

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.05.001

· 专家论坛 ·

## HER2 阳性乳腺癌治疗模式的进展和优化

杨艳芳<sup>a</sup>, 姜战胜<sup>b</sup>, 顾林<sup>a</sup>(天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 乳腺癌防治教育部重点实验室, a 乳腺二科; b 中西医结合科, 天津 300060)



**顾林** 博士, 主任医师, 硕士生导师。现任天津医科大学肿瘤医院乳腺肿瘤二科主任, 曾任中国抗癌协会副秘书长、中国抗癌协会理事、中国抗癌协会乳腺专业委员会常委。在乳腺癌保乳手术、乳腺癌前哨淋巴结活检术及乳腺癌综合治疗方面具有丰富的经验。获“天津医科大学跨世纪人才”称号。



**姜战胜** 医学博士, 副主任医师。任天津市抗癌协会中西医结合肿瘤治疗专业委员会常务委员、天津市抗癌协会肺癌专业委员会青年委员。承担国家自然科学基金青年项目 1 项、天津市卫计委课题 1 项、CSCO 丽珠基金 2 项、天津医科大学肿瘤医院院级课题 1 项。主要从事恶性肿瘤的内科及中西医结合治疗。发表学术论文 20 余篇, 其中 SCI 收录论文 5 篇, 累积影响因子 10 分以上。



**杨艳芳** 医学博士, 副主任医师。任天津市抗衰老学会第二届中青年医师工作委员会委员。承担国家自然科学基金青年项目 1 项、天津医科大学肿瘤医院院级课题 1 项。主要从事乳腺疾病尤其是乳腺癌的外科治疗。发表学术论文 10 余篇, 其中 SCI 收录论文 5 篇, 累积影响因子 10 分以上。

**[摘要]** 随着抗人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 抗肿瘤药物的不断出现及广泛应用, HER2 阳性乳腺癌患者的治疗以及预后得到了显著的改善。PEONY 研究结果的发布再次奠定了帕妥珠单抗+曲妥珠单抗的双靶治疗模式在新辅助治疗领域中的地位; 结合 TRYPHAENA 和 TRAIN-2 两项研究, 紫杉类+铂类应该是抗 HER2 双靶治疗的首选化疗方案, 疗程宜 6 个周期。结合中国乳腺癌新辅助治疗专家共识和辅助 APT 研究的最新随访结果, 新辅助治疗适用人群为肿瘤直径超过 3 cm 和/或淋巴结阳性的患者, 新辅助治疗后如果没有获得 pCR, T-DM1 应该是辅助治疗的首选模式, 帕妥珠单抗+曲妥珠单抗的双靶辅助模式期待 PEONY 研究的后续生存随访; 对于没有淋巴结转移的小肿瘤 ( $\leq 3$  cm) 低危患者可以考虑免除新辅助治疗, 采取直接手术+术后给予曲妥珠单抗联合单药紫杉醇的辅助治疗模式。曲妥珠单抗+帕妥珠单抗联合紫杉类药物依然是晚期 HER2 阳性患者的标准一线治疗; 对于中国患者而言, 吡咯替尼联合卡培他滨可以作为二线的优选; T-DM1 可以作为三线及后线选择; 曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1 治疗失败的情况下, DS-8201 成为新的选择模式; 伴有脑转移的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者则可以考虑图卡替尼与曲妥珠单抗和卡培他滨的联合治疗模式。

**[关键词]** 人表皮生长因子受体 2; 乳腺癌; 治疗模型; 进展; 优化

**[中图分类号]** R737.9; R730.5 **[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2020)05-0469-08

## Advances and optimization in the treatment schedule of HER2-positive breast cancer

YANG Yanfang<sup>a</sup>, JIANG Zhansheng<sup>b</sup>, GU Lin<sup>a</sup> (a. Second Department of Breast Cancer; b. Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy of the Ministry of Education, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin City, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China)

**[Abstract]** The efficacy and prognosis of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive breast cancer patients have been significantly improved with the development and wide application of anti-tumor drugs against HER2. The results of PEONY research

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目 (No. 81803914, 81803004)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81803914, 81803004)

