

## **Episode 1: 围手术期三阴性乳腺癌的免疫疗法：临床证据和注意事项**

### **Schmid 博士：**

大家好，欢迎收听 ReachMD CME。我是 Peter Schmid 博士，今天我将谈谈免疫疗法在三阴性乳腺癌围手术期的作用。

长期以来，一直有个争论，那就是，是否所有早期三阴性乳腺癌患者都需要在手术前或手术后进行系统治疗。我们非常清楚地知道，至少对于 T1C 和淋巴结或晚期疾病患者，应该考虑在手术前或手术后进行化疗。但是对于程度最轻的癌症患者，比如 T1A、T1B、N0，尚未得出结论。但对于具有较高危险因素的患者，我个人会考虑在这种情况下进行化疗。

当考虑对早期三阴性乳腺癌患者进行化疗时，我们必须决定：是在术前还是术后进行、是以术前、新辅助化疗还是辅助化疗的形式给予化疗。指南非常明确地指出，对于 T2 或更高或 N+ 的患者，应考虑进行新辅助化疗，因为它有许多优点。但即使在 T1C 和淋巴结疾病患者中，他们也越来越多地使用术前化疗，因为这使我们能够更好地为这些患者量身定制治疗策略。

通过新辅助化疗，我们不仅能让癌症降级，有助于对乳房进行侵入性更小的手术，更重要的是，在我看来，对腋窝也是如此，而且还能让我们将患者分为两组。有一组患者对术前化疗的反应最佳。这称为病理性完全缓解，即所有浸润性癌症从乳房和腋窝消失。这些患者通常有一个美好的前景，疾病复发的风险非常低。

还有一组患者在手术时还有残留病变，不幸的是，这些患者仍然有较高的复发风险。我们知道，我们可以根据术前化疗的缓解情况来调整术后治疗策略。对于没有残留病变的患者，我们将来可能会缩小我们的治疗方案范围。但是对于有残留病变的患者，我们会考虑进一步的系统治疗；例如，使用卡培他滨作为基于片剂的化疗，或者使用 PARP 抑制剂治疗具有 BRCA 种系突变的患者。

化疗方案的最佳选择是什么？这可能会随着时间的推移而改变。关于患者是否应该常规接受以铂类为基础的化疗，这个问题一直存在争议，以前的一些研究显示了完全缓解率的明显益处，但没有显示无事件生存率的明显益处。

但最近，一项大型的 3 期试验表明，加入铂类药物后，无事件生存率显著提高。此外，以铂为基础的方案是联合免疫治疗的标准方案，因此我认为，大多数早期三阴性乳腺癌患者应考虑接受铂治疗。

接下来谈谈免疫治疗，因为免疫治疗已经成为 2 期或 3 期三阴性乳腺癌患者的护理标准，这在所有正在进行的指南中得到了很好的反映。这是基于 KEYNOTE-522 试验的最新结果。该试验是一项 3 期试验，有 1174 名患者以 2:1 的比例随机接受为期 6 个月的化疗和帕博利珠单抗，或接受为期 6 个月的化疗和安慰剂，然后接受手术，并继续接受免疫治疗或安慰剂治疗 6 个月。

该试验选择的化疗方案是 12 周的紫杉醇/卡铂，然后是 12 周的 AC 和 EC。所以是一个强化化疗方案。患者继续接受免疫治疗，总持续时间为 1 年。

该试验有 2 个双重终点：短期终点为完全缓解，证明完全缓解率显著改善近 65%；长期终点为无事件生存率，即复发率降低，其中我们可以证明，随访 6 年以上，复发风险降低 35%。但最重要的是，最近，我们还证明了一个实质性的和显著的口服生存益处，证明了术前化疗增加免疫治疗可降低 34% 的死亡风险。

有趣的是，免疫治疗的益处所有相关的临床亚组中都可以观察到，无论是 II 期疾病还是 III 期疾病，不管是淋巴结阳性还是阴性疾病。即使在最小的肿瘤 T2 和淋巴结中，加入免疫治疗后，我们也观察到切实的益处，无事件生存率的绝对增量约为 10%。我们还了解到，在疾病早期，PD-L1 并不是一个重要的生物标志物。无论是 PD-L1 阳性还是 PD-L1 阴性，患者似乎都同样受益于免疫治疗。

总之，目前的指南非常明确地建议，II 期或 III 期三阴性乳腺癌患者应考虑联合免疫检查点抑制剂帕博利珠单抗进行新辅助术前化疗，然后接受手术，接着继续使用帕博利珠单抗 6 个月，或者如果患者有残留病变，可能增加卡培他滨或奥拉帕尼。

感谢您的关注。希望本期讨论对您的实践有所帮助。

## **Episode 2: HR+/HER2- EBC 的辅助治疗: CDK4/6 和 PARP 抑制剂的作用**

### **Mayer 博士:**

大家好。我是波士顿 Dana-Farber 癌症研究所的 Erica Mayer，欢迎收听 ReachMD CME。今天，我将回顾目前激素受体阳性、HER2 阴性乳腺癌的辅助治疗指南。让我们开始吧。

尽管几十年来我们在全身治疗方面取得了所有的进步，但对于激素受体阳性、HER2 阴性的患者来说，仍然存在疾病复发的持续风险，特别是根据其阳性淋巴结或其他生物学特征确定的高风险疾病患者。幸运的是，在过去几年中，我们在治疗方面取得了一些重大进展，包括在辅助治疗中引入 CDK4/6 抑制剂和 PARP 抑制剂，从而改善了患者的预后。美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南中包含了针对绝经前和绝经后患者的这两种类型的策略。

我们先谈谈 CDK4/6 抑制剂。已经有多个试验，即 4 个大型随机试验，旨在研究 CDK4/6 抑制剂，其中 2 个试验是阳性的，旨在研究阿贝西利和瑞博西尼。我们先从阿贝西利谈起。在 3 期 monarchE 研究中对阿贝西利进行了研究，在该研究中，患有高风险淋巴结阳性疾病的患者，被随机分配接受单独的辅助内分泌治疗或加用 2 年阿贝西利。对高危的定义为，具有 4 个或更多累及的腋窝淋巴结，或 1 至 3 个具有额外高风险特征的累及的腋窝淋巴结，例如 3 级、肿瘤大小为 5 cm 或以上，或 Ki-67 高。该研究的结果含 5 年随访数据，现已公布，并证明接受阿贝西利治疗的患者在侵袭性无病生存期方面有显著改善。

令人高兴的是，这种益处逐年增长。在最近的数据切分中，大约有 7.8% 的益处和显著的风险比。基于这一数据，FDA 批准对高危淋巴结阳性患者使用辅助药物阿贝西利，最初是在 2021 年，2023 年进行了更新，现在这已经成为我们的一个护理标准。

最近，我们看到了 NATALEE 研究的数据，该研究旨在探索辅助药物瑞博西尼。这些研究之间有一些重要的差异。首先，该研究用的是瑞博西尼，不是阿贝西利。瑞博西尼的给药期是 3 年，而不是 2 年。此外，使用的瑞博西尼剂量不同于出现转移时使用的剂量。

在转移的情况下，每天的给药剂量为 600 毫克。在 NATALEE 研究中，为了减少副作用，剂量更低，每天 400 毫克。最后，NATALEE 研究不仅包括高危淋巴结阳性患者，还包括高危淋巴结阴性患者。这包括 3 级淋巴结阴性或 2 级淋巴结阴性，以及额外的高风险特征，包括高基因组评分，例如肿瘤基因表达谱检测，或 Ki-67 升高。

