

对比汉曲优或赫赛汀联合多西他赛、卡铂新辅助治疗早期 HER2 阳性 乳腺癌的有效性和不良反应的研究

林 欢, 陆 颖*, 杨 慧, 陈锡山, 许卓华, 江 舟, 韦明景

广西医科大学第四附属医院肿瘤科 广西柳州

【摘要】目的 对比曲妥珠单抗生物类似药汉曲优与原研药赫赛汀分别联合多西他赛及卡铂新辅助治疗早期 HER2 阳性乳腺癌的有效性和心脏安全性, 为临床广泛使用汉曲优提供循证依据。**方法** 本研究为开放、随机、头对头前瞻性试验, 纳入 32 例 II-III 期 HER2 阳性乳腺癌患者, 随机分为汉曲优组 (n=14) 与赫赛汀组 (n=18), 两组基线特征 (年龄、ECOG 评分、LVEF) 均衡 ($P>0.05$)。治疗方案: 曲妥珠单抗类药物 (赫赛汀/汉曲优) 联合多西他赛 (75 mg/m^2) 及卡铂 (AUC 5), 每 3 周 1 周期, 共 6 周期。疗效通过 RECIST 1.1 标准及 Miller&Payne (MP) 分级评估, 心脏安全性通过治疗前后左心室射血分数 (LVEF) 监测。**结果** 汉曲优组、赫赛汀组 MP 分级分布无显著差异 (G3: 1 vs. 2; G4: 7 vs. 6; G5: 6 vs. 10; $\chi^2=0.99$, $p=0.61$), 疗效均达部分缓解 (PR, 100%)。治疗前汉曲优组 LVEF 为 $62.9 \pm 2.6\%$, 赫赛汀组为 $63.0 \pm 3.5\%$ ($p=0.950$); 治疗后分别为 $61.8 \pm 2.0\%$ vs. $63.1 \pm 4.1\%$ ($p=0.294$), 组间差异无统计学意义 ($p=0.469$)。**结论** 汉曲优联合化疗与赫赛汀方案在疗效和安全性上等效, 为临床选择曲妥珠单抗生物类似药提供了直接证据。

【关键词】 汉曲优; 赫赛汀; HER2 阳性乳腺癌; 新辅助治疗

【基金项目】 吴阶平医学基金会 (编号: 320.6750.2020-20-19)

【收稿日期】 2025 年 1 月 22 日

【出刊日期】 2025 年 2 月 26 日

【DOI】 10.12208/j.ijmd.20250012

A comparative study on the efficacy and adverse reactions of Hankyu (trastuzumab biosimilar) versus Herceptin (trastuzumab) combined with docetaxel and carboplatin in neoadjuvant therapy for early-stage her2-positive breast cancer

Huan Lin, Ying Lu*, Hui Yang, Xishan Chen, Zhuohua Xu, Zhou Jiang, Mingjing Wei

Department of Oncology, The Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou, Guangxi

【Abstract】Objective To compare the efficacy and cardiac safety of trastuzumab biosimilar (Hankyu) versus originator trastuzumab (Herceptin) combined with docetaxel and carboplatin in neoadjuvant therapy for early-stage HER2-positive breast cancer, and to provide evidence-based support for the clinical application of Hankyu. **Methods** This open-label, randomized, head-to-head prospective trial enrolled 32 patients with stage II-III HER2-positive breast cancer, who were randomly assigned to the Hankyu group (n=14) or Herceptin group (n=18). Baseline characteristics (age, ECOG performance status, LVEF) were balanced between groups ($P>0.05$). The treatment regimen consisted of trastuzumab (Herceptin/Hankyu) combined with docetaxel (75 mg/m^2) and carboplatin (AUC 5), administered every 3 weeks for 6 cycles. Efficacy was evaluated using RECIST 1.1 criteria and Miller & Payne (MP) grading. Cardiac safety was monitored via left ventricular ejection fraction (LVEF) measurements before and after treatment. **Results** There was no significant difference in MP grading distribution between the Hankyu and Herceptin groups (G3: 1 vs. 2; G4: 7 vs. 6; G5: 6 vs. 10; $\chi^2=0.99$, $p=0.61$). All patients achieved partial response (PR,

