

关于HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗疗效预测指标的研究进展

张立雪¹, 冯月¹, 欧江华^{2*}

¹新疆医科大学第三临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺外科(二病区), 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月14日; 录用日期: 2024年3月9日; 发布日期: 2024年3月14日

摘要

人表皮生长因子受体-2 (HER-2)阳性乳腺癌是一种预后较差的特殊类型乳腺癌。新辅助化疗联合靶向治疗, 即新辅助治疗已经成为此类乳腺癌综合治疗中的重要组成部分。病理完全缓解(pCR)已被认为是HER-2阳性乳腺癌独立预后预测指标。在新辅助治疗过程中, 一些患者会对治疗药物产生耐药, 从而影响预后。寻找合适的预后预测指标, 及时更换最优化治疗方案, 对HER-2阳性乳腺癌患者的预后有很大改善。本文阐述了与HER-2阳性乳腺癌预后相关的生物标志物, 希望能对临床治疗方案的选择提供参考, 提高治疗效率。

关键词

HER-2阳性乳腺癌, 新辅助治疗, 预后, 预测指标, pCR

Research Progress on Prognostic Indicators of Neoadjuvant Therapy for HER-2 Positive Breast Cancer

Lixue Zhang¹, Yue Feng¹, Jianghua Ou^{2*}

¹The Third Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Breast Surgery (Second Ward), Cancer Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 14th, 2024; accepted: Mar. 9th, 2024; published: Mar. 14th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 张立雪, 冯月, 欧江华. 关于 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗疗效预测指标的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 374-381. DOI: 10.12677/acm.2024.143712

Abstract

Human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2)-positive breast cancer is a specific type of breast cancer with a poor prognosis. Neoadjuvant chemotherapy combined with targeted therapy, i.e., neoadjuvant therapy, has become an important component in the comprehensive treatment of this type of breast cancer. Pathologic complete remission (pCR) has been recognized as an independent prognostic predictor for HER-2-positive breast cancer. During neoadjuvant therapy, some patients develop resistance to therapeutic agents, which can affect prognosis. Finding appropriate prognostic predictors and changing the optimal treatment regimen in time can greatly improve the prognosis of HER-2 positive breast cancer patients. This article describes the biomarkers associated with the prognosis of HER-2-positive breast cancer in the hope that they can provide reference for the selection of clinical treatment programs and improve the efficiency of treatment.

Keywords

HER-2 Positive Breast Cancer, Neoadjuvant Therapy, Prognosis, Predictors, pCR

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

据相关数据显示, 2020 年全球约有 1930 万新增癌症病例和 1000 万癌症死亡病例, 其中 226 万例为乳腺癌[1], 在我国 2020 年新发癌症患者中, 乳腺癌位居第四。根据乳腺癌细胞基因表达的不同, 通常将乳腺癌分为 Luminal A 型、Luminal B 型、人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 阳性和三阴性四大亚型。HER-2 阳性乳腺癌是一种特殊类型乳腺癌, 约占乳腺癌整体人群的 15%~20% [2]。HER-2 是一种由位于染色体 17 q21 上的 HER-2 基因编码的分子量为 185 kDa 的跨膜癌蛋白[3], 研究者最初在研究大鼠神经系统肿瘤时发现 HER-2 的表达, 后来发现其还在大约 20%~30% 的乳腺癌中扩增或过表达[4]。HER-2 可与人表皮生长因子受体家族中的其他成员发生二聚作用, 产生同型二聚体或异型二聚体, 这些二聚作用使胞内残基磷酸化, 从而激活细胞内的信号分子从细胞质中募集, 并启动多个信号通路, 如 Ras/Raf/MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路[5], 因其在细胞增殖、侵袭等生物学行为中起到重要作用, HER-2 阳性乳腺癌具有侵袭性高、异质性高、复发转移风险高的特点[6]。一般有 20%~30% 的乳腺癌患者会出现脑转移, HER-2 阳性的患者脑转移比例明显增高[7], 这类患者预后通常较差。但此类乳腺癌对靶向治疗及化疗较为敏感。新辅助治疗即新辅助化疗联合靶向治疗, 已成为乳腺癌全身综合治疗中的重要组成部分, 新辅助治疗的主要目的是为了降期手术、提升保乳率、减少腋窝淋巴结清扫, 从而增加患者的可手术机会并且减少术后出现淋巴水肿等并发症的几率, 新辅助治疗还可以通过体内药敏观察来决定患者是否需要后续辅助强化治疗。对于 HER-2 阳性乳腺癌患者, 专家共识指出, 淋巴结转移或淋巴结未转移但伴有高危因素的患者, 可以优选新辅助治疗[8]。已有研究证明, 与其他类型乳腺癌相比, HER-2 阳性乳腺癌在经过新辅助治疗后的病理完全缓解(pathologic complete remission, pCR)率明显较高[9], 经新辅助治疗后达到 pCR 的 HER-2 阳性乳腺癌患者具有更长的无病生存期(disease free survival, DFS)和更长的总生存期(overall survival, OS), 可获得更好的预后[10], 新辅助治疗后 pCR 也被认

