

三阴性乳腺癌中 HER-2 低表达与 HER-2 不表达的新辅助化疗疗效评估

赵世阳 王 征 张 浩

摘 要 **目的** 探讨三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)患者中 HER-2 低表达和 HER-2 不表达在新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)疗效方面的差异。**方法** 回顾性收集 2018 年 1 月~2020 年 1 月就诊于南阳市中心医院的 120 例 TNBC 患者的临床病理资料,初诊行 NAC 治疗,其中 HER-2 低表达组 57 例,HER-2 不表达组 63 例。采用双侧 χ^2 检验分析比较两组患者的临床病理特征。3 年术后复发率或转移率。二元 Logistic 回归分析评价临床病理因素对病理完全缓解(pathological complete response, pCR)的影响。采用生存曲线比较两组患者的无病生存率。**结果** 相较于 HER-2 不表达组,HER-2 低表达组患者 T₃₋₄ 期的患者比例显著增高($P < 0.05$),腋窝淋巴结有转移的患者比例也显著增高($P < 0.05$),而组织学分级显著更低($P < 0.05$)。腋窝淋巴结状态($P < 0.05$)和 HER-2 表达水平($P < 0.05$)是 TNBC 患者 pCR 的独立影响因素,腋窝淋巴结有转移和 HER-2 低表达的 TNBC 患者,在 NAC 治疗后更不容易达到 pCR 状态,另外,HER-2 低表达组相较 HER-2 不表达组,3 年复发率或转移率明显升高(28.1% vs 11.1%, $P < 0.05$),无病生存率显著降低($P < 0.05$)。**结论** 在 TNBC 患者中,相较于 HER-2 不表达,HER-2 低表达患者腋窝淋巴结转移率更高,在 NAC 后更不容易达到 pCR,预后结果也更差。

关键词 三阴性乳腺癌 HER-2 低表达 临床病理特征 新辅助化疗 病理完全缓解

中图分类号 R737

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.04.017

Evaluation of Neoadjuvant Chemotherapy for Triple Negative Breast Cancer with HER-2 - low Expression and HER-2 - zero Expression.

ZHAO Shiyang, WANG Zheng, ZHANG Hao. Department of Postgraduate, Xinxiang Medical University, Henan 453003, China

Abstract **Objective** To investigate the efficacy difference between HER-2 - low expression and HER-2 - zero expression in neoadjuvant chemotherapy (NAC) of patients with triple negative breast cancer (TNBC). **Methods** The clinicopathologic data of 120 patients with TNBC treated in Nanyang Central Hospital from January 2018 to January 2020 were retrospectively collected. They were initially treated with NAC, including 57 patients with HER-2 - low expression, and 63 patients with HER-2 - zero expression. Bilateral χ^2 test was used to compare the clinicopathologic features, 3 - year recurrence rate or metastasis rate of the two groups. The influence of clinicopathologic factors on pathological complete response (pCR) was analyzed by binary Logistic regression analysis. Survival curves were used to compare the disease - free survival rates between the two groups. **Results** Compared with the HER-2 - zero expression group, the proportion of patients with T₃₋₄ stage in the HER-2 - low expression group was significantly higher ($P < 0.05$), the proportion of patients with axillary lymph node metastasis was also significantly higher ($P < 0.05$), and the histological grade was lower ($P < 0.05$). Axillary lymph node status ($P < 0.05$) and HER-2 expression level ($P < 0.05$) were independent influencing factors for pCR in patients with TNBC. TNBC patients with axillary lymph node metastasis and HER-2 - low expression were less likely to reach pCR status after NAC treatment. In addition, compared with the HER-2 - zero expression group, the 3 - year recurrence rate or metastasis rate in the HER-2 - low expression group was significantly increased (28.1% vs 11.1%, $P < 0.05$), and the disease - free survival rate was significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** In TNBC patients, compared with HER-2 - zero expression, patients with HER-2 - low expression had a higher rate of axillary lymph node metastasis, were less likely to achieve pCR after NAC, and had poorer prognosis.

