综 述

DOI：10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.07
文章编号：2095-1264(2024)03-0304-10

人表皮生长因子受体2低表达乳腺癌：过去、现在和未来

田 璨，欧阳取长*
（湖南省肿瘤医院 乳腺内科，湖南 长沙，410013）

摘要：乳腺癌为全球高发病率的恶性肿瘤之一，临床主要依据人表皮生长因子受体2（HER2）及激素受体（HR）的不同表达情况来划分其分子亚型，根据分型选择进一步诊疗方案。既往乳腺癌患者HER2诊断标准仅分为HER2阳性和HER2阴性，但随着治疗手段的发展和进步，HER2分型的细化也越来越受到关注，HER2低表达这一概念也在2021年首次被引入乳腺癌诊疗指南。本文旨在对HER2低表达乳腺癌患者的临床特征、治疗现状及对未来的展望三个方面进行系统性综述，以期更好地理解“HER2低表达”乳腺癌亚型的临床特征，为乳腺癌的诊断和精准治疗提供科学依据。

关键词：HER2 低表达；乳腺癌；治疗现状
中图分类号：R737.9 **文献标识码：**A

HER2-low expression breast cancer: past, present and future

*TIAN Can, OUYANG Quchang**
(Breast Cancer Medical Department, Hunan Cancer Hospital, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: Breast cancer is one of the malignant tumors with high incidence in the world. Clinical practice primarily relies on the different expression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) and estrogen receptor (HR) to determine its molecular subtypes, which further guide the selection of treatment options. Previous diagnostic criteria for HER2 in breast cancer patients just classified them as HER2 positive or HER2 negative. However, with the development and advancement of treatment methods, there is increasing attention on the refinement of HER2 subtyping. The concept of HER2 low-expression was also introduced into the breast cancer diagnosis and treatment guidelines in 2021 for the first time. This article aims to conduct a systematic review on the clinical characteristics, treatment status, and future prospects of patients with HER2-low expression breast cancer, in order to better understand the clinical characteristics of the subtype "HER2-low expression". It is intended to provide a scientific foundation for the diagnose and precise treatment of breast cancer patients.

Keywords: HER2-low expression; Breast cancer; Current treatment status

0 前言

人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）是一种酪氨酸激酶受体，也是人表皮生长因子受体家族成员之一。HER2蛋白或其与同家族另一个受体形成的异源二聚体能够激活促使肿瘤细胞增殖、迁移的信号通路。HER2过表达提示乳腺癌患者预后相对较差[1]。根据免疫组化（immunohistochemistry，IHC）和DNA原位杂交（in situ hybridization，ISH）检测界定的病理诊断标

作者简介：田璨，女，硕士，主治医师，研究方向：乳腺癌的诊治。
*通信作者：欧阳取长，男，博士，主任医师，研究方向：乳腺癌的内科诊疗。

准，乳腺癌患者的HER2表达状态可分为HER2阳性（IHC 3+/2+，*ERBB2*基因扩增）和HER2阴性（IHC 0/1+/2+，无*ERBB2*扩增）。然而，随着新的临床研究结果的出现，HER2表达的分类也发生了改变[1]。既往研究认为，只有HER2阳性患者才能够从抗HER2治疗中获益。但近几年的两项探索靶向HER2抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate，ADC）在乳腺癌患者中应用的Ⅰ期临床研究发现，HER2表达水平介于IHC 1+和IHC 2+之间的"HER2阴性"乳腺癌患者也能够从抗HER2治疗中获益。因此，该类患者被定义为HER2低表达（IHC 1+/2+，无*ERBB2*扩增）[1-4]。基于HER2低表达乳腺癌患者也能从抗HER2 ADC药物中获益的研究结果，未来应对HER2表达状态进行重新分类，即从传统的二分法（HER2阴性和阳性）向三分法（HER2阴性、低表达和阳性）转变。目前，HER2低表达乳腺癌人群的临床相关性和临床意义尚未被全面探索，因此对该类患者的有效治疗方案仍需进一步研究。本文对HER2低表达乳腺癌的流行病学、分子特征和临床特征进行了概述，并对HER2低表达治疗前景及未来探索方向进行了展望。

1 HER2低表达乳腺癌的流行病学、分子特征和临床预后特征

1.1 流行病学

基于对乳腺癌患者HER2表达差异的分析，将HER2表达分为HER2阴性、低表达及阳性，尽管不同研究数据存在一定差异，但多数研究提示高达50%的乳腺癌患者为HER2低表达[5-7]（表1）。此外，研究发现，在激素受体（hormone receptor，HR）阳性（HR+）或阴性（HR-）乳腺癌患者中，分别有55.2%和28.1%为HER2低表达[8]。另外，在HER2低表达乳腺癌患者中，大部分为HR+（40.0%~88.2%），而HR-患者占比较低（11.8%~36.0%）[9-11]。

表1 HER2阳性、阴性和低表达乳腺癌患者流行病学

Tab. 1 Epidemiological data of patients with HER2-positive, HER2-negative, and HER2-low expression breast cancer

参考文献	HER2阳性	HER2阴性	HER2低表达
Lal P[5]	9.2%（210/2 279）	84.6%（1 929/2 279）	40.5%（923/2 279）
Schalper K A[6]	9.2%（133/1 452）	88.2%（1 281/1 452）	58.4%（848/1 452）
Giuliani S[7]	14.3%（309/2 163）	85.7%（1 854/2 163）	46.9%（1 015/2 163）

注：数据基于IHC和ISH的检测结果。

Note：Data are based on the results of IHC and ISH.

