



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.017
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.017
China Journal of General Surgery, 2023, 32(5):771-781.

· 文献综述 ·

HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗的热点问题与研究进展

程瑞¹, 纪文鑫², 周灿³, 李尚朋¹, 代引海¹

(1. 陕西中医药大学第二临床医学院, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学第二附属医院 肿瘤乳腺外科, 陕西 咸阳 712000; 3. 西安交通大学第一附属医院 乳腺外科, 陕西 西安 710000)

摘要

目前, 人表皮生长因子2 (HER-2) 阳性乳腺癌因其独特的靶点以及其治疗药物已经成为研究乳腺癌治疗的重点和热点。针对已经发病的乳腺癌, 早期治疗方面显得尤为重要, 乳腺癌的治疗主要分为两大类: 一类是局部治疗, 包括早期的保乳手术、前哨淋巴结、区域淋巴结的放疗, 第二类则为全身治疗, 包括新辅助治疗和辅助治疗在内, 虽然目前乳腺癌的主要治疗是手术治疗, 但是有些患者在手术治疗前需要进行新辅助治疗, 新辅助治疗的人群大都是乳腺癌III期或者部分IIA、IIB期患者, 这就突出了新辅助治疗的重要性, 针对上述两点, HER-2 阳性乳腺癌的新辅助治疗需要重点关注, 现如今其中的4个热点问题仍需进一步探索: (1) 乳腺癌在蒽环类药物的治疗, 因其在乳腺癌新辅助治疗的基石地位和其对患者心脏毒性的副作用, 不免使得研究者们引起争议, 对于有基础疾病, 尤其是心脏方面的患者, 是否会加重病情, 影响手术标准; (2) 新辅助靶向治疗周期的选择, 治疗周期的选择也同样重要, 治疗时间短达不到患者手术的标准, 但是治疗时间长容易使患者错过最佳手术时机, 耽误患者病情, 并且治疗时间延长, 患者是否可以耐受, 以及患者的心态问题, 都影响手术的成功; (3) 以曲妥珠单抗为基础的最佳配偶靶向药物的选择, 单靶治疗在 HER-2 阳性乳腺癌研究的初期被专家们极力推荐, 但随着更多药物在中国获批, 双靶药物治疗 HER-2 阳性乳腺癌成为热点中的热点; (4) HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗后双靶治疗的选择, 新辅助治疗后如何选择双靶治疗, 需要根据新辅助治疗时患者对于药物的敏感性以及是否达到患者所需要的病理学完全缓解 (pCR) 率, 下面就这4个热点问题分别进行展开讨论, 以为临床工作提供新的思路。

关键词

乳腺肿瘤; ErbB 受体; 肿瘤辅助疗法; 蒽环类; 分子靶向治疗; 综述
中图分类号: R737.9

Hot topics and research advances in neoadjuvant therapy for HER-2 positive breast cancer

CHENG Rui¹, JI Wenxin², ZHOU Can³, LI Shangpeng¹, DAI Yin Hai¹

(1. Second Clinical Medical College, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. Tumor Breast Cancer Surgery Department, the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 3. Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, China)

基金项目: 陕西省咸阳市科学技术研究与发展计划基金资助项目 (2016K02-94); 陕西省中医药管理局科研基金资助项目 (2021-GJ-LC012); 陕西省科技厅科技计划基金资助项目 (2022SF-563); 北京科创医学发展基金资助项目 (KC2021-JF-0167-18); 吴阶平医学基金会临床科研专项基金资助项目 (320.6750.2022-19-76)。

收稿日期: 2022-12-17; **修订日期:** 2023-03-09。

作者简介: 程瑞, 陕西中医药大学硕士研究生, 主要从事乳腺肿瘤疾病方面的研究。

通信作者: 代引海, Email: jx2686@163.com

Abstract

Currently, human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) positive breast cancer has become a focus and hotspot in the research of breast cancer treatment due to its unique target and therapeutic drugs. Early treatment is particularly important for diagnosed breast cancer. Breast cancer treatment is mainly divided into two categories: local treatment, including early breast-conserving surgery, sentinel lymph nodes, and regional lymph node radiotherapy, and systemic treatment, including neoadjuvant therapy and adjuvant therapy. Although surgical treatment is currently the main treatment for breast cancer, some patients require neoadjuvant therapy before surgery. The population receiving neoadjuvant therapy mostly consists of stage III breast cancer or some stage IIA and IIB patients, highlighting the importance of neoadjuvant therapy. In light of these two points, neoadjuvant therapy for HER-2 positive breast cancer needs special attention. Currently, four hot topics in this area require further exploration: 1. The treatment of breast cancer with anthracycline drugs, which has sparked controversy among researchers due to its cornerstone role in neoadjuvant therapy for breast cancer and its cardiotoxic side effects. Whether it exacerbates the condition and affects surgical standards for patients with underlying diseases, especially heart-related issues, is a concern. 2. The selection of the neoadjuvant targeted therapy cycle. The choice of treatment duration is equally important. A short treatment period may not meet the surgical standards, while a long treatment duration may cause patients to miss the optimal surgical timing, delaying their condition. The patient's tolerance to extended treatment and their psychological state also impact the success of the surgery. 3. The selection of the optimal combination targeted therapy based on trastuzumab. Single-target therapy was strongly recommended by experts in the early stages of HER-2 positive breast cancer research. However, with the approval of more drugs in China, the use of dual-target drugs for treating HER-2 positive breast cancer has become a hot topic within the field. 4. The choice of dual-target therapy after neoadjuvant therapy for HER-2 positive breast cancer. The selection of dual-target therapy after neoadjuvant therapy depends on the patient's sensitivity to the drugs during neoadjuvant treatment and whether they achieve the patient's desired pathological complete response rate (pCR). The following discussion will delve into these four hot topics, providing new insights for clinical practice.

