

# HER2 弱陽性 (HER2-low) 乳癌新分類：trastuzumab deruxtecan 的擴展與後續挑戰

*HER2-low breast cancer and trastuzumab deruxtecan: redefining the landscape*

林協霆, MD, 內科專科醫師, 腫瘤內科專科醫師

醫療財團法人辜公亮基金會和信治癌中心醫院 腫瘤內科部 · ORCID: [0009-0002-3974-4528](https://orcid.org/0009-0002-3974-4528)

發表日期：2026/05/11 · 最後更新：2026/05/11 · 審稿：林協霆 (2026/05/11) · 主題：HER2 低度表現乳癌 (HER2-low breast cancer)

DOI: 10.5281/zenodo.20115185 · 此版本 10.5281/zenodo.20115186 · <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/her2-low-breast-cancer/>

## 摘要 · ABSTRACT

DESTINY-Breast04 (2022) 確立 trastuzumab deruxtecan 於 HER2-low 第二線；DESTINY-Breast06 (2024) 進一步擴展至 HR+ 內分泌治療後、尚未化療的族群。本文整理 HER2-low 定義、流行病學、IHC 判讀一致性、ILD 監測與 NCCN v3.2026 的新分層。

HER2 乳癌的二分法 (陽性 vs. 陰性) 正在被改寫。2022 年 NEJM 公布的 DESTINY-Breast04 證明 trastuzumab deruxtecan (T-DXd, Enhertu) 在 HER2 IHC 1+ 或 2+/ISH 陰性的轉移性乳癌第二線 mPFS 10.1 個月 (HR 0.50)，確立「HER2-low」這個新分層；2024 年 NEJM 公布的 DESTINY-Breast06 則進一步把 T-DXd 推到 HR+/HER2-low 病人「化療之前」、僅內分泌治療後就可以使用，mPFS 13.2 個月 (HR 0.62)。NCCN Breast Cancer v3.2026 已正式把 HER2-low 列為獨立的治療決策分支。本文整理 HER2-low 的定義、流行病學 (佔轉移性乳癌約 60%)、IHC 重判一致性問題、ILD 監測，與 HER2 IHC 0/ultralow/low/3+ 的差異。

## 閱讀對象

本文設定讀者為：(1) 拿到病理報告寫著「HER2 IHC 1+」或「IHC 2+, FISH negative」、想知道自己屬於哪一類的乳癌病友與家屬；(2) 想了解 DESTINY-Breast04 / -06 設計差異、與 NCCN v3.2026 變動的同業。所有實際治療決策請與您的主治醫師討論。



## 為什麼要有「HER2-low」這個新分類？

傳統 HER2 二分法依 ASCO/CAP 2018 指引：

- **HER2 陽性**：IHC 3+ 或 IHC 2+ 且 FISH/ISH 擴增 → 可用 trastuzumab、pertuzumab、T-DM1 等 HER2 標靶
- **HER2 陰性**：IHC 0、1+，或 IHC 2+ 但 FISH 陰性 → 過去無 HER2 標靶可用

問題是，HER2 陰性其實涵蓋了相當廣的 HER2 表現光譜——從完全沒有 (IHC 0) 到「有一點」(IHC 1+ / 2+ / ISH-)。Schettini 等人 2021 年 NPJ Breast Cancer 的整合分析 (涵蓋 1,729 例轉移性乳癌) 顯示，HER2-low (IHC 1+ 或 2+ / ISH-) 佔轉移性乳癌約 60%，其中 HR+ 族群比例更高 (約 65%)，HR- 族群也有 ~35%。換句話說，過去被歸為「HER2 陰性」的病人，超過一半其實「有一點 HER2」。

T-DXd 的關鍵在於其 deruxtecan 連接子的旁觀者效應 (bystander effect)：抗體結合 HER2 後內化、釋出細胞毒性 payload，能擴散至鄰近細胞，因此即便 HER2 表現低也能達到療效——這是 trastuzumab 與 T-DM1 在 HER2-low 失敗、但 T-DXd 成功的生物學基礎。

