



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.03

文章编号: 2095-1264(2025)04-0455-07

新型抗体偶联药物引领 HER2 低表达 乳腺癌诊疗变革^{*}

刘 炜¹, 张杨秋蓉¹, 李 莉¹, 曹俊宇¹, 陈锡华², 杨昆宪^{1*}

(¹云南省第一人民医院 乳腺甲状腺外科, 云南 昆明, 650034; ²牟定县人民医院 普外科, 云南 楚雄, 675500)

摘要: 新型抗体偶联药物正深刻改变乳腺癌的治疗策略与疾病分类理念, 其中 HER2 低表达乳腺癌既往因缺乏有效靶向治疗手段, 患者预后较差。以德曲妥珠单抗为代表的抗体偶联药物, 在多项关键临床研究中显著改善了 HER2 低表达乳腺癌患者的生存结局, 进而推动了相关治疗指南的更新与适应证的扩展。本文系统回顾了 HER2 低表达乳腺癌的临床病理特征及异质性挑战, 重点探讨了新型抗体偶联药物的临床应用进展与作用机制, 同时指出了当前诊疗过程中存在的局限性及未来的研究方向, 旨在为实现更精准的患者分层与治疗提供理论依据。

关键词: 乳腺癌; 新型抗体偶联药物; 人类表皮生长因子受体 2 低表达; 分子分型; 综述

中图分类号: R737.9; R979.1 **文献标识码:** A

Novel antibody–drug conjugates lead the transformation in the diagnosis and treatment of breast cancer with low HER2 expression^{*}

LIU Wei¹, ZHANG Yangqiurong¹, LI Li¹, CAO Junyu¹, CHEN Xihua², YANG Kunxian^{1*}

(¹Department of Breast and Thyroid Surgery, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, 650034, Yunnan, China; ²Department of General Surgery, the People's Hospital of Mouding County, Chuxiong, 675500, Yunnan, China)

Abstract: Novel antibody–drug conjugates are profoundly changing treatment strategies and concepts of disease classification in breast cancer. Among these, breast cancer with low HER2 expression historically had a poor prognosis due to the lack of effective targeted therapies. Antibody–drug conjugates, represented by trastuzumab deruxtecan, have significantly improved survival outcomes in patients with HER2–low breast cancer across multiple key clinical studies, prompting updates in treatment guidelines and expansion of indications. This article systematically reviews the clinicopathological characteristics and heterogeneity–related challenges of HER2–low breast cancer, with a focus on the clinical applications and mechanisms of action of new antibody–drug conjugates. It also highlights current diagnostic and therapeutic limitations and suggests in future research directions, thereby providing a theoretical basis for more precise patient stratification and treatment.

Keywords: Breast cancer; Novel antibody–drug conjugate; Low expression of human epidermal growth factor receptor 2; Molecular classification; Review

0 前言

当前, 乳腺癌药物治疗日益趋向个体化与精准

化, 已进入靶向治疗时代。人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的发现为 HER2 阳性乳腺癌的治疗带来了革命性进

^{*}基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82002812); 昆明医科大学应用基础研究联合专项(202101AY070001-239)。
作者简介: 刘炜, 男, 硕士, 医师, 研究方向为乳腺癌的诊治。

^{*}通信作者: 杨昆宪, 男, 硕士, 主任医师, 研究方向为乳腺甲状腺肿瘤的基础与临床研究。

展。抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)作为近十年来肿瘤靶向治疗领域的重大突破,通过抗体实现高效特异性递送,使细胞毒性药物精准作用于肿瘤细胞,显著提升杀伤效果^[1]。临床上,乳腺癌常被分为三类:激素受体(hormone receptor, HR)阳性型、HER2 阳性型及三阴性乳腺癌。HER2 阳性的标准为免疫组化(immunohistochemistry, IHC)检测 3+, 或 IHC 2+ 伴荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)阳性,这部分患者约占全部乳腺癌的 20%;而 HER2 0+、HER2 IHC 1+ 及 IHC 2+/FISH-者,则被定义为 HER2 阴性,并依据激素受体状态进一步归类为 HR 阳性或三阴性乳腺癌^[2-3]。此类患者一旦进入晚期阶段且经多线治疗后,无论 HR 状态如何,目前仍缺乏特异性治疗方案,仍以化疗和内分泌治疗为主。随着精准医学理念的深入、检测技术的进步及 ADC 药物的持续创新,HER2 状态分类已从传统二分法逐步发展为三分法(纳入 HER2 低表达)乃至四分法(涵盖 HER2 超低表达)。这一更精细的分子分型策略有望拓展可受益于新型 ADC 药物治疗的患者人群。

