

HER2 阳性乳腺癌治疗中蒽环类药物应用的研究进展

董孟浩, 魏文慧, 单本杰, 王金男, 潘跃银
(中国科学技术大学附属第一医院, 安徽 合肥 230000)

摘要: 蒽环类药物是乳腺癌治疗的基石之一, 鉴于蒽环类药物令人担忧的心脏毒性限制以及抗人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 治疗药物的发展, 导致蒽环类药物在 HER2 阳性乳腺癌新辅助和辅助治疗中的地位受到挑战。全文从 HER2 阳性乳腺癌新辅助和辅助治疗的临床研究中探讨蒽环类药物的“去留”作一综述。

关键词: 乳腺癌; HER2; 蒽环; 新辅助治疗; 辅助治疗

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2024)01-0006-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.01.B002

Research Progress on Anthracycline in the Treatment of HER2 Positive Breast Cancer

DONG Menghao, WEI Wenhui, SHAN Benjie, WANG Jinnan, PAN Yueyin
(The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230000, China)

Abstract: The application of anthracycline drugs is one of the cornerstones of breast cancer treatment. However, the status of anthracycline drugs in the new adjuvant and adjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive breast cancer is facing a challenge at present, due to its cardiac toxicity and the development of new anti-HER2 drugs. This paper discusses the “fate” of anthracycline drugs in new adjuvant and adjuvant treatment of HER2 positive breast cancer, bases on the recent research evidence and evidence-based medicine.

Subject words: breast cancer; HER2; anthracycline; neoadjuvant therapy; adjuvant therapy

在过去的 20 年中, 由于综合化疗和多种 HER2 靶向药物联合使用, 早期 HER2 阳性乳腺癌患者的结局显著性改善。NeoSphere 和 PEONY 研究显示曲妥珠单抗与帕妥珠单抗的双靶策略在新辅助化疗中使病理完全缓解 (pathologic complete response, pCR) 率显著性提升, 由 20% 上升至 39%^[1-2]。随着抗人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 药物的引入, 曲妥珠单抗和蒽环类药物联合使用成为一个挑战, 在评估这些药物同时使用的临床试验中, 心脏毒性显著性增加。曲妥珠单抗辅助试验 (HERA) 显示, 接受曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者中, 在 1 年内患慢性心力衰竭的比例为 1.73%, 其中 94% 患者之前接受过基于蒽环类治疗, 而对照组中为 0.06%^[3]。NSABP B-31 临床试验显

示, 接受曲妥珠单抗和蒽环类药物治疗的患者中, 3 年 III~IV 级心力衰竭的发生率为 4.1%^[4]。鉴于蒽环类药物和曲妥珠单抗的潜在心脏毒性, 蒽环类药物的“去留”也成为当今的争议点。本文重新审视蒽环类药物在 HER2 阳性乳腺癌新辅助化疗和术后辅助化疗中的价值。

1 蒽环类药物在 HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗中的临床研究证据

1.1 HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗中应保留蒽环类药物

MD 安德森癌症中心进行一项观察性研究, 旨在评估接受曲妥珠单抗联合蒽环类药物的 HER2 阳性乳腺癌患者新辅助化疗的 pCR 率。接受紫杉醇和曲妥珠单抗序贯氟尿嘧啶、表柔比星 (Epirubicin, E)、

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划 (202104j07020040)

