HER2 　　　　　:

　　　　　　,　　　　-

　　　　,

: 2025　11
: 1.0

(Executive Summary)

HER2　　　　　　　　　　15- 20%　　　　, HER2
　　　　.　　　　　　HER2
,　50- 70%
.

(1)　　　　　　　　　, (2) HER2
, (3)
.
.

(Table of Contents)

1. HER2

1.1. HER2

Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2, ErbB2, neu   )   ErbB
                         (RTK)   ,   ,   ,
       . HER2   ,   HER3
ErbB   .

1.2. HER2

-             15- 20%
- HER2
-
-                  ,
-

1.3.

1998   (Herceptin)   FDA   HER2
                    .   pertuzumab, trastuzumab emtansine (T- DM1), trastuzumab
deruxtecan (T- DXd), lapatinib, neratinib   HER2
                    .

2.

HER2   ,   50- 70%
                    .   ,
                    .

2.1. HER2

2.1.1.   HER2 (p95- HER2, d16- HER2)

p95- HER2   HER2   30%   HER2   ,
                                    .
                         ,   PI3K /AKT   .
                                    ,   .

d16- HER2   ERBB2   16   ,
                    d16- HER2   .   SRC
                    ,   HER2   . MCF- 7
                                    .

2.1.2. HER2   (Nuclear Localization)

HER2   HER3   D1
                    .   HER2   HER2
                    , HER2/HER3
                    .   .

2.2.

2.2.1. PI3K /AKT /mTOR

PI3K /AKT /mTOR
                    . PIK 3CA   HER2   20%   , PTEN
36- 40%   . PTEN
     , mTOR   (everolimus)   .

                    PTEN   , HER2
          PI3K- AKT   .

2.2.2. MAPK

Ras- MAPK

,   .

2.3.

2.3.1.

RTK   HER2   . EGFR   HER3
                                              ,
              . TKI(neratinib, lapatinib)   EGFR   HER2   ,
EGFR   (gefitinib, cetuximab)   .

IGF- 1R   PI3K/AKT   HER2
                      . MET(c- Met)   ,   ,
          HER2   . MET
          .

2.3.2.

EphA2   Src   PI3K/AKT
MAPK   .

   2-   HER2
          ,
          .

2.4.

2.4.1.   (ADCC)

                                    ADCC   . Fc
          Fc RIIIA- V158F   , NK
                              .   T
              ,   M2   .

2.4.2.   (TIL)

            TIL   .   TIL
                              (pCR)   , GeparQuattro
                      pCR   .

,

.

2.5.

HER2	p95-HER2, d16-HER2,	,
	PI3K/AKT/mTOR, PIK3CA , PTEN	PI3K , mTOR
	EGFR/HER3, IGF-1R, MET, EphA2	RTK ,
	ADCC , TIL ,	ADCC ,

3. HER2

HER2

3.1.

3.1.1.

HER2   .

(Immunogenic Cell Death, ICD)   :   -   (ADC)
                                          .   (DAMP)
         , T   ,
               .

ADCC   :   Fc   , PD- 1/PD- L1
T   NK   .   ,
         ADCC   .

                              : HER2   (CAF)   ,
         (MDSC, Treg)   ,   T
              .

3.1.2.

                                                                            :
                              ,   ,
                    ,   .

3.2.

3.2.1. APTneo Michelangelo   (2023 SABCS)

                    PD- L1   atezolizumab   HER2
              .

                    : 661   HER2   ,   3
                    . Group A   TCbHP (taxane + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab)
6   , Group B1   DC (doxorubicin + cyclophosphamide) 3   TCbHP 3   +

atezolizumab 6   , Group B2   TCbHP 6   + atezolizumab 6   .

            : TCbHP + atezolizumab + DC   pCR   9.9%   ,
                                                            . DC   atezolizumab
                    , HER2
                .

3.2.2. DESTINY- Lung03

HER2   T- DXd   1b   . 2024
            (WCLC)   Part 1   ,   (ORR) 44.4%,
        (PFS) 8.2   . HER2   (IHC 2+   3+)   NSCLC
                        ,   HER2   .

