

• 综述 •

乳腺癌 HER2 低表达的研究现状及药物治疗进展

李子欣^{1,2,3}, 陈慧心^{1,2,3}, 黄莹莹^{1,2,3}, 张莹^{1,2△}

(1. 天津中医药大学第一附属医院肿瘤科, 天津 300381; 2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381; 3. 天津中医药大学研究生院, 天津 301617)

[摘要] 随着对于抗人表皮生长因子 2 (HER2) 药物的研究越来越深入, 也使新型抗体-药物偶联物 (ADC) 治疗 HER2 低表达乳腺癌成为研究热点。HER2 低表达不仅可以从抗 HER2 治疗中获益, 其生物学亚型及临床病理学特征也与其他 HER2 分型表现出明显差异, 但对于预后的探讨仍具有争议。新型 ADC 药物具有靶向选择性, 并与化疗的细胞毒性相结合, 通过旁观者效应对肿瘤细胞周围散在的 HER2 低表达细胞进行杀伤。目前有多项研究正在探索多种 ADC 药物对于乳腺癌 HER2 低表达的疗效, 为乳腺癌 HER2 低表达患者开辟新的治疗道路。该文对 HER2 低表达的临床研究现状和 ADC 药物治疗进展进行概述。

[关键词] 乳腺癌; 人表皮生长因子 2 低表达; 抗体-药物偶联物; 药物治疗; 免疫组织化学

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.03.025 **中图法分类号:** R737.9

文章编号: 1009-5519(2023)03-0487-07

文献标识码: A

Research status and drug therapy progress of low expression of HER2 in breast cancer

LI Zixin^{1,2,3}, CHEN Huixin^{1,2,3}, HUANG Yingying^{1,2,3}, ZHANG Ying^{1,2△}

(1. Department of Oncology, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China; 2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China; 3. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

[Abstract] With the deepening of the research on anti-human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) drugs, the treatment of breast cancer with low expression of HER2 by new antibody-drug conjugate (ADC) has become a research hotspot. The low expression of HER2 can not only benefit from anti-HER2 therapy, but also its biological subtypes and clinicopathological features are obviously different from other HER2 subtypes, but the discussion on prognosis is still controversial. The new ADC drugs are target-selective and combine with the cytotoxicity of chemotherapy to kill scattered HER2 low-expressing cells around tumor cells through bystander effects. At present, many studies are exploring the efficacy of various ADC drugs on the low expression of HER2 in breast cancer, and opening up new therapeutic pathways for patients with low expression of HER2 in breast cancer. The article provides an overview of the current state of clinical research on HER2 low expression and the rapid progress of ADC drugs.

[Key words] Breast cancer; Low expression of human epidermal growth factor receptor 2; Antibody-drug coupling; Drug therapy; Immunohistochemistry

乳腺癌是全世界女性患病人数最多的肿瘤, 同时也在所有肿瘤种类中患病率最高^[1]。人表皮生长因子 2 (HER2) 是一种酪氨酸激酶受体, 与细胞的增殖、转移、侵袭和血管生成密切相关^[2], 故常视为乳腺癌的负性预后因子。HER2 阳性乳腺癌约占全部亚型的 20%^[3], 此亚型具有高度侵袭性和较差的预后。曲妥珠单抗的出现让 HER2 阳性乳腺癌患者的预后得到前所未有的提升, 开辟了乳腺癌生物靶向治疗的新时

代。但一项关于抗体-药物偶联物 (ADC) 的研究重新定义了乳腺癌 HER2 的表达分类, HER2 低表达能否成为乳腺癌新亚型是大家关注的焦点。本文就乳腺癌 HER2 低表达的临床研究及新型 ADC 药物的研究进展做一综述。

1 HER2 低表达的定义

HER2 低表达的概念源于一项针对 HER2 新型 ADC 的非随机试验, 结果表明新型 ADC 药物对

△ 通信作者, E-mail: zhangyingzhongyi@sina.com。

HER2 低表达晚期乳腺癌患者具有一定疗效,这引发了讨论,HER2 低表达可能代表一个独立的分型。近几年研究发现,HER2 阴性乳腺癌中有 45%~60% 的肿瘤实际上应该归类为 HER2 低表达^[4-6]。一项回顾性研究显示,中国乳腺癌患者中 HER2 低表达人数高达 54%^[3]。由于既往未有对 HER2 低表达患者治疗有效的理想药物,临床常将其归于 HER2 阴性范畴治疗。

