

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/keeping-pace-womens-cancer-clinical-considerations-endometrial-cancerglobal-perspectives-chinese/12564/>

Released: 05/13/2021

Valid until: 05/13/2022

Time needed to complete: 15 分钟

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

与时俱进的女性癌症治疗：子宫内膜癌的临床思考 - 全球视角

Penson 博士：

对于治疗复发性或晚期子宫内膜癌的女性患者来说，免疫疗法的出现很有可能改变传统的治疗方案。这是一个好消息，因为我们都很清楚，确诊这种癌症的女性患者不得不接受极差的生存预后，而这种情况由来已久。

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Richard Penson 博士。今天，我和 Ana Oaknin 博士将围绕最近出现的复发性或转移性子宫内膜癌免疫治疗药物，从全球的角度展开相关讨论。我们还将讨论分子检测在如何选择接受特定治疗方式的患者方面起到的关键作用。

Oaknin 博士，欢迎您参与此次节目。

Oaknin 博士：

谢谢邀请。

Penson 博士：

Oaknin 博士，在我们开始讨论免疫疗法对复发性或转移性子宫内膜癌的潜在好处之前，我们不妨先来介绍下相关背景。您能不能给我们的听众解释一下，知道相关肿瘤是高微卫星不稳定、微卫星稳定还是错配修复缺陷的重要性？这一切都与 ProMisE 分子风险分型方法的横空出世有关。我们在随后的讨论中会经常提到这种分子分型。

Oaknin 博士：

DNA 错配修复蛋白参与基因序列编码的 DNA 修复。在正常细胞中，错配修复通路会识别和纠正 DNA 复制过程中的基因错配错误。错配修复缺陷 (dMMR) 通路导致微卫星重复序列中错配、插入和删除的累积，从而导致微卫星不稳定性。错配修复通路涉及 4 种关键蛋白，分别是 MLH1、MSH2、MSH6 或 PMS2。这 4 种蛋白中的 1 种缺失可以作为一系列癌症诊断的重要生物标志物。此外，dMMR 通路可由躯体或遗传发病机制引起。如大家所知，最近的数据显示，dMMR MSI 分析作为免疫检查点抑制剂效果的预测性生物标志物是有效的，这些抑制剂包括抗 Pd-1、抗 PD-L1 抗体。事实上，帕博利珠单抗已被批准用于治疗无法切除或转移性高微卫星不稳定性或 dMMR 肿瘤的成人和儿童患者。

总之，我想强调的是，到目前为止，在所有肿瘤类型中，PD-1 抑制剂对错配修复缺陷、高微卫星不稳定性肿瘤的缓解率最高。识别子宫内膜癌患者的这些特征，力所能及地为他们提供最好的治疗是非常重要的。

Penson 博士：

很清楚的讲解。现在让我们来聊聊其他相关示例，看看这个体系已经得到了哪些应用。Oaknin 博士，您能给我们简要介绍下 KEYNOTE-146/研究 111 中关于仑伐替尼 + 帕博利珠单抗在治疗晚期子宫内膜癌方面的重要发现吗？

Oaknin 博士：

大家都知道，KEYNOTE-146 是一项 1b/2 期研究，分析帕博利珠单抗/仑伐替尼联合用药治疗不同实体肿瘤类型的效果。不过今天，我会与大家分享回顾下关于复发转移性子宫内膜癌队列的数据。

在这个特殊的队列研究中，患者必须接受过 [不超过] 2 线治疗，并且所患疾病必须可由免疫治疗 RECIST 进行测量。所有患者接受仑伐替尼 (每天 20 mg) + 帕博利珠单抗 (每 3 周一次) 的治疗。无论错配修复状态如何，患者都符合治疗资格。事实上，一共有 108 名患者参加了这项研究，其中 87% 的患者，也就是 94 名患者并非高微卫星不稳定性或 dMMR，只有 11 名患者是高微卫星不稳定性或

dMMR。另外，我想指出的是，49% 的患者为 PD-L1 阳性。研究的主要终点是研究者按照免疫治疗 RECIST 评估的 24 周客观缓解率。次要疗效终点包括缓解持续时间、无进展生存期和总生存期。