Key words Triple negative breast cancer; HER-2 - low expression; Clinicopathological features; Neoadjuvant chemotherapy; Pathological complete response

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,发生率每年都

在上升,且呈现出日趋年轻化的趋势,对女性的生命安全构成了极大的威胁^[1]。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)发生率占乳腺癌的 10%~20%,具有侵袭性强、区域淋巴结转移率高、肿瘤复发率高和生存期短等临床特点^[2,3]。研究显示,

基金项目:河南省科技攻关计划项目(212102310706)

作者单位:453003 新乡医学院研究生院(赵世阳);473000 南阳市中心医院乳腺外科(王征、张浩)

通信作者:张浩,电子信箱:rxwk0377@126.com

新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 可以使 TNBC 患者更容易达到病理完全缓解 (pathological complete response, pCR), 且获得 pCR 后, 可明显提高患者的远期生存率^[4,5]。另外, 人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 是乳腺癌重要的治疗靶点和预后生物学标志物, 在 15%~20% 的乳腺癌中呈阳性, 抗 HER-2 靶向治疗, 包括针对 HER-2 的单克隆抗体、酪氨酸激酶抑制剂和抗体药物偶联物, 为 HER-2 阳性患者带来了曙光, 而 HER-2 不表达和低表达乳腺癌患者在临床实践中未能从传统抗 HER-2 治疗中获益^[6,7]。

新型抗体-药物缀合物 (ADC) 在 HER-2 蛋白低表达的患者中的作用日益增强, 这对靶向治疗领域产生了巨大影响, 研究开始更加关注 HER-2 低表达乳腺癌。有研究表明, HER-2 低表达乳腺癌占有乳腺癌的 40%~50%, 且在治疗和预后方面, HER-2 低表达的乳腺癌患者与 HER-2 不表达的乳腺癌患者均有所差异^[8-10]。目前, 关于三阴性乳腺癌中 HER-2 低表达与 HER-2 不表达患者接受 NAC 后疗效评估的研究鲜有报道, 且之前的研究结果之间存在争议。因此, 本研究通过收集南阳市中心医院 120 例 TNBC 患者的临床病理相关资料进行回顾性分析, 旨在比较 HER-2 低表达和 HER-2 不表达的三阴性乳腺癌在临床病理特征、pCR 率、无病生存时间方面的差异以及探讨 NAC 疗效的影响因素。

材料与方法

1. 研究对象、纳入及排除标准: 收集 2018 年 1 月~2020 年 1 月就诊于南阳市中心医院的 120 例三阴性乳腺癌患者的临床病理资料, 初诊行 NAC 治疗。所有患者在手术前均接受完整化疗周期的蒽环联合紫杉类或蒽环序贯紫杉类 NAC 方案, 并使用 pCR 测量对 NAC 的反应。依据免疫组化 (immuno-histochemistry, IHC) 及荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 结果将研究对象分为 HER-2 低表达组和 HER-2 不表达组, 以便进一步分析。纳入标准: ①女性; ②化疗前行粗针穿刺活检确诊为非特殊浸润性乳腺癌; ③IHC 和 FISH 结果显示分子分型为 TNBC; ④完成既定的化疗周期, 并且在手术后进行病理学检查; ⑤没有接受其他与乳腺癌有关的治疗; ⑥没有合并其他恶性肿瘤; ⑦临床病理资料完整。排除标准: ①男性; ②合并其他恶性肿瘤; ③双侧乳腺癌、炎症、妊娠期或哺乳期乳腺癌; ④化疗后未接受手术治疗; ⑤首诊时出现远处转移患者; ⑥临床病理资

料不完整; ⑦未能获得随访。本研究通过了南阳市中心医院医学伦理学委员会批准 (伦理学审批号: SOP-IRB-KYLW-024)。

2. 免疫组化评估方法: 根据免疫组化确定雄激素受体 (androgen receptor, AR) 状态, <1% 为阴性, $\geq 1\%$ 为阳性。细胞核增殖指数 (ki-67) 检测标准遵循 2011 年 St. Gallen 会议专家共识, ki-67 低表达: 肿瘤细胞核阳性细胞比例的平均值 <14%, ki-67 高表达: 肿瘤细胞核阳性细胞比例的平均值 $\geq 14\%$ 。HER-2 检测标准遵循 2018 年美国临床肿瘤学会与美国病理家学会 (ASCO/CAP) 指南, 将 IHC 是 HER-2 1+ 以及 HER-2 2+ 且 FISH 阴性定义为 HER-2 低表达^[11]。

