

HER2基因突变在乳腺癌治疗中的研究进展

孟文静, 佟仲生

Research Progress of HER2 Gene Mutation in Treatment of Breast Cancer

MENG Wenjing, TONG Zhongsheng

Department of Breast Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy and Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy (Ministry of Education), Tianjin 300060, China

Abstract: HER2 is a tyrosine kinase receptor. It is the main drug target and clinical biomarker for the treatment of breast cancer. About 2% of breast cancer cases has HER2 mutations. Regardless of the expression level or amplification status of HER2, breast cancer with HER2 mutations may respond to targeted HER2 therapy. This article reviews the research progress of HER2 gene mutation in the treatment of breast cancer.

Key words: HER2; Gene mutation; Breast cancer

Funding: The Science & Technology Development Fund of Tianjin Education Commission for Higher Education (No. 2021KJ191)

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

摘 要: 人表皮生长因子受体2 (HER2) 是一种酪氨酸激酶受体, 是乳腺癌治疗的主要药物靶点和临床生物标志物。大约2%的乳腺癌存在HER2突变。无论HER2表达水平或扩增状态如何, 有HER2突变的乳腺癌都可能对靶向HER2治疗有反应, 因此本文对HER2基因突变在乳腺癌治疗中的研究进展进行梳理和综述。

关键词: HER2; 基因突变; 乳腺癌

中图分类号: R737.9

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

乳腺癌目前成为全球发病率第一的恶性肿瘤, 20%~30%的乳腺癌组织中人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 过表达, HER2阳性乳腺癌预后差, 抗HER2靶向治疗成为改善该型乳腺癌预后的主要治疗方式。近年来发现HER2激活性突变同样是部分乳腺癌和其他恶性肿瘤的驱动基因。2016年对5 605例晚期乳腺癌进行DNA测序分析发现138例HER2突变, 占比2.4%^[1]。乳腺癌中, HER2突变常常发生在没有HER2扩增的情况下, 与预后较差相关。复发性HER2突变可促进雌激素受体阳性乳腺癌的内分泌治疗耐药发生, 也参与到HER2扩增型乳腺癌的抗HER2治疗耐药, 目前可通过HER2酪氨酸激酶

抑制剂靶向治疗。随着对HER2驱动基因突变的深入认识, 乳腺癌治疗策略从基于病理学结果的治疗模式转变为基于分子特征的治疗模式, 这些进展使乳腺癌的伴随诊断成为临床决策的新标准之一, 因此HER2突变将成为HER2靶向治疗的新方向, 本文就该领域研究进展进行综述。

1 HER2基因突变的临床前研究

2005年在非小细胞肺癌中发现HER2第20号外显子YVMA插入突变^[2]。2006年, Wang等证实该突变是一种肺癌驱动突变^[3]。HER2激酶结构域突变导致HER2和EGFR的构成性磷酸化和激活, 并对EGFR酪氨酸激酶抑制剂产生抗性。尽管这种改变对EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药, 曲妥珠单抗和拉帕替尼对转导突变基因的人正常乳腺上皮细胞MCF10A仍然有效。Bose等^[4]后来用同样方法研究13种额外的HER2突变的影响, 使用相同模型。他们发现, 三个突变 (R678Q、I767M和Y835F) 未发挥功能效应, 而其他包括HER2 G309A、L755S、D769H/Y、V777L、P780_781insGSP、V842I和R896Q导致HER2信号转导增强。与HER2

收稿日期: 2022-07-12; 修回日期: 2022-09-02

基金项目: 天津市教委科研计划项目 (2021KJ191)

作者单位: 300060 天津, 天津医科大学肿瘤医院乳腺肿瘤内科, 国家恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室, 乳腺癌防治教育部重点实验室