1.2 分子特征

从基因表达的角度来看，多类不同基因的表达水平在HER2低表达患者和HER2阴性（IHC 0）患者之间存在明显差异，如细胞增殖相关基因、基底样型相关基因及PAM50基因[9]。通过单基因测序发现，HER2低表达/HR-与HER2低表达/HR+在基因表达方面存在一系列差异，如细胞增殖相关基因（*CCNE1*、*MKI67*等）在HER2低表达/HR-中的表达水平明显高于HER2低表达/HR+；而Luminal相关基因（*AR*、*BCL2*、*ESR1*等）在HER2低表达/HR-中的表达水平明显低于HER2低表达/HR+。另外一项研究也呈现相似结果，超过50%的Luminal A型和Luminal B型乳腺癌为HER2低表达，提示Luminal相关基因可能在HER2低表达乳腺癌的生物特征中发挥重要作用[9,12]。基因突变方面，HER2低表达患者*PIK3CA*突变发生率明显高于HER2阴性患者，而*TP53*突变发生率明显低于HER2阴性患者[13]。一项基因组学研究发现，HER2 IHC 1+中*PIK3CA*、*GATA3*、*TP53*和*ERBB2*等基因的突变率高于HER2 IHC 2+，提示在HER2低表达乳腺癌患者中，IHC 1+与IHC 2+之间也存在分子特征表达差异[14]。

虽然已有多项研究报道了HER2低表达与HER2阴性乳腺癌的分子生物学特征差异，但目前HER2低表达尚未被明确地定义及归类为一个特异性乳腺癌亚型[15]。目前，多项研究充分显示，HER2低表达乳腺癌的分子特征具有异质性，其不仅与HER2阴性存在差异，在HER2低表达乳腺癌患者中，HR+与HR-在分子生物学上也存在明显差异。

1.3 临床预后特征

HER2低表达和HER2阴性，以及HER2低表达/HR+和HER2低表达/HR-在分子特征方面的差异，导致不同HER2状态的患者或不同HR状态的HER2低表达乳腺癌患者对治疗的反应不同。一项合并分析显示，接受新辅助化疗的HER2低表达患者生存期显著长于HER2阴性患者，该结果可能与HER2低表达患者基线Ki67水平明显低于HER2阴

性患者（Ki67越高，肿瘤增殖越活跃，生存结局也越差）相关[10]。一项回顾性分析纳入了接受过化疗的HER2阴性/HR+早期乳腺癌患者（包括HER2低表达和HER2阴性），并通过21基因复发风险分数（recurrence score，RS）评分将患者分为高风险和低风险，结果显示，高风险组中HER2低表达患者的生存结局［总生存期（overall survival，OS）、无病生存期（disease-free survival，DFS）和无远处转移生存期］优于HER2阴性患者；然而，低风险组HER2低表达和HER2阴性患者的生存结局无显著差异[16]。最近一项真实世界研究也报道了相似的结果，在接受乳腺癌原发灶手术的HER2阴性非转移性乳腺癌患者中，HER2低表达患者预后优于HER2阴性患者；此外，也有研究提示HER2 IHC 1+患者预后优于HER2 IHC 2+患者[17]。另一项回顾性分析也报道了类似的结果，在<40岁的乳腺癌患者中，HER2 IHC 1+患者无病生存期显著长于IHC 2+患者[18]。也有研究显示，HER2低表达/HR+乳腺癌患者DFS和无进展生存期（progression-free survival，PFS）长于HER2低表达/HR-乳腺癌患者，该结果可能与HER2低表达/HR+乳腺癌患者*ERBB2*基因表达水平高于HER2低表达/HR-乳腺癌患者相关，但两种亚型的OS并无显著差异[19]（表2）。

表 2　HER2 低表达和 HER2 阴性乳腺癌患者的治疗结局和临床特征

Tab. 2　Treatment outcomes and clinical characteristics of patients with HER2-low and HER2-negative breast cancer

参考文献	研究类型	研究人群	治疗	有效性结局
Schettini F[12]	回顾性分析	HER2 低表达（*n*=2 203）*vs.* HER2 阴性（*n*=1 486）	NA	HER2 低表达 *vs.* HER 2 阴性：*P*=0.787（OS）
Agostinetto E[15]	回顾性分析	HER2 低表达/HR+（*n*=279）*vs.* HER2 低表达/HR-（*n*=61）	NA	HER2 低表达/HR+ *vs.* HER2 低表达/HR-：*P*=0.01（DFI）；*P*=0.006 6（PFI）
Denkert C[13]	合并分析	HER2 低表达（*n*=1 098）*vs.* HER2 阴性（*n*=1 212）	新辅助化疗	HER2 低表达（*n*=1 098）*vs.* HER2 阴性：29.1% *vs.* 39.0%，*P*=0.000 2（pCR）；83.4%，95% *CI*（80.5，85.9）*vs.* 76.1%，95% *CI*（72.9，79.0），*P*=0.008 4（3 年 DFS）；91.6%，95% *CI*（84.9，93.4）*vs.* 85.8%，95% *CI*（83.0，88.1），*P*=0.001 6（3 年 OS） HER2 低表达/HR+ *vs.* HER2 阴性/HR+：17.5% *vs.* 23.6%，*P*=0.024（pCR） HER2 低表达/HR- *vs.* HER2 阴性/HR-：84.5%，95% *CI*（79.5，88.3）*vs.* 74.4%，95% *CI*（70.2，78.0），*P*=0.007 6（3 年 DFS）；90.2%，95% *CI*（86.0，93.2）*vs.* 84.3%，95% *CI*（80.7，87.3），*P* =0.016（3 年 OS）
Mutai R[18]	回顾性分析	HER2 低表达/ER+（*n*=304）*vs.* HER2 阴性/ER+（*n*=304）	辅助化疗	HER2 低表达/ER+ *vs.* HER2 阴性/ER+*：*HR*=0.30，95% *CI*（0.11，0.78），*P*=0.01（OS）；*HR*=0.40，95% *CI*（0.20，0.82），*P*=0.01（DFS）
Tan R[19]	队列研究	HER2 低表达（*n*=12 260）*vs.* HER2 阴性（*n*=16 020）	乳腺手术	HER2 低表达 *vs.* HER2 阴性：*HR*=0.88，95% *CI*（0.82，0.93），*P*<0.001（RFS）；*HR*=0.82，95% *CI*（0.76，0.89），*P*<0.001（OS） HER2 低表达/HR+ *vs.* HER2 阴性/HR+：*HR*=0.92，95% *CI*（0.86，0.99），*P*=0.022（RFS）；*HR*=0.89，95% *CI*（0.81，0.97），*P*=0.012（OS） HER2 低表达/HR- *vs.* HER2 阴性/HR-：*HR*=0.82，95% *CI*（0.69，0.96），*P*=0.017（OS）
Omar A M A[20]	回顾性分析	HER2 低表达（*n*=155）*vs.* HER2 阴性（*n*=345）	NA	HER2 IHC 2+ *vs.* HER2 IHC 1+ *vs.* HER2 阴性：63.5% *vs.* 75% *vs.* 70%，*P*=0.039（DFS） HER2 IHC 2+ *vs.* HER2 阴性：90% vs. 96%；*P*=0.023（OS）
Bao K K H[19]	回顾性分析	HER2 低表达（*n*=82）*vs.* HER2 阴性（*n*=24）	CDK4/6 抑制剂	HER2 低表达 *vs.* HER2 阴性：8.9 个月，95% *CI*（6.49，11.30）vs. 18.8 个月，95% *CI*（9.44，28.16），*P*=0.01（中位 PFS）