3. 新辅助疗效评价指标: 将 pCR 作为本研究的新辅助化疗疗效评价指标。根据术后病理报告将 NAC 后的病理反应分为 pCR 和非 pCR, 其中, pCR 定义为乳腺原发灶无浸润性癌 (可存在导管原位癌) 且区域淋巴结阴性, 即原发灶 MP5 级且淋巴结阴性, 或 RCB 分级 0 级。pCR 的评价由两名拥有副高级别职称的病理科医师根据《美国癌症委员会肿瘤分期指南》, 对术后肿瘤标本进行独立评估, 意见不一致者进一步科内会诊讨论^[12]。

4. 观察指标: 观察指标包括患者一般临床指标 (年龄、发病部位、月经状态), 病理特征 (临床 T 分期、AR 状态、腋窝淋巴结状态、组织学分级、ki-67 以及 pCR), 手术后 3 年内的无病生存率、复发或转移率。

5. 随访: 采用门诊或住院系统对患者进行追踪随访, 随访时间为 3 年, 记录患者术后第 1 次出现复发或转移的时间, 确定术后 3 年无病生存时间 (disease-free survival, DFS), DFS 定义为从手术日期到复查发现局部复发、远处转移或对侧乳房新发浸润性癌日期的间隔 (以月为单位)。随访日期截止到 2023 年 1 月。

6. 统计学方法: 应用 SPSS 27.0 统计学软件对数据进行统计分析。计数资料以例数 (百分数) [$n(\%)$] 表示, 比较采用 χ^2 检验; 使用 χ^2 检验筛选出与 pCR 相关的影响因素, 进一步采用多因素 Logistic 回归分析 pCR 的独立影响因素, 采用生存曲线分析对两组患者无病生存率进行比较, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者各项临床指标比较: 120 例接受 NAC 的三阴性乳腺癌患者中, HER-2 不表达组 63 例

(52.5%),HER-2 低表达组 57 例(47.5%);相较于 HER-2 不表达组,HER-2 低表达组患者 T 分期为 T₃₋₄ 的患者比例显著增高($P<0.05$),腋窝淋巴结有转移的患者比例也显著增高($P<0.05$),而组织学分级显著更低($P<0.05$)。两组患者在年龄、发病部位、月经状态、AR 状态和 ki-67 方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

表 1 两组患者临床指标比较[n(%)]				
项目	HER-2 低表达组(n=57)	HER-2 不表达组(n=63)	χ^2	P
年龄(岁)			0.012	0.912
<50	32(56.1)	36(57.1)		
≥50	25(43.9)	27(42.9)		
发病部位			0.522	0.470
左侧	30(52.6)	29(46.0)		
右侧	27(47.4)	34(54.0)		
月经状态			0.073	0.787
未绝经	33(57.9)	38(60.3)		
已绝经	24(42.1)	25(39.7)		
临床 T 分期			4.419	0.036
cT ₁₋₂	41(71.9)	55(87.3)		
cT ₃₋₄	16(28.1)	8(12.7)		
AR 状态			2.095	0.148
阴性	39(68.4)	35(55.6)		
阳性	18(31.6)	28(44.4)		
腋窝淋巴结			4.650	0.031
有转移	44(77.1)	37(58.7)		
无转移	13(22.9)	26(41.3)		
组织学分级			6.343	0.042
1 级	7(12.3)	5(8.0)		
2 级	47(82.4)	45(71.4)		
3 级	3(5.3)	13(20.6)		
ki-67			0.220	0.639
低表达	9(15.8)	12(19.0)		
高表达	48(84.2)	51(81.0)		

2. 临床病理特征与 TNBC 患者 pCR 的关系:单因素分析显示,患者年龄($P>0.05$)、发病部位($P>0.05$)、月经状态($P>0.05$)、AR 状态($P>0.05$)、组织学分级($P>0.05$)、ki-67($P>0.05$)与 pCR 比较,差异无统计学意义。相反,患者肿瘤的临床 T 分期($P<0.05$)、腋窝淋巴结状态($P<0.001$)、HER-2

