

HER-2零表达乳腺癌患者新辅助治疗后HER-2状态改变与临床病理特征的关系

薛怡文^{1*}, 袁安泰^{1*}, 王海波^{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4月14日; 录用日期: 2025年5月7日; 发布日期: 2025年5月16日

摘要

目的: 调查HER-2零表达的乳腺癌患者新辅助治疗后HER-2表达状态改变与临床病理特征的关系。方法: 纳入2017年1月至2020年1月在青岛大学附属医院乳腺病诊疗中心初次就诊的乳腺癌患者, 对他们进行回顾性分析。根据化疗后HER-2状态分为HER-2状态不变的阴性组和HER-2状态改变的阳性组。分析HER-2状态改变与患者临床病理特征之间的联系。结果: 纳入的367例患者新辅助治疗后阴性组共有248例, 阳性组共有119例。采用 χ^2 检验对患者的临床病理指标进行统计分析。结果显示与阴性组相比, 阳性组病例中纯浸润性乳腺癌的比例更高。同时, 组织学分级较低, ER阳性率较高, Ki-67小于等于14%的比例在阳性组中也高于阴性组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic多因素分析显示: ER、Ki-67、组织学类型、组织学分级是影响HER-2状态改变的独立影响因素($P < 0.05$)。结论: 近30%的HER-2零表达乳腺癌患者在新辅助治疗后表示出HER-2状态的变化, HER-2状态转变的患者与未转变的患者表现出不同的临床病理特征。

关键词

HER-2转变, 乳腺癌, 新辅助治疗, 临床病理因素

Relationship between HER-2 Status Changes and Clinicopathological Features in Breast Cancer Patients with Zero HER-2 Expression after Neoadjuvant Therapy

Yiwen Xue^{1*}, Antai Yuan^{1*}, Haibo Wang^{2#}

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 薛怡文, 袁安泰, 王海波. HER-2 零表达乳腺癌患者新辅助治疗后 HER-2 状态改变与临床病理特征的关系[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 702-708. DOI: 10.12677/acm.2025.1551425

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong²Breast Surgery Department of Qingdao University Affiliated Hospital, Qingdao ShandongReceived: Apr. 14th, 2025; accepted: May 7th, 2025; published: May 16th, 2025

Abstract

Objective: To investigate the relationship between the change of HER-2 expression status and clinicopathological characteristics in breast cancer patients with zero expression of HER-2 after neoadjuvant therapy. **Methods:** Patients with breast cancer who were initially diagnosed in the Breast Disease Diagnosis and Treatment Center of the Affiliated Hospital of Qingdao University from January, 2017 to January, 2020 were included in this retrospective analysis. According to HER-2 status after chemotherapy, the patients were divided into the HER-2 status unchanged negative group and the HER-2 status changed positive group. The relationship between HER-2 status and clinicopathological features was analyzed. **Results:** Among 367 patients, 248 were in the negative group and 119 were in the positive group after neoadjuvant therapy. The chi-square test was used to analyze the clinicopathological parameters of the patients. The results showed that compared with the negative group, the proportion of pure invasive breast cancer in the positive group was higher than that in the negative group. At the same time, the lower histological grade, the higher the ER positivity rate, and the proportion of Ki-67 less than or equal to 14% was also higher in the positive group than in the negative group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Logistic multivariate analysis showed that ER, Ki-67, histological type and histological grade were independent factors affecting the change of HER-2 status ($P < 0.05$). **Conclusions:** Nearly 30% of breast cancer patients with HER-2 (0) show a change in HER-2 status after NAT, and patients with HER-2 status transition show different clinicopathological features from those without transition.

