

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/employing-immunotherapy-and-adcs-in-advanced-endometrial-and-cervical-cancers-current-and-emerging-therapies/14460/>

Released: 11/30/2022

Valid until: 11/30/2023

Time needed to complete: 30 minutes

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Employing Immunotherapy and ADCs in Advanced Endometrial and Cervical Cancers: Current and Emerging Therapies

主持人：

欢迎收听 ReachMD CME。这次名为“采用免疫疗法和抗体药物偶联物治疗晚期子宫内膜癌和宫颈癌：当前疗法与新兴疗法”的活动由 Prova Education 举办。

在这项活动开始之前，请务必回顾机构与商业支持披露声明以及学习目标。

Coleman 博士：

最近增加的治疗子宫内膜癌和宫颈癌的免疫疗法改变了治疗前景。您如何利用当前和新兴的临床数据来治疗子宫内膜癌或宫颈癌患者？

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Robert Coleman 博士。今天和我在一起出席活动的有 Susana Campos 博士和 Susana Campos 博士。

Campos 博士：

大家早上好，感谢你们今天邀请我来到这里。

Lorusso 博士：

大家好，感谢你们邀请我来到这里。很高兴来到这里。

Coleman 博士：

让我们开始吧。Campos 博士为这一章课程做了准备，您能否从概述子宫内膜癌治疗的 NCCN guidelines 开始？

Campos 博士：

当然，谢谢你。由于转移性子宫内膜癌治疗指南涉及到免疫疗法，实际上可以分为全身化疗或生物标志物导向二线治疗。在生物标志物导向二线治疗中，我们列出了几种治疗选择，这些治疗选择均基于一些非常重要的研究。例如，派姆单抗适用于 MMR 缺乏或高 MSI 的患者，该结果实际上来自一项非常关键的研究——KEYNOTE-158。在 NCCN guidelines 中，我们也列出了适用于 MSS 稳定患者的派姆单抗和乐伐替尼治疗方法。这两种治疗方法基于 Vicky Makker 研究和 KEYNOTE-146 以及较为关键的试验 KEYNOTE-1775，这些研究和试验表明了使用乐伐替尼和派姆单抗的无进展生存期以及总生存期益处。NCCN guidelines 还列出了多塔利单抗，根据 GARNET 研究结果，多塔利单抗获得 FDA 批准。我们还列出了纳武单抗和阿维鲁单抗，虽然这些研究规模较小，但它们确实表明了对子宫癌的活性。因此，NCCN guidelines 以系统疗法为中心，并细分为生物标志物导向疗法。

Coleman 博士：

谢谢您，Campos 博士。

Lorusso 博士，您能否讨论一下当前批准用于治疗子宫内膜癌的免疫疗法？

Lorusso 博士：

哦，这是子宫内膜癌治疗的一个非常重要的时刻，也是激动人心的时刻。我们发现子宫内膜癌并非单一疾病，而是至少有 4 种不同的肿瘤。特别是，我们发现约 30% 的子宫内膜癌存在微卫星不稳定性，这使得该肿瘤对免疫疗法产生反应的可能性更高。实际上，当我们把免疫疗法作为单一药物用于选择生物标志物治疗的患者时，我们在 1 或 2 次化疗失败的患者中获得了缓解——派姆单抗缓解率高达 50%，多塔利单抗缓解率高达 45%。因此，对于这些患者来说，单一药物免疫疗法无疑是最好的选择。此外，缓解非常持久，84% 的患

者在开始治疗 2 年后仍能控制疾病。

但对于无微卫星不稳定性的患者来说，我们也有机会在他们身上实现这种治疗。特别是，我们发现，在晚期或复发性子宫内膜癌的二线和三线治疗中，当我们将免疫疗法联合具有抗血管生成特性的 TKI 抑制剂（例如乐伐替尼）时，我们获得了比非铂类化疗更高的无进展生存期和总生存期。此时，pembro/乐伐替尼联合用药对我们的患者来说是一个机会，KEYNOTE-775 试验表明，与与医生选择的[阿霉素]或每周使用紫杉醇相比，该组合可显著提高无进展生存期、总生存期、缓解率和缓解持续时间。因此，这毋庸置疑是无 MSI 不稳定性患者二线治疗的新标准。

Coleman 博士：

好吧，谢谢你们。我听到了一些重要的观点。首先，子宫内膜癌正在不断发展。它正在发展到分子特征层面的变异，这与我们对 I 型和 II 型子宫内膜癌的传统看法有很大的不同。实际上，我们现在正对肿瘤进行试验，以找出疾病的潜在分子驱动因素，这对于我们基本了解癌症生物学来说非常重要。但我也听说，这些特殊的生物标志物实际上可能是我们可用于疗法选择的选项。

