

人工智能在乳腺癌HER2精准判读中的应用进展

程玲莉, 王芊文, 谢 婷, 阎红琳, 袁静萍*

(武汉大学人民医院病理科, 武汉 430060)

摘 要: 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, HER2作为其重要的分子标志物, 对于指导乳腺癌靶向治疗具有重要意义。依赖免疫组化和荧光原位杂交的传统HER2判读方法存在主观性强、重复性差等问题。近年来, 人工智能技术在病理图像分析领域迅速发展, 为HER2的智能化、标准化判读提供了新思路。本文围绕人工智能在HER2判读中的应用进展进行综述, 探讨其优劣势及未来发展方向, 为推动人工智能在乳腺癌精准诊断中的临床转化提供参考。

关键词: 人工智能; 深度学习; 乳腺癌; HER2判读; 数字病理

中图分类号: R737.9; TP18

文献标识码: A

Progress in the application of artificial intelligence in the accurate interpretation of HER2 in breast cancer

CHENG Ling-Li, WANG Qian-Wen, XIE Ting, YAN Hong-Lin, YUAN Jing-Ping*

(Department of Pathology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Breast cancer is one of the most frequently diagnosed malignant neoplasms in women globally. As an essential molecular biomarker for breast cancer stratification, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) plays a decisive role in guiding individualized anti-tumor targeted therapy. Immunohistochemistry (IHC) and fluorescence in situ hybridization (FISH) constitute the routine diagnostic methods for clinical HER2 status evaluation. Manual slide interpretation based on these two detection techniques has prominent inherent defects, including marked subjective bias among pathologists, poor inter-laboratory reproducibility, long diagnostic turnaround time, and limited diagnostic performance for lesions with intratumoral spatial heterogeneity, which creates prominent diagnostic difficulties particularly for patients with HER2-low expression. The popularization of digital whole-slide imaging technology and the continuous improvement of computational pathological analysis algorithms have driven rapid progress of intelligent pathological diagnosis over the past decade, which provides a new technical path to realize objective, standardized automatic HER2 evaluation. Existing relevant research can be divided into three primary research directions: predictive models that infer HER2 expression status only from conventional hematoxylin-eosin (HE) stained sections, automatic scoring systems for IHC slices to classify HER2 expression grades, and quantitative analysis algorithms designed for FISH amplification signal counting. Multiple technical frameworks, including weakly supervised multiple instance learning, transfer learning and multi-modal contrastive learning, have been developed to extract tumor morphological characteristics, realize cross-modal feature matching and complete HER2 classification tasks. Related validation data indicate that most of these models obtain area under the curve values between 0.75 and 0.90 in internal cross-verification and external cohort testing. Nevertheless, such automated analytical approaches still possess obvious application constraints. The predictive efficacy of these models highly depends on indirect tissue morphological characteristics, and their diagnostic stability decreases sharply in specimens with high tumor heterogeneity. Other limiting factors include insufficient multi-center verified data sets, insufficient model generalization ability, and imperfect clinical transformation standards. The present review systematically sorts out the research progress of computational pathological techniques in HER2 automatic diagnosis, comprehensively compares the advantages and inherent defects of different analytical algorithms, and expounds future research orientations such as interpretable pathological models, multi-modal

