

HER2低表达乳腺癌的治疗现状及研究进展

刘悦¹, 段伟^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院肿瘤科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年8月12日; 录用日期: 2024年9月5日; 发布日期: 2024年9月12日

摘要

在女性中, 乳腺癌是最常确诊的癌症, 也是癌症死亡的首要原因。人表皮生长因子受体2 (HER2) 是明确的乳腺癌驱动基因, 其扩增与肿瘤的发生和侵袭相关。研究表明, HER2低表达乳腺癌占全部类型的45%~55%, 其生物学亚型及临床病理学特征有别于其他HER2分型表现出明显差异。在目前的临床实践中, 仍有一部分HER2低表达被报告为HER2阴性或三阴性乳腺癌, 其治疗策略未能满足精准治疗的需求。然而, 随着新型抗体药物偶联物(Antibody-drug conjugates, ADC)在HER2低表达乳腺癌中显示出的显著疗效, HER2低表达这一概念逐渐走进人们的视野, 其精准治疗时代或将到来。本文将对HER2低表达乳腺癌的研究现状及治疗进展进行综述。

关键词

乳腺癌, HER2低表达, ADC, 靶向治疗

Treatment Status and Research Progress of Breast Cancer with Low HER2 Expression

Yue Liu¹, Wei Duan^{2*}

¹Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Aug. 12th, 2024; accepted: Sep. 5th, 2024; published: Sep. 12th, 2024

Abstract

Among women, breast cancer is the most commonly diagnosed cancer and the leading cause of cancer-related deaths. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) is an established driver gene for breast cancer, with its amplification linked to tumor onset and invasiveness. Studies indicate

*通讯作者。

文章引用: 刘悦, 段伟. HER2 低表达乳腺癌的治疗现状及研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 772-778.

DOI: 10.12677/acm.2024.1492528

that breast cancers with low HER2 expression make up 45% to 55% of all types, and their biological subtypes and clinical-pathological features vary markedly from other HER2-type breast cancers. In present clinical practice, some cases of low HER2 expression are still reported as HER2-negative or triple-negative breast cancer, with treatment strategies falling short of precision therapy needs. However, the notable efficacy of new antibody drug conjugates (ADCs) in treating breast cancers with low HER2 expression has increasingly brought the concept of low HER2 expression into focus, signaling the potential advent of an era of precision treatment. This article provides a review of the current research status and therapeutic advancements in breast cancers with low HER2 expression.

Keywords

Breast Cancer, HER2 Low Expression, ADC, Targeted Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌逐渐成为中国乃至全球常见的恶性肿瘤, 由 CA 杂志(IF = 254.7)发布的 2022 年全球癌症统计报告显示: 全球女性乳腺癌发病率仅次于肺癌, 占全部新发病例的 11.6%, 死亡率位居第四, 占 6.9%。中国乳腺癌的疾病负担也在加重, 国家癌症中心发布的 2022 年中国癌症流行病学数据显示: 乳腺癌在女性恶性肿瘤中发病率位居第二, 仅次于肺癌, 严重威胁女性健康。HER2 基因 ERBB2 在受刺激的情况下可过量扩增从而导致过量蛋白表达的人表皮生长因子受体 2 (HER2)是很多肿瘤细胞表面具有酪氨酸激酶活性的跨膜受体蛋白, 其主要作用机制是通过抑制下游信号通路的传导, 进而激活肿瘤细胞增殖、转移、侵袭及血管生成, HER2 阳性的肿瘤预后往往更差。在乳腺癌中, HER2 阳性乳腺癌(HER2 + BC)具有高度的侵袭性和较差的预后, 存在高复发和转移情况, 是决定乳腺癌治疗方案的重要肿瘤标志物。传统靶向药物治疗, 如曲妥珠单抗, 可有效降低侵袭力, 改善预后[1]; 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(HER2-low BC), 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% [2]; 在既往的临床治疗上这类患者也归于 HER2 阴性(HER2-BC)范畴, 从传统靶向药物中获益非常有限[3]。新型 HER2 抗体偶联药物(ADC)的出现, 为 HER2-BC 患者提供了从 HER2 靶向治疗中获益的可能性, 打破了 HER2 低表达乳腺癌的治疗窘境, 同时也标志着 HER2 低表达乳腺癌精准治疗时代或将到来。

