

# 人表皮生长因子受体 2 低表达乳腺癌的研究进展

Research progress in breast cancer with low expression of human epidermal growth factor receptor 2

杨 柳<sup>1</sup>, 谢 瑞<sup>2</sup>, 刘锦平<sup>2△</sup>

YANG Liu, XIE Rui, LIU Jin-ping

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)乳腺外科, 四川 成都 610072

**【摘要】** 乳腺癌(breast cancer, BC)是全球确诊率最高的癌症。人表皮生长因子受体 2(HER2)是乳腺癌的驱动基因。长期以来,HER2 低表达乳腺癌(HER2-low BC)未能从传统抗 HER2 靶向药物中获益,被归类于官腔型和三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC),其治疗策略未能满足精准治疗的需求。然而,最近的临床试验充分证实了新型抗 HER2 抗体药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADCs)在治疗这一乳腺癌亚型中表现出显著的临床疗效,正式提出 HER2-low BC 概念,对传统 HER2 二分类体系提出了挑战。本文就 HER2-low BC 的定义、检测方法、临床病理特征、分子生物学特征、生存预后以及未来治疗方向等方面进行综述,旨在更全面地了解 HER2-low BC,并为其精准治疗提供支持。

**【关键词】** 乳腺癌;抗体药物偶联物;HER2 低表达;乳腺癌亚型

**【中图分类号】** R737.9

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-6170(2024)03-0170-06

最新癌症数据表明<sup>[1]</sup>,乳腺癌已取代肺癌成为癌症之首,严重威胁女性健康。人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)是由 17q21 上的原癌基因编码的一种跨膜酪氨酸激酶受体蛋白<sup>[2]</sup>。HER2 过表达/扩增会形成 HER2 异二聚体,上调内在激酶活性,触发细胞内信

号转导级联反应,如 RAS/Raf/MAPK 和 PI3K/Akt 等,使 HER2 阳性乳腺癌(HER2+ BC)更具侵袭性<sup>[3]</sup>。根据 2018 年美国临床肿瘤学会/美国病理学家协会(ASCO/CAP)指南<sup>[4]</sup>,将 HER2 分为阳性和阴性,消除了模棱两可状态。HER2+ BC 约占 15%-20%,在缺乏靶向治疗时预后差且复发率高,随着包

## 【参考文献】

- [1] Joseph LL, Boddu D, Srinivasan HN, et al. Postchemotherapy tumor volume as a prognostic indicator in Wilms tumor: A single-center experience from South India[J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2022, 69(2):e29454.
- [2] 程橙,吕凡,施佳,等. 儿童双侧肾母细胞瘤手术策略探讨[J]. *中华小儿外科杂志*, 2022, 43(10):901-905.
- [3] Wang K, Zhou S, Sun Y, et al. The Prognostic Significance of Wilms' Tumor Gene 1 in Adult AML with Different Risk Stratification Following Allo-HSCT[J]. *Blood*, 2020, 136(1):4-5.
- [4] 闫凡,黄彩虹. 下调微小 RNA-183 表达对肾母细胞瘤 SK-NP-1 细胞增殖凋亡的影响及机制[J]. *安徽医药*, 2022, 26(3):553-557.
- [5] 王亚楠,田亚明,许艳平,等. 儿童肾母细胞瘤的临床病理特征及预后影响因素分析[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(4):653-655.
- [6] 谭小军,周玉,伍季,等. 肾母细胞瘤肿瘤微环境相关预后基因鉴定及免疫浸润模式识别[J]. *重庆医学*, 2022, 51(12):2090-2096,2103.
- [7] You H, Yang J, Liu Q, et al. The impact of the lymph node density on overall survival in patients with Wilms' tumor: a SEER analysis[J]. *Cancer Management & Research*, 2018, 6(10):671-677.
- [8] Walker JP, Johnson JS, Eguchi MM, et al. Factors affecting lymph node sampling patterns and the impact on survival of lymph node density in patients with Wilms tumor: a Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) databasereview[J]. *Pediatr Urol*, 2020, 16(1):81-88.
- [9] 张剑春,陶涛,刘俊启. miR-190b 通过 PTEN/PI3K/AKT 信号通路对肾母细胞瘤细胞 SK-NP-1 增殖、迁移和凋亡的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2021, 56(2):226-231.
- [10] 晋兆谦,李灵. 过敏性紫癜合并肾脏损害的成人及儿童临床特点分析[J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(3):4.
- [11] 张朝霞,王璋,金黎明,等. piRNA NU13 对肾母细胞瘤细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(2):184-192.
- [12] 赵莉,马旭凯,刘玉,等. 25-羟维生素 D 与儿童肾母细胞瘤的相关性及对疾病预后的评估价值分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(5):483-488.
- [13] Saltzman AF, Smith DE, Gao D, et al. How many lymph nodes are enough? Assessing the adequacy of lymph node yield for staging in favorable histology wilms tumor[J]. *Pediatr Surg*. 2019, 54(11):2331-2335.
- [14] 黄成强,熊耕,刘铭. 基于 SEER 数据库倾向性评分匹配分析不同治疗方案对肾母细胞瘤患儿预后的影响[J]. *四川医学*, 2023, 44(5):484-491.
- [15] 靳杯,张建安,王敏,等. SLC7 A11 蛋白在小儿肾母细胞瘤中的表达及临床意义[J]. *广西医学*, 2023, 45(4):386-390.
- [16] 孙立如,吕爱娟. 小儿肾母细胞瘤中 HIF-1 $\alpha$  和 Ki67 的表达及与临床病理特征和预后的关系[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2023, 43(4):630-634.

