

研究论文

HER2 低表达乳腺癌的诊治研究进展

朱品璇, 殷文瑾*

摘要 乳腺癌是全球女性中最常见的恶性肿瘤之一。其中近半数患者呈现人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 低表达状态, 传统抗 HER2 靶向治疗对该亚型患者无明显疗效, 其独特的临床病理特征引发了研究者的广泛关注。对 HER2 低表达定义、HER2 低表达的流行病学/临床病理/预后/分子遗传特征、HER2 低表达的异质性及其药物治疗等方面进展进行了概述, 提出 HER2 低表达乳腺癌或具有作为独立临床病理分型的潜力, 但尚缺乏确凿证据表明其可作为独立预后指标。当前, 免疫组化(immunohistochemistry, IHC)检测中对 0 与 1+ 的判读标准缺乏统一, 导致检测结果判读存在差异, 且缺乏对于 HER2 IHC 0 乳腺癌人群的进一步分类, 或降低了该人群在靶向治疗中的潜在治疗获益。建议未来的研究应进一步完善和规范 HER2 低表达乳腺癌的诊断流程和治疗方案, 通过诊疗流程的标准化, 为患者提供更好的临床管理。

关键词 乳腺癌; HER2 低表达; 抗体药物偶联物

癌症是全球人类过早死亡的主要原因之一, 且在 57 个国家中是首要致死原因。根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 2019 年发布的全球死亡率数据, 癌症可能在 21 世纪普遍超越心血管疾病, 成为人类过早死亡的首要原因^[1]。根据 2024 年 2 月 WHO 下属国际癌症研究机构发布的最新数据, 2022 年乳腺癌的新发病例数约为 230 万例, 仅次于肺癌成为全球第二常见的恶性肿瘤^[2]。在中国, 乳腺癌的发病率和死亡率都在迅速上升, 给医疗系统带来了巨大的负担。因此, 研发针对乳腺癌的有效预防和治疗策略至关重要^[3]。

1985 年, King 等^[4]研究发现人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2/

上海交通大学医学院附属仁济医院乳腺外科, 上海 200127

erbB 家族。该家族共有 4 个成员: HER1 即表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、HER2、HER3 与 HER4^[5]。除 HER3 外, 其他成员均具有酪氨酸激酶活性, 能够调控蛋白磷酸化过程。尽管 HER2 没有已知的天然配体, 但它能够形成多种二聚体结构, 包括 HER2-EGFR 二聚体、HER2 同源二聚体以及 HER3 或 HER4 形成的异源二聚体^[6]。乳腺癌 HER2 基因扩增导致 HER2 蛋白过表达, 这些过表达的 HER2 蛋白形成二聚体, 激活并延长了 PI3K/Akt 等信号通路, 从而促进乳腺癌细胞增殖、生存与侵袭能力。

根据免疫组化 (immunohistochemistry, IHC) 与原位杂交 (in situ hybridization, ISH) 结果, 既往 HER2 状态被分为 2 类: HER2 阴性和 HER2 阳性^[7]。根据美国临床肿瘤学会-美国病理学家学会 (American Society of Clinical Oncology-College of American Patho-

收稿日期: 2024-07-22; 修回日期: 2025-06-22

基金项目: 上海市卫健委卫生行业临床研究专项 (面上) (202340065)

作者简介: 朱品璇, 硕士研究生, 研究方向为乳腺癌降阶治疗和激素受体阳性乳腺癌耐药机制, 电子信箱: zpxshirley@126.com; 殷文瑾 (通信作者), 主任医师, 研究方向为乳腺癌 (新) 辅助治疗、耐药机制及复发转移机制, 电子信箱: yinwenjin@renji.com

引用格式: 朱品璇, 殷文瑾. HER2 低表达乳腺癌的诊治研究进展[J]. 科技导报, 2025, 43(13): 90-100; doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2024.07.00797

logists, ASCO-CAP)指南, HER2 阴性乳腺癌是指 IHC 为 0、1+和 2+且 ISH 无扩增的肿瘤,而 HER2 阳性乳腺癌则是 IHC 为 3+和 2+且 ISH 扩增的肿瘤^[7]。在乳腺癌中,HER2 阳性乳腺癌占比约为 15%,具有强侵袭性和不良预后的特点^[8]。既往多项研究已证实 HER2 阳性是乳腺癌的独立预后因子和抗 HER2 靶向治疗的疗效预测因子^[9-10]。

既往临床研究表明,针对 HER2 的靶向药物可显著改善 HER2 阳性乳腺癌患者的预后^[11]。美国乳腺和肠道外科辅助治疗研究组(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NSABP)-B47 等研究提示传统抗 HER2 靶向治疗对 HER2 阴性乳腺癌无效^[10]。然而,一项针对 HER2 低表达难治性晚期乳腺癌患者的 I b 期临床试验(NCT02564900)结果显示,对 HER2 阳性乳腺癌有效的新型药物德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, T-DXd),也可能对 HER2 阴性的一个亚组患者显示出疗效^[12]。继而,HER2 阴性进一步细分出 HER2 低表达亚组。这一亚组的提出进一步扩展了 HER2 靶向疗法的应用范围,为 HER2 低表达乳腺癌患者提供了新的治疗选择^[13]。

本综述介绍了 HER2 低表达乳腺癌的定义与特征,并概述了在这一领域的 HER2 靶向疗法的最新进展。此外,还对 HER2 低表达乳腺癌领域目前存在的争议与未来方向进行了讨论。

1 HER2 低表达乳腺癌的概况

1.1 HER2 低表达乳腺癌的定义

虽然目前尚未就 HER2 低表达是否可作为 HER2 IHC 检测报告术语达成共识,但 2018 版 ASCO-CAP 指南^[7]、2019 版中国乳腺癌 HER2 检测指南^[14]与 2024 版美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[15]等规范了 IHC 和荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)的检测操作与结果判读标准,以提高 IHC 评估的准确性。《人表皮生长因子受体 2 低表达乳腺癌临床诊疗共识(2022 版)》将 HER2 低表达乳腺癌定义为 IHC 1+或 IHC 2+/FISH-,而 HER2 阴性乳腺癌定义为 IHC 0^[16](后文中 HER2 低表达和 HER2 阴性的相关描述均参照此定义标准)。

