·论著·

HER2零表达与低表达乳腺癌的临床特征和新辅助治疗效果分析

陈美霖[1],陈麒帆[2],李牧遥[2],金锋[2],金紫凝[2],郑昂[2]
(1. 首都医科大学附属北京朝阳医院,北京 100020; 2. 中国医科大学附属第一医院乳腺外科,沈阳 110001)

摘要 目的 探讨人表皮生长因子受体2(HER2)零表达(HER2-0)与HER2低表达乳腺癌患者的临床特征以及新辅助治疗效果的差异。**方法** 收集2016年1月至2020年12月中国医科大学附属第一医院乳腺外科收治的303例HER2-0与HER2低表达乳腺癌患者的临床资料,主要研究终点是乳腺病理完全缓解(bpCR)。采用t检验和χ^2检验比较HER2-0与HER2低表达乳腺癌患者各项临床指标的差异。采用logistic单因素和多因素回归分析,并结合基于倾向评分的治疗加权逆概率(IPTW)比较HER2-0与HER2低表达乳腺癌患者,以及不同激素受体(HR)表达患者间新辅助治疗效果的差异。**结果** HER2-0与HER2低表达患者确诊时的年龄、绝经状态、生育史、锁骨淋巴结侵犯、胸肌腋窝淋巴结侵犯、术前临床T分期和N分期、TNM分期和手术方式比较均无统计学差异(均$P > 0.05$)。HER2低表达和HER2-0患者新辅助治疗后bpCR比较无统计学差异($P > 0.05$)。在HR阴性患者中,HER2低表达患者新辅助治疗后bpCR显著优于HER2-0患者($P < 0.05$);而在HR阳性患者中,HER2低表达与HER2-0患者的bpCR比较无统计学差异($P > 0.05$)。**结论** HER2-0与HER2低表达乳腺癌患者的临床特征未见明显差异。HR阴性患者中HER2低表达患者新辅助治疗效果显著优于HER2-0患者。不同HR表达水平的HER2低表达乳腺癌可能是一种独特的亚型,值得更多关注。

关键词 乳腺癌; HER2低表达; HER2零表达; 临床特征; 新辅助治疗
中图分类号 R737.9 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)06-0487-09
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260605.1341.016
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2026.06.002

Clinical characteristics and neoadjuvant treatment efficacy of HER2 zero-expression and low-expression breast cancer

CHEN Meilin[1], CHEN Qifan[2], LI Muyao[2], JIN Feng[2], JIN Zining[2], ZHENG Ang[2]
(1. Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China; 2. Department of Breast Surgery, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract Objective To explore the differences in clinical characteristics and neoadjuvant treatment outcomes between patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) zero-expression (HER2-0) and HER2-low expression breast cancer. **Methods** Clinical data from 303 patients with HER2-0 and HER2-low breast cancer treated at the Department of Breast Surgery, the First Hospital of China Medical University, were collected from January 2016 to December 2020. The primary study endpoint was breast pathological complete response (bpCR). The t and χ^2 test were used to compare the differences in clinical indicators between HER2-0 and HER2-low breast cancer patients. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed, combined with inverse probability of treatment weighting (IPTW) based on propensity scores, to compare differences in neoadjuvant therapy efficacy between patients with HER2-0 and HER2-low breast cancer and among patients with different hormone receptor (HR) expression statuses. **Results** No statistically significant differences were observed between HER2-0 and HER2-low patients in terms of age at diagnosis, menopausal status, reproductive history, supraclavicular lymph node involvement, pectoral axillary lymph node involvement, preoperative clinical tumor (T) and node (N) stages; tumor, node, and metastasis (TNM) stage; and surgical approach (all $P > 0.05$). No statistically significant differences in bpCR after neoadjuvant therapy were observed between HER2-low and HER2-0 patients ($P > 0.05$). Among HR-negative patients, HER2-low patients showed significantly better bpCR after neoadjuvant therapy compared with HER2-0 patients ($P < 0.05$). However, among HR-positive patients, no statistically significant differences in bpCR were observed between HER2-low and HER2-0 patients ($P > 0.05$). **Conclusion** No significant differences in clinical characteristics were observed between HER2-0 and HER2-low breast cancer patients.

基金项目: 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心2025年慢病管理研究课题(GWJJMB202510022193);辽宁省科技计划联合计划项目技术攻关项目(2024JH2/102600315)
作者简介: 陈美霖(2004-),女,本科在读.
通信作者: 郑昂,E-mail:azheng@cmu.edu.cn
收稿日期: 2026-03-24
网络出版时间: 2026-06-08 11:40:21

The neoadjuvant treatment effect of HER2 low-expression patients is significantly better than that of HER2-0 patients among HR-negative patients. Therefore, HER2-low breast cancer with different HR expression levels may represent a distinct subtype that warrants further study.

