

乳腺癌新辅助化疗联合靶向治疗皮下与静脉制剂对比

杨玉茹¹, 冯其贞², 谢皓冉², 熊 斌^{2*}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁医学院附属医院乳腺外科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年7月20日; 录用日期: 2026年8月13日; 发布日期: 2026年8月21日

摘 要

人表皮生长因子受体2 (HER2)阳性乳腺癌是乳腺癌领域极具代表性的亚型, 约占全部乳腺癌病例的20%~30%, 该亚型肿瘤恶性程度高、侵袭性强、疾病进展快、早期易发生淋巴结转移, 复发率及病死率高, 患者总体预后较差, 是临床治疗的重点与难点。新辅助化疗联合抗HER2靶向治疗已成为HER2阳性局部晚期乳腺癌的标准初始治疗方案, 可有效实现肿瘤降期、提高根治性手术切除率与保乳率, 同时能评估体内肿瘤对治疗方案的敏感性, 为后续全程治疗策略制定提供关键依据。传统抗HER2靶向药物以静脉输注制剂为临床主流剂型, 虽疗效确切, 但存在给药流程繁琐、静脉血管损伤、输注不良反应、患者就诊耗时久等诸多短板, 影响治疗依从性与整体生活质量。随着生物制药技术的不断升级, 曲妥珠单抗单药皮下制剂、曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗固定剂量复方皮下制剂相继获批应用于乳腺癌新辅助、辅助治疗, 依托透明质酸酶的促吸收作用, 实现了固定剂量、快速给药的治疗新模式, 打破了静脉制剂的临床局限。本文旨在系统对比皮下与静脉制剂在HER2阳性乳腺癌新辅助治疗中的疗效、安全性、经济性、依从性及特殊人群应用差异, 为临床个体化选择提供循证依据。

关键词

HER2阳性乳腺癌, 新辅助化疗, 抗HER2靶向治疗, 皮下制剂, 静脉制剂, 对比

Comparison of Subcutaneous and Intravenous Formulations in Neoadjuvant Chemotherapy Combined with Targeted Therapy for Breast Cancer

Yuru Yang¹, Qizhen Feng², Haoran Xie², Bin Xiong^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 杨玉茹, 冯其贞, 谢皓冉, 熊斌. 乳腺癌新辅助化疗联合靶向治疗皮下与静脉制剂对比[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 1909-1917. DOI: 10.12677/acm.2026.1682977

Abstract

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer is a highly representative subtype of breast cancer, accounting for approximately 20%~30% of all breast cancer cases. This subtype is characterized by high tumor malignancy, strong invasiveness, rapid disease progression, frequent early lymph node metastasis, high recurrence and mortality rates, and poor overall patient prognosis, making it a key and challenging focus of clinical treatment. Neoadjuvant chemotherapy combined with anti-HER2 targeted therapy has become the standard initial treatment regimen for HER2-positive locally advanced breast cancer. It can effectively achieve tumor downstaging, improve the rates of radical surgical resection and breast conservation, evaluate the in vivo tumor sensitivity to treatment regimens, and provide critical evidence for the formulation of subsequent whole-course treatment strategies. Traditional anti-HER2 targeted drugs are predominantly administered via intravenous infusion in clinical practice. Despite their definite efficacy, they have multiple limitations including cumbersome administration procedures, intravenous vascular damage, infusion-related adverse reactions, and long hospital visiting time for patients, which impair treatment adherence and overall quality of life. With the continuous upgrading of biopharmaceutical technologies, single-agent subcutaneous trastuzumab and fixed-dose combination subcutaneous formulation of trastuzumab plus pertuzumab have been successively approved for neoadjuvant and adjuvant therapy of breast cancer. Relying on the absorption-promoting effect of hyaluronidase, these formulations have established a new treatment mode with fixed dose and rapid administration, breaking the clinical limitations of intravenous preparations. This paper systematically compares the differences in efficacy, safety, economy, treatment adherence, and application in special populations between subcutaneous and intravenous formulations in the neoadjuvant therapy of HER2-positive breast cancer, so as to provide evidence-based references for clinical individualized treatment selection.

