

· 论 著 ·

汉曲优[®]与帕妥珠单抗联合化疗新辅助治疗 HER-2 阳性乳腺癌疗效和安全评价

曹萌, 刘相麟, 刘喆赢, 张伟杰, 姚永忠

南京大学医学院附属鼓楼医院普通外科, 江苏 南京 210008

摘要: **目的** 探讨曲妥珠单抗(H)生物类似药汉曲优[®](Zercepac[®])单靶或汉曲优[®]与帕妥珠单抗双靶联合化疗[紫杉类(T)+铂类(C)],即 TCH 或 TCHP 方案在人表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性乳腺癌新辅助治疗(NAT)中的疗效及不良事件。**方法** 采用回顾性分析法,收集2020年11月至2021年9月在南京大学医学院附属鼓楼医院普通外科完成汉曲优[®]单靶或汉曲优[®]与帕妥珠单抗双靶联合化疗 NAT 及手术治疗的48例 HER-2 阳性乳腺癌患者的临床病理数据。采用实体肿瘤疗效评价标准(RECIST)1.1 和 Miller-Payne(MP)分级系统分别进行临床和病理疗效评估,按照不良事件通用术语标准 5.0 进行不良反应发病率统计。分析病理完全缓解(pCR)组和非病理完全缓解(non-pCR)组的差异及 HER-2 阳性乳腺癌 NAT 后 pCR 率的影响因素。**结果** 48 例患者中,47 例(97.9%)为浸润性乳腺癌、非特殊类型,1 例(2.1%)为乳腺浸润性微乳头状癌(IMPC);汉曲优[®]联合帕妥珠单抗双靶治疗为 39 例(81.2%),汉曲优[®]单靶治疗为 9 例(18.8%)。pCR 组和 non-pCR 组在临床分期存在统计学差异($P<0.05$),pCR 组的 MP 分级明显高于 non-pCR 组($P<0.01$),而双靶的 pCR 率显著高于单靶(69.2% vs 22.2%, $P<0.05$)。单靶及高临床分期是影响 NAT 后 pCR 率的独立危险因素。不良事件中,脱发的发生率最高(91.7%),在心血管不良事件中,4 例出现心电图记录的 QT 间期延长,3 例出现不同程度的传导阻滞。**结论** 汉曲优[®]作为曲妥珠单抗生物类似药,在本中心 HER-2 阳性乳腺癌患者 NAT (TCH 或 TCHP)期间安全有效,其中双靶治疗效果明显优于单靶治疗。

关键词: 汉曲优[®]; 曲妥珠单抗; 帕妥珠单抗; 人表皮生长因子受体-2 阳性乳腺癌; 新辅助治疗; 病理完全缓解; Miller-Payne 分级系统; 不良事件

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2022)03-0319-06

Efficacy and safety evaluation of Zercepac[®] and pertuzumab combined with chemotherapy in neoadjuvant treatment for HER-2 positive breast cancer

CAO Meng, LIU Xiang-lin, LIU Zhe-ying, ZHANG Wei-jie, YAO Yong-zhong

Department of General Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of

Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 210008, China

Corresponding author: YAO Yong-zhong, E-mail: yyz1006@hotmail.com

Abstract: Objective To investigate the efficacy and adverse events of the biosimilar of trastuzumab (H) (Zercepac[®]) single target or Zercepac[®] and pertuzumab (P) dual target combined with chemotherapy [taxanes (T) and platinum (C)] in neoadjuvant therapy of human epidermal growth factor receptor-2(HER-2) positive breast cancer. **Methods** A retrospective analysis was applied to collect clinicopathological data from 48 cases of HER-2 positive breast cancer who received Zercepac[®] alone or Zercepac[®] and pertuzumab combined with chemotherapy during neoadjuvant therapy followed by breast surgery in Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School from November 2020 to September 2021. The Miler-Payne (MP) grading system and the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) version 1.1 were performed to evaluate the pathological and clinical efficacy, respectively. Adverse reaction evaluations were carried out in accordance with Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. The difference between pathological complete remission (pCR) group and non-pCR group was analyzed,

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.03.005

基金项目: 南京市医学科技发展专项资金一般课题(YKK18083); 南京市医学科技发展专项资金重点课题(Z002)

通信作者: 姚永忠, E-mail: yyz1006@hotmail.com

and the factors influencing the pCR rate of HER-2 positive breast cancer after neoadjuvant therapy were analyzed.

