

HER-2表达状态在HER-2阴性乳腺癌新辅助化疗中的疗效相关研究

于伟康^{1*}, 刘祖格^{1*}, 吴 琍^{2#}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院乳腺外科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年1月28日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘 要

目的: 调查HER-2阴性乳腺癌患者中, 不同的HER-2表达水平对新辅助化疗疗效的影响以及与患者临床病理特征的关系。方法: 采集青岛大学附属医院乳腺病诊疗中心于2017年1月~2024年1月在我院确诊乳腺癌并接受新辅助化疗的HER-2阴性乳腺癌患者共164例。将HER-2阴性乳腺癌分为HER-2(0)和HER-2 low两组, 分析其临床病理学特征及其与新辅助化疗疗效存在的联系。结果: 164例HER-2阴性乳腺癌患者中, 总pCR(病理完全缓解)率达到17.1%。HER-2 low乳腺癌患者的pCR率为11.5%, 低于HER-2(0)乳腺癌患者的33.3%, 其差异有统计学意义($P = 0.001$)。同时还发现组织学分级、雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)的状态以及ki-67水平均可能与新辅助化疗疗效相关($P < 0.05$)。Logistic回归分析结果表明, 组织学分级(OR为3.807, 95%CI为1.347~10.758, $P = 0.012$)和HER-2表达状态(OR为0.380, 95%CI为0.146~0.998, $P = 0.047$)可独立预测pCR, 此结论可用于HER-2阴性乳腺癌新辅助化疗。结论: HER-2表达状态的不同可以显著影响HER-2阴性乳腺癌新辅助化疗疗效, 且HER-2表达状态与组织学分级是pCR的独立预测因子, 可共同指导新辅助化疗。

关键词

HER-2, 乳腺癌, 新辅助化疗, pCR

Study on the Efficacy of HER-2 Expression in Neoadjuvant Chemotherapy for HER2-Negative Breast Cancer

Weikang Yu^{1*}, Zuge Liu^{1*}, Li Wu^{2#}

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 于伟康, 刘祖格, 吴琍. HER-2 表达状态在 HER-2 阴性乳腺癌新辅助化疗中的疗效相关研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 1690-1696. DOI: 10.12677/acm.2025.152526

¹Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong²Department of Breast Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao ShandongReceived: Jan. 28th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Feb. 28th, 2025

Abstract

Objective: To investigate the effect of different HER-2 expression levels on the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and the relationship with clinicopathological features of patients with HER-2 negative breast cancer. **Methods:** A total of 164 patients with HER-2 negative breast cancer who were diagnosed with breast cancer and received neoadjuvant chemotherapy in the Breast Disease Diagnosis and Treatment Center of Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2017 to January 2024 were collected. Her-2 negative breast cancer was divided into two groups, HER-2(0) and HER-2 low, and the clinicopathological features of HER-2 negative breast cancer and its relationship with the efficacy of neoadjuvant chemotherapy were analyzed. **Results:** In 164 patients with HER-2 negative breast cancer, the total pCR rate reached 17.1%. The pCR rate in patients with HER-2 low breast cancer was 11.5%, lower than 33.3% in patients with HER-2(0) breast cancer, and the difference was statistically significant ($P = 0.001$). It was also found that the status of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) and ki-67 level may be related to the efficacy of neoadjuvant chemotherapy ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that histological grade (OR 3.807, 95%CI 1.347~10.758, $P = 0.012$) and HER-2 expression status (OR 0.380, 95%CI 0.146~0.998, $P = 0.047$) could independently predict pCR. This conclusion can be used for neoadjuvant chemotherapy for HER-2 negative breast cancer. **Conclusion:** The difference of HER-2 expression status can significantly affect the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for HER-2 negative breast cancer, and HER-2 expression status and histological grade are independent predictors of pCR, which can jointly guide neoadjuvant chemotherapy.