表达水平($P<0.05$)与 pCR 比较差异有统计学意义。其中 HER-2 低表达组有 23.9%(11 例)达到 pCR,HER-2 不表达组有 37.8%(28 例)达到 pCR,且差异有统计学意义($\chi^2=8.626,P<0.05$),详见表 2。将差异有统计学意义的变量纳入多因素二元 Logistic 回归进一步分析,多因素分析控制混杂因素后,结果显示,临床 T 分期与 pCR 之间比较差异无统计学意义($P>0.05$),腋窝淋巴结状态及 HER-2 蛋白表达强度均是 pCR 的独立影响因素($P<0.05$),详见表 3。由此可以看出腋窝淋巴结有转移、HER-2 低表达的 TNBC 患者,在 NAC 治疗后更不容易达到 pCR 状态。

表 2 临床病理特征与 TNBC 患者 pCR 的关系[n(%)]					
项目	n	pCR (n=39)	非 pCR (n=81)	χ^2	P
年龄(岁)				0.187	0.665
<50	68	21(30.9)	47(69.1)		
≥50	52	18(34.6)	34(65.4)		
发病部位				0.231	0.631
左侧	67	23(34.3)	44(65.7)		
右侧	53	16(30.2)	37(69.8)		
月经状态				0.583	0.445
未绝经	71	25(35.2)	46(64.8)		
已绝经	49	14(28.6)	35(71.4)		
临床 T 分期				5.470	0.019
cT ₁₋₂	96	36(37.5)	60(62.5)		
cT ₃₋₄	24	3(12.5)	21(87.5)		
AR 状态				0.675	0.411
阴性	74	22(29.7)	52(70.3)		
阳性	46	17(37.0)	29(63.0)		
腋窝淋巴结				12.001	<0.001
有转移	81	18(22.2)	63(77.8)		
无转移	39	21(53.8)	18(46.2)		
组织学分级				1.799	0.407
1 级	12	5(41.7)	7(58.3)		
2 级	92	27(29.3)	65(70.7)		
3 级	16	7(43.8)	9(56.2)		
ki-67				0.363	0.547
低表达	21	8(38.1)	13(61.9)		
高表达	99	31(31.3)	68(68.7)		
HER-2				8.626	0.003
HER-2 低表达	46	11(23.9)	35(76.1)		
HER-2 不表达	74	28(37.8)	46(62.2)		

表 3 TNBC 患者 pCR 的多因素 Logistic 分析				
项目	SE	Wald	P	OR(95% CI)
临床 T 分期(cT ₃₋₄)	-1.172	2.983	0.084	0.310(0.082~1.171)
腋窝淋巴结(有转移)	-1.248	8.039	0.005	0.287(0.121~0.680)
HER-2(低表达)	-0.892	3.953	0.047	0.410(0.170~0.987)

3. HER-2 表达强度与 TNBC 患者预后的关系：HER-2 低表达组相较于 HER-2 不表达组，术后 3 年复发或转移率明显升高 (28.1% vs 11.1%, $P < 0.05$)，详见表 4。两组患者术后 3 年无病生存率比较，生存曲线分析结果显示，HER-2 低表达组与 HER-2 不表达组比较，术后 3 年无病生存率显著降低 ($P = 0.014$)，详见图 1。

表 4 术后 3 年复发或转移率比较[$n(\%)$]

项目	HER-2 低表达	HER-2 不表达
有转移	16(28.1)	7(11.1)
无转移	41(71.9)	56(88.9)