Keywords　breast cancer; HER2-low expression; HER2-zero expression; clinical characteristic; neoadjuvant treatment

乳腺癌是全球范围内影响女性健康的主要恶性肿瘤之一。根据世界卫生组织国际癌症研究机构的最新数据，乳腺癌是全球发病率最高的癌症[1]。其中，人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）低表达乳腺癌占45%~55%[2]。在传统分类方法中，乳腺癌中HER2状态分为阳性（IHC 3+或2+/ISH+）或阴性（IHC 2+/ISH−、IHC 1+或IHC 0）。抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate，ADC）药物出现后IHC 2+/ISH−和IHC 1+乳腺癌在治疗上取得了突破，这种类型乳腺癌被命名为HER2低表达乳腺癌[3-5]。DESTINY-Breast04研究[3]显示，德曲妥珠单抗（trastuzumab deruxtecan，T-DXd）为HER2低表达乳腺癌患者带来了中位无进展生存期（median progression-free survival，mPFS）和总生存期（overall survival，OS）的获益。这一结果打破了以往抗HER2治疗药物仅对HER2阳性乳腺癌有效的认知。因此，探究HER2低表达患者的特征已成为乳腺癌诊疗领域的热点。

HER2低表达乳腺癌中，80%为管腔型，15%~20%为三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer，TNBC）[6]。然而，目前尚不清楚管腔型HER2低表达乳腺癌的病理生理特征是受雌激素受体（estrogen receptor，ER）状态的影响，还是由HER2信号通路相关基因驱动的。目前，HER2低表达状态是否对患者预后有影响也没有统一的结论[7-9]。大多数回顾性研究[10-11]发现HER2低表达与零表达（HER2-0）乳腺癌患者的OS没有差异。HER2低表达是否可作为一个独立的亚型仍存在争议。

在新辅助治疗中，治疗结局以及治疗前后肿瘤病理特征的变化被用于确定HER2低表达是否可作为一个独立亚型。汇总了4项前瞻性新辅助临床试验患者数据的研究[12]发现，与HER2-0相比，HER2低表达患者中激素受体（hormone receptor，HR）阳性患者更多、G_3期患者更少，且Ki-67表达水平更低。我国的1项研究[13]也得出了类似结论，与HER2-0相比，HER2低表达肿瘤不仅有更高HR阳性率，其组织学Ⅲ级比例也更低（29.4% vs. 38.8%）。在新辅助治疗疗效方面，HER2低表达患者的乳腺病理完全缓解（breast pathological complete response，bpCR）率显著低于HER2-0患者，尤其是在HR阳性患者中[12]。然而，我国乳腺癌人群新辅助治疗的预后情况鲜有报道[14-15]。本研究利用我国开展的新辅助化疗乳腺癌临床队列，探讨HER2-0与HER2低表达乳腺癌患者的临床特征以及新辅助治疗效果的差异。

1　材料与方法

1.1　临床资料

本研究为回顾性队列研究，在2016年1月1日至2020年12月31日期间于中国医科大学附属第一医院首次确诊为乳腺癌的711例患者中，对接受新辅助化疗的患者进行筛选。排除标准：（1）双侧浸润性乳腺癌；（2）HER2阳性；（3）手术治疗前为HER2-0/HER2低表达、术后经活检确诊为HER2阳性；（4）因严重粒细胞缺乏症而中断新辅助化疗并直接接受手术；（5）手术治疗前同时接受新辅助化疗和新辅助内分泌治疗；（6）确诊为除浸润性导管癌或浸润性小叶癌之外的其他乳腺癌；（7）术后无任何随访信息或无法获得知情同意。最终303例患者纳入本研究，其中，HER2-0患者90例（29.7%），HER2低表达213例（70.3%）。

本研究获得中国医科大学附属第一医院医学伦理委员会批准［科伦审（2025）480号］，所有患者知情同意并签署知情同意书。

1.2　研究指标

通过回顾性查阅医院电子病历系统、病理档案、影像学检查报告及手术记录，收集并核对患者各项临床指标，包括年龄（记录确诊时实际年龄，按>18~40岁、>40~50岁、>50~60岁、>60~70岁分组）、绝经状态（绝经前、绝经后）、生育史（有、无）、癌症家族史（有、无）、锁骨淋巴结侵犯（存在、无）、胸肌腋窝淋巴结侵犯（存在、无）、术前临床T分期（clinical T stage，cT；cT_{0-1}、cT_2、cT_3、cT_4）、术前临床N分期（clinical