基于临床试验的结果,2021《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南》《中国抗癌协会乳腺癌诊疗指南与规范(2021 年版)》^[7] 均将 HER2 低表达纳入其中。新版 2022CSCO 乳腺癌指南在原有 HER2 阴性定义的基础上,将 HER2 免疫组织化学(IHC)(1+)或 HER2 IHC(2+)且原位杂交(FISH)阴性的患者定义为 HER2 低表达,而 IHC 结果为 0 定义为 HER2 阴性。

2 HER2 低表达的临床试验现状

DS8201-A-J101^[8] 是一项关于新型 ADC——T-DXd 在晚期恶性肿瘤患者应用的 I b 期试验,其中包括 HER2 低表达乳腺癌患者,结果显示 T-DXd 治疗 HER2 低表达乳腺癌患者的总缓解率(ORR)为 37.0%,中位缓解期(mDOR)为 10.4 个月,中位无进展生存期(mPFS)为 11.1 个月。根据激素受体(HR)状态,ORR 多有不同,HR 阳性患者 ORR 为 40.4%,三阴性乳腺癌(TNBC)为 14.3%。这项研究不仅验证了 T-DXd 的疗效,同时也为 HER2 低表达的研究拉开了帷幕。

随后在 DS8201-A-J101 试验的基础上开展的 III 期研究 DESTINY-Breast04^[9] 及 DESTINE-Breast06,进一步探索了 T-DXd 对于晚期 HER2 低表达乳腺癌患者的疗效与安全性。DESTINY-Breast04 是一项双臂、开放、全球、多中心的 III 期临床研究,旨在探讨 T-DXd 对于 HR 阳性、HER2 低表达晚期乳腺癌的疗效。本试验同时纳入了中国 21 家医院的患者数据。2022 年美国临床肿瘤学会(ASCO)发布的研究结果表明,在 HR 阳性人群中,与医生选择治疗(TPC)组相比,T-DXd 组的 mPFS 显著获益(10.1 个月 vs. 5.4 个月,HR=0.51, P<0.000 1);在总人群中,T-DXd 组的 mPFS 有同样的获益结果(9.9 个月 vs. 5.1 个月,HR=0.50, P<0.000 1)。总生存率(OS)方面,HR 阳性人群中 T-DXd 组较 TPC 组延长 6.4 个月(23.9 个月 vs. 17.5 个月,HR=0.64, P<0.002 8);总人群中 T-DXd 组与 TPC 组 OS 分别为 23.4 个月和 6.8 个月(HR=0.64, P<0.001 0)。这是首个 HER2 低表达乳腺癌获得阳性结果的 III 期临床试验,也是首次针对 HER2 低表达患者进行的试验,其结果或将重新

定义乳腺癌的分型,并有望改变乳腺癌治疗格局。另一项 DESTINY-Breast06 试验正在进行中,此试验纳入内分泌治疗失败的 HR 阳性、HER2 低表达乳腺癌患者,期待 T-DXd 能带来更加可靠的数据。

T-DXd 对 HER2 低表达疗效的突破,引发了人们对于 HER2 低表达的关注。一篇发表于 *Lancet Oncol* 的文献^[10] 汇总了样本量为 2 310 例的 4 项乳腺癌 HER2 阴性患者新辅助化疗的临床研究数据,并将 HER2 低表达与 HER2(0)的患者进行分类对比,以此来评估 HER2 低表达这一亚型的人群特征。分析发现 HER2(0)与 HER2 低表达是不同的生物学亚型,具有不同的临床病理学特征。与 HR 阴性相比,HER2 低表达的肿瘤在 HR 阳性中更常见,这在其他研究中也得到了验证^[4-5,11-12]。同时在 HR 阳性肿瘤中,HER2 低表达肿瘤的病理完全缓解(pCR)率明显低于 HER2(0)肿瘤(17.5% vs. 23.5%, P=0.024)。一项基于 RNA 测序对中国女性乳腺癌患者不同 HER2 状态的基因突变图谱及其临床病理特征进行对比,同样发现,与 HER2(0)相比,HER2 低表达患者更倾向于 HR 阳性,并且 Ki-67 更低,其新辅助治疗后的 pCR 也更低^[13]。这两项对于国内外 HER2 低表达患者的研究证实,HER2 低表达与 HER2(0)存在差异性,表明 HER2 低表达肿瘤具有不同的临床及分子特征,可能代表一个独立的分型。这两项研究也为确立 HER2 低表达作为潜在的新亚型提供了有力的支撑。

