·论　著·

原发性HER2低表达晚期乳腺癌患者原发灶和复发/转移灶HER2状态异质性的真实世界研究：一项回顾性队列研究

李诗怡，许　婷，黄佳圆，张莉莉，尹必俭，袁　渊
南京医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科，江苏 南京 210009

［**摘要**］ **背景和目的：**随着DESTINY-Breast04研究结果的公布，人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）低表达成为具有独立治疗价值的亚型。然而，HER2表达状态在原发灶与转移灶之间存在异质性，因此其变化可能影响治疗决策的准确性。多项研究表明，7%~30%的乳腺癌患者在疾病进展过程中出现HER2状态改变。本研究旨在探讨真实世界中，原发灶为HER2低表达的晚期乳腺癌，其原发灶与复发/转移灶间HER2状态的异质性，并进一步分析HER2 1+与HER2 2+/荧光原位杂交（fluorescence *in situ* hybridization，FISH）阴性乳腺癌患者之间是否存在生存差异。**方法：**本研究为回顾性队列研究，收集2012年1月—2025年2月于南京医科大学附属肿瘤医院就诊的原发灶为HER2低表达且出现复发/转移灶的261例乳腺癌患者的临床资料，对比原发灶与复发/转移灶HER2表达水平的变化，了解真实世界中原发性HER2低表达晚期乳腺癌复发/转移灶的HER2异质性情况，进一步分析其临床病理学特征，同时通过单因素及多因素分析其预后及独立危险因素。本研究纳入标准为原发灶经病理学检查诊断为HER2低表达的晚期乳腺癌且经活检证实有明确的复发/转移灶；排除标准为病理学资料缺失。本研究经南京医科大学附属肿瘤医院医学伦理委员会批准（伦理编号：KY-2025-043）。**结果：**261例患者中，151例（57.9%）患者原发灶的状态为HER2 1+，110例（42.1%）为HER2 2+/FISH阴性。无论HER2表达水平如何，超过70%的患者为激素受体阳性，Ki-67增殖指数≥20%的患者比例也超过一半。原发灶HER2 1+和HER2 2+/FISH阴性的两组基线水平一致。无论激素受体状态如何，虽然原发灶与复发/转移灶的HER2状态存在一致性，但一致性较差（κ=0.145，$P<0.001$），尤其是激素受体阴性的患者。此外，无论原发灶为HER2 1+或HER2 2+，晚期一线中位无进展生存期（progression-free survival，PFS）差异均无统计学意义（$P>0.05$）。但对于原发灶为HER2 1+的乳腺癌患者，相较于复发/转移灶转变为HER2 0的患者，转变为HER2阳性的患者疾病进展风险显著增加［风险比（hazard ratio，HR）=2.44，P=0.032］。而对于原发灶为HER2 2+/FISH阴性的乳腺癌患者，复发/转移灶的HER2水平差异对疾病进展无显著影响，但原发灶激素受体状态、手术分期、Ki-67增殖指数及晚期一线治疗方案对HER2 2+/FISH阴性患者的生存及疗效有显著影响。**结论：**原发灶为HER2低表达的乳腺癌患者，其复发/转移灶的HER2状态存在异质性。此外，对于原发灶为HER2 1+的乳腺癌患者，相较于复发/转移灶转变为HER2 0的患者，转变为HER2阳性的患者疾病进展风险显著增加。因此，复发/转移灶重新进行HER2状态的检测显得极有必要，从而可以为患者提供更精准的治疗方案。

［**关键词**］ 乳腺癌；晚期；人表皮生长因子受体2低表达；异质性；真实世界研究
中图分类号：R737.9　**文献标志码：**A
DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2026.05.005

基金项目：江苏省卫生健康委科研项目（K2024068）。
利益冲突：作者声明无利益冲突。
伦理批件：KY-2025-043。
知情同意：豁免。
引用本文：李诗怡, 许　婷, 黄佳圆, 等. 原发性HER2低表达晚期乳腺癌患者原发灶和复发/转移灶HER2状态异质性的真实世界研究：一项回顾性队列研究［J］. 中国癌症杂志, 2026, 36(5): 470-478.
CC协议：CC BY-NC-ND 4.0。

Funding: Scientific Research Project of the Health Commission of Jiangsu Province (K2024068).
Conflicts of interest: authors declare no conflicts of interest.
Ethical approval: KY-2025-043.
Informed consent: exemption.
Cite this article: LI S Y, XU T, HUANG J Y, et al. A real-world study on the heterogeneity of HER2 status in the primary lesions and recurrent/metastatic lesions of patients with advanced breast cancer with primary HER2-low expression: a retrospective cohort study［J］. Chin J Oncol, 2026, 36(5): 470-478.
CC license: CC BY-NC-ND 4.0.

A real-world study on the heterogeneity of HER2 status in the primary lesions and recurrent/metastatic lesions of patients with advanced breast cancer with primary HER2-low expression: a retrospective cohort study

LI Shiyi, XU Ting, HUANG Jiayuan, ZHANG Lili, YIN Bijian, YUAN Yuan (Department of Oncology, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: YUAN Yuan E-mail: yuanyuan810122@126.com

