

德曲妥珠单抗与恩美曲妥珠单抗治疗乳腺癌: DESTINY-Breast03 研究的简明语言摘要

Javier Cortés¹

¹西班牙巴塞罗那 Quiron 集团, Pangaea Oncology 公司国际乳腺癌中心 (IBCC) 肿瘤科

首稿提交日期:2023 年 5 月 12 日;接受日期:2023 年 9 月 21 日;在线发表日期:待定

摘要

本摘要涉及什么?

本出版物摘要涉及 2022 年 3 月发表于《新英格兰医学杂志》的 DESTINY-Breast03 研究。该研究入组 524 名 HER2 阳性晚期乳腺癌成年患者。HER2 阳性表明患者体内 HER2 蛋白质水平高。该研究的所有参与者在先前治疗之后都出现癌症恶化。先前向参与者提供的治疗是曲妥珠单抗药品和紫杉醇化疗的组合。研究人员希望知道德曲妥珠单抗 (T-DXd) 药品能否比标准疗法更加改善参与者的癌症。标准疗法是恩美曲妥珠单抗 (T-DM1) 药品。研究人员在研究结束之前考察了研究结果。以下是研究结果的摘要。

结果是什么?

研究人员发现,相较 T-DM1 组,T-DXd 组参与者的死亡或癌症恶化风险降低了 72%。这也称为无进展生存时间。

79.7% 的 T-DXd 组参与者的肿瘤显著收缩或消失,而 T-DM1 组则为 34.2%。

研究期间,接受 T-DXd 治疗的 10.9% 患者出现严重的药品相关医学问题,而 T-DM1 组则为 6.1%。在接受 T-DXd 治疗的参与者中,有 10.5% 经历药品相关间质性肺疾病 (ILD) 或肺炎,而 T-DM1 组为 1.9%。ILD 和肺炎是可能的严重肺部问题。

研究人员首次看到这种结果时,尚无法确定 T-DXd 是否比 T-DM1 帮助患者整体存活得更久。但是,当他们之后看到研究结果时,他们发现 T-DXd 的确比 T-DM1 帮助患者整体存活得更久。这些新结果单独发表,不在本摘要的范围之内。可以在本摘要末尾查看有关新结果详情的链接。

这些结果意味着什么?

与 T-DM1 相比,T-DXd 给参与者带来了有意义的整体获益。T-DXd 可以成为之前接受过治疗的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者的治疗选项。

本文的读者应该是谁?

本摘要可能有助于 HER2 阳性乳腺癌患者以及他们的家人和照料人员。本摘要也可能对患者权益维护者以及医护人员有帮助,包括为 HER2 阳性乳腺癌患者寻找治疗选项的人员。

如何找到本摘要对应的原始文章？

在《新英格兰医学杂志》发表的原始出版物的全名为：Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer.

您可以访问 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115022> 获得免费原始出版物。

该临床研究的资助方是谁？

第一三共株式会社和阿斯利康资助了该研究。该研究由第一三共株式会社设计和主导，旨在进行数据收集和分析，经过每个合作中心机构评审委员会的批准。2019 年 3 月，阿斯利康与第一三共株式会社针对德曲妥珠单抗 (T-DXd) 达成合作协议。所有作者和资助方均协助数据解读、报告编写、手稿审核，并最终批准提交手稿出版。

什么是 HER2 阳性晚期乳腺癌？

乳腺癌患者的身体无法控制乳腺内异常细胞的生长。这些细胞可形成肿瘤，并且蔓延至身体的其他部位。

HER2 是在一些细胞表面发现的一类蛋白质。高 HER2 水平的乳腺癌称为 **HER2 阳性乳腺癌**。

HER2 阳性乳腺癌细胞往往生长迅速，且能扩散至身体的其他部位。这种情况即构成晚期 **HER2 阳性乳腺癌**。

通常如何治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌患者？

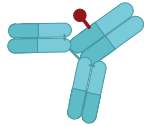
目前使用能杀死癌细胞的化疗药品治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌患者。

还批准了一些针对 HER2 阳性晚期乳腺癌患者的非化疗方法。其中之一就是曲妥珠单抗。曲妥珠单抗是附着在 HER2 蛋白质并阻碍肿瘤增长的人源化抗体。恩美曲妥珠单抗 (T-DM1) 是通常用于治疗 HER2 阳性乳腺癌的另一种方法。T-DM1 包含曲妥珠单抗和一种化疗药品。

尽管使用这些药品治疗，但乳腺癌通常会复发，这意味着研究人员要寻找能更好地治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌的新药品。

什么是恩美曲妥珠单抗 (T-DM1)?

