

吡咯替尼单靶与双靶方案治疗HER2阳性Ⅳ期乳腺癌的疗效和安全性比较



植丽敏^{1, 2#}, 黄 雷^{1#}, 庞小红³, 吴 琼¹, 雷 宇¹

1. 广西医科大学附属肿瘤医院药学部 (南宁 530021)
2. 广西壮族自治区人民医院药物临床试验机构办公室 (南宁 530021)
3. 广西医科大学附属肿瘤医院临床研究部 (南宁 530021)

【摘要】目的 比较吡咯替尼单靶与双靶方案治疗HER2阳性Ⅳ期乳腺癌的疗效和安全性。**方法** 回顾性收集2018年10月至2025年1月在广西医科大学附属肿瘤医院接受吡咯替尼治疗的HER2阳性Ⅳ期乳腺癌患者的临床资料, 根据治疗方法分为单靶组(靶向药仅吡咯替尼)和双靶组(含吡咯替尼+其他靶向药), 比较2组的疗效和安全性, 并分析不同因素对疗效的影响。通过Kaplan-Meier法计算中位无进展生存期(mPFS), Cox回归分析评估预后的影响因素。**结果** 共纳入59例患者, 其中单靶组27例, 双靶组32例。双靶组患者的mPFS长于单靶组(17.1个月 vs. 10.0个月), 但差异无统计学意义($P=0.214$)。多因素Cox回归分析显示, 美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状况评分为2分是mPFS的独立危险因素[HR=2.892, 95%CI (1.135, 7.366), $P=0.026$], 既往未使用拉帕替尼是mPFS的独立保护因素[HR=0.138, 95%CI (0.036, 0.535), $P=0.004$]。安全性方面, 2组各种不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 与吡咯替尼单靶方案相比, 吡咯替尼双靶方案治疗HER2阳性Ⅳ期乳腺癌患者的mPFS较长, 但未达到统计学意义, 该结论尚需大样本研究进一步验证; ECOG评分 ≤ 1 分和既往未使用拉帕替尼是预后良好的独立预测因素。

【关键词】 吡咯替尼; HER2阳性; Ⅳ期乳腺癌; 疗效; 腹泻

【中图分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

Efficacy and safety of pyrotinib-based single-targeted versus dual-targeted therapy in HER2-positive stage IV breast cancer

ZHI Limin^{1,2#}, HUANG Lei^{1#}, PANG Xiaohong³, WU Qiong¹, LEI Yu¹

1. Department of Pharmacy, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China
2. Office of Clinical Trial Institutions, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China
3. Department of Clinical Research, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China

#Co-first authors: ZHI Limin and HUANG Lei

Corresponding author: LEI Yu, Email: dyy1230203@126.com

【Abstract】Objective To compare the efficacy and safety of pyrotinib single- and dual-targeted therapy in HER2-positive stage IV breast cancer. **Methods** Clinical data from HER2-

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202603006

基金项目: 广西壮族自治区药品监督管理局药品安全科研项目(桂药监科直属[2021]015号)

#共同第一作者

通信作者: 雷宇, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: dyy1230203@126.com

positive stage IV breast cancer patients treated with pyrotinib at the Guangxi Medical University Cancer Hospital between October 2018 and January 2025 were retrospectively collected. Based on the treatment regimen, patients were divided into the single-target group (pyrotinib alone as the targeted drug) and the double-targeted group (pyrotinib-based dual-targeted therapy). The efficacy and safety between the groups were compared, and the effects of different factors on efficacy were analyzed. Median progression-free survival (mPFS) was calculated using the Kaplan-Meier method, and prognostic factors were analyzed using Cox regression analysis. **Results** A total of 59 patients were enrolled, including 27 in the single-target group and 32 in the dual-target group. The mPFS of patients in the double-target group was longer than that of the single-target group (17.1 months vs. 10.0 months), but the difference was not statistically significant ($P=0.214$). Multivariate Cox regression analysis showed that Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score of 2 was an independent risk factor for mPFS [HR=2.892, 95%CI (1.135, 7.366), $P=0.026$], while no prior treatment with lapatinib was an independent protective factor for mPFS [HR=0.138, 95%CI (0.036, 0.535), $P=0.004$]. In terms of safety, there was no statistically significant difference in the incidence of various adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with the pyrotinib single-targeted therapy regimen, the pyrotinib dual-targeted therapy regimen has a longer mPFS in the treatment of HER2-positive stage IV breast cancer patients, but the difference is not statistically significant. This conclusion needs further verification through large-sample studies. ECOG score ≤ 1 and no prior treatment with lapatinib were independent predictors of favorable prognosis.