Results Of total 48 patients, 47 (97.9%) patients were invasive breast carcinoma of no special type, and only 1 case (2.1%) was invasive micropapillary carcinoma (IMPC). There were 39 cases (81.2%) treated with Zerceptac[®] combined with pertuzumab and 9 cases (18.8%) treated with Zerceptac[®] alone. There was significant difference in clinical stage between pCR group and non-pCR group ($P<0.05$). The MP grade of pCR group was significantly higher than that of non-pCR group ($P<0.01$), while the pCR rate of double target was significantly higher than that of single target (69.2% vs 22.2%, $P<0.05$). Single target and high clinical stage were independent risk factors affecting pCR rate after neoadjuvant therapy. Among the adverse events, the incidence of hair loss was the highest (91.7%). In cardiovascular adverse events, 4 patients had prolonged QT interval recorded by ECG, and 3 patients had different degrees of conduction block. **Conclusion** As a biosimilar of trastuzumab, Zerceptac[®] is safe and effective during neoadjuvant therapy (TCH or TCHP) for HER-2-positive breast cancer, and the dual-target therapy is significantly better than single-target treatment.

Keywords: Zerceptac[®]; Trastuzumab; Pertuzumab; Human epidermal growth factor receptor-2 positive breast cancer; Neoadjuvant therapy; Pathological complete response; Miler-Payne grading system; Adverse event

Fund program: General Project of Special Fund for Medical Science and Technology Development in Nanjing (YKK18083); Key Project of Special Fund for Medical Science and Technology Development in Nanjing (Z002)

乳腺癌在女性人群中高发,同时也是世界范围内女性癌症相关死亡的主因^[1-2]。人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)阳性乳腺癌占全部乳腺癌的15%~25%,恶性程度较高,转移率和死亡率在所有种类的乳腺癌中位居前列^[3]。新辅助治疗(neoadjuvant therapy, NAT)在乳腺癌综合治疗中的引入,使得病人能够在手术前进行全身药物治疗,以往指南中部分不推荐手术的病人能够在接受NAT后施行手术,部分不符合保乳条件的病人也能因NAT获得保乳机会,此外这也就是在手术前获得药物敏感性的重要途径。抗HER-2靶向药物在NAT中的使用,显著改善了HER-2阳性乳腺癌患者的预后^[4]。NOAH研究显示抗HER-2药物曲妥珠单抗(trastuzumab, 赫赛汀, Herceptin[®])作为一种生物药物,与传统药物治疗相比,具有更高的病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率,同时心血管不良事件发生率差异无统计学意义^[5]。汉曲优[®](HLX02, Zerceptac[®])是2020年获国家药品监督管理局批准临床使用的一种国产曲妥珠单抗生物类似药。在一项全球范围内的Ⅲ期临床研究中,使用汉曲优[®]联合多西他赛治疗HER-2阳性晚期(复发或转移)乳腺癌患者,第24周的客观缓解率(objective response rate, ORR)与对照曲妥珠单抗联合多西他赛方案类似,且疗效相当。另外安全性研究结果表明两种药物的不良事件发生率差异无统计学意义^[6]。然而汉曲优[®]在HER-2阳性乳腺癌NAT中的疗效及不良事件的评估目前鲜有报道。本研究回顾性分析接受汉曲优[®]单靶或汉曲优[®]与帕托珠单抗

(pertuzumab, 帕捷特, Perjeta[®])双靶联合化疗(紫杉类+铂类)即TCH或TCHP[T:紫杉类(多西他赛或紫杉醇),C:卡铂(大部分使用洛铂替代),H:生物类似药曲妥珠单抗——汉曲优[®],P:帕妥珠单抗]作为NAT方案并完成手术的48例HER-2阳性乳腺癌患者的临床及病理资料,观察并记录疗效及不良反应,同时分析影响病理完全缓解(pathological complete remission, pCR)率的相关因素,旨在为临床治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2020年11月至2021年9月在南京大学医学院附属鼓楼医院乳腺外科接受TCH或TCHP方案NAT且完成手术的HER-2阳性乳腺癌患者48例。患者经影像学及实验室检查指标评估,并完成超声引导下穿刺活检结合免疫组化确认为HER-2阳性乳腺癌,经过严格的纳入和排除标准,确定最终接受NAT患者。本研究获南京大学医学院附属鼓楼医院伦理委员会批准(伦理号2021-435-02)。

