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P
年龄(≥50岁 vs. <50岁)	0.551(0.249~1.217)	0.140		
BMI(≥24 kg/m ² vs. <24 kg/m ²)	1.88(0.869~4.067)	0.109		
合并症(有 vs. 无)	0.842(0.325~2.185)	0.724		
肿瘤家族史(有 vs. 无)	0.714(0.258~1.973)	0.515		
月经状态(已绝经 vs. 未绝经)	0.682(0.304~1.532)	0.354		
肿块大小(>5 cm vs. ≤5 cm)	0.597(0.26~1.368)	0.223		
cN(N+ vs. N0)	0.701(0.314~1.564)	0.385		
组织学分级(III vs. I~II)	2.191(0.996~4.819)	0.051		
ER状态(阳性 vs. 阴性)	0.128(0.05~0.328)	<0.001	0.16(0.035~0.732)	0.018
PR状态(阳性 vs. 阴性)	0.122(0.045~0.331)	<0.001	0.509(0.119~2.188)	0.364
Ki-67(≥14% vs. <14%)	1.469(0.57~3.79)	0.426		
纤维化程度(高 vs. 低)	0.169(0.054~0.529)	0.002	0.237(0.064~0.875)	0.031
sTILs水平(高 vs. 低)	5.259(2.058~13.437)	0.001	2.122(0.681~6.614)	0.195

表4 Logistic回归分析HER-2低表达患者pCR的影响因素 (n=137)

Table 4 Logistic regression analysis of factors influencing pCR in patients with HER-2 low-expression (n=137)

因素	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P
年龄(≥50岁 vs. <50岁)	0.711(0.22~2.295)	0.569		
BMI(≥24 kg/m ² vs. <24 kg/m ²)	1.167(0.371~3.669)	0.792		
合并症(有 vs. 无)	0.863(0.223~3.332)	0.830		
肿瘤家族史(有 vs. 无)	1.144(0.233~5.618)	0.868		
月经状态(已绝经 vs. 未绝经)	0.636(0.186~2.178)	0.471		
肿块大小(>5 cm vs. ≤5 cm)	1.22(0.376~3.962)	0.740		
cN(N+ vs. N0)	0.707(0.217~2.303)	0.565		
组织学分级(III vs. I-II)	1.227(0.249~6.051)	0.801		
ER状态(阳性 vs. 阴性)	0.345(0.103~1.156)	0.084		
PR状态(阳性 vs. 阴性)	0.687(0.197~2.395)	0.556		
Ki-67(≥14% vs. <14%)	2.078(0.438~9.862)	0.357		
纤维化程度(高 vs. 低)	0.091(0.011~0.765)	0.027	0.217(0.022~2.148)	0.191
sTILs水平(高 vs. 低)	18.455(3.376~100.87)	0.001	11.169(1.875~66.541)	0.008

表5 Logistic回归分析HER-2过表达患者pCR的影响因素 (n=233)

Table 5 Logistic regression analysis of factors influencing pCR in patients with HER-2 overexpression (n=233)

因素	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P
年龄(≥50岁 vs. <50岁)	0.857(0.496~1.481)	0.581		
BMI(≥24 kg/m ² vs. <24 kg/m ²)	0.461(0.255~0.833)	0.010	0.469(0.218~1.006)	0.052
合并症(有 vs. 无)	0.757(0.372~1.539)	0.442		
肿瘤家族史(有 vs. 无)	1.017(0.533~1.94)	0.959		
月经状态(已绝经 vs. 未绝经)	1.294(0.749~2.236)	0.355		
肿块大小(>5 cm vs. ≤5 cm)	0.846(0.483~1.481)	0.558		
cN(N+ vs. N0)	0.632(0.348~1.148)	0.132		
组织学分级(III vs. I-II)	0.929(0.451~1.913)	0.841		
ER状态(阳性 vs. 阴性)	0.375(0.21~0.669)	0.001	0.241(0.108~0.537)	0.001
PR状态(阳性 vs. 阴性)	0.726(0.416~1.265)	0.258		
Ki-67(≥14% vs. <14%)	1.729(0.801~3.733)	0.163		
纤维化程度(高 vs. 低)	0.242(0.108~0.541)	0.001	0.299(0.122~0.736)	0.009
sTILs水平(高 vs. 低)	2.618(1.281~5.35)	0.008	2.222(0.96~5.14)	0.062