通信作者: 潘跃银, E-mail: panyueyin@ustc.edu.cn

收稿日期: 2023-07-03; **修回日期:** 2023-08-25

环磷酰胺(Cyclophosphamide,C)联合曲妥珠单抗方案(n=235)对比多西他赛(Docetaxel,T)、卡铂(Carboplatin,Cb)联合曲妥单抗方案(n=65)治疗的患者 pCR 率分别为 60.6%和 43.3%($P=0.016$),两组心脏射血分数下降无显著性差异($P=0.52$),含蒽环类药物组和不含蒽环类药物组基线时的平均心脏射血分数分别为 64.3%和 64.7%。两组的心脏射血分数从基线到随访期间检测到的最低值平均下降均为 8%^[5]。BERENICE(NCT02132949)是一项针对心功能正常患者的非随机、Ⅱ期、开放标签、多中心研究,A 组患者接受 4 个周期的剂量密集型阿霉素和环磷酰胺,然后接受 12 个周期的标准剂量紫杉醇加 4 个周期曲妥珠单抗和帕妥珠单抗,B 组患者接受 4 个周期标准剂量的氟尿嘧啶/表阿霉素/环磷酰胺,然后接受 4 个周期多西他赛和 4 个周期标准剂量的曲妥珠单抗和帕妥珠单抗治疗,BERENICE Ⅱ期试验结果表明,曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合蒽环类药物对 HER2 阳性乳腺癌患者具有长期心脏安全性,A 组中只有 3 例患者发生Ⅲ~Ⅳ级心力衰竭事件,B 组中没有患者发生Ⅲ~Ⅳ级心力衰竭事件^[6]。

在新辅助治疗中,需要进一步研究才能确定新型小分子酪氨酸激酶抑制剂吡咯替尼是否能够带来临床益处,需要与曲妥珠单抗和帕妥珠单抗等单克隆抗体进行比较。一项真实世界研究首次评估了 EC 方案联合吡咯替尼作为抗 HER2 治疗在Ⅱ~Ⅲ期 HER2 阳性乳腺癌患者新辅助化疗中的疗效和安全性,研究表明,EC 方案 4 个周期联合吡咯替尼的方案在 HER2 阳性乳腺癌的新辅助化疗治疗中具有一定的可行性,且安全性可控。该研究共纳入 37 例患者,客观缓解率(objective response rate,ORR)为 97.3%,2 例达到临床完全缓解,34 例获得临床部分缓解,1 例病情持续稳定,无一例出现疾病进展。35 例手术患者中,11 例(31.4%)获得乳腺病灶 pCR,腋窝淋巴结病理阴性率为 61.3%^[7]。

除了吡咯替尼,脂质体蒽环类药物与曲妥珠单抗、帕妥珠单抗的新辅助治疗方案也在不断探索中。Brecan 单臂Ⅱ期研究纳入 HER2 阳性乳腺癌($cT_{2-3}N_{0-1}M_0$)患者,术前接受 4 个周期的脂质体多柔比星、环磷酰胺、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗,然后接受 4 个周期的白蛋白结合型紫杉醇、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗双靶治疗。总体上,该方案新辅助治疗的

pCR 率为 80.2%(77/96)。常见的 ≥ 3 级不良事件为中性粒细胞减少(30.2%)、乏力(8.3%)和周围感觉神经病变(7.3%)。在新辅助治疗期间未发生 >2 级的心脏毒性事件,没有治疗相关死亡。该方案是治疗早期 HER2 阳性乳腺癌的一种可行、有效的新辅助方案,具有较高的 pCR 率和可接受的心脏毒性^[8]。同样,在 Opti-HER HEART 研究中,同时使用脂质体多柔比星、紫杉醇和曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的新辅助治疗方案,pCR 达 56.6%,并且心脏不良事件的发生率较低,基线时的平均心脏射血分数为 66%(范围为 57%~88%),治疗结束后心脏射血分数与基线相比几乎没有变化,新辅助治疗期间心脏事件的发生率为 2.4%(95%CI:0.2%~8.4%)^[9]。

早期乳腺癌试验协作组对 2012 年 1 月 1 日之前乳腺癌辅助或新辅助治疗的试验进行荟萃分析,使用含蒽环类药物的紫杉烷类方案的复发率比不含蒽环类药物的方案低 14%(RR=0.86,95%CI:0.79~0.93, $P=0.0004$)。与相同剂量的 TC 方案相比,在 TC 方案的同时加入蒽环类药物可减少复发,含蒽环类药物组方案与不含蒽环类药物组方案 10 年复发率分别为 12.3%、21.0%^[10]。