Key words

Breast Neoplasms; ErbB Receptors; Neoadjuvant Therapy; Anthracyclines; Molecular Targeted Therapy; Review

CLC number: R737.9

乳腺癌已超过肺癌成为女性发病率最高恶性肿瘤^[1], 其重要亚型人表皮生长因子2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 阳性乳腺癌是指 HER-2 表达阳性或基因扩增的乳腺癌。HER-2 基因最初是在大鼠的神经系统的肿瘤当中被发现, 后来被 Slamon 等^[2]发现其在大约 20%~30% 的乳腺癌中扩增或过表达。HER-2 基因表达乳腺癌具有肿瘤侵袭性高、异质性高、预后差等特点^[3], 其中以针对 HER-2 靶标的抗 HER-2 靶向治疗为主的新辅助治疗成为 HER-2 阳性乳腺癌治疗的重要治疗手段^[4]。乳腺癌新辅助的靶向治疗, 意在降期手术、降期保乳、降期保腋窝和体内药敏观察来决定患者是否进行强化治疗^[5], 2017 年《St.Gallen 国

际乳腺癌治疗专家共识》^[6]对 HER-2 阳性乳腺癌推荐使用抗 HER-2 靶向治疗和细胞毒化疗, 但是共识也指出需要结合淋巴结状态和其他危险因素制定治疗策略, 关于 HER-2 阳性乳腺癌靶向治疗的热点问题如今许多专家仍在进行探索, 进行各种临床试验探讨临床治疗方案。

1 HER-2 阳性乳腺癌治疗蒽环类药物的“去”和“留”

蒽环类药物在 1975 年首次被报道用于乳腺癌的治疗后, 其有效性得到大量随机对照研究的证实, 具有抗瘤谱广、抗瘤作用强、疗效确切等优

点,逐渐成为乳腺癌治疗的基石药物^[7],常与靶向药物以及紫杉醇类联合用于新辅助以及辅助化疗。以紫杉类药物联合抗HER-2靶向治疗药物曲妥珠单抗(trastuzumab, H)和帕妥珠单抗(pertuzumab, P)序贯多西他赛、氟尿嘧啶、环磷酰胺(THP→FEC)为新辅助治疗方案的NeoSphere及PEONY研究的病理学完全缓解(pathologic complete response, pCR)率均在39%以上^[8-9],含蒽环药物THP序贯FEC也因此成为HER-2阳性乳腺癌的标准新辅助治疗方案之一;然后KRISTINE研究中发现紫杉类药物联合铂类药物及HP(TCbHP)方案的pCR率高达55.7%,为HER-2阳性乳腺癌含蒽环药物新辅助治疗的基石地位带来了重要挑战,后续TRAIN-2、TRYPHENA等前瞻性临床试验^[10-12]进一步证实TCbHP方案较多柔比星、紫杉醇联合HP(AC→THP)取得了较高的pCR率,TCbHP方案被2022版中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南^[13]、中国乳腺癌新辅助治疗专家共识^[5]等推荐为早期HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗的优选方案,而AC→THP方案降为可选方案,因此在HP双靶加持下,HER-2阳性乳腺癌的标准新辅助治疗中蒽环类药物的“去或留”、新辅助治疗的周期、靶向治疗药物的选择等问题成为人们关注的焦点。

1.1 蒽环类药物的“留”及蒽环类药物的选择

1.1.1 蒽环类药物的“留” NOAH研究^[14]首次证实了在化疗基础上增加靶向药物H进行新辅助治疗可以显著提高HER-2阳性乳腺癌pCR率,开创了新辅助治疗的先河;NeoSphere研究^[8]首次证实在H基础上增加靶向药物P进行新辅助治疗pCR率从单靶向治疗(H)的29.0%提高至45.8%,5年无事件生存(event-free survival, EFS)率从81%(95% CI=71%~87%)提高至86%(95% CI=77%~91%),PEONY研究^[9]通过对亚洲人群进行研究也获得相似结果,紫杉醇联合HP双靶组相比H单靶组pCR率提高了17.5%(39.3% vs. 21.8%),两个研究均在4个周期THP新辅助治疗后序贯3个周期氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺(FEC)方案进行治疗;TRYPHENA研究^[12]中术前采用蒽环联合HP双靶新辅助治疗方案,其中同步蒽环联合HP双靶组(FEC+HP×3→THP×3)的pCR率高达61.6%,而蒽环序贯HP双靶组(FEC+HP×3→THP×3)pCR率高达57.3%;III期试验PHEDRA研究应用酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)一吡咯替

尼、曲妥珠单抗联合多西他赛序贯FEC(TH+吡咯替尼→FEC)进行新辅助治疗,TH+吡咯替尼组患者的pCR率从单靶(H)组的22%提高至42%^[15];国内有研究EC联合吡咯替尼序贯4个周期多西他赛联合曲妥珠单抗(TH)方案^[16]和紫杉醇类药物联合曲妥珠单抗、吡咯替尼的方案^[17]的pCR率分别为73.7%和54.6%;临床研究Opti-HER HEART研究采用6周期非聚乙二醇化脂质体多柔比星(non-pegylated liposomal doxorubicin, NPLD)、紫杉醇联合HP双靶新辅助治疗HER-2阳性乳腺癌,获得高达56.6%的pCR率^[18]。由此可见,即使在双靶向新辅助治疗冲击下,蒽环类药物在HER-2阳性乳腺癌治疗中仍具有重要的地位,含蒽环药物方案仍然是HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗的标准方案之一。但是蒽环类药物心脏毒性如何,蒽环类药物同步还是序贯靶向治疗药物疗效最好,蒽环类药物的选择以及密集还是常规方案是HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗要考虑的重要内容。

1.1.2 蒽环类药物的心脏毒性 心脏毒性是曲妥珠单抗和蒽环类药物的主要的不良反应之一,如多柔比星推荐累积剂量高限为400~550 mg/m²,表柔比星推荐累积剂量高限为900 mg/m²,超出此剂量范围时出现心血管不良事件的风险会显著增加;单靶H方案治疗患者左室收缩功能不全(left ventricular systolic dysfunction, LVSD)下降的发生率为3.5%~19%,蒽环类药物心脏毒性是HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗关注的重点。PEONY、NeoSphere等研究^[8-9]发现HP双靶治疗同时联合蒽环类药物方案后≥3级LVSD发生率几乎为0;TRYPHENA研究^[12]中,蒽环同步HP双靶组LVSD发生率5.6%,稍高于蒽环序贯HP双靶组的4%,≥3级LVSD发生率低于蒽环序贯HP双靶组(0 vs. 2.7%),BERENICE研究^[19]也得到相似结果,即HER-2阳性乳腺癌患者同步曲妥珠单抗联合还是序贯蒽环类化疗方案不会增加≥3级LVSD发生率;临床研究Opti-HER HEART^[18]获得相似结果,心脏事件的发生率为2.4%,但是≥3级LVSD为0;Brecan Trial研究^[20]发现,采用蒽环类药物聚乙二醇化脂质体阿霉素(pegylated liposomal doxorubicin, PLD)、白蛋白结合型紫杉醇(Nab-P)联合HP(PLD+HP×4→Nab-P+HP×4)方案HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗的pCR率高达80.2%,且同步使用曲妥珠单抗联合蒽环类药物组≥3级LVSD发生率为0。

