

HER2低表达乳腺癌治疗新进展

孜拉兰·玉山江, 祖丽皮耶·买合木提, 何沐钊, 李鸿涛

New Advances in Treatment of HER2-Low Breast Cancer

ZILALAN·Yushanjiang, ZULIPIYE·Maihemuti, HE Muzhao, LI Hongtao

Department of Breast and Thyroid Surgery, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

Corresponding Author: LI Hongtao, E-mail: lht4656@163.com

Abstract: Currently, breast cancer is a common malignancy in female, and previous guidelines recommended that one of the key biomarkers for breast cancer, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), is classified as either positive or negative to guide clinicians' treatment decisions. While nearly half of breast cancer patients have low HER2 expression (IHC expression is 1+ or 2+ and ISH detection is negative), such patients are insensitive to traditional anti-HER2 targeted therapy. However, novel antibody-drug conjugates (ADCs) provide new targeted therapy options for breast cancer patients with low HER2 expression, challenging the traditional binary concept and arousing research enthusiasm. In the latest ASCO/CAP guidelines for HER2 detection in breast cancer, HER2-low breast cancer has been included as a clinical treatment subgroup. This article will review the definition of HER2-low breast cancer, the progress of drug therapy such as ADC, and the current challenges faced by this subgroup.

Key words: Breast cancer; HER2-low; Antibody-drug conjugates

Funding: The Second Batch of "Tianshan Talents Cultivation Program" — Technology and Innovation Leading Talents Project (No. 2023TSYCLJ0039)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 乳腺癌是目前女性较常见的恶性肿瘤, 先前的指南建议将乳腺癌关键生物标志物之一——人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 二分类, 即分为阳性或阴性, 以指导临床医生的治疗决策。而近半数乳腺癌患者HER2免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 为低表达 (1+或2+) 及原位杂交 (*in situ* hybridization, ISH) 检测阴性, 这类患者对传统抗HER2靶向治疗并不敏感。然而新型抗HER2靶向抗体-药物偶联物 (antibody-drug conjugates, ADC) 为乳腺癌HER2低表达患者提供了新的靶向治疗选择, 挑战了传统的二分类概念, 引起了研究热潮。最新的ASCO/CAP乳腺癌HER2检测指南中已将HER2低表达乳腺癌作为临床治疗亚组。本文将从HER2低表达乳腺癌定义、ADC等药物治疗进展及该亚组目前所面临的挑战进行综述。

关键词: 乳腺癌; HER2低表达; 抗体-药物偶联物

中图分类号: R737.9

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

近年来, 乳腺癌的发病率及死亡率仍居全球前列。学者们根据不同的基因表达谱, 已将乳腺恶性肿瘤分为四种主要亚型: Luminal A、Luminal B和HER2过表达及三阴性乳腺癌。该分类来自对三个关键生物标志物的评估: 雌激素受体 (ER) 表达、孕激素受体 (PR) 表达和HER2表达。这些生

物标志物已被证明具有评估和预测预后的作用, 更重要的是, 它们已被证明可以广泛概括肿瘤的生物学特性, 解释不同的临床行为和治疗敏感性, 为临床治疗提供了指导。而近期, 新型抗HER2靶向抗体-药物偶联物 (antibody-drug conjugates, ADC) 对HER2免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 表达为1+或2+及原位杂交 (*in situ* hybridization, ISH) 检测阴性患者有较好的疗效^[1]。由此专家提出了HER2低表达乳腺癌的新概念。

1 HER2低表达乳腺癌定义

乳腺癌HER2检测最初仅用于预测乳腺癌患者预后, 因为免疫组织化学导致的蛋白过表达或原位杂交的基因扩增与侵袭性乳腺癌的生物学行为相关^[2]。随着HER2靶向治疗的出现, HER2检测成为

收稿日期: 2024-02-01; 修回日期: 2024-03-01

基金项目: 第二批“天山人才培养计划”——技术创新领军人才项目 (2023TSYCLJ0039)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺甲状腺外科

通信作者: 李鸿涛 (1976-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事乳腺及甲状腺恶性肿瘤研究, E-mail: lht4656@163.com, ORCID: 0000-0003-2003-0015

