

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.079

· 指南解读 ·

2023 年 CSCO 指南更新解读：HER2 阳性晚期乳腺癌

孙春晓，黄香，李薇，殷咏梅

南京医科大学第一附属医院肿瘤科，江苏 南京 210029

通信作者：殷咏梅，E-mail：ymyin@njmu.edu.cn

摘要：2023 年 4 月，中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）乳腺癌专业委员会发布了《中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南 2023》。新版指南在 2022 年指南的基础上，秉承基于循证医学证据、兼顾药物可及性和结合专家意见的原则进行了更新，保证了指南的科学性及时效性。本文总结新版指南中人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）阳性晚期乳腺癌的更新要点，并结合最新循证医学进展和药物可及性变化进行解读。

关键词：晚期乳腺癌；HER2 阳性；中国临床肿瘤学会；指南解读

Update and interpretation of CSCO guidelines in 2023: HER2-positive advanced breast cancer

Sun Chunxiao, Huang Xiang, Li Wei, Yin Yongmei

Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding to: Yin Yongmei, E-mail: ymyin@njmu.edu.cn

Abstract: In April 2023, the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Breast Cancer Expert Committee issued the 2023 edition of guidelines for the diagnosis and treatment of breast cancer. This revision is based on the 2022 edition of guidelines, adhering to the principles of evidence-based medicine evidence, considering drug accessibility, and combining expert opinions, to ensure the scientific and timely nature of the guidelines. This paper summarizes the key updated points of the guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced breast cancer and interprets them in light of the latest progress of evidence-based medicine and changes in drug accessibility.

Key words: advanced breast cancer; HER2-positive; Chinese Society of Clinical Oncology; guideline interpretation

2023 年 4 月，《中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南 2023》在中国临床肿瘤学会乳腺癌（Chinese Society of Clinical Oncology Breast Cancer, CSCO BC）年会上重磅发布，这也是 CSCO BC 指南自 2017 年发布以来的第 7 次更新^[1]。新版指南继续秉承基于循证医学证据、兼顾药物可及性和结合专家意见的原则，对乳腺癌的诊断检查和治疗评估等内容进行更新，保证指南的科学性及时效性。过去 1 年中，抗人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）治疗领域的进展日新月异，重塑了 HER2 阳性乳腺癌的治疗格局。本文就《中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南 2023》中 HER2 阳性晚期乳腺癌的更新要点进行详细解读。

与 2022 年 CSCO 乳腺癌诊疗指南一致，2023 年指南中根据既往用药情况将 HER2 阳性晚期乳腺癌分为 3 个不同分层，分别为曲妥珠单抗治疗敏感、曲妥珠单抗治疗失败和酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor, TKI）治疗失败。本文按照指南分层推荐，详述不同分层治疗策略的更新要点及依据。

1 曲妥珠单抗治疗敏感分层更新要点

曲妥珠单抗自 20 余年前奠定 HER2 阳性晚期乳腺癌一线治疗的标准地位后，便被不断挑战。MA.31 研究^[2]和 NEFT-T 研究^[3]中拉帕替尼及奈拉替尼试图冲击曲妥珠单抗的地位，但均折戟沉沙。CLEOPATRA 研究后来居上，曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗及多西他赛成为当前

HER2 阳性晚期乳腺癌一线治疗的标准方案^[4-5]。随后, MARIANNE 研究仅证明恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine, T-DM1)联合帕妥珠单抗方案不劣效于曲妥珠单抗联合紫杉类药物, 并未撼动 HP(曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗)双靶的一线治疗地位^[6]。此外, 在抗 HER2 一线治疗领域仍然有抗 HER2 新型靶向药物和药物优选组合方案等正在探索。新版指南中基于最新的循证医学证据, 对于曲妥珠单抗治疗敏感分层更新如下。