1 HER2 低表达乳腺癌的生物学和临床特征

1.1 HER2 低表达乳腺癌概念的兴起

HER2 是一种跨膜蛋白,可作为对 HER2 靶向治疗反应性较高的精准靶点;其阳性表达通常提示乳腺癌预后不良,肿瘤侵袭性较强,因此 HER2 阳性乳腺癌的诊治一直是该领域的研究热点。传统靶向药物如曲妥珠单抗的应用,显著改善了早期和转移性乳腺癌患者的预后。HER2 低表达乳腺癌被定义为 HER2 IHC 2+/FISH- 或 IHC 1+ 的一类群体^[4]。该概念从一个被认为缺乏临床意义的名词,逐渐发展成为乳腺癌治疗中的重要分类,其主要推动力源于新型 ADC 的相关临床试验。如 DESTINY-Breast04 研究^[5]显示,与医生选择的化疗方案相比,德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, T-DXd)在既往经治的转移性 HER2 低表达乳腺癌患者中表现出显著疗效,从而对“HER2 低表达肿瘤对 HER2 靶向治疗无反应”的传统观念提出了挑战。此外,HER2 低表达可能代表一类具有独特生物学行为及临床特征的亚型,同样能够从抗 HER2 治疗中获益。据流行病学统计,超过 50% 的乳腺癌患者存在 HER2 低表达,按 HR 状态进一步分层后,该人群在

HR 阳性患者中占比达 65.4%,在三阴性乳腺癌中约占 36.6%^[6]。鉴于其较高占比,应当尽早为这类患者群体制定明确治疗策略。以往因分子分型标准及肿瘤异质性等因素,HER2 低表达患者被排除于抗 HER2 治疗之外^[7],缺乏针对性治疗方案。然而,随着新型 ADC 药物的不断开发,这一既往被忽视的人群重新成为研究关注的重点。

1.2 HER2 低表达乳腺癌的异质性

乳腺癌 HER2 状态的异质性是指在同一患者体内、同一肿瘤的不同区域或不同时间点,HER2 蛋白表达水平或基因扩增状态存在差异,可表现为聚集型、马赛克型或分散型分布,尤其在 IHC 和/或 FISH 检测结果为临界状态时更为常见^[8-9]。HER2 蛋白表达为一连续、动态的过程,该异质性是影响 HER2 低表达准确判读的关键因素之一。异质性较高的肿瘤往往体积更大、组织学分级更高,淋巴结转移发生率也较高,提示其预后较差。研究^[10]表明,原发灶与新辅助治疗后残留病灶之间 HER2 表达不一致率达 26.4%,而原发灶与复发/转移灶之间的不一致率可达 49.6%;与原发灶相比,转移灶(包括首次及后续活检)中 HER2 低表达比例上升 11.5%。此外,活检标本与手术切除标本之间的 HER2 表达亦可能存在差异。这些发现共同揭示了 HER2 表达在时间与空间维度上存在显著异质性,这或许是抗 HER2 药物在 HER2 低表达乳腺癌中疗效不一致的原因之一。当前 HER2 病理检测流程主要针对 HER2 阳性肿瘤的认识,对低表达状态的判别价值尚不明确。有研究及社论^[11]指出,采用现行 IHC 标准评分体系判断 HER2 状态时,0 与 1+ 之间的一致性较低。研究显示,初始判读为 IHC 0 分的患者中,高达 85% 的患者 HER2 实际表达水平为 1+ 或 2+,说明 IHC 在低水平 HER2 表达检测方面存在局限,可能导致大量患者在真实临床环境中被误分类,从而错失抗 HER2 治疗的机会。

1.3 HER2 低表达乳腺癌临床病理学特征

当前,关于 HER2 低表达乳腺癌临床病理特征的研究尚存不一致结论。有研究表明,HER2 低表达乳腺癌具有与 HER2 零表达不同的临床、分子及预后特征;也有研究不支持将其视为一类独立的生物学亚型^[12]。