为是长期获益的替代指标,同时 pCR 也被认为是独立的预后预测指标[11]。但目前关于 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗疗效的预测指标相对较少,传统的乳腺癌血清肿瘤标志物,如癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 153(CA-153)等敏感性较差,特异度不高,难以对新辅助治疗疗效进行有效的评估。如果在治疗过程中,不能对新辅助治疗疗效进行准确的评估,会导致产生肿瘤细胞耐药、病情发生进展及贻误手术时机等不良后果。因此,找到合适的预测指标可以为病人选择或及时更换最优化的治疗方案,极大地提高了临床治疗效率。现对于 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗疗效预测指标的研究进展进行综述总结,希望能为临床治疗方案的选择提供参考。

2. 临床病理学特征

既往研究[12]显示,高龄是 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗疗效的预测指标,年龄越大的乳腺癌患者更易获得更高的 pCR 率。还有研究[13]表明,相对于组织学分级低者,组织学分级高者新辅助治疗疗效更好,由此认为组织学分级是新辅助治疗疗效的预测因子。另一些研究指出,在 HER-2 阳性乳腺癌患者中,激素受体(hormone receptors, HR)阴性的患者相较 HR 阳性的患者在接受新辅助治疗后更易获得 pCR,可以认为 HR 阴性是 HER-2 阳性乳腺癌获得 pCR 的预测因子[14]。还有国外研究[15]显示,无论对 HR 阴性患者实施何种治疗方案,疗效均优于 HR 阳性的患者。因此,新辅助治疗前明确 HER-2 阳性乳腺癌患者的激素受体分型,有助于预测患者新辅助治疗的疗效。

3. 影像学指标

超声是利用超声声束扫描人体,通过对反射回来的信号进行接受、处理以获得体内各器官的图像,是一种结合了人体解剖学、病理生理学及临床医学等学科的医学影像检查技术,具有无创、安全、无辐射、可重复性强、实时、经济、便捷等特点。灰阶超声是超声中最基础的组成部分,可以对新辅助治疗前后肿瘤的形态、内部回声、边界、病灶周边强回声晕等异常征象进行判断,尤其可以直观地测量治疗前后肿瘤大小的变化。但由于灰阶超声视野小、对操作者依赖性大等缺点,无法标准化且精确地评估治疗前后肿瘤的变化,应联合其他超声技术进行评估。彩色多普勒超声(CDFI)对血流的敏感性高,乳腺癌血供丰富,癌细胞通常随着新生血管的出现而不断增长,瘤体增大后压迫瘤体内血管,会使血流阻力指数(RI)增高[16]。治疗药物会使肿瘤组织远端微血管闭塞,破坏新生血管,从而导致肿瘤细胞的缩小及凋亡[17]。CDFI 可以通过分析治疗前后乳腺病灶及淋巴结血管的血流动力学参数,达到监测新辅助治疗疗效的目的,但 CDFI 也存在对操作者依赖性大的缺点。超声造影(CEUS)也可以通过观察治疗前后癌组织内血流微循环的变化来评估疗效,并且 CEUS 还能敏锐发现肿瘤组织中早期出现的坏死和局部血流灌注缺损,弥补了常规超声的不足[18]。有研究指出,CEUS 结合传统超声检查可以较为准确地预测乳腺癌患者在新辅助治疗后的腋窝淋巴结状况[19]。还有研究显示[20] CEUS 测量新辅助治疗后残余肿瘤大小方面的准确性要高于增强 MRI,其相对于增强 MRI,造影剂无肾毒性,安全性更高,且检查费用更低,操作更简便,可重复性好,更易被大众接受,有望成为常规监测乳腺癌新辅助治疗疗效的影像学手段。乳腺钼靶是乳腺癌筛查和随访过程中常用的影像学检查方式,对乳腺原位癌具有较高的诊断敏感性,并且操作简便又价格低廉。但由于钼靶是单平面成像,当周围的正常腺体组织受到外力挤压与病灶有重叠时,病灶的特征性改变如毛刺征可能被遮挡,这就造成评估新辅助治疗疗效的准确性降低。乳腺动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)可以分析肿瘤血流动力学信息,准确反映肿瘤的生长情况。DCE-MRI 具有半定量分析参数和定量分析参数,其中定量分析参数包括转运常数(transfer constant, K_{trans})、回流常数(rate constant, K_{ep})等,有研究表明[21],通过检测乳腺癌患者新辅助治疗前后的 K_{trans} 、 K_{ep} 值可预测患者的预后。乳腺背景实质强化(background parenchymal enhancement, BPE)是指正常乳腺腺体组织在动态增强