Keywords

HER-2 Dynamics, Breast Cancer, Neoadjuvant Therapy, Clinicopathological Factors

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. 引言

乳腺癌已经超过肺癌, 是女性癌症相关死亡的主要原因[1]。作为一种高度异质性的疾病, 乳腺癌可以根据激素受体(Hormone receptors, HR)和人表皮生长因子 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)状态分为不同的病理类型[2]。

其中, 在约 15%~20%的浸润性乳腺癌患者中都有着人表皮生长因子受体-2 的过度表达, 并且人表皮生长因子受体-2 与患者的不良预后息息相关[3]。在过去 20 年乳腺癌的治疗发展中, 随着以曲妥珠单抗[4][5]和帕妥珠单抗[6]为代表的抗 HER-2 靶向治疗药物的出现, 显著改善了 HER-2 阳性乳腺癌患者的生存结局[7]。

从病理学角度来看 HER-2 状态的表达, 其并不是一个绝对的阴性或阳性的二分类表达, 而是一个连续变化的表达过程。然而, 传统的抗 HER-2 靶向治疗并没有完全覆盖人表皮生长因子受体-2 表达的乳腺癌患者, 其可用性仅局限于被美国临床肿瘤学会/美国病理学家学会(ASCO/CAP)指南定义为 HER-2 阳性

乳腺癌患者的治疗过程中。并且通过回顾性研究我们可以看到, 具有低至中等水平的 HER-2 免疫组织化学(IHC)表达的乳腺癌患者, 在乳腺癌中的比例超过 50% [8] [9]。对于这一部分患者来说, 许多传统的抗 HER-2 靶向药物并没有显著提高患者的临床收益[10]。

但是, 德曲妥珠单抗 T-DXd 的出现, 展现出了对 HER-2 低表达转移性乳腺癌的抗肿瘤活性[11] [12], 在随机 III 期 DESTINY-Breast 04 试验的研究结果中, 德曲妥珠单抗 T-DXd 显著改善了 HER-2 低表达转移性乳腺癌患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS) [13]。同时为了探究德曲妥珠单抗 T-DXd 在 HER-2 低表达乳腺癌早期治疗中的作用, 针对 T-DXd 在新辅助治疗中的临床试验(例如, TALENT TRIO: NCT 04553770; TRUDI 试验: NCT 05795101)和针对未经化学治疗的转移性乳腺癌患者的 DESTINY-Breast 06 3 期试验(NCT 04494425)等研究也在进行中。随着新型抗 HER-2 抗体-药物偶联物(ADC)的出现, HER-2 low 患者的靶向治疗之路渐渐迎来了曙光。

在转移性乳腺癌治疗过程中, 由于乳腺癌具有高度时间和空间异质性, 从而使得 HER-2 状态在原发性病灶和转移性病灶之间不一致[14] [15]。对于早期乳腺癌患者来说, 新辅助治疗(NAT)目前是患者的首要选择, 但在新辅助治疗过程中, 因为乳腺癌高度异质性、评估技术差异等原因, 也出现接受新辅助治疗的患者在基线活检的空芯针穿刺活检(CNB)和手术切除样本(SES)的 HER-2 状态的不一致[16] [17]。然而, 到目前为止, 在接受新辅助治疗的乳腺癌患者中很少研究 HER-2 零表达达到 HER-2 低表达的演变。本研究旨在评估接受 NAC 治疗的 HER-2 零表达乳腺癌患者中 HER-2 状态演变与临床病理特征的关系, 从而对新辅助治疗过程中可能发生 HER-2 状态改变的患者提供新的治疗思路, 以迎接抗 HER-2 ADC 治疗的新时代。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

本项目纳入 2017 年 1 月至 2020 年 1 月在青岛大学附属医院乳腺病诊疗中心初次就诊的乳腺癌患者群体, 对他们进行回顾性分析。根据化疗后 HER-2 状态分为 HER-2 状态仍为零表达的阴性组(248 例)和 HER-2 状态发生改变为 HER-2 低表达的阳性组(119 例)。本研究获得青岛大学附属医院医学伦理委员会批准(审批号, QYFYWZLL29829)。