(收稿日期:2023-09-08;修回日期:2023-10-26)

(本文编辑:彭 羽)

括曲妥珠单抗在内的传统抗 HER2 靶向药物的发展显著改善了患者在早期和转移环境中的预后<sup>[5]</sup>。然而,HER2 阴性乳腺癌(HER2-BC)无法从这些药物中获益。据报道,超过 50% 的患者存在 HER2 低表达<sup>[5]</sup>,这使其可能成为新疗法的潜在靶点。以新型 ADC 为代表的抗 HER2 药物的研发与探索,为 HER2-low BC 患者提供了从 HER2 靶向治疗中获益的可能性,这可能会导致治疗模式的改变。本文就 HER2-low BC 的特征及治疗进展进行综述。

## 1 HER2-low BC 的出现

近年来,HER2 低表达在 BC 研究领域引起广泛关注,从曾被视为无临床意义的表观名词,逐渐演变成 BC 治疗领域的重要靶点。这一变革源于两个主要方面的研究进展。首先,新型抗 HER2 ADCs 的涌现推动了 HER2-low BC 的临床试验。其次,HER2-low BC 可能是一种独特的生物学实体。近年来,DS-8201(trastuzumab deruxtecan, T-DXd)在 HER2-low BC 中显示出良好的抗肿瘤活性。这表明大批 BC 患者可从这些新型 HER2 靶向治疗中获益,掀起了对 HER2-low BC 的研究热潮。在一项 1b 期临床试验中,T-DXd 在晚期或转移性 HER2-low BC 中表现出高达 37% 的客观缓解率<sup>[6]</sup>。一项 III 期临床试验(DESTINY-Breast 04)也显示<sup>[7]</sup>,相较于传统化疗,T-DXd 在 HER2-low 转移性乳腺癌患者中显著提高了无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS),分别降低了 50% 和 36% 的疾病进展和死亡风险。特别是在激素受体阳性(hormone-receptor positive; HR+)患者中,T-DXd 组的 PFS 和 OS 分别延长了 4.7 个月和 6.4 个月。综合考虑这些研究结果,T-DXd 在 2022 年 8 月 5 日获得 FDA 批准上市,成为首个用于治疗 HER2-low BC 的标准治疗药物,并被纳入 NCCN 指南。这一系列的研究成果证实 HER2-low BC 是一种独特的临床治疗亚型。

## 2 HER2-low BC 的定义和 HER2 分类变化

为满足 HER2-患者对新开发的 HER2 靶向药物的治疗需求,临床试验引入了“HER2-low BC”的概念,挑战了传统 HER2 二分类体系。我国《人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识(2021 版)》提出了 HER2-low BC 的定义,即 IHC HER2 1+/2+且 ISH-的乳腺癌<sup>[8]</sup>,符合正在进行的临床研究中 HER2-low BC 的纳入标准。根据这一