1.2 纳入标准 (1)患者为女性;(2)包括炎性乳腺癌及双侧乳腺癌在内的浸润性乳腺癌;(3)HER-2阳性;(4)使用汉曲优[®]作为NAT方案中的曲妥珠单抗;(5)NAT期间依从性良好。

1.3 排除标准 (1)病历资料不完善的患者;(2)NAT未完成或NAT后未手术的患者;(3)有脑血管疾病;(4)有远处转移。

1.4 免疫组化结果 患者入院前或入院后,乳腺肿块或腋窝淋巴结活检穿刺标本送至病理科行HE染色及免疫组化;术后病理以NAT后乳腺切除标本或

保乳乳段切除标本和前哨淋巴结或腋窝淋巴结标本行 HE 染色及免疫组化。相关主要检测指标为 HER-2、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和 Ki-67。

1.4.1 HER-2 阳性判定 根据美国临床肿瘤协会(ASCO)、美国病理学家协会(CAP)及国内的乳腺癌 HER-2 检测指南^[7-9],HER-2 阳性结果为免疫组化检测中,肿瘤观察区域内连续同质的肿瘤细胞表达 HER-2 蛋白的区域占比超过 10%,或原位杂交检测 HER-2/CEP17 比值 ≥ 2.0 且平均 HER-2 基因拷贝数/细胞数 ≥ 4.0 。其他情形参考相关指南。若其中一种检测手段无法确定 HER-2 是否阳性,必须结合另外一种检测方法进行检测。

1.4.2 ER、PR 阳性判定 根据 ASCO/CAP 指南^[7-8],ER、PR 均为免疫组化中阳性细胞数 $\geq 1\%$ 即可判定为阳性。激素受体(hormone receptor, HR)阳性即 ER 和/或 PR 阳性。

1.4.3 Ki-67 阳性判定 根据 2021 年乳腺癌 Ki-67 国际评估指南^[10],Ki-67 $< 15\%$ 为低表达, $> 30\%$ 为高表达。 $15\% \sim 30\%$ 间根据病理会诊和其他病理结果综合评判。

1.5 NAT 方案、手术方案及疗效评估

1.5.1 NAT 方案 治疗方案及药物用量严格依据指南及说明书规范制定。本研究涉及新辅助化疗方案为 TCH 或 TCHP。疗程为 6 个周期,每个周期 21 d。多西他赛使用情况:4 例患者使用多西他赛(赛诺菲,泰索帝,J20140039),2 例患者使用多西他赛(江苏恒瑞医药,艾素, H20020543),用量为 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ (单位体表面积,下同)。紫杉醇使用情况:33 例患者使用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(石药集团欧意药业,克艾力, H20183044);2 例患者使用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(江苏恒瑞医药,艾越, H20183378),用量为 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$;7 例患者使用注射用紫杉醇脂质体(南京绿叶制药,力扑素, H20030357),用量为 $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。铂类药物使用情况:11 例患者使用卡铂(齐鲁制药, H20020180),用量为 $400 \text{ mg}/\text{m}^2$;37 例患者使用洛铂(海南长安国际制药, H20080359),用量 $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。抗 HER-2 药物使用情况:48 例患者使用汉曲优[®](上海复宏汉霖生物制药, S20200019),首次用量为 $8 \text{ mg}/\text{kg}$,后续周期调整为 $6 \text{ mg}/\text{kg}$;39 例患者使用帕妥珠单抗(上海罗氏制药, S20180029),首次用量为 $840 \text{ mg}/\text{kg}$,后续周期调整为 $420 \text{ mg}/\text{kg}$ 。入院后第 1 次、第 3 次和第 5 次 NAT 期间分别对患者进行乳