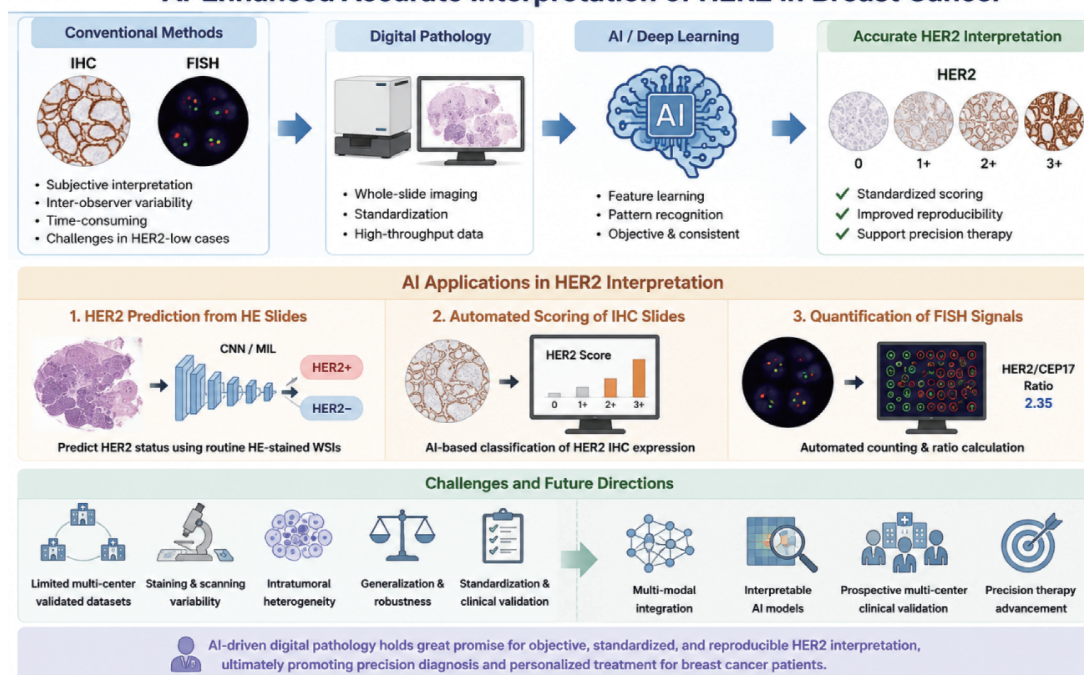
收稿日期: 2025-10-29; 修回日期: 2025-12-15

基金项目: 武汉大学人民医院交叉创新人才项目(JCRCZN-2022-015)

*通信作者: E-mail: yuanjingping@whu.edu.cn

combined diagnosis and prospective multi-center clinical verification. This work is expected to offer theoretical references for advancing the clinical translation of digital pathological detection in precision diagnosis of breast malignant tumors.

AI-Enhanced Accurate Interpretation of HER2 in Breast Cancer



Key words: artificial intelligence; deep learning; breast cancer; HER2 interpretation; digital pathology

乳腺癌是全球女性中发病率和死亡率都较高的癌症之一^[1]。有报道显示,15%~20%的乳腺癌患者存在人表皮生长因子受体2(即HER2)过度表达或者基因扩增的情况^[2]。HER2基因属于ErbB受体酪氨酸激酶家族成员,位于人类第17号染色体长臂的q12区域,当HER2基因扩增或者蛋白过度表达时,能够驱动PI3K/AKT、MAPK等信号通路,促进细胞增殖并且抑制凋亡,进而推动乳腺癌的发生与发展^[3]。和HER2阴性乳腺癌相比,HER2阳性乳腺癌侵袭性更高,复发率和死亡率也更高,采用曲妥珠单抗等抗HER2靶向药物能够获得明显疗效^[4,5]。因此,准确判断HER2的表达状态在乳腺癌治疗中十分关键。目前,HER2状态的检测主要依靠免疫组化(immunohistochemistry, IHC)和荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH),但这两种方法都有主观性强以及评估一致性不足的问题。人工智能(artificial intelligence, AI),特别是基于深度学习(deep learning, DL)的图像识别技术,在病理图像领域中的应用越来越广泛,正逐渐成为HER2判读的重要辅助手段。基于此,本文对人工智能在乳腺癌HER2判读领域的最新研究进展进行

系统梳理,并且全面评估其在病理学应用中面临的机遇与挑战。

1 人工智能深度学习概述

过去五年,深度学习(DL)已变成医学影像与数字病理分析的核心技术框架,DL网络能够借助端到端训练,从大规模样本里自动学习多层次特征表示,大幅降低对传统基于手工特征方法的依赖,还在分类、分割、检测与图像生成等任务中达到或超过专家水平。常用的DL学习架构各有侧重点:卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)在二维或三维空间数据上表现最佳,已成为乳腺癌病理切片定量分析的主要模型;递归神经网络(recursive neural network, RNN)及其变体适合处理时间或序列信息;生成对抗网络(generative adversarial network, GAN)与自编码器(auto-encoder, AE)常用于数据增强、去噪与无监督特征压缩;而 Vision Transformer 等新型结构正在提高对长程依赖的建模能力^[6]。DL凭借自动化、端到端的特征学习能力,给乳腺癌病理诊断带来了前所未有的准确性和效率。AI赋能的病理深度模型正逐渐从实验研究迈向临床应用,成为精