定义,HER2-low BC 占 HER2-BC 的 45%~55%,其中 2/3 为管腔型,1/3 为三阴性<sup>[2]</sup>。

虽然 HER2-low BC 是一个未满足治疗需求的人群,但 DESTINY-Breast 04 试验结果表明 T-DXd 治疗 HER2-low BC 是有益的,这逐步对 HER2 分类方式进行了重新定义。当前的分类体系包括三个实体:HER2+、HER2-low 和 HER2-0。然而,HER2-low 的定义被认为缺乏明确性,ASCO/CAP HER2 检测指南也并未提供明确的 HER2-low 评分标准,而是强调鉴定出那些可能从靶向治疗中受益的 HER2 过表达肿瘤。因此 HER2-low 的上限是明确的(HER2+/ISH-),但其阈值下限尚不确定。目前 HER2-low 的定义需要根据治疗目的进行优化,并需要更准确的定义。

HER2 超低表达(HER2 IHC>0<1)患者是否能从 T-DXd 中获益仍在研究中,如 DESTINY-breast 06 临床研究<sup>[9]</sup>。若 T-DXd 在 HER2 超低表达 BC 中表现益处,HER2-low 的定义可能会进一步扩展至肿瘤评分为 0 但存在一些最低表达的患者,从而进一步拓展治疗的潜在范围。由于 HER2-low 是一个不断演变的概念,未来可能涌现出第三种 HER2 分类方式—连续谱。肿瘤分类的核心目标在于更有效地治疗肿瘤,因此有必要深入理解和准确定义 HER2-low BC,以便能够评估治疗效果并为新治疗选择合适的患者。

## 3 HER2-low BC 检测

### 3.1 目前的检测方法是否足以鉴别出 HER2-low

HER2-low 的临床定义基于 HER2 的表达强度而非基因扩增,准确分类依赖于检测技术的敏感性和可靠性。目前临床实践采用的鉴别方法是免疫组化联合原位杂交(IHC-ISH),其他方法的参数尚未明确<sup>[5]</sup>。

#### 3.1.1 IHC-ISH 检测方法本身局限性

IHC 用于评估 BC 细胞表面 HER2 蛋白表达,但未校正正常乳腺细胞表面 HER2 的生理表达量<sup>[10]</sup>。而且,其检测初衷在于筛选可能从抗 HER2 药物中获益的患者,即区分 HER2+(HER2 表达量约 200 万分子/细胞)和 HER2-(约 2 万到 50 万分子/细胞),此阈值是正常细胞 HER2 表达量的 100 到 10000 倍<sup>[2]</sup>。因为新型药物(如 ADC)可能对 HER2 表达量低于 IHC 灵敏度下限的患者有效,这可能导致潜在获益的患者被遗漏。研究表明<sup>[10]</sup>,在 IHC 0 的患者中,通过检测,HER2 表达相当于 HER1+甚至 2+,揭示了 IHC 无法准确检测低水平的 HER2 表达。IHC 存在 HER2 表达低估,因此不是评估 HER2 低表达的最佳方法。

【基金项目】四川省科技部管理科研项目(编号:30320220033);四川省科技厅项目(编号:2023YFS0264)

△通讯作者

ISH 检测 HER2 基因扩增。众所周知,HER2 基因扩增导致 HER2 蛋白质过度表达。然而,少数患者 HER2 蛋白过表达可能由多因素引起,包括转录上调、表观遗传学变化和治疗效应等<sup>[11]</sup>。故蛋白质表达与基因或 mRNA 水平可能不一致。因此,ISH 可能使非基因扩增导致的 HER2 蛋白过表达患者失去靶向治疗机会。

