

HER2 阳性乳腺癌疗效相关生物标志物研究进展

向奕玫^{1,2}, 张宁宁², 黄雨昕^{1,2}, 曾晓华^{1,2}¹重庆大学医学院, ²重庆大学附属肿瘤医院乳腺肿瘤中心, 重庆 400030

摘要 目前,乳腺癌是最常见的癌症,也是全世界女性癌症死亡的主要原因。其中,人表皮生长因子受体2(HER2)阳性乳腺癌约占所有乳腺癌的15%,此亚型乳腺癌具有高侵袭性且预后差的特点。随着抗HER2靶向药物的兴起,该亚型患者的预后得到了极大的改善。然而,还是有部分患者对靶向药物的反应不佳,因此,挑选出能够预测治疗效果的生物标志物对于改善这部分患者的疗效起着至关重要的作用。本文阐述了HER2阳性乳腺癌生物标志物,聚焦有关靶向治疗疗效的生物标志物的研究进展,希望为临床优化靶向治疗方案提供一些参考思路和线索。

关键词 HER2 阳性乳腺癌;生物标志物;靶向治疗

中图分类号: R737.9

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2023)08-0887-11

doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2023.08.005

2020年世界卫生组织国际癌症研究机构发布的全球癌症数据显示,乳腺癌首次超过肺癌,成为发病率最高的癌症^[1]。目前,将乳腺癌分为四种临床亚型,分别是Luminal A型、Luminal B型、人表皮生长因子受体2(HER2)阳性和三阴性

乳腺癌,这四种分型与患者临床预后和治疗反应具有相关性^[2-5]。其中HER2过表达(HER2阳性)乳腺癌约占所有乳腺癌的15%,由于HER2过表达使得该亚型具有更强的侵袭性行为及更差的预后^[6-8]。抗HER2靶向药物的不断兴起,极大提高了该分型患者的临床获益并且很大程度上改变了患者的自然疾病转归^[9]。随着靶向药物的不断更迭,从过去的HER2单克隆抗体(例如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等)到小分子酪氨酸激酶抑制剂(例如拉帕替尼、阿法替尼等),再到抗体药物偶联物(ADC)(例如T-DM1、T-DXd的出现),使得HER2阳性乳腺癌的预后得到极大改善。尤其是ADC类药物的出现,进一步提高了患者的生存预后情况。但是,由于乳腺癌的高度异质性,相当一部分患者对这些药物产生耐药性,导致疾病进展。因此,了解和探索潜在的耐药机制对于延缓疾病进展并改善患者的长期生存至关重要。如果能找到合适的生物标志物对HER2阳性乳腺癌的疗效进行预测或者监测,对临床的实际应用具有参考价值,并可以极大地提高临床治疗效率。

1 肿瘤自身

1.1 HER2 表达 HER2的靶向治疗单克隆抗体类药物,如曲妥珠单抗以及ADC类药物都是通过结合肿瘤细胞表面的HER2从而起到抑制细胞内HER2通路或内化到肿瘤细胞,发挥毒性最终导致肿瘤细胞死亡。因此,靶向治疗的有效性与肿瘤细胞的HER2的表达情况有着密切关系,过去常用免疫组化(immunohistochemistry, IHC)和荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)两种方法来检测HER2表达^[10]。然而,这两种检测HER2状态的方法在预测抗HER2治疗反应方面受到了挑战,而多项研究证实,HER2基因状态与

2022-10-21 收稿 2023-05-22 修回

重庆市教委科学技术研究项目(KJZD-K202000104);重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM085);重庆英才计划(CQYC20200303137);重庆市卫生和健康发展委员会(2019NLTS005)
向奕玫,女,硕士研究生,研究方向:乳腺肿瘤研究方向。

E-mail: xymstudy@163.com

曾晓华,通信作者,男,博士,主任医师,研究方向:乳腺癌的临床和基础应用转化研究。

E-mail: zxiaohuacq@126.com

HER2 mRNA 水平之间存在高度相关性^[11-13],因此 HER2 mRNA 水平是一种潜在的疗效预测生物标志物^[14]。在 GeparQuattro 试验中,研究者对新辅助曲妥珠单抗加化疗治疗的 HER2 阳性肿瘤进行分析,结果显示,HER2 mRNA 高表达的病理完全缓解率(pathologic complete response, pCR)高于 HER2 mRNA 低表达组^[15]。另外有研究发现 HER2 mRNA 的表达情况与 HER2 阳性晚期乳腺癌对 T-DM1 的反应有关,高 HER2 mRNA 水平相比于低 HER2 mRNA 的肿瘤对 T-DM1 获益更多,因此该研究认为 HER2 mRNA 表达水平也是 T-DM1 治疗反应性的主要预测因子^[16]。此外,识别 HER2 阳性乳腺癌的内在亚型也是提高靶向治疗获益的方法,基于 PAM50 基因的表达测定对 HER2 乳腺癌进行内在亚型分型,其中 HER2 富集的这一类被称为 HER2 富集型(HER2-Enrich, HER2-E)。在 PAMELA 试验中,研究者观察到 HER2-E 肿瘤患者中的 pCR 率明显高于非 HER2-E 肿瘤患者^[17]。最近对无化疗新辅助双靶治疗方案(拉帕替尼或帕妥珠单抗加曲妥珠单抗)的五项试验的综合分析结果显示,HER2-E 型和 HER2 高表达肿瘤的 pCR 率高于非 HER2-E 和 HER2 低表达的肿瘤^[18]。以上研究结果可以看出,HER2 的表达水平与抗 HER2 靶向治疗的反应相关。