值得注意的是，NATALEE 的入组资格包括比 monarchE 更广泛的患者群体。基本上，由于缺乏 1 期患者和低风险的 T2 N0，几乎所有其他人都有资格参与 NATALEE 研究。该研究的结果现已公布，并同样证明了侵袭性无病生存期的改善，不仅在患者服药期间，而且在随访中，当所有患者完成药物治疗时，在 IDFS 方面的益处不断增加，这在统计学上是显著的。这种益处见于 II 期和 III 期患者，也见于淋巴结阴性患者。这促使 FDA 在最近，即 2024 年 9 月，批准瑞博西尼用于辅助治疗。

这些药物有不同的副作用。阿贝西利更可能导致腹泻、疲劳、某些血细胞减少，而瑞博西尼更可能导致中性粒细胞减少、LFT 异常，我们必须监测 QT 间期延长。重要的是，尽管 LFT 异常仍然是一个问题，大约 10% 的患者存在 3 级 LFT 异常，但使用较低剂量的瑞博西尼可以改善毒性。

我们继续。对于有 BRCA1/2 基因突变的患者，也可以选择使用奥拉帕尼，这不仅在出现转移的情况下，而且在 BRCA1/2 突变患者的早期情况下都得到批准。

来自 OLYMPIA 的结果已经证明了持续的益处，不仅在侵袭性无病生存期方面，还体现在总生存期方面。在辅助治疗的情况下，让药物显示出总生存期益处会非常困难，也具有挑战性，所以这一点非常值得注意。

总之，辅助药物 CDK4/6 抑制剂可用于高危激素受体阳性、HER2 阴性乳腺癌患者。高危淋巴结阳性患者可以使用阿贝西利。高危淋巴结阳性和高危淋巴结阴性患者可以使用瑞博西尼。

虽然瑞博西尼的数据在不断改进，不过，阿贝西利的数据比瑞博西尼的数据要更成熟。这两种药物具有不同的副作用，这需要医疗保健提供者和患者进行交流，决定哪种药物对他们来说是最好

的。需指出的是，对于 BRCA1/2 基因突变的患者，我们也可以为高危患者提供奥拉帕尼辅助药。

感谢您的关注。希望本期讨论对您的实践有所帮助。

---

### **Episode 3: 当前三阴性乳腺癌一线免疫疗法和 PARP 抑制剂指南的临床意义**

#### **Schmid 博士:**

欢迎收听 ReachMD CME。我是 Peter Schmid 博士。在今天这个简短的讲座中，我将根据当前的指南，谈谈免疫疗法和 PARP 抑制剂作为三阴性乳腺癌的一线治疗的使用。

三阴性乳腺癌是一种难以治疗的乳腺癌亚型。这是一种非常异质的疾病。事实上，我们可能会探讨，有没有一种类型的三阴性乳腺癌？通过许多研究和分类，我们可以发现，基于不同的生物学行为，三阴性乳腺癌有不同的亚型。在临床上，我们希望将这归结为一个临床策略。当然，临床决策也取决于转移性乳腺癌患者的表现，这包括预先治疗，目前，随着采用更强化的化疗以及采用免疫疗法治疗早期三阴性乳腺癌，预先治疗发生了很大变化。

化疗仍然是转移性三阴性乳腺癌的主要治疗手段，但近年来，新药物变得越来越重要，包括我今天谈到的免疫治疗、PARP 抑制剂以及抗体-药物偶联物，这些药物目前正在成为后续和二线或三线治疗的标准。

在转移性三阴性乳腺癌患者的一线治疗中，我们目前使用两个关键的生物标志物来指导我们的治疗决策。一个是 PD-L1，PD-L1 用于选择可接受免疫治疗的患者。另一个是寻找种系 BRCA1 或 BRCA2 突变的基因检测，以了解患者是否可能受益于 PARP 抑制剂治疗。

在 PD-L1 阳性的患者中，PD-L1 阳性被定义为使用 22C3 测定的 CPS 评分为 10 或更高。对于 PD-L1 评分阳性的患者，当前的指南非常明确地推荐，一线化疗使用紫杉烷或吉西他滨/卡铂联合免疫检查点抑制剂帕博利珠单抗。这基于 KEYNOTE-355 试验的结果。该试验是一项随机的 3 期试验，旨在研究在标准化疗的基础上增加帕博利珠单抗以改善一线转移性三阴性乳腺癌患

者的预后。它证明了无进展生存期实现显著和有意义的改善，风险率为 **0.65**，将中位无进展生存期从单独化疗的约 **5.6** 个月改善到化疗免疫治疗的约 **9.7** 个月，即增加了 **4** 个月。

我们发现，这种益处几乎只出现在具有 **CPS 10** 的高 **PD-L1** 表达的患者中，而具有较低 **PD-L1** 评分或 **PD-L1** 阴性肿瘤的患者没有获益。无进展生存期的益处也转化为总生存期的显著改善，风险比为 **0.73**，生存期接近 **9** 个月，重要的是，这是我们首次提高转移性三阴性乳腺癌患者的生存期。因此，化疗，无论是使用铂还是紫杉醇，已经成为 **PD-L1** 阳性肿瘤患者的护理标准，并增加了帕博利珠单抗。

在 **PD-L1** 阴性肿瘤患者中，我们必须确定患者是否有 **BRCA** 种系突变。如果患者有 **BRCA** 种系突变，他们可以考虑用 **PARP** 抑制剂进行一线治疗。目前指南推荐的两种 **PARP** 抑制剂奥拉帕尼和他拉唑帕尼在两个 **3** 期试验中显示出非常相似的结果。这两个 **3** 期试验是轻度混合的，包括所有具有 **BRCA1** 和 **BRCA2** 种系突变，但在一线、二线或三线治疗中具有 **ER** 阳性或三阴性转移疾病的患者。

以一种非常令人信服的方式，它们显示了非常相似的结果，证明了无进展生存期的改善，风险比为 **0.54-0.58**。**PARP** 抑制剂具有较高的缓解率，这总能令人印象深刻，在一线治疗中，在 **60%** 的范围内。并且治疗后，中位 **PFS** 大约为 **7** 至 **9** 个月。

尽管我们在一线接受 **PARP** 抑制剂治疗的患者群体中看到了可能的生存信号，但是这些研究未能显示总生存期益处。根据指南，对于没有 **PD-L1** 阳性肿瘤且没有携带 **BRCA1** 或 **BRCA2** 种系突变的患者，化疗仍然是护理标准。我们通常会考虑紫杉烷类或卡铂，但根据预先治疗和疾病及无治疗间隔时间，我们有时不得不选择其他化疗方案，例如卡培他滨或艾日布林，并且可能在未来使用目前正在进行一线随机试验的抗体-药物偶联物。

很遗憾，本期的时间已到尾声。非常感谢您的观看。

---

#### **Episode 4: 以 HER2 为导向的疗法在 HER2+ 转移性乳腺癌二线治疗中的作用**

**Schmid 博士:**

大家好。我是 Peter Schmid 博士。欢迎收听 ReachMD CME。在这一期，我们将关注 HER2 阳性转移性乳腺癌的二线治疗。

HER2 阳性转移性乳腺癌非常奇特。许多年来，我们认为我们达到了一个平台期，很难改善转移性 HER2 阳性乳腺癌患者的预后。我们在一线环境中具有非常明确的护理标准，现在也仍然是护理标准。这是一种基于紫杉烷的化疗联合曲妥珠单抗/帕妥珠单抗双重 HER2 阻断。其结果是大约 18 个月的无进展生存期。当我们谈论新药物的其他数据时，记住这个数字会很有帮助。