T-DM1:



一种由两部分构成的药品。一部分为曲妥珠单抗,附着在肿瘤细胞表面上的 HER2 蛋白质。另一部分为一种化疗药品。T-DM1 通过静脉输液进入身体时,曲妥珠单抗部分粘附在肿瘤细胞上,帮助 T-DM1 将一定剂量的化疗药品直接输入肿瘤细胞并杀死它们。

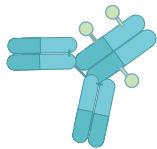


通过静脉注射给药。

在该研究进行时, T-DM1 已在某些国家获批治疗乳腺癌。研究开始时, T-DM1 是在接受第一种治疗后癌症复发的患者的标准治疗方法。

什么是德曲妥珠单抗 (T-DXd)?

研究药品 T-DXd 由两部分构成:



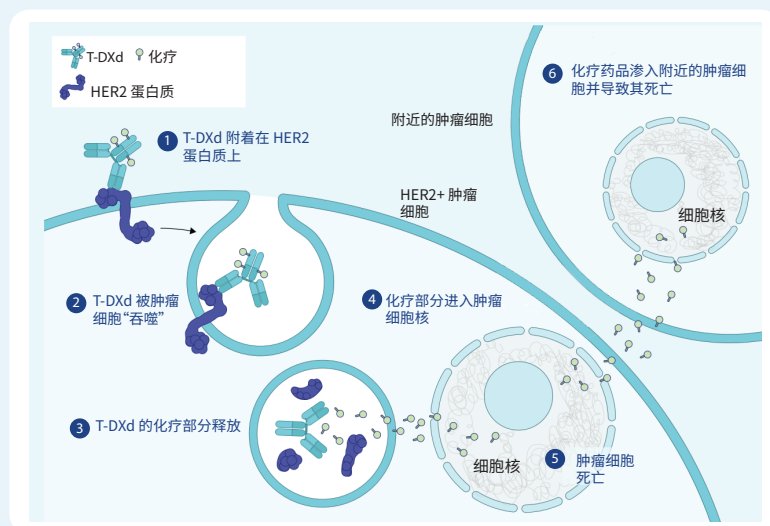
曲妥珠单抗和一种化疗药品。**T-DXd** 与 **T-DM1** 相似,除了化疗药品不同且化疗药品量更高。



通过静脉注射给药。

研究人员想知道 T-DXd 相比 T-DM1 的疗效如何以及安全性如何。

T-DXd 是如何设计的?



有关 T-DXd 的设计方式的详情, 请访问
<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2023-0245>。

关于 DESTINY-Breast03 研究



研究目的

- 了解 T-DXd 是否比 T-DM1 更有效地治疗晚期 HER2 阳性乳腺癌
- 了解 T-DXd 是否能安全地用于晚期 HER2 阳性乳腺癌患者



- 研究进行中, 开始于 2018 年 7 月
- 结果分析于 2021 年 5 月

524
名参与者

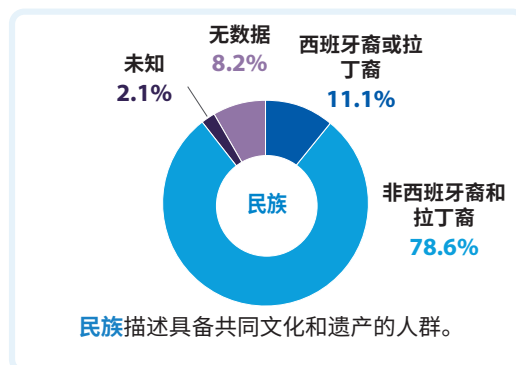
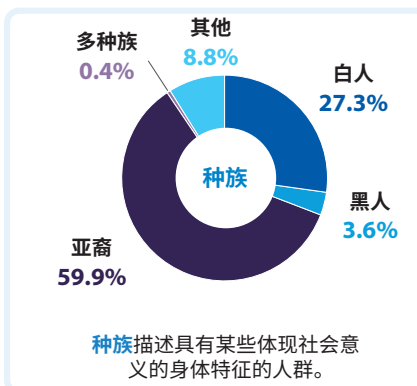
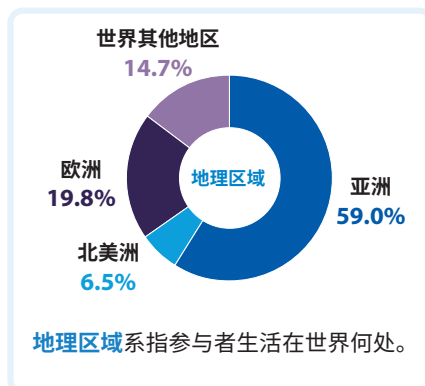


