

HER2阳性乳腺癌新辅助治疗策略和现状

刘运江, 杨超

Strategy and Status of Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer

LIU Yunjiang, YANG Chao

The Breast Center, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China



刘运江 医学博士、主任医师、教授、博导, 河北省中青年突出贡献专家, 河北医科大学外科学学科带头人, 河北省肿瘤微环境与耐药重点实验室主任, 河北省重点学科外科学(A类领先)学科带头人。曾任河北医科大学第四医院副院长。兼任中国医药教育学会理事及乳腺疾病专业委员会副主任委员, 中国健康管理协会健康科普专委会常务副主任委员, 中国临床肿瘤学会乳腺癌专委会(CSCO BC)常委, 中国抗癌协会肿瘤整形专委会常委, 中国抗癌协会乳腺癌专委会委员, 国家肿瘤质控中心乳腺癌质控专委会委员, 中华预防医学会妇保分会乳腺疾病预防学组专家委员, 中国医师协会外科医师分会乳腺外科医师专委会常委, 中华医学会外科分会乳腺外科学组委员。作为主持人获得河北省人民政府科技进步一等奖2项、三等奖2项。在国家级以上学术期刊发表论文150余篇, 其中SCI 50余篇, 最高影响因子22.8分; 主编及参编著作10余部;

主编国家级行业指南3部、专家共识1部, 参编数十部; 作为组长单位leading-PI承担新药注册多中心Ⅲ期临床研究3项, 以分中心PI参研多项国际、国内临床研究; 承担各类科技攻关课题30余项。任《临床外科杂志》《实用癌症杂志》*Translational Breast Cancer Research*等多本杂志常务编委、编委等。

Abstract: Neoadjuvant therapy is a preoperative systemic treatment for patients with breast cancer. This therapy has greatly improved the clinical outcomes of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer, which is associated with poor prognosis. Currently, dual anti-HER2 antibodies, including trastuzumab and pertuzumab, combined with non-anthracycline chemotherapy is one of the standard regimens to achieve high pathologic complete response rate and satisfactory efficacy. The combination of trastuzumab with tyrosine kinase inhibitors, antibody-drug conjugate drugs, or immunotherapy combined with target therapy, under the indications of reasonable biomarkers, is effective for HER2-positive breast cancer. In this article, we briefly reviewed neoadjuvant therapy in the dual-targeting therapy era and discussed its future perspectives.

Key words: HER2-positive breast cancer; Neoadjuvant therapy; pCR; Trastuzumab; Pertuzumab

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

摘要: 乳腺癌新辅助治疗是指在手术前进行的全身药物治疗。人表皮生长因子受体2(HER2)阳性乳腺癌预后不良, 新辅助治疗为HER2阳性乳腺癌的治疗提供了新型模式, 已经彻底改变了其治疗方式和预后。目前曲妥珠单抗和帕妥珠单抗双重抗HER2靶向联合非蒽环类化疗是首选的较高病理完全缓解率(pCR)以及更好预后的新辅助方案之一。未来曲妥珠单抗联合小分子TKI药物, 以及新的ADC类药物, 免疫治疗联合靶向治疗等, 结合可靠生物标志物后, 将实现HER2阳性乳腺癌更为精准的治疗。本文就双靶时代的HER2阳性乳腺癌新辅助治疗进行简要综述, 并对其未来发展方向进行展望。

关键词: HER2阳性乳腺癌; 新辅助治疗; pCR; 曲妥珠单抗; 帕妥珠单抗

中图分类号: R730.58

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

2020年, 全球乳腺癌确诊病例超过226万, 超过肺癌成为发病最高的癌症, 且导致全球近685 000人死亡^[1]。大约60%乳腺癌患者确诊时为早期乳腺癌, 其中15%~20%的浸润性乳腺癌为人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor

收稿日期: 2023-09-04; 修回日期: 2023-10-19

作者单位: 050011 石家庄, 河北医科大学第四医院乳腺中心

作者简介: 刘运江(1963-), 男, 博士, 教授, 主任医师, 主要从事乳腺疾病的诊疗及肿瘤免疫学、肿瘤微环境与耐药等基础研究工作, E-mail: lyj818326@126.com, ORCID: 0000-0001-7202-2004

receptor 2, HER2) 阳性, 表现为HER2基因扩增或蛋白过表达, HER2阳性乳腺癌的侵袭性强, 复发及转移风险较高, 且对内分泌治疗和标准化疗反应欠佳, 患者预后较差。HER2高表达被视为乳腺癌结局不良的重要预测因素。随着抗HER2治疗药物的研发与应用, 该分子亚型乳腺癌患者结局得到了显著改善。抗HER2靶向治疗主要包括3类药物, 分别是传统的大分子抗体、小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 类和抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 药物。大分子抗体靶向于HER2细胞外结构域, 例如曲妥珠单抗和帕妥珠单抗, 与HER2的细胞外结构域 (ECD) IV和II结合, 抑制细胞内HER2信号通路, 阻滞细胞周期并介导抗体依赖的细胞毒性; 小分子TKI, 与HER2和其他家族成员的细胞内酪氨酸激酶结构域结合, 与ATP竞争, 阻断磷酸化及下游信号通路转导; ADC由单克隆抗体和小分子细胞毒药物通过连接器偶联而成, 利用单克隆抗体的靶向性, 特异性识别肿瘤细胞表面的HER2等抗原, 在抗体介导的内吞作用下进入肿瘤细胞内部, 再释放细胞毒素, 从而杀死肿瘤细胞。对于HER2阳性乳腺癌, 目前新辅助治疗已得到广泛关注和重视。

1 HER2阳性乳腺癌是新辅助治疗的优势人群

新辅助治疗是乳腺癌综合治疗中非常重要的组成部分, 其目的是将不能手术的乳腺癌降期为可手术乳腺癌, 不能保乳的乳腺癌降期为可保乳的乳腺癌, 以及获得乳腺癌患者对药物敏感性的相关信息, 从而指导术后辅助治疗。现今分子分型精准治疗时代, 通过新辅助治疗达到病理完全缓解 (pathologic complete response, pCR) 的乳腺癌患者, 预后相比未达到pCR患者得到了显著改善, 尤其是HER2阳性和三阴性乳腺癌患者, 这两种分子分型乳腺癌通过合理的新辅助治疗能大幅度提高pCR率, 提高了保乳和保腋率, 更改善了患者的长期生存。目前国内CSCO BC指南2023版对于HER2阳性乳腺癌新辅助治疗的适应证为肿瘤大于2 cm^[2], CBCS指南2022版将HER2阳性乳腺癌列为新辅助治疗的优选人群^[3]。通过新辅助治疗, 具有一定肿瘤负荷的HER2阳性乳腺癌能获得体内药敏信息, 新辅助治疗未达pCR后可予以辅助强化治疗。NCCN指南对于HER2阳性乳腺癌适应证更为宽泛, T1b以上的患者都建议行新辅助治疗。HER2阳性乳腺癌治疗策略的改变首先是基于

NOAH研究结果, 对于HER2阳性乳腺癌患者的新辅助治疗, 曲妥珠单抗新辅助化疗比单独新辅助化疗的tpCR率增加了一倍 (38% vs. 19%, $P=0.001$), bpCR从22%提高到43%, 长期随访, 3年无事件生存率有显著改善 (71% vs. 56%), 提示在化疗的基础上加上抗HER2治疗不仅能显著提高pCR, 且能改善患者的远期预后。因此, 奠定了曲妥珠单抗在HER2阳性乳腺癌新辅助治疗中的标准地位^[4]。

