

A real-world study of initumab combined with pyrrotinib and chemotherapy in the treatment of HER2-positive breast cancer

Yu Chen Sensong Huang Yanhong Chen Cuiying He Fubin Meng

Yulin Red Cross Hospital, Yulin, Guangxi, 537000, China

Abstract

Objective: To explore the clinical efficacy and safety of initumab combined with pyrrotinib and chemotherapy agents for second-line and post-line treatment of HER2-positive advanced breast cancer patients. **Methods:** Forty patients with HER2-positive breast cancer who progressed after ≥ 1 line of anti-HER2-targeted therapy were included and treated with initumab combined with pyrrotinib (Chinese double target) and second-line or post-line chemotherapy. The efficacy, safety, and survival of this regimen were analyzed. **Results:** The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), median progression-free survival (mPFS) of 9 months, and 1-year progression-free survival (MPFS) of 46% of the 40 patients were followed up to March 2025. In the second - and third-line treatment group, ORR was 47.6%, DCR was 95.2%, and mPFS was 14 months. The most common adverse events were diarrhea (80%), neutropenia (47.5%), leukopenia (42.5%), anemia (32.5%), and hand-foot syndrome (25%), with no patients having left ventricular ejection fraction decreased to $<50\%$ or $>15\%$ below baseline. Mild myelosuppression occurred in most patients with combination chemotherapy regimen, and the adverse reactions were tolerable. **Conclusion:** Initumab combined with pyrrotinib (Chinese double target) combined chemotherapy has attracted much attention as a new treatment regimen for HER2-positive advanced breast cancer patients in the second and later stages.

Keywords

HER2-positive advanced breast cancer, Initumab, pyrrotinib, efficacy, safety

伊尼妥单抗联合吡咯替尼及化疗二线及后线治疗 HER2 阳性乳腺癌真实世界研究

陈瑜 黄森松 陈燕红 何翠瑛 蒙富斌

玉林市红十字会医院, 中国·广西 玉林 537000

摘要

目标: 探究伊尼妥单抗联合吡咯替尼与化疗药物, 用于HER2阳性晚期乳腺癌患者二线以及后线治疗时的临床治疗效果与安全性。**研究方法:** 纳入40例 ≥ 1 线抗HER2靶向治疗进展的HER2阳性乳腺癌患者, 使用伊尼妥单抗联合吡咯替尼(中国双靶)及化疗二线或后线治疗, 并分析该方案的疗效、安全性及生存情况。**结果:** 随访至2025年3月, 40例患者的客观缓解率(ORR)为35%, 疾病控制率(DCR)达为80%, 中位无进展生存期(mPFS)为9个月, 1年无进展生存率46%。其中二三线治疗组ORR为47.6%, DCR高达95.2%, mPFS为14个月。最常见的不良反应为腹泻(80%)、中性粒细胞减少(47.5%)、白细胞减少(42.5%)、贫血(32.5%)和手足综合征(25%), 没有患者的左心室射血分数下降到 $<50\%$ 或低于基线值 $>15\%$ 。大部分患者联合化疗方案发生轻度骨髓抑制, 不良反应可耐受。**结论:** 作为HER2 阳性晚期乳腺癌患者二线及往后阶段治疗的新方案, 伊尼妥单抗联合吡咯替尼(中国双靶)联合化疗备受关注。

关键词

HER2阳性晚期乳腺癌, 伊尼妥单抗, 吡咯替尼, 疗效, 安全性

1 引言

据统计, 2020年乳腺癌已超过肺癌成为全球头号癌症^[1]。不同类型乳腺癌的生存预后存在显著差异, HER2 阳性乳

腺癌属于侵袭性较高且预后较差的乳腺癌类型, 在所有乳腺癌中占比约为 20%^[2]。首款抗 HER2 靶向药物曲妥珠单抗的问世, 使 HER2 阳性乳腺癌患者的预后得到改善。CLEOPATRA 研究^[3]表明, 曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗及多西他赛, 用于 HER2 阳性晚期乳腺癌的一线治疗, 可显著改善无进展生存期和总生存期。但仍有部分患者会出现曲妥珠单抗耐药^[4], 因此, 曲妥珠单抗一线治疗失败后的二线或