2.2. 纳入排除标准

本研究主要依据指标包括病理、临床资料等, 制定了入组和排除标准, 对患者进行筛选后纳入研究。入组标准: ① 患者必须经过我院或其他医院进行了粗针穿刺活检, 病理确诊为 HER-2 零表达的乳腺浸润性癌, 对于在外院接受穿刺活检的患者, 其病理结果需要经过我院病理科的再次会诊, 以确诊为 HER-2 零表达的乳腺癌。② 所有纳入研究的患者均应为原发性的乳腺癌患者。③ 纳入患者均行新辅助化疗, 并根据患者治疗前的临床及病理特征, 制定了 6 至 8 周期的化疗方案, 所有患者均完成规定的化疗周期。④ 患者在 NAC 前及手术后也需要具备完整的病理学资料, 这包括病理类型、免疫组化结果等。排除标准: ① 患者粗针穿刺活检, 病理确诊为 HER-2 阳性或低表达的乳腺癌。② 复发及转移性乳腺癌。③ 双侧乳腺癌或炎性乳癌。④ NAC 前及手术后病理学资料不完整。

2.3. 观察指标

按照纳入标准及排除标准, 归纳整理出患者的一般基础资料及病理学资料。患者的一般基础资料包括患者的姓名、性别和初诊时的年龄。临床资料, 包括了 NAC 前肿瘤的分期(T)、腋窝淋巴结转移情况。病理学资料主要包括了 NAC 前患者穿刺病理的组织学类型、组织学分级、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 和细胞增殖核抗原(Nuclear-associated antigen, Ki-67)表达水平。其中肿瘤的大小、局部扩散情况是通过影像学乳腺超声、MRI 等获得的。是否有淋巴结转移是根据粗针穿刺活检确定。肿瘤细胞核中 ER 和 PR 的免疫组化染色阳性比例 $\geq 1\%$ 定义为雌孕激素受体阳性[18]。肿瘤细胞核雌孕激素受体免疫组化染色阳性比例 $< 1\%$ 或者为 0% 定义为雌孕激素受体阴性。当染色细胞百分比 $\leq 14\%$ 时, Ki-67 定义为低表达, 当 $> 14\%$ 时定义为高表达。

2.4. 判读标准

依据 2020 年 ASCO/CAP 发布的《乳腺癌 HER-2 检测临床指南》推荐使用免疫组化(IHC)和原位杂交(ISH)两种方法来检测 HER-2 蛋白过表达或基因扩增[19]。IHC 用于评估 HER-2 蛋白的表达水平, 而 ISH 用于检测 HER-2 基因的拷贝数。将免疫组织化学(Immunohistochemistry, IHC)为 3+ ($> 10\%$ 的浸润性肿瘤细胞表现为强而完整的细胞膜染色)判读结果为 HER-2 阳性, IHC 为 0 表示无 HER-2 过表达, IHC 为 1+ 表示 HER-2 低表达, IHC 为 2+ 表示 HER-2 表达水平中等, 对于 IHC 为 2+ 的结果, 通常需要通过 ISH 来确认 HER-2 基因是否扩增。如果 ISH 结果为 IHC2+/ISH+ 则判读为 HER-2 阳性, IHC2+/ISH- 则判读为 HER-2 低表达。

2.5. 统计学分析

采用 spss 29 统计分析数据, 计数资料用例数和构成比表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法来分析新辅助治疗前后 HER-2 状态改变与临床病理特征之间的关系。将阴性组与阳性组采用单因素、多因素 Logistic 回归分析法逐步筛选出新辅助治疗中 HER-2 状态改变的影响因素、独立危险因素。所有检验 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3. 结果

3.1. 概述

根据纳入排除标准, 2017 年 1 月至 2020 年 1 月在青岛大学附属医院乳腺病诊疗中心共有 367 例穿刺病理 HER-2 零表达乳腺癌患者群体进行了新辅助治疗。根据化疗后 HER-2 状态改变, 其中新辅助治疗后 HER-2 为零表达类型的阴性组共有 248 例, 新辅助治疗后 HER-2 状态改变为 HER-2 低表达的阳性组共有 119 例。