一项对 4 项前瞻性新辅助临床试验(GeparSepto, NCT01583426; GeparOcto, NCT02125344; GeparX, NCT02682693; Gain-2, NCT01690702)的汇总分

析^[13]显示,HER2 低表达患者的生存结局显著优于 HER2 零表达患者,其 3 年无病生存率(disease-free survival, DFS)分别为 83.4% vs. 76.1%, 3 年总生存率(overall survival, OS)为 91.6% vs. 85.8%,提示二者可能属于不同生物学亚型,并在 HR 表达水平、HR 阳性患者的病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率及 HR 阴性患者的生存差异等方面存在显著区别。廖宁等的研究进一步指出,HER2 低表达乳腺癌相较于 HER2 0+ 与 HER2 IHC 3+ 亚型,更常伴随 HR 阳性、Ki-67 低表达、新辅助 pCR 率较低及组织学 2 级占比较高,并显示出更好的长期生存^[14]。另有研究报道,在总体人群(OS: 48.5 个月 vs. 43.0 个月)和 HR 阳性亚组(OS: 54.9 个月 vs. 48.1 个月)中,HER2 低表达患者的总生存显著优于零表达者^[15];在三阴性乳腺癌中,HER2 IHC 2+/FISH- 患者也可能表现出更低的侵袭性与更好的预后^[16]。然而,相反观点亦存在。也有研究显示,与 HER2 零表达乳腺癌相比,HER2 低表达可能预示更差预后,包括更大肿瘤体积、更高组织学分级、更高 Ki-67 指数、更多腋窝淋巴结转移及较低无病生存率^[6,17]。Dana-Farber 癌症中心针对早期乳腺癌的一项研究显示,HR 阳性或三阴性乳腺癌患者,HER2 低表达与零表达者在 DFS 或 OS 方面均无显著差异,不支持其作为独立生物学亚型^[18]。Schettini 等^[6]也未发现 HER2 低表达者与 HER2 零表达者在绝经状态、Ki-67 及组织学分级方面存在显著区别。Jin 等^[19]发现,在校正 HR 状态后,HER2 低表达与零表达者在常见基因突变和拷贝数变异上无显著差异。值得注意的是,HR 高表达与 HER2 低表达比例呈正相关,HR 及其相关通路可能是 HR 阳性/HER2 低表达型乳腺癌潜在驱动机制,这一因素在一定程度上混淆了 HER2 表达本身对预后的影响。因此,未来研究需进一步澄清 HER2 低表达在排除 HR 干扰后的独立预后价值^[20]。

2 新型 ADC 拓展 HER2 乳腺癌治疗边界

2.1 ADC 药物作用机制

ADC 是一种将小分子细胞毒性载药通过连接子偶联至单克隆抗体的高效靶向生物制剂,其通过单克隆抗体与肿瘤细胞表面抗原特异性结合后形成 ADC-抗原复合物。该药物杀伤肿瘤细胞的机制主要包括:抗体介导的特异性抗肿瘤效应、内化后细胞毒性药物对肿瘤细胞的杀伤作用及旁观者效

应。旁观者效应是指细胞毒性药物在 ADC-抗原复合物被内化并降解后从靶细胞释放至肿瘤微环境,进而被邻近的肿瘤细胞摄取并发挥杀伤作用的现象^[21-22]。与传统靶向药物相比,ADC 药物通过抗体实现“精准靶向”,借助稳定连接子实现药物递送,并依靠高效细胞毒性载药发挥强力杀伤作用,形成三位一体的抗肿瘤策略。其精准递送特性有助于降低脱靶毒性,减少传统化疗所致的全身不良反应;而旁观者效应则可克服肿瘤异质性,扩展适用人群(如 HER2 低表达或超低表达乳腺癌)。ADC 的核心组件(抗体靶点的选择、连接子的稳定性及载药的毒性强度)共同决定了其疗效与安全性表现,为难治性乳腺癌患者提供了新的治疗途径。