## HER2 IHC 0 / ultralow / low / 3+ 比較

分類	定義	佔轉移性乳癌比例	可用 T-DXd?	主要依據
HER2 IHC 0	無染色，或 ≤ 10% 細胞微弱不完整膜染色	≈ 30–40%	否 (目前不適用)	Tarantino JCO 2022
HER2 ultralow	IHC > 0 但 < 1+ (< 10% 細胞、微弱不完整)	≈ 20–25%	探索中 (DB06 子群獲益)	DESTINY-Breast06
HER2-low	IHC 1+，或 IHC 2+ 且 ISH 陰性	≈ 50–60% (HR+ 較高)	是 (NCCN v3.2026 列為標準)	DESTINY-Breast04 / -06
HER2 陽性 (IHC 3+ 或 2+ / ISH+)	強完整膜染色 ≥ 10%，或 IHC 2+ 且 FISH 擴增	≈ 15–20%	是 (標準 HER2 治療線上皆可用)	DESTINY-Breast03

### HER2 IHC 判讀一致性低

Tarantino 等人 2022 年 JCO 的研究顯示，同一份檢體在不同實驗室重判時，HER2 IHC 0 與 1+ 的一致性僅約 26%——亦即四分之三的病人在不同實驗室可能被判到不同類別。這代表病理判讀差異會直接影響 T-DXd 的可及性。若您手上的報告為 IHC 0，且臨床高度懷疑可受益於 T-DXd，可請主治醫師討論是否要重新染色或會診第二意見。



## DESTINY-Breast04 與 -Breast06 設計差異

兩個試驗都驗證 T-DXd 對 HER2-low 的療效，但收案族群與治療線數不同：

項目	DESTINY-Breast04 (NEJM 2022)	DESTINY-Breast06 (NEJM 2024)
族群	HER2-low (IHC 1+ 或 2+/ISH-) 轉移性乳癌	HR+ HER2-low 或 ultralow 轉移性乳癌
HR 狀態	HR+ 88.7% / HR- 11.3%	全部 HR+
前線要求	至少 1 線化療 (HR+ 須含內分泌失效後)	≥ 2 線內分泌治療 (含 CDK4/6i) , 尚未化療
n	557	866
對照組	醫師選擇之化療 (capecitabine / eribulin 等)	醫師選擇之化療 (capecitabine / paclitaxel / nab-paclitaxel)
主要 mPFS (HER2-low)	10.1 vs. 5.4 個月 (HR 0.50, P < 0.001)	13.2 vs. 8.1 個月 (HR 0.62, P < 0.0001)
HR+ subset mPFS	10.1 vs. 5.4 個月 (HR 0.51)	同上
HR- subset mPFS	8.5 vs. 2.9 個月 (HR 0.46)	不適用
mOS (HER2-low)	23.4 vs. 16.8 個月 (HR 0.64)	OS 數據尚未成熟 (中期分析趨勢一致)
臨床意義	確立 HER2-low 第二線標準	把 T-DXd 提前到化療之前

#### 跨試驗比較限制

DESTINY-Breast04 與 -06 的對照組化療選項、前線要求與 HR 分佈不同，上述數字僅供概念性對照，不宜直接排序。實際選擇仍以個別病人 HR 狀態、CDK4/6 抑制劑使用狀況、化療經驗、與健保／自費可及性綜合判斷。

## 第一線到第三線該怎麼排？

依 NCCN v3.2026 與 DESTINY-Breast04 / -06 結果，HR+/HER2-low 轉移性乳癌的治療順序：

### 第一線：內分泌治療 + CDK4/6 抑制劑

HR+ 不論 HER2-low 與否，第一線仍以內分泌治療為主（aromatase inhibitor 或 fulvestrant）併用 CDK4/6 抑制劑（palbociclib / ribociclib / abemaciclib），mPFS 可達 24–28 個月。此階段尚未到 T-DXd 的位置。