【Keywords】 Pyrotinib; Human epidermal growth factor receptor 2 positive; Stage IV breast cancer; Efficacy; Diarrhea

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，且发病率和死亡率呈上升趋势^[1]，其中人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性亚型约占15%~20%，HER2阳性IV期乳腺癌常伴有复杂的远处转移，仍面临疾病进展和耐药等重大挑战^[2]。阻断HER2信号通路已被证实可显著抑制肿瘤进展^[3]。吡咯替尼是我国自主研发的新型不可逆小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。已有证据表明，以吡咯替尼为基础的单靶方案^[4-6]和双靶方案^[7-9]均可显著改善患者预后，腹泻为其最常见的不良反应，但总体安全性可控。因此，在最新版乳腺癌诊治指南中，已将吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛的双靶方案新增为HER2阳性晚期乳腺癌的一线治疗选择^[10]。

尽管吡咯替尼在临床试验中显示出显著疗效，但其在真实世界中的长期疗效和高发不良事件的监测数据尚不完善，且吡咯替尼与抗HER2药物联合使用的双靶策略仍需进一步探索。目前，相关研究多聚焦于早期或局部晚期的患者。基于此，本研究在真实世界中系统比较基于吡咯替尼的单靶或双靶方案治疗HER2阳性IV期乳腺癌患者的疗效及安全性，分析不

同因素对生存结局的影响，探索预后相关因素，以为优化临床治疗方案提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2018年10月至2025年1月在广西医科大学附属肿瘤医院就诊并接受基于吡咯替尼方案治疗的HER2阳性IV期乳腺癌女性患者的临床资料。纳入标准：①经病理学确诊为乳腺癌，且根据美国癌症联合委员会第8版乳腺癌TNM肿瘤分期为IV期（即初诊转移性或复发性转移性乳腺癌）^[11]；②免疫组化检测结果为3+，或免疫组化检测结果为2+且荧光原位杂交检测结果呈阳性扩增；③口服吡咯替尼后至少评估一次疗效。排除标准：①临床资料不完整；②对吡咯替尼成分过敏者。本研究已获得广西医科大学附属肿瘤医院伦理委员会审批（批号：KY2023549）。

1.2 治疗方案与分组

按临床常规采用吡咯替尼治疗的方案将纳入患者分为单靶组和双靶组。单靶组患者在化疗或内分泌治疗基础上接受吡咯替尼单靶方案治疗，吡咯替尼（江苏恒瑞医药股份有限公司，规格：80 mg，批号：190903KC）160~400 mg，口服，每

日 1 次, 21 d 为 1 个周期, 直至疾病进展、出现不可接受的毒性反应或医生认为不再受益。由于吡咯替尼致腹泻的发生率较高, 具体剂量由医生根据患者身体状况和耐药性给予。双靶组患者接受吡咯替尼双靶方案治疗, 即在单靶组治疗方案基础上, 由医生根据临床实践和患者意愿确定联用的其他抗 HER2 药物, 根据该药物自身用药标准进行治疗。

1.3 疗效和安全性评价

疗效评价指标为中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS), 定义为从开始治疗到疾病进展或死亡的时间中位数, 依据实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 1.1 版^[12]于每 2~4 个治疗周期结束时进行疗效评估, 分为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD) 和疾病进展 (progressive disease, PD)。安全性评价指标为腹泻、恶心、手足综合征、肝功能损害、心脏毒性等不良反应发生率, 不良反应级别采用美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI-CTCAE) 5.0 版^[13]评估。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。使用倾向评分匹配 (propensity score matching, PSM) 对单靶组与双靶组患者进行 1:1 匹配, 卡钳值设为 0.02, 协变量组间标准化均值差 (standardized mean difference, SMD) < 0.2 为基本均衡。匹配结果用于评估 2 组间各变量的均衡性。计数资料采用例数和百分比 ($n, \%$) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。应用 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验进行生存分析和组间比较, Bonferroni 法进行校正。Cox 比例风险模型进行多因素分析, 评估风险比 (hazard ratio, HR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 59 例患者, 其中单靶组 27 例, 双靶组 32 例。PSM 后, 单靶组和双靶组各纳入 16 例, 2 组变量基本均衡 (SMD 为 0~0.2), ECOG 评分和既往使用拉帕替尼轻度不平衡 (SMD > 0.2), 可能与匹配后各有组别例数为 0 有关。PSM 前后,