MRI 中所表现出的不同程度和范围的正常强化。乳腺 BPE 程度高则说明乳腺组织血运丰富, 药物更容易到达病灶, 在杀死肿瘤细胞的同时也会使乳腺自身血管受到损伤, 从而在达到 pCR 的同时使 BPE 程度下降[22]。一项研究[23]对比了 51 例 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗前后的 MRI 图像, 发现治疗后乳腺 BPE 明显下降的患者能获得较高 pCR 率。因此, BPE 对 HER-2 阳性乳腺癌患者新辅助治疗疗效具有良好的预测价值。扩散加权成像(DWI)通过观察组织内水分子的扩散运动反映肿瘤组织的内部特征。传统的 DWI 在乳腺癌的预后预测方面已被广泛应用, 其衍生技术可以在不使用对比剂的情况下, 从细胞层面观察肿瘤细胞的密度及微观结构的变化, 在预测乳腺癌预后方面表现出独特的潜力[24]。PET-CT 通过对比肿瘤组织治疗前后的葡萄糖代谢、细胞增殖变化等, 反映新辅助治疗的效果, 是一种高敏感、高特异的无创性肿瘤代谢评估工具。相关研究表明, 常规 PET-CT 检查有助于预测新辅助治疗的疗效, 在接受新辅助治疗的患者中发现, PET-CT 相比于 MRI 往往具有更高的灵敏度(100 vs. 89%), 但特异性较低(63 vs. 96%) [25], 又因其价格昂贵、辐射剂量高, 目前难以作为评估疗效的常规检查方法, 但 PET-CT 可能为有效预测指标的检测提供更精确的方法, 值得进一步研究。