【作者简介】陈瑜(1983-), 女, 中国广西玉林人, 在职硕士, 副主任医师, 从事恶性肿瘤的治疗研究。

后线治疗成为临床实践中的新挑战。当患者二线治疗后进展,持续抗 HER2 治疗联合化疗仍为常用的后线治疗策略,但目前尚无标准的后线治疗方案。

伊尼妥单抗是中国自主研发的 Fc 段修饰、具有更强 ADCC 效应的抗 HER2 单抗创新药,而非曲妥珠单抗的生物类似物。与化疗药联用,可以为 HER2 阳性转移性乳腺癌患者带来生存获益。马来酸吡咯替尼片是抗 HER2 靶向药物中出色的 TKI,其可通过增强抗 HER2 单抗的 ADCC 作用和增强 HER2 表达,强化抗 HER2 单抗的疗效。

该项研究意在探究真实世界中,伊尼妥单抗联合吡咯替尼(中国双靶)及化疗,在晚期 HER2 阳性乳腺癌患者二线及往后治疗过程中的临床疗效和安全性情况

2 资料与方法

2.1 一般资料

纳入 40 例 2022 年 4 月至 2024 年 10 月使用伊尼妥单抗联合吡咯替尼及化疗治疗的晚期 HER2 阳性乳腺癌患者,随访至 2025 年 3 月。本研究经玉林市红十字会医院伦理委员会审查批准(伦理审批号 2023-003-01)纳入标准:1)确诊转移性乳腺癌(女性,18 周岁-70 周岁);2)病理为浸润性导管癌,确诊 HER2 阳性(定义:免疫组化结果为+++或原位杂交 FISH 结果为阳性);3)既往接受过曲妥珠单抗治疗;4)既往接受过 1-5 个针对转移性乳腺癌的治疗方案;5) ECOG 体力状况评分≤3 分,预计生存期不少于 3 个月;6)影像学检查至少有一个可测量病灶;7)心脏 LVEF ≥50%;8)肝肾功能基本正常;9)充分的骨髓功能储备:白细胞≥3.0*10⁹/L,中性粒细胞≥1.5*10⁹/L,血小板计数≥100*10⁹/L,血红蛋白≥90g/L。

纳入患者中位年龄为 54(32,70)岁;既往均接受过含曲妥珠单抗的方案治疗进展,发生转移部位有肺、肝、脑、胸膜、骨、对侧乳腺、胸腹壁、膀胱、纵隔、锁骨上窝、腹主动脉旁与腹膜后淋巴结等。在所有患者中,有 72.5%(29/40)的患者转移部位数达到 3 个或以上,27.5%(11/40)的患者出现了脑转移。患者接受治疗的中位线数为三线(13 例二线,8 例三线,4 例四线,8 例五线,3 例六线,3 例七线,1 例八线),并且有 8 例患者此前接受过 T-DM1 治疗。

2.2 治疗方法

根据病人的 ECOGPS 评分,原发灶和转移灶的免疫组化结果,既往用药情况,并发症来选择。40 例病人接受伊尼妥单抗+吡咯替尼联合化疗,不管是二线还是二线。具体给药方案:伊尼妥单抗:首次 8mg/kg,第 2 次以后每次 6mg/kg, q3w;吡咯替尼:400mg qd 口服;化疗药物:17 例患者联合长春瑞滨,8 例联合卡培他滨,6 例联合白蛋白紫杉醇,4 例联合艾立布林,2 例联合吉西他滨,1 例联合优替德隆,1 例联合替莫唑胺,1 例联合替吉奥。

2.3 疗效及不良反应评价

依据 RECIST1.1 版进行疗效评价,客观缓解率(ORR)=

完全缓解(CR)例数+部分缓解(PR)例数/总例数×100%。疾病控制率 DCR=CR 例数+PR 例数+疾病稳定(SD)例数/总例数×100%。无进展生存期(PFS):从接受伊尼妥单抗联合吡咯替尼及化疗开始至首次肿瘤复发进展的时间。不良反应根据 NCI-CTCAE5.0 版进行评价,分为 1-5 级。统计学处理:数据 SPSS 统计软件进行统计学分析,采用 K-M 法描绘生存曲线。