该研究为**开放标签研究**。开放标签表示所有参与者、研究人员和医生都知道每名患者接受的治疗方式。

关于 DESTINY-Breast03 研究的参与者

研究参与者：

20–83
岁



该研究的所有参与者都：

- ✓ 罹患**局部晚期**或**转移性** HER2 阳性乳腺癌
- ✓ 接受过一种或两种不同疗法(曲妥珠单抗和紫杉醇化疗)之后, 癌症恶化

该研究的所有参与者都未：

- ✗ 针对晚期乳腺癌接受过与 T-DXd 或 T-DM1 类似的治疗
 - 这种疗法称为抗体药物偶联物
- ✗ 以前需要类固醇来治疗非感染性肺炎或**间质性肺病** (ILD)
- ✗ 进入研究时疑似存在 ILD 或肺炎
- ✗ 大脑中存在出现症状或需要治疗的肿瘤

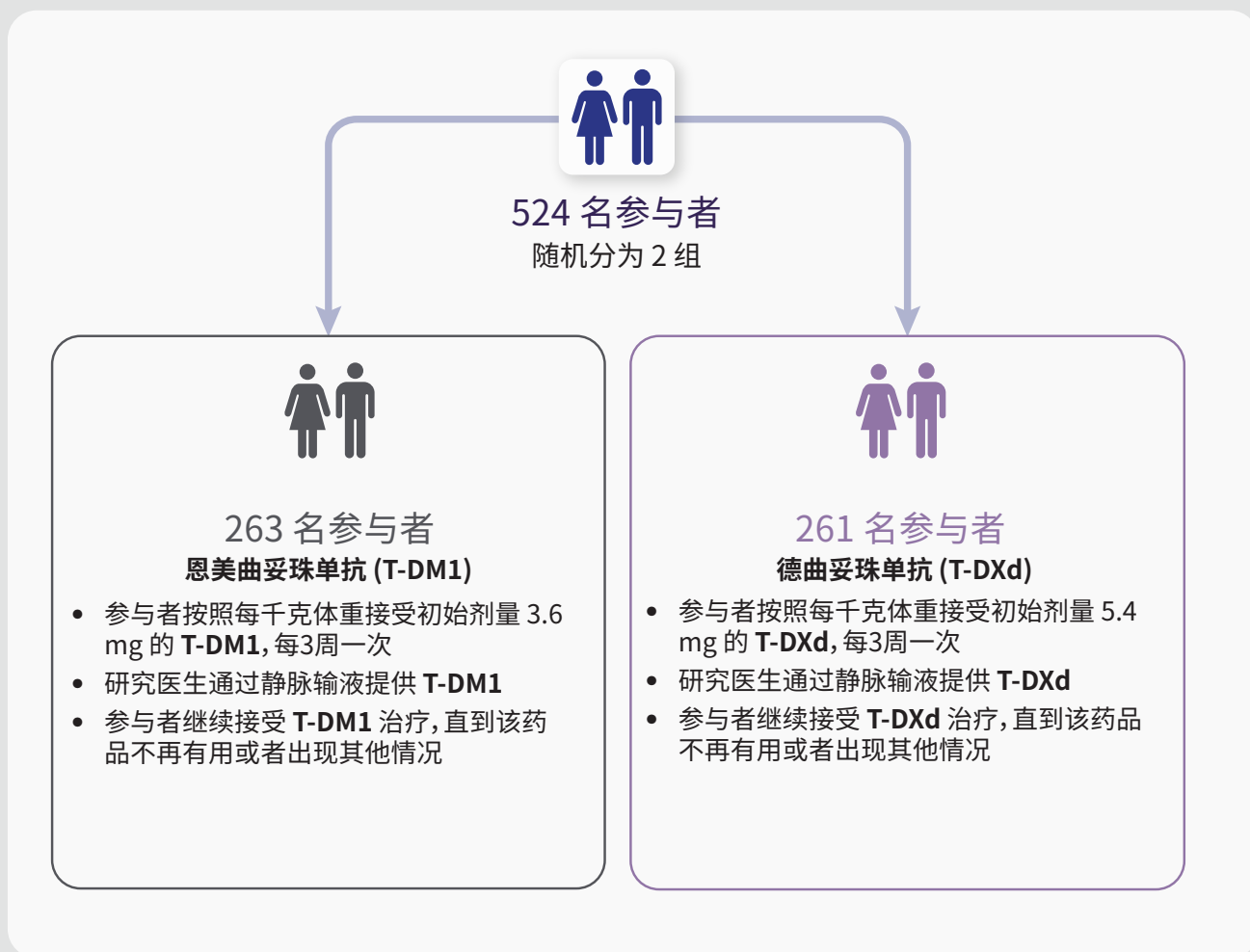
局部晚期:癌症已从最初器官蔓延至身体的附近部位。

转移性:癌症已蔓延至身体的远处部位。

肺炎:肺部组织发炎。

间质性肺病:一组非感染性肺部疾病, 可导致肺部瘢痕和硬化。

该研究是如何开展的？



结果是什么？

为对比 T-DXd 和 T-DM1 的疗效, 研究人员需要回答几个问题。