在随访时间中位数为 8.7 个月的数据截止日期，我们观察到联合用药的缓解率有临床意义。事实上，整个患者群的总缓解率为 38%。对于非高微卫星不稳定性、非 dMMR 患者组，总缓解率为 36%。在错配修复缺陷、高微卫星不稳定性患者群中，总缓解率为 63%。但我想在这里强调的是，样本量实在太少，如之前所说，只有 11 名患者为错配修复缺陷。对于之前接受过治疗的患者，无论肿瘤 MSI 状态如何，缓解持续时间中位数为 20.2 个月，PFS 中位数为 7.4 个月，总生存期中位数为 16.7 个月。

我要强调的是，与治疗相关的不良事件是常见的，导致 64% 的患者减少了仑伐替尼的剂量，70% 的患者中断了剂量。此外，18 名患者因治疗相关的不良事件而停止治疗。但我想总结一下，仑伐替尼 + 帕博利珠单抗对于之前接受过全身治疗后出现疾病进展的晚期子宫内膜癌患者，无论肿瘤 MSI 状态如何，均显示出了良好的抗肿瘤活性。

鉴于这种强劲的疗效，2019 年 9 月 17 日，FDA 加速批准了帕博利珠单抗 + 仑伐替尼用于晚期子宫内膜癌患者的治疗，这些患者没有高微卫星不稳定性或没有 dMMR，之前接受过全身治疗后出现疾病进展，但不适合进行手术治疗或放疗。

此外，作为验证性试验，启动了临床试验 KEYNOTE-775。780 名之前治疗过的子宫内膜癌患者随机接受仑伐替尼 + 帕博利珠单抗治疗或经由医生选择进行化疗（使用阿霉素或每周使用紫杉醇）。如大家所了解到的，2020 年 12 月，新闻报道称此次试验取得了积极成果，已经达到 PFS 和 OS 的主要终点。此外，已于 3 月底举办的 SGO 会议已经分享过这些数据。

Penson 博士：

这真是激动人心的好消息。

刚刚进入的听众朋友们，您正在收听的是 ReachMD CME。我是 Richard Penson 博士，今天在我身旁的这位嘉宾是 Ana Oaknin 博士。我们将从全球角度讨论复发性和转移性子官内膜癌的免疫治疗，以及如何为每个患者选择特定的治疗方式。

接着这个话题，我认为来自 GARNET 研究的数据也为免疫疗法在复发性或晚期错配修复缺陷子宫内膜癌女性患者中的使用提供了一个值得关注的视角。您能给我们介绍下相关数据吗？

Oakinin 博士：

正如大家所知道的，GARNET 是一项 1 期单臂研究，评估抗 PD-1 抗体 Dostarlimab 在多种肿瘤类型中的疗效。今天我们的话题主要是围绕子宫内膜癌，也就是在错配修复缺陷队列中的相关数据。我想强调的是，这个试验中的错配修复状态是由局部免疫组织化学决定的。GARNET 试验的主要终点是 RECIST 的总缓解率和缓解持续时间。在数据截止日期，126 名 dMMR 患者入组并接受治疗。这就构成了安全性群体。在有效患者群中，仅包括随访时间至少 6 个月且基线评估时至少有 1 个可测量病灶的患者。那么有 103 名 dMMR 患者满足这些标准。值得注意的是，所有患者之前都至少接受过 1 线铂类化疗。总缓解率为 42.3%。我们观察了 9 名确认为完全缓解的患者，以及 20 名实现部分缓解的患者。此外，缓解具有持久性。事实上，随访的中位数为 11.2 个月，并没有达到缓解持续时间中位数。对于估计的维持缓解可能性，6 个月为 96%，12 个月为 77%。