Keywords

HER-2, Breast Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, pCR

Copyright © 2025 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. 介绍

相关研究显示, 侵袭力强、生存期短, 复发风险高是 HER-2 阳性的乳腺癌患者所拥有的生物学特征[1]。因此在以往的研究中往往把 HER-2 阳性乳腺癌纳入研究重点, 随着曲妥珠和帕妥珠单抗的应用此类患者已经获得了显著的生存获益[2]。但是 HER-2 阴性乳腺癌患者, 在新辅助化疗疗效和长期预后方面, 都不能从抗 HER-2 治疗中获得任何益处。随着近年新型抗 HER-2 抗体药物家族(恩美曲妥珠单抗 T-DM1 和德曲妥珠单抗 T-DXd)的出现[3][4]。HER-2 low 患者的靶向治疗之路渐渐迎来了曙光。HER-2 low 肿瘤表现为低水平的 HER-2 表达(IHC 1+/2+, FISH 阴性), 传统意义上被认为不适合使用抗 HER-2 靶向药物。然而, 德曲妥珠单抗等新型抗 HER-2 抗体药物共轭物的出现对这一观点提出了挑战[5]。目前, 较多研究使用免疫组织化学(IHC)方法通过对 HER-2 蛋白过表达进行评价并利用荧光原位杂交(FISH)对 HER-2 基因扩增水平测定从而明确 HER-2 表达状态[6]。将 HER-2 阴性乳腺癌分为 HER-2(0)和 HER-2 low 两组,

HER-2 low 乳腺癌(定义为 IHC 1+/2+, FISH 阴性)可通过标准化 IHC 鉴定为乳腺癌的新型亚组, 有区别于 HER-2(0)肿瘤, 具有其相对特殊的生物学特性和治疗方法[3]。因此, 必须将 HER-2 low 患者从 HER-2 阴性患者中独立出来。目前很少有研究表明 HER-2 表达状态是否会影响 HER-2 阴性患者的预后。需要对 HER-2 low 患者进行更多的生存分析与随访, 以更好地指导该患者群体的临床实践。

2. 材料与方法

2.1. 研究对象

收集传统分型 HER-2 阴性乳腺癌患者于 2017 年 1 月~2024 年 1 月在青岛大学附属医院乳腺病诊疗中心接受新辅助化疗的 164 例临床数据。患者年龄为 20~75 岁, 平均 50.4 岁。所有患者在手术前均接受基于蒽环类和紫杉烷类药物的新辅助化疗, 并使用 pCR 这一指标衡量对新辅助化疗的反应。本研究得到了医院内部伦理审查委员会认可。纳入标准: (1) 我院空心针穿刺活检确诊为乳腺癌, 经 IHC 确认 HER-2 阴性表达; (2) 全程接受 6~8 周期新辅助化疗并于我院行规范手术治疗; (3) 患者临床资料完整。排除标准: (1) 男性乳腺癌及双乳癌患者; (2) 合并其他严重并发症和恶性肿瘤; (3) 已接受任何其他形式的抗肿瘤治疗; (4) 已发生远处转移。

2.2. 患者特征

通过电子病例系统查询收集患者的临床病例资料, 包括年龄、肿瘤大小(T 分期)、腋窝淋巴结转移、组织学分级、雌激素受体(ER)表达、孕激素受体(PR)表达、HER-2 表达、ki-67 表达、及新辅助化疗疗效(pCR)等。本研究将 HER-2 阴性定义为 IHC 结果显示 HER-2 为 0/1+/(2+, FISH 阴性)。以此将传统 HER-2 阴性乳腺癌分为 HER-2 low 组和 HER-2(0)组。HER-2 low 定义为 IHC 显示 HER-2 为 1+或 HER-2 为 2+且 FISH 阴性, HER-2(0)定义为 IHC 0。1%被设置为 ER 和 PR “阴性”和“阳性”之间的临界指数。本研究将 ER < 1%和 PR < 1%定为阴性患者[7]。当染色细胞百分比 < 30%时, ki-67 定义为低表达, 当≥30%时定义为高表达。新辅助化疗后 pCR 的评估标准中临床指标主要根据实体瘤疗效评价标准 RECIST1.1 进行评估, 病理指标的评估主要采用 Miller-Payne (MP)评估系统。MP 评估系统共分为 5 级: G1 为浸润癌细胞基本无改变, 或仅少量改变; G2 为浸润癌细胞轻度减少 < 30%; G3 为浸润癌细胞减少为 30%~90%; G4 为浸润癌细胞显著减少 ≥ 90%; G5 为原肿瘤瘤床部位未发现浸润癌细胞, 但可有原位癌的存在。本研究将 MP 分级进行分组: G5 = pCR, G1~G4 = non-pCR; RCB 分级进行分组: 0 级 = pCR, I 级~III 级 = non-pCR。

