

Episode 1

Campos 博士:

欢迎收听 ReachMD CME, 我是 Susanna Campos 博士。

Salani 博士:

我是 Ritu Salani 博士。

Campos 博士:

Salani 博士, 有哪些临床数据支持指南中推荐的原发性、晚期或复发性子宫内膜癌一线免疫治疗方案呢?

Salani 博士:

如大家所知, 这几年对于子宫内膜癌治疗来说确实令人振奋, 尤其是在错配修复缺陷 (dMMR) 患者群体中, 而且我们也在晚期及复发性病症的治疗方面看到了实际进展。目前有四项关键试验着眼于化疗联合免疫检查点抑制剂治疗。所有这些研究都采用了类似策略, 即将卡铂和紫杉醇化疗策略与化疗联合免疫检查点抑制剂再加上维持治疗策略进行对比。这些研究目前存在一些关键差异, 包括 PARP 抑制剂的潜在作用, 但我想重点讲讲检查点抑制剂的作用。

我想重点谈谈三项已在美国获得批准的研究, 第 1 项是 KEYNOTE-868 或 NRG-GY018, 研究了帕博利珠单抗联合化疗; 第 2 项是 RUBY 试验或 GOG-3031/ENGOT-EN6, 研究了 Dostarlimab 联合化疗; 最后一项是 DUO-E, 研究了度伐利尤单抗联合化疗。另外还有 AtTEnd 试验, 其研究了阿替利珠单抗联合化疗。非常有趣的是, 这四项试验均表明, 在复发性和晚期子宫内膜癌病例中, 化疗联合检查点抑制剂治疗对无进展生存期 (PFS) 都有着深远影响。这些患者都患有可测量的疾病。我们发现了总生存期方面的一些趋势, 尽管相关数据仍在不断完善和报告当中, 但在这种情况下, 已经产生了很大影响。

我们也发现无错配修复缺陷 (pMMR) 患者群体能从中获益, 尤其是在 PFS 队列中。我们仍在等待更长期的随访数据, 但也发现了总生存期方面的一些趋势。这确实改变了护理标准。

Campos 博士，你能否谈谈这些数据如何为现行美国国家综合癌症网络 (NCCN) 指南提供依据？

Campos 博士：

谢谢。我认为是过去 2 年里的关键试验。根据你刚刚详细介绍的 018、RUBY 以及 DUO-E 这三项试验，特别是度伐利尤单抗联合化疗组，这些实际上已经转化为复发性子宫内膜癌一线治疗的首选推荐类别。现在，NCCN 指南中列出了帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇的治疗方案，但癌肉瘤除外，因为 018 试验中未纳入癌肉瘤，而 RUBY 试验则纳入了。此外还列出了 Dostarlimab 联合卡铂和紫杉醇的治疗方案。最近，我们又新增了度伐利尤单抗联合卡铂和紫杉醇的治疗方案，且仅针对 dMMR 患者群体。

这些试验对于改变子宫内膜癌患者的前期治疗以及复发情况下的治疗至关重要。要知道，这些方案也用于 III 至 IV 期肿瘤治疗，属于 1 类推荐。其他一些推荐还包括为患有子宫乳头状浆液性癌或癌肉瘤且 HER2/neu 阳性的患者使用曲妥珠单抗治疗。

所以，无论是在学术实践还是社区实践中，这些试验都非常有帮助。

Salani 博士：

我认为我们发现的一个关键点是，错配修复缺陷患者确实能从检查点抑制剂治疗中明显获益，这也是 NCCN 指南着重强调的内容。我认为，我们仍在不断探索和了解 pMMR 患者群体。你提到了曲妥珠单抗，尤其是针对那些 HER2 表达和/或扩增和/或野生型 p53 的患者，我们在这类患者中看到了诸如塞利尼索等新的治疗策略。

但我认为 NCCN 指南提供了全面概述，尤其是对于那些可能并非日常或经常诊疗子宫内膜癌的执业医师而言。对于错配修复缺陷肿瘤患者而言，化疗联合检查点抑制剂治疗再加上维持治疗策略的作用值得重点强调。这种治疗方案正在改变格局，不仅疗效有所改善，而且还很可能正在为许多这类患者提供治愈的机会。

Campos 博士：

同意。Salani 博士和我们都任职于 NCCN 子宫疾病委员会，我们委员会努力掌握相关数据。我认为这带来了非常宝贵的经验以及一套完善的指南，希望能真正为学术和社区实践服务。

这次讨论虽然简短，但非常精彩。我希望我们能给大家带来一些思考，感谢您的收听。

Episode 2

Colombo 博士：

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Nicoletta Colombo 博士。

Campos 博士：

我是 Susana Campos 博士。

Colombo 博士：

Campos 博士，你能否谈谈有哪些临床数据支持指南中推荐的二线复发性子宫内膜癌生物标志物导向疗法？

Campos 博士：

我认为真正影响临床实践的主要研究之一是 KEYNOTE-775 研究。这是一项大型随机试验，从两个角度进行了研究，即乐伐替尼与帕博利珠单抗联合用药与化疗对比。化疗方案由医生选择，在这个特定病例中，使用的是紫杉醇或阿霉素。在 775 研究中有两个主要终点，乐伐替尼与帕博利珠单抗联合用药组明显优于化疗组。这已成为子宫内膜癌患者二线治疗的护理标准。