准医疗的重要推动力量。在此情形下,基于DL的HER2表达判读方法受到广泛关注,成为乳腺癌分子分型与治疗决策中的关键研究热点之一。

2 人工智能在基于病理图像的HER2判读中的应用进展

数字病理是把玻片图像变成数字化,借助图像处理技术实现自动分析,在乳腺癌范畴,基于卷积神经网络(CNN)的算法可以从全扫描切片(whole slide image, WSI)里自动提取核形态、组织学模式以及HER2等蛋白表达特征,既提高了判读的一致性,又明显减少了病理医生看片的时间^[7,8]。目前,DL算法已逐渐用于乳腺癌中HER2状态的智能判读,涵盖HE染色切片、IHC图像以及FISH图像的自动分析,并且在多项研究中获得了积极的进展。尽管现有HER2判读研究整体准确性较高,但不同算法间仍存在明显差异。这主要与训练数据量和标注质量不均、染色与扫描设备差异导致的域偏移、弱监督模型在边界病例中易受噪声影响,以及强化学习模型在小样本条件下不稳定有关。此外,一些HE模型在内部测试中表现良好,但外部验证性能下降,表明泛化能力仍有限;部分研究缺乏跨中心验证,模型在真实临床环境中的鲁棒性仍需评估。

2.1 HE图像分析

近些年,有越来越多的研究试着直接借助HE染色的WSI图像来预测乳腺癌HER2状态,与传统依靠免疫染色的办法相比,HE图像更具通用性和临床应用根基。DL模型在提取肿瘤形态特征、搭建HER2预测模型方面显示出一定的潜力。Farahmand等^[9]提出了一种全新的CNN方法,此方法能够预测HER2阳性乳腺癌患者HE染色图像里的HER2状态,该CNN分类模型在切片水平HER2判读的交叉验证中AUC值达0.90,在TCGA独立测试集上AUC为0.81,具备优异的判别效能与泛化性能。Yan等^[10]提出了一种基于弱监督的多实例学习架构PhiHER2,能从乳腺癌HE切片的WSI中自动预测HER2状态,通过引入分层原型聚类与跨注意力机制,在保留病理图像表型异质性的同时,提高HER2状态在切片层级的预测性能,并且在多个真实世界数据集上明显优于传统方法,能够显著区分HER2阳性和阴性病例。Li等^[11]提出基于转移学习的概率聚合模型TL-PA,该模型仅通过HE染色全切片图像就能预测HER2状

态,还在多中心队列中验证了其泛化能力,与传统多实例学习方法相比,TL-PA在四个独立队列中都表现出较高的准确性,AUC为0.75~0.77,并且与HER2 IHC评分以及pCR、RCB等疗效指标呈中度相关。Rawat等^[12]提出“组织指纹”的概念,构建深度学习模型在无标注HE图像上进行预训练,以此识别患者间的组织形态差异,进而用于预测乳腺癌的ER、PR和HER2状态;在两个独立数据集中,该模型实现了较高的预测性能,HER2的AUC为0.79,表明HE图像中确实包含着可用于分子分型的客观信息。

