

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/establishing-the-role-of-immunotherapy-in-microsatellite-instability-high-msi-h-or-mismatch-repair-deficient-dmmr-endometrial-cancer/14459/>

Released: 11/30/2022

Valid until: 11/30/2023

Time needed to complete: 30 minutes

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Establishing the Role of Immunotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair-Deficient (dMMR) Endometrial Cancer

主持人：

欢迎收听 ReachMD CME。这项题为“确定免疫治疗在高频微卫星不稳定性 (MSI-H) 或错配修复缺陷 (dMMR) 子宫内膜癌中的作用”的活动由 Prova Education 提供。

在这项活动开始之前，请务必回顾机构与商业支持披露声明以及学习目标。

Coleman 博士：

微卫星不稳定性和错配修复缺陷是预测子宫内膜癌免疫治疗反应和指导治疗选择的重要生物标志物。您是否在子宫内膜癌患者中检测这种生物标志物？

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Robert Coleman 博士。今天和我一起的是 Susana Campos 博士和 Ana Oaknin 博士。

Campos 博士：

大家上午好，感谢你们今天邀请我来到这里。

Oaknin 博士：

大家好，我是 Ana Oaknin。很高兴能够与 Rob 和 Campos 博士一同讨论子宫内膜癌、MSI、dMMR 状态这个有趣的话题。

Coleman 博士：

太好了，感谢您能来到这里。让我们开始吧。Oaknin 博士，在这次分成若干部分的课程中，能首先为我们的听众大概介绍一下子宫内膜癌的分子基因组分类吗？

Oaknin 博士：

当然，这是一个非常重要的话题。我想说，TCGA[癌症基因组图谱]项目推动了子宫内膜癌的主要进展。在该项目中，TCGA 提供了基于基因组异常将子宫内膜癌分为 4 个亚型的综合分子分类。POLE 或超突变、高频或超突变 MSI、低拷贝数、高拷贝数或类浆液型。正如您所知，TCGA 是子宫内膜癌分类的里程碑，但它需要复杂的方法。因此，我们开发了一种简化的分子分类法，该方法有可能会在日常诊治中实施。该分类确定了 4 种与 TCGA 亚型相似但不相同的分子亚型。即 POLE 突变、错配修复缺陷、p53 异常和 SMP。我想补充一点，每个分子亚群中都有不同的预后，此外，这些知识确实为我们提供了为子宫内膜癌患者量身定制治疗方案的机会。

Coleman 博士：

是的，这很重要。感谢您的说明。

Campos 博士，子宫内膜亚型对预后和治疗选择有什么影响？

Campos 博士：

这个问题非常好。你知道，从历史上看，我们认为子宫内膜癌分为 1 型和 2 型病状。1 型为子宫内膜样组织学，2 型为更透明的细胞癌肉瘤和子宫 PAP 浆液。但在 2013 年，通过许多研究人员的努力，TCGA 数据确实确定了子宫内膜癌的 4 种分子亚型，这些亚型具有不同的预后结果。其中一个 POLE 突变，这是一种超突变的子宫癌，实际上往往预后良好。第二个是高频 MSI 队列，对免疫疗法有反应。

第三个队列是 p53 异常组，实际上具有更加不良的预后因素。这些就像子宫 PAP 浆液。还有“未另列明”的分类，更像是微卫星稳定性分类。这一新的分类为 TCGA 数据，还有另一个更实用的分类，叫做 PROMISE 数据。该数据帮助我们重塑了对子宫内膜癌的看法，因此我们不再以 1 型或 2 型来分类；我们实际上认为它是 POLE 突变、高频 MSI、MSS 或 p53 畸变。

Coleman 博士：

是的，谢谢您。我认为如果您有所了解，您知道，我们有一种新的分类方案，即将肿瘤生物学与潜在的治疗方法相结合。当然，我们已经在免疫检查点抑制剂中看到了这一点，这非常令人兴奋。但您知道，随着我们的不断发展，即使是那些没有特定分子异常的患者队列，我们甚至在该组患者中也开始发现一些细微差别，为此我们可能会有一些新的疗法，甚至将这一类别进一步细分为潜在治疗组。因此这只是子宫内膜癌的一个重大发展和演变，我们很高兴看到这一点。