2.3. 治疗方案

化疗方案: 依据 CSCO 诊疗指南, 基于蒽环类药物(阿霉素、表柔比星或多柔比星脂质体)和紫杉醇类药物(白蛋白紫杉醇)制定新辅助化疗方案联合或不联合铂类及细胞毒性药物。规律完成 4~8 周期化疗。手术方案: 由主治医师依据诊疗指南结合患者意愿决定, 包括但不限于改良根治性乳房切除术、保乳手术、乳房重建手术等, 绝大多数患者的手术方法是改良根治性乳房切除术, 这可能与大多数局部晚期乳腺癌患者有关。

2.4. 统计分析

数据统计分析采用 SPSS25.0 软件。采用卡方检验或 Fisher 确切概率法分析 HER-2 low 组和 HER-2(0)组与患者临床病理因素的关系以及与 pCR 的关系。多因素分析采用 Logistic 回归分析的方式进行, 从而确定 HER-2 阴性乳腺癌取得 pCR 的独立影响因子。P < 0.05 被认为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. HER-2 Low 和 HER-2(0)患者临床病理特征之间的关系

在 HER-2 阴性乳腺癌患者中, 根据 HER-2 的 IHC 表达(0、1+、2+), 将患者分为 HER-2 low 和 HER-2(0), 以此确定两个亚组临床病理特征的差异。与 HER-2(0)患者相比, HER-2 low 患者具有较低的 T 分期($P=0.028$)、较少的腋窝淋巴结转移($P=0.033$)、较低的组织学分级($P=0.003$)以及较多的 ER、PR 阳性患者($P<0.001$)。见表 1。

Table 1. HER-2 low and HER-2(0) clinicopathological characteristics of breast cancer patients (n)

表 1. HER-2 low 和 HER-2(0)乳腺癌患者临床病理特征(n)

临床指标	n	HER-2 0 (n = 42)	HER-2 low (n = 122)	X ²	P
年龄(岁)				0.063	0.802
<50	73	18	55		
≥50	91	24	67		
月经状态				0.526	0.468
未绝经	86	20	66		
已绝经	78	22	56		
T 分期				4.837	0.028
T1 + T2	129	28	101		
T3	35	14	21		
腋窝淋巴结				4.522	0.033
阴性	26	11	15		
阳性	138	31	107		
组织学分级				8.540	0.003
I + II	131	27	104		
III	33	15	18		
ER 表达				12.577	0.001
阴性	47	21	26		
阳性	117	21	96		
PR 表达				8.441	0.001
阴性	55	23	32		
阳性	109	19	90		
ki-67 表达				2.755	0.097
<30%	52	9	43		
≥30%	112	33	79		

3.2. HER-2 Low 和 HER-2(0)患者与 pCR 的关系

研究发现, 在 164 例 HER-2 阴性乳腺癌患者中, 总 pCR 率达到 17.1%。通过单因素分析确定组织学分级、ER、PR、HER-2 表达、ki-67 可能是影响乳腺癌患者达到 pCR 的因素。组织学分级高、ER 阳性、PR 阳性、HER-2(0)、ki-67≥30%的患者达到 pCR 的可能性相对更大。见表 2。在多因素二元 Logistic 回归分析中加入差异有统计学意义的变量, 发现组织学分级、HER-2 表达状态对 pCR 有显著影响, 组织学