N stage，cN；cN_0、cN_1、cN_2、cN_3）、TNM分期（≤2级、3级；ⅡA、ⅡB、ⅢA、ⅢB、ⅢC）、手术方式（乳腺癌根治术、保乳手术）等。

新辅助治疗效果以bpCR为研究终点。其中，乳腺中无浸润性癌±原位癌（ypT_0/is或ypT_0）定义为bpCR[16-17]。

1.3　统计学分析

采用R 4.2.1软件进行统计分析，计量资料采用$\bar{x} \pm s$表示，计数资料采用率（%）表示，2组比较采用t检验或χ^2检验。采用logistic单因素和多因素回归分析HER2-0和HER2低表达患者，以及HR不同表达患者间新辅助治疗后的效果。为控制可能的混杂因素，首先通过logistic回归计算倾向评分（propensity score，PS），以平衡组间混杂因素。随后，基于PS采用治疗加权逆概率（inverse probability of treatment weighting，IPTW）进行评估。采用标准化均数差（standardized mean difference，SMD）评估IPTW调整前后HER2-0组和HER2低表达组之间的平衡性。SMD<0.1认为2组间达到平衡。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　HER2-0与HER2低表达乳腺癌患者临床指标比较

结果显示，2组患者确诊时的年龄、绝经状态、生育史、锁骨淋巴结侵犯、胸肌腋窝淋巴结侵犯、术前cT和cN、TNM分期和手术方式比较均无统计学差异（均$P>0.05$）。但2组家族史（$P=0.021$）、分子分型（$P<0.001$）、Ki-67（$P=0.020$）和治疗方案（$P=0.005$）比较差异有统计学意义。除此之外，HER2低表达患者ER（$P=0.004$）、孕激素受体（$P<0.001$）及HR（$P<0.001$）阳性率均显著高于HER2-0患者，见表1。

表1　HER2-0与HER2低表达乳腺癌患者临床指标比较

Tab.1　Comparison of clinical characteristics between HER2-0 and HER2-low breast cancer patients

Item	Overall（$n=303$）	HER2-0（$n=90$）	HER2-low（$n=213$）	P
Age（year）	49.9 ± 10.2	51.1 ± 10.6	49.5 ± 10.0	0.220
Age［n（%）］				0.808
>18–40 years	60（19.7）	17（18.9）	43（20.2）	
>40–50 years	89（29.4）	21（23.3）	68（31.9）	
>50–60 years	105（34.7）	34（37.8）	71（33.3）	
>60–70 years	49（16.2）	18（20.0）	31（14.6）	
Menopausal status［n（%）］				0.071
Post-menopausal	177（58.4）	45（50.0）	132（62.0）	
Pre-menopausal	126（41.6）	45（50.0）	81（38.0）	
Fertility［n（%）］				0.616
Yes	281（92.7）	85（94.4）	196（92.0）	
No	22（7.3）	5（5.6）	17（8.0）	
Family history of cancer［n（%）］				0.021
Yes	56（18.5）	9（10.0）	47（22.1）	
No	247（81.5）	81（90.0）	166（77.9）	
Clavicular lymph node invasion［n（%）］				0.890
Present	57（18.8）	16（17.8）	41（19.2）	
Absent	246（81.2）	74（82.2）	172（80.8）	
Pectoral axillary lymph node invasion［n（%）］				0.331
Present	263（86.8）	75（83.3）	188（88.3）	
Absent	40（13.2）	15（16.7）	25（11.7）	
cT stage［n（%）］				0.888
cT_{0-1}	21（6.9）	5（5.6）	16（7.5）	
cT_2	169（55.8）	51（56.6）	118（55.4）	
cT_3	96（31.7）	28（31.1）	68（31.9）	
cT_4	17（5.6）	6（6.7）	11（5.2）	

（续表）

Item	Overall（n = 303）	HER2-0（n = 90）	HER2-low（n = 213）	P
cN stage［n（%）］				0.628
cN_0	36（11.9）	14（15.6）	22（10.3）	
cN_1	207（68.3）	58（64.4）	149（70.0）	
cN_2	37（12.2）	11（12.2）	26（12.2）	
cN_3	23（7.6）	7（7.8）	16（7.5）	
TNM grade［n（%）］				0.623
≤2	177（58.4）	55（61.1）	122（57.3）	
3	126（41.6）	35（38.9）	91（42.7）	
TNM grade［n（%）］				0.823
ⅡA	35（11.6）	10（11.1）	25（11.7）	
ⅡB	135（44.5）	43（47.7）	92（43.2）	
ⅢA	97（32.0）	25（27.8）	72（33.8）	
ⅢB	13（4.3）	5（5.6）	8（3.8）	
ⅢC	23（7.6）	7（7.8）	16（7.5）	
Progesterone receptor［n（%）］				<0.001
Positive	227（74.9）	55（61.1）	172（80.8）	
Negative	76（25.1）	35（38.9）	41（19.2）	
Estrogen receptor［n（%）］				0.004
Positive	212（70.0）	52（57.8）	160（75.1）	
Negative	91（30.0）	38（42.2）	53（24.9）	
HR［n（%）］				<0.001
Positive	239（78.9）	59（65.6）	180（84.5）	
Negative	64（21.1）	31（34.4）	33（15.5）	
Molecular type［n（%）］				<0.001
TNBC	84（27.7）	37（41.1）	47（22.1）	
Luminal A	34（11.2）	12（13.3）	22（10.3）	
Luminal B	185（61.1）	41（45.6）	144（67.6）	
Ki-67［n（%）］				0.020
≤30%	144（47.5）	33（36.7）	111（52.1）	
>30%	159（52.5）	57（63.3）	102（47.9）	
Surgery［n（%）］				0.891
Mastectomy	287（94.7）	85（94.4）	202（94.8）	
Lumpectomy	16（5.3）	5（5.6）	11（5.2）	
Treatment regimens*［n（%）］				0.005
EC	50（16.5）	14（15.5）	36（16.9）	
EC-T/EC-P/AC-P	106（35.0）	32（35.6）	74（34.8）	
TAC/TEC/PEC	64（21.1）	29（32.2）	35（16.4）	
Other	83（27.4）	15（16.7）	68（31.9）	