**[通信作者]** 顾林 (GU Lin, corresponding author), E-mail: gulindr@yahoo.com

once again established the status of the double-target treatment mode of pertuzumab+trastuzumab in the field of neoadjuvant therapy. Based on the two studies of TRYPHAENA and TRAIN-2, paclitaxel plus platinum should be the first choice chemotherapy scheme for anti HER2 double-target therapy, and the treatment course of 6 cycles is preferred. According to the consensus of neoadjuvant therapy experts in China and the latest follow-up results of adjuvant APT study, the neoadjuvant therapy is more suitable for patients with a tumor diameter of more than 3 cm and/or positive lymph nodes metastasis; T-DM1 should be the first choice of adjuvant therapy in patients, who didn't obtain pCR after neoadjuvant treatment, and whether the double-target adjuvant mode of pertuzumab plus trastuzumab is suitable depends on follow-up of the PEONY study. Low-risk patients with small tumors (<3 cm) and without lymph node metastasis may consider omitting neoadjuvant therapy but adopt direct surgery followed by postoperative adjuvant therapy with trastuzumab plus paclitaxel. The regimen of trastuzumab+pertuzumab combined with taxanes is still the standard first line treatment of late stage HER2<sup>+</sup> patients; for Chinese patients, pyrotinib combined with capecitabine can be used as the second line optimization, and T-DM1 can be used as the third line and posterior line selection; when trastuzumab, pertuzumab and T-DM1 fail the treatment, DS-8201 becomes a new selection mode. Combined treatment mode of tucatinib plus trastuzumab and capecitabine can be considered in late stage HER2<sup>+</sup> patients with brain metastases.

**[Key words]** human epidermal growth factor receptor 2 (HER2); breast cancer; therapeutic schedule; progression; optimization

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(5): 469-476. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.05.001]

笔者研究团队近年来一直关注人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性乳腺癌的治疗进展<sup>[1-4]</sup>, 2018年发表的《HER2阳性乳腺癌治疗的研究进展》<sup>[4]</sup>中阐述了HER2阳性乳腺癌新辅助、辅助和晚期治疗领域的相关热点问题。由于临床研究以及创新药物的层出不穷, HER2阳性乳腺癌的治疗在1年多的时间里又发生了诸多更新。诸如邵志敏教授在 *JAMA Oncol* 发表了亚洲乳腺癌患者新辅助治疗的PEONY研究<sup>[5]</sup>; 2019年圣安东尼奥乳腺癌研讨会 (San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS) 和《新英格兰医学杂志》同步公布了抗体偶联药物DS-8201治疗乳腺癌的II期临床研究结果<sup>[6]</sup>等。除此之外, 受益于中国有利政策影响, 帕妥珠单抗和吡咯替尼已被纳入医保; 恩美曲妥珠单抗 (赫赛莱, T-DM1) 在中国的上市申请也于2020年1月21日获批。面对诸多的抗HER2药物, 如何进行合理选择和安排, 用最小的代价给患者带来最大的受益依然是临床医师面临的一个重要问题, 因此, 本文将就此问题再次进行讨论和阐释。

## 1 新辅助治疗

PEONY研究<sup>[5]</sup>是首个基于亚洲HER2阳性乳腺癌的新辅助双靶 (曲妥珠单抗+帕妥珠单抗, H+P) 临床试验, 入组的23家医学中心分别来自中国大陆、中国台湾、韩国和泰国。329例早期或局部晚期患者按照2:1的比例分别在术前给予4周期双靶+多西他赛 (THP) 或曲妥珠单抗+多西他赛 (TH) 的新辅助治疗, 术后予以3周期FEC方案治疗, 继之再分别予以13周期双靶或单靶的维持治疗, 完成合计1年的抗HER2治疗。结果发现, 双靶与单靶相比, 总体病理完全缓解 (total pathological complete response, tpCR) 率显著提高了17.5% (39.3% vs 21.8%,  $P=0.001$ )。

该研究结果与NeoSphere研究<sup>[7]</sup>中的tpCR结果高度一致 (THP组39.3% vs TH组21.5%), 也就此确定了双靶治疗对亚洲人群的有效性。除此之外, 还有一项乳腺癌新辅助治疗注册研究 (neoadjuvant breast registry symphony trial, NBRST)<sup>[8]</sup>也证实, 在新辅助治疗中双靶组的pCR明显优于单靶治疗组 (75.8% vs 56.8%,  $P=0.0187$ )。因此, 双靶方案的新辅助治疗应该是HER2阳性乳腺癌的首选。确定双靶治疗方案后, 在新辅助治疗临床应用中仍需考虑3个问题: (1) 新辅助治疗方案中化疗药物的选择; (2) 新辅助治疗的疗程; (3) 新辅助治疗后的辅助治疗方案。

TRYPHAENA研究<sup>[9]</sup>探索了抗HER2双靶与化疗联合的三种模式, 225例患者被随机分为3组: A组治疗方案为3周期FEC序贯3周期多西他赛, 抗HER-2双靶与含蒽环类化疗同时使用, 共6个周期; B组治疗方案为3周期FEC序贯3周期多西他赛, 但抗HER-2双靶与多西他赛同时使用, 避开了蒽环类药物; C组治疗方案为多西他赛+卡铂+双靶 (TCbHP) 的非蒽环类方案治疗6个周期。结果发现, 3组pCR率分别是56.2%、54.7%和63.6%, 无蒽环的C组疗效最好, 明显优于蒽环序贯紫杉的A、B两组。同时, 横向比较可以发现, TRYPHAENA研究的C组与NeoSphere研究和PEONY研究中的双靶组相比, pCR增加了24.3% (63.6% vs 39.3%); 究其原因, 首先TRYPHAENA研究的C组加用了卡铂; 其次就是TRYPHAENA研究的疗程是6个周期, 而NeoSphere研究和PEONY研究均是4个周期。荷兰的一项III期临床研究TRAIN-2<sup>[10]</sup>也比较了含蒽环与无蒽环化疗方案的新辅助治疗疗效, 一组是3周期FEC序贯3周期紫杉醇+卡铂, 另一组是9周期紫杉醇+卡铂, 两组的抗HER-2双靶与化疗都是同时使用; 结果发现两组tpCR率相当 (67% vs 68%),

