

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity. 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/cancers-ovarian-cancer-io-parp-mandarin/12415/>

Released: 03/30/2021

Valid until: 03/30/2022

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：卵巢癌 - 从 IO 到 PARP

主持人：

欢迎收听 ReachMD CME。这项标题为“与时俱进的女性癌症治疗：卵巢癌 - 从 IO 到 PARP”（IO 读作“eye, oh”，PARP 与 carp 或 tarp 押韵）的活动由 AGILE 提供，得到了默克公司的独立教育资助。

在此活动开始之前，请务必回顾披露声明以及学习目标。

这里是 Floor Backes 博士。

Backes 博士：

免疫治疗已经改变了许多不同类型癌症的治疗方式，因为它显著提高了很多患者的生活质量和生存率。但它对治疗卵巢癌有什么作用呢？我们如何确定它在 PARP 时代的应用？欢迎参加关于“与时俱进的女性癌症治疗：卵巢癌 - 从 IO 到 PARP”的讨论。我是 Floor Backes，另外还有 Robert Coleman 博士。欢迎来到这个节目，Robert。

Coleman 博士：

谢谢邀请。非常荣幸。我真希望我们能够面对面交流，但不管怎样，我很高兴能和你隔空对话。

Backes 博士：

与许多其他肿瘤一样，卵巢癌的重点是寻找预测性生物标志物。Robert，我们目前在领域处于什么位置？

Coleman 博士：

预测性生物标志物特别关注于根据某些特征来调整治疗或干预措施，并期望只有目标组能表现得更好。关于卵巢癌的预测性生物标志物，几乎是一个空白。可能只是最近 5、6 年，我也不太清楚，我们开始理解同源重组或 DNA 损伤反应改变、以及肿瘤中 MSI[微卫星不稳定性]状态、肿瘤突变负荷等因素的作用，这些再加上极少数其他我们用过的生物标志物，例如用于子宫内膜癌的雌激素和孕激素受体。所以我们思考过去发生了什么，比如大概 5 到 6 年之间，当 PARP 抑制剂开始崭露头角的时候。我们认识到我们在肿瘤中发现的这些 BRCA1/2 突变与一种针对特定通路的干预是一致的，也就是我们将要讨论的 PARP 抑制剂。我们现在知道我们可以把这个特性扩展到同源重组缺陷。所以即使是对于肿瘤中的野生型 BRCA，这类药物似乎也有可取之处。然后我们扩展到免疫疗法，了解 MSI-high 状态、肿瘤突变负荷。这些因素现在也与特定疗法相一致。当然，我们也有以此为依据的批准。所以当我们看到这一点并将这一信息广而告之的时候，我们开始看到有人使用靶向药物进行更有针对性的治疗。但关键在于，所有成功的关键是理解预测生物标志物的背景或根本成分。

Backes 博士：

是的，我想我们也经常听到的另一个生物标志物就是 PD-L1。虽然这在其他一些疾病中可能是一个不错的生物标记物，但我们还没有在卵巢癌中看到类似的成功。我们还有很长的路要走。PD-L1 状态似乎不能真正预测患者是否对免疫治疗有反应，至少对卵巢癌来说是这样的。

Coleman 博士：

我认为我们的方法非常侧重于 BRCA 和肿瘤评估。所以现在通常都会得到，因为你几乎可以联合检测大多数诊断试剂盒，所以你可以同时得到组织和血液。我认为这在我们决定如何利用这些信息时很重要。但至少我们了解了患者的身体和生殖状况。显然，生殖系数据对家族成员和患者本人的风险评估有很重要的作用。然后开始思考这些药物相对于它们自己的预测性生物标志物是在哪里起作用

的。 MSI 和 TMB 是我们现在将多种不同肿瘤类型（包括卵巢癌）的治疗药物联系起来的两种标志物。 那么问题来了，我也在这个问题上问过自己，也许我们应该像对待子宫内膜癌那样将其纳入其中，至少在这个过程中的某一时刻进行评估。