总之，蒽环类药物辅助及辅助治疗期间心脏毒性有限，是HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗标准方案的重要组成部分，因此对比上述实验发现，同步使用曲妥珠单抗联合蒽环类药物可作为HER-2阳性患者的首选。但是，由于蒽环类药物螯合铁离子后触发氧自由基，尤其是羟自由基的生成，导致心肌细胞膜脂质过氧化和心肌线粒体DNA的损伤，进而触发心脏毒性反应，比非蒽环类药物增加5倍以上LVSD和慢性心力衰竭的风险^[21]，因此，蒽环类药物的选择，也成为HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗关注的重点方向。

1.1.3 蒽环类化疗药物种类的选择 HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗的蒽环类药物有表柔比星、脂质体多柔比星等^[22-23]，其中表柔比星在NOAH研究、PEONY研究、TRAIN-2以及TRYPHAENA研究中均被用到，表柔比星组pCR率61.1%~67.0%，心脏毒性事件（8.6% vs. 3.2%），LVSD ≥ 3 级发生率为1.0%~5.3%^[9,11-12,14]。提示表柔比星在HER-2阳性乳腺癌中新辅助治疗中具有重要地位，但是表柔比星出现了更高比例的4级中性粒细胞减少症发生率（18% vs. 6%），尚待长期充分随访时间以观察蒽环类药物所引起的毒性反应和血液系统的不良影响。可降低心脏事件发生率的脂质体阿霉素（pegylated liposomal doxorubicin, PLD）是将多柔比星包封于聚乙二醇化脂质体中的新型蒽环类药物，通过脂质体的聚乙二醇化作用，可以在脂质体表面形成稳定的隐形脂质体，达到减毒增效的目的，可较传统蒽环类药物降低近远期心脏毒性；刘维芳^[24]对比分析PLD与传统蒽环类药物治疗乳腺癌的疗效和毒性，结果发现：与传统蒽环类药物相比，PLD具有更高的pCR率（16.4% vs. 8.2%），且心脏反应症状明显较轻，心脏安全性更好；临床研究Opti-HER HEART^[18]应用PLD心脏事件的发生率为2.4%，但 ≥ 3 级LVSD为0；Brecan Trial研究^[20]采用PLD、Nab-P联合HP方案后HER-2阳性乳腺癌同步使用曲妥珠单抗联合蒽环类药物组 ≥ 3 级LVSD发生率为0。可见PLD在HER-2阳性乳腺癌当中具有潜在的研究和应用前景。总之，目前尚无传统蒽环类药物在HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗中具有较大心脏毒性的报道，是否具有长期心脏毒性尚未可知，但是PLD在未来具有很好应用倾向。但是由于PLD没有乳腺癌适应证，尚待大型前瞻性临床研究以证实其在HER-2阳性乳腺癌

新辅助治疗中的作用。

1.1.4 剂量密集型治疗还是常规方案治疗 II期临床研究BERENICE研究对比分析剂量密集型多柔比星、环磷酰胺（iddEC）序贯紫杉醇联合HP和氟尿嘧啶、表柔比星联合环磷酰胺（FEC）序贯多西他赛联合HP在HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗效果，结果发现iddEC组患者pCR率（61.8%）和FEC组相似（60.7%）^[19]。III期临床研究GeparOcto研究^[25]发现，HER-2阳性患者接受剂量密集表柔比星、紫杉醇和环磷酰胺外加HP（iddEPC+HP）方案或紫杉醇联合PLD外加HP（PM+HP）方案进行新辅助治疗后，iddEPC组和PM组pCR率分别为48.3%和48%，提示iddEPC方案并不能提高或降低HER-2阳性乳腺癌患者pCR率，所以由此看出剂量密集型治疗还是常规方案治疗两者并无明显区别。

1.2 蒽环类药物的“去”

在HP双靶双重HER-2阻断下，KRISTINE研究^[10]中接受TCbHP方案新辅助治疗患者的pCR率高达55.7%，3年EFS率高达94.2%（95% CI=91%~97.4%），为蒽环类药物HER-2阳性乳腺癌含新辅助治疗的基石地位带来了重要挑战；TRAIN-2研究^[11]对比分析3个周期FEC序贯6个周期紫杉醇联合（HPPHP，蒽环组）和9个周期紫杉醇、卡铂联合HP（PCbHP，去蒽环组）在HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗效果，结果发现蒽环组对比非蒽环组患者的pCR率（67% vs. 68%）与3年的EFS率[92.7%（95% CI=88.3%~96.2%） vs. 93.6%（95% CI=90.4%~96.6%）]相似，但具有较高的4级中性粒细胞减少症发生率（18% vs. 6%）；TRYPHAENA治疗方案研究^[12]也获得相似结果，TCbHP（非蒽环）组患者pCR率66.2%高于同步蒽环联合HP双靶组的61.6%和蒽环序贯HP双靶组的57.3%，刘真真等^[26]开展的单臂、临床试验Panphila研究在多西他赛、卡铂联合曲妥珠单抗（TCbH）基础上联合吡咯替尼进行新辅助治疗，获得高达55.1%的pCR率。仁济医院陆劲松教授团队^[27]开展的单臂临床试验NeoATP研究采用紫杉醇、卡铂、曲妥珠单抗联合吡咯替尼进行新辅助治疗后pCR率为69.81%。因此，无蒽环类药物的TCbHP方案被2022版中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南^[13]推荐为早期HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗的优选方案。此外，以单靶向治疗为基础的去蒽环甚至去化疗新辅助治疗也取得较好的疗效。王坤研究团队^[28]开展的neoCARH

研究,对比分析6个周期多西他赛、卡铂联合曲妥珠单抗(TCbH,去葱环组)与标准4个周期表柔比星、环磷酰胺序贯4个周期TH(EC-TH,葱环组)方案新辅助治疗HER-2阳性早期乳腺癌的疗效和安全性,结果发现,去葱环组患者pCR率更高(56.1% vs. 38.5%),并且TCbH可以有效避免葱环类与靶向药物联用到的心脏毒性。另一项Tanaka等^[29]开展的研究使用Nab-P和H方案新辅助治疗,pCR率高达66.7%;我国医科大学附属盛京医院刘彩刚教授团队^[30]开展的MUKDEN01研究发现,去化疗、去曲妥珠单抗5个周期吡咯替尼、来曲唑联合达尔西利的方案治疗后,激素受体(hormone receptor,HR)阳性、HER-2阳性乳腺癌pCR率高达30.4%,与PHEDRA研究^[15]中HR阳性、HER-2阳性乳腺癌亚组pCR率29.9%相似,期待该方案能以曲妥珠单抗为对照组开展随机对照临床研究,通过长期生存获益能撼动曲妥珠单抗在治疗乳腺癌中的基石地位。但是,单靶向新辅助治疗的病例数有限,随访时间不充分,其新辅助治疗效果尚待大型、多中心、前瞻性临床研究予以证实。总之,在靶向治疗加持下,无葱环类药物的新辅助治疗方案在HER-2阳性乳腺癌中均获得较好的pCR率和EFS,在新辅助治疗的HER-2阳性高危乳腺癌患者当中,是去除还是保留葱环类药物,需要综合考虑,以保证患者较好的长期生存获益为前提。