Keywords

HER2-Positive Breast Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Anti-HER2 Targeted Therapy, Subcutaneous Formulation, Intravenous Formulation, Comparison

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌已连续多年位居全球女性恶性肿瘤发病率首位, 根据全球癌症统计报告 2022 版数据, 全球乳腺癌新发病例高达 229.6 万, 死亡病例高达 66.6 万, 其疾病负担持续加重, 严重威胁女性生命健康[1]。基于分子分型的精准治疗是乳腺癌临床诊疗的核心原则, 其中 HER2 阳性乳腺癌因 HER2 基因扩增或蛋白过表达, 持续激活下游 PI3K/Akt、MAPK 等信号通路, 驱动肿瘤细胞异常增殖、侵袭与转移, 相较于其他分子亚型, 复发风险与死亡风险显著升高[2]。新辅助治疗最初应用于不可手术的局部晚期乳腺癌, 随着靶向药物的迭代, 其适应症逐步拓展至可手术 HER2 阳性乳腺癌, 成为乳腺癌全程管理的重要环节

[3]。曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗双靶治疗方案,进一步将新辅助治疗病理完全缓解(pCR)率提升至 55%以上,显著改善患者无病生存(DFS)与总生存(OS) [4]。但传统静脉输注抗 HER2 靶向制剂存在诸多临床痛点:需专业护士配置药液、静脉穿刺操作、长时间卧床输注,且输注后需留院观察,单次就诊耗时长达 2~3 小时;长期反复静脉穿刺易引发静脉炎、血管硬化、血栓等并发症,部分老年患者、血管条件差患者难以完成全程治疗;输注过程中还可能出现发热、寒战、过敏等输注相关反应,增加治疗风险[5] [6]。为解决静脉制剂的临床短板,皮下靶向制剂应运而生,其通过在药物中加入重组人透明质酸酶,降解皮下组织的透明质酸,增加组织间隙通透性,从而提升大分子单克隆抗体的皮下扩散率及吸收效率,实现高剂量药物快速皮下给药,且无需根据体重调整剂量,操作更为简便[7]。2012 年首个曲妥珠单抗皮下制剂通过 III 期临床研究验证获批,2023 年曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗复方皮下制剂在全球及中国相继获批适应症,为 HER2 阳性乳腺癌靶向治疗带来全新选择[7]。近年来,越来越多的真实世界研究、长期随访研究、患者偏好研究陆续发布,进一步丰富了皮下与静脉制剂的对比数据。本文基于最新循证证据,全面梳理、深入对比两类制剂在乳腺癌新辅助治疗中的应用价值,为临床实践提供更全面的参考。

2. 药代动力学特征对比

药代动力学特性是判断靶向制剂生物等效性的核心指标,直接决定药物的抗肿瘤作用强度与稳定性。皮下靶向制剂作为新型剂型,二者药物总暴露量(AUC)及稳态谷浓度达到临床非劣效标准,且皮下制剂血药浓度更平稳、峰值更低,在安全性与给药便捷性上更具优势[8]。

2.1. 曲妥珠单抗单药皮下制剂

国际多中心 III 期 HannaH 研究(NCT00950300)是首个头对头对比曲妥珠单抗皮下与静脉制剂药代动力学的随机对照研究,该研究纳入 596 例 I~III 期 HER2 阳性早期乳腺癌患者,按 1:1 随机分为两组,静脉组采用 8 mg/kg 负荷剂量、6 mg/kg 维持剂量每 3 周输注给药,皮下组采用固定剂量 600 mg 每 3 周注射给药,两组均联合标准新辅助化疗方案[9]。研究主要药代动力学终点结果显示,皮下制剂相对静脉制剂的生物利用度高达 77%,整体药物暴露量满足临床非劣效判定标准;术前第 8 周期给药前谷浓度(Ctrough)皮下组为 69.0 $\mu\text{g/mL}$,显著高于静脉组的 51.8 $\mu\text{g/mL}$,几何均数比(GMR)为 1.33 (90% CI: 1.24~1.44),提示皮下制剂能维持更高的稳态血药浓度,更持续地阻断 HER2 信号通路[8]。同时,皮下组血药浓度个体变异系数为 55.8%,与静脉组的 52.5%无统计学差异,固定剂量给药可消除体重测量与计算导致的剂量误差,简化给药流程;对于清除率与体重相关性较弱的单抗类药物,固定剂量与体重剂量的血药浓度变异相当、临床等效,但在极端体重患者中暴露量精准度略低于体重剂量方案。此外,药代动力学亚组分析显示,不同年龄、体重、种族的患者,皮下制剂的血药浓度均保持稳定,无明显个体差异,无需根据患者体重、年龄调整给药剂量,简化了临床给药流程,尤其适用于肥胖、老年等特殊体重人群 [10]。