2.2 靶向 HER2 低表达的 ADC

2.2.1 德曲妥珠单抗 德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, T-DXd)由抗 HER2 单克隆抗体曲妥珠单抗、可裂解的四肽连接子及拓扑异构酶 I 抑制剂共同构成。与传统靶向药物相比,该药物具有较高的药物抗体比(drug-to-antibody ratio, DAR)(8:1),可携带更多细胞毒性药物,从而增强杀伤效应。其连接子可在肿瘤细胞内被特异性切割,释放载药,诱导靶细胞死亡;此外,游离的细胞毒性药物还可进一步扩散至肿瘤微环境,产生旁观者效应,杀伤邻近肿瘤细胞。T-DXd 受到广泛关注的主要原因在于 DESTINY-Breast(DB)系列临床研究发布的随访数据结果积极,推动其应用从晚期乳腺癌向早期阶段延伸,目标人群也从 HER2 阳性扩展至 HER2 低表达及超低表达患者,实现了疾病分期与分子分型层面的双重拓展。目前,其适应证持续扩大,多项关于新辅助及辅助治疗的临床研究正在积极推进,探索方向包括 T-DXd 单药应用及与其他药物联合方案,覆盖各分子分型乳腺癌,旨在为更广泛的患者群体提供治疗选择。

在一项 I 期临床试验(NCT02564900)中,T-DXd 于第一阶段即在 HER2 低表达乳腺癌中显示出潜在抗肿瘤活性;第二阶段结果显示,经 T-DXd 治疗的 HER2 低表达患者客观缓解率(objective response rate, ORR)达 37%,中位无进展生存期(median progression-free survival, PFS)为 11.1 个月^[23]。DB-03 研究^[24]作为首个头对头比较两种 ADC 药物的 III 期临床试验,证实 T-DXd 在 HER2 阳性晚期乳腺癌二线治疗中优于恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine, T-DM1),可显著延长患者的 mPFS 与

mOS,从而取代T-DM1成为该类患者的二线标准治疗方案,并获得国内外指南一致推荐。基于该结果,国家药品监督管理局批准T-DXd的首个适应证:用于既往接受过至少一种抗HER2治疗的不可切除或转移性HER2阳性乳腺癌患者。

DAISY研究^[25]进一步表明,T-DXd在所有HER2表达水平中均显示出治疗获益。DB-04研究^[26]评估了T-DXd在HER2低表达晚期乳腺癌患者中的疗效与安全性,结果达到主要终点:无论HR状态如何,与化疗相比,T-DXd显著延长了患者的PFS和OS,并显著降低了疾病进展或死亡风险。据此,国家药品监督管理局批准其第2个适应证:用于既往在转移阶段接受过至少一种系统治疗,或在辅助化疗期间或结束后6个月内复发的不可切除或转移性HER2低表达乳腺癌患者。该药物于2025年被纳入国家医保目录。DB-04研究标志着T-DXd成功突破HER2低表达治疗瓶颈,为该类患者提供了全新治疗选择,重新划定了HER2靶向治疗的适用人群范围。此外,DB-06研究^[27]进一步评估了T-DXd与化疗在HR阳性、HER2低表达/超低表达转移性乳腺癌患者中的疗效与安全性,入组患者均未在晚期阶段接受过化疗,且须满足以下条件之一:(1)既往接受过至少二线针对转移性疾病的内分泌治疗;(2)仅接受过一线内分泌治疗,并于辅助内分泌治疗结束后24个月内,或在一线内分泌联合CDK4/6抑制剂治疗期间或结束后6个月内发生疾病进展。结果显示,T-DXd组PFS显著长于化疗组。该研究的成功不仅推动T-DXd治疗线数前移,还进一步扩展其获益人群,正式确立T-DXd作为 ≥ 1 线内分泌治疗后进展的HR阳性、HER2低表达/超低表达晚期乳腺癌的优选治疗方案,并为CDK4/6抑制剂耐药后的后续治疗提供了新的药物选择。DB-07研究^[28]为一项探索性试验,旨在评估T-DXd单药或联合帕妥珠单抗一线治疗HER2阳性晚期乳腺癌的疗效与安全性,结果显示联合组与单药组均表现出优异的抗肿瘤活性。DB-09研究^[29]作为DB-07的后续验证性III期研究,通过更大样本量和更长的随访时间,头对头比较T-DXd \pm 帕妥珠单抗与当前晚期一线标准双靶治疗方案(紫杉类+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗,THP)的疗效与安全性,挑战HER2阳性转移性乳腺癌的一线治疗格局。2025年ASCO年会公布的中期分析结果显示,T-DXd联合帕妥珠单抗组的mPFS显著优于THP组(40.7个月 vs. 26.9个