作者简介: 孜拉兰·玉山江 (1998-), 女, 硕士在读, 主要从事乳腺及甲状腺恶性肿瘤研究, ORCID: 0009-0009-8377-0804

一种预测性测试，为选择可能从新型靶向治疗联合化疗中受益的患者提供了依据。2018年美国临床肿瘤学会/美国病理医师学会（ASCO/CAP）建议，对乳腺癌HER2阳性和HER2阴性进行二元区分，即先行IHC检测，IHC 3+判断为HER2阳性，IHC 0和1+则判断为HER2阴性。IHC 2+者需进一步应用原位杂交的方法进行HER2基因扩增状态检测。若ISH未扩增则归于HER2阴性，扩增者归于HER2阳性。根据中国抗癌协会《HER2检测指南（2019年版）》，IHC结果判读标准：HER2 0：无着色或≤10%的浸润癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色；HER2 1+：>10%的浸润癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色；HER2 2+：有2种情况，第一种为>10%的浸润癌细胞呈现弱-中等强度的完整细胞膜染色；第二种为≤10%的浸润癌细胞呈现强而完整的细胞膜染色；HER2 3+：>10%的浸润癌细胞呈现强、完整且均匀的细胞膜染色^[3]，以便于指导临床医师的治疗^[4]。过去几十年HER2阳性已经从预后不良的生物学标志物变成选择可能从曲妥珠单抗或其他抗HER2靶向药物中获益患者的预测性标志物。

在之前的一项大型随机试验中，当测试用曲妥珠单抗阻断HER2以试图改善HER2低表达乳腺癌患者的预后时，它未能提供任何临床意义^[5]，然而药物开发的最新发展重塑了我们对HER2低表达的看法。新型抗HER2靶向药物ADC在HER2低表达乳腺癌中具有强大的活性，开辟了新的治疗方案，在Ⅲ期DESTINY-Breast04试验中，与化疗相比，新型抗HER2抗体-药物偶联物曲妥珠单抗deruxtecan（T-DXd）已被证明可改善预处理的HER2低表达乳腺癌患者的无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）^[1]。学者们对HER2低表达乳腺癌独立亚型进行深入剖析，2021版中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）乳腺癌诊疗指南将HER2低表达定义为：IHC 1+或IHC 2+且ISH阴性^[6]。据统计，HER2低表达乳腺癌占浸润性乳腺癌的45%~55%。

2 HER2低表达乳腺癌治疗进展

2.1 ADC药物进展

曲妥珠单抗美坦新偶联物恩美曲妥珠单抗（Trastuzumab emtansine, T-DM1）是首个被批准用于乳腺癌患者的ADC，该药于2013年获得FDA批准，用于先前接受过曲妥珠单抗和紫杉烷（单独或联合）治疗，并且接受过转移性肿瘤的前线治疗

或在接受辅助治疗期间或6个月内发生肿瘤复发的HER2阳性转移性乳腺癌患者；还用于接受了以紫杉烷类联合曲妥珠单抗为基础的新辅助治疗后仍残存侵袭性病灶的HER2阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗。但T-DM1在异质性和（或）HER2低表达乳腺癌患者中表现出较差的活性^[7]。因此在临床上只有HER2过表达患者才会被考虑使用靶向HER2的药物进行治疗。直至最近，新型抗体偶联药物ADC的问世，使得人们开始关注到HER2低表达乳腺癌患者可能是一种新的靶向亚群。