4. 分子生物学指标

4.1. 蛋白质与 mRNA

HER-2 是一种相对分子质量为 185×103 的酪氨酸激酶受体蛋白, 其蛋白结构包含 3 个结构域, 分别为 105×103 的胞外段(extracellular domain, ECD)、拥有酪氨酸激酶活性的胞内段(ICD/P95HER2)及跨膜区[26]。在治疗过程中多次检测血清 HER2-ECD, 发现数值始终高于 15 ng/mL 的患者治疗成功率显著低于数值低于 15 ng/mL 的患者。多项研究表明, 治疗前血清 HER2-ECD 的水平与患者对新辅助治疗的反应性相关, 即治疗前血清 HER2-ECD 水平越高, 新辅助治疗的疗效越差, DFS 和 OS 也越短[27]。从治疗过程中对血清 HER2-ECD 的动态监测中发现, 治疗后下降 $> 20\%$ 的患者预后更好[28]。P95HER2 是 HER-2 的一种过度活跃的截短形式, 可由金属蛋白酶水解脱落 HER-2 受体胞外段产生, 也可由 HER-2 mRNA 交替翻译产生[29], 约在 30% 的 HER-2 阳性乳腺癌患者中表达。P95HER2 仍具有酪氨酸激酶活性, 被磷酸化后更容易与 HER-3 形成同型或异型二聚体, 其激活下游信号的功能更强。在 HER-2 阳性乳腺癌中, 与表达全长 HER-2 的患者相比, P95HER2 的高表达通常与较高的淋巴结转移率和较短的 DFS 相关, 因此 P95HER2 被认为是与不良临床结局相关的独立预后因素, 此类患者被怀疑具有更差的预后[30]。除此之外, 因其缺少曲妥珠单抗作用的 HER2-ECD 部分, P95HER2 的表达是曲妥珠单抗的耐药机制之一。因此, 当 P95HER2 高表达时, 可提示曲妥珠单抗耐药的发生, 有助于预测 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗的疗效。纤维连接蛋白 1 (fibronectin, FN1) 是一种多功能细胞外基质糖蛋白, 它可参与细胞黏附、迁移、增值和分化, 它的异常表达与肿瘤的发生发展密切相关[31]。相关数据显示, 相较于 HER-2 阴性乳腺癌, FN1 在 HER-2 阳性乳腺癌中普遍高表达, 此类患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)和 OS 也相对缩短, FN1 在疾病残留组中的表达也显著高于 pCR 组, 由此说明 FN1 的表达情况与 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗的疗效显著相关, 是潜在的疗效预测因子[32]。一些国外研究者发现, HER-2 mRNA 高表达的 pCR 率高于 HER-2 mRNA 低表达组[33], 因此, HER-2 mRNA 的表达情况也许也是一种潜在的疗效预测因子。还有研究认为雄激素受体(androgen receptor, AR)的表达也与新辅助治疗的疗效相关。AR 在大多数乳腺癌中都可被检测到, 有数据表明在 HER-2 阳性的转移性乳腺癌中, AR $> 10\%$ 的患者有更长的 PFS 和更长的 OS [34], 其他研究也表明 AR 阳性与 HER-2 阳性乳腺癌的 pCR 相关[35]。另外有研究结果显示, HER-2 阳性乳腺癌患者的 AR mRNA 水平越高, 往往对应着较差的疾病结局[36]。除此之外, Li 等学者发现 AR 是预测曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗新辅助治疗 HER-2 阳性乳腺癌的 pCR 的潜在生物标志物[37]。因此, 可以认为 AR 的表达有可能可以预测 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗的效果。

4.2. 基因组学

目前用来进行检测 HER-2 基因的探针基本是同时含有 HER-2 基因和该基因所在的第 17 号染色体着丝粒(chromosome 17 centromere locus, CEP17)序列的双探针。有研究数据表明, HER-2/CEP17 越高, 新辅助治疗后 pCR 率越高, 因此, HER-2/CEP17 的高低能预测 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗的疗效[38]。国外试验验证了 50 基因 PAM50 对 HER-2 阳性乳腺癌的新辅助治疗疗效具有预测作用[39]。PIK3CA 的突变在乳腺癌中十分常见, PIK3CA 突变可以异常激活 HER-2 下游信号通路 PI3K/AKT, 而 PIK3CA 突变与 PI3K/AKT 通路的异常活化都可导致靶向药物的耐药, 从而影响 HER-2 阳性乳腺癌患者新辅助治疗的疗效[40], 因此我们认为 PIK3CA 的突变状况也许是潜在的疗效预测因子。

4.3. 循环肿瘤 DNA

循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)是一种无细胞状态的胞外 DNA, 存在于血液、滑膜液和脑脊液等体液中, 是一种特征性的肿瘤生物标记物。与传统的组织活检相比较, 检测 ctDNA 具有无创、快速、灵活的优点, 另外, ctDNA 半衰期较短, 能够更准确地反映肿瘤的即时状况。Rothé 等学者[41]认为, ctDNA 的表达与 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗具有相关性, 未检测到 ctDNA 的患者更容易达到 pCR。此外, ctDNA 中的 TP53 突变也是治疗反应的预测因素[42]。

