

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.02.012

· 临床研究 ·

汉曲优对比赫赛汀联合帕妥珠单抗在乳腺癌新辅助治疗中的疗效和安全性：一项基于倾向性评分匹配的多中心研究

林慕昀^{1,2}, 吴秀萍³, 郑子芳⁴, 郑长悦⁵, 李魁^{1,2}, 刘奕莹^{1,2}, 陈海英^{1,2}, 苏思盈^{1,2}, 李航^{1,2}(1. 福建医科大学 协和临床医学院, 福建 福州 350122; 2. 莆田学院附属医院 乳腺外科, 福建 莆田 351100; 3. 漳州正兴医院 乳腺外科, 福建 漳州 363000; 4. 莆田学院附属医院 甲状腺外科, 福建 莆田 351100; 5. 莆田学院附属医院 胃肠外科, 福建 莆田 351100)

[摘要] **目的:** 评估汉曲优(HLX02, Zerceptac[®])与帕妥珠单抗联合化疗在人表皮生长因子受体2(HER-2)阳性、非特殊型浸润性乳腺癌患者中的新辅助治疗效果, 并与传统曲妥珠单抗联合赫赛汀联合帕妥珠单抗方案的疗效和安全性进行对比。 **方法:** 本研究为一项多中心回顾性队列研究。纳入2020年5月至2024年9月于莆田学院附属医院及漳州正兴医院接受汉曲优或赫赛汀(均联合帕妥珠单抗及化疗)新辅助治疗的132例HER-2阳性乳腺癌患者。主要终点为病理完全缓解(pCR)率(依据Miller-Payne系统G5级定义)。次要终点包括客观缓解率(ORR, 基于RECIST 1.1标准)、不良事件(采用CTCAE 5.0和PRO-CTCAE标准评估)发生率、生活质量(EORTC QLQ-C30量表)及治疗费用。采用SPSS 27.0软件进行统计分析, 为控制混杂偏倚, 应用倾向性评分匹配(PSM)以1:1比例匹配组间基线特征。 **结果:** 经筛选后共117例患者纳入分析(汉曲优组65例, 赫赛汀组52例)。经PSM匹配后, 两组各42例患者, 基线特征均衡。汉曲优组与赫赛汀组的pCR率无显著差异(66.67% vs 69.05%, $P=0.815$)。两组的ORR(83.33% vs 85.71%, $P=0.763$)、各级别不良事件发生率及生活质量评分均无统计学差异(均 $P>0.05$)。然而, 汉曲优组患者自费用显著低于赫赛汀组[(40 358.82 ± 15 042.69)元 vs (51 170.20 ± 15 664.63)元, $P=0.002$]。 **结论:** 本真实世界研究表明, 在新辅助治疗中, 汉曲优联合帕妥珠单抗相较于赫赛汀联合帕妥珠单抗, 在HER-2阳性IBC-NST患者中表现出相当的疗效和相似的安全性, 且能显著减轻患者的经济负担, 为国产生物类似药的临床应用提供了循证依据。

[关键词] 新辅助治疗; 人表皮生长因子受体2; 乳腺癌; 曲妥珠单抗; 倾向性评分匹配

[中图分类号] R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2026)02-0199-10

Efficacy and safety of HLX02 versus Herceptin combined with pertuzumab in neoadjuvant therapy for HER-2 positive breast cancer: a multicenter study based on propensity score matching

LIN Muyun^{1,2}, WU Xiuping³, ZHENG Zifang⁴, ZHENG Changyue⁵, LI Kui^{1,2}, LIU Yiyi^{1,2}, CHEN Haiying^{1,2}, SU Siying^{1,2}, LI Hang^{1,2} (1. Union Clinical Medical College, Fujian Medical University, Fuzhou 350122, Fujian, China; 2. Department of Breast Surgery, Affiliated Hospital of Putian University, Putian 351100, Fujian, China; 3. Department of Breast Surgery, Zhangzhou Zhengxing Hospital, Zhangzhou 363000, Fujian, China; 4. Department of Thyroid Surgery, Affiliated Hospital of Putian University, Putian 351100, Fujian, China; 5. Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Putian University, Putian 351100, Fujian, China)

[Abstract] **Objective:** To assess the efficacy and safety of neoadjuvant therapy (NAT) with HLX02 (Zerceptac[®]) in combination with pertuzumab and chemotherapy for patients with HER-2-positive invasive breast carcinoma of no special type (IBC-NST), and to compare these outcomes with those of the originator trastuzumab (Herceptin[®]) combined with pertuzumab. **Methods:** This multicenter retrospective cohort study included 132 patients with HER-2-positive breast cancer who received neoadjuvant dual HER2-targeted therapy (HLX02 or Herceptin[®], both in combination with pertuzumab and chemotherapy) between May 2020 and September 2024 at the affiliated hospital of Putian University and Zhangzhou Zhengxing Hospital. The primary endpoint was the pathological complete response (pCR) rate, defined as Miller-Payne grade 5. Secondary endpoints included objective response rate (ORR, RECIST 1.1),

[基金项目] 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(HQYRWS005); 福建省中青年教育科研项目(JAT210407); 福建省本科高校教育教学改革研究项目(FBJG20220008)

[作者简介] 林慕昀, 硕士生

[通信作者] 李航(扫码获取作者通信方式)



incidence of adverse events (graded by CTCAE v5.0 and PRO-CTCAE), quality of life (EORTC QLQ-C30), and treatment costs. Statistical analysis was conducted using SPSS 27.0. To minimize baseline imbalances, propensity score matching (PSM, 1:1 ratio) was performed to match the baseline characteristics between groups. **Results:** A total of 117 patients were eligible for analysis after screening (65 in the HLX02 group, 52 in the Herceptin® group). Following PSM, 42 patients remained in each group with balanced baseline characteristics. There were no significant differences in the pCR rates of the HLX02 and Herceptin® groups (66.67% vs 69.05%, $P = 0.815$). ORR (83.33% vs 85.71%, $P = 0.763$), adverse event incidence, and quality-of-life scores also showed no significant differences (all $P > 0.05$). However, the mean out-of-pocket cost was significantly lower in the HLX02 group compared with that in the Herceptin® group ([40 358.82 ± 15 042.69] CNY vs [51 170.20 ± 15 664.63] CNY, $P = 0.002$). **Conclusion:** This real-world study demonstrated that, in neoadjuvant therapy, HLX02 combined with pertuzumab showed comparable efficacy and similar safety compared with Herceptin® combined with pertuzumab in patients with HER-2 positive IBC-NST, and could significantly reduce the economic burden of patients, providing evidence-based medical evidence for the clinical application of domestic biosimilars.