同样，在过去，二线治疗患者将接受一种名为 T-DM1 的抗体-药物结合物的治疗。一项随机试验显示，无进展生存期约为 7 至 9 个月。现在，它已经被一种称为“德曲妥珠单抗”的新抗体-药物偶联物取代。这是 ADC 的一种新形式，一种第三代抗体-药物偶联物。这些第三代 ADC 具有非常明显的旁观者效应，因此，对于我们在二线 ADC 中看到的某些化合物，其活性显著提高。

T-DXd 已经在 HER2 阳性患者的两个 3 期试验中进行了探索。DB-02 试验是针对已经接受另一种 ADC T-DM1 的患者的试验。在这项试验中，大约 47% 的患者接受 T-DXd 作为二线治疗。大多数其他患者是三线治疗和后续线治疗，并与内科医生的治疗进行比较，例如使用 HER2 靶向药物的标准化疗。

无进展生存期方面的风险比为 0.35，德曲妥珠单抗有利于无进展生存期，中位无进展生存期为 70.8 个月，而内科医生选择的治疗为 6.9 个月。所以无进展生存期有了显著提高。

此领域的第二项试验 DB-03 是一项随机试验，对德曲妥珠单抗和 T-DM1 两款 ADC 进行了直接比较。同样，这是一个主要在二线和三线环境下进行的试验。其中有 39% 的患者接受二线治疗，约 10% 的患者接受一线治疗，其余患者接受三线及后续线治疗。风险比为 0.33，再次具有显著性。德曲妥珠单抗的中位无进展生存期接近 29 个月。

想想，能够在二线和三线治疗中实现 29 个月，与我们目前在一线治疗中使用紫杉烷类和双重 HER2 阻断达到的 18 个月相比，这是一个非常重要的进步。而对照组只有 6.8 个月，这表明德曲妥珠单抗的二线治疗效果是多么强大。缓解持续时间刚刚超过 3 年，但对我来说，在二线治疗中使用德曲妥珠单抗，在临床上非常重要的特征之一是缓解率非常高，接近 80%。相比之下，

T-DM1 的缓解率约为 34%。不出意外的是，这一方面提高了总生存期，同时也提高了肿瘤缩小患者的生活质量。

已经公开讨论的问题之一是：应不应该根据患者是否有脑转移瘤来改变我们的策略？在这种情况下，最近看到 DB-11 试验的数据非常有帮助，该数据比较了接受德曲妥珠单抗治疗的脑转移瘤患者和非脑转移瘤患者。数据显示，活动性脑转移瘤的缓解率超过 60%，在患有未治疗的活动性脑转移瘤的患者中甚至更高，缓解率接近 80%。脑转移患者的无进展生存期约为 17 个月。我发现，真正惊人的是，有或没有脑转移的患者的总生存期似乎相对相似。

使用德曲妥珠单抗后，我们有一种活性非常高的化合物作为二线治疗，不仅用于颅外疾病，现在还用于颅内疾病，因此被推荐作为二线转移性 HER2 阳性乳腺癌患者的护理标准。

希望您觉得本期内容很有帮助。感谢您的关注，我期待在未来继续讨论这个问题。

---

## **Episode 5: HER2 低乳腺癌定义和治疗的指南建议**

### **Mayer 博士：**

大家好。我是波士顿 Dana-Farber 癌症研究所的 Erica Mayer。我们今天将主要讨论在 HER2 低乳腺癌定义和治疗的指南建议。

首先，HER2 低的定义是什么？当 HER2 检测首次开发时，它主要用于区分阳性和阴性，具体来说，免疫组织化学阳性，IHC 3+，或阴性，IHC 2+，1+ 或零。它不是为了观察低水平的 HER2 或区分低水平和完全阴性而设计的。

然而，近年来我们开始了解到，在 HER2 检测中可能有细微的差别，HER2 阴性实际上并不一定是阴性。已经证明，可能存在一个中间类别，即 HER2 低，这包括大约 60% 到 65% 的我们认为的 HER2 阴性疾病。这包括患有 HER2 2+ 和 HER2 1+ 疾病的患者。这一点很重要，因为在药物开发领域，正在开发针对具有这种中间 HER2 染色的患者的药物。这一类别中最著名的药物是德曲妥珠单抗，或 T-DXd。这是一种以 HER2 受体为靶向的抗体-药物偶联物。这种药物已被证明在 HER2 阳性乳腺癌中具有高度活性，因此很明显 HER2 阳性，并在这种情况下获得批

准。然而，最近，我们看到了一些非常令人振奋的数据，这些数据是关于这种药物在 HER2 低乳腺癌患者中的应用。我们首先看到了来自 DESTINY-Breast04 研究的数据。这是在 HER2 低乳腺癌患者中进行的一项非常重要的研究。HER2 2+、HER2 1+，可能是激素受体阳性，甚至是激素受体阴性，基本上是三阴性的患者都属于这一群体。

这些患者之前接受了 1-2 次化疗，并被随机分配接受 T-DXd 或提供者选择的治疗。这项研究的结果非常引人注目，在 ASCO 全体会议上发表，证明了无进展生存期和总生存期的实质性改善。这是令乳腺癌群体非常振奋的数据。这确实导致 FDA 批准 T-DXd 用于预先治疗的 HER2 低转移性乳腺癌。

谈到 HER2 低，它仍然脱离了 HER2 零的范畴。但是，如果检查这一类别，可以确定实际上有一个 HER2 超低特征，这大约是我们认为的 HER2 低的 20% 到 25%。这包括具有微弱、不完全膜染色、10% 或更少肿瘤细胞的癌症。所以只是轻微的 HER2 染色。

这与 DESTINY-Breast06 研究的设计相关。这是我们今年在 ASCO 2024 上看到的一项研究，这项研究招募了激素受体阳性的乳腺癌患者，可能是 HER2 低或 HER2 超低，出现转移后没有进行过化疗。患者随机接受预先 T-DXd 治疗和提供者选择的治疗，对大多数患者来说，提供者选择的治疗包括卡培他滨或紫杉烷。这项研究的结果也非常令人印象深刻，表明在无进展生存期方面，接受 T-DXd 治疗的患者比提供者选择的治疗有显著改善。现在有人可能会说，每个患者都应该在一线接受 T-DXd 治疗吗？诚然，这个数据非常令人印象深刻。然而，我们在 DESTINY-Breast06 之前的实践模式通常包括在一线治疗中为患者提供卡培他滨，这是一种口服且耐受性良好的药物，并在内分泌治疗和化疗之间建立了良好的桥梁。我认为，对于有症状且需要客观缓解的患者，在这种情况下提供 T-DXd 是非常合适的。但对于无症状、疾病负担轻、既往治疗中疾病控制间隔时间长的患者，这仍然是患者的首选，在这种情况下，卡培他滨可能是一个合适的选择，将 T-DXd 留给后线的治疗。

那么，纯 HER2 零患者的效果如何呢？有一项名为 DAISY 的小型研究，研究了 T-DXd 在 HER2 低、HER2 阳性甚至 HER2 零患者中的活性，表明一小部分患者确实对 T-DXd 有一些反应。这为一项名为 DESTINY-Breast15 的正在进行的研究提供了支持，该研究招募了 HER2

低、HER2 超低和 HER2 零的患者，在这种情况下提供 T-DXd。这将有望帮助我们更好地了解，T-DXd 是否在 HER2 的整个范围内都有活性。

所以综上所述，根据 DESTINY-Breast06 的研究结果，T-DXd 可在一线治疗中用于激素受体阳性、HER2 低和超低的患者，而根据 DESTINY-Breast04 的研究结果，则可用于二线治疗。