作者简介: 孟文静 (1982-), 女, 博士, 主治医师, 主要从事乳腺癌的内科诊治及基础、临床研究

野生型转导的对照组相比, HER2突变型肿瘤细胞增殖速度增加。HER2 L755S突变是乳腺癌中最常见的突变, 诱导出一种弱致癌性表型。生物信息学模型研究表明, 拉帕替尼未能与L755S突变结合, 在蛋白层面存在构象阻碍, 因此L755S突变体对拉帕替尼产生耐药; 而奈拉替尼作为一种不可逆酪氨酸激酶抑制剂对多数HER2突变乳腺癌均较敏感^[4]。曲妥珠单抗对HER2突变体活性研究表明曲妥珠单抗可有效降低肿瘤细胞克隆形成, 但未显示出细胞毒作用。对临床前模型和乳腺癌患者的研究表明, HER2突变可限制荷瘤个体对曲妥珠单抗和拉帕替尼在HER2扩增乳腺癌的敏感度。然而, 同时存在HER2基因突变和扩增的乳腺癌对奈拉替尼单药治疗仍然敏感^[5]。Ma等对72例转移性乳腺癌血浆样本和肿瘤组织进行二代测序, 观察到两例HER2突变(患者1携带S310F和V777L突变, 患者2携带778insGSP突变)对曲妥珠单抗联合依维莫司治疗产生持久部分缓解。同时体外实验表明, 过表达这些HER2突变体(S310F、V777L、778insGSP和L755S)的T47D和MCF-7细胞对依维莫司联合HER2靶向治疗敏感, 为HER2突变患者提供一种新的治疗选择^[6]。Kalra等在HER2 L755S MCF-7细胞模型和携带HER2 G778_P780dup突变的PDX模型中观察到波齐替尼抑制肿瘤生长、减少多脏器转移、抑制mTOR活化的作用优于奈拉替尼, 为波齐替尼治疗HER2突变转移性乳腺癌提供依据^[7]。

2 HER2基因突变与乳腺癌治疗耐药的相关性

乳腺癌中约70%HER2突变是在转移性雌激素受体(ER)阳性肿瘤中发现的, 表明HER2突变的出现可能代表了对内分泌治疗的一种获得性耐药机制^[8]。因此, 使用抗HER2药物可能部分恢复肿瘤对内分泌治疗的敏感度。支持这一假说的另一项临床研究显示, HER2突变(L755S和V777L)可过度激活PI3K/AKT/mTOR通路, 加入奈拉替尼、阿培利司或依维莫司可恢复氟维司群在HER2突变的乳腺癌细胞中的敏感度。奈拉替尼+依维莫司+氟维司群的三联疗法可以更有效地抑制肿瘤生长, 从而实现在V777L HER2突变乳腺癌异种移植的临床前模型中诱导肿瘤完全消退^[8]。

HER2基因突变与激素受体阳性乳腺癌内分泌治疗耐药在细胞水平得以进一步证实。利用ER阳性的MCF-7乳腺癌细胞和异种移植的同源性异位表达HER2突变基因, 出现了两个位于激酶域的激

活性HER2突变(L755S和V777L), 发现MCF-7细胞对内分泌治疗产生耐药^[8]。有研究在8例ER阳性转移性乳腺癌转移性活检中也发现了同样突变, 作为在内分泌治疗(如芳香化酶抑制剂)的选择性压力下获得的突变^[9]。通过将氟维司群与不可逆的HER2激酶抑制剂奈拉替尼相结合, 可以克服内分泌治疗耐药^[10]。这些数据表明, 在接受内分泌治疗的转移性ER阳性乳腺癌中, HER2突变的发生率可能会增加, 这些突变是转移性乳腺癌对内分泌治疗获得性耐药的一种独特机制, 可以通过使用不可逆的HER2抑制剂治疗来解决。总的来说, ER阳性/HER2突变的患者将从HER2靶向与内分泌联合治疗获益, 以促进ER阳性转移性乳腺癌有更好治疗效果^[10]。