$\chi^2 = 5.555, P = 0.018$

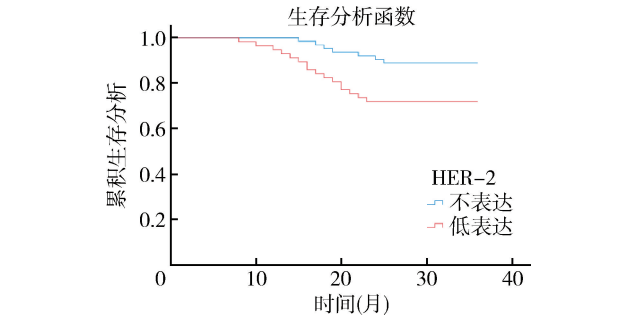


图 1 两组患者术后 3 年 DFS 比较

讨 论

HER-2 是乳腺癌的重要驱动基因和预后指标，为乳腺癌患者选择治疗方案和判断预后提供了巨大的帮助^[13,14]。与其他乳腺癌分型比较，由于缺乏特异性的受体表达，TNBC 患者往往有着较差的预后，治疗主要依赖于 NAC 和手术^[15]。有研究显示，NAC 以后，20%~30% 的 TNBC 患者可以实现 pCR，高于非 TNBC 患者^[16]。在目前的临床实践中，HER-2 的低表达不被认为是治疗决策的一个因素，然而，随着 DESTINY-Breast04 研究结果的发布，显示与医生选择的化疗方案治疗的患者比较，之前使用曲妥珠单抗-德鲁克斯替康(DS-8201a)(一种靶向 HER-2 的 ADC 药物)治疗的 HER-2 低表达转移性乳腺癌患者明显获得了显著更长的无进展生存期和总生存期^[17]。先前的研究也表明，HER-2 低表达乳腺癌可能是一种具有独特临床和生物学特征的新疾病实体，更多关于 HER-2 低表达乳腺癌的数据被证明可以发现其独特的生物学特性^[18~20]。这让 HER-2 低表达乳腺癌成为了焦点，但关于 TNBC 中 HER-2 低表达与 HER-2 不表达患者接受 NAC 后的疗效评估

仍知之甚少，为此本研究对这方面进行了探讨。

本研究显示，120 例接受 NAC 的三阴性乳腺癌患者中，HER-2 不表达组 63 例(52.5%)，HER-2 低表达组 57 例(47.5%)；相较于 HER-2 不表达组，HER-2 低表达组患者 T 分期为 T₃₋₄ 的患者比例显著增高($P < 0.05$)，腋窝淋巴结有转移的患者比例也显著增高($P < 0.05$)，而组织学分级显著更低($P < 0.05$)。腋窝淋巴结状态和 HER-2 表达水平是 TNBC 患者 pCR 的独立影响因素，腋窝淋巴结有转移和 HER-2 低表达的 TNBC 患者，在 NAC 治疗后更不容易达到 pCR 状态，另外，HER-2 低表达组相较于 HER-2 零表达组，3 年复发或转移率明显升高，无病生存率显著降低。这与高津等^[21]研究结果基本一致，即在三阴性乳腺癌中，HER-2 表达强度越高的患者预后越差。Domergue 等^[22]和 Leite 等^[23]研究表明，HER-2 低表达组和 HER-2 不表达组之间新辅助化疗后的 pCR 率没有显著差异。然而，对 4 项前瞻性新佐剂临床试验(GeparSepto, NCT01583426; GeparOcto, NCT02125344; GeparX, NCT02682693; Gain-2 新佐剂, NCT01690702)的汇总分析表明，HER-2 低表达乳腺癌的 pCR 率显著低于 HER-2 不表达乳腺癌，pCR 率分别为 29.2% (321/1098) 和 39.0% (473/1212)^[24]。王小娇^[25]研究发现，相较于 HER-2 不表达 TNBC，HER-2 低表达 TNBC 出现腋窝淋巴结转移的可能性更大，提示在 TNBC 中，HER-2 低表达可能是腋窝淋巴结发生转移的危险因素。

综上所述，在 TNBC 患者中，相较于 HER-2 不表达，HER-2 低表达患者腋窝淋巴结转移率更高，在 NAC 后更不容易达到 pCR，预后结果也更差。本研究的不足之处：样本数量少，有偏倚；随访期短，只考虑了 3 年的无病生存率、复发率和转移率，而没有考虑到患者的病死率，有待于扩大样本量和更长的随访期予以进一步验证。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- Dehghani M, Keshavarz P, Talei A, et al. The effects of low HER2/neu expression on the clinicopathological characteristics of triple-negative breast cancer patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(10): 3027-3032
- 张发良. 不同新辅助化疗方案治疗三阴性乳腺癌的疗效和预后评估[J]. 中国初级卫生保健, 2019, 33(4): 108-110
- Shao Y, Luo Z, Yu Y, et al. HER2-low expression does not affect the clinical outcomes of metastatic breast cancer treated with CDK4/6 inhibitor: a real-world study[J]. Front Endocrinol: Lausanne,