2.2. 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗复方皮下制剂

全球 III 期 FeDeriCa 研究及中国桥接 FDChina 研究,全面验证了双靶复方皮下制剂的药代动力学非劣效性[11] [12]。FeDeriCa 研究纳入 500 例 II~IIIC 期 HER2 阳性早期乳腺癌患者,随机接受双靶皮下制剂或双靶静脉制剂联合化疗,结果显示,第 7 周期给药后,皮下组帕妥珠单抗谷浓度 GMR 为 1.22 (90% CI: 1.14~1.31),曲妥珠单抗谷浓度 GMR 约 1.25(90% CI: 1.16~1.35),均非劣效于静脉组[10]。FDChina 研究针对中国人群展开,纳入 248 例患者,结果与全球研究一致,皮下组帕妥珠单抗谷浓度 GMR 为 1.07 (90% CI: 0.99~1.15),曲妥珠单抗谷浓度 GMR 为 1.55 (90% CI: 1.44~1.67),双靶皮下制剂的两种成分谷浓

度均达到非劣效标准,证实其适用于中国乳腺癌患者[11][12],与静脉制剂输注后即刻达到血药峰浓度不同,皮下制剂给药后 3.8 天达到峰浓度,药物吸收更为平缓,血药浓度波动更小,稳态浓度维持时间更长,可减少血药浓度骤升骤降带来的不良反应风险,同时保证抗肿瘤作用的持续性[11]。

3. 临床疗效与远期生存对比

临床疗效是新辅助治疗方案选择的核心评判标准,病理完全缓解率是 HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗的重要短期疗效终点,而远期无病生存、总生存是衡量长期疗效的核心指标。多项前瞻性研究及长期随访数据证实,皮下与静脉靶向制剂联合化疗的近期疗效、远期生存均无统计学差异。

3.1. 近期病理完全缓解率

HannaH 研究新辅助治疗阶段最终分析显示,皮下组总病理完全缓解率(tpCR, 乳腺 + 淋巴结无浸润性癌)为 45.4%,静脉组为 40.7%,组间差异 4.7% (95% CI: -4.0%~13.4%),达到预设的非劣效性边界,证实单靶皮下制剂近期疗效不劣于静脉制剂[9]。FeDeriCa 研究全球人群中,双靶皮下组 tpCR 率为 59.7%,静脉双靶组为 59.5%,差异无统计学意义($P > 0.05$);FDChina 研究中,中国人群双靶皮下组 tpCR 率 55.6%,静脉组 56.4%,非劣效性成立,进一步确认双靶皮下制剂与静脉制剂疗效一致。同时,亚组分析显示,无论是激素受体阳性还是阴性、淋巴结阳性还是阴性、肿瘤大小不同的亚组,皮下制剂与静脉制剂的 tpCR 率均无显著差异,提示皮下制剂适用于各类 HER2 阳性早期、局部晚期乳腺癌新辅助治疗[11]。

3.2. 远期生存获益

HannaH 研究 6 年长期随访结果相继发布,为皮下制剂的远期疗效提供了坚实证据。6 年随访数据显示,皮下组无事件生存率(EFS)均为 65%,总生存率均为 84%,两组差异均无统计学意义,证实曲妥珠单抗皮下制剂的长期抗肿瘤疗效与静脉制剂相同,不会影响患者远期预后[13]。