[Key words] neoadjuvant therapy (NAT); human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2); breast cancer; trastuzumab; propensity score matching

[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(2): 199-208. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.02.012]

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤,严重危害女性健康。2022年全球癌症统计数据显示,乳腺癌新发病例数已居女性恶性肿瘤首位^[1]。同年,中国新增乳腺癌病例约35.72万例,占有女性癌症新发病例的15.6%,对中国肿瘤防治工作造成巨大负担^[2]。其中,人表皮生长因子受体2(epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阳性乳腺癌是一种具有高度侵袭性、增殖能力强的分子亚型,约占所有乳腺癌病例的15%~20%^[3-4]。与HER-2阴性乳腺癌相比,HER-2阳性乳腺癌患者具有更高的复发风险、更快的疾病进展速度,并对传统化疗表现出较低的敏感性^[5-6]。因此,抗HER-2靶向治疗是改善其预后的关键。

自曲妥珠单抗原研药(商品名:赫赛汀)问世以来,HER-2阳性乳腺癌患者的生存率得到了显著提高^[7]。曲妥珠单抗是一种单克隆抗体,通过阻断HER-2信号通路,抑制肿瘤细胞的增殖和存活,已成为HER-2阳性乳腺癌治疗的基石^[8]。然而,单独使用曲妥珠单抗仍存在一定的耐药性问题。因此,帕妥珠单抗的联合应用成为新辅助治疗新辅助治疗(neoadjuvant therapy, NAT)的新标准^[9]。帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗的双靶向治疗可更全面地阻断HER-2二聚化,显著提高NAT的病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率,被国际指南推荐为局部晚期HER-2阳性乳腺癌的新辅助标准方案之一^[10]。尽管如此,原研药物高昂的费用限制了其可及性,尤其在医疗资源有限的地区。生物类似药的出现为降低治疗成本提供了重要路径。汉曲优(HLX02)作为中国自主研发的曲妥珠单抗生物类似药,于2020年获得国家药品监督管理局批准上市。

III期临床研究^[11-12]已证实,汉曲优在HER-2阳性转移性乳腺癌治疗中,其疗效、安全性和免疫原性与原研曲妥珠单抗高度相似。这表明汉曲优在疗效、

安全性方面均达到了与原研药相当的水平。尽管汉曲优在晚期HER-2阳性乳腺癌的治疗中已显示出良好的临床疗效,但其在围手术期,尤其是在NAT中的应用研究仍然较为有限^[13]。因此,本研究通过一项多中心回顾性分析,评价汉曲优联合帕妥珠单抗在HER-2阳性非特殊型浸润性乳腺癌NAT中的疗效、安全性及经济学差异,以期为临床实践提供更具成本效益的治疗选择及其真实世界证据支持。

1 对象与方法

1.1 研究设计

本研究为一项回顾性、观察性、多中心研究,方案经莆田学院附属医院伦理委员会审查批准(批件号:莆医附伦[2025278]),豁免患者知情同意。

1.2 研究对象与纳排标准

纳入2020年5月至2024年9月期间在莆田学院附属医院乳腺外科及漳州市正兴医院乳腺外科接受曲妥珠单抗(赫赛汀)联合帕妥珠单抗或汉曲优联合帕妥珠单抗NAT并完成手术治疗的HER-2阳性乳腺癌患者共132例。所有入选患者均经影像学和实验室检查评估,并通过超声引导下组织穿刺活检及术中肿瘤标本免疫组化检测明确诊断为HER-2阳性乳腺癌。所有患者均通过严格的药物及手术适应证与禁忌证评估,符合NAT治疗及后续手术标准。

纳入标准:(1)女性患者;(2)经空心针穿刺活检病理证实为非特殊型浸润性乳腺癌(invasive breast carcinoma of no specific type, IBC-NST);(3)HER-2阳性;(4)NAT方案中使用赫赛汀或汉曲优作为曲妥珠单抗类药物;(5)腋窝淋巴结阳性;(6)NAT期间依从性良好;(7)NAT期间未同时使用其他可能影响疗效评价的抗肿瘤药物(如免疫治疗、其他靶向药物等)。

排除标准:(1)NAT未完成的患者;(2)NAT后未手术的患者;(3)病历资料不完善的患者;(4)其他病

理类型HER-2阳性乳腺癌(如乳头状癌,导管癌等);(5)非HER-2阳性乳腺癌;(6)合并其他器官肿瘤病史;(7)存在严重心肺功能及肝肾功能不全。

1.3 病理评估标准

所有患者于NAT前行空心针穿刺活检,术后对手术切除标本(乳腺原发灶及腋窝淋巴结)进行病理学评估。评估指标包括HER-2状态、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、Ki-67指数及组织学分级。所有病理评估均由两名经验丰富的病理医师独立完成,意见不一致时通过共同阅片协商达成一致。

(1)HER-2状态评估遵循《乳腺癌HER-2检测指南(2019版)》^[14]:免疫组化(IHC)检测为3+定义为阳性;IHC 2+者需进一步行荧光原位杂交(FISH)检测进行验证,基因扩增者为阳性。(2)ER和PR阳性定义为阳性肿瘤细胞核比例 $\geq 1\%$ ^[15]。(3)Ki-67指数为阳性染色的肿瘤细胞核百分比^[16]。(4)组织学分级采用诺丁汉分级系统(Elston-Ellis改良Scarff-Bloom-Richardson分级系统)进行评估^[17]。

1.4 治疗方案

1.4.1 NAT方案

所有患者均接受6个周期、每21d为一周期的多西他赛/紫杉醇+卡铂+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗(TCbHP)方案NAT^[18]。(1)曲妥珠单抗(赫赛汀®或汉曲优®):初始负荷剂量8 mg/kg,后续维持剂量6 mg/kg,静脉滴注,d1。(2)帕妥珠单抗:初始负荷剂量840 mg,后续维持剂量420 mg,静脉滴注,d1。(3)白蛋白结合型紫杉醇:125 mg/m²,静脉滴注,d1,d8。(4)卡铂:剂量按血药浓度-时间曲线下面积(AUC=6)计算,静脉滴注,d1。

本研究中赫赛汀及汉曲优均在获得国家药监局批准的适应证范围内使用,并纳入医保报销范围^[19-21]。在HER-2阳性早期乳腺癌的NAT中,汉曲优可按说明书与国内外指南规范与化疗(及帕妥珠单抗)联合应用^[22]。基于适应证一致的前提,本研究比较两方案NAT期间费用(特别是自付费用)具备可比性与可解释性。同时,在NAT期间,可按指南给予必要的支持治疗(如止吐、升白细胞治疗等),并已统一管理。入院初次NAT前及NAT结束日均行乳腺超声检查,以动态评估病灶变化情况。