对于目前发现的体细胞HER2突变^[11], 除D769H突变外, 尚无对帕妥珠单抗敏感或耐药的数据。携带S310F、S310Y、R678Q、D769H、I767M或V777L的HER2阳性患者成为HER2靶向治疗的潜在良好候选者, 由于对目前的药物治疗敏感, 可能有良好的结果, 但V777L对曲妥珠单抗的影响数据不确定。L755S或D769Y的患者也可能从奈拉替尼或阿法替尼治疗中获益。相反, 体细胞突变L755S、V842I、K753I或D769Y的患者似乎不能从曲妥珠单抗获益。在携带L755S、V842I和K753I突变的患者中, 拉帕替尼也出现类似负面结果。L755S和V777L突变作为ER阳性转移性乳腺癌内分泌获得性耐药的一种独特机制出现, 通过联合氟维司群和不可逆抑制剂奈拉替尼来克服。此外, 带有L755S和V777L的转移性乳腺癌HER2阳性患者可受益于一种新的TKI波齐替尼的治疗, 该疗法正处于临床试验二期。临床研究表明, 携带上述HER2突变的HER2阴性乳腺癌可从HER2靶向治疗中获益^[11]。在未来的研究中, 需要考虑患者不同的突变组合以及用不同的药物组合治疗。

2021年一项研究^[12]发现, HER2激活性突变推动部分乳腺癌和其他恶性肿瘤生长, 并且往往与HER3错义突变同时发生。HER2酪氨酸激酶抑制剂奈拉替尼已显示出对HER2突变肿瘤的临床活性。计算模型预测显示经常出现的HER3E928G激酶结构域突变增强了HER2/HER3的亲合力, 减少HER2与奈拉替尼结合。突变体HER2/HER3共表达增强HER2/HER3和PI3K/AKT转导通路激活, 导致肿瘤增殖、侵袭性增强, 对HER2靶向治疗耐药性提高; 通过联合PI3K α 抑制剂的治疗可以逆转HER2靶向治疗耐药性。这项研究表明HER3突变

有可能导致奈拉替尼耐药。SUMMIT临床试验同样支持这一结论：同时具有HER2/HER3突变的患者对奈拉替尼治疗反应不佳^[13-14]。

3 HER2基因突变的相关病例报道

第1篇HER2突变乳腺癌的病例报道发表于2014年^[15]：一例58岁三阴性炎性乳腺癌女性，在接受多种标准化疗后，未发现HER2基因扩增，通过NGS检测到两个HER2基因突变（V777L和S310F），该患者在使用拉帕替尼和曲妥珠单抗为基础的治疗后，病情稳定6个月。另有研究报道一例43岁ER阳性HER2阴性、HER2突变（L755S）的转移性乳腺癌患者，接受奈拉替尼单药治疗，疗效评价PR，维持11个月^[16]。再次进展后，改行奈拉替尼联合卡培他滨治疗仍然有效，疗效评价PR，维持6个月。另外一例HER2（D769H）突变的转移性HER2阴性乳腺癌患者年龄72岁，经过曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+化疗后疗效评价PR^[17]。

4 HER2基因突变的临床研究

II期MutHER试验^[18]评估奈拉替尼在HER2突变、HER2未扩增转移乳腺癌中的疗效，31%患者观察到临床获益率（CBR）：1例CR，1例PR，3例SD>24周，中位PFS为16周^[19]。Yi等^[20]的一项单臂、前瞻性的II期研究（NCT03412383）结果显示，8.9%（105/1184）的患者检测到HER2突变。HER2扩增阳性患者的突变频率高于HER2扩增阴性患者（19.5% vs. 4.8%, $P<0.001$ ）。多变量Cox回归分析表明，与HER2野生型患者相比，HER2突变患者的中位无进展生存期（PFS）更短（4.7 vs. 11.0月， $HR=2.65$ ，95%CI: 1.25~5.65， $P=0.011$ ）。10例HER2基因扩增阴性、突变阳性的患者接受吡咯替尼单药治疗，中位PFS为4.9个月，客观反应率（完全反应+部分反应）为40.0%，临床获益率（完全反应+部分反应+24周内疾病稳定）为60%。总之，HER2基因突变分析对识别HER2扩增阳性患者的曲妥珠单抗耐药的生物标志物有潜在作用。患有HER2突变、非扩增的转移性乳腺癌患者可能会从吡咯替尼中获益。