FeDeriCa 研究 3 年随访数据显示,双靶皮下组与静脉组的无病生存率(iDFS)分别为 93.5%、92.8%,无远处转移生存率(DRFS)分别为 95.1%、94.9%,两组生存获益无差异,目前 5 年随访仍在进行中,初步数据显示生存趋势持续一致[11]。真实世界研究数据也进一步印证,临床实际应用中,皮下靶向制剂联合化疗的 pCR 率、远期生存与静脉制剂无差异,且不受治疗场景、患者基础状况的影响。

4. 安全性对比

安全性是保障新辅助治疗顺利完成的关键,皮下与静脉靶向制剂的活性成分完全一致,仅给药途径不同,因此全身不良反应谱、不良反应严重程度基本相当,例如心脏毒性、血液学毒性、消化道反应等发生率无显著差异,仅在局部反应、给药相关不良反应上存在差异,整体安全性可控。

4.1. 全身不良反应

两组全身不良反应均以化疗相关血液学毒性(中性粒细胞减少、白细胞减少、发热性中性粒细胞减少、贫血)、胃肠道反应(恶心、呕吐),以及抗 HER2 靶向药物相关腹泻、乏力为最常见表现;3~4 级严重不良反应发生率在两组间无统计学差异,主要包括中性粒细胞减少症(皮下组 14% vs 静脉组 13%)、发热性中性粒细胞减少症(皮下组 6% vs 静脉组 6%)、腹泻(皮下组 7% vs 静脉组 5%)等,严重不良反应发生率相近,安全性整体相当[11]。

4.2. 心脏安全性

心脏毒性是抗 HER2 单克隆抗体的主要副作用,发生率在 0.7%至 12.0%之间[14]。主要表现为左心

室射血分数(LVEF)下降,其发生与药物抑制心肌细胞 HER2 信号通路相关。两项关键 III 期研究均显示,两组患者 LVEF 轻度下降发生率均低于 5%,且多为 1~2 级,无症状性下降,无需停药或特殊干预,治疗结束后可自行恢复;3 级以上 LVEF 下降、心力衰竭、严重心肌病的发生率均不足 1%,两组无任何差异[10][11]。

4.3. 局部及给药相关不良反应

给药途径差异直接导致局部不良反应的不同。皮下制剂的局部不良反应主要为注射部位红肿、疼痛、硬结、瘙痒,发生率约 15%,均为 1~2 级,多数持续 1~3 天可自行缓解;3 级及以上严重局部反应(感染、坏死、出血等)罕见或无报道。[11]。静脉制剂的给药相关不良反应更为突出且常见:一是静脉血管相关并发症,包括静脉炎、血管硬化、血栓、穿刺部位出血等,部分患者因血管条件恶化无法继续静脉给药[15];二是输注相关反应,表现为发热、寒战、皮疹、呼吸困难等,多发生于首次或前 2 次输注,需减慢输注速度、给予抗过敏处理,严重时需终止输注[16]。

4.4. 其他特殊安全性

多项研究显示,两组患者治疗相关感染、肝肾功能损伤、神经毒性等不良反应发生率无差异,且皮下制剂因无需卧床输注,减少了下肢静脉血栓、压疮等卧床相关并发症的发生风险,整体治疗安全性更优[8]。

5. 以患者为中心的治疗获益与医疗资源优化

5.1. 给药流程简化与就诊时间大幅节约

静脉给药完整流程含配液、静脉穿刺、梯度输注、输注后留观,单次院内滞留 90~150 分钟;皮下预充针无需配液,仅大腿皮下注射 2~5 分钟即可完成,注射后短时间观察即可离院。工时统计显示皮下给药使患者单次就诊总时长缩短 75%以上;单张输液床位单日接诊量提升 2~3 倍,大幅缓解门诊输液室拥堵[17]。

5.2. 医护人力与医用耗材资源节约

静脉给药需护士完成穿刺、全程监护、管路冲洗,单患者护理工时久;皮下注射操作门槛低,标准化培训后即可实施,单次医护操作时长减少 85%,有效缓解肿瘤科护理人力负荷。静脉需穿刺针、输液器、溶媒、输液泵、监护设备等配套耗材;皮下仅基础注射耗材,减少设备占用与物资消耗,降低医院运营成本[18]。