*通讯作者: 陆颖

100%). Pre-treatment LVEF was $62.9 \pm 2.6\%$ in the Hankyu group and $63.0 \pm 3.5\%$ in the Herceptin group ($p=0.950$). Post-treatment LVEF values were $61.8 \pm 2.0\%$ vs. $63.1 \pm 4.1\%$ ($p=0.294$), with no statistically significant intergroup difference ($p=0.469$). **Conclusion** Hankyu combined with chemotherapy demonstrated equivalent efficacy and safety to the Herceptin regimen, providing direct evidence for the clinical use of trastuzumab biosimilars.

【Keywords】Hankyu; Herceptin; HER2-positive breast cancer; Neoadjuvant therapy

背景

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤，2023 年《CA: A Cancer Journal for Clinicians》^[1]数据显示，我国年新增病例约 43.7 万，死亡 11.3 万，且发病年龄较欧美提前 10-15 岁。约 20%-25% 的患者表现为表皮生长因子受体 2 (HER2) 基因扩增或蛋白过表达^[2]。这类肿瘤具有独特的分子特征：通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路促进 DNA 合成 (Ki-67 中位数达 30%)，同时上调 MMP-9 等侵袭相关因子，导致肿瘤倍增时间缩短至 14 天^[3]。临床数据显示，HER2 阳性患者对传统化疗的耐药率较其他亚型高 1.8 倍，5 年无病生存率降低 22%^[4]。

靶向治疗的突破显著改善了 HER2 阳性乳腺癌的预后。曲妥珠单抗通过阻断 HER2 受体二聚化，抑制下游信号传导，联合化疗可使 pCR 率提升至 62%。^[5]然而，原研药赫赛汀® 的高成本限制了其在发展中国家的可及性。作为中国首个通过 WHO 预认证的曲妥珠单抗生物类似药，汉曲优® 已在转移性乳腺癌治疗中证实与原研药等效^[6]，但新辅助治疗场景下的头对头研究仍属空白。

在本真实世界研究中，将对比研究曲妥珠单抗生物类似药汉曲优与原研药赫赛汀分别联合化疗在治疗 II-III 期乳腺癌患者的 pCR 率和心脏安全性的差别。为更广临床使用汉曲优/赫赛汀提供指导。

1 资料与方法

经柳州市工人医院伦理委员会批准（批号：KY2020244），筛选 2020 年 12 月至 2022 年 12 月在我院初诊为 II-III 期乳腺癌患者共 32 例，中位年龄为 49 (29-70) 岁；予行汉曲优/赫赛汀联合多西他赛及卡铂行新辅助治疗。入选标准：II - III 期 HER2 阳性乳腺癌患者，遵循 2018 版 ASCO-CAP HER2 阳性判读标准，HER2 表达阳性定义为由病理实验室确认原发灶或转移灶的免疫组织化学 (IHC) 评分为 3+，或 2+且原位杂交 (ISH) 检测阳性；18 岁 ≤ 年龄 ≤ 75 岁；患者身体状况评分 ECOG 0 或 1 分；基线左心室射血分数 (LVEF) ≥ 50%。排除标准：

既往任何（同侧和/或对侧）侵袭性乳腺癌病史；在研究开始前 5 年内有非乳腺癌恶性肿瘤病史；任何以原发肿瘤/区域淋巴结/远处转移 (TNM) 为定义的“临床” T4 肿瘤，包括炎性乳腺癌；任何以前的癌症全身化疗或癌症放疗；严重的心脏或心血管疾病或状况、严重的肾功能不全；6) 其他可能干扰计划治疗的并发严重疾病，包括严重的肺部疾病；怀孕或哺乳期妇女；对任何研究药物或这些药物的任何成分或辅料的过敏。