2 HER2阳性乳腺癌新辅助治疗的双靶时代

国内CSCO BC指南2023版和CBCS指南2022版, 对HER2阳性乳腺癌新辅助治疗方案一级推荐为TCbHP方案。帕妥珠单抗是继曲妥珠单抗后第二个用于治疗HER2阳性乳腺癌的单克隆抗体。新辅助临床研究NeoSPHERE评估了曲妥珠单抗 (H)+帕妥珠单抗 (P)+多西他赛 (T) 4种不同组合方案新辅助治疗局部晚期、炎性或早期HER2阳性乳腺癌患者的疗效和安全性。结果表明, THP组明显高于TH组bpCR (45.8% vs. 29%, $P=0.0141$)、tpCR (39.3% vs. 21.5%), 且并未显著增加不良反应^[5]。5年无进展生存期 (PFS) 和无病生存期 (DFS) 分别为86%和84%, 表明新辅助帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西他赛联合使用达到pCR的患者有很好的长期预后。基于亚裔人群的PEONY桥接研究, 曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗组和对照组的tpCR率分别为39.3%和21.8%, 与NeoSPHERE研究结果一致, 证实亚洲人群加用帕妥珠单抗可显著提高tpCR率, 且安全性数据与已知的帕妥珠单抗的安全谱一致^[6]。与NeoSPHERE研究不同的是, 帕妥珠单抗组术后给予3个周期FEC化疗后, 继续应用帕妥珠单抗维持治疗共1年。2022年SABCS会议公布了PEONY研究的长期疗效和安全性最终分析结果, 帕妥珠单抗组和安慰剂组5年EFS率分别为84.8%和73.7% ($P=0.027$)。5年DFS率分别为86.0%和75.0% ($P=0.028$)。5年OS率分别为93.9% vs. 90.0% ($P=0.26$), 帕妥珠单抗组呈阳性趋势 ($HR=0.53$; 95%CI: 0.23, 1.19), 安全性数据与已知的帕妥珠单抗安全谱一致^[7]。

伴随NeoSPHERE以及PONEY等研究结果的公布, HP双靶在HER2阳性早期乳腺癌新辅助治疗中的作用和地位已经明确, 但如何优化化疗药物, 使HP双靶治疗患者获得最佳的治疗效果以及相对可控的毒性成为该领域的热点问题。其中的焦点问题就是在HP双靶的基础上, 蒽环药物的作用和价值到底如何? 能否在HER2阳性早期乳腺癌患者

新辅助治疗中免除蒽环类药物？TRAIN-2是第一项评估无蒽环类化疗联合HP双靶用于早期HER2阳性乳腺癌患者新辅助治疗的临床研究。入组患者分别接受5-氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺（共3个周期）方案，随后接受紫杉醇联合卡铂（共6个周期）治疗，或者接受9个周期的紫杉醇联合卡铂治疗。2018年该研究主要终点pCR结果发布：蒽环类/无蒽环类化疗联合曲妥珠单抗+帕妥珠单抗新辅助治疗呈现相似获益（pCR分别为67% vs. 68%, $P=0.95$ ）^[8]。2020年ASCO报道其3年随访结果，3年EFS分别为92.7%和93.5%，3年OS分别为97.7%和98.2%，有无蒽环对于患者的EFS、OS均无明显影响。在安全性方面，含蒽环方案的血液学毒性和心脏学毒性相对更大^[9]。TRAIN-2研究的随访结果显示，HP双靶联合非蒽环类药物可以在保证良好近期及远期疗效的同时，明显降低毒性反应。

KRISTINE研究比较了曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+化疗（TCbH+P）与T-DM1+P用于新辅助治疗的疗效及安全性。结果显示，新辅助TCbH+P与T-DM1+P相比，有更好的pCR率（56% vs. 44%, $P=0.01551$ ）。进一步随访发现，对于接受TCbH+P达到pCR的患者，其3年IDFS可达97.5%^[10]。基于以上研究结果，CSCO乳腺癌诊疗指南2023版将TCbHP方案作为乳腺癌术前治疗首选；PEONY研究则验证了亚洲人群中THP方案的有效性和安全性，THP方案也被纳入I级推荐。在2023版指南更新中，THP×6推荐顺序前于THP×4，双靶联合已经是HER2阳性患者治疗的基石，6周期THP方案更能保证患者的足疗程治疗。此外，随着更多循证证据的涌现，HER2阳性乳腺癌正式进入双靶治疗时代。

