

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity accessible on the ReachMD network. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting: <https://reachmd.com/programs/cme/womens-cancers-updates-triple-negative-breast-cancer-mandarin/12405/>

Released: 03/29/2021

Valid until: 03/29/2022

Time needed to complete: 15 分钟

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

与时俱进的女性癌症治疗：三阴性乳腺癌的最新进展

主持人：

欢迎收听 ReachMD CME。本项标题为“与时俱进的女性癌症治疗：三阴性乳腺癌的最新进展”的活动由 AGILE 提供，并得到了默克公司的独立教育资助。

在此活动开始之前，请务必回顾披露声明以及学习目标。

大家好，我是 Javier Cortés 博士

Cortés 博士：

转移性三阴性乳腺癌，即 TNBC，其侵袭性和致死率远远高于其他癌症，且几乎没有有效的治疗方案。因此，转移性 TNBC 给医生带来了复杂的临床挑战。新兴的免疫治疗将如何改变 TNBC 的治疗模式？

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Javier Cortés 博士。

Schmid 博士：

我是 Peter Schmid 博士，非常荣幸今天下午能与大家就这些重要话题进行讨论。

Cortés 博士：

您好，Peter，首先，您能给我们简要概述一下 TNBC 的生物学特征吗？您认为生物学特征和异质性分析的进展是如何帮助确定治疗的呢？

Schmid 博士：

您好，感谢您的提问，Javier。过去几年，我们对三阴性乳腺癌的认识有了显著的提高。但在三阴性乳腺癌中，存在几种亚型。根据分类，可以是 4 种，也可以是 6 种，这取决于基因表达谱，不同的亚组具有截然不同的生物学特征。我们也在继续探索 - 是否可以不使用这些分类。但我认为这些分类有助于我们理解异质性三阴性乳腺癌处于什么情况，同时也有助于我们确定合适的治疗策略。在过去几年里，已经发现了一系列全新的治疗靶点，未来也将继续探索。对于这些靶点的使用我持有相当乐观的态度，我们也将开始重新整理三阴性乳腺癌的不同亚组，并根据这些亚组量身定制相应的治疗策略。

其中一个例子是 PD-L1 表达，其已被确定为免疫治疗敏感性的标志物，而我们现在通过在三阴性乳腺癌的一线治疗中使用免疫治疗获得了一个新的治疗标准。与此同时，其他亚组研究也在紧锣密鼓地进行着，其中我们制定了针对三阴性乳腺癌不同亚型的新靶向疗法。

那么，Javier，大约 6 到 8 年前，我们第一次开始开发免疫治疗时，是从单药免疫治疗开始研究的。您是否介意让我们浏览一下这些单药免疫治疗试验的数据呢？

Cortés 博士：

好的，感谢您的提问 Peter。是的，我非常清楚不同的免疫检查点抑制剂在三阴性乳腺癌中用作单药治疗时，已被证实具有一定的活性。简而言之，至少在我看来，帕博利珠单抗和 Atezolizumab 在这组患者中所表现出的活性显而易见。二线或二线上治疗的总缓解率为 4% 至 7%，一线治疗的总缓解率约为 25%。在我看来，更值得关注的是缓解持续时间。仅一组患者对这些药物有反应，但这些患者可能具有非常长期的预后，在我看来，这是值得关注的。

然而，在此情况下，最重要的试验是 KEYNOTE-119。如您所知，这些是与医生选择相比的帕博利珠单抗二线、三线临床试验。主要目

的在于延长总生存期。遗憾的是，接受免疫治疗的患者的总生存期并不优于接受化疗的总生存期，但是针对那些 CPS [综合阳性评分] 大于等于 20 的 PD-L1 高表达患者，有一个非常有趣的探索性分析。在这组患者中，再次进行了亚组分析（探索性分析），更有意思的是，这些患者的生存期明显受益于帕博利珠单抗。因此，在我看来，免疫治疗可能会使一组患者治疗失败，但数量非常有限。而这就是为什么我认为将免疫治疗与化疗相结合更有治疗前景。

刚刚进入的听众朋友们，您正在收听的是 ReachMD CME。我是 Javier Cortés 博士，今天在我身旁的这位嘉宾是 Peter Schmid 博士。我们正在讨论免疫治疗在转移性三阴性乳腺癌治疗中的作用。

