

BRCA1/2突变HER2阳性乳腺癌的临床特征及其对新辅助靶向治疗的反应

廖兴宇, 刘慧敏, 孙洁, 胡丽, 张娟, 姚璐, 徐晔, 解云涛

Clinicopathological Characteristics of HER2-Positive Breast Cancer Patients with BRCA1/2 Pathogenic Variants and Their Response to Neoadjuvant Targeted Therapy

LIAO Xingyu, LIU Huimin, SUN Jie, HU Li, ZHANG Juan, YAO Lu, XU Ye, XIE Yuntao
Familial & Hereditary Cancer Center, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding Author: XIE Yuntao, E-mail: zlxty2@bjmu.edu.cn

Abstract: Objective To analyze the proportion and clinicopathological characteristics of HER2-positive breast cancer patients with *BRCA1/2* pathogenic variants, and their response to neoadjuvant anti-HER2 targeted therapy. **Methods** The clinicopathological data of 531 breast cancer patients with germline *BRCA1/2* pathogenic variants (201 with *BRCA1* variants and 330 with *BRCA2* variants) were analyzed. **Results** Among the 201 *BRCA1* and 330 *BRCA2* variants, 17 (8.5%) and 42 (12.7%) HER2-positive breast cancer cases were identified, respectively, accounting for 11.1% of all *BRCA1/2*-mutated breast cancers. Compared with *BRCA1/2*-mutated HR-positive/HER2-negative patients, HER2-positive patients did not present any significant differences in clinicopathological features; however, compared with triple-negative breast cancer patients, HER2-positive patients had a later onset age and lower tumor grade. Among the 17 patients who received neoadjuvant anti-HER2 targeted therapy, 10 cases achieved pCR (58.8%), whereas 7 cases did not (41.2%). **Conclusion** HER2-positive breast cancer accounts for more than 10% of *BRCA1/2*-mutated patients. Approximately 40% of these patients fail to achieve pCR after neoadjuvant targeted therapy. This phenomenon highlights the possibility of combining anti-HER2 targeted agents with poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitors.

Key words: *BRCA1/2* pathogenic variant; HER2-positive breast cancer; Clinicopathological characteristic; Neoadjuvant therapy

Funding: Key Supported Project of the Major Research Program of the National Natural Science Foundation of China (No. 92359201); National Natural Science Foundation of China General Program (No. 82272932, 82473481)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: **目的** 分析*BRCA1/2*突变乳腺癌中HER2阳性患者的比例、临床特征以及对新辅助靶向治疗的反应。**方法** 纳入*BRCA1/2*突变乳腺癌531例患者(*BRCA1* 201例, *BRCA2* 330例)的临床资料进行分析。**结果** 在201例*BRCA1*和330例*BRCA2*突变患者中, 分别有17例(8.5%)和42例(12.7%)HER2阳性乳腺癌, 占总体*BRCA1/2*突变乳腺癌的11.1%。在*BRCA1/2*突变乳腺癌中, 相比激素受体阳性/HER2阴性患者, HER2阳性患者的临床特征无显著差异; 而相比三阴性乳腺癌, HER2阳性患者发病年龄更大且肿瘤组织学分级更低。在接受新辅助抗HER2靶向治疗的17例患者中, 10例达到病理完全缓解

(pCR)(58.8%), 7例未达到pCR

(41.2%)。**结论** *BRCA1/2*突变乳腺癌中HER2阳性患者比例超过10%。这些患者在接受新辅助靶向治疗后约40%

未达到pCR, 提示可能成为抗HER2靶向联合PARP抑制剂的潜在人群。

关键词: *BRCA1/2*突变; HER2阳性乳腺癌; 临床特征; 新辅助治疗

中图分类号: R739.7

开放科学(资源服务)

标识码(OSID):



收稿日期: 2025-02-17; 修回日期: 2025-04-09

基金项目: 国家自然科学基金重大研究计划重点支持项目(92359201); 国家自然科学基金面上项目(82272932、82473481)

作者单位: 100142 北京, 北京大学肿瘤医院家族遗传性肿瘤中心, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室

通信作者: 解云涛, 男, 博士, 主任医师, 主要从事家族遗传性乳腺癌的基础和临床研究, E-mail: zlxty2@bjmu.edu.cn, ORCID: 0000-0003-1151-8107

