

## 吡咯替尼治疗 HER-2 阳性乳腺癌研究进展

谭玲珍<sup>1</sup>, 许志亮<sup>2</sup>, 李靖<sup>1</sup>, 彭世军<sup>1</sup>

(1. 恩施土家族苗族自治州中心医院乳腺外科, 湖北 恩施 445000; 2. 武汉大学人民医院乳腺甲状腺中心, 武汉 430060)

**摘要:** 乳腺癌患者中人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阳性患者约占 20%, 过表达 HER-2 的乳腺癌侵袭性强、复发率高、预后差, 治疗除手术和规范化疗外, 还有 HER-2 基因靶向治疗。目前主要药物有赫赛汀(曲妥珠单抗)、帕妥珠单抗、曲妥珠单抗-美坦新偶联物、拉帕替尼等。吡咯替尼作为我国自主研制的小分子口服靶向药, 自 2018 年上市以来受到广泛关注。本文就吡咯替尼治疗 HER-2 阳性乳腺癌的研究进展作一综述。

**关键词:** 乳腺癌; 吡咯替尼; HER-2 阳性; 靶向治疗

## Pyrotinib in the treatment of HER-2 positive breast cancer

TAN Lingzhen<sup>1</sup>, XU Zhiliang<sup>2</sup>, LI Jing<sup>1</sup>, PENG Shijun<sup>1</sup>

(1. Department of Breast Surgery, the Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, People's Hospital of Wuhan University, Enshi 445000, China; 2. Center for Breast and Thyroid, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

**Abstract:** Human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) positive patients accounts for about 20% of all breast cancer patients. HER-2 overexpressed breast cancer has strong invasiveness, high recurrence rate and poor prognosis. The treatment includes targeted therapy for the HER-2 gene besides surgery and routine chemotherapy. At present, the main drugs are Herceptin (trastuzumab), pertuzumab, T-DM1, lapatinib, etc.. As an oral small molecule targeting drug developed in China, pyrotinib has drawn a widespread attention since its listing in 2018. This paper reviews the research progress of pyrotinib in the treatment of HER-2 positive breast cancer.

**Key words:** breast cancer; pyrotinib; human epidermal growth factor receptor-2 positive; targeted therapy

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤, 发病率呈逐年上升趋势, 且逐渐年轻化, 病死率在女性恶性肿瘤患者中仅次于肺癌<sup>[1]</sup>, 其中约 20% 患者过表达人表皮生长因子受体 (human epidermal growth factor receptor, HER)-2<sup>[2]</sup>。该基因位于人体 17 号染色体长臂上的原癌基因, 对化疗药物不敏感<sup>[3]</sup>。过表达 HER-2 的乳腺癌侵袭性强、复发率高、预后差<sup>[4]</sup>。因此, 针对 HER-2 基因的靶向治疗是治疗 HER-2 阳性乳腺癌的重要方法。2003 年经典靶向药赫赛汀(曲妥珠单抗)在国内批准上市, 明显改善了 HER-2 阳性乳腺癌患者的预后, 改变了乳腺癌的自然病程<sup>[5]</sup>。但部分患者对曲妥珠单抗耐药, 因此, 抗 HER-2 治疗的耐药性也是需解决的临床难题, 各种新靶向药物有帕妥珠单抗、拉帕替尼和曲妥珠单抗-美坦新偶联物(T-DM1)等, 小分子靶向药物包括进口的拉帕替尼(lapatinib)、来那替尼

(neratinib)和国产的吡咯替尼相继出现。吡咯替尼作为我国自主研制的小分子靶向药物取得了良好临床效果。本文就吡咯替尼治疗 HER-2 阳性乳腺癌的研究进展综述如下。

### 1 吡咯替尼作用机制

吡咯替尼是作用于 HER-1、HER-2、HER-4 这 3 个靶点、小分子、不可逆酪氨酸激酶抑制剂, 分子质量较小, 可口服用药。吡咯替尼可与细胞内表皮生长因子受体和 HER-2 的激酶区的 ATP 结合位点共价结合, 阻止肿瘤细胞内表皮生长因子受体和 HER-2 的同质和异质二聚体形成, 从而抑制其自身磷酸化, 进而可阻断下游信号通路激活, 抑制肿瘤细胞生长。体内实验<sup>[6]</sup>表明, 吡咯替尼主要通过抑制 HER-2 达到抗肿瘤效果。与曲妥珠单抗和帕妥珠单抗等大分子靶向药物相比, 其主要优点为与作用位点不可逆结合, 作用稳定, 且作为口服药物耐受性好, 易透过血脑屏障, 在晚期转移性乳腺癌的治疗中有一定优势。