2.2 IHC图像分析

HER2 IHC染色是目前临床判定HER2状态的主要方法之一,AI技术的进步为IHC切片的自动打分、弱表达识别以及判读一致性的提高提供了重要工具。Qaiser等^[13]首次把HER2 IHC判读建构成序列决策任务,用深度强化学习也就是DRL来挑选关键区域并预测分数,模拟病理医师看片的过程,在HER2 Scoring Challenge和GEP-NET数据集中,该方法的准确性和计算效率都比传统CNN要好,显示出DRL在大规模病理图像分析中的应用潜力。Fan等^[14]构建了一个全景式智能乳腺肿瘤诊断系统,利用CNN自动解析IHC图像中HER2、ER、PR及Ki-67的特征,在亚型判定模块中整合低维特征输出分子分型建议,该系统在两大模块协同作用下实现平均灵敏度97.6%、特异性96.1%,其中HER2判读的灵敏度高达99.8%,特异性达96.9%,整体性能超过病理医师水平,显著提高了IHC解释的效率和一致性。Khameneh等^[15]提出一种融合支持向量机(即SVM)与CNN的多阶段HER2 IHC评分框架,用superpixel-SVM方法对WSI中的上皮与间质区域进行分类,在上皮区域内应用CNN进行膜染色分割,合并分割结果并给出HER2总评分,该方法在127张WSI上的测试结果比传统手工特征与单一深度学习方法好,在提高评分效率与一致性方面有较好的应用前景。

2.3 FISH图像分析

对于IHC评分为2+的疑难病例,荧光原位杂交(FISH)是明确HER2基因扩增状态的关键补充检测方案,具备高诊断特异性。然而FISH切片图像常存在信号堆叠、肿瘤空间异质性明显等问题,人工阅片不仅耗时费力,而且不同医师间判读一致性较差,由此大量研究开始研发适用于FISH图像的自动化识

别与定量分析模型。Wang等^[16]提出软采样级联DL模型联合信号检测网络,对FISH与双色原位杂交(DISH)图像中17号染色体着丝粒(CEN17)与HER2信号开展定量分析,达成细胞级HER2扩增判读自动化,模型在两类临床数据集上获得超过97%的准确率、召回率与F1分数,并且明显比7种最新深度学习方法好, p 值小于0.01,在胃癌DISH样本里的扩展应用同样得到 $97.7\% \pm 1.5\%$ 的准确率和 $96.2\% \pm 5.8\%$ 的精确率,展现了跨癌种HER2评估的临床潜力。针对HER2基因扩增的原位杂交(ISH)图像分析,Rehman等^[17]回顾了1997—2023年间的半自动和全自动计算方法,涵盖图像处理、传统机器学习及深度学习模型比较,结果显示基于DL的全自动分析方法在处理核异质性与信号复杂性方面有更高的准确性和扩展性,能明显减轻人工负担并提高诊断一致性。传统FISH图像分析大多采用目标检测方法识别HER2(ERBB2)与CEN17探针信号,但在信号密集聚集区域准确性较低,为解决这个问题,Hofener等^[18]提出基于DL的密度图回归方法,通过生成FISH信号的密度分布图进行积分来估算探针数量和比值。该方法在信号重叠严重区域表现出色,探针比值与人工计数结果相关性良好,Pearson相关系数为0.907,与病理专家评分一致性高,平衡一致率为0.971,明显优于传统检测与面积方法。

2.4 多模态数据融合分析

伴随AI技术在医学图像分析领域应用的持续深入,多模态数据融合成为乳腺癌HER2状态判读研究的关键方向。传统HER2评估依靠单一模态,像IHC、FISH或者HE切片,存在主观性大、表达异质性强、信息不完整等状况,很难全方位捕捉HER2表达的空间、分子和组织学特性。多模态方法引入病理图像、医学影像以及临床病理数据等不同来源的信息,利用深度学习模型对其开展特征提取与协同建模,大幅提升了HER2状态识别的准确性、稳定性和可解释性。Shi等^[19]提出的一种弱监督多模态对比学习(WSMCL)框架,联合运用HE与IHC切片图像,通过多头自注意力机制提取关键区域特征,设计多模态注意力对比学习模块来实现语义对齐,最终在WSI层面达成更高效的HER2评分预测。该方法明显优于现有的单模态或浅层特征驱动模型,证实多模态协同学习在提高判读一致性方面具备重要优势。Yao等^[20]提出的一种基于全切片图像灰度图