* A, adriamycin; C, cyclophosphamide; E, epirubicin; F, fluorouracil; P/T, paclitaxel; X, xeloda; other, CEF-T, CEX, TE, EC-TCb, EC-TX.

在HR阴性患者中，HER2-0与HER2低表达患者年龄、绝经状态、生育史、家族史、锁骨淋巴结侵犯、胸肌腋窝淋巴结侵犯、TNM分期、分子分型、Ki-67、手术方式和治疗方案比较均无统计学差异（均P > 0.05）。在HR阳性患者中，HER2-0与HER2低表达患者绝经后状态（P = 0.006）和治疗方案（P = 0.020）比较差异有统计学意义，而其他指标比较无统计学差异（P > 0.05），见表2。

2.2　HER2-0和HER2低表达患者bpCR的logistic回归分析

HER2-0患者中，bpCR 16例；HER2低表达患者中，bpCR 45例。logistic单因素分析结果显示，年龄

较大、无胸腋窝淋巴结侵犯、cN_1期和cN_3期以及Ki-67>30%与较低的bpCR相关。logistic多因素分析结果显示，仅Ki-67>30%与较低的bpCR相关。年龄和cT被纳入加权回归分析进行调整后，HER2低表达和HER2-0乳腺癌患者的bpCR未见统计学差异[粗*OR*（95%*CI*）：1.24（0.67~ 2.39），*P* = 0.507；调整*OR*（95%*CI*）：1.26（0.60~2.75），*P* = 0.547；IPTW *OR*（95%*CI*）：1.08（0.72~1.64），*P* = 0.705]。见表3。

表2　不同激素受体状态下HER2-0 和 HER2低表达乳腺癌患者临床特征比较

Tab.2　Comparison of clinical characteristics between HER2-0 and HER2-low breast cancer patients by different hormone receptor status