一个问题是药品是否导致参与者的肿瘤收缩或消失。为了进行测量, 研究人员使用一套称为“实体瘤疗效评价标准”(RECIST) 的规则。RECIST 帮助将每种肿瘤对治疗的反应进行分类。

- 完全缓解: 肿瘤完全消失
- 部分缓解: 肿瘤收缩至少 30%
- 疾病稳定: 肿瘤尺寸不变, 但不恶化
- 疾病进展: 肿瘤增长并恶化

T-DXd 是否帮助患者延长生存期,且不导致癌症恶化?

是

相比 T-DM1, T-DXd 将参与者的癌症恶化风险降低了**72%**。



在 T-DXd 组,有 **75.8%** 的参与者在 12 个月后依然生存且未出现癌症恶化。

为回答这个问题,研究人员计算了**无进展生存时间**。这代表参与者在接受治疗后癌症没有恶化的情况下生存的时间。



在 T-DM1 组,有 **34.1%** 的参与者在 12 个月后依然生存且未出现癌症恶化。

是否有更多的参与者对 T-DXd 完全或部分反应?

是

79.7% 的参与者对 T-DXd 完全或部分缓解。

为回答这个问题,研究人员计算了**整体反应度**。这代表在研究期间肿瘤对治疗有反应的参与者数量。研究人员为此分析了参与者的肿瘤扫描结果。

34.2% 的参与者对 T-DM1 完全或部分缓解。

T-DXd 是否帮助参与者延长生存时间?

