



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.03

文章编号: 2095-1264(2022)06-0696-07

HR+/HER2+乳腺癌诊疗研究进展

马来酸吡咯替尼联合来曲唑治疗 HER2 阳性和 ER 阳性转移性乳腺癌的单臂、多中心 II 期临床研究^{*}

胡哲煜, 谢 宁, 刘斌亮, 杨小红, 刘莉萍, 肖华伍, 李 晶, 欧阳取长^{*}
(湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 乳腺内科, 湖南 长沙, 410013)

摘要: **目的** 探索吡咯替尼联合来曲唑一线治疗人表皮生长因子受体 2(HER2)和雌激素受体(ER)阳性转移性乳腺癌的疗效与安全性。**方法** 本研究采用单臂设计,计划纳入 86 例 HER2 和 ER 阳性转移性乳腺癌患者,接受吡咯替尼联合来曲唑治疗。受试者入组后即进入试验期,接受吡咯替尼和来曲唑连续治疗直至疾病进展、毒性不可耐受、撤回知情同意或研究者判断必须终止用药。影像学评估依据 RECIST 1.1 标准,以研究中心评估结果为最终结果。主要观察终点是临床获益率(CBR),次要终点指标包括有效性指标[客观缓解率(ORR)、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)]和安全性指标。**结果** 截至中期总结,共入组 30 例受试者,其中 1 例筛败,4 例疾病进展(PD)。12 例患者临床获益,其中 1 例完全缓解(CR)、4 例部分缓解(PR)、7 例病情稳定(SD)。腹泻是最常见的不良反应,90% 患者发生腹泻,3 例发生 III 级腹泻。其他不良反应包括高尿酸血症、呕吐、白细胞数降低等。**结论** 中期结果提示,在 HER2 和 ER 阳性转移性乳腺癌患者中,吡咯替尼联合来曲唑显示出令人鼓舞的抗肿瘤活性和良好的耐受性,有望成为此类疾病的治疗选择。

关键词: 马来酸吡咯替尼; 来曲唑; 转移性乳腺癌; HER2 阳性; ER 阳性

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A

Single-arm, multicenter phase II clinical study of pyrotinib combined with letrozole in the treatment of HER2-positive and ER-positive metastatic breast cancer^{*}

HU Zheyu, XIE Ning, LIU Binliang, YANG Xiaohong, LIU Liping, XIAO Huawu, LI Jing, OUYANG Quchang^{*}
(The Breast Internal Medical Department, Hunan Cancer Hospital / the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: Objective To explore the efficacy and safety of pyrotinib combined with letrozole in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive and estrogen receptor (ER)-positive metastatic breast cancer. **Methods** In this study, a single arm design was used, and 86 patients with HER2-positive and ER-positive metastatic breast cancer were planned to receive pyrotinib combined with letrozole. The subjects entered the trial period immediately after being enrolled, and received continuous treatment with pyrotinib and letrozole until the disease progressed, or the toxicity was intolerable, or the informed consent was withdrawn, or the investigator judged that the drug must be terminated. The imaging evaluation was conducted according to the response evaluation criteria in solid tumors 1.1 (RECIST1.1), and the evaluation result of the research center was the final result. The primary end point was clinical benefit rate (CBR), and secondary key indicators included the effectiveness indicators [objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS), overall sur-

^{*}基金项目:长沙市科技计划项目(kq2004137)。

作者简介:胡哲煜,医学博士,主治医师,研究方向:乳腺恶性肿瘤的诊疗等。

^{*}通信作者:欧阳取长,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:乳腺恶性肿瘤的诊疗等。

vival (OS)] and safety indicators (according to NCI-CTC AE 4.03 standard). **Results** Up to the interim summary, 30 subjects were enrolled in the group, including one patient with screening failure and four patients with disease progression (PD). Twelve patients benefited clinically, including one patient with complete remission (CR), four patients with partial remission (PR) and seven patients with stable disease (SD). Diarrhea was the most common adverse reaction, with 90% of patients suffering from diarrhea and 3 patients suffering from grade III diarrhea. Other adverse reactions included hyperuricemia, vomiting, and decreased leukocyte count. **Conclusion** The mid-term results suggest that in patients with HER2-positive and ER-positive metastatic breast cancer, pyrotinib combined with letrozole shows an encouraging anti-tumor activity and good tolerance, which is expected to become a treatment option for this kind of disease.