这项小型 DAISY 研究表明，这种活性可能在整个范围内是连续的，但我认为，重要的是，能够确定 HER2 状态，而不再仅是提供非阳即阴这种二元结果，这在当今非常重要。这需要与病理学家进行良好的沟通，向他们询问患者的 HER2 是否超低，并真正深入研究 HER2 检测。最终，我们可能需要更好的 HER2 检测来帮助我们更精确地了解谁是我们治疗的合适候选人。

很遗憾，本期的时间到了。非常感谢您的观看。

## **Episode 6: EBC 的新兴治疗方法**

### **Gradishar 博士：**

大家好，我是西北大学的 Bill Gradishar 博士。欢迎收听 ReachMD CME。今天，我将回顾一些早期乳腺癌的新兴治疗方案。

作为一种介绍，我认为每个人都认识到我们已经采用了许多不同的策略：利用新辅助治疗或辅助治疗，或者两者兼有。我们通常根据疾病的特征和患者的特点做出决定。尽管如此，我们仍然可以认为，乳腺癌被广泛分为激素受体阳性、三阴性和 HER2 阳性乳腺癌。在这些领域中的每一个领域，都有新的策略来尝试和提高患者的治疗效果。

先从最后一个开始介绍，我们通常认为 ER 阳性乳腺癌对化疗不敏感；我们常常只依靠内分泌治疗，而免疫疗法还没有在那个领域找到立足之地。但最近报告的 KEYNOTE-756 试验研究了对高风险 ER 阳性患者使用新辅助化疗，以帕博利珠单抗的形式，伴或不伴免疫疗法。该研究表明，通过在新辅助化疗方案中使用帕博利珠单抗，可以显著提高 PCR 率，从大约 15% 提高到 24%。

现在这本身就显示了免疫疗法的数字优势，但我们当然必须确定，我们是否会看到任何关键终点的改善。具体来说，我指的是无事件生存期，这是一个下游临床结果，然后就是总生存期。在该试验中，他们发现，在增加了帕博利珠单抗治疗后，ER 表达较弱或 PD-L1 状态较强的患者往往获益最大。

我们还知道，在过去几年中，抗体-药物偶联物在各种不同类型的乳腺癌中一直是一个重要的主题，无论是在疾病晚期还是早期。我们已经有了大量关于德曲妥珠单抗的数据，并且当我们寻求它在疾病早期的应用时，这种情况将会继续。这方面的几个例子包括 DESTINY-B05 和 DESTINY-B11 试验，B 代表乳腺癌。

在 B05 试验中，观察了德曲妥珠单抗与 T-DM1 在新辅助治疗后仍有残留病变的患者中的应用。在这种情况下，护理标准仍然使用 T-DM1，但我们现在有数据表明，在出现转移的情况下，T-DXd 或德曲妥珠单抗可能是一种更有效的治疗方法。DESTINY-Breast05 试验正在评估这种比较，以确定 T-DXd 是否实际上转化为更好的无事件生存期，或许能改善总生存期。我们还没有获得这方面的数据。

相比之下，DESTINY-B11 试验正在研究在新辅助治疗中引入 T-DXd 是否比紫杉烷-曲妥珠单抗-帕妥珠单抗的典型方案更有优势。在这项试验中，患者要么接受德曲妥珠单抗治疗 4 个周期，然后接受紫杉烷-HP 方案，要么接受高剂量 AC 治疗，然后接受曲妥珠单抗和帕妥珠单抗以及紫杉烷。B11 试验将研究 PCR 率，然后最终当然是研究患者的总体预后，以确定这种策略是否有任何优势。

此外，在抗体-药物偶联物的主题中，药物达托波他单抗-德鲁替康是另一种在转移性疾病中具有显著活性的药物，它也正在早期阶段进行评估。在 TROPION-Breast03 试验中，有一项工作是确定接受新辅助治疗，然后在手术时发现残留病变的三阴性乳腺癌患者。她们将被随机分配接受达托波他单抗-德鲁替康，或简称为 Dato-DXd，以及免疫疗法度伐利尤单抗。然后将与卡培他滨-帕博利珠单抗或 Dato-DXd 进行比较。这同样是一个正在进行的试验。我们没有这项试验的数据。但同样，我们的目的是看看能否改善那些因手术时发现残留病变而被认为具有持续高疾病复发风险的患者的预后。这是一项建立在转移性疾病背景下观察的试验，表明 Dato-DXd 具有显著的活性，可能会转化为改善早期疾病患者的预后。

现在，所有这些试验都可能在早期事件方面，例如 PCR 率，表现出一些差异，但疗效的最终衡量标准将是无事件生存期和总生存期是否得到改善。此外，即使这些衡量标准得到了改善，它们在副作用方面的代价是什么？在考虑这些疗法如何取代我们目前认为的一线疗法时，需要考虑所有这些因素。最终，这些因素可能会影响指南，例如 NCCN 指南，以及我们是否应该、何时以及如何将这些治疗纳入患者可用的标准疗法。

感谢您的关注。希望这个讨论对您的实践有所帮助。

---

## **Episode 7: MBC 不断发展的治疗前景：新兴疗法**

### **Gradishar 博士：**

大家好，我是西北大学的 Bill Gradishar，欢迎收听 ReachMD CME。在这个简短的讲座或讨论中，我将谈论一些治疗转移性乳腺癌的新兴策略。

在这个领域，我们知道，我们在乳腺癌的所有不同亚型方面都取得了很大进展，无论是三阴性乳腺癌、HER2 阳性疾病还是内分泌敏感型乳腺癌。已经采用的策略包括通常与内分泌治疗相结合的新型靶向治疗；例如，免疫疗法和实际上更新的抗体-药物偶联物已被证明对三阴性乳腺癌和 HER2 阳性疾病非常有效。

话虽如此，但有一个不言而喻的事实是，转移性乳腺癌无法治愈，因此努力改善预后方面的需求尚未得到满足。尽管我们有非常有效的治疗方法可以延长生存期、延长需要改变的治疗方法之间的时间，但显然需要更新的治疗方法。

在该领域，有各种不同的药物。我已经提到了其中的一些，但在抗体-药物偶联物中，有一些非常有帮助，包括达托波他单抗-德鲁替康，在许多被称为 TROPION 试验的试验中对其进行了评估，其中我想针对 TROPION-Breast01 和 TROPION-Breast02 这两个试验谈谈我的看法。

在 01 中，这是一群激素受体阳性的患者，她们对内分泌治疗不再敏感，可能已经接受过几次化疗方案。她们被随机分配到达托波他单抗-德鲁替康或医生选择的化疗方案中。据报告，在该试验

中，Dato-DXd 组的 PFS 改善了约 2 个月。这是一个明确的信号，与标准化疗相比，这可能提供一些优势。

现在，也对达托波他单抗-德鲁替康，或 Dato-DXd 进行评估的 TROPION-02 正在以新辅助治疗的形式进行，受试者是不被视为免疫疗法候选人的三阴性疾病患者。众所周知，根据帕博利珠单抗的 KEYNOTE 试验，这通常是三阴性乳腺癌新辅助治疗的标准。在 TROPION-B02 试验中，患者接受 Dato-DXd 或者接受化疗。这项试验将在大约 600 名患者中进行。我们还没有这项试验的数据。但同样，我们预计这将随着时间的推移而出现。

现在，关于抗体-药物偶联物，有几个其他明确的关注领域，在过去 5 年中出现的产生巨大影响的药物之一是德曲妥珠单抗。它已经在多种情况下进行了评估，其中也包括在转移性疾病的情况下。这是一种针对 HER2 的药物，最初明确显示在该领域具有显著的益处，但随后，也确定了在 HER2 低和超低的患者中，它也可能具有活性。