1.2 HER2 突变 虽然选择 HER2 靶向药物治疗的主要标准是 HER2 过度表达,但是临床发现部分 HER2 过表达的患者对于抗 HER2 治疗会产生耐药或者没有疗效。基于此,有研究建立了几种对抗 HER2 治疗产生不同反应的细胞系模型,希望能找到耐药的机制,这些细胞系都来源于 HER2 阳性乳腺癌细胞系 BT474,利用这些细胞系,分离出对曲妥珠单抗耐药(BTRH)或敏感(BTSH)的细胞模型,对几种细胞系的 HER2 水平的表达进行免疫荧光分析,并对酪氨酸磷酸化 HER2 进行蛋白质印迹分析,最终发现,几种细胞系表面 HER2 的水平及酪氨酸磷酸化形式的水平相似,因此该研究认为 HER2 的表达水平不是导致肿瘤对曲妥珠单抗耐药的原因^[19]。另有研究认为 HER2 本身的变异,如 HER2 靶向结合位点缺少的 HER2 突变(如 HER2 受体的截断形式 p95HER2 的高表达)可导致获得性耐药,该研究发现 p95HER2 高表达的患者接受曲妥珠单抗治疗的效果差^[20]。因此,

p95HER2/HER2 比值作为 HER2 靶向治疗的潜在预后或预测生物标志物值得进一步研究。此前,还有研究发现 HER2 阳性乳腺癌抗 HER2 治疗的耐药是由于 HER2 替代途径的激活或 HER 信号网络重新被激活所致,其中,HER2 L755S 突变可以导致 HER2 阳性乳腺癌对 HER2 酪氨酸激酶抑制剂 TKI 药物拉帕替尼产生耐药,这是由于 L755S 突变稳定了 HER2 的活性构象,而拉帕替尼只能靶向 HER2 的非活性构象,最终导致耐药,此外,还在此类突变乳腺癌细胞系的体内外模型中观察到,HER1/2 不可逆激酶抑制剂如阿法替尼和奈拉替尼可以抑制 HER2 L755S 诱导的耐药细胞的生长和其下游 AKT/MAPK 信号转导从而克服这种耐药^[21]。此外,还有研究发现 HER2 K753E 突变在三种不同的乳腺癌细胞模型中对 HER2 酪氨酸激酶抑制剂产生耐药,该研究还报道携带 S310F、S310Y、R678Q、D769H、I767M 或 V777L 突变类型的 HER2 阳性乳腺癌患者对抗 HER2 治疗有良好的敏感性且具有良好的治疗结局,因此该报道认为这些突变类型可能可以作为反映肿瘤对抗 HER2 治疗产生良好效应的生物标志物^[22]。综上,HER2 的不同突变状态与抗 HER2 靶向治疗的药物敏感性相关,在未来的研究中,可以通过这些不同的突变类型为患者选择不同的药物进行精准治疗。

1.3 HER2 异质性 HER2 异质性是指肿瘤细胞的 HER2 基因状态在单个肿瘤中的同一区域或不同区域出现的差异,包括肿瘤内异质性和肿瘤间异质性^[23]。HER2 异质性会影响乳腺癌患者的临床结局。研究表明,具有 HER2 异质性的肿瘤往往与更大的体积、更高的级别和淋巴结阳性有关,所有这些都预示着预后不良^[24]。既往有几项研究表明,HER2 异质性的存在与患者的无病生存期(disease free survival)和总生存期(overall survival, OS)较短有关^[25-27]。在分析患者对治疗反应时发现,HER2 异质性患者似乎对靶向治疗的反应较差^[28-31]。一项 T-DM1 联合帕妥珠单抗的 II 期新辅助临床试验^[32],前瞻性地评估 HER2 异质性对 HER2 靶向治疗反应的影响。该研究让诊断为 HER2 阳性乳腺癌的患者在手术前接受 T-DM1 联合帕妥珠单抗治疗,并在治疗前对穿刺样本中的 HER2 异质性进行病理学评估,将 HER2 异质性定义为:(1)FISH 检测, >5% 且 <50% 的肿瘤细胞呈

HER2 阳性;(2)肿瘤有一个区域的检测结果为阴性。10%的病例发现 HER2 异质性($n=16/157$)。最后发现,没有 HER2 异质性的 HER2 阳性乳腺癌获得 55%的 pCR 率,而 HER2 异质性病例中均未实现 pCR。因此,该研究认为 HER2 异质性与 HER2 靶向治疗的耐药性有关系,而 HER2 异质性也被认为是 HER2 治疗耐药的强有力预测因子,并且可能可以被用于优化治疗选择^[32]。

1.4 基因和通路 最近有研究使用生物信息学的方法对曲妥珠单抗耐药或敏感的细胞系进行分析。最终鉴定出三个在曲妥珠单抗敏感的(BTSH)细胞中高度表达且在曲妥珠单抗敏感的患者中也是上调的基因,即 ELMO1、UPK1A 和 GRIK2,该研究认为这些基因具有潜在的临床效用,可作为预测曲妥珠单抗疗效的生物标志物^[19]。此外,该研究还将其微阵列中的细胞系表达数据与 PAMELA 临床试验(研究 PAM50 检测的分子分型是否可以预测新辅助治疗的疗效)的肿瘤样本的转录组数据进行了数据重叠分析^[17],最终该研究发现 CA12、MYC、ERBB4、NFIB 这几个基因在疗效差的患者中高表达,而 AR 和 PIP 在疗效差的患者中表达下调并与曲妥珠单抗耐药细胞中系的低表达一致。因此该研究认为,这些基因可以作为潜在生物标志物来预测 HER2 阳性乳腺癌患者对曲妥珠单抗的反应。

AXL 是与上皮间充质转变相关的 TAM (TYRO3、AXL、MER)受体酪氨酸激酶家族的成员。它可以促进多种肿瘤细胞存活、耐药和转移等^[33]。且 AXL 的上调与多种癌症中靶向药物和化疗药物的耐药有关^[34-41]。以往有研究报道,AXL 的表达与乳腺癌转移和预后差存在相关性^[42-44]。近期一项研究还揭示了 AXL 作为 HER2 阳性乳腺癌疗效预测生物标志物的潜在价值,它与其配体生长停滞特异性蛋白 6 (growth arrest-specific protein 6, GAS6)在许多恶性肿瘤中都高表达和活化,GAS6-AXL 信号通路是促进肿瘤生长及转移、肿瘤免疫逃逸与药物耐受的关键通路之一,该研究通过观察曲妥珠单抗耐药细胞中 AXL 的表达水平发现 AXL 在耐药的细胞中的表达明显升高,最终证明了 AXL 和 HER2 受体之间的串扰并通过 PI3K 和 MAPK 途径激活诱导耐药性,并且该研究还发现,通过联合曲妥珠单抗与 AXL 抑制剂可以克服患者