### 內分泌失效後：T-DXd (DB06 適用族群)

若已接受 ≥ 2 線內分泌治療（含 CDK4/6i）後進展、尚未化療，且 HER2-low（IHC 1+ 或 2+/ISH-）——依 DESTINY-Breast06，可在化療之前直接用 T-DXd，mPFS 13.2 vs. 8.1 個月。HER2 ultralow 在 DB06 也觀察到獲益，但 NCCN v3.2026 主要建議仍針對 HER2-low。

### 已接受化療後：T-DXd (DB04 適用族群)

若已用過至少 1 線化療，無論 HR+ 或 HR-，只要 HER2-low → 依 DESTINY-Breast04 適用 T-DXd，mPFS 10.1 vs. 5.4 個月。HR- 族群（涵蓋 HER2-low TNBC）mPFS 8.5 vs. 2.9 個月。

### T-DXd 失效後：回到化療或其他 ADC

目前 T-DXd 後續尚無大型前瞻性數據；常見策略包含 sacituzumab govitecan（TROP-2 ADC，若 TNBC 表型）、capecitabine、eribulin、或回到內分泌組合。臨床試驗（如 datopotamab deruxtecan、HER3-DXd）也是選項。



## 適應症、禁忌症與副作用

---

### 適應症（依 FDA 與 NCCN v3.2026）

- 無法切除或轉移性乳癌，HER2-low（IHC 1+ 或 2+/ISH-）
- HR+ 族群：已接受至少 1 線內分泌治療後進展（DB06 路徑），或已接受過化療（DB04 路徑）
- HR- 族群：已接受至少 1 線化療（DB04 路徑）
- ECOG PS 0–1，主要器官功能可耐受
- 已完成 HER2 IHC 病理判讀（建議由乳癌專責病理醫師判讀）

### 禁忌症與需謹慎使用

- 對 trastuzumab 或 deruxtecan 成分過敏者
- 活動性間質性肺病（ILD）或先前 ILD 病史
- 嚴重肺功能異常（基礎肺功能不全者風險升高）
- 嚴重肝功能異常
- 妊娠與授乳期應避免使用（具胚胎毒性）
- 嚴重心臟功能異常（LVEF < 50% 需評估）

## 常見不良反應

- 任何級別：噁心嘔吐（約 70%）、疲倦、掉髮、嗜中性白血球下降、貧血、轉氨酶上升
- 第 3 級以上嗜中性白血球下降約 20–25%
- 心臟功能（LVEF 下降）：< 5%，但建議每 3 個月監測
- 間質性肺病（ILD / pneumonitis）：所有級別約 10–15%；致死性（第 5 級）約 0.5–1.5%

### 間質性肺病（ILD）監測——T-DXd 最重要的安全議題

Powell 等人 2022 年 ESMO Open 分析 T-DXd 跨試驗匯總資料（n = 1,150）顯示 ILD 整體發生率約 15.4%，第 3–4 級 2.2%，**第 5 級（致死）1.4%**。多數 ILD 發生在治療開始後的 4–12 個月，但任何時間都可能發生。

#### 監測重點：

1. 開始 T-DXd 前先做胸部 CT 與基礎肺功能。
2. 每 6–9 週重做 CT；有症狀（咳嗽、呼吸困難、運動耐受度下降、發燒）立即影像追蹤。
3. **任何級別 ILD**（包含影像上無症狀的浸潤）一律暫停治療、影像複檢、視級別考慮類固醇。
4. 第 1 級無症狀 ILD 影像復原後可重新開始（須減量）；**第 2 級以上一律永久停藥。**
5. 與胸腔科醫師合作監測，避免延遲處理。

## NCCN v3.2026 的 HER2-low 新分層

治療階段	HER2 狀態判斷	推薦藥物
第一線（HR+）	不分 HER2 表現	AI/fulvestrant + CDK4/6i
第二線（HR+, 內分泌失效）	HER2-low → DB06 路徑	T-DXd (category 1)
第二線（HR+, 內分泌失效）	HER2 IHC 0 → 標準化療路徑	Capecitabine、CDK4/6i 更換等
後線（HR+/-, 化療經驗）	HER2-low → DB04 路徑	T-DXd (category 1)
HER2-low TNBC	HER2-low + HR-	T-DXd (DB04 HR- subset)
HER2 IHC 0	無 HER2-low 路徑	依 HR 狀態與 BRCA / PD-L1 選擇