**3.1.2 分析前及分析后因素影响** IHC-ISH 的结果在分析前后都受到各种因素的影响。样本固定、抗原修复、抗体选择、酶活性、反应时间、温度和底物浓度等一系列分析前因素都可能影响 HER2 染色强度<sup>[12]</sup>。如使用福尔马林固定的标本可能存在 HER2 蛋白表达的丧失,从而降低评分,干扰患者治疗决策的制定<sup>[5]</sup>。分析后的因素主要涉及检测结果解释,即解释偏差。人工评估时,观察者的经验和专业度差异可能影响结果一致性,尤其是在鉴别 HER2-low BC 时。在 IHC 评估 HER2 时,观察者之间和实验室之间存在显著的差异,特别是在 0 和 1+ 评分的病例中。Fernandez 等<sup>[13]</sup>表明,在不知晓研究目的的情况下,18 名病理学家 HER2 IHC 0 与 IHC 1+ 的一致性仅为 26.0%,而 IHC 2+ 与 IHC 3+ 的一致性为 58.0%。此外,Lambein 等<sup>[14]</sup>报告了在地方实验室和中心评估之间使用本塔纳 4B5 检测 HER2 IHC 0 评分的不一致率高达 85%。不同研究中报告的 HER2-0 的比例变化范围较大,这可能是因为临床实践中,常将 HER2 评分 1+ 和 0 通常合并为“HER2 阴性”组别,这可能导致对 HER2-low 中 HER2 1+ 的低估。

**3.1.3 HER2 异质性** HER2 异质性是鉴别 HER2-low 的另一大挑战。此异质性主要表现为三种模式:聚类型、马赛克型和散在型<sup>[15]</sup>。在同一肿瘤内可能存在不同的异质性状态。此外,与 HER2-low BC 相关的动态变化在原发性 BC 和匹配的局部复发/远处转移或新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)后肿瘤中也有报道。Miglietta 等<sup>[16]</sup>和 Tarantino 等<sup>[17]</sup>均报道 HER2-low 状态在疾病进展中高度不稳定,原发肿瘤与匹配的晚期肿瘤之间 HER2-low 存在显著的不一致性,晚期阶段出现 HER2-low 的富集。Tarantino 等还发现在 50% 的病例中,晚期阶段的第二次活检与第一次的结果存在不一致性,这也提示 HER2-low 呈现高度不稳定性。这种不稳定性可能与早期 BC 接受化疗、内分泌治疗等可能增加 HER2 表达相关,也可能与当前 HER2 检测主要关注 HER2 高表达而对 HER2 低表达具有较高的不一致性相关。鉴于 HER2-low 在疾病进展过程中的高度不稳定性,HER2-0 BC 进展

后,对晚期阶段的肿瘤组织进行活检是必要的。

**3.2 如何提高 HER2 检测的准确性** 在 IHC-ISH 检测方法中,需要在临床实践中对分析前后的关键因素进行严格管理。通过标准化操作流程、选择适当的抗体和方法,进行病理学家培训和认证等可提高结果的准确性和可重复性。由于 IHC-ISH 检测方法本身的局限性,分析前后因素影响以及 HER2 异质性,目前的检测方法并非最佳。新的 HER2 检测和评分方法迫切需求,特别是在研究 T-DXd 作用所需 HER2 表达的最低阈值。实时定量逆转录聚合酶链式反应(qRT-PCR)等自动定量分析技术、HERmark、定量 IHC 技术、人工智能和机器学习程序等新技术正在开发中,以提高 HER2 评估的灵敏度<sup>[5, 18]</sup>。这些方法可能会更精确地筛选出 HER2-low BC,从而使其受益于新批准的 HER2 靶向药物。

#### 4 HER2-low BC 是否是一个独特的生物学亚型

HER2-low BC 展现出一系列不同于 HER2-0 BC 的独特的临床、分子及预后特征,为更深入地了解这一亚型,以及为指导精准治疗提供指导,有必要进行详尽的研究,以确定其是否构成一个独特的生物学亚型。