月),该结果有望重新定义HER2阳性晚期乳腺癌的一线治疗标准,进一步改善患者生存结局。此外,DB-05、DB-08、DB-11等多项针对不同人群的临床试验仍在持续推进中,旨在进一步拓展T-DXd的临床应用边界。

2.2.2 其他靶向HER2低表达的ADC Trastuzumab duocarmazine (SYD985)是一种靶向HER2的抗体偶联药物,由曲妥珠单抗、短聚乙二醇链、可裂解的Val-Cit二肽连接子及自我消除模块共同构成,后者可释放具有DNA烷基化作用的效应分子DUBA(duobamycin hydroxybenzamide-azaindole)。该载药能够在分裂期及静止期细胞中诱导DNA烷基化和损伤,发挥抗肿瘤效应。SYD985经肿瘤细胞内蛋白酶切割后,释放出的DUBA可扩散至肿瘤微环境,通过旁观者效应增强对周边HER2低表达肿瘤细胞的杀伤活性^[30]。一项在经治转移性乳腺癌患者(包括HER2阳性及HER2低表达人群)中开展的I期队列研究显示,SYD985的ORR为33%,mPFS为9.4个月;在HER2低表达亚组中,HR阳性($n=32$)与三阴性乳腺癌($n=17$)患者的ORR分别为27%与40%^[31]。尽管当前样本量有限且入组患者多数经多线治疗,该初步结果仍表明SYD985在HER2低表达乳腺癌中具备抗肿瘤活性与可接受的安全性。

维迪西妥单抗(disitamab vedotin, RC48)是一种新型抗体偶联药物,由重组人源化抗HER2单克隆抗体、可裂解连接子及微管蛋白抑制剂MMAE(monomethyl auristatin E)共同构成。其可通过抑制微管蛋白聚合,干扰细胞有丝分裂,发挥抗肿瘤作用^[32]。与曲妥珠单抗不同,RC48靶向HER2受体的不同表位,具有更高的亲和力和更显著的细胞内化效率,并可借助旁观者效应增强对周边肿瘤细胞的杀伤能力。临床前及临床研究均显示,RC48在HER2阳性及HER2低表达晚期乳腺癌中具有良好的抗肿瘤活性。目前多项临床研究,如NCT04400695,正进一步探索其在HER2低表达晚期乳腺癌患者中的治疗潜力。

ARX788为新一代靶向HER2的ADC,由人源化抗HER2单克隆抗体、不可裂解连接子及细胞毒性载荷AS269(Amberstatin269)组成^[33]。该药物设计具有高度均一性和稳定性,旨在提高肿瘤细胞内药物递送效率,在增强治疗效果的同时减少脱靶毒性,从而拓宽治疗窗口。在HER2阳性及HER2低表达乳腺癌的临床前模型中,ARX788均表现出显

著抗肿瘤活性。尤其针对 HER2 低表达及 T-DM1 耐药的模型,其诱导肿瘤消退的效果优于 T-DM1,提示其在难治性乳腺癌中具备潜在应用价值。

目前,其他多项处于研发阶段、可能对 HER2 低表达乳腺癌有效的 ADC 还包括 MRG-002 (NCT04742135)、A166 (NCT03602079)、XMT-1522 (NCT02952729) 及 FS-1502 (NCT03944499) 等^[34]。然而, T-DXd 不断公布的临床数据,对其他靶向 HER2 的 ADC 构成了显著挑战。T-DXd 不仅确立其在 HER2 阳性乳腺癌二线治疗中的优先地位,更成为 HER2 低表达乳腺癌的突破性疗法,为后续同类药物的研发设置了较高的竞争标准。如尽管 ACE-Breast 02 研究^[35]显示 ARX788 疗效优于 T-DM1,但在非头对头比较中,其疗效及安全性数据仍与 DB-03 研究中 T-DXd 的结果存在一定差距。

T-DXd 的显著成功,实质上在 HER2 靶向 ADC 领域引发了强烈的竞争筛选效应。未来新药若希望实现突破,或需加速研发进程、尽早上市,或需在抗体设计、连接子技术、毒素分子等核心组分上实现真正差异化且具有治疗优势的创新。而对于疗效未能显著超越现有标准的 ADC 药物,其临床应用前景将面临严峻挑战。