但是在蒽环类药物组内发热性中性粒细胞减少更为常见,因此该研究也认为在新辅助治疗方案中应选择紫杉类药物。综上,新辅助治疗中紫杉类联合铂类的化疗方案应该是抗HER2双靶联合的首选,治疗时间宜给予6个疗程。2019版CSCO指南<sup>[11]</sup>对于HER2阳性乳腺癌新辅助治疗方案的I级推荐也是应首先使用曲妥珠单抗联合紫杉类药物,以获得更快的疾病缓解。GEPARSEPTO研究<sup>[12]</sup>探讨了白蛋白紫杉醇与普通紫杉醇相比是否能提高新辅助治疗的疗效,结果发现H+P双靶方案联合白蛋白紫杉醇的pCR率要明显高于使用普通紫杉醇(激素受体阴性组:74.6% vs 66.7%;激素受体阳性组:56.4% vs 49.7%)。不过2019年公布的生存结果<sup>[13]</sup>显示,中位随访49.6个月后,在总体人群以及亚组中的三阴和激素受体阳性患者中,白蛋白紫杉醇比普通紫杉醇均可显著改善生存期,而在HER2阳性亚组反而没有看到这些生存获益。因此,白蛋白紫杉醇并没有作为HER2阳性患者新辅助治疗的常规推荐,如果为了追求pCR这一近期疗效,可以考虑尝试。

上面提到的大部分临床研究(NeoSphere、TRAIN-2、TRYPHAENA、GeparSepto)在术后辅助治疗阶段都是给予单药曲妥珠单抗治疗满1年。但是对于新辅助治疗后non-pCR的患者,单靶曲妥珠单抗的强度是否足够、有无必要进行强化治疗需要思考。KATHERINE研究<sup>[14]</sup>针对这部分患者采取阿多曲妥珠单抗依酯(ado-trastuzumab emtansine,T-DM1)进行强化治疗,以了解其疗效是否优于曲妥珠单抗:1486例新辅助治疗后non-pCR的HER2阳性乳腺癌患者随机分到14周期T-DM1治疗组或14周期曲妥珠单抗治疗组,入组患者的新辅助治疗方案有接近20%是用曲妥珠单抗+帕妥珠单抗的双靶治疗,另外80%是主要是使用曲妥珠单抗单药;结果发现,T-DM1组较曲妥珠单抗组疾病复发风险降低50%( $HR=0.50, 95\%CI: 0.39\sim 0.64, P<0.001$ ),3年无病生存(disease-free survival,DFS)率的绝对值分别为88.3%和77.0%。基于此,对于新辅助治疗后未达pCR的HER2阳性乳腺癌患者,术后给予T-DM1辅助治疗能够给患者带来更多的生存获益。上述PEONY研究的治疗组从新辅助到辅助治疗都采取HP双靶方案,因此也期待以该研究后续生存随访结果来证明HP的双靶辅助方案是否也会优于单药曲妥珠单抗,同时也可以与T-DM1的疗效进行横向对比,届时前述的第3个问题也就有了答案。

除了曲妥珠单抗+帕妥珠单抗这个双靶组合外,也有两项研究尝试将T-DM1与帕妥珠单抗进行双靶组合。日本的NEOPEAKS研究<sup>[15]</sup>分为3组:A组是6个

周期TCbHP,B组是4个周期TCbHP序贯4个周期T-DM1+P,C组是4个周期T-DM1+P;结果发现B组的pCR率达到71.2%,优于A组的56.9%和C组的57.4%,在雌激素受体阳性组表现更为明显(69% vs 43.3%和50.8%)。不过Neopeaks仅仅是一项II期临床研究,在另一项III期临床研究(KRISTINE)<sup>[16]</sup>中却发现T-DM1+P这一双靶方案的pCR率仅为44.4%,远低于TCbHP方案(55.7%);3年的生存随访结果也证实T-DM1+P组的局部复发更为多见<sup>[17]</sup>。因此,不建议将T-DM1+P的双靶方案作为HER2阳性乳腺癌的新辅助治疗选择。在新辅助治疗中,还需要注意的是pCR的概念,其定义通常为原发灶无恶性肿瘤或仅残存原位癌成分(ypt0/is),更为严格的定义则包括原发灶和腋窝淋巴结均无恶性肿瘤残余(ypt0/is,yptN0,tpCR)。NeoSphere研究<sup>[18]</sup>5年的随访结果证实,tpCR预测患者生存优势更为显著,故建议应该使用tpCR作为新辅助治疗患者的疗效评价指标。