有各种各样的 DESTINY 试验，这一系列试验正在评估德曲妥珠单抗，这些试验有些已经被报道，有些正在进行中，我只提到其中的几个。最近得到很多关注的一个是 DB-06，或者说是 DESTINY-Breast06。这是一项观察 HER2 低或超低水平患者与医生选择的化疗相比的试验，明确显示德曲妥珠单抗优于化疗，包括在超低水平患者中。这是一个还没有被 ASCO-CAP 指南明确定义的群体，但它超过 0，不到 1%。这再次强调，所有乳腺癌患者中的很大一部分可能最终落入 HER2 阳性一直到 HER2 最低表达水平的范围内，这种策略可能是有帮助的。

其他试验，包括 DB-08，即 DESTINY-Breast08，正在研究德曲妥珠单抗与各种药物的联合用药，包括卡培他滨等化疗药物、芳香酶抑制剂和氟维司群等抗激素药物、卡帕塞替尼等靶向药物。卡帕塞替尼是一种 AKT 通路药物，也靶向 PI3 激酶。此外，还研究其与度伐利尤单抗和紫杉醇等免疫疗法的联合用药。同样，我们还没有这项试验的数据，但将会收集到，看看如何运用联合用药策略。

然后是 DESTINY-B09，也在研究我们是否能取代、摒弃 CLEOPATRA 方案。大家记得，CLEOPATRA 方案是我们治疗 HER2 转移性疾病的一线方案，包括紫杉烷、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗。在这项试验中，DB-09 将 CLEOPATRA 方案与 T-DXd 联合帕妥珠单抗或单独使用进

行比较。这将是一个非常重要的试验，虽然我们还不知道最终结果，但它可能最终显示德曲妥珠单抗优于紫杉烷-帕妥珠单抗-曲妥珠单抗方案。我们还在等待那个试验的结果。

现在，在小分子领域，仍然在 **HER2** 领域，我们在过去几年中有另一种药物获得批准，那就是图卡替尼，它遵循拉帕替尼、来那替尼和现在的图卡替尼的谱系，针对 **HER2** 人群。我们知道，**HER2CLIMB** 方案联合曲妥珠单抗、卡培他滨和图卡替尼优于卡培他滨和曲妥珠单抗，这也是 **HER2** 阳性乳腺癌伴活动性和 **CNS** 疾病患者的一种选择。

**HER2CLIMB-02** 试验将 **T-DM1** 与图卡替尼和 **T-DM1** 的组合进行了比较。这也表明，我们可以通过这种组合逐步改善 **PFS**。当然，在同一领域内，我们可以考虑其他组合，包括 **T-DXd**。虽然还不完全清楚这种药物在哪里使用，但是有证据表明，小分子药物和 **T-DM1** 的组合比单独使用 **T-DM1** 更好。

最后，**HER2CLIMB-05** 试验实质上是在观察 **CLEOPATRA** 方案，在 4 到 8 个周期的治疗后，得到缓解的患者通常会停止化疗，然后继续单独使用抗体。这将是我们认为的标准。在 **05** 试验中，患者继续按照 **H** 和 **P** 的护理标准继续治疗或者将转为接受图卡替尼和 **HP** 的联合治疗。同样，这个想法是，如果在这种情况下在 **HP** 中加入小分子药物，能不能进一步延长疾病进展的时间？我们还没有那个试验的结果，但是我们预计在未来一两年内会有结果。

最后，在 **ER** 阳性疾病领域，我们有许多不同的药物已经获得批准，小分子药物可以与内分泌治疗结合使用，包括几年前用于 **PI3** 激酶突变的阿培利司。然后是靶向 **AKT** 通路的药物，包括卡帕塞替尼。导致卡帕塞替尼获得批准的 **CAPitello-291** 试验清楚地表明，如果将卡帕塞替尼与氟维司群联合使用，而不是单独使用氟维司群，特别是在该通路异常的患者中，可以显著提高 **PFS**。所以该药获得了批准。与阿培利司相比，副作用可能更少，尤其是在高血糖方面。所以这是另一个例子，说明靶向特定通路的小分子药物可以改善 **ER** 阳性乳腺癌患者的预后。

我们正在探索一些不同的策略。有些策略已经导致药物获批供我们使用。其他策略仍在试验中，当结果出来时，我们将会看到那些数据向我们证明的含义。但最终目标是改善患者能够坚持特定治疗的时间，并延长他们的总生存期。这些策略是正在探索的实现这一目标的策略之一。

感谢您对本期内容的关注。虽然这些见解忽略了一些我们预期在未来几年将会进行的试验，但我仍然希望您能从中有所收获。

---

## **Episode 8: 专家观点：应用治疗指南定制治疗时的实际考虑**

### **Gradishar 博士：**

欢迎收听 ReachMD CME。我是 Bill Gradishar 博士，今天我们邀请到了 Erica Mayer 博士和 Peter Schmid 博士。我们今天的讨论将关注应用治疗指南为早期和晚期乳腺癌患者量身定制治疗时的实际考虑。

我们先从早期乳腺癌开始吧。Erica，能否谈谈，你是如何根据目前的 NCCN 指南优化早期乳腺癌治疗的？

### **Mayer 博士：**

谢谢。嗯，在医学肿瘤学中，数据驱动对我们的治疗决策非常重要。我们很幸运，我们有大量的临床试验数据，代表了几十年的工作。NCCN 指南确实是一个很好的资源，它反映了最前沿的数据，而且重要的是，由于我们的发展速度如此之快，新制剂和新药的批准速度如此之快，它们的更新非常频繁。

例如，随着 CDK4/6 抑制剂瑞博西尼最近被批准用于高危激素受体阳性、HER2 阴性乳腺癌的辅助治疗，这一批准已经反映在当前版本的 NCCN 指南中，这很好地立即反映在我们的指南中。

就我个人而言，我发现在我的实践中回顾 NCCN 指南非常有帮助，让我可以确认我的治疗决策符合最新的数据。

你在实践中是如何使用指南的？

### **Gradishar 博士：**

嗯，我对指南的制定有着既得利益，因为我是 NCCN 指南的主席。但话虽如此，无论是 ESMO 指南还是 St. Gallen 指南，无论是什么指南，ASCO 指南等等，我们都试图在通过临床试验和最佳临床决策获得的证据基础上发展它们。我们努力提取所有的信息，并希望针对特定的患者情况提出最佳的治疗方案。

正如前面所说，我们尽可能地遵守指南，在早期和晚期患者身上都是如此。正如 Erica 刚才所讨论的，随着其他疗法进入这一领域，早期环境变得越来越复杂。这里，我指的是在早期阶段联合使用 CD4/6 抑制剂进行内分泌治疗，以及在特定患者中使用 PARP 抑制剂。当然，我们还必须考虑如何在早期疾病环境中整合免疫疗法。

所有这些对于优化任何特定患者的护理都是不可或缺的。当我们看指南时，我们不认为它们是食谱，也就是说，我们不会进行公式化的治疗，一味地遵循指南中的内容，而是努力将临床试验产生的证据应用于为特定患者给予治疗时的最佳实践。

每个患者都是独特的。我们不仅要从他们所患疾病的角度来看待他们，还要考虑他们的整体状况，他们的共病是什么，然后决定指南上的内容是否适合特定的患者。

将指南转化为临床实践时，有哪些挑战？例如，能否有处方集或保险限制？

### **Mayer 博士：**

尽管指南非常全面，并且非常以数据为导向，但根据现有证据，仍然存在一些差距和局限性。例如，我们的许多非常有趣的试验可能有点像试点 2 期研究，或者有其他类型的创新试验设计来帮助解决重要的问题，但它们可能不会产生可以纳入 NCCN 官方指南的数据。这可能潜在地限制了适用性。

