

伊尼妥单抗联合吡咯替尼二线治疗 HER2 阳性患者 1 例

李 扬, 彭 巍, 钟进才

(广西医科大学第一附属医院肿瘤内科, 南宁 530021)

[摘要] **目的:**探索伊尼妥单抗联合吡咯替尼治疗 HER2 阳性乳腺癌患者的安全性及疗效。**方法:**报道 1 例右乳腺浸润性导管癌并全身多处转移患者, 一线使用多西他赛 + 卡培他滨 + 曲妥珠单抗方案 3 周期后进展, 为曲妥珠单抗原发耐药患者, 二线使用含伊尼妥单抗联合吡咯替尼方案(伊尼妥单抗首次 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 之后 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 3 周 1 次 + 吡咯替尼 $400 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, *qd* + 长春瑞滨 35 mg , *d 1, d 8*, 3 周 1 次), 应用此方案共 18 周期。**结果:**患者第 1 次评价疗效即达到部分缓解, 在 18 周期治疗期间, 评价疗效为持续部分缓解状态, 目前无进展生存期已大于 16 个月。治疗过程中未出现 III 级及以上不良反应, 患者耐受良好。**结论:**伊尼妥单抗联合吡咯替尼的治疗模式对转移性 HER2 阳性乳腺癌有一定的临床疗效, 安全性良好。

[关键词] 伊尼妥单抗; 吡咯替尼; 乳腺癌**[中图分类号]** R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)09-0916-05

Inetetamab combining pyrotinib as second-line treatment of HER2-positive patients: A case report

LI Yang, PENG Wei, ZHONG Jin-cai

(Department of Medical Oncology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the safety and efficacy of Inetetamab combined with Pyrotinib in the treatment of HER2-positive breast cancer. **Methods:** A case of patient was reported with right breast invasive ductal carcinoma with multiple systemic metastases. The patients were found progressing after 3 cycles of docetaxel + Capecitabine + Trastuzumab regimen as the first line therapy for Trastuzumab primary resistance. Second-line therapy combined inetetamab with pyrotinib (inetetamab $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ for the first time, followed by $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, *q3w* + pyrotinib $400 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, *qd* + vinorelbine 35 mg day 1, day 8 *q3w*) for 18 cycles. **Results:** The patients achieved partial response (PR) at the first evaluation. During the 18 cycles of treatment, the efficacy was evaluated as continuous PR. The current progress free survival (PFS) was more than 16 months. No grade III or above adverse reactions occurred during the treatment, and the patients were well tolerated. **Conclusion:** The combination of inetetamab with pyrotinib is effective and safe in the treatment of metastatic HER2-positive breast cancer.

[Key words] inetetamab; pyrotinib; breast cancer

[基金项目] 广西医科大学 2022 年大学生创新创业训练计划项目 (x202210598326)

[作者简介] 李扬, 女, 主任医师, 主要从事乳腺癌等恶性肿瘤的综合治疗。E-mail: young88818@168.com。

[通讯作者] 钟进才, 男, 主任医师, 研究生导师, 主要从事乳腺癌等恶性肿瘤综合治疗及癌痛、营养等方面的研究。E-mail: 1093301007@qq.com。

抗 HER2 靶向治疗成为 HER2 阳性晚期乳腺癌主要治疗手段之一, 新药不断涌现, 为临床决策提供了更多的选择方案, 其中曲妥珠单抗耐药仍是研究热点问题。本文通过报道伊尼妥单抗联合吡咯替尼二线治疗 HER2 阳性且曲妥珠单抗耐药的晚期乳腺癌患者的病例, 探讨伊尼妥单抗联合

吡咯替尼治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌的安全性及疗效,为曲妥珠单抗耐药的晚期乳腺癌后续治疗提供有益参考。