2. HER2 低表达的定义及诊断标准

HER2 是一种存在于某些肿瘤细胞表面具有酪氨酸激酶活性的跨膜受体蛋白, 激活后可以与其自身或与该家族的其他成员发生二聚化反应, 导致细胞膜内侧酪氨酸残基磷酸化, 进而激活肿瘤细胞增殖信号通路如 PI3K-Akt 和 Ras-MAPK 等, 参与肿瘤增殖、迁移及肿瘤对药物的耐药性[4]。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 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, 挑战了传统 HER2 二分类体系[5]。目前, HER2 状态的测定是使用免疫组化(immunohistochemistry, IHC)和原位杂交(*in situ* hybridization, ISH)的结果综合判断的, 若新型抗 HER2 药物用于 HER2 低表达肿瘤治疗, 需要筛选更准确的检测方法增加特异性和敏感性确保复发样本的可靠性。几种新的定量分析方法正在开发, 例如, HER mark 技术通

过基于接近度的抗体结合荧光标签的释放来测量 HER2 表达[6]; 定量 IHC 技术将抗体/抗原复合物转化后计数以量化 HER2 表达[7]; 时间分辨荧光能量转移技术能够通过检测由两个非常接近的荧光团发射的荧光来评估 HER2 表达[8]。如果得到验证, 这些检测可以提高临床识别 HER2 低表达患者的能力。2018 版美国临床肿瘤学会(ASCO)/美国病理学家学院(CAP) HER2 检测指南根据 IHC 和 ISH 将 HER2 IHC3+或 IHC2+/ISH+定义为 HER2 阳性, 将具有 HER2 IHC0、HER2 IHC1+或 IHC2+/ISH-定义为 HER2 阴性, 又指出了将 HER2 阴性中 HER2 IHC1+或 IHC2+且 ISH-定义为 HER2 低表达[9]。《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 年版)》将 HER2 低表达纳入其中, 定义 HER2 低表达为 IHC 弱阳性(+), 或 IHC 中阳性(++)且 ISH 检测基因无扩增(-) [10]。

3. HER2 低表达乳腺癌的病理特征及预后

多项研究中乳腺癌患者临床病理特征因 HER2 表达不同而存在差异, HER2-low BC 患者在初次就诊时患者的肿瘤分期较晚, 组织学分级及 Ki-6 表达水平也更高, 预后更差[11]。目前已知最大样本量研究中, HER2-low BC 患者占纳入 1,136,016 名患者的 65.5%。激素受体(hormone receptors, HR)表达增高与 HER2 低表达发病率增高相关(ER-/PR-发病率为 51.5%、ER-/PR+为 58.6%、ER+/PR-为 66.1%、ER+/PR+为 69.1%), HR 及其相关基因可能是 HR+/HER2 低表达肿瘤的主要驱动因素。两项根据 HR 状态分组的研究显示: 与 HR-/HER2 低表达相比, HR+/HER2 低表达乳腺癌患者有更好的 T 分期、组织学分级[11]。多项研究探讨了 HER2 低表达人群的预后因素, 结果并不一致。大部分研究支持 HER2-low BC 早期乳腺癌对预后的预测因素, Tan [12]等 ABCCG 队列中发现, 无论 HR 状态, HER2-low BC 是预后的独立因素, 且主要由 HER2 1+患者驱动, 其总生存期(overall survival, OS)及无复发生存期(relapse free survival, RFS)都优于 HER2-BC 患者。另一项研究中, HER2 低表达较 HER2-BC 患者 OS 无显著差异, 但 HER2-low BC 患者具有更好的乳腺癌特异性生存期(breast cancer specific survival, BCSS) [13]。2 项荟萃分析也发现, 无论 HR 状态, 早期乳腺癌中 HER2-low BC 肿瘤具有更好的生存结果[14] [15]。HER2-low BC 展现出一系列不同于 HER2-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. HER2 低表达乳腺癌的药物治疗进展