例如，有来自 NeoPACT 研究的数据，该研究探索了三阴性乳腺癌的非蒽环类术前方案的有效性和安全性。这些是非常有帮助和重要的数据，但它们没有反映在 NCCN 指南中，因此，这种方案实际上可能没有被支付者所涵盖。这在临床实践中造成了一些困难。最终，我们确实看到，支付者可能会要求在 NCCN 指南中包含特定的治疗方案或药物，如果没有出现在目录中，这可能会限制我们向患者提供这些药物的能力。

你对此有何看法？

**Gradishar 博士：**

我们会尽最大努力应用这些指南。当然，我们有时面临的障碍或挑战之一是获得保险覆盖，我们必须遵守指南。在美国，NCCN 指南通常是保险公司提供保险的路线图。这并不罕见，如果特定患者有细微的差别，我们必须经常与医疗主任交谈，并经历许多磨难，可以说，就是为了让给定的治疗获得批准。当新疗法进入指南时，这通常是最常见的。换句话说，我们必须确保保险公司明白，我们向患者提供的治疗有据可循，这些证据促成了指南做出改变。

正如 Peter 将要谈到的，这些指南会根据新数据的出现而频繁更新。我们经常参加国际和国内会议，会上展示了各项大型临床试验的最新数据。如果数据可靠，它可能会很快改变指南。例如，根据 NCCN 指南，我们经常会在会议结束后一周内接到电话，通常最重要的数据不仅会在会议上展示，而且这些天还经常会有与展示同步的出版物。我们将看看证据的水平是否足够，并几乎实时地对指南进行修改。有时保险公司并没有意识到这一点。而我们必须让他们意识到这一点。在我们自己的机构内，我们有时也有一套处方集，可以说，当新事物迅速出现时，我们就在追赶。

Erica，你如何平衡基于当前指南和患者偏好的治疗选择？

**Mayer 博士：**

我们很幸运，在乳腺癌中，我们确实有能力做出选择，我们不止一种方案供患者选择。这些时候，共同决策和真正花时间对患者进行教育会非常关键。

作为一个例子，我们现在有两个被批准的 CDK4/6 抑制剂用于辅助治疗。那就是阿贝西利和瑞博西尼，这两种药物在当前的 NCCN 指南中都被恰当地作为选项提及。现在，我们在如何使用这些药物方面存在差异，包括有资格使用它们的特定批准人群，我们使用每种药物的持续时间，副作用概况。当我们需要对患者进行教育时，这确实是一个完美的时机，当这两种药物都是我们的潜在选择时，我们需要通过共同决策来为特定患者做出最佳决定。

当然，尽管我们有所有可用的数据，当治疗选择不完全清楚时，我们的临床知识仍然存在一些差距。这里就有一个例子。**RESPONDER** 试验的数据表明，对于所有淋巴结阳性、激素受体阳性的绝经前乳腺癌患者，无论肿瘤基因表达谱评分如何，除辅助内分泌治疗外，辅助化疗也是有益的。

然而，**RESPONDER** 试验没有具体收集化疗诱导的卵巢抑制或闭经对这种化疗效果的潜在影响的数据，我们知道这是一种对激素受体阳性乳腺癌非常有效的治疗方法。所以，很难理解在试验中看到的化疗益处实际上有多少是化疗或闭经的继发影响。

这是我们知识中的一个空白，直到我们有了正在进行的 **NCTN** 抵消试验的数据，该试验正在前瞻性地看待这个问题。但是 **NCCN** 指南很难真正捕捉到微妙之处，因为可用的 3 期数据不一定有助于为临床灰色区域提供支持。因此，与患者一起回顾所有数据并做出共同的决定和治疗是非常重要的。

**Gradishar 博士：**

Erica，感谢你的精彩讨论。

**Peter**，现在轮到你了。我想问的是：在英国如何使用 **NCCN** 指南治疗转移性乳腺癌？应该说，我认为这样提问的方式可能有点太以美国为中心了，因为我的猜测是，在英国做出治疗决定时，你或许不遵守或不查阅 **NCCN** 指南。所以我想知道你用的是什麼指南？你是如何在日常治疗中运用它们的，或者不用？

**Schmid 博士：**

是的，谢谢你，**Bill**。你说得完全正确。指南通常针对某个地区。尽管我们会查阅 **NCCN** 指南，但我们也主要关注 **ESMO** 指南。但是 **ESMO** 指南、**ASCO** 指南或 **NCCN** 指南之间有很多重叠的内容。我想我会一直关注大多数指南的重叠之处。但是当然，我们可以发现这些指南可能不同的微妙差别。例如，如果我们看看三阴性乳腺癌，转移性疾病，一线，在欧洲我们有两种药物获批，批准了两种检查点抑制剂，帕博利珠单抗和现在的阿替利珠单抗。而在美国，只有一种药物获批。因此，指南略有不同，因为我们可以根据生物标志物的选择来选择不同的检查点抑制剂。或者，如果你在转移性疾病中使用二线三阴性乳腺癌治疗，**ESMO** 指南的权重略有不同，目前可

能给予戈沙妥珠单抗更大的权重，并在不同的治疗线中使用德曲妥珠单抗。但如果我可以这么说的话，这些是微妙的细微差别。

再看看 HER2 阳性转移性乳腺癌，也是在二线治疗环境中，NCCN 指南非常清楚地指出，德曲妥珠单抗是目前的治疗选择。然而，无论正确与否，ESMO 指南仍然纳入了脑转移，以及是否应该考虑使用图卡替尼或德曲妥珠单抗，但我认为，我们可以讨论 DESTINY-Breast12 的最新数据是否会改变他们的观点，并且指南可能会进行调整。

### **Gradishar 博士：**

是的，我完全赞同这些观点。我认为指南中令人放心的一点是，不管专家是在欧洲还是在美国，他们基本上都在看同样的数据。令人欣慰的是，他们得出了大体相同的结论。正如你所指出的，指南之间存在细微差别。某些药物可能在世界的某个地方获得批准，而在其他地方却未获批准，或者在一个国家获批，而其他国家则没有批准。所以有说明表示，如果指南中没有这种药物，就不能使用这种药物。

但是，如果这种药物不可用的话，指南确实为患者提供了其他的选择。我认为，指南的动态本质在于，它们不是静态的。这确实突出了一个事实，第一，为了及时了解如何最好地治疗患者，对于这一领域中的普通临床医生来说，真正跟上正在发生的一切是非常具有挑战性的。指南有助于提供思考问题的支撑或框架，它确实给了我们一个让医生快速了解最新信息的机会，这样他们就会获得最新的参考，从而可以将这些数据应用到他们的患者身上。

**Peter**，你如何根据指南选择治疗方案，同时考虑到法规或处方集的因素？同样，至少在某种程度上，这可能会涉及到一个问题，即在一个地方可以获得批准的药物在另一个地方却不能获得。

### **Schmid 博士：**

我认为这是一个挑战，实际上，这甚至是患者面临的一个挑战。对此，我们还没有一个明确的答案。以二线和三线 ER 阳性、HER2 阴性乳腺癌中的抗体-药物偶联物为例，ESMO 和 NCCN 指南都非常明确地指出，对于 HER2 低的患者，德曲妥珠单抗是二线策略。在稍晚的治疗线中，我们有戈沙妥珠单抗等。在欧洲的某些地区，这两种 ADC 目前都不能用于 ER 阳性乳腺癌。所以，虽然有明确的指南建议，但我们却不能给患者使用。