Keywords: Pyrotinib; Letrozole; Metastatic breast cancer; HER2-positive; ER-positive

前言

乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤,严重威胁着女性的生命健康。2017年《中国肿瘤登记年报》显示,乳腺癌发病率居我国女性恶性肿瘤首位,每年新发病例约27.9万,并以每年2%左右的速度递增^[1]。上世纪80年代,科学家发现人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的扩增和过表达与侵袭性更强的肿瘤表型有关^[2]。HER2是乳腺癌预后较差的独立因子^[3],中国乳腺癌患者中,20%~30%存在HER2基因扩增/过表达。

到目前为止,未发现配体与HER2受体结合。HER2蛋白主要通过表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)家族的其他受体形成异二聚体,进一步激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、两面神激酶(Janus kinase, JAK)、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)、信号转导及转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)等通路,从而促进肿瘤的发生和进展^[4]。HER2作为药物作用的靶点被广泛关注,随着HER2检测的标准化,HER2阳性患者的靶向治疗成为基础与临床研究的热点^[5]。目前,全球范围内已有多个以HER2为靶点的药物上市。

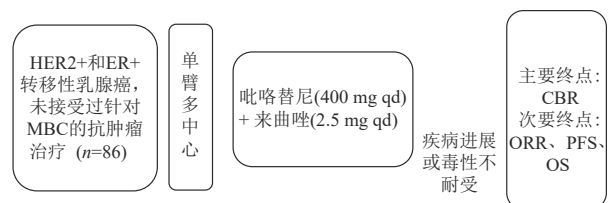
吡咯替尼是我国自主研发的全新的小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),与HER1、HER2、HER4不可逆结合,在作用机制上可替代曲妥珠单抗或拉帕替尼联合芳香化酶抑制剂一线治疗激素受体(hormone receptor, HR)阳性HER2阳性复发转移性乳腺癌。吡咯替尼联合卡培他滨治疗HER2阳性晚期乳腺癌Ⅲ期研究结果显示,ORR达78.5%,PFS达18.1个月,安全性好,相比于对照组拉帕替尼联合卡培他滨(ORR 57.1%,PFS 7.0个月)疗效显著,该结果支持吡咯替尼的抗肿瘤

效果^[6]。本研究将探索吡咯替尼联合来曲唑一线治疗HER2和雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性转移性乳腺癌的疗效和安全性,以期为HER2和ER阳性转移性乳腺癌患者提供更多临床治疗方案。

1 资料与方法

1.1 研究设计 本研究采用多中心、开放、单臂设计,计划纳入86例HER2和ER阳性转移性乳腺癌患者,接受吡咯替尼联合来曲唑一线治疗。受试者入组后即进入试验期,接受吡咯替尼400 mg/天、来曲唑2.5 mg/天,连续服用直至疾病进展、毒性不可耐受、撤回知情同意或研究者判断必须终止用药,绝经前或围绝经期患者需联合卵巢功能抑制(ovarian function suppression, OFS),OFS包括双侧卵巢切除或促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)类药物。影像学评估依据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)1.1版进行,以各研究中心的评估结果纳入疗效评估。终止吡咯替尼联合来曲唑治疗的受试者即进入随访期:1)安全性随访至吡咯替尼联合来曲唑末次给药后28天;2)非疾病进展(progressive disease, PD)非死亡原因终止用药的受试者需接受疗效随访直至疾病进展、开始接受其他抗肿瘤药物治疗或死亡,以先达到者为准;3)所有受试者接受生存随访直至试验结束或死亡,以先出现者为准(图1)。

纳入标准:1)组织学检查确认的局部复发或转移以及初诊Ⅳ期乳腺癌患者。2)绝经前或围绝经期患者(需联合OFS,包括双侧卵巢切除或GnRHa类药物)或绝经后患者。3)双侧乳腺癌患者转移病灶为病理学HER2及ER阳性。4)HER2和ER阳性浸润性乳腺癌,遵循2018版ASCO/CAP乳腺癌HER2检测指南和2010版ASCO/CAP乳腺癌ER/PR检测指南判断标准,HER2阳性定义为病理实验室



注: 绝经前或围绝经期患者需联合 OFS, 包括双侧卵巢切除或 GnRHa 类药物。

Note: Premenopausal or perimenopausal patients should be treated with the combination of OFS, including bilateral oophorectomy or Gn-RHa.