分析结果时,研究人员尚无法确定 T-DXd 是否帮助参与者延长了生存时间。



在 T-DXd 组中,有 **94.1%** 的参与者在 12 个月后依然存活。

为回答这个问题,研究人员计算了**整体生存时间**。这表示参与者在接受 T-DXd 或 T-DM1 治疗后生存的时间。



在 T-DM1 组中有 **85.9%** 参与者在 12 个月后依然存活。

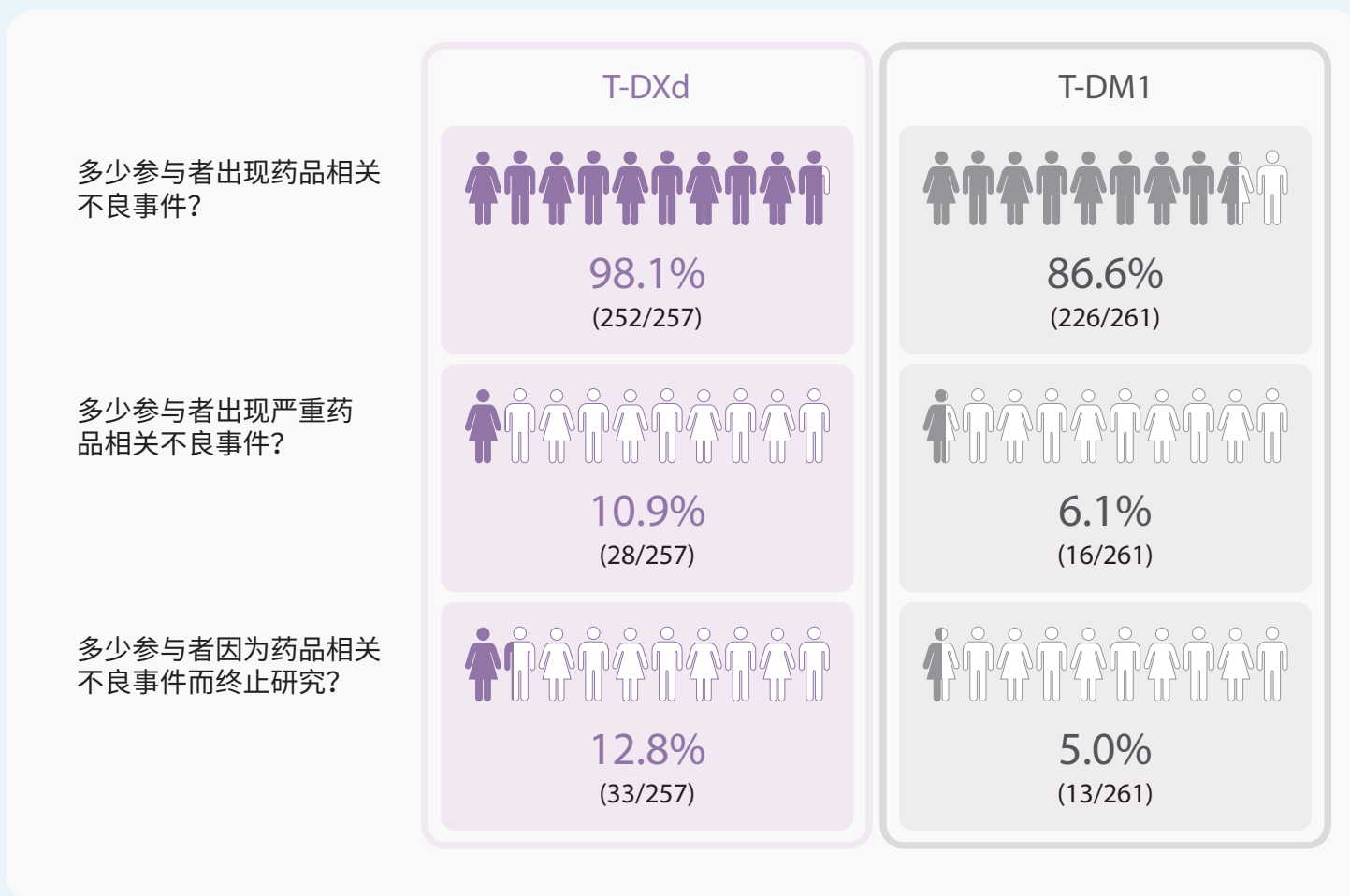
研究人员在研究后期查看结果时,发现 T-DXd 确实比 T-DM1 帮助参与者存活更长时间。这些新结果单独发表,不在本摘要的范围之内。本摘要末尾提供了关于新结果详情的链接。