2 组临床特征差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见附件表 1。

2.2 2 组疗效比较

截至 2025 年 1 月, 中位随访时间为 49.9 (32.6, 75.0) 个月, 59 例患者均接受了疗效评估, 无死亡记录。双靶组患者 mPFS 长于单靶组 (17.1 个月 vs. 10.0 个月), 但差异无统计学意义 ($P=0.214$), 见表 1, 生存曲线见附件图 1。

表 1 2 组临床疗效比较 ($n, \%$)

Table 1. Comparison of clinical efficacy between the two groups ($n, \%$)

组别	CR	PR	SD	PD	mPFS (月, 95%CI)
单靶组 ($n=27$)	0 (0.0)	11 (40.7)	14 (51.9)	2 (7.4)	10.0 (4.4, 15.6)
双靶组 ($n=32$)	0 (0.0)	20 (62.5)	10 (31.3)	2 (6.3)	17.1 (9.1, 25.1)
P 值					0.214

注: CR, 完全缓解; PR, 部分缓解; SD, 疾病稳定; PD, 疾病进展; mPFS, 中位无进展生存期。

2.3 mPFS 影响因素的单因素分析

在不同剂量与腹泻反应亚组中, 双靶组患者 mPFS 均长于单靶组, 但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。其中, 未发生腹泻的亚组中, 双靶组患者 mPFS 显著长于单靶组 (11.7 个月 vs. 7.1 个月, $P=0.010$), 但经 Bonferroni 多重比较校正后, 该差异无统计学意义 ($P > 0.017$), 见表 2。

在转移部位数 ≤ 2 亚组中, 双靶组患者 mPFS 显著长于单靶组 (18.0 个月 vs. 10.0 个月, $P=0.028$), 采用 Bonferroni 法进行多重比较校正后, 该差异无统计学意义 ($P > 0.005$)。其余亚组中, 2 组患者的 mPFS 差异均无统计学意义, 见表 2。

2.4 mPFS 影响因素的多因素 Cox 回归分析

将单因素分析中 $P < 0.05$ 及临床中最可能影响患者 mPFS 的变量纳入多因素 Cox 回归模型。结果显示, ECOG 评分为 2 分是 mPFS 的独立危险因素 [HR=2.892, 95%CI (1.135, 7.366), $P=0.026$], 既往未使用拉帕替尼是 mPFS 的独立保护因素 [HR=0.138, 95%CI (0.036, 0.535), $P=0.004$], 见表 3。

2.5 不良反应总体情况

单靶组和双靶组腹泻发生率分别为 88.9% 和 87.5%, ≥ 3 级腹泻发生率分别为 11.1% 和 28.1%,

表2 mPFS影响因素的单因素分析
Table 2. Univariate analysis of the influencing factors of mPFS

