

新方案有望改写乳腺癌治疗格局

● 本报记者 陈祎琪

10月31日,国际四大顶级医学期刊之一《英国医学杂志》(BMJ)在线发表了由中国工程院院士徐兵河牵头的PHILA研究,这是中国迄今在国际期刊上发表的影响因子最高的乳腺癌领域自主研发药物临床研究,有望改写HER2阳性晚期乳腺癌一线治疗格局。

PHILA研究表明,吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛(PyHT)大小分子联合方案在HER2阳性晚期乳腺癌一线治疗中疗效优异,并验证了使用作用机制互补的双重抗HER2治疗可提供全面的HER2信号转导阻断,进一步提高患者的生存获益。

对此,徐兵河表示:“PHILA研究汇聚了全国40家研究中心研究人员的心血,如今能够获得这样的成绩,我们感到非常欣慰和自豪。希望这项研究的结果能为临床实践提供有力的支持,为乳腺癌患者带来更好的治疗效果和生活质量。”

无进展生存期显著延长 更大程度突破耐药困境

世界卫生组织数据显示,2020年全球新发乳腺癌226万例,首次超过肺癌,成为全球第一大恶性肿瘤。我国新发乳腺癌达到42万例,约占全球乳腺癌新发病例的1/5。其中,约20%的乳腺癌患者存在HER2过表达或基因扩增,而HER2阳性乳腺癌往往侵袭性更强、预后不佳。在此背景下,徐兵河牵头开展了PHILA研究。

该论文第一作者、中国医学科学院肿瘤医院内科教授马飞介绍,PHILA研究是一项随机、双盲、平行对照、多中心的III期临床试验,覆盖我国40家研究中心,2019年5月6日至2022年1月17日期间纳入590例既往未经治疗的HER2阳性晚期乳腺癌患者,其中297例随机接受吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗(吡咯替尼组),293例随机接受曲妥珠单抗和多西他赛治疗(对照组),以评估PyHT方案一线治疗HER2阳性复发/转移性乳腺癌的疗效和安全性。

截至2022年5月25日,根据研究者评定,吡咯替尼组的中位无进展生存期(mPFS)长达24.3个月,相比对照组的10.4个月,显著延长13.9个月,进展

或死亡风险减少59%;根据独立审核委员会评定,吡咯替尼组的mPFS长达33个月,相比对照组显著延长22.6个月,进展或死亡风险减少64%。

“该研究结果表明,吡咯替尼相比对照组,一线治疗HER2阳性晚期乳腺癌患者的无进展生存显著改善,且治疗相关毒性可控。特别是mPFS突破2年,是目前公布的HER2阳性晚期乳腺癌III期临床研究中一线治疗的最长无进展生存期(PFS)。”马飞表示。

值得一提的是,PHILA研究纳入了约15%的曲妥珠单抗经治患者。亚组分析表明,无论是否曲妥珠单抗经治,吡咯替尼组相比对照组都有显著PFS获益。而既往CLEOPATRA研究显示,曲妥珠单抗未经治患者相比经治患者的PFS获益更大。

“这提示对于已对单克隆抗体产生耐药性的患者,后续小分子酪氨酸激酶抑制剂治疗可获得比继续接受单克隆抗体治疗更好的疗效。在曲妥珠单抗(新)辅助治疗广泛应用的当下,PyHT方案有望更大程度解决既往抗HER2治疗耐药问题,为HER2阳性晚期乳腺癌患者提供新的一线治疗选择。”徐兵河说道。

BMJ创刊183年以来首登 中国创新药走向世界舞台

据悉,PHILA研究是BMJ创刊183年以来首次发表的中国乳腺癌药物研究。为何该研究能获得BMJ的青睐?