多少名参与者出现药品相关不良事件？

在本摘要中，研究期间发生的医学问题称为“不良事件”。危及生命、导致持续问题或者参与者需要住院的不良事件称为“严重”不良事件。

以下是医生报告的可能与研究治疗相关的不良事件。这些称为“药品相关不良事件”。需要大量研究来确定某件不良事件是否的确与研究药品相关。

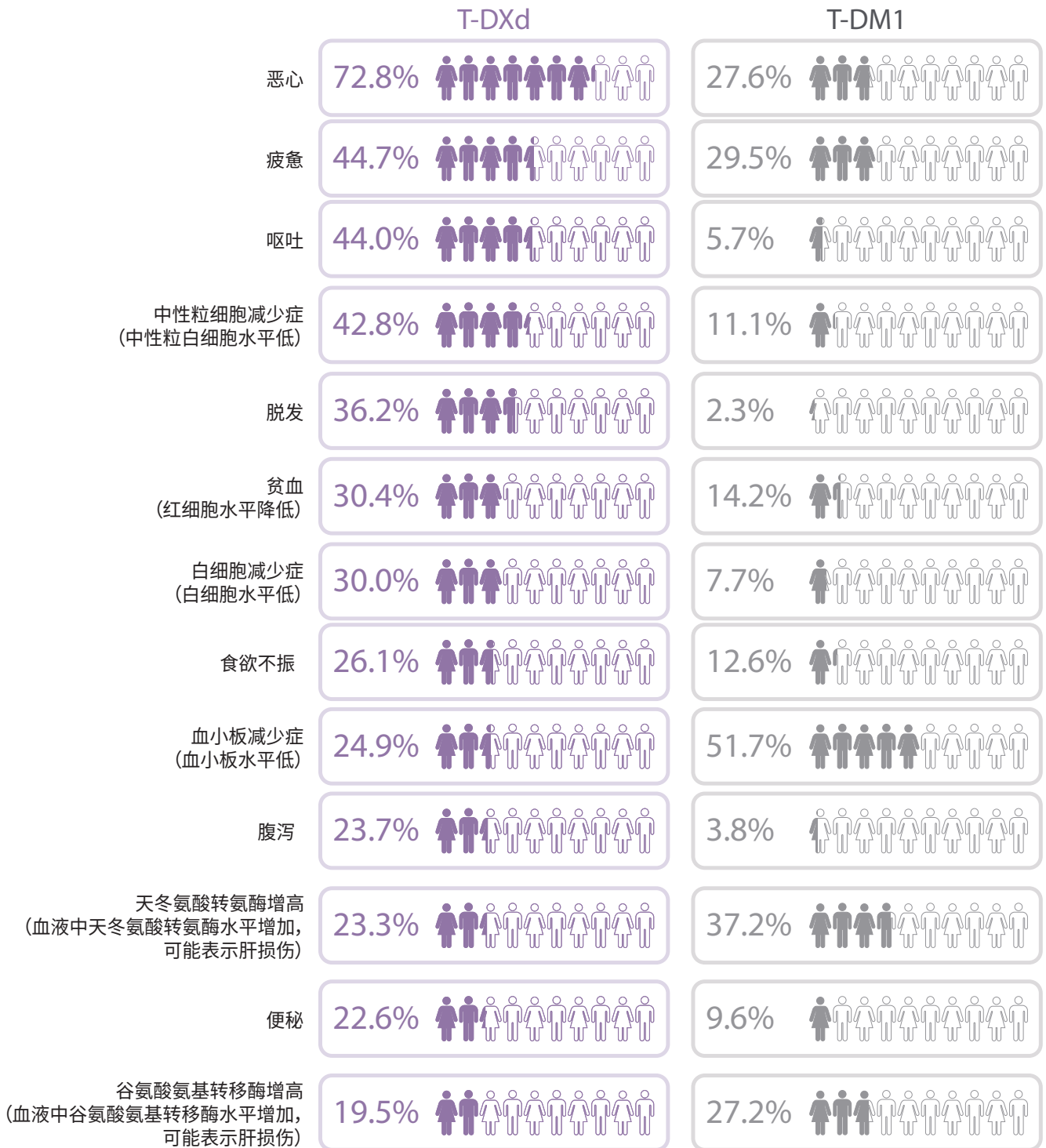
下面的医学问题仅来自接受过至少一次研究治疗的参与者。包括 257 名接受过 T-DXd 的参与者和 261 名接受过 T-DM1 的参与者。