3.2.3.   (2024)

HER2   , 27,464
      28   . 2013- 2023
        (OS)   pCR   .

                    lapatinib, afatinib, trastuzumab, pertuzumab, neratinib, atezolizumab
(   ), T- DM1, margetuximab, abemaciclib   .
                                                                                    .
                                                                    , TKI   HER2
                            .

3.3.

3.3.1. 17p

                17p   HER2- low   .
      -                                (T- Ama)   POLR2A(RNA   II)
            , 17p   HER2- low   T- DM1
            .   .

                                    T- Ama + anti- PD- 1
                    ,   CD8+ T   .
      17p   .

3.3.2.   -   (ADC)

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd): 2024   8   FDA   HER2
            (tumor-agnostic)   .   1

                              ,   ,   ,   ,
              . DESTINY-Breast04   HER2-low
        .

T-DXd   :   ,   -   (DAR ~ 8)
    , "bystander effect"   .
    (ILD,   15.4%)   ,   ,   ,   ,   .

3.3.3.   CAR-T
                                    . HER2 × CD3   T
    , HER2-CAR-T   . CAR-
                              ,
        .

4. HER2

. HER2 , , ,
.

4.1.

4.1.1.

HER2- enriched : PAM50
. pCR AUC , PIK3CA , TIL,
, Ki- 67 . pCR
, (PPV 0.58) (LR+ 1.77) .

PIK3CA : HER2 20% , HER2
. pCR , CLEOPATRA
PIK3CA PFS (13.8 vs 8.6) ,
PFS . PI3K .

PTEN : PTEN ,
. , PI3K/mTOR .

TP53 : Day 14 Ki67 (NA- PHER2),
.

4.1.2.

(TIL): TIL pCR ,
.
.

PD- L1 : ,
HER2 .

Fc : Fc RIIIA- V158F ADCC ,
.

4.1.3.

Ki- 67:　　　　　　　　,　　　　　　Day 14 Ki- 67　　　　　　　　　　　　　.
Ki- 67　　　　　　　　　　　,　　　　　　　　　　.

　　　　　(ER/PR)　　: ER　　HER2　　　　　　　pCR　　　　,
　　　　　　　　.　　　　　　　　　　　　,　　ER
pCR　　　　　　(NA- PHER2　).

4.2.

4.2.1.

　　　　　　　　　　　　　　　　　.

　　　　　: PIK3CA　　　　　+ PTEN　　　　PI3K/mTOR　　　　　,　　TIL +
PD- L1　　　　　　　　　　　　　　　　　, p95- HER2　　d16- HER2
　lapatinib　TKI　　, ER　　　　　　　+ HER2　　　　　　　　.

　　　　　　: HER2- enriched　　+　　TIL　　　HER2
　　,　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　.

4.2.2.

　　　　　　　　　　　　　. HER2- enriched　　+ TIL +
PIK3CA　　,　　　　　+ Ki- 67 +　　　　　　　,
　　　　　　　.

4.2.3.

　　　　　　　　. Day 14 Ki- 67　　　　　,
　DNA(ctDNA)　　　　　　　　　,
　　　.

4.3.

4.3.1.　　　　　(Functional Tumor Volume, FTV)

MRI　　FTV　　　　　　　　.　　　MRI　　　　　,
　　　　.

　　　FTV　　　　　　　　, 3　　　FTV 65%

RCB 0- 1   85%   . HER2- enriched/basal   ,

.

4.3.2.   (Residual Cancer Burden, RCB)

. RCB 0   (pCR)   , RCB

1- 3   . RCB   ,

. 5,161   .

4.3.3.   (Radiomics)

.   8

,   .

HER2   ,   - HER2   ,

H&E;   .   ,   ,

.

,

. CT   AI   .

4.3.4.

I- SPY 2   ,   (3   ).   34%

3   , 60%   6   ,   . MRI

, 3   ,

.

4.4.

HER2- enriched			, ,
PIK3CA			
TIL	-		

Ki-67			
FTV (MRI)		,	MRI ,
(AI)	( )	,	,

5.

5.1.

HER2 .

: , HER2
(p95-HER2, d16-HER2,) . PI3K/AKT/mTOR
PTEN , RTK(EGFR, HER3, IGF-1R, MET)
. ,
50-70% 1 .