腺 MRI 和超声检查以评估病灶变化。患者在 NAT 期间按需使用升白药/针和止吐药。

1.5.2 手术方案 本研究中患者 NAT 结束后 12~14 d 收住入院,排除手术禁忌后完成手术治疗,NAT 前有腋窝淋巴结转移患者行乳腺癌改良根治术,NAT 前腋窝淋巴结未转移患者行全乳切除术(或保乳手术)+前哨淋巴结活检术。

1.5.3 疗效评价 临床疗效评估通过实体瘤疗效评价标准(RECIST) 1.1 完成^[11]。完全缓解:所有可测量的病灶完全消失;部分缓解:所有可测量病灶直径总计减少 $\geq 30\%$;疾病进展:所有可测量病灶直径总计增加 $\geq 20\%$;疾病稳定:介于部分缓解和疾病进展之间。

根据第 8 版 TNM 分期^[12],病理分期的评估标准如下所述。病理 T(pT)分期:pTx,原发肿瘤无法确定;pT0,原发肿瘤未查出;pTis,原位癌;pT1,肿瘤最大直径 $\leq 20 \text{ mm}$;pT2,肿瘤最大直径 $> 20 \text{ mm}$ 且 $\leq 50 \text{ mm}$;pT3,肿瘤最大直径 $> 50 \text{ mm}$;pT4,不论肿瘤大小,直接侵犯胸壁和皮肤。病理 N(pN)分期:pNx,区域淋巴结无法分析(或已切除);pN0,区域淋巴结无转移;pN1,1~3 个患侧腋窝淋巴结转移,和或内乳淋巴结在前哨淋巴结活检中发现转移,但临床未发现;pN2,4~9 个患侧腋窝淋巴结转移,或无证据显示腋窝淋巴结转移,但有明显的内乳淋巴结转移;pN3,10 个或 10 个以上患侧腋窝淋巴结转移;同侧锁骨下淋巴结转移,或证据显示 1 个以上腋窝淋巴结转移伴内乳淋巴结转移,或 3 个以上腋窝淋巴结转移伴无临床表现的镜下内乳淋巴结转移;或同侧锁骨上淋巴结转移。病理 M(pM)分期:pMx,远处转移无法评估;pM0,无远处转移;pM1,发生远处转移。

手术后病理通过 Miller-Payne(MP)分级系统评估^[13]。MP 分级 1 级(G1):浸润癌细胞未改变或个别细胞发生改变,癌细胞数量整体未减少;MP 分级 2 级(G2):浸润癌细胞少量减少,不超过 30%;MP 分级 3 级(G3):浸润癌细胞减少 30%~90%;MP 分级 4 级(G4):浸润性癌细胞减少超过 90%,仅存留散在的小簇状癌细胞或单个癌细胞;MP 分级 5 级(G5):pCR,原瘤床处已无浸润癌细胞,但可存在导管原位癌。本研究定义 G3+G4+G5 为病理疗效评价有效,其中 pCR 为术后病理乳腺原发灶及转移的区域淋巴结(腋窝等)均未见浸润性癌成分残留或仅见导管原位癌。

1.6 安全性评价 使用不良事件通用术语(CTCAE) 5.0 统计 NAT 期间的不良反应发生率。

1.7 统计学方法 使用 SPSS 26.0 软件进行统计处理。 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法用于计数资料组间

差异比较。采用二元 Logistic 回归分析哪些临床病理特征是 NAT 疗效的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床及病理基线特征 本研究共计筛选 48 例 HER-2 阳性乳腺癌患者。48 例患者中有 47 例 (97.9%) 为浸润性乳腺癌、非特殊类型, 1 例 (2.1%) 为乳腺浸润性微乳头状癌 (invasive micropapillary carcinoma, IMPC)。患者临床及病理特征详见表 1。

2.2 影响 NAT 疗效 (pCR) 的单因素分析 根据乳腺 MRI 检查, 用 RECIST 1.1 评估, 如期完成 MRI 检查的患者临床疗效均达到部分缓解。根据 NAT 后手术病理评估, 29 例达到 pCR, 19 例未达到 pCR (non-pCR)。分析结果显示, pCR 组和 non-pCR 组的临床分期差异有统计学意义 ($P < 0.05$), pCR 组的 MP 分级等级明显高于 non-pCR 组 ($P < 0.01$), 而双靶的 pCR 率则显著高于单靶 (69.2% vs 22.2%, $P < 0.05$)。见表 2。