2 乳腺癌新辅助靶向治疗

2.1 新辅助靶向治疗周期的选择

治疗周期也是HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗前的重要考量因素。NeoSphere研究与PEONY、PHEDRA方案治疗^[8-9,15]发现,双靶新辅助4个周期后,HER-2阳性乳腺癌pCR率高达42%~45.8%,低于6个周期TRYPHAENA、KRISTINE及Opti-HER HEART方案治疗^[10,12,18]的pCR率的55.7%~66.2%。因此,6个周期TCbHP方案被中国乳腺癌新辅助治疗专家共识^[5]推荐为早期HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗的优选治疗方案周期。而8个周期中BERENICE、Brecan Trial方案治疗^[19-20]pCR率为60.7%~80.2%,9个周期TRAIN-2研究^[11]患者pCR率为67%,患者LVSD \geq 3级的发生率为1%。总之,目前研究呈现出随着新辅助HP双靶治疗周期的越长,HER-2阳性乳腺癌患者pCR率越高的趋势,然而,至于长疗

程、高pCR率的方案能不能让患者长久的生存获益,尚待长期临床随访研究进一步揭示,且有待前瞻性、随机对照头对头临床研究证实HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗的最佳周期,但是对于目前的研究显示,8个周期的效果还是较好的。

2.2 新辅助靶向药物搭配—紫杉醇类药物的选择

紫杉醇类药物作为HER-2阳性乳腺癌新辅助化疗药物的常选用药,种类主要有:紫杉醇^[31]、多西他赛^[32]、Nab-P^[33]、脂质体紫杉醇^[34],其中TRAIN-2、BERENICE方案均采用紫杉醇联合HP方案进行新辅助治疗,pCR率为61.8%~67%^[11,19],紫杉醇在2022版中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南^[13]中,作为HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗的I级推荐方案的药物。Nab-P不仅仅是作为传统紫杉醇的一个升级,有研究^[35]发现其在骨髓抑制和周围神经毒性副作用上,比起传统紫杉醇来说患者相对更可以耐受。GeparX研究^[36]也证实单周Nab-P联合HP(曲妥珠单抗生物仿制药ABP 980联合帕妥珠单抗)双靶治疗提高了患者的总pCR(44.9%)。Opti-HER HEART研究pCR率高达56.6%^[18],低于Brecan Trial研究和NEONAB研究^[20,37]的80%,上述研究均提示Nab-P在HER-2阳性乳腺癌的新辅助治疗中具有较好作用,但由于上述研究纳入样本量较少,尚待大型临床研究以证实Nab-P在HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗中的疗效及安全性。NeoSphere、PEONY、PHEDRA、TRYPHAENA等方案研究^[8-9,12,15]均采用多西他赛联合HP方案进行新辅助治疗,pCR率为41%~61.6%,低于上述部分研究Nab-P组的80%,且相关研究多为III期大型临床研究,因此,多西他赛在目前研究中最常被使用的新辅助靶向配偶药,也被《中国乳腺癌新辅助治疗专家共识》^[5]推荐为早期HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗的优选治疗方案用药。脂质体紫杉醇属于传统紫杉醇的衍生物,李柳丹等^[38]研究脂质体紫杉醇对比传统的紫杉醇治疗前后的效果,结果显示脂质体紫杉醇治疗效果比传统紫杉醇治疗效果好,总有效率94.44%高于传统紫杉醇组的77.78%,且不良反应发生率8.33%,明显低于传统紫杉醇组的27.78%。说明脂质体紫杉醇相对于传统紫杉醇来说,优先选择脂质体紫杉醇较为妥帖。此外,刘彩刚团队^[30]开展去化疗方案的MUKDEN01研究获得高达30.4%的pCR率,开创HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗去化疗方案的先河,期待长期随

访结果以证实去化疗新辅助治疗的生存获益。

2.3 双靶治疗药物的选择

首次证实在化疗基础上增加靶向治疗进行新辅助治疗的NOAH研究^[14]发现,化疗基础上增加曲妥珠单抗靶向治疗可以将HER-2阳性乳腺癌pCR率提高1倍(38.5% vs. 19.5%),并获得高达71%的3年EFS率(对照组EFS率:56%),开创了新辅助治疗的先河;研究^[30]发现,5个周期在来曲唑联合达尔西利联合单靶向治疗药物吡咯替尼后,HR阳性、HER-2阳性乳腺癌pCR率高达30.4%,也开启HER-2阳性乳腺癌真正去化疗新辅助治疗的先河,但由于APHINITY研究^[39]证实,在曲妥珠单抗(H)联合化疗辅助治疗的基础上,增加帕妥珠单抗(P)显著改善早期HER-2阳性乳腺癌的无侵袭性疾病生存期(invasive disease free survival, IDFS),且单靶方案新辅助治疗方案pCR率为30.4%~56.1%,普遍低于双靶新辅助治疗方案的39%~80%,且neoCARH等研究^[28,30]缺乏长期生存获益,目前HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗仍首选双靶向治疗,因此,双靶向药物的选择也是HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗要考虑的重要内容。

2.3.1 HP双靶向治疗 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗与HER-2的不同区域相结合,同时抑制同源二聚体及异源二聚体的形成,具有互补作用。针对HP双靶在HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗的研究开展甚多,HP双靶新辅助治疗的pCR率在39%~80%之间。首先,应用THP→FEC方案进行HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗的NeoSphere研究表明,与化疗基础上增加单靶的H组(29%)相比,化疗基础上增加联合HP双靶的患者的pCR率显著提高至45.8%^[8],THP→FEC方案被NCCN指南推荐为在HER-2阳性乳腺癌的标准新辅助治疗方案;KRISTINE研究^[10],双化疗药物紫杉类药物联合铂类药物加HP(TCbHP)可获得高达57.7%的pCR率,并获得高达94.2%的3年EFS率,并被推荐为早期HER-2阳性乳腺癌系统治疗的优选方案;TRAIN-2研究^[11]也获得高达67%~68%的pCR率和92.7%~93.6%的3年EFS率,PEONY、TRYPHAENA、Brecan Trial等研究^[9,12,20]获得高达39.3%~80.2%的pCR率,这更加证实HP双靶在HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗的地位,但是,以HP双靶为基础的新辅助治疗方案远低于临床需要的100%。因此,HP双靶为基础的新辅助治疗方案