2023 年 ESMO 乳腺癌大会上汇报了一项单臂Ⅱ期 ZoNAnTax 研究结果,该研究纳入ⅡA~ⅢB 期 HER2 阳性乳腺癌患者,评估 ZoNAnTax 新辅助方案治疗的疗效,手术前接受多柔比星(Doxorubicin,A)-环磷酰胺 $\times 4$ 联合唑来膦酸,然后序贯 TH $\times 4$ 联合唑来膦酸,5 年无病生存率(disease-free survival,DFS)为 79.3%,其中达到 pCR 患者的 5 年 DFS 为 83.3%,未达到 pCR 患者的 5 年 DFS 为 76.5%($P=0.57$),5 年总生存率(overall survival,OS)为 86.2%,其中 pCR 的患者 5 年 OS 为 95.8%,而非 pCR 患者 5 年 OS 为 79.4%($P=0.08$)。研究表明,ZoNAnTax 新辅助方案(含蒽环类)治疗 HER2 阳性乳腺癌在 DFS 和 OS 率方面具有长期获益^[11]。

根据 KATHERINE 研究,从新辅助治疗转变为辅助强化模式的结果来看,目前对于去除蒽环类的证据并不足够充分。在接受 TDM-1 强化治疗的患者组中,有高达 77.9%患者在新辅助阶段采用含蒽环方案,意味着这部分患者大多数在治疗前经过了蒽环类和紫杉类方案的筛选^[12]。此外,在 CTNeoBC 的荟萃分析中,HER2 阳性乳腺癌患者的 pCR 与无事

件生存率(event-free survival, EFS)获益之间的关系是基于以含蒽环类方案为主体的分析基础上建立的,因此不应盲目扩大其适用范围^[13]。在HER2阳性乳腺癌的I-SPY2试验中,所有患者均接受含蒽环类的新辅助治疗(紫杉醇和曲妥珠单抗),随后序贯阿霉素和环磷酰胺,结果表明接受双靶治疗的乳腺癌患者获得较高的pCR率^[14]。在心脏毒副作用方面,以安全性为主要目标的TRYPHAENA研究证实,包含蒽环类和不包含蒽环类的方案在心脏安全性方面无显著性差异。在整个研究期间,共有48例患者出现心脏不良事件,其中,A组含蒽环类方案有13例患者(18.1%),B组含蒽环类方案有15例患者(20.0%),C组不含蒽环类方案有20例患者(26.3%)发生心脏不良事件^[15]。因此,蒽环类方案仍然被纳入美国国家综合癌症网络(NCCN)指南的推荐中。

1.2 HER2阳性乳腺癌新辅助治疗中应舍去蒽环类药物

在新辅助治疗方面,pCR已经成为HER2阳性乳腺癌替代DFS的终点。越来越多的临床研究结果表明,针对HER2阳性乳腺癌的新辅助治疗需要采用靶向优化和蒽环弱化的治疗策略,以达到更高的部分缓解或完全缓解的比例。一项纳入11 049例HER2阳性乳腺癌患者荟萃分析数据表明,双重HER2阻断联合化疗是HER2阳性乳腺癌新辅助治疗的优先选择,最好是舍去蒽环类药物而采用卡铂^[16]。

CTNeoBC研究发现,即使Luminal B(HER2阳性)患者经过蒽环类新辅助治疗后达到pCR,也不能带来长期的临床获益^[13]。TRYPHAENA研究在探索曲妥珠单抗和帕妥珠单抗双靶治疗安全性的同时,证实了与蒽环类联合使用可以持续改善治疗效果。非蒽环组TCbHP×6与蒽环组FEC+HP×3序贯THP×3、FEC×3序贯THP×3的总pCR率分别为51.9%、50.7%和45.3%。经过5年以上随访,两组3年DFS和OS无统计学差异^[15]。TRAIN-2研究比较了曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合FEC×3序贯紫杉醇-Cb×6和紫杉醇-Cb×9的治疗方案,两组的PCR率分别为67%和68%。蒽环组和非蒽环组的3年EFS分别为92.7%和93.6%。虽然疗效终点显示两组EFS无显著性差异,但是使用蒽环类化疗的患者出现≥3级的发热性中性粒细胞减少比不含蒽环类药物组更常见[23例(10%) vs 3例(1%), $P<0.001$],并且含蒽环