Item	HR negative				HR positive			
	HER2-0 (*n* = 31)	HER2-low (*n* = 33)	Overall (*n* = 64)	*P*	HER2-0 (*n* = 59)	HER2-low (*n* = 180)	Overall (*n* = 239)	*P*
Age (year)	49.8 ± 10.4	52.5 ± 9.29	51.2 ± 9.88	0.278	51.8 ± 10.8	48.9 ± 10.1	49.6 ± 10.3	0.075
Age [*n* (%)]				0.257				0.241
>18–40 years	7 (22.6)	2 (6.1)	9 (14.1)		10 (16.9)	41 (22.8)	51 (21.3)	
>40–50 years	8 (25.8)	13 (39.4)	21 (32.8)		13 (22.0)	55 (30.6)	68 (28.5)	
>50–60 years	11 (35.5)	12 (36.4)	23 (35.9)		23 (39.0)	59 (32.8)	82 (34.3)	
>60–70 years	5 (16.1)	6 (18.2)	11 (17.2)		13 (22.0)	25 (13.9)	38 (15.9)	
Menopausal status [*n* (%)]				0.201				0.006
Post-menopausal	11 (35.5)	18 (54.5)	29 (45.3)		33 (55.9)	62 (34.4)	95 (39.7)	
Pre-menopausal	20 (64.5)	15 (45.5)	35 (54.7)		26 (44.1)	118 (65.6)	144 (60.3)	
Fertility [*n* (%)]				>0.999				0.684
Yes	29 (93.5)	31 (93.9)	60 (93.8)		56 (94.9)	166 (92.2)	222 (92.9)	
No	2 (6.5)	2 (6.1)	4 (6.3)		3 (5.1)	14 (7.8)	17 (7.1)	
Family history of cancer [*n* (%)]				0.226				0.277
Yes	3 (9.7)	8 (24.2)	11 (17.2)		8 (13.6)	38 (21.1)	46 (19.2)	
No	28 (90.3)	25 (75.8)	53 (82.8)		51 (86.4)	142 (78.9)	193 (80.8)	
Clavicular lymph node invasion [*n* (%)]				>0.999				0.732
Present	7 (22.6)	8 (24.2)	15 (23.4)		9 (15.3)	33 (18.3)	42 (17.6)	
Absent	24 (77.4)	25 (75.8)	49 (76.6)		50 (84.7)	147 (81.7)	197 (82.4)	
Pectoral axillary lymph node invasion [*n* (%)]				>0.999				0.252
Present	27 (87.1)	29 (87.9)	56 (87.5)		48 (81.4)	159 (88.3)	207 (86.6)	
Absent	4 (12.9)	4 (12.1)	8 (12.5)		11 (18.6)	21 (11.7)	32 (13.4)	
TNM grade [*n* (%)]				0.636				0.260
≤2	16 (51.6)	20 (60.6)	36 (56.3)		39 (66.1)	102 (56.7)	141 (59.0)	
3	15 (48.4)	13 (39.4)	28 (43.8)		20 (33.9)	78 (43.3)	98 (41.0)	
TNM grade [*n* (%)]				0.834				0.603
ⅡA	2 (6.5)	1 (3.0)	3 (4.7)		8 (13.6)	24 (13.3)	32 (13.4)	
ⅡB	13 (41.8)	18 (54.6)	31 (48.4)		30 (50.8)	74 (41.2)	104 (43.5)	
ⅢA	11 (35.5)	10 (30.3)	21 (32.8)		14 (23.7)	62 (34.4)	76 (31.8)	
ⅢB	2 (6.5)	1 (3.0)	3 (4.7)		3 (5.1)	7 (3.9)	10 (4.2)	
ⅢC	3 (9.7)	3 (9.1)	6 (9.4)		4 (6.8)	13 (7.2)	17 (7.1)	
Molecular type [*n* (%)]				–				0.224
TNBC	31 (100)	33 (100)	64 (100)		6 (10.2)	14 (7.8)	20 (8.4)	
Luminal A	0 (0)	0 (0)	0 (0)		12 (20.3)	22 (12.2)	34 (14.2)	
Luminal B	0 (0)	0 (0)	0 (0)		41 (69.5)	144 (80.0)	185 (77.4)	
Ki-67 [*n* (%)]				0.297				0.314
≤30%	5 (16.1)	10 (30.3)	15 (23.4)		28 (47.5)	101 (56.1)	129 (54.0)	
>30%	26 (83.9)	23 (69.7)	49 (76.6)		31 (52.5)	79 (43.9)	110 (46.0)	

（续表）

Item	HR negative				HR positive			
	HER2-0 (*n* = 31)	HER2-low (*n* = 33)	Overall (*n* = 64)	*P*	HER2-0 (*n* = 59)	HER2-low (*n* = 180)	Overall (*n* = 239)	*P*
Surgery [*n* (%)]				0.215				>0.999
Mastectomy	28 (90.3)	33 (100)	61 (95.3)		56 (94.9)	169 (93.9)	225 (94.1)	
Lumpectomy	3 (9.7)	0 (0)	3 (4.7)		3 (5.1)	11 (6.1)	14 (5.9)	
Treatment regimens * [*n* (%)]				0.196				0.020
EC	4 (12.9)	11 (33.3)	15 (23.4)		11 (18.6)	57 (31.7)	68 (28.5)	
EC-T/EC-P/AC-P	4 (12.9)	3 (9.1)	7 (10.9)		10 (17.0)	33 (18.3)	43 (18.0)	
TAC/TEC/PEC	8 (25.8)	4 (12.1)	12 (18.8)		21 (35.6)	31 (17.2)	52 (21.8)	
Other	15 (48.4)	15 (45.5)	30 (46.9)		17 (28.8)	59 (32.8)	76 (31.7)	

*Abbreviations as in Tab.1.

表3　HER2-0和HER2低表达患者bpCR的logistic回归分析

Tab.3　Logistic regression analysis of bpCR in HER2-0 and HER2-low expression patients