我不得不说的是，Dostarlimab 的安全性与其他抗 PD-1 药物不相上下。事实上，最常见的 3 级或以上的治疗相关不良事件是贫血，仅为 2.9%；结肠炎为 1.9%，腹泻为 1.9%。

总之，我想说的是，在这项非随机试验中，Dostarlimab 显示了具有临床意义的持久抗肿瘤活性，且对于之前接受过铂类化疗后出现疾病进展的 dMMR 子宫内膜癌患者，安全性可以接受。此外，在今年的 SGO 上，我们展示了来自两个子宫内膜癌队列的最新结果，也就是 dMMR 和非 dMMR 队列。在两个队列中，Dostarlimab 都显示了活性。但在 dMMR 队列中的活性更大。

Penson 博士：

很清楚的讲解。关于这种药物的传言有很多。Oakinin 博士，我们所讨论的是一些最新数据，这些数据可以用来支持使用免疫疗法，作为一种既安全又有效的方法来治疗一部分晚期子宫内膜癌女性患者，更具体的说是与 MSI、dMMR 状态相关。但是，所有地区的药物供应情况不能一概而论。我们以美国、欧盟、拉丁美洲和中国为例。即使有供应相应的药物，这些药物在使用上也可能受到限制，并且/或者使用药物的医生可能对药物不够熟悉，无法应对可能发生的免疫相关不良事件。我们如何解决为不同地区的女性提供最佳治疗的问题？

Oakinin 博士：

感谢您提到了这个重要的问题。虽然化疗相关不良事件可能会显著影响患者的生活质量，但至少这些不良事件众所周知，并且经过在这一领域数十年的应用之后，肿瘤科医生对这些不良事件的识别度高、理解更深。另一方面，免疫治疗可能会产生一系列未知、识别度低且尚未被了解的不良事件。此外，免疫相关不良事件可能会影响任意器官系统，而且发作时间会有延迟，持续时间也会延长，使临床医生难以诊断。还有一点很值得强调说明，一项研究显示了在免疫相关不良事件的发生率和级别方面，业界并没有形成协调一致的完善标准，这也凸显了在识别免疫相关不良事件上所面临的挑战。

相较于标准治疗的不良事件，肿瘤科医生更不熟悉免疫相关不良事件，因此这些事件更可能导致他们误诊。此外，还没有前瞻性试验来确定应对具体免疫相关不良事件的策略。这些在识别、诊断和治疗免疫相关不良事件方面的挑战凸显了进一步开展临床教育的必要性。

Penson 博士：

的确如此，我想也可以这么说，临床医生也在逐步扩大，成为拥有消化科医生或心脏病科医生的医疗团队，为伴免疫治疗并发症的患者提供更好的治疗。

好的，这真是一场精彩纷呈的对话。但是在结束之前，Oaknin 博士，不如为大家分享下您在这方面所了解到的关键信息？

Oaknin 博士：

我觉得，使用检查点抑制剂进行免疫治疗正在改变许多肿瘤治疗的态势。子宫内膜癌也是其一。自 1970 年以来，在免疫疗法的帮助下，我们现在已经能够为复发转移性子宫内膜癌患者提供颇具疗效的新药物。所以我认为，对于复发性子宫内膜癌患者来说，识别错配修复状态并为他们提供我们目前所拥有的最好免疫治疗是至关重要的。

Penson 博士：

开展教育必不可少，这样人们就知道如何选择和如何最好地控制这些治疗的毒性。不过，从对患者带来重大改善方面而言，这些信息的确实非常有用。

好的，以上就是我们今天要说的全部内容。谢谢我们的听众，也感谢 Ana Oaknin 博士的参与并分享了宝贵的见解。很高兴今天能与您进行对话。

Oaknin 博士：

谢谢邀请。很高兴有这次机会与您展开交流。