难以满足临床需要,以双靶为基础的HER-2阳性乳腺癌的新辅助治疗方案陆续开展。

2.3.2 TKI+H的应用 TKI为小分子化合物,可与位于细胞内的催化结构域结合,通过竞争阻断HER-2信号进而阻止磷酸化及下游分子通路而发挥抗肿瘤的作用,被认为在克服耐药上存在一定的优势,可联合大分子曲妥珠单抗,通过里应外合、胞外胞内协同起到抗HER-2治疗的作用^[40]。目前用于HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗的TKI类药物主要有:拉帕替尼^[41]、吡咯替尼^[16]和奈拉替尼^[42]。

(1)拉帕替尼+H的应用:II期临床试验CHER-LOB研究和III期临床试验NeoALTTO研究^[43-44]发现,曲妥珠单抗(H)基础上拉帕替尼(L)双重抗HER-2治疗具有一定优势,取得高达46.7%~51.3%的pCR率,但由于3年EFS率84%(95%CI=77%~89%)未优于对照组,且CHER-LOB研究中获得pCR的患者5年无复发生存率和总生存率无明显获益,术后辅助HL双靶联合化疗组较对照组无明显生存获益且毒性增加^[44],HL双靶联合化疗的新辅助治疗方案也因此被剔除HER-2阳性乳腺癌的新辅助治疗方案。(2)吡咯替尼+H的应用:吡咯替尼是一种新型口服、不可逆的TKI,也是我国自主研发、国内首个原研EGFR/HER-2靶向创新药。单臂、II期单中心临床研究发现,以吡咯替尼和曲妥珠单抗双靶为基础新辅助方案的pCR率为69.81%~73.7%^[27],多中心临床研究发现,以吡咯替尼和曲妥珠单抗双靶为基础新辅助方案的pCR率为54.6%~55.1%^[17,26];III期临床试验PHEDRA研究^[15]采用TH+吡咯替尼序贯FEC方案进行新辅助治疗pCR率为41%,期待随着长时间的随访,上述研究方案获得较长的生存获益。(3)奈拉替尼+H的应用:奈拉替尼是一种有效的、不可逆的小分子抑制剂。美国Park教授等^[45]研究在紫杉醇基础上随机化奈拉替尼和曲妥珠单抗(12周)序贯4个周期多柔比星和环磷酰胺(AC),结果发现奈拉替尼组pCR率为39%高于曲妥珠单抗组的23%,且奈拉替尼组、HER-2+/HR-亚组pCR率为56%远高于曲妥珠单抗组的33%。NSABP FB-7研究^[46]在紫杉醇基础上对比分析奈拉替尼、曲妥珠单抗、奈拉替尼和曲妥珠单抗联合组(序贯4个周期AC方案)的新辅助治疗效果,结果发现,奈拉替尼和曲妥珠单抗联合组的pCR率为50%,高于奈拉替尼组的39%和曲妥珠单抗组的33.3%,其中腹泻是最常见的不

不良反应, 3~4级腹泻发生率31%~38%, 通过减少剂量和/或支持性措施或预防性洛哌丁胺可减轻腹泻。

2.3.3 抗体偶联药物 抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate, ADC) 类药物。是指将有生物活性的小分子药物通过连接子连接单克隆抗体, 由抗体、连接子和小分子细胞毒性药物组成, 兼具高度靶向性和高细胞毒性优势, 既能靶向HER-2靶点, 又能进行化疗杀伤, 在乳腺癌新辅助治疗中具有重要作用。目前用于HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗的ADC类药物主要有: T-DM1和T-DXd。临床试验PREDIX HER-2研究^[47]采用6个周期T-DM1[术后EC (表柔比星、环磷酰胺) 方案2个周期]和多西他赛、曲妥珠单抗 (皮下注射剂型5 mL, 600 mg)、帕妥珠单抗 (术后EC方案2个周期), 结果发现T-DM1组pCR为44.1%, 和HP双靶组的46.4%接近, 但HP双靶组3~4级发热性粒发生缺率高达26%、腹泻率高达14%、感染率高达11%, 均高于T-DM1组, 中位随访2.4年后, T-DM1和HP双靶组IDFS分别为97%和100%, 两组患者EFS率相似。III期临床试验KRISTINE研究^[10]发现, 6个周期T-DM1联合帕妥珠单抗 (T-DM1+P) pCR率为44%, 3年EFS率为85.3% (95% CI=80.5%~90.1%), 稍低于TCbHP组的55.7%pCR率和94.2%EFS率, 3~4级不良反应率为31.8%, 低于对照组TCbHP组的67.6%, 但两组患者3年IDFS相似 (96.7% vs. 97.5%)。III期临床试验KAITLIN研究^[48]在3~4个周期AC方案基础上随机18个周期的T-DM1联合帕妥珠单抗 (AC-KP) 或3~4个周期紫杉醇联合HP双靶 (AC-THP), 两组患者3年IDFS (93.1% vs. 94.2%) 和≥3级不良反应率相似 (51.8% vs. 55.4%)。总之, 上述研究开启了HER-2乳腺癌减法治疗的先河, T-DM1药物在HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗中展示出较好的治疗作用。此外, 新型的ADC药物, T-DXd在HER-2阳性以及HER-2低表达患者当中有潜在优势^[49-50]。但T-DXd适应于HER-2阳性转移的乳腺癌患者, 于2019年被美国FDA批准T-DXd用于不可切除或转移性HER-2阳性乳腺癌, 现有多项关于乳腺癌患者T-DXd的III期试验正在进行, 期待T-DXd能给HER-2阳性乳腺癌患者带来新辅助获益 (表1)。

表1 双靶新辅助治疗HER-2阳性乳腺癌治疗方案比较

Table 1 Comparison of dual-targeted neoadjuvant treatment strategies for HER-2 positive breast cancer

研究	pCR率 (%)	抗HER-2方案
NOAH ^[14]	65	HP
PEONY ^[9]	42	HP
NeoSphere ^[8]	45.8	HP
TRAIN-2 ^[11]	67	HP
BERENICE ^[19]	61.8	HP
TRYPHAENA ^[12]	50	HP
GeparOcto ^[25]	48.3	HP
neoCARH ^[28]	55.9	HP
NEONAB ^[37]	80	H
Breca Trial ^[20]	80.2	HP
CHER-LOB ^[43]	46.7	HL
NeoALTTO ^[44]	46.8	HL
PHEDRA ^[15]	73.7	吡咯替尼+H
GeparX ^[36]	44.9	ABP980+P
NSABP FB-7 ^[46]	50	奈拉替尼+H
KRISTINE ^[10]	44	HP+TDM-1