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95%*CI*)	*P*	*OR* (95%*CI*)	*P*
HER2 status				
HER2-low vs. HER2-0 (Ref)	1.24 (0.67–2.39)	0.507	1.26 (0.60–2.75)	0.547
Age	0.97 (0.95–1.00)	0.048	0.96 (0.92–1.01)	0.147
Menopausal status				
Pre-menopausal vs. post-menopausal (Ref)	1.54 (0.86–2.84)	0.150	1.23 (0.45–3.34)	0.690
Fertility				
No vs. yes (Ref)	1.26 (0.40–3.38)	0.664	0.88 (0.24–2.87)	0.846
Family history of cancer				
No vs. yes (Ref)	0.57 (0.30–1.13)	0.100	0.63 (0.29–1.41)	0.249
Clavicular lymph node invasion				
Absent vs. present (Ref)	1.23 (0.60–2.73)	0.589	1.87 (0.50–7.63)	0.364
Pectoral axillary lymph node invasion				
Absent vs. present (Ref)	2.47 (1.18–5.04)	0.014	1.01 (0.09–8.23)	0.993
cT stage				
cT_2 vs. cT_{0-1} (Ref)	0.78 (0.29–2.29)	0.622	0.67 (0.20–2.40)	0.513
cT_3 vs. cT_{0-1} (Ref)	0.36 (0.12–1.16)	0.072	0.28 (0.07–1.16)	0.072
cT_4 vs. cT_{0-1} (Ref)	0.54 (0.10–2.45)	0.435	0.90 (0.13–5.76)	0.909
cN stage				
cN_1 vs. cN_0 (Ref)	0.37 (0.17–0.82)	0.012	0.40 (0.03–3.68)	0.436
cN_2 vs. cN_0 (Ref)	0.75 (0.28–1.99)	0.562	1.41 (0.10–17.15)	0.789
cN_3 vs. cN_0 (Ref)	0.08 (0.00–0.46)	0.020	0.11 (0.00–2.53)	0.193
ER				
Negative vs. positive (Ref)	1.20 (0.62–2.22)	0.575	0.37 (0.08–1.60)	0.179
Progesterone receptor				
Negative vs. positive (Ref)	1.69 (0.94–3.03)	0.078	2.31 (0.88–6.11)	0.088
Molecular type				
Luminal A vs. TNBC (Ref)	0.29 (0.07–1.10)	0.059	0.51 (0.06–3.68)	0.511
Luminal B vs. TNBC (Ref)	0.75 (0.41–1.40)	0.356	0.67 (0.15–3.00)	0.587
Ki-67 labeling index				
>30% vs. ≤ 30% (Ref)	2.59 (1.44–4.85)	0.002	2.36 (1.10–5.30)	0.031

（续表）

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR（95%*CI*）	*P*	*OR*（95%*CI*）	*P*
Treatment regimens *				
EC vs. other（Ref）	0.50（0.19–1.18）	0.126	0.46（0.16–1.22）	0.129
TAC/TEC/PEC vs. other（Ref）	0.43（0.17–1.09）	0.050	0.38（0.13–1.02）	0.063
EC-T/EC-P/AC-P vs. other（Ref）	0.64（0.33–1.27）	0.204	0.57（0.25–1.29）	0.179

*Abbreviations as in Tab.1.

2.3　HR不同表达患者bpCR的 logistic回归分析

在HR阴性患者中，logistic单因素与多因素回归分析结果显示，HER2低表达与HER2-0患者的bpCR差异无统计学意义（$P > 0.05$）；应用IPTW之后结果显示，HER2低表达患者的bpCR显著优于HER2-0患者［IPTW *OR*（95%*CI*）：2.60（1.14~6.29），$P = 0.027$］。在HR阳性患者中，HER2低表达与HER2-0患者的bpCR比较在应用IPTW前后均未见统计学差异［IPTW *OR*（95%*CI*）：0.98（0.62~1.56），$P = 0.950$］。除此之外，logistic单因素分析结果显示，HR阴性患者腋窝淋巴结侵犯与bpCR显著相关；HR阳性患者年龄大、Ki-67 >30% 与bpCR显著相关（$P < 0.05$）。logistic多因素分析结果显示，HR阴性患者腋窝淋巴结侵犯与bpCR显著相关；HR阳性患者Ki-67 >30%与bpCR显著相关（$P < 0.05$），见表4、表5。

表4　HR阴性患者bpCR的 logistic回归分析

Tab.4　Logistic regression analysis of bpCR among HR negative patients

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR（95%*CI*）	*P*	*OR*（95%*CI*）	*P*
HER2 status				
HER2-low vs. HER2-0（Ref）	2.26（0.70–8.17）	0.187	2.22（0.56–10.11）	0.270
Age	1.01（0.96–1.08）	0.643	1.12（0.99–1.32）	0.106
Menopausal status				
Pre-menopausal vs. post-menopausal（Ref）	1.33（0.41–4.50）	0.637	7.55（0.71–125.29）	0.121
Fertility				
No vs. yes（Ref）	1.10（0.05–9.35）	0.939	5.71（0.19–130.00）	0.257
Family history of cancer				
No vs. yes（Ref）	0.78（0.19–3.98）	0.742	0.57（0.09–3.86）	0.540
Clavicular lymph node invasion				
Absent vs. present（Ref）	1.30（0.34–6.38）	0.720	1.02（0.08–11.37）	0.987
Pectoral axillary lymph node invasion				
Absent vs. present（Ref）	7.67（1.62–42.72）	0.012	8.26（1.39–62.75）	0.026
TNM stage				
≤2 vs. 3（Ref）	0.57（0.16–1.84）	0.356	0.66（0.08–4.01）	0.665
Ki-67 labeling index				
>30% vs. ≤ 30%（Ref）	1.30（0.34–6.38）	0.720	1.56（0.28–10.88）	0.626