HER2 在肿瘤细胞中的表达水平是正常细胞中的近 100 倍, 其过表达被认为是乳腺癌的独立预后因素, 与不良的临床结果和疾病进展密切相关。因此, HER2 一直是乳腺癌中靶向治疗药物开发的理想靶点。由于表达水平较低, 传统的抗 HER2 治疗对 HER2-low BC 患者效果并不理想, 因此, 缺乏强而有效的作用靶点是目前治疗该类患者面临的主要挑战。

2023 年 2 月 24 日, 注射用德曲妥珠单抗(T-DXd)已正式在我国获批上市, 用于治疗既往接受过一种或一种以上抗 HER2 药物治疗的不可切除或转移性 HER2 阳性成人乳腺癌患者。曲妥珠单抗是一种针对 HER2 的重组单克隆抗体, 其针对 HER2 过表达的转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)的一线化疗的临床获益已被证实[16]。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。在 NSABP B-47 研究中, 以曲妥珠单抗为代表的抗人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)驱动基因靶向药物可显著改善 HER2 阳性乳腺癌的预后, 而 HER2 低表达乳腺癌患者未从曲妥珠单抗中获益[17], 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。许多新型抗 HER2 药物应运而生, 这些药物的出现为 HER2-low BC 提供了新的治疗前景。

4.1. 抗体药物偶联物(Antibody-Drug Conjugates, ADCs)

ADCs 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。目前,全球已有 15 款 ADC 药物上市,超过 100 种 ADC 候选物正处于临床研究阶段。恩美曲妥珠单抗(TDM-1)是第一个获得美国 FDA 批准用于乳腺癌的 ADC 制剂,也是中国第一个获批的乳腺癌 ADC 药物,III 期 EMILIA 研究及 III 期 TH3RESA 研究的显著疗效奠定了 TDM-1 在 HER2 阳性晚期乳腺癌的二线治疗地位。T-DM1 从未在 HER2 低表达中进行前瞻性试验,在 2 个 II 期试验中发现,与 HER2 阳性相比,TDM-1 对 HER2 正常(包括 HER2 低表达)乳腺癌活性但对 HER2-low BC 疗效有限[18]。

DS8201-A-J101 是一项关于新型 ADC 药物 T-DXd 在晚期恶性肿瘤患者应用的 Ib 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% [19]。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 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,证实了无论 HR 表达如何,T-DXd 均能显著改善 HER2 低表达乳腺癌患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS) [20]。除了单药治疗,大量 T-DXd 联合治疗(如与其他 ADC、免疫治疗、化疗或内分泌治疗)的临床研究正在进行。

4.2. 单克隆抗体(Monoclonal Antibodies, mAbs)

MRG002 是一种新型的抗 HER2 ADC 药物,结构与曲妥珠单抗类似,由人源化抗 HER2 IgG1 单抗、缬氨酸-瓜氨酸连接物和微管破坏 MMAE 组成;MRG002 是一种有着较强亲和力的嵌合型抗 HER2 单抗,其 Fc 结构域可提高与 CD16A 两个等位基因的结合,正是这种特殊的结构,提高了它在不同 HER2 表达肿瘤中的 ADCC 作用[21]。一项旨在评估 MRG002 治疗 HER2 低表达局部晚期或 mBC 患者的疗效和安全性的临床试验开展,研究显示:在 49 例可评价的患者中,ORR 为 34.7%,DCR 为 75.5%,并且在有内脏转移和三阴性的亚组中表现出更高的效果;提示 MRG002 可能成为 HER2 低表达的乳腺癌患者的新治疗选择,尤其是内脏转移和 TNBC 患者。该 II 期临床试验仍在开展,期待其后续数据的公布,希望能尽快开展 III 期临床研究,为 HER2-low BC 的临床治疗再添助力[22]。