**4.1 HER2-low BC 的临床病理特征** HER2-low BC 与 HER2-0 BC 相比,其具有不同的生物学和临床病理特征。早期一项研究发现<sup>[6]</sup>,HER2-low BC 患者通常表现出更高的 T、N 分期,组织学分级和 Ki-67 增殖指数。而 Zhang 等<sup>[19]</sup>分析 523 名中国 BC 患者的临床病理和基因组数据,从临床角度来看,与 HER2-0 BC 相比,HER2-low BC 中,中高级别肿瘤更为常见,HR+ 患者较多,但 Ki-67 增殖指数和 NAC 后的病理完全缓解(pathologic complete response; pCR)率较低,这表明 HER2-low BC 具有一些独特的临床病理学特征。此外,Denkert 等<sup>[20]</sup>对来自四项前瞻性新辅助临床试验的 2310 名 HER2-BC 患者进行的汇总分析显示,HER2-low BC 相对于 HER2-0 BC,与高级别肿瘤较少、Ki-67 较低以及 TP53 基因突变数量减少显著相关。Schettini 等<sup>[21]</sup>对 3689 例 HER2-BC 患者分析发现,HER2-low BC 患者中 HR+ 更常见,主要为 luminal 型,与 HER2-0 BC 相比,其 T、N 分期更高,但与患者月经状态、组织学类型和 Ki-67 增殖指数均无关。最近的一项研究<sup>[22]</sup>在 TNBC 中发现,HER2-0 BC 比 HER2-low BC 更频繁地表达雄激素受体,这可能解释了化疗敏感性降低的趋势。此外,肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)作为肿瘤微环境的一部分,可预测肿瘤对治疗的反应和预后<sup>[18]</sup>。Lu 等<sup>[23]</sup>对 TILs 在 HER2-low BC 中的作用进行了评



估,首次报道了在 HER2-low BC 中 TILs 显著低于 HER2+ BC,甚至低于 HER2-0 BC。这表明 HER2-low BC 可能与有限的免疫反应相关。这可能解释了为何传统抗 HER2 单克隆抗体在 HER2-low BC 中疗效不佳的原因,因为低水平的 TILs 限制了抗体依赖性的细胞毒性作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 和抗体依赖性的细胞吞噬作用 (antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP) 作用,而这两者是该抗体的主要抗肿瘤机制<sup>[24]</sup>。Wang 等表明<sup>[25]</sup>, HER2-0 TNBC 显示出比 HER2-low TNBC 更活跃的免疫微环境,表现为巨噬细胞极化的积极调节,丰富的 CD8<sup>+</sup> T 细胞,丰富的 T 细胞受体多样性和更高水平的免疫治疗靶向标志物,有助于实现免疫治疗反应。目前,有关 HER2-low BC 的临床病理特征的分析结果并不一致。

**4.2 HER2-low BC 的预后** 在 BC 领域, pCR 作为次佳的预后生物标志物,常在 NAC 中作为生存率替代终点,可用于早期药物批准。然而,关于 HER2-low BC 的 pCR 数据有限,且存在争议。Domergue 等<sup>[26]</sup>、Leite 等<sup>[27]</sup>表明接受 NAC 的 HER2-low BC 和 HER2-0 BC 之间的 pCR 没有显著差异。但 Denkert 等<sup>[19]</sup>发现, HER2-low BC 的 pCR 显著低于 HER2-0 BC,分别为 29.2% 和 39.0%。新型抗 HER2 ADC 在 NAC 背景下用于 HER2-low BC,能否提高 pCR 率,值得深入探讨。目前关于 HER2-low 和 HER2-0 BC 在预后上存在不一致观点。早期的一些研究表明 HER2-low BC 与不良临床结局相关,表现出更差的预后,需要更积极的治疗<sup>[28, 29]</sup>。近期研究发现,与 HR+ HER2-0 BC 相比, HR+ HER2-low BC 与 DFS 下降及脑转移风险增加相关<sup>[30]</sup>。另一些研究发现<sup>[17, 21, 31]</sup>两者在临床病理特征、分子和生存结果上相似。NAC 后,不论早晚期或激素受体状态, HER2-low 和 HER2-0 BC 在 pCR 率及长期生存率方面无显著差异。然而 Denkert 等<sup>[20]</sup>发现, HER2-low BC 的无病生存期 (disease-free survival, DFS) 和 OS 明显优于 HER2-0 BC 患者,尤其在 HR-患者中。这项研究似乎支持 HR-/HER2-low BC 是一个更加独特的生物学亚型,表明 HER2-low BC 的临床病理特征和预后影响似乎依赖于 HR 状态。Horisawa 等<sup>[31]</sup>的研究则发现,无论 HR 状态如何, HER2-low BC (共 3169 例) 的预后都优于 HER2-0 BC (共 838 例),且随时间推移这一优势更加显著。韩国的一项针对非转移性乳腺癌的研究显示<sup>[32]</sup>,不论 HR 状态如何, HER2-low BC 的乳腺癌特定生存 (breast cancer-special survival, BCSS) 明显优于 HER2-0 BC。故在临床实践中,需要考虑 HER2-low