注：*基因风险高的患者（复发评分>25）进行该比较分析。*CI*：置信区间；CDK：周期蛋白依赖性激酶；DFI：无疾病间期；ER：雌激素受体；*HR*：风险比率；IHC：免疫组化；NA：未报道相关信息；pCR：病理完全缓解；PFI：无进展间期；RFS：无复发生存期。

Note：*Patients at high genetic risk（recurrence score>25）were analyzed for this comparison. *CI*：confidence interval；CDK：cyclindependent kinase；DFI：disease-free interval；ER：estrogen receptor；*HR*：hazard ratio；IHC：immunohistochemistry；NA：not available；pCR：pathologic complete response；PFI：progression-free interval；RFS：relapse-free survival.

上述研究表明，HER2表达水平会影响HER2低表达和HER2阴性乳腺癌患者的生存预后。既往对HER2阴性乳腺癌的定义包含HER2低表达和HER2阴性患者，而HR表达状态被认为是影响生存预后的主要生物学驱动因素。然而，HER2表达与ER表达之间存在相关性，这在一定程度上混淆了HER2表达对乳腺癌生存预后的影响。因此，未来还需要进一步研究来阐明HER2低表达独立于HR表达的预后意义。

2 HER2低表达乳腺癌的治疗现状

既往HER2低表达乳腺癌缺乏针对HER2状态的特异性治疗，临床主要根据HR状态选择治疗方案。传统的二分类为HER2阳性和“HER2阴性”，而“HER2阴性”又分为HR-/HER2-［传统的三阴性乳腺癌（triple negative breast cancer，TNBC）］和HR+/HER2-。对于TNBC患者［HER2阴性/ER阴性/孕激素受体（progesterone receptor，PR）阴性］，国内外指南均推荐单药化疗或化疗药物联合免疫检查点抑制剂作为一线治疗方案[20-21]。对于HER2低表达/HR-乳腺癌患者，临床通常使用HER2阴性乳腺癌治疗药物[15]，而患者一旦进展到晚期多线治疗，无论HR状态如何，均缺乏特异性治疗方案，主要依靠化疗。然而，TNBC的标准治疗（即化疗）存在药物毒性大和影响患者生活质量的风险。对于HR+/HER2-复发性或转移性乳腺癌患者，芳香化酶抑制剂或氟维司群联合CDK4/6抑制剂可作为一线治疗方案[22-23]。大部分HR+/HER2-患者会出现内分泌治疗耐药[15]，一旦进展到晚期多线治疗，无论HR状态如何，均缺乏特异性治疗方案，主要依靠化疗。基于HER2低表达人群在乳腺癌患者中的占比，应当尽早填补针对HER2低表达乳腺癌患者的治疗方案空缺。近期，首项针对HER2低表达乳腺癌患者的Ⅲ期随机对照临床研究DESTINY-Breast04发布了结果，研究证实，与传统治疗方案相比，抗HER2 ADC药物T-DXd能够显著改善该类患者的临床预后结局[24]，凸显了HER2低表达乳腺癌特异性诊断和治疗的必要性。此外，还有一些其他研究正在探索ADC药物在HER2低表达乳腺癌中的应用，为HER-2低表达晚期乳腺癌的后线治疗带来更多选择。

2.1 抗HER2 ADC药物T-DXd

T-DXd由抗HER2单克隆抗体曲妥珠单抗、具有细胞毒性的小分子药物（载药）拓扑异构酶Ⅰ抑制剂和四肽可裂解的连接子组成，药物与抗体的分子比例为8∶1[24]。研究表明，T-DXd在HER2低表达患者中的作用机制可能与其高效的抗肿瘤旁观者效应有关，即当T-DXd进入HER2表达的肿瘤细胞内，连接子释放药物杀伤肿瘤细胞后，游离的DXd穿透细胞膜进入周边HER2低表达/不表达肿瘤细胞，使T-DXd能够在高异质性的肿瘤微环境中起作用，杀伤HER2低表达肿瘤细胞[24-25[。