目前,对于 HER2 低表达的预后也存在着争议。GILCREASE 等^[14] 回顾性地观察不同 HER2 状态伴淋巴结阳性乳腺癌患者的生存情况,结果显示,HER2 IHC(1+)与 IHC(0)相比有更差的预后(OS:84% vs. 46%, P=0.031),并且在 HR 阳性患者中预后差异更大(OS:83% vs. 36%, P=0.007)。LI 等^[15] 回顾性比较了 HER2(0)与 HER2 低表达转移性乳腺癌患者的生存情况,研究显示,HER2 低表达患者的 OS 优于 HER2(0)患者(48.5 个月 vs. 43.0 个月, P=0.004)。DENKERT 等^[10] 同样发现 HER2 低表达患者有更好的 DFS(83.4% vs. 76.1%, P=0.008 4)。关于 HER2 低表达的预后影响依然还在研究中,当前 HER2 低表达并不能作为预后差的标志指标。

早期与相应晚期乳腺癌的 HER2 低表达可能存在一定关系。多个研究表明,早期乳腺癌 HER2 的表达及其相应进展期 HER2 的表达情况存在不一致性^[16-17]。部分 HER2(0)患者在进展后 HER2 的评分增加,而部分 HER2 低表达患者在进展后 HER2 转变为 0。这提示 HER2 的表达在乳腺癌中呈动态性,HER2 低表达在疾病演变过程中呈高度不稳定性,且

可能在晚期表达增强。这表明了疾病复发后进行 HER2 检测的重要性,早期 HER2 IHC(0)的乳腺癌患者复发活检若转变为 HER2 低表达,则可能给患者带来新的治疗机会。

3 HER2 低表达的临床检测

HER2 低表达的临床定义本质上取决于检测技术,现阶段只能采用 IHC/FISH 方法,目前尚未推出使用其他检测方法来定义 HER2 低表达的参数。有研究将美国病理医师学院(CAP)及耶鲁大学 18 名病理医师对乳腺癌活检标本读片结果进行一致性分析,约 20%的病例得出的 HER2 IHC(0)与 IHC(1+)一致性较差($<70\%$)^[18]。同时一项评估 HER2 检测差异的研究中报道,高达 85%的患者最初检测为 HER2 (0),实际上为 HER2(1+)或 HER2(2+)^[19]。对于这种检测差异,有专家认为 IHC(0)与 IHC(1+)之间的差异极其细微,敏感性较差,IHC 对于检测表达谱低端的肿瘤可能不可靠^[20]。且在检测时通过人为的恶性固定可能也会降低蛋白质表达,无法准确检测 HER2 低表达水平。因此,HER2 检测的不统一性也可能反映了 IHC 的人为限制,而不是膜上完全没有 HER2 蛋白^[21]。

我国《乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)》^[22]对于 HER2(0)的定义为:细胞无染色;或者小于或等于 10%的浸润癌细胞呈现不完整的弱染色。而对于 10%的阈值均是靠病理医生人为判读,这就会导致一致性的差异。西方国家基于 HER2 低表达的研究对于这种误判、漏判强调采取显微镜倍数法则对 IHC(1+)及 IHC(2+)进行准确性判读。对于 HER2 低表达的判读,我国的指南也将进一步更新,以期减少对 HER2 低表达诊断的误差。

IHC 的初衷是验证 HER2 阳性[IHC(3+)]和非阳性[IHC(0~2+)],在此范围内可以准确地区分表达水平。目前尚缺乏潜在生物表型的预测性生物标志物来区分 IHC(0)与 IHC(非 0)。当前关于 HER2 低表达的研究诊断均使用 IHC,对于 HER2 低表达的特异性仍在研究。若 HER2 低表达确实存在有临床意义的生物学差异,那么对于其鉴定标准及检测手段需进一步完善。

4 HER2 低表达的药物治疗进展

HER2 阳性乳腺癌患者确诊后需进行靶向治疗,曲妥珠单抗的应用对于 HER2 阳性乳腺癌患者的预后至关重要。在缺乏基因扩增的情况下,高达 55%的 HER2 低表达乳腺癌目前在临床上以 HER2 阴性乳腺癌诊疗标准进行治疗。HER2 低表达的提出引发人们对于曲妥珠单抗能否治疗 HER2 低表达的猜测。NSABP B-47 Ⅲ期试验^[23]测试了曲妥珠单抗在早期

