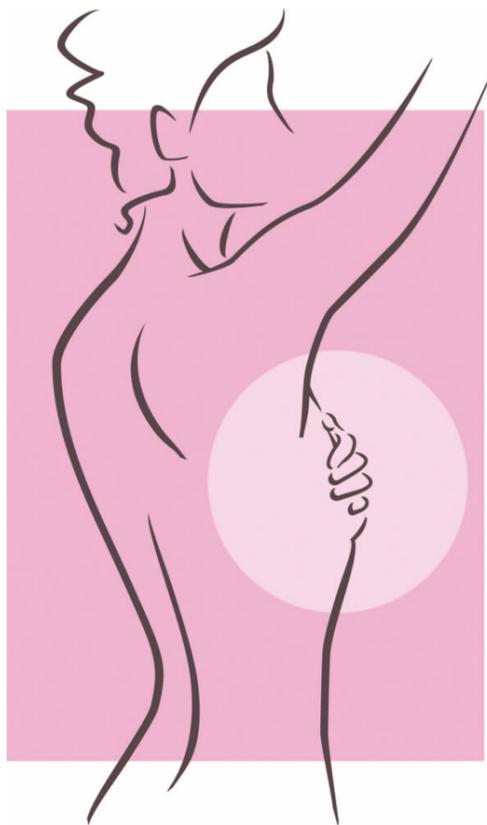


帕妥珠单抗、曲妥珠单抗联合多西他赛或为 HER2 阳性转移性乳腺癌治疗新标准



CLEOPATRA 研究显示,在 HER2 阳性转移性乳腺癌女性患者,两种靶向药物帕妥珠单抗和曲妥珠单抗联合多西他赛治疗取得了前所未有的生存获益,使生存期平均延长了近 16 个月。该研究结果首次报道于 2014 年欧洲肿瘤内科学会(ESMO)会议,现发表于 2 月 19 日出版的《新英格兰医学杂志》。(N Engl J Med. 2015;372:724)

在该研究中,帕妥珠单抗带来了 15.7 个月的生存获益。与曲妥珠单抗联合多西他赛治疗方案相比,三药联合治疗的中位总生存期具有显著优势(40.8 个月与 56.5 个月,HR=0.68, P<0.001)。

“我认为这些结果是惊人的。”主要研究者、美国华盛顿 MedStar 医疗中心华盛顿癌症研究所 Sandra M. Swain 在 ESMO 会议上指出:“我们相信,56.5 个月的中位总生存期结果是前所未有的,帕妥珠单抗加曲妥珠单抗方案应是 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的一线治疗方案。”

该研究发表时,研究者之一、西班牙巴塞罗那瓦尔德希伯伦德研究所乳腺癌项目负责人 Javier Cortés 同时发表了一项声明,指出:“我们应将该方案作为患者的标准治疗。我看不出有什么理由来证明使用曲妥珠单抗可以不加用帕妥珠单抗。”

述评

希望新方案惠及更多患者



李惠平 教授

2014 年 ESMO 会议报道:帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的临床评价研究 CLEOPATRA 的最终结果表明,曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的双靶向治疗加多西他赛显著延长 HER2 阳性转移性乳腺癌患者生存期。接受曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和多西他赛联合治疗患者的生存期比曲妥珠单抗、多西他赛联合治疗者要长 15.7 月(中位总生存期:56.5 个月与 40.8 个月)。

北京大学肿瘤医院乳腺内科主任李惠平教授认为,达到 56.5 个月的中位生存期,这是转移性乳腺癌一线治疗从所未有的结果。对比既往 HER2 阳性晚期乳腺癌的一线标准治疗,曲妥珠单抗联合多西他赛治疗方案的中位生存期为 40.8 个月,这一结果已经相当不错了,而在此基础上联合帕妥珠单抗后,新旧治疗方案总生存期差距

近 16 个月。该项研究为证明双靶向药联合要优于单药提供了充足的证据。

李惠平教授指出:“非常遗憾我国晚期乳腺癌患者没有机会加入 CLEOPATRA 临床研究,但现在我们正在进行的 PURUSE 研究给予了我国患者使用帕妥珠单抗的机会,同时也让我们了解了更多亚洲人的安全性数据。就目前该研究取得的数据而言,可以预计这一新的治疗方案对我国患者人群也应该是安全、有效的。今后,希望来自世界任一角落的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者都有机会应用这一新的治疗方案。”