表 1 48 例患者临床及病理基线特征
Tab. 1 Clinical and pathological baseline characteristics of 48 patients

项目	例数 (%)	项目	例数 (%)
年龄		组织学分级	
>40 岁	41 (85.4)	I	3 (6.2)
≤40 岁	7 (14.6)	II	33 (68.8)
BMI		III	10 (20.8)
<18.5	3 (6.3)	无分级	2 (4.2)
18.5~23.9	26 (54.1)	临床分期	
>23.9	19 (39.6)	I	2 (4.2)
月经状态		II	35 (72.9)
绝经前	18 (37.5)	III	11 (22.9)
绝经后	30 (62.5)	cT 分期	
基础疾病	6 (12.5)	T1	5 (10.4)
家族史	2 (4.2)	T2	32 (66.7)
位置		T3	5 (10.4)
左侧	28 (58.3)	T4	6 (12.5)
右侧	19 (39.6)	cN 分期	
双侧	1 (2.1)	N0	12 (25.0)
肿块所在象限		N1	32 (66.7)
外上	27 (56.2)	N2	0
外下	7 (14.6)	N3	4 (8.3)
内上	13 (27.1)	治疗方案	
内下	1 (2.1)	TCH	9 (18.8)
穿刺 HR 状态		TCHP	39 (81.2)
阳性	30 (62.5)	手术方式	
阴性	18 (37.5)	改良根治术	38 (79.1)
穿刺 Ki-67 表达		全乳切除术+前哨淋巴结活检	8 (16.7)
≥15%	44 (91.7)	保乳+前哨淋巴结活检	2 (4.2)
<15%	4 (8.3)		
穿刺 HER-2			
3+	44 (91.7)		
2+和 FISH 确定	4 (8.3)		

表 2 影响 pCR 的单因素分析 (例)
Tab. 2 Single factor analysis affecting pCR (case)

项目	pCR (n=29)	non-pCR (n=19)	χ^2 值	P 值
年龄				
>40 岁	25	16	—	1.000 ^a
≤40 岁	4	3		
BMI				
<18.5	3	0		
18.5~23.9	17	9	3.133	0.195
>23.9	9	10		
月经状态				
绝经前	9	9	1.307	0.253
绝经后	20	10		
肿块所在象限				
外上	16	11		
外下	6	1	3.443	0.326
内上	7	6		
内下	0	1		
穿刺 HR 状态				
阳性	17	13	0.470	0.493
阴性	12	6		
穿刺 Ki-67 表达				
≥15%	27	17	—	1.000 ^a
<15%	2	2		
穿刺组织学分级				
I	1	2		
II	20	13	0.975	0.682
III	6	4		
无分级	2	0		
临床分期				
I + II	26	11	6.050	0.014
III	3	8		
cT 分期				
T1	3	2		
T2	22	10	3.376	0.356
T3	2	3		
T4	2	4		
cN 分期				
N0	7	5	0.000	1.000
N 1~3	22	14		
MP 分级				
1~2 级	0	5	—	0.006 ^a
3~5 级	29	13		
是否单用汉曲优®靶向				
是	2	7	4.934	0.026
否	27	12		

注: a 为 Fisher 确切概率法检验。

2.3 影响 NAT 疗效 (pCR) 的多因素分析 分析结果显示, 单靶、高临床分期是影响 HER-2 阳性乳腺癌患者 NAT 疗效的独立危险因素 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 3。

2.4 不良事件发生率 本研究中发生率超过 40% 的不良事件有恶心、呕吐、疲劳、腹泻、食欲减退、脱发, 其中脱发 (91.7%) 的发生率最高。在心血管不良事件中, 4 例出现心电图记录的 QT 间期延长, 3 例出现

不同程度的传导阻滞(1例为I度房室传导阻滞、1例为完全性右束支传导阻滞、1例为不完全性右束支传导阻滞)。见表4。

表3 HER-2阳性乳腺癌患者NAT后pCR率影响因素的Logistic分析

Tab. 3 Logistic analysis of factors influencing pCR rate after NAT in patients with HER-2 positive breast cancer