现在，幸运的是，正如你所指出的，指南提供了替代方案。我认为，几乎没有什么情况是你在指南中找不到答案的；你只需要选择和加以应用。同样，我们必须观察我们面前的患者，观察她的预先治疗情况，观察她的癌症特征，癌症的行为。你可以在指南范围内治疗，但如果你不观察患者，对于指南中列出的 A 和 B 两种方案，不弄清楚什么时候 A 治疗方案比 B 治疗方案更好，治疗效果仍然会很差。

我认为，像你之前说的那样，转移性乳腺癌的治疗仍然是一种艺术形式，而不仅仅是在处方书上传授。这是对我们的指导，但这种指导需要应用，需要与患者共同决策，最好是在多学科的环境中，然后在正确的时间为准患者选择正确的治疗。

**Gradishar 博士：**

对。说得好。你的回答实际上让我想到了下一个问题，即是否有特定的患者资料或临床情况在指南中没有明确表达，因为通常在指南中，会有疾病分期、肿瘤、肿瘤的分子标记物，然后会提供治疗选择。但是它没有考虑到功能状态、共病和其他因素。

那么，当你在考虑治疗建议时，如何整合这些因素呢？

**Schmid 博士：**

是的。同样，关键决定因素之一是预先治疗。以一线内分泌治疗为例，将有越来越多的患者已经在辅助治疗中使用 CDK4/6 抑制剂，但目前还不清楚，也没有得到很好的反映，因为关于如何做到这一点，指南中没有提供相关数据。我们必须谨慎解读这些数据，但要努力弄清楚，我们是否仍然相信这些疗法有益处。类似的情况，例如，在三阴性乳腺癌中，新辅助治疗已经采用了免疫治疗。但是，当患者疾病复发并且已经接受过免疫治疗时，我们能对她们做些什么呢？

有些情况下，我们只是没有得到数据。如果没有数据，指南就不可能绝对清晰，我们需要认识到这些局限性，然后以一种明智的方式工作。这就要检查各种参数，分析患者的预先治疗情况，还要观察她们的当前状态。我经常查看疾病模式和疾病动态。患者是有两个生长非常缓慢的骨转移瘤，还是快速生长的累及肺和肝的内脏疾病，这两者之间是有区别的。你可以选择不同的策

略，即使理论上你可以为这些患者选择相同的治疗方法。患者的观点显然也非常重要。我之前就说过，我认为，多学科投入也非常有帮助。

**Gradishar 博士：**

是的。我同意。我认为指南也不是公式化的。有一点你说得非常好，指南把你面前的患者作为背景考虑。我们都知道，在很多情况下，依靠轮椅行动的 80 岁患者，与 60 岁或 40 岁的患者会有很大的不同。我们不仅要考虑她们可能的寿命，还要考虑她们对特定疗法的耐受性。这是我们做决定时要考虑的一部分因素，但是当然，患者也会考虑这个问题。你也提到了许多不同的细微差别。有的患者缺乏激素受体，它们并不属于严格意义上的三阴性疾病，但我们知道，它们的行为类似于三阴性疾病。对于这部分患者，如果我们可以在早期进行免疫治疗，我们可能会选择这样做，即使这并不严格符合指南。

好的，感谢 Peter 和 Erica 为这个重要的话题提供了精彩的讨论。感谢观众们对本期内容的关注。希望这个讨论对您的实践有帮助。谢谢。

---

**Episode 9: HR+、HER2- 高风险 EBC 的管理：病例讨论**

**Mayer 博士：**

欢迎收听 ReachMD CME。我是波士顿 Dana-Farber 癌症研究所的 Erica Mayer。在这个简短的讲座中，我将展示如何根据目前的 NCCN 指南，为激素受体阳性、HER2 阴性的高危早期乳腺癌选择治疗方法。我想通过一个病例演示来说明这一点。让我们开始吧。

总的来说，我们在激素受体阳性、HER2 阴性的早期乳腺癌的治疗方面取得了一些令人振奋的新进展，包括 CDK4/6 抑制剂的使用和辅助药 PARP 抑制剂的使用。但是，对于某些患者，我们如何将这些疗法整合在一起呢？让我们在一个病例的背景下探讨这一点。

请考虑这样一个患者，也许这是你实践中的一个患者，我们要考虑如何整合她的系统性辅助治疗计划。我来讲讲这位患者的情况。这是一位 38 岁的患者，处于绝经前阶段。她前来就诊时，右侧乳房有一个 5 厘米的肿块，并伴有可疑的腋窝淋巴结。乳腺活检显示浸润性导管癌 2 级，ER

阳性 80%，PR 阳性 30%。HER2 为 1+。她的腋窝活检呈阳性。她进行了早期基因检测，结果显示任何致病种系突变都呈阴性。

她接受了新辅助化疗，剂量密集的 AC+T，然后接受了双侧乳房切除术和腋窝淋巴结清扫术。她的标本显示有残留病变，3 厘米的浸润性肿瘤，化疗效果极低，15 个淋巴结中累及 4 个。所以她有相当高的残留病变负担。她现在回到诊所讨论治疗方案。她将接受乳房切除术后的放疗。

接下来，我们来考虑一下她的系统性治疗方案。当然，我们将对她进行辅助内分泌治疗，对于这位绝经前的高危患者，将包括卵巢抑制和芳香化酶抑制剂。因为她还年轻，她可能会考虑卵巢切除术。

但是除此之外，你会对她进行什么样的系统性治疗？以下是一些选择：阿贝西利、瑞博西尼、奥拉帕尼、帕博利珠单抗、联合用药。

想一想。

在这种情况下，除了我们正在进行的辅助内分泌治疗，我还会选择阿贝西利。该患者符合 monarchE 研究的标准。实际上，在几个方面她都符合。她的病属于高危类型，术前化疗后有 4 个阳性淋巴结残留，肿瘤大小为 5 厘米，这正是参与 monarchE 研究的患者类型。我们从 monarchE 获得了成熟的随访数据，显示侵袭性无病生存期有了明确的提高，随着时间的推移，这一数据已增长至近 8%。所以这是一种在辅助治疗中起作用的药物，对她来说是一个合适的选择。

你可能会想到另一种 CDK4/6 抑制剂，瑞博西尼。在这里，考虑到在高危患者身上获得的阿贝西利数据的成熟度，我可能不会选择瑞博西尼。当然，虽然还在与这位患者讨论副作用，但也可以考虑使用此方案。这就是我们对这位患者的选择。

现在，让我们稍微改变一下她的情况。她仍然是 38 岁。仍然以同样的病情就诊。但是当她做了基因检测后，结果是阳性。她存在 BRCA 2 突变。她继续进行术前化疗。术后她仍有残留病变，4 个阳性淋巴结，肿瘤从最初的 5 厘米缩小到 3 厘米。现在我们回到系统性治疗的选择。同

样，她将接受辅助内分泌治疗。因为基因突变，她可能会做卵巢切除术。你会为她提供什么方案？阿贝西利、瑞博西尼、奥拉帕尼、帕博利珠单抗？

作何选择？有什么想法？

在这种情况下，出于我们刚才讨论的原因，我仍然对阿贝西利感兴趣。但是在这里，因为存在 **BRCA** 突变，所以可以提供的方案还有奥拉帕尼这一辅助药。我们从 **OLYMPIA** 研究中了解到，高危激素受体阳性患者接受奥拉帕尼辅助治疗一年，不仅可以降低患病风险，还可以提高总生存期。我们会优先考虑任何可提高总生存期的药物。所以在这种情况下，我想优先考虑给这位患者提供奥拉帕尼。