5.3. 患者治疗偏好与长期依从性

PHranceSCa 研究显示 85%患者优先选择皮下制剂,核心诉求为无穿刺痛苦、就诊耗时短、对工作生活干扰小。真实世界队列证实:皮下制剂治疗延迟、中途停药比例显著低于静脉组;对于血管条件差、老年、上班族患者,可保障全程足周期靶向治疗,间接稳定抗肿瘤疗效[10]。

5.4. 卫生经济学综合效益

皮下制剂单盒药品采购价高于静脉剂型,但综合输液耗材、护理工时、血管并发症处置、误工成本后,年度人均综合诊疗成本更低;基层医疗机构可依托皮下剂型提升靶向治疗规范化覆盖率。逻辑合理推断:随集采、医保报销比例提升,皮下制剂整体经济优势将进一步放大;但在医保报销不足、患者自费比例高的地区,药物单价仍会限制普及[19]。

6. 特殊人群皮下与静脉制剂应用差异

6.1. 老年乳腺癌患者

老年 HER2 阳性乳腺癌患者常合并高血压、糖尿病、冠心病等多种基础疾病，血管弹性差、外周静脉条件不佳，长期静脉反复穿刺极易造成血管闭塞、血栓性静脉炎，部分高龄患者甚至无法建立持续静脉通路，可能导致新辅助治疗疗程延迟或中断。传统静脉靶向制剂需长时间卧床输注(30~90 min)，老年患者耐受度差，易出现体位不适、头晕、胸闷等伴随症状[16]。

皮下制剂固定剂量、无需体重校正、注射时间短、无需卧床留置，更适配老年患者血管条件差、体力弱、合并基础疾病的生理特点。多项回顾性队列研究显示，70 岁以上老年人群中，皮下制剂治疗完成率显著高于静脉制剂，且不增加心脏毒性、感染及脏器功能损伤风险，安全性与静脉制剂相当[17]。在肝肾功能轻度异常老年患者中，皮下制剂剂量调整需求更低，安全性更稳定。但目前缺乏 80 岁以上超高龄人群大样本前瞻性对照研究，仍需真实世界数据进一步补充用药依据[12]。

6.2. 肥胖及超重患者

HER2 靶向静脉制剂需按体重公斤数计算给药剂量，肥胖患者体表面积大、脂肪组织分布特殊，易出现血药浓度波动，出现剂量不足或过高等问题，影响新辅助治疗疗效。而曲妥珠单抗、帕妥珠单抗皮下复方制剂均采用固定剂量给药，不受体重、体表面积影响，避免了体重相关剂量误差[12]。

药代动力学亚组分析显示，在 $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ 的超重/肥胖患者中，皮下固定剂量复方(PH FDC SC)的稳态谷浓度个体间波动更小、暴露量更稳定，相较静脉体重给药(P + H IV)更不易出现浓度不足或过高[18]。两组病理完全缓解率(pCR)相当，且皮下组未增加心脏毒性、感染及脏器损伤风险。对于肥胖合并代谢综合征患者，皮下注射避免了长时间静脉输液带来的容量负荷增加，更利于高血压、糖尿病等基础疾病的平稳控制。

7. 真实世界研究中两类制剂临床应用现状

随机对照临床试验(RCT)入组标准严格，筛选人群相对理想化，而真实世界研究更贴近临床常规诊疗实际，可弥补 RCT 研究的人群局限性[19]。近年来国内外多项中-大样本真实世界研究显示：在真实临床场景下，HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗中，皮下制剂与静脉制剂 pCR 率、手术降期率、保乳成功率无统计学差异；皮下制剂组治疗延迟率、中途停药率显著低于静脉组[11] [12]。

在基层医院及医疗资源相对薄弱地区，皮下制剂简化给药流程、减少输液床位占用、降低护理操作难度，有效提升了基层乳腺癌规范化靶向治疗覆盖率[15]。同时，真实世界数据与长期 RCT 随访一致显示，两类制剂 3 年、5 年无病生存及总生存结局高度一致，进一步验证皮下制剂在常规临床实践中的有效性与安全性，并非仅局限于临床试验人群[11]。