5. 肿瘤微环境

肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)是肿瘤微环境的重要组成部分, 主要包括细胞毒性 T 细胞、调节 T 细胞、B 细胞等, 它们可以直接或间接参与免疫反应, 影响肿瘤的生长和治疗反应。有研究[43]表明, HER-2 阳性乳腺癌患者 TILs 浸润程度与组织学分级呈正相关, 即 TILs 浸润程度越高, 组织学分级越高, 而组织学分级是评估 HER-2 阳性乳腺癌患者新辅助治疗疗效的预测因子。因此, 在抗 HER-2 治疗前检测患者 TILs 浸润程度对预测新辅助治疗疗效具有指导意义。Liu 等通过分析 TILs 浸润程度与新辅助治疗疗效的关系时发现, $\geq 30\%$ 的富 TILs 状态是 HER-2 阳性乳腺癌获得 pCR 的独立预测指标[44]。另外有研究显示, 与治疗前的基线 TILs 指数相比, 新辅助治疗后 15 天的 TILs 指数更能准确地预测 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗疗效[45]。肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤微环境的另一重要组成部分, 通过参与生成血管和淋巴管、重塑细胞外基质等途径, 为肿瘤细胞提供了一个保护性的微环境。同时, CAFs 还可以分泌多种细胞因子, 促进肿瘤细胞的耐药及侵袭转移, 从而影响疾病的预后。近年来, 有研究发现乳腺癌中有一种表达 Fc γ RIII (CD16)的成纤维细胞亚群, 在靶向药物的刺激下, 这类成纤维细胞通过重塑细胞外基质来阻碍药物发挥作用, 从而诱导肿瘤产生耐药, 并且表达 CD16 的 CAFs 数量越多, 此类 HER-2 阳性乳腺癌患者的预后越差, 该研究还利用 shRNA 慢病毒载体沉默 CAFs 中的 CD16, 发现 CD16 表达缺失后, 肿瘤对靶向药物更敏感, 药物的治疗效果越好, 因此认为 CAFs 中的 CD16 是 HER-2 阳性乳腺癌对靶向药物产生耐药的重要标志物[46], 检测 CD16 的表达情况也是日后预测新辅助治疗疗效的重要手段。PD-L1 的表达也与 HER-2 阳性乳腺癌患者较好的 OS 相关[47], 因此我们可以认为, PD-L1 的表达同样是预测 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗疗效的潜在预测指标。

6. 其他

近期, 一项研究通过对 HER-2 阳性乳腺癌临床前模型以及 24 名接受含曲妥珠单抗新辅助治疗的 HER-2 阳性乳腺癌患者的对比, 发现肠道微生物菌群可以影响曲妥珠单抗的抗肿瘤疗效。研究者们在小鼠模型中发现, 将接受抗生素治疗的供体小鼠的肠道微生物菌群, 通过粪菌移植的方法, 重建受体小鼠的肠道菌群, 曲妥珠单抗的抗肿瘤活性在这些受体小鼠体内降低, 揭示了肠道微生物菌群是潜在的可作

为治疗反应的生物标志物[48]。一些研究表明,接受曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗双靶方案治疗的 HER-2 阳性乳腺癌患者 pCR 率较高,但也有一些研究显示,接受双靶方案与接受曲妥珠单抗单靶方案的患者预后差别无统计学意义,因此,新辅助治疗方案的选择是否能作为新辅助治疗疗效的预测指标还有待研究。

综上所述,HER-2 阳性乳腺癌易发生转移、复发,预后较差,但此类乳腺癌对化疗、靶向治疗较为敏感。越来越多的数据显示,经过新辅助治疗后达到 pCR 的患者的预后都得到了极大的改善。但由于肿瘤的异质性,一部分患者在接受新辅助治疗期间会产生耐药性,导致病情进展甚至死亡。因此,寻找合适的生物标志物来预测 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗的疗效尤为必要。临床病理学特征和影像学指标虽然在临床上容易获得,但对疗效的预测缺乏特异性,并且影像学具有主观依赖性,很难标准化评估结果。关于分子生物学和肿瘤微环境的检测技术发展迅速,针对更多蛋白质、基因、肿瘤循环细胞等指标的检测已经慢慢在临床上广泛应用,但目前并未找到高特异度、高敏感性的预测因子,也许因为单一指标往往缺乏说服力,因此寻找合适的联合预测指标是日后研究的重点。关于肠道微生物菌群和靶向治疗方案对新辅助治疗疗效的预测能力还有待进一步研究,希望能有更多的数据支持和验证它们对 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗疗效的预测能力。