BC 在不同 HR 状态下可能存在生物学差异。Destiny-Breast 04 研究也表明<sup>[7]</sup>, T-DXd 对不同 HR 状态的 HER2-low BC 具有不同的抗癌活性,这强调了在考虑 HER2-low BC 预后时同时考虑 HR 的重要性。目前尚无证据表明它是一个具有预后或预测意义的乳腺癌亚型。

**4.3 HER2-low BC 的分子基础** 关于 HER2-low BC 基因表达相关研究仍相对稀少。Zhang 等<sup>[19]</sup>指出, HER2-low BC 在基因水平表现出与 HER2-0 BC 不同的体细胞突变特征,具体来说, PIK3CA 基因突变在 HER2-low BC 中高于 HER2-0 BC,而 TP53 基因突变则低于 HER2-0 BC。这揭示了不同 HER2-low BC 间复杂的遗传异质性,并确定了驱动 HER2-low BC 的潜在致癌机制。Agostinetto 等<sup>[33]</sup>使用 TCGA 数据集发现, HER2-low BC 和 HER2-0 BC 在 PAM50 固有亚型上略有不同。在 TNBC 患者中,基底样型乳腺癌是 HER2-low 和 HER2-0 BC 中最常见的亚型;在 HR+患者中,与 HER2-0 BC 相比, HER2-low BC 的 HER2 富集亚型比例更高 (13.7% VS 1.6%)。Schettini 等<sup>[21]</sup>根据 HER2 的表达 (即 HER2 0、1+和 2+) 和 HR 状态 (即阳性和阴性) 评估了 HER2- BC 的整体基因表达谱。分析显示 34/55 个基因显示在 HR+组中 HER2-low 和 HER2-0 BC 之间存在显著差异,而在 HR-组中没有统计学意义。他们的研究确定了 HR 状态是 HER2-low BC 潜在的主要驱动因素,证明 HR+/HER2-low BC 是比 HR-/HER2-low BC 更明显的生物学实体。具体来说,管腔相关基因 (如 BCL2、BAG1、FOXA1、ESR1 和 ERBB2 在 HR+患者中表达更多,而增殖相关基因 (如 CCNE1、MKI67 和 EXO1) 在 TNBC 中表达更多。PAM50 分析还表明, HER2-low BC 的特征是官腔 A 和官腔 B 信号,而基底样型和正常细胞样型在 HER2-0 BC 中富集。HER2-low/HR+ BC 固有亚型分布更类似于 HER2-/HR+ BC,目前为止,临床上 HER2-low/HR+ BC 与 HER2-/HR+ BC 采取相同的治疗策略,这是令人放心的。而 HER2-low/HR- BC 与 HER2-/HR- BC 相比,显示了更高比例的 HER2 富集亚型,进一步支持新的 HER2 靶向药物在 HER2-low BC 的临床研究。此外,他们还根据 HER2 的状态进一步探讨了 ERBB2 和 ESR1 基因表达水平的相关性。在总人群和 HR+患者中, HER2+ BC 两者表达呈正相关,而在 HR-时, HER2+/low/- BC 中两者表达无显著相关性。此外,其他研究也表明<sup>[34]</sup>,与 HER2-zero 肿瘤相比, HER2-low 肿瘤具有独特的临床和分子特征,包括 TP53 表达降低,管腔相关基因表达增加,雄激素受体表达降低,增殖

相关基因和酪氨酸激酶受体基因表达降低,PI3K - Akt 信号通路的突变增加。总之,至今为止,并不是所有关于 HER2-low BC 的研究都产生了一致的结果。PI3K-Akt 通路相关基因突变丰富,提示了一种潜在的治疗策略,即结合化疗和 PI3K 相关靶向治疗来提高女性 HER2-low BC 的 pCR 率,这一策略已在各种临床试验中成功证明。然而,这些分子特征上的差异是否至少在一定程度上是由不同的临床病理特征驱动的,仍有待确定。

总之,HER2-low BC 是否是一种独特的生物亚型,尚未达成一致结论,需要进行更多的研究。特别是,应进行多中心、大样本的前瞻性随机对照研究,覆盖 HR 状态和治疗方案等多个因素,以揭示该亚型在临床上的意义。