作者简介: 廖兴宇, 男, 硕士在读, 主要从事家族遗传性乳腺癌的基础和临床研究, ORCID: 0009-0004-3118-3396

0 引言

人类表皮生长因子受体2 (Human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 在乳腺癌的预后和治疗选择中发挥着重要作用^[1-2]。15%~20%的乳腺癌患者存在HER2基因扩增或蛋白过表达, 被称为HER2阳性乳腺癌^[1-2]。HER2阳性乳腺癌具有较强的侵袭性, 曾被认为是预后最差的分子亚型之一^[3], 但抗HER2靶向药物 (如单克隆抗体、酪氨酸激酶抑制剂、抗体偶联药物) 的应用显著改善了HER2阳性乳腺癌患者的临床结局^[4-11]。此外, 对于HER2阳性原发性乳腺癌, 新辅助化疗联合抗HER2靶向治疗已经成为标准治疗^[12], 新辅助治疗后达到病理完全缓解 (Pathological complete response, pCR) 的患者无事件生存率和总生存率显著好于未达到pCR的患者^[13]。

大约5%~6%的未经选择的乳腺癌患者携带胚系BRCA1/2致病突变^[14-15]。与散发性乳腺癌相比, BRCA1/2突变乳腺癌发病年龄更小, 且对侧乳腺癌的发病风险更高^[16-17]。BRCA1和BRCA2突变乳腺癌的肿瘤表型不同, BRCA1携带者60%以上表现为三阴性乳腺癌 (Triple negative breast cancer, TNBC), 而BRCA2携带者通常表现为激素受体 (Hormone receptor, HR) 阳性乳腺癌^[18-19]。最近的临床试验表明, 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (Poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase, PARP) 抑制剂成为BRCA1/2突变HER2阴性早期或晚期乳腺癌的有效治疗选择^[20-22]。

在BRCA1/2突变乳腺癌中, 针对PARP抑制剂开展的临床研究中, HER2阳性患者常作为排除标准^[20-22], 这类患者是否适合PARP抑制剂治疗尚未可知。

本研究旨在分析BRCA1/2突变乳腺癌中HER2阳性患者的比例和临床病理特征, 并评估其对新辅助抗HER2靶向治疗的反应。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2003年10月—2015年5月北京大学肿瘤医院乳腺中心共收治连续、未经选择的乳腺癌患者10 341例。其中, 10 060例原发性乳腺癌患者进行了BRCA1和BRCA2基因测序, 共检出565例BRCA1/2致病性突变的患者。排除以下患者: (1) 临床分期为IV期 ($n=9$) 和0期的患者 ($n=15$); (2) 失访或随访时间不足3个月的患者 ($n=5$); (3) 分型缺失的患者 ($n=5$)。最终, 共纳入531例BRCA1/2突变的原发性乳腺癌患者。本研究获得北京大学肿瘤医院伦理委员会的批准 (批准号: 2021KT65)。

1.2 临床资料

收集患者的确诊年龄、乳腺癌和 (或) 卵巢癌家族史、肿瘤大小、病理类型、组织分级、淋巴结状态, 以及雌激素受体 (Estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (Progesterone receptor, PR) 和HER2的表达情况。肿瘤的病理类型、大小和激素受体表达水平根据新辅助治疗前穿刺活检组织或未经新辅助治疗的术后病理组织进行评估。采用免疫组织化学 (Immunohistochemistry, IHC) 染色方法, 当 $>1\%$ 的肿瘤细胞核呈阳性染色时, 定义为ER和PR阳性。将ER和PR结果合并作为HR状态进行分析。HER2阳性则定义为IHC染色3+或荧光原位杂交 (Fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测显示HER2基因扩增。pCR定义为新辅助治疗后乳腺和淋巴结中无浸润性癌残留。

1.3 BRCA1/2基因胚系突变检测

本研究从10 060例患者的外周血中提取基因组DNA进行BRCA1/2基因测序。其中, 9 458例患者采用二代测序 (Next-generation sequencing, NGS) 或Sanger测序进行BRCA1/2基因全外显子测序, 其余602例患者采用Sanger测序检测BRCA1/2基因的重复突变。此外, 对NGS和 (或) Sanger测序结果为BRCA1/2突变阴性但具有乳腺癌家族史或三阴性乳腺癌的1 887例患者, 进一步使用多重连接依赖性探针扩增技术 (Multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 检测BRCA1/2大片段重排突变。根据美国医学遗传学和基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 发布的变异解读指南进行突变致病性的判定, 本研究仅纳入BRCA1和BRCA2基因致病性或可能致病性突变。

