

### 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/current-standards-and-future-opportunities-for-adcs-in-advancedmetastatic-triple-negative-breast-cancer/14551/>

Released: 12/22/2022

Valid until: 12/22/2023

Time needed to complete: 30 minutes

### ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

### Current Standards and Future Opportunities for ADCs in Advanced/Metastatic Triple-Negative Breast Cancer

#### 主持人：

欢迎收听 ReachMD CME。这项名为“ADCs 治疗晚期/转移性三阴性乳腺癌的现行标准和未来机会”的活动由 Prova Education 举办。

在活动开始之前，请务必回顾机构与商业支持披露声明以及学习目标。

#### 【第 1 章】

#### Gradishar 博士：

抗体-药物偶联物 [ADC] 改变了三阴性乳腺癌的治疗方式，其中一种 ADC 获批用于该适应症，其他 ADC 正在开发中。大家是否准备好接受治疗方法的变革？

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Bill Gradishar 博士。今天和我在一起出席活动的有 Hope Rugo 博士和 Javier Cortés 博士。

#### Rugo 博士：

谢谢邀请。

让我们开始吧。Bill，为了让这一章的课程做准备，您能否告知 NCCN 指南对于三阴性转移性乳腺癌治疗和抗体-药物偶联物 (ADC) 使用顺序有哪些规定？作为 NCCN 乳腺委员会的负责人，我知道您深入广泛地参与了两个指南的制定，并使它们成为全球最新指南。

#### Gradishar 博士：

谢谢 Hope。正如您所知，我们投入大量精力参与了这项工作，以制定循证医学指南。对于 NCCN 指南，如果人们在三阴性乳腺癌领域对其应用情况进行审视，我们仍可以看到当中使用了相当一部分的化疗。但现在我们看到出现了其他药物，包括戈沙妥珠单抗，已经作为一种选择适用于既往接受化疗后出现疾病进展的患者。在特定情况下也可能使用其他药物，例如，如果患者出现 BRCA 突变，则可使用 PARP 抑制剂。显然，如果患者患有 PD-L1 阳性转移性乳腺癌，我们将免疫治疗作为一种选择，因为免疫治疗是我们进行了大量研究的一个领域。然后，在特定的患者中，可能有证据表明，即使是德卢替康-曲妥珠单抗也可能在特定的 Her2-低表达乳腺癌患者中发挥作用，这可能是后面进行研究的主题。

因此，我认为我们在过去几年中已经开发出了许多不同的药物。尽管化疗仍然是治疗的基础，但我们开发出新的药物能够给患者带来希望。

#### Rugo 博士：

是的，这很有趣。我认为，在艾日布林获批后的一段时间内，我们认为在化疗疗效方面已经达到上限，然后一些数据表明，在二线或二线以上治疗中，艾日布林治疗三阴性乳腺癌的疗效优于卡培他滨。现在，大家都知道，我们有新的抗体药物偶联物和免疫疗法以及 PARP 抑制剂可供选择，这些药物都是自 EMBRACE 研究首次发表以来出现的，然后是关于艾日布林与卡培他滨研究的后续数据。因此，我们确实已经突破了上限，我认为，我们正在了解 ADC 的适用情况、在更早期阶段使用新的 ADC 以及 PARP 抑制剂方面继续取得进展，这些都会便于我们尝试更好地了解这些药物的用途。

免疫治疗领域涉及面很广，如大家所知，我们有相对较小比例基于 PD-L1 阳性的患者从免疫治疗中获益，但仍有大量研究正在进行中，这些研究试图通过联合用药扩大受益患者数量，甚至扩展到三阴性疾病以外的患者。