- 2022, 13: 1000704
- 4 Van Bockstal MR, Noel F, Guiot Y, *et al.* Predictive markers for pathological complete response after neo – adjuvant chemotherapy in triple – negative breast cancer[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2020, 49: 151634
- 5 Chai Y, Chen Y, Zhang D, *et al.* Homologous recombination deficiency (HRD) and BRCA 1/2 gene mutation for predicting the effect of platinum – based neoadjuvant chemotherapy of early – stage triple – negative breast cancer (TNBC): a systematic review and Meta – analysis[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(2): 323
- 6 Bogdanovska – Todorovska M, Petrushevska G, *et al.* Standardization and optimization of fluorescence in situ hybridization (FISH) for HER – 2 assessment in breast cancer: a single center experience[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2018, 18(2): 132 – 140
- 7 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 HER2 by FISH and with IHC 1 + or 2[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 444 – 453
- 8 Tarantino P, Hamilton E, Tolane SM, *et al.* HER2 – low breast cancer: pathological and clinical landscape[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17): 1951 – 1962
- 9 Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, *et al.* Clinical and molecular characteristics of HER2 – low – positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 1151 – 1161
- 10 Yang F, Liu G, Mao F, *et al.* Re: pathologic complete responses, long – term outcomes, and recurrence patterns in HER2 – low vs. HER2 – zero breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: several issues about HER2 expression and neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 180: 184 – 185
- 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
- 12 Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth edition of the AJCC cancer staging manual: breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(7): 1783 – 1785
- 13 Shao Y, Yu Y, Luo Z, *et al.* Clinical, pathological complete response, and prognosis characteristics of HER2 – low breast cancer in the neoadjuvant chemotherapy setting: a retrospective analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(13): 8026 – 8034
- 14 孟文静, 佟仲生. HER2 基因突变在乳腺癌治疗中的研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50(2): 191 – 194
- 15 Li X, Yang J, Peng L, *et al.* Triple – negative breast cancer has worse overall survival and cause – specific survival than non – triple – negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 161(2): 279 – 287
- 16 Salvador – Coloma C, Santaballa A, Sanmartín E, *et al.* Immunosuppressive profiles in liquid biopsy at diagnosis predict response to neoadjuvant chemotherapy in triple – negative breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 139: 119 – 134
- 17 Modi S, Jacot W, Yamashita T, *et al.* Trastuzumab deruxtecan in previously treated her2 – low advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1): 9 – 20
- 18 Zhou S, Liu T, Kuang X, *et al.* Comparison of clinicopathological characteristics and response to neoadjuvant chemotherapy between HER2 – low and HER2 – zero breast cancer[J]. *Breast*, 2023, 67: 1 – 7
- 19 Rosso C, Voutsadakis IA. Characteristics, clinical differences and outcomes of breast cancer patients with negative or low HER2 expression[J]. *Clin Breast Cancer*, 2022, 22(4): 391 – 397
- 20 van den Ende NS, Smid M, Timmermans A, *et al.* HER2 – low breast cancer shows a lower immune response compared to HER2 – negative cases[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 12974
- 21 高津, 张莉莉, 胡赛男, 等. HER2 表达强度对三阴性乳腺癌无病生存率的影响[J]. *癌症进展*, 2016, 14(12): 1221 – 1224
- 22 Domergue C, Martin E, Lemarié C, *et al.* Impact of HER2 status on pathological response after neoadjuvant chemotherapy in early triple – negative breast cancer[J]. *Cancers: Basel*, 2022, 14(10): 2509
- 23 de Moura Leite L, Cesca MG, Tavares MC, *et al.* HER2 – low status and response to neoadjuvant chemotherapy in HER2 negative early breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 190(1): 155 – 163
- 24 Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, *et al.* Clinical and molecular characteristics of HER2 – low – positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 1151 – 1161
- 25 王小娇. 不同 HER – 2 表达强度的三阴性乳腺癌 Ki – 67 表达与腋窝淋巴结转移的相关性研究[D]. 长春: 吉林大学, 2021
(收稿日期: 2023 – 03 – 07)
(修回日期: 2023 – 03 – 28)

《中国医药导报》启用远程稿件处理系统的启事

《中国医药导报》是由国家卫生健康委员会主管,中国医学科学院主办的国家级医学学术刊物。中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊。本刊的服务对象为从事医、教、研工作的医务人员。旬刊。CN11 – 5539/R, ISSN 1673 – 7210。

近日,《中国医药导报》已经启用远程稿件处理系统,请各位作者登陆《中国医药导报》网站: <http://www.zggydb.ac.cn>,注册登陆投稿系统,填写作者相关信息后进行投稿。咨询电话:010 – 52328672,52328673。

《中国医药导报》编辑部