3 总结与展望

以 T-DXd 为代表的新型 ADC 所不断积累的显著临床证据,有望显著改善 HER2 低表达乳腺癌患者的预后,同时也凸显了在临床治疗导向下,对 HER2 表达人群进行更精细化分型的迫切需求。

当前 HER2 状态评估标准主要聚焦于 HER2 阳性病例的识别,而非精确区分 HER2 低表达与零表达肿瘤。现有判读体系在筛选 ADC 获益人群方面存在一定局限。目前所定义的 HER2 低表达群体既包括 HR 阳性乳腺癌患者,也涵盖三阴性乳腺癌患者,因此亟待进一步优化 HER2 表达的评估策略^[36],明确可从 ADC 药物治疗中获益的 HER2 低表达患者的界定标准,以实现更精准、有效的治疗。当前面临的挑战主要包括肿瘤内 HER2 表达的高度异质性、表达状态随时间或治疗而发生动态变化、检测结果可重复性有限,以及缺乏标准化和客观的 HER2 蛋白定量方法。此外,还需消除 HER2 蛋白表达水平与基因扩增状态之间的不一致性。未来研究应致力于重新评估现有检测方法,并推动新技术的发展以提高 HER2 低表达的检测准确性,如采用

多蜡块采样、动态监测、人工智能辅助病理判读、自动化定量图像分析、HERmark(蛋白定量检测)、定量 IHC、时间分辨荧光共振能量转移技术及 RT-qPCR(mRNA 定量)等^[37-39]。未来研究应致力于深入探讨 HER2 低表达的有效下限阈值,并系统评估 ADC 药物在 HER2 超低表达人群中的疗效^[40]。在此基础上,应推动 HER2 状态的规范化报告流程,整合 HR 与 HER2 以外的生物标志物,构建更精细、标准化和精准化的分子分型体系,从而为实现个体化靶向治疗奠定基础,拓展可获益于 HER2 靶向治疗的患者人群。随着 ADC 药物的广泛应用,病理报告中应详细注明 HER2 蛋白过表达或基因扩增肿瘤细胞的具体百分比,为临床治疗方案选择提供更全面的依据。其次,目前尚缺乏充分证据将 HER2 低表达确立为具有独特生物学行为和明确临床意义的独立亚型,需开展大样本研究验证现有发现,并深入探索其与内分泌治疗、免疫治疗及化疗等联合方案的疗效与安全性。第三,应持续推进针对 HER2 低表达人群的新型 ADC 药物研发(如 MRG002^[41]、SYD985^[42]),积极探索具有创新结构的药物形式,如双特异性抗体、双载荷 ADC 药物(如 ZW49、MCLA-128^[43])及针对 HER2 的肿瘤疫苗(如 nelipepimut-S)。同时,应系统评估其与免疫检查点抑制剂(如帕博利珠单抗、纳武利尤单抗)^[44]、CDK4/6 抑制剂^[45]及化疗药物等的联合应用策略,旨在增强抗肿瘤活性、发挥协同效应并延缓耐药发生。第四,需进一步优化 ADC 药物的核心组件,包括有效载荷与连接子的结构设计,提高药物抗体比率,增强旁观者效应,研发具有更高效力、更优稳定性、对耐药肿瘤有效且对正常组织毒性更低的新型 ADC 药物。第五,鉴于已上市 ADC 药物存在诸如血液学毒性、肝损伤及间质性肺病等不良反应,未来应重点改进载药的毒理学特性并增强连接子的稳定性,以降低治疗相关毒性,拓宽其临床应用范围,最终提升患者的治疗耐受性和生活质量。

参考文献

- [1] DUMONTET C, REICHERT J M, SENTER P D, et al. Antibody-drug conjugates come of age in oncology [J]. Nat Rev Drug Discov, 2023, 22(8): 641-661. DOI: 10.1038/s41573-023-00709-2.
- [2] 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. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20220914-00623.
- [3] BAEZ-NAVARRO X, SALGADO R, DENKERT C, et al. Se-