资料与方法

1 病例资料

患者,女,35岁,就诊3个多月前无诱因出现腰痛,休息后自行缓解,未重视。后反复发作,并于1个多月前自检发现右侧乳房肿物1个,服用中成药未消退。2020年12月29日患者至我院就诊,门诊CT检查报告为“右乳腺及腋窝肿物;肝脏可见12mm低密度影,右侧附件区肿块上下径约56mm,多发椎体骨质破坏、骨盆骨质破坏;考虑乳腺癌多发转移”,遂收住院治疗。无既往家族史,入院查体,体温为 36.2°C ,心率 $64\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$,呼吸 $20\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$,血压 $125/68\text{mmHg}$ 。身高 150cm ,体重 55kg ,体表面积 1.49m^2 ,PS评分:2分,NRS评分4分(腰痛)。右颈部、右锁骨上可触及数个肿大淋巴结,融合成团片状,不能推动,质地偏硬,无压痛。右乳腺明显肿胀,局部皮肤发红,右侧乳房外上象限可触及大小约

$10\text{cm}\times 15\text{cm}$ 肿物,呈橘皮样改变,乳房乳头无凹陷及溢液。左侧乳房未触及肿块,右侧中下肺呼吸音减弱,未闻及干、湿性啰音及胸膜摩擦音。心腹查体未见异常。

2 实验室及辅助检查

血常规:白细胞 $7.5\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,中性粒细胞计数 $3.0\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,血红蛋白 $123\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,血小板 $256\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$ 。生化检查:ALT $25\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$,AST $30\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$,白蛋白 $39.5\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。肿瘤指标物:CEA为 $35.69\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,CA125为 $71.04\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$,CA153为 $128.54\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。2020年12月29日CT检查结果显示:右侧乳腺见不规则形状软组织肿胀,相邻右侧胸壁见不规则软组织肿块,相应表皮明显增厚;右侧胸腔积液,右下肺见斑片状阴影。胸腰骶椎椎体及附件、两侧部分肋骨、两侧髌骨、髌臼骨、耻骨、坐骨及两侧股骨上段见溶骨性骨质破坏,T11椎体变扁,L5椎体略前移。肝S4低密度灶上下径约 12mm ;右侧附件区肿块上下径约 56mm 。增强扫描横断面及冠矢状面重建示肝S4低密度灶周围见环形强化;右侧卵巢肿块呈明显不均匀强化。见图1。