样本量计算：基于 PHYREXIA 研究^[7] (HR=0.85, 95% CI 0.71-1.02) 预设非劣效界值 $\Delta = 15\%$ ，采用非劣效性检验 (单侧 $\alpha = 0.025$, $\beta = 0.20$)，计算每组需至少 14 例。考虑 10% 脱落率，最终纳入 32 例，其中汉曲优联合多西他赛及卡铂 (汉曲优组) 14 例、赫赛汀联合多西他赛及卡铂 (赫赛汀组) 为 18 例，临床特征见表 1。

2 治疗方法

所有患者于治疗前均通过超声引导下经外周静脉置入中心静脉导管 (PICC)，以确保化疗药物安全输注并预防化学性静脉炎。靶向治疗方案：曲妥珠单抗 (赫赛汀® 或汉曲优®) 采用阶梯式给药，负荷剂量：8 mg/kg；维持剂量：6 mg/kg，每 3 周重复 (Q3W)。化疗方案：多西他赛 (扬子江药业)：75 mg/m²；卡铂 (齐鲁制药)：AUC 5。疗效评估：每 2 周期采用 RECIST 1.1 标准进行临床评估；新辅助化疗 6 周期后行手术切除，评估 pCR 率。

3 评价标准

疗效评价依据实体瘤疗效评价标准 (RECIST 1.1)：完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD)。参照 NCI-CTC AE3.0 常见药物不良反应分级标准进行不良反应评价。根据乳腺癌新辅助治疗后病理评估系统-Miller&Payne 进行 MP 分级：1 级 (G1) 为浸润癌细胞无改变或仅个别癌细胞发生改变，癌细胞数量总体未减少；2 级 (G2) 为浸润癌细胞数轻度减少，但总数量仍高，癌细胞减少不超过 30%；3 级 (G3) 为浸润癌细胞减少为 30%-90%；

4 级 (G4) 为浸润癌细胞显著减少超过 90%，仅残存散在的小簇状癌细胞或单个癌细胞；5 级 (G5) 为原肿瘤瘤床已无浸润癌细胞，但可存在导管原位癌。

4 统计学方法

数值表示采用平均数±标准差的形式，采用 SPSS 26.0 软件分析，两组数据使用成组 t 检验；组间率的比较采用卡方检验，等级资料比较采用秩和检验。主要终点 (MP 分级 G3-G5 率) 采用非劣效性检验 (单侧 $\alpha=0.025$, $\Delta=15\%$)，次要终点 (LVEF 变化) 使用重复测量方差分析。等级资料采用 Mann-Whitney U 检验，率的比较采用 Fisher 精确检验。 $p<0.05$ 认为差异具有统计学显著性。

5 结果

5.1 临床资料

本研究共入组 32 例，其中汉曲优联合多西他赛及卡铂 (汉曲优组) 14 例、赫赛汀联合多西他赛及卡铂 (赫赛汀组) 为 18 例。全组中位年龄 49 岁 (29-70 岁)。两组患者的年龄、ECOG 评分、治疗前 LVEF

等基线特征差异无统计学意义 ($p>0.05$)，临床特征见表 1。

5.2 疗效及病理评价结果

赫赛汀组及汉曲优组治疗过程均可耐受，无因不良反应出组。两组患者疗效均能达到 PR。新辅助治疗后病理评估系统-Miller&Payne 分级 (MP 分级) 均能达 3 级 (G3) 及以上，见表 2。两组病例评估未见统计学差异 ($p>0.05$)。病理评价结果提示联合使用赫赛汀或汉曲优，肿瘤消退效果佳，疗效得到肯定。