2.4 不同HER-2表达水平新辅助治疗乳腺癌患者的生存情况

随访截止时间为2022年12月,中位随访时间为31个月。601例中,44例失访,75例达到DFS终点,34例达OS终点。为明确DFS的影响因素,进行了单因素-多因素Cox回归分析,结果显示HER-2表达水平、pCR、cN是患者DFS的独立影响因素(均 $P<0.05$) (表6)。HER-2过表达、HER-2低表达和HER-2 0表达患者的2年DFS率分别为89%、84%、81%,4年DFS率分别为89%、69%、76%。HER-2过表达患者的DFS明显优于HER-2 0表

达($P=0.003$)及HER-2低表达患者($P=0.046$),而HER-2低表达与HER-2 0表达患者的DFS差异无统计学意义($P>0.05$) (图2A)。与非pCR患者相比,pCR患者的DFS更优($P<0.001$) (图2B),cN0组的DFS明显优于cN+组($P=0.012$) (图2C),HR阳性患者的DFS明显优于HR阴性患者($P=0.021$) (图2D)。基于pCR状况、cN分期、HR状态分层,探索不同HER-2表达水平患者的DFS情况。非pCR患者中,HER-2过表达患者的DFS明显优于HER-2 0表达($P=0.036$),而HER-2低表达与HER-2 0表达、HER-2过表达之间DFS均无明显差异($P>$

0.05); pCR患者中, HER-2过表达与HER-2 0表达患者的DFS差异无统计学意义 ($P>0.05$), HER-2低表达患者的DFS明显低于HER-2过表达 ($P<0.001$)和HER-2 0表达患者 ($P=0.034$) (图2E)。cN0亚组中,不同HER-2状态患者间DFS均无差异 (均 $P>0.05$); cN+亚组中, HER-2过表达患者的DFS明显优于HER-2 0表达 ($P=0.005$)和HER-2低表达患者 ($P=0.005$),而HER-2低表达与HER-2 0表达患者的DFS差异无统计学意义 ($P>0.05$) (图

2F)。HR阳性患者中, HER-2过表达患者的DFS明显优于HER-2 0表达 ($P=0.031$),而HER-2低表达与HER-2 0表达、HER-2过表达患者的DFS差异均无统计学意义 ($P>0.05$); HR阴性患者中, HER-2过表达患者的DFS明显优于HER-2 0表达 ($P=0.016$)和HER-2低表达患者 ($P=0.002$), HER-2低表达与HER-2 0表达患者的DFS差异无统计学意义 ($P>0.05$) (图2G)。

表6 Cox单因素-多因素分析DFS的独立影响因素

Table 6 Cox univariate and multivariate analysis of independent factors influencing DFS