1.4.2 手术治疗

所有患者于NAT结束后4~6周内接受手术治疗。本研究所有患者均根据病情选择接受了乳腺癌改良根治术。

1.5 研究终点和评估

1.5.1 主要终点

pCR率。pCR定义为乳腺原发灶和所有取样腋窝淋巴结中均无浸润性癌残留(允许存在导管原位癌)^[23]。疗效评估采用Miller-Payne分级系统,其中达到G5级(瘤床内无浸润性癌细胞残留)且淋巴结阴性的情况判定为pCR。

1.5.2 次要终点

(1)客观缓解率(objective response rate, ORR):基于RECIST 1.1标准^[24],在NAT结束后通过乳腺超声进行评估。ORR定义为达到完全缓解(complete response, CR)和部分缓解(partial response, PR)的患者比例之和。(2)安全性:在整个NAT期间,采用美国国家癌症研究所常见不良事件评价标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)5.0版和患者报告结局版常见不良事件评价标准(Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, PRO-CTCAE)^[25]对所有不良事件进行记录和分级。统计各级别(1~5级)不良事件的发生率。(3)生活质量(quality of life, QoL):采用欧洲癌症研究与治疗组织(European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC)生活质量核心量表(Quality of Life Questionnaire-Core 30, QLQ-C30)V3.0中文版^[26]进行评估。分别在NAT开始前(基线)和NAT结束后(手术前)进行评估。(4)医疗费用:统计患者NAT期间总费用及患者自付费用,数据来源与币种:费用数据来源于两中心医院信息统计费记录,币种为人民币(CNY)。

1.6 数据处理与统计分析

所有统计分析均使用SPSS Statistics(版本27.0)和R语言(版本4.2.1)完成。双侧 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布计量资料以中位数(四分位数间距)[M (IQR)]表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数(百分比)[n (%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验(当期期望频数 < 5 的格子数超过20%时)。

为控制回顾性研究中的选择偏倚,采用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)平衡两组间的基线特征^[27]。以治疗方案(汉曲优 vs 赫赛汀)为因变量,纳入所有可能影响治疗分配或结局的基线变量(见表1所列)作为自变量,进行logistic回归计算每位患者的倾向评分。采用最近邻法进行1:1匹配,卡钳值(caliper)设置为0.2。

1.7 经济学分析

通过统计两组费用(整体费用与自付费用),采用 U 检验(双侧),报告精确 P 值。同时报告均值差(定义为“赫赛汀组-汉曲优组”)及其不确定性(自举

法)区间^[28-29]。自举法(Bootstrap)区间估计为适应偏态与厚尾分布,对两组均值差构建非参数 Bootstrap 95%置信区间;以匹配后样本为母样,按组内独立同分布进行有放回重采样,重抽样次数 $n = 5\ 000$;区间方法:百分位(percentile)法。

为应对成本数据常见的偏态性和异方差性,同时在匹配后人群中进一步控制中心效应(center effects),本研究选择使用广义线性模型(generalized linear model, GLM),采用 Gamma 分布和对数链接函数^[30-31]。该方法已被多个试验并行经济学评价与疾病建模研究推荐为处理医疗成本数据的标准工具,因为其无须假设残差正态、能够自然产生非负预测值,并灵活处理右偏和厚尾分布的成本变量。构建 Gamma 族、对数链接的 GLM: $E(Cost_i | Z_i) = \exp\{\beta_0 + \beta_1 \cdot Group_i + \beta_2 \cdot Center_i + \beta_3^T \cdot X_i\}$ 。其中: $Cost_i$ 为第 i 位患者的自付费用; $Group$ 为研究分组(汉曲优 = 1, 赫赛汀 = 0); $Center$ 作为固定效应纳入; X 为协变量(如年龄、cT、cN、Ki-67 等)。推断与呈现: 报告 $\exp(\beta_i)$

(费用比, cost ratio)及其 95% 置信区间与 P 值; < 1 表示汉曲优组自付费用更低。

最终,在药物经济学的层面,本研究选取 pCR 率作为效果指标,以赫赛汀联合帕妥珠单抗为对照组,汉曲优联合帕妥珠单抗为干预组,计算增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)^[32],并从患者自付费用视角进行评估,用以衡量汉曲优在临床应用中的经济学价值。

2 结果

2.1 病例筛选及匹配结果

本研究共收集 132 例接受 HER-2 靶向 NAT 的乳腺癌患者,经严格纳入和排除标准筛选后,最终获得 117 例符合分析条件的病例。其中,汉曲优组 65 例,赫赛汀组 52 例。通过 PSM 匹配,对组间患者的基线特征进行 1:1 匹配,最终得到汉曲优组与赫赛汀组各 42 例。病例筛选流程和结果见图 1。