SUMMIT是一项开放标签、多中心、国际多中心II期篮式研究（NCT01953926），旨在探索奈拉替尼作为单一疗法或与其他疗法联合治疗HER（EGFR、HER2）突变阳性实体瘤参与者的疗效和安全性^[21]。2022年ASCO会议继续报道

SUMMIT研究结果^[22]：奈拉替尼（N）联合氟维司群（F）和曲妥珠单抗（T）（N+F+T）治疗HR阳性/HER2阴性、HER2突变型转移性乳腺癌临床获益尚可。报告了N+F+T队列中45例的疗效，以及10例在F（ $n=6$ ）或F+T（ $n=4$ ）上疾病进展并交叉到N+F+T的患者。45例N+F+T患者的HER2等位基因变异（患者可能有>1个突变）和ORR分别为V777L（ $n=6$ ，50%）、L755S/P（ $n=15$ ，40%）、S310F（ $n=4$ ，50%）、20号外显子插入（ $n=11$ ，36%）、其他KD错义（ $n=6$ ，33%）、TMD错义（ $n=2$ ，0）和19号外显子缺失（ $n=1$ ，0）。N+F+T是一个很有前途的组合，适用于之前接触过CDK4/6抑制剂、HR阳性/HER2突变的转移性乳腺癌患者。

5 结论

HER2阴性乳腺癌通常被认为不适用HER2靶向治疗。目前研究表明功能激活的HER2突变可能以类似于HER2基因扩增的方式驱动和维持乳腺癌细胞恶性生物学行为，HER2突变可同样赋予乳腺癌对HER2靶向治疗敏感度。一些HER2突变型比野生型具有更强的酪氨酸激酶活性，表明HER2可能在未扩增或过度表达的情况下被激活。不管HER2是否过度表达或扩增，具有HER2突变的乳腺癌仍可对HER2靶向治疗产生反应。由于HER2突变非常罕见，HER2突变乳腺癌的临床和病理特征，如激素受体状态、组织学分级和转移情况等，仍然未有很好的定义，需进一步深入研究。

参考文献：

- [1] Ross JS, Gay LM, Wang K, *et al.* Nonamplification ERBB2 genomic alterations in 5605 cases of recurrent and metastatic breast cancer: An emerging opportunity for anti-HER2 targeted therapies[J]. *Cancer*, 2016, 122(17): 2654-2662.
- [2] Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, *et al.* Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(5): 1642-1646.
- [3] Wang SE, Narasanna A, Perez-Torres M, *et al.* HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Cancer Cell*, 2006, 10(1): 25-38.
- [4] Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, *et al.* Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(2): 224-237.
- [5] Cocco E, Javier Carmona F, Razavi P, *et al.* Neratinib is effective in breast tumors bearing both amplification and mutation of