对曲妥珠单抗耐药的情况^[45]。

HER2 下游信号通路,如 PI3K-AKT 和 RAS-MAPK 通路的激活,可导致肿瘤细胞的增殖、存活和转移^[46]。既往有研究报道 PIK3CA 的突变可以导致 PI3K-AKT 激活,因此 PIK3CA 突变对抗 HER2 治疗具有疗效预测价值,但最终的结果具有争议。如 NeoALTO 试验比较了 HER2 阳性乳腺癌在接受了拉帕替尼、曲妥珠单抗或两者联合治疗的不同反应,最终发现 PIK3CA 的突变与抗 HER2 治疗反应无关,但是 PIK3CA 相关通路突变与曲妥珠单抗抗耐药性相关,该研究还发现,RhoA 通路的突变可以提高肿瘤对拉帕替尼的敏感性^[47]。而另外的研究发现 PIK3CA 突变与接受新辅助 HER2 靶向治疗的 HER2 阳性乳腺癌患者的 pCR 降低显著相关^[48-49]。因此,PIK3CA 突变与抗 HER2 治疗疗效的关系还需要进一步探索。既往有研究表明 Notch1 信号通路可能与对 HER2 阳性乳腺癌曲妥珠单抗耐药的发生具有重要意义,而使用 Notch1 抑制剂可以逆转该现象,并使得耐药细胞对曲妥珠单抗重新获敏^[50]。综上,某些基因和通路的突变可能与肿瘤对抗 HER2 治疗的反应有关,而针对这些基因或通路设计的某些药物可能可以逆转肿瘤耐药或者加强药物的疗效。

1.5 肿瘤细胞代谢 越来越多的研究证据表明,代谢失调可以导致肿瘤细胞耐药的发生,从而使癌症患者预后不佳^[51]。代谢重编程是癌症的重要标志,包括葡萄糖代谢重编程、脂肪酸合成重编程和氨基酸代谢重编程,它们与肿瘤耐药密切相关^[51-52]。

1.5.1 糖代谢 肿瘤细胞即使在氧气充足的条件下仍然依靠糖酵解来提高生产力,这被称为“Warburg 效应”,而该效应产生的底物可以用于其他代谢途径,包括脂肪、核苷酸和氨基酸合成,这对肿瘤的发生发展起着至关重要的作用^[51,53]。研究发现糖酵解相关酶的异常表达可以引起糖酵解失调,从而导致肿瘤的发生、生长和治疗抵抗^[54]。近期有研究报道,ErbB2 信号传导通过热休克因子 1(HSF1)/乳酸脱氢酶 A(LDHA)轴上调促进糖酵解,最终导致乳腺癌对曲妥珠单抗耐药,而采取糖酵解抑制剂与化疗联合使用的方法可以克服这种耐药^[55-56]。此外,还有研究利用基于靶向蛋白质组学方法发现,曲妥珠单抗耐药患

者中 LDHA 的表达明显上调,证明 LDHA 与曲妥珠单抗治疗的耐药有关系^[57],而使用 LDHA 抑制剂可以抑制乳腺癌中 HER2 过表达细胞的增殖,并增加肿瘤细胞对药物治疗的敏感性^[58]。因此,糖代谢是潜在的与 HER2 乳腺癌耐药相关的因素,而以糖代谢过程所需的酶是克服这种耐药的潜在治疗靶点。

1.5.2 氨基酸代谢 在生物合成的各种要求中,氨基酸代谢对于维持细胞稳态、能量产生和氧化还原平衡至关重要,而在肿瘤进展和生长中,某些起重要作用的肿瘤特异性代谢物是由氨基酸代谢产生的,如多胺^[59]。乳腺癌的耐药性也被认为与氨基酸代谢有关。除葡萄糖外,谷氨酰胺是最丰富的循环氨基酸,是癌细胞的关键碳和能量来源,因此它对癌症的发生发展起着重要的作用。有研究发现受体酪氨酸激酶 EphA2 在 HER2 阳性乳腺癌中高表达,它激活了 TEAD 家族转录共激活剂 YAP 和 TAZ (YAP/TAZ),可能以配体依赖性的方式,以促进 HER2 阳性乳腺癌细胞和小鼠模型中的谷氨酰胺代谢,它的高表达提示患者预后不佳,同时它也使 HER2 阳性乳腺癌细胞对谷氨酰胺抑制剂更敏感,故而它被认为是 HER2 阳性乳腺癌患者的潜在治疗靶点^[60]。综上,氨基酸代谢与抗 HER2 靶向治疗疗效之间存在密切联系,因此,分析相关过程重要生物标志物和治疗靶标可以帮助临床规避耐药性,从而增加治疗疗效。

1.5.3 脂肪酸代谢 靶向脂质代谢是一种新兴的治疗策略,它可以增强 HER2 阳性乳腺癌中的抗 HER2 治疗的疗效^[61]。癌细胞需要大量的脂质和胆固醇,这可以通过吸收更多的外源脂质和脂蛋白或促进从头脂质生成和胆固醇生物合成来满足。脂质合成对于癌细胞的代谢需求起着重要的作用^[62]。其中,脂肪酸合成酶 (FASN) 是脂肪酸生物合成所需的关键酶,研究发现它在 HER2 阳性乳腺癌中经常过度表达/激活,它对 HER2 阳性乳腺癌细胞的生长、增殖和存活至关重要^[61]。因此 FASN 可以作为潜在的治疗靶点以提高抗 HER2 治疗的疗效,以往有报道,曲妥珠单抗与 FASN 抑制剂的联合使用可以使得抗 HER2 治疗的疗效得到提高,使得曲妥珠单抗耐药乳腺癌重新获得敏感^[63-64]。此外,脂肪酸摄取也被认为是