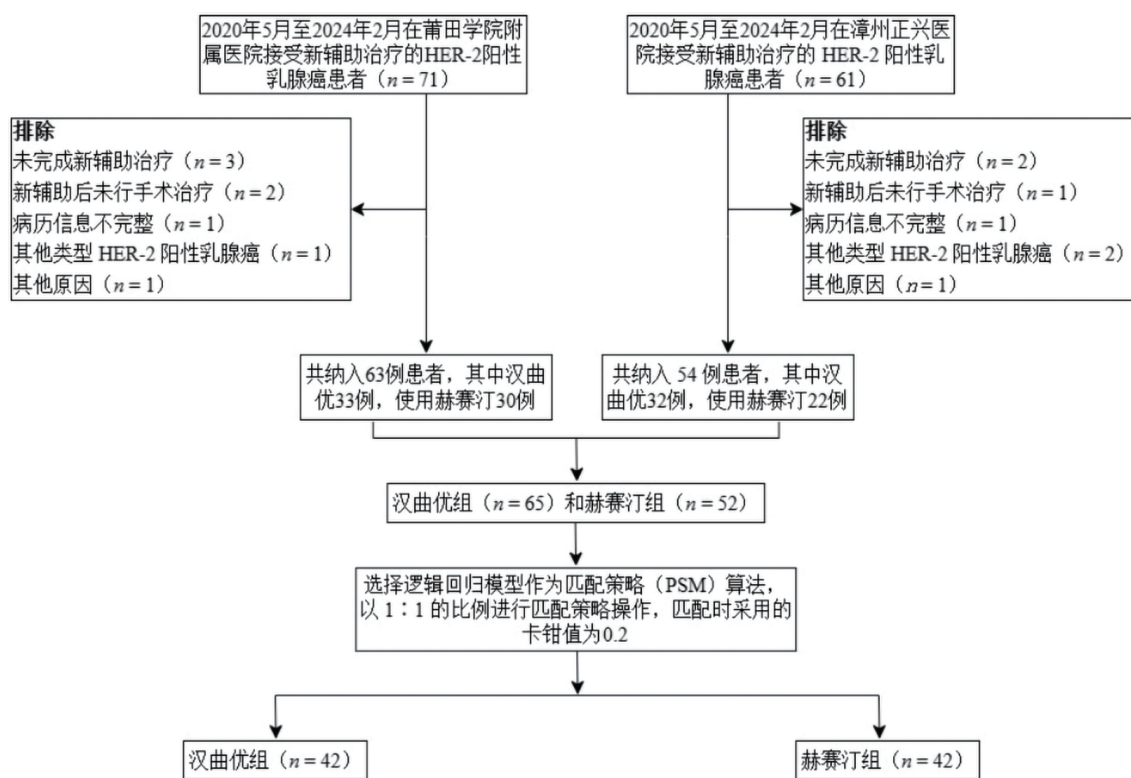


图1 病例筛选流程及结果

2.2 匹配后均衡性评价

在 PSM 过程中,以治疗分组为因变量,患者的一般人口学资料(如年龄、绝经状态)、肿瘤临床分期以及病理学相关指标(如 ER 表达、PR 表达、HER-2 状态、Ki-67 水平等)作为自变量进行匹配。匹配前,两组在 ER 表达和 Ki-67 指数方面存在统计学显著差异

($P < 0.05$),提示基线特征不均衡。经匹配后,所有纳入的 14 个混杂因素组间均衡性明显改善,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。匹配后的两组在年龄构成、肿瘤分期、激素受体状态及增殖指数等关键指标方面均保持平衡,确保了后续疗效和安全性比较的可信度。

表1 匹配前后组间均衡性比较

类型	匹配前		匹配后		<i>P</i>	
	汉曲优(<i>n</i> = 65)	赫赛汀(<i>n</i> = 52)	汉曲优(<i>n</i> = 42)	赫赛汀(<i>n</i> = 42)	匹配前	匹配后
年龄/岁	50.46 ± 9.71	51.69 ± 8.16	51.33 ± 10.83	51.43 ± 8.45	0.467	0.964
BMI/(kg/m ²)	23.79 ± 3.12	24.22 ± 3.04	24.22 ± 2.91	24.31 ± 3.22	0.449	0.448
月经状态						
绝经前	27(41.54)	25(48.08)	19(45.24)	20(47.62)	0.479	0.827
绝经后	38(58.46)	27(51.92)	23(54.76)	22(52.38)		
乳腺癌家族史	5(7.69)	7(13.46)	5(11.36)	6(13.64)	0.307	0.746
体重/kg	58.43 ± 8.26	59.43 ± 7.78	59.70 ± 7.84	59.84 ± 8.22	0.504	0.933
基础疾病 ^a	5(7.69)	7(13.46)	4(9.52)	6(14.29)	0.307	0.500
位置						
左侧	34(52.31)	32(61.54)	25(59.52)	26(61.90)	0.317	0.823
右侧	31(47.69)	20(38.46)	17(40.48)	16(38.10)		
病理学特征						
ER						
阴性	32(49.23)	35(67.31)	25(59.52)	29(69.05)	0.049	0.362
阳性	33(50.77)	17(32.69)	17(40.48)	13(30.95)		
PR						
阴性	37(56.92)	34(65.38)	27(64.29)	29(69.05)	0.352	0.643
阳性	28(43.08)	18(34.62)	15(35.71)	13(30.95)		
Ki-67/%	48.52 ± 16.74	41.54 ± 16.88	45.81 ± 16.82	44.64 ± 16.47	0.027	0.749
CT分期						
2	45(69.23)	37(71.15)	30(71.43)	31(73.81)	0.082	0.586
3	12(18.46)	14(26.92)	9(21.43)	10(23.81)		
4	8(12.31)	1(1.92)	3(7.14)	1(2.38)		
CN分期						
1	36(55.38)	32(61.54)	28(66.67)	27(64.29)	0.797	0.923
2	22(33.85)	15(28.85)	11(26.19)	11(26.19)		
3	7(10.77)	5(9.62)	3(7.14)	4(9.52)		
HER-2状态						
2+, FISH+	7(10.77)	4(7.69)	4(9.52)	4(9.52)	0.321	1.000
3+	58(89.23)	48(92.31)	38(90.48)	38(90.48)		
组织学分级						
2	37(56.92)	21(40.38)	22(52.38)	20(47.62)	0.075	0.663
3	28(43.08)	31(59.62)	20(47.62)	22(52.38)		

数据表示为均值±标准差, 例数(%)或中位数(四分位距); 匹配情况用*P*值定义。a: 基础疾病包括临床确诊的高血压、糖尿病。

2.3 疗效评估

疗效评估显示, 汉曲优组与赫赛汀组在ORR方面无显著差异(83.33% vs 85.71%, *P* = 0.763)。pCR率分别为66.67%和69.05%, 组间差异亦无统计学意义(*P* = 0.815)。结果(表2)表明, 汉曲优联合帕妥珠单抗在HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗中的疗效与原研曲妥珠单抗联合方案相当。

2.4 安全性和不良反应

治疗期间不良反应以1~2级为主, 两组均未发生治疗相关死亡事件。最常见的不良反应包括脱发、恶心、腹泻及疲劳, 组间发生率无显著差异(*P* > 0.05)。血液学毒性主要表现为血红蛋白减少、

白细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少, ≥3级事件发生率较低, 且组间比较无统计学意义(*P* > 0.05)。心脏不良事件罕见。结果表明, 汉曲优联合方案的安全性良好, 与原研药组合相当(表3)。

表2 患者新辅助治疗效果 [*n*(%)]

疗效	汉曲优(<i>n</i> = 42)	赫赛汀(<i>n</i> = 42)	<i>P</i>
pCR	28(66.67)	29(69.05)	0.815
Non-pCR	14(33.33)	13(30.95)	
ORR/%	83.33	85.71	0.763