## 2 辅助治疗

### 2.1 曲妥珠单抗辅助治疗

按照目前国内外共识<sup>[19-20]</sup>:为期1年曲妥珠单抗辅助治疗依然是早期HER2阳性乳腺癌术后治疗的标准选择。HERA研究<sup>[21]</sup>历经11年随访也未能证实曲妥珠单抗辅助治疗2年的疗效优于1年,两组10年DFS率均为69%( $HR=1.02, 95\%CI: 0.89\sim 1.17$ )。延长时间未能使患者获益,那么对于一些低危患者是否可以缩短曲妥珠单抗辅助治疗时间成了另外一个受关注的问题。PERSEPHONE研究<sup>[22]</sup>共入组了来自英国152个中心的4089例HER2阳性早期乳腺癌患者,1:1随机接受曲妥珠单抗辅助治疗6或12个月。结果发现,6个月治疗较12个月并无劣势(4年DFS:89.4% vs 89.8%, $HR=1.07, 90\%CI: 0.93\sim 1.24, P=0.01$ );同时,6个月曲妥珠单抗治疗相比于12个月的治疗明显减少了严重不良事件的发生(19% vs 24%, $P=0.0002$ ),也减轻了患者和医保的经济负担。但是另外一项类似的临床研究PHARE<sup>[23]</sup>却未能得到阳性结果,该研究是第一个比较曲妥珠单抗6个月和12个月治疗时长的临床研究(3384例患者),主要终点也是DFS;2019年公布的结果显示,曲妥珠单抗12个月组和6个月组的7年DFS率分别为82.3%和80.6%( $HR=1.08, 95\%CI: 0.93\sim 1.25, P=0.39$ ),由于预设的非劣效界值1.15仍然在95%CI中,所以该研究未能证明6个月曲妥珠单抗治疗疗效非劣于12个月。同样是6个月短疗程治疗,PERSEPHONE研究能够获得阳性结果,而PHARE研究却是阴性,这两项研究除了在入组人群有差异以外,最主要的原因应该是

预设的非劣效界值不同所导致, PHARE研究是1.15而PERSEPHONE研究是1.25, 因此对于一项非劣效临床研究, 其统计值的设置特别关键。此外, 另外一项探索6个月和12个月比较的HORG研究<sup>[24]</sup>以及另外两项探索9周与12个月曲妥珠单抗辅助治疗比较的SHORT-HER研究<sup>[25]</sup>和SOLD研究<sup>[26]</sup>也最终都未能得出非劣效的结果。因此, 虽然PERSEPHONE为缩短曲妥珠单抗的疗程提供了阳性结果, 但由于其非劣效界值设计的缺陷和随访时间较短仍然限制了曲妥珠单抗6个月辅助治疗的临床推广; 不过对于HR阳性、腋窝淋巴结阴性等低危患者和心功能欠佳的患者或许可以尝试。在2019年圣加伦国际乳腺癌大会专家投票中, 有关曲妥珠单抗辅助治疗时长的投票结果与往年相似, 89.9%的专家选择了1年疗程的曲妥珠单抗辅助治疗<sup>[20]</sup>。只能期待更大规模、更高级别的临床研究来进一步优化曲妥珠单抗的治疗疗程。

## 2.2 化疗及其他HER2靶向药物的辅助治疗

辅助治疗除了曲妥珠单抗的使用以外, 还会涉及到化疗药物和其他抗HER2靶向药物, 对于不同的人群如何给予更为精准的治疗同样是一个要解决的课题。APT研究<sup>[27]</sup>证实, 对于HER2阳性、淋巴结阴性的小肿瘤( $T \leq 3$  cm)患者辅助治疗方案选择单药紫杉醇即可。该研究对于这部分低危患者仅给予12周单药紫杉醇( $80 \text{ mg/m}^2$ )化疗同时联合曲妥珠单抗辅助治疗1年; 最新随访结果确认该组患者的7年DFS率为93%, 仅有4例(1%)远处复发; 7年总生存时间(overall survival, OS)为95%。不过需要注意的是, 在本项研究中 $T_2(2 \text{ cm} < T \leq 3 \text{ cm})$ 的患者比例仅为9%。低危患者可以进行降阶梯治疗, 而对于高危患者是否需要升阶梯治疗呢? APHINITY研究<sup>[28]</sup>和ExteNET研究<sup>[29]</sup>针对高危患者都进行了抗HER2治疗的强化升级, 前者给予了帕妥珠单抗与曲妥珠单抗的双靶辅助治疗, 后者在曲妥珠单抗治疗满1年后再序贯1年来那替尼。2017年公布的APHINITY研究<sup>[28]</sup>3年随访结果发现, 双靶方案比单靶可以降低19%的复发风险( $HR=0.81$ ), 两组3年DFS率分别是94.1%和93.2%( $P=0.045$ ); 在淋巴结阳性组统计学差异更为明显( $HR=0.77$ ), 3年DFS率分别是92%和90.2%( $P=0.02$ ); 在激素受体阴性组(92.8%和91.2%)、淋巴结阴性组(97.5%和98.4%)和激素受体阳性组(94.8%和94.4%)均没有观察到联合治疗带来的获益( $P=0.08, 0.64$ 和 $0.28$ )。2019年SABCS上公布了APHINITY研究<sup>[30]</sup>6年的随访结果, 发现总体人群的复发风险下降达23%, 绝对获益从0.9%增加到2.8%, 说明随着时间的延长整体人群的获益更为显著; 在淋巴结阳性亚组, DFS率绝对获益由原来的

