

第 1 集

科尔特斯博士：

欢迎收听。这里是 GLC 的继续医学教育（CE）节目。我是哈维尔·科尔特斯博士，今天我将讨论转移性三阴性乳腺癌患者一线治疗中当前未满足的需求。

众所周知，转移性三阴性乳腺癌（TNBC）是一个关键的未满足的医疗需求。在适合接受一线治疗的转移性三阴性乳腺癌患者中，大约三分之二的患者无法使用免疫检查点抑制剂。对于这三分之二的患者，目前的治疗标准仍然是基于化疗的疗法。然而，不幸的是，在所有开始一线化疗的患者中，有 30% 到 50% 将无法进入二线治疗；如果我们计算那些开始了二线治疗的患者，其中约 50% 将无法进入三线治疗。因此，总体上，大约四分之一的患者将开始三线或更后线的治疗。

那么，我们的患者在一线、二线或三线接受的治疗是什么呢？在一线治疗中，根据 Kevin Punie 于 2025 年发表在《*The Oncologist*》杂志上的一篇文章，他观察到大多数患者一开始就接受化疗，有单药化疗，还有联合化疗。正如我之前所说，只有三分之一的患者能够将这些化疗策略与免疫检查点抑制剂联合使用，也就是那些肿瘤表达 PD-L1 的患者。

在二线治疗中，我们在过去几年看到了明显的变化。许多患者仍然继续接受化疗，但越来越多的患者开始使用抗体药物偶联物（ADC），其中戈沙妥珠单抗（SG）是这类肿瘤的首选方案。

在三线治疗中，患者将根据之前接受的治疗来接受相应的治疗。如果之前未使用过 ADC，SG 是标准治疗。如果患者已经接受过 SG，则化疗仍是标准治疗。在一些国家，也讨论使用不同抗体药物偶联物的序贯策略。

三阴性乳腺癌患者的预后如何呢？不幸的是，中位总生存期仍然很差，一线化疗的中位无进展生存期很少超过 6 个月。在过去几年中，基本只在 Kaplan-Meier 曲线的尾部看到了非常有限的改善，但中位总生存期的变化非常非常小。

正如我之前所说，一线治疗的中位 PFS 仍然很差，最佳情况下中位 PFS 范围在 5 到 6 个月。我们将化疗与帕博利珠单抗或阿替利珠单抗联合使用。这个时间会略微延长，范围在 8 到 9 个月。

因此，在这些患者所处的背景下，显然需要新药，而抗 TROP2 抗体药物偶联物已成为临床实践中应用的最令人兴奋的药物之一。与正常细胞相比，TROP2 在肿瘤细胞中呈高表达，这种糖蛋白与较差的预后相关。抗体药物偶联物已在二线及后线治疗中显示出长期结局的改善。最近，戈沙妥珠单抗（SG）和德达博妥单抗（Dato-DXd）也在一线治疗中显示出改善。

好了，我的时间到了。希望这个简要概述对您有所帮助。感谢收听。

第 2 集

科尔特斯博士：

欢迎收听。这里是 GLC 的继续医学教育（CE）节目。我是哈维尔·科尔特斯博士，今天我将回顾用于不适合免疫治疗的转移性三阴性乳腺癌患者一线治疗的抗 TROP2 定向抗体药物偶联物的最新临床数据。

众所周知，已有 3 种抗体药物偶联物进入了随机 3 期临床试验：戈沙妥珠单抗、德达博妥单抗和沙妥珠单抗替鲁替康。

戈沙妥珠单抗已在 2 项一线联合或不联合免疫治疗的试验中进行了探索。今天，我将回顾那些不适合免疫治疗的患者的数据，即那些因肿瘤不表达 PD-L1 或因任何其他原因不适合接受帕博利珠单抗或阿替利珠单抗治疗的患者。

患者被随机分配到 ASCENT-03 试验中的 SG 组或化疗组，化疗方案包括紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇或卡铂/吉西他滨。主要终点是盲态独立中心审查（BICR）评估的无进展生存期。值得注意的是，对照组的患者在进展后可以交叉接受 SG 治疗，这种交叉策略由申办方提供。