［**Abstract**］**Background and purpose:** With the publication of the DESTINY-Breast04 trial results, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-low expression has emerged as a subtype with independent therapeutic value. However, HER2 expression status exhibits heterogeneity between primary and metastatic lesions, and thus its alteration may affect the accuracy of treatment decision-making. Many studies have indicated that approximately 7% to 30% of breast cancer patients experience changes in HER2 status during disease progression. Our study aimed to investigate the heterogeneity of HER2 status between primary and recurrent/metastatic lesions in metastatic breast cancer patients with HER2-low expression in the primary lesion in a real-world setting, and further analyze whether there is a survival difference between breast cancer patients with HER2 1+ and those with HER2 2+/fluorescence *in situ* hybridization (FISH)-negative status. **Methods:** We conducted a retrospective cohort study. Clinical data of 261 breast cancer patients with HER2-low expression in the primary lesion who developed recurrence/metastasis and were treated at Jiangsu Cancer Hospital from January 2012 to February 2025 was collected. The changes in HER2 expression levels between primary and recurrent/metastatic lesions were compared to clarify the HER2 heterogeneity in recurrent/metastatic lesions of metastatic breast cancer with primary HER2-low expression in a real-world setting. Furthermore, the clinicopathological features of these patients were analyzed, and univariate and multivariate analyses were performed to identify prognostic factors and independent risk factors. Patients were eligible for inclusion if they had pathologically confirmed HER2-low expression in the primary tumor, had advanced breast cancer, and had documented recurrent/metastatic lesions confirmed by pathological biopsy. The primary exclusion criterion was missing pathological data. This study has been approved by the Ethics Committee of Jiangsu Cancer Hospital (KY-2025-043) and is conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. **Results:** Among the 261 patients, 151 cases (57.9%) had HER2 1+ status in the primary lesion, and 110 cases (42.1%) had HER2 2+/FISH-negative status. Regardless of HER2 expression level, more than 70% of the patients were hormone receptor-positive, and the proportion of patients with Ki-67 proliferation index≥20% exceeded half. The two groups with primary HER2 1+ and HER2 2+/FISH-negative status had consistent baseline characteristics. The study found that although there was consistency in HER2 status between primary and recurrent/metastatic lesions regardless of hormone receptor status, the consistency was poor (κ=0.145, P<0.001), especially in hormone receptor-negative patients. In addition, there was no significant difference in median first-line progression-free survival (PFS) between patients with primary HER2 1+ and those with primary HER2 2+/FISH-negative status (P>0.05). However, among breast cancer patients with primary HER2 1+, those whose recurrent/metastatic lesions converted to HER2-positive status had a significantly higher risk of disease progression than those whose recurrent/metastatic lesions converted to HER2 0 status［hazard ratio (HR)=2.44, P=0.032］. In contrast, for patients with primary HER2 2+/FISH-negative status, the difference in HER2 levels in recurrent/metastatic lesions had no significant effect on disease progression, while the hormone receptor status of the primary lesion, surgical stage, Ki-67 proliferation index, and the advanced first-line treatment regimen had a significant impact on the survival outcomes of patients with HER2 2+/FISH-negative status. **Conclusion:** Breast cancer patients with HER2-low expression in the primary lesion exhibit heterogeneity in HER2 status in recurrent/metastatic lesions. In addition, for patients with primary HER2 1+ status, those with recurrent/metastatic lesions converting to HER2-positive status have a significantly higher risk of disease progression than those converting to HER2 0 status. Therefore, retesting HER2 status in recurrent/metastatic lesions is extremely necessary, which can provide more precise treatment strategies for patients.

［**Key words**］Breast cancer; Metastatic; Human epidermal growth factor receptor 2-low; Heterogeneity; Real-world study

人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）低表达乳腺癌占所有乳腺癌患者的45%~55%[1]。传统分类中，这类患者被归为HER2阴性，无法从抗HER2靶向治疗中获益。由于抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate，ADC）依赖于其抗体的精准靶向识别作用，其疗效与HER2表达水平密切相关。在HER2阳性肿瘤中，高表达的HER2为ADC提供了精准的靶点，使其能高效地发挥杀伤作用。而在HER2阴性肿瘤中，由于缺乏靶点，ADC的疗效十分有限。然而，新型ADC如德曲妥珠单抗（trastuzumab deruxtecan，T-DXd）的突破性进展则改写了治疗格局，其凭借强大的“旁观者效应”，在HER2低表达肿瘤中展现出显著疗效，突破了传统HER2靶向治疗的局限[2]。DESTINY-Breast04试验[2]结果显示，HER2低表达晚期乳腺癌患者接受T-DXd治疗的中位无进展生存期（progression-free survival，PFS）为9.9个月，显著优于化疗组的4.2个月［风险比（hazard ratio，HR）=0.50，P<0.001］，这标志着

HER2低表达成为具有独立治疗价值的亚型。

然而随着研究的深入，HER2表达状态在原发灶与复发/转移灶之间存在的异质性逐渐被人们关注，其变化可能影响治疗决策的精准性。多项研究[3-6]表明，7%~30%的乳腺癌患者在疾病进展过程中出现HER2状态改变。此外，有研究[7]发现，在原发灶为HER2低表达的患者中，复发/转移灶转变为HER2阳性的比例为3.5%，而转变为HER2 0的比例为21.6%。这种异质性可能导致临床误判，从而错失最佳治疗时机。

目前针对HER2低表达异质性的研究仍存在一些局限，HER2的动态变化是否影响生存结局仍存在争议[8]，包括在HER2低表达乳腺癌患者中，HER2 1+与HER2 2+/荧光原位杂交（fluorescence *in situ* hybridization，FISH）阴性之间是否存在显著的疗效差异。本研究旨在通过收集南京医科大学附属肿瘤医院收治的原发灶为HER2低表达患者的真实数据，系统分析原发灶与复发/转移灶的HER2状态异质性特征，并探索其与临床预后的关联，为精准治疗提供依据。