3　讨论

本研究结果显示，HER2低表达与HER2-0乳腺癌患者在确诊年龄、绝经状态、生育史、临床分期等临床特征上未见明显差异，这与KANG等[18]研究一致。关于HER2低表达乳腺癌患者bpCR研究结论并不一致。多项研究[12,14,19]表明，新辅助治疗后HER2低表达患者的bpCR率显著低于HER2-0患者；但也有研究[20]表明HER2低表达与HER2-0患者的bpCR率没有差异。本研究中HER2低表达与HER2-0乳腺癌患者的新辅助治疗后bpCR比较无统计学差异，与后者研究结果一致。

表5　HR阳性患者bpCR的 logistic回归分析

Tab.5　Logistic regression analysis of bpCR among HR positive patients

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95%*CI*)	*P*	*OR* (95%*CI*)	*P*
HER2 status				
HER2-low vs. HER2-0 (Ref)	1.05 (0.51–2.32)	0.892	1.11 (0.50–2.62)	0.81
Age	0.96 (0.93–0.99)	0.012	0.96 (0.91–1.01)	0.09
Menopausal status				
Pre-menopausal vs. post-menopausal (Ref)	1.65 (0.84–3.38)	0.153	0.94 (0.31–2.79)	0.91
Fertility				
No vs. yes (Ref)	1.32 (0.36–3.94)	0.643	0.50 (0.10–1.87)	0.34
Family history of cancer				
No vs. yes (Ref)	0.52 (0.25–1.13)	0.088	0.47 (0.21–1.08)	0.07
Clavicular lymph node invasion				
Absent vs. present (Ref)	1.23 (0.54–3.21)	0.641	0.96 (0.35–2.85)	0.93
Pectoral axillary lymph node invasion				
Absent vs. present (Ref)	1.80 (0.74–4.10)	0.176	1.10 (0.40–2.81)	0.84
TNM stage				
≤2 vs. 3 (Ref)	0.50 (0.24–1.06)	0.053	0.46 (0.19–1.03)	0.07
Ki-67 labeling index				
>30% vs. ≤ 30% (Ref)	2.98 (1.53–6.02)	0.002	2.85 (1.38–6.10)	0.01

值得注意的是，在按HR状态分层后，HR阳性患者中HER2低表达与HER2-0患者bpCR比较无统计学差异。但HR阴性患者中HER2低表达患者bpCR显著优于HER2-0患者，与DE NONNEVILLE等[21]研究结果不一致。这一发现提示HER2低表达的预后价值可能依赖于HR状态，其潜在机制可能涉及以下2个方面：(1) HR阴性HER2低表达的肿瘤相较于HER2-0的TNBC，往往表现出更高的Ki-67[22]。尽管HER2表达水平较低（IHC 1+或2+/ISH–），但这种低水平的HER2信号可能依然与下游MAPK或PI3K通路存在部分交互作用，维持了肿瘤细胞的增殖活性[23]，而高度增殖的肿瘤对化疗往往更为敏感，从而转化为bpCR率的提升。(2) 从分子分型角度来看，部分HER2低表达的TNBC可能具有“HER2富集型”或“管腔雄激素受体型（luminal androgen receptor，LAR）”的分子特征[24-25]，这些亚型虽然不满足传统HER2阳性的治疗指征，但可能对化疗及免疫治疗具有独特的应答模式。

本研究存在一定的局限性：(1) 本研究为单中心研究，而且未纳入死亡的患者，可能存在选择偏倚；(2) 采用IPTW来平衡2组之间的混杂因素，但未观察到的混杂因素仍可能对结果和解释产生影响；(3) HER2评估受到IHC评分可重复性有限的影响，HER2表达异质性和动态变化也是可能影响的因素[26-28]。除此之外，近年来关于HER2-0和HER2低表达乳腺癌在新辅助治疗背景下预后意义的回顾性研究报告的结果相互矛盾。SHAO等[10]发现，HER2低表达与HER2-0乳腺癌患者的3年无病生存率和OS无显著统计学差异。然而，另一项研究[18]表明，HER2低表达乳腺癌患者的5年OS和无病生存率更高。

综上所述，HER2低表达与HER2-0乳腺癌患者的临床病理特征和新辅助治疗后bpCR未见显著差异。但在HR阴性患者中，HER2低表达患者的bpCR显著优于HER2-0患者，表明HER2低表达的预后和预测价值高度依赖于共存的HR状态。因此，不同HR状态下的HER2低表达肿瘤，可能构成了具有不同治疗意义的亚型，需进一步研究论证。

参考文献：

[1] YANG C，BREZDEN-MASLEY C，JOY AA，et al. Targeting HER2-low in metastatic breast cancer：an evolving treatment paradigm [J]. Ther Adv Med Oncol，2023，15：17588359231175440. DOI：10.1177/17588359231175440.

[2] MA YZ，YANG Y，ZHU MD，et al. Changes in HER2，ER，PR，and ki-67 in HER2-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy：a case-control study [J]. Curr Oncol，2025，33 (1)：6. DOI：10.