刚刚我们一直在讨论单药免疫治疗。那么 Peter，在此基础上，我们如何确定患者是否适合接受联合免疫治疗呢？

Schmid 博士：

前两项注册研究 KEYNOTE-355 和 IMpassion130 允许患者参加，无论试验中是否表达 PD-L1。这是两项一线试验，一线转移性三阴性乳腺癌。在 IMpassion130 中，患者接受白蛋白结合型紫杉醇作为化疗支柱，然后随机分配至 Atezolizumab 组或安慰剂联合化疗组。在 KEYNOTE-355 中，研究者可以选择 3 种化疗方案，即常规紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇或吉西他滨和卡铂，然后将这些患者随机分配至帕博利珠单抗联合化疗组或安慰剂组。

两项试验均显示了显著相似的结果。两项试验的无进展生存期均为阳性。在 ITT 或意向治疗人群中，所有患者都表现出因加用免疫检查点抑制剂而明显获益。然而，当我们更详细地观察这些数据时，在预先计划的分析中，较为明显的是实现获益的患者是 PD-L1 阳性肿瘤患者，而 PD-L1 阴性肿瘤患者似乎未从加用免疫检查点抑制剂中获益。两项 III 期试验中的 PD-L1 表达评估不同。在 KEYNOTE-355 中，使用 CPS 评分，基于称为 22C3 的抗体，临界值为 10。在 IMpassion130 中，使用了一种称为 SP142 的抗体，临界值为 1%。

而有趣的是，两种检测方法描述的人群相对相似，约占所有三阴性乳腺癌患者的 40%。这些患者尽管并非完全重叠，但重叠率也高达 75%。但现在较为清晰的是，在这两项 III 期试验后，一线治疗的转移性三阴性乳腺癌患者可从加用免疫检查点抑制剂帕博利珠单抗或 Atezolizumab 中获益，但仅限于 PD-L1 阳性肿瘤患者。在 IMpassion130 中，通过长期随访显示，在 PD-L1 阳性亚组中，患者具有超过 2 年的显著生存获益。我们仍在等待 KEYNOTE-355 研究的生存数据，但目前似乎所有数据均与我们在 IMpassion130 中看到的非常相似。

Cortés 博士：

是的，Peter，您已经非常好地描述了帕博利珠单抗、Atezolizumab 联合化疗如何主要针对 PD-L1 阳性患者，改善长期预后。但令人惊讶的是，至少对我来说，我们从 IMpassion131 中，即紫杉醇加用 Atezolizumab 中看到的结果并未表现出像白蛋白结合型紫杉醇和 Atezolizumab 或化疗加用帕博利珠单抗的效果。您对本试验未能证明无进展生存期改善的原因有什么看法吗？

Schmid 博士：

是的，Javier，这是个很难的问题，我们只能进行推测。IMpassion131 的设计与 IMpassion130 非常相似，但 IMpassion131 的试验规模比 IMpassion130 较小，约有 650 例患者。当我们首次设计 IMpassion130 时，我们特意选择白蛋白结合型紫杉醇作为化疗，因为早在 2013-2014 年，当我们设计试验时，我们对类固醇的使用有点顾虑，因为如果您使用常规紫杉醇类药物，通常需要类固醇。但是在 IMpassion131 中，我们想测试我们是否可以在传统紫杉醇治疗中观察到与 IMpassion130 中白蛋白结合型紫杉醇治疗的相似结果。简而言之，我们未能证明这一点。在常规紫杉醇治疗的基础上加用 Atezolizumab 未产生无进展生存期或总生存期获益。

那么现在的问题是为什么会出现这种情况？尚未得出结论。我们还没有得到确切的答案。当然，试验设计存在一些微小变化，从而可能促成了这一问题。试验规模更小，大概少了 200 例患者。该试验采用 2:2:1 的随机分组，因此 IMpassion131 中的对照组相对较小。我们还观察到 IMpassion131 对照组的生存率出奇得好，他们仅接受了 2 年以上的紫杉醇和安慰剂治疗，这在该组患者中是闻所未闻的，可能是三阴性乳腺癌异质性的结果。但是，我们也意识到 IMpassion131 中的患者接受了类固醇联合用药，我们不知道其是否造成了影响。所以，就目前情况而言，我们不知道的是在那个试验中不起作用的因素。紫杉醇和 Atezolizumab 联合用药是否真的属于次优治疗？就目前而言，我会在使用这种组合后略微提出一些注意事项。