- ERBB2 (HER2)[J]. *Sci Signal*, 2018, 11(551): eaat9773.
- [6] Ma J, Li X, Zhang Q, *et al.* A novel treatment strategy of HER2-targeted therapy in combination with Everolimus for HR+/HER2-advanced breast cancer patients with HER2 mutations[J]. *Transl Oncol*, 2022, 21: 101444.
- [7] Kalra R, Chen CH, Wang J, *et al.* Pozotinib Inhibits HER2-Mutant-Driven Therapeutic Resistance and Multiorgan Metastasis in Breast Cancer[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(16): 2928-2939.
- [8] Croessmann S, Formisano L, Kinch LN, *et al.* Combined Blockade of Activating ERBB2 Mutations and ER Results in Synthetic Lethality of ER+/HER2 Mutant Breast Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(1): 277-289.
- [9] Nayar U, Cohen O, Kapstad C, *et al.* Acquired HER2 mutations in ER(+) metastatic breast cancer confer resistance to estrogen receptor-directed therapies[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(2): 207-216.
- [10] Ma CX, Luo J, Freedman RA, *et al.* The Phase II MutHER Study of Neratinib Alone and in Combination with Fulvestrant in HER2-Mutated, Non-amplified Metastatic Breast Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(7): 1258-1267.
- [11] Gaibar M, Beltrán L, Romero-Lorca A, *et al.* Somatic Mutations in HER2 and Implications for Current Treatment Paradigms in HER2-Positive Breast Cancer[J]. *J Oncol*, 2020, 2020: 6375956.
- [12] Hanker AB, Brown BP, Meiler J, *et al.* Co-occurring gain-of-function mutations in HER2 and HER3 modulate HER2/HER3 activation, oncogenesis, and HER2 inhibitor sensitivity[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(8): 1099-1114.
- [13] Smyth LM, Piha-Paul SA, Won HH, *et al.* Efficacy and Determinants of Response to HER Kinase Inhibition in HER2-Mutant Metastatic Breast Cancer[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(2): 198-213.
- [14] Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, *et al.* HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers[J]. *Nature*, 2018, 554(7691): 189-194.
- [15] Ali SM, Alpaugh RK, Downing SR, *et al.* Response of an ERBB2-mutated inflammatory breast carcinoma to human epidermal growth factor receptor 2-targeted therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(25): e88-e91.
- [16] Ben-Baruch NE, Bose R, Kavuri SM, *et al.* HER2-Mutated Breast Cancer Responds to Treatment With Single-Agent Neratinib, a Second-Generation HER2/EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(9): 1061-1064.
- [17] Shih J, Bashir B, Gustafson KS, *et al.* Cancer Signature Investigation: ERBB2 (HER2)-Activating Mutation and Amplification-Positive Breast Carcinoma Mimicking Lung Primary[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(8): 947-952.
- [18] Ma CX, Bose R, Gao F, *et al.* Neratinib Efficacy and Circulating Tumor DNA Detection of HER2 Mutations in HER2 Nonamplified Metastatic Breast Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(19): 5687-5695.
- [19] Ma CX, Luo J, Freedman RA, *et al.* A phase II trial of neratinib (NER) or NER plus fulvestrant (FUL) (N+F) in HER2 mutant, non-amplified (HER2mut) metastatic breast cancer (MBC): Part II of MutHER. Presented at: 2021 AACR Annual Meeting[J]. *Cancer Res*, 2021, 81 (13_Supplement): CT026.
- [20] Yi Z, Rong G, Guan Y, *et al.* Molecular landscape and efficacy of HER2-targeted therapy in patients with HER2-mutated metastatic breast cancer[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2020, 6: 59.
- [21] Jhaveri K, Park H, Waisman J, *et al.* Abstract GS4-10: Neratinib + fulvestrant + trastuzumab for hormone receptor-positive, HER2-mutant metastatic breast cancer and neratinib + trastuzumab for triple-negative disease: Latest updates from the SUMMIT trial[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(4_Suppl): GS4-10.
- [22] Jhaveri KL, Goldman JW, Hurvitz SA, *et al.* Neratinib plus fulvestrant plus trastuzumab(N+F+T) for hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative, HER2- mutant metastatic breast cancer(MBC): Outcomes and biomarker analysis from the SUMMIT trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 1028.

[编辑：尤婷婷；校对：黄园玲]

作者贡献：

孟文静：查阅文献、撰写论文

佟仲生：设计文章写作思路 and 方向