1　资料和方法

1.1　研究资料

本研究为回顾性队列研究，纳入2012年1月—2025年2月于南京医科大学附属肿瘤医院就诊的原发灶为HER2低表达晚期乳腺癌患者［依据《乳腺癌HER2检测指南（2019版）》[9]进行判定：>10%的浸润癌细胞呈强且完整的膜染色为IHC 3+（HER2阳性），>10%浸润癌细胞呈弱至中等且完整的膜染色或≤10%的浸润癌细胞呈强且完整的膜染色为IHC 2+，>10%的浸润癌细胞呈不完整且微弱的膜染色为IHC 1+，无染色或≤10%的浸润癌细胞呈不完整且微弱的膜染色为0。将HER2 IHC 1+或IHC 2+/FISH阴性定义为HER2低表达］。本研究的纳入标准：① 原发灶经病理学诊断为HER2低表达的晚期乳腺癌［依据美国癌症联合会（American Joint Committee on Cancer，AJCC）第8版分期标准诊断为Ⅳ期的患者］；② 经穿刺活检证实有明确的复发/转移灶。排除标准：① 原发灶或复发/转移灶HER2检测结果缺失者；② 合并有其他原发性肿瘤者。随访时间截至2025年5月15日，期间均通过门诊及电话随访患者目前的身体及肿瘤发展情况及当前治疗方案，每隔3个月随访1次，直至疾病进展、死亡或随访截止。本研究经南京医科大学附属肿瘤医院医学伦理委员会批准（伦理编号：KY-2025-043），豁免签署书面知情同意。

1.2　研究方法

本研究通过南京医科大学附属肿瘤医院住院及门诊系统收集患者的临床病理学特征，包括年龄、临床分期、原发灶及转移病灶的病理学、免疫组织化学（immunohistochemistry，IHC）及影像学资料等。定义：① HER2低表达，IHC染色检测为IHC 1+或IHC 2+/FISH阴性；② HER2阳性，IHC 3+或IHC 2+/FISH阳性；③ HER2 0，IHC 0；④ PFS，从晚期治疗开始至首次出现疾病进展或死亡的时间。本研究的主要研究终点为PFS。通过记录乳腺癌原发灶、复发/转移灶HER2的表达情况以及不同HER2表达水平下患者的晚期一线PFS，分析HER2表达水平与PFS的关系。

1.3　统计学处理

通过SPSS 27.0软件采用多重插补方法对基线期中Ki-67增殖指数和初诊分期部分缺失的数据进行分析以纠正偏倚。采用SPSS 27.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用独立样本t检验；不符合正态分布的计量资料采用中位数M（Q_1，Q_3）表示，组间比较采用Wilcoxon U检验，计数资料用n（%）表示。原发灶与复发/转移灶的HER2水平的一致性检验用Kappa检验，$\kappa\geq0.75$说明一致性较好，$0.40\leq\kappa<0.75$说明一致性一般，$\kappa<0.40$说明一致性较差。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，并采用单因素分析及log-rank检验比较组间PFS差异，同时采用Cox比例风险回归模型进行多因素分析，减少因忽略混杂因素造成的偏倚。所有显著性检验均采用双侧检验，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　患者的基线特征

本研究最终纳入261例HER2低表达晚期乳腺癌患者，患者纳入和排除流程图见图1。其中151例（57.9%）患者原发灶的状态为HER2 1+，110例（42.1%）为HER2 2+/FISH阴性。从数据中可以得出，无论HER2表达水平如何，超过70%的患者为激素受体阳性，Ki-67增殖指数≥20%的患者比例超过一半。在基线期，两组间的差异无统计学意义（表1）。

2.2　原发灶与复发/转移灶之间HER2表达水平的动态变化

2.2.1　原发灶与复发/转移灶HER2表达的异质性

在261例原发灶为HER2低表达的晚期乳腺癌患者中，转移灶仍为HER2低表达的有194例，

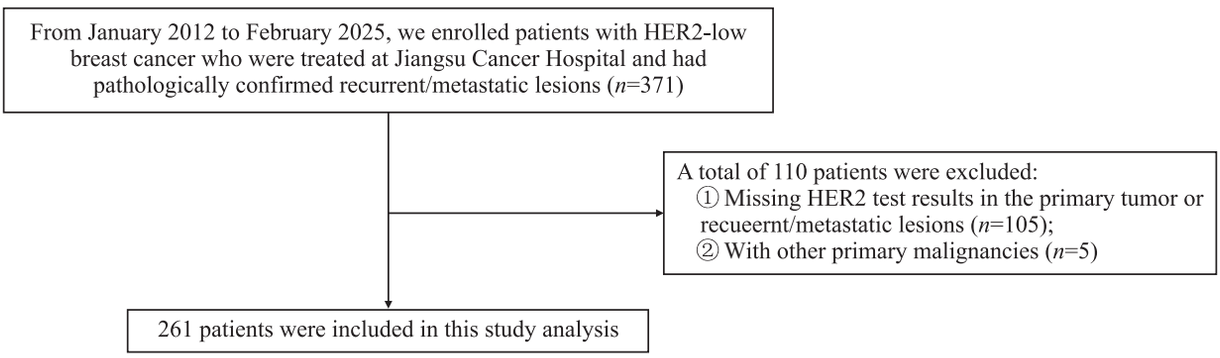


图1 患者纳入和排除流程图

Fig. 1 Patient inclusion and exclusion flowchart

表1 261例HER2低表达晚期乳腺癌患者基线特征

Tab. 1 Baseline characteristics of 261 patients with late-stage breast cancer with low HER2 expression

［*n* (%)］

	Total (*n* =261)	HER2 1+ (*n*=151)	HER2 2+ (*n*=110)	*P* value
Age/year median (range)	52 (25-81)	52 (25-74)	53 (29-81)	0.242
Hormone receptor				0.801
+	206 (78.9)	120 (79.5)	86 (78.2)	
-	55 (21.1)	31 (20.5)	24 (21.8)	
Ki-67 proliferation index				0.550
≤20%	78 (29.9)	45 (29.8)	33 (30.0)	
＞20%	158 (60.5)	85 (56.3)	73 (66.4)	
Missing data	25 (9.6)	21 (13.9)	4 (3.6)	
AJCC staging*				0.848
Ⅰ	24 (9.2)	8 (5.3)	16 (14.5)	
Ⅱ	66 (25.3)	37 (24.5)	29 (26.4)	
Ⅲ	71 (27.2)	45 (29.8)	26 (23.6)	
Ⅳ	15 (5.7)	8 (5.3)	7 (6.4)	
Missing data	85 (32.6)	53 (35.1)	32 (29.1)	
Visceral metastasis				0.447
Yes	108 (41.4)	65 (43.0)	51 (46.4)	
No	153 (58.6)	86 (57.0)	59 (53.6)	

*: The AJCC staging at initial diagnosis.