因此，在第 2 章中，我们将定义高频 MSI 和 dMMR 子宫内膜癌，并考虑检测原则，请继续关注。

Coleman 博士：

欢迎回来。我们刚刚在讨论子宫内膜亚型在预后和治疗选择以及 POLE 和 MSI 表型方面的意义。Oaknin 博士，我们如何定义高频微卫星不稳定性 (MSI-H) 和错配修复缺陷 (dMMR) 子宫内膜癌？

Oaknin 博士：

Rob，谢谢你提到了这个重要的问题。我认为我们应该阐明这个概念。首先，我们需要知道什么是微卫星。让我简单解释一下。微卫星是沿基因组分布的重复 DNA 序列。这些 DNA 序列对 DNA 错配修复错误特别敏感，可能发生在 DNA 复制过程中。

第二，关键是什么是错配修复？错配修复是在发生错配错误（包括单碱基错配或短插入或缺失）后用于恢复 DNA 完整性的机制。因此，该途径依赖于 4 个起关键作用的基因，即 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2。我们如何定义 MSI？MSI 是由缺陷 DNA 错配修复导致的基因超突变的情况。什么是 dMMR 肿瘤？dMMR 肿瘤是具有缺陷错配修复途径的肿瘤。这是积累某种有义突变的肿瘤，特别是微卫星中的集群，并由导致 MSI 的重复长度改变组成。

总之，MSI 是 dMMR 的标志物。因此 MSI 的存在是错配修复带宽不能正常工作的表型证据。希望您已经明白了；如果没有，我可以以其他方式重复。

Coleman 博士：

哦，天哪，太棒了。我觉得做得非常好。恭喜你做出如此明确的解释。

我认为回顾这一主题很重要，因为我要请 Campos 博士告诉我们如何找到拥有该生态位的患者或肿瘤。我们想知道我们如何检测高频微卫星不稳定性 (MSI-H) 和错配修复 (dMMR) 子宫内膜癌？

Campos 博士：

这是非常重要的问题，有多种方式可以检测，但大多数机构将使用一组 TNR、MMR 蛋白的染色来检测免疫组织化学 [IHC]。他们将研究 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2。因此，大多数机构都进行 IHC 检测。您也可以通过 PCR [聚合酶链式反应] 来查找微卫星不稳定性，当然您也可以进行二代测序。但大多数病理学家都会更加青睐 IHC。IHC 和 PCR 检测之间高度一致。

Coleman 博士：

谢谢您，Campos 博士。你知道，正如我们所看到的，了解这些非常重要，我们将深入了解这些新出现的证据，即我们发现这些肿瘤时如何利用该异常，我们有机会开始将这其纳入我们评估子宫内膜样的常规算法中，特别是子宫内膜样子宫内膜癌，以便我们现在就可以明确利用其进行治疗的新算法。因此，我认为这将是非常重要的方面，是讨论子宫内膜癌治疗未来发展方向的基础。

好的，谢谢二位。在第 3 章中，我们将讨论如何将当前和新出现的证据应用于子宫内膜癌的治疗选择。请继续关注。

Coleman 博士：

刚刚进入的听众朋友们，您正在收听的是 ReachMD CME。我是 Rob Coleman 博士，今天我们邀请到了 Campos 和 Oaknin 博士。我们正在讨论免疫治疗在高频微卫星不稳定性或错配修复缺陷子宫内膜癌中的作用。

欢迎回来。我们一直在讨论高频 MSI 和 dMMR 子宫内膜癌，现在我们将改变方向，重点讨论指南和新兴疗法。

首先，Campos 博士，您能详细说明目前对子宫内膜癌治疗提出建议的 NCCN 指南吗？

Campos 博士：

目前治疗子宫内膜癌的指南分为全身疗法或生物标志物助力的全身化疗。

在 NCCN 指南中复发或转移性疾病这一特定部分中，我们列出了适当的化疗，如卡铂和紫杉醇。但在这一特定队列中，我们还讨论了生物标志物助力的疗法，包括基于 KEYNOTE-158 研究的帕博利珠单抗、基于 KEYNOTE-146 研究和 KEYNOTE-775 研究的帕博利珠单抗和仑伐替尼。我们列出了基于 GARNET 数据，用于治疗 MMR 缺陷的多塔利单抗，还有一些其他的选择，如纳武利尤单抗和阿维鲁单抗，这些是相对较小的研究，独立研究了这两种化合物在子宫癌中的作用，并显示出适度的活性。因此，如适用，这些指南确实会针对系统性治疗和生物标志物助力的系统性治疗来制定。