1.8%扩大至4.5%, 提示帕妥珠单抗能持续降低淋巴结阳性患者的复发风险。ExteNET研究<sup>[29]</sup>中入组的2840例患者中淋巴结转移的患者比例是77%, 5年的随访结果提示加用来那替尼后DFS率绝对获益提高了2.5%(90.2% vs 87.7%,  $P=0.0083$ ); 亚组分析发现, 激素受体阳性组使用来那替尼获益更为明显( $HR=0.60, 95\%CI: 0.43 \sim 0.83$ )。因此, 按照中国国内的共识<sup>[19]</sup>, 建议对于HER2阳性高危复发风险患者(淋巴结阳性、激素受体阴性)首先推荐曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的双靶辅助治疗; 而对于已完成1年曲妥珠单抗治疗的患者, 如果淋巴结和激素受体同时阳性的话可以选择再使用1年的来那替尼辅助治疗。

由于抗HER2治疗的出现导致HER2阳性乳腺癌的治疗和生存明显改善, 而临床上存在着很多FISH检测阴性但免疫组化检测显示中、低表达的患者(IHC1+和2+), 对于这些患者能否从抗HER2治疗中获益并不是十分清楚。NSABP B-47研究<sup>[31]</sup>针对这些患者进行了尝试, 3270例患者随机分入化疗+曲妥珠单抗治疗组或单纯化疗组, 中位随访时间为46.1个月, 遗憾的是未能观察到曲妥珠单抗带来的获益(5年DFS率分别为89.8%和89.2%,  $P=0.85$ ), 5年OS率分别为94.8%和96.2%( $P=0.15$ ); 亚组分析也证实无论是HER2低表达(IHC1+)还是高表达(IHC2+)都不能从曲妥珠单抗辅助治疗中获益。因此, 对于这部分患者确实没有必要给予抗HER2治疗。

## 3 晚期治疗

基于2015年公布的CLEOPATRA研究<sup>[32]</sup>结果, HER2阳性晚期乳腺癌的一线治疗首选曲妥珠单抗+帕妥珠单抗的双靶治疗联合多西他赛, 其中位无疾病进展时间(progression free survival, PFS)达到18.5个月。中位随访99个月(最长随访时间120个月)的研究<sup>[33]</sup>结果显示, 双靶治疗组的中位OS高达57.1个月, 对照组仅40.8个月( $HR=0.69, 95\%CI: 0.58 \sim 0.82$ ), 死亡风险下降31%; 8年OS的绝对值分别为37%和23%。因此对于HER2阳性晚期乳腺癌的一线治疗方案应该说是已无争议。EMILIA研究<sup>[34]</sup>结果揭示, 在二线治疗中, T-DM1组的PFS要优于拉帕替尼联合卡培他滨(9.6 vs 6.4个月); 即使后期拉帕替尼联合卡培他滨组进展后交叉到T-DM1组, T-DM1组在OS方面依然要强于拉帕替尼联合卡培他滨(29.9 vs 25.9个月,  $HR=0.75$ )。因此T-DM1基本被公认为二线治疗的首选。吡咯替尼是我国自主研发的一种口服、不可逆、泛表皮生长因子受体的酪氨酸激酶抑制剂, 同时具有抗EGFR/HER1、HER2以及HER4活性<sup>[35]</sup>, 目前也被我国医保批准应用于HER2阳性晚