转变为HER2 0的有50例，HER2阳性17例（图2A）。原发灶为HER2 1+的151例患者中，30例患者转移灶HER2状态转变为HER2 0，108例（71.5%）仍为HER2低表达，13例（8.6%）转变为HER2阳性。在原发灶为HER2 2+的110例患者中，20例患者HER2状态转变为HER2 0（18.2%），86例（78.2%）仍为HER2低表达，4例（3.6%）转变为HER2阳性（图2C~2D）。总体而言，原发灶与复发/转移灶的HER2状态的一致性较差（κ=0.145，表2）。

2.2.2 激素受体状态对HER2表达水平的影响

在激素受体阳性的206例患者中，39例（18.9%）患者的转移灶HER2状态转变为HER2 0，153例（74.3%）仍为HER2低表达，14例（6.8%）转变为HER2阳性。在激素受体阴性的55例患者中，11例（20.0%）从HER2低表达转变为HER2 0，41例（74.5%）仍为HER2低表达，3例（5.5%）转变为HER2阳性（图2B）。无论激素受体状态如何，原发与复发/转移灶的HER2状态都存在一定一致性，但整体一致性较差（κ=0.145，$P<0.001$），尤其是激素受体阴性的患者（$P=0.120$，表2）。

2.3 疗效分析

2.3.1 根据原发灶HER2表达水平分组的单因素生存分析

截至2025年5月15日，中位随访时间为43.2个月。在261例患者中，原发灶为HER2 1+和HER2 2+的中位PFS分别为14.5（95% CI：11.3~17.3）和12.1个月（95% CI：8.6~15.6），差异无统计学意义（$P=0.304$，HR=0.850，95% CI：0.623~1.159，图3A）。此外，根据激素受体水平分层，无论激素受体状态如何，中位PFS的差异均无统计学意义（$P=0.109$，图3B）。但进一步探索发现，激素受体阳性/HER2 2+组的中位PFS最长，且显著优于激素受体阴性/HER2 2+组（16.1个月 *vs* 6.9个月，$P=0.017$）。

在复发/转移灶为HER2 0、HER2低表达及HER2阳性3组人群中，中位PFS分别为14.8（95% CI：5.4~24.2）、12.5（95% CI：9.7~15.4）和12.2个月（95% CI：7.4~17.0），组间差异无统计学意义（$P=0.191$）。无论原发灶为HER2 1+还是HER2 2+，3组间的生存疗效均无显著差异（$P=0.495$，图3C）。原发灶和复发/转移灶HER2状态一致组的中位PFS为14.5个月（95% CI：11.6~17.5），不一致组为11.7个月，差异无统计学意义（$P=0.150$，图3D）。

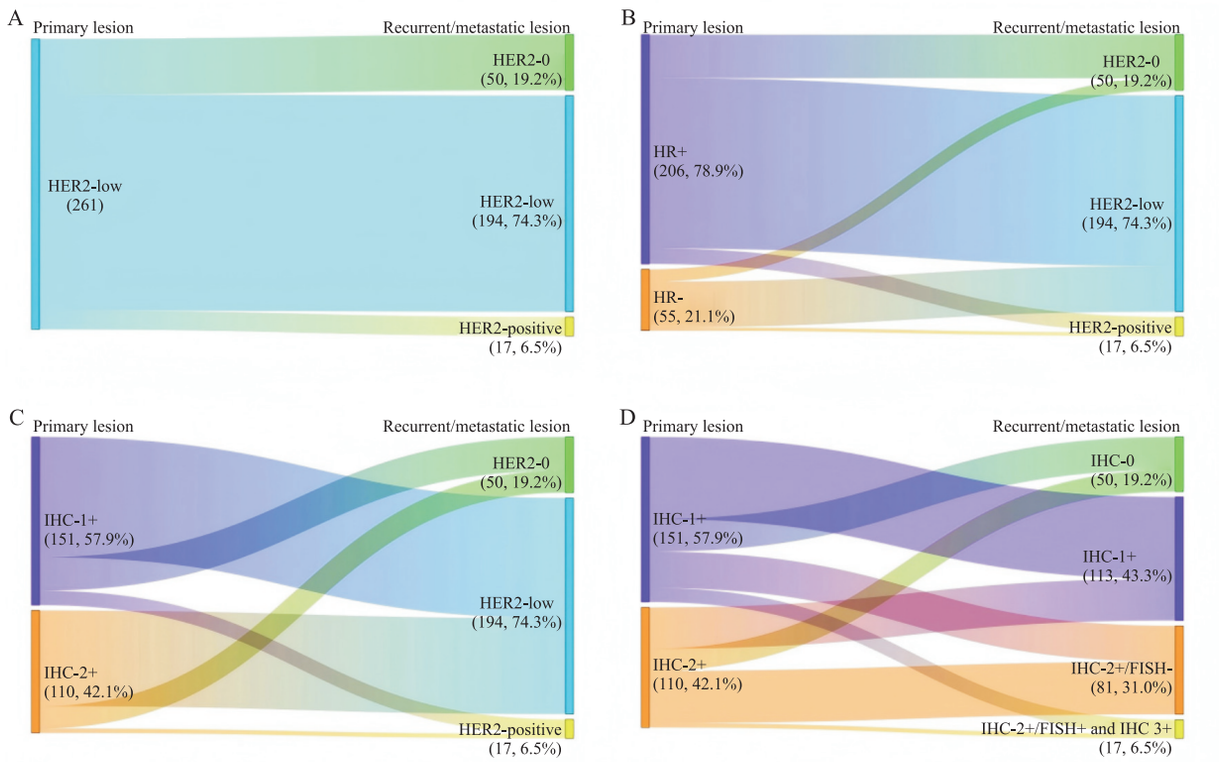


图2　原发灶与复发/转移灶之间HER2状态变化的桑基图

Fig. 2　Sankey diagrams showing the changes in HER2 status between primary and recurrent/metastatic lesions