(GrayMap)与CNN的模型,能同时预测HER2蛋白表达水平也就是IHC评分以及基因扩增状态即FISH;在228例乳腺浸润性癌切片里,该模型IHC分类准确率为95.2%,FISH状态预测准确率为92.1%,与经验丰富的病理专家评分高度相符,一致性相关系数ICC为0.903,Cohen's κ 为0.875;该方法无需复杂人工干预,有较强的稳定性和临床应用潜力,特别适合对HER2异质性较强的病例进行自动评估。

2.5 各方法的优势与局限性比较

在技术路径方面,各类HER2判读模型各有优势与局限。HE图像模型成本较低且易于推广,但其预测依赖形态学间接标志而非蛋白质表达本身,因此存在显著异质性的肿瘤中可靠性有限。IHC图像模型最贴近临床标准,但染色差异可能导致模型一致性下降。FISH图像分析提供基因层面的特异性信息,但由于信号重叠和噪声复杂,模型对训练数据质量高度敏感。多模态模型通常表现最佳,但对数据完整性要求高,实际应用中难以完全满足。总体来看,各种方法在准确性、数据需求及可解释性方面存在明显差异,应根据具体临床场景权衡选择。

3 人工智能在HER2低表达与异质性识别中的应用进展

3.1 HER2低表达分析

近几年,HER2-low概念的提出进一步扩大了HER2的临床意义范围,这类乳腺癌的HER2的免疫组织化学(IHC)表达为1+或者2+,且荧光原位杂交(FISH)结果为阴性,虽然不符合传统HER2阳性的定义,但在抗体偶联药物(ADC)比如trastuzumab deruxtecan的治疗中呈现出良好反应性,这表明HER2在乳腺癌中并非“阳性/阴性”这种二元分类,而是一个连续的范围,具备治疗指导和预后判断的双重作用。识别HER2低表达也就是IHC 1+或2+且FISH阴性近年来成了新的研究热门方向,其对新型ADC药物疗效有指导意义^[21,22]。传统判读很难精准识别HER2低表达水平,AI模型在连续变量表达评分以及边界值识别方面有独特优势。DESTINY-Breast04研究证实T-DXd在HER2-low转移性乳腺癌中的疗效,而准确识别HER2 IHC评分1+与2+成为治疗决策的关键。Albuquerque等^[23]把一项最新的诊断性Meta分析纳入多项研究,评估了AI对HER2评分的判读准确性,结果显示其对T-DXd适应证预

测的灵敏度是0.97,特异度为0.82。DL算法与基于补丁的分析模型表现最好,而商业算法及外部验证数据集的性能有所降低,研究显示AI在辅助判读HER2-low状态,特别是区分2+与3+病例方面有良好前景。Valieris等^[24]提出一种基于弱监督学习的深度神经网络模型,该模型能直接从HE图像中预测HER2表达状态,包括HER2阴性、HER2-low和HER2高表达,此方法利用原始病理图像训练注意力机制模型,不依赖IHC或FISH数据,就能识别HER2-low表型,并通过可视化热图展示模型关注的组织区域,实验结果表明该模型在多种数据集上都表现出较高的判别准确性,为HER2-low的非侵入性辅助判读提供了新途径。Du等^[25]构建基于HE切片的AI分类模型,用WSI对HER2状态进行直接预测,该模型在癌症基因组图谱乳腺癌数据集(TCGA-BRCA)与自建数据集(USTC-BC)中得到的AUC值分别为0.688与0.795,尤其在HER2-low乳腺癌中表现出更好的预测准确性,并通过注意力热图实现了较强的可解释性。美国临床肿瘤学会(ASCO)等多项会场报告显示,病理学家对HER2极低频表达与HER2纯0的判断分歧高达三分之一,AI辅助IHC判读可明显降低这类误判率,AI辅助的IHC数字分析能检测到常被人工忽略的弱膜着色或散在着色,从而识别出所谓的HER2-ultra-low病例,也就是IHC 0但存在微弱膜染色。Wu等^[26]进行的一项多中心研究表明,AI辅助的增强现实显微系统可显著提高病理科医师对HER2 IHC 0与1+评分的准确率(由80%提升到93%),并改善评分一致性组内相关系数(ICC),使之从0.542增至0.812,尤其在异质性肿瘤中准确率由0.68提升至0.89,接近非异质性病例的0.97,这提示AI系统在HER2-low识别中有巨大潜力,尤其能显著提升初级病理医师的评估表现。虽然目前关于HER2低表达的AI判读模型研究备受关注并且初见成效,但是HER2-low的边界判定仍具有一定的主观性。因此,即使AI能提升判读准确性,仍需通过多中心数据验证其泛化能力。此外,低表达病例样本量有限,模型在极端或少见表型下的表现仍需进一步研究和评估。