表3 患者药物不良反应情况

不良反应	汉曲优(n = 42)		赫赛汀(n = 42)		P	
	所有等级	≥ 3级	所有等级	≥ 3级	所有等级	≥ 3级
脱发	37(88.10%)	0(0.00%)	36(85.71%)	0(0.00%)	0.746	1.000
疲劳	30(71.43%)	0(0.00%)	27(64.29%)	0(0.00%)	0.483	1.000
失眠	11(26.19%)	0(0.00%)	12(28.57%)	0(0.00%)	0.807	1.000
眩晕	13(30.95%)	0(0.00%)	11(26.19%)	0(0.00%)	0.629	1.000
恶心	30(71.43%)	0(0.00%)	33(78.57%)	0(0.00%)	0.450	1.000
食欲减退	19(45.24%)	0(0.00%)	20(47.62%)	0(0.00%)	0.827	1.000
腹泻	29(69.05%)	1(2.38%)	34(80.95%)	1(2.38%)	0.208	1.000
呕吐	19(45.24%)	0(0.00%)	19(45.24%)	0(0.00%)	1.000	1.000
血尿	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1.000	1.000
皮疹	13(30.95%)	0(0.00%)	11(26.19%)	0(0.00%)	0.629	1.000
肌肉疼痛	8(19.05%)	0(0.00%)	12(28.57%)	0(0.00%)	0.306	1.000
咳嗽	2(4.76%)	0(0.00%)	4(9.52%)	0(0.00%)	0.397	1.000
感染	1(2.38%)	0(0.00%)	2(4.76%)	0(0.00%)	0.557	1.000
呼吸困难	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1.000	1.000
血红蛋白减少	11(26.19%)	0(0.00%)	10(23.81%)	0(0.00%)	0.801	1.000
血小板减少症	5(11.90%)	1(2.38%)	9(21.43%)	3(7.14%)	0.242	0.306
白细胞减少症	7(16.67%)	3(7.14%)	11(26.19%)	5(11.90%)	0.287	0.457
中性粒细胞减少症	2(4.76%)	2(4.76%)	3(7.14%)	3(7.14%)	0.645	0.645
ALT升高	10(23.81%)	0(0.00%)	9(21.43%)	0(0.00%)	0.794	1.000
AST升高	8(19.05%)	0(0.00%)	6(14.29%)	0(0.00%)	0.558	1.000
低钾血症	8(19.05%)	0(0.00%)	8(19.05%)	0(0.00%)	1.000	1.000
高脂血症	11(26.19%)	0(0.00%)	9(21.43%)	0(0.00%)	0.608	1.000
心电图QT间期延长	3(7.14%)	0(0.00%)	4(9.52%)	0(0.00%)	0.693	1.000
传导阻滞	4(9.52%)	0(0.00%)	5(11.90%)	0(0.00%)	0.724	1.000

2.5 生活质量评估

基于癌症患者生活质量评价量表,对患者在NAT期间及NAT术后6个月的生活质量进行随访评估。两组在总体生活质量及各功能领域(躯体、角色、情绪、认知、社会功能)评分均无统计学差异($P > 0.05$),提示汉曲优组在维持患者生活质量方面与赫赛汀组相当(表4)。

表4 新辅助化疗过程生活质量调查

项目	汉曲优 (n = 42)	赫赛汀 (n = 42)	P
总体生活质量	0.92 ± 0.09	0.92 ± 0.09	0.837
躯体功能	0.94 ± 0.06	0.94 ± 0.07	0.750
角色功能	0.96 ± 0.09	0.96 ± 0.09	1.000
情绪功能	0.94 ± 0.08	0.94 ± 0.08	0.737
认知功能	0.90 ± 0.16	0.91 ± 0.15	0.696
社会功能	0.92 ± 0.13	0.92 ± 0.13	0.778

2.6 医疗费用分析

本研究中,两组整体费用的比较未见统计学差异。汉曲优组与赫赛汀组人均整体费用为

[91 036.27 ± 21 209.00] vs 96 (724.74 ± 17 105.37)元, $P > 0.05$,没有统计学差异(表5)。然而,汉曲优组与赫赛汀组在患者自付费用方面存在显著差异。汉曲优组人均自付费用为40 358.82 ± 15 042.69元,中位数为36 915.40元(IQR 30 765.98~49 559.00);赫赛汀组人均自付费用为51 170.20 ± 15 664.63元,中位数为51 740.35元(IQR 38 519.11~63 409.94)。两组均值差为10 811.37元(赫赛汀组减汉曲优组),Bootstrap 95%CI为4 339.01至17 247.38元($n = 5 000$ 次重抽样)。Mann-Whitney U检验显示组间差异有统计学意义($P = 0.002 0$);在Gamma家族、对数连接的广义线性模型中亦显示汉曲优组自付费用显著更低[$\exp(\text{coef}) = 0.789, P = 0.001 4$]。基于本研究的样本与方法学,汉曲优组患者的自付费用显著低于赫赛汀组。在临床经济效益方面,使用汉曲优更能节约患者就医成本,减轻患者经济负担。

从患者自付费用视角进行增量成本-效果比(ICER)评估:汉曲优组与赫赛汀组的pCR分别为28/42(66.7%)与29/42(69.0%),效应差(赫赛汀-汉曲优)为0.023 8;两组人均自付费用分别为40 358.82元与51 170.20元,成本差(赫赛汀-汉曲优)为10 811.37

元。由此得到 ICER(赫赛汀 vs 汉曲优) = 10 811.37/0.023 8 ≈ 454 077.54 元/新增 1 例 pCR。基于自付费用均值差的 Bootstrap 95%CI(4 339.01~17 247.38 元) 换算, ICER 的对应区间约为 182 238~724 390 元/新增

1 例 pCR。上述结果提示, 在本研究样本中, 若以患者自付费用为成本衡量, 赫赛汀相较汉曲优每多获得 1 例 pCR 需额外支出约 45.4 万元(置信区间见上)。

表5 NAT期间费用比较

项目	汉曲优(n=42)	赫赛汀(n=42)	P
新辅助疗程总费用/元	91 036.27 ± 21 209.00	96 724.74 ± 17 105.37	0.180
自付费用/元	40 358.82 ± 15 042.69	51 170.20 ± 15 664.63	0.002

2.7 亚组分析

为进一步探讨激素受体状态是否影响治疗效应的比较, 我们按 ER 和 PR 表达情况进行分层分析, 并引入治疗组与 ER/PR 的交互项进行多变量 Logistic 回归检验。结果(表6)显示, 在 ER 阳性患者中, 赫赛汀组与汉曲优组的 pCR 率分别为 46.2% 和 47.1% ($P = 0.961$); 在 ER 阴性患者中, 分别为 79.3% 和 80.0% ($P = 0.950$)。在 PR 阳性患者中, 两组 pCR 率分别为 46.2% 和 40.0% ($P = 0.743$); 在 PR 阴性患者中, 分别为 79.3% 和 81.5% ($P = 0.838$)。各亚组内疗效差异均无统计学意义。