1.4 统计学方法

所有数据均采用R软件4.4.0进行统计分析。连续变量的比较采用独立样本 t 检验, 分类变量的比较采用卡方检验或Fisher精确检验。双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BRCA1/2突变乳腺癌中HER2阳性患者比例

531例BRCA1/2胚系突变的原发性乳腺癌患者中, BRCA1突变患者201例 (37.9%), BRCA2突变患者330例 (62.1%)。

在201例BRCA1突变患者中, 17例 (8.5%) 患者为HER2阳性乳腺癌, 最常见的分型为TNBC (121/201, 60.2%), 其次是HR阳性/HER2阴性乳腺癌 (63/201, 31.3%)。在330例BRCA2突变患者

中, 42例(12.7%)患者为HER2阳性乳腺癌, 最常见的分型为HR阳性/HER2阴性乳腺癌(241/330, 73.0%), 其次为TNBC(47/330, 14.2%)。在所有531例*BRCA1/2*突变乳腺癌中, 共有59例(11.1%) HER2阳性患者, 在*BRCA1*和*BRCA2*突变乳腺癌中HER2阳性患者所占比例差异无统计学意义($P=0.17$)。

2.2 *BRCA1/2*突变HER2阳性乳腺癌的临床病理特征

59例*BRCA1/2*突变的HER2阳性乳腺癌患者中位确诊年龄为47.0岁(32.0~74.0岁)。22.0%的患者存在双侧乳腺癌。超过一半(56.7%)的患者有肿瘤家族史, 其中31.7%的患者为乳腺癌和(或)卵巢癌家族史。大多数患者的分期为II期(69.8%), 且组织分级为I~II级(80.9%), 见表1。

在*BRCA1/2*突变乳腺癌中, 相比HR阳性/HER2阴性患者, HER2阳性乳腺癌患者在临床特征上无显著差异(均 $P>0.05$); 而相比TNBC, HER2阳性乳腺癌患者发病年龄更晚(中位确诊年龄: 47.0岁 vs. 44.0岁, $P=0.044$), 且肿瘤分级相对较低(组织分级I+II: 80.9% vs. 58.5%, $P=0.010$), 其他临床特点无明显差异, 见表1。

2.3 *BRCA1/2*突变HER2阳性乳腺癌对新辅助靶向治疗的反应

59例*BRCA1/2*突变HER2阳性乳腺癌中, 共有41例患者接受了新辅助化疗联合/不联合靶向治疗, 其中17例(*BRCA1*: 6例, *BRCA2*: 11例)接受新辅助抗HER2靶向治疗, 治疗方案包括蒽环类序贯紫杉醇+曲妥珠单抗(14例)、紫杉醇+卡铂+曲妥珠单抗(2例)和蒽环类序贯紫杉醇+卡铂+曲妥珠单抗(1例)。10例患者达到pCR(10/17, 58.8%), 其中, *BRCA1*突变患者3例(3/6, 50%), *BRCA2*突变患者7例(7/11, 63.6%); 7例患者未达到pCR(7/17, 41.2%), 其中, *BRCA1*突变患者3例(3/6, 50%), *BRCA2*突变患者4例(4/11, 36.4%)。 *BRCA1*和*BRCA2*患者新辅助抗HER2靶向治疗的pCR率间差异无统计学意义($P=0.64$)。

3 讨论

本研究在连续、未经选择的*BRCA1/2*突变乳腺癌大样本队列中, 探索HER2阳性患者的比例、临床特征和对新辅助抗HER2靶向治疗的反应, 结果显示*BRCA1/2*突变乳腺癌中, HER2阳性患者比例为11.1%, 且*BRCA1*患者的HER2阳性率低于*BRCA2*患者(8.5% vs. 12.7%)。此外, *BRCA1/2*突变的HER2阳性乳腺癌, 在接受新辅助抗HER2靶向治疗