1.2 HER2 低表达乳腺癌的流行病学特征

约有 45%~55% 的乳腺癌病例呈现 HER2 低表达状态,包括 Luminal 型和三阴性乳腺癌^[17]。一项全球多中心回顾性研究(NCT04807595)对基于来自 10 个国家、年龄大于 18 岁的 HER2 阴性乳腺癌患者的样本进行分析后发现,HER2 低表达的占比约为 67.2%^[18]。该研究中,德国患者的 HER2 低表达占比最高(76.1%),而葡萄牙患者的 HER2 低表达占比最低,为 56.9%。达纳-法伯癌症中心开展的 PROFILE 研究纳入了 1091 名 HER2 阴性转移性乳腺癌患者,其中白种人占比 86.3%,HER2 低表达患者占 47%^[19]。据奥地利医学肿瘤治疗研究组的 MBC-Registry 研究统计,在奥地利的转移性乳腺癌患者中,HER2 低表达占 35.2%,HER2 阴性占 44.5%^[20]。上述结果提示,在不同国家和地区以及不同人种中,HER2 低表达乳腺癌的比例可能存在差异,然而关于差异的具体原因还需要进一步探究。

1.3 HER2 低表达乳腺癌的临床病理和预后特征

多项回顾性研究全面剖析了 HER2 低表达乳腺癌的临床病理特征,发现激素受体(hormone receptor, HR)状态在 HER2 低表达乳腺癌中扮演着重要角色^[21-22]。在乳腺癌的诊断和治疗中,评估 HR 即雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progestosterone receptor, PR)的表达水平对于确定治疗方案和预后具有重要意义。Baez-Navarro 等^[21]的回顾性研究分析了在不同 ER 状态的患者中 HER2 低表达与 HER2 阴性乳腺癌的差异。结果显示,ER 阳性患者中 HER2 低表达组较 HER2 阴性组的 ER 表达更高而 PR 表达更低。而在 ER 阴性乳腺癌中,HER2 低表达组较 HER2 阴性组的组织学分级更低。2020 年罗切斯特大学医学中心开展了一项回顾性研究,纳入了 2020 年 4—12 月期间确诊的乳腺癌患者^[23]。该研究归纳了 HER2 低表达乳腺癌的主要临床病理特征,比较了 HER2 低表达乳腺癌与 HER2 阳性和阴性乳腺癌的特征差异。结果显示,HER2 低表达组较 HER2 阳性与阴性组的共同差异是前者具有较低的 Ki-67 与较高的 ER 阳性率。与 HER2 阳性组相比,HER2 低表达乳腺癌患者年龄更大、有更高的 PR 阳性率以及更低的组织学分级。与 HER2 阴性组相比,HER2 低表达组的三阴性乳腺癌病例更少,但肿瘤大小、淋

巴结受累等无明显差异。另一方面,有针对三阴性乳腺癌患者的研究表明,HER2 低表达组具有比 HER2 阴性组更为恶性的生物学行为,包括更大的肿瘤大小、更多淋巴结受累、更高的病理分级以及更高的 Ki-67 水平^[24]。这些研究说明 HER2 低表达与 HER2 阴性在临床病理特征方面可能存在差异,提示 HER2 低表达具有作为新临床病理分型的潜力。

目前,有研究提示转移性乳腺癌中 HER2 低表达患者的总生存优于 HER2 阴性患者^[25]。Baez-Navarro 等在接受过新辅助治疗的乳腺癌患者中也得到了相似结论。然而,在 ER 阳性亚组或 ER 阴性亚组中,HER2 低表达与 HER2 阴性组的总生存差异却均未达到显著水平^[21]。相反,Hu 等^[24]发现,在三阴性乳腺癌患者中,HER2 低表达组的总生存较 HER2 阴性组更短。同时,Peiffer 等^[26]基于美国国家癌症数据库开展的回顾性队列研究结果提示,在接受新辅助化疗后,HER2 低表达组达到病理完全缓解(pathological complete response, pCR)的患者比例低于 HER2 阴性组。但也有研究指出,HER2 低表达和 HER2 阴性乳腺癌的临床结局并无明显差异^[22]。截至目前,HER2 低表达与 HER2 阴性乳腺癌的预后研究结果并不一致。因此,尚无确凿的证据支持 HER2 低表达可作为独立的预后因素。

1.4 HER2 低表达乳腺癌的分子遗传特征

2021 年, Schettini 等^[22]进行了一项回顾性研究,旨在深入分析 HER2 低表达乳腺癌的分子遗传特征。研究结果显示,相较于 HER2 阴性患者,不论 HR 状态如何,HER2 低表达乳腺癌中 ErbB2 基因的表达水平均较高。此外,HR 阳性亚组中 ErbB2 的表达水平高于 HR 阴性亚组。同时,在 HR 阳性乳腺癌中,ErbB2 的表达水平随着 HER2 IHC 的变化而变化,其中 IHC 2+亚组的表达水平最高,而 IHC 0 亚组的表达水平最低。然而,在 HR 阴性患者中,ErbB2 在 3 个 HER2 IHC 亚组之间的表达水平并无显著差异^[22]。

另一项纳入 523 例中国乳腺癌患者的回顾性研究分析了不同 HER2 状态患者的分子遗传特征。结果发现 HER2 低表达乳腺癌中磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)、GATA 结合蛋白 3(GATA binding protein 3, GATA3)、核心结合因子亚基 β (core-binding factor subunit beta,

CBFB)、AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1(AKT serine/threonine kinase 1, AKT1)突变率较 HER2 阳性患者高。而与 HER2 阴性乳腺癌相比,HER2 低表达乳腺癌中 CBFB、磷脂酰肌醇 3-激酶 α 基因(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA)、丝裂原活化蛋白激酶 1(mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1, MAP3K1)、AT 富集相互作用结构域 1A(AT-rich interaction domain 1A, ARID1A)突变更多。由此可见,与 HER2 阳性和 HER2 阴性乳腺癌相比,HER2 低表达乳腺癌中与 PI3K-Akt 信号传导通路相关的突变更多^[27]。