A: Changes from HER2-low expression in the primary lesion to HER2 0, HER2-low expression, and HER2 positive in the recurrent/metastatic lesion; B: Changes in HER2 status in the recurrent/metastatic lesion classified by the hormone receptor status of the primary lesion; C: Changes in HER2 status in the recurrent/metastatic lesion classified by the IHC level of HER2 in the primary lesion; D: Changes in the IHC level of HER2 in the recurrent/metastatic lesion classified by the IHC level of HER2 in the primary lesion.

表2　原发灶和复发/转移灶间HER2状态的一致率

Tab. 2　Consistency rate of HER2 status between the primary lesion and the recurrent/metastatic lesion

HER2 status	Recurrent/metastatic lesion				κ value (95% CI)	*P* value
	HER2 0	HER2 1+	HER2 2+/FISH-	HER2 2+/FISH+, HER2 3+		
Primary lesion						
HER2 1+	30 (19.9)	75 (49.7)	33 (21.9)	13 (8.6)	0.145 (0.063-0.227)	<0.001
HER2 2+	20 (18.2)	38 (34.5)	48 (43.6)	4 (3.6)		
Hormone receptor-positive						
HER2 1+	23 (19.2)	59 (49.2)	28 (23.3)	10 (8.3)	0.147 (0.055-0.239)	0.002
HER2 2+	16 (18.6)	28 (32.6)	38 (44.2)	4 (4.7)		
Hormone receptor-negative						
HER2 1+	7 (22.6)	16 (51.6)	5 (16.1)	3 (9.7)	0.142 (0.000-0.324)	0.120
HER2 2+	4 (16.7)	10 (41.7)	10 (41.7)	0 (0.0)		

2.3.2　根据晚期一线治疗方案分组的单因素生存分析

治疗方案的选择对PFS的影响至关重要，因此我们研究了晚期一线治疗方案的选择，发现仅有41.4%的患者晚期一线使用标准治疗［即根据2024版中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology，CSCO）指南[10]中针对不同分子亚型乳腺癌患者制订的一线治疗方案］（图4A）。我们进一步探究其与PFS之间的关系，发现治疗方案的不同对于PFS无显著影响（*P*=0.247），但对于原发灶为HER2 2+/FISH阴性的患者，晚期一线使用标准治疗方案的生存风险显著降低（HR=0.47，*P*=0.003，图4B）。

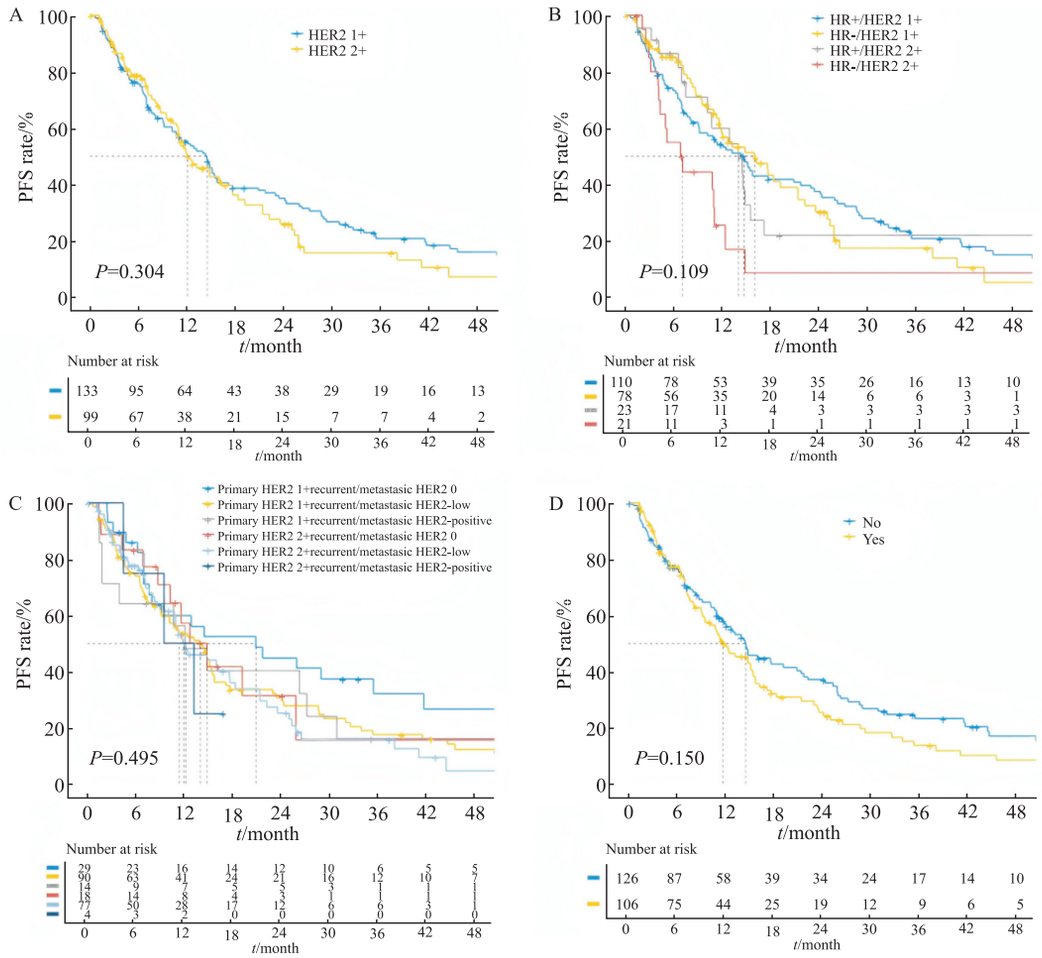


图3 根据原发灶HER2表达水平分组分析的Kaplan-Meier曲线

Fig. 3 Kaplan-Meier curves stratified by HER2 expression levels in the primary tumor

A: Stratified by primary lesion as HER2 1+ and HER2 2+; B: Stratified by the hormone receptor status and HER2 expression level of the primary lesion; C: Stratified by different HER2 expression levels of the primary lesion and recurrent/metastatic lesions; D: Stratified by whether the HER2 expression levels of the primary lesion and recurrent/metastatic lesions are consistent.