因此，让我们将重点从预后类别转移到预测类别，我们发现，如果携带分子结构变异的患者得到真正靶向该病变的治疗，他们可以获得更好的结局。这是我从这次讨论中听到的一个非常重要的关键信息。

第二，在我们现有的所有疗法中，我们一直在使用相对简单直接的化疗。但现在我们已经能够确定患者肿瘤是否实际携带可能或有望使免疫疗法更加有效的变异，并且我们已经能够将其作为单一药物或联合用药应用于这种疾病，且在疗效方面取得了巨大的进步，不仅提高了这些患者的无进展生存期，而且还提高了总生存期。因此，在过去几十年进展甚微的情况下，这确实是巨大的进步，我认为这能够说明个性化医疗所带来的益处，实际上，我们能够将治疗与生物学相结合，以便为我们的患者提供长期和更好的治疗。

在第二章，我们将回顾 NCCN guidelines 和批准用于治疗宫颈癌的免疫疗法。请继续关注。

Coleman 博士：

欢迎回来。我们刚刚回顾了关于批准用于治疗子宫内膜癌的免疫疗法的 NCCN guidelines。我将从概述宫颈癌治疗的 NCCN guidelines 开始。

目前关于复发性转移性宫颈癌的 NCCN guidelines 包括免疫疗法和抗体药物偶联物（我们称之为“ADC”）。有派姆单抗和纳武单抗两种药物获得该疾病中心批准。

派姆单抗实际上有 3 种不同的适应症。第一种适应症涉及患有表达 PD-L1 肿瘤的患者。这些特殊患者有资格接受派姆单抗或纳武单抗治疗。第二种适应症是一个非常罕见的亚群，是那些不表达 PD-L1 但具有高 TMB 或微卫星不稳定的患者。第三种情况是批准派姆单抗与铂类化疗加或不加贝伐单抗联合用药。

我将讨论目前用于批准治疗宫颈癌的免疫疗法和抗体药物偶联物。但在我开始之前，我认为大家最好先了解一下宫颈癌治疗的发展背景。

我们花了数十年的时间来研究和评估复发环境的新疗法，并试图将这些疗法引入到更早期的疗法当中。这一过程取得了成功，但耗费了很长时间。我们发现，对于复发或晚期转移性宫颈癌患者来说，铂类、紫杉醇和拓扑替康等通常联合使用的药物显示出其优点。数千年来甚至数十年来，我们可以看到，我们基本已经能够逐步提高整体存活率预期。

在这一过程中，我们也开始对生物学有更多的了解。过去到现在，我们并未真正了解免疫学，尽管我们知道宫颈癌是一种病毒诱导性疾病，因此，我们预计它应该会产生免疫反应，但实际上我们并没有药物来研究这一特定方面。我们也知道宫颈癌是一种由血管生成引起的疾病。这是因为在癌前阶段，我们经常发现伴有异常血管的高危癌前或癌前病变。因此，我们将这一想法应用于靶向治疗，并引入了贝伐单抗。

人们进行了 GOG 240 试验，结果证明了在复发和转移性宫颈癌患者化疗中加入贝伐单抗的优点。通过该试验，我们对整体存活率的预期基本翻了一倍，这是一个惊人的进步。现在，在这一过程中，我们也开始了解并获得关于如何将免疫检查点抑制剂作为一种疗法纳入到治疗范围内的信息。KEYNOTE-826 是一项发表在《新英格兰医学杂志》上的真正突破性试验，我们已经讨论过这项试验了。

现在，通过 826 试验，我们开始研究加入基于免疫疗法的结果，正如我之前所提到，这种疗法靶向向宫颈癌的免疫微环境，此外，这项特殊试验还表明我们评估的每个类别的每种生物标志物的各项指标均有明显改善，如无进展生存期、总生存期和客观缓解率。这项试验非常重要的意义是，我们能够对比在联合与未联合贝伐单抗时的结果。因此，根据当前的 NCCN guidelines，我们可以进行铂类疗法、铂类疗法联合贝伐单抗、铂类疗法联合免疫疗法以及铂类疗法联合免疫疗法和贝伐单抗。所有这些疗法均来自于对这些药物进行的非常重要的连续评价，这些药物专门作用于引起这种疾病的生物学原理。