1.5 HER2 低表达乳腺癌的异质性

既往研究发现,约有 1%~34% 的 HER2 阳性乳腺癌存在 HER2 表达水平的异质性,这种异质性可能是导致 HER2 阳性乳腺癌预后不佳的因素之一^[22]。在 IHC 与 FISH 检测结果存在不确定性时,这种异质性更为常见^[28]。然而,HER2 低表达乳腺癌异质性的相关研究目前较少,主要涉及时间异质性与空间异质性。

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)是局部晚期乳腺癌的标准治疗,其通过诱导肿瘤缩小可增加手术甚至保乳手术的可能性。既往研究提出 NAC 后残留病变中的 HER2 状态可能发生变化。Kang 等^[29]评估了 1572 例在 2014—2018 年接受过 NAC 并进行了根治性手术切除的 I~III 期 HER2 低表达($N=754$)和 HER2 阴性($N=818$)乳腺癌患者中 HER2 状态的变化情况。结果提示原发肿瘤与残留病变 HER2 状态不一致率达 36.5%,表明 HER2 低表达具有时间异质性,即肿瘤在治疗过程中或不同时间点存在 HER2 表达水平发生变化的现象。

既往研究也提出肿瘤原发灶和转移灶之间可能存在 HER2 表达水平的差异即空间异质性。Anderson 等^[30]评估了 2000 年 1 月至 2020 年 8 月期间确诊转移性乳腺癌患者的原发灶与转移灶 HER2 状态变化。原发肿瘤与转移灶的总体 HER2 一致率为 61.4%,HER2 低表达组的一致率为 36.4%。HER2 阴性和 HER2 低表达间的总体转化率为 31.7%,其中 HER2 低表达向 HER2 阴性转换的频率(43.2%)远高于反向转换(23.3%; $P=0.03$)。相反,另有研究显示,原发灶为 HER2 低表达患者中转移灶的 HER2 状态转变为阴性的患者比例为 23.1%,而原发灶为 HER2 阴性患者中

转移灶变为 HER2 低表达的患者比例则高达 69.1%, 这与 Anderson 等的研究结论并不完全一致^[31]。

2 HER2 低表达乳腺癌的治疗进展

Ⅲ期临床研究 NSABP B-47 纳入了 3270 名乳腺癌术后患者, 其 IHC 评分均为 1+或 2+, 且 FISH 结果 <2.0^[10]。研究结果显示, 在辅助化疗基础上加用 1 年曲妥珠单抗治疗并未改善患者预后。因此, 化疗联合曲妥珠单抗治疗对 HER2 低表达乳腺癌患者无显著疗效。基于 HER2 低表达乳腺癌患者数量庞大, 开发适用于这类患者治疗的新型药物已成为研究重点。

2.1 抗体药物偶联物

抗体药物偶联物(antibody drug conjugates, ADC)是一种新型的药物类别, 由人源化的单克隆抗体和细胞毒性药物组成, 它们通过连接子结合在一起^[32]。这些 ADC 能够通过识别和结合肿瘤细胞表面的靶抗原, 进而抑制其活化并促进内化作用。一旦 ADC 进入肿瘤细胞内部, 它们会释放载药, 从而破坏细胞的 DNA 或抑制其分裂。这种靶向机制赋予了药物更高的选择性, 降低了对全身的毒性影响。另一方面, 研究结果表明部分 ADC 的载药具有高度膜渗透性, 使其能够到达并杀死周围即使是低表达或不表达靶抗原的肿瘤细胞, 这种效应被称为旁观者效应, 使得部分 ADCs 可能对靶抗原低表达或不表达的肿瘤细胞有效^[33]。

一项Ⅱ期研究(NCT00679211)在至少接受过 2 种 HER2 靶向治疗方案的局部晚期或转移性乳腺癌患者中评估恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine, T-DM1)的疗效和安全性^[34]。该研究纳入 110 名年满 18 岁的 HER2 阳性乳腺癌患者, 这些患者既往接受过紫杉类药物、曲妥珠单抗、拉帕替尼、蒽环类药物以及卡培他滨治疗。共有 95 名患者重新评估过 HER2 状态, 其中 HER2 正常表达(FISH 比率 <2.0 且 HER2 IHC ≤ 2)的患者有 15 例。研究结果显示, HER2 阳性组和 HER2 正常组的客观缓解率分别为 41.3% 和 20.0%。此外, HER2 正常组的中位无进展生存期也较 HER2 阳性组缩短了 4.5 个月。这一结果表明, 对于非 HER2 阳性乳腺癌患者, T-DM1 的疗效并不显

著。传统 ADC 药物在治疗 HER2 低表达乳腺癌时效果不佳, 因此针对 HER2 低表达乳腺癌的新型 ADC 药物亟待进一步探索。

2.1.1 德曲妥珠单抗

T-DXd 是由 HER2 为靶点的单克隆抗体通过一种酶可切割的连接子和拓扑异构酶 I 抑制剂 DXd 结合形成。既往多项研究表明, T-DXd 这一 ADC 不仅已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市用于转移性 HER2 阳性乳腺癌以及在新辅助或辅助治疗期间或完成治疗后 6 个月内复发的 HER2 阳性乳腺癌治疗, 而且对 HER2 低表达肿瘤也表现出潜在疗效^[12, 35]。

Modi 等^[36]在美国与日本进行了一项针对晚期乳腺癌的Ⅰ期试验(NCT02564900), 纳入在美国年满 18 周岁与日本年满 20 周岁的患者, 以评估 T-DXd 在 HER2 低表达乳腺癌患者中的安全性和有效性。入组患者按照扩展推荐剂量(5.4 mg/kg 或 6.4 mg/kg)每 3 周一次静脉注射 T-DXd, 直至撤回知情同意、出现不可耐受的毒性或疾病进展。该研究中 HER2 低表达乳腺癌患者共计 34 例, 接受内分泌治疗和化疗的中位方案数分别为 2 和 3, 其中 85.3% 患者为 HR 阳性, 17.2% 接受过周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6)抑制剂治疗。试验结果显示, T-DXd 在所有亚组中均表现出疗效, 客观缓解率为 50%, 疾病控制率为 85.3%, 中位无进展生存期为 12.9 个月, 中位反应持续时间为 11 个月。