4.3. 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。其潜能及特异性优于普通的单克隆抗体。一项针对 ER+/HER2 低表达乳腺癌的 II 期临床研究(NCT00321981)显示了显著的临床获益,Zenocutuzumab (MCLA-128)通过对 HER2、HER3 的胞外区域进行靶向性调控,防止 HER3 和 Akt 磷酸化,抑制肿瘤细胞生长,并诱导肿瘤细胞凋亡;该临床试验旨在探讨 MCLA-128 联合内分泌疗法(ET)对 HR+/HER2 低表达乳腺癌的疗效,结果显示,治疗结果是显著的(DCR 为 45.0%;24 周临床获益率为 16.7%) [23]。此外,MCLA-128 在 HER2 低表达体外试验中也可抑制肿瘤细胞的生长。双特异性抗体 ZW25 和 ZW49 可同时结合两个 HER2 表位,临床前研究表明,两者在 HER2 低表达水平上也具有较强的抗肿瘤活性,且与曲帕双靶相比 ZW25 能更有效地阻止 HER2 信号传导[24],虽然研究表明 MCLA-128 能够抑制 HER2 过表达和 HER2 低表达细胞的增殖,但其对 HER2 低表达肿瘤细胞的作用通路尚不明确,需要更多的基础研究来确定其发挥作用的途径。

4.4. HER2 疫苗

抗癌疫苗是一种免疫疗法,通过刺激患者的免疫系统识别和杀死肿瘤细胞,即通过刺激肿瘤相关抗

原、肿瘤特异性抗原、肿瘤多肽等产生特异性免疫反应,从而达到抗肿瘤活性,且可以产生免疫记忆,当机体发现癌细胞时,免疫系统可以迅速反应杀死肿瘤细胞。抗癌疫苗对 HER2 低表达患者也具有一定的抗肿瘤作用。已研发完成的 NeuVax™ 疫苗是用 E75 肽(NP-S)与粒-巨噬细胞联合集落刺激因子制备而成的。基于此,在 PRESENT III 期试验中, E75 肽疫苗因对 758 例早期低、中度 HER2 表达乳腺癌的药效并不明显,该实验因高复发事件而被提前终止[25], 一项 II 期临床试验(NCT01570036)招募了 275 例 HER2 低表达的 BC 患者,在 TNBC 亚组中发现 NPS 组的 36 个月 DFS 显著高于安慰剂组(84.5% vs. 70.6%), 联合治疗没有增加任何毒性或不良事件。研究表明 NPS 联合曲妥珠单抗对于 HER2 低表达人群具有可靠的安全性,尤其是对于 TNBC 患者[26]。在一项四组、前瞻性、随机、单盲、多中心 II 期试验中纳入 456 例患者,亚组分析显示,在晚期 HER2 低表达和 TNBC 患者中有获益的趋势[27]。总而言之, E75 肽在 HER2 低表达乳腺癌的治疗效果还需在 III 期临床试验中进一步探索。AE37 能够诱导免疫相关 CD8+和 CD4+T 淋巴细胞扩增,并通过增加表位电荷来增强疫苗有效性。BROWN 等[27]在一项 II 期临床试验中发现接种 AE37 疫苗后的晚期 HER2 低表达患者 DFS 得到了显著改善(AE37 疫苗组 83.0% vs 对照组 62.5%, $P = 0.039$, HR: 0.375, CI: 0.142~0.988), 这提示了 AE37 可以改善晚期 HER2 低表达患者的预后。此外,在乳腺癌中,目前处于临床试验阶段的疫苗主要还有树突状疫苗、Adagloxad Simolenin、GP2 和 VRP-HER2 疫苗等。

4.5. 其他治疗

其他针对 HER2-low BC 的治疗药物及联合用药方案也在不断涌现,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。随着 HER2 治疗体系的不断完善,将有更多 HER2-low BC 患者从中获益。

5. 总结与展望

进一步对 HER 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。本文梳理了目前 HER2 低表达乳腺癌患者临床治疗的研究进展,包括新型 ADC、双抗、单克隆抗体、疫苗等相关药物,相关临床研究表明了其可观的疗效;随着这些新型 ADC 和其他靶向药物的发展,HER2 低表达乳腺癌的治疗前景也充满希望。期待未来有更多临床试验为 HER2 低表达乳腺癌这一亚组人群的精准诊疗做出贡献。