3 HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗后靶向治疗的选择

HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗的重要目的之一是体内药敏试验, 更好地指导术后治疗方案的选择。新辅助治疗后达到pCR者EFS和总生存率明显改善, 新辅助治疗后pCR也被认为是长期获益的替代指标^[51]。因此, 新辅助治疗后具有高复发风险、有肿瘤残留的 (non-pCR) 人群需要重点关注。KATHERINE研究^[52]发现, 对于HER-2阳性乳腺癌患者新辅助治疗后non-pCR者, 辅助治疗使用T-DM1使3年IDFS增加11.3% (88.3% vs. 77.0%), 显著降低50%复发或死亡风险。2021年St.Gallen国际乳腺癌会议^[53]中对于HER-2阳性患者, 在足疗程新辅助靶向治疗non-pCR者, 89%的国际专家建议使用T-DM1, 即便肿瘤残留直径<5 mm以及淋巴结阴性的患者, 也推荐使用T-DM1。因此, T-DM1被认为HER-2阳性乳腺癌患者新辅助治疗后non-pCR患者的标准治疗方案, 但是由于该研究中不足20%患者新辅助方案中采取HP双靶, 含双靶方案新辅助治疗后non-pCR者能否从T-DM1强化治疗中获益, 尚未可知。此外, ExteNET研究^[42]中, 354例患者新辅助治疗后, non-pCR的295例患者使用奈拉替尼患者的5年IDFS的绝对获益率 (7.4%), 奈

拉替尼也成为HER-2阳性乳腺癌患者新辅助治疗后non-pCR患者的重要选择。鉴于目前KATHERINE研究^[52]中HP双靶患者比例不足20%，结合T-DM1在国内价格昂贵及目前含双靶新辅助方案，我国2022版中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南^[13]推荐新辅助治疗后Miller-Payne系统分级4~5级患者，后期可继续双靶治疗；2022年版中国乳腺癌新辅助治疗专家共识也针对HER-2阳性、全疗程HP双靶联合化疗新辅助治疗后non-pCR患者治疗方案进行投票，59%专家同意对于新辅助治疗后Miller-Payne系统分级4级或残余肿瘤负荷系统1级患者使用HP双靶。总之，全疗程HER-2阳性乳腺癌HP双靶联合化疗后non-pCR者，T-DM1是首选治疗方案，奈拉替尼是重要选择，Miller-Payne系统分级4级或残余肿瘤负荷系统1级者可考虑使用HP双靶。

4 展 望

随着HER-2阳性乳腺癌的新辅助治疗的方案多样化，以及更多药物在中国获批上市，越来越多的临床研究在不断开展，未来对于乳腺癌在中国的治疗会不断更新，这就为患者的治疗积累丰富的经验，但是由于刚刚上市的药物很多不在医保范围内，且价格昂贵，对于患者来说，可选择性有限，所以也为临床研究增加了难度。针对HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗的热点问题，并不能完全持否定或肯定态度，但是对于最新文献的探究可以得出以下结论：(1) 蒽环类药物作为乳腺癌治疗的基石还是可以使用的，并且在临床上许多化疗方案都含有。(2) 新辅助治疗周期选择上，大部分是4~6个周期，但是本综述认为，针对IIA期患者可以适当延长至8个周期。(3) 紫杉醇类的选择上，可根据患者的经济条件来进行选择，各种类价格差别还是较大的，但是治疗效果上，总体来看Nab-P联合靶向治疗效果还是最好。(4) 双靶联合上，HP双靶连用还是最为权威。针对未来的关注热点，可以重点研究新型靶向药物的临床治疗，以重点增加患者的pCR为目的，造福更多HER-2阳性乳腺癌患者。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：程瑞负责文稿写作；纪文鑫、李尚朋、高红杰负责收集复习文献；代引海和周灿负责指导写作。

参考文献

- [1] 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. doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene[J]. *Science*, 1987, 235(4785):177–182. doi: 10.1126/science.3798106.
- [3] Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(34): 5700–5706. doi: 10.1200/JCO.2009.23.2025.
- [4] Choong GM, Cullen GD, O'Sullivan CC. Evolving standards of care and new challenges in the management of HER-2-positive breast cancer[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2020, 70(5): 355–374. doi: 10.3322/caac.21634.
- [5] 《中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2022年版)》专家组. 中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2022年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(1):80–89. doi:10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.01.011. Expert group of expert consensus on neoadjuvant treatment of breast cancer in China (2021 edition). Expert consensus on neoadjuvant treatment of breast cancer in China (2022 edition)[J]. *China Oncology*, 2022, 32(1): 80–89. doi: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.01.011.
- [6] Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1700–1712. doi: 10.1093/annonc/mdx308.
- [7] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials[J]. *Lancet*, 2012, 379(9814):432–444. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61625-5.
- [8] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER-2-positive breast

- cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1):25–32. doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9).
- [9] Shao ZM, Pang D, Yang HJ, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for Patients With Early or Locally Advanced ERBB2-Positive Breast Cancer in Asia: The PEONY Phase 3 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(3):e193692. doi: [10.1001/jamaoncol.2019.3692](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3692).
- [10] 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. doi: [10.1200/JCO.19.00882](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00882).
- [11] van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER-2 blockade for HER-2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12):1630–1640. doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30570-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30570-9).
- [12] 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 HER-2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA)[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9):2278–2284. doi: [10.1093/annonc/mdt182](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182).
- [13] Li JB, Jiang ZF. Chinese Society of Clinical Oncology Breast Cancer (CSCO BC) guidelines in 2022: stratification and classification[J]. *Cancer Biol Med*, 2022, 19(6):1–5. doi: [10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0277](https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0277).
- [14] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER-2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER-2-negative cohort[J]. *Lancet*, 2010, 375(9712):377–384. doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)61964-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61964-4).
- [15] Garside J, Healy N, Besson H, et al. PHEDRA: using real-world data to analyze treatment patterns and ibrutinib effectiveness in hematological malignancies[J]. *J Comp Eff Res*, 2018, 7(1):29–38. doi: [10.2217/cer-2017-0046](https://doi.org/10.2217/cer-2017-0046).
- [16] Xuhong JC, Qi X, Tang P, et al. Neoadjuvant Pyrotinib plus Trastuzumab and Chemotherapy for Stage I-III HER-2-Positive Breast Cancer: A Phase II Clinical Trial[J]. *Oncologist*, 2020, 25(12):e1909–1920. doi: [10.1002/onco.13546](https://doi.org/10.1002/onco.13546).
- [17] Mao X, Lv P, Gong Y, et al. Pyrotinib-Containing Neoadjuvant Therapy in Patients With HER-2-Positive Breast Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:855512. doi: [10.3389/fonc.2022.855512](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.855512).
- [18] Gavilá J, Oliveira M, Pascual T, et al. Safety, activity, and molecular heterogeneity following neoadjuvant non-pegylated liposomal doxorubicin, paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab in HER-2-positive breast cancer (Opti-HER HEART): an open-label, single-group, multicenter, phase 2 trial[J]. *BMC Med*, 2019, 17(1):8. doi: [10.1186/s12916-018-1233-1](https://doi.org/10.1186/s12916-018-1233-1).
- [19] Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER-2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(3):646–653. doi: [10.1093/annonc/mdx773](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx773).
- [20] Yang JX, Yang YQ, Wen XX, et al. Neoadjuvant pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus cyclophosphamide followed by nab-paclitaxel (Nab-P) as primary chemotherapy continuously combined with dual HER-2 blockage for HER-2-positive breast cancer: A single-arm phase 2 trial (Brecan Trial)[J]. *J Clin Oncol*, 40(16_suppl):e12622. doi: [10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e12622](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e12622).
- [21] Yamaguchi N, Fujii T, Aoi S, et al. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: a Bayesian network meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(16):2314–2320. doi: [10.1016/j.ejca.2015.07.031](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.031).
- [22] 汪思颖, 谢青路. 曲妥珠单抗联合表柔比星、环磷酰胺序贯紫杉醇对HER-2阳性转移性乳腺癌患者QLQ-C30评分的影响[J]. *黑龙江医药科学*, 2021, 44(5):64–65. doi: [10.3969/j.issn.1008-0104.2021.05.025](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-0104.2021.05.025).
- Wang SY, Xie QL. Effect of trastuzumab combined with epirubicin and cyclophosphamide sequential paclitaxel on QLQ-C30 score of HER-2 positive metastatic breast cancer patients[J]. *Heilongjiang Medicine And Pharmacy*, 2021, 44(5):64–65. doi: [10.3969/j.issn.1008-0104.2021.05.025](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-0104.2021.05.025).
- [23] 杨棋棋. 聚乙二醇化脂质体多柔比星联合多西他赛和曲妥珠单抗新辅助治疗HER-2阳性乳腺癌的临床研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2022. doi: [10.27111/d.cnki.ghyku.2022.000510](https://doi.org/10.27111/d.cnki.ghyku.2022.000510).
- Yang QQ. Clinical Study of Pegylated Liposome Doxorubicin Combined With Docetaxel And Trastuzumab As Neoadjuvant Therapy For HER-2 Positive Breast Cancer[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2022. doi: [10.27111/d.cnki.ghyku.2022.000510](https://doi.org/10.27111/d.cnki.ghyku.2022.000510).
- [24] 刘维芳. 聚乙二醇化脂质体阿霉素对比传统蒽环类药物在乳腺癌新辅助化疗中的疗效及不良反应[D]. 长春: 吉林大学, 2021. doi: [10.27162/d.cnki.gjlin.2021.001969](https://doi.org/10.27162/d.cnki.gjlin.2021.001969).
- Liu WF. Efficacy and side effects of pegylated liposome adriamycin compared with traditional anthracycline drugs in

- neoadjuvant chemotherapy of breast cancer[D]. Changchun: Jilin University, 2021. doi: [10.27162/d.cnki.gjlin.2021.001969](https://doi.org/10.27162/d.cnki.gjlin.2021.001969).
- [25] Schneeweiss A, Michel LL, Möbus V, et al. Survival analysis of the randomised phase III GeparOcto trial comparing neoadjuvant chemotherapy of intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for patients with high-risk early breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 160:100–111. doi: [10.1016/j.ejca.2021.10.011](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.10.011).
- [26] Liu Z, Wang C, Chen X, et al. Pathological response and predictive role of tumour-infiltrating lymphocytes in HER-2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant pyrotinib plus trastuzumab and chemotherapy (Panphila): a multicentre phase 2 trial[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 165:157–168. doi: [10.1016/j.ejca.2022.01.022](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.022).
- [27] Yin W, Wang Y, Wu Z, et al. Neoadjuvant Trastuzumab and Pyrotinib for Locally Advanced HER-2-Positive Breast Cancer (NeoATP): Primary Analysis of a Phase II Study[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(17):3677–3685. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-22-0446](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0446).
- [28] Gao HF, Wu Z, Lin Y, et al. Anthracycline-containing versus carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in combination with trastuzumab for HER-2-positive breast cancer: the neoCARH phase II randomized clinical trial[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13:17588359211009003. doi: [10.1177/17588359211009003](https://doi.org/10.1177/17588359211009003).
- [29] Tanaka S, Matsunami N, Morishima H, et al. De-escalated neoadjuvant therapy with nanoparticle albumin-bound paclitaxel and trastuzumab for low-risk pure HER-2 breast cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(6): 1099–1104. doi: [10.1007/s00280-019-03836-z](https://doi.org/10.1007/s00280-019-03836-z).
- [30] Niu N, Qiu F, Xu Q, et al. A multicentre single arm phase 2 trial of neoadjuvant pyrotinib and letrozole plus dalpiciclib for triple-positive breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7043. doi: [10.1038/s41467-022-34838-w](https://doi.org/10.1038/s41467-022-34838-w).
- [31] 张军峰, 刘秀宝, 李建军. 紫杉醇联合拉帕替尼治疗HER-2阳性晚期乳腺癌的疗效分析[J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(1):57–59. doi: [10.19381/j.issn.1001-7585.2022.01.022](https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2022.01.022).
- Zhang JF, Liu XB, Li JJ. Efficacy analysis of paclitaxel combined with rapatinib in the treatment of HER-2 positive advanced breast cancer[J]. *The Journal of Medical Theory and Practice*, 2022, 35(1): 57–59. doi: [10.19381/j.issn.1001-7585.2022.01.022](https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2022.01.022).
- [32] 段海波, 胡倩, 林颖欣, 等. 曲妥珠单抗联合拉帕替尼及多西紫杉醇一线治疗HER-2阳性晚期乳腺癌的安全性和有效性[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(18):3159–3163. doi: [10.3969/j.issn.1672-4992.2020.18.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2020.18.013).
- Duan HB, Hu Q, Lin YX, et al. The toxicity and efficacy of trastuzumab combined with lapatinib and docetaxel as first line treatment for HER-2 positive advanced breast cancer[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2020, 28(18): 3159–3163. doi: [10.3969/j.issn.1672-4992.2020.18.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2020.18.013).
- [33] 黄平, 黄佳欢, 陈俊青, 等. 白蛋白紫杉醇治疗HER-2阴性晚期乳腺癌的效果和安全性分析[J]. *浙江医学*, 2021, 43(9):946–950. doi: [10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.9.2020-2289](https://doi.org/10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.9.2020-2289).
- Huang P, Huang JH, Chen JQ, et al. Efficacy and safety of albumin-bound paclitaxel in treatment of HER-2 negative advanced breast cancer[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2021, 43(9): 946–950. doi: [10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.9.2020-2289](https://doi.org/10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.9.2020-2289).
- [34] 李红梅. 紫杉醇脂质体和多西他赛用于乳腺癌新辅助化疗的效果及安全性比较[J]. *中外医学研究*, 2022, 20(4):115–118. doi: [10.14033/j.cnki.cfmr.2022.04.032](https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2022.04.032).
- Li HM. Comparison of effect and safety of paclitaxel liposome and docetaxel in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. *Chinese and Foreign Medical Research*, 2022, 20(4):115–118. doi: [10.14033/j.cnki.cfmr.2022.04.032](https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2022.04.032).
- [35] 李颜君. 注射用白蛋白结合型紫杉醇与普通紫杉醇治疗转移性乳腺癌的近期疗效及安全性研究[J]. *中国实用医药*, 2022, 17(7): 161–164. doi: [10.14163/j.cnki.11-5547/r.2022.07.058](https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2022.07.058).
- Li YJ. Short-term efficacy and safety of albumin-bound paclitaxel for injection and ordinary paclitaxel in the treatment of metastatic breast cancer[J]. *China Practical Medical*, 2022, 17(7): 161–164. doi: [10.14163/j.cnki.11-5547/r.2022.07.058](https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2022.07.058).
- [36] Blohmer JU, Link T, Reinisch M, et al. Effect of Denosumab Added to 2 Different nab-Paclitaxel Regimens as Neoadjuvant Therapy in Patients With Primary Breast Cancer: The GeparX 2 × 2 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(7): 1010–1018. doi: [10.1001/jamaoncol.2022.1059](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.1059).
- [37] Murphy C, Muscat A, Ashley D, et al. Tailored NEOadjuvant epirubicin, cyclophosphamide and Nanoparticle Albumin-Bound paclitaxel for breast cancer: the phase II NEONAB trial—clinical outcomes and molecular determinants of response[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2):e0210891. doi: [10.1371/journal.pone.0210891](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210891).
- [38] 李柳丹, 陈伟荣. 紫杉醇脂质体与传统紫杉醇治疗乳腺癌的效果比较[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(18):133–135. doi: [10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.18.061](https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.18.061).
- Li LD, Chen WR. Comparison of paclitaxel liposome and traditional paclitaxel in the treatment of breast cancer[J]. *China Practical Medical*, 2020, 15(18):133–135. doi: [10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.18.061](https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.18.061).
- [39] Gelber RD, Wang XV, Cole BF, et al. Six-year absolute invasive disease-free survival benefit of adding adjuvant pertuzumab to trastuzumab and chemotherapy for patients with early HER-2-positive breast cancer: A Subpopulation Treatment Effect Pattern Plot (STEPP) analysis of the APHINITY (BIG 4–11) trial[J]. *Eur J*