后, 有41.2%的患者未能达到pCR。

既往针对*BRCA1/2*突变患者中HER2阳性乳腺癌的研究较少, HER2阳性率约2%~10%, 差异较大^[23-26]。Evans等开展的一项研究纳入了114例*BRCA1*和87例*BRCA2*突变的乳腺癌患者, HER2阳性率分别为2.1%和6.8%, 且*BRCA2*患者的HER2阳性率高于*BRCA1*突变患者($P=0.04$)^[26]。另外一项研究纳入398例*BRCA1/2*突变乳腺癌患者(*BRCA1* 240例, *BRCA2* 158例), HER2阳性乳腺癌比例为7.0%, *BRCA1*和*BRCA2*突变患者分别为5.4%和9.8%^[23]。一项纳入73项研究的系统回顾结果显示, *BRCA1/2*突变乳腺癌患者的HER2阳性率为9.1%, 其中*BRCA1*为8.3%, *BRCA2*为10.3%^[25]。总体上这些研究的样本量均偏小, 并且可能存在人群选择偏倚。我们的研究纳入了本中心收治的连续、未经选择的超过10 000例的乳腺癌患者, 进行*BRCA1/2*突变检测, 最终纳入531例*BRCA1/2*突变乳腺癌患者, 是目前样本量最大的研究, 结果显示: HER2阳性患者的比例为11.1%。而约15%~20%的散发性乳腺癌患者表现为HER2阳性^[1-2], 因此, 本研究联合既往研究均提示*BRCA1/2*突变乳腺癌中, HER2阳性患者的比例低于散发性乳腺癌患者。

本研究中HER2阳性乳腺癌、HR阳性/HER2阴性乳腺癌和TNBC的中位确诊年龄分别为47.0岁、46.0岁和44.0岁, 与*BRCA1/2*突变的TNBC相比, HER2阳性乳腺癌诊断年龄较晚, 但与HR阳性/HER2阴性患者类似。Tomasello等的一项研究纳入28例*BRCA1/2*突变的HER2阳性乳腺癌患者, 中位确诊年龄为48.0岁(25.0~66.0岁)^[23], 另一项研究纳入73例*BRCA*突变的HER2阳性乳腺癌的中位年龄为42.2岁(24.8~76.9岁)^[25]。此外, 本研究显示*BRCA1/2*突变的HER2阳性乳腺癌约80%组织分级为I~II级, 与TNBC相比肿瘤分级较低。但是Tomasello等的研究显示HER2阳性肿瘤组织学分级多为III级(60.7%)^[23], 而Viansone团队开展了一项研究显示不论*BRCA1/2*突变的状态, 与HER2阴性乳腺癌相比, HER2阳性乳腺癌患者更易表现为高组织学分级及高增殖率肿瘤^[24]。因此, *BRCA1/2*突变携带者中, HER2阳性乳腺癌的侵袭性还需进一步探索。

PARP抑制剂已经成为*BRCA1/2*突变乳腺癌的治疗选择, 但是针对PARP抑制剂开展的临床研究常将*BRCA1/2*突变HER2阳性患者排除在外^[20-22], 这类患者是否适合PARP抑制剂治疗尚未可知。临床前研究显示PARP抑制剂可以增加HER2靶向药物对HER2过表达肿瘤细胞的抗肿瘤活性^[27]。此外, 一

表 1 *BRCA1/2*突变各分型乳腺癌患者临床特征 (n%)
Table 1 Clinicopathological characteristics of breast cancer patients with *BRCA1/2* pathogenic variants stratified by different subtypes (n%)