3390/curroncol33010006.
[3] MODI SN, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690.
[4] T-DXd keeps shining in breast cancer [J]. Cancer Discov, 2023, 13(2): 254. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-ND2022-0020.
[5] T-DXd: new standard for HER2-low breast cancer [J]. Cancer Discov, 2022, 12(8): 1828. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-NB2022-0043.
[6] 国际医学学会, 中国抗癌协会, 乳腺癌专业委员会, 等. 低表达人表皮生长因子受体2(HER2)乳腺癌临床诊断与治疗共识(2022版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(12): 1288-1295. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220914-00623.
[7] ALMSTEDT K, HEIMES AS, KAPPENBERG F, et al. Long-term prognostic significance of HER2-low and HER2-zero in node-negative breast cancer [J]. Eur J Cancer, 2022, 173: 10-19. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.06.012.
[8] LI YQ, ABUDUREHEIYIMU N, MO HN, et al. In real life, low-level HER2 expression may be associated with better outcome in HER2-negative breast cancer: a study of the national cancer center, China [J]. Front Oncol, 2021, 11: 774577. DOI: 10.3389/fonc.2021.774577.
[9] 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. DOI: 10.1016/j.clbc.2022.02.008.
[10] SHAO YB, YU Y, LUO ZF, 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. DOI: 10.1245/s10434-022-12369-4.
[11] VIALE G, BASIK M, NIIKURA N, et al. Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer [J]. ESMO Open, 2023, 8(4): 101615. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101615.
[12] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00301-6.
[13] YANG X, LI Y, LU X, et al. Clinicopathological features and prognosis of patients with HER2-low breast cancer [J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 914. DOI: 10.1186/s12885-023-11421-0.
[14] ZHANG GC, REN CY, LI C, et al. Distinct clinical and somatic mutational features of breast tumors with high-, low-, or non-expressing human epidermal growth factor receptor 2 status [J]. BMC Med, 2022, 20(1): 142. DOI: 10.1186/s12916-022-02346-9.
[15] SHAO YB, LUO ZF, 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, 2022, 13: 1000704. DOI: 10.3389/fendo.2022.1000704.
[16] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2026年版)[J]. 肿瘤影像学, 2026, 35(1): 114-212. DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2026.01.015.
[17] 邵志敏, 吴炅, 江泽飞, 等. 中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2022年版)[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(1): 80-89. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.01.011.
[18] KANG S, LEE SH, LEE HJ, et al. Pathological complete response, long-term outcomes, and recurrence patterns in HER2-low versus HER2-zero breast cancer after neoadjuvant chemotherapy [J]. Eur J Cancer, 2022, 176: 30-40. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.08.031.
[19] TARANTINO P, JIN QC, TAYOB N, et al. Prognostic and biologic significance of ERBB2-low expression in early-stage breast cancer [J]. JAMA Oncol, 2022, 8(8): 1177-1183. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.2286.
[20] 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. DOI: 10.1007/s10549-021-06365-7.
[21] DE NONNEVILLE A, HOUVENAEGHEL G, COHEN M, et al. Pathological complete response rate and disease-free survival after neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-low and HER2-0 breast cancers [J]. Eur J Cancer, 2022, 176: 181-188. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.09.017.
[22] ZHANG XY, YANG DY, LIN XW, et al. Advances in immunotherapy for HER2 low-expressing triple-negative breast cancer [J]. Cancer Manag Res, 2025, 17: 2985-2995. DOI: 10.2147/CMAR.S566797.
[23] ZHONG HY, ZHOU ZL, WANG H, et al. The biological roles and clinical applications of the PI3K/AKT pathway in targeted therapy resistance in HER2-positive breast cancer: a comprehensive review [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(24): 13376. DOI: 10.3390/ijms252413376.
[24] KANG YJ, LIU YQ, LIANG Z, et al. The landscape of potential targeted treatments and chemotherapy efficacy biomarkers for TNBC [J]. Breast Cancer (Dove Med Press), 2025, 17: 1341-1367. DOI: 10.2147/BCTT.S553421.
[25] XIANG DL, YUE X. Research progress of molecular typing and targeted therapy for triple-negative breast cancer [J]. Front Oncol, 2025, 15: 1666126. DOI: 10.3389/fonc.2025.1666126.
[26] MARCHIÒ C, ANNARATONE L, MARQUES A, et al. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond [J]. Semin Cancer Biol, 2021, 72: 123-135. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.02.016.
[27] LAMBEIN K, VAN BOCKSTAL M, VANDEMAELE L, et al. Distinguishing score 0 from score 1+ in HER2 immunohistochemistry-negative breast cancer: clinical and pathobiological relevance [J]. Am J Clin Pathol, 2013, 140(4): 561-566. DOI: 10.1309/AJCP4A7KTAYHZSOE.
[28] TARANTINO P, GANDINI S, NICOLÒ E, et al. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer [J]. Eur J Cancer, 2022, 163: 35-43. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.12.022.

(编辑　武玉欣)