我认为，鉴于前期已开展了许多免疫治疗 (IO) 相关活动，我们目前在子宫内膜癌领域所面临的问题是在既往接受过 IO 的情况下，帕博利珠单抗与乐伐替尼联合用药研究该处于什么位置呢？我觉得这些研究最终都会落实。

另一个要素是 KEYNOTE-158 研究。就目前而言，这是一项时间较为久远的研究，针对的是高突变负荷的患者群体，也就是高 MSI 患者群体。在这一特定情况下，帕博利珠单抗在子宫内膜癌治疗方面效果显著。约有 49 名患者参与了这项特定研究，总体缓解率约为 57%。所以，在

子宫癌治疗方面，这项研究成了高 MSI 或高肿瘤突变负荷患者治疗的一种主要手段。显然，这不仅开启了免疫疗法在二线治疗中的角色演变，还使其逐渐延伸到了一线治疗。

还有一项我们经常听闻的研究，就是 DESTINY-PanTumor02 试验。这项研究非常有趣，研究对象包括一组妇科癌症患者。在这个病例中，我们谈论的是子宫内膜癌，但也涵盖了其他领域。有趣的是，每个队列仅包括 40 名患者，并且对患者进行了 HER2/neu 免疫组织化学 (IHC) 分析。此外还进行了集中分析，这一点确实很值得注意。子宫内膜癌队列中很明显的情况是，IHC 3+ 的患者总体缓解率超过 80%，这一数字相当惊人。

Colombo 博士，你能否谈谈这些临床数据如何为 NCCN 指南提供依据？

Colombo 博士：

好，谢谢。谢谢你的提问。关于复发性子宫内膜癌二线治疗的现行 NCCN 指南中包含了一长串的化疗药物清单，其中大多数药物的缓解率在 10%-15%。如果我们看一下标注为“在特定情况下有用”的生物标志物导向疗法，并根据你刚刚谈到的 775 试验数据，就会发现乐伐替尼/帕博利珠单抗是针对无错配修复缺陷肿瘤患者的 1 类推荐用药。有趣的是，欧洲药品管理局 (EMA) 的批准是针对所有子宫内膜癌患者，而不论其错配修复状态如何。

NCCN 指南中推荐的其他生物标志物导向疗法还包括针对高肿瘤突变负荷使用帕博利珠单抗。此外，还包括针对高 MSI、错配修复缺陷肿瘤使用帕博利珠单抗、Dostarlimab、阿维鲁单抗和纳武利尤单抗。

同时还推荐针对 HER2 阳性且 IHC 3+ 和 2+ 表达的肿瘤使用德曲妥珠单抗。最后，推荐针对神经营养性酪氨酸激酶受体 (NTRK) 基因融合阳性的肿瘤使用拉罗替尼和恩曲替尼。

Campos 博士：

我认为这是子宫内膜癌领域一个非常激动人心的时刻。这些实际上都是非常关键的研究，它们为子宫内膜癌患者的新治疗方案奠定了基础。这相当令人激动。

Colombo 博士：

我认为免疫疗法的出现彻底改变了子宫内膜癌的自然病程，并且极大地改善了这类患者的预后。

好的，以上就是我们今天要讨论的全部内容。谢谢你精彩的讨论，Campos 博士。感谢听众的收听。

Episode 3

Salani 博士:

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Ritu Salani 博士。

Campos 博士:

我是 Susana Campos 博士。

Salani 博士:

我想通过分析一个病例来开启今天的讨论。这个病例中是一位 64 岁的女性，确诊患有 IB 期子宫内膜癌，为 1 级，在 2022 年 9 月接受了子宫切除术、双侧输卵管卵巢切除术以及淋巴结清扫术。当时，这位患者的肿瘤检测结果显示 MSH6 缺失，所以被界定为 dMMR 状态。同时雌激素受体 (ER) 和孕激素受体 (PR) 呈阳性，HER2 呈阴性，野生型 p53。术后对这位患者进行了监测随访，她患有高血压，但没有其他健康问题。此外，这位患者还接受了基因检测，结果显示她患有林奇综合征。

不幸的是，在 2024 年 5 月，这位患者开始反馈腹部和背部疼痛。她接受了 CT 扫描，结果显示腹主动脉旁淋巴结肿大。她还接受了活检，结果显示复发性子宫内膜癌，分子特征相似。之后开始接受 6 个周期的卡铂/紫杉醇和帕博利珠单抗治疗，对该治疗耐受良好。随后转为帕博利珠单抗维持治疗，每 6 周用药一次，在此期间，她出现了甲状腺功能障碍，需要使用左甲状腺素进行治疗。

这是我们见到的相当典型的病例。Campos 博士，我想和你讨论一下在类似病例中的一些循证治疗方案和依据指南的治疗方案。

Campos 博士:

是的，我认为这个病例是我们俩实际诊疗过的典型患者。这些子宫内膜癌患者都不幸经历了病情复发。在这个特定病例中，患者存在 dMMR，并且患有林奇综合征，所以另一个关键点在于，医生要明白应该让哪些病人接受遗传咨询，以及家族病史所起的作用等等。因为众所周知，这其中的影响甚至是超出子宫癌领域的。

但在这个特定病例中，鉴于患者存在错配修复缺陷 (MMR)，再考虑到 NRG-018 和 RUBY-1 试验数据，以及度伐利尤单抗联合化疗的数据，我认为在这种情况下，很难不使用帕博利珠单抗、卡铂和紫杉醇进行治疗。但你提出了很关键的一点，即这些药物都有毒性，我们非常熟悉如何应对紫杉醇和卡铂的毒性，而且在 IO 治疗（在这个病例中指帕博利珠单抗）方面我们也越来越得心应手。在我们的诊疗实践中，甚至在使用帕博利珠单抗之前就会检测甲状腺功能，不过甲状腺功能异常很容易识别，也容易应对，如此一来，就能让患者持续接受这套治疗方案，从长远看，该方案对患者的无进展生存期有着极大的益处。

Salani 博士：

是的。我想接着聊聊这个话题，很幸运我们有非常丰富的药品目录。所以，有不同的免疫检查点抑制剂可供我们选择。但我认为 NCCN 指南也强调了一点，即无论对药物的熟悉程度如何、药品目录情况怎样，医生都有不同的选择，既然如此，使用免疫检查点抑制剂确实就是护理标准，前提是没有强烈的禁忌症。

正如你前面所说，甲状腺功能减退其实很容易应对，我们经常根据需要与内分泌专科医生或初级保健专家合作，尽管我们在开具甲状腺药物方面已经更为专业。但我认为监测药物毒性非常重要。正如你所说，我们实际上会在整个治疗过程中，根据需要为正在使用免疫检查点抑制剂的患者进行促甲状腺激素 (TSH) 检测以及游离甲状腺素 (T4)/游离三碘甲状腺原氨酸 (T3) 检测，因为不良反应随时可能出现。我们也会监测其他自身免疫性疾病及症状，例如腹泻或皮疹等潜在免疫疗法的副作用。但我想强调一点，我们不仅针对子宫内膜癌使用免疫疗法，也针对其他妇科恶性肿瘤使用，所以我们对这种疗法越来越熟悉，运用起来也越来越得心应手。但持续监测非常重要。

你还想补充其他要点或总结吗？

Campos 博士：

没有了，我觉得已经总结得很到位了。我觉得能有这种治疗方案提供给患者，真是太幸运了，我相信你肯定也有同感。

Salani 博士：

当然。最后一点，别忘了我们前面提到的基因检测。这位患者存在 **MSH6** 缺失，这是应该进行基因检测的触发因素。以上就是关于这个病例的关键要点。

好了，我们的时间到了。希望这个简要的病例回顾对您有所帮助。非常感谢您的收听。

Episode 4:**Colombo 博士：**

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Nicoletta Colombo 博士。

Salani 博士：

我是 Ritu Salani 博士。

Colombo 博士：

Colombo 博士，有哪些临床数据支持将聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (**PARP**) 抑制剂用作卵巢癌一线维持治疗的指南呢？

Salani 博士：

好问题，谢谢。**PARP** 抑制剂确实彻底改变了卵巢癌患者的治疗方式，尤其是在一线维持治疗方面。一些数据表明，在使用卡铂和紫杉醇作为最常见方案进行初次化疗后，从生存期的角度来看，将 **PARP** 抑制剂用作维持治疗策略是有优势的。

最有说服力的数据来源于携带乳腺癌易感基因 (**BRCA**) 突变的患者，无论是生殖系还是体细胞检测出的结果都是如此。我们已经有了在 **SOLO1** 研究中使用奥拉帕利治疗这类患者的数据，这可能是我们现有的最长期数据。我们还有在 **PRIMA** 研究中使用尼拉帕利的数据。这两项研究均针对携带 **BRCA** 基因突变的患者，并且都表明使用 **PARP** 抑制剂会带来极大的益处。

此外，其他一些研究也对这方面进行了评估，包括贝伐珠单抗与 PARP 抑制剂（如奥拉帕利）联合用药。同时，PAOLA-1 研究结果表明，与单独使用贝伐珠单抗相比，为同源重组修复缺陷 (HRD) 阳性的患者提供奥拉帕利和贝伐珠单抗联合用药治疗也有一定的益处。

还有其他研究也在探索这方面，但我认为这三项研究为这类患者群体的一线维持治疗奠定了基础。所有携带 BRCA 基因突变的患者都应使用 PARP 抑制剂。HRD 阳性患者也能从中获益。而且我认为 HRD 检测呈阴性或 BRCA 为野生型的患者或许也能从中获益，但我们需要针对这类群体制定更有效的策略。

