

