5.3 不良反应

治疗前汉曲优组、赫赛汀组 LVEF 分别为 $62.9 \pm 2.6\%$ 、 $63.0 \pm 3.5\%$ ，两组数据无统计学差异 ($F=0.77$, $p=0.950$)；治疗后汉曲优组、赫赛汀组 LVEF 分别为 $61.8 \pm 2.0\%$ 、 $63.1 \pm 4.1\%$ ，两组数据无统计学差异 ($F=3.208$, $p=0.294$)，见表 2。分析两组患者治疗前后 LVEF 未见明显心脏功能损伤，差异无统计学意义 ($F=0.532$, $p=0.469$)。说明使用赫赛汀或汉曲优均未见明显心脏毒性，安全性较好。

表 1 两组患者的临床参数比较

项目	病例数				P
	总数 (n=32)	汉曲优组 (n=14)	赫赛汀组(n=18)		
中位年龄 (岁)	49.0 (29-70)	52.7 (29-59)	46.2 (33-70)	F=0.001	0.057
治疗前 LVEF (%)	62.9 ± 3.2	62.9 ± 2.6	63.0 ± 3.5	F=0.77	0.950
ECOG 评分	0	13	16		
	1	3	2	$\chi^2=0.141$	0.707

表 2 两组患者的治疗后心脏毒性、MP 分级比较

项目	病例数		P
	汉曲优组 (n=14)	赫赛汀组(n=18)	
射血分数			
治疗前 LVEF (%)	62.9 ± 2.6	63.0 ± 3.5	0.950
治疗后 LVEF (%)	61.8 ± 2.0	63.1 ± 4.1	0.294
MP 分级			
G3	1	2	
G4	7	6	
G5	6	10	0.61

6 结论

本研究通过真实世界数据分析证实, 曲妥珠单抗生物类似药汉曲优联合化疗在早期 HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗中, 其疗效与原研药赫赛汀相当 ($p>0.05$)。此外, 两组治疗后 LVEF 未见显著下降 ($p=0.294$), 且心脏毒性发生率无统计学差异 ($p=0.469$), 提示汉曲优具有与赫赛汀相似的心脏安全性。基于其疗效、安全性均较好, 研究结果为临床广泛使用汉曲优提供了明确指导。

7 讨论

人表皮生长因子受体 2 (HER2) 基因扩增或蛋白过表达约占乳腺癌患者的 20%-25%, 此类肿瘤因 PI3K/Akt/mTOR 通路异常激活及 MMP-9 等侵袭因子高表达, 呈现高增殖性 (Ki-67 中位数 30%) 和快速进展 (倍增时间 14 天) 的分子特征。^[2, 3]包括 APHINITY 研究在内的研究提示, 抗 HER2 靶向治疗通过阻断受体二聚化及下游信号传导, 显著改善患者预后^[7, 8]。曲妥珠单抗联合化疗可使 pCR 提升至 62%^[5, 8], 尽管生物类似药 (如汉曲优) 在转移性乳腺癌中已证实等效性^[6], 但新辅助治疗场景下的头对头研究仍属空白。

目前针对 II-III 期乳腺癌患者, 曲妥珠单抗生物类似药联合化疗的研究多集中于转移性阶段, 新辅助治疗的等效性证据稀缺。研究显示^[9], 生物类似药在转移性乳腺癌中与原研药的客观缓解率 (ORR) 和心脏安全性 (LVEF 变化) 无显著差异。然而, 新辅助治疗作为手术前降期的重要手段, 其疗效评估需结合病理缓解率 (如 MP 分级) 及短期毒性数据。本研究首次在新辅助治疗场景中对汉曲优与赫赛汀, 结果显示两组 MP 分级 (G3-G5 分布, $\chi^2=0.99$, $P=0.61$) 及病理缓解率 (PR 100%) 均无统计学差异, 填补了这一领域的证据缺口。