8. 给药模式变迁对乳腺癌全程管理的影响

传统静脉靶向治疗模式高度依赖医院输液中心，患者需定期往返医院、长时间留院观察，对工作、家庭生活造成较大干扰，也加重了医院门诊及输液中心运行压力[5]。皮下制剂的普及推动乳腺癌靶向治疗从医院集中输液模式向门诊快速注射模式转型，国外已探索社区医疗机构给药及居家规范自我注射模式，国内亦在积极开展相关研究，未来有望逐步实现治疗场景的延伸与拓展[20]。

9. 现有证据的局限性

9.1. 核心 III 期临床试验(HannaH、FeDeriCa、FDChina)研究设计固有局限

(1) 开放性盲法缺失：两项关键研均为开放标签设计，给药途径差异无法实现患者、研究者双盲，评

估局部不良反应、治疗主观感受时易存在评价偏倚,可能高估皮下制剂患者满意度、局部不良事件检出率。

(2) 入组人群高度筛选,外推性受限:排除重度肝肾功能衰竭、严重心功能不全、活动性自身免疫病、80 岁以上超高龄患者,无法直接指导重症合并症人群用药;FeDeriCa 全球人群以欧美人群为主,FDChina 仅覆盖中国局部中心,缺乏多民族、多地域大样本分层数据;组患者基线血管条件普遍良好,未纳入长期化疗后重度血管毁损、需长期中心静脉置管人群。

(3) 随访时长与终点设计不足:HannaH 仅 6 年随访、FeDeriCa 仅公布 3 年 iDFS 数据,5 年、10 年长期 OS、远期第二肿瘤、长期皮肤组织损伤终点尚未完整披露;PK 终点仅采集稳态第 8 周期谷浓度,缺乏首次给药、周期 1 早期药物暴露数据,无法充分评估极低体重人群初期血药浓度不足风险。

(4) 亚组分析为事后探索性分析,未预设统计方案:超重、老年、激素受体阴性等亚组样本量偏小,分层结论证据等级较低,仅可作为临床参考,不能作为高级别推荐依据 PMC。

9.2. 皮下靶向制剂不可忽视的固有短板

(1) 固定剂量无个体化调整空间:统一固定剂量无法根据体重、肝肾功能、药物清除率下调给药剂量;低体重、重度脏器损伤患者存在药物过量蓄积风险,无减量给药方案。

(2) 长期局部安全性证据空白:现有研究仅观察数周期短期注射反应,连续 1 年及以上重复皮下注射诱发的皮肤纤维化、皮下硬结慢性化、局部长期免疫刺激、抗药物抗体(ADA)长期发生率缺乏长期随访数据。

(3) 给药体积与注射耐受限制:复方皮下制剂注射体积较大,少数患者存在注射后下肢活动疼痛,无法分次减量注射;出现重度局部过敏时无快速药物清除途径。

(4) 联合方案证据不足:与 T-DM1、德曲妥珠单抗等 ADC 药物联合新辅助治疗的头对头对比研究稀缺,药代相互作用、叠加毒性尚不明确。

9.3. 静脉制剂在特定临床场景下的不可替代性

即便皮下制剂优势突出,以下场景仍优先选择静脉剂型,无法被皮下制剂替代:

(1) 患者已置入 PICC/输液港长期通路:可同步输注化疗、靶向、止吐、保肝等多种静脉药物,单次通路完成全部治疗,无需额外皮下注射操作,简化全程治疗流程。

(2) 极低体重(<40 kg)、重度肝肾功能减退人群:静脉可依据体重、脏器功能精准下调给药剂量,规避固定剂量药物暴露过量风险。

(3) 既往皮下注射重度过敏、大面积皮肤疾病、下肢皮肤感染/瘢痕患者:无安全皮下给药部位,仅能采用静脉输注。

(4) 治疗期间需快速药物干预、存在急性全身过敏高风险人群:静脉通路可即刻停药、输注抗过敏急救药物,给药全程可实时监控输注反应,急救可控性优于皮下注射。

(5) 经济条件受限、皮下制剂医保报销不足地区:静脉剂型单价更低,患者自付压力更小,保障治疗可及性。

10. 现存争议与临床待解决问题

尽管皮下靶向制剂优势明确,但目前临床仍存在若干争议与待完善问题:

第一,药物经济学性价比争议:皮下制剂挂网价格普遍高于静脉制剂,虽节省输液耗材、护理人力及并发症治疗费用,但在医保报销比例不足地区,患者自付成本偏高,限制普及应用。

第二,皮下注射局部耐受度个体差异:少数患者存在反复注射部位轻微硬结、轻微瘙痒,虽无需干

预, 目前现有研究多聚焦短期整体安全性, 长期反复给药的局部皮肤远期影响仍缺乏长期观察数据。

第三, 联合 ADC 药物方案缺乏对照: 目前新辅助常用曲妥珠单抗联合 T-DM1、德曲妥珠单抗等 ADC 药物, 皮下制剂与 ADC 联合应用的药代动力学、疗效安全性对比数据仍较少。

第四, HER2 低表达及转移性乳腺癌适应症拓展不足: 现阶段皮下制剂适应症集中于早期 HER2 阳性新辅助/辅助治疗, 在晚期转移性、HER2 低表达人群中的应用证据仍有待积累。

11. 总结与临床推荐建议

综合循证医学证据、III 期临床研究、长期随访数据及真实世界研究结果, 可明确: HER2 阳性乳腺癌新辅助化疗联合靶向治疗中, 皮下与静脉靶向制剂整体疗效等效, 全身不良反应及心脏毒性发生率无显著差异。皮下制剂在给药便捷性、节省就医时间、保护外周血管、提升患者依从性、节约医疗资源、适配老年及血管条件差特殊人群等方面具备显著优势; 静脉制剂则在药物价格可及性、基层传统用药习惯、医保普惠度上仍有一定应用基础, 目前仍保有一定临床应用场景。

临床实践推荐:

1) 对于老年、肥胖、外周静脉条件差、化疗后血管损伤、工作生活繁忙、追求治疗舒适度的患者, 优先推荐皮下靶向制剂;

2) 对于经济条件受限、医保报销不足、习惯传统静脉给药的患者, 可继续选用静脉制剂;

3) 医疗机构应逐步建立皮下靶向制剂标准化给药流程、局部不良反应随访规范, 纳入乳腺癌新辅助治疗路径管理;

4) 建议加快医保政策优化、集中带量采购落地, 进一步提升皮下制剂可及性, 使其成为 HER2 阳性乳腺癌新辅助靶向治疗常规优选方案之一。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2026 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(12): 1157-1255.
- [3] 刘运江, 杨超. HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗策略和现状[J]. 肿瘤防治研究, 2024, 51(1): 12-15.
- [4] Dang, C., Ewer, M.S., Delaloge, S., Ferrero, J., Colomer, R., de la Cruz-Merino, L., *et al.* (2022) BERENICE Final Analysis: Cardiac Safety Study of Neoadjuvant Pertuzumab, Trastuzumab, and Chemotherapy Followed by Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in HER2-Positive Early Breast Cancer. *Cancers*, 14, Article No. 2596. <https://doi.org/10.3390/cancers14112596>
- [5] De Cock, E., Pivot, X., Hauser, N., Verma, S., Kritikou, P., Millar, D., *et al.* (2016) A Time and Motion Study of Subcutaneous versus Intravenous Trastuzumab in Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer. *Cancer Medicine*, 5, 389-397. <https://doi.org/10.1002/cam4.573>
- [6] Ryan, S., North, R., Harvey, V. and Cox, L. (2015) Medical Resource Utilization for Administration of Trastuzumab in a New Zealand Oncology Outpatient Setting: A Time and Motion Study. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 7, 423-430. <https://doi.org/10.2147/ceor.s85599>
- [7] 王昭卜, 黎星, 于鑫淼, 等. 2023 年改变早期乳腺癌临床实践的重要研究成果及进展[J]. 中国癌症杂志, 2024, 34(2): 151-160.
- [8] 《抗肿瘤药物创新皮下制剂临床应用的药事服务专家共识》编写组, 张玉. 抗肿瘤药物创新皮下制剂临床应用的药事服务专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(14): 1603-1612+1619.
- [9] Ismael, G., Hegg, R., Muehlbauer, S., Heinzmann, D., Lum, B., Kim, S., *et al.* (2012) Subcutaneous versus Intravenous Administration of (Neo)adjuvant Trastuzumab in Patients with HER2-Positive, Clinical Stage I-III Breast Cancer (HannaH Study): A Phase 3, Open-Label, Multicentre, Randomised Trial. *The Lancet Oncology*, 13, 869-878. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70329-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70329-7)