DESTINY-Breast04这一关键性临床试验纳入了557例接受过一线或二线化疗的HER2低表达转移性乳腺癌患者，患者按照2∶1的比例随机接受T-DXd治疗或医师选择的化疗。T-DXd组和医师选择的化疗组（对照组）分别有89.3%（333/373）、90.2%（166/184）的患者为HR+，HR+与HR-患者比例与真实世界HER2低表达人群中的比例相似。该研究达到了设定的主要终点和关键次要终点。在HR+人群中，T-DXd组中位PFS（mediam PFS，mPFS）显著长于对照组［10.1个月 *vs*. 5.4个月，*HR*=0.51，95% *CI*（0.40，0.64）］，中位OS（mediam OS，mOS）亦显著长于对照组［23.9个月 *vs*. 17.5个月，*HR*=0.64，95% *CI*（0.48，0.86）］。在总体人群中，T-DXd组mPFS［9.9个月 *vs*. 5.1个月，*HR*=0.50，95% *CI*（0.40，0.63）］和OS［23.4个月 *vs*. 16.8个月，*HR*=0.64，95% *CI*（0.49，0.84）］均显著长于对照组。此外，在HR-人群中，T-DXd组PFS获益［8.5个月 *vs*. 2.9个月，*HR*=0.46，95% *CI*（0.24，0.89）］和OS获益［18.2个月 *vs*. 8.3个月，*HR*=0.48，95% *CI*（0.24，0.95）］也与HR+人群高度一致。安全性方面，T-DXd的不良事件发生情况与之前在HER2阳性转移性乳腺癌患者中观察到的相一致：试验组最常见的≥3级不良事件均为白细胞减少；尽管大部分经裁定的药物相关间质性肺病（interstitial lung disease，ILD）或肺炎为轻度或中度，但其仍是T-DXd一个重要的不良反应。临床使用T-DXd需紧密监测患者的情况，当出现症状时应及时采取措施。DESTINY-Breast06研究是一项全球多中心、随机Ⅲ期临床试验，旨在评价T-DXd对比医生选择的化疗方案［卡培他滨、紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇（TPC）］对既往晚期阶段未接受过化疗，并且在CDK4/6抑制剂联合内分泌一线治疗6个月内疾病进展或在转移阶段接受过至少两线内分泌治疗（辅助内分泌治疗后24个月内疾病进展被视为1个线数的治疗）后复发的

HR+/HER2低表达（IHC 1+或IHC 2+/ISH-）或HER2超低表达（0<IHC<1+）晚期或转移性乳腺癌患者中的疗效和安全性，主要研究终点是由盲法独立中心审查（blind independent center review，BICR）评估的HR+/HER2低表达人群的PFS；关键次要终点包括HER2低表达人群的OS，以及意向治疗分析（intention-to-treat，ITT）人群（包括HER2低表达和HER2超低表达患者）的PFS和OS。研究共筛选1 349例受试者，最终866例患者以1∶1的比例随机分配至T-DXd组（n=436）和TPC组（n=430），其中713例HER2低表达人群和152例HER2超低表达人群纳入最终分析，CDK4/6抑制剂联合内分泌经治患者比例高达90%左右，原发内分泌耐药人群（辅助内分泌治疗2年内复发或转移性乳腺癌一线内分泌治疗6个月内疾病进展）占比约1/3，并且约90%的患者基线伴有内脏转移，其中肝转移比例约2/3，十分贴近临床实践中“内分泌治疗失败，选择化疗”人群的特征。截至2024年3月18日（ITT人群中位随访时间18.2个月），在HER2低表达人群中，T-DXd组mPFS为13.2个月，TPC组为8.1个月，ΔmPFS获益5.1个月，疾病进展或死亡风险降低38%［*HR*=0.62，95% *CI*（0.51，0.74），*P*<0.000 1］，并且年龄、HER2状态、是否CDK4/6抑制剂经治、是否紫杉类经治、既往内分泌治疗线数、是否原发性内分泌耐药、化疗方案选择及肝转移等预设亚组分析均提示T-DXd的一致PFS获益。ITT人群中，T-DXd组mPFS为13.2个月，较TPC组延长5.1个月，疾病进展或死亡风险降低37%［*HR*=0.63，95% *CI*（0.53，0.75），*P*<0.000 1］，截至分析时，OS数据尚未成熟（成熟度约40%）。HER2低表达人群中，TPC组20.1%的患者在终止治疗后接受T-DXd治疗（ITT人群中这一比例为17.9%），但相比TPC，T-DXd在HER2低表达人群［*HR*=0.83，95% *CI*（0.66，1.05）］和ITT人群中［*HR*=0.81，95% *CI*（0.65，1.00）］依然显示出OS获益趋势。HER2超低表达人群中，与TPC相比，T-DXd改善了PFS［mPFS：13.2个月 *vs*. 8.3个月，*HR*=0.78，95% *CI*（0.50，1.21）］和OS［*HR*=0.75，95% *CI*（0.43，1.29）］。此外，T-DXd在客观缓解率（objective remission rate，ORR）方面也优于TPC：HER2低表达人群ORR分别为56.5%、32.2%，ITT人群ORR分别为57.3%、31.2%，HER2超低表达人群ORR分别为61.8%、6.3%。

以上结果表明，无论患者的HR状态如何，T-DXd组相较于化疗组均可改善HER2低表达乳腺癌患者的临床结局。目前，T-DXd已被美国食品药品监督管理局和中国国家药品监督管理局批准用于治疗HER2低表达乳腺癌患者[24, 26]。

对于因HER2传统分类方法而未接受或未获益于抗HER2治疗的HER2低表达甚至超低表达乳腺癌患者，DESTINY-Breast04和DESTINY-Breast06研究的阳性结果及T-DXd的获批为其治疗带来了希望。不仅如此，作为首个证实T-DXd在HER2低表达乳腺癌中具有显著获益的Ⅲ期临床试验，这两项研究成功打破了抗HER2治疗的“二元化”格局，体现了T-DXd在HER2低表达和超低表达乳腺癌临床治疗中的重要性和对HER2阴性亚型进行细化分类的必要性。