图 1 研究总体设计图

Fig. 1 The overall design of the study

确认免疫组织化学评分为 HER2 3+或 2+且原位杂交检测阳性(循环肿瘤细胞检测结果可供参考,但仍需满足上述条件);ER 阳性定义为免疫组织化学检测 ER 表达阳性的细胞百分比 $\geq 10\%$ 。5)年龄 18~70 岁的女性。6)ECOG 评分 0~1 分。7)预计生存期 ≥ 12 周。8)依据 RECIST 1.1 标准,至少有 1 个可测量病灶。9)允许既往辅助/新辅助治疗使用过曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和化疗,末次辅助/新辅助治疗采用曲妥珠单抗和帕妥珠单抗,治疗结束至肿瘤进展的无病间隔期(disease-free interval, DFI) ≥ 12 个月的患者。10)允许既往辅助/新辅助治疗使用过内分泌治疗,辅助治疗使用芳香化酶抑制剂,末次治疗结束至肿瘤进展的 DFI ≥ 12 个月的患者。11)术后无病生存期 ≥ 12 个月的患者。12)器官功能水平须符合下列要求:血常规:中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$;血小板计数(platelet count, PLT) $\geq 90 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$;血红蛋白(hemoglobin, Hb) $\geq 90 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$;血生化:总胆红素(total bilirubin, TBIL) $\leq 1.5 \times$ 正常上限(upper limit of normal, ULN);丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)和门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST) $\leq 3 \times$ ULN(有肝转移者 ALT 和 AST $\leq 5 \times$ ULN);血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)和肌酐(creatinine, Cr) $\leq 1.5 \times$ ULN 且肌酐清除率 $\geq 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ (Cockcroft-Gault 公式);心脏彩超:左室射血分数 $\geq 50\%$;导联心电图:Fridericia 法校正的 QT 间期(QTcF)(女性) $< 480 \text{ ms}$ 。13)HR 状态已知的患者。14)患者自愿参与本研究,签署知情同意书,有良好的依从性并愿意配合随访。

排除标准:1)中枢神经系统转移患者。2)内脏危象患者。内脏危象的定义:由症状、体征、实验室检查、疾病快速进展确认的数个脏器功能异常。内

脏危象并非单纯存在内脏转移,而是指危重的内脏情况需快速有效的治疗,从而控制疾病进展,尤其指进展后失去化疗机会的情况。3)无法吞咽、慢性腹泻和肠梗阻、存在影响药物服用和吸收的多种因素的患者。4)复发/转移阶段接受过放疗、内分泌治疗、化疗、手术治疗(不包括局部穿刺或活检)或分子靶向治疗者。5)入组前 4 周内接受过放疗、化疗、手术治疗(不包括局部穿刺或活检)或分子靶向治疗者。6)入组前 2 周内接受过内分泌治疗者。7)入组前 4 周内参加过其他药物临床试验者。8)既往使用或正在使用以 HER2 为靶点的酪氨酸激酶抑制剂(拉帕替尼、来那替尼、吡咯替尼等)。9)既往 5 年内患有其他恶性肿瘤,不包括已治愈的宫颈原位癌、皮肤基底细胞癌或皮肤鳞状细胞癌。10)同时接受其他任何抗肿瘤治疗者。11)已知对本方案药物组分有过敏史者;有免疫缺陷病史,包括 HIV 检测阳性、HCV、活动性乙型病毒性肝炎或患有其他获得性、先天性免疫缺陷疾病,或有器官移植史。12)曾患有任何心脏疾病,包括需药物治疗的或有临床意义的心律失常、心肌梗死、心力衰竭、任何被研究者判断为不适于参加本试验的其他心脏疾病等。13)妊娠期、哺乳期女性患者,以及有生育能力且基线妊娠实验检测阳性的女性患者。14)根据研究者判断,有严重的危害患者安全或影响患者完成研究的伴随疾病(包括但不限于药物无法控制的严重高血压、严重糖尿病、活动性感染等)。15)既往有明确的神经或精神障碍史,包括癫痫或痴呆。16)研究者认为患者不适合参与本研究的其他任何情况。