影响因素	B	SE	Wald	P值	OR值	95%CI
MP分级	-21.836	15 633.867	0.000	0.999	0.000	0.000
单靶	2.487	1.023	5.909	0.015	12.024	1.619~89.317
高临床分期	2.333	0.897	6.758	0.009	10.307	1.775~59.834
HR阳性	0.180	0.832	0.047	0.829	1.197	0.234~6.116

表4 不良事件发生情况

Tab. 4 Occurrence of adverse events

不良事件	例(%)	不良事件	例(%)
脱发	44(91.7)	肌肉疼痛	11(22.9)
疲劳	33(68.8)	ALT偏高	10(20.8)
恶心	32(66.7)	血小板减少症	10(20.8)
腹泻	29(60.4)	白细胞减少症	10(20.8)
呕吐	23(47.9)	低钾血症	9(18.8)
食欲减退	23(47.9)	AST偏高	8(16.7)
皮疹	15(31.3)	咳嗽	6(12.5)
失眠	15(31.3)	血尿	6(12.5)
γ-GT偏高	14(29.2)	中性粒细胞减少症	5(10.4)
贫血	14(29.2)	呼吸困难	4(8.2)
眩晕	14(29.2)	心电图QT间期延长	4(8.2)
高脂血症	13(27.1)	传导阻滞	3(6.2)
潮热	13(27.1)	感染	2(4.1)
输注相关反应	12(25.0)		

3 讨论

HER-2是最常见的乳腺癌驱动基因,作为肿瘤相关抗原,在部分乳腺癌中过度表达,被认为是一种重要的乳腺癌标志物和预后因子^[14]。HER-2阳性的乳腺癌由于其高恶质性和高侵袭性,临床处理较为棘手。NAT的出现,为HER-2阳性乳腺癌患者提供了更多的保乳机会,同时可提前获得患者药物治疗的敏感性,改善患者的预后。目前的研究提示新辅助化疗与术后化疗相比虽未能带来更高的总体生存率和无疾病生存率,疗效方面差异也无统计学意义,但是NAT依然给局部晚期的患者带来了更多手术根治的机会^[15]。研究提示对NAT反应较好的乳腺癌患者,术后达到pCR后无病生存率得到显著提高,pCR可作为乳腺癌患者总生存率和无病生存率的有效预测因子^[16]。曲妥珠单抗是NAT中抗HER-2的主要药物,NOAH研究证明曲妥珠单抗与传统药物治疗相比,在拥有更高pCR率的同时有着相近的心血管不良事件发生率^[5]。TCH在术前NAT和术后NAT中

均显示其有效性和安全性,已被认为是HER-2阳性乳腺癌NAT的基本治疗方案^[17],帕妥珠单抗是一种靶向抑制HER-2与其他HER家族受体异源二聚化的单克隆抗体,与曲妥珠单抗作用机制互补,在辅助治疗中联用使得侵袭性无病生存期(invasive disease-free survival, IDFS)显著提高^[18]。NeoSphere研究显示,在NAT中曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗双靶基础上联合T的化疗方案使HER-2阳性乳腺癌pCR率提升至45.8%,且不良反应与曲妥珠单抗单靶组差异无统计学意义^[19]。KRISTINE的三年研究表明,在NAT期间,TCHP相对于TDM-1+P的方案虽导致相对稍多的不良事件,但发生无事件生存期(event free survival, EFS)事件风险更低,与IDFS事件风险相似^[20],而TRAIN-2研究显示与含蒽环方案对比,TCHP方案可获得类似的pCR率,但是中性粒细胞减少等不良事件的发生率更低^[21]。目前TCHP作为HER-2阳性乳腺癌NAT首选方案。本研究中81.2%的患者接受TCHP方案。