Ⅲ期临床试验 DESTINY-Breast04 的数据证实了 T-DXd 在已接受治疗的 HER2 低表达晚期乳腺癌患者中的疗效^[37]。该试验纳入 494 名 HR 阳性与 63 名 HR 阴性患者, 所有患者均接受过解救化疗或在辅助化疗期间或完成辅助化疗 6 个月内复发。患者以 2:1 的比例随机分配至 2 组: T-DXd 组或医生选择化疗组。T-DXd 组患者静脉给药 T-DXd, 每 3 周 1 次, 剂量为 5.4 mg/kg, 医生选择组患者则根据指南给予医生选择的化疗(卡培他滨、艾立布林、吉西他滨、紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇)。T-DXd 组的中位无进展生存期为 9.9 个月, 医生选择化疗组为 5.1 个月(风险比为 0.50; $P < 0.001$), 2 组的中位总生存期则分别为 23.4 个月和 16.8 个月(风险比为 0.64; $P = 0.001$), 客观缓解率分别为 52.3% 和 16.3%。根据

DESTINY-Breast04 的数据结果, FDA 在 2022 年 4 月批准了 T-DXd 的扩展适应证, 允许其用于治疗无法手术切除或转移性 HER2 低表达乳腺癌, 使得约 60% 无法接受 HER2 靶向治疗的乳腺癌患者符合此适应证^[38]。另外, DESTINY-Breast04 的探索性生物标记分析显示, 无论固有亚型、ESR1 突变、PIK3CA 突变或已知 CDK4/6 抑制剂耐药标志物(PTEN 基因突变等)的状态如何, T-DXd 均较医生选择的化疗方案表现出更显著的临床获益^[39]。

2.1.2 戈沙妥珠单抗

戈沙妥珠单抗(Sacituzumab Govitecan, SG)是一种结合了人源化单克隆抗体和 7-乙基-10-羟基喜树碱(7-ethyl-10-hydroxycamptothecin, SN-38)的 ADC。该单克隆抗体靶向人滋养细胞表面抗原 2(human trophoblast cell-surface antigen 2, Trop-2), 并与 SN-38 通过可切割的连接子结合^[40]。SN-38 是一种拓扑异构酶 I 抑制剂, 能够诱导双链 DNA 断裂, 进而导致细胞凋亡。而 Trop-2 是一种在许多上皮来源肿瘤中过表达的钙信号转导蛋白, 促进细胞增殖、存活和侵袭^[41]。既往研究发现, 在乳腺癌中 Trop-2 高表达与不良预后和较差的生存率相关^[42]。

Ⅲ期 TROPiCS-02 试验招募了 500 名 HR 阳性的晚期乳腺癌患者, 这些患者已经接受过 2~4 个化疗方案, 且其 HER2 表达为低表达或阴性。试验将这些患者按照 1:1 的比例随机分配到 2 组: SG 组(于第 1 天和第 8 天, 每 21 d 1 次, 10 mg/kg 剂量静脉注射 SG)和医生选择化疗组(根据指南使用卡培他滨、艾立布林、长春瑞滨或吉西他滨治疗)^[43]。在 HER2 低表达组, SG 组的中位无进展生存期为 5.5 个月, 医生选择化疗组为 4.0 个月。SG 组与医生选择化疗组的客观缓解率分别是 38% 和 16%。

结合既往研究, SG 在转移性 HER2 低表达乳腺癌中的疗效显著, 降低其疾病进展或死亡风险^[44]。这种治疗方案的安全性可控, 为经治的 HR 阳性/HER2 低表达转移性乳腺癌患者提供了一种具有良好应用前景的治疗选择。

2.1.3 维迪西妥单抗

维迪西妥单抗(disitamab vedotin, RC-48)是中国自主研发的第一种 ADC, 由可切割的连接子将以 HER2 为靶点的单克隆抗体(disitamab)与微管抑制剂

一甲基澳瑞他汀 E(monomethyl auristatin E, MMAE)结合而成^[45]。Disitamab 靶向 HER2 受体上与曲妥珠单抗不同的表位, 并且与 HER2 受体具有更好的分子亲和力, 从而更有效地促进肿瘤内吞作用。该药物于 2021 年 6 月 8 日在中国首次获批上市, 用于至少接受过 2 次全身化疗的 HER2 过表达(定义为 IHC 2+或 3+)局部晚期或转移性胃癌(包括胃食管连接部腺癌)患者^[46]。

I b 期 C003 CANCER 试验(NCT03052634)^[47]共招募了 48 名 HER2 低表达乳腺癌患者, 每 2 周接受 2.0 mg/kg 的治疗剂量。在 IHC 2+/FISH-亚组中, 客观缓解率为 42.9%, 中位无进展生存期为 6.6 个月。而在 IHC 1+组中, 客观缓解率为 30.8%, 中位无进展生存期为 5.5 个月。综合 2 亚组结果, C003 CANCER 试验验证了 RC-48 在 HER2 低表达乳腺癌中的疗效, 提示未来 RC-48 适应证扩展至 HER2 低表达乳腺癌的可能性。

2.1.4 SYD985

SYD985(trastuzumab duocarmazine)由曲妥珠单抗、可切割的连接子和 DNA-烷基剂 duocarmazine 组成。既往研究表明, SYD985 具有类似于 T-DXd 的旁观者效应。值得注意的是, 在 HER2 IHC 1+细胞中, SYD985 的杀伤效应是 T-DM1 的 54 倍, 而 T-DM1 在 HER2 低表达乳腺癌中未见显著疗效, 这表明 SYD985 可能在 HER2 低表达乳腺癌中具有显著疗效^[48]。