进一步的交互作用检验显示, 治疗组与 ER 的交

互项 P 值为 0.995, 与 PR 的交互项 P 值为 0.703, 提示 ER 或 PR 状态对两种药物的疗效差异无显著修饰作用。尽管 ER 和 PR 状态本身与 pCR 相关, ER ($P = 0.003$), PR ($P = 0.003$), 符合 HR 阴性肿瘤更易获得 pCR 的生物学特征, 但该趋势在两治疗组中表现一致。

上述结果表明, 在不同激素受体表达状态下, 汉曲优与赫赛汀的疗效可比性保持稳定, 未见显著异质性。这提示 ER/PR 表达不影响两种曲妥珠单抗在 NAT 中的相对疗效, 支持其在 HER-2 阳性乳腺癌不同分子亚型中的可互换性。

表6 ER、PR亚组pCR率分析[n/N, (pCR%, 95%CI)]

组别	赫赛汀	汉曲优	P
ER ⁺ 组	6/13(46.2%, 23.2%~70.9%)	8/17(47.1%, 26.2%~69.0%)	0.961
ER ⁻ 组	23/29(79.3%, 61.6%~90.2%)	20/25(80.0%, 60.9%~91.1%)	0.950
PR ⁺ 组	6/13(46.2%, 23.2%~70.9%)	6/15(40.0%, 19.8%~64.3%)	0.743
PR ⁻ 组	23/29(79.3%, 61.6%~90.2%)	22/27(81.5%, 63.3%~91.8%)	0.838

3 讨论

本研究评估了汉曲优作为曲妥珠单抗的生物类似药联合帕妥珠单抗在 HER-2 阳性、非特殊型浸润性乳腺癌 NAT 中的有效性和安全性, 最终发现, 汉曲优联合帕妥珠单抗与赫赛汀联合帕妥珠单抗在 pCR 率、ORR 及药物相关不良反应发生率方面无显著差异。进一步分析显示, ER 与 PR 状态亚组分析同样显示, 两组在 ER 阳性与阴性、PR 阳性与阴性患者中的 pCR 率均保持一致, 差异未达统计学意义, 这表明除了 HER-2 阳性这一共同特征外, 激素受体状态对两组疗效比较未产生显著影响。在适应证与医保政策一致、治疗路径可比的前提下, 本研究进行了临床效益评价。汉曲优组总费用有所减少, 但统计学未见差异, 可能与样本量较小有关, 此外, 汉曲优组的自

付费用显著低于赫赛汀组(汉曲优组: 40 358.82 ± 15 042.69 元, 赫赛汀组: 51 170.20 ± 15 664.63 元, $P = 0.002$)。这一发现为临床医生和患者在特定情况下选择汉曲优提供了重要的真实世界证据支持。

HER-2 阳性乳腺癌具有较强的侵袭性, 复发和转移风险显著增加, 对内分泌治疗和常规化疗反应较差, 整体预后不良^[33]。目前, 术前 NAT 已成为乳腺癌综合治疗的重要组成部分, 其目的在于将原本不可手术的乳腺癌降期为可手术乳腺癌, 将不具备保乳条件的患者降期为可行保乳手术的状态, 同时获取患者对药物的敏感性信息, 从而为个体化的术后辅助治疗提供参考^[15,34]。在分子分型与精准治疗时代, 接受 NAT 并达到 pCR 的患者, 其预后较未达到 pCR 的患者显著改善^[35-36]。

本研究采用 PSM 分析方法, 以减少基线特征的

不均衡性,提高研究结果的可靠性。基于真实世界数据开展的研究混杂因素较多,这些混杂因素在组间往往不平衡,所以需要一定的统计方法来平衡混杂因素在组间的偏倚,因此采用具有“事后随机化”之称的PSM方法匹配了组间14个混杂因素,这些因素包含患者一般情况、临床分期及病理相关指标等3个方面,结果显示匹配后各混杂因素的组间均衡性较前改善。匹配后,两组患者的pCR率无统计学差异,进一步支持了汉曲优在HER-2阳性乳腺癌NAT中的应用价值。PSM分析能够有效减少因患者个体差异而导致的偏倚,提高研究结论的可信度。

除PSM外,本研究采用了多种更适合偏态、异方差与小样本的费用类数据的稳健统计方法,以提高结果的可靠性与可解释性^[37-38]。首先,考虑到费用数据多为正值且偏态分布,在计算均值和标准差的同时,同步给出中位数与四分位距(IQR),并使用Mann-Whitney U检验进行两组比较。其次,为估计均值差的不确定性,对两组分别进行有放回重抽样的非参数Bootstrap(自助法)(本研究重抽样5 000次,比较方向预设为“赫赛汀-汉曲优”),并据此给出百分位法置信区间。最后,针对费用的异方差特征,采用Gamma家族、对数连接的广义线性模型进行建模,其指数化系数 $\exp(\text{coef})$ 可直观解释为两组费用的相对比值。通过多方法的交叉一致性(稳健描述/非参数检验/自举区间/参数化建模)共同指向相同结论,保证了判断的稳健性与可重复性。另外,值得注意的是,本研究还系统评估了激素受体状态(ER和PR)是否会影响汉曲优与赫赛汀在pCR率上的比较结果。尽管已有大量证据表明,HR阴性,HER-2阳性的肿瘤较易实现pCR^[39-40]。但研究发现,无论是分层分析还是交互作用检验,均未提示ER或PR状态对两种曲妥珠单抗的疗效差异具有显著调节作用。这说明即使在具有不同病理学特征的亚群中,汉曲优与赫赛汀的疗效可比性依然成立。

汉曲优作为新批准使用的一种曲妥珠单抗生物类似药,在国内外的研究中主要针对HER-2阳性晚期(复发或转移性)乳腺癌患者^[41-43]。然而,在HER-2阳性乳腺癌的NAT(其已在临床实践中广泛应用)方面,关于其疗效和安全性的证据仍然有限。尽管有多项回顾性研究探讨了汉曲优在NAT中的应用情况,但大多数研究未能通过严格的统计方法充分控制回顾性设计中固有的潜在混杂因素。此外,这些研究中的许多仅采用了有限的终点指标,通常仅报告pCR,而未评估ORR以证实汉曲优与参考生物制剂相比的疗效相似性。少有研究评估汉曲优相关的经济收益,而这对于证明其在实际应用中的优势至