: HER2 . APTneo
Michelangelo atezolizumab pCR 9.9% , T-DXd
HER2 .
, . 17p
T-Ama + PD-1 .

: HER2-enriched pCR , PIK3CA
, PTEN , TIL . (FTV,
) ,
. (Ki-67, ctDNA) ,
AI .

5.2.

: ,
. ,
, .

: PI3K/mTOR , TKI HER2
, ADCC . ADC(T-DXd)
HER2-low , .

5.3.

: ADC - .
(HER2 × CD3, HER2 × PD-L1), CAR-T CAR-
, ,
.

：　　　　　　　　　　　　　　（　，　　　，　　　，　　　）
　　　　　　　　　　　　　　　　, AI　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　，
　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　．

　　　　　　：　　　　　　　　　　　，　　　　　　　　　　　　　　　，
　　　　　　　　HER2　　　　，　　　　　　　　　　　（　　　　　），
（RWD）　　　　　　　　　　　．

5.4.

- 　　　　　　　　　　　：　　　　　　　　　　　　　，
- 　　　　　　　：　　　，　　　，
- 　　　　：
- 　　　　　：
- 　　　：　　HER2
- HER2- low　　：
- 　　　　：　　，　　，　　，

5.5.

HER2　　　　　　　　　25　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　．
　　　　　　　，　　　　　　　　，
　　　　．

　　　　　　　　　　　：　　ADC(　T- DXd)
　，　　　　　　　　　　　, AI
　，HER2- low　　　　　　．

　　　　　　　HER2
　　．　　　，　　　，
　，　　HER2
　．

6.

.

:
1. Wang L, et al. (2024). Resistance mechanisms and prospects of trastuzumab. Frontiers in Oncology.
2. Trastuzumab resistance in HER2- positive breast cancer (2022). PMC9584623.
3. Mechanisms Behind the Resistance to Trastuzumab in HER2- Amplified Breast Cancer. PMC4811269.
4. Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T- DM1) (2019). British Journal of Cancer.
5. HER2- amplified breast cancer: mechanisms of trastuzumab resistance. PMC3092522.
6. Strategies to overcome trastuzumab resistance (2014). BMC Medicine.

HER2   :
7. Gu S, et al. (2024). Comparative efficacy and safety of targeted therapy and immunotherapy. Frontiers in Oncology.
8. HER2- targeted therapies for HER2- positive early- stage breast cancer (2024). Frontiers in Pharmacology.
9. Gianni L, et al. (2023). APTneo Michelangelo trial results. San Antonio Breast Cancer Symposium.
10. DESTINY- Lung03 study (2024). World Conference on Lung Cancer.
11. Swain SM, et al. (2022). Targeting HER2- positive breast cancer. Nature Reviews Drug Discovery.
12. Targeted immunotherapy for HER2- low breast cancer with 17p loss (2021). PubMed 33568521.
13. HER2- targeted therapies beyond breast cancer (2024). Nature Reviews Clinical Oncology.

HER2   :
14. Zhao F, et al. (2021). Comparing Biomarkers for Predicting Pathological Responses. Frontiers in Oncology.
15. Determinants of response in HER2+ER+ breast cancers (2025). Nature Communications.
16. Venetis K, et al. (2022). HER2 Low, Ultra- low, and Novel Complementary Biomarkers. Frontiers in Molecular Biosciences.
17. Using Biomarkers to Guide Treatment Decisions. ASCO Daily News.
18. Biomarkers for HER2- positive metastatic breast cancer (2020). PubMed 32622272.
19. AI and radiomics biomarkers for treatment response prediction (2025). ScienceDirect.

:

20. Overcoming Resistance to HER2- Directed Therapies (2022). Cancers.

21. Mechanisms of Resistance to Trastuzumab (2012). PubMed 22649737.

22. Enhertu Approved for Any HER2- Positive Solid Cancer (2024). National Cancer Institute.

23. Special Issue: Biomarkers in HER2 Positive Breast Cancer. Cancers (MDPI).

:   2024- 2025   ,

.

2025   11   .

,   .