研究中没有参与者由于药品相关不良事件而死亡。

最常见的药品相关不良事件是什么？

以下是最常见的药品相关不良事件。还有一些其他药品相关不良事件，但发生的患者数量更少。一些患者可能出现多种药品相关不良事件。

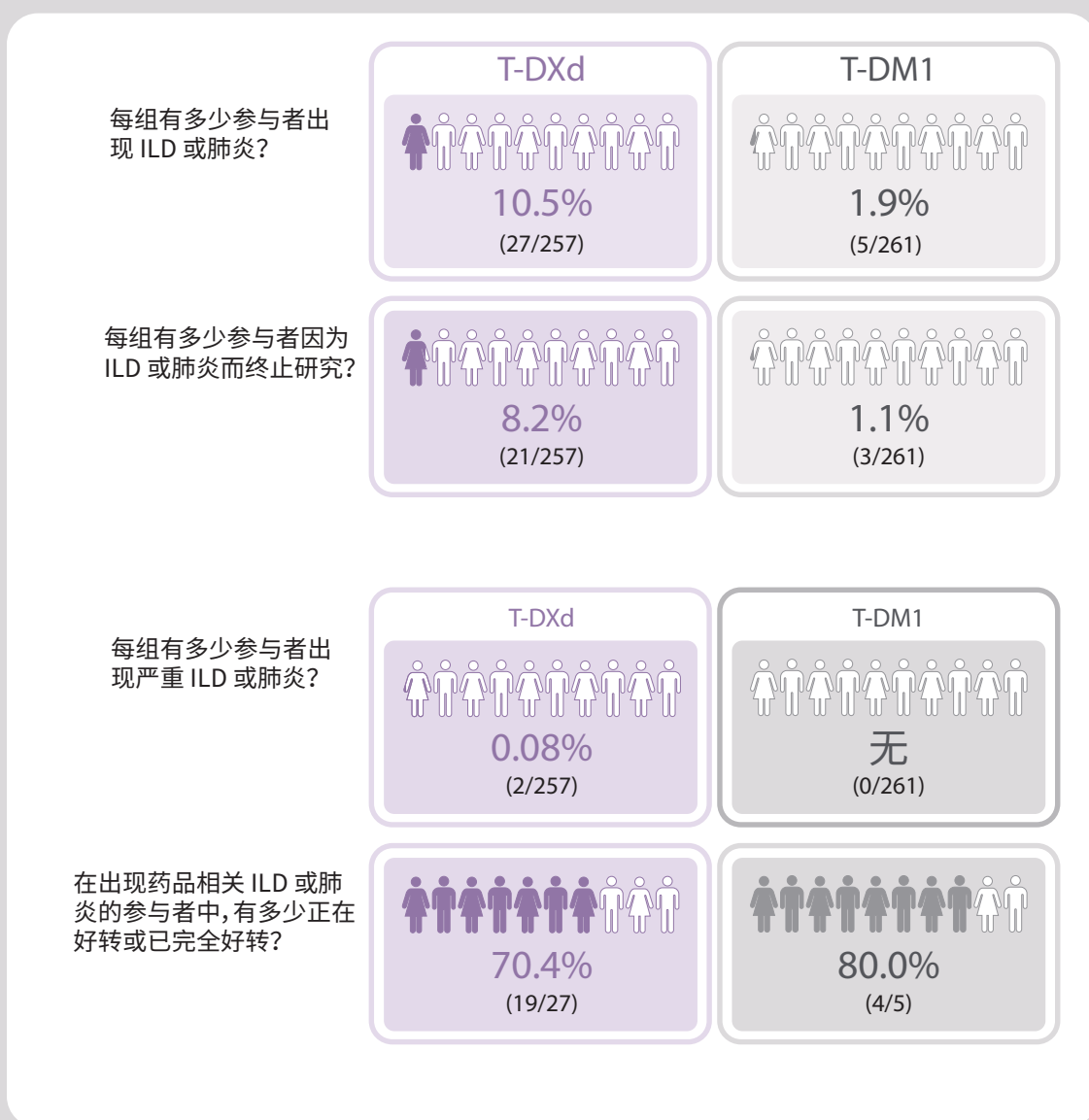


患者出现了什么特别关注的不良事件？

在研究中，研究人员想考察参与者是否经历与之前关于 T-DXd 的研究中出现的相同不良事件。这些事件称为“特别关注的不良事件”。

一种特别关注的不良事件是间质性肺疾病 (ILD)，导致肺部瘢痕。患者会因此呼吸困难，血液中难以获得足够的氧气。肺炎是另一种特别关注的不良事件，肺部肿大或者发炎。

如果参与者在研究期间出现任何所列症状，包括发热、咳嗽或者气短，则要立即停止 T-DXd 治疗。如果症状中度或更严重，参与者永久停止 T-DXd 治疗并开始使用类固醇。