新型ADC兼备了单抗药物的“靶向向导”作用和化疗药物的强效抗肿瘤效应，是一种将高活性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生物药物，其与肿瘤细胞表面抗原特异性结合后形成ADC-抗原复合物，该复合物被内吞进入肿瘤细胞并在溶酶体中被分解后释放高效力载药。该载药可破坏DNA或阻止肿瘤细胞分裂，从而实现精准杀死肿瘤细胞的效果^[8]。抗体作为ADC的“制导装置”，主要功能是靶向作用，因与靶点具有较高的亲和力而可特异性作用于肿瘤细胞，避免了对正常细胞的损伤^[9]。细胞毒性载药作为ADC药物的“弹头”，是其发挥抗肿瘤效应的关键组成部分，与单抗类药物相比，ADC不仅具有“精准杀伤”的优势，还具备了强效的细胞毒作用，抗肿瘤活性更强，安全性更好^[10]。连接子是ADC药物的第三个重要组成部分，其性质决定了ADC在血液循环系统中的稳定性。好的连接子不仅可以有效避免因载药提前释放造成的血液系统不良事件或其他相关不良事件，还能保证ADC在被内吞进入肿瘤细胞后，在溶酶体中迅速分解后高效释放载药以杀伤肿瘤细胞。以T-DXd为例，其采用优化的可裂解的连接子，使得T-DXd既能在血液系统中保持结构稳定，又能在肿瘤细胞内高效释放载药。同时，由于DXd具有良好的膜穿透性，T-DXd还可杀伤邻近的肿瘤细胞，即具有“旁观者效应”。旁观者效应是指ADC释放的细胞毒性药物可以从靶向癌细胞扩散到邻近的癌细胞，而这些癌细胞可能不表达ADC识别的特异性抗原。利用旁观者效应，ADC有可能靶向并消除肿瘤内抗原阳性和抗原阴性的癌细胞，从而改善治疗效果。这一特点对于靶抗原表达异质性肿瘤的治疗有重要意义^[11]。综上，新型ADC势如破竹的发展趋势为难治性HER2低表达HR阴性乳腺癌的治疗提供了更为明晰的路径。

2.1.1 T-DXd T-DXd由人源化单克隆抗体曲妥珠单抗、基于GGFG四肽序列的可裂解连接子和新型

DNA拓扑异构酶 I 抑制剂DXd组成, 是exatecan衍生物。它的药物抗体比 (drug-to-antibody ratio, DAR) 高达8:1。在最初的研究表明T-DXd是一种有效的抗肿瘤药物, 具有良好的安全性后, 该药物迅速进入临床试验。DESTINY-Breast 03是一项比较T-DXd安全性和有效性的Ⅲ期临床试验。与T-DM1相比, 该试验显示无进展生存期 (PFS) 显著改善, 并且毒性可控, 据此FDA批准该药物作为HER2阳性转移性乳腺癌的二线治疗药物。此外, 基于DESTINY-Breast 04试验的结果, T-DXd在HER2低表达乳腺癌中获得了FDA的批准, 该试验是一项Ⅲ期临床试验, 涉及已经接受过两线化疗的HER2低表达转移性乳腺癌患者。在试验中, 与医生选择的其他化疗相比, T-DXd的中位PFS和OS显著提高^[1]。T-DXd的成功试验和随后的批准不仅引入了一种新的乳腺癌亚型——HER2低表达型乳腺癌, 而且为乳腺癌治疗领域带来了革命性的变化^[12]。而T-DXd的不良反应与化疗相当: 主要毒性包括胃肠道紊乱、骨髓毒性和脱发。值得注意的是, 接受T-DXd治疗的患者中有12%发生间质性肺病^[13], 特别是合并基础肺病、既往接受过胸部放疗或抗肿瘤治疗中曾出现过肺部间质性改变的患者。因此, 临床医师在这类高危人群治疗前、治疗过程中以及治疗后均应重点关注患者症状、肺功能、血氧情况及胸部CT评估情况。

为了进一步探索T-DXd在HER2低表达乳腺癌中的益处, 学者们目前正在尝试联合治疗策略。其中备受关注的是与免疫治疗的结合。T-DXd显示出免疫调节活性, 增强抗肿瘤免疫, 并最终与抗程序性死亡配体1 (anti-programmed death-ligand 1, PD-L1) 协同作用^[14-15]。在BEGONIA试验中, T-DXd被评估为与Durvalumab联合治疗HR阴性/HER2低表达的转移性乳腺癌患者的一线治疗, 其表现了很好的缓解率^[16]。这为乳腺癌的治疗提供了新的思路与方向, 但是T-DXd的不良反应以及组合后的药物不良反应是利大于弊还是弊大于利也是需要我们进一步探究与考量的问题。

2.1.2 SYD985 曲妥珠单抗trastuzumab duocarmazine (SYD985) 由一种抗HER2的抗体组成, 该抗体通过可切割的连接物与DNA烷基化Duocarmycin有效载荷结合。尽管SYD985的DAR低至2.8:1, 但在临床前模型中, SYD985比T-DM1在HER2低表达肿瘤中的作用更强^[17]。在其毒性特征中, 根据目前的研究发现眼部毒性占多数。在一项研究中约71%的患者出现了各种级别的眼部不适, 主要是结