对此,马飞表示,“首先,乳腺癌自2020年起,跃居全球发病率第一的恶性肿瘤,备受学者关注;其次,PHILA研究是国际上首个将大分子单抗和小分子TKI联合用于HER2阳性晚期乳腺癌一线治疗的临床试验,具有较高的创新性;再次,PHILA研究中,PyHT方案超过2年的中位PFS,是HER2阳性晚期乳腺癌一线治疗研究中的最长PFS,率先突破了国际瓶颈;最后,PHILA研究将入组人群明确区分为曲妥珠单抗经治和未经治人群,为探索乳腺癌个体化诊疗策略提供了重要思路,也更加符合临床实际。”

徐兵河表示,这也得益于注重科学设计和严谨实施,确保了研究的可靠性

和可重复性。“在研究过程中,我们严格遵守国际规范和伦理要求,采用了双盲、随机、对照的研究设计,确保了结果的科学性和可信度。我们还采用了多中心的方式进行研究,使得样本具有一定的代表性和广泛性,增加了研究结果的可推广性。并且,严谨的数据处理和详尽的随访记录,也是PHILA研究交出满意答卷的有力保证。”

PHILA研究的突破性成果为后续探索新型抗HER2治疗模式提供了宝贵的循证依据,也为乳腺癌治疗领域的发展奠定了重要基础。徐兵河强调,“PHILA研究是完全由中国学者牵头,并且基于自主研发药物开展的一项大样本、前瞻性、III期临床试验,本次荣登BMJ国际权威期刊,是国际学者对该研究成果的高度认可,也是中国创新药走向世界舞台的又一大重要体现。”

但PHILA研究也存在不足。首先,2018年设计该研究时,帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛尚未被中国内地批准用于一线治疗,因此对照组无法入组帕妥珠单抗+曲妥珠单抗联合治疗;其次,仅15%的患者术后治疗采用曲妥珠单抗,没有患者术后治疗采用帕妥珠单抗;再次,HER2状态评定并未被集中证实,因为该研究涉及40个研究中心。最后,目前中位随访仅15.5个月,总生存数据尚不成熟,需要进一步随访。

“我们期待该研究的长期随访结果,更期待进一步开展PyHT方案与曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+多西他赛标准方案一线治疗HER2阳性晚期乳腺癌的头对头随机对照研究。”参与此项研究的学者表示。

适应证优先审评快速获批 乳腺癌患者迎来更多生机

对于HER2阳性晚期乳腺癌一线治疗,H0648g和M77001等早期关键研究率先奠定了曲妥珠单抗+紫杉类方案的基石地位;此后,MA.31研究拉帕替尼+紫杉类、MARIANNE研究恩美曲妥珠单抗+帕妥珠单抗等方案对其发起挑战,但是均告失败。CLEOPATRA研究后来居上,证实曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+多西他赛显



徐兵河

著优于曲妥珠单抗+多西他赛,mPFS延长6个月,进展或死亡风险减少38%,长期随访后的总生存也有获益,成为目前HER2阳性晚期乳腺癌一线治疗标准方案。

吡咯替尼是中国实体瘤领域首个凭借II期临床试验就获得国家药品监督管理局(NMPA)附条件批准上市的创新药物,通过一系列临床研究探索,吡咯替尼逐步从HER2阳性晚期乳腺癌的二线治疗进入一线治疗。此次PHILA研究,则是徐兵河、马飞等中国学者采用中国原研药物吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛对曲妥珠单抗+紫杉类一线治疗标准方案发起的新挑战。

基于PHILA研究的突破性成果,2022年9月,《中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2022版)》将PyHT方案作为HER2阳性晚期乳腺癌一线治疗推荐(1B,优先推荐)。2022年10月9日,NMPA将PyHT方案晚期一线治疗适应症纳入优先审评。2023年4月21日,仅仅6个多月后,该适应症就获批,其速度之快再次彰显了PHILA研究在乳腺癌治疗领域的重要地位和价值。

“PHILA研究不单单是中国研究者和中国药企的骄人成绩,更是中国乳腺癌患者的福音。从研究结果的发布,到适应症快速获批,再到即将到来的医保覆盖,这一系列进展都在不断地汇集中国乳腺癌患者的期待和希望。”徐兵河说,目前理想已然照进现实,PyHT方案成功应用于中国临床实践,未来随着该方案纳入医保目录、药物可及性的进一步提高,中国乳腺癌患者将迎来更多生机。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076065>