Coleman 博士：

谢谢你。Oaknin 博士，关于子宫内膜癌的免疫治疗，最近的数据告诉我们什么？

Oaknin 博士：

谢谢你，Bob。因为你知道，我的意思是，我们在子宫内膜癌中获得的 IO[免疫疗法]数据非常令人兴奋。今年在 ESMO 和 ASCO 中，我们提供了子宫内膜癌 IO 作为单药治疗的最新数据，即 KEYNOTE-158 中的帕博利珠单抗和 GARNET 试验中的多塔利单抗，以及 MK-775[KEYNOTE-775] 试验中的帕博利珠单抗 + 仑伐替尼联合疗法。

我将以非常简短的方式开始总结 KEYNOTE-158 的最新数据。正如您所知，在今年的 ESMO 中，O'Malley 博士展示了该数据，且随访时间中位数为 54 个月左右。94 名患者接受了治疗，所有这些患者都是 dMMR 子宫内膜癌患者，他们至少在 1 线治疗后取得进展。我们所了解到的是，帕博利珠单抗作为单药治疗实现的总缓解率为 50%，有 15 例完全缓解和 32 例部分缓解。有趣的是，缓解的持续时间非常长。我们观察到，3 年和 4 年仍有缓解的患者的缓解率为 66%。此外，我们观察到，总体生存期为 3 或 4 年的患者的缓解率为 59%。这对我们的子宫内膜癌患者来说是惊人的结果。

GARNET 试验，正如你所知，是一个 1B/2 期的不同队列，我将重点关注 A1 队列，即那些患有 dMMR 肿瘤的患者。今年在 ASCO 中，我们展示了 143 名接受多塔利单抗治疗的患者的数据，随访时间中位数为 26.6 个月。我们了解了什么？我们了解到，D 多塔利单抗实现的总缓解率为 45.5%。我的意思是，23 例完全缓解和 42 例部分缓解的缓解持续时间非常惊人。我们可以说，尚未达到缓解持续时间中位数。此外，换句话说，83% 有缓解的患者在 24 个月（随访时间中位数）后仍有缓解。这表明，缓解率可变，且持久的缓解为我们的患者带来重大益处。

但这 2 项试验主要集中于 dMMR 患者。pMMR 和所有患者呢？我的意思是，正如你所知，今年由 Makker 博士等人在 The New England Journal of Medicine（新英格兰医学杂志）上发表的 MK-775[KEYNOTE-775] 很好地解决了这一人群的问题，为那些患有 pMMR 的患者和所有患者提供了 PFS[无进展生存期]和总体生存期方面的益处（支持帕博利珠单抗/仑伐替尼）。尽管在美国，这种联合疗法仅批准用于那些肿瘤为 pMMR 的患者。今年在 ESMO 中，Makker 博士展示了最终的总体生存期，并进行长达 60 个月的随访。在最终的总体生存期中，该数据得到了证实。在 pMMR 群体和所有患者群体中，帕博利珠单抗/仑伐替尼联合疗法的总体生存期优于标准化疗，即阿霉素或每周紫杉醇。此外，尽管化疗组中的帕博利珠单抗/仑伐替尼治疗对一些患者而言不起作用，但我们看到了该治疗在总体生存期中的益处。有趣的是，我的意思只是一种总结，接受化疗的患者的中位总生存期为 12 个月，而接受帕博利珠单抗和仑伐替尼治疗的患者则接近 19 个月。

Coleman 博士：

是的，非常感谢。这种疗法取得了显著进展。正如您所提到的，我们有这 2 种免疫检查点抑制剂，它们在 MMR 缺陷状态或高频 MSI 状态的患者中显示了其单药活性。这对我们来说非常令人兴奋，因为它使我们能够继续研发这种疾病的免疫检查点抑制剂。您与我们分享了关于 KEYNOTE-775 的一些非常重要的数据，该数据将仑伐替尼和帕博利珠单抗联合疗法用于意向治疗群体中的患者，即使在具有稳定 MMR 状态或非高频 MSI 状态的患者中也展示了这种活性。