### 2 I 期临床研究

为评价吡咯替尼在 HER-2 阳性转移性乳腺癌治

doi:10.13507/j.issn.1674-3474.2020.08.010

基金项目:湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2019M188)。

通信作者:彭世军, E-mail:593853980@qq.com。

疗中的安全性、耐受性、药代动力学、抗肿瘤活性和预测标志物,中国医学科学院肿瘤医院进行的I期临床研究中采用单臂、开放、单中心、剂量爬坡设计,受试对象为HER-2阳性晚期乳腺癌且经标准治疗方案无效或无标准治疗方案的患者,给药方式为吡咯替尼给药剂量分为80、160、240、320、400、480 mg组,1次/d,早餐后30 min内口服,连续给药28 d为1个周期;其中3例患者为80 mg组,如果1个周期内未出现剂量依赖毒性则进入增加剂量的下一试验组,若1例患者出现剂量依赖毒性,则3例患者均留在原剂量组。6例患者均无剂量依赖毒性发生再进入下一剂量组。如果剂量组中2例患者出现剂量依赖毒性,则剂量爬坡停止,之前的剂量即为最大耐受剂量。Ia期实验结果显示:(1)80~400 mg范围内连续给药耐受性良好;(2)480 mg剂量组有2例剂量依赖毒性;(3)3级腹泻在停药后缓解;(4)吡咯替尼单药治疗HER-2阳性晚期乳腺癌的最大耐受剂量为400 mg。Ib研究疗效结果显示:吡咯替尼单药治疗HER-2阳性晚期乳腺癌(1)吡咯替尼80~400 mg连续给药2个周期后呈快速抗肿瘤效应;(2)400 mg剂量组客观缓解率(objective response rate, ORR)为87.5%。既往使用过曲妥珠单抗的24例患者中,ORR为33.3%,既往未使用曲妥珠单抗患者ORR为83.3%<sup>[7]</sup>。I期临床研究证实,单药吡咯替尼有较高缩瘤率,且患者耐受性良好;虽然存在腹泻等不良事件,但均为3级,总体可控、可处理。在可评价疗效的36例患者中,单药有效率达50%。尽管研究中的较多患者接受过多线化疗和其他靶向药物治疗,临床获益率达61.1%,中位无进展生存时间为35.4周。对胞内磷脂酰肌醇激酶和TP53未突变患者,服药过程中动态监测患者的循环肿瘤DNA较组织标本检测更能预测其治疗效果和预后,其疗效较发生基因突变的患者更好<sup>[8]</sup>。吡咯替尼在80~400 mg获得ORR为47.2%,建议推荐吡咯替尼给药320~400 mg/d作为II期临床的推荐剂量<sup>[9]</sup>。

### 3 II期临床研究

拉帕替尼联合卡培他滨已被推荐作为既往接受过蒽环、紫杉治疗失败患者的补救治疗方案。II期临床研究比较吡咯替尼联合卡培他滨方案及拉帕替尼联合卡培他滨2种方案在治疗HER-2表达阳性转移性乳腺癌的安全性和有效性。这是一项多中心、非盲、随机、对照II期临床研究,入组中国11家医院2015年5月29日—2016年3月15日确诊的既往紫杉类、蒽环类和/或曲妥珠单抗治疗失败的HER-2阳性乳腺癌复发或转移患者128例,随机分为吡咯替尼组65例和拉