2.2 其他抗HER2 ADC药物

同时，一些研究也在探索其他ADC药物在HER2低表达乳腺癌患者中的应用，并取得了不同的进展。比如，Trastuzumab duocarmazine（SYD985）在HER2低表达乳腺癌患者中显示出明显的抗肿瘤活性，28%的HER2低表达/HR+患者和40%的HER2低表达/HR-患者达到了客观缓解[2]。MRG002在HER2低表达晚期/转移性乳腺癌患者中显现出了初步疗效，在49例可评估的患者中，客观缓解率（objective remission rate，ORR）和疾病控制率（disease control rate，DCR）分别为34.7%和75.5%[27]。一项合并分析（一项Ⅰ期、一项Ⅰb期）显示，维迪西妥单抗（RC-48）也在HER2低表达乳腺癌患者中显现了初步的疗效（ORR为39.6%，mPFS为5.7个月）[28]（表3）。此外，还有许多正在进行的临床研究。一项Ⅲ期、随机对照研究评估了维迪西妥单抗（RC-48）与医师选择的化疗方案在HER2低表达局部晚期/转移性乳腺癌患者中的有效性和安全性（NCT04400695）；一项Ⅰ期研究评估了ARX7888在实体瘤患者（包括HER2低表达乳腺癌）中的应用效果（NCT03255070）；一项开放标签、Ⅰ/Ⅱ期研究将评估A166在HER2低表达乳腺癌患者中的使用剂量、安全性和药动学特征（NCT03602079）；另一项开放标签、Ⅰ期研究将探究FS-1502在HER2低表达乳腺癌患者中的使用剂量、安全性、有效性和药动学特征（NCT03944499）（表4）。

2.3 抗TROP-2 ADC药物戈沙妥珠单抗

Trop2是一种跨膜钙通道转导蛋白，在多种上皮肿瘤中高度表达，且与肿瘤不良预后相关，是潜

表3　ADC药物在HER2低表达患者中的有效性*

Tab. 3　Effectiveness of ADC drugs in patients with HER2-low expression*

	ADC	研究类型	研究人群	患者例数	有效性结果
单药治疗	SYD985[4]	Ⅰ期临床研究	局部晚期/转移性实体瘤，包括HER2低表达/HR+/HR-乳腺癌	47#	HR+：ORR=28%（9/32），95% *CI*（13.8%，46.8%）；HR-：ORR=40%（6/15），95% *CI*（16.3%，67.6%）
	MRG002[27]	Ⅱ期临床研究	晚期/转移性HER2低表达乳腺癌	49#	ORR=34.7%，DCR=75.5%
	维迪西妥单抗（RC-48）[28]	合并分析	晚期/转移性HER2阳性和HER2低表达乳腺癌	48	HER2低表达：ORR=39.6%，95% *CI*（25.8%，54.7%），mPFS为5.7个月，95% *CI*（4.1，8.3）；HER2 IHC1+：ORR=30.8%，mPFS为5.5个月，95% *CI*（2.7，1.0）；HER2 IHC2+：ORR=42.9%，mPFS为6.6个月，95% *CI*（4.1，8.5）
联合治疗	T-DXd+纳武利尤单抗[29]	Ⅰb期临床研究	两个队列的患者，其中一个队列为晚期HER2低表达乳腺癌	16	cORR=37.5%（6/16），DCR=75.0%，mPFS为6.3个月，95% *CI*（2.3，NE）
	T-DXd+度伐利尤单抗[30]	Ⅰb/Ⅱ期临床研究	局部晚期/转移性TNBC，包括HER2低表达乳腺癌	4#	cORR=100%（4/4）

注：*因正文已详细描述DESTINY-Breast04研究及其结果，该表格列出除T-DXd以外用于单药治疗的ADC药物；#可分析的患者例数。cORR：确认的客观缓解率；NE：不可分析。

Note：* Since the DESTINY-Breast04 study and its results have been described in detail in the main text，this table lists ADC drugs other than T-DXd for monotherapy. # refers to the number of cases available to make analysis. cORR：confirmed objective response rate；NE：not examinable.

在的治疗靶点。目前，抗Trop-2 ADC药物戈沙妥珠单抗（sacituzumab govitecan，SG）已被美国食品与药品监督管理局批准用于治疗转移性TNBC[31]。此外，TROPiCS-2研究结果也显示，使用SG的HER2低表达/HR+患者可获得理想的临床结局，与TPC相比，SG在PFS和OS方面获益较多，两组mPFS分别为5.5个月 *vs.* 4个月，mOS分别为14.4个月 *vs.* 11.2个月。2022年ESMO会议上公布的事后亚组分析（该事后分析不是预先指定的分析，其中HER2评估并非由中央试验室完成，而是来自当地检测结果）结果表明，SG在HER2低表达及HER2阴性亚组中显示出抗肿瘤活性。在HER2低表达人群中，SG组相比TPC组的mPFS分别为6.4个月 *vs.* 4.2个月；在HER2阴性亚组中，SG组相比TPC组的mPFS分别为5.0个月 *vs.* 3.4个月。

2.4　抗体与疫苗

除了ADC药物，研究者也在探索抗体和疫苗对HER2低表达乳腺癌患者的疗效，如双特异性抗体zenocutuzumab（MCLA-128）和zanidatamab（ZW25）。目前也有多项针对HER2低表达乳腺癌患者的抗体相关临床研究正在进行。一项Ⅱ期临床研究将评估MCLA-128联合内分泌治疗在HER2低表达/HR+转移性乳腺癌患者中的有效性、安全性和药动学特征（NCT03321981）。另一项Ⅰ期研究将评估ZW25在局部晚期/转移性HER2表达癌症患者（包括HER2低表达乳腺癌）中的安全性、耐受性和有效性（NCT02892123）。此外，针对HER2低表达乳腺癌患者的疫苗研究也正在进行中，如腺病毒HER2/neu树突状细胞疫苗（Ⅰ期，NCT01730118）和AST-301疫苗（Ⅱ期，NCT05163223）。