3.2. 临床病理特征单因素分析

采用 χ^2 检验对患者的年龄、肿块大小、腋窝淋巴结状态、Ki-67、ER、RR、组织学分级、组织学类型这些临床病理指标进行统计分析。结果与阴性组相比, HER-2 增益(HER-2 阴性转变为 HER-2 低表达和 HER-2 阳性)病例中纯浸润性乳腺癌(IBC-NST)的比例更高。同时, 组织学分级较低, ER 阳性率较高, Ki-67 $\leq 14\%$ 的比例在阳性组中也高于 HER-2 稳定病例, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。但两组在年龄、肿块大小、腋窝淋巴结状态、PR 等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见(表 1)。

3.3. 临床病理特征多因素 Logistic 分析

对纳入的患者进行 Logistic 多因素分析, 取新辅助治疗后 HER-2 状态改变作为因变量, 将单因素分析中的 ER、Ki-67、组织学类型、组织学分级作为自变量, 结果显示: ER、Ki-67、组织学类型、组织学分级是影响 HER-2 零表达的乳腺癌新辅助治疗后 HER-2 状态改变的独立影响因素($P < 0.05$), 见(表 2)。

Table 1. Univariate analysis of influencing HER-2 status change
表 1. 影响 HER-2 状态改变的单因素分析

临床病理资料	阴性组(188)	阳性组(152)	P 值
age			0.722
≤50	129 (52.02)	65 (54.62)	
50	119 (47.98)	54 (45.38)	
T_stage			0.208
1	19 (7.66)	11 (9.24)	
2	171 (68.95)	71 (59.66)	
3	58 (23.39)	37 (31.09)	
N_stage			0.676
0	48 (19.35)	26 (21.85)	
1	200 (80.65)	93 (78.15)	
ER			0.037
0	82 (33.06)	26 (21.85)	
1	166 (66.94)	93 (78.15)	
PR			0.903
0	101 (40.73)	50 (42.02)	
1	147 (59.27)	69 (57.98)	
Ki-67			<0.001
Ki-67 ≤ 14%	62 (25.00)	68 (57.14)	
Ki-67 > 14%	186 (75.00)	51 (42.86)	
Grade			<0.001
1	5 (2.02)	7 (5.88)	
2	191 (77.02)	107 (89.92)	
3	52 (20.97)	5 (4.20)	
Type			0.023
0	42 (16.94)	9 (7.56)	
1	206 (83.06)	110 (92.44)	

Table 2. Multivariate analysis of influencing factors of HER-2 status change
表 2. 影响 HER-2 状态改变的多因素分析

	Log (OR)	Lower 95% CI	Upper 95% CI	OR	ORlower 95% CI	ORupper 95% CI	P_value
ER	0.748	0.163	1.333	2.112	1.177	3.792	0.035
Ki-67	-1.326	-1.756	-0.897	0.265	0.173	0.408	<0.001
Grade	-0.908	-1.329	-0.487	0.403	0.265	0.614	<0.001
Type	1.425	0.733	2.117	4.157	2.081	8.306	0.001

4. 讨论

在临床治疗过程中, 人表皮生长因子 2 是实体瘤包括乳腺癌在内的重要的治疗靶点之一。随着曲妥单抗、帕妥珠单抗等抗 HER-2 靶向药的应用, HER-2 阳性乳腺癌患者的预后出现了明显的改善。在随机 III 期 DESTINY-Breast 04 试验的研究中, 德曲妥珠单抗 T-DXd 在 HER-2 低表达的乳腺癌人群中显示出良好的疗效[13], 具有良好的抗肿瘤活性, 但是对这类人群目前还没有一个清晰的认知。因此我们需要找寻更多关于 HER-2 低表达乳腺癌的数据来发现其独特的生物学特性。