参考文献

- [1] Swain, S.M., Miles, D., Kim, S., Im, Y., Im, S., Semiglazov, V., *et al.* (2020) Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (CLEOPATRA): End-of-Study Results from a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 519-530. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30863-0)
- [2] Shui, R., Liang, X., Li, X., Liu, Y., Li, H., Xu, E., *et al.* (2020) 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. *Clinical Breast Cancer*, **20**, e65-e74. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.07.013>
- [3] Fehrenbacher, L., Cecchini, R.S., Geyer Jr., C.E., Rastogi, P., Costantino, J.P., Atkins, J.N., *et al.* (2020) 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+. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 444-453. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01455>
- [4] Wang, K., Zhou, S., Sun, Y., Yan, C., Wang, Y., Huang, X., *et al.* (2020) The Prognostic Significance of Wilms' Tumor Gene 1 in Adult AML with Different Risk Stratification Following Allo-HSCT. *Blood*, **136**, 4-5. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-139026>
- [5] 熊登宇, 汪贵林, 左怀全. HER-2 低表达乳腺癌的临床病理特征及其对新辅助化疗反应[J]. 四川医学, 2022, 43(9):

878-884.

- [6] Yardley, D.A., Kaufman, P.A., Huang, W., Krekow, L., Savin, M., Lawler, W.E., *et al.* (2015) Quantitative Measurement of HER2 Expression in Breast Cancers: Comparison with ‘Real-World’ Routine HER2 Testing in a Multicenter Collaborative Biomarker Study and Correlation with Overall Survival. *Breast Cancer Research*, **17**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0543-x>
- [7] Jensen, K., Krusenstjerna-Hafstrøm, R., Lohse, J., Petersen, K.H. and Derand, H. (2017) A Novel Quantitative Immunohistochemistry Method for Precise Protein Measurements Directly in Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Specimens: Analytical Performance Measuring HER2. *Modern Pathology*, **30**, 180-193. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.176>
- [8] Ho-Pun-Cheung, A., Bazin, H., Boissière-Michot, F., Mollevi, C., Simony-Lafontaine, J., Landas, E., *et al.* (2019) Quantification of HER1, HER2 and HER3 by Time-Resolved Förster Resonance Energy Transfer in FFPE Triple-Negative Breast Cancer Samples. *British Journal of Cancer*, **122**, 397-404. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0670-8>
- [9] Wolff, A.C., Hammond, M.E.H., Allison, K.H., Harvey, B.E., Mangu, P.B., Bartlett, J.M.S., *et al.* (2018) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2105-2122. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.77.8738>
- [10] 黄香, 蒋梦萍, 包胜南, 等. 2021 年 CSCO《乳腺癌诊疗指南》更新要点解读[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2021, 13(3): 209-215.
- [11] Horisawa, N., Adachi, Y., Takatsuka, D., Nozawa, K., Endo, Y., Ozaki, Y., *et al.* (2021) 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. *Breast Cancer*, **29**, 234-241. <https://doi.org/10.1007/s12282-021-01303-3>
- [12] Tan, R.S.Y.C., Ong, W.S., Lee, K., Lim, A.H., Park, S., Park, Y.H., *et al.* (2022) HER2 Expression, Copy Number Variation and Survival Outcomes in HER2-Low Non-Metastatic Breast Cancer: An International Multicentre Cohort Study and TCGA-METABRIC Analysis. *BMC Medicine*, **20**, Article No. 105. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02284-6>
- [13] Won, H.S., Ahn, J., Kim, Y., Kim, J.S., Song, J., Kim, H., *et al.* (2022) Clinical Significance of HER2-Low Expression in Early Breast Cancer: A Nationwide Study from the Korean Breast Cancer Society. *Breast Cancer Research*, **24**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01519-x>
- [14] Ergun, Y., Ucar, G. and Akagunduz, B. (2023) Comparison of HER2-Zero and HER2-Low in Terms of Clinicopathological Factors and Survival in Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Treatment Reviews*, **115**, Article ID: 102538. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102538>
- [15] Yang, C., Zhang, X., Chen, Y., Li, P., Zhang, J., Xu, A., *et al.* (2023) Survival Differences between HER2-0 and HER2-Low-Expressing Breast Cancer—A Meta-Analysis of Early Breast Cancer Patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **185**, Article ID: 103962. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.103962>
- [16] Slamon, D.J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., *et al.* (2001) Use of Chemotherapy Plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*, **344**, 783-792. <https://doi.org/10.1056/nejm200103153441101>
- [17] Seidman, A.D., Berry, D., Cirincione, C., Harris, L., Muss, H., Marcom, P.K., *et al.* (2008) Randomized Phase III Trial of Weekly Compared with Every-3-Weeks Paclitaxel for Metastatic Breast Cancer, with Trastuzumab for All HER-2 Overexpressors and Random Assignment to Trastuzumab or Not in HER-2 Nonoverexpressors: Final Results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9840. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 1642-1649. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.11.6699>
- [18] Krop, I.E., LoRusso, P., Miller, K.D., Modi, S., Yardley, D., Rodriguez, G., *et al.* (2012) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 3234-3241. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.40.5902>
- [19] Doi, T., Shitara, K., Naito, Y., Shimomura, A., Fujiwara, Y., Yonemori, K., *et al.* (2017) Safety, Pharmacokinetics, and Antitumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201), a HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate, in Patients with Advanced Breast and Gastric or Gastro-Oesophageal Tumours: A Phase 1 Dose-Escalation Study. *The Lancet Oncology*, **18**, 1512-1522. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30604-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30604-6)
- [20] Modi, S., Jacot, W., Yamashita, T., Sohn, J., Vidal, M., Tokunaga, E., *et al.* (2022) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **387**, 9-20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2203690>
- [21] Li, H., Zhang, X., Xu, Z., Li, L., Liu, W., Dai, Z., *et al.* (2021) Preclinical Evaluation of MRG002, a Novel HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate with Potent Antitumor Activity against HER2-Positive Solid Tumors. *Antibody*