主要终点已达到，无进展生存期明显改善。风险比为 **0.62**，有利于戈沙妥珠单抗。在此次分析时，总生存期数据尚不成熟。

第二项研究，TROPION-Breast02，探索了另一种抗 TROP2 抗体药物偶联物 Dato-DXd。策略相似，Dato-DXd 对比化疗，患者群体相似但存在一些差异。不允许交叉。对照组允许单药化疗，但不允许联合化疗，且纳入标准存在一些差异，包括允许治疗间歇期非常短（小于 6 个月）的患者入组。

有两个主要终点：PFS 和 OS。PFS 和 OS 均达到终点。PFS 的风险比为 **0.57**，OS 的风险比为 **0.79**。

然而，SG 和 Dato-DXd 的不良事件不同。SG 最重要和最广为人知的不良事件是中性粒细胞减少症和腹泻。**43%** 的患者报告了 3 级或更高级别的中性粒细胞减少症。**9%** 的患者报告了 3 级腹泻。

另一方面，使用德达博妥单抗时，最重要的不良事件是口腔炎，约 **60%** 的患者发生，其中 **8%** 为 3 级或更高级别；以及眼部毒性，发生率约为 **47%**，3 级或更高级别约为 **7% 至 8%**。

基于血液学毒性，SG 的所有 3 级或 4 级治疗相关不良事件发生率（**61%**）略高于 Dato-DXd（**33%**）。

所以，亲爱的朋友们，我们在临床上最重要的问题是，如何为我们的患者选择一线抗 TROP2 抗体药物偶联物？好吧，我们有 2 种药物，2 种治疗这些患者的好方法，两者都显示出 PFS 的改善获益。

基于交叉的影响以及数据的不成熟性，我们没有 SG 的生存数据。那么，在临床实践中如何选择呢？在我看来，我们必须讨论毒性。我们必须考虑更短或更长的持续时间、方案、计划、策略。但最终，所有这些方面都需要与我们的患者详细讨论。对她们来说什么更好，这是我们必须要详细讨论的事情。

亲爱的朋友们和同事们，再次非常感谢您的收听。非常荣幸，但不幸的是，我们今天的时间就到这里。感谢收听。

第 3 集

科尔特斯博士：

亲爱的朋友们和同事们，欢迎收听。这里是 GLC 的继续医学教育（CE）节目。我是哈维尔·科尔特斯博士。

特莱纳博士：

大家好，我是蒂芙尼·特莱纳博士。那么，让我们从今天的病例讨论开始。这是一位 25 岁的年轻女性，携带生殖系 **BRCA1** 突变，被诊断患有左侧三阴性乳腺癌，**ER 0**，**PR 0**，**HER2 0**，实际上具有炎性特征，因此临床分期为 **T4N3**。她接受了新辅助 **KEYNOTE-522** 方案治疗，并接受了双侧乳房切除术，术中进行了非常复杂的闭合和淋巴静脉吻合术，但不幸的是，她仍有大量残留病灶，在大于 8 厘米的瘤床中有多灶性 2 至 3 毫米的病灶，并且切除的 20 个淋巴结中有 7 个阳性。

因此，她完成了术后放疗。她继续其辅助帕博利珠单抗治疗，并在放疗结束后开始了辅助奥拉帕利治疗。

不幸的是，在开始服用奥拉帕利约 3 个月后，她出现了进行性加重的背痛和持续性咳嗽。当时的 **CAT** 扫描显示，有可疑病灶提示骨转移、肝转移，以及一个大的纵隔肿块，该肿块实际上引起了气道压迫并导致咳嗽。

对该纵隔淋巴结病变的活检证实为三阴性乳腺癌，**HER2 0**，**PD-L1** 检测为阴性，**CPS** 评分低于 10。因此，对导致她气道压迫的大纵隔肿块进行了紧急放疗，之后开始使用德达博妥单抗联合地舒单抗治疗骨转移。

所以，我想知道，科尔特斯博士，您能否分享一下，您如何决定患者是否适合免疫治疗或检查点抑制剂治疗？

科尔特斯博士：

谢谢，蒂芙尼。我认为这里有一些显而易见的答案，还有一些可能有点争议。首先，如果患者的肿瘤不表达 PD-L1，那么根据我们目前所知，这些肿瘤似乎无法从免疫治疗中获益。我们在 KEYNOTE-355 研究中发现，当 CPS 评分为 10 或更高时，这些患者能从基于帕博利珠单抗的治疗中获益。