1.1 新增曲妥珠单抗联合吡咯替尼及紫杉类药物作为 I 级推荐

PHILA 研究是一项评价吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛对比安慰剂联合曲妥珠单抗和多西他赛一线治疗 HER2 阳性复发及转移性乳腺癌的随机、双盲、平行对照、多中心的 III 期临床试验, 主要研究终点为研究者(investigator, INV)评估的无进展生存期(progression-free survival, PFS), 次要研究终点包括独立评审委员会(Independent Review Committee, IRC)评估的 PFS、总生存期(overall survival, OS)、客观缓解率(objective response rate, ORR)、临床获益率(clinical benefit rate, CBR)、缓解持续时间和安全性。2022 年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)公布的研究数据显示, 吡咯替尼组和对照组 INV 评估的中位 PFS 分别为 24.3 个月和 10.4 个月($HR=0.41$, 95% $CI: 0.32\sim0.53$, $P<0.01$), IRC 评估的中位 PFS 长达 33.3 个月, 优于对照组的 10.4 个月($HR=0.35$, 95% $CI: 0.27\sim0.46$); 吡咯替尼组和对照组的 ORR 分别为 82.8% 和 70.6%^[7]。亚组分析显示, 无论既往辅助或新辅助阶段是否使用曲妥珠单抗, 吡咯替尼组均有获益。

PHILA 研究证实了吡咯替尼联合曲妥珠单抗在抗 HER2 一线治疗中的疗效, 改变了 HER2 阳性晚期乳腺癌一线治疗的格局。基于此, 对于曲妥珠单抗治疗敏感的患者, I 级推荐中新增吡咯替尼联合曲妥珠单抗的大小分子联合双靶方案。

1.2 曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的双靶方案证据级别由 1A 调整为 1B

CLEOPATRA 研究奠定了曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗双靶方案作为抗 HER2 一线治疗的标准地位^[5]。近 10 年来众多抗 HER2 靶向药物如帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和 T-DM1 已由复发转移性乳腺癌前移至早期阶段。目前临床实践中 >80% 的

HER2 阳性晚期乳腺癌患者在早期阶段已使用曲妥珠单抗, 其中部分患者已使用 HP 双靶治疗, 然而 CLEOPATRA 研究入组的受试者在早期阶段接受曲妥珠单抗新辅助/辅助治疗的比例仅为 10%, HP 双靶比例更低^[5], 与现阶段临床实际情况相差较远。因此, 曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的双靶方案证据级别由 1A 调整为 1B。

1.3 其他更新

考虑到双靶方案已经成为目前晚期一线抗 HER2 治疗的首选方案, 因此 TXH 方案(紫杉类药物+卡培他滨+曲妥珠单抗)由 I 级推荐调整为 II 级推荐。相应地, 吡咯替尼联合卡培他滨方案由 II 级推荐调整为 III 级推荐。

2 曲妥珠单抗治疗失败分层更新要点

对于曲妥珠单抗治疗失败的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者, 既往 PHENIX 和 PHOEBE 两项 III 期随机对照临床研究已证实吡咯替尼联合卡培他滨的疗效及安全性^[8-9]。近期, 徐兵河院士团队基于吡咯替尼的 I 期、II 期和 III 期研究的汇总分析表明, 吡咯替尼联合卡培他滨治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌的中位 OS 达到 59.9 个月^[10]。此外, PICTURE 研究表明, 对于曲妥珠单抗原发耐药的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者, 吡咯替尼联合卡培他滨依然可以带来 11.8 个月的中位 PFS 和 70% 的 ORR^[11]。因此, 对于曲妥珠单抗治疗失败的 HER2 阳性晚期乳腺癌, 吡咯替尼联合卡培他滨的方案依然为 I 级推荐。

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd, DS-8201) 是第三代抗 HER2 抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)。与传统 ADC 药物比较, T-DXd 具有更高比例的药物抗体比、更强效的细胞毒药物以及更强的旁观者效应。DESTINY-Breast03 (DB03) 研究是全球首个在 HER2 阳性晚期乳腺癌二线治疗中与 T-DM1 进行头对头比较的 III 期随机对照试验。研究结果表明, 盲态独立中心评估(blinded independent central review, BICR)的 T-DXd 组中位 PFS 长达 28.8 个月, 优于 T-DM1 组 6.8 个月的中位 PFS ($HR=0.33$, 95% $CI: 0.26\sim0.43$, $P<0.01$), OS 也得到延长($HR=0.64$, 95% $CI: 0.47\sim0.87$, $P=0.0037$)^[12]。DB03 研究的突破性疗效数据重新定义了抗 HER2 晚期二线治疗的标准。2022 年 CSCO 乳腺癌指南中新增 T-DXd 作为曲妥珠单抗治疗失败患者的 II 级推荐, 由于 T-DXd