汉曲优[®]作为新批准使用的一种曲妥珠单抗生物类似药,在国内外早期HER-2阳性乳腺癌NAT中的疗效和安全性系列报道鲜见。本研究中汉曲优[®]单靶、高临床分期是NAT影响pCR的独立危险因素。在TRYPHAENA(一项随机心脏安全性)研究中TCHP方案pCR率为66.2%^[22],而本研究双靶方案的pCR率高达69.2%。在使用汉曲优[®]单靶NAT患者中,虽仅有2例患者达到pCR,但其余7例non-pCR患者中仍有5例MP分级达到G3,参考CSCO2021指南证明单靶治疗有效。值得注意的是,单靶患者中有4例发生腋窝淋巴结转移,临床分期较晚(最高达III期),由于经济因素等原因未使用双靶治疗,虽然3例经MP分级判定治疗有效,但仍强烈建议在情况许可的情形下,对淋巴结转移患者行双靶治疗。

本研究中,不良事件主要为脱发、恶心、呕吐、腹泻、疲劳、食欲减退。由于止吐药物的使用,所有纳入研究患者的呕吐症状已有较大改善。未出现3级以上的心血管不良事件,14例患者出现至少贫血这一骨髓抑制表现,大多自行改善,极少数经输血治疗迅速纠正,无患者因为不良事件而推迟化疗和手术周期,表明本研究采纳的NAT方案安全可控。

本研究也存在一定局限性。为了更精准明确汉曲优[®]单靶或汉曲优[®]与帕妥珠单抗双靶联合化疗在NAT中的疗效与安全性,仍需多中心大样本前瞻随机对照试验验证。此外本研究观察周期短,无长期随访数据,无法得知EFS等预后情况。由于新冠肺炎

疫情等因素的影响,部分病例未能完全使用乳腺 MRI 进行影像学评估,也未能完全使用超声心动图评估心脏功能。并且本研究使用化疗药物厂家不单一且相关病例数少,未进一步设置亚组分析。

综上所述,汉曲优®作为曲妥珠单抗生物类似药,在本中心 HER-2 阳性乳腺癌 NAT (TCH 或 TCHP)期间安全有效,其中双靶治疗效果优于单靶治疗。

参考文献

- [1] Ghislain I, Zikos E, Coens C, et al. Health-related quality of life in locally advanced and metastatic breast cancer: methodological and clinical issues in randomised controlled trials [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): e294-e304.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] Asif HM, Sultana S, Ahmed S, et al. HER-2 positive breast cancer - a mini-review [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(4): 1609-1615.
- [4] Broglio KR, Quintana M, Foster M, et al. Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes: a meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(6): 751-760.
- [5] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6): 640-647.
- [6] Xu BH, Zhang QY, Sun T, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of HLX02 compared with reference trastuzumab in patients with recurrent or metastatic HER2-positive breast cancer: a randomized phase III equivalence trial [J]. *BioDrugs*, 2021, 35(3): 337-350.
- [7] Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2014, 138(2): 241-256.
- [8] Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16): 2784-2795.
- [9] 《乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版) [J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(3): 169-175. 《Breast cancer HER2 test guide (2019)》 compilation group. Guideline for HER2 detection in breast cancer, the 2019 version [J]. *Chin J Pathol*, 2019, 48(3): 169-175.
- [10] Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(22): 1656-1664.
- [11] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [12] Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(7): 1783-1785.
- [13] Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival [J]. *Breast*, 2003, 12(5): 320-327.
- [14] Seol H, Lee HJ, Choi Y, et al. Intratumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in breast cancer: its clinicopathological significance [J]. *Mod Pathol*, 2012, 25(7): 938-948.
- [15] Hussain SA, Palmer DH, Stevens A, et al. Role of chemotherapy in breast cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2005, 5(6): 1095-1110.
- [16] Khokher S, Qureshi MU, Chaudhry NA. Comparison of WHO and RECIST criteria for evaluation of clinical response to chemotherapy in patients with advanced breast cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(7): 3213-3218.
- [17] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(14): 1273-1283.
- [18] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2): 122-131.
- [19] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (Neosphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): 25-32.
- [20] Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, et al. Neoadjuvant trastuzumab emtansine and pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: three-year outcomes from the phase III KRISTINE study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(25): 2206-2216.
- [21] van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12): 1630-1640.
- [22] Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2278-2284.

收稿日期:2021-12-15 修回日期:2022-02-09 编辑:王娜娜