帕替尼组63例,吡咯替尼组每21 d口服卡培他滨(每次1 000 mg/m<sup>2</sup>,2次/d,第1~14天)+吡咯替尼(每次400 mg,1次/d,第1~21天);拉帕替尼组每21 d口服卡培他滨+拉帕替尼(每次1 250 mg,1次/d,第1~21天)。主要研究终点为根据RECIST 1.1版由研究者评定的ORR。中位随访14.9个月后,128例患者中有89例停止研究方案治疗,其中多数因为影像学进展,吡咯替尼组影像学进展发生率为43.1%,拉帕替尼组为76.2%。吡咯替尼组中位治疗周期数为20个,拉帕替尼组为10个,吡咯替尼组ORR(78.5%)高于拉帕替尼组(57.1%)( $P=0.01$ ),吡咯替尼组无进展生存期(progression free survival, PFS)为18.1个月,拉帕替尼组为7.0个月(校正后 $HR=0.36,95\%CI:0.23\sim0.58;P<0.001$ )。回顾性独立评估委员会评估的PFS,吡咯替尼组和拉帕替尼组分别为12.6、5.6个月(校正后 $HR=0.37,95\%CI:0.24\sim0.58,P<0.001$ )。吡咯替尼组和拉帕替尼组3~4级不良事件发生率分别为61.3%、47.6%。吡咯替尼组3度不良事件手足综合症(24.6%)、腹泻(15.4%)、中性粒细胞计数减少(9.2%)和白细胞减低(7.7%)发生率均高于拉帕替尼组(20.6%、4.8%、3.2%、1.6%)。2组均无粒细胞缺乏症性发热<sup>[10]</sup>。表明对既往紫杉类、蒽环类和/或曲妥珠单抗治疗失败的HER-2阳性乳腺癌患者,吡咯替尼+卡培他滨总体缓解率和无进展生存均好于拉帕替尼+卡培他滨<sup>[11]</sup>。

### 4 常见不良反应

吡咯替尼常见不良反应为腹泻,吡咯替尼+卡培他滨用于晚期乳腺癌治疗时,腹泻总发生率为96.9%,但3级腹泻发生率仅15.4%,呈短期、频繁、可恢复等特点<sup>[10]</sup>。腹泻发生时间较早,用药的第1个周期是腹泻的多发期。75%腹泻发生在用药第1~4天,经过暂停用药或下调药物剂量及对症治疗,多数腹泻可逆,部分可出现持续腹泻,但仍可控制在1级<sup>[12]</sup>。

### 5 小分子优势

血脑屏障是由脑毛细血管内皮细胞、星形胶质细胞的终足、周细胞和基底膜等结构组合而成的复杂屏障,起限制血液与脑组织物质交换、维持神经元微环境保持相对稳定的作用,仅脑组织所需的营养物质可进入,有损脑组织的物质被限制进入屏障,同时还限制部分药物进入,从而影响脑内病灶如脑转移癌的治疗<sup>[13-14]</sup>。研究<sup>[15]</sup>发现放疗及脑转移灶可对血脑屏障产生破坏作用,使某些药物在脑转移灶中的浓度高于其他脑组织,但又不足以达到细胞毒性水平<sup>[16]</sup>。血脑屏障直接决定脑转移患者的预后。Parsai等<sup>[17]</sup>研究

发现,HER-2 阳性的脑转移患者同时使用拉帕替尼和立体定向放射治疗,既可控制局部脑转移,又不增加放射性坏死率。Morikawa 等<sup>[18]</sup>研究发现,间歇性高剂量拉帕替尼与卡培他滨交替用药对脑转移具有抗肿瘤活性。作为抗肿瘤药物,吡咯替尼与拉帕替尼相同,不仅分子质量小,且具有亲脂性,可透过血脑屏障。

## 6 结 语

马来酸吡咯替尼片的Ⅲ期临床试验于2019年启动,拟在国内招募590例,评价马来酸吡咯替尼片联合曲妥珠单抗加多西他赛对比安慰剂联合曲妥珠单抗加多西他赛一线治疗HER-2阳性复发/转移性乳腺癌患者的有效性和安全性,是马来酸吡咯替尼片目前拓展的第3项适应证。在2019ASCO上公布的Ⅲ期研究数据是基于2016年7月—2017年11月在中国纳入的279例既往接受过紫杉烷和曲妥珠单抗治疗的HER-2阳性转移性乳腺癌患者的分析结果,患者按照2:1随机分组,分别给予吡咯替尼400 mg,1次/d或安慰剂(21 d 1个周期)联合卡培他滨(1 000 mg/m<sup>2</sup>,2次/d,第1~14天),研究的主要终点是PFS。安慰剂+卡培他滨组疾病进展患者接受吡咯替尼的单药后续治疗。结果显示吡咯替尼+卡培他滨组患者( $n=185$ )PFS(11.1个月)较安慰剂+卡培他滨组患者( $n=94$ )(4.1个月)明显延长,ORR(68.6%)较安慰剂+卡培他滨组(16.0%)明显提高。安慰剂+卡培他滨组71例患者在疾病进展后改用吡咯替尼单药继续治疗,ORR为38.0%,中位PFS为5.5个月。最常见( $\geq 5\%$ )的3级以上不良事件腹泻(30.8%)、手足综合征(15.7%)高于安慰剂+卡培他滨组(12.8%、5.3%)。