另一方面，在 KEYNOTE-355 中，Javier，如您所知，就如同您所列出的数据，患者可以使用紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇，或者吉西他滨和卡铂。并且在圣安东尼奥展示的最新数据表明，我们观察到紫杉醇和白蛋白结合型紫杉醇使患者获益，并且这两个亚组之间似乎无差异。因此尚不清楚这是否是 IMpassion131 试验中存在的一个故障，但由于存在这些数据，与 IMpassion130、KEYNOTE-355 对照后，在这种情况下我个人将谨慎使用传统紫杉醇治疗，而不是白蛋白结合型紫杉醇治疗。

Cortés 博士：

是的，我完全同意您的说法。

Schmid 博士：

在乳腺癌中使用这些检查点抑制剂，以及在转移性三阴性乳腺癌治疗中，目前通常存在哪些障碍？以及我们作为临床医生能做什么来克服这些障碍呢？

Cortés 博士：

我认为，我们在生活中总是会遇到障碍。但我在此想说这么几点。第一个是我们必须要避免的，尽量保证不要出现转移性三阴性乳腺癌患者，在我看来，这样做的最佳方法是优化早期乳腺癌患者的治疗。因此，Peter，您作为首席研究员进行了 KEYNOTE-522 试验，其中帕博利珠单抗联合化疗用于早期乳腺癌治疗和新型辅助治疗。那么在我看来，如果我们能够降低患者在未来发生转移的几率，在早期乳腺癌环境中优化治疗是我们可以为患者做的最好的事情。所以在未来，根据长期预后数据，我们也有机会在这种情况下使用这些药物。

当然，我认为还有一些障碍涉及如何优化以及谁将是获益更多的患者。我们讨论的是生物标志物。如今，我们有不同药物（Atezolizumab 和帕博利珠单抗）的不同平台的 PD-L1 数据，但我们也有其他的生物标志物。我们讨论的是微生物群。我们讨论的是肝转移，LD8，是否有诸多可能性去尝试优化患者人群，使其受益更多，这一点尚不清楚。

Schmid 博士：

我觉得您在本次讨论中带来的一个有趣的想法是将免疫治疗引入早期三阴性乳腺癌治疗。而且在我看来，我们在两项随机 III 期试验中可以观察到，这两项研究中病理完全缓解率显著增加了 13% 至 17%，且具有临床意义。同样有趣的是，这种获益似乎在高风险疾病患者中更为明显。事实上，如果观察淋巴结阳性疾病与淋巴结阴性疾病的患者，如果我们单独使用化疗对其进行治疗，则完全缓解（path CR）率存在巨大差异。但是，如果我们在新型辅助治疗中使用化疗和免疫治疗对这些患者进行治疗，则淋巴结阳性患者和淋巴结阴性患者之间的 path CR 率不再存在差异。但实际上，最重要的是，回归到您所说的关于障碍和生物标志物的话题，真正有趣的是，在新型辅助治疗条件下，PD-L1 表达似乎不是预测的反应生物标志物，而正如我们之前讨论的，其是转移性条件下非常高的预测性因素。

Cortés 博士：

好的，Peter，与您见面、交谈，分享临床试验和经验总是受益匪浅。但我们必须进行一下总结，所以可以请您与听众分享一段 20 秒左右的关键信息吗？

Schmid 博士：

我们正在三阴性乳腺癌治疗中做出真正的改变。免疫治疗已经是向前迈进的一大步，提高了转移性三阴性乳腺癌的总生存期，也提高了早期三阴性乳腺癌的 path CR 率。而我们对三阴性乳腺癌生物学的理解使我们能够开发出更多的靶向疗法。

Cortés 博士：

我非常赞同您的观点，Peter。遗憾的是，我们今天的时间就到这里了，感谢大家的收听，也非常感谢 Peter 的参与，感谢您分享的所有精彩见解。很高兴今天能与您进行交谈。感谢您，我的朋友。感谢各位听众。保重，再见。

Schmid 博士：

我也表示感谢。Javier，能与您进行沟通也是我的荣幸。谢谢大家，感谢大家的收听。期待在不久的将来能与大家面对面交流。再见。

主持人：

您刚才收听到的是 ReachMD CME。本项活动由 AGILE 提供，并得到了默克公司的独立教育资助。

如需获取免费 CME 学分或下载此活动，请访问 ReachMD.com/AGILE。感谢您的收听。