膜炎、干眼症、流泪增多和角膜炎^[18]。

2.1.3 RC48-ADC Disitamab vedotin (RC48-ADC) 是由新型的人源化抗HER2单克隆抗体Hertuzumab与单甲基溴瑞他汀E (monomethyl auristatin E, MMAE) 通过可裂解连接子偶联而成。DAR约为4, 载药具有膜渗透性, 因此也具备了旁观者效应^[19]。然而, 与T-DXd不同的是, RC48-ADC的抗HER2抗体不是曲妥珠单抗, 而是Disitamab抗体^[20]。与曲妥珠单抗相比, Disitamab已被证明对HER2具有更好的分子亲和力。MMAE是Auristatin的合成衍生物, 具有抗有丝分裂作用^[21]。RC48-ADC首次在中国获批是用于治疗HER2过表达的局部晚期或转移性胃癌^[22]。目前正在对RC48用于HER2阳性及低表达乳腺癌进行研究和评估。其最常见的治疗相关不良反应是转氨酶升高、感觉减退以及骨髓抑制等^[23]。

2.1.4 ARX-788 ARX-788是另一种新型HER2靶向单抗, 与细胞毒性载体AS269相关。ARX-788使用一种合成氨基酸对乙酰苯基丙氨酸 (pAF), 将其结合到单克隆抗HER2单抗重链上的预定位点, 并允许偶联多种有效载荷。pAF用于将mAB连接到有效载荷AS269。ARX-788在临床前研究中显示出对HER2阳性、HER2低表达性及T-DM1耐药肿瘤的活性^[24]。ARX-788的高稳定性和pAF-AS269的低血清暴露可能是其低全身毒性的基础, 这使其有别于其他ADC^[25]。基于ARX-788 I期临床试验的积极结果, FDA授予快速通道指定。ARX788在既往接受过T-DXd治疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者中的全球Ⅱ期研究正在进行 (NCT04829604)。ARX-788与拉帕替尼联合卡培他滨治疗HER2阳性晚期转移性乳腺癌患者的Ⅲ期ACE-Breast-02试验备受期待。ARX-788单独或联合PD-1抑制剂Cemiplimab作为HER2阳性早期乳腺癌患者的新辅助治疗, 正在I-SPY2试验中进行评估。

2.1.5 MRG002系列 MRG002是我国自主研发的ADC药物, 可以特异性结合肿瘤细胞表面HER2靶点, 并通过表面受体介导细胞内吞进入胞内后经降解释放MMAE, 达到抗肿瘤效果^[26]。同济大学附属东方医院 (上海市东方医院) 李进教授在中国临床肿瘤学会 (CSCO) 于2021年7月在成都召开的BOC/BOA 2021 China会议上表示, 该研究入组的患者的平均治疗线数为五线, 也就是说患者经1~4线治疗失败后, 再接受MRG002的治疗, 肿瘤退缩的患者依然超过50%, 其结果令人震撼, 与目前国际报道中疗效最好的DS8201疗效相当, 这无疑是一项令人鼓舞的研究结果。当然MRG002目前还

只是赢得了初步胜利，还需要在后续的研究中进一步探索它的有效性和安全性。

2.2 双特异性抗体

双特异性抗体 (bispecific antibody, BsAb) 是指可以结合两个不同抗原或一个抗原不同表位的特殊抗体，相比于单克隆抗体，双特异性抗体有着更高效的机制和更稳定的结合，使得它可以在不产生脱靶效应的前提下作用于更多的信号通路，从而抑制肿瘤^[27]。不仅如此，双特异性抗体也可用于过敏反应、自身免疫性疾病、糖尿病、阿尔茨海默病和骨质疏松症^[28]。其中为代表的有扎尼达单抗 (Zanidatamab, ZW25)。ZW25可同时与两个HER2表位结合：曲妥珠单抗结合域ECD4表位和帕妥珠单抗结合域ECD2表位^[29]，通过同时阻断同一靶点的两个不同表位可以更好地防止HER2同源聚体和HER家族其他成员的异源聚体形成，从而达到更好的抑瘤作用^[27]。还有厄妥索单抗 (Ertumaxomab)，它是一种靶向HER2/neu和CD3的完整双特异性抗体，优先与激活的Fcγ I/III型受体结合，导致肿瘤细胞、T细胞和辅助细胞之间形成三细胞复合物，该抗体显示出对曲妥珠单抗耐药的HER2/neu低表达肿瘤的抗肿瘤疗效^[30]，有着巨大的应用前景。