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄(≥ 50 岁 vs. <50 岁)	1.161(0.737~1.828)	0.519		
BMI(≥ 24 kg/m ² vs. <24 kg/m ²)	1.202(0.764~1.892)	0.426		
合并症(有 vs. 无)	1.665(1.037~2.671)	0.035	1.143(0.512~2.551)	0.745
肿瘤家族史(有 vs. 无)	0.833(0.466~1.490)	0.539		
月经状态(已绝经 vs. 未绝经)	1.035(0.656~1.633)	0.882		
肿块大小(>5 cm vs. ≤ 5 cm)	1.582(1.005~2.490)	0.048	0.766(0.378~1.551)	0.459
cN(N+ vs. N0)	2.082(1.164~3.723)	0.013	3.688(1.263~10.655)	0.017
组织学分级(III vs. I-II)	1.515(0.908~2.528)	0.112		
ER状态(阳性 vs. 阴性)	0.628(0.399~0.987)	0.044	0.482(0.187~1.242)	0.131
PR状态(阳性 vs. 阴性)	0.561(0.355~0.887)	0.013	0.548(0.218~1.375)	0.200
HER-2状态		0.010		0.006
低表达 vs. 0表达	0.834(0.480~1.446)	0.517	1.210(0.549~2.633)	0.637
过表达 vs. 0表达	0.438(0.250~0.768)	0.004	0.242(0.095~0.620)	0.003
Ki-67($\geq 14\%$ vs. $<14\%$)	1.867(1.006~3.463)	0.048	1.686(0.666~4.268)	0.270
pCR(是 vs. 否)	0.114(0.028~0.466)	0.002	0.176(0.040~0.772)	0.021
纤维化程度(高 vs. 低)	1.657(0.852~3.222)	0.137		
sTILs水平(高 vs. 低)	0.496(0.206~1.196)	0.093	0.446(0.178~1.118)	0.085

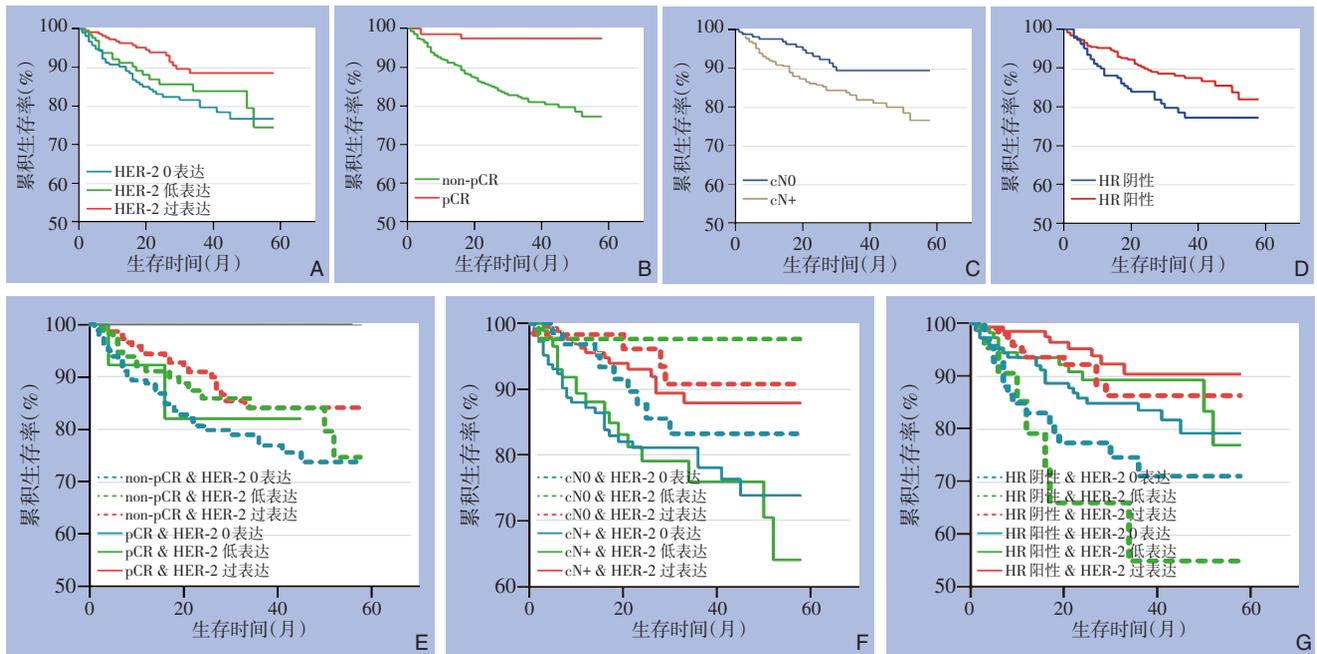


图2 不同类型乳腺癌患者DFS率 A: 不同HER-2水平患者; B-D: 不同缓解状态、cN分期、HR状态患者; E-F: 基于缓解状态、cN分期、HR状态分层的不同HER-2表达水平患者