乳腺癌患者标准化辅助化疗中的添加情况,并得出 HER2 低表达乳腺癌患者未从曲妥珠单抗中获益,故推测 HER2 低表达而无基因扩增的乳腺癌患者不能用常规抗 HER2 靶向治疗。

新型 ADC 的研究成果为抗 HER2 治疗带来重要突破,其药理机制并不依赖于 HER2 的高表达状态,而是通过特有的机制不仅对 HER2 阳性乳腺癌患者有效,对 HER2 低表达患者也有极佳的效果。这一表现推动了 HER2 低表达成为乳腺癌新亚型的进程,也为接下来的研究提供了动力。

ADC 是与有效的细胞毒性药物结合的单克隆抗体,旨在将靶向治疗的选择性和化疗的细胞毒性结合。其抗肿瘤特性不仅在于阻断 HER2 信号通路和曲妥珠单抗的辅助诱导,还在于 HER2 表达细胞对细胞毒性部分的内化,因此,其在肿瘤细胞内而不是在健康组织上具有更强的细胞毒性作用(即比传统细胞毒性药物具有更好的治疗指数)^[24]。

ADC 由 3 个主要的因素组成:单克隆抗体(载体)、细胞因子(有效载荷)和合成连接物。每个抗体携带的有效载荷分子数又称药物抗体比(DAR),这是一个与疗效和安全性相关的关键特征。虽然低 DAR 意味着效力降低,但较高的 DAR 同样也会影响其结构、稳定性和抗原结合能力^[25]。

4.1 恩美曲妥珠单抗(T-DM1) T-DM1 是由 HER2 靶向载体曲妥珠单抗组成的第二代 ADC,通过不可降解的硫醚连接物与细胞毒性药物 DM1(一种美登素衍生物的微管蛋白)结合,DAR 为 3.5 : 1^[26]。关键Ⅲ期 EMILIA 研究^[27]比较了 T-DM1 组与拉帕替尼+卡培他滨组对于 HER2 阳性局部晚期或转移性乳腺癌患者的疗效,患者既往接受过曲妥珠单抗+紫杉醇治疗。结果显示,T-DM1 组的 mPFS 和 mOS 均较拉帕替尼+卡培他滨组延长(mPFS: 9.6 个月 vs. 6.4 个月, $P < 0.001$; mOS: 30.9 个月 vs. 25.1 个月, $P < 0.001$)。此外,TH3RESA 研究^[28]是 T-DM1 应用于多线治疗后的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者Ⅲ期研究,提示与 TPC 相比,T-DM1 的 mPFS 与 mOS 均明显延长(mPFS: 6.2 个月 vs. 3.3 个月, $P < 0.0001$; mOS: 22.7 个月 vs. 15.8 个月, $P = 0.0007$)。上述两项临床试验的显著疗效奠定了 T-DM1 在 HER2 阳性晚期乳腺癌的二线治疗地位,国内外各大指南均支持将 T-DM1 作为 HER2 阳性晚期乳腺癌的标准二线治疗方案,2022 版 CSCO 更将 T-DM1 提升为 I 级方案推荐。

T-DM1 从未在 HER2 低表达中进行前瞻性试验,但在 2 个Ⅱ期试验中发现,与 HER2 阳性相比,T-DM1 对 HER2 正常(包括 HER2 低表达)乳腺癌活性

低^[29-30],故推测 T-DM1 对 HER2 低表达的疗效甚微。

4.2 T-DXd T-DXd(DS-8201)是曲妥珠单抗和拓扑异构酶 I 抑制剂 deruxtecan(DXd)的八分子偶联物^[31]。与 T-DM1 相比,其连接体是可切割的,并具有更高的药物抗体比(DAR 为 8:1),这使得更多的细胞毒性有效载荷到达靶细胞,从而引发更大的抗肿瘤作用。T-DXd 同时具有旁观者的杀戮效应(旁观者效应),即 T-DXd 在 HER2 阳性肿瘤细胞内游离的细胞毒性药物部分扩散肿瘤细胞周围,杀死 HER2 阳性肿瘤细胞周围的 HER2 阴性或低表达细胞的潜能^[32]。因此,在 HER2 过度表达细胞的环境中,低表达/非表达 HER2 细胞也可以受到 T-DXd 的影响。最终,旁观者效应有可能在维持安全治疗指数的同时,在 HER2 低表达的情况下提高临床活性^[33]。