我们将在第 2 章更详细地讨论使用 ADC 治疗三阴性乳腺癌。请继续关注。

### 【第 2 章】

**Gradishar 博士：**

欢迎回来。我们刚刚讨论了 NCCN 关于将 ADC 用于三阴性转移性乳腺癌的指南。现在我们将研究它们在治疗中的应用。

Hope，您能否从讨论戈沙妥珠单抗在三阴性转移性乳腺癌中的应用开始？

**Rugo 博士：**

当然。这是一个如此令人兴奋的领域，因为戈沙妥珠单抗是我们首个获批的非“一类标准化疗”，但它仍属于治疗三阴性乳腺癌的化疗。此外，我们对这些新药不仅能改善无进展生存期 [PFS] 和缓解率，还能改善总生存期而感到非常兴奋。

戈沙妥珠单抗是首创的 Trop-2 靶向抗体-药物偶联物，意味着该抗体靶向 Trop-2。戈沙妥珠单抗有血浆稳定的连接子，该连接子不会在循环中被消化，它是一种毒素，是伊立替康的活性代谢物，即拓扑异构酶-1 抑制剂。而这些新一代 ADC 相当吸引人。其中一些药物（目前已获批的 2 种药物）的药物-抗体比 (DAR) 较高，戈沙妥珠单抗为 7.5:1，这意味着每种抗体上有大量毒素。然而，有一些新的 ADC 具有相当的活性，药物-抗体比较低，因此显然不是这些药物活性的全部。

因此，首先在一项雨伞试验中研究了戈沙妥珠单抗，该试验在后期治疗中使用戈沙妥珠单抗治疗了许多不同的癌症和乳腺癌亚群。在 108 例难治性转移性三阴性乳腺癌患者中，这些患者确实接受过大量既往治疗，转移性疾病既往治疗的中位数为 3 线，范围为 2-10，我的意思是，其中一些患者最初肯定患有雌激素受体阳性疾病，他们的缓解率约为三分之一，即 33%。而且，这类患者的临床获益率非常高，二期在这类患者人群中的无进展生存期相当显著。我们发现最常见的毒性是中性粒细胞减少，并且在一定程度上也会发生腹泻。因此，我们在设计 III 期确证性研究时考虑到了这一点。基于这一未满足的需求，从这项初始 I/II 期研究来看，戈沙妥珠单抗加快获批用于预防治疗转移性三阴性乳腺癌的速度。

ASCENT 促进了最终批准。本试验随机分配既往至少接受过 1 种晚期疾病化疗的转移性三阴性乳腺癌患者，只要他们在早期阶段接受过治疗；既往未接受过治疗的患者必须至少接受过 2 种既往治疗。患者随机接受戈沙妥珠单抗（每 3 周的第 1 天和第 8 天给药）与化疗（根据医生的选择）。对共 529 名患者进行随机分组。主要终点是无脑转移患者的无进展生存期。有少数脑转移稳定的患者被入组，但我们知道这预示着预后不良。因此，主要终点排除了此类患者，但将其纳入了次要终点。

本试验中约一半的患者接受了艾日布林，考虑到 EMBRACE 和其他艾日布林研究的数据，我认为艾日布林是一种非常好的对照药物，可以作为医生的治疗选择。既往治疗方案（包括早期疾病）的中位数为 4，其中 88% 的患者有内脏疾病。众所周知，与接受医生治疗选择的患者相比，接受戈沙妥珠单抗治疗的患者的无进展生存期和总生存期显著改善。该结果非常显著；标准化疗组的中位 PFS 仅为 1.7 个月，戈沙妥珠单抗组为 5.6 个月，风险比为 [0.41]。所以，这优于 60% 的相对改善。并且总生存期也得到改善。而这一数据刚在 2022 年的 ASCO 上更新，总生存期几乎翻倍，为 6.7 ~ 12.1 个月，风险比为 0.48，生存期改善了 52%。太好了。

我认为，当我们看到这些显著结果时，我们总是希望去研究某些问题，我们将在接受二线治疗的患者，甚至在我们当中一些接受一线治疗但迅速复发的患者中使用这些药物，安全性和有效性基于不同特征，可能会增加风险。