分级(OR 为 3.807, 95%CI 为 1.347~10.758, $P = 0.012$)和 HER-2 表达状态(OR 为 0.380, 95%CI 为 0.146~0.998, $P = 0.047$)为新辅助化疗获得 pCR 的独立预测因子。见表 3。

Table 2. Influence of clinicopathological features on pCR in patients with HER-2 negative breast cancer (n (%))
表 2. HER-2 阴性乳腺癌患者临床病理学特征对 pCR 的影响(n(%))

临床指标	n	pCR (n = 28)	non-pCR (n = 136)	X ²	P
年龄(岁)				1.058	0.304
<50	73	10 (13.7)	63 (86.3)		
≥50	91	18 (19.8)	73 (80.2)		
月经状态				0.017	0.895
未绝经	86	15 (17.4)	71 (82.6)		
已绝经	78	13 (16.7)	65 (83.3)		
临床分期				0.244	0.621
T1 + T2	129	23 (17.8)	106 (82.2)		
T3	35	5 (14.3)	30 (85.7)		
腋窝淋巴结				0.363	0.547
阴性	26	6 (23.1)	20 (76.9)		
阳性	138	22 (15.9)	116 (84.1)		
组织学分级				18.753	0.001
I + II	131	14 (10.7)	117 (89.3)		
III	33	14 (42.4)	19 (57.6)		
ER 表达				5.215	0.022
阴性	47	13 (27.7)	34 (72.3)		
阳性	117	15 (12.8)	102 (87.2)		
PR 表达				8.441	0.004
阴性	55	16 (29.1)	39 (70.9)		
阳性	109	12 (11.0)	97 (89.0)		
HER-2 表达				10.543	0.001
HER-2 0	42	14 (33.3)	28 (66.7)		
HER-2 low	122	14 (11.5)	108 (88.5)		
ki-67 表达				4.733	0.030
<30%	52	4 (7.7)	48 (92.3)		
≥30%	112	24 (21.4)	88 (78.6)		

Table 3. Multivariate logistic regression analysis of effects of pCR on neoadjuvant chemotherapy for breast cancer
表 3. 影响乳腺癌新辅助化疗 pCR 的多因素 logistic 回归分析

临床病理特征	P 值	OR (95%CI)
组织学分级	0.012	3.807 (1.347~10.758)
ER	0.569	1.473 (0.389~5.585)
PR	0.298	0.503 (0.138~1.836)
HER-2 表达	0.047	0.380 (0.146~0.988)
ki-67	0.391	1.706 (0.503~5.782)

4. 讨论

临床实践当中, HER-2 low 乳腺癌患者在 HER-2 阴性乳腺癌患者中占比较大[8]。但是对这类人群目前还没有一个清晰的认知。近年来, HER-2 阴性乳腺癌患者的靶向治疗随着新型抗 HER-2 靶向药物的研发而曙光初现。先前的研究显示, HER-2 low 乳腺癌可能是具有不同临床特性和生物学特点的新兴疾病群体。因此我们需要找寻更多关于 HER-2 low 乳腺癌的数据来发现其独特的生物学特性。研究分析了两种乳腺癌患者 HER-2 low 和 HER-2(0)的临床病理特征。研究结果显示, 74.4%的患者是 HER-2 low 表达患者, 25.6%的患者是 HER-2(0)表达患者, 这一结果与之前的一些研究结果类似[8] [9]。患者的 T 分期、腋窝淋巴结转移、组织学分级以及 ER、PR 状态均存在统计学意义。尽管目前的发现与之前研究一致, 即 HER-2 low 乳腺癌与 HER-2(0)具有不同的临床病理特征, 但对具体表现尚未达成共识。