2.3 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗作为免疫治疗的一种方法，通过利用肿瘤细胞所特有的抗原物质来激活患者自身免疫系统并诱导免疫系统产生特异性抗体等物质来达到清除或控制肿瘤生长的目的。能够激活的自身免疫系统的物质包括肿瘤特异性抗原和肿瘤相关抗原。目前肿瘤疫苗主要包括树突状细胞疫苗、基因疫苗和多肽疫苗3大类^[31]。目前主要有多肽疫苗NPS、GP2、AE37和MVF HER2 (628-647)，以及以病毒为载体的疫苗VRP-HER2。其中，NPS与辅助粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 联合 (NPS+GM-CSF) 能使HER2低表达乳腺癌患者体内产生强大的免疫反应，进而发挥抗肿瘤作用。虽然曲妥珠单抗和NPS+GM-CSF作为单药在HER2低表达乳腺癌中抗肿瘤效果不明确，但二者联合使用可能会产生协同抗肿瘤作用^[32]。

3 HER2表达面临的挑战

3.1 HER2表达的异质性

同一肿瘤内的不同区域，如原发灶与同时发生转移淋巴结、同时发生的不同部位转移灶的HER2表达水平可能不同^[33]。HER2低表达已被证明会随

着时间的推移而进化：HER2低表达肿瘤可以在某一时间点发展成HER2阴性，反之，HER2阴性肿瘤也可能在某一时间点发展成HER2低表达^[33-34]。从生物学的角度来看，即使在没有基因扩增的情况下，HER2和HRs通路之间的串扰也可以调节HER2的表达。此外，内分泌治疗可能有助于调节癌细胞表面HER2的表达。化疗和放疗可能通过NF-κB通路在上调HER2表达方面发挥作用，同时，NF-κB通路被来自肿瘤微环境 (TME) 的不同应激刺激激活而使HER2表达发生改变。这与HER2过表达有本质的不同，HER2过表达与明确的基因组畸变有关，并且在时间上相对稳定^[33]。HER2的表达情况是患者选择是否用T-DXd治疗的重要依据，因此有指南建议在免疫组织化学结果中报告HER2：细胞膜完整或不完整、染色强度及浸润肿瘤细胞的阳性百分比^[35]；对于一处肿瘤进行多蜡块HER2检测，对于多发肿瘤，应对多个肿瘤进行HER2检测，对于复发或转移性乳腺癌患者应再次进行HER2检测，对于新辅助治疗 (包括抗HER2治疗) 后患者，应重新评估HER2状态，观察HER2状态是否发生改变；可增加外对照，其中包括阴性对照、1+、及扩增的3+对照；对于活检组织有异质性标本 (例：3+但接近10%的阈值) 注意手术标本的HER2状态等。从而确定潜在HER2低表达患者，为临床提供新的治疗决策。综上，未来需要发现并证明更多的生物标志物来动态反映并监测HER2的表达情况及T-DXd等药物的疗效。

3.2 HER2表达的病理学挑战

病理学上区分HER2低表达肿瘤与HER2阴性肿瘤是我们面临的另一个挑战。目前国内外的HER2检测指南从未制定过准确且详细区分HER2低表达范围的评分。这导致病理学家在对肿瘤HER2进行低表达或不表达评分时，结果非常不一致^[36]，更复杂的是，0或1+的阈值并不能真正区分表达HER2的肿瘤和非表达HER2的肿瘤，因为HER2-0定义中也允许HER2的一些最低表达^[4] (“在<10%的肿瘤细胞中微弱，几乎察觉不到的表达”)，我们暂且称其为HER2超低表达。在过去的几十年里，这个阈值从未具有任何临床意义，但现在突然具有巨大的临床意义，这意味着我们在病理分型上面临巨大挑战。此外，HER2低表达的判读也受到许多检测前和检测中因素的影响。HER2低表达的检测更易受组织处理不佳的影响，提示检测前规范的组织处理至关重要。在检测中，不同HER2 IHC抗体对HER2低表达检测的敏感性可能存在差