Clinical characteristics	Total	HER2-positive	HR-positive/ HER2-negative	TNBC	P1	P2
Total	531	59	304	168		
Age (years)						
Median (range)	46.0 (21.0-75.0)	47.0 (32.0-74.0)	46.0 (21.0-75.0)	44.0 (27.0-75.0)	0.579	0.044
≤40	162 (30.5)	15 (25.4)	90 (29.6)	57 (33.9)	0.623	0.296
>40	369 (69.5)	44 (74.6)	214 (70.4)	111 (66.1)		
BBC status					0.731	0.609
Bilateral	101 (19.0)	13 (22.0)	58 (19.1)	30 (17.9)		
Unilateral	430 (81.0)	46 (78.0)	246 (80.9)	138 (82.1)		
Family history of breast and/or ovarian cancer					0.689	0.420
Yes	185 (34.8)	18 (30.5)	104 (34.2)	63 (37.5)		
No	346 (65.2)	41 (69.5)	200 (65.8)	105 (62.5)		
Family history of breast cancer					0.623	0.473
Yes	158 (29.8)	15 (25.4)	90 (29.6)	53 (31.5)		
No	373 (70.2)	44 (74.6)	214 (70.4)	115 (68.5)		
Family history of ovarian cancer					0.719	>0.999
Yes	23 (4.3)	3 (5.1)	12 (3.9)	8 (4.8)		
No	508 (95.7)	56 (94.9)	292 (96.1)	160 (95.2)		
Family history of any cancer					0.782	0.997
Yes	286 (53.9)	33 (55.9)	161 (53.0)	92 (54.8)		
No	245 (46.1)	26 (44.1)	143 (47.0)	76 (45.2)		
Tumor size (cm)					0.097	0.647
≤2	214 (41.8)	18 (31.0)	136 (45.9)	60 (38.0)		
2-5	268 (52.3)	36 (62.1)	145 (49.0)	87 (55.1)		
>5	30 (5.9)	4 (6.9)	15 (5.1)	11 (7.0)		
Unknown	19	1	8	10		
Lymph nodes status					0.125	0.174
Positive	194 (37.0)	19 (33.3)	137 (45.4)	38 (23.0)		
Negative	330 (63.0)	38 (66.7)	165 (54.6)	127 (77.0)		
Unknown	7	2	2	3		
Stage					0.149	0.166
Stage I	140 (28.4)	10 (18.9)	81 (28.2)	49 (32.0)		
Stage II	287 (58.2)	37 (69.8)	159 (55.4)	91 (59.5)		
Stage III	66 (13.4)	6 (11.3)	47 (16.4)	13 (8.5)		
Unknown	38	6	17	15		
Histology					0.768	0.331
IDC	465 (88.6)	52 (92.9)	268 (88.7)	145 (86.8)		
ILC	17 (3.2)	1 (1.8)	14 (4.6)	2 (1.2)		
Other	43 (8.2)	3 (5.4)	20 (6.6)	20 (12.0)		
Unknown	6	3	2	1		
Grade					0.624	0.010
Grade I + II	326 (76.2)	38 (80.9)	209 (85.0)	79 (58.5)		
Grade III	102 (23.8)	9 (19.1)	37 (15.0)	56 (41.5)		
Unknown	103	12	58	33		

Notes: BBC: bilateral breast cancer; IDC: invasive ductal carcinoma; ILC: invasive lobular carcinoma. P1: HER2-positive vs. HR-positive/HER2-negative; P2: HER2-positive vs. TNBC.

项2期研究（OPHELIA研究）纳入5例经治的*BRCA1/2*突变HER2阳性乳腺癌患者，采用奥拉帕利联合曲妥珠单抗治疗，有效率为60%且安全性良好^[28]。这些临床前和早期临床研究也为联合治疗策略的可行性提供了依据。

尽管*BRCA1/2*突变携带者中很少发生HER2阳性乳腺癌，但*BRCA*突变和HER2过表达和（或）基因扩增可以共存，因此未来的临床试验可以考虑PARP抑制剂单药或与抗HER2药物的联合策略。

新辅助治疗已成为HER2阳性早期乳腺癌的标准治疗^[12]，研究显示pCR与患者的长期良好结局有关^[13]，因此，对新辅助治疗的反应以及手术后pCR

状态可用于辅助个体化治疗。对于未达到pCR的患者，根据KATHERINE研究，14个周期的恩美曲妥珠单抗治疗已成为一种新的辅助治疗标准^[29]。此外，基于ExteNET研究，来那替尼也被批准用于早期HER2阳性乳腺癌的辅助强化治疗^[30]。而对于*BRCA*突变乳腺癌，基于OlympiA研究奥拉帕利被批准用于*BRCA1/2*突变HER2阴性高危早期乳腺癌患者的辅助治疗^[22]，但是该研究未纳入HER2阳性乳腺癌患者。本研究首次揭示在*BRCA1/2*突变HER2阳性乳腺癌中采用新辅助化疗联合靶向治疗后，41.2%的患者未达到pCR。因此，这些人群可能适合后续辅助强化治疗，未来可以探索新的治疗策

略,如抗HER2靶向治疗联合PARP抑制剂治疗。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究为单中心回顾性研究,可能存在内在数据偏倚;其次,尽管本研究纳入BRCA1/2突变乳腺癌大样本队列,但是HER2阳性患者的样本量仍较小,尤其是接受新辅助靶向治疗的人群较少,且均接受曲妥珠单抗单靶治疗。