Colombo 博士，你能否谈谈这些数据如何为现行 NCCN 指南提供依据？

Colombo 博士：

谢谢你的提问。如果你查阅现行 NCCN 指南，并关注其中对卵巢癌一线维持治疗的 1 类推荐，就会发现这些指南是基于以下主要因素：一线治疗中贝伐珠单抗与化疗联合使用情况、是否存在 BRCA 基因突变或同源重组修复缺陷，以及对化疗的反应。因此，基于这些因素，生殖系或体细胞携带 BRCA 基因突变且达到完全缓解或部分缓解的患者，应使用奥拉帕利或尼拉帕利进行维持治疗。

对于一线化疗（包含贝伐珠单抗）后达到完全缓解或部分缓解的同源重组修复缺陷患者，应在使用贝伐珠单抗的基础上联合使用奥拉帕利进行维持治疗，如果患者对奥拉帕利不耐受，可选用尼拉帕利替代。

现在，对于一线化疗（包含贝伐珠单抗）后达到完全缓解或部分缓解且携带 BRCA 基因突变的患者，奥拉帕利和贝伐珠单抗联合用药也是 1 类推荐。对于这类患者，也可以选择停用贝伐珠单抗，仅继续使用一种 PARP 抑制剂，比如奥拉帕利、尼拉帕利或鲁卡帕利，不过这并非 1 类推荐。

Salani 博士：

概述得很好。简单总结一下，PARP 抑制剂确实改变了携带 BRCA 基因突变以及 HRD 阳性患者的生存结果，但我认为对于 HRD 检测呈阴性的患者，需要制定更有效的策略。

Colombo 博士：

是的，我认为可以总结为：PARP 抑制剂在卵巢癌患者的一线维持治疗中确实起着重要作用，而且它在携带 BRCA 基因突变和/或 HRD 阳性肿瘤患者的治疗中也起着一定作用，我认为，在不同试验中都获得了非常明确且一致的结果，并且在所有试验中无进展生存期都有前所未有的改善。

此外，我认为在 SOLO1 和 PAOLA-1 研究中观察到的总生存期改善，让人们燃起了部分患者有可能被治愈的希望。PARP 抑制剂与贝伐珠单抗联合用药的益处仍存在争议，而且我认为，PARP 抑制剂对 HRD 阴性患者群体的益处仍不明确。

这次讨论虽然简短，但非常精彩。我希望我们能给大家带来一些思考，感谢您的收听。

Episode 5:**Salani 博士：**

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Ritu Salani 博士。

Colombo 博士：

我是 Nicoletta Colombo 博士。

Salani 博士：

Colombo 博士，你能否谈谈有哪些数据支持指南中推荐的复发性铂耐药卵巢癌靶向治疗？

Colombo 博士：

好的。对于铂耐药卵巢癌患者，标准化疗的总体缓解率是 10% 到 15%，中位无进展生存期为 3.5 个月。但最近发表的针对铂耐药且叶酸受体 α 高表达的卵巢癌患者的 MIRASOL 研究表明，索米妥昔单抗（一种叶酸受体 α 靶向抗体-药物偶联物）治疗与标准化疗（包括每周使用紫杉醇、拓扑替康或聚乙二醇脂质体阿霉素）相比，能使无进展生存期的风险比降至 0.65，总生

存期的风险比降至 0.67。此外，标准化疗的缓解率为 16%，而米妥昔单抗治疗的缓解率达到 42%。

另一个非常有趣的靶点是 HER2。DESTINY-PanTumor02 研究包括 40 名卵巢癌患者，这些患者此前接受了大量预处理，HER2 呈阳性表达，免疫组织化学结果为 2+ 和 3+。他们还接受了德曲妥珠单抗治疗。总体缓解率为 45%，缓解持续时间为 11.3 个月。实际上，IHC 3+ 的患者缓解率为 63.6%，中位无进展生存期为 12.5 个月。其他有趣的抗体-药物偶联物 (ADC) 目前正在研究中，它们不仅针对叶酸受体 α 和 HER2，还针对如 TROP2、钙黏蛋白-6、闭合蛋白-6 和 B7-H4 等靶点，而且在这类患者群体中已初步显示出良好的活性。

Salani 博士，你能否谈谈这些临床数据如何为现行 NCCN 指南提供依据？

Salani 博士：

好的。感谢你的精彩总结。根据你分享的数据，对于叶酸受体 α 表达为 75% 及以上的肿瘤，米妥昔单抗目前属于 1 类推荐，这是基于你分享的 3 期数据。

我认为另一个令人兴奋的领域是德曲妥珠单抗。在 NCCN 指南中，德曲妥珠单抗已获批准用于 HER2 表达为 IHC 2+ 和 3+ 的情况；不过，美国食品药品监督管理局 (FDA) 的批准是针对 3+ 的情况。但我认为这是一个需求迫切的领域。铂耐药卵巢癌患者的生存期有限，所以有显著疗效的疗法确实令人激动。

你提到了其他正在探索的领域。我还想强调一点，免疫疗法还有其他靶点，比如高肿瘤突变负荷或错配修复缺陷，这些靶点已获泛瘤种适应症批准，可用于卵巢癌治疗，而且也可以用于如透明细胞型或子宫内膜样细胞型等组织学类型，这也可能是一种治疗途径。但这是一个非常令人兴奋的领域，临床试验招募的重要性值得重点强调，因为这样我们才能持续改善这类患者的生活质量。