3　未来展望

3.1　治疗格局

DESTINY-Breast04研究中，相较于医生选择的化疗方案，T-DXd在HER2低表达晚期乳腺癌患者中展示了良好的治疗效果（疾病进展或死亡风险下降约50%），并在HR+和HR-患者中都能取得一致的生存获益。此外，SYD985和维迪西妥单抗也相继在HER2低表达乳腺癌中显示出较为理想的临床疗效。在越来越多针对HER2低表达乳腺癌患者的治疗方案中，抗HER2 ADC药物可能成为未来治疗该类患者的代表性药物。

对于在HER2低表达乳腺癌患者中有疗效的治疗药物，尤其是新型ADC药物，未来值得探索最佳

表 4　针对HER2低表达乳腺癌患者正在进行的ADC药物临床研究

Tab. 4　Ongoing clinical trials of ADC drugs for HER2-low breast cancer patients

	ADC	研究	研究人群	治疗组	首要终点	次要终点
单药治疗	T-DXd	随机、开放标签、Ⅲ期临床研究（NCT04494425）	转移性HER2低表达或0<HER2 IHC<1+/HR+乳腺癌	T-DXd；标准治疗（化疗）	在HER2低表达/HR+人群中的PFS	HER2低表达/HR+：OS、ORR、DOR；意向性治疗人群：PFS、OS、ORR、DOR
	维迪西妥单抗（RC-48）	随机、平行对照、开放标签、Ⅲ期临床研究（NCT04400695）	局部晚期/转移性HER2低表达乳腺癌	维迪西妥单抗（RC-48）；紫杉醇；多西他赛；酒石酸长春瑞滨；卡培他滨	PFS（由独立委员会进行评估）	PFS（由研究员进行评估）、ORR、DOR、DCR、TTP、OS
	ARX788	开放标签、Ⅰ期临床研究（NCT03255070）	晚期实体瘤，包括HER2低表达乳腺癌（IHC 2+，ISH-）	ARX788	出现AE的患者例数、出现TEAE的患者比例和严重程度、ORR	肿瘤缓解、药动学参数
	A166	开放标签、Ⅰ/Ⅱ期临床研究（NCT03602079）	局部晚期/转移性实体瘤，包括HER2低表达乳腺癌	A166	最大耐受剂量	出现药物相关AE的患者例数、药动学参数
	FS-1502	开放标签、Ⅰ期临床研究（NCT03944499）	局部晚期/转移性实体瘤，包括HER2低表达乳腺癌	FS-1502	剂量限制性毒性、最大耐受剂量、ORR	TEAE发生率、分别出现严重和导致永久停药的AE的患者例数、PFS、OS、DOR、药动学参数
联合治疗	T-DXd	开放标签、Ⅰb期临床研究（NCT04556773）	晚期/转移性HER2低表达乳腺癌	T-DXd+卡培他滨；T-DXd+度伐利尤单抗+紫杉醇；T-DXd+capivasertib；T-DXd+阿那曲唑；T-DXd+氟维司群	AE发生率	ORR、PFS、DOR、OS、T-DXd的血清浓度和免疫原性、度伐利尤单抗的血清浓度和免疫原性
		开放标签、Ⅰb期临床研究（NCT04042701）	局部晚期/转移性实体瘤，包括HER2低表达乳腺癌	T-DXd+帕博利珠单抗	剂量限制性毒性、ORR	TEAE、DOR、PFS、TTR、OS、DCR、药动学参数
		开放标签、Ⅰ期临床研究（NCT04602117）	HER2低表达乳腺癌	T-DXd+紫杉醇	AE发生率和级数、剂量限制性毒性、最大耐受剂量、ORR	PFS、DOR

注：AE：不良事件；DOR：缓解持续时间；TEAE：治疗期出现的不良事件；TTP：疾病进展时间；TTR：缓解时间。

Notes：AE：adverse event；DOR：duration of response；TEAE：treatment-emergent adverse events：TTP：time to disease progression；TTR：time to remission.

ADC药物序贯治疗方案。TROPiCS-2研究纳入的患者比DESTINY-Breast04研究纳入的患者接受过更多线数的治疗，提示SG相较于T-DXd更有可能用于HER2低表达乳腺癌后线治疗。然而，由于T-DXd和SG两种药物的载体均为拓扑异构酶Ⅰ，序贯用药可能存在交叉耐药风险，但目前并没有两种药物直接比较的数据，未来需要继续探究T-DXd和SG在HER2低表达乳腺癌中可行的治疗顺序[30]。

抗HER2 ADC药物除了作为单药治疗，研究者目前也在探索其与不同类型抗癌药物联合使用在HER2低表达患者中的治疗效果，即抗HER2 ADC药物分别联合免疫检查点抑制剂（如T-DXd+纳武单抗/帕博利珠单抗/度伐利尤单抗）、激素类药物（如T-DXd+阿那曲唑/氟维司群）或化疗药物（如T-DXd+卡培他滨）等[32]。一项Ⅰb期研究评估了T-DXd联合纳武单抗在HER2阳性或HER2低表达

晚期乳腺癌患者中的治疗效果，中期结果显示，接受联合治疗的 HER2 低表达患者 ORR 为 37.5%，DCR 为 75.0%，mPFS 为 6.3 个月[33]。此外，一项Ⅰb/Ⅱ期研究（BEGONIA）探索了度伐利尤单抗分别联合 5 种抗肿瘤药物（包括 T-DXd、紫杉醇等）在局部晚期/转移性 TNBC 患者中的有效性与安全性，初步结果发现，度伐利尤单抗联合 T-DXd 对 HER2 低表达/HR-患者具有一定的有效性和安全性，4 例患者全部达到了确定的 ORR（只有 4 例患者完成了疾病评估）[34]。除上述已具初步疗效的研究外，目前正在进行的一些其他研究也可能给 HER2 低表达乳腺癌患者带来新的联合治疗方案选择：一项Ⅰb 期临床研究（DESTINTY-Breast08）将评估 T-DXd 联合多种抗癌药物在 HER2 低表达晚期/转移性乳腺癌患者中的安全性、耐受性、药动学特征和抗肿瘤活性（NCT04556773）；另一项Ⅰb 期研究将评估 T-DXd 联合帕博利珠单抗在局部晚期/转移性 HER2 低表达乳腺癌患者中的安全性、耐受性和有效性（NCT04042701）；一项Ⅰ期研究将评估 SYD985 联合紫杉醇在多种转移性癌症（包括 HER2 低表达乳腺癌）患者中的安全性（NCT04602117）。