随着新型抗 HER-2 靶向药物的研发可用于 HER-2 低表达的乳腺癌患者, 这也使得 HER-2 表达的动态改变使得临床医师治疗的决策难度进一步提高。我们的研究表明, 从空心针穿刺的基线病理到手术切除样本的 HER-2 表达高度不稳定。本研究纳入了 367 例穿刺病理为 HER-2 零表达的乳腺癌患者进行新辅助治疗, 根据手术切除的病理标本重新评估患者的 HER-2 状态, 其中发生 HER-2 转变的患者达到 32.42%。Miglietta 等人[17]也发现了新辅助治疗前后患者 HER-2 状态的不一致性, 在 446 例接受新辅助治疗的早期乳腺癌患者队列中, Miglietta 等人评估了从新辅助治疗前穿刺活检到残留浸润性疾病的 HER-2 状态演变, 发现治疗前活检和残留疾病之间的 HER-2 表达不一致, 接近我们分析中发现的 32.4% 的不一致率。

在本研究中还对 HER-2 零表达乳腺癌患者新辅助治疗前后 HER-2 状态变化与临床病理特征之间的关系做了进一步探究。结果显示, 相较于新辅助治疗前后 HER-2 状态没有发生变化的患者, 在转变为 HER-2 低表达的患者中, 我们观察到纯浸润性乳腺癌(IBC-NST)的比例更高, ER 阳性率较高, Ki-67 $\leq 14\%$ 患者的比例更高, 组织学分级较低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析显示 ER、Ki-67 表达、组织学类型及组织学分级是 HER-2 状态改变的独立预测因子。但也有相关研究显示, 在 HR 阳性疾病患者中, Ki-67 $\leq 14\%$ 的患者更容易发生 HER-2 进展, 在 TNBC 患者中, T3-4 患者更容易发生 HER-2 进展[20]。新型抗 HER-2 靶向药物例如 T-DXd 等在 HER-2 低表达转移性乳腺癌患者的治疗中取得了良好的疗效, 为 HER-2 低表达乳腺癌患者的新辅助化疗方案提供了更多的选择。我们对新辅助治疗前后 HER-2 状态演变的研究为新辅助治疗过程中可能发生 HER-2 状态改变的患者提供新的治疗思路, 可能指导临床试验中新型抗 HER-2 抗体-药物偶联剂背景下高风险患者的个性化治疗。

目前我们的研究尚有一定的局限性。首先本研究属于单中心回顾性研究, 其设计特点不可避免地带来了选择偏差和信息偏差的风险。由于样本采集和数据分析均局限于单一医疗机构, 可能无法全面反映更广泛人群的特征, 这在一定程度上限制了研究结果的普遍性。第二点在检测方法方面, HER-2 状态的判定主要依赖于免疫组织化学和原位杂交技术, 这些方法在实际应用中可能受到判读人员主观性和不同实验室标准差异的影响, 导致检测结果可能存在一定程度的变异。第三点, 本研究仅聚焦于新辅助治疗后 HER-2 状态的改变情况, 未能进一步追踪和评估患者的长期预后, 这在一定程度上限制了研究结果的临床指导价值。第四点是本研究入组的患者均为亚裔女性, 未纳入其他种族的研究。因此, 在解读和应用本研究结果时, 需要充分考虑这些局限性, 并通过后续多中心、前瞻性研究来进一步验证和补充相关发现。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Goldhirsch, A., Winer, E.P., Coates, A.S., et al. (2013) Personalizing the Treatment of Women with Early Breast Cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology, Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 24, 2206-2223.