另一种抗 HER2 治疗耐药的潜在原因,如 CD36,一种脂肪酸转运体,在 HER2 抑制后上调,成为癌细胞对抗 HER2 耐药的潜在介体^[65]。总之,脂肪酸代谢在肿瘤发生发展过程中发挥重要的作用,对于 HER2 阳性乳腺癌,脂肪酸合成和脂肪酸摄取过程与耐药存在密切联系,而相关抑制剂被认为是具有前景的抗癌方法。

1.6 其他 神经调节肽 U (neuromedin U, NMU) 是一种神经肽,具有刺激平滑肌收缩、骨骼肌重塑、调节能量平衡等多种功能。有研究在曲妥珠单抗耐药的 HER2 阳性乳腺癌中发现 NMU 的表达水平上调^[66]。另外有研究报道,抑制 NMU 的表达可以增加肿瘤细胞对 HER2 靶向治疗的敏感性,NMU 的表达上调与 HER2 阳性患者的不良生存结局有关,并且该研究还通过体内外 NMU 敲除实验指出 NMU 可以作为一种新的治疗靶点来克服肿瘤的耐药性^[66]。雄激素受体 (androgen receptor, AR) 可以在大多数乳腺癌中检测到,有研究认为在 HER2 过表达的转移性乳腺癌中,临界值为 10% 的 AR 阳性与更长的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和 OS 增加相关,它还可以预测一线曲妥珠单抗治疗的疗效^[67]。还有研究发现在接受新辅助化疗治疗的 AR 阳性的 HER2 阳性乳腺癌中,AR 阳性与 HER2 阳性乳腺癌的 pCR 相关,且 AR 阳性患者总体生存时间更长,但是该研究仅有 57.3% 的患者接受曲妥珠单抗治疗^[68]。另外有研究结果显示在 HER2 阳性乳腺癌中,较高的 AR mRNA 水平与较差的疾病结局相关^[69]。近来,有项研究发现 AR 是预测曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗新辅助治疗 HER2 阳性乳腺癌的 pCR 的潜在生物标志物^[70]。因此,可以认为 AR 的表达有可能可以预测治疗的效果。此外,HER2DX 通过对 27 个基因进行分析,整合临床和生物学信息,从而得到关于免疫缓解、Luminal 分型、肿瘤增殖和 ERBB2 扩增子表达情况的信息,有一项研究基线测定报告的 pCR 评分与乳腺和腋窝 pCR 的相关性,以及基线检测报告的 pCR 评分与帕妥珠单抗反应的相关性,最终观察到测定报告的 pCR 评分与帕妥珠单抗在 pCR 中的作用之间存在统计学上的显著相互作用,即治疗基线组织中使用 HER2DX 可以指导基于曲妥珠的化疗联合或不联合帕妥珠单抗在新辅助治疗中的应用,

因此,该研究认为 HER2DX 报告的 pCR 评分可能是具有临床价值的生物标志物,有助于筛选出能够从新辅助帕妥珠单抗中获益最大的患者^[71]。但是由于上述很多研究都是在小样本研究中进行,故在将来需要更多的人群和更长的随访时间来验证其临床实际应用价值。

2 肿瘤微环境

2.1 肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating Lymphocytes, TILs) 免疫微环境对于治疗反应和肿瘤结局方面的作用得到越来越多的认可,过去的文献报道 TILs 的存在是乳腺癌的一个有利因素,它可能利于化疗和免疫检查点抑制剂发挥作用从而改善疗效^[72]。一些研究评估了 HER2 阳性乳腺癌肿瘤微环境中激活免疫细胞对预后的影响,发现 TILs 和激活的免疫标记均与较高的 pCR 率和无病生存率(event-free survival, EFS)有关,且独立于肿瘤相关特征(如固有亚型,组织学等)^[73-75]。有研究发现 TILs 是 HER2 阳性乳腺癌疗效和预后相关的生物标志物,并且高 TILs 对生存有利,可以预测 HER2 阳性乳腺癌患者的新辅助治疗反应,还有研究认为 TIL 可能有助于预后亚组的分层,从而指导未来的治疗决策^[76-77]。

2.2 免疫机制 抗体依赖性的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)在曲妥珠单抗的作用机制中起关键作用,而免疫逃逸可能是 HER2 靶向治疗的耐药机制。其中,PD-1/PD-L1 被认为是肿瘤细胞发生免疫逃逸的一个重要通路,肿瘤细胞上表达的 PD-L1 与 T 细胞上表达的 PD-1 可以结合触发抑制信号通路,降低 T 细胞的杀伤力产生免疫抑制。而过去在 HER2 阳性乳腺癌中的报道 PD-L1 的研究较少,其中有研究认为 PD-L1 表达得越高患者预后越差,但也有研究发现 PD-L1+T 细胞高表达与 HER2 阳性乳腺癌预后呈正相关^[78]。鉴于以往研究结果显示 PD-L1 在 HER2 治疗疗效方面有不同的作用,仍需要更多研究揭示其对治疗敏感性的影响。此外,当 HER2 阳性乳腺癌细胞表面过表达 CD47 蛋白时,可以向巨噬细胞传达出一种“不要吃我”的信号并且抵消“吃我”的信号,从而抑制巨噬细胞的吞噬作用,最终导致免疫逃逸^[79-83]。而一项在 HER2 阳性乳腺癌中的临床研

究表明,曲妥珠单抗和阻断 CD47 联合使用可以消除 HER2 阳性乳腺癌细胞并且克服肿瘤对曲妥珠的耐药,提示这种组合治疗是潜在的 HER2 治疗的补充疗法^[84]。