然而，当这些肿瘤的 CPS 评分在 1 到 9 之间，当然也包括低于 1 的情况，这些肿瘤并未从 PD-1 抑制剂中获益。所以我认为，将 CPS 评分 10 或更高作为首次区分谁可能从帕博利珠单抗获益的标准是合理的。当然，那些有合并症或特定免疫治疗禁忌症的患者，显然无法接受帕博利珠单抗或阿替利珠单抗治疗。

但还有第三种情况，在我看来可能更加困难。那些在早期乳腺癌中已经接受过免疫检查点抑制剂的患者（就像您提到的患者），或者那些接受过化疗且治疗间歇期非常短（比如少于 6 个月）的患者，该怎么办？这些患者未被纳入 KEYNOTE-355 研究，但她们被纳入了使用阿替利珠单抗的 IMpassion132 研究，而该试验未能证明其获益。所以我们没有任何数据表明在这一患者群体中免疫治疗可能有效。

所以我认为，这三种情况是免疫检查点抑制剂可能不适用的情况。我想在这里补充一点。我不知道，蒂芙尼，您如何看待或治疗一位根据 KEYNOTE-522 方案接受过免疫治疗，但在 1 到 3 年后出现疾病进展的患者？您认为在这种情况下重新使用免疫治疗有意义吗？还是因为他们已经接受或应该接受帕博利珠单抗，我们之后就没有更多数据了？所以我不知道您能否在这里补充一些评论。

特莱纳博士：

好的。非常好。我同意您关于使用检查点抑制剂的场景 1、2 和 3 的评论。在您描述的这种情况中，对于一个无病间期长且肿瘤 PD-L1 阳性的患者，在没有数据表明没有获益的情况下，我更倾向于再次挑战使用免疫治疗，因为从历史上看，这些患者在转移性三阴性乳腺癌的一线治疗中效果很差，所以对于这么长的无病间期，我会倾向于再次挑战。

这是我期望真实世界数据能够在等待前瞻性试验结果的同时为其中一些决策提供信息的地方。我们看到了 TROPION-Breast02、ASCENT-03、ASCENT-04——所有这些试验都是在 KEYNOTE-522 治疗后进展的患者非常少的时候进行的，因此很难从目前已公布结果的这些一线转移癌试验中得出真正足以改变临床实践的结论。因此，在前瞻性数据和真实世界数据缺乏的情况下，我认为我们只能尽力做出最佳判断。

科尔特斯博士：

蒂芙尼，我完全同意您的看法。

那么，不幸的是，我们没有太多时间了，但我想问您一个问题，特莱纳博士。蒂芙尼，对于不适合免疫治疗的患者，您如何选择一线治疗？

特莱纳博士：

是的，这是一个非常棒且非常及时的问题，因为我们看到许多试验在此报告结果，并改变了指南和 FDA 对一线治疗的批准。我认为，从 TROPION-Breast02 和 ASCENT-03 我们都看到，抗 TROP2 的抗体药物偶联物确实优于传统化疗。因此，在大多数情况下，我认为我们在一线治疗中的选择将是 ADC。

然后我考虑的因素包括总生存期、无进展生存期，以及实际的缓解率，对吧？在因癌症而有大量症状负担的患者中，抗体药物偶联物带来的高缓解率更支持使用 ADC 而非传统化疗，我们可以在稍后的讨论中详细谈谈数据。

因此，显然，疗效需与毒性相平衡，还要考虑患者偏好。我们的治疗目标是什么？以及给药计划的便利性。我很乐意看到我的患者在医生办公室、输液中心以及往返诊所的路途上花费更少的时间，因为在全球许多地区，患者需要花费数小时才能到达输液地点。

所以我认为，这需要权衡高疗效等多种因素：选择那些能够延长生存期、减轻疾病症状负担、带来高生活质量（正如我们在患者报告结局中看到的）的药物，并真正让我们的患者参与到决策过程中。