退出标准:1)受试者任意时间主动撤回知情同意书。2)终止研究治疗,但仍须按研究要求继续随访:医学影像学进展或临床进展;吡咯替尼剂量下调至 $240 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 仍然无法耐受毒性者;吡咯替尼 1 次暂停时间或 1 个周期内连续暂停时间超过 14 天;出现任何临床不良事件、实验室检查异常或其他医疗状况,导致受试者继续用药可能不再获益;使用方案规定的禁用药物;研究者认为无法继续使用研究药物治疗的其他原因。

1.2 治疗药物 马来酸吡咯替尼片(艾瑞妮®)(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20180012,规格:160 mg, 80 mg);来曲唑片(由参与临床研究单位具有 GCP 资质的临床医师根据药品的可及性及疗效一致性选择中国区域内获批上市的市售产品,具体名称及来源参照说明书并记录在受试者日记、原始病

历中)。

1.3 治疗方案 吡咯替尼:每天1次,每次400 mg,早餐后30 min内口服给药,连续给药28天为1个周期,直至疾病进展或患者不可耐受。来曲唑:每天1次,每次2.5 mg,餐前或餐后口服,连续给药28天为1个周期,直至疾病进展或患者不可耐受。OFS(绝经前患者):行双侧卵巢切除或给予GnRHa类药物;GnRHa类药物应由临床医师根据药物可及性选择戈舍瑞林、曲普瑞林或亮丙瑞林,每(28±3)天给药1次,具体用法参考说明书。以上用药可按照方案依据受试者的不良反应情况进行剂量调整。受试者持续用药直至疾病进展、毒性不可耐受、撤回知情同意或研究者判断必须终止用药。

1.4 评价指标

1.4.1 疗效评价 所有患者均推荐采用高分辨增强CT或增强MRI进行肿瘤影像学评估。影像学评估应在与基线检查相同的条件下(扫描的层厚、造影剂的使用等)进行。给药期间的肿瘤影像学检查时间点自研究治疗开始后即确定,暂停给药不改变评价时间。肿瘤影像学检查允许的时间窗为±7天,具体评估时间点如下:1)给药第8周进行首次评估,此后每8周检查1次;基线存在骨转移的患者,自开始给药后每6个月至少进行1次骨扫描;2)治疗结束或受试者退出时(若之前4周内未进行肿瘤评估);3)根据RECIST 1.1标准,骨扫描和PET不适合用于靶病灶疗效评估。本试验的影像学评估将在各研究中心进行,由各中心指定1位合格的有经验的医生进行。主要观察终点是临床获益率(clinical benefit rate, CBR);次要终点指标包括客观缓解率(objective response rate, ORR)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)。以上指标除OS外,均根据RECIST 1.1标准进行评估,指标的分析包括治疗和随访期内的肿瘤评价结果。若患者有几项指标均可判定为PD,则进行CBR、ORR、PFS等分析时用最先出现的指标;复发、出现新病灶或死亡均可被认为已达到研究终点,患者采用其他全身或针对靶病灶的抗肿瘤治疗均视为肿瘤进展。

1.4.2 药物不良反应 试验期通过不良事件记录(包括严重不良事件)、实验室检查、生命体征、体格检查、ECOG评分、心脏彩超以及心电图记录等对药物安全性进行评价。试验期间应密切观察受试者用药后的症状、体征等,并及时有效处理发生的不良

事件/反应,以保障受试者的安全和利益。处理药物不良事件/反应后,应记录其种类、症状、发生时间、程度(或等级)、对症处理方法和转归等,并对不良事件进行分析、评定、统计,以作为试验继续开展的依据。

1.5 随访 受试者确定停止研究用药后,末次服药次日即进入随访期,须进行以下随访直至完成生存随访(入组未用药的受试者无须接受随访)。安全性随访:严重不良反应(serious adverse event, SAE)随访至末次研究用药后28天,不良反应(adverse event, AE)随访至完全缓解(complete response, CR)或研究者认为不可缓解且稳定,或给予其他抗肿瘤治疗(以先达到为准)。疗效随访:针对因非PD、非死亡原因出组的受试者,自研究期间末次肿瘤影像学评估开始,继续按照方案规定的时间点进行肿瘤影像学评估,直至受试者达到PD;详细记录每次随访时间、肿瘤影像学评价结果及其他抗肿瘤治疗信息。生存随访(OS数据收集):所有签署知情同意书的患者均接受生存期随访,每3个月(±10天)1次,包括电话、门诊访视,随访期3年。