- lecting patients with HER-2 low breast cancer: getting out of the tangle [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 175: 187-192. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.08.022.
- [4] 李健斌, 江泽飞. 2021 年中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南更新要点解读[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(24): 1835-1838. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20210421-00954.
- [5] MA R, SHI Y X, YAN R J, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in treating human epidermal growth factor receptor 2-low/positive advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2024, 196: 104305. DOI:10.1016/j.critrevonc.2024.104305.
- [6] 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. DOI:10.1038/s41523-020-00208-2.
- [7] ONSUM M D, GERETTI E, PARAGAS V, et al. Single-cell quantitative HER2 measurement identifies heterogeneity and distinct subgroups within traditionally defined HER2-positive patients [J]. *Am J Pathol*, 2013, 183(5): 1446-1460. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.07.015.
- [8] 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.
- [9] VALENZA C, GUIDI L, BATTAIOTTO E, et al. Targeting HER2 heterogeneity in breast and gastrointestinal cancers [J]. *Trends Cancer*, 2024, 10(2): 113-123. DOI: 10.1016/j.tre-can.2023.11.001.
- [10] 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. DOI:10.1007/s00432-022-04486-0.
- [11] FERNANDEZ A I, LIU M, BELLIZZI A, et al. Examination of low ERBB2 protein expression in breast cancer tissue [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(4): 1-4. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.7239.
- [12] 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. DOI:10.1016/j.annonc.2023.05.008.
- [13] 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.
- [14] 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. DOI: 10.1186/s12916-022-02346-9.
- [15] LI Y Q, ABUDUREHEIYIMU N, MO H N, 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]. *Frontiers in Oncology*, 2022, 11: 774577. DOI:10.3389/fonc.2021.774577.
- [16] DEGHANI M, KESHAVARZ P, TALEI A, et al. The effects of low HER2/neu expression on the clinicopathological characteristics of triple-negative breast cancer patients [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(10): 3027-3032. DOI:10.31557/APJCP.2020.21.10.3027.
- [17] BELTRAN-BLESS A A, NG T L. Race, ethnicity, and clinical outcomes in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor 2 negative (HER2-), node negative breast cancer in the randomized TAILORx trial: gaps in biologic and social determinants of health [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(24): 1416. DOI: 10.21037/atm-2022-59.
- [18] TARANTINO P, JIN Q C, 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.
- [19] JIN J, LI B, CAO J N, et al. Analysis of clinical features, genomic landscapes and survival outcomes in HER2-low breast cancer [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 360. DOI: 10.1186/s12967-023-04076-9.
- [20] 田璨, 欧阳取长. 人表皮生长因子受体 2 低表达乳腺癌: 过去、现在和未来[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(3): 304-313. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.07.
- [21] JIN Y, SCHIADETSCH M A, HUANG X, et al. Stepping forward in antibody-drug conjugate development [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 229:107917. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107917.
- [22] GIUGLIANO F, CORTI C, TARANTINO P, et al. Bystander effect of antibody-drug conjugates: fact or fiction? [J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(7): 809-817. DOI:10.1007/s11912-022-01266-4.
- [23] 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. DOI: 10.1200/JCO.19.02318.
- [24] HAMILTON E P, HURVITZ S A, S-AIM, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): updated survival results of DESTINY-Breast03 [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 1025. DOI:10.1200/JCO.2024.42.16.
- [25] MOSELE F, DELUCHE E, LUSQUE A, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(8): 2110-2120. DOI:10.1038/s41591-023-02478-2.
- [26] MODI S N, JACOT W, YAMASHITA T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer [J]. 2022, 387(1): 9-20. DOI:10.1056/NEJMoa2203690.
- [27] CURIGLIANO G, HU X C, DENT R A, et al. Trastuzumab deruxtecan (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]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(17_suppl): LBA1000. DOI:10.1200/JCO.2024.42.17.
- [28] ANDRE F, HAMILTON E P, LOI S, et al. DESTINY-Breast07: dose-expansion interim analysis of T-DXd monotherapy and T-DXd + pertuzumab in patients with previously untreated HER2+ mBC [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 1009. DOI:10.1200/JCO.2024.42.16.
- [29] TOLANEY S M, JIANG Z F, ZHANG Q Y, et al. Trastuzumab