2014 年, Banerji 等^[49]开展了 SYD985 在人体的首次研究。这项 I 期多中心研究评估了 SYD985 在晚期实体瘤中的疗效与安全性。该试验的剂量扩展部分纳入了 146 名患者, 其中共有 47 例 HER2 低表达患者。试验结果显示, 在 HER2 低表达乳腺癌患者中, HR 阳性亚组与阴性亚组的客观缓解率分别为 28% 与 40%。

2.2 ADC 相关联合疗法

随着 ADC 领域的不断发展, 目前正在进行的研究旨在通过联合疗法提高药物疗效, 并克服患者可能出现的获得性耐药^[32]。这些组合疗法包括 ADC 与其他靶向治疗、常规化疗或免疫治疗结合, 以达到增强疗效、解决耐药性和减少毒性的目的。基于不同的作用机制, 这些联合疗法有望为患者带来更好的治疗效果。

BEGONIA(NCT03742102)试验是一线治疗不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌的多中心平台 I b/II 期研究,其队列 6 第二部分旨在评估抗程序性死亡配体 1(programmed death-ligand1, PD-L1)免疫抑制剂即度伐利尤单抗(durvalumab, D)联合紫杉醇与抗 PD-L1 抗体联合 T-DXd 一线治疗转移性三阴性乳腺癌的安全性和有效性^[50]。截至 2022 年 4 月,共 56 名 HER2 低表达乳腺癌患者接受 D+T-DXd 治疗,可评估患者的客观缓解率为 57%,提示 D+T-DXd 在 HER2 低表达的三阴性乳腺癌中可能具有显著疗效和应用前景。

另一方面,联合使用曲妥珠单抗相关偶联物(trastuzumab-drug conjugates, T-DCs)与多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose Polymerase, PARP)抑制剂的研究也在积极推进中^[51]。然而,需要强调的是,简单地将 2 种独立有效的药物组合在一起可能并不会产生治疗协同效应,反而可能会影响 2 种药物的疗效,尤其当预期的毒性出现叠加时^[32]。

2.3 双特异性抗体

双特异性抗体(bispecific antibody, BsAb)具有同时结合相同或不同细胞上的 2 个不同靶点的能力,通过抗原交联与聚集增强结合力,从而获得混合抗体与多克隆抗体类似的治疗效果^[52]。目前,用于治疗 HER2 低表达乳腺癌的双特异性抗体主要包括以下研究。

MCLA-128(zenocutuzumab)是一种人源化 IgG1 抗体,能同时结合 HER2 和 HER3 受体。HER2 靶向药物通过抑制 PI3K/Akt 信号传导途径发挥作用,但此种抑制作用可能会被 heregulin (HRG)/HER3 信号传导途径的过度活化所削弱^[53]。MCLA-128 能够阻断 HER2 与 HER3 的结合,阻碍异源二聚体的形成,从而阻断 HRG/HER3 信号传导途径^[54]。这表明 MCLA-128 具有潜在治疗抗 HER2 靶向治疗耐药乳腺癌的作用。一项 II 期试验(NCT03321981)评估了 MCLA-128 在 HER2 低表达耐药转移性乳腺癌中的疗效^[55]。该试验纳入了 48 名 HR 阳性、HER2 低表达转移性乳腺癌女性患者,均为 CDK4/6 抑制剂治疗失败。在 42 名可评估疗效的患者中,疾病控制率为 45%。该试验结果表明,在内分泌治疗联合 CDK4/6 抑制剂治疗失败后, MCLA-128 显示出客观疗效且安

全性良好。

ZW25 是一种以 HER2 为靶点的双表位结合的新型 BsAb,除了增强与靶点的亲和力外,它还能移除细胞表面的 HER2 蛋白,增加对 HER2 信号传导通路的抑制效果^[52]。ZW25 相关的临床前模型已证明其较曲妥珠单抗具有更强的抗肿瘤活性^[56]。Li 等^[57]研究发现, ZW25 可能通过在溶酶体内改善内化和降解,实现更有效的毒素释放,提高抗肿瘤活性。

2.4 癌症疫苗

免疫治疗已经成为癌症治疗方案的重要组成部分。近年来,治疗性癌症疫苗作为免疫治疗的一部分,受到了广泛的关注和研究。与预防传染病的疫苗不同,癌症疫苗旨在通过激发机体特异性免疫应答(如 CD8+T 细胞)来杀伤肿瘤细胞^[58]。同时,由于以 HER2 为靶点的单克隆抗体作用机制涉及肿瘤特异性免疫,而且有假设提出即使在 HER2 低表达乳腺癌中,肿瘤细胞的 HER2 表达水平仍高于健康组织的表达水平,因此有研究表明以 HER2 为靶点的癌症疫苗可能对 HER2 表达的乳腺癌患者产生疗效^[59]。

Nelipepimut-S 是一种来源于人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)的 HER2 特异性疫苗,能够诱导针对 HER2 抗原的 CD8+细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T-lymphocyte, CTL)^[59]。Clifton 团队开发了 HER2 源性肽疫苗(E75),由 Nelipepimut-S 与免疫佐剂粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)结合而成。在该疫苗的 I/II 期试验(NCT00841399, NCT00584789)中,共有 187 例不同 HER2 状态(IHC 1+~3+)患者参与试验,结果显示接受疫苗组的无病生存期明显优于未接受疫苗的对照组^[60]。然而,在 2019 年进行的 III 期试验(NCT01479244)中,纳入 758 例 HER2 低表达患者后试验提前终止,因为疫苗组与对照组的无病生存期无统计学意义^[61]。2020 年,该团队报告了一项在 HER2 低表达与三阴性乳腺癌中进行的 IIb 期试验,探究了曲妥珠单抗与 E75 疫苗联合应用的疗效和安全性,将曲妥珠单抗与 GM-CSF 组作为对照组。该试验共有 275 例患者参与^[62]。结果显示在三阴性乳腺癌组中观察到了无病生存期获益,但在 HER2 低表达组中未观察到。由此可见,曲妥珠单抗联合 E75 疫苗的方案仍需要进一步验证和研究。