异。因此临床上急需一个更加详细而全面的HER2检测指南，且检测前标本的规范化处理及检测流程的标准化也需要更加关注。

3.3 HER2与激素受体

迄今为止，并非所有关于HER2低表达乳腺癌特征的研究都产生了一致的结果。在临床病理因素分析中发现激素受体（hormone receptor, HR）的状态在HER2低表达乳腺癌患者中起着至关重要的作用。有数据强调，与HR阴性的乳腺癌相比，HR阳性的乳腺癌在HER2低表达的病例中富集^[37]。目前上市及在研HER2靶向ADC的临床应用及研究多集中于晚期乳腺癌患者，治疗线数比较靠后，其在HER2低表达HR阴性人群中获得了与HER2低表达全人群以及HER2低表达HR阳性亚型较为一致的结论，然而，现有报道中HER2低表达HR阴性人群的样本量相对较少，仍需进一步验证其在该人群中的临床疗效及应用价值。这提示，HER2低表达乳腺癌的生物学和临床影响可能因激素受体状态而异，目前旨在剖析HER2低表达乳腺癌临床病理特征的临床研究应考虑并根据HR状态对患者进行分层，否则HR状态可能是一个混杂因素^[34]。我们需要进一步研究HER2低表达乳腺癌生物学的特征，尤其是关于它是否是一种独特的生物学亚型或临床亚型^[12]。

4 总结与展望

新型抗HER2靶向抗体-药物偶联物对HER2低表达乳腺癌患者有较好的疗效，这挑战了传统的HER2阴阳两元分类。目前，炙手可热的T-DXd在Ⅲ期临床试验中大放异彩，其已经成功获批用于治疗HER2低表达乳腺癌患者。T-DXd与免疫治疗联合方案在HER2低表达晚期乳腺癌患者后线治疗中的应用仍在进行探索。此外，SYD985、RC48、MRG002、ARX788、ZW25、厄妥索单抗以及肿瘤疫苗在针对HER2低表达乳腺癌的临床试验中也展现出优秀的抗肿瘤活性；还有很多在研的其他药物也在积极尝试在HER2低表达乳腺癌患者中的应用。对于以临床治疗为导向的HER2低表达乳腺癌的研究，仍需进行广泛的分析和临床验证，进行进一步精准分型、病理学检测标准等方面的探索，以便更好地改善患者的预后。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

[1] 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.

- [2] Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(8): 2334-2356.
- [3] 徐如君, 王伟. 《乳腺癌HER2检测指南(2019版)》中更新部分的解读与探讨[J]. *浙江医学*, 2019, 41(14): 1461-1463, 1476. [Xu RJ, Wang W. Interpretation and discussion of the updated part of HER2 Detection Guidelines for Breast Cancer (2019 edition)[J]. *Zhejiang Yi Xue*, 2019, 41(14): 1461-1463, 1476.]
- [4] Wolff AC, Hammond MEH, 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] Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE Jr, *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.
- [6] 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. [Li JB, Jiang ZF. Chinese Society of Clinical Oncology Breast Cancer Guideline Version 2021: updates and interpretations[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2021, 101(24): 1835-1838.]
- [7] Filho OM, Viale G, Stein S, *et al.* Impact of HER2 heterogeneity on treatment response of early-stage HER2-positive breast cancer: Phase II neoadjuvant clinical trial of T-DM1 combined with pertuzumab[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(10): 2474-2487.
- [8] Tsuchikama K, An Z. Antibody-drug conjugates: Recent advances in conjugation and linker chemistries[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(1): 33-46.
- [9] Jin Y, Schladetsch MA, Huang X, *et al.* Stepping forward in antibody-drug conjugate development[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 229: 107917.
- [10] Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, *et al.* The latest research and development into the antibody-drug conjugate, [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2019, 67(3): 173-185.
- [11] 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.
- [12] Tarantino P, Curigliano G, Tolaney SM. Navigating the HER2-low paradigm in breast oncology: New standards, future horizons[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(9): 2026-2030.
- [13] Soares LR, Vilbert M, Rosa VDL, *et al.* Incidence of interstitial lung disease and cardiotoxicity with trastuzumab deruxtecan in breast cancer patients: A systematic review and single-arm meta-analysis[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(4): 101613.
- [14] Nicolò E, Giugliano F, Ascione L, *et al.* Combining antibody-drug conjugates with immunotherapy in solid tumors: Current landscape and future perspectives[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 106: 102395.