类化疗组出现2例继发性白血病,而不含蒽环类化疗组未出现;含蒽环类药物组1例患者死于肺栓塞,可能与治疗相关;未使用蒽环类化疗的患者,在辅助阶段完成1年曲妥珠单抗完整疗程的比例更高(97% vs 89%)^[17]。尽管TRAIN-2未被设计为非劣效性试验,但TRAIN-2研究数据与探索非蒽环类药物为基础的治疗方案联合HER2靶向治疗的其他试验的一致性,可以支持无蒽环类药物的新辅助治疗方案用于II~III期HER2阳性乳腺癌患者。同时,这也得到了最新NCCN指南的认可,NCCN指南将以蒽环类药物为基础的治疗方案从之前的首选列表中去除,认为其仅在某些情况下有效。TCb-HP方案可达到类似于以蒽环类药物为基础方案的最佳疾病结局,骨髓毒性、心脏毒性和继发性白血病也显著性降低。舍去蒽环类药物可能是一种重要的新辅助治疗方案。然而,该研究使用的9个周期非标准设计方案可能导致一些未知的长期不良反应。因此,为了确认这些结果,还需要进行长期的随访。

JBCRG-20(Neo-peaks)研究中,接受无蒽环方案新辅助治疗达到pCR的116例患者中,111例术后未再给予蒽环类治疗,5年DFS为97.3%。提示对于HER2阳性的早期乳腺癌患者,在不含蒽环的新辅助治疗后取得pCR,远期预后良好,可以舍去蒽环类药物辅助治疗。与单纯TCbHP治疗组相比,单纯恩美曲妥珠单抗(T-DM1)+P治疗组不仅pCR率,而且5年的DFS、无远处复发生存率(distant disease/recurrence-free survival, DDFS)、OS均类似,可见对于T-DM1+P治疗具有反应性的患者是可以尝试豁免化疗^[18]。TCbHP是HER2阳性早期乳腺癌新辅助治疗的标准方案,为了降低化疗的毒性,Neo-peaks研究探索了单独使用双重HER2阻断药物或T-DM1联合或不联合帕妥珠单抗的疗效。2023 ESMO乳腺癌大会上进一步公布了Neo-peaks研究的长期生存数据,确定了新辅助治疗后pCR患者接受无蒽环类药物治疗方案的可行性。以临床治疗反应为指导,调整T-DM1+P后的治疗策略,有助于将化疗毒性降至最低。新辅助治疗后达到pCR的患者长期预后良好,辅助治疗舍去蒽环类药物可能是一个合理的选择,但如有残留病灶则需调整治疗^[18]。

一项对HER2阳性原发性乳腺癌患者进行的新辅助II期前瞻性、开放性临床研究表明,采用白蛋白

结合型紫杉醇、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的治疗方案,在 HER2 阳性乳腺癌患者中,pCR 率达到了 64%,此方案不包含蒽环类药物和卡铂。pCR 组和未获得 pCR 组患者的 5 年无侵袭性疾病生存(invasive disease-free survival,iDFS)分别为 96.3%和 74.3%,pCR 率与 TCbHP 方案相当,但治疗相关毒性较少。研究表明,在 HER2 阳性乳腺癌患者新辅助化疗方案中,避免使用蒽环类药物和卡铂是可行的^[19]。同样的,一项来自真实世界研究,旨在比较使用或不使用含蒽环类药物的新辅助治疗方案在治疗 HER2 阳性早期乳腺癌的有效性,该研究纳入了来自 8 家医院 371 例患者,237 例患者接受 AC-THP 方案,而 134 例患者接受 6 个周期的 TCbHP 方案,两组 pCR 率无统计学差异($P=0.246$),含蒽环组的复发率为 6.8%(16 例),TCbHP 组的复发率为 4.5%(6 例)。在中位随访 2.9 年中,含蒽环组的 3 年 EFS 为 92.5%,而 TCbHP 组为 95.4%^[20]。

全国多中心 10 年回顾性研究(CSBrS-012)含或不含蒽环类药物的新辅助化疗用于中国 HER2 阳性乳腺癌患者的疗效分析结果显示,倾向评分配对前,非靶向患者($OR=1.91,95\%CI:1.13\sim3.23,P=0.015$)和双重 HER2 靶向患者($OR=0.55,95\%CI:0.33\sim0.92,P=0.021$)中,含蒽环组与不含蒽环组的 pCR 率有统计学差异,但倾向评分后 pCR 率差异消失。倾向评分前后,含蒽环组与不含蒽环组在单靶向患者中的 pCR 率均无统计学差异。该研究进一步为 HER2 阳性乳腺癌在靶向治疗时代舍去蒽环类药物治疗提供了临床证据^[21]。