Figure 2 DFS rates among different types of breast cancer patients A: Patients with different HER-2 levels; B-D: Patients with different response status, cN stages, and HR status; E-F: Patients with different HER-2 expression levels stratified based on response status, cN stage and HR status

3 讨论

本研究共纳入了601例乳腺癌新辅助化疗患者，HER-2过表达患者均接受规范的抗HER-2治疗，所有患者均接受了至少4个周期以蒽环类、紫杉类药物为基础的新辅助化疗并进行乳腺癌根治性手术治疗。其中HER-2过表达患者233例(38.8%)、HER-2低表达137例(22.8%)，HER-2 0表达231例(38.4%)。通过 χ^2 检验对比了不同HER-2表达水平患者的临床病理特征差异和各亚组中pCR情况，通过Logistic回归分析筛选HER-2各组患者pCR的影响因素。通过生存分析比较HER-2各组的DFS，采用Cox回归筛选DFS的独立影响因素。本研究结果显示不同HER-2水平患者在BMI、肿瘤家族史、组织学分级、HR、Ki-67水平和纤维化程度等方面存在差异；HER-2过表达患者的pCR率显著高于HER-2低表达和HER-2 0表达患者，而HER-2低表达和HER-2 0表达患者的pCR率无显著差异；HER-2过表达患者的DFS优于HER-2低表达和HER-2 0表达患者，而HER-2低表达和HER-2 0表达患者的DFS差异无统计学意义。

本研究中HER-2低表达患者占HER-2阴性患

者的比例为37.23%，占比与Rossi等^[22]报道的相比更低，与研究^[23]报道的比例接近。原因可能是本研究纳入的患者为接受新辅助化疗的患者，新辅助化疗患者肿瘤负荷大，存在一定的选择偏移。本研究中不同HER-2表达水平的乳腺癌患者，临床病理特征存在差异，尤其在组织学分级、ER状态、PR状态等方面的差异具有统计学意义。与HER-2 0表达患者相比，HER-2低表达患者具有更低的组织学分级，更高的HR水平，这与Denkert等^[12]的报道一致。60.2%的HER-2 0表达患者ER阳性，而80.3%的HER-2低表达患者ER阳性，这与既往报道相比比例更高^[24-25]，原因可能是本研究中ER阳性的临界值为1%。Zhou等^[26]的研究显示HER-2低表达患者的Ki-67水平显著低于HER-2 0表达患者，但本研究中，此两患者中Ki-67水平差异无统计学意义，这可能是Ki-67界值的不同及分组类别的差异造成的。

本研究中，HER-2过表达患者的pCR率显著高于HER-2 0表达和HER-2低表达患者，与研究^[27]结果一致，而HER-2低表达患者和HER-2 0表达患者的pCR率差异无统计学意义，与Zhou等^[26]的研究结果一致。然而，Denkert等^[12]对四项前瞻性新辅

助临床试验患者数据的汇总分析结果表明, HER-2低表达患者的pCR率显著低于HER-2 0表达患者(29.2% vs. 39.0%), pCR的差异可能归因于这些研究中部分患者接受强化的剂量密集型蒽环类-紫杉烷化疗方案。肿瘤间质纤维化程度和sTILs水平是乳腺癌患者重要的疗效和预后指标^[17, 28], 因此本研究探索了纤维化程度和sTILs水平对患者pCR的影响, 结果显示无论HER-2水平, 纤维化程度高时, pCR率更低; sTILs水平高时, pCR率更高。本研究提示sTILs水平是乳腺癌患者pCR的重要影响因素, 与既往研究^[19, 29]一致, 并创新性地发现肿瘤间质纤维化程度对乳腺癌患者新辅助化疗疗效的重要作用。此外我们探索了不同HER-2水平患者pCR的影响因素。本研究结果显示, ER状态和纤维化程度、sTILs水平、ER状态和纤维化程度分别是HER-2 0表达、HER-2低表达和HER-2过表达患者pCR的独立影响因素, 在后续的临床实践中, 临床医生可据此选择新辅助化疗的合适人群。