基于 DESTINY-Breast04 研究的结果,美国食品药品监督管理局(FDA)突破性疗法认定,T-DXd 用于治疗既往在转移阶段接受过至少一种系统性治疗,或在辅助化疗期间,以及完成辅助化疗 6 个月内疾病复发,不可切除或转移性 HER2 低表达[IHC(1+)或 IHC(2+)/ISH(-)]乳腺癌成人患者。HR 阳性乳腺癌患者还应接受过内分泌治疗或不适合接受内分泌治疗。

T-DXd 对于抗 HER2 治疗的应用前景非常广阔,目前有多项临床试验评估 T-DXd 在新辅助治疗、辅助治疗中的疗效。DESTINY-Breast03 研究^[34]是一项关于 T-DXd 与 T-DM1 头对头的多中心、随机试验,纳入在治疗转移或复发性疾病时曾接受曲妥珠单抗+紫杉烷类药物,或于新辅助治疗或辅助治疗中接受抗 HER2 治疗,并在治疗期间或治疗完成后 6 个月内发生疾病复发的乳腺癌患者。结果显示,T-DXd 组未达到 mPFS,T-DM1 组 mPFS 为 6.8 个月($HR=0.28, P=7.8 \times 10^{-22}$)。基于此,FDA 批准 T-DXd 用于既往全身治疗中曾接受抗 HER2 治疗,或于新辅助治疗或辅助治疗中接受抗 HER2 治疗,并在治疗期间或治疗完成后 6 个月内疾病复发,不可切除或转移性 HER2 阳性乳腺癌成人患者。

T-DXd 代表了 HER2 低表达的一种新兴治疗策略,也使 HER2 低表达这一表型进入人们的视野。T-DXd 具有巨大的抗 HER2 治疗潜力,目前已证实对于 HER2 阳性及 HER2 低表达患者均有良好的效果。但当前临床试验中没有关于 T-DXd 对 HER2(0)的研究,若 T-DXd 同样对 HER2(0)也存在临床有效性,那么可能会证明 T-DXd 使所有 HER2 阴性乳腺癌患者获益,否认了 HER2 低表达的特异性。

4.3 维迪西妥单抗(RC48) RC48 是我国第一个自主研发的 ADC 药物,由 Hertuzumab 和细胞毒性药

物甲基溴瑞他汀 E(MMAE)通过可切断连接子偶联组成,DAR 为 4:1。RC48 与其他 ADC 相比具有很大的优势。在载体、有效载荷和合成连接物方面,RC48 具有更优的适应性,对于 HER2 低表达甚至不稳定的肿瘤有更好的治疗潜力,同时具备旁观者效应,增强了药物对肿瘤的杀伤效果。此外,RC48 较其他 ADC 药物不良反应更少,安全性更好。更重要的是 RC48 在极低浓度时同样具有极强的细胞毒性^[35]。

C003 CANCER(NCT03052634)试验是关于 RC48 对 HER2 阳性和 HER2 低表达晚期乳腺癌的 I 期试验。试验分为两部分,第一部分是探索 RC48 治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌的剂量扩展试验(1.5、2.0、2.5 mg/kg);第二部分是关于 RC48 治疗 HER2 低表达的观察试验。2021 年 ASCO 会议上发布结果显示,RC48 以 2.0 mg/kg 剂量治疗 HER2 低表达亚组,ORR 为 39.6%,mPFS 为 5.7 个月。其中 HER2 IHC(2+)/FISH(-)患者的 ORR 为 42.9%,mPFS 为 6.6 个月。HER2(1+)患者由于新冠疫情导致治疗延迟,但 ORR 仍达到 30.8%,mPFS 为 5.5 个月^[36]。C003 CANCER 试验的结果开启了我国对于乳腺癌 HER2 低表达治疗的大门,提高了治疗的新高度。目前,RC48 治疗转移性乳腺癌的 III 期试验正在进行,这将为 HER2 低表达乳腺癌患者提供更优的治疗方案。