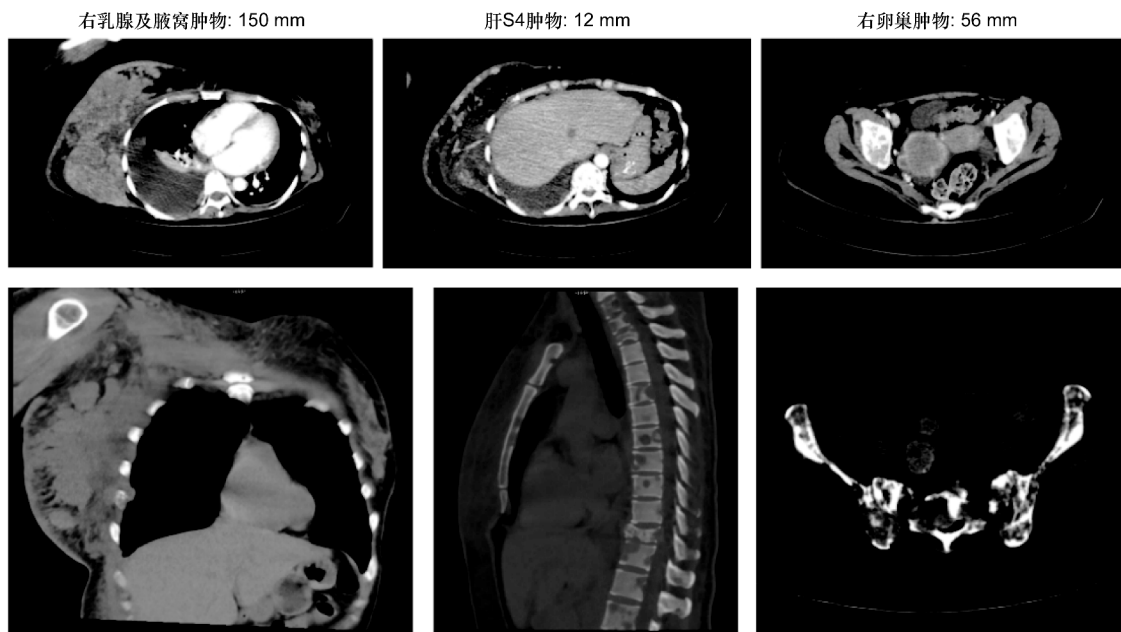


图1 2020年12月29日全身CT检查结果

2020年12月31日行右乳腺肿物活检。病理结果提示:浸润性导管癌,免疫组化:ER为阴性(0),PR为阴性(0),AR为阳性(阳性细胞比例:30%,染色阳性强度:中),HER2阳性(3+),P53野生型,

K167约30%+,CK5/6-,EGFR-。E-cad膜+,P120膜+,GATA3+,GCDPF-15+,CK7+,CK20-,Villin-。见图2。

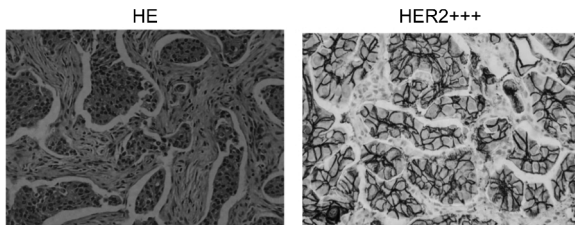


图2 2020年12月31日右乳腺肿物活检病理结果

结 果

1 诊断结果

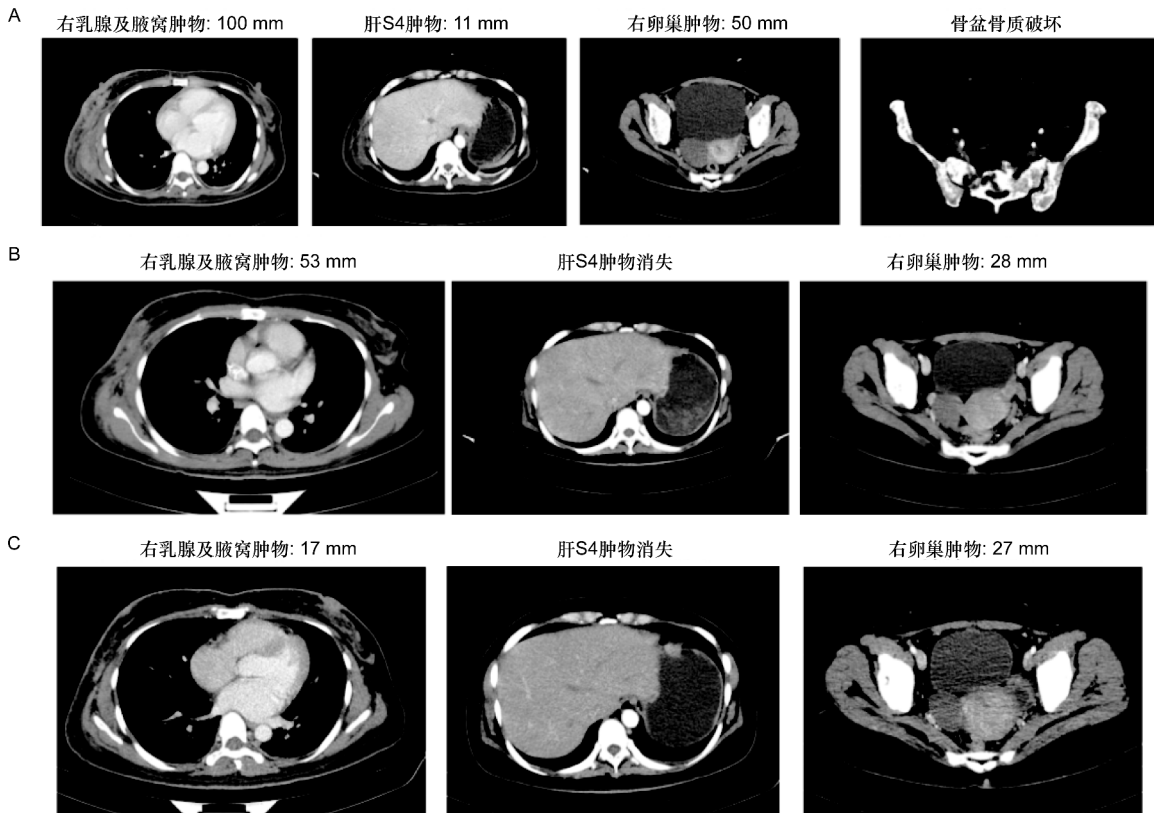
右乳腺浸润性导管癌并全身多处转移(淋巴结、骨、肝脏、右侧卵巢转移, cT4N3M1, IV期, HR 阴性, HER2 阳性)。