3 结果与讨论

随着针对 HER2 低表达乳腺癌的 ADC 批准上市,乳腺癌患者将获得更多的治疗机会,有望改善预后。然而,HER2 低表达乳腺癌仍存在许多争议与发展空间。到目前为止,HER2 低表达下限的标准仍未达成共识。在确保检测质量的情况下,HER2 IHC 0 与 1+被认为是具有重要临床意义的不同亚群^[63]。此外,HER2 状态的一致性达到 81.3%,但 HER2 IHC 0 的一致性较 HER2 低表达(IHC 1+或 IHC 2+/ISH-)的一致性约低 17.6%^[18]。因此重新评估 HER2 状态,对乳腺癌患者尤其是 HER2 IHC 0 的患者是十分必要的。基于 DAISY 研究的证据,使用 T-DXd 对于 HER2 IHC 0 病例具有潜在获益,客观缓解率可达 29.7%^[35]。因此,最近的临床诊疗共识提出将 HER2 IHC 0 进一步细分为 HER2 超低表达和 HER2 0 表达,以更好地区分不同的亚型,并探索新型 ADC 在 HER2 阴性患者中的应用^[16,64]。目前,HER2 超低表达定义为 HER2 IHC 大于 0 且小于 1+^[16]。同时,有研究证实 HER2 超低表达乳腺癌的临床病理特征与 HER2 低表达和 HER2 0 表达均有显著差异^[65]。

Ⅲ期临床试验 DESTINY-Breast06 旨在 HR 阳性、HER2 低表达或超低表达转移性乳腺癌患者中比较 T-DXd 与医生选择化疗的疗效和安全性,共有 866 名在转移性阶段未接受过化疗且内分泌治疗失败的患者入组。入组患者中包括 152 例 HER2 超低表达患者,这些患者每 3 周接受 T-DXd 5.4 mg/kg 的治疗。经过 18.2 个月的中位随访,针对 HER2 超低表达患者的探索性分析结果显示,与医生选择的化疗组相比,T-DXd 组的中位无进展生存期延长了 4.9 个月,12 个月总生存率提高了 5.3%,确认的客观缓解率也显著提升了 35.5%^[66]。

另一方面,由于技术限制,例如组织微阵列无法评估组织切片的异质性,且 IHC 0 与 1+的评估标准迄今尚未达成共识,所以目前对于 HER2 IHC 在 0 和 1+的评分准确性较差,这可能会导致患者接受无效治疗^[67]。人为因素也是评分准确性较低的原因之一,比如评估切片的病理学家未被告知需评估 IHC 0 与 1+的一致性^[67]。由于 HER2 低表达是动态变化的,具有时空异质性,重新评估 HER2 状态可能有助于确定

靶向 HER2 ADC 的潜在适用人群。此外,人工智能(artificial intelligence, AI)在判读 HER2 状态方面也是近年来的新兴领域。目前,基于机器学习的 HER2 状态和抗 HER2 治疗效果的预测方法在速度、一致性和性价比方面均表现出显著优势^[68]。结果显示,在 AI 辅助下,对于 HER2 IHC 0 和 IHC 1+的判读准确性明显提高^[69]。因此,建立新的亚组分类、评估标准并将其纳入临床指南以及研发适用于这类患者的治疗药物是未来研究的关键方向之一。

4 结论

综上所述,HER2 低表达乳腺癌是乳腺癌中的一个重要亚组。通过临床试验验证了基于肿瘤异质性和旁观者效应的理论,新型 ADC、双抗与疫苗等可以有效治疗 HER2 低表达乳腺癌,从而改变了这类患者的治疗模式,并且提高了其生存率。在精准医疗时代,根据 HER2 状态将有望进一步细分为 HER2 过表达、HER2 低表达、HER2 超低表达和 HER2 0 表达的亚组,并据此开发新型的特异性治疗药物或方案。这种标准化的分类将有助于医师根据每个亚组的特点,制定个性化的治疗策略,改善不同 HER2 状态乳腺癌患者的预后,为其带来更多的生存希望和更好的生活质量。

参考文献(References)

- [1] PhD F B, MSc M L, Md E W, et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide[J]. *Cancer*, 2021, 127(16): 3029–3030.
- [2] 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[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2024, 74(3): 229–263.
- [3] Xia C F, Dong X S, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants[J]. *Chinese Medical Journal*, 2022, 135(5): 584–590.
- [4] King C R, Kraus M H, Aaronson S A. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma [J]. *Science*, 1985, 229(4717): 974–976.
- [5] Yarden Y, Sliwkowski M X. Untangling the ErbB signalling network[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2001, 2(2): 127–137.