参考文献

- [1] Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., et al. (2021) Cancer Statistics for the Year 2020: An Overview. *International Journal of Cancer*, **149**, 778-789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
- [2] 杨壹羚, 宋园明, 薛慧琴, 孙卉, 李崖青, 钱晓龙, 焦娇, 李鲲鹏, 张恒, 郭晓静. 人表皮生长因子受体 2 瘤内异质性乳腺癌的病理学特征和免疫微环境[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(2): 165-169.
- [3] Tural, D., Akar, E., Mutlu, H., et al. (2014) P95 HER2 Fragments and Breast Cancer Outcome. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **14**, 1089-1096. <https://doi.org/10.1586/14737140.2014.929946>
- [4] Slamon, D.J., Clark, G.M., Wong, S.G., et al. (1987) Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/Neu Oncogene. *Science*, **235**, 177-182. <https://doi.org/10.1126/science.3798106>
- [5] Lipton, A., Goodman, L., Leitzel, K., et al. (2013) HER3, P95HER2, and HER2 Protein Expression Levels Define Multiple Subtypes of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **141**, 43-53. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2665-0>
- [6] 程瑞, 纪文鑫, 周灿, 等. HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗的热点问题与研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(5): 771-781.
- [7] 任瑞琴, 刘剑锋. 晚期 HER-2 阳性乳腺癌的最新治疗策略[J]. *海峡药学*, 2023, 35(11): 79-82.
- [8] 邵志敏, 吴灵, 江泽飞, 等. 中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2022 年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(1): 80-89. <https://doi.org/10.19401/J.Cnki.1007-3639.2022.01.011>
- [9] Zhao, F.X., Huo, X.F., Wang, M.Z., et al. (2021) Comparing Biomarkers for Predicting Pathological Responses to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 731148. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.731148>
- [10] Orsaria, P., Grasso, A., Ippolito, E., et al. (2021) Clinical Outcomes among Major Breast Cancer Subtypes after Neoadjuvant Chemotherapy: Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival. *Anticancer Research*, **41**, 2697-2709. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.15051>
- [11] Swain, S.M., Tang, G., Lucas, P.C., et al. (2019) Pathologic Complete Response and Outcomes by Intrinsic Subtypes in NSABP B-41, a Randomized Neoadjuvant Trial of Chemotherapy with Trastuzumab, Lapatinib, or the Combination. *Breast Cancer Research and Treatment*, **178**, 389-399. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05398-3>
- [12] Hamy, A.S., Belin, L., Bonsang-Kitzis, H., et al. (2018) Pathological Complete Response and Prognosis after Neoadjuvant Chemotherapy for HER2-Positive Breast Cancers before and after Trastuzumab Era: Results from a Real-Life Cohort. *British Journal of Cancer*, **118**, e14. <https://doi.org/10.1038/bjc.2018.4>
- [13] Katayama, A., Miligy, I.M., Shiino, S., et al. (2021) Predictors of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Treatment and Changes to Post-Neoadjuvant HER2 Status in HER2-Positive Invasive Breast Cancer. *Modern Pathology*, **34**, 1271-1281. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00738-5>
- [14] 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.