靶向治疗的敏感性是决定靶向强化能否成为化疗降阶的理由。HER2 阳性乳腺癌具有一定的异质性,在 PAMELA 研究中使用 PAM50 检测内生亚型发现,在 ER 阳性/HER2 阳性患者中,HER2-enriched 比例不到 50%,而在 ER 阴性/HER2 阳性患者中高达 85%。因此,只有这部分患者才能从靶向强化治疗中获益。同时,研究表明在 ER 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者中,发生 HER2 异质性的概率较高,并且对 TDM-1 治疗不敏感^[22]。因此,未来追求 HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗优化的方向应该是在靶向治疗敏感的前提下实现“加靶减化”,而不是只关注“蒽环的取舍”。

综上,目前对于使用“去蒽环”方案作为 HER2

阳性乳腺癌新辅助治疗的证据还不充分,未来需要进行更高水平的研究来证实其疗效,以便在临床实践中加以应用。

2 蒽环类药物在 HER2 阳性乳腺癌辅助治疗中的临床研究证据

2.1 HER2 阳性乳腺癌辅助治疗中应保留蒽环类药物

对于 HER2 阳性乳腺癌患者术后辅助治疗指南、循证证据均支持含蒽环类方案。一项横断面调查研究选取 2017 年全国范围内 110 家乳腺癌年手术量超过 200 例的医疗机构,以问卷调查形式开展研究,调查内容包括手术医师及其所在医院和科室的基本情况、乳腺癌手术开展情况,以及对乳腺癌术后辅助治疗相关热点问题的具体决策,结果显示,对于 HER2 阳性/ER 阴性患者,85.5%医院辅助化疗首选蒽环序贯紫杉类联合靶向治疗^[23]。

国外开展的 FNCLCC-PACS 04、NSABP B-31、NCCTG N9831、BCIRG-006、HERA 和 APHINITY 等 HER2 靶向辅助治疗研究设计中,均含有蒽环类药物^[3-4,24-27]。BCIRG-006 研究结果显示,AC-TH 与 TCH 两组数据结果类似,但不能充分支持“去蒽环”。该研究是关于两种含曲妥珠单抗方案(AC-TH,TCH)与 AC-T 针对 HER2 阳性早期乳腺癌辅助治疗的疗效和安全性的比较,研究纳入 2001—2004 年期间共 3 222 例淋巴结阳性或淋巴结阴性的高危乳腺癌患者,主要终点为 DFS,次要终点为 OS 及安全性。从研究设计的角度,该研究为比较有无曲妥珠单抗差异的优效性设计,本身无统计效力来判断 AC-TH 与 TCH 方案是否疗效差异,是否“去蒽环”仍需更多研究证实。

尽管已经有多篇文章报道 HER2 阳性乳腺癌术后辅助阶段可以“去蒽环”治疗,但含蒽环的辅助治疗方案仍是指南推荐和认可的方案。研究显示,脂质体多柔比星在联合环磷酰胺和曲妥珠单抗序贯紫杉醇和曲妥珠单抗辅助治疗 HER2 阳性患者的心脏毒性发生率仅 4.2%,试验组 5 年 DFS 为 81.3%,对照组 5 年 DFS 为 82.3%,两组 5 年 DFS 无统计学差异^[28]。

TOP2A 基因编码拓扑异构酶 II α ,是蒽环类药物的直接分子靶点。该基因经常与 HER2 共同扩增。

Arriola 等^[29]纳入 245 例接受蒽环类辅助治疗的乳腺癌患者,评估 TOP2A 是否可以预测蒽环类辅助治疗获益。根据 TOP2A 扩增状态将 HER2 扩增患者分层,结果显示,较未扩增患者, TOP2A/HER2 共扩增患者接受蒽环类辅助治疗,具有更长的 DFS 和 OS, TOP2A/HER2 共扩增患者和非共扩增患者的中位 OS 分别为 119 个月和 94 个月。 TOP2A/HER2 共扩增患者的中位 DFS 为 115 个月,而无共扩增的患者中位 DFS 为 68.1 个月^[29]。