Colombo 博士：

是的。谢谢你，Salani 博士。

总而言之，我认为，凭借生物标志物选择疗法，我们最终朝着更加个性化的铂耐药卵巢癌治疗迈进，这种疗法有望大幅改善这类预后极差的患者群体的治疗结果。米妥昔单抗和德曲妥珠单抗这类药物的患者缓解率是 45% 到 46%，这在铂耐药卵巢癌患者中是前所未有的，我认为代表了这类患者治疗方面的显著进步。

Salani 博士：

是的，我完全同意。我认为要意识到卵巢癌的发病率正在上升，所以这种疾病的女性患者的生存期和人数都在增加，这一点很重要。找到更加个性化、针对性更强且最好能将毒性降至最低的更好疗法，对这些患者来说非常关键。

好的，以上就是我们今天讨论的全部内容。Colombo 博士，感谢你的精彩讨论，也感谢听众的收听。

Episode 6

Campos 博士：

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Susanna Campos 博士。

Salani 博士：

我是 Ritu Salani 博士。

Campos 博士：

我想和你讨论一个病例。是我在诊所看到的一个很有意思的病例。一名 45 岁的女性，被诊断为输卵管高级别浆液性癌 IIIC 期。经过最佳减瘤手术后，发现她的肿瘤是 BRCA 阴性和 HRD 阴性。她接受了卡铂和紫杉醇加贝伐单抗的辅助化疗，之后又接受了贝伐单抗维持治疗。不幸的是，她在完成卡铂和紫杉醇化疗后不到 6 个月复发了。患者的 CA125 开始升高，影像学检查显示明显的腹膜后淋巴结肿大。

我们对她进行了叶酸受体 α 检测，结果呈阴性。但对她进行 HER2/neu IHC 检测时，结果是 2+。患者继续接受曲妥珠单抗 DXd 治疗，并对治疗有部分反应。目前，她继续使用曲妥珠单抗 DXd，并且没有出现任何明显的肺部副作用。

Salani 博士:

是的，这是个很典型的病例。我认为这也是我们在妇科恶性肿瘤领域开始探索的一个非常激动人心的发展领域。我想强调的是，有一项名为篮子试验的研究正在研究德曲妥珠单抗在不同肿瘤类型中的作用，目标是观察 IHC 2+ 或 3+ 表达的患者。此方法的研究人员使用胃型检测，而我们一直使用乳腺癌 IHC 检测。研究结果表明，各方面缓解都非常明显。我将重点介绍妇科恶性肿瘤，本例中指的是卵巢癌。

真正有趣的是，3+ 表达的患者缓解最明显，但 2+ 也有明显缓解。很多卵巢癌患者都接受过过度预治疗，预治疗期间，我们往往没有任何策略能产生真正显著的影响和疗效，但又确实有明显的毒性。因此，我认为，HER2 表达是我们一直寻找并希望许多患者身上发现的东西，因为我们现在对许多此类患者都有非常有效的治疗策略。我很喜欢这个病例，因为我认为它凸显了这位患者的年轻、对靶向治疗的耐受能力，以及该疗法毒性有限且可控，不过我们不能低估监测毒性的重要性。你还提到了肺部毒性，我们确实需要通过影像学检查和症状复查来关注肺部毒性。

Campos 博士:

我完全同意。我认为我们都在与铂耐药卵巢癌作斗争。使用某些 ADC 之前，治疗方案并不足以满足患者需求。我认为，正如你所说，DESTINY-PanTumor02 试验确实为这些患者打开了另一种治疗方案的大门。我想我们已经很久没有看到妇科肿瘤外科医生和肿瘤内科医生如此兴奋了，因为现在我们有了这种对卵巢癌有非常强大活性的特殊药物。如我们所知，FDA 在指南中批准将曲妥珠单抗 DXd 用于 HER2/neu IHC 3+。但根据目前《JCO》上发表的 DESTINY-PanTumor 试验数据，NCCN 专家小组认为它对于 IHC 2+ 和 3+ 都适用，切实扩大了我们的患者范围。

Salani 博士:

还有，你提到她还接受了 α 叶酸受体检测，我想强调一下，这是我们为铂耐药卵巢癌患者提供的另一种治疗方案或策略。我们使用 75% 的表达率，尽管有研究和不同的药物针对不同的表达

率，但对于具有该表达率的患者来说，这是另一种方案，既获得了 FDA 批准，也符合 NCCN 指南。因此，我认为这是另一个重要的机会。

该患者的检测结果为阴性，所以这种方案不适合她，但我认为这凸显了生物标志物探索在这些患者中的作用，尤其是在治疗手段有限的情况下。

Campos 博士：

我认为这一点怎么强调都不为过。现在不断出现很多抗体偶联药物，临床试验也非常重要，正因如此我们目前才使用这种药物。

Salani 博士：

真是非常激动人心的领域。

Campos 博士：

当然。好了，我们的时间到了。希望该病例对您有所帮助。非常感谢您的收听。

Episode 7:

Salani 博士：

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Ritu Salani 博士。

Colombo 博士：

我是 Nicoletta Colombo 博士。

Salani 博士：

Colombo 博士，你能否向我们介绍一下支持宫颈癌生物标志物定向治疗指南建议的临床数据？

Colombo 博士：

谢谢。我先说 KEYNOTE-826，这是一项随机试验，旨在评估在化疗的基础上加用帕博利珠单抗（联合或不联合贝伐单抗）是否能提高持续性、复发性或转移性宫颈癌患者的疗效。这项试验表明，帕博利珠单抗治疗组的无进展生存期和总生存期都有了明显的统计学意义和临床意义的改

善，并确立了新的治疗标准。帕博利珠单抗治疗组的相对总生存期获益似乎随着 PD-L1 表达量的增加而增加，PD-L1 阴性人群的风险比为 1，因此将该患者排除在标签之外。PD-L1 阳性人群的最新 OS 证实，帕博利珠单抗组的中位总生存期为 28.6 个月，而安慰剂组的中位总生存期为 16.5 个月。

现在转到二线治疗，维替索妥单抗是一种靶向组织因子的 ADC，与标准治疗化疗相比，总生存期有所延长。但在 DESTINY-PanTumor02 试验中，40 名过度预治疗的宫颈癌患者对德曲妥珠单抗的缓解率达到 50%，其中免疫组化 3+ 人群的缓解率达到 75%。

正在进行的其他有前景的研究包括靶向 TROP2 的 ADC 戈沙妥珠单抗，该药与帕博利珠单抗联合用于先前接受过治疗的宫颈癌患者，总缓解率达到 58%。

Salani 博士，现在我们已经回顾了一些数据，你能否更详细地介绍一下针对宫颈癌生物标志物定向治疗的指南建议？

Salani 博士：

好的。你所回顾的研究实际上就是 NCCN 指南的内容。因此，根据你提供的数据，以铂类为基础的一线化疗方案（帕博利珠单抗联合或不联合贝伐单抗）均属于 1 类，这确实令人激动，而且确实改善了肿瘤 CPS 大于或等于 1 的患者的无进展生存期和总生存期。

你提到了维替索妥单抗，虽然我们没有测试生物标志物，但我认为在前线化疗后使用维替索妥单抗治疗复发性宫颈癌是一种非常重要的策略，而且它在这种情况下仍在继续使用。德曲妥珠单抗用于治疗 IHC 2+ 和 3+ 的 HER2 阳性肿瘤，是 NCCN 的推荐疗法。在美国，它还获得 FDA 批准用于 3+ IHC，而且实际上有令人信服的缓解率。尽管 3+ IHC 在宫颈癌中发病率较低，但它确实是一种有用的策略。我同意。我认为，包括 TROP2 在内的一些探索领域，还有一些研究 nectin-4 的数据，也为未来的患者治疗提供了一些有趣的机会。

Colombo 博士：

非常感谢。

总而言之，我认为我们在治疗晚期宫颈癌方面取得了令人难以置信的进步。现在，单用顺铂治疗的中位总生存期为 7 个月，而我们现在可以达到长达 28 个月，其中一些患者还能获得持久的完全缓解。不过，即将问世的新药也非常有前景。我的意思是，使用德曲妥珠单抗治疗的 IHC 3+ 人群的缓解率为 75%，使用戈沙妥珠单抗联合帕博利珠单抗治疗的缓解率为 58%，这几乎是理想的数据，当然，这需要在更大的人群中加以证实。

Salani 博士：

是的，为此我们正在进行一项针对 TROP2 靶点的研究，它将进一步探索表达率以及表达率对缓解的影响。

我认为还务必要认识到，在这些最新研究之前，实际上不存在宫颈癌肿瘤检测，所以现在进行 NGS 检测和 IHC 检测其实可以为未来的治疗策略提供依据，因此这是我们治疗此类患者的重要部分。

好的，这次讨论虽然简短，但非常精彩。我希望我们能给大家带来一些思考，感谢您的收听。

Episode 8

Campos 博士：

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Susanna Campos 博士。今天，我想概述一下妇科恶性肿瘤中新兴的实践变革性方向，涉及 ICI、免疫检查点或 PARP 抑制剂的联合治疗。

在过去的几年中，我想与大家分享不同学科领域的一些非常关键的试验。KEYNOTE-A18 研究就是其中一项试验。几十年来，宫颈癌研究取得了许多里程碑式的成果，但我认为这仍是一项具有里程碑意义的研究。这是一项精心策划的三期研究，研究对象是 FIGO 2014 阶段 IB2 期至 IIB 期的患者，这些患者为淋巴结阳性疾病，FIGO 2014 III 期至 IV 期的患者，这些患者患有淋巴结阳性或淋巴结阴性疾病。他们必须患有可测量或不可测量的疾病，然后随机接受顺铂加放射疗法加帕博利珠单抗，然后接受帕博利珠单抗治疗，或标准治疗：顺铂加外照射放射疗法，然后接受安慰剂治疗。要知道，这项研究有两个主要终点，即无进展生存期和总生存期。