在预后生存方面, HER-2过表达患者较HER-2 0表达和HER-2低表达患者预后好, 但HER-2低表达患者与HER-2 0表达患者相比DFS无显著差异。研究^[26]证实HER-2低表达患者的OS显著优于HER-2 0表达患者, 但尚未证实HER-2低表达患者的DFS优于HER-2 0表达患者, 这与本研究一致。Schettini等^[30]比较了不同HR状态下HER-2低表达和HER-2 0表达患者的预后, 发现无论HR状态, 两组患者的OS差异均无统计学意义。同样地, 本研究中结果显示无论HR状态, HER-2低表达与HER-2 0表达患者的DFS差异均无统计学意义, 而HER-2过表达患者的DFS均显著优于HER-2 0表达及HER-2低表达的患者, 这一研究结果证实HER-2过表达乳腺癌经过抗HER-2治疗后, 显著改善了预后, 这一研究结果与Hurvitz等^[6]的研究相似。此外本研究探索了乳腺癌新辅助化疗患者DFS的影响因素, 我们的结果证实pCR、cN0及HR阳性的患者DFS更优, COX分析结果显示cN、HER-2水平、pCR是DFS的独立影响因素。Baulies等^[31]的研究同样也表明肿瘤大小、cN、pCR、HR状态和肿瘤组织学分级是新辅助乳腺癌患者预后的重要因素。

本研究中HER-2低表达与HER-2过表达及HER-2 0表达患者相比有一定的临床病理特点, 但HER-2低表达患者的pCR及DFS与HER-2 0表达患

者相比无显著差异, 与既往研究相比存在异质性。因此本研究结果提示HER-2低表达乳腺癌作为一种独特疾病实体的证据不足, 需要更多的研究来标准化HER-2低表达人群的特征。

本研究关注不同HER-2表达水平乳腺癌患者的临床病理特征、新辅助化疗疗效及生存预后等方面的差异, 研究方向为当下乳腺癌的热点和重点。在本研究中, 纳入纤维化程度和sTILs水平等指标进行亚组分析, 创新性发现纤维化程度对新辅助化疗患者pCR的影响, 在今后的研究中将重点关注肿瘤间质纤维化程度的生物学功能及临床意义。同时本研究也存在一些不足: 由于随访时间较短, 达到随访终点的事件数较少, 因此本研究无法计算患者的中位DFS时间, 也未再开展进一步分亚组分析。由于只有少数患者达到OS终点, 因此本研究只关注了患者的DFS, 暂未分析各组的OS是否有差异。患者术后治疗方案对远期生存有一定影响, 但由于部分患者并未于我院接受全程治疗或在后续跟踪随访过程中患者治疗方案记录不全, 因此在本研究中, 并未开展基于术后治疗方案的亚组分析, 后续的研究将结合实际临床对DFS进行更为全面的亚组分析。

综上所述, 本研究结果表明, 经过新辅助治疗的HER-2过表达乳腺癌pCR及DFS显著优于HER-2 0表达和HER-2低表达乳腺癌, 而HER-2低表达和HER-2 0表达乳腺癌均无显著差异; ER状态水平和纤维化程度、sTILs水平分别是HER-2 0表达与HER-2低表达患者pCR的独立影响因素, 而ER状态与纤维化程度是HER-2过表达患者pCR的独立影响因素, 在后续的临床实践中, 可帮助临床医生选择新辅助化疗的合适人群。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 廖立秋、王晓敏负责研究设计; 王晓敏、彭璐珊、王潇潇、张倩、张航豪、彭帅负责采集数据; 张航豪、彭帅、张倩负责病人随访; 王晓敏、王潇潇、彭璐珊、张航豪负责数据分析; 王晓敏、廖立秋负责论文写作; 所有作者参与论文修改与定稿。全体作者均阅读并同意最终的手稿。