科尔特斯博士：

我完全同意。我认为您提出了非常重要的观点，您一开始就提到了一个关键点，即对于绝大多数患者，ADC 应被视为最佳方法。当然，我们不能说是 100% 或 0%，但可以肯定的是，对于绝大多数患者，我们今天有 2 种很好的药物，希望能尽快进入市场，这将帮助我们治疗这些患者。

您也同意它们具有不同的毒性特征。方案、患者偏好，当然总是非常重要的。有时我们会忘记，她们应该在掌握所有数据的情况下做出最终决定，并且在医院的时间也非常重要。

不幸的是，正如我们之前所说，许多患者将无法接受后续线数的治疗。这就是为什么越是好的药物，越要尽早使用。

我想以一个或许重要的评论来结束：我们需要更长的随访时间。Kaplan-Meier 曲线的尾部，意味着我们总是关注中位 PFS，但有一定比例的患者，也许 20%、25%、30%，我不知道，她们可能凭借我们开始拥有的这些伟大药物存活很长时间。

所以我认为，所有这些方面都凸显了抗体药物偶联物的作用，这非常好。我们需要更多。我们需要更好的药物。我们需要了解联合用药，也许未来将这些药物与免疫检查点抑制剂结合。我不知道，但这肯定是非常棒的。

我不知道您是否想补充一些最后的评论，蒂芙尼？

特莱纳博士：

很乐意。我认为，对我们和我们的晚期三阴性乳腺癌患者来说，这是一个非常激动人心的时刻，我们拥有这些极好的选择，而且我们看到 ADC 最终更早地进入了治疗格局。

科尔特斯博士：

特莱纳博士，蒂芙尼，今天能和您在一起非常愉快。那么，我想我们的时间到了。希望这个简短的病例回顾能有所帮助。非常感谢您的收听。

特莱纳博士：

欢迎收听。这里是 GLC 的继续医学教育（CE）节目。我是蒂芙尼·特莱纳博士。今天，我将讨论用于转移性三阴性乳腺癌的 TROP2 定向抗体药物偶联物相关不良事件的管理策略。

那么，让我们从 TROPION-Breast02 开始。我认为重要的是要记住，抗体药物偶联物德达博妥单抗的治疗持续时间是化疗组的两倍。尽管治疗时间更长，但 ADC 组和化疗组之间的 3 级或更高级别或严重治疗相关不良事件的发生率相似。在这种校正暴露量分析中，这令人放心。

并且，因毒性而停用德达博妥单抗的比例较低，几乎仅为化疗组的一半。

同样令人放心的是，两组（德达博妥单抗组或化疗组）均未发生与治疗相关的不良事件导致的死亡。所以毒性方面确实令人鼓舞。

现在，我想暂停一下，花点时间谈谈 3 种特别关注的不良事件。其中之一是间质性肺病（ILD），因为德鲁替康载荷与德曲妥珠单抗中的相似。所以有些人可能会担心 ILD 的发生率是否令人担忧。令人非常放心的是，使用德达博妥单抗时，ILD 非常罕见，3 级或更高级别的 ILD 低于 1%，这实际上看起来与化疗相当。

另外 2 种特别关注的不良事件是口腔黏膜炎或口腔炎以及眼表事件。口腔黏膜炎发生率为 8%（3 级或更高级别），因此绝大多数这些事件是低级别的，即 1 级或 2 级。

当我们考虑眼表事件时，绝大多数也是 1 级无症状或 2 级事件。约 7% 为 3 级或更高级别，这些事件主要是干眼症或角膜炎。

也有预防策略来管理不良事件，例如口腔炎。

此外，对于干眼症，我认为肯定有一些策略可以与验光师和眼科医生合作，在患者使用德达博妥单抗期间进行监测。

如果我们稍微转换一下思路，考虑 **ASCENT-03** 和使用戈沙妥珠单抗，在这里我们也看到，与化疗相比，**ADC** 组导致停药的治疗相关不良事件更少，剂量减少的需求更少，剂量中断与化疗相当，而且我认为，不幸的是，戈沙妥珠单抗研究中有一些治疗相关死亡，大约有 6 例治疗相关死亡。