## 5 HER2-low BC 的治疗进展

新型抗 HER2 药物的出现为 HER2-low BC 提供了新的治疗前景。HER2-low BC 的治疗领域正在经历积极的研究和发展。

**5.1 单克隆抗体 (monoclonal antibodies, mAbs)** 抗HER2 mAbs 是一类能与 HER2 不同结构域结合的抗体。虽然曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合化疗在 HER2-low BC 中表现不佳,但新型抗 HER2 单克隆抗体在临床前模型中显示出抗癌活性。例如,二代抗 HER2 单克隆抗体,如 margetuximab,在对 Fc 段进行改构后表现出更强的 ADCC 活性,同时对 HER2-low BC 发挥活性作用。然而,其确切疗效尚待进一步的临床研究证实(Ⅱ期,NCT01828021)<sup>[35]</sup>。

**5.2 双特异性抗体 (bispecific antibodies, BsAbs)** BsAbs 药物能够同时结合两个不同抗原或同一抗原上的两个不同表位,从而阻断信号通路、招募免疫效应细胞,增强 ADCC,提高治疗效果。目前正在研究的双特异性抗体(如 Zenocutuzumab、Zanidatamab、PRS-343 和 Ertumaxomab)主要针对 HER2,显示出对 HER2-low 的潜在疗效,具有耐受性和单剂量活性<sup>[36]</sup>。

**5.3 抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugates, ADCs)** ADCs 是将强效细胞毒性药物与抗体共价结合的药物,旨在将靶向治疗的选择性与化疗的细胞毒性结合起来。恩美曲妥珠单抗 (T-DM1) 是一种经典的 ADC 药物,但对 HER2-low BC 疗效有限。这可能和 T-DM1 穿透临近细胞膜的能力较弱有关。新型 ADC 药物,如 DS-8201 因其高细胞毒性负载、细胞膜通透性、连接器特性和旁观者效应,不仅能够杀死 HER2+ BC 细胞,还能导致邻近抗原阴性肿瘤细胞死亡,克服了 T-DM1 对 HER2 异质性的限

制<sup>[6]</sup>。其他新型 ADC 药物:SYD985 和 RC48-ADC 等也在 HER2-low BC 也表现出抗肿瘤活性<sup>[37]</sup>。

**5.4 癌症疫苗** HER2 疫苗是一种肿瘤疫苗,通过激活免疫反应来预防或治疗 HER2 相关乳腺癌。由于其作用机制不同,即使在 HER2 低表达乳腺癌中,HER2 疫苗也具有一定的治疗和预防复发的潜力。因此,HER2 疫苗的研究备受期待,可以为未来乳腺癌治疗提供新的方向。

**5.5 其他治疗** 其他针对 HER2-low 的治疗药物和方案也在不断涌现,如 SYD-985 和 T-DXd 等新型 ADCs 药物联合 PD-1、TKI、内分泌治疗、单抗和其他药物的两药联合方案。相信随着 HER2 治疗体系的不断完善,能有更多原本划入 TNBC 或 HR 阳性的患者从中受益。

综上,“HER2-low BC”概念的提出标志着一个新的研究起点,但目前对于 HER2-low BC 是否构成独特的生物学亚型仍未可知,需要进一步深入的研究。目前,IHC-ISH 并不被视为鉴别 HER2-low 患者的最佳工具。未来,新的技术和分类方法有望能够辨识出那些可能从抗 HER2 ADCs 治疗中获益的患者。这些研究努力将为我们提供更全面的认识,为未来 HER2-low BC 的诊断和治疗提供更为准确和个体化的方案。

## 【参考文献】

- [1] Arnold M, Morgan E, Rumgay H, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040 [J]. *Breast*, 2022, 66: 15-23.
- [2] Zhang H, Katerji H, Turner BM, et al. HER2-Low Breast Cancers [J]. *Am J Clin Pathol*, 2022, 157(3): 328-336.
- [3] Wu Y, Zhong R, Ma F. HER2-low breast cancer: Novel detections and treatment advances [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 181: 103883.
- [4] Wolff AC, Hammond ME, Allison KH, 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.
- [5] Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17): 1951-1962.
- [6] Modi S, Park H, Murthy RK, 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.
- [7] 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.
- [8] 中国临床肿瘤学会乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共