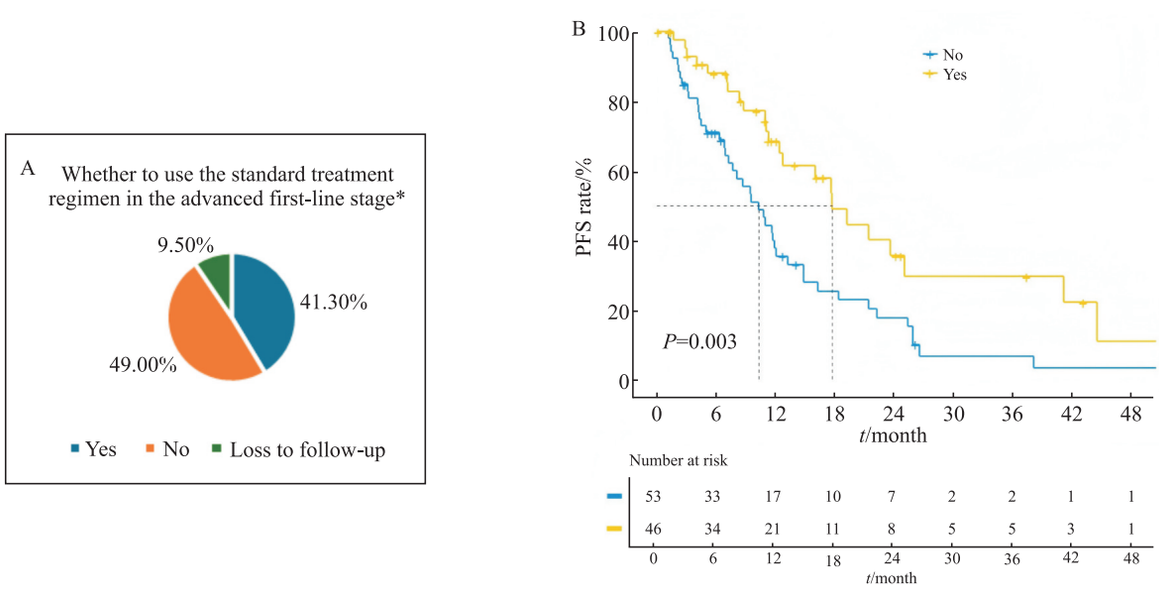


图4 晚期一线治疗方案的选择及患者生存差异

Fig. 4 First-line treatment selection and survival differences in advanced-stage disease

A: Pie chart of whether standard treatment regimens were used in the first-line treatment of advanced disease; B: Survival curve of patients with primary tumors that were HER2 2+/FISH negative in the first-line treatment of advanced disease with or without standard treatment regimens. *: The determination was made based on the standard first-line treatment regimens for metastatic breast cancer of different molecular subtypes as outlined in the 2024 CSCO guidelines.

2.3.3　根据原发灶HER2表达水平分组的多因素分析

最后对原发灶为HER2 1+和HER2 2+的患者分别进行了多因素分析，探究影响PFS的独立危险因素。对于原发灶为HER2 1+的乳腺癌患者，相较于复发/转移灶转变为HER2 0的患者，转变为HER2阳性的患者疾病进展风险显著增加（HR=2.44，*P*=0.032，图5）。此外，分析结果提示内脏转移也是影响生存疗效的独立危险因素。对于原发灶为HER2 2+的乳腺癌患者，复发/转移灶的HER2水平差异对疾病进展无显著影响，但原发灶激素受体状态、手术分期、Ki-67增殖指数及晚期一线是否采用标准治疗方案对HER2 2+患者的生存疗效有显著影响。