特征	单靶组 (n=27)		双靶组 (n=32)		Log-rank	
	例数 (%)	mPFS (月)	例数 (%)	mPFS (月)	χ^2 值	P值
年龄 (岁)						
< 51	13 (48.1)	7.2	14 (43.8)	11.0	0.25	0.617
≥ 51	14 (51.9)	10.0	18 (56.3)	18.0	1.46	0.228
绝经状态						
是	16 (59.3)	10.0	19 (59.4)	18.0	2.22	0.136
否	11 (40.7)	7.2	13 (40.6)	11.0	0.02	0.894
ECOG 评分 (分)						
≤ 1	23 (85.2)	10.6	30 (93.8)	17.1	0.88	0.347
2	4 (14.8)	3.0	2 (6.3)	3.7	0.96	0.327
激素受体状态						
阳性	13 (48.1)	7.2	16 (50.0)	14.8	1.35	0.246
阴性	14 (51.9)	10.6	16 (50.0)	17.3	0.61	0.435
脑转移						
无	23 (85.2)	10.6	24 (75.0)	17.1	1.46	0.227
有	4 (14.8)	5.0	8 (25.0)	14.8	0.08	0.773
内脏转移						
无	3 (11.1)	8.0	6 (18.8)	18.0	2.56	0.109
有	24 (88.9)	10.0	26 (81.3)	14.8	0.31	0.577
转移部位数 (个)						
≤ 2	20 (74.1)	10.0	22 (68.8)	18.0	4.84	0.028
> 2	7 (25.9)	6.0	10 (31.3)	14.8	0.40	0.530
治疗方案						
吡咯替尼+化疗	25 (92.6)	10.0	28 (87.5)	14.8	0.54	0.461
吡咯替尼+内分泌	2 (7.4)	3.0	4 (12.5)	36.0	0.57	0.450
Ki-67 指数 (%)						
< 15	1 (3.7)	17.9	4 (12.5)	22.1	0.87	0.351
≥ 15	26 (96.3)	7.4	28 (87.5)	14.8	1.28	0.257
既往使用拉帕替尼						
否	26 (96.3)	10.0	30 (93.8)	17.3	1.97	0.160
是	1 (3.7)	6.0	2 (6.3)	2.2	1.47	0.225
吡咯替尼初始剂量 (mg/d)						
160~320	9 (33.3)	10.0	21 (65.6)	17.3	2.80	0.094
400	18 (66.7)	7.4	11 (34.4)	11.0	0.02	0.885
腹泻等级						
≤ 2级 ^a	24 (88.9)	7.4	23 (71.9)	22.1	2.72	0.099
3级	3 (11.1)	21.0	9 (28.1)	11.0	1.89	0.170
腹泻发生						
是	24 (88.9)	10.6	28 (87.5)	17.1	0.43	0.512
否	3 (11.1)	7.1	4 (12.5)	11.7	6.62	0.010

注：mPFS. 中位无进展生存期；^a包括0级（未发生）。

通过对症处理（洛哌丁胺和蒙脱石散）及剂量调整，症状均得到有效控制。手足综合征发生率分别为55.6%和31.3%，≥3级手足综合征发生率分别为11.1%和0.0%，接受局部保湿和皮质类固醇软膏治疗后得到缓解。恶心发生率分别为14.8%

和31.3%，均为1~2级，未进行特殊处理。16例患者出现肝功能损害，单靶组5例（38.5%）、双靶组11例（50.0%），均为1级。本研究中未观察到心脏毒性事件。2组各种不良反应发生率差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表4。

表 3 mPFS 影响因素的多变量Cox 回归分析
Table 3. Multivariate Cox regression analysis of the influencing factors of mPFS

因素	B 值	SE 值	Wald χ^2 值	HR 值 (95%CI)	P 值
ECOG 评分 (分)					
≤ 1				Ref.	
2	1.062	0.477	4.96	2.892 (1.135, 7.366)	0.026
转移部位数 (个)					
> 2				Ref.	
≤ 2	0.087	0.354	0.06	1.091 (0.545, 2.181)	0.806
既往使用拉帕替尼					
是				Ref.	
否	-1.981	0.692	8.20	0.138 (0.036, 0.535)	0.004
腹泻等级					
3 级				Ref.	
≤ 2 级	-0.712	0.383	3.45	0.490 (0.231, 1.040)	0.063
治疗分组					
双靶				Ref.	
单靶	0.333	0.291	1.32	1.396 (0.789, 2.468)	0.251

注: ECOG 评分, 美国东部肿瘤协作组体能状态评分。

表 4 2 组患者不良反应发生率比较 (n, %)
Table 4. Comparison of adverse reaction incidence rates between the two groups of patients (n, %)

不良反应	单靶组 (n=27)	双靶组 (n=32)	χ^2 值	P 值
任何级别 ^a				
腹泻	24 (88.9)	28 (87.5)	< 0.01	1.000 [*]
恶心	4 (14.8)	10 (31.3)	2.19	0.139
手足综合征	15 (55.6)	10 (31.3)	3.54	0.060
肝功能损害 ^b	5 (38.5)	11 (50.0)	-	0.727 [#]
心脏毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
≥ 3 级				
腹泻	3 (11.1)	9 (28.1)	2.62	0.106
手足综合征	3 (11.1)	0 (0.0)	1.80	0.180 [*]