期乳腺癌的治疗。在一项II期研究<sup>[36]</sup>中,对128例经蒽环和紫杉类药物治疗失败且复发/转移后化疗不超过2线的HER2阳性乳腺癌患者,吡咯替尼+卡培他滨相比拉帕替尼+卡培他滨展现出了卓越疗效,客观缓解率(objective response rate,ORR)提高21.4%(78.5% vs 57.1%),PFS延长11.1个月(18.1 vs 7.0个月),疾病进展风险降低64%( $HR=0.36$ , 95%CI: 0.23~0.58;  $P<0.01$ )。在2019年的ASCO大会上,江泽飞教授公布了吡咯替尼二线治疗HER2阳性乳腺癌的III期临床试验(PHENIX)<sup>[37]</sup>数据,结果显示吡咯替尼+卡培他滨组患者的PFS相比对照组显著延长(11.1 vs 4.1个月),ORR明显提高(68.6% vs 16.0%)。这两项研究的差别在于后者的对照组为安慰剂+卡培他滨,前者设计方案的III期临床研究正在进行。横向对比可以发现,吡咯替尼的疗效(PFS=11.1~18.1个月)要优于T-DM1的数据(PFS=9.6个月);同时基于经济因素(吡咯替尼进入医保,T-DM1刚上市),对于中国的HER2阳性晚期乳腺癌患者,吡咯替尼联合卡培他滨或许可以作为二线的优选。当然,必须承认不同临床研究的横向对比不能代替“头对头”的临床研究结果,因此也期待类似于EMILIA研究的关于吡咯替尼的III期临床试验设计和结果。

对于曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和T-DM1治疗失败的HER2阳性晚期乳腺癌,目前没有标准的后续治疗。2019年SABCS和《新英格兰医学杂志》上同步公布的II期临床研究(DESTINY-Breast01)<sup>[6]</sup>结果显示,DS-8201(trastuzumab deruxtecan)治疗此部分患者疗效突出,ORR达到60.9%,中位PFS是16.4个月,12个月OS率达到了86.2%。需要特别指出的是,该项试验所入组得184例HER2阳性乳腺癌患者先前已经几乎用尽各种药物,包括T-DM1(100%)、曲妥珠单抗(100%)、帕妥珠单抗(65.8%)、其他抗HER2疗法(54.3%)以及其他系统疗法(99.5%)。基于此,美国FDA已于2019年12月加速批准DS-8201上市,用于治

疗HER2阳性晚期乳腺癌;乳腺癌NCCN指南(2020第2版)也将DS-8201列入到HER2阳性晚期乳腺癌的治疗选择之中,需要注意的是合并有肺炎或者间质性肺病的患者禁用。另外一种值得关注的抗体偶联药物是SYD985(trastuzumab duocarmazine),公布的I期临床试验结果<sup>[38]</sup>显示,48例可评价疗效的HER2阳性乳腺癌患者中有16例获得部分缓解(ORR=33%),中位PFS是7.6个月。有意思的是,在部分HER2低表达患者(IHC1+或者2+,FISH阴性)中也观察到了疗效,其中激素受体阳性患者的ORR是28%(9/32),PFS是4.1个月;激素受体阴性患者的ORR是40%(6/15),PFS是4.9个月。

脑转移一直是晚期癌症患者的主要死亡原因之一,由于血脑屏障的存在,化疗药物和大分子抗体类药物往往无法更好地发挥疗效。图卡替尼是一种口服的、HER2高选择性的小分子酪氨酸激酶抑制剂,Ib期临床研究<sup>[39]</sup>显示图卡替尼可有效治疗HER2阳性乳腺癌脑转移,因此被美国FDA授予治疗乳腺癌脑转移的孤儿药资格。最近发表的III期临床试验HER2CLIMB<sup>[40]</sup>结果显示,图卡替尼联合曲妥珠单抗和卡培他滨,与曲妥珠单抗联合卡培他滨相比,显著降低46%的疾病进展风险和34%的死亡风险,中位PFS分别是7.8和5.6个月( $HR=0.54$ ,  $P<0.001$ ),中位OS分别是21.9和17.4个月( $HR=0.66$ ,  $P=0.005$ )。在脑转移患者的亚组分析中发现,图卡替尼可以降低疾病进展风险达52%,1年PFS率在两组分别为24.9%和0%( $HR=0.48$ ,  $P<0.001$ )。分析患者临床特征可以发现,参与该试验的患者几乎都已接受过曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和T-DM1的治疗,并有47%的患者伴有脑转移。基于此项结果,美国FDA于2019年12月19日授予图卡替尼突破性疗法认定,与曲妥珠单抗和卡培他滨联合,用于治疗不可切除的局部晚期或转移性HER2阳性乳腺癌患者,相关研究汇总见表1。

表1 晚期HER2阳性乳腺癌系统药物治疗汇总

治疗线数	研究名称/研究者	治疗方案	中位PFS( <i>t</i> /month)	中位OS( <i>t</i> /month)
一线	CLEOPATRA <sup>[32]</sup>	HP+多西他赛	18.5	57.1
二线	EMILIA <sup>[34]</sup>	T-DM1	9.6	29.9
	PHENIX <sup>[37]</sup>	吡咯替尼+卡培他滨	11.1	
	马飞等 <sup>[36]</sup>	吡咯替尼+卡培他滨	18.1	
	DESTINY-Breast01 <sup>[6]</sup>	DS-8201	16.4	
三线及以后	BANERJI等 <sup>[38]</sup>	SYD985	7.6	
	HER2CLIMB <sup>[40]</sup>	图卡替尼	7.8	21.9