2.3 成纤维细胞 结缔组织增生是肿瘤微环境的显著特征之一,肿瘤纤维增生的成分主要由成纤维细胞产生,越来越多的证据表明,癌相关成纤维细胞(CAFs)的异质性可以导致肿瘤的复杂性,而这也可以导致目前抗肿瘤治疗癌症化疗、放疗、靶向和免疫疗法效率低下^[85]。CAF 不仅可以作为物理屏障保护癌细胞免受药物和免疫细胞的侵害,而且 CAFs 的大量分泌物可以持续喂养癌细胞并限制化疗效率和免疫细胞的功能^[85-87]。近来,有研究发现在乳腺癌中发现一种表达 III 型 Fcγ 受体(CD16)的独特成纤维细胞亚群,在曲妥珠单抗刺激下,这群成纤维细胞可通过增强细胞外基质硬度,来阻碍药物递送,诱导肿瘤耐药,并且 CD16+CAF 的数量与 HER2 阳性乳腺癌亚型患者的不良预后显著相关,而对其他亚型患者预后的影响并不显著,该研究还利用慢病毒 shRNA 载体沉默成纤维细胞中的 CD16,发现 CAF 中 CD16 表达缺失后,肿瘤对曲妥珠单抗敏感性升高,因此证明成纤维细胞中的 CD16 是介导乳腺癌曲妥珠单抗耐药的重要因子^[88]。

3 宿主系统

3.1 液体活检 液体活检主要通过血液采样以及其他体液(如胸腔积液、尿液和脑脊液等)的采集,分离获得肿瘤 DNA、RNA、肿瘤细胞等,通过分析得到 DNA 突变,关键基因拷贝数以及转录组蛋白组等的生物学信息^[89]。与肿瘤活检相比,液体活检以微创的方式捕获到患者的基因组信息,并且因其取样时间灵活,对临床上的治疗和检测方面带来极大的便利而受到越来越多的关注。一项评估晚期 HER2 阳性乳腺癌患者的 pan-HER2 抑制剂吡咯替尼的 I 期研究分析了 ctDNA 基线的突变状态并评估其疗效预测和预后价值,最终发现 ctDNA 中的 PIK3CA 和 TP53 突变是治疗反应的预测因素^[90]。该结果初步表明基线 ctDNA 的突变状态可以作为抗 HER2 治疗的疗效预测和预后生物标志物。但由于研究样本量小,故需要在大量样本量中进行进一步评估。循环肿瘤细胞(circulat-

ing tumor cell, CTC)是从组织的原发性肿瘤中释放出来的,并通过脉管系统进入血液循环,导致体内远处转移性(或继发性)肿瘤的发展^[91]。近期有研究报道CTC状态与预后(包括HER2阳性患者)具有相关性,另有研究发现HER2靶向治疗可以降低转移性乳腺癌患者的总体CTC计数,因此研究认为CTC状态可以作为晚期乳腺癌的抗HER2治疗疗效的指标^[92]。液体活检具有便携性和无创性的优势,CTC和ctDNA是液体活检领域中应用较广的两种类型,有望在未来的精准治疗方面发挥更大的作用。

3.2 肠道微生物群 宿主免疫系统在曲妥珠单抗的作用机制方面起着重要的作用,肠道微生物群可以调节免疫系统发育和维持,从这个意义上说,曲妥珠单抗的功效与肠道微生物群之间存在关联。近期有学者通过对HER2阳性乳腺癌临床前小鼠模型和24名接受含有曲妥珠单抗的新辅助治疗的HER2阳性乳腺癌患者进行研究,发现肠道微生物群可以直接影响曲妥珠单抗的治疗效果,其中研究者在小鼠模型中观察到,曲妥珠单抗的抗肿瘤活性因抗生素给药或来自抗生素治疗的供体的粪便微生物群移植而受损,曲妥珠单抗治疗后CD4 T细胞和颗粒酶B阳性细胞募集受损,反映了肠道微生物群的调节^[93-94]。研究揭示了肠道微生物群是潜在的可作为治疗反应的生物标志物^[95]。以上研究结果提示改变肠道微生物群可能是增强曲妥珠单抗有效性甚至在未来克服耐药性的有希望的策略。

4 结语

随着靶向药物的更新迭代,从过去的HER2单克隆抗体(例如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等)到小分子酪氨酸激酶抑制剂(例如拉帕替尼、阿法替尼等),再到抗体药物偶联物(ADC)(例如T-DM1、T-Dxd的出现),使得HER2阳性乳腺癌患者的生存得到极大改善。然而,耐药问题是阻碍该类患者生存持续获益的最大障碍。尽管新一代的ADC类药物可以极大提高患者的生存,未来个性化ADC药物也将成为可能,然而,由于其价格较高、药代动力学的复杂性、肿瘤靶向和有效载荷释放不足以及耐药性使得其短时间内替代传统治疗成为挑战。因此,找到与疗效相关的生物

标志物对于提高HER2阳性乳腺癌的疗效具有重要的意义。然而,回顾以往的研究,我们仍然没有找到新的像HER2一样具有说服力的可以对药物反应进行预测的生物标志物。尽管如此,以往的研究也对临床治疗方案的选择提供了一些参考价值。如针对某些代谢途径的靶点——FASN、CD36、EphA2等的抑制剂有可能提高抗HER2治疗的疗效,但由于药物的合理性使用以及毒性的存在,其临床应用价值尚且需要更多的探索研究。某些基因突变和通路改变以及液体活检等,为我们的治疗和检测提供了一些选择,而在未来,我们需要更多的多中心、多人群对其进行验证,也需要更多的转化研究来发现更多的可以与疗效反应相关的生物标志物,从而优化临床药物的选择,最终达到个性化治疗的目的。

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.
- [2] Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1194-1220.
- [3] Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen international expert consensus conference on the primary therapy of early breast cancer 2017 [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1700-1712.
- [4] Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: ASCO clinical practice guideline update [J]. *J Oncol Pract*, 2018, 36(27): 2804-2807.
- [5] Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8): 1634-1657.
- [6] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene [J]. *Science*, 1987, 235(4785): 177-1782.