北京大学肿瘤医院乳腺肿瘤内科梁旭医生介绍,帕妥珠单抗是一种与 HER2 二聚体化功能域 II 结合的重组人类单克隆抗体,可抑制 HER2 与 HER 家族的其他成员发生异源二聚化,包括 EGFR、HER3 和 HER4。通过阻滞 HER2/HER3 的结合(信号转导最有效的 HER 二聚体),帕妥珠单抗可影响主要的信号转导通路(如磷脂酰肌醇-3-羟激酶、蛋白激酶、哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白),从而间接调节细胞增殖和生存。

昂贵的选择

帕妥珠单抗和曲妥珠单抗都是人源化抗 HER2 单克隆抗体。研究者指出,联合用药会比单独用药更全面地阻断信号通路,因此更具有活性。

然而,抗癌治疗费用问题已成为过去十年所关注的重点问题:新药源源不

断,价格节节攀升。曲妥珠单抗的花费约为每月 4500 美元,新药帕妥珠单抗则高出约 30%,达每月 6000 美元。若想完成全部治疗,根据治疗时间和紫杉类药物选择,帕妥珠单抗和曲妥珠单抗两药的总体花费可高达 19.5 万美元。

2012 年, CLEOPATRA 研究初步结果公布后的小组讨论中,美国医疗保健内较大的获益。”他指出,需注意到联合治疗费用昂贵,并且只适用于一个小亚组的患者(初治 HER2 阳性转移性患者)。

尽管保险公司可能会报销费用,但这些花费终将会转嫁给消费者。每个人的医疗保险将略有增加。

2012 年, CLEOPATRA 研究初步结果公布后的小组讨论中,美国医疗保健内较大的获益。”他指出,需注意到联合治疗费用昂贵,并且只适用于一个小亚组的患者(初治 HER2 阳性转移性患者)。

揭开研究细节

2011 年初步分析报告指出,帕妥珠单抗显著延长无进展生存期,并有转换成总生存期获益的趋势。

第二年年底的期中分析表明,总生存期显著改善,且具有临床意义(HR=0.66, P=0.0008)。当时,帕妥珠单抗组女性患者的中位总生存期尚未达到。

最终分析计划在至少报告 385 例死亡时进行。在中位随访 50 个月时,帕妥珠单抗和曲妥珠单抗联合用药组患者的总生存期得到显著改善。

CLEOPATRA 研究招募了 808 例初治的 HER2 阳性转移性乳腺癌

患者,这些患者在 2008-2010 年接受了治疗。所有患者均在第 1 周期的第 2 天和剩余周期的第 1 天接受 75 mg/m² 多西他赛治疗,在第 1 周期第 2 天接受 8 mg/kg 曲妥珠单抗治疗,在剩余周期的第 1 天接受 6 mg/kg 曲妥珠单抗治疗。

此外,女性患者被随机分配到帕妥珠单抗组(第 1 周期第 1 天接受 840 mg 帕妥珠单抗治疗,剩余周期的第 1 天接受 420 mg 帕妥珠单抗治疗)或安慰剂组。

帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和安慰剂给药直至疾病进展或发生难以控制的不良反应。不允

许药物减量。

结果显示,帕妥珠单抗组的死亡例数显著少于安慰剂组(168 例与 221 例,41.8%与 54.4%,HR=0.68, P<0.001)。帕妥珠单抗组和安慰剂组患者死亡的最常见原因是疾病进展(36.8%与 49.5%)。

帕妥珠单抗组较安慰剂组中位无进展生存期延长了 6.3 个月(18.7 个月与 12.4 个月)。

独立评估证实,帕妥珠单抗组中 275 例患者达到部分缓解或完全缓解,安慰剂组中为 233 例;帕妥珠单抗组缓解时间更长(20.2 个月与 12.5 个月)。

安全数据未变

帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和多西他赛三药联合用药的安全性数据与既往长期双靶向用药的安全性数据一致。不良事件发生率与该研究的初步分析一致。

大多数不良反应为 1-2 级,发生于多西他赛用药期间。心脏长期安全性在研究中得到保证,帕妥珠单抗组左心功能不全发生率甚至略低于安慰剂组(6.6%与 8.6%)。

本文编译 程熠