当这项研究被报道时，以及在中期分析中更新的无进展生存期时，我们发现无进展生存期方益处对帕博利珠单抗治疗组有利。风险比为 **0.68**。因此，这非常有纪念意义。

有趣的是，在进行方案指定的亚组分析时，获益仅限于 **III 期** 和 **IVA 期** 患者。我必须再次强调，这是 **FIGO 2014 分期** 的阳性淋巴。因此，**FDA** 审查并批准了该联合疗法，用于 **FIGO 分期 2014 III 期至 IVA 期** 局部晚期宫颈癌患者。

但这确实改变了对局部晚期宫颈癌患者的治疗。如果患者的 **FIGO 分期** 为 **2014 III 期至 IV 期**，则建议使用帕博利珠单抗、顺铂和放射治疗。这是宫颈癌患者治疗方面的又一个里程碑。

另外还有与卵巢癌和 **PARP** 抑制剂的作用有关的一项精心策划的试验，即 **GOG-3025** 试验，被称为 **DUO-O** 研究。这项研究比较复杂。这些是新诊断的 **FIGO III 期至 IV 期** 高级别上皮性卵巢癌患者。他们之前不能接受系统治疗。他们必须未曾使用过 **PARP** 抑制剂、未曾接受过原发性减瘤手术或计划性间歇性减瘤手术，或者本该按计划接受这些治疗。这些患者被随机分为 **3 组**。其中 **A 组** 为卡铂和紫杉醇加贝伐单抗加度伐利尤单抗安慰剂，然后是贝伐单抗、度伐利尤单抗安慰剂和奥拉帕利安慰剂的维持期。第二组是化疗加贝伐单抗加度伐单抗，然后是贝伐单抗、度伐利尤单抗和奥拉帕利安慰剂的维持治疗。第三组是全病例治疗组，包括化疗、贝伐单抗、度伐利尤单抗，然后是贝伐单抗、度伐利尤单抗和奥拉帕利的维持治疗。

值得注意的是，**DUO-O** 研究的主要终点是无进展生存期，他们将第 **3 组** 与第 **1 组** 进行了比较。因此，了解入选标准也很重要。这些患者都是非 **BRCA** 基因突变携带者。

目前，这项特定研究的结果最近已更新，最终的无进展生存期实际上已经公布。报告了非 **BRCA** 但 **HRD** 阳性队列和非 **BRCA** 意向治疗队列的最终无进展生存期。如果你看看 **HRD** 阳性队列，中位无进展生存期实际上相当稳健。再次强调，这些患者都是非 **BRCA** 基因突变携带者。第 **3 组** 为 **45.1** 个月，而第 **1 组** 为 **23.3** 个月。这具有统计学意义，风险比为 **0.46**。

还有一组结果对比没有这么鲜明的类似数据：对于非 **BRCA** 突变意向治疗人群，我们发现第 **3 组** 的中位无进展生存期为 **25.1** 个月，而第 **1 组** 的中位无进展生存期仅为 **19.3** 个月。该病例的风险比为 **0.61**。

这些数据非常吸引人。我们仍在努力探索该技术在卵巢癌患者的治疗中的作用。

好了，我的时间到了。我希望这段概述对您有用，感谢您的收听。

Episode 9

Colombo 博士：

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Nicoletta Colombo 博士。在这个简短的讲座中，我将介绍一些评估妇科恶性肿瘤新兴靶向治疗策略的临床数据。

叶酸受体 α 是一种细胞表面叶酸受体，它在正常细胞中的表达有限，但在癌症中上调，尤其是卵巢癌、子宫内膜癌、非小细胞肺癌和三阴性乳腺癌。

有几种 ADC 靶向叶酸受体 α 。今天，我将主要介绍索星-米妥昔单抗，它是唯一获准用于卵巢癌的药物。

MIRASOL 研究是一项注册研究，是一项开放标签、3 期随机试验，研究了米妥昔单抗与研究选择的化疗对叶酸受体 α 高、铂耐药卵巢癌患者的疗效。因此，为了随机化，通过免疫组织化学检测发现叶酸受体 α 在 75% 以上的肿瘤细胞中的强度为 2+，并且允许进行最多 3 种先前的化疗。患者接受米妥昔单抗或医生选择的治疗。

该试验达到了研究的主要终点，不仅在无进展生存期（研究的主要终点）方面显示出显著益处，而且在总生存期方面也显示出显著益处。因此，PFS 的风险比为 0.65，总生存期的风险比为 0.67。这种化合物的毒性特征不同。出现了一些周围神经病变、腹泻和恶心。但这种 ADC 的典型症状是眼部毒性，表现为视力模糊、角膜病变和干眼症。

今天我要谈的第二个靶标是 HER2。宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌中也会出现 HER2 改变。这种药物就是德曲妥珠单抗，它是一种由人源化单克隆抗体、拓扑 I 抑制剂有效载荷和可裂解连接体组成的 ADC。DESTINY-PanTumor02 研究用德曲妥珠单抗治疗实体瘤患者，包括妇科恶性肿瘤、子宫内膜癌、宫颈癌和卵巢癌。这些患者都接受过过度预治疗，用免疫组织化学检测 HER2 表达必须为 3+ 或 2+。宫颈癌的缓解率非常高。总缓解率为 50%，子宫内膜癌为 57%，卵巢