1.6 统计学方法 本研究为单臂设计,采用历史对照,主要终点指标为CBR。既往研究显示,阳性对照组(曲妥珠单抗联合阿那曲唑)的CBR可达45%。试验组CBR预期可达60%。采用优效性设计,检验水准 α 设为0.025(单侧),检验效能为80%,采用Simon两阶段法(Optimum法)进行样本量估计,第一阶段需入组26例可评估受试者,若临床获益人数≤12例,则试验提前终止;若临床获益人数超过12例,则试验进入第二阶段,需继续招募51例可评估受试者。在77例可评估受试者中,若临床获益人数>41例,则可认为试验达到预期终点。若考虑10%的受试者不可评估(脱落、病灶不可测量等),则最终需要入组86例受试者。

2 结果

2.1 疗效评估 第一阶段入组30例患者,1例筛败。其中20例进行了第1次疗效评估,1例CR、6例部分缓解(partial response, PR)、10例疾病稳定(stable disease, SD)、3例PD。13例患者进行了第2次疗效评估,1例CR、4例PR、7例SD、1例PD。连续两次评估后,临床获益人数达到第一阶段目标的12例(每2个周期进行1次疗效评估)(表1)。

2.2 不良反应 腹泻是患者治疗期间最常见的不良

表1 入组患者疗效评估情况
Tab. 1 Efficacy evaluation of enrolled patients

疗效评价	疗效评估次数							
	1	2	3	4	5	6	7	8
CR	1	1	1	1	0	0	0	0
PR	6	4	6	2	2	1	1	1
SD	10	7	4	2	0	0	0	0
PD	3	1	0	0	0	0	0	0
总例数	20	13	11	5	2	1	1	1

反应。27例(93.1%)患者发生腹泻,其中3例为Ⅲ级以上;其他主要不良反应包括高尿酸血症8例(27.6%)、呕吐7例(24.1%)、白细胞数降低5例(17.2%),无其他Ⅲ级或以上不良反应发生(表2)。

表2 患者不良反应发生情况[例(%)]
Tab. 2 The incidence of adverse reactions of patients [n (%)]

不良反应	Ⅲ级及以上	总发生率
腹泻	3(10.3)	27(93.1)
高尿酸血症	0	8(27.6)
呕吐	0	7(24.1)
白细胞数降低	0	5(17.2)
中性粒细胞计数降低	0	4(13.8)
天冬氨酸氨基转移酶升高	0	4(13.8)
头痛	0	4(13.8)
恶心	0	4(13.8)
口腔溃疡	0	4(13.8)
腹痛	0	4(13.8)

2.3 吡咯替尼剂量暴露 吡咯替尼暂停原因包括: 01001患者因疫情影响停药10天, 02002患者因低钾血症Ⅱ级、心电图QT间期延长Ⅱ级停药2天, 01014患者因腹泻Ⅲ级停药5天, 01021患者因腹泻Ⅱ级和呕吐Ⅰ级停药2天。2例患者(03001和01020)因腹泻Ⅲ级减少吡咯替尼给药剂量(表3)。

3 讨论

目前,国内外指南均建议HR阳性和HER2阳性转移性乳腺癌患者首选抗HER2治疗联合化疗,经过有效的前期治疗后再考虑抗HER2治疗联合内分泌治疗进行维持治疗。对于不愿或无法耐受化疗的老年患者,迫切需要探索毒性和副作用较小的替代方案。此时,内分泌治疗联合HER2靶向药物可被视为疗效可靠、更容易被患者接受的选择。由于HR阳性和HER2阳性乳腺癌同时表达ER[含/不含孕激素

表3 吡咯替尼剂量减少及暂停原因
Tab. 3 Pyrrotinib dose reduction and reasons for pause

受试者	剂量/mg	减量及暂停原因	恢复级别	恢复时间
01001	400	停药10天 (疫情影响)		
02002	400	停药2天(低钾血症Ⅱ级、心电图QT间期延长Ⅱ级)	低钾血症消失/QT间期延长消失	5天/83天
03001	320	减量(腹泻Ⅲ级)	消失	3天
01014	400	停药5天 (腹泻Ⅲ级)	消失	2天
01020	320	减量(腹泻Ⅲ级)	消失	1天
01021	400	停药2天(腹泻Ⅱ级、呕吐Ⅰ级)	消失	2天