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](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- [2] Wang H, Mao XY. Evaluation of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2020, 14: 2423–2433. doi: [10.2147/DDDT.S253961](https://doi.org/10.2147/DDDT.S253961).
- [3] 蔡耿喜, 蔡子杰, 陈前军, 等. 乳腺癌新辅助化疗的现状与进展: 南方乳腺癌论坛主要议题与共识[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(11):1309–1321. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.001](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.001).
Cai GX, Cai ZJ, Chen QJ, et al. Current status and development of chemotherapy of breast cancer: the main topics and agreements of China South Breast Cancer Symposium[J]. *China Journal of General Surgery*, 2019, 28(11): 1309–1321. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.001](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.001).
- [4] Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review[J]. *JAMA*, 2019, 321(3):288–300. doi: [10.1001/jama.2018.19323](https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323).
- [5] Krishnamurti U, Silverman JF. HER-2 in breast cancer: a review and update[J]. *Adv. Anat. Pathol.*, 2014, 21(2): 100–107. doi: [10.1097/PAP.0000000000000015](https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000015).
- [6] Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER-2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1):115–126. doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30716-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30716-7).
- [7] Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER-2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(3):646–653. doi: [10.1093/annonc/mdx773](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx773).
- [8] 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 HER-2 by FISH and with IHC 1+ or 2[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5):444–453. doi: [10.1200/JCO.19.01455](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01455).
- [9] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER-2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2): 122–131. doi: [10.1056/NEJMoa1703643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643).
- [10] Modi SN, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER-2-low advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1):9–20. doi: [10.1056/NEJMoa2203690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690).
- [11] Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, 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. doi: [10.1200/JCO.2018.77.8738](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.8738).
- [12] Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, et al. Clinical and molecular characteristics of HER-2-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).
- [13] Schneeweiss A, Park-Simon TW, Albanell J, et al. Phase Ib study evaluating safety and clinical activity of the anti-HER3 antibody lumretuzumab combined with the anti-HER-2 antibody pertuzumab and paclitaxel in HER3-positive, HER-2-low metastatic breast cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(5):848–859. doi: [10.1007/s10637-018-0562-4](https://doi.org/10.1007/s10637-018-0562-4).
- [14] 刘杰娜, 张建国, 郭宝良, 等. 乳腺癌患者 Ki-67 表达水平对新辅助化疗后病理学完全缓解的预测价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(5):608–614. doi: [10.3978/j.issn.1005-6947.2018.05.013](https://doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.05.013).
Liu JN, Zhang JG, Guo BL, et al. Values of Ki-67 expression level in predicting pathological complete response following neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. *China Journal of General Surgery*, 2018, 27(5): 608–614. doi: [10.3978/j.issn.1005-6947.2018.05.013](https://doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.05.013).
- [15] 杨宏伟, 陈茂山, 李芳芳, 等. 年龄与三阴性乳腺癌临床病理特征及预后的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(11):1285–1293. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2021.11.003](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.11.003).
Yang HW, Chen MS, Li FF, et al. Association of age at diagnosis with clinicopathologic features and prognosis in patients with triple-negative breast cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2021, 30(11):1285–1293. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2021.11.003](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.11.003).
- [16] Yu YF, Tan YJ, Xie CM, et al. Development and validation of a preoperative magnetic resonance imaging radiomics-based signature to predict axillary lymph node metastasis and disease-free survival in patients with early-stage breast cancer[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(12): e2028086. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.28086](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.28086).
- [17] Ding JH, Xiao Y, Zhao S, et al. Integrated analysis reveals the molecular features of fibrosis in triple-negative breast cancer[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 24: 624–635. doi: [10.1016/j.omto.2022.02.003](https://doi.org/10.1016/j.omto.2022.02.003).
- [18] Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014[J]. *Ann Oncol*, 2014, 26(2):259–271. doi: [10.1093/annonc/mdu450](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu450).
- [19] Dieci MV, Radošević-Robin N, Fineberg S, et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the