国产原酪氨酸激酶抑制剂吡咯替尼属多靶点TKI，能够更全面地抑制HER2通路，并在一定程度上逆转大分子单抗的耐药，其在临床前研究中已显现出强大的抗肿瘤效果。PHEDRA研究探索联合单克隆抗体、细胞毒药物和不可逆靶向HER2的TKI，旨在进一步提高HER2阳性乳腺癌缩瘤效果。PHEDRA研究取得了预期的理想结果，吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛的tpCR率为41%，对照组为22%。在ORR方面，吡咯替尼组达到91.6%，而对照组为81.9%^[11]。PHEDRA研究展现了TKI药物在HER2阳性乳腺癌新辅助领域的潜力，其结果对于临床实践有着重要的影响。2023版CSCO BC指南中新增TH+吡咯替尼方案为HER2阳性乳腺癌新辅助治疗II级推荐。

3 HER2阳性乳腺癌新辅助治疗新探索

新一代ADC药物在抗HER2治疗方面蓬勃发展，T-DM1作为第一个获批应用到乳腺癌的ADC类药物，在国外是晚期HER2阳性乳腺癌治疗的标准二线推荐方案，新辅助治疗后未达到pCR的患者推荐术后T-DM1辅助治疗。在早期HER2阳性乳腺癌新辅助治疗临床研究中，PREDIX HER2临床研究中显示新辅助T-DM1单独应用显示出相当的pCR，具有更有利的安全性^[12]。然而，在KRISTINE研究中，T-DM1+帕妥珠单抗新辅助治疗HER2阳性乳腺癌pCR率低于TCbHP方案。长期随访发现，接受T-DM1和帕妥珠单抗组的3年EFS比接受曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的全身化疗组更差^[13]。由于HER2的异质性可能影响T-DM1联合帕妥珠单抗组导致较低的pCR率，因此，HER2阳性早期乳腺癌新辅助治疗方案不常规推荐T-DM1联合帕妥珠单抗^[14]。

Trastuzumab Deruxtecan（T-DXd）是一种新型抗HER2靶向ADC药物，由人源化抗HER2 IgG1抗体、可裂解的四肽连接子和拓扑异构酶-Ⅰ抑制剂（喜树碱类衍生物DXd）组成。T-DXd在晚期HER2阳性乳腺癌患者中显示出了良好的结果^[15-16]。DESTINY-Breast11探索了在高危（淋巴结阳性[N1-3]或原发肿瘤T3~4期）、局部晚期或炎性HER2阳性的早期乳腺癌患者中对比T-DXd单药和T-DXd序贯THP（紫杉醇、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗）以及ddAC（多柔比星和环磷酰胺）-THP的新辅助治疗的疗效和安全性^[17]。该研究是首个评估T-DXd在HER2阳性早期高危乳腺癌患者新辅助治疗中应用的临床试验，旨在探索新辅助治疗阶段，单独使用T-DXd或使用T-DXd再序贯化疗是否能取代当前标准治疗或取代蒽环类药物。

在肿瘤免疫治疗时代，正在探索在围手术期HER2阳性乳腺癌中添加免疫检查点抑制剂。新辅助阿替利珠单抗联合抗HER2双重治疗和化疗应用于HER2阳性的II/III期乳腺癌（Neo-PATH），阿替利珠单抗组的tpCR为61.2%^[18]。关于早期HER2阳性乳腺癌的新辅助免疫治疗的进一步试验，如NeoHIP^[19]和APTneo^[20]的研究正在进行中。

目前，我国HER2阳性乳腺癌新辅助治疗优先推荐曲帕双靶联合化疗。然而，由于HER2结合位点受损、下游信号转导通路激活和HER2基因扩增及蛋白高表达等原因会发生曲妥珠单抗耐药。因此，联合具有曲妥珠单抗互补活性的其他抗HER2药物或为解决方案。TKI类药物可通过增强抗HER2单抗的抗体依赖性细胞介导的细胞毒效应和

增强HER2表达强化抗HER2单抗的疗效,强强联合,有效克服曲妥珠单抗耐药。吡咯替尼是中国自主研发的口服、小分子、不可逆的TKI类靶向药,同时具有抗HER1、HER2和HER4活性^[21],具有全能、强效的抗肿瘤作用。笔者正在开展一项马来酸吡咯替尼片联合表柔比星+环磷酰胺序贯紫杉类+曲妥珠单抗新辅助治疗HER2阳性乳腺癌的随机、开放、平行对照、多中心研究,截止目前已经接受手术患者60例,tpCR率达到66.7%,HER2+ HR-患者PCR率更高达88.5%;试验组ORR率达到100%,显示吡咯替尼小分子显著缩瘤的特点。不良反应总体可控,洛哌丁胺一级预防可明显降低腹泻发生率。希望这一大小分子联合的新辅助方案能为HER2阳性乳腺癌患者提供新的治疗选择。