受体(progesterone receptor, PR)]和HER2。HER2的过度表达可能诱导内分泌治疗耐药。例如,在CLEOPATRA研究中,与HR阴性患者相比,HR阳性患者从曲妥珠单抗/帕妥珠单抗双靶点联合化疗中获益较少^[7]。BIG1-98研究发现,HER2阳性患者内分泌治疗的预后较HER2阴性患者差^[8]。因此,针对HR阳性和HER2阳性肿瘤患者的治疗应抑制HER2和ER通路,不建议在整个疾病过程中单独使用抗HER2治疗或内分泌治疗。

NCCN指南^[9]和中国乳腺癌诊治指南^[7]均推荐HER2靶向药物联合化疗为晚期乳腺癌患者的首选治疗方案。受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)是一类参与生长因子信号转导的跨膜蛋白,包括含配体结合位点的细胞外结构域、单次跨膜的疏水α螺旋区、具有RTK活性的细胞内结构域。许多肿瘤的发生、发展均与酪氨酸激酶的异常表达有着极其密切的关系^[10]。现有资料表明,超过50%的原癌基因和癌基因产物都具有酪氨酸激酶活性,它们的异常表达将导致细胞增殖调控发生紊乱,进而导致肿瘤的发生,并且与肿瘤的侵袭、转移、化疗抵抗等密切相关。RTK包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)等,其中EGFR家族包括4个成员,分别是EGFR/HER1/ErbB-1、HER2/ErbB-2、HER3/ErbB-3和HER4/ErbB-4^[11]。

目前,针对HER2阳性晚期乳腺癌,已在中国上市的HER2靶向药物仅有曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、拉

帕替尼和吡咯替尼。根据《人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识 2021》中关于“HER2 阳性复发性转移性乳腺癌的治疗”:HER2 阳性、ER/PR 阳性的复发转移性乳腺癌患者优先考虑曲妥珠单抗联合化疗,部分不适合化疗或进展缓慢的患者如考虑联合内分泌治疗,可在 HER2 靶向治疗的基础上联合芳香化酶抑制剂治疗^[12]。

既往研究表明,靶向药物与内分泌治疗联合(EGFR 和 HER2 抑制剂联合内分泌药物)可产生相加或协同作用^[13-15]。还有研究表明,在一线内分泌治疗中加入曲妥珠单抗和化疗可显著改善患者的 PFS 并降低其死亡风险^[16]。SYSUCC-002 研究表明,曲妥珠单抗联合内分泌药物的疗效不低于曲妥珠单抗联合化疗,且不良反应较少;DFI>24 个月的患者可能从曲妥珠单抗联合内分泌治疗中获益更多^[17]。因此,内分泌治疗联合 HER2 靶向治疗可考虑用于肿瘤负荷较小(≤ 2 个转移)和 DFI>24 个月的患者,可作为曲妥珠单抗联合内分泌治疗策略的重要参考。

TAnDEM 研究是首个无化疗方案、仅使用阿那曲唑联合曲妥珠单抗一线治疗绝经后 HR/HER2 阳性转移性乳腺癌的 III 期临床研究,研究结果显示,联合组 OS 显著延长,PFS 达 4.8 个月,CBR 达 42.7%^[18]。抗 HER2 TKIs 在 HER2 靶向治疗中也发挥着越来越重要的作用。拉帕替尼是小分子 TKI,能有效抑制 HER1/HER2 酪氨酸激酶活性。此外,EGF30008 临床研究表明,与来曲唑和安慰剂相比,来曲唑联合拉帕替尼可降低 29% 的疾病进展风险,并将中位 PFS 从 3.0 个月延长至 8.2 个月,ORR 由 15% 增加到 28%,CBR 达 48%,均显著优于安慰剂联合来曲唑^[19]。

吡咯替尼能够与 HER1、HER2、HER4 的胞内激酶区 ATP 结合位点共价结合,阻止同/异源二聚体形成,抑制自身磷酸化,阻断下游信号通路激活,从而抑制肿瘤细胞的生长,在机制上可作为抗 HER2 治疗的有效药物。目前,吡咯替尼联合卡培他滨在 HER2 阳性复发转移性乳腺癌的治疗中已经取得重大突破,中位 PFS 达 18.1 个月,ORR 达 78.5%,且不良反应少,大多数不良反应均可控^[6]。