关重要^[44-45]。本研究全面评估汉曲优在HER-2阳性乳腺癌NAT中的临床疗效、安全性以及药物经济学结果;还补充了汉曲优在真实世界临床研究中的数据,为其后续推广应用奠定了基础。

本研究显示了汉曲优联合帕妥珠单抗具备临床经济效益。这一优势主要源于以下因素:首先,在中国地区,汉曲优作为国产药物在居民医保中享受更高的报销比例。其次,汉曲优在临床应用中剂量调整更为灵活,能更好地满足不同的个体化需求^[47]。HER-2阳性乳腺癌的治疗费用高昂,往往给患者造成经济负担,因此,生物类似药的引入对于减轻患者负担具有重要意义。汉曲优作为国产生物类似药,其显著降低的治疗成本为更广泛的患者群体提供了可及性,尤其在医疗资源有限的地区或经济负担较重的患者中,汉曲优的应用价值更加显著。

本研究也存在一定的局限性。首先,由于本研究样本量较小,回顾性设计可能存在选择偏倚。未来应开展前瞻性、多中心、大样本量的随机对照试验,以进一步验证研究结果。其次,本研究随访时间较短,因为本研究主要关注NAT后的pCR率,但尚未对患者的长期生存结局(如无病生存期和总生存期)进行深入分析。未来需通过进一步研究评估不同治疗方案对长期预后的影响。再次,本研究存在经济学分析的局限性:本研究虽评估了患者的治疗费用,但未考虑不同医疗系统和医保政策对经济性的影响。未来研究可结合不同地区的医保政策,进一步分析汉曲优的经济可行性。

综上所述,汉曲优作为曲妥珠单抗的生物类似药,联合帕妥珠单抗在HER-2阳性、非特殊型浸润性乳腺癌的NAT中显示出良好的疗效和安全性,并在降低治疗成本方面具有明显优势。这为HER-2阳性乳腺癌患者提供了经济可行的替代治疗选择,为临床决策提供了经济学依据。

[参考文献]

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI:10.3322/caac.21834.
- [2] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53. DOI:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [3] CAMERON D, PICCART-GEBHART M J, GELBER R D, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1195-1205. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
- [4] MERCOGLIANO M F, BRUNI S, MAURO F L, et al. Emerging

- targeted therapies for HER-2-positive breast cancer[J]. *Cancers*, 2023, 15(7): 1987. DOI:10.3390/cancers15071987.
- [5] PÉREZ-GARCÍA J M, GEBHART G, RUIZ BORREGO M, et al. Chemotherapy de-escalation using an (18)F-FDG-PET-based pathological response-adapted strategy in patients with HER-2-positive early breast cancer (PHERGain): a multicentre, randomised, open-label, non-comparative, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): 858-871. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00122-4.
- [6] GRAESER M, GLUZ O. HER-2⁺ early breast cancer: from escalation *via* targeted and post-neoadjuvant treatment to de-escalation[J]. *Breast Care*, 2023, 18(6): 455-463. DOI: 10.1159/000534670.
- [7] ELLEGÅRD S, ENGVALL K, ASOWED M, et al. Long-term follow-up of early stage HER-2-positive breast cancer patients treated with trastuzumab: a population-based real world multicenter cohort study[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 861324. DOI: 10.3389/fonc.2022.861324.
- [8] SWAIN S M, SHASTRY M, HAMILTON E. Targeting HER-2-positive breast cancer: advances and future directions[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(2): 101-126. DOI: 10.1038/s41573-022-00579-0.
- [9] SHAO Z M, PANG D, YANG H J, 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.
- [10] DOWLING G P, KEELAN S, TOOMEY S, et al. Review of the status of neoadjuvant therapy in HER-2-positive breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1066007. DOI:10.3389/fonc.2023.1066007.
- [11] SWAIN S M, BASELGA J, KIM S B, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER-2-positive metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8): 724-734. DOI: 10.1056/NEJMoa1413513.
- [12] SWAIN S M, MILES D, KIM S B, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER-2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 519-530. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
- [13] BAO Y F, YANG J Z, LI X F, et al. Real-world clinical study of trastuzumab biosimilar (Zercepac) and pertuzumab (Perjeta) in combination with chemotherapy for neoadjuvant treatment of HER-2-positive breast cancer[J]. *Asian J Surg*, 2024, 47(7): 3225-3228. DOI:10.1016/j.asjsur.2024.03.063.
- [14] IVANOVA M, PORTA F M, D'ERCOLE M, et al. Standardized pathology report for HER-2 testing in compliance with 2023 ASCO/CAP updates and 2023 ESMO consensus statements on HER-2-low breast cancer[J]. *Virchows Arch*, 2024, 484(1): 3-14. DOI:10.1007/s00428-023-03656-w.
- [15] LOIBL S, ANDRÉ F, BACHELOT T, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(2): 159-182. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.11.016.
- [16] NIELSEN T O, LEUNG S C Y, RIMM D L, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the international Ki67 in breast cancer working group[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(7): 808-819. DOI:10.1093/jnci/djaa201.
- [17] RAKHA E A, TSE G M, QUINN C M. An update on the pathological classification of breast cancer[J]. *Histopathology*, 2023, 82(1): 5-16. DOI:10.1111/his.14786.
- [18] LI J B, HAO C F, WANG K, et al. Chinese society of clinical oncology (CSCO) breast cancer guidelines 2024[J]. *Transl Breast Cancer Res*, 2024, 5: 18. DOI:10.21037/tbcr-24-31.
- [19] 复宏汉霖生物技术股份有限公司. 汉曲优®(注射用曲妥珠单抗)说明书[S]. 上海: 复宏汉霖生物技术股份有限公司, 2024-04-02.
- [20] 罗氏制药有限公司. 注射用曲妥珠单抗说明书(赫赛汀® 静脉制剂)[S]. 上海: 罗氏制药有限公司, 2023-06-26.
- [21] 国家医疗保障局. 国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2024年)[S]. 北京: 国家医疗保障局, 2024-11-28.
- [22] 国家医疗保障局. 基本医疗保险用药管理暂行办法[S]. 北京: 国家医疗保障局, 2020-08-04.
- [23] LITTON J K, REGAN M M, PUSZTAI L, et al. Standardized definitions for efficacy end points in neoadjuvant breast cancer clinical trials: NeoSTEEP[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(27): 4433-4442. DOI:10.1200/JCO.23.00435.
- [24] RUCHALSKI K, BRASCHI-AMIRFARZAN M, DOUEK M, et al. A primer on RECIST 1.1 for oncologic imaging in clinical drug trials[J]. *Radiol Imaging Cancer*, 2021, 3(3): e210008. DOI: 10.1148/rycan.2021210008.
- [25] REGNAULT A, LOUBERT A, GORSH B, et al. A toolbox of different approaches to analyze and present PRO-CTCAE data in oncology studies[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2023, 115(5): 586-596. DOI:10.1093/jnci/djad018.
- [26] WAN C, MENG Q, YANG Z, et al. Validation of the simplified Chinese version of EORTC QLQ-C30 from the measurements of five types of inpatients with cancer[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(12): 2053-2060. DOI:10.1093/annonc/mdn417.
- [27] HURWITZ K E, RATHNAYAKA N, HENDRICKSON K, et al. Propensity score methods for confounding control in observational studies of therapeutics for COVID-19 infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 79(Supplement 4): S131-S136. DOI:10.1093/cid/ciae516.
- [28] MUTUBUKI E N, EL ALILI M, BOSMANS J E, et al. The statistical approach in trial-based economic evaluations matters: get your statistics together! [J]. *BMC Health Serv Res*, 2021, 21(1): 475. DOI:10.1186/s12913-021-06513-1.
- [29] CHEN B, MCDERMOTT S, SALZBERG D, et al. Cost-effectiveness of a low-cost educational messaging and prescription-fill reminder intervention to improve medication adherence among individuals with intellectual and developmental disability and hypertension[J]. *Med Care*, 2025, 63(1 Suppl 1): S15-S24. DOI: 10.1097/MLR.0000000000001946.
- [30] VEAZIE P, INTRATOR O, KINOSIAN B, et al. Better performance for right-skewed data using an alternative gamma model[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2023, 23(1): 298. DOI: 10.1186/s12874-023-02113-1.
- [31] ZHOU J W, WILLIAMS C, KENG M J, et al. Estimating costs associated with disease model states using generalized linear models: a tutorial[J]. *Pharmacoeconomics*, 2024, 42(3): 261-273. DOI:10.1007/s40273-023-01319-x.
- [32] WOUTERSE B, VAN BAAL P, VERSTEEGH M, et al. The value of health in a cost-effectiveness analysis: theory versus practice[J].