3.2 HER2空间异质性分析

同一肿瘤内部不同区域的HER2表达水平存在空间异质性,这给治疗反应和预后评估带来了挑战。为提升判读的准确性,研究人员引入AI方法来自动

检测和量化HER2的异质分布。Selcuk等^[27]提出基于DL的“Pyramid Sampling”模型,借助金字塔采样策略有效捕捉IHC图像里的空间差异,该方法有效平衡了细胞层面与组织层面特征的关系,在多中心构建的数据集上达到了84.7%的盲测分类准确率。Yao等^[20]开发的GrayMap+模型处理HER2 IHC WSI发现,如果肿瘤内部HER2表达有异质性,则模型判读和病理分歧主要集中在这些区域,这表明异质性是模型识别挑战的来源之一。Bitencourt等^[28]以311例接受新辅助化疗(NAC)的HER2过表达乳腺癌患者为基础,通过融合MRI影像组学和临床参数,构建了机器学习模型用于预测HER2异质性以及病理完全缓解(pCR),HER2异质性模型结合两个临床参数和一个影像组学特征,在验证集中准确率达到97.4%,灵敏度达到99.3%,特异度达到81.3%,预测pCR的模型结合六个MRI特征,其中四个是影像组学参数,在测试集中诊断准确率达83.9%,明显比仅用临床特征的模型要高,p值为0.029,用MRI影像组学量化肿瘤内异质性ITH能显著提高HER2多状态判别准确性。Chen等^[29]基于MRI habitat放射组学区提取ITH特征,构建三分类HER2判别模型,其在验证集中AUC为0.84~0.94,显示出AI可凭借异质性特征实现HER2-zero/low/positive的精准分型。对HER2空间异质性的分析需要依赖高质量的多模态数据,但在MRI等影像特征的提取与标准化过程中仍面临技术挑战。此外,由于异质性区域的标注成本较高,AI模型在处理样本量有限或极端表达区域时可能存在偏倚,从而影响分析的可靠性和泛化能力。

4 研究局限性

尽管近年来AI在HER2状态的判读中取得了一定的进展,现有研究仍存在多方面局限性,限制了其向临床实际应用的转化。首先,多数研究依赖单中心回顾性数据,可能导致选择偏倚,使模型在不同机构或不同人群中的泛化能力受限。其次,扫描设备型号、染色批次及组织处理流程存在差异,造成显著域偏移,模型在跨机构验证或实际临床场景中可能出现性能下降。第三,样本多来自单一地区或单一人种,缺乏多民族、多地域样本支持,进一步限制了模型在多样化临床环境中的适用性。此外,部分研究缺乏完整可重复性描述,包括源代码公开、训练参

