



医师报
2021年2月25日

本版责编：黄晶
美编：杜晓静
电话：010-58302828-6858
E-mail: ysbhuangjing@163.com

CARDIO-ONCOLOGY

肿瘤心脏病学专栏

B3

HER2 阳性乳腺癌新辅助化疗思辨 新辅助化疗蒽环类药物 何去何从？

20 世纪 90 年代以后开始了在新辅助模式下改进治疗方案的探索，双靶较单靶方案显著提高 HER2+ 乳腺癌的 PCR 及 DFS。而在双靶方案的选择中，曲妥珠单抗联合拉帕替尼虽然在 NeoALLTO 等新辅助研究中取得成功，但并未在 ALLTO 辅助试验中显示生存获益，且腹泻发生率较高，没有成为目前标准的新辅助治疗方案。而曲妥珠单抗与帕妥珠单抗的联合不仅在 NeoSphere、PEONY 等新辅助研究中取得 PCR 翻倍的结果，也在 APHINTY 辅助研究中取得了 3 年及 6 年的持续生存获益，目前“妥妥双靶”方案成为 HER2+ 乳腺癌新辅助治疗的标准。HER2+ 乳腺癌新辅助化疗在双靶加持前提下，蒽环的去留成为人们关注的焦点。



徐莹莹 教授



方凤奇 教授

全面去蒽环为时尚早

▲中国医科大学附属一院乳腺外科 徐莹莹

去蒽环大势所趋

▲大连医科大学附属第一医院 方凤奇

TRAIN-2 和 TRYPHAENA 研究： 去不去蒽环 结果相似

首先，在新辅助试验中，去蒽环的直接证据主要来自于 TRAIN-2 和 TRYPHAENA 研究。TRAIN-2 研究表明非蒽环组 TcPHx3 → TcPHx6 与蒽环组 (FEC+PH) x3 → TcPHx6 的 PCR 和 3 年 EFS 无显著差异，但该

研究 9 个周期的设计方案并非标准方案，带来的远期毒副作用不得而知。TRYPHAENA 研究中非蒽环组 TcPHx6 与蒽环组 FEC+PHTx3 → PHTx3，FECx3 → PHTx3 的 PCR 和 3 年 DFS 相似，但该研究是

在双靶时代，细胞毒药物，尤其是蒽环类药物的取舍成为当今的争议话题。在去蒽环呼声越来越高的今天，让我们再次梳理循证医学证据，思考目前全面去蒽环是否恰当？

一项以安全性为主要研究终点的 II 期临床试验，疗效不应被过度解读。

APHINITY 研究：需要更长时间的随访

从生存证据更充分的辅助临床试验来看，APHINITY 研究中 78% 为含蒽环方案，随访 6 年相比于 3 年结果而言，ITT 人群

的 iDFS 绝对获益从 0.9% 增加到 2.8%，淋巴结阳性高危人群持续获益，6 年无浸润性复发生存率近 88%。与 3 年随访结果不一致的是，

激素受体阳性患者显示出获益，这与不同激素受体状态患者具有不同的复发特征有关，说明三阳性患者需要更长时间的随访。

KAITLIN 研究：蒽环类作为基础治疗方案

2020 年 ASCO 会议报道的 KAITLIN 研究，旨在探索高危 HER2+ 乳腺癌 T-DM1+ 帕妥珠单抗是否可以替代传统紫杉+妥妥双靶。入组患者 90% 为淋巴结阳性，44% 为激素受体阴性，在如此高危的人群

中，研究方案设计全部未取舍含蒽环类药物。从新辅助到辅助强化模式的 KATHERINE 研究看，去蒽环的证据也并不充足。在 TDM-1 强化治疗组，新辅助阶段含蒽环方案的比例高达 77.9%，也就是说这部分

患者大多是经历了蒽环、紫杉为基础方案筛选的。

另外，在 CTNeoBC 荟萃分析中，HER2+ 乳腺癌 PCR 与 EFS 的获益关系是建立在以含蒽环方案为主体的 pool 分析基础上，不应盲目扩展。

强调“加靶减化” 不纠结“蒽环的取舍”

在现有以双靶为基础的新辅助及辅助研究中，总体含蒽环和非蒽环方案的比例为 5:1，从随访时间看，非蒽环方案的新辅助研究随访时间只有 3 年，而 APHINTY 研究已经达到 6 年。全面去蒽环还需要更多数据和更长随访时间验证。另外，心脏毒副作用方面，无论是以安全性为主要目的的 TRYPHAENA 研究，还是 Aphinity 研究 6 年随访结果均证实，含蒽环和非蒽环方案的心脏安全性无显著差别，含蒽环方案依然在 NCCN 指南的推荐首位。

靶向强化能否成为化

疗降阶的理由，取决于靶向治疗的敏感性。HER2+ 乳腺癌也存在异质性，比如在 PAMELA 研究中，应用 PAM50 检测内生亚型显示，HER2-enriched 比例在 ER+/HER2+ 患者中不足 50%，而在 ER-/HER2+ 中高达 85%，这部分人群才是靶向强化的获益人群。同样，有研究报道在 ER+/HER2+ 患者中 HER2 异质性发生率更高，且对 TDM-1 治疗不敏感。