#### 4 总 结

抗HER2靶向药物的出现显著改善了HER2阳性乳腺癌的治疗以及预后,同时对于不同的治疗模式也提出了新的要求。综合上述研究结果,可以认为在新辅助治疗领域帕妥珠单抗+曲妥珠单抗的双靶治疗已成为标准,联合化疗方案应该首选紫杉类+铂类,疗程宜6个周期。但选择哪些患者给予新辅助治疗尚无统一认识。在中国乳腺癌新辅助治疗专家共识<sup>[41]</sup>中,对于HER2阳性乳腺癌是否都应优选新辅助治疗,有98.6%的专家投票反对;94.3%的专家认为肿瘤最大径超过5 cm应优选新辅助治疗;73.5%的专家认为肿瘤最大径超过3 cm应优选新辅助治疗;87%的专家认为临床淋巴结阳性(cN<sup>+</sup>)应优选新辅助治疗。结合辅助治疗的APT研究结果,笔者团队提出:对于小肿瘤(≤3 cm)、淋巴结阴性的低危患者可以避免给予新辅助治疗,建议采取直接手术+术后给予曲妥珠单抗联合单药紫杉醇方案的辅助治疗;对于肿瘤直径超过3 cm或者淋巴结阳性的患者,应该优选新辅助治疗,治疗后 non-pCR 的患者继续给予T-DM1作为术后辅助治疗;而对于新辅助治疗后pCR的患者,辅助治疗是否能够仅给予单药曲妥珠单抗仍无确切结论。如果大肿瘤和淋巴结阳性的患者都接受了新辅助治疗,那么APHINITY研究<sup>[28,30]</sup>和ExteNET研究<sup>[29]</sup>的参考意义变得不甚重要。对于HER2阳性晚期乳腺癌,曲妥珠单抗+帕妥珠单抗联合多西他赛已成为标准一线;一线治疗进展以后,对于中国患者而言,吡咯替尼联合卡培他滨可作为二线治疗的优选,T-DM1在中国患者的二线治疗地位或许可以被弱化,但是需要“头对头”的临床试验来证实;T-DM1可作为三线及其后线治疗的选择。而对于上述药物发生耐药的情况,DS-8201成为新的选择;伴有脑转移的HER2阳性晚期乳腺癌患者则可以考虑图卡替尼与曲妥珠单抗和卡培他滨的联合治疗方案。最后需要提出的是,在现有的指南和共识中还有很多其他的治疗方案,而真正的临床实践并不是和书本里的“排兵布阵”一样简单,因此在日益强调精准医学的时代,如何给HER2阳性乳腺癌“精准施治”是每一个临床医师需要仔细考虑的问题。

#### [参考文献]

- 刘君, 杨艳芳, 顾林. 曲妥珠单抗在HER-2阳性乳腺癌患者新辅助治疗中的应用研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(16): 1065-1068. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20132207.
- 姜战胜, 杨艳芳, 潘战宇, 等. 拉帕替尼对比曲妥珠单抗在HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗中的疗效荟萃分析[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(48): 3854-3858. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.48.016.
- 姜战胜, 杨艳芳, 潘战宇. 帕妥珠单抗在HER2阳性乳腺癌治疗中的临床转化[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(4): 545-549. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2016.04.015
- 杨艳芳, 姜战胜, 顾林. HER2阳性乳腺癌治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(11): 1200-1204. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.11.020.
- 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/OL]. JAMA Oncol, 2019, 6(3): e193692[2019-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6813591/>. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.3692.
- MODI S N, SAURA C, YAMASHITA T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(7): 610-621. DOI:10.1056/NEJMoa1914510.
- GIANNI L, PIENKOWSKI T, IM Y H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (Neo-Sphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(1): 25-32. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
- BEITSCH P, WHITWORTH P, BARON P, et al. Pertuzumab/trastuzumab/CT versus trastuzumab/CT therapy for HER2<sup>+</sup> breast cancer: results from the prospective neoadjuvant breast registry symphony trial (NBRST)[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(9): 2539-2546. DOI: 10.1245/s10434-017-5863-x.
- SCHNEEWEISS A, CHIA S, HICKISH T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA)[J]. Ann Oncol, 2013, 24(9): 2278-2284. DOI:10.1093/annonc/mdt182.
- VAN RAMSHORST M S, VAN DER VOORT A, VAN WERKHOVEN E D, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(12): 1630-1640. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30570-9.
- 李健斌, 江泽飞. 2019年CSCO BC指南更新要点解读[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2019, 11(3): 155-160. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4136.2019.03.002.
- LOIBL S, JACKISCH C, SCHNEEWEISS A, et al. Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: a subanalysis of data from the randomized phase III GepearSepto trial[J]. Ann Oncol, 2017, 28(3): 497-504. DOI: 10.1093/annonc/mdw610.
- UNTCH M, JACKISCH C, SCHNEEWEISS A, et al. NAB-paclitaxel improves disease-free survival in early breast cancer: GBG 69-GepearSepto[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(25): 2226-2234. DOI: 10.1200/JCO.18.01842.
- VON MINCKWITZ G, HUANG C S, MANO M S, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 380(7): 617-628. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017.