蒽环类药物敏感人群为 HER2/TOP2A 共扩增,若存在抗 HER2 靶向治疗药物可及性问题,使用蒽环较非蒽环获益更显著性。国内外指南均推荐蒽环类药物是 HER2 阳性乳腺癌辅助治疗的基石。对于淋巴结阳性或淋巴结阴性但伴有高危因素的 HER2 阳性乳腺癌患者,含蒽环类方案为首选推荐;若可耐受,辅助化疗应考虑使用含有蒽环联合紫杉类的方案,尤其是高危患者,心脏高风险患者可考虑脂质体多柔比星替代传统蒽环类。

2.2 HER2 阳性乳腺癌辅助治疗中应舍去蒽环类药物

无蒽环类药物方案的非劣效性研究首次在 BCIRG-006 试验中得到验证。该试验将 3 222 例可手术的 HER2 阳性乳腺癌患者随机分组,分别接受 AC-T、AC-TH 或 TcbH 方案。尽管该研究并未将 AC-TH 与 TcbH 进行比较,但上述方案最终获得了相似的结局:随访 10 年后,AC-TH 与 TcbH 两组 10 年 DFS 率分别为 74.6%和 73.0%,10 年 OS 率分别为 85.9%和 83.3%。当将数据分析限制在淋巴结阳性或淋巴结超过 4 枚阳性的患者时,两组同样取得了相似的长期结局。然而,在接受蒽环类药物治疗的患者中,≥3 级慢性心力衰竭的发生率显著性升高 (2% vs 0.4%),治疗相关白血病的病例也较多(7 例 vs 无)^[26]。在 APHINITY 试验的亚组分析中也观察到相似的治疗结果,22%(n=1062)入组患者在抗 HER2 药物的基础上接受了无蒽环类药物的辅助治疗方案,DFS 率达 91%,而接受蒽环类药物患者组 DFS 率为 89%^[27]。

APT 研究是一项单臂临床研究,共入组 400 例淋巴结阴性和 6 例伴有微小转移淋巴结、肿瘤小于 3 cm 的早期乳腺癌患者,手术后接受曲妥珠单抗联合紫杉醇(80 mg/m² qw×12 w)方案进行治疗。APT 研究首次报告了 HER2 阳性、无淋巴结转移的乳

癌患者降阶辅助治疗的长期结果,该研究中位随访 6.5 年后,7 年 iDFS 为 93.3%。由于该研究中大多数患者为激素受体阳性、HER2 阳性乳腺癌,长期复发风险较高,仍需更长时间随访。2023 年在 *Lancet Oncol* 分析报告了 10 年结局,10 年 iDFS 率为 91.3%^[30]。APT 研究证实了以紫杉类化疗为基础的去蒽环类化疗方案联合靶向治疗能够取得较好的生存获益和安全性,这为去蒽环类化疗提供了有力证据。国内外各大诊疗指南已经将其作为 HER2 阳性早期乳腺癌辅助治疗的首选方案。通过识别具有与标准治疗相当或更高疗效和降低毒性的替代方案,可以进一步改善辅助治疗策略的耐受性。

ATEMPT 研究入组 I 期 HER2 阳性早期乳腺癌,随机接受 TH 方案或 T-DM1 单药治疗 1 年,结果显示,T-DM1 组的 3 年 iDFS 率达 97.5%,提示对于这部分患者可以采用无化疗的方案^[31]。在 Aphinity 试验中,2 400 例患者中的 535 例(22%)患者接受了无蒽环类药物方案联合双重 HER2 阻断,结果显示,使用和不使用蒽环类药物患者的 iDFS 相似^[27]。

目前,多个指南仍然推荐将 AC-THP 和 TcbHP 这两种方案并列用于 HER2 阳性乳腺癌的辅助治疗。此外,随着帕妥珠单抗辅助临床试验结果的公布,AC-THP 和 TcbHP 方案也被多个指南推荐用于伴有高危因素的 HER2 阳性乳腺癌的辅助治疗。对于低危、淋巴结阴性且不能耐受蒽环类药物的患者,可以尝试使用“去除蒽环类药物”方案,例如 TC+H 方案或 TH 方案。