考虑到 HER2 表达的连续性，除了 HER2 低表达之外，近期有研究者也提出了 HER2 超低表达亚型（0<IHC<1+），即“ultra-low”这一概念。一项Ⅱ期研究（DAISY）中，T-DXd 在 HER2 超低表达晚期乳腺癌患者的治疗中显示了一定的效果，最佳总体疗效为 30.6%，中位疗效持续时间为 6.8 个月，PFS 为 4.2 个月[35]。此外，一项随机对照的Ⅲ期研究（DESTINY-Breast06）将进一步探索 T-DXd 在 HER2 超低表达/HR+转移性乳腺癌患者中的有效性、安全性和耐受性（NCT04494425）（表 3）。

3.2 临床诊断面临的挑战及潜在解决方案

随着未来越来越多新型抗 HER2 ADC 药物的研发进展，精准识别 HER2 低表达乳腺癌患者对于临床决策至关重要，这也给临床诊断带来了新的挑战。目前，IHC 和 ISH 是临床鉴别 HER2 状态的标准诊断技术。然而，肿瘤组织中 HER2 表达的高异质性增加了准确鉴别的难度，并且 HER2 的异质性在 HER2 低表达乳腺癌人群中更为常见。由于肿瘤组织中 HER2 表达呈连续性，而 IHC 为半定量方法，对于 HER2 低表达下限缺乏敏感性，继而导致不同的病理科医生对检测结果的判读一致性较低。为提高判读一致性和降低误诊率，未来在诊断方面可能会出现新的评分系统，人工智能也可用于协助鉴别乳腺癌患者的 HER2 状态[36]。除了人工智能，其他新的诊断技术也在研究中，比如 HERmark 和 AQUA™，这两种方法的敏感度更高，并且能够检测到传统方法检测不到的更低的 HER2 表达水平[37-38]。此外，新辅助化疗和肿瘤转移过程可影响 HER2 的状态。在肿瘤转移过程中，HER2 阳性和 HER2 阴性可发生相互转换，这也可能导致诊断不准确。因此，对于接受过新辅助化疗或肿瘤出现转移的患者，需重新进行评估其 HER2 状态[39]。

4 总结

HER2 表达分型的细化是为了追求更好的临床治疗方案。新型 ADC 药物在 HER2 低表达乳腺癌患者中相继出现理想结果，以及目前正在进行的探索 T-DXd 在 HER2 超低表达乳腺癌患者中的作用研究，都一一证实了将 HER2 阴性乳腺癌细化分类为 HER2 低表达及 HER2 阴性，甚至 HER2 超低表达亚型在临床实践中的必要性。HER2 表达的细化分类将会影响临床研究纳入患者的准确性，并为不同 HER2 表达乳腺癌患者治疗方案的制定提供重要参考依据。

参考文献

[1] 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.

[2] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30328-6.

[3] 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.

[4] PERNAS S, TOLANEY S M. HER2-positive breast cancer: new therapeutic frontiers and overcoming resistance [J]. Ther Adv Med Oncol, 2019, 11: 1758835919833519. DOI: 10.1177/1758835919833519.

[5] LAL P, SALAZAR P A, HUDIS C A, et al. HER-2 testing in breast cancer using immunohistochemical analysis and fluorescence *in situ* hybridization: a single-institution experience of 2, 279 cases and comparison of dual-color and single-color scoring [J]. Am J Clin Pathol, 2004, 121(5): 631-636. DOI: 10.1309/VE78-62V2-646B-R6EX.

[6] SCHALPER K A, KUMAR S, HUI P, et al. A retrospective population-based comparison of HER2 immunohistochemis-

try and fluorescence *in situ* hybridization in breast carcinomas: impact of 2007 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists criteria [J]. Arch Pathol Lab Med, 2014, 138(2): 213-219. DOI: 10.5858/arpa.2012-0617-OA.

[7] GIULIANI S, CINISELLI C M, LEONARDI E, et al. In a cohort of breast cancer screened patients the proportion of HER2 positive cases is lower than that earlier reported and pathological characteristics differ between HER2 3+ and HER2 2+/Her2 amplified cases [J]. Virchows Arch, 2016, 469(1): 45-50. DOI: 10.1007/s00428-016-1940-y.

[8] SCOTT M, VANDENBERGHE M E, SCORER P, et al. Prevalence of HER2 low in breast cancer subtypes using the VENTANA anti-HER2/neu (4B5) assay [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_Suppl): 1021. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1021.

[9] 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.

[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. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00301-6.

[11] GAMPENRIEDER S P, RINNERTHALER G, TINCHON C, et al. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT_MBC-Registry [J]. Breast Cancer Res, 2021, 23(1): 112. DOI: 10.1186/s13058-021-01492-x.

[12] AGOSTINETTO E, REDITI M, FIMERELI D, et al. HER2-low breast cancer: molecular characteristics and prognosis [J]. Cancers, 2021, 13(11): 2824. DOI: 10.3390/cancers13112824.

[13] ZHANG G C, REN C Y, 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.