这一点非常重要，因为这种疗法现在已经证明了它的有效性，甚至让我们能够挑战目前的一些护理（例如化疗）标准。如你所知，在 LEAP-001 中，我们正在研究仑伐替尼/帕博利珠单抗联合疗法与联合化疗的对比。因此，我们希望这将最终取代该潜在患者队列中的化疗。但更令人兴奋的是，我们有机会在维持的同时，将这种类型的治疗与化疗相结合应用于注释人群中，甚至还可以应对被视为中高风险的患者群体。因此，我们希望这种类型的治疗将影响肿瘤微环境的持久变化，从而使患者的治愈率比我们过去看到的传统疗法更高。所以我们对此感到非常兴奋。

我认为，正如我们今天在这节课上所学到的，我们有一些非常积极的疗法，似乎与预测性生物标志物一致。因此，我认为这将是非常重要的，因为我们将继续对该疾病的这些药物进行临床研发。

所以谢谢您。在第 4 章中，我们将讨论基于检测的区域性挑战。请继续关注。

Coleman 博士：

欢迎回来。既然我们已经讨论了子宫内膜癌指南和新出现的治疗方法，让我们继续讨论一些区域性挑战。

Oaknin 博士，您在接受检测和治疗方面看到了哪些区域性挑战？

Oaknin 博士：

谢谢你，Bob。我想说的是，我们在检测方面没有任何问题，因为在我们的地区和我们的国家，我是指在西班牙，我们使用免疫组织化学作为 TCGA 的替代品来确定那些 dMMR、pMMR 或 p53 异常的患者。我认为检测不是障碍。但是，接受免疫疗法仍然是一个障碍。因为尽管 EMA 已经批准将帕博利珠单抗/仑伐替尼联合疗法用于子宫内膜癌患者，且这些患者在铂治疗后有所好转，但我们的站点尚未提供这种治疗。我们只能通过恩慈疗法获取这些药物。你知道，所有这些文书工作有时会妨碍医生用非常有效的方案为患者提供治疗。但是，对于那些患有 dMMR 的患者，我们可以使用帕博利珠单抗和多塔利单抗。

但让我告诉你一些事情。对我来说，主要障碍之一是一些医学肿瘤学家或妇科/肿瘤学家，他们只治疗妇科患者，不习惯使用免疫疗法。他们有点担心这种疗法的副作用。这是一个明显的障碍。所以我认为我们应该了解更多关于如何处理这些副作用的知识，以便让医生更愿

意使用这种疗法，因为我认为我们不应该因为医生不习惯使用这种药物而错失任何可能从 IO 中受益的患者。

所以检测不是障碍。监管问题暂时会是一个障碍，因为我希望在今年年底，最迟在明年年初，我们会在药房购买该药物。当然，我的意思是，副作用的应对知识仍然是一个障碍。

Coleman 博士：

没错，我完全同意。我认为，你知道，我们在许多地方试图与病理学家讨论这些药物的可用性，以便这一系列生物标志物实际上可以在初步确诊时解决，以便您了解肿瘤发生的整体情况，尤其是通过 MSI 检测。显然，这对那些患有林奇综合征的相对罕见的患者也有影响，因此在一个错配修复基因中携带种系突变。这些患者需要一些额外咨询。

所以我们现在已经将其纳入子宫内膜癌的常规反射检测中。但我认为随着该领域的发展，我们将获得更多信息，例如 HER2，您知道的，综合 AR 内分泌标志物本身。因此，我们确实有机会继续拓展我们一开始就能获得的信息。

这真是一场精彩纷呈的对话。我很高兴这 2 位专家今天能加入我们。我认为我们今天听到的关键信息是，子宫内膜癌变得比我们过去使用的 1 型、2 型类别复杂得多。我们现在已经能够将其分为不同的分子亚类。尽管这些药物具有一定的生物学意义和潜在的预后意义，但重要的是，其中一些药物也具有预测意义，因为我们现在有了可以与之保持一致的药物。通过对疗效的讨论，我们发现这些免疫检查点抑制剂确实改变了这种疾病的情况。我们对未来感到非常兴奋，因为我们希望看到这种疗法的转变能够继续应用到更早期的治疗中，希望在未来为我们的患者带来更多的益处。

遗憾的是，我们今天只有这么多时间。谢谢我们的听众，也感谢 Campos 博士和 Oaknin 博士的参与，感谢你们分享了有价值的见解。今天和你谈话很愉快。

主持人：

您收听到的是 ReachMD CME。本活动由 Prova Education 举办。

要获得免费的 CME 学分，或下载本活动，请前往 ReachMD.com/Prova。感谢您的收听。