- Pharmacoeconomics, 2023, 41(6): 607-617. DOI: 10.1007/s40273-023-01265-8.
- [33] DE MELLO MORAIS MATA D G, CHEHADE R, HANNOUF M B, et al. Appraisal of systemic treatment strategies in early HER-2-positive breast cancer—a literature review[J]. *Cancers*, 2023, 15(17): 4336. DOI:10.3390/cancers15174336.
- [34] MATUSCHEK C, JAZMATI D, BÖLKE E, et al. Post-neoadjuvant treatment strategies in breast cancer[J]. *Cancers*, 2022, 14(5): 1246. DOI:10.3390/cancers14051246.
- [35] BISCHOFF H, ESPIÉ M, PETIT T. Unveiling neoadjuvant therapy: insights and outlooks for HER-2-positive early breast cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2024, 25(9): 1225-1237. DOI: 10.1007/s11864-024-01252-x.
- [36] PATTERSON J K, ISHOSO D, EILEVSTJØNN J, et al. Delayed and interrupted ventilation with excess suctioning after helping babies breathe with Congolese birth attendants[J]. *Children*, 2023, 10(4): 652. DOI:10.3390/children10040652.
- [37] EL ALILI M, VAN DONGEN J M, ESSER J L, et al. A scoping review of statistical methods for trial-based economic evaluations: The current state of play[J]. *Health Econ*, 2022, 31(12): 2680-2699. DOI:10.1002/hec.4603.
- [38] FOSSE V, OLDONI E, BIETRIX F, et al. Recommendations for robust and reproducible preclinical research in personalised medicine[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 14. DOI:10.1186/s12916-022-02719-0.
- [39] CHEN H Z, GUI X J, ZHOU Z W, et al. Distinct ER and PR expression patterns significantly affect the clinical outcomes of early HER-2-positive breast cancer: a real-world analysis of 871 patients treated with neoadjuvant therapy[J]. *Breast*, 2024, 75: 103733. DOI:10.1016/j.breast.2024.103733.
- [40] BAE S J, KIM J H, LEE M J, et al. Predictive markers of treatment response to neoadjuvant systemic therapy with dual HER-2-blockade[J]. *Cancers*, 2024, 16(4): 842. DOI: 10.3390/cancers16040842.
- [41] XU B H, ZHANG Q Y, SUN T, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of HLX02 compared with reference trastuzumab in patients with recurrent or metastatic HER-2-positive breast cancer: a randomized phase III equivalence trial[J]. *BioDrugs*, 2021, 35(3): 337-350. DOI:10.1007/s40259-021-00475-w.
- [42] 谢梦棋, 王佳惠, 赖春花, 等. 曲妥珠单抗生物类似药治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌的安全性、有效性和经济性评价[J]. *中国药业*, 2024, 33(23): 123-128. DOI:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.23.026.
- [43] ZHANG R Y, LIU X R, SONG G H, et al. Trastuzumab biosimilar (HLX02), pertuzumab plus chemotherapy in patients with HER-2-positive metastatic breast cancer after progression of trastuzumab: a prospective, phase II study[J]. *Cancer Res Treat*, 2024, 56(3): 795-801. DOI:10.4143/crt.2023.1151.
- [44] 曹萌, 刘相麟, 刘喆赢, 等. 汉曲优®与帕妥珠单抗联合化疗新辅助治疗 HER-2 阳性乳腺癌疗效和安全评价[J]. *中国临床研究*, 2022, 35(3): 319-324. DOI:10.13429/j.cnki.cjcr.2022.03.005.
- [45] 吴云秋, 杨瑜瑾, 胡美雪, 等. 曲妥珠单抗生物类似药与原研曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗治疗 HER-2 阳性乳腺癌患者疗效与安全性的回顾性队列研究[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2024, 31(3): 349-353. DOI:10.7507/1007-9424.202310022.
- [46] 陈婉欣, 霍晓潼, 黄昭慧, 等. 制剂包装规格优化改善肿瘤患者经济负担——以曲妥珠单抗为例[J]. *中国药物经济学*, 2024, 19(12): 30-35, 46. DOI:10.12010/j.issn.1673-5846.2024.12.005.

[收稿日期] 2025-08-21

[修回日期] 2025-10-15

[本文编辑] 黄静怡