所有参与者均未出现危及生命的 ILD 或死于 ILD。

这些结果意味着什么？

- 相比 T-DM1, T-DXd 将参与者的癌症恶化风险降低了 72%。
- T-DXd 组 (79.7%) 参与者的癌症完全或部分缓解的比例高于 T-DM1 组 (34.2%)。
- 研究人员首次观察研究结果时,尚无法确定 T-DXd 是否比 T-DM1 帮助患者整体存活得更久。但是,看到后续研究结果时,他们发现 T-DXd 的确比 T-DM1 帮助患者整体存活得更久。这些新结果单独发表,不在本摘要的范围之内。可以在本摘要末尾查看有关新结果详情的链接。
- 整体上, T-DXd 组有 10.9% 的患者出现严重药品相关不良事件,而 T-DM1 组为 6.1%。
- T-DXd 可能会增加 ILD 的风险。患者及其医生应当仔细留意 ILD 的迹象和症状,并坦诚讨论,从而能及早发现并治疗。
- T-DXd 可以是 HER2 阳性晚期乳腺癌患者的治疗选择。

读者可以从何处找到更多信息？

在《新英格兰医学杂志》发表的原始出版物的全名为：Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer.

您可以通过 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115022> 阅读原始出版物。

关于 DESTINY-Breast03 研究的更新成果于 2023 年 1 月发表在《柳叶刀》杂志上。该出版物包含本摘要不涉及的结果,例如显示 T-DXd 比 T-DM1 更能帮助患者延长整体生存期。

您可以通过 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)02420-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)02420-5/fulltext) 阅读该出版物。

您可以在以下网站阅读更多有关 DESTINY-Breast03 研究的信息：

- 在 www.clinicaltrials.gov 的“Other terms”搜索字段,输入研究编号 NCT03529110。
- 在 www.clinicaltrialsregister.eu 的搜索字段输入 EudraCT 标识符 2018-000222-61。

对该研究结果有疑问的研究参与者,请与研究中心的医生或工作人员讨论。

致谢

第一三共和阿斯利康感谢临床研究参与者及其家人和照料人员。他们还要感谢照顾临床研究参与者的研究中心工作人员。

财务和竞争性利益披露

Javier Cortés 报告因提供咨询和顾问服务而从罗氏制药、赛尔基因、Cellestia、阿斯利康、Seattle Genetics、第一三共、Erytech、Athenex、Polyphor、礼来、默沙东、葛兰素史克、Leuko、Bioasis、Clovis Oncology、勃林格殷格翰、Ellipses、HiberCell、BioInvent、Gemoab、吉利德、美纳里尼、Zymeworks、Reveal Genomics、Expres2ion Biotechnologies 收取个人服务费；接受罗氏制药、诺华、赛尔基因、卫材、辉瑞、三星生物制剂、礼来、默沙东、第一三共、阿斯利康的研究资助；接受罗氏制药、Ariad Pharmaceuticals、阿斯利康、Baxalta GmbH/Servier Affaires、拜耳医药保健、卫材、F.Hoffman-La Roche、Guardant Health、默沙东、辉瑞、Piqur Therapeutics、Puma C、伦敦玛丽女王大学提供给所在机构的研究资金；接受 MedSIR、Nektar Pharmaceuticals、Leuko 提供的股票；接受罗氏制药、诺华、卫材、辉瑞、第一三共、阿斯利康、吉利德科学提供的差旅、住宿和相关费用；并报告以下专利：Pharmaceutical Combinations of A Pi3k Inhibitor And A Microtubule Destabilizing Agent (Pi3k 抑制剂与微管去稳定剂的药物组合的制作方法) Javier Cortés Castán, Alejandro Piris Giménez, Violeta Serra Elizalde. WO 2014/199294 A. 已授权，
Her2 as a predictor of response to dual HER2 blockade in the absence of cytotoxic therapy (在缺乏细胞毒性治疗的情况 HER2 作为对双重 HER2 阻断反应的预测因子) Aleix Prat, Antonio Llombart, Javier Cortés. US 2019/ 0338368 A1. 已许可。

医学写作披露

第一三共为本摘要的医学写作支持提供资助，专注于临床医学出版物公众教育传播的非营利组织临床研究参与信息研究中心 (CISCRP) 提供具体写作支持。在本摘要编写过程中，CISCRP 的 Samuel Entwisle 博士和 Matt Chapman 提供了医学写作和编辑协助。