- Cancer, 2022, 166:219–228. doi: [10.1016/j.ejca.2022.01.031](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.031).
- [40] 陈怡萌, 徐兵河. HER-2阳性乳腺癌酪氨酸激酶抑制剂治疗进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(3):265–271.
Chen YM, Xu BH. Progress of tyrosine kinase inhibitors in HER-2 positive breast cancer[J]. Chinese Clinical Oncology, 2021, 26(3): 265–271.
- [41] Guarneri V, Dieci MV, Griguolo G, et al. Trastuzumab-lapatinib as neoadjuvant therapy for HER-2-positive early breast cancer: survival analyses of the CHER-Lob trial[J]. Eur J Cancer, 2021, 153:133–141. doi: [10.1016/j.ejca.2021.05.018](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.05.018).
- [42] Chan A, Moy B, Mansi J, et al. ExteNET Study Group. Final Efficacy Results of Neratinib in HER-2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial[J]. Clin Breast Cancer, 2021, 21(1): 80–91. doi: [10.1016/j.clbc.2020.09.014](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.09.014).
- [43] Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(16):1989–1995. doi: [10.1200/JCO.2011.39.0823](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.0823).
- [44] Huober J, Holmes E, Baselga J, et al. Survival outcomes of the NeoALTTO study (BIG 1–06): updated results of a randomised multicenter phase III neoadjuvant clinical trial in patients with HER-2-positive primary breast cancer[J]. Eur J Cancer, 2019, 118:169–177. doi: [10.1016/j.ejca.2019.04.038](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.038).
- [45] Park JW, Liu MC, Yee D, et al. Adaptive Randomization of Neratinib in Early Breast Cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(1): 11–22. doi: [10.1056/NEJMoa1513750](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513750).
- [46] Jacobs SA, Robidoux A, Abraham J, et al. NSABP FB-7: a phase II randomized neoadjuvant trial with paclitaxel + trastuzumab and/or neratinib followed by chemotherapy and postoperative trastuzumab in HER-2+ breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2019, 21(1): 133. doi: [10.1186/s13058-019-1196-y](https://doi.org/10.1186/s13058-019-1196-y).
- [47] Matikas A, Johansson H, Grybäck P, et al. Survival Outcomes, Digital TILs, and On-treatment PET/CT During Neoadjuvant Therapy for HER-2-positive Breast Cancer: Results from the Randomized PREDIX HER-2 Trial[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(3):532–540. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-22-2829](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-2829).
- [48] Krop IE, Im SA, Barrios C, et al. Trastuzumab Emtansine Plus Pertuzumab Versus Taxane Plus Trastuzumab Plus Pertuzumab After Anthracycline for High-Risk Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer: The Phase III KAITLIN Study[J]. J Clin Oncol, 2021, 40:438–448. doi: [10.1200/JCO.21.00896](https://doi.org/10.1200/JCO.21.00896).
- [49] Doi T, Shitara K, Naito Y, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER-2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(11): 1512–1522. doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30604-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30604-6).
- [50] Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER-2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(6): 779–789. doi: [10.1016/s1470-2045\(21\)00086-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00086-3).
- [51] Broglio KR, Quintana M, Foster M, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER-2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(6): 751–760. doi: [10.1001/jamaoncol.2015.6113](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6113).
- [52] Mamounas EP, Untch M, Mano MS, et al. Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER-2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE[J]. Ann Oncol, 2021, 32(8): 1005–1014. doi: [10.1016/j.annonc.2021.04.011](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.04.011).
- [53] Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021[J]. Ann Oncol, 2021, 32(10): 1216–1235. doi: [10.1016/j.annonc.2021.06.023](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023).

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:程瑞,纪文鑫,周灿,等. HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗的热点问题与研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(5):771–781. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.017](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.017)

Cite this article as: Cheng R, Ji WX, Zhou C, et al. Hot topics and research advances in neoadjuvant therapy for HER-2 positive breast cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2023, 32(5): 771–781. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.017](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.017)