所以下一个大问题是，你怎么处理这些检测结果？ 我认为在铂敏感复发性卵巢癌中使用 PARP 抑制剂已经有了显著的进展。 最新的数据带给我们什么样的启示？

Backes 博士：

是的，我们现在有很多关于铂敏感复发性卵巢癌的数据，非常令人振奋的数据。 我们最近从 SOLO-2、NOVA 的 Niraparib 试验、ARIEL3 的 Rucaparib 试验中得到了结果，所有这些都显示使用 PARP 抑制剂与安慰剂维持相比，癌症进展或复发的风险都有类似的降低。 所有这些都表现出积极的意义 - 对所有意向治疗人群来说，但特别是对于那些 BRCA 突变或显示同源重组缺陷证据的患者，收获了更高和更长的无进展生存期。

但是现在，我们已经有 SOLO-2 的 ASP 长期数据（去年在 ASCO 上公布），对于那些出现 BRCA 生殖系突变的患者，复发时接受 Olaparib 维持治疗与使用安慰剂相比，他们的总生存期增加了 13 个月，或者总生存率得以提高。 我们的中位数生存期从 51 个月到 38 个月，这对复发情况来说是显著效果。 现在我们已经看到了在复发情况下的使用，并且已经把所有这些 PARP 抑制剂用于一线治疗，对这样的结果我兴奋不已。 例如 SOLO-1，将 Olaparib 用于 BRCA 突变患者（生殖系突变或体细胞突变），与使用安慰剂相比较。 虽然受试者只接受了 2 年的研究干预（使用 Olaparib 或安慰剂），但显示了巨大的改善，5 年随访时的无进展生存期达到 3 年半。 所以我们现在看到的这些数据让我深受鼓舞。 有了这个长时间和扁平的曲线，希望我们会看到这也同时反映到总生存率上，并且能够实际治愈更多的患者。 实际上，我们一直在卵巢癌方面翘首以盼，尽管还没有能够真正做到。

Coleman 博士：

是的，我完全同意您的说法。 关于我们在 SOLO-1 中看到的更长随访，我认为真正值得注意的是，就像你提到的，曲线的尾部并没有回到一起。 在使用其他生物制剂的试验中，特别是 Bevacizumab，我们也看到了这一点。 但在 5 年的时间里，曲线之间仍有 28% 的差异，我认为非常了不起。

是否有患者对铂敏感没有使用 PARP，或者你必须在 PARP 和 Bevacizumab 之间做出选择？ 因为 Bevacizumab 在同样的情况下也证明有同样的效果。

Backes 博士：

是的。 现在当你选择 PARP 的时候，是如何为正确的病人选择正确的药物呢？

Coleman 博士：

这个问题很好。 是的。 这个问题我们已经讨论过很多次了。 我想我终于明白了，很多很多人都更容易适应药物。 我认为从功效的角度来看，我们还没有细致到看出两者之间有很大的差别。 所以这取决于你如何管理不良事件以及你的患者如何忍受不同的治疗方案。 但最终，是你如何与你的患者一起努力，以确保患者能在最长的时间内保持有效的药物剂量，因为我们知道这是关键。 但我认为很多人应该习惯使用一种药物，知道如何调整剂量，知道要注意哪些毒性，知道它们什么时候出现。 然后他们就会很舒服地知道功效信号将会在这三者之间基本一致。

Backes 博士：

是的，我想对我自己来说，如果我有一个病人难以控制高血压，我通常会尝试着避免使用 Niraparib，或者胆固醇很高，那我就试试吧，对于 LFT（肝功能检查）有问题的患者，我会尽量避免使用 Rucaparib，但这些只是一些主要的事情。 在其他方面我同意您的看法。 它们非常相似，但是每个病人对每种药物的反应都不一样，这让我们很感兴趣。

刚刚进来的听众朋友们，您正在收听的是 ReachMD CME。 我是 Floor Backes 博士，另外还有 Robert Coleman 博士。 我们正在讨论卵巢癌管理的新兴观点。