- [3] Slamon, D.J., Clark, G.M., Wong, S.G., Levin, W.J., Ullrich, A. and McGuire, W.L. (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>
- [4] Hudis, C.A. (2007) Trastuzumab—Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *New England Journal of Medicine*, **357**, 39-51. <https://doi.org/10.1056/nejmra043186>
- [5] Vu, T. and Claret, F.X. (2012) Trastuzumab: Updated Mechanisms of Action and Resistance in Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, **2**, Article 62. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00062>
- [6] Harbeck, N., Beckmann, M.W., Rody, A., Schneeweiss, A., Müller, V., Fehm, T., *et al.* (2013) HER2 Dimerization Inhibitor Pertuzumab—Mode of Action and Clinical Data in Breast Cancer. *Breast Care*, **8**, 49-55. <https://doi.org/10.1159/000346837>
- [7] Loibl, S. and Gianni, L. (2017) HER2-Positive Breast Cancer. *The Lancet*, **389**, 2415-2429. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32417-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32417-5)
- [8] Tarantino, P., Hamilton, E., Tolaney, S.M., Cortes, J., Morganti, S., Ferraro, E., *et al.* (2020) HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1951-1962. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02488>
- [9] Zhang, H., Katerji, H., Turner, B.M., Audeh, W. and Hicks, D.G. (2022) HER2-Low Breast Cancers: Incidence, HER2 Staining Patterns, Clinicopathologic Features, MammaPrint and Blueprint Genomic Profiles. *Modern Pathology*, **35**, 1075-1082. <https://doi.org/10.1038/s41379-022-01019-5>
- [10] Fehrenbacher, L., Cecchini, R.S., Geyer Jr, C.E., Rastogi, P., Costantino, J.P., Atkins, J.N., *et al.* (2020) 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+. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 444-453. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01455>
- [11] Modi, S., Park, H., Murthy, R.K., Iwata, H., Tamura, K., Tsurutani, J., *et al.* (2020) Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients with HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results from a Phase IB Study. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1887-1896. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02318>
- [12] Doi, T., Shitara, K., Naito, Y., Shimomura, A., Fujiwara, Y., Yonemori, K., *et al.* (2017) Safety, Pharmacokinetics, and Antitumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201), a HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate, in Patients with Advanced Breast and Gastric or Gastro-Oesophageal Tumours: A Phase 1 Dose-Escalation Study. *The Lancet Oncology*, **18**, 1512-1522. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30604-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30604-6)
- [13] Modi, S., Jacot, W., Yamashita, T., *et al.* (2022) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **387**, 9-20.
- [14] Miglietta, F., Griguolo, G., Bottosso, M., Giarratano, T., Lo Mele, M., Fassan, M., *et al.* (2021) Evolution of HER2-Low Expression from Primary to Recurrent Breast Cancer. *NPJ Breast Cancer*, **7**, Article No. 137. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00343-4>
- [15] Tarantino, P., Gandini, S., Nicolò, E., Trillo, P., Giugliano, F., Zagami, P., *et al.* (2022) Evolution of Low HER2 Expression between Early and Advanced-Stage Breast Cancer. *European Journal of Cancer*, **163**, 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.12.022>
- [16] Kang, S., Lee, S.H., Lee, H.J., Jeong, H., Jeong, J.H., Kim, J.E., *et al.* (2023) Prognostic Implications of HER2 Changes after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with HER2-Zero and HER2-Low Breast Cancer. *European Journal of Cancer*, **191**, Article ID: 112956. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.112956>
- [17] Miglietta, F., Griguolo, G., Bottosso, M., Giarratano, T., Lo Mele, M., Fassan, M., *et al.* (2022) HER2-Low-Positive Breast Cancer: Evolution from Primary Tumor to Residual Disease after Neoadjuvant Treatment. *NPJ Breast Cancer*, **8**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00434-w>
- [18] Hammond, M.E.H., Hayes, D.F., Dowsett, M., *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 (Unabridged Version). *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **134**, e48-e72
- [19] Wolff, A.C., Hammond, M.E.H., Allison, K.H., Harvey, B.E., Mangu, P.B., Bartlett, J.M.S., *et al.* (2018) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2105-2122. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.77.8738>
- [20] Shao, Y., Guan, H., Luo, Z., Yu, Y., He, Y., Chen, Q., *et al.* (2024) Clinicopathological Characteristics and Value of HER2-Low Expression Evolution in Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *The Breast*, **73**, Article ID: 103666. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2023.103666>