- [7] Schalper KA, Kumar S, Hui P, et al. 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 [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2014, 138(2): 213-219.
- [8] Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, et al. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11(10): 1936-1942.
- [9] Pondé N, Brandão M, El-Hachem G, et al. Treatment of advanced HER2-positive breast cancer: 2018 and beyond [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 67: 10-20.
- [10] Gutierrez C, Schiff R. HER2: Biology, detection, and clinical implications [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2011, 135(1): 55-62.
- [11] Gjerdrum LM, Sorensen BS, Kjeldsen E, et al. Real-time quantitative PCR of microdissected paraffin-embedded breast carcinoma: an alternative method for HER-2/neu analysis [J]. *J Mol Diagn*, 2004, 6(1): 42-51.
- [12] Baehner FL, Achacoso N, Maddala T, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 assessment in a case-control study: comparison of fluorescence in situ hybridization and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction performed by central laboratories [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(28): 4300-4306.
- [13] Benöhr P, Henkel V, Speer R, et al. Her-2/neu expression in breast cancer--A comparison of different diagnostic methods [J]. *Anticancer Res*, 25(3B): 1895-1900.
- [14] Kwon MJ. Predictive biomarkers for molecularly targeted therapies and immunotherapies in breast cancer [J]. *Arch Pharm Res*, 2022, 45(9): 597-617.
- [15] Denkert C, Huober J, Loibl S, et al. HER2 and ESR1 mRNA expression levels and response to neoadjuvant trastuzumab plus chemotherapy in patients with primary breast cancer [J]. *Breast Cancer Research*, 2013, 15(1): R11.
- [16] Griguolo G, Brasó-Maristany F, González-Farré B, et al. ERBB2 mRNA expression and response to ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7): 1902.
- [17] Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(4): 545-554.
- [18] Prat A, Pascual T, De Angelis C, et al. HER2-Enriched Subtype and ERBB2 expression in HER2-positive breast cancer treated with dual HER2 blockade [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(1): 46-54.
- [19] Díaz-Gil L, Brasó-Maristany F, Locatelli C, et al. Modeling hypersensitivity to trastuzumab defines biomarkers of response in HER2 positive breast cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 313.
- [20] Chumsri S, Sperinde J, Liu H, et al. High p95HER2/HER2 Ratio Associated With Poor Outcome in Trastuzumab-Treated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer NCCTG N0337 and NCCTG 98-32-52 (Alliance) [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(13): 3053-3058.
- [21] Xu X, de Angelis C, Burke KA, et al. HER2 reactivation through acquisition of the HER2 L755S mutation as a mechanism of acquired resistance to HER2-targeted therapy in HER2+ breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(17): 5123-5134.
- [22] Gaibar M, Beltrán L, Romero-Lorca A, et al. Somatic mutations in HER2 and implications for current treatment paradigms in HER2 -positive breast cancer [J]. *J Oncol*, 2020, 2020: 1-13.
- [23] Hamilton E, Shastry M, Shiller SM, et al. Targeting HER2 heterogeneity in breast cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 100: 102286.
- [24] Shafi H, Astvatsaturyan K, Chung F, et al. Clinicopathological significance of HER2/neu genetic heterogeneity in HER2/neu non-amplified invasive breast carcinomas and its concurrent axillary metastasis [J]. *J Clin Pathol*, 2013, 66(8): 649-654.
- [25] Kurozumi S, Padilla M, Kurozumi M, et al. HER2 intratumoral heterogeneity analyses by concurrent HER2 gene and protein assessment for the prognosis of HER2 negative invasive breast cancer patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 158(1): 99-111.
- [26] Seol H, Lee HJ, Choi Y, et al. Intratumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in breast cancer: its clinicopathological significance [J]. *Modern Pathology*, 2012, 25(7): 938-948.

- [27] Bartlett AI, Starczynski J, Robson T, et al. Heterogeneous *HER2* Gene Amplification [J]. *Am J Clin Pathol*, 2011, 136(2): 266-274.
- [28] Lee HJ, Seo AN, Kim EJ, et al. *HER2* heterogeneity affects trastuzumab responses and survival in patients with *HER2*-positive metastatic breast cancer [J]. *Am J Clin Pathol*, 2014, 142(6): 755-766.
- [29] Rye IH, Trinh A, Sætersdal AB, et al. Intratumor heterogeneity defines treatment-resistant *HER2* positive breast tumors [J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(11): 1838-1855.
- [30] Song H, Kim TO, Ma SY, et al. Intratumoral heterogeneity impacts the response to anti-neu antibody therapy [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 647.
- [31] Perez EA, de Haas SL, Eiermann W, et al. Relationship between tumor biomarkers and efficacy in MARIANNE, a phase III study of trastuzumab emtansine ± pertuzumab versus trastuzumab plus taxane in *HER2*-positive advanced breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 517.
- [32] Filho OM, Viale G, Stein S, et al. Impact of *HER2* heterogeneity on treatment response of early-stage *HER2*-positive breast cancer: Phase II neoadjuvant clinical trial of T-DM1 combined with pertuzumab [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(10): 2474-2487.
- [33] Antony J, Huang RY. AXL-Driven EMT State as a Targetable Conduit in Cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(14): 3725-3732.
- [34] Okura N, Nishioka N, Yamada T, et al. ONO-7475, a Novel AXL inhibitor, suppresses the adaptive resistance to initial EGFR-TKI treatment in EGFR-Mutated non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(9): 2244-2256.
- [35] Boshuizen J, Koopman LA, Krijgsman O, et al. Cooperative targeting of melanoma heterogeneity with an AXL antibody-drug conjugate and BRAF/MEK inhibitors [J]. *Nat Med*, 2018, 24(2): 203-212.
- [36] Terry S, Abdou A, Engelsens AST, et al. AXL targeting overcomes human lung cancer cell resistance to nk- and ctl-mediated cytotoxicity [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(11): 1789-1802.
- [37] Taniguchi H, Yamada T, Wang R, et al. AXL confers intrinsic resistance to osimertinib and advances the emergence of tolerant cells [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 259.
- [38] Byers LA, Diao L, Wang J, et al. An epithelial-mesenchymal transition gene signature predicts resistance to EGFR and PI3K inhibitors and identifies axl as a therapeutic target for overcoming EGFR inhibitor resistance [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(1): 279-290.
- [39] Müller J, Krijgsman O, Tsoi J, et al. Low MITF/AXL ratio predicts early resistance to multiple targeted drugs in melanoma [J]. *Nat Commun*, 2014, 5(1): 5712.
- [40] Miller MA, Oudin MJ, Sullivan RJ, et al. Reduced proteolytic shedding of receptor tyrosine kinases is a post-translational mechanism of kinase inhibitor resistance [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(4): 382-399.
- [41] Liu L, Greger J, Shi H, et al. Novel mechanism of lapatinib resistance in *HER2*-positive breast tumor cells: Activation of AXL [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(17): 6871-6878.
- [42] Davra V, Kumar S, Geng K, et al. Axl and mectk receptors cooperate to promote breast cancer progression by combined oncogenic signaling and evasion of host antitumor immunity [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(3): 698-712.
- [43] Gjerdrum C, Tiron C, Høiby T, et al. Axl is an essential epithelial-to-mesenchymal transition-induced regulator of breast cancer metastasis and patient survival [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(3): 1124-1129.
- [44] Goyette MA, Duhamel S, Aubert L, et al. The receptor tyrosine kinase axl is required at multiple steps of the metastatic cascade during *HER2*-positive breast cancer progression [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(5): 1476-1490.
- [45] Adam-Artigues A, Arenas EJ, Martínez-Sabadell A, et al. Targeting *HER2*-AXL heterodimerization to overcome resistance to *HER2* blockade in breast cancer [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(20): eabk2746.
- [46] Rimawi MF, Schiff R, Osborne CK. Targeting *HER2* for the treatment of breast cancer [J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66(1): 111-128.
- [47] Shi W, Jiang T, Nuciforo P, et al. Pathway level alterations rather than mutations in single genes predict response to *HER2*-targeted therapies in the neo-ALTTO trial [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(1): 128-135.
- [48] Loibl S, Majewski I, Guarneri V, et al. PIK3CA mutations are associated with reduced pathological complete response rates in primary *HER2*-positive breast cancer: pooled analysis of 967 patients from five prospective trials investigating lapatinib and trastuzumab