- [10] Quartino, A.L., Hillenbach, C., Li, J., Li, H., Wada, R.D., Visich, J., *et al.* (2016) Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analysis for Trastuzumab Administered Using a Subcutaneous “Manual Syringe” Injection or Intravenously in Women with HER2-Positive Early Breast Cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **77**, 77-88. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2922-5>
- [11] Tan, A.R., Im, S., Mattar, A., Colomer, R., Stroyakovskii, D., Nowecki, Z., *et al.* (2021) Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab for Subcutaneous Injection Plus Chemotherapy in HER2-Positive Early Breast Cancer (FeDeriCa): A Randomised, Open-Label, Multicentre, Non-Inferiority, Phase 3 Study. *The Lancet Oncology*, **22**, 85-97. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30536-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30536-2)
- [12] Huang, T., Fan, Z., Wang, Y., *et al.* (2026) The Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab for Subcutaneous Injection in Chinese Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer: Primary Analysis of the Phase III, Randomized FDChina Study. *International Journal of Clinical Oncology*, **31**, 1189-1200.
- [13] Jackisch, C., Stroyakovskiy, D., Pivot, X., Ahn, J.S., Melichar, B., Chen, S., *et al.* (2019) Subcutaneous vs Intravenous Trastuzumab for Patients with ERBB2-Positive Early Breast Cancer: Final Analysis of the HannaH Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **5**, e190339. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0339>
- [14] Jerusalem, G., Lancellotti, P. and Kim, S.B. (2019) HER2+ Breast Cancer Treatment and Cardiotoxicity: Monitoring and Management. *Breast Cancer Research and Treatment*, **177**, 237-250. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05303-y>
- [15] 中华护理学会静脉输液治疗专业委员会. 静脉导管常见并发症临床护理实践指南[J]. 中华现代护理杂志, 2022, 28(18): 2381-2395.
- [16] 中国医药教育协会乳腺癌个案管理师分会. 乳腺癌靶向药物静脉输注规范专家共识(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(28): 2153-2160.
- [17] Zeng, Z., Zhong, L., Zhu, L., Liao, L., Zhu, Z., Cao, Y., *et al.* (2026) Subcutaneous versus Intravenous Trastuzumab for HER2-Positive Breast Cancer: A Global Systematic Review and Meta-Analysis with a Cost-Minimization Analysis from the Chinese Healthcare System Perspective. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article ID: 1730175. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1730175>
- [18] Wang, B., Deng, R., Hennig, S., Badovinac Crnjevic, T., Kaewphluk, M., Kågedal, M., *et al.* (2021) Population Pharmacokinetic and Exploratory Exposure-Response Analysis of the Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab for Subcutaneous Injection in Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer in the Federica Study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **88**, 499-512. <https://doi.org/10.1007/s00280-021-04296-0>
- [19] 抗肿瘤药物创新皮下制剂临床应用的药事服务专家共识[J/OL]. 中国医院药学杂志, 1-11. <https://link.cnki.net/urlid/42.1204.R.20240419.1748.002>, 2026-05-27.
- [20] Gao, J.J., Osgood, C.L., Gong, Y., Zhang, H., Bloomquist, E.W., Jiang, X., *et al.* (2021) FDA Approval Summary: Pertuzumab, Trastuzumab, and Hyaluronidase-zzxf Injection for Subcutaneous Use in Patients with HER2-Positive Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **27**, 2126-2129. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-3474>