这一研究还对影响 HER-2 阴性乳腺癌患者新辅助化疗疗效的因素进行了分析讨论。HER-2 low 乳腺癌患者的 pCR 率较 HER-2(0)乳腺癌患者低, 且组织学分级、ER 状态、PR 状态、ki-67 表达均可能与 pCR 相关, 该差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析显示组织学分级、HER-2 表达是 pCR 的独立预测因子。组织学分级越高以及 HER-2(0)的患者更易达到 pCR。当然, 也有相关研究显示 HER-2 low 患者与 HER-2(0)组之间的 pCR 率并没有非常显著的差异体现[10]。因此在新辅助化疗的背景下, HER-2 low 乳腺癌患者是否能作为独立个体去治疗值得进一步研究。

HER-2 low 患者与 HER-2 阳性患者相似, 往往肿瘤体积大、组织学分级高、增殖率高、淋巴结转移比例大[11], HER-2 过表达是促进化疗耐药的重要因素[12], 因此相对于 HER-2(O)患者来说, HER-2 low 患者更易化疗耐药, 因此其新辅助化疗的疗效也大大下降。已有多项研究显示, HER-2 low 乳腺癌患者在长期生存、预后方面优于 HER-2(0)的患者。但相较于 HER-2(0)患者, HER-2 low 患者的 pCR 率相对较低。有相关研究发现, 在 HR 阴性患者中, HER-2 low 患者比 HER-2(0)患者预后更好[13] [14], 但其新辅助化疗的疗效相对更差[15]。HER-2 low 患者的总生存期(OS)明显优于 HER-2(0)患者[16]。并且在最近发表的两项荟萃分析还表明, 在早期三阴性乳腺癌患者中, 与 HER-2(0)患者相比, HER-2 low 患者与延长其无病生存率(DFS)和总生存期(OS)相关[3]。新型抗 HER-2 靶向药物例如 T-DXd [17] [18]等在 HER-2 low 晚期乳腺癌抗 HER-2 治疗中已发挥了重要的作用, 同时为 HER-2 low 乳腺癌患者的新辅助化疗方案提供了更多的选择。本研究对于 HER-2 low 与 HER-2(0)表达乳腺癌患者临床病理相关因素及新辅助化疗效果进行了详细的调查分析。

本研究属于回顾性研究, 且样本量相对较小, 研究结果存在偏移。并且因患者术后治疗方案对远期生存有一定影响, 因此未进行生存状态的随访。同时目前的众多研究对于 HER-2 状态的检测有诸多不同[19], 对我们的研究结论也可能存在一定程度的影响。

参考文献

- [1] Demonty, G., Bernard-Marty, C., Puglisi, F., Mancini, I. and Piccart, M. (2007) Progress and New Standards of Care in the Management of HER-2 Positive Breast Cancer. *European Journal of Cancer*, **43**, 497-509. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.10.020>
- [2] Tolaney, S.M., Tarantino, P., Graham, N., Tayob, N., Parè, L., Villacampa, G., *et al.* (2023) Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer: Final 10-Year Analysis of the Open-Label, Single-Arm, Phase 2 APT Trial. *The Lancet Oncology*, **24**, 273-285. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00051-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00051-7)
- [3] Denkert, C., *et al.* (2021) Clinical and Molecular Characteristics of HER2-Low-Positive Breast Cancer: Pooled Analysis of Individual Patient Data from Four Prospective, Neoadjuvant Clinical Trials. *The Lancet Oncology*, **22**, 1151-1161.
- [4] Kunte, S., Abraham, J. and Montero, A.J. (2020) Novel HER2-Targeted Therapies for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Cancer*, **126**, 4278-4288. <https://doi.org/10.1002/cncr.33102>
- [5] Kang, S. and Kim, S. (2024) Her2-Low Breast Cancer: Now and in the Future. *Cancer Research and Treatment*, **56**, 700-