- deruxtecan (T-DXd) + pertuzumab (P) vs taxane + trastuzumab + pertuzumab (THP) for first-line (1L) treatment of patients (pts) with human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) advanced/metastatic breast cancer (a/mBC): interim results from DESTINY-Breast09 [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(17_suppl): 1009. DOI:10.1200/JCO.2025.43.17.
- [30] DURO-SÁNCHEZ S, NADAL-SERRANO M, LALINDE-GUTIÉRREZ M, et al. Therapy-induced senescence enhances the efficacy of HER2-targeted antibody-drug conjugates in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(24): 4670-4679. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-0787.
- [31] 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 I dose-escalation and dose-expansion study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(8): 1124-1135. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30328-6.
- [32] WANG J Y, LIU Y J, ZHANG Q Y, et al. Disitamab vedotin, a HER2-directed antibody-drug conjugate, in patients with HER2-overexpression and HER2-low advanced breast cancer: a phase I / I b study [J]. *Cancer Commun(Lond)*, 2024, 44(7): 833-851. DOI:10.1002/cac2.12577.
- [33] SKIDMORE L, SAKAMURI S, KNUDSEN N A, et al. ARX788, a site-specific anti-HER2 antibody-drug conjugate, demonstrates potent and selective activity in HER2-low and T-DM1-resistant breast and gastric cancers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(9): 1833-1843. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-19-1004.
- [34] QIU Y, SHI Y Q, CHAO Z J, et al. Recent advances of antibody-drug conjugates in treating breast cancer with different HER2 status [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2025, 17: 17588359241311379. DOI:10.1177/17588359241311379.
- [35] HU X C, ZHANG Q Y, WANG L P, et al. ACE-breast-02: a randomized phase III trial of ARX788 versus lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 56. DOI:10.1038/s41392-025-02149-3.
- [36] DIECI M V, MIGLIETTA F. HER2: a never ending story[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 1051-1052. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00349-1.
- [37] MOUTAFI M, ROBBINS C J, YAGHOUBI V, et al. Quantitative measurement of HER2 expression to subclassify ERBB2 unamplified breast cancer [J]. *Lab Invest*, 2022, 102(10): 1101-1108. DOI:10.1038/s41374-022-00804-9.
- [38] PALM C, CONNOLLY C E, MASSER R, et al. Determining HER2 status by artificial intelligence: an investigation of primary, metastatic, and HER2 low breast tumors [J]. *Diagnostics* (Basel), 2023, 13(1): 168. DOI:10.3390/diagnostics13010168.
- [39] BREVET M, LI Z B, PARWANI A. Computational pathology in the identification of HER2-low breast cancer: opportunities and challenges [J]. *J Pathol Inform*, 2023, 15: 100343. DOI: 10.1016/j.jpi.2023.100343.
- [40] AHUJA S, KHAN A A, ZAHEER S. Understanding the spectrum of HER-2 status in breast cancer: from HER-2 positive to ultra-low HER2 [J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 262: 155550. DOI:10.1016/j.prp.2024.155550.
- [41] LI H, ZHANG X, XU Z, et al. Preclinical evaluation of MRG002, a novel HER2-targeting antibody-drug conjugate with potent antitumor activity against HER2-positive solid tumors [J]. *Antib Ther*, 2021, 4(3): 175-184. DOI:10.1093/abt/tbab017.
- [42] ZHU Y, GUO C, SHI J, et al. Novel HER2-targeting antibody-drug conjugates of trastuzumab beyond T-DM1 in breast cancer: trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) and (Vic-) trastuzumab duocarmazine (SYD985) [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 183: 111682. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111682.
- [43] GEUIJEN C A W, NARDIS C D, 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. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.07.015.
- [44] HAMILTON E, GALSKEY M D, OCHSENREITHER S, et al. Trastuzumab deruxtecan with nivolumab in HER-2 expressing metastatic breast or urothelial cancer: analysis of the phase I b DS8201-A-U105 study[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(24): 5548-5558. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-24-1513.
- [45] CHICK R C, CLIFTON G T, HALE D F, et al. Subgroup analysis of nelipepimut-S plus GM-CSF combined with trastuzumab versus trastuzumab alone to prevent recurrences in patients with high-risk, HER2 low-expressing breast cancer [J]. *Clin Immunol*, 2021, 225: 108679. DOI:10.1016/j.clim.2021.108679.

校稿: 刘颖 王娟

本文引用格式: 刘伟, 张杨秋蓉, 李莉, 等. 新型抗体偶联药物引领 HER-2 低表达乳腺癌诊疗变革[J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(4): 455-461. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.03.

Cite this article as: LIU Wei, ZHANG Yangqiurong, LI Li, et al. Noval antibody-drug conjugates lead the transformation in the diagnosis and treatment of breast cancer with low HER-2 expression [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(4): 455-461. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-1264.2025.04.03.