注: ^a不包括 0 级; ^b仅收集到 35 例患者 (单靶组 13 例, 双靶组 22 例) 肝功能损害数据, 均为 1 级; ^{*}采用连续校正 χ^2 检验; [#]采用 Fisher 确切概率法。

59 例患者中, 因不良反应导致吡咯替尼使用剂量减少共 6 例 (10.2%), 其中单靶组 2 例 (7.4%), 双靶组 4 例 (12.5%)。无患者因不良反应导致停药。

3 讨论

吡咯替尼是一种新型小分子抗 HER2 药物, 能有效靶向 HER1、HER2 和 HER4, 其作用机制与大分子抗 HER2 药物互补, 两者联用可同时阻断 HER2 信号通路的细胞内外靶点, 从而发挥协同抗肿瘤效应^[14]。有研究显示, 吡咯替尼双靶方案在 HER2 阳性早期或局部晚期乳腺癌的新辅助治疗中展现出良好的疗效^[15-19]。大型 III 期 PHILA

研究对比了吡咯替尼或安慰剂联合曲妥珠单抗和多西他赛方案在 HER2 阳性晚期乳腺癌一线治疗中的疗效, 吡咯替尼组患者的 mPFS 显著延长 (24.3 个月 vs. 10.4 个月), 且耐受性良好^[20], 揭示基于吡咯替尼的双靶方案具有较好的抗肿瘤效果。

本研究结果显示, 在 HER2 阳性 IV 期乳腺癌患者中, 双靶组 mPFS 达 17.1 个月, 较单靶组 10.0 个月有所延长, 虽然差异未达到统计学意义, 但该数值差异提示双靶方案可能具有潜在的临床价值。Li 等^[21] 研究显示, 与吡咯替尼单药相比, 联合曲妥珠单抗治疗可显著延长 mPFS (10.7 个月 vs. 8.8 个月, $P=0.016$)。一项多中心研究纳入 13 例接受吡咯替尼联合曲妥珠单抗双靶治疗的患

者,结果显示,吡咯替尼联合或不联合曲妥珠单抗组 mPFS 无显著差异 (10.9 个月 vs. 12.5 个月, $P=0.387$)^[22]。本研究中双靶组 mPFS 均长于上述 2 项研究,且与全国前瞻性观察研究 PRETTY 的结果相当 (16.2 个月)^[23]。近期 Liu 等^[24]在 HER2 依赖性乳腺癌模型中发现,吡咯替尼与曲妥珠单抗联合使用较单用吡咯替尼或曲妥珠单抗更能有效抑制细胞生长。本研究在真实世界中观察到双靶方案产生的协同效应可能增强抗肿瘤疗效,为吡咯替尼双靶方案在晚期乳腺癌一线治疗中的进一步应用提供了参考依据。

在转移部位数 ≤ 2 的患者中,双靶组 mPFS 长于单靶组 (18.0 个月 vs. 10.0 个月),但经校正后,该差异不再具有统计学显著性。提示转移负荷较低的患者可能从双靶方案中获得潜在的生存获益趋势。在是否存在脑转移亚组中,双靶组的 mPFS 更长,但 2 组差异未达到统计学意义,可能与样本量较小或脑转移患者的异质性有关。既往针对乳腺癌脑转移的研究以吡咯替尼联合化疗的单靶方案为主, mPFS 为 5.2~11.0 个月^[25],与本研究单靶组结果相近,而本研究中双靶组的 mPFS 则长于上述单靶方案的研究。小分子吡咯替尼能透过血脑屏障发挥作用,这可能是双靶组在脑转移患者中获益的关键机制。

多因素分析显示, ECOG 评分为 2 分是 mPFS 的独立危险因素,既往未使用拉帕替尼是独立保护因素。 ECOG ≤ 1 分的患者在双靶组 mPFS 更长 (17.1 个月 vs. 10.6 个月, $P=0.347$),且疾病进展风险较 ECOG 评分为 2 分的患者降低,提示良好的体能状态可能有助于提高系统治疗的应答率和耐受性。然而,既往使用拉帕替尼治疗的患者在双靶组中 mPFS 较单靶组缩短 (2.2 个月 vs. 6.0 个月, $P=0.225$),但本研究中既往使用拉帕替尼治疗的患者仅 3 例,样本量较小影响统计检验效能;2 组生存数据也提示既往 TKI 暴露可能产生交叉耐药,从而影响吡咯替尼的疗效。相反,在既往未使用拉帕替尼的患者中,双靶组 mPFS 值更长 (17.3 vs 10.0 个月, $P=0.160$),与 III 期 PHOEBE 研究结果 (12.5 个月) 相当^[26],且较既往报道的 4.5~9.0 个月更长^[27-29]。提示吡咯替尼联合曲妥珠单抗可能有助于逆转对拉帕替尼的耐药性,从而持续抑制 HER2 信号通路。