- [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(8): 1519-1525.
- [49] Loibl S, von Minckwitz G, Schneeweiss A, et al. *PIK3CA* mutations are associated with lower rates of pathologic complete response to anti-human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) therapy in primary HER2-overexpressing breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(29): 3212-3220.
- [50] Osipo C, Patel P, Rizzo P, et al. ErbB-2 inhibition activates Notch-1 and sensitizes breast cancer cells to a γ -secretase inhibitor [J]. *Oncogene*, 2008, 27(37): 5019-5032.
- [51] Lv L, Yang S, Zhu Y, et al. Relationship between metabolic reprogramming and drug resistance in breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 942064.
- [52] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [53] Ma L, Zong X. Metabolic symbiosis in chemoresistance: Refocusing the role of aerobic glycolysis [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 5.
- [54] Varghese E, Samuel SM, Líšková A, et al. Targeting glucose metabolism to overcome resistance to anticancer chemotherapy in breast cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8): 2252.
- [55] He L, Lv S, Ma X, et al. ErbB2 promotes breast cancer metastatic potential via HSF1 / LDHA axis-mediated glycolysis [J]. *Medical Oncology*, 2022, 39(4): 45.
- [56] Zhao Y, Liu H, Liu Z, et al. Overcoming trastuzumab resistance in breast cancer by targeting dysregulated glucose metabolism [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(13): 4585-4597.
- [57] Yang T, Fu Z, Zhang Y, et al. Serum proteomics analysis of candidate predictive biomarker panel for the diagnosis of trastuzumab-based therapy resistant breast cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110465.
- [58] Zhao YH, Zhou M, Liu H, et al. Upregulation of lactate dehydrogenase a by ErbB2 through heat shock factor 1 promotes breast cancer cell glycolysis and growth [J]. *Oncogene*, 2009, 28(42): 3689-3701.
- [59] Oh S, Kim H, Nam K, et al. Silencing of Glut1 induces chemoresistance via modulation of Akt / GSK-3 β / β -catenin / survivin signaling pathway in breast cancer cells [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2017, 636: 110-122.
- [60] Edwards DN, Ngwa VM, Wang S, et al. The receptor tyrosine kinase EphA2 promotes glutamine metabolism in tumors by activating the transcriptional coactivators YAP and TAZ [J]. *Sci Signal*, 2017, 10(508): eaan4667.
- [61] Ligorio F, Pellegrini I, Castagnoli L, et al. Targeting lipid metabolism is an emerging strategy to enhance the efficacy of anti-HER2 therapies in HER2-positive breast cancer [J]. *Cancer Lett*, 2021, 511: 77-87.
- [62] Wang YP, Lei QY. Perspectives of reprogramming breast cancer metabolism [J]. *dv Exp Med Biol*, 2017, 1026: 217-232.
- [63] Vazquez-Martin A, Colomer R, Brunet J, et al. Pharmacological blockade of fatty acid synthase (FASN) reverses acquired autoresistance to trastuzumab (Herceptin™) by transcriptionally inhibiting 'HER2 superexpression' occurring in high-dose trastuzumab-conditioned SKBR3/Tzb100 breast cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2007, 31(4): 769-776.
- [64] Menendez JA, Vellon L, Mehmi I, et al. Inhibition of fatty acid synthase (FAS) suppresses *HER2/neu* (*erb B-2*) oncogene overexpression in cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(29): 10715-10720.
- [65] Feng WW, Wilkins O, Bang S, et al. CD36-mediated metabolic rewiring of breast cancer cells promotes resistance to HER2-targeted therapies [J]. *Cell Rep*, 2019, 29(11): 3405-3420.e5.
- [66] Rani S, Corcoran C, Shiels L, et al. Neuromedin U: A candidate biomarker and therapeutic target to predict and overcome resistance to her-tyrosine kinase inhibitors [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(14): 3821-3833.
- [67] Wang X, Bi X, Huang Z, et al. The prognostic value of androgen receptor (AR) in HER2-enriched metastatic breast cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2020, 27(4): 199-208.
- [68] Akashi M, Yamaguchi R, Kusano H, et al. Androgen receptor expression is useful to predict the therapeutic effect in HER2-positive breast carcinoma [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 184(2): 277-285.
- [69] Venema CM, Bense RD, Steenbruggen TG, et al. Consideration of breast cancer subtype in targeting the androgen receptor [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 200: 135-147.
- [70] Li J, Zhang S, Ye C, Liu Q, et al. Androgen receptor: A new marker to predict pathological complete response in HER2-positive breast cancer patients treated with trastuzumab plus pertuzumab neoadjuvant therapy [J]. *J Pers Med*, 2022, 12(2): 261.
- [71] Bueno-Muiño C, Echavarría I, López-Tarruella S, et al.