癌为 45%。当然，3+ 肿瘤的缓解率要高得多，宫颈癌的缓解率为 75%，子宫内膜癌为 85%，卵巢癌为 64%。中位 PFS 为 6.9 个月，中位 OS 为 13.4 个月。

你会看到一些血液毒性、恶心、疲劳和腹泻。但我还想重点谈谈 ILD 和肺炎。其中大多数为 1 级和 2 级，但也有 3 名患者为 5 级 ILD。

总而言之，我认为索星-米妥昔单抗是首个获准用于上皮性卵巢癌的 ADC，也是首个在随机三期试验中证明对无进展生存期和总生存期均有益处的药物。缓解策略和对眼部疾病的密切关注使患者能够维持剂量并从米妥昔单抗中受益，而不会造成永久性的眼部损伤。在过度预治疗的妇科癌症患者中，德曲妥珠单抗在缓解率和缓解持续时间方面显示出前所未有的活性。2024 年 4 月 6 日，FDA 加速批准德曲妥珠单抗用于治疗既往接受过全身治疗且无满意替代治疗方案的不可切除或转移性 HER2 阳性 IHC 3+ 实体瘤。目前，米妥昔单抗和德曲妥珠单抗的发展都已进入早期治疗阶段。

好了，我的时间到了，希望我能给大家带来一些思考。非常感谢您的收听。

Episode 10

Campos 博士：

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Susana Campos 博士。

Colombo 博士：

我是 Nicoletta Colombo 博士。

Campos 博士：

由于指南的差异，不同地区的妇科恶性肿瘤治疗策略也不尽相同。

Colombo 博士，你能根据在欧洲的情况谈谈你的见解吗？也就是说，你使用了哪些监管和指南的细微差别来优化患者护理？

Colombo 博士:

是的，我认为美国和欧洲在药品监管审批，特别是报销方面存在明显差异。在监管审批方面，EMA 几乎不可能根据一项 2 期研究批准加速审批，这种情况极为罕见。EMA 一般要求有可靠的 3 期数据才能批准。因此，这当然可能会导致一些药物在欧洲的上市时间延迟，而这些药物在美国却可能获得加速批准。

不过，也存在药物在欧洲获批而在美国未获批的情况。例如，尼拉帕尼在欧洲仍可用于所有铂敏感型卵巢癌患者的维持治疗，但在美国却不行。欧洲批准使用帕博利珠单抗/乐伐替尼治疗所有子宫内膜癌患者，而在美国，该药物仅批准用于治疗错配修复功能熟练的人群。

另一个问题是报销，各个国家/地区的情况有很大差异。

最后，我不得不说，根据指南，如果有确凿的科学证据支持某种特定治疗方案，我们不会严格遵守 EMA 的审批规定。但是，即使一种药物被列入指南，若未获得 EMA 批准且不在国家报销范围内，也并不意味着患者可以获得该药物。

Campos 博士，你对用于优化患者护理的美国监管和指南细节有何看法？

Campos 博士:

我理解你刚才概述的欧洲共同体和美国之间的差异。即使有一种药物确实获得了 FDA 批准，召开委员会会议反映相关数据等之前，它也不会自动纳入 NCCN 指南。但很多时候，我们要做的是审查数据。我们了解相关数据、了解 FDA 批准、了解人们对这种特定药物的经历，我们会努力谨慎考虑如何将其应用于任何妇科恶性肿瘤患者。

曲妥珠单抗 DXd 就是一个例子。它是经 FDA 批准用于 HER2 3+ 的药物。然而，NCCN 指南委员会开会时，我们审查了 DESTINY-PanTumor02 试验的数据。我们复查时发现，即使是 HER2/neu 2+ 也具有活性。鉴于这是一种姑息治疗，我们希望根据已发表的数据向患者提供这种治疗。这只是我们可能偏离 FDA 批准的一个例子。显然，我们考虑到了 FDA 的批准，但在一定程度上有所偏离。

在报销方面，NCCN 指南对于美国的报销非常关键。如果 NCCN 指南中列出的治疗方案属于 1 类或 2A 类，则保险公司可以报销。

Colombo 博士：

所以总而言之，我认为我们可以说欧洲指南通常基于 1 级证据，这些证据主要来自大型随机试验，并不一定表示 EMA 批准。事实上，我认为尽管随着全球化发展以及各国临床医生在开展临床试验方面进行了密切的合作，但本土主管机构对科学证据的结果的接受程度却有所不同。

Campos 博士：

在美国，我确实认为 FDA 的批准和 NCCN 指南之间存在很好的一致性，但正如我们之前提到的，在数据、专家小组的一致性以及对患者的适用性方面仍然存在一些细微差别。

好了，今天就到这里吧。Colombo 博士，感谢你的精彩讨论，也感谢听众的收听。