表1 AI在乳腺癌HER2判读中的应用总结

Table 1 Summary of AI applications for HER2 assessment in breast cancer

任务类型	主要AI方法	核心优势	代表性性能	局限性
HE切片预测HER2	弱监督多实例学习 (PhiHER2) 迁移学习概率聚合 (TL-PA) 组织指纹深度学习	无需IHC/FISH染色 降低检测成本 普适性强	AUC 0.75~0.90 HER2-low区分显著	依靠肿瘤形态学特征进行间接推断,在异质性肿瘤预测中可靠性有限
IHC自动评分	深度强化学习 (DRL)序列决策 SVM-CNN多阶段框架 全景式CNN诊断系统	模拟病理医生阅片逻辑 减少主观差异 提升弱表达识别精度	灵敏度99.8% 特异性96.9% 评分一致性ICC>0.90 效率提升50%+	染色差异影响一致性,低表达病例泛化有限
FISH信号分析	密度图回归(解决信号重叠) 级联深度学习模型 信号检测网络自动化	精准处理密集信号区 降低人工计数负担 跨癌种适用性	准确率>97% 探针比值相关性r=0.907 F1-score>97%	对训练数据质量敏感,噪声和信号重叠可能影响稳定性
多模态融合判读	HE+IHC多模态对比学习 (WSMCL) GrayMap+CNN双预测模型 MRI影像组学+临床参数整合	突破单一模态局限 捕获空间-分子关联 提升异质性分析能力	IHC/FISH双预测准确率>92% AUC 0.84~0.94 病理专家一致性κ=0.875	数据完整性要求高,样本缺失或异质区域不足可能影响性能
HER2-low识别	HE图像弱监督分类 AI-AR增强现实显微系统 ADC治疗响应预测模型	精准区分IHC 0/1+/2+ 扩大靶向治疗受益人群 辅助初级病理医生	灵敏度0.97/特异度0.82 初级医师准确率93%↑ 异质性病例准确率89%↑	样本量有限,边界判定主观,极端表型表现需进一步评估
空间异质性分析	Pyramid Sampling深度学习 MRI habitat影像组学 肿瘤内异质性 (ITH)特征建模	定位异质表达区域 预测治疗反应 (如pCR) 可视化指导活检	异质性分类准确率84.7% pCR预测准确率83.9% 多中心验证AUC 0.84~0.94	高质量多模态数据需求大,异质区域标注成本高,小样本或极端区域可能倚倚

数说明及外部验证策略,这对模型的验证和优化形成障碍。这些因素不仅影响模型的性能评估,也直接制约了其向真实临床落地的可行性,如多中心临床验证难度增加、标准化流程缺乏、跨系统集成复杂等。综合来看,现有研究仍需在数据多样性、标准化、可重复性和外部验证等方面进行系统改进,才能为稳定可靠的临床应用奠定基础。

5 总结与展望

本文回顾了过去十年,尤其是近五年人工智能在乳腺癌HER2判读中的最新进展,包括数字病理、多模态融合、低表达识别及空间异质量化等方面(表1)。总体来看,深度学习模型显著提高了HER2评分的一致性和效率,并推动其向临床辅助诊断系统转化。部分商用平台如Mindpeak、Aiforia已获得CE-IVD认证,而PathAI、Lunit、Ibex等在研究中表现优异,尤其在低表达或超低表达HER2判读中展现出潜力。

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, 2024, 74: 229–63.

[2] Pham M, Balezo G, Tilmant C, et al. Interpretable HER2 scoring by evaluating clinical guidelines through a weakly supervised, constrained deep learning approach. Comput Med Imaging Graph, 2023, 108: 102261.

[3] Smith AE, Ferraro E, Safonov A, et al. HER2⁺ breast cancers evade anti-HER2 therapy via a switch in driver pathway. Nat Commun, 2021, 12: 6610–67.

[4] Kang Y, Oh SJ, Bae SY, et al. Predictive biological factors for late survival in patients with HER2-positive breast cancer. Sci Rep, 2023, 130: 11008.

[5] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. Lancet Oncol, 2021, 22: 1139–50.

[6] Chen X, Wang X, Zhang K, et al. Recent advances and clinical applications of deep learning in medical image analysis. Med Image Anal, 2022, 79: 102444.

[7] Soliman A, Li Z, Parwani AV. Artificial intelligence's impact on breast cancer pathology: a literature review. Diagn Pathol, 2024, 19: 38.

[8] Pandey SK, Rathore YK, Ojha MK, et al. BCCHI-HCNN: Breast cancer classification from histopathological images using hybrid deep CNN models. J Imaging Inform Med, 2025, 38: 1690–703.