HER2阳性乳腺癌新辅助治疗在早期治疗的体系中占有越来越重要的地位,双靶联合化疗是标准方案。如何进一步提高pCR率并改善患者预后还在进一步探索中,随着临床研究的探索,HER2阳性乳腺癌预后会越来越好。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

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.
- [2] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 乳腺癌诊疗指南2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 29-34. [Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Breast cancer diagnosis and treatment guide 2023[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023: 29-34.]
- [3] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954-1040. [Breast cancer Professional Committee of China Anti Cancer Association. Guidelines Specifications for Breast Cancer Diagnosis and Treatment of China Anti Cancer Association (2021 Edition)[J]. Zhongguo Ai Zheng Za Zhi, 2021, 31(10): 954-1040.]
- [4] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in atients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort[J]. Lancet, 2010, 375(9712): 377-384.
- [5] 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.
- [6] Shao Z, Pang D, Yang H, *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.
- [7] Shao Z. Final analysis of the Phase III PEONY trial: long-term efficacy and safety of neoadjuvant-adjuvant pertuzumab or placebo, plus trastuzumab and docetaxel, in patients with HER2-positive early or locally advanced breast cancer[C]//2022 San Antonio Breast Cancer Symposium: 2022 Dec 6-10. San Antonio, TX, United States: AACR, 2023.
- [8] 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.
- [9] van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, *et al.* Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual ERBB2 blockade in patients with ERBB2-positive breast cancer: a secondary analysis of the TRAIN-2 randomized, phase 3 trial[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(7): 978-984.
- [10] Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, *et al.* Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1): 115-126.
- [11] Wu J, Jiang Z, Liu Z, *et al.* Neoadjuvant pyrotinib, trastuzumab, and docetaxel for HER2- positive breast cancer (PHEDRA): a double-blind, randomized phase 3 trial[J]. BMC Med, 2022, 20(1): 498.
- [12] Hatschek T, Foukakis T, Bjohle J, *et al.* Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and docetaxel vs trastuzumab emtansine in patients with ERBB2-positive breast cancer: a phase 2 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(9): 1360-1367.
- [13] 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.
- [14] Filho OM, Viale G, Stein S, *et al.* Impact of HER2 heterogeneity on treatment response of early-stage HER2-positive breast cancer: phase II neoadjuvant clinical trial of T-DM1 combined with pertuzumab[J]. Cancer Discov, 2021, 11(10): 2474-2487.
- [15] Modi S, Saura C, Yamashita T, *et al.* Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(7): 610-621.
- [16] Cortes J, Kim SB, Chung WP, *et al.* Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 386(12): 1143-1154.
- [17] Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) alone or in sequence with THP, versus standard treatment (ddAC-THP), in HER2-positive early breast cancer[EB/OL]. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05113251>.
- [18] Ahn HK, Sim SH, Suh KJ, *et al.* Response rate and safety of a neoadjuvant pertuzumab, atezolizumab, docetaxel, and trastuzumab regimen for patients with ERBB2-positive stage II/III breast cancer: The neo-PATH phase 2 nonrandomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2022, 8(9): 1271-1277.
- [19] Neoadjuvant HER2-targeted therapy +/- immunotherapy with pembrolizumab (neoHIP): An open-label randomized phase II trial[EB/OL]. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747120>.
- [20] Neoadjuvant treatment of HER2 positive early high-risk and locally advanced breast cancer (APTneo)[EB/OL]. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03595592>.
- [21] Li X, Yang C, Wan H, *et al.* Discovery and development of pyrotinib: a novel irreversible EGFR/HER2 dual tyrosine kinase inhibitor with favorable safety profiles for the treatment of breast cancer[J]. Eur J Pharm Sci, 2017, 15(110): 51-61.

[编辑校对: 邱颖慧]

作者贡献:

刘运江: 文章撰写、审阅

杨超: 文章修改