随后开展的 RC48 治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌的 II 期研究,试验纳入既往接受曲妥珠单抗和紫杉醇类治疗失败的晚期乳腺癌患者,进行 RC48 与拉帕替尼联合卡培他滨的头对头比较。中期数据显示,在 RC48 组 HER2 阳性且存在肝转移的晚期乳腺癌患者 ORR 与 mPFS 均优于拉帕替尼联合卡培他滨组(ORR:63.2% vs. 39.5%;mPFS:12.5 个月 vs. 5.6 个月)。此前,C003-CANCER 试验同样证实 HER2 低表达组中有 65.3%的患者存在肝转移。因此,国家 FDA 突破性治疗品种认定,拟申请 RC48 适用人群为既往接受过曲妥珠单抗和紫杉醇类药物治疗的 HER2 阳性肝转移晚期乳腺癌患者。

4.4 SYD985 SYD985 是临床发展早期的一种新型 ADC,由曲妥珠单抗、可切割连接体和 DNA 烷基化剂有效载荷组成,DAR 为 2.8:1。细胞毒性是由一种细胞通透性前药(DUBA)在细胞内或恶性细胞中通过蛋白酶裂解成活性或游离 DUBA,以诱导产生旁观者效应^[37]。尽管 SYD985 的 DAR 较低,但在 HER2 低表达人源性的异种移植乳腺癌模型比较研究中,SYD985 的效力明显高于 T-DM1^[38]。也有临床试验证明,SYD985 对使用过 T-DM1 的患者仍有效。TULIP 试验^[39]是一项评估 SYD985 治疗 HER2 阳性晚

期乳腺癌的 III 期研究。研究纳入大于两线治疗或既往使用过 T-DM1 治疗的 HER2 阳性乳腺癌患者, 比较 SYD985 与 TPC 之间的疗效与安全性。2021 年 ESMO 会议报告表示, SYD985 可显著延长 HER2 阳性晚期乳腺癌的 PFS (7.0 个月 *vs.* 4.9 个月, $P=0.002$), 而 OS 尚不显著 (20.4 个月 *vs.* 16.3 个月, $P=0.153$)。当前关于 SYD985 治疗 HER2 低表达的临床研究相对较少。在一个关于 SYD985 治疗 HER2 阳性的晚期乳腺癌患者疗效的 I 期试验^[40], 47 例 HER2 低表达 BC 患者被纳入乳腺癌剂量扩展队列。15 例 HR 阴性患者、32 例 HR 阳性患者中分别有 6 例和 9 例出现部分缓解。虽然 SYD985 的数据

显示不是非常理想, 但其仍具有巨大的治疗潜力, 值得进一步探索。

4.5 XMT-1522 XMT-1522 具有独特的结构, 其由 HT-19 (一种人 IgG1 抗 HER2 单克隆抗体) 抗体骨架代替曲妥珠单抗构成。HT-19 通过生物降解的连接体与甲基澳瑞他汀 F (MMAF) 连接, 从而产生抗肿瘤作用。XMT-1522 的 DAR 为 12 : 1, 高度的 DAR 可引发强大的旁观者效应。有研究证实, XMT-1522 在 HER2 阳性与低表达中的表现均优于 T-DM1^[41]。但在随后的 I 期临床试验中存在可能的死亡相关事件而暂停, 现已恢复研究, 静待后续的研究数据。不同 ADC 药物之间的区别见表 1。

表 1 不同 ADC 药物之间的区别

项目	T-DM1	T-DXd	RC48	SYD985	XMT-1522
生产商	罗氏	阿斯利康	荣昌生物	荷兰 Synthron	Mersana
载体	曲妥珠单抗	曲妥珠单抗	Hertuzumab	曲妥珠单抗	HT-19
连接子	不可裂解的硫醚连接子	酶切可裂解四肽连接子 (mc-GGFG-AM)	酶切可裂解二肽连接子 (mc-Val-Cit-PABC)	酶切可裂解二肽连接子 (mc-Val-Cit-PABC)	—
有效载荷	DM1	DXd	MMAE	Seco-DUBA	MMAF
DAR	3.5 : 1	8 : 1	4 : 1	2.8 : 1	12 : 1
旁观者效应	否	是	是	是	是