我们不能就此止步，因为显然，仍有患者死于这种疾病，我们将努力找出更好的解决方法。通过探索，我们认识到许多宫颈癌患者的肿瘤表达组织因子。这几乎是这种生物标志物的普遍表达。我们进行了一项早期研究，结果表明接受抗体药物偶联物（tisotumab vedotin，一种抗体药物偶联物，携带靶向组织因子的细胞毒性有效载荷）的患者能够影响许多不同实体瘤的客观缓解率，但最重要的是，实际上我认为即使在最大程度上，我们仍在宫颈癌中看到较高的缓解率，这对于 1 期试验来说是一件好事。因此，我们迅速制定了这种特定药物的开发计划，并在一项单组 2 期试验中证明，这种药物产生的客观缓解率优于我们对化疗的预期，目前约为 24%，具有持

久的缓解持续时间，并最终再次促进进一步开发。这是目前正在积极进行的工作，我们正在研究与免疫检查点抑制剂—贝伐单抗的联合用药，现在真正重要的是，在我们治疗复发转移性宫颈癌的最常用方案中替代细胞毒性药物，即用铂类、派姆单抗和贝伐单抗替代紫杉醇。这是目前正在积极进行的研究，有望再次改变这种疾病的现状。

在第三章，我们将讨论免疫疗法和抗体药物偶联物治疗宫颈癌的关键临床研究数据。请继续关注。

Coleman 博士：

刚刚进入的听众朋友们，您正在收听的是 ReachMD CME。我是 Rob Coleman 博士，今天和我在一起出席活动的有 Susana Campos 博士和 Ketta Lorusso 博士。我们正在讨论采用免疫疗法和抗体药物偶联物治疗晚期子宫内膜癌和宫颈癌，包括当前疗法和新兴疗法。

欢迎回来。在回顾 NCCN guidelines 和批准用于治疗宫颈癌的免疫疗法和抗体药物偶联物后，让我们换个话题，讨论一些来自免疫疗法和抗体药物偶联物治疗宫颈癌的关键临床研究数据。

这是一个热门领域，因为它经历了一些巨大的变化，主要是因为我们不仅对寻找替代方法来提高免疫检查点抑制剂疗效感兴趣，而且还在积极寻找新化疗药物的采用和结合，正如我们之前所提到的，与抗体药物偶联物结合。

让我们开始讨论这一领域，我们可以尝试在先前接受过治疗的患者中评估，我们马上来回顾一下。但现在有一些数据显示，在未经治疗的患者中，卡铂与 tisotumab vedotin 的联合用药属于一线治疗。

最近在包括美国临床肿瘤学会在内的年会上报道和更新了这种联合用药，我们看到一些客观缓解率似乎至少可以与紫杉醇和卡铂向媲美，但现在可以使用一种更具靶向性的不同药物：tisotumab vedotin。我们对此感到非常兴奋，因为如果策略是替代紫杉醇，我们现在可以根据在先前接受过治疗的患者复发情况下获得的新数据，将派姆单抗加入这种联合用药中，而且还可以研究 4 种药物方案，类似于我们在 KEYNOTE-826 试验数据中看到的 tisotumab vedotin、卡铂、派姆单抗和贝伐单抗联合用药。因此，在未来几个月和几年时间里静待这些联合用药的试验结果将是一件非常令人兴奋的事情。

Campos 博士，您能否讨论一下在宫颈癌二线治疗中的一些关键临床免疫疗法和抗体药物偶联物数据？

Campos 博士：

噢，我很乐意。实际上，该领域的的数据非常令人兴奋。我想 Coleman 博士实际上已经讨论了一项关键的研究，这项研究使用了一种名为 tisotumab vedotin 的抗体药物偶联物，他应该还描述了 204 研究，这是一项简单的 2 期研究，主要研究靶向组织因子的特殊化合物 tisotumab。这项特殊研究报告的客观反应率约为 24%，目前已获得用于治疗宫颈癌的 FDA 批准。然而，有许多不同研究紧随其后进行着，其中一些实际上已在 2022 年美国临床肿瘤学会会议上报告，并经欧洲肿瘤医学学会会议审查。我们最感兴趣的特殊研究是 innova 301，这是一项关于 tisotumab 与化疗疗效对比的研究。这是一项在宫颈癌、鳞状细胞癌、腺癌、腺鳞癌患者中进行的开放性随机 3 期研究，患者将被随机分配到接受 tisotumab 治疗，或研究者选择的全身化疗：拓扑替康、长春瑞滨、吉西他滨、伊立替康或培美曲塞。以上就是 innova 301 研究。