其中许多与继发于中性粒细胞减少症的感染有关，因此重要的是要记住，在使用戈沙妥珠单抗期间，我们可以对此进行预防。

当我们考虑与化疗相比，戈沙妥珠单抗最常见的不良事件时，中性粒细胞减少症非常常见，恶心、脱发和腹泻可能在使用戈沙妥珠单抗时更常见。约 9% 的患者发生 3 级腹泻，我们在戈沙妥珠单抗的试验中一致看到这一点。

校正暴露量后，与我们讨论德达博妥单抗类似，患者接受 **ADC** 治疗的时间比化疗长得多，因此这些校正暴露量分析和发生率表明，即便如此，在腹泻发生率方面，化疗组的结果仍优于戈沙妥珠单抗组，在中性粒细胞减少症方面，化疗组也略优于戈沙妥珠单抗组。

因此，我强烈推荐使用预防措施来减轻毒性、缓解不良事件，让我们的患者能够更长时间地接受这些高效的治疗。

那么，我的时间到了。感谢您的收听。感谢您加入我们。

第 5 集

特莱纳博士：

欢迎收听。这里是 GLC 的继续医学教育（CE）节目。我是蒂芙尼·特莱纳博士。今天，我将回顾使用 **TROP2** 定向 **ADC** 管理三阴性乳腺癌的新兴策略。

那么，首先让我们谈谈 **ASCENT-04**，它是 **ASCENT-03** 的姊妹试验。该试验研究戈沙妥珠单抗联合帕博利珠单抗在 **PD-L1** 阳性肿瘤（定义为 **CPS** 评分为 10 或更高）的转移性三阴性乳腺癌患者一线治疗中的应用。

该试验达到了主要终点。戈沙妥珠单抗联合帕博利珠单抗的中位无进展生存期优于化疗，中位 PFS 约为 11 个月，而化疗组为 7.8 个月，差异具有高度统计学意义。

那么，我们来谈谈还有哪些正在进行的研究。我们有 TROPION-Breast05，它正在研究一个非常相似的患者群体：PD-L1 阳性肿瘤的一线转移性三阴性乳腺癌患者。

该研究将患者随机分配到标准治疗化疗联合帕博利珠单抗组，或德达博妥单抗联合度伐利尤单抗（检查点抑制剂）组，有趣的是，该试验设有第三个组，即德达博妥单抗单药组。我认为，重要的是，这有助于回答这样一个问题：当患者在早期治疗后可能在疾病无进展间期较短的情况下出现进展时，检查点抑制剂是否有益。

还有 TroFuse-011 研究。这是一项针对转移性三阴性乳腺癌的一线研究。它也提出了一个问题，即 ADC 与免疫肿瘤（IO）药物的联合是否可能将检查点抑制剂的获益扩大到 PD-L1 阳性肿瘤之外？

在这项研究中，患者为 PD-L1 阴性肿瘤，CPS 低于 10。她们处于转移性三阴性乳腺癌的一线治疗。她们至少有 6 个月的无病间期，被随机分配到沙妥珠单抗替鲁替康（Sac-TMT）组、沙妥珠单抗替鲁替康联合帕博利珠单抗组，或医生选择的治疗方案（在紫杉烷类或吉西他滨/卡铂联合方案中选择）。

最后，让我们考虑一下更早期的疾病阶段。

在新辅助治疗中，我们有 TROPION-Breast04 研究，该研究比较德达博妥单抗联合度伐利尤单抗与 KEYNOTE-522 方案。

还有 TroFuse-032。在该试验中，患者接受沙妥珠单抗替鲁替康（Sac-TMT）联合帕博利珠单抗对比 KEYNOTE-522 方案。

此外，还有 ADAPT-TN-III。这是一项 3 期研究，在 I 期三阴性乳腺癌患者中比较戈沙妥珠单抗与戈沙妥珠单抗/帕博利珠单抗联合方案。

在患者接受新辅助治疗后仍有残留病灶的辅助治疗领域，也有一系列试验。例如，TROPION-Breast03 正在研究德达博妥单抗对比德达博妥单抗/度伐利尤单抗对比标准治疗。