的中国获批时间在 CSCO BC 专家投票之后, 因此 2023 年指南更新未做调整。对于曲妥珠单抗治疗失败分层, 新版指南更新要点如下。

2.1 T-DM1 的证据级别由 1B 调整为 1A

EMILIA 研究证实, 对于曲妥珠单抗经治的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者, T-DM1 较拉帕替尼联合卡培他滨可取得 PFS 及 OS 的获益^[13]。基于中国人群的 ELAINA 桥接研究同样验证了 T-DM1 的疗效^[14]。T-DM1 于 2020 年 1 月在国内获批上市, 并于 2023 年纳入医保, 考虑到目前 T-DM1 在临床更加可及, 因此对于曲妥珠单抗治疗失败的患者, T-DM1 的证据级别由 1B 调整为 1A。

2.2 Ⅲ级推荐调整马吉妥昔单抗联合化疗的推荐次序

马吉妥昔单抗是一个 Fc 段结构优化的抗 HER2 单克隆抗体。SOPHIA 研究表明, 对于既往接受过二线及以上抗 HER2 治疗且包含曲妥珠单抗经治的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者, 马吉妥昔单抗与曲妥珠单抗比较可改善中位 PFS (5.8 个月 vs 4.9 个月, $HR=0.76$, 95% $CI: 0.59\sim0.98$, $P=0.03$); 二者中位 OS 比较, 差异无统计学意义 (21.6 个月 vs 21.9 个月, $HR=0.95$, 95% $CI: 0.77\sim1.17$, $P=0.620$)^[15]。中国桥接研究 SOPHIA China 证实, 马吉妥昔单抗在中国人群中有效且耐受性良好。基于此, 对于曲妥珠单抗治疗失败的患者, Ⅲ级推荐中马吉妥昔单抗联合化疗的推荐次序由第 5 位调整为第 2 位。

3 TKI 治疗失败分层更新要点

对于 TKI 治疗失败的 HER2 阳性晚期乳腺癌, 目前尚无级别较强的循证医学证据, 因此指南中暂无 I 级推荐方案, Ⅱ级和Ⅲ级推荐主要基于临床需求、真实世界数据和 HER2 阳性乳腺癌中国专家共识。

3.1 Ⅱ级推荐原抗 HER2 ADC 明确为 T-DXd 和 T-DM1

如前所述, T-DXd 作为第三代抗 HER2 ADC, 其抗肿瘤效应得到进一步提升。DESTINY-Breast 系列研究一经发布便迅速掀起 HER2 阳性晚期乳腺癌新一代的变革浪潮。2019 年 DESTINY-Breast 01 (DB01) 单臂 Ⅱ期研究以突破性的疗效数据横空出世。既往中位治疗 6 线的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者接受 T-DXd 治疗的中位 PFS 达到前所未

有的 16.4 个月^[16], 为难治性 HER2 阳性乳腺癌治疗长期以来的困境带来革命性突破。DESTINY-Breast02 (DB02) 研究是 DB01 的验证性 Ⅲ期临床试验, T-DXd 与医师选择方案 (treatment of physician's choice, TPC) 比较, BICR 评估的中位 PFS 分别为 17.8 个月和 6.9 个月 ($HR=0.36$, 95% $CI: 0.28\sim0.45$, $P<0.01$)^[17]。DB02 研究进一步验证了 DB01 的数据结果, 夯实了 T-DXd 在后线治疗的地位。DB03 研究则将 T-DXd 的治疗地位进一步前移到晚期二线^[12]。在 DB01、02 和 03 研究中, 均纳入小分子 TKI 治疗失败的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者。研究结果表明, TKI 治疗失败的患者依然能从 T-DXd 的治疗中取得 PFS 的获益。

TH3RESA 研究的结果支持 T-DM1 可作为 TKI 治疗失败患者的治疗选择, 对于既往接受 ≥ 2 种抗 HER2 治疗方案 (包括曲妥珠单抗和拉帕替尼) 的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者, 与 TPC 组比较, T-DM1 组中位 PFS 延长近 3 个月, 中位 OS 延长近 7 个月^[18-19]。