- International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 2): 16–25. doi: [10.1016/j.semcancer.2017.10.003](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.10.003).
- [20] Ma XM, Zhang XM, Zhou XP, et al. Real-world study of trastuzumab and pertuzumab combined with chemotherapy in neoadjuvant treatment for patients with HER-2-positive breast cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(40): e30892. doi: [10.1097/MD.00000000000030892](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030892).
- [21] Robinson AG, Booth CM, Eisenhauer EA. Disease-free survival as an end-point in the treatment of solid tumours-Perspectives from clinical trials and clinical practice[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(13): 2298–2302. doi: [10.1016/j.ejca.2014.05.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.05.016).
- [22] Rossi V, Sarotto I, Maggiorotto F, et al. Moderate immunohistochemical expression of HER-2 (2+) without HER-2 gene amplification is a negative prognostic factor in early breast cancer[J]. *Oncologist*, 2012, 17(11): 1418–1425. doi: [10.1634/theoncologist.2012-0194](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0194).
- [23] Tan RSYC, Ong WS, Lee KH, et al. HER-2 expression, copy number variation and survival outcomes in HER-2-low non-metastatic breast cancer: an international multicentre cohort study and TCGA-METABRIC analysis[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 105. doi: [10.1186/s12916-022-02284-6](https://doi.org/10.1186/s12916-022-02284-6).
- [24] Zhang GC, Ren CY, Li C, et al. Distinct clinical and somatic mutational features of breast tumors with high-, low-, or non-expressing human epidermal growth factor receptor 2 status[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1):142. doi: [10.1186/s12916-022-02346-9](https://doi.org/10.1186/s12916-022-02346-9).
- [25] Li Y, Abudureheiyimu N, Mo H, et al. In Real Life, Low-Level HER-2 Expression May Be Associated With Better Outcome in HER-2-Negative Breast Cancer: A Study of the National Cancer Center, China[J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 774577. doi: [10.3389/fonc.2021.774577](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.774577).
- [26] Zhou SL, Liu T, Kuang XY, et al. Comparison of clinicopathological characteristics and response to neoadjuvant chemotherapy between HER-2-low and HER-2-zero breast cancer [J]. *Breast*, 2023, 67:1–7. doi: [10.1016/j.breast.2022.12.006](https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.12.006).
- [27] Li PF, Liu TT, Wang YM, et al. Influence of neoadjuvant chemotherapy on HER-2/neu status in invasive breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2013, 13(1): 53–60. doi: [10.1016/j.clbc.2012.09.011](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2012.09.011).
- [28] Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4:59. doi: [10.1186/s40425-016-0165-6](https://doi.org/10.1186/s40425-016-0165-6).
- [29] Hwang HW, Jung H, Hyeon J, et al. A nomogram to predict pathologic complete response (pCR) and the value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 173(2): 255–266. doi: [10.1007/s10549-018-4981-x](https://doi.org/10.1007/s10549-018-4981-x).
- [30] Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER-2-low breast cancer [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1): 1. doi: [10.1038/s41523-020-00208-2](https://doi.org/10.1038/s41523-020-00208-2).
- [31] Baulies S, Belin L, Mallon P, et al. Time-varying effect and long-term survival analysis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(1): 30–36. doi: [10.1038/bjc.2015.174](https://doi.org/10.1038/bjc.2015.174).

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 王晓敏, 彭璐珊, 王潇潇, 等. 不同HER-2表达水平乳腺癌患者新辅助化疗疗效与生存分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(5):739–751. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.014](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.014)

Cite this article as: Wang XM, Peng LS, Wang XX, et al. Analysis of the efficacy and survival outcomes of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with different HER-2 expression levels[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(5): 739–751. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.014](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.014)