- [6] Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu I I, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: From molecular landscape to clinical aspects[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 22(1): 173.
- [7] 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]. Journal of Clinical Oncology, 2018, 36(20): 2105–2122.
- [8] Thibault C, Khodari W, Lequoy M, et al. HER2 status for prognosis and prediction of treatment efficacy in adenocarcinomas: A review[J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2013, 88(1): 123–133.
- [9] Press M F, Bernstein L, Thomas P A, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence *in situ* hybridization: Poor prognosis in node-negative breast carcinomas[J]. Journal of Clinical Oncology, 1997, 15(8): 2894–2904.
- [10] Fehrenbacher L, Cecchini R S, Jr Geyer C E, et al. NSABP B-47/NRG oncology phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in high-risk invasive breast cancer negative for HER2 by FISH and with IHC 1+or 2[J]. Journal of Clinical Oncology, 2020, 38(5): 444–453.
- [11] Swain S M, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: Advances and future directions[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2023, 22(2): 101–126.
- [12] 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]. Journal of Clinical Oncology, 2020, 38(17): 1887–1896.
- [13] 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]. Annals of Oncology, 2023, 34(8): 645–659.
- [14] 刘月平, 步宏, 杨文涛. 2019版中国乳腺癌HER2检测指南更新解读[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(3): 182–185.
- [15] Gradishar W J, Moran M S, Abraham J, et al. Breast cancer, version 3.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2024, 22(5): 331–357.
- [16] 中国抗癌协会国际医疗与交流分会, 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组. 人表皮生长因子受体2低表达乳腺癌临床诊疗共识(2022版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(12): 1288–1295.
- [17] Agostinetti E, Rediti M, Fimereli D, et al. HER2-low breast cancer: Molecular characteristics and prognosis[J]. Cancers, 2021, 13(11): 2824.
- [18] 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.
- [19] Tarantino P, Gupta H, Hughes M E, et al. Comprehensive genomic characterization of HER2-low and HER2-0 breast cancer[J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 7496.
- [20] Gampenrieder S P, Rinnerthaler G, Tinchon C, et al. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): Results from the Austrian AGMT_MBC-Registry[J]. Breast Cancer Research, 2021, 23(1): 112.
- [21] Baez-Navarro X, van Bockstal M R, Andrinopoulou E R, et al. HER2-low breast cancer: Incidence, clinicopathologic features, and survival outcomes from real-world data of a large nationwide cohort[J]. Modern Pathology, 2023, 36(4): 100087.
- [22] Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer[J]. NPJ Breast Cancer, 2021, 7(1): 1.
- [23] Zhang H N, Katerji H, Turner B M, et al. HER2-low breast cancers: Incidence, HER2 staining patterns, clinicopathologic features, MammaPrint and Blueprint genomic profiles[J]. Modern Pathology, 2022, 35(8): 1075–1082.
- [24] Hu X E, Yang P, Chen S H, et al. Clinical and biological heterogeneities in triple-negative breast cancer reveals a non-negligible role of HER2-low[J]. Breast Cancer Research, 2023, 25(1): 34.
- [25] Tan R S Y C, Ong W S, Lee K H, et al. HER2 expression, copy number variation and survival outcomes in HER2-low non-metastatic breast cancer: An international multicentre cohort study and TCGA-METABRIC analysis[J]. BMC Medicine, 2022, 20(1): 105.
- [26] Peiffer D S, Zhao F Y, Chen N, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of ERBB2-low breast cancer among patients in the national cancer database[J]. JAMA Oncology, 2023, 9(4): 500–510.
- [27] Zhang G C, Ren C Y, 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 Medicine, 2022, 20(1): 142.
- [28] Marchiò C, Annaratone L, Marques A, et al. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond[J]. Seminars in Cancer Biology, 2021, 72: 123–135.
- [29] Kang S, Lee S H, Lee H J, et al. Prognostic implications of

- HER2 changes after neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-zero and HER2-low breast cancer[J]. *European Journal of Cancer*, 2023, 191: 112956.
- [30] Anderson S, Bartow B B, Siegal G P, et al. The dynamics of HER2-low expression during breast cancer progression[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2023, 201(3): 437–446.
- [31] 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.
- [32] Drago J Z, Modi S, Chandarlapaty S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2021, 18(6): 327–344.
- [33] Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, et al. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity[J]. *Cancer Science*, 2016, 107(7): 1039–1046.
- [34] Krop I E, LoRusso P, Miller K D, et al. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30(26): 3234–3241.
- [35] Mosele F, Deluche E, Lusque A, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: The phase 2 DAISY trial[J]. *Nature Medicine*, 2023, 29(8): 2110–2120.
- [36] Modi S, Tsurutani J, Tamura K, et al. Abstract P6-17-02: Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in subjects with HER2-low expressing breast cancer: Updated results of a large phase 1 study[J]. *Cancer Research*, 2019, 79(Suppl 4): P6-17-02–P6-17-02.
- [37] Modi S N, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 387(1): 9–20.
- [38] Idossa D, Borrero M, Blaes A. ERBB2-low (also known as HER2-low) breast cancer[J]. *JAMA Oncology*, 2023, 9(4): 576.
- [39] Modi S N, Niikura N, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low, hormone receptor-positive (HR+) unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Exploratory biomarker analysis of DESTINY-Breast04[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2023, 41(Suppl 16): 1020.
- [40] Cardillo T M, Govindan S V, Sharkey R M, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-trop-2/SN-38 antibody-drug conjugate: Characterization and efficacy in pancreatic, gastric, and other cancers[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2015, 26(5): 919–931.
- [41] Rapani E, Sacchetti A, Corda D, et al. Human TROP-2 is a tumor-associated calcium signal transducer[J]. *International Journal of Cancer*, 1998, 76(5): 671–676.
- [42] Ambroggi F, Fornili M, Boracchi P, et al. Trop-2 is a determinant of breast cancer survival[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96993.
- [43] Rugo H S, Bardia A, Marmé F, et al. Sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40(29): 3365–3376.
- [44] Bardia A, Hurvitz S A, Tolaney S M, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 384(16): 1529–1541.
- [45] Shi F, Liu Y L, Zhou X X, et al. Disitamab vedotin: A novel antibody-drug conjugates for cancer therapy[J]. *Drug Delivery*, 2022, 29(1): 1335–1344.
- [46] Deeks E D. Disitamab vedotin: First approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(16): 1929–1935.
- [47] Wang J Y, Liu Y J, Zhang Q Y, et al. RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with HER2-positive and HER2-low expressing advanced or metastatic breast cancer: A pooled analysis of two studies[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39(Suppl 15): 1022.
- [48] Black J, Menderes G, Bellone S, et al. SYD985, a novel duocarmycin-based HER2-targeting antibody-drug conjugate, shows antitumor activity in uterine serous carcinoma with HER2/neu expression[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2016, 15(8): 1900–1909.
- [49] Banerji U, van Herpen C M L, Saura C, et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: A phase 1 dose-escalation and dose-expansion study[J]. *The Lancet Oncology*, 2019, 20(8): 1124–1135.
- [50] Schmid P, Wysocki P, Park Y H, et al. Abstract PD11-08: PD11-08 trastuzumab deruxtecan (T-DXd)+durvalumab (D) as first-line (1L) treatment for unresectable locally advanced/metastatic hormone receptor-negative (HR-), HER2-low breast cancer: Updated results from *BEGONIA*, a phase 1b/2 study[J]. *Cancer Research*, 2023, 83(Suppl 5): PD11-8–PD11-08.