720. <https://doi.org/10.4143/crt.2023.1138>
- [6] Wolff, A.C., Somerfield, M.R., Dowsett, M., *et al.* (2023) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 3867-3872.
- [7] Hammond, M.E.H., Hayes, D.F., Dowsett, M., Allred, D.C., Hagerty, K.L., Badve, S., *et al.* (2010) American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 2784-2795. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.25.6529>
- [8] Schalper, K.A., Kumar, S., Hui, P., Rimm, D.L. and Gershkovich, P. (2013) A Retrospective Population-Based Comparison of HER2 Immunohistochemistry and Fluorescence in Situ Hybridization in Breast Carcinomas: Impact of 2007 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Criteria. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **138**, 213-219. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0617-oa>
- [9] Rossi, V., Sarotto, I., Maggiorotto, F., Berchiolla, P., Kubatzki, F., Tomasi, N., *et al.* (2012) Moderate Immunohistochemical Expression of HER-2 (2+) without HER-2 Gene Amplification Is a Negative Prognostic Factor in Early Breast Cancer. *The Oncologist*, **17**, 1418-1425. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0194>
- [10] Domergue, C., Martin, E., Lemarié, C., Jézéquel, P., Frenel, J., Augereau, P., *et al.* (2022) Impact of HER2 Status on Pathological Response after Neoadjuvant Chemotherapy in Early Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers*, **14**, Article No. 2509. <https://doi.org/10.3390/cancers14102509>
- [11] Venetis, K., Crimini, E., Sajjadi, E., Corti, C., Guerini-Rocco, E., Viale, G., *et al.* (2022) HER2 Low, Ultra-Low, and Novel Complementary Biomarkers: Expanding the Spectrum of HER2 Positivity in Breast Cancer. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **9**, Article ID: 834651. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.834651>
- [12] Ronchi, A., Pagliuca, F., Zito Marino, F., Accardo, M., Cozzolino, I. and Franco, R. (2021) Current and Potential Immunohistochemical Biomarkers for Prognosis and Therapeutic Stratification of Breast Carcinoma. *Seminars in Cancer Biology*, **72**, 114-122. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.03.002>
- [13] Xu, B., Shen, J., Shen, J. and Wang, L. (2023) Prognostic Impact of HER2-Low Expression in Her2-Negative Breast Cancer under Different Hormone Receptor Status. *International Journal of Clinical Oncology*, **28**, 543-549. <https://doi.org/10.1007/s10147-023-02303-3>
- [14] Yang, C., Zhang, X., Chen, Y., Li, P., Zhang, J., Xu, A., *et al.* (2023) Survival Differences between HER2-0 and HER2-Low-Expressing Breast Cancer—A Meta-Analysis of Early Breast Cancer Patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **185**, Article ID: 103962. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.103962>
- [15] Guan, F., Ju, X., Chen, L., Ren, J., Ke, X., Luo, B., *et al.* (2024) Comparison of Clinicopathological Characteristics, Efficacy of Neoadjuvant Therapy, and Prognosis in HER2-Low and HER2-Ultralow Breast Cancer. *Diagnostic Pathology*, **19**, Article No. 131. <https://doi.org/10.1186/s13000-024-01557-3>
- [16] Shi, Z., Liu, Y., Fang, X., Liu, X., Meng, J. and Zhang, J. (2024) Efficacy and Prognosis of HER2-Low and HER2-Zero in Triple-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 16899. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67795-z>
- [17] Mosele, F. (2023) Trastuzumab Deruxtecan in Metastatic Breast Cancer with Variable HER2 Expression: The Phase 2 DAISY Trial. *Nature Medicine*, **29**, 2110-2120.
- [18] Modi, S., Jacot, W., Yamashita, T., Sohn, J., Vidal, M., Tokunaga, E., *et al.* (2022) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **387**, 9-20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2203690>
- [19] 邵志敏, 吴昊, 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.