3 蒽环类药物在 HER2 阳性复发或转移性乳腺癌治疗中的价值

HER-2 阳性复发或转移性乳腺癌的治疗方案以各种抗 HER2 靶向治疗为基础。在选择晚期乳腺癌的治疗方案时,需要综合考虑多种因素。在一线和二线治疗后,通常缺乏标准的治疗方案。晚期乳腺癌患者的中位总生存时间为 2~3 年,不同分子亚型的患者生存时间有所不同。临床上,蒽环类药物在早期乳腺癌中广泛应用和积累的心脏毒性通常限制了其在晚期乳腺癌一线方案选择中的使用。一些专家组讨论认为,在未证明蒽环类耐药且未超过累积剂量限制的晚期乳腺癌中,可以考虑单药或联合使用蒽

环类药物。脂质体阿霉素、表柔比星和吡柔比星的心脏毒性较多柔比星轻。在一项比较脂质体多柔比星与常见挽救方案(对照组)对紫杉醇难治性晚期乳腺癌患者的疗效分析中,发现脂质体多柔比星和对照组的PFS和OS相似(PFS:中位PFS 2.9个月 vs 2.5个月,HR=1.26,95%CI:0.98~1.62,P=0.11;OS:中位OS 11.0个月 vs 9.0个月,HR=1.05,95%CI:0.82~1.33,P=0.71)。脂质体多柔比星的疗效与普通挽救方案相当,是一种有用的治疗选择^[32]。在临床实践中,应根据患者情况进行个体化治疗,并定期进行安全性评估。使用蒽环类药物时,应注意定期进行心电图和多普勒超声心动检查评估心脏状况。

综上,在HER2阳性乳腺癌新辅助和辅助治疗中,蒽环类药物基础上联合或序贯抗HER2靶向治疗仍然具有重要地位,在双靶向药物的基础上进行“去蒽环”还需进一步探索。通过临床研究设计,筛选优势人群,避免化疗药物的不良反应,是未来的研究方向。

参考文献:

- [1] GIANNI L, PIENKOWSKI T, IM Y H, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 791-800.
- [2] 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.
- [3] CAMERON D, PICCART-GEBHART M J, GELBER R D, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1195-1205.
- [4] TAN-CHIU E, YOTHERS G, ROMOND E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31 [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(31): 7811-7819.
- [5] BAYRAKTAR S, GONZALEZ-ANGULO A M, LEI X, et al. Efficacy of neoadjuvant therapy with trastuzumab concurrent with anthracycline- and nonanthracycline-based regimens for HER2-positive breast cancer [J]. *Cancer*, 2012, 118(9): 2385-2393.
- [6] SWAIN S M, EWER M S, VIALE G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(3): 646-653.
- [7] LI F, LIANG Y, LUO M, et al. The efficacy and safety of epirubicin and cyclophosphamide combined with pyrotinib in neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer: a real-world study [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1041111.
- [8] YANG J X, YANG Y Q, HU W Y, et al. A phase II study of neoadjuvant PLD/cyclophosphamide and sequential nab-paclitaxel plus dual HER2 blockade in HER2-positive breast cancer [J]. *Oncologist*, 2023 Jun 5. [Online ahead of print]
- [9] GAVILA J, OLIVEIRA M, PASCUAL T, et al. Safety, activity, and molecular heterogeneity following neoadjuvant non-pegylated liposomal doxorubicin, paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab in HER2-positive breast cancer (Opti-HER HEART): an open-label, single-group, multicenter, phase 2 trial [J]. *BMC Med*, 2019, 17(1): 8.
- [10] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Electronic Address BOC OAU, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials [J]. *Lancet*, 2023, 401(10384): 1277-1292.
- [11] COSTA S, SOUSA C A M. Five-year survival analysis of phase II ZoNAnTax trial: evaluation of zoledronic-acid addition to a neoadjuvant trastuzumab, anthracycline and docetaxel-containing regimen; proceedings of the 2023 ESMO Breast Cancer Congress, Berlin, Germany, 12 May, 2023 [C]. ELSEVIER; ENGLAND, 2023.
- [12] MAMOUNAS E P, UNTCH M, MANO M S, et al. Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(8): 1005-1014.
- [13] CORTAZAR P, ZHANG L, UNTCH M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [J]. *Lancet*, 2014, 384(9938): 164-172.
- [14] CLARK A S, YAU C, WOLF D M, et al. Neoadjuvant T-