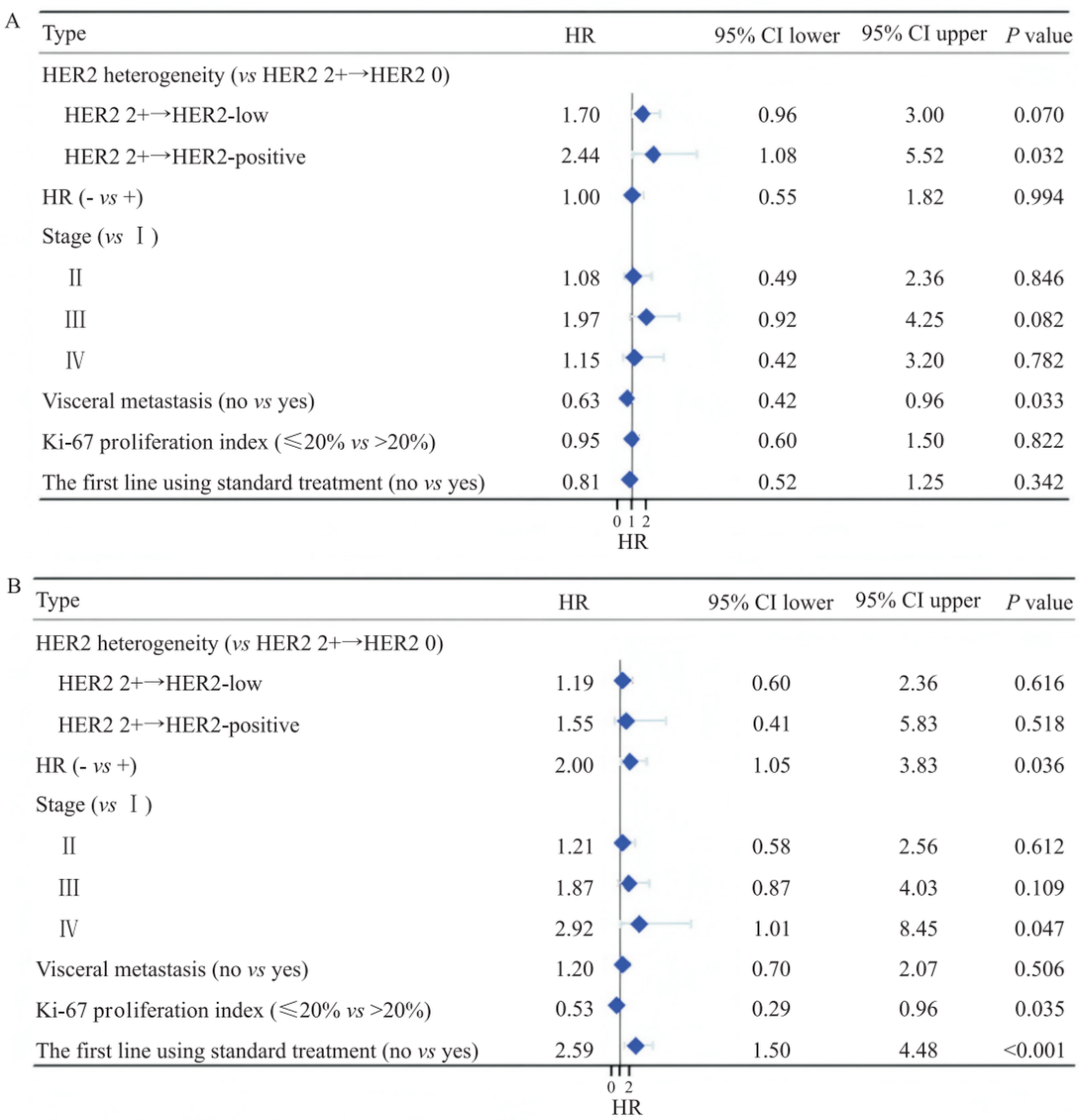


图5　原发灶中不同HER2表达水平的多因素分析

Fig. 5　Multivariate analysis of different HER2 expression levels in the primary lesion

A: HER2 1+; B: HER2 2+.

3　讨　　论

2020年，HER2低表达的概念首次被提出[11]，之后随着DESTINY-Breast04研究结果的公布，HER2低表达目前已经成为具有独立治疗价值的分子亚型[2, 11-12]。但既往研究[13]表明，HER2状态是一个动态变化的过程，尤其在HER2低表达患者中，其异质性更加突出。因此，HER2表达的异质性是当前临床医师重点关注的一个问题。

既往研究[14]显示，原发灶与转移灶间HER2状态的不一致率高达46.9%，其中HER2低表达相关的转变最为常见。因此对于原发灶为HER2低表达的乳腺癌患者，本团队进行了进一步研究。本研究纳入原发灶为HER2低表达的乳腺癌患者共261例，复发/转移灶转变为HER2 0

和HER2阳性的比例分别为19.2%和6.9%，这与既往相关研究[7, 14-16]的数据保持一致。此外，本研究对HER2低表达进行进一步细化分类，分为HER2 1+和HER2 2+两组，数据显示，原发灶和复发/转移灶的HER2状态虽仍有一致性，但一致性较差（κ=0.145，$P<0.001$），并且转移灶与原发灶的不一致率在两组间无显著差异。因此，基于HER2表达的异质性，在临床治疗HER2低表达的患者时，极有必要重新检测复发/转移灶的HER2状态，从而更精准地开展后续治疗。

此外，本研究进一步探究了不同激素受体状态下HER2状态的改变情况。相关研究[17-19]显示，HER2低表达在Luminal型乳腺癌中较三阴性乳腺癌更常见。在本研究中，同样观察到在HER2低表达乳腺癌患者中，Luminal型乳腺癌占比明显高于三阴性乳腺癌，占比高达78.9%。但无论激素受体状态如何，原发灶与复发/转移灶之间HER2状态的一致率相似。原发灶为激素受体阳性和阴性的患者，其转移灶仍为HER2低表达的占比分别为73.8%和74.5%。

本研究一并分析了原发灶与复发/转移灶中HER2低表达状态与患者预后间的关系，结合生存曲线结果，尽管原发灶为HER2 1+与HER2 2+的患者对晚期一线PFS的影响没有显著差异（14.5个月 *vs* 12.1个月，$P=0.304$），与既往研究[20]报道结果一致，但是在HER2 2+人群中，激素受体阳性组相较于激素受体阴性组，展现出显著生存优势（$P=0.017$），与既往研究[21]报道结果一致，这同样提示HER2表达水平与激素受体通路间存在相互作用。此外，在HER2 2+的患者中，无论单因素还是多因素分析，均证实晚期一线给予标准治疗的患者疗效显著，但并未在HER2 1+的患者中得到数据证实，这可能与本研究样本量偏少及随访数据不够完整等因素相关。与此同时，本研究进一步探讨了不同IHC评分下，复发/转移灶HER2状态改变对于预后的影响。多因素结果显示，在原发灶为HER2 1+人群中，复发/转移灶为HER2 0组的预后显著优于HER2阳性组，这与既往研究结果保持一致[22]。但在HER2 2+组中，HER2表达水平的变化对预后没有显著影响。