3.2 另一类 TKI + 化疗由 Ⅱ级推荐调整为 Ⅲ级推荐

既往 TKI 治疗失败, 换用另外一种 TKI 联合化疗方案是基于回顾性研究的结果。江泽飞教授牵头的一项真实世界研究表明, 对于既往拉帕替尼进展的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者, 换用另一种 TKI 吡咯替尼的中位 PFS 优于换用 T-DM1^[20]。

4 结语

新型抗 HER2 靶向药物的不断涌现丰富了临床治疗选择。HER2 阳性晚期乳腺癌的治疗格局也在不断更迭。这为临床实践中治疗策略的制定带来新的挑战。在大分子单抗、小分子 TKI 以及 ADC 药物百花齐放的当下, 需要思考如何合理排兵布阵、有序制定全程治疗方案和甄别优势人群, 从而实现疗效最大化以及毒性最小化。新版指南中根据患者既往治疗情况分层, 细化各个分层的治疗推荐与证据分级, 为临床肿瘤学者们在抗 HER2 靶向药物风起云涌的格局下提供科学、简明而全面的决策推荐。此外, T-DXd 已进军晚期一线, 新型双特异性抗体、ADC 联合化疗、大分子单抗、小分子 TKI 和抗 HER2 靶向联合免疫等不同组合的队列研究也正在如火如荼地开展中, 期待未来更多研究数据的不断更新, 共同谱写 HER2 阳性晚期乳腺癌治疗的新格局。

参考文献：

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 乳腺癌诊疗指南 2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [2] Gelmon KA, Boyle FM, Kaufman B, et al. Lapatinib or trastuzumab plus taxane therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: final results of NCIC CTG MA.31[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(14): 1574-1583.
- [3] Awada A, Colomer R, Inoue K, et al. Neratinib plus paclitaxel vs trastuzumab plus paclitaxel in previously untreated metastatic ERBB2-positive breast cancer: The NEfERT-T randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(12): 1557-1564.
- [4] Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(2): 109-119.
- [5] Swain SM, Miles D, Kim SB, 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.
- [6] Perez EA, Barrios C, Eiermann W, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive, advanced breast cancer: Primary results from the phase III MARIANNE study[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(2): 141-148.
- [7] Xu B, Yan M, Ma F, et al. LBA19 Pyrotinib or placebo in combination with trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (PHILA): A randomized phase III trial[J]. Ann Oncol, 2022, 33: S1387.
- [8] Yan M, Bian L, Hu XC, et al. Pyrotinib plus capecitabine for human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer after trastuzumab and taxanes (PHE-NIX): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study[J]. Transl Breast Cancer Res, 2020, 1: 13.
- [9] Xu BH, 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.
- [10] Guan XW, Ma F, Li Q, et al. Pyrotinib plus capecitabine could significantly improve overall survival in HER2-positive metastatic breast cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 118.
- [11] Hu X, Cao J, Teng Ye, et al. Abstract P4-01-43: Pyrotinib in combination with Capecitabine for trastuzumab-REsistant, HER2-positive advanced breast cancer (PICTURE): A multicenter phase 2 trial[J]. Cancer Res, 2023, 83: P4-01.
- [12] Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 401(10371): 105-117.
- [13] 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.
- [14] Wang XJ, Li W, Yin YM, et al. Primary results of ELAINA: a randomized, multicenter, open-label, phase III study of the efficacy and safety of trastuzumab emtansine vs. lapatinib plus capecitabine in Chinese patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab-based therapy[J]. Transl Breast Cancer Res, 2023, 4: 3.
- [15] Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al. Margetuximab versus trastuzumab in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (SOPHIA): Final overall survival results from a randomized phase 3 trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(2): 198-205.
- [16] Modi SN, 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.
- [17] André F, Park YH, Kim SB, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 401(10390): 1773-1785.
- [18] Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pre-treated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): A randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7): 689-699.
- [19] Krop IE, Kim SB, Martin AG, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): Final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(6): 743-754.
- [20] Li F, Xu FR, Li JB, et al. Pyrotinib versus trastuzumab emtansine for HER2-positive metastatic breast cancer after previous trastuzumab and lapatinib treatment: A real-world study[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(2): 103.

(收稿日期: 2023-05-31)