2 药物疗效

患者为未使用过曲妥珠单抗人群, 首选 THP 方

案(紫杉类化疗+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗), 因经济原因选择 TXH 方案(多西他赛+卡培他滨+曲妥珠单抗): 2021年1月7日和2021年1月28日完成第1周期和第2周期 TXH(多西他赛 $110 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ + 卡培他滨 $1.5 \text{ g}, bid, d1 \sim d14$, 3周1次+曲妥珠单抗首次 440 mg , 此后 330 mg , 3周1次)治疗。

2021年2月18日图3A结果提示, 右乳肿物明显缩小, 考虑右侧胸腹壁水肿, 较前减轻。考虑肝脏及右侧卵巢转移瘤, 右侧卵巢病灶较前缩小。考虑胸腰骶椎、两侧肋骨、骨盆组成骨及两侧股骨上段多发骨转移瘤, 病灶较前略减少。疗效评价为部分缓解(PR)。2021年2月21日行第3周期 TXH 方案化疗。2021年2月26日右乳结节新发结节, 化疗过程中逐渐增大, 考虑为新发病灶, 疗效评估为疾病进展(PD)。



A: 伊尼妥单抗联合方案治疗前, 2021年2月18日全身CT; B: 伊尼妥单抗联合方案治疗4周期后, 2021年6月10日全身CT; C: 伊尼妥单抗联合方案治疗8周期后, 2021年9月13日全身CT

图3 伊尼妥单抗联合治疗方案前后CT检查结果

患者应用曲妥珠单抗 < 3个月出现病情进展, 考虑为曲妥珠单抗原发耐药。2021年3月14日更换方案为伊尼妥单抗+吡咯替尼+长春瑞滨(伊尼

妥单抗首次 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 之后 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 3周1次+吡咯替尼 $400 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}, qd$ + 长春瑞滨 $35 \text{ mg}, d1, d8$, 3周1次)。4个疗程后肿瘤标志物降至正常水平

(CEA 为 $1.02 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, CA125 为 $9.50 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, CA153 为 $13.10 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$)。2021 年 6 月 10 日 CT 结果显示:与 2021 年 2 月 18 日 CT 结果对比,右侧乳腺肿块明显缩小,右侧前胸壁、侧胸壁表皮增厚、右侧胸壁下方及肩部肌肉软组织增厚程度明显减轻,双侧腋窝淋巴结较前缩小,右胸腔积液消失,胸廓组成骨骨质密度增高。肝内低密度影未见显示;右侧附件区肿块较前略缩小,右胸壁水肿减轻,余所见同前。评价疗效为 PR。8 个疗程后,2021 年 9 月 13 日 CT 结果显示:与 2021 年 6 月 10 日 CT 结果对比,右侧乳腺肿块明显缩小,右侧前胸壁、侧胸壁表皮增厚,胸廓组成骨骨质密度增高。肝内低密度影未见显示;右侧附件区肿块较前无明显变化,右胸壁水肿减轻,余所见同前相仿,见图 3B 和图 3C,疗效评价为持续 PR。13 个疗程后于 2022 年 2 月 14 日进行 PET/CT 复查提示,右乳肿物疗效评价 PR。患者一直使用该方案化疗,直到 2022 年 6 月 12 日第 18 周期伊尼妥单抗,4 周 1 次 + 吡咯替尼, *qd* + 长春瑞滨 80 mg (口服),每周 1 次化疗。每周复查肿瘤标志物均在正常水平,目前无进展生存期(PFS)已大于 16 个月。