2020版CSCO BC指南中,对曲妥珠单抗治疗失败的晚期乳腺癌,吡咯替尼与卡培他滨的联合方案作为唯一的I级推荐,并且明确乳腺癌脑转移患者可考虑服用吡咯替尼等酪氨酸激酶等小分子药物。临床已有曲妥珠单抗+吡咯替尼应用于术前新辅助HER-2阳性乳腺癌患者的治疗。吡咯替尼更多的临床适应证有待进一步观察。

## 参考文献

- [1] 王朝阳,李桂生,谢忠,等. 高危乳腺癌40例临床特征和预后因素分析[J]. 广东医学,2013,34(7):1104-1107.
- [2] 张雯瑁,郑晓亮,王孝举. 乳腺癌耐药机制研究进展和应对策略[J]. 临床肿瘤学杂志,2017,22(8):742-747.
- [3] KÜMLER I, TUXEN M K, NIELSEN D L. A systematic review of dual targeting in HER-2-positive breast cancer[J]. Cancer Treat Rev,2014,40(2):259-270.
- [4] HARBECK N, GNANT M. Breast cancer[J]. Lancet,2017,389(1):1134-1150.

- [5] CAREY L A, PEROU C M, LIVASY C A, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study[J]. JAMA,2006,295(21):2492-2502.
- [6] LI X, YANG C, WAN H, et al. Discovery and development of pyrotinib: a novel irreversible EGFR/HER-2 dual tyrosine kinase inhibitor with favorable safety profiles for the treatment of breast cancer[J]. Eur J Pharm Sci,2017,110(15):51-61.
- [7] MA F, LI Q, CHEN 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.
- [8] GOURD E. Pyrotinib shows activity in metastatic breast cancer[J]. Lancet Oncol,2017,18(11):e643.
- [9] XU B, MA F, CHEN S, et al. A phase I study for tolerability, safety, and pharmacokinetics of pyrotinib, a novel irreversible HER-2 and EGFR inhibitor, in Chinese patients with HER-2<sup>+</sup> metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol,2015,33(Suppl):e11596.
- [10] MA F, OUYANG Q, LI W, et al. Pyrotinib or lapatinib combined with capecitabine in HER-2-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.
- [11] GOURD E. Pyrotinib versus lapatinib in HER-2-positive breast cancer[J]. Lancet,2019,30(8):1470.
- [12] LI Q, GUAN X, CHEN S, et al. Safety, efficacy, and biomarker analysis of pyrotinib in combination with capecitabine in HER-2-positive metastatic breast cancer patients: a phase I clinical trial[J]. Clin Cancer Res,2019,25(17):5212-5220.
- [13] 高旅,吴丽萍,史正刚,等. 中药调控血脑屏障通透性的作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(20):200-207.
- [14] 沈俊逸,赵智明,刘春丽,等. OX26单克隆抗体耦联的人参皂苷Rg1纳米载药系统促进脑梗死后血管和神经新生的实验研究[J]. 医学研究生学报,2018,31(4):398-403.
- [15] 李振生,孔德友,段学娟,等. 全脑照射联合靶向药物对HER2阳性乳腺癌脑转移患者生存的影响[J]. 肿瘤防治研究,2018,45(11):917-922.
- [16] BROSNAN E M, ANDERS C K. Understanding patterns of brain metastasis in breast cancer and designing rational therapeutic strategies[J]. Ann Transl Med,2018,6(9):163.
- [17] PARSANI S, MILLER J A, JULOORI A, et al. Stereotactic radiosurgery with concurrent lapatinib is associated with improved local control for HER-2-positive breast cancer brain metastases[J]. J Neurosurg,2019,8:1-9.
- [18] MORIKAWA A, DE STANCHINA E, PENTSOVA E, et al. Phase I study of intermittent high-dose lapatinib alternating with capecitabine for HER-2-positive breast cancer patients with central nervous system metastases[J]. Clin Cancer Res,2019,25(13):3784-3792.

收稿日期:2020-02-09 修回日期:2020-05-12 本文编辑:王君秋