-
- Therapeutics*, **4**, 175-184. <https://doi.org/10.1093/abt/tbab017>
- [22] Nordstrom, J.L., Gorlatov, S., Zhang, W., Yang, Y., Huang, L., Burke, S., *et al.* (2011) Anti-tumor Activity and Toxicokinetics Analysis of MGAH22, an Anti-HER2 Monoclonal Antibody with Enhanced Fcγ Receptor Binding Properties. *Breast Cancer Research*, **13**, Article No. R123. <https://doi.org/10.1186/bcr3069>
- [23] 王璐瑶, 魏振华, 熊伟佳, 等. 双特异性抗体构建在肿瘤临床治疗中的应用[J]. 生物工程学报, 2021, 37(2): 513-529.
- [24] Caruso, C. (2019) ZW25 Effective in HER2-Positive Cancers. *Cancer Discovery*, **9**, Article No. 8.
- [25] Mittendorf, E.A., Lu, B., Melisko, M., Price Hiller, J., Bondarenko, I., Brunt, A.M., *et al.* (2019) Efficacy and Safety Analysis of Nelipecimut-S Vaccine to Prevent Breast Cancer Recurrence: A Randomized, Multicenter, Phase III Clinical Trial. *Clinical Cancer Research*, **25**, 4248-4254. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-2867>
- [26] Clifton, G.T., Hale, D., Vreeland, T.J., Hickerson, A.T., Litton, J.K., Alatrash, G., *et al.* (2020) Results of a Randomized Phase Iib Trial of Nelipecimut-S + Trastuzumab versus Trastuzumab to Prevent Recurrences in Patients with High-Risk HER2 Low-Expressing Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **26**, 2515-2523. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-2741>
- [27] Brown, T.A., Mittendorf, E.A., Hale, D.F., Myers, J.W., Peace, K.M., Jackson, D.O., *et al.* (2020) Prospective, Randomized, Single-Blinded, Multi-Center Phase II Trial of Two HER2 Peptide Vaccines, GP2 and AE37, in Breast Cancer Patients to Prevent Recurrence. *Breast Cancer Research and Treatment*, **181**, 391-401. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05638-x>