所以，未来所追求应该是建立在靶向治疗敏感的前提下“加靶减化”，而非一味纠结在“蒽环的取舍”。

优化全面抗 HER2 是治愈之路的基础

以曲妥珠单抗为代表的抗 HER2 药物缺乏直接引起心脏损伤的临床证据，但可以明确的是，曲妥珠单抗的毒性与蒽环类药物相关，如果经蒽环类药物治疗，再使用抗 HER2 药物可能会使心脏变得更加脆弱，容易继发蒽环相关的病理生理损伤。这就限制了蒽环与抗 HER2 药物同时使用，因此先选蒽环还是抗 HER2 治疗成为了 HER2+ 乳腺癌新辅助治疗阶段的选择题。

NeoSphere 研究，曲帕双靶联合多西他赛 4 周期 tpCR 率达到 39%，而单靶组 tpCR 率为 22%，5 年的数据分析显示，双靶带来了更优的 DFS，达到 tpCR 率后可获得更长的 PFS。

不同机制的靶向联合带来更高的 pCR 率，neoALLTO 研究拉帕替尼联合曲妥珠单抗治疗 8 周，序贯紫杉醇 12 周后手术，tpCR 率达到 46.8%，而曲妥珠单抗治疗组 tpCR 率仅有 27.6%。我国抗 HER2-TKI 类药物吡咯替尼+曲妥双靶联合白蛋白紫杉醇 4 周期的新辅助治疗，带来了 57.1% 的 tpCR 率。

更长疗程的治疗带来更高的 pCR 率，TRYPHAENA 研究在进行安全性探索的同时肯定了曲帕双靶的作用下去蒽环可以带来一致的改

一项法国真实世界研究纳入晚期乳腺癌一线治疗人群，发现 HER2+ 患者总生存好于 Lumina 型人群，这就是新时代下靶向药物治疗带来的生存获益。同样，在新辅助治疗方面，pCR 已经成为 HER2+ 乳腺癌替代 DFS 的终点，越来越多的临床研究结果告诉我们 HER2+ 乳腺癌新辅助治疗若想获得高比例 pCR，靶向优化，蒽环弱化的治疗策略越发显得清晰。

善，非蒽环组 TCbPHx6 与蒽环组 FEC+PHx3 → PHTx3、FECx3 → PHTx3 的 tpCR 率分别为 51.9%、50.7%、45.3%，经过 5 年以上随访，3 年 DFS (87-90%) 及 OS (93-94%) 均相似。新辅助治疗阶段无蒽环的优化全面抗 HER2 方案，较最初的双靶或含蒽环的单靶方案，使得 pCR 率提高了 2 倍，为 HER2+ 局部晚期乳腺癌带来了治愈的希望。

优化全面抗 HER2 重在全程化管理

CTNeoBC 研究中 Luminal B (HER2+) 人群经过蒽环新辅助治疗后即使达到 pCR 率也不能带来更长久的临床获益。CALGB 40601 研究拉帕替尼+曲妥珠单抗+紫杉醇 16 周的治疗 bpCR 率达 56%，但是不同 HR 亚型的 bpCR 差别较大，HR+ 及 HR- 的 bpCR 率分别为 41% 及 79%。TRAIN-2 研究非蒽环组 HR+ 及 HR- 的 dPCR 率分别为 55% 及 84%。

NeoSphere 研究双靶联合化疗组 HR+ 及 HR- 的 tpCR 率分别为 26% 和 63%，PEONY 研究 HR+ 及 HR- 的 tpCR 率为 33.3% 及 46.1%。TRYPHAENA 研究 TcBPH 组 HR+ 及 HR- 人群的 bPCR 分别为 50% 及 83%。在吡咯替尼的新辅

助临床研究中，HR 阳性的 tpCR 明显低于 HR 阴性亚组 (37.5% 与 69.2%)。

KRISTINE 研究中 TcBHP 组 HR+ 及 HR- 的 tpCR 率分别为 44% 及 73%。我们可以看到同样的治疗反应差异巨大，pCR 率差异接近 2 倍。即使获得 pCR 相对于 HR 阴性，HR 阳性人群转化为生存获益的难度较大。辅助治疗阶段如 TRYPHAENA、NeoSphere 等研究补充 FEC 方案，对生存的改善亦有限。

因此，辅助治疗阶段强化传统的蒽环药物可能是不够的，ExteNET 研究曲妥珠单抗标准治疗后序贯来那替尼可改善患者预后，尤其是淋巴结阳性、HR+ 患者。KRISTINE 研

究 TDM-1 与曲帕双靶组 3 年的 iDFS 均相似，并没有受到激素受体的影响。KATHERINE 研究 TDM-1 组不论激素受体阳性还是阴性均获得 iDFS 持续获益。

新辅助治疗阶段双靶治疗对 HR 阴性患者获益更多，术后 HR 阳性患者若想获得更长久的生存获益，应放眼于靶向强化，因此优化全面抗 HER2 应体现在全程化管理，不应纠结于对蒽环的选择，应专注于 HER2+ 局部晚期乳腺癌治愈之路的探索。



关联阅读全文
扫一扫

肿瘤心脏病学专栏编委会

荣誉主编：马军 秦叔逵
主编：刘基巍 夏云龙
执行主编：方凤奇 刘莹
轮值主编：夏云龙
编委：
褚晓源 黄镜 潘宏铭
潘跃银 束永前 孙涛
伍钢
秘书长：方凤奇

石药集团
CSPC

PEG-rhG-CSF
津伏力
长效升白 津非昔比