在安全性方面,腹泻发生率最高, ≤ 2 级腹

泻患者的疾病进展风险较 3 级腹泻患者降低 51% ($HR=0.490$, $P=0.063$),双靶组在该亚组的 mPFS 数值较单靶组高 (22.1 个月 vs. 7.4 个月, $P=0.099$),反映出严重腹泻对疗效的潜在负面影响,但差异未达统计学显著性。吡咯替尼疗效呈剂量依赖性^[30],因此,在治疗期间可适当调整吡咯替尼剂量,在降低不良反应发生率的同时维持最佳治疗强度。本研究双靶方案的 3 级腹泻发生率 (28.1%) 低于大样本的 III 期临床试验 (46%)^[20],可能与采取的预防性干预措施有关^[31]。所有不良反应经对症处理后症状均缓解,无心脏毒性事件,进一步支持吡咯替尼单靶及双靶方案在 HER2 阳性 IV 期乳腺癌患者中的安全性可控。

本研究也存在一定局限性:①安全性数据不完整,因肝功能指标记录不完整,仅报告了 35 例患者数据;②样本量较小,可能导致统计效能不足而产生 II 类错误;③单中心设计也使得研究结果可能受到不同地理区域、医疗条件及临床实践模式的影响,结果外推性受到限制。

综上,与吡咯替尼单靶方案相比,吡咯替尼双靶方案治疗 HER2 阳性 IV 期乳腺癌患者的 mPFS 较长,但未达到统计学意义,该结论尚需大样本研究进一步验证。 ECOG 评分 ≤ 1 和既往未使用拉帕替尼是预后良好的独立预测因素。吡咯替尼通过个体化剂量调整及不良反应管理,可能有助于进一步提高治疗获益,改善生存预后。上述发现为临床实践中复杂难治性乳腺癌患者治疗选择和预后评估提供初步临床证据,未来需更大规模的研究验证双靶方案在特定人群 (如高转移负荷或脑转移患者) 中的疗效,并探索耐药机制及优化联合治疗策略。

附件见《医学新知》官网附录 (<https://yxxz.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202603006.pdf>)

伦理声明: 本研究已获得广西医科大学附属肿瘤医院伦理委员会审批 (批号: KY2023549)

作者贡献: 研究设计、文献查阅、论文撰写与修改: 植丽敏、黄雷、雷宇; 数据采集和分析、论文修改: 庞小红、吴琼; 论文选题、研究指导、基金支持: 雷宇

数据获取: 本研究中使用的和 (或) 分析的数据可联系通信作者获取
利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