[14] BERRINO E, ANNARATONE L, BELLOMO S E, et al. Integrative genomic and transcriptomic analyses illuminate the ontology of HER2-low breast carcinomas [J]. Genome Med, 2022, 14(1): 98. DOI: 10.1186/s13073-022-01104-z.

[15] PRAT A, BARDIA A, CURIGLIANO G, et al. An overview of clinical development of agents for metastatic or advanced breast cancer without ERBB2 amplification (HER2-low) [J]. JAMA Oncol, 2022. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.4175.

[16] MUTAI R, BARKAN T, MOORE A, et al. Prognostic impact of HER2-low expression in hormone receptor positive early breast cancer [J]. Breast, 2021, 60: 62-69. DOI: 10.1016/j.breast.2021.08.016.

[17] TAN R S Y C, ONG W S, LEE K H, et al. HER2 expression, copy number variation and survival outcomes in HER2-low non-metastatic breast cancer: an international multicentre cohort study and TCGA-METABRIC analysis [J]. BMC Med, 2022, 20(1): 105. DOI: 10.1186/s12916-022-02284-6.

[18] OMAR A M A, DARWISH A M A. Retrospective analysis of HER2-low in young breast cancer patients [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_Suppl): e12515. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e12515.

[19] BAO K K H, SUTANTO L, TSE S S W, et al. The association of ERBB2-low expression with the efficacy of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in hormone receptor-positive, ERBB2-negative metastatic breast cancer [J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(11): e2133132. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.33132.

[20] MOY B, RUMBLE R B, COME S E, et al. Chemotherapy and targeted therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor-negative: ASCO guideline update [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(35): 3938-3958. DOI: 10.1200/JCO.21.01374.

[21] 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.

[22] PARATI M C, PEDERSINI R, PEREGO G, et al. Ribociclib in the treatment of hormone-receptor positive/HER2-negative advanced and early breast cancer: overview of clinical data and patients selection [J]. Breast Cancer (Dove Med Press), 2022, 14: 101-111. DOI: 10.2147/BCTT.S341857.

[23] SHARIFI M N, ANANDAN A, GROGAN P, et al. Therapy after cyclin-dependent kinase inhibition in metastatic hormone receptor-positive breast cancer: resistance mechanisms and novel treatment strategies [J]. Cancer, 2020, 126(15): 3400-3416. DOI: 10.1002/cncr.32931.

[24] MODI S N, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690.

[25] EIGER D, AGOSTINETTO E, SAÚDE-CONDE R, et al. The exciting new field of HER2-low breast cancer treatment [J]. Cancers, 2021, 13(5): 1015. DOI: 10.3390/cancers13051015.

[26] The, US, Food, and, Drug, Administration. ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) for injection and for intravenous use prescription information updated in Nov11 2022. 2019.

[27] JIANG Z F, SUN T, WANG X J, et al. A multiple center, open-label, single-arm, phase II clinical trial of MRG002, an HER2-targeted antibody-drug conjugate, in patients with HER2-low expressing advanced or metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16_Suppl): 1102. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.1102.

[28] WANG J Y, LIU Y J, ZHANG Q Y, 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_Suppl): 1022. DOI: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.1022.

[29] New TROPiCS-02 Data in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer Patients Demonstrates Progression-Free Survival Benefit of Trodelvy® Regardless of Their HER2 Status [EB/OL]. (2022-09-04). https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2022/9/new-tropics02-data-in-hrher2-metastatic-breast-cancer-patients-demonstrates-progressionfree-survival-benefit-of-trodelvy-regardless-of-their-her.

[30] TARANTINO P, CURIGLIANO G, TOLANEY S M. Navigating the HER2-low paradigm in breast oncology: new standards, future horizons [J]. Cancer Discov, 2022, 12(9): 2026-

2030. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-0703.

[31] The US Food and Drug Administration. Prescription Information TRODELVYTM (sacituzumab govitecan-hziy). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761115s000lbl. pdf.; 2020.

[32] CORTI C, GIUGLIANO F, NICOLÒ E, et al. Antibody-drug conjugates for the treatment of breast cancer [J]. Cancers, 2021, 13(12): 2898. DOI: 10.3390/cancers13122898.

[33] HAMILTON E, SHAPIRO C L, PETRYLAK D, et al. Abstract PD3-07: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) with nivolumab in patients with HER2-expressing, advanced breast cancer: a 2-part, phase 1b, multicenter, open-label study [J]. Cancer Res, 2021, 81(4_Suppl): PD3-07. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs20-pd3-07.

[34] SCHMID P, IM S A, ARMSTRONG A, 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], 2021, 39(15_Suppl): 1023. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1023.

[35] Diéras. V, Deluche. E, Lusque. A, et al. Abstract PD8-02: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) for advanced breast cancer patients (ABC), regardless HER2 status: A phase II study with biomarkers analysis (DAISY) [J]. Cancer Res, 2022, 82(4_Suppl): PD8-02. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS21-PD8-02.

[36] VANDENBERGHE M E, SCOTT M L, SCORER P W, et al. Relevance of deep learning to facilitate the diagnosis of HER2 status in breast cancer [J]. Sci Rep, 2017, 7: 45938. DOI: 10.1038/srep45938.

[37] YARDLEY D A, KAUFMAN P A, HUANG W D, et al. 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 [J]. Breast Cancer Res, 2015, 17(1): 41. DOI: 10.1186/s13058-015-0543-x.

[38] MOUTAFI M, ROBBINS C J, YAGHOOBI 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.

[39] AHN S, WOO J W, LEE K, et al. HER2 status in breast cancer: changes in guidelines and complicating factors for interpretation [J]. J Pathol Transl Med, 2020, 54(1): 34-44. DOI: 10.4132/jptm.2019.11.03.

校稿: 李征　刘颖

本文引用格式： 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.

Cite this article as: TIAN Can, OUYANG Quchang. HER2-low expression breast cancer: past, present and future[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2024, 14(3): 304-313. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.07.