Robert，让我们回到卵巢癌的免疫治疗。 我们知道单药免疫治疗没有达到我们期望的效果。 那么免疫治疗在这个领域还有作用吗？

Coleman 博士：

我还是认为免疫治疗的秘密武器可能对卵巢癌有效，但我认为我们犯的错误是把我们在黑色素瘤、肺癌和其他癌症中看到的東西直接应用到卵巢癌中。 本质上是将那些由较高突变负荷、较高新抗原暴露驱动的肿瘤，与那些与高拷贝数改变相关的肿瘤区分开来。 卵巢癌就是高拷贝数改变的肿瘤。 这并不意味着我们不应停止观望，因为我认为已经在一些不寻常的反应情况中看到了好处，这些都使用了 CTLA-4 和 PD-1、PD-L1 等免疫检查点，但在某些肿瘤类型中，我们看到复发患者获得很长时间的肿瘤控制，而这本就超出了我们的预期，并且在可能停止治疗后，仍有不错的长期肿瘤控制。 所以我认为，这些不寻常的反应者告诉我们有一种方法可以教育免疫系统应对特定的肿瘤，从而实现长期的疾病控制。

我之前提到过 TMB 和 MSI 状态，因为在卵巢癌中，我们所说的有 3% 到 5% 的肿瘤是属于这类疾病。 我认为这也可能是我们在卵巢癌免疫检查点的 II 期存在的一个很大弊端，我们确实检查患者的 PD-L1 状态，但这不是一个很好的生物标记物。 我们没有检查 MSI，而这是一个很好的生物标记物。 所以到目前为止，我们对我们的经验真的还没有一个很好的诠释。 但是我认为我们在开始学习，我们将继续通过针对其他抑制剂来评估改善方法，我认为很明显，我们对一些其他因素很感兴趣，如 OX40、TIGIT 和其他一些成分，可以帮助

提升免疫细胞在肿瘤微环境中的感知，也减少了可能存在的抑制作用。

Backes 博士：

没错，我同意。我想基本上我听到您说的是我们如何使这些肿瘤更具免疫原性，或者我们如何使它对免疫治疗更敏感？对于单药治疗我们已经做了很多，但我完全同意我们不能只盯着一种活性药物，我们需要把它们结合起来。我们可能需要与其他东西结合使用。当我们把它和抗血管生成药物治疗结合起来时，我们看到了一些良好的反应，就像你提到的，与 CTLA-4 药物结合使用。TIGIT，它现在还处于实体肿瘤的研究当中，目前还不是特别针对卵巢癌的。但我肯定它会摆上台面。您提到了一些其他的，比如 OX40，还有很多。我见过 Rucaparib 和 Nivolumab 的试验；DUO-O 联合 Durvalumab、Bevacizumab 和 Olaparib；您说的 Niraparib + Dostarlimab FIRST 试验。有很多不同的组合，Pembrolizumab 和 Olaparib。所以我认为在接下来的几年里，会有更多纷至而来。免疫治疗真的会在这方面发挥重要作用吗，还是我们应该另寻他径，或许可以更多地关注肿瘤疫苗或 T 细胞疗法，诸如此类？

这真是一场精彩纷呈的对话。但在结束之前，Rob，你能和我们的听众最后分享一个重要信息吗？

Coleman 博士：

好的，我想我要说的就是记住我提到的预测性生物标志物，我认为这对我们的未来非常重要。为了补充你提到的在一线环境下进行的试验，因为正如你提到的，除了化疗，我们在尝试研究 3 种策略。我们在研究 PARP 抑制剂。我们在研究免疫治疗；我们还在研究抗血管生成药物。我们认为这 3 种药物会起到非常重要的作用。

Backes 博士：

是的，你说得再好不过了。我完全同意你的看法。这是一个很好的总结。就像你之前提到的，找到生物标志物来预测谁可能对早期免疫治疗有反应。如果没有这种生物标志物，我们如何使肿瘤更具免疫原性，减少免疫抑制的情况？然后，是的，我们必将在卵巢癌方面取得重大进步。所以还有很多工作要做。

Coleman 博士：

是的。

Backes 博士：

好的，以上就是我们今天要说的全部内容。谢谢我们的听众，并感谢我的同事 Robert Coleman 博士分享他宝贵的见解。很高兴今天能与您进行对话。

Coleman 博士：

非常感谢您的邀请，这次谈话非常愉快。谢谢！

主持人：

您刚才收听到的是 ReachMD CME。本项活动由 AGILE 提供，得到了默克公司的独立教育资助。

如需获取免费 CME 学分或下载此活动，请访问 ReachMD.com/AGILE。感谢您的收听。