- 1 殷雨来, 江昕, 何晓阳, 等. 1990—2021 年中国和全球乳腺癌疾病负担及未来 15 年预测[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2025, 32(5): 275–283. [Yin YL, Jiang X, He XY, et al. Disease burden of breast cancer in China and the world from 1990 to 2021 and projections for the next 15 years[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2025, 32(5): 275–283.]
- 2 Li YW, Dai LJ, Wu XR, et al. Molecular characterization and classification of HER2-positive breast cancer inform tailored therapeutic strategies[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(21): 3669–3683.
- 3 姜明霞, 李俏, 徐兵河. HER2 阳性晚期乳腺癌靶向治疗药物分类及临床研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2024, 33(7): 583–595. [Jiang MX, Li Q, Xu BH. Progress on classification and clinical research of targeted drugs for HER2-positive advanced breast cancer[J]. *China Cancer*, 2024, 33(7): 583–595.]
- 4 Yan M, Bian L, Hu X, et al. Pyrotinib plus capecitabine for human epidermal factor receptor 2-positive metastatic breast cancer after trastuzumab and taxanes (PHENIX): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study[J]. *Transl Breast Cancer Res*, 2020, 1: 13.
- 5 Zheng Y, Cao WM, Shao X, et al. Pyrotinib plus docetaxel as first-line treatment for HER2-positive metastatic breast cancer: the PANDORA phase II trial[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8314.
- 6 颜辉, 宁丽娟, 魏运涛, 等. 吡咯替尼联合卡培他滨治疗人表皮生长因子受体 2 阳性晚期乳腺癌有效性和安全性的网状 Meta 分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2025, 44(10): 775–780. [Yan H, Ning LJ, Wei YT, et al. Efficacy and safety of pyrotinib combined with capecitabine in HER2-positive advanced breast cancer: a network Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2025, 44(10): 775–780.]
- 7 蔡双龙, 陈虹丹, 陈晓耕, 等. 伊尼妥单抗联合吡咯替尼(中国双靶)多线治疗晚期 HER2 阳性乳腺癌的临床疗效观察[J]. *重庆医科大学学报*, 2022, 47(12): 1479–1484. [Cai SL, Chen HD, Chen XG, et al. Clinical efficacy of inetetamab combined with pyrotinib (Chinese dual-target) in the multi-line treatment of advanced HER2-positive breast cancer[J]. *Journal of Chongqing Medical University*, 2022, 47(12): 1479–1484.]
- 8 桂秀娟, 赵健丽, 丁林潇潇, 等. 伊尼妥单抗联合吡咯替尼、长春瑞滨治疗原发耐药的 HR+/HER2+ 晚期乳腺癌 1 例报道[J]. *中国医科大学学报*, 2023, 52(5): 465–469. [Gui XJ, Zhao JL, Ding LXX, et al. Inetetamab combined with pyrotinib and vinorelbine in the treatment of primary resistant HR+/HER2+ advanced breast cancer: a case report[J]. *Journal of China Medical University*, 2023, 52(5): 465–469.]
- 9 李扬, 彭巍, 钟进才. 伊尼妥单抗联合吡咯替尼二线治疗 HER2 阳性患者 1 例[J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(9): 916–920. [Li Y, Peng W, Zhong JC. Inetetamab combined with pyrotinib in second-line treatment of HER2-positive breast cancer: a case report[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2023, 32(9): 916–920.]
- 10 国家肿瘤质控中心乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2024 版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(12): 1079–1106. [Breast Cancer Expert Committee of National Cancer Quality Control Center, Breast Cancer Committee of China Anti-Cancer Association, Clinical Drug Research Committee of China Anti-Cancer Association. Guidelines for the standardized diagnosis and treatment of advanced breast cancer in China (2024 edition)[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2024, 46(12): 1079–1106.]
- 11 Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th Edition[M]. New York: Springer, 2017.
- 12 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228–247.
- 13 Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2021, 112(1): 90–92.
- 14 Qi X, Shi Q, Xuhong J, et al. Pyrotinib-based therapeutic approaches for HER2-positive breast cancer: the time is now[J]. *Breast Cancer Res*, 2023, 25(1): 113.
- 15 Yin W, Wang Y, Wu Z, et al. Neoadjuvant trastuzumab and pyrotinib for locally advanced HER2-positive breast cancer (NeoATP): primary analysis of a phase II study[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(17): 3677–3685.
- 16 Xuhong J, Qi X, Tang P, et al. Neoadjuvant pyrotinib plus trastuzumab and chemotherapy for stage I – III HER2-positive breast cancer: a phase II clinical trial[J]. *Oncologist*, 2020, 25(12): e1909–e1920.
- 17 Shi Q, Qi X, Tang P, et al. A multicenter single-arm trial of neoadjuvant pyrotinib and trastuzumab plus chemotherapy for HER2-positive breast cancer[J]. *MedComm (2020)*, 2023, 4(6): e435.
- 18 傅成斌, 韩晖, 林舜国, 等. 吡咯替尼联合曲妥珠单抗和帕妥珠单抗新辅助治疗 HER-2 阳性乳腺癌的回顾性研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 50(17): 882–887. [Fu CB, Han H, Lin SG, et al. Neoadjuvant therapy of pyrotinib combined with trastuzumab and pertuzumab for HER2-positive breast cancer: a retrospective study[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2023, 50(17): 882–887.]
- 19 郑向欣, 张旭旭, 吴骥, 等. 吡咯替尼联合 TCBH 方案治疗首诊局部晚期 HER-2 阳性年轻乳腺癌患者的疗效及安全性[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(11): 1304–1310. [Zheng XX, Zhang XX, Wu J, et al. Efficacy and safety of pyrotinib combined with TCBH regimen in the treatment of initially diagnosed locally advanced HER2-positive young breast cancer patients[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2021, 30(11): 1304–1310.]
- 20 Ma F, Yan M, Li W, et al. Pyrotinib versus placebo in combination with trastuzumab and docetaxel as first line treatment in patients with HER2 positive metastatic breast cancer (PHILA): randomised, double blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *BMJ*, 2023, 383: e076065.
- 21 Li C, Bian X, Liu Z, et al. Effectiveness and safety of pyrotinib-based therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: a real-world retrospective study[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(23): 8352–8364.
- 22 Liu J, Sun X, Du Q, et al. Real-world outcome and prognostic factors among HER2-positive metastatic breast cancer patients receiving pyrotinib-based therapy: a multicenter retrospective analysis[J]. *Breast Cancer (Dove Medical Press)*, 2022, 14: 491–504.
- 23 Li Y, Tong Z, Wu X, et al. Real-world treatment patterns and outcomes of pyrotinib-based therapy in patients with HER2-positive advanced breast cancer (PRETTY): a nationwide, prospective, observational study[J]. *Int J Cancer*, 2023, 153(10): 1809–1818.
- 24 Liu S, Lan B, Wang Y, et al. Pyrotinib and trastuzumab combination treatment synergistically overcomes HER2 dependency in HER2-positive breast cancer: insights from the PHILA trial[J]. *EBioMedicine*, 2024, 109: 105379.
- 25 佟茜, 张莹, 易丹. 小分子激酶抑制剂治疗乳腺癌脑转移的研究进展[J]. *药物评价研究*, 2025, 48(6): 1697–1704. [Tong Q, Zhang Y,