本研究入组的 29 例 ER 阳性、HER2 阳性转移性乳腺癌患者中,第二次疗效评估就有 12 例患者达到了临床获益,CBR>40%,可以进入第二阶段的临床研究。中期结果提示,吡咯替尼联合来曲唑显示了令人鼓舞的抗肿瘤活性和良好的耐受性,有望成为

此类疾病的治疗选择。

参考文献

- [1] 国家癌症中心. 2017 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [2] SAINSBURY J R, FARNDON J R, SHERBET G V, et al. Epidermal-growth-factor receptors and oestrogen receptors in human breast cancer [J]. *Lancet*, 1985, 1(8425): 364-366. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)91385-6.
- [3] SORLIE T, TIBSHIRANI R, PARKER J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(14): 8418-8423. DOI: 10.1073/pnas.0932692100.
- [4] MOASSER M M. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis [J]. *Oncogene*, 2007, 26(45): 6469-6487. DOI: 10.1038/sj.onc.1210477.
- [5] FREUDENBERG J A, WANG Q, KATSUMATA M, et al. The role of HER2 in early breast cancer metastasis and the origins of resistance to HER2-targeted therapies [J]. *Exp Mol Pathol*, 2009, 87(1): 1-11. DOI: 10.1016/j.yexmp.2009.05.001.
- [6] XU B H, YAN M, MA F, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(3): 351-360. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30702-6.
- [7] SWAIN S M, MILES D, KIM S B, 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 519-530. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
- [8] RASMUSSEN B B, REGAN M M, LYKKESFELDT A E, et al. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(1): 23-28. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70386-8.
- [9] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. (NCCN) Clinical practice guidelines in oncology. cancerBreast, 3version. 2018 [EB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- [10] DU Z F, LOVLY C M. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 58. DOI: 10.1186/s12943-018-0782-4.
- [11] NUCIFORO P, RADOSEVIC-ROBIN N, NG T, et al. Quantification of HER family receptors in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2015, 17: 53. DOI: 10.1186/s13058-015-0561-8.
- [12] 江泽飞, 邵志敏, 徐兵河. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32(2): 158-160. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2010.02.018.
- [13] JOHNSTON S R D. Enhancing the efficacy of hormonal agents with selected targeted agents [J]. *Clin Breast Cancer*, 2009, 9 (Suppl 1): S28-S36. DOI: 10.3816/CBC.2009.s.003.
- [14] OKUBO S, KUREBAYASHI J, OTSUKI T, et al. Additive antitumour effect of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib (Iressa, ZD1839) and the anti-oestrogen fulvestrant (Faslodex, ICI 182, 780) in breast cancer

- cells [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(1): 236–244. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601504.
- [15] MORRISON G, FU X Y, SHEA M, et al. Therapeutic potential of the dual EGFR/HER2 inhibitor AZD8931 in circumventing endocrine resistance [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 144(2): 263–272. DOI: 10.1007/s10549-014-2878-x.
- [16] TRIPATHY D, KAUFMAN P A, BRUFISKY A M, et al. First-line treatment patterns and clinical outcomes in patients with HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic breast cancer from registHER [J]. *Oncologist*, 2013, 18(5): 501–510. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0414.
- [17] HUA X, BI X W, ZHAO J L, et al. Trastuzumab plus endocrine therapy or chemotherapy as first-line treatment for patients with hormone receptor-positive and HER2-positive metastatic breast cancer (SYSUCC-002) [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(4): 637–645. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3435.
- [18] KAUFMAN B, MACKEY J R, CLEMENS M R, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(33): 5529–5537. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6847.
- [19] JOHNSTON S, PIPPEN J Jr, PIVOT X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(33): 5538–5546. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.3734.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 胡哲煜, 谢宁, 刘斌亮, 等. 马来酸吡咯替尼联合来曲唑治疗 HER2 阳性和 ER 阳性转移性乳腺癌的单臂、多中心 II 期临床研究 [J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(6): 696–702. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.03.

Cite this article as: HU Zheyu, XIE Ning, LIU Binliang, et al. Single-arm, multicenter phase II clinical study of pyrotinib combined with letrozole in the treatment of HER2-positive and ER-positive metastatic breast cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(6): 696–702. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.03.