## 對病人與家屬的實務建議

---

### 拿到病理報告先看 HER2 IHC

確認報告寫的是 IHC 0、1+、2+，還是 3+。若是 2+，**一定要看 FISH/ISH 結果**——FISH 陰性才屬於 HER2-low；FISH 陽性則屬於 HER2 陽性，治療路徑完全不同。

### 詢問是否符合 DB04 或 DB06 路徑

若 HR+ 已用過 CDK4/6 抑制劑、尚未化療 → 可問醫師 DESTINY-Breast06 是否適用；若已接受過化療 → 可問 DESTINY-Breast04。

### T-DXd 前先評估肺功能、規劃 ILD 監測

開始治療前完成胸部 CT 與肺功能檢查，建立基礎影像。治療中如出現新發或加重的咳嗽、呼吸困難、運動耐受度下降，**不要等下次回診**，應立即聯絡治療團隊。

### 與主治醫師討論可帶的問題清單

1. 我的 HER2 IHC 是幾分？是 0、1+、2+/ISH-，還是 2+/ISH+？
2. 若報告寫 IHC 0，但我已治療多線——是否值得重新切片或重新染色？
3. 我目前位於 DESTINY-Breast06 還是 -04 的適用區間？
4. T-DXd 開始前的胸部 CT 與肺功能怎麼安排？多久追蹤一次？
5. 治療中若出現呼吸症狀，要聯絡哪個窗口？
6. 副作用如噁心、掉髮、嗜中性白血球下降會怎麼處理？
7. 健保是否給付？自費試算？



## 參考文獻

---

1. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. **Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer** (DESTINY-Breast04). *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20. [doi:10.1056/NEJMoa2203690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690)
2. Bardia A, Hu X, Dent R, et al. **Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer** (DESTINY-Breast06). *N Engl J Med.* 2024;391(22):2110-2122. [doi:10.1056/NEJMoa2407086](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407086)
3. Modi S, Jacot W, Iwata H, et al. **DESTINY-Breast04 long-term survival update.** *Nat Med.* 2025. [doi:10.1038/s41591-025-03981-4](https://doi.org/10.1038/s41591-025-03981-4)
4. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, et al. **Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer.** *NPJ Breast Cancer.* 2021;7(1):1. [doi:10.1038/s41523-020-00208-2](https://doi.org/10.1038/s41523-020-00208-2)
5. Powell CA, Modi S, Iwata H, et al. **Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trials of trastuzumab deruxtecan monotherapy.** *ESMO Open.* 2022;7(4):100554. [doi:10.1016/j.esmoop.2022.100554](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100554)
6. Tarantino P, Gandini S, Nicolò E, et al. **Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer.** *J Clin Oncol.* 2022;40(17\_suppl):1000-1009. [doi:10.1200/JCO.21.02105](https://doi.org/10.1200/JCO.21.02105)

7. National Comprehensive Cancer Network. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology — Breast Cancer, v3.2026.** [nccn.org](https://www.nccn.org)

引用整理協力：OpenEvidence (Ask OpenEvidence Light, 2026/05/11 查詢)。

---

SOURCE <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/her2-low-breast-cancer/>

CITATION 林協霆. HER2 弱陽性 (HER2-low) 乳癌新分類：trastuzumab deruxtecan 的擴展與後續挑戰. 林協霆 · 臨床筆記. 2026/05/11. doi:10.5281/zenodo.20115185

LICENSE CC BY-NC-ND 4.0 — 文章內容依 [Creative Commons 姓名標示-非商業性-禁止改作 4.0 國際](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) 授權公開使用。

DISCLAIMER 本文整理公開發表之臨床試驗結果與 NCCN/ASCO/ESMO 治療指引，僅供醫學新知與病人衛生教育參考，不構成個別醫療建議，亦不取代主治醫師之診療判斷。實際治療決策請與您的主治團隊面對面討論。