2.4 随访

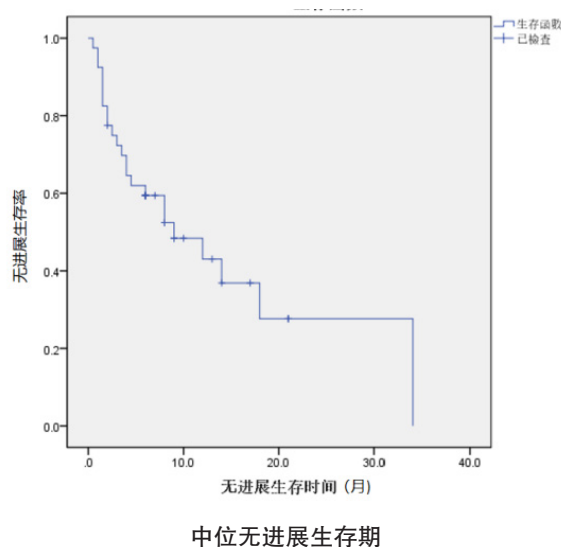
治疗期间定期复查进行疗效评价,同时记录不良反应。随访时间≥6 个月,其中仅有 1 例病例失访。

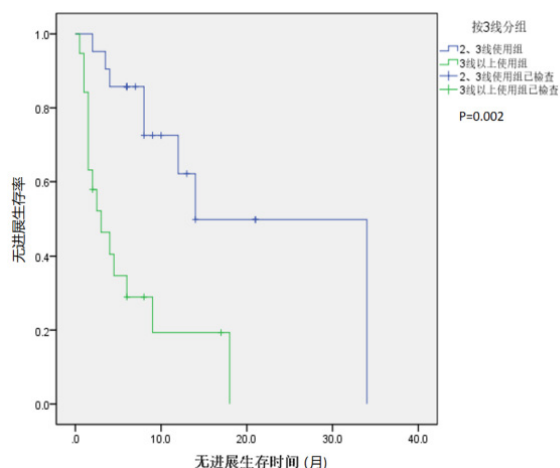
3 结果

3.1 治疗疗效

40 名患者均接受了伊尼妥单抗联合吡咯替尼及化疗,疗程至少为 6 个周期。每两个周期对疗效进行一次评估,直至出现疾病进展或患者出现不可耐受的毒性反应。结果表明,2 例患者达到完全缓解(CR),12 例患者部分缓解(PR),18 例患者病情稳定(SD),8 例患者疾病进展(PD)。客观缓解率(ORR)为 35%(14/40),疾病控制率(DCR)为 80%(32/40),中位无进展生存期(mPFS)为 9 个月,1 年无进展生存(PFS)率为 46%。进一步分析发现,接受二三线治疗的患者,ORR 达到 47.6%,DCR 高达 95.2%,mPFS 为 14 个月;而在接受三线以上治疗的患者中,ORR 为 21%,DCR 为 63.2%,mPFS 为 3 个月。

	总人群 n=40	二三线治疗组 n=21	三线以上治疗组 n=19
ORR	35%(14/40)	47.6%(10/21)	21.1%(4/19)
CR	5%(2/40)	9.5%(2/21)	0%(0/19)
PR	30%(12/40)	38.1%(8/21)	21.1%(4/19)
SD	45%(18/40)	47.6%(10/21)	42.1%(8/19)
PD	20%(8/40)	4.8%(1/21)	36.8%(7/19)
DCR	80%(32/40)	95.2%(20/21)	63.2%(12/19)
mPFS(月)	9	14	3





二三线组与三线以上组 mPFS

3.2 不良反应

40例患者的主要不良反应为中性粒细胞减少(47.5%)、白细胞减少(42.5%)、贫血(32.5%)、腹泻(80%)和手足综合征(25%)，其中70%的患者发生了1-2级腹泻。发生3-4级白细胞或中性粒细胞减少、贫血、腹泻的发生率分别为12.5%、5%、10%。没有患者的左心室射血分数(LVEF)下降到<50%或低于基线值>15%。大部分患者因联合化疗发生轻度骨髓抑制，大部分可耐受。