注: —表示无此项。

5 小 结

当今现代医学提倡精准医学, 进一步对 HER2 进行划分将给 HER2 低表达的乳腺癌患者带来曙光。目前对于区分出 HER2 低表达的必要性仍存在争议, 有人认为 HER2 低表达可能并不会成为一类特殊的分子分型, 因为同一类特定分子表达的肿瘤, 在信号通路或者基因分布上均有其独有的特征, 而 HER2 低表达并未有明显的特征。同时也有试验表明, HER2 低表达在 pCR 与无复发生存期上与 HER2(0) 并无差异, 对生存结果无预后价值, 对常规新辅助化疗也无预测价值^[42]。然而 T-DXd 等新型 ADC 药物为 HER2 低表达患者带来了新的治疗希望, 同时也带来一些思考, 以往的药物治疗主要是基于阻断 HER2 驱动, 但 ADC 治疗对 HER2 低表达患者也有效, 说明这类药物不需要 HER2 驱动, 仅需要具有 HER2 这个生物标志物即可。而对 ADC 更多的研究表明, 通过对靶向药物因子进入癌细胞及免疫活性细胞的吸引, HER2 低表达及无法检测到酪氨酸激酶受体 2 扩增的乳腺癌也可能从靶向药物中获益。针对乳腺癌 HER2 低表达的新型靶向药物的临床研究有可能改善这一未被分类的乳腺癌亚型的预后, 从而将这些治疗扩展到更多的乳腺癌患者。尽管临床前模型暗示

HER2 是对多种应急刺激的反应机制, 但对于 HER2 低表达的致癌作用仍不清楚, 迄今为止的证据不足以支持将 HER2 低表达乳腺癌定义为具有与预后和治疗反应性相关特征的分型。或许将来可以结合 HER2 和 HR 的表达、不同的临床病理参数、不同的治疗反应和不同的预后结果来区分肿瘤分型。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] ROSS J S, SLODKOWSKA E A, SYMMANS W F, et al. The HER-2 receptor and breast cancer: Ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine[J]. Oncologist, 2009, 14(4):320-368.
- [3] SHUI R, LIANG X, LI X, et al. Hormone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 detection in invasive breast carcinoma: A retrospective study of 12,467 patients from

- 19 Chinese representative clinical centers[J]. *Clin Breast Cancer*, 2020, 20(1):e65-e74.
- [4] TARANTINO P, HAMILTON E, TOLANEY S M, et al. HER2-low breast cancer: Pathological and clinical landscape [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17):1951-1962.
- [5] 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.
- [6] RIECKE K, WITZEL I. Targeting the human epidermal growth factor receptor family in breast cancer beyond HER2 [J]. *Breast Care (Basel)*, 2020, 15(6):579-585.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10):954-1040.
- [8] MODI S, 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 I b study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17):1887-1896.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] AGOSTINETTO E, REDITI M, FIMERELI D, et al. HER2-low breast cancer: Molecular characteristics and prognosis [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11):2824.
- [13] 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.
- [14] GILCREASE M Z, WOODWARD W A, NICOLAS M M, et al. Even low-level HER2 expression may be associated with worse outcome in node-positive breast cancer [J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(5):759-767.
- [15] LI Y, ABUDUREHEIYIMU N, MO H, 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]. *Front Oncol*, 2022, 11:774577.
- [16] TARANTINO P, GANDINI S, NICOLÒ E, et al. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 163:35-43.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] ALLISON K H, WOLFF A C. ERBB2-low breast cancer-is it a fact or fiction, and do we have the right assay? [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(4):610-611.
- [21] PRESS M F, SLAMON D J, FLOM K J, et al. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(14):3095-3105.
- [22] 《乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版) [J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(3):169-175.
- [23] FEHRENBACHER L, CECCHINI R S, GEY-