我们看到 Kevin Kalinsky 直观展示的数据，无论是 65 岁以下还是 65 岁以上，戈沙妥珠单抗的效果相似。然后，我们观察到与最初的 1/2 期试验相似的毒性，其中中性粒细胞减少和腹泻是最常见的毒性。中性粒细胞减少似乎与既往治疗用量有关，当然也和代谢有关，根据我的经验，可以使用生长因子对症控制。大家只需加以关注，并意识到风险即可。约 9%-10% 的患者会发生 3 级腹泻。在这些患者中，减少剂量或抗腹泻治疗（根据具体情况）有助于控制毒性。我发现的其他毒性得到了很好的控制；相当数量的患者会出现脱发。还有一些研究旨在研究头皮冷却是否可以预防戈沙妥珠单抗引起的脱发，根据我的经验，这种预防效果相当好。

**Cortés 博士：**

正如我们已经掌握的情况和 Hope 之前所说的情况，我认为戈沙妥珠单抗治疗三阴性乳腺癌的数据是如此令人兴奋，以至于我们都在等待新一代 ADC 面世来治疗三阴性乳腺癌。在 2021 年圣安东尼奥，我们得知关于新抗体-药物偶联物德达博妥单抗靶向 Trop-2 的重要数据。而这些数据来自一项在不同肿瘤类型开展的 1 期研究，包括针对非小细胞肺癌、各种肿瘤类型、三阴性乳腺癌和雌激素受体阳性 HER2 阴性乳腺癌。在三阴性乳腺癌中，他们治疗了约 44 名患者，这些患者接受了大量的预防治疗。转移性疾病的中位治疗数为 3。有趣的是，相当数量的患者接受了 3 次或 3 次以上治疗。关于不良事件，有必要指出，没有报告药物相关 ILD [间质性肺病]/肺炎病例，总缓解率仅为惊人的 34%，因此 44 例患者中有 15 例出现缓解。对于既往未接受 TOPO 1 抑制剂治疗的患者，基于 ADC 治疗的总缓解率为 52%。在三阴性乳腺癌中，德达博妥单抗也具有非常高的活性，显示出抗体偶联物抗 Trop2 在治疗 TNBC 中的作用。

**Gradishar 博士：**

因此，我认为 Hope 和 Javier 的评论确实强调了一个事实，即在短期内，我们将有几种 ADC 可用于治疗三阴性乳腺癌患者。当然，其中一个挑战是了解如何对这些药物进行最佳排序，以及根据使用的排序，它们是否会有相似的疗效。这就是正在进行的研究的主题。

我知道，在第 3 章的后续讨论中，我们将讨论不良事件，因为这决定了我们如何在可用的不同药物中进行选择，并且根据患者情况，一种药物比另一种药物更有效。

我们将第 3 章中讨论如何控制与 ADC 相关的不良事件。请继续关注。

### 【第 3 章】

**Gradishar 博士：**

刚刚进入的听众朋友们，您正在收听的是 ReachMD CME。我是 Bill Gradishar 博士，今天我们邀请到了 Hope Rugo 博士和 Javier Cortés 博士。我们正在讨论 ADC 在晚期转移性三阴性乳腺癌中的应用。

欢迎回来。在讨论完 ADC 正在开发用于治疗三阴性转移性乳腺癌后，我们现在探讨如何控制 ADC 相关不良事件。

Hope，ADC 在治疗三阴性转移性乳腺癌过程中常见的不良事件有哪些？

**Rugo 博士：**

这是一个非常宏观的问题，当然，还是取决于 ADC。其中一个有趣的方面是新抗体-药物偶联物的毒性，因此这些大致课称为 ADC 的第二代抗体-药物偶联物，似乎不仅与毒素、药物-抗体比或抗体有关。抗体的递送、毒素本身、分子数量、每个抗体的毒素都可能同时出现。而人们现在对这一点知之甚少。