所以，我们可能认为我们有两种活性药物，那我们如何管理它们呢？我们会同时给药吗？还是选择效果最好的一个？我想在这种情况下，我们可以排序。重要的是要记住，在 **monarchE** 中，患者可以在手术后 **16** 个月内进入研究。这意味着患者，也就是你的患者，可以接受一年的奥拉帕尼辅助治疗，完成后继续进行 **2** 年的阿贝西利辅助治疗。

因此，她可以通过排序，在几年内完成所有的治疗，并有希望获得这两种药物的益处。

现在，让我们改变一下病例的情况。这次，还是同一个患者，同一个年龄。她还是有基因突变，但是现在淋巴结阴性。她的前期腋窝活检呈阴性。她手术时做了前哨淋巴结活检，结果是阴性。所以她是真正的淋巴结阴性患者。再想一想，我们的系统性治疗方案有哪些？阿贝西利、瑞博西尼、奥拉帕尼、帕博利珠单抗。

在这种情况下，她是阴性淋巴结。请记住，阿贝西利只被批准用于淋巴结阳性患者，而不是淋巴结阴性患者。但是瑞博西尼被批准用于高危淋巴结阳性和高危淋巴结阴性。这将是一位非常适合提供辅助瑞博西尼辅助治疗的患者。请记住，根据 **NATALEE** 的数据，瑞博西尼以略低的剂量给药 **3** 年。

现在，棘手的问题是奥拉帕尼怎么办？考虑使用阿贝西利时，可以进行同样的排序吗？在 **NATALEE** 研究中，患者可以在开始辅助内分泌治疗的 **12** 个月内进入研究。这是一个比

monarchE 更紧的时间窗口，但我认为，仍然可以做到这一点，可以让这位患者使用奥拉帕尼一年，然后使用瑞博西尼 3 年。

这可以为该患者提供很多治疗，我认为这里需要考虑的一件非常重要的事情是，如果你知道你要这样做，那么应尽早做好基础工作，让患者做好准备非常重要。这无疑是一场马拉松式的治疗，但总的目标是让她从我们所能提供的每一种治疗中获得所有的益处，希望能实现最好的预后。

非常感谢大家的关注。希望这个病例讨论能够帮助大家在实践中选择治疗方案。谢谢。

---

## **Episode 10: 一线疾病进展后 HER2 低 MBC 的管理: 病例讨论**

### **Schmid 博士:**

大家好。我是 Peter Schmid 博士。欢迎收听 ReachMD CME。今天我很高兴与大家分享一个关于 HER2 低转移性乳腺癌患者在一线化疗后的管理案例。这种情况在最近几年发生了很多变化，我们也预计未来会发生更多变化。

我想与大家分享一名患者的病例，该患者最初于 2017 年出现局部晚期左侧乳腺癌。她接受了新辅助化疗，有良好的临床缓解，但仍然如预期的那样，存在手术后残留病变，并接受了来曲唑辅助治疗。不幸的是，这名患者在 2021 年 9 月出现了相对早期的转移性疾病复发，并伴有肝脏、骨骼和淋巴结转移，因此她接受了来曲唑治疗，这是一种芳香化酶抑制剂疗法，持续时间刚刚超过 3 年半。

肿瘤最初为 ER 8 和 HER2 1+，但在转移复发时，再次活检，ER 是 6，仍为 ER 阳性，但 HER2 在免疫组织化学上为 0。患者接受了 [一种芳香化酶抑制剂] 和瑞博西尼的治疗，但不幸的是，大约 10 个月的反应相对令人失望，之后出现肝脏和骨骼进一步进展。当时的基因检测显示 ESR1 和 PIK3CA 为野生型，因此根据二线内分泌治疗，她接受了地塞米松/依维莫司治疗，但在 3 个月内，肝脏和骨骼进一步进展。

该患者接受了紫杉醇的一线化疗。坚持这种治疗大约 6 个月，然后肝脏、骨骼和腹膜疾病进一步进展。

当然，这里的问题是，我们的下一个策略是什么？我们应该为该患者重新活检吗？我们应该考虑用卡培他滨进一步化疗吗？通过抗体-药物偶联物治疗，例如德曲妥珠单抗或戈沙妥珠单抗，这位患者有可能获益吗？

现在，如果你看看这些数据和我们治疗二线 ER 阳性乳腺癌患者的方法，其中一个问题是，这是一位 HER2 低病患者吗？这位患者显然在 2017 年和 2018 年最初都有低 HER2 表达。出现转移后，在她的再次活检中，肿瘤不再是 HER2 低，但是我们已经知道，低 HER2 表达可以随着时间而变化。无论最后一次活检显示什么，只要过去有一次活检显示 HER2 低表达，定义为 1+ 或 2+，就可以考虑对患者进行 HER2 低靶向治疗。

如果你看看这种情况下目前可用的数据，当然，指南中提到了许多化疗方案，则可以考虑。卡培他滨是一个很好的方案。长春瑞滨、艾日布林等，仅举几例。但是最近，我们看到第三代抗体-药物偶联物取得了令人印象深刻的结果。第三代 ADC 很有趣，因为它们具有明显的旁观者效应，并且确实增加了活性，不仅是在高靶表达的患者中，更重要的是，在低靶表达的患者中也是如此。因为这个原因，这个新概念被发展成为一种叫做 HER2 低疾病的治疗亚型。这是治疗性的，而不是生物性的。HER2 IHC 0 或 HER2 IHC 1+ 或 2+ 的患者有着非常非常相似的生物学特征。这些肿瘤本质上表现相同，但 HER2 表达较低的患者可以考虑使用一种称为德曲妥珠单抗的抗体-药物偶联物进行治疗。这以 DESTINY-Breast04 试验的结果为基础，该试验是一项针对 HER2 低疾病患者的随机试验。如你所知，HER2 低被定义为 IHC 1+ 或 2+，或者换句话说，在超过 10% 的患者中有低到中度染色，即 IHC 2+，或者在超过 10% 的癌细胞中有微弱或不完整染色，即 IHC 1+。

在这项试验中，患有 HER2 低疾病和 ER 阳性或三阴性乳腺癌并且之前接受过至少一次转移性乳腺癌治疗的患者，将随机接受 HER2 ADC 德曲妥珠单抗或标准护理化疗。大约 58% 的患者接受这种治疗作为二线治疗。约 42% 的患者将它作为三线治疗。大多数患者 ER 阳性。只有大约 60 名患者是三阴性。

试验结果显示，主要终点，即无进展生存期，出现显著和有意义的改善。风险比为 0.37，无进展生存期从大约 4.2 延长到大约 9.6，足足两倍多。同样，目前我们在许多 ADC 中看到的缓解

率很高，令人印象深刻，约为 **52.6%**，这不仅改善了生活质量，也改善了总生存期，风险比为 **0.69**，约 **6** 个月的生存受益。

对于称为戈沙妥珠单抗的第二种抗体-药物偶联物，我们也有类似的数据，它使用类似的有效载荷，类似于抗体的化疗药，也是一种拓扑异构酶-1 抑制剂。但是该抗体靶向的是 **TROP2** 而不是 **HER2**。与标准护理化疗相比，戈沙妥珠单抗在二线、三线或四线治疗患者的无进展生存期和总生存期方面同样具有显著改善。这在所有 **ER** 阳性疾病亚型的患者中均可见到，例如激素难治性，因此包括 **HER2** 低和 **HER2** 零患者。

目前的指南明确指出，已经接受过一次化疗并且 **HER2** 低的患者，应考虑使用德曲妥珠单抗进行治疗，因为与标准化疗相比，它具有更高的疗效。**HER2** 低疾病定义为过去的任何阳性 **HER2** 低检测。替代治疗方案是戈沙妥珠单抗或其他化疗方案。

非常感谢您观看这些病例讨论。希望这将有助于在实践中指导您选择治疗方案。