4 结论

伊尼妥单抗联合吡咯替尼及化疗表现出良好的疗效和安全性，(中国双靶)在细胞内外对HER2双重阻断，协同增效，从而为HER2阳性转移性乳腺癌患者提供新的治疗选择。

5 讨论

曲妥珠单抗虽改善了HER2阳性乳腺癌患者预后，但部分患者会出现耐药。HER2阳性晚期乳腺癌二线治疗方案包括德曲妥单抗、T-DM1、吡咯替尼联合卡培他滨等。然而，德曲妥单抗、T-DM1价格昂贵，且部分患者无法耐受T-DM1的不良反应(特别是血小板减少)。且二线治疗进展后尚无标准后线方案。

SOPHIA^[5]研究显示，马吉妥昔单抗联合化疗对比曲妥珠单抗联合化疗，可显著延长HER2阳性晚期乳腺癌后线治疗(既往接受过曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1(91%经治))的患者的PFS，且安全性相当。马吉妥昔单抗是第一个与曲妥珠单抗在后线治疗进行头对头比较且证实优效性的单抗，其Fab段与曲妥珠单抗相同，Fc段优化后ADCC效应更强^[6]，但价格贵、国内可及性低。伊尼妥单抗与之类似，Fab段与曲妥珠单抗相同，Fc段优化后ADCC效应强且价格相对便宜。

阻断HER2信号通路的靶向药物(大分子单抗、小分子TKI和ADC药物)两两组合已经发展趋势。多项研究证实，大分子单抗联合小分子TKI及化疗能带来显著疗效和生存获益。如EGF104900研究中，拉帕替尼联合曲妥珠单

抗对比单用拉帕替尼，OS有4.5个月优势；在此前接受过HER2联合化疗的患者中，Tucatinib联合曲妥珠单抗和卡培他滨可明显延长晚期患者的生存期。在乳腺癌病人中，生存期为18.1个月，可减少46%的疾病发展危险，并明显延长了中枢神经系统PFS和OS；PHILA(PHILA)的研究显示吡咯替尼与化疗药物联用曲妥珠单抗联合多西他赛一线用药明显延长了晚期乳腺癌病人的生存期。

本研究进一步探究伊尼妥单抗+吡咯替尼(中国双靶方案)联合化疗，对经曲妥珠单抗治疗失败的HER2阳性转移性乳腺癌患者的有效性与安全性。二者联合可从细胞内外双重阻断HER2，不良反应可耐受，能提高客观缓解率、疾病控制率，延长生存期，提高患者生存质量。且伊尼妥单抗、吡咯替尼价格相对便宜且纳入医保，吡咯替尼口服给药方便，该方案有望成为HER2阳性晚期乳腺癌患者二线及后线治疗的新选择。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249.
- [2] Ghauri MA, Raza A, Hayat U, et al. Mechanistic insights expatiating the biological role and regulatory implications of estrogen and HER2 in breast cancer metastasis[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj. 2022 May;1866(5):130113.
- [3] Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. CLEOPATRA study group. 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 Apr; 21(4):519-530.
- [4] Thanopoulou E, Khader L, Caira M, et al. Therapeutic Strategies for the Management of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive (HR+/HER2+) Breast Cancer: A Review of the Current Literature. Cancers (Basel). 2020 Nov 10;12(11):3317.
- [5] Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Oncol. 2021 Apr 1;7(4):573-584.
- [6] Bang YJ, Giaccone G, Im SA, et al. First-in-human phase 1 study of margetuximab (MGAH22), an Fc-modified chimeric monoclonal antibody, in patients with HER2-positive advanced solid tumors[J]. Ann Oncol. 2017 Apr 1;28(4):855-861.
- [7] Curigliano G, Mueller V, Borges V, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis[J]. Ann Oncol. 2022 Mar;33(3):321-329.