- DM1/pertuzumab and paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab for HER2 (+) breast cancer in the adaptively randomized I-SPY2 trial[J]. *Nat Commun*,2021,12(1):6428.
- [15] SCHNEEWEISS A,CHIA S,HICKISH T,et al. Long-term efficacy analysis of the randomised,phase II TRYPHAENA cardiac safety study: evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer[J]. *Eur J Cancer*,2018,89:27–35.
- [16] VILLACAMPA G,MATIKAS A,OLIVEIRA M,et al. Landscape of neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*,2023,190:112885.
- [17] VAN DER VOORT A,VAN RAMSHORST M S,VAN WERKHOVEN E D,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.
- [18] INOUE K,MASUDA N,TAKANO T. Long-term outcomes of neoadjuvant trastuzumab emtansine + pertuzumab (T-DM1+P) and docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab (TCbHP) for HER2-positive primary breast cancer: JBCRG20 study (Neo-peaks); proceedings of the 2023 ESMO BC,Berlin,Germany,12 May,2023 [C]. ELSEVIER:ENGLAND,2023.
- [19] LAVASANI S M,SOMLO G,YOST S E,et al. Phase 2 prospective open label study of neoadjuvant nab-paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab in patients with HER2-positive primary breast cancer[J]. *Cancer*,2023,129(5):740–749.
- [20] DE PINHO I S,LUZ P,ALVES L,et al. Anthracyclines versus no anthracyclines in the neoadjuvant strategy for HER2+ breast cancer: real-world evidence [J]. *Clin Drug Investig*,2023,43(9):691–698.
- [21] CHEN H,MAIMAITIAILI A,LIU Z,et al. Efficacy analysis of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in female patients with HER2-positive breast cancer in China: a nationwide,multicenter,10-year retrospective study(CSBrS-012)[J]. *Ther Adv Med Oncol*,2023,15:17588359231156146.
- [22] LLOMBART-CUSSAC A,CORTES J,PARE L,et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label,single-group,multicentre,phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*,2017,18(4):545–554.
- [23] 张琪,郭榕,李伦,等. 中国早期乳腺癌术后辅助治疗开展现状——一项基于 110 家医院的横断面调查研究[J]. *中国癌症杂志*,2019,29(8):561–567.
- ZHANG Q,GUO R,LI L,et al. Current status of adjuvant therapy for early stage breast cancer in China: a cross-sectional study based on 110 hospitals.[J]. *China Oncology*,2019,29(8):561–567.
- [24] SPIELMANN M,ROCHE H,DELOZIER T,et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial[J]. *J Clin Oncol*,2009,27(36):6129–6134.
- [25] RUSSELL S D,BLACKWELL K L,LAWRENCE J,et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials [J]. *J Clin Oncol*,2010,28(21):3416–3421.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] YANG F O,HSU N C,MOI S H,et al. Efficacy and toxicity of pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy in early-stage breast cancer: a multicenter retrospective case-control study[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*,2018,14(3):198–203.
- [29] ARRIOLA E,RODRIGUEZ-PINILLA S M,LAMBROS M B,et al. Topoisomerase II alpha amplification may predict benefit from adjuvant anthracyclines in HER2 positive early breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*,2007,106(2):181–189.
- [30] TOLANEY S M,TARANTINO P,GRAHAM N,et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label,single-arm,phase 2 APT trial [J]. *Lancet Oncol*,2023,24(3):273–285.
- [31] TOLANEY S M,TAYOB N,DANG C,et al. Adjuvant trastuzumab emtansine versus paclitaxel in combination with trastuzumab for stage I HER2-positive breast cancer (ATEMPT): a randomized clinical trial [J]. *J Clin Oncol*,2021,39(21):2375–2385.
- [32] KELLER A M,MENNEL R G,GEORGOULIAS V A,et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer[J]. *J Clin Oncol*,2004,22(19):3893–3901.