- [15] Lv, H.M., Yan, M. and Jiang, Z.F. (2021) Recent Advances in the Treatment of Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor 2-Positive Advanced Breast Cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **13**. <https://doi.org/10.1177/17588359211013326>
- [16] Shia, W.C., Huang, Y.L., Wu, H.K., et al. (2017) Using Flow Characteristics in Three-Dimensional Power Doppler Ultrasound Imaging to Predict Complete Responses in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **36**, 887-900. <https://doi.org/10.7863/ultra.16.02078>
- [17] Shia, W.C., Chen, D.R., Huang, Y.L., et al. (2015) Effectiveness of Evaluating Tumor Vascularization Using 3D Power Doppler Ultrasound with High-Definition Flow Technology in the Prediction of the Response to Neoadjuvant Chemotherapy for T2 Breast Cancer: A Preliminary Report. *Physics in Medicine & Biology*, **60**, 7763-7778. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/19/7763>
- [18] 陈煌婧, 陈秀华, 何英. 多模态超声和基于超声深度学习的影像组学在预测乳腺癌患者新辅助化疗疗效中的研究进展[J]. 中国临床医学影像杂志, 2023, 34(8): 593-596.
- [19] Han, X., Jin, S.Y., Yang, H.J., et al. (2021) Application of Conventional Ultrasonography Combined with Contrast-Enhanced Ultrasonography in the Axillary Lymph Nodes and Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *British Journal of Radiology*, **94**, Article ID: 20210520. <https://doi.org/10.1259/bjr.20210520>
- [20] Wan, C.F., Liu, X.S., Wang, L., et al. (2018) Quantitative Contrast-Enhanced Ultrasound Evaluation of Pathological Complete Response in Patients with Locally Advanced Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *European Journal of Radiology*, **103**, 118-123. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.04.005>
- [21] Li, S.P., Makris, A., Beresford, M.J., et al. (2011) Use of Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging to Predict Survival in Patients with Primary Breast Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *Radiology*, **260**, 68-78. <https://doi.org/10.1148/radiol.11102493>
- [22] 霍翔, 吴兵, 方德根, 等. HER2 阳性乳腺癌新辅助化疗疗效的影响因素及列线图预测模型建立[J]. 川北医学院学报, 2023, 38(1): 126-129, 136.
- [23] Dong, J.M., Wang, H.X., Zhong, X.F., et al. (2018) Changes in Background Parenchymal Enhancement in HER2-Positive Breast Cancer before and after Neoadjuvant Chemotherapy: Association with Pathologic Complete Response. *Medicine*, **97**, e12965. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012965>
- [24] 燕晶晶, 龙泓, 于晶, 等. FMRI 预测乳腺癌新辅助化疗预后的研究进展[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2023, 21(3): 340-343, 350.
- [25] Dialani, V., Chadashvili, T. and Slanetz, P.J. (2015) Role of Imaging in Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **22**, 1416-1424. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4403-9>
- [26] Perrier, A., Gligorov, J., Lefèvre, G., et al. (2018) The Extracellular Domain of Her2 in Serum as a Biomarker of Breast Cancer. *Laboratory Investigation*, **98**, 696-707. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0033-8>
- [27] 孙佳俊, 卢仁泉, 郑慧, 等. 血清 HER2-ECD 水平在乳腺癌新辅助化疗中的应用价值分析[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(1): 32-36. <https://doi.org/10.19401/J.Cnki.1007-3639.2019.01.005>
- [28] Wang, T., Zhou, J.M., Zhang, S.H., et al. (2016) Meaningful Interpretation of Serum HER2 ECD Levels Requires Clear Patient Clinical Background, and Serves Several Functions in the Efficient Management of Breast Cancer Patients. *Clinica Chimica Acta*, **458**, 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.04.025>
- [29] Arribas, J., Baselga, J., Pedersen, K., et al. (2011) P95HER2 and Breast Cancer. *Cancer Research*, **71**, 1515-1519. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-3795>
- [30] Maria, A.M., El-Shebiny, M., El-Saka, A.M., et al. (2018) Expression of Truncated HER2 and Its Prognostic Value in HER2-Positive Breast Cancer Patients. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, **30**, 49-55. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2018.05.001>
- [31] Cai, X., Liu, C., Zhang, T.N., et al. (2018) Down-Regulation of FN1 Inhibits Colorectal Carcinogenesis by Suppressing Proliferation, Migration, and Invasion. *Journal of Cellular Biochemistry*, **119**, 4717-4728. <https://doi.org/10.1002/jcb.26651>
- [32] 余楷婷, 王东, 钟豪, 等. 纤维连接蛋白 1 在乳腺癌中的表达及其与人类表皮生长因子受体 2 的相关性研究[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2023, 17(3): 203-210.
- [33] Denkert, C., Huober, J., Loibl, S., et al. (2013) HER2 and ESR1 mRNA Expression Levels and Response to Neoadjuvant Trastuzumab Plus Chemotherapy in Patients with Primary Breast Cancer. *Breast Cancer Research*, **15**, Article No. R11. <https://doi.org/10.1186/bcr3384>
- [34] Wang, X.Y., Bi, X.W., Huang, Z.Z., et al. (2020) The Prognostic Value of Androgen Receptor (AR) in HER2-Enriched Metastatic Breast Cancer. *Endocrine-Related Cancer*, **27**, 199-208. <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0315>