- [15] Iwata TN, Ishii C, Ishida S, *et al.* A HER2-targeting antibody-drug conjugate, trastuzumab deruxtecan (ds-8201a), enhances anti-tumor immunity in a mouse model[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(7): 1494-1503.
- [16] Schmid P, Im SA, Armstrong AC, *et al.* BEGONIA: Phase 1b/2 study of durvalumab (D) combinations in locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (TNBC)—initial results from arm 1, d+paclitaxel (P), and arm 6, d+trastuzumab deruxtecan (T-DXD)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(suppl): 1023.
- [17] van der Lee MM, Groothuis PG, Ubink R, *et al.* The preclinical profile of the duocarmycin-based HER2-targeting ADC SYD985 predicts for clinical benefit in low HER2-expressing breast cancers[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(3): 692-703.
- [18] Banerji U, van Herpen CML, 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]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(8): 1124-1135.
- [19] Yao X, Jiang J, Wang X, *et al.* A novel humanized anti-HER2 antibody conjugated with MMAE exerts potent anti-tumor activity[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 153(1): 123-133.
- [20] Shi F, Liu Y, Zhou X, *et al.* Disitamab vedotin: A novel antibody-drug conjugates for cancer therapy[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 1335-1344.
- [21] Buckel L, Savariar EN, Crisp JL, *et al.* Tumor radiosensitization by monomethyl auristatin E: Mechanism of action and targeted delivery[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(7): 1376-1387.
- [22] Deeks ED. Disitamab vedotin: First approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(16): 1929-1935.
- [23] Mark C, Lee JS, Cui X, *et al.* Antibody-drug conjugates in breast cancer: Current status and future directions[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 13726.
- [24] Barok M, Le Joncour V, Martins A, *et al.* ARX788, a novel anti-HER2 antibody-drug conjugate, shows anti-tumor effects in preclinical models of trastuzumab emtansine-resistant HER2-positive breast cancer and gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2020, 473: 156-163.
- [25] Hurvitz SA, Park H, Frentzas S, *et al.* Safety and unique pharmacokinetic profile of ARX788, a site-specific ADC, in heavily pretreated patients with HER2-overexpressing solid tumors: Results from two phase 1 clinical trials[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 1038.
- [26] Li H, Zhang X, Xu Z, *et al.* Preclinical evaluation of MRG002, a novel HER2-targeting antibody-drug conjugate with potent anti-tumor activity against HER2-positive solid tumors[J]. *Antib Ther*, 2021, 4(3): 175-184.
- [27] 叶金统, 孟颂东, 朱晓东. 双特异抗体的研究进展[J]. *生物工程学报*, 2020, 36(1): 33-43. [Ye JT, Meng SD, Zhu XD. Recent advances in the development of bispecific antibodies[J]. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*, 2020, 36(1): 33-43.]
- [28] Labrijn AF, Janmaat ML, Reichert JM, *et al.* Bispecific antibodies: A mechanistic review of the pipeline[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(8): 585-608.
- [29] No authors listed. Zw25 effective in HER2-positive cancers[J]. *Cancer Discovery*, 2019, 9(1): 8.
- [30] Kiewe P, Thiel E. Ertumaxomab: A trifunctional antibody for breast cancer treatment[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008, 17(10): 1553-1558.
- [31] Morse MA, Gwin WR, 3rd, Mitchell DA. Vaccine therapies for cancer: Then and now[J]. *Target Oncol*, 2021, 16(2): 121-152.
- [32] Clifton GT, Peace KM, Holmes JP, *et al.* Initial safety analysis of a randomized phase ii trial of nelipecimut-S + GM-CSF and trastuzumab compared to trastuzumab alone to prevent recurrence in breast cancer patients with HER2 low-expressing tumors[J]. *Clin Immunol*, 2019, 201: 48-54.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Tarantino P, Viale G, Press MF, *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.
- [36] 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.
- [37] 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.

[编辑校对: 安凤]

作者贡献:

孜拉兰·玉山江: 查阅文献、撰写论文

祖丽皮耶·买合木提、何沐钊: 查阅文献

李鸿涛: 设计文章写作思路、论文修改与审校