3 药物不良反应

患者治疗期间密切随访观察不良反应,定期行血常规、肝功能、肾功能等检查。腹泻为 1 级,应用盐酸洛哌丁胺胶囊(易蒙)停后腹泻停止。无恶心及呕吐。白细胞减少 2 级,应用粒细胞集落刺激因子及服用利可君治疗后好转,肝肾功能未见异常。治疗过程中未出现停药或剂量调整。

讨 论

2020 年,全球估计有 1 930 万例新发癌症患者和近 1 000 万例患者因癌症死亡。女性乳腺癌已超过肺癌成为最常见的癌症,其中估计有 230 万新发病例(11.7%),其次是肺癌(11.4%)、结直肠癌(10.0%)、前列腺癌(7.3%)和胃癌(5.6%)^[1]。

在乳腺癌各亚型中,HER2 阳性乳腺癌恶性程度高,预后不良,抗 HER2 靶向药物在 HER2 阳性乳腺癌患者的治疗中起到重要作用。目前抗 HER2 靶向药物主要有以下三大类:① 单克隆抗体类药物,如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗。② 小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors,TKIs)类药物,如吡咯替尼、奈拉替尼、图卡替尼、拉帕替尼。③ 抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugate,ADC),如恩美

曲妥珠单抗(T-DM1)、trastuzumab-deruxtecan(T-DXd,DS-8201),抗 HER2 靶向药物的相继应用使 HER2 阳性乳腺癌患者的生存率不断改善^[2]。

目前,对于晚期 HER2 阳性乳腺癌患者,曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗 + 化疗仍是一线标准方案。本例患者因经济原因一线选择曲妥珠单抗 + TX 方案治疗,CHAT 研究^[3]表明,该方案 PFS 也可达到 17.9 个月。遗憾的是,患者右乳腺肿物大部分是缩小的,但未达 3 个月右乳房新出现结节,且渐增大,可以拟诊为曲妥珠单抗原发耐药^[4]。这种原发耐药并不多见,发生率约 10%,但会严重影响患者的预后。因此,后续选择与曲妥珠单抗同靶点不同结合位点的 HER2 抑制剂对于这类患者显得尤为重要。

曲妥珠单抗治疗失败患者,中国临床肿瘤协会(Chinese Society of Clinical Oncology,CSCO)指南 I 级推荐吡咯替尼 + 卡培他滨或 T-DM1,吡咯替尼是中国自主原研的小分子 TKI,PHOEBE 研究^[5]中吡咯替尼联合卡培他滨被证实明显 PFS 优于拉帕替尼联合卡培他滨,但 2021 年 PHOEBE 研究亚组分析更新中,对曲妥珠单抗耐药的人群并没有生存获益。EMILIA 研究^[6]证实,单药 T-DM1 相对于卡培他滨 + 拉帕替尼延长了 PFS 和总生存期(OS),因此 T-DM1 是国际上标准的抗 HER2 二线治疗方案。T-DM1 虽疗效肯定,但因其费用昂贵,可及性不高,因此有必要探索更好的可及方案。

SOPHIA 研究^[7]在曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和 T-DM1 治疗进展后的人群中,margetuximab + 化疗对比曲妥珠单抗 + 化疗,结果显示 margetuximab 可改善 HER2 阳性晚期乳腺癌的 PFS。