- [35] Akashi, M., Yamaguchi, R., Kusano, H., *et al.* (2020) Androgen Receptor Expression Is Useful to Predict the Therapeutic Effect in HER2-Positive Breast Carcinoma. *Breast Cancer Research and Treatment*, **184**, 277-285. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05855-4>
- [36] Venema, C.M., Bense, R.D., Steenbruggen, T.G., *et al.* (2019) Consideration of Breast Cancer Subtype in Targeting the Androgen Receptor. *Pharmacology & Therapeutics*, **200**, 135-147. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.005>
- [37] Li, J.Y., Zhang, S., Ye, C., *et al.* (2022) Androgen Receptor: A New Marker to Predict Pathological Complete Response in HER2-Positive Breast Cancer Patients Treated with Trastuzumab Plus Pertuzumab Neoadjuvant Therapy. *Journal of Personalized Medicine*, **12**, Article 261. <https://doi.org/10.3390/jpm12020261>
- [38] 琚倩, 史加宁, 杨继鑫, 等. IHC 与 FISH 对 HER2 阳性乳腺癌新辅助靶向治疗疗效的预测价值[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(2): 135-140. <https://doi.org/10.16073/J.Cnki.Cjcp.2022.02.08>
- [39] Dieci, M.V., Prat, A., Tagliafico, E., *et al.* (2016) Integrated Evaluation of PAM50 Subtypes and Immune Modulation of PCR in HER2-Positive Breast Cancer Patients Treated with Chemotherapy and HER2-Targeted Agents in the CherLOB Trial. *Annals of Oncology*, **27**, 1867-1873. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw262>
- [40] 李娟, 叶斯斯, 白莉. 曲妥珠单抗耐药机制及其逆转策略[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(6): 571-574.
- [41] Rothé, F., Silva, M.J., Venet, D., *et al.* (2019) Circulating Tumor DNA in HER2-Amplified Breast Cancer: A Translational Research Substudy of the NeoALTTO Phase III Trial. *Clinical Cancer Research*, **25**, 3581-3588. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2521>
- [42] Ma, F., Li, Q., Chen, S.S., *et al.* (2017) Phase I Study and Biomarker Analysis of Pyrotinib, a Novel Irreversible Pan-ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 3105-3112. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.6179>
- [43] 谢芳, 马骞, 吴玲玲, 等. 肿瘤浸润淋巴细胞在不同分子亚型乳腺癌新辅助化疗中的作用[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(17): 2243-2246, 2251.
- [44] Liu, S.W., Duan, X.N., Xu, L., *et al.* (2015) Optimal Threshold for Stromal Tumor-Infiltrating Lymphocytes: Its Predictive and Prognostic Value in HER2-Positive Breast Cancer Treated with Trastuzumab-Based Neoadjuvant Chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, **154**, 239-249. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3617-7>
- [45] Nuciforo, P., Pascual, T., Cortés, J., *et al.* (2018) A Predictive Model of Pathologic Response Based on Tumor Cellularity and Tumor-Infiltrating Lymphocytes (CeTIL) in HER2-Positive Breast Cancer Treated with Chemo-Free Dual HER2 Blockade. *Annals of Oncology*, **29**, 170-177. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx647>
- [46] Liu, Xi.W., Lu, Y.W., Huang, J.Y., *et al.* (2022) CD16 Fibroblasts Foster a Trastuzumab-Refractory Microenvironment That Is Reversed by VAV2 Inhibition. *Cancer Cell*, **40**, 1341-1357.E13. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.10.015>
- [47] Hou, Y.J., Nitta, H., Wei, L., *et al.* (2018) PD-L1 Expression and CD8-Positive T Cells Are Associated with Favorable Survival in HER2-Positive Invasive Breast Cancer. *The Breast Journal*, **24**, 911-919. <https://doi.org/10.1111/tbj.13112>
- [48] Di Modica, M., Gargari, G., Regondi, V., *et al.* (2021) Gut Microbiota Condition the Therapeutic Efficacy of Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *Cancer Research*, **81**, 2195-2206. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1659>