[9] Farahmand S, Fernandez A, Ahmed FS, et al. Deep learning trained on hematoxylin and eosin tumor region

- of interest predicts HER2 status and trastuzumab treatment response in HER2⁺ breast cancer. *Mod Pathol*, 2022, 35: 44–51.
- [10] Yan C, Sun J, Guan Y, et al. PhiHER2: phenotype-informed weakly supervised model for HER2 status prediction from pathological images. *Bioinformatics*, 2024, 40(Suppl 1): i79–90.
- [11] Li X, Lin Z, Qiu C, et al. Transfer learning drives automatic HER2 scoring on HE-stained WSIs for breast cancer: a multi-cohort study. *Breast Cancer Res*, 2025, 27: 62.
- [12] Rawat RR, Ortega I, Roy P, et al. Deep learned tissue "fingerprints" classify breast cancers by ER/PR/Her2 status from H&E images. *Sci Rep*, 2020, 10: 7275.
- [13] Qaiser T, Rajpoot NM. Learning where to see: A novel attention model for automated immunohistochemical scoring. *IEEE Trans Med Imaging*, 2019, 38: 2620–31.
- [14] Fan L, Liu J, Ju B, et al. A deep learning based holistic diagnosis system for immunohistochemistry interpretation and molecular subtyping. *Neoplasia*, 2024, 50: 100976.
- [15] Khameneh FD, Razavi S, Kamasak M. Automated segmentation of cell membranes to evaluate HER2 status in whole slide images using a modified deep learning network. *Comput Biol Med*, 2019, 110: 164–74.
- [16] Wang C, Chu K, Su T, et al. Automated quantification of HER2 amplification levels using deep learning. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2025, 29: 333–44.
- [17] Rehman ZU, Ahmad Fauzi MF, Wan Ahmad WSHM, et al. Review of in situ hybridization (ISH) stain images using computational techniques. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14: 2089.
- [18] Hofener H, Homeyer A, Forster M, et al. Automated density-based counting of FISH amplification signals for HER2 status assessment. *Comput Methods Programs Biomed*, 2019, 173: 77–85.
- [19] Shi J, Sun D, Jiang Z, et al. Weakly supervised multi-modal contrastive learning framework for predicting the HER2 scores in breast cancer. *Comput Med Imaging Graph*, 2025, 121: 102502.
- [20] Yao Q, Hou W, Wu K, et al. Using whole slide gray value map to predict HER2 expression and FISH status in breast cancer. *Cancers (Basel)*, 2022, 14: 6233.
- [21] Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2022, 387: 9–20.
- [22] Li Z, Guo S, Xue H, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in the treatment of HER2-low/positive advanced breast cancer: a single-arm meta-analysis. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1183514.
- [23] Albuquerque DAN, Vianna MT, Sampaio LAF, et al. Systematic review and meta-analysis of artificial intelligence in classifying HER2 status in breast cancer immunohistochemistry. *NPJ Digit Med*, 2025, 8: 144.
- [24] Valieris R, Martins L, Defelicibus A, et al. Weakly-supervised deep learning models enable HER2-low prediction from H&E stained slides. *Breast Cancer Res*, 2024, 26: 124.
- [25] Du J, Shi J, Sun D, et al. Machine learning prediction of HER2-low expression in breast cancers based on hematoxylin-eosin-stained slides. *Breast Cancer Res*, 2025, 27: 57.
- [26] Wu S, Yue M, Zhang J, et al. The role of artificial intelligence in accurate interpretation of HER2 immunohistochemical scores 0 and 1+ in breast cancer. *Mod Pathol*, 2023, 36: 100054.
- [27] Selcuk SY, Yang X, Bai B, et al. Automated HER2 scoring in breast cancer images using deep learning and pyramid sampling. *BME Front*, 2024, 5: 48.
- [28] Bitencourt AGV, Gibbs P, Rossi Saccarelli C, et al. MRI-based machine learning radiomics can predict HER2 expression level and pathologic response after neoadjuvant therapy in HER2 overexpressing breast cancer. *EBioMedicine*, 2020, 61: 103042.
- [29] Chen H, Liu Y, Zhao J, et al. Quantification of intratumoral heterogeneity using habitat-based MRI radiomics to identify HER2-positive, -low and -zero breast cancers: a multicenter study. *Breast Cancer Res*, 2024, 26: 160.