伊尼妥单抗是中国创新的抗 HER2 单抗,其 Fab 段与曲妥珠单抗相同,与 HER2 抗原的结合亲和力和同曲妥珠单抗一致,Fc 段则与 margetuximab 类似,较曲妥珠单抗有 2 个氨基酸位点修饰,故抗体依赖的细胞介导细胞毒(ADCC)效应较曲妥珠单抗有所提高^[8]。HOPES 研究显示,伊尼妥单抗联合化疗针对中国 HER2 阳性转移性乳腺癌患者,中位 PFS 为 9.2 个月,客观缓解率(ORR)达 46.7%;复发转移一线患者亚组的中位 PFS 为 11.1 个月,ORR 为 61.5%^[9]。因此,2020 年 6 月伊尼妥单抗被国家药品监督管理局批准上市,2021 年 CSCO 乳腺癌指南也将伊尼妥单抗作为晚期 HER2 阳性乳腺癌患者解救方案中的可选药物之一。

HER2CLIMB 研究^[10]表明:曲妥珠单抗 + 图卡

替尼 + 卡培他滨显著延长 HER2 阳性晚期乳腺癌复发转移患者的 OS(24.7 个月 vs 19.2 个月)。因此 CSCO 指南中将“大分子单抗 + 图卡替尼 + 化疗”的治疗模式作为曲妥珠单抗治疗失败 III 级推荐。也有基础研究显示,小分子 TKI 靶向药物可以显著提高大分子单抗的 ADCC 效应^[11-14]。

综上所述,二线治疗给予患者选择了创新型的治疗模式:伊尼妥单抗 + 吡咯替尼 + 长春瑞滨,患者使用此方案 18 周期,评价疗效持续 PR 状态,目前 PFS 已大于 16 个月。治疗过程中未出现 III 级及以上不良反应。因肿瘤缩小,患者生活质量得到了提高。

伊尼妥单抗 + 吡咯替尼从肿瘤细胞外和细胞内不同靶点结合抑制 HER2 通路,协同增效疗效。且该方案安全性良好,腹泻与白细胞减少等问题临床可控,大部分患者均可足剂量足疗程使用。因此,“ADCC 优化单抗伊尼妥单抗 + TKI 吡咯替尼 + 化疗”的治疗模式对转移性 HER2 阳性乳腺癌的临床疗效值得进一步探索。

[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, 71(3): 209 - 249.

[2] CESCA MG, VIAN L, CRISTÓVÃO-FERREIRA S, *et al.* HER2-positive advanced breast cancer treatment in 2020[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 88: 102033.

[3] WARDLEY AM, PIVOT X, MORALES-VASQUEZ F, *et al.* Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 976 - 983.

[4] WONG H, LEUNG R, KWONG A, *et al.* Integrating molecular mechanisms and clinical evidence in the management of trastuzumab resistant or refractory HER-2⁺ metastatic breast cancer[J]. *Oncologist*, 2011, 16(11): 1535 - 1546.

[5] PROF, BINGHE, XU, *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.

[6] VERMA S, MILES D, GIANNI L, *et al.* Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19): 1783 - 1791.

[7] 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, 7(4): 573 - 584.

[8] MOORE GL, CHEN H, KARKI S, *et al.* Engineered Fc variant antibodies with enhanced ability to recruit complement and mediate effector functions[J]. *mAbs*, 2010, 2(2): 181 - 189.

[9] 边莉, 徐兵河, 邸亚军, 等. 重组抗 HER2 人源化单克隆抗体联合长春瑞滨治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌随机对照 III 期临床研究[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(30): 2351 - 2357.

[10] 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, 33(3): 321 - 329.

[11] MIMURA K, KAMIYA T, SHIRAIISHI K, *et al.* Therapeutic potential of highly cytotoxic natural killer cells for gastric cancer[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(6): 1390 - 1398.

[12] OKITA R, SHIMIZU K, NOJIMA Y, *et al.* Lapatinib enhances trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity via upregulation of HER2 in malignant mesothelioma cells[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(6): 2864 - 2870.

[13] 黄璐, 胡潇潇, 洪怡. 第 3 代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂药物及其专利研究[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(16): 1553 - 1559.

[14] SHIRAIISHI K, MIMURA K, IZAWA S, *et al.* Lapatinib acts on gastric cancer through both antiproliferative function and augmentation of trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity[J]. *Gastric Cancer*, 2013, 16(4): 571 - 580.

编辑:杨青/接受日期:2023-01-07