- Assessment of a genomic assay in patients with erbb2 -positive breast cancer following neoadjuvant trastuzumab-based chemotherapy with or without pertuzumab [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(6): 841-846.
- [72] Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(10): 1354.
- [73] Carey LA, Berry DA, Cirincione CT, et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601, a randomized phase iii trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(6): 542-549.
- [74] Denkert C, von Minckwitz G, Brase JC, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2–positive and Triple-negative primary breast cancers [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(9): 983-991.
- [75] Salgado R, Denkert C, Campbell C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive early-stage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab [J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(4): 448.
- [76] Ingold Heppner B, Untch M, Denkert C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes: A predictive and prognostic biomarker in neoadjuvant-treated HER2-Positive breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(23): 5747-5754.
- [77] Gao ZH, Li CX, Liu M, et al. Predictive and prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: a meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 1150.
- [78] Muenst S, Soysal SD, Gao F, et al. The presence of programmed death 1 (PD-1) - positive tumor-infiltrating lymphocytes is associated with poor prognosis in human breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 139(3): 667-676.
- [79] Feng M, Marjon KD, Zhu F, et al. Programmed cell removal by calreticulin in tissue homeostasis and cancer [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3194.
- [80] Feng M, Chen JY, Weissman-Tsukamoto R, et al. Macrophages eat cancer cells using their own calreticulin as a guide: Roles of TLR and btk [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(7): 2145-2150.
- [81] Chao MP, Jaiswal S, Weissman-Tsukamoto R, et al. Calreticulin is the dominant pro-phagocytic signal on multiple human cancers and is counterbalanced by CD47 [J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(63): 63ra94.
- [82] Betancur PA, Abraham BJ, Yiu YY, et al. A CD47-associated super-enhancer links pro-inflammatory signaling to CD47 upregulation in breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 14802.
- [83] Willingham SB, Volkmer JP, Gentles AJ, et al. The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPα) interaction is a therapeutic target for human solid tumors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(17): 6662-6667.
- [84] Upton R, Banuelos A, Feng D, et al. Combining CD47 blockade with trastuzumab eliminates HER2-positive breast cancer cells and overcomes trastuzumab tolerance [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(29): e2026849118.
- [85] LeBleu VS, Kalluri R. A peek into cancer-associated fibroblasts: origins, functions and translational impact [J]. *Dis Model Mech*, 2018, 11(4): dmm029447.
- [86] Fiori ME, Di Franco S, Villanova L, et al. Cancer-associated fibroblasts as abettors of tumor progression at the crossroads of EMT and therapy resistance [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 70.
- [87] Sahai E, Astsaturov I, Cukierman E, et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(3): 174-186.
- [88] Liu X, Lu Y, Huang J, et al. CD16+ fibroblasts foster a trastuzumab-refractory microenvironment that is reversed by VAV2 inhibition [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(11): 1341-1357.e13.
- [89] Lone SN, Nisar S, Masoodi T, et al. Liquid biopsy: a step closer to transform diagnosis, prognosis and future of cancer treatments [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):79.
- [90] Ma F, Li Q, Chen S, et al. 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 [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(27): 3105-3112.
- [91] Parkinson DR, Dracopoli N, Petty BG, et al. Considerations in the development of circulating tumor cell technology for clinical use [J]. *J Transl Med*, 2012, 10

- (1): 138.
- [92] Deutsch TM, Riethdorf S, Fremd C, et al. HER2-targeted therapy influences CTC status in metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 182(1): 127-136.
- [93] Triulzi T, Regondi V, de Cecco L, et al. Early immune modulation by single-agent trastuzumab as a marker of trastuzumab benefit [J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(12): 1487-1494.
- [94] Rossi T, Vergara D, Fanini F, et al. Microbiota-derived metabolites in tumor progression and metastasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5786.
- [95] di Modica M, Gargari G, Regondi V, et al. Gut microbiota condition the therapeutic efficacy of trastuzumab in HER2-positive breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(8): 2195-2206.

Research progress of biomarkers related to the efficacy of HER2 positive breast cancer

XIANG Yimei^{1,2}, ZHANG Ningning², HUANG Yuxin^{1,2}, ZENG Xiaohua^{1,2}

¹School of Medicine, Chongqing University, ²Department of Breast Cancer Center, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China

ABSTRACT Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer and the main cause of cancer deaths among women worldwide. HER2 positive breast cancer accounts for 15% of all breast cancer. This subtype of breast cancer is highly invasive and has a very poor prognosis. With the development of anti-HER2 targeted therapy, the prognosis of these patients has been improved. However, some patients have poor response to the anti-HER2 therapy. Therefore, it is necessary to select biomarkers

that can predict the therapeutic effect for improving the efficacy of these patients. This article describes the research progress of HER2 positive biomarkers for breast cancer, focusing on biomarkers related to the efficacy of targeted therapy, in order to provide some reference for future clinical optimization of targeted therapy.

KEYWORDS HER2 positive breast cancer; biomarker; targeted therapy