- [15] MASUDA N, OHTANI S, TAKANO T, et al. A randomized, 3-arm, neoadjuvant, phase 2 study comparing docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab (TCbHP), TCbHP followed by trastuzumab emtansine and pertuzumab (T-DM1+P), and T-DM1+P in HER2-positive primary breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 180(1): 135-146. DOI:10.1007/s10549-020-05524-6.
- [16] HURVITZ S A, MARTIN M, SYMMANS W F, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): 115-126. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30716-7.
- [17] HURVITZ S A, MARTIN M, JUNG K H, et al. Neoadjuvant trastuzumab emtansine and pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: three-year outcomes from the phase III KRISTINE study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(25): 2206-2216. DOI:10.1200/JCO.19.00882.
- [18] GIANNI L, PIENKOWSKI T, IM Y H, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 791-800. DOI:10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
- [19] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-680. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.08.009.
- [20] BURSTEIN H J, CURIGLIANO G, LOIBL S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(10): 1541-1557. DOI:10.1093/annonc/mdz235.
- [21] CAMERON D, PICCART-GEBHART M J, GELBER R D, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-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.
- [22] EARL H M, HILLER L, VALLIER A L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10191): 2599-2612. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30650-6.
- [23] PIVOT X, ROMIEU G, DEBLEL M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10191): 2591-2598. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30653-1.
- [24] MAVROUDIS D, SALOUSTROS E, MALAMOS N, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG) [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(7): 1333-1340. DOI:10.1093/annonc/mdv213.
- [25] CONTE P, FRASSOLDATI A, BISAGNI G, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(12): 2328-2333. DOI:10.1093/annonc/mdy414.
- [26] JOENSUU H, FRASER J, WILDIERS H, et al. Effect of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the SOLD randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(9): 1199-1206. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.1380.
- [27] TOLANEY S M, GUO H, PERNAS S, et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(22): 1868-1875. DOI:10.1200/JCO.19.00066.
- [28] VON MINCKWITZ G, PROCTER M, DE AZAMBUJA E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2): 122-131. DOI:10.1056/NEJMoa1703643.
- [29] MARTIN M, HOLMES F A, EJLERTSEN B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1688-1700. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30717-9.
- [30] PICCART M, PROCTER M, FUMAGALLI D, et al. Abstract GS1-04: Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): a randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer[C/OL]// General Session Abstracts, American Association for Cancer Research, 2020 [2019-12-10]. [https://cancerres.aacrjournals.org/content/80/4\\_Supplement/GS1-04](https://cancerres.aacrjournals.org/content/80/4_Supplement/GS1-04). DOI:10.1158/1538-7445.sabcs19-gs1-04.
- [31] FEHRENBACHER L, CECCHINI R S, GEYER C E JR, et al. NSABP B-47/NRG oncology phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in high-risk invasive breast cancer negative for HER2 by FISH and with IHC 1+ or 2+[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 444-453. DOI:10.1200/JCO.19.01455.
- [32] SWAIN S M, BASELGA J, KIM S B, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8): 724-734. DOI:10.1056/NEJMoa1413513.
- [33] 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.
- [34] DIÉRAS V, MILES D, VERMA S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): 732-742. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30312-1.
- [35] MA F, LI Q, CHEN S S, et al. Phase I study and biomarker analysis of pyrotinib, a novel irreversible Pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(27): 3105-3112. DOI:10.1200/JCO.2016.69.6179.

- [36] MA F, OUYANG Q C, LI W, et al. Pyrotinib or lapatinib combined with capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer with prior taxanes, anthracyclines, and/or trastuzumab: a randomized, phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(29): 2610-2619. DOI: 10.1200/jco.19.00108.
- [37] JIANG Z F. yrotinib combined with capecitabine in women with HER2<sup>+</sup> metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: a randomized phase III study. Chicago: ASCO Annual Meeting, 2019: Abstract 1001.
- [38] BANERJI U, VAN HERPEN C M L, SAURA C, et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(8): 1124-1135. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30328-6.
- [39] MURTHY R, BORGES V F, CONLIN A, et al. Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 880-888. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30256-0.
- [40] MURTHY R K, LOI S, OKINES A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(7): 597-609. DOI: 10.1056/NEJMoa1914609.
- [41] 中国乳腺癌新辅助治疗专家组. 中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2019年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(5): 390-400. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.05.009.

[收稿日期] 2020-03-05

[修回日期] 2020-04-10

[本文编辑] 黄静怡