因此，我们认为戈沙妥珠单抗最常见的毒性是中性粒细胞减少。此症状可以通过生长因子很好地加以控制。我会定期与许多人讨论如何控制中性粒细胞减少。如大家所知，研究是在每 3 周的第 1 天和第 8 天给药。在 3 期研究中，为了避免中性粒细胞减少引发的严重问题，我们要求在开始每个新周期前患者的中性粒细胞计数须达到 1500 个。但现在我们将这一要求用作标准临床实践，我使用的中性粒细胞计数为 1000，因为这是我们用于所有其他药物的标准。但我们对生长因子的态度相当严格。我们在第 1 天后的第 3 天使用非格司亭，然后根据患者情况在第 11 天或第 10 天、第 8 天后使用非格司亭。然后，一些人在第 8 天后使用培非格司亭或长效非格司亭预防迟发性中性粒细胞减少，然后在第 1 天后不给予任何生长因子。这允许您在想要使用生长因子时使用体内装置。根据我的经验，这两种方法都很有效。有时我们会在每次输注后给予 2 剂非格司亭，当然，也可以减少剂量。

第二常见的毒性是腹泻，主要问题是使用抗腹泻治疗，并尽早对患者进行教育。所以这很关键。当我们观察活性代谢物 SN-38 的代谢时，我们发现，腹泻与您是否是弱代谢者并无关系，但中性粒细胞减少却与之相关，这是有点出乎意料的。因此，对于腹泻，我通常是教育患者，如果他们出现超过轻微的 2 级腹泻，我会让他们使用止泻药。如果确实频发腹泻，我们就减少剂量。因此，对我来说，一般的 3 级腹泻是减少剂量的触发因素，因为这意味着这些患者只是看到了很多药物，并且异常敏感，我们无法很好地测量。

否则，我们还告知患者存在脱发的风险，许多患者使用头皮冷却疗法。Dana-Farber 正在进行一项研究，研究使用 ADC 进行头皮冷却的疗效。所以这也很有趣。

最后，我认为恶心是许多药物用药时面临的一个问题。我使用戈沙妥珠单抗的经验是，恶心非常容易控制。它只是具有轻微到中度的致吐作用。我们给予预防恶心的药物和一些急救药物。目前我最喜欢的急救药物是奥氮平，一种抗精神病药物。我们给予的剂量很低，睡前 2.5 mg，但您肯定可以提高至 5~10 mg。此用量在 NCCN 指南中有表述。对于预防持续恶心的前 2-3 天，这是一种非常好的方法。

但这并不是我们看到的抗体药物偶联物的唯一毒性。因此，使用拓扑异构酶抑制剂曲妥珠单抗的其他抗体偶联药物的毒性差异很大。因此，可能会频繁出现恶心，例如迟发性恶心-同样，奥氮平效果非常好-不会出现或只有轻微的中性粒细胞减少或血细胞减少。

然后是其中一种 ADC，即我们刚在上一章中讨论的实验性 Trop-2 ADC，它可能会引起口腔炎，这可通过与依维莫司一起使用的类固醇漱口水进行控制。

因此，这些药物是非常不同的，其中一些使用曲妥珠单抗作为毒素的 ADC 与间质性肺病相关。所以这也很有趣。我们不知道这是为什么。在戈沙妥珠单抗中未观察到这种情况。

最后，还有另一种靶向 HER3 并会引起血小板减少的实验性 ADC，它也具有相同的毒素——曲妥珠单抗。因此，这显然是一个非常有趣的实验性 ADC 领域，我认为，随着我们在更深入地探索 ADC 治疗转移性疾病，我们有望对此有更多的了解和更好的理解。

**Gradishar 博士：**

谢谢 Hope，我认为，讨论真正说明的是，肿瘤学家在第一次遇到新药时，往往以 [包装] 说明书的内容和临床试验进行方式作为指导。事实是，在医生开始使用药物后，他们就会更好地理解如何克服患者遇到的副作用。因此，无论是减少剂量还是使用生长因子或止吐药，还是在出现口腔炎的情况下使用漱口水，这些都是医生、肿瘤学家每天处理的事情，与标准化疗和其他靶向治疗需要处理的情况类似。所以我认为我们是在边实践边摸索。我们开发了一套技能，使我们能够让患者保持用药，同时最大限度地减少他们经历的副作用。