综上,本研究显示BRCA1/2突变乳腺癌中HER2阳性患者比例超过10%。在接受新辅助靶向治疗后仍有40%左右的患者未达到pCR,提示可能成为抗HER2靶向治疗联合PARP抑制剂治疗的潜在人群。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Loibl S, Poortmans P, Morrow M, *et al.* Breast cancer[J]. *Lancet*, 2021, 397(10286): 1750-1769.
- [2] Marra A, Chandarlapaty S, Modi S. Management of patients with advanced-stage HER2-positive breast cancer: current evidence and future perspectives[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(3): 185-202.
- [3] Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(2): 101-126.
- [4] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, *et al.* 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 791-800.
- [5] Diéras V, Miles D, Verma S, *et al.* Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): 732-742.
- [6] Murthy RK, Loi S, Okines A, *et al.* Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(7): 597-609.
- [7] Saura C, Oliveira M, Feng YH, *et al.* Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27): 3138-3149.
- [8] Swain SM, Miles D, Kim SB, *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 519-530.
- [9] Xu B, Yan M, Ma F, *et al.* Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(3): 351-360.
- [10] 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.
- [11] Cortés J, Kim SB, Chung WP, *et al.* Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(12): 1143-1154.
- [12] Harbeck N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer[J]. *Breast*, 2022, 62 Suppl 1(Suppl 1): S12-S16.
- [13] Cortazar P, Zhang L, Untch M, *et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis[J]. *Lancet*, 2014, 384(9938): 164-172.
- [14] Sun J, Meng H, Yao L, *et al.* Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in a Large Series of Unselected Breast Cancer Patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(20): 6113-6119.
- [15] Zang F, Ding X, Chen J, *et al.* Prevalence of BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants in 8627 unselected patients with breast cancer: stratification of age at diagnosis, family history and molecular subtype[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 195(3): 431-439.
- [16] Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, *et al.* Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers[J]. *JAMA*, 2017, 317(23): 2402-2416.
- [17] Sun J, Chu F, Pan J, *et al.* BRCA-CRisk: A Contralateral Breast Cancer Risk Prediction Model for BRCA Carriers[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(5): 991-999.
- [18] Turner NC, Reis-Filho JS. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype[J]. *Oncogene*, 2006, 25(43): 5846-5853.
- [19] Atchley DP, Albarracín CT, Lopez A, *et al.* Clinical and Pathologic Characteristics of Patients With BRCA-Positive and BRCA-Negative Breast Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(26): 4282-4288.
- [20] Robson ME, Tung N, Conte P, *et al.* OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(4): 558-566.
- [21] Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, *et al.* Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2394-2405.
- [22] Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, *et al.* Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(12): 1250-1268.
- [23] Tomasello G, Gambini D, Petrelli F, *et al.* Characterization of the HER2 status in BRCA-mutated breast cancer: a single institutional series and systematic review with pooled analysis[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(4): 100531.
- [24] Viansone A, Pellegrino B, Omarini C, *et al.* Prognostic significance of germline BRCA mutations in patients with HER2-POSITIVE breast cancer[J]. *Breast*, 2022, 65: 145-150.
- [25] Akkoc Mustafayev FN, Shukla MA, Lanier A, *et al.* Survival outcomes of patients with HER2/neu-positive breast cancer with germline BRCA mutations[J]. *Cancer*, 2024, 130(9): 1600-1608.
- [26] Evans DG, Lalloo F, Howell S, *et al.* Low prevalence of HER2 positivity amongst BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and in primary BRCA screens[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 155(3): 597-601.
- [27] García-Parra J, Dalmases A, Moráncho B, *et al.* Poly (ADP-ribose) polymerase inhibition enhances trastuzumab antitumour activity in HER2 overexpressing breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(15): 2725-2734.
- [28] Alés-Martínez JE, Balmaña J, Sánchez-Rovira P, *et al.* Olaparib plus trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer patients with germline BRCA1/2 mutations: The OPHELIA phase 2 study[J]. *Breast*, 2024, 77: 103780.
- [29] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, *et al.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2): 122-131.
- [30] Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, *et al.* Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1688-1700.

[编辑: 刘红武; 校对: 邱颖慧]

作者贡献:

廖兴宇: 数据收集与统计, 论文撰写

刘慧敏、孙洁、胡丽、张娟、姚璐、徐晔: 数据收集及整理

解云涛: 研究指导及论文修改