Yi D. Research progress of small molecule kinase inhibitors in the treatment of breast cancer brain metastases[J]. Drug Evaluation Research, 2025, 48(6): 1697–1704.]

26 Xu B, 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.

27 Lin Y, Lin M, Zhang J, et al. Real-world data of pyrotinib-based therapy in metastatic HER2-positive breast cancer: promising efficacy in lapatinib-treated patients and in brain metastasis[J]. *Cancer Res Treat*, 2020, 52(4): 1059–1066.

28 Yang C, Shangguan C, Lou G, et al. The efficacy of pyrotinib-based therapy in lapatinib-resistant metastatic HER2-positive breast cancer[J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(1): 33238–33338.

29 耿亚迪, 刘含韵, 吴颖其, 等. 基于真实世界数据分析马来酸吡咯替尼治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌的有效性及其经济性[J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(10): 1179–1183. [Geng YD, Liu HY, Wu YQ, et al. Effectiveness and cost-effectiveness analysis of pyrotinib in HER2-positive metastatic breast cancer based on real-world data[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2024, 44(10): 1179–1183.]

30 Li Q, Guan X, Chen S, et al. Safety, efficacy, and biomarker analysis of pyrotinib in combination with capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer patients: a phase I clinical trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(17): 5212–5220.

31 刘红, 王涛, 李曼, 等. HER2 阳性乳腺癌 TKIs 治疗相关腹泻管理的多学科专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2025, 52(5): 217–233. [Liu H, Wang T, Li M, et al. Multidisciplinary expert consensus on the management of TKIs-related diarrhea in HER2-positive breast cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2025, 52(5): 217–233.]

收稿日期: 2026 年 03 月 02 日 修回日期: 2026 年 06 月 16 日
本文编辑: 杨 燕 曹 越

引用本文: 植丽敏, 黄雷, 庞小红, 等. 吡咯替尼单靶与双靶方案治疗 HER2 阳性 IV 期乳腺癌的疗效和安全性比较[J]. 医学新知, 2026, 36(8): 876–883. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202603006.

Zhi LM, Huang L, Pang XH, et al. Efficacy and safety of pyrotinib-based single-targeted versus dual-targeted therapy in HER2-positive stage IV breast cancer[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(8): 876–883. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202603006.