本研究还存在一些局限性。首先，此研究仅为单中心研究，病例数较少，后续需扩大样本量进行探索。其次，本研究中的原发灶和转移灶的病理学诊断未统一在南京医科大学附属肿瘤医院进行，并且在研究纳入期间，HER2的检测指南标准不断更新，本研究纳入的既往患者未进行病理学切片的重新判读，因此存在一定误差。最后，本研究是回顾性研究，纳入人群没有严格统一标准且纳入时间跨度较广，在此期间乳腺癌的诊疗指南不断更新发展，因此近一半患者一线未采用现有的标准治疗，对结果存在一定影响。

综上所述，由于HER2低表达的高度不稳定性，对于原发灶为HER2低表达的乳腺癌患者，其复发/转移灶的穿刺活检具有必要性。尽管生存分析结果显示组间差异并不显著，但重新穿刺活检对于晚期乳腺癌患者治疗策略的调整仍有指导性作用。

第一作者：

李诗怡（ORCID: 0009-0007-1630-6003），硕士。

通信作者：

袁渊（ORCID: 0000-0002-2060-5969），博士，副主任医师、副教授，南京医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科副主任，E-mail: yuanyuan810122@126.com。

作者贡献声明：

李诗怡：数据获取及分析，论文撰写；许婷：数据获取及分析；黄佳圆，张莉莉，尹必俭：研究构思，数据解读；袁渊：研究构思与设计，数据解读，论文修改。

[参 考 文 献]

[1] TARANTINO P, HAMILTON E, TOLANEY S M, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(17): 1951-1962.

[2] 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.

[3] WOLFF A C, HAMMOND M E H, ALLISON K H, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/college of American pathologists clinical practice guideline focused update[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(20): 2105-2122.

[4] MIGLIETTA F, COLLESEI A, VERNIERI C, et al. Development of two machine learning models to predict conversion from primary HER2-0 breast cancer to HER2-low metastases: a proof-of-concept study[J]. ESMO Open, 2025, 10(1): 104087.

[5] GRINDA T, JOYON N, LUSQUE A, et al. Phenotypic discordance between primary and metastatic breast cancer in the large-scale real-life multicenter French ESME cohort[J]. npj Breast Cancer, 2021, 7: 41.

[6] MEEGDES M, IBRAGIMOVA K I E, LOBBEZOO D J A, et al. The initial hormone receptor/HER2 subtype is the main determinator of subtype discordance in advanced breast cancer: a study of the SONABRE registry[J]. Breast Cancer Res Treat, 2022, 192(2): 331-342.

[7] 刘　畅, 何建坤, 商久妍, 等. 乳腺癌原发灶与复发/转移灶HER2低表达状态变化[J]. 中华病理学杂志, 2023, 52(9): 912-917.
LIU C, HE J K, SHANG J Y, et al. Changes of HER2 low expression status in primary and recurrent/metastatic breast cancer[J]. Chin J Pathol, 2023, 52(9): 912-917.

[8] TARANTINO P, VIALE G, PRESS M F, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer[J]. Ann Oncol, 2023, 34(8): 645-659.

[9] 《乳腺癌HER2检测指南(2019版)》编写组. 乳腺癌HER2检测指南(2019版)[J]. 中华病理学杂志, 2019,4 8(3): 169-175.
The Writing Committee for Guideline for HER2 Detection in Breast Cancer, the 2019 Version. Guideline for HER2 detection in breast cancer, the 2019 version[J]. Chin J Pathol, 2019, 48 (3): 169-175.

[10] LI J, HAO C, WANG K, et al. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) breast cancer guidelines 2024 [J]. Transl Breast Cancer Res, 2024, 5: 18.

[11] MODI S N, PARK H, MURTHY R K, et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: results from a phase ib study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(17): 1887-1896.

[12] 刘　真, 袁　洋, 江泽飞. 2024 CSCO指南晚期乳腺癌更新要点解读[J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(23): 1223-1226.
LIU Z, YUAN Y, JIANG Z F. Interpretation of key updates in 2024 CSCO guidelines for advanced breast cancer[J]. Chin J Clin Oncol, 2024, 51(23): 1223-1226.

[13] FRANCHET C, DJERROUDI L, MARAN-GONZALEZ A, et al. 2021 update of the GEFPICS′ recommendations for HER2 status assessment in invasive breast cancer in France[J]. Ann Pathol, 2021, 41(6): 507-520.

[14] ALMSTEDT K, KRAUTHAUSER L, KAPPENBERG F, et al. Discordance of HER2-low between primary tumors and matched distant metastases in breast cancer[J]. Cancers, 2023, 15(5): 1413.

[15] LÖB S, LINSMEIER E, HERBERT S L, et al. Prognostic effect of HER2 evolution from primary breast cancer to breast cancer metastases[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(8): 5417-5428.

[16] 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.

[17] DENKERT C, NEKLJUDOVA V, LOIBL S. HER2-low-positive breast cancer from four neoadjuvant clinical trials-authors′ reply [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(10): e427.

[18] 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.

[19] 李凯咪, 武莎斐, 孙铭晨, 等. 回顾性分析真实世界中HER2低表达乳腺癌的临床病理特征[J]. 中华病理学杂志, 2024, 53(7): 691-696.
LI K M, WU S F, SUN M C, et al. Clinicopathological features of breast cancer with HER2 low expression: a real-world retrospective study[J]. Chin J Pathol, 2024, 53(7): 691-696.

[20] CAI M Y, LI M, LV H, et al. HER2-low breast cancer: evolution of HER2 expression from primary tumor to distant metastases [J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 656.

[21] CHENG X Q. A comprehensive review of HER2 in cancer biology and therapeutics[J]. Genes, 2024, 15(7): 903.

[22] GILCREASE M Z, WOODWARD W A, NICOLAS M M, et al. Even low-level HER2 expression may be associated with worse outcome in node-positive breast cancer[J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(5): 759-767.

（收稿日期：2026-01-06　修回日期：2026-05-11）
（责任编辑：李广涛）