- [51] Cardillo T M, Sharkey R M, Rossi D L, et al. Synthetic lethality exploitation by an anti-trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate, IMMU-132, plus PARP inhibitors in BRCA1/2-wild-type triple-negative breast cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2017, 23(13): 3405-3415.
- [52] Labrijn A F, Janmaat M L, Reichert J M, et al. Bispecific antibodies: A mechanistic review of the pipeline[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2019, 18(8): 585-608.
- [53] Geuijen C A W, De Nardis C, Maussang D, et al. Unbiased combinatorial screening identifies a bispecific IgG1 that potently inhibits HER3 signaling *via* HER2-guided ligand blockade[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(5): 922-936. e10.
- [54] Eiger D, Agostinetto E, Saúde-Conde R, et al. The exciting new field of HER2-low breast cancer treatment[J]. *Cancers*, 2021, 13(5): 1015.
- [55] Pistilli B, Wildiers H, Hamilton E P, et al. Clinical activity of MCLA-128 (zenocutuzumab) in combination with endocrine therapy (ET) in ER+/HER2-low, non-amplified metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) with ET-resistant disease who had progressed on a CDK4/6 inhibitor (CDK4/6i)[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38(Suppl 15): 1037.
- [56] Weisser N, Wickman G, Davies R, et al. Abstract 31: Preclinical development of a novel biparatopic HER2 antibody with activity in low to high HER2 expressing cancers[J]. *Cancer Research*, 2017, 77(Suppl 13): 31.
- [57] Meric-Bernstam F, Beeram M, Hamilton E, et al. Zanidatamab, a novel bispecific antibody, for the treatment of locally advanced or metastatic HER2-expressing or HER2-amplified cancers: A phase 1, dose-escalation and expansion study[J]. *The Lancet Oncology*, 2022, 23(12): 1558-1570.
- [58] Song Q, Zhang C D, Wu X H. Therapeutic cancer vaccines: From initial findings to prospects[J]. *Immunology Letters*, 2018, 196: 11-21.
- [59] Brown T A 2nd, Mittendorf E A, Hale D F, et al. Prospective, randomized, single-blinded, multi-center phase II trial of two HER2 peptide vaccines, GP2 and AE37, in breast cancer patients to prevent recurrence[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2020, 181(2): 391-401.
- [60] Mittendorf E A, Clifton G T, Holmes J P, et al. Final report of the phase I/II clinical trial of the E75 (nelipepimut-S) vaccine with booster inoculations to prevent disease recurrence in high-risk breast cancer patients[J]. *Annals of Oncology*, 2014, 25(9): 1735-1742.
- [61] Mittendorf E A, Lu B, Melisko M, et al. Efficacy and safety analysis of nelipepimut-S vaccine to prevent breast cancer recurrence: A randomized, multicenter, phase III clinical trial[J]. *Clinical Cancer Research*, 2019, 25(14): 4248-4254.
- [62] Clifton G T, Hale D E, Vreeland T J, et al. Results of a randomized phase IIb trial of nelipepimut-S+trastuzumab versus trastuzumab to prevent recurrences in patients with high-risk HER2 low-expressing breast cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2020, 26(11): 2515-2523.
- [63] 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]. *American Journal of Clinical Pathology*, 2013, 140(4): 561-566.
- [64] Wolff A C, Somerfield M R, Dowsett M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO-college of American pathologists guideline update[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2023, 41(22): 3867-3872.
- [65] Chen Z X, Jia H Q, Zhang H N, et al. Is HER2 ultra-low breast cancer different from HER2 null or HER2 low breast cancer? A study of 1363 patients[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2023, 202(2): 313-323.
- [66] Curigliano G, Hu X C, Dent R A, et al. Trastuzumab derux-tecan (T-DXd) vs physician's choice of chemotherapy (TPC) in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer (mBC) with prior endocrine therapy (ET): Primary results from DESTINY-Breast06 (DB-06)[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2024, 42(17_suppl): LBA1000.
- [67] Fernandez A I, Liu M, Bellizzi A, et al. Examination of low ERBB2 protein expression in breast cancer tissue[J]. *JAMA Oncology*, 2022, 8(4): 1-4.
- [68] Farahmand S, Fernandez A I, Ahmed F S, et al. Deep learning trained on hematoxylin and eosin tumor region of Interest predicts HER2 status and trastuzumab treatment response in HER2+breast cancer[J]. *Modern Pathology*, 2022, 35(1): 44-51.
- [69] 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[J]. *Modern Pathology*, 2023, 36(3): 100054.

Advancements in the diagnosis and treatment of HER2-low breast cancer

ZHU Pinxuan, YIN Wenjin*

Department of Breast Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Abstract Breast cancer is one of the most prevalent malignant tumors in women worldwide. Nearly half of patients exhibit a human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-low expression profile, rendering them ineligible for traditional HER2-directed therapy as they fall under the category of HER2-negative breast cancer. The distinct clinicopathologic features of HER2-low breast cancer as compared with HER2-negative breast cancer have intrigued a growing number of researchers. This review provides a comprehensive overview of advancements in the definition of HER2-low breast cancer, its characteristics in epidemiology, clinicopathology and prognosis, its molecular genetic features, heterogeneity, and relevant agents. Emerging evidence suggests that HER2-low breast cancer may represent a distinct clinicopathological subtype. However, current data remain insufficient to establish it as an independent prognostic factor. Furthermore, the lack of standardized criteria for interpreting HER2 immunohistochemistry (IHC) 0 and 1+scores has led to inconsistencies in classification. The absence of refined subclassification within the HER2 IHC 0 population may further obscure potential benefits from targeted treatments for this group. This review emphasizes the need for future studies to refine and standardize the diagnostic procedures and treatment regimens for HER2-low breast cancer. Establishing consistent diagnostic protocols and treatment strategies may enhance clinical management for these patients.

Keywords breast cancer; HER2-low; antibody-drug conjugates ●



(责任编辑 徐丽娇)