- ER 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]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5):444-453.
- [24] BIRRER M J, MOORE K N, BETELLA I, et al. Antibody-drug conjugate-based therapeutics; State of the science [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(6):538-549.
- [25] TANG Y, TANG F, YANG Y, et al. Real-time analysis on drug-antibody ratio of antibody-drug conjugates for synthesis, process optimization, and quality control [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):7763.
- [26] KROP I E, BEERAM M, MODI S, et al. Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16):2698-2704.
- [27] DIÉRAS V, MILES D, VERMA S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): A descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6):732-742.
- [28] KROP I E, KIM S B, MARTIN A G, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): Final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6):743-754.
- [29] BURRIS H A, RUGO H S, VUKELJA S J, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(4):398-405.
- [30] 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]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(26):3234-3241.
- [31] RINNERTHALER G, GAMPENRIEDER S P, GREIL R. HER2 directed antibody-drug-conjugates beyond T-DM1 in breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5):1115.
- [32] STAUDACHER A H, BROWN M P. Antibody drug conjugates and bystander killing: Is antigen-dependent internalisation required? [J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(12):1736-1742.
- [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 Sci*, 2016, 107(7):1039-1046.
- [34] CORTÉS J, KIM S B, CHUNG W P, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(12):1143-1154.
- [35] 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.
- [36] WANG J, LIU Y, ZHANG Q, 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]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15):1022.
- [37] DOKTER W, UBINK R, VAN DER LEE M, et al. Preclinical profile of the HER2-targeting ADC SYD983/SYD985: Introduction of a new duocarmycin-based linker-drug platform [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(11):2618-2629.
- [38] VAN DER LEE M M, GROOTHUIS P G, 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. (下转第 499 页)

- [37] ZHAO Y, LI M, ZHAO J, et al. Posterior corneal elevation after small incision lenticule extraction for moderate and high myopia [J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0148370.
- [38] ZHAO Y, QIAN Y, CHEN X, et al. Comparison of posterior corneal elevation after SMILE and FS-LASIK in correcting myopia over -9.0 diopters [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(5): 373.
- [39] ASIF M I, BAFNA R K, MEHTA J S, et al. Complications of small incision lenticule extraction [J]. Indian J Ophthalmol, 2020, 68(12): 2711-2722.
- [40] 中华医学会眼科学分会眼视光学组. 我国飞秒激光小切口角膜基质透镜取出手术规范专家共识(2018 年) [J]. 中华眼科杂志, 2018, 54(10): 729-736.
- [41] HAN T, SHANG J, ZHOU X, et al. Refractive outcomes comparing small-incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis for high myopia [J]. J Cataract Refract Surg, 2020, 46(3): 419-427.
- [42] WONG A, CHEUNG R, KUA W, et al. Dry eyes after SMILE [J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2019, 8(5): 397-405.
- [43] 中华医学会眼科学分会眼视光学组, 中国医师协会眼科医师分会眼视光学组, 中国医师协会眼科医师分会屈光手术学组. 中国角膜屈光手术围手术期干眼诊疗专家共识(2021 年) [J]. 中华眼科杂志, 2021, 57(9): 644-650.
- [44] D'SOUZA S, JAMES E, SWARUP R, et al. Algorithmic approach to diagnosis and management of post-refractive surgery dry eye disease [J]. Indian J Ophthalmol, 2020, 68(12): 2888-2894.
- [45] WU Y, HUANG Z. Comparison of early visual quality in patients with moderate myopia using different optical zones in small incision lenticule extraction (SMILE) [J]. BMC Ophthalmol, 2021, 21(1): 46.
- [46] ÖZÜLKEN K, KADERLI A. The effect of different optical zone diameters on the results of high-order aberrations in femto-laser-assisted in situ keratomileusis [J]. Eur J Ophthalmol, 2020, 30(6): 1272-1277.
- [47] 陈敬旺, 柯慧敏, 凌玲, 等. 不同程度近视患者 SMILE 术后有效光学区的研究 [J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(11): 1968-1973.
- [48] QIAN Y, HUANG J, ZHOU X, et al. Corneal power distribution and functional optical zone following small incision lenticule extraction for myopia [J]. J Refract Surg, 2015, 31(8): 532-538.
- (收稿日期: 2022-06-15 修回日期: 2022-12-27)

(上接第 493 页)

- [39] SAURA MANICH C, O'SHAUGHNESSY J, AFTIMOS P G, et al. LBA15 primary outcome of the phase III SYD985. 002/TULIP trial comparing [vic-]trastuzumab duocarmazine to physician's choice treatment in patients with pre-treated HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer [J]. Ann Oncol, 2021, 32: S1288.
- [40] 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]. Lancet Oncol, 2019, 20(8): 1124-1135.
- [41] LE JONCOUR V, MARTINS A, PUHKA M, et al. A novel anti-her2 antibody-drug conjugate XMT-1522 for HER2-positive breast and gastric cancers resistant to trastuzumab emtansine [J]. Mol Cancer Ther, 2019, 18(10): 1721-1730.
- [42] DE MOURA LEITE L, CESCO M G, TAVARES M C, 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.
- (收稿日期: 2022-07-14 修回日期: 2022-12-29)