- 识(2021 版) [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(17): 1226-1231.
- [9] Franchina M, Pizzimenti C, Fiorentino V, et al. Low and Ultra-Low HER2 in Human Breast Cancer: An Effort to Define New Neoplastic Subtypes [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16).
- [10] Baez-Navarro X, Salgado R, Denkert C, et al. Selecting patients with HER2-low breast cancer: Getting out of the tangle [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 175: 187-192.
- [11] Jin J, Li B, Cao J, et al. Analysis of clinical features, genomic landscapes and survival outcomes in HER2-low breast cancer [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 360.
- [12] Sajjadi E, Venetis K, Ivanova M, et al. Improving HER2 testing reproducibility in HER2-low breast cancer [J]. *Cancer Drug Resist*, 2022, 5(4): 882-888.
- [13] Fernandez AI, Liu M, Bellizzi A, et al. Examination of Low ERBB2 Protein Expression in Breast Cancer Tissue [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(4): 1-4.
- [14] 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.
- [15] Rakha EA, Pinder SE, Bartlett JM, et al. Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer [J]. *J Clin Pathol*, 2015, 68(2): 93-99.
- [16] Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, et al. Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1): 137.
- [17] Tarantino P, Gandini S, Nicolo E, et al. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 163: 35-43.
- [18] Sun T, Wang T, Li X, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes provides recent survival information for early-stage HER2-low-positive breast cancer: a large cohort retrospective study [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1148228.
- [19] Zhang G, Ren C, 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.
- [20] 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.
- [21] Schettini F, Chic N, Braso-Maristany F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1): 1.
- [22] Ilie SM, Briot N, Constantin G, et al. Pathologic complete response and survival in HER2-low and HER2-zero early breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Breast Cancer*, 2023, 30(6): 997-1007.
- [23] Lu Y, Tong Y, Fei X, et al. Clinical characteristics, tumor-infiltrating lymphocytes, and prognosis in HER2-low breast cancer: A comparison study with HER2-zero and HER2-positive disease [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(15): 16264-16278.
- [24] Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE, 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]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 444-453.
- [25] Hu XE, Yang P, Chen S, et al. Clinical and biological heterogeneities in triple-negative breast cancer reveals a non-negligible role of HER2-low [J]. *Breast Cancer Res*, 2023, 25(1): 34.
- [26] Domergue C, Martin E, Lemarie C, et al. Impact of HER2 Status on Pathological Response after Neoadjuvant Chemotherapy in Early Triple-Negative Breast Cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(10).
- [27] 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.
- [28] Gilcrease MZ, Woodward WA, Nicolas MM, 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.
- [29] Eggemann H, Ignatov T, Burger E, et al. Moderate HER2 expression as a prognostic factor in hormone receptor positive breast cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22(5): 725-733.
- [30] Guven DC, Kaya MB, Fedai B, et al. HER2-low breast cancer could be associated with an increased risk of brain metastasis [J]. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27(2): 332-339.
- [31] Horisawa N, Adachi Y, Takatsuka D, et al. The frequency of low HER2 expression in breast cancer and a comparison of prognosis between patients with HER2-low and HER2-negative breast cancer by HR status [J]. *Breast Cancer*, 2022, 29(2): 234-241.
- [32] Won HS, Ahn J, Kim Y, et al. Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society [J]. *Breast Cancer Res*, 2022, 24(1): 22.
- [33] Agostinetto E, Rediti M, Fimereli D, et al. HER2-Low Breast Cancer: Molecular Characteristics and Prognosis [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11): 2824.
- [34] Tang Y, Shen G, Xin Y, et al. The association between HER2-low expression and prognosis of breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2023, 15: 17588359231156669.
- [35] Nordstrom JL, Gorlatov S, Zhang W, et al. Anti-tumor activity and toxicokinetics analysis of MGAH22, an anti-HER2 monoclonal antibody with enhanced Fc gamma receptor binding properties [J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(6): R123.
- [36] Geuijen CAW, 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*, 2021, 39(8): 1163-1164.
- [37] Ponde N, Aftimos P, Piccart M. Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: a Comprehensive Review [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(5): 37.

(收稿日期:2023-12-10;修回日期:2024-01-12)

(本文编辑:彭 羽)