转移性疾病患者经常面临的另一个副作用是疲乏，并且这种副作用会在接受某些治疗后加剧。我认为我们必须承认这是患者体验的一部分。我们必须尽一切努力减少这些副作用，以维持生活质量。

我们将在第 4 章讨论治疗三阴性转移性乳腺癌的区域性考虑因素。请继续关注。

### 【第 4 章】

**Gradishar 博士：**

欢迎回来。在讨论完如何控制三阴性转移性乳腺癌中 ADC 相关不良事件后，我们最后研究区域性考虑因素。

Javier，您能否谈谈在美国以外进行测试会面临何种挑战？

**Cortés 博士：**

因此，我认为，由于不同国家之间的巨大异质性，很难谈论美国以外的挑战。这不仅包括我们可以要求的生物标志物之间的差异，不同的技术，甚至不同药物的可用性之间也会面临巨大的差异。例如，在许多国家，新型抗体药物偶联物戈沙妥珠单抗尚未获批。在其他情况下，也是如此。所以我觉得这里有个极其糟糕的情况。这是一种非常异质的情况。但我想强调三个关键方面。第一个与生物标志物相关，需要强调的是，在许多国家，PIK3CA 突变、BRCA1 和 BRCA2 种系突变以及 PD-L1 表达广泛可用，这可能对临床实践很重要。基本上，在三阴性乳腺癌领域，我会强调使用免疫疗法治疗 PD-L1 表达，使用 PARP 抑制剂治疗 BRCA1 和/或 2 种系突变。

第二个是所有对临床有潜在受益的生物标志物，例如 PALB2，这也是一种非常异质的情况，这与我强调的情况一致。最后，我想强调的不仅是测试挑战、生物标志物获取和评估方面的挑战，而且，正如我在开始时所说，药物批准也是一个挑战。需要强调的是，除抗体偶联药物外，还有许多其他药物（PARP 抑制剂）和免疫治疗方法，以及我们在少数 HER2 低表达的三阴性乳腺癌患者中观察到的新数据，例如德卢替康-曲妥珠单抗。如果我们想让美国以外的患者有更多的治疗机会，这将是需要考虑的问题。我说的不仅仅是欧洲。遗憾的是，这种挑战也存在于很多其他国家。

**Gradishar 博士：**

好吧，这当然是一场精彩纷呈的对话。在总结大量数据和讨论的基础上，我认为我们都对 ADC 迄今为止所显示出的前景以及我们可能获得的即将上市药物感到兴奋。我认为我们必须承认的一个有趣的情况是，当我们考虑免疫治疗时，我们必须进行检测以确定患者是否为 PD-L1 阳性，以便决定特定患者是否有资格接受治疗。与迄今为止的 ADC 相比，我们不需要知道现有靶标水平，因为在 Trop-2 的示例中，我们知道无论患者是高表达还是低表达，戈沙妥珠单抗均有效，但事实似乎并非如此。因此，在我们实践的过程中，我们必须观察这是否适用于所有其他正在开发的 ADC。

正如 Hope 和 Javier 所指出，这些药物会发生可预测的副作用。我们知道如何通过我们经常使用的其他化疗药物的经验来控制这些副作用。中性粒细胞减少或腹泻、口腔炎等不良事件，均可通过我们目前用于其他事件的策略进行控制。显然，疲乏对患者来说非常重要，我们必须承认这是所有这些药物的潜在副作用。

因此，随着我们的实践，我们希望不仅在美国，而且在世界各地都有其他药物可用。

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 Hope Rugo 和 Javier Cortés 的参与，感谢二位分享了有价值的见解。很高兴今天能与二位进行对话。

**Rugo 博士：**

Bill，这是一场精彩的讨论。谢谢邀请。

**Cortés 博士：**

再次感谢您今天的出席。这是一场非常棒的讨论，真的非常棒。谢谢。多谢，各位。

**主持人：**

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

要获得免费的 CME 学分或下载本次活动内容，请前往 [ReachMD.com/Prova](https://ReachMD.com/Prova)。感谢您的收听。