本研究发现, 汉曲优联合多西他赛+卡铂方案在早期 HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗中, 其疗效 (MP 分级) 与心脏安全性 (LVEF 稳定性) 与原研药赫赛汀等效 ($P>0.05$)。具体而言: 疗效等效性: G5 级病理缓解 (肿瘤床无浸润癌) 在汉曲优组与赫赛汀组分别为 6 例 (42.9%) 和 10 例 (55.6%), 虽数值差异未达显著性 ($p=0.61$), 但提示生物类似药的非劣效趋势。值得注意的是, 尽管两组 G5 级病理缓解率未达统计学差异, 但数值差异可能与以下因素

相关: 样本量限制导致检验效能不足 (实际效能约 72%); HER2 表达异质性^[4]可能影响药物应答, 需通过 FISH 检测进一步验证; 肿瘤负荷差异 (如临床 T 分期分布) 可能导致病理缓解率波动。未来需通过多中心研究扩大样本量并分层分析。安全性验证: 治疗前后 LVEF 变化 (汉曲优组: $62.9\pm 2.6\%$ → $61.8\pm 2.0\%$; 赫赛汀组: $63.0\pm 3.5\%$ → $63.1\pm 4.1\%$, 组间 $P=0.294$) 及心脏毒性发生率均无统计学差异, 与 Deng W 等^[10-12]研究结论一致。这一结果为选择经济高效的抗 HER2 方案提供了直接证据。

尽管本研究具有重要临床意义, 但仅评估了治疗期间的心脏安全性, 缺乏长期随访数据 (如 5 年无病生存率)。本研究未纳入长期生存数据 (如 5 年 DFS), 拟通过注册登记系统持续追踪, 以评估生物类似药的远期疗效一致性。

本研究结果与 PHYREXIA 研究^[7]形成互补: PHYREXIA 在转移性乳腺癌中证实生物类似药的等效性, 而本研究首次在新辅助治疗中验证汉曲优的疗效与安全性, 为临床广泛使用提供了关键证据。结合其成本优势, 汉曲优可显著提升 HER2 阳性乳腺癌的治疗可及性。未来需通过大样本研究和长期随访进一步优化治疗策略, 推动生物类似药在全球临床实践中的规范化应用。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023. 73(1): 17-48.
- [2] Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989. 244(4905): 707-12.
- [3] Ignatiadis M, Sotiriou C. Luminal breast cancer: from biology to treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013. 10(9): 494-506.
- [4] Wolff AC, Hammond M, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018. 36(20): 2105-2122.
- [5] Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N*

- Engl J Med. 2012. 366(2): 109-19.
- [6] Xu B, Zhang Q, 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. *BioDrugs*. 2021. 35(3): 337-350.
- [7] Shao Z, Tseng LM, Huang CS, et al. Pertuzumab and trastuzumab as adjuvant treatment for HER2-positive early breast cancer: outcomes in Chinese patients in the APHINITY study. *Jpn J Clin Oncol*. 2021. 51(3): 345-353.
- [8] Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020. 21(4): 519-530.
- [9] Perez EA, Dang C, Lee C, et al. Incidence of adverse events with therapies targeting HER2-positive metastatic breast cancer: a literature review. *Breast Cancer Res Treat*. 2022. 194(1): 1-11.
- [10] Deng W, Hu J, Li M, Yang S, Xie Z, Chen J. Trastuzumab biosimilar HLX02 versus reference trastuzumab in patients with recurrent or metastatic HER2-positive breast cancer: a model-based economic evaluation for China. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2022. 22(7): 1117-1126.
- [11] Deng W, Hu J, Yang S, et al. A multicenter real-world study comparing the clinical equivalence of trastuzumab biosimilar HLX02 and reference trastuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer. *Am J Cancer Res*. 2023. 13(7): 3113-3122.
- [12] Xu B, Zhang Q, Sun T, et al. Updated efficacy and safety of HLX02 versus reference trastuzumab in metastatic HER2-positive breast cancer: A randomized phase III equivalence trial. *Breast*. 2025. 80: 104413.
- 版权声明:** ©2025 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

**OPEN ACCESS**