我们有 ASCENT-05 试验，研究戈沙妥珠单抗联合帕博利珠单抗对比医生选择的治疗方案。

最后，TroFuse-012 正在使用沙妥珠单抗替鲁替康联合帕博利珠单抗对比标准治疗，如帕博利珠单抗、卡培他滨。

那么，非常感谢您的收听。感谢您花时间与我们在一起。希望这个简要概述对您有所帮助。

第 6 集

科尔特斯博士：

欢迎收听。这里是 GLC 的继续医学教育（CE）节目。我是哈维尔·科尔特斯博士。

特莱纳博士：

我是蒂芙尼·特莱纳博士。

科尔特斯博士：

特莱纳博士，我脑海中的一个问题是，在不同地理区域之间，有哪些差异可能会影响转移性三阴性乳腺癌的一线治疗决策？

特莱纳博士：

哦，是的，这是一个非常好的问题，因为我们最近看到的报道的试验都是全球性研究，我们必须考虑将这些数据引入我们临床实践的实用性。

所以，我想到的第一点是，临床指南和药物可及性可能因地区和国家而异。我的意思是，数据非常有说服力，但我们确实需要倡导这些药物获得批准并进入患者群，以便患者能够获得它们。

我认为第二个非常重要的因素是了解肿瘤的 **PD-L1** 状态，所以我们需要确保患者群能够接受 **PD-L1** 检测，让人们知道获得该结果以指导决策是多么重要。我们得到检测结果的时间需要具有合理性，因为我们的新确诊的晚期三阴性乳腺癌患者通常有内脏转移，因疾病负担而有症状，时间至关重要。因此，支持能快速出结果的 **PD-L1** 检测至关重要。

我想知道您是否可以分享一些实用的工具或策略，帮助在资源有限或资源受限地区的患者改善预后。

科尔特斯博士：

当然。我认为您指出了非常重要的方面。我们必须增加诊断工具的可及性，如果我们不能正确诊断肿瘤，拥有好的药物也无济于事。我们必须获得分子检测的机会。我们刚才谈到的 **PD-L1** 就是一个例子。如果我们无法检测 **PD-L1**，就不可能正确治疗我们的患者。也许还有生殖系突变，**BRCA1**、**BRCA2**，可能还有 **PALB2**。所以如果我们没有这些方面的信息，就很难完美地治疗我们的患者。

或许我们需要开始考虑建立转诊到卓越中心的路径，也许那里有临床试验，或者患者可以获得我们正在测试的这些诊断工具和模式。所以我们还必须为有需要的患者提供多学科服务。

蒂芙尼，基于所有这些评论，基于所有这些方面，在您看来，在全球范围内，为转移性三阴性乳腺癌患者提供一致的毒性缓解和公平医疗服务的最佳实践是什么？

特莱纳博士：

是的，这是一个非常好的问题，也是您关于依靠我们的同事和合作者的观点的绝佳引子。所以我想说几点。

首先就是要提高对这些抗体药物偶联物常见不良事件和毒性的认识、教育和了解，以便临床医生有所准备、警惕并监测这些不良事件，同时教育我们的患者，让她们知道可以预期什么。

第二，有预防策略甚至可以阻止这些毒性的发展。

然后我们需要与我们的同事合作，在需要时引入那些亚专科医生，比如验光师或眼科医生，这在一些资源受限的地方可能更具挑战性。让这些专家参与帮助我们照护患者，将有助于减轻毒性。

我想知道，在我们最后的时刻，您能否分享一些关于我们如何在全球范围内将这些 TROP2 ADC 引入一线治疗的最后想法？

科尔特斯博士：

我认为我们一直在谈论基于证据的策略、基于证据的治疗、基于证据的指南。抗 TROP2 抗体药物偶联物已被纳入许多指南——NCCN 指南、ESMO 指南——它们都将 Dato-DXd 和戈沙妥珠单抗列为 1 类推荐，因此这些是我们患者的首选策略。

始终要考虑个体化的以患者为中心的照护。您就如何在做出最终决定时使用共同决策提出了非常好的意见。这就是为我们的患者着想。

那么，亲爱的蒂芙尼，我认为这绝对是非常棒的。但像往常一样，时间到了，所以我们的对话必须在此结束。这些类型的对话，这次以及其他的，会带来更好的治疗决策。

非常感谢您，蒂芙尼。非常感谢大家的收听。