我们的一些欧洲同事在美国临床肿瘤学会会议上提出了一些非常有趣的研究，实际上很值得大家去思考。这些研究也是关于 tisotumab（抗体药物偶联物）联合用药，但是与其他药物的联合用药。205 研究是一项剂量递增和剂量扩大研究。这项特殊研究研究了 tisotumab 联合派姆单抗、在一线到二线治疗后 tisotumab 联合派姆单抗以及 tisotumab 联合卡铂等疗法。实际上，就实际缓解率而言，结果相当吸引人。当办公室报告 tisotumab 与派姆单抗的联合用药时，约 78% 患者的靶病变减少。当他们在随后的二线和三线治疗中研究派姆单抗和 tisotumab 时，再次发现 74% 患者的靶病变缩小。同样，尽管这是一个由 32 名患者组成以接受 tisotumab 和卡铂一线治疗的小队列，但 85% 患者的靶病变减少。因此，这些研究实际上非常具有吸引力，它们都是研究这种特殊化合物以及与派姆单抗或卡铂的联合用药。

还有其他联合用药也十分有趣。还有 CheckMate 358 研究报告，这是一项研究 nivo 或 nivo 联合 ipi 的而研究。nivo 与 ipi 的使用剂量不同。研究证明，nivo 与 ipi 这种联合用药对宫颈癌患者非常有效，某些队列报告缓解率为 30%。

有趣的是，[CheckMate] 358 这项特殊研究也显示了这种联合用药在 PD-L1 阴性患者中的活性，尽管这些队列规模非常小，因此，我认为需要进一步描述。但有许多研究，简单回顾一下，许多研究侧重于研究二线治疗和抗体药物偶联物，根据 innova 204 和即将发布的 TV 301 数据，我们能够从 205 和 CheckMate 358 数据中回忆一些数据。所以这是子宫颈癌领域一个非常激动人心的时刻。

Coleman 博士：

谢谢您，Campos 博士。我可以肯定地说，转移性和复发宫颈癌患者治疗所取得的成功是反复且缓慢的，但 826 确实为资本化设定了标准，它不仅基于我们对血管生成和免疫疗法等生物因素的理解，而且还基于将其转化为产生最大疗效的治疗线机遇。

在回顾中，我们可以看到，至少在中位数水平，我们已经能够将我们对该疾病的总存活率预期从联合化疗的历史基准提高三倍，其中，联合化疗本身是单一药物治疗的迭代变化。因此，这对我们来说是一个巨大的进步，它再次为我们继续开发新治疗方法奠定了基础，新治疗方法不仅包括新化疗方法，而且还包括新免疫疗法，因为该领域将继续向前发展，以编确定更好和更持久的有效治疗方法。

在第四章，我们将根据 2022 年欧洲肿瘤医学学会会议数据来讨论地区考虑因素。请继续关注。

Coleman 博士：

欢迎。我们刚刚谈到了宫颈癌患者免疫疗法和抗体药物偶联物研究的关键临床数据。现在让我们来讨论一下地区考虑因素。

Campos 博士，根据 2022 年欧洲肿瘤医学学会会议发布的数据，我们需要记住哪些地区考虑因素？

Campos 博士：

我认为这是一个非常重要的问题，我认为当我们想到宫颈癌时，应该要想起宫颈癌是世界上第四大常见癌症，也是第七大常见癌症。当我们查看统计数据时，2020 年约有 604,000 例宫颈癌新病例，我们往往会在不幸无法进行宫颈癌筛查的患者中发现宫颈癌。当我们查看 2020 年的一些全球统计数据时，其中一些地区确实包括东非、南非，当然还有南美和中美洲。这些地区的宫颈癌发病率往往最高，主要原因是缺乏筛查机会。

Coleman 博士：

谢谢你。这真是一场精彩纷呈的对话。总之，子宫内膜癌和宫颈癌的治疗前景已经发生了巨大的变化，并且将继续发展。实际上这非常令人兴奋，因为多年来几乎没有进行什么交流。现在，这些药物正显示出它们的独立疗效，联合用药时疗效更甚。因此，我们非常兴奋能够一起探讨这些新的创新策略将如何诠释未来几年宫颈癌和子宫内膜癌的治疗前景。

遗憾的是，我们今天只有这么多时间。因此，我要感谢我们的听众，感谢 Campos 博士和 Lorusso 博士，与我一起分享他们所有的宝贵见解。很高兴今天能与您进行对话。

Campos 博士：

感谢你们邀请我来到这里，也感谢你们给我机会回顾关于子宫内膜癌的一些关键数据。谢谢你。

Lorusso 博士：

谢谢你，Robert。谢谢邀请。这是一次非常棒、非常好、非常有趣的讨论。非常感谢。

主持人：

您收听的是 ReachMD CME。本活动由 Prova Education 举办。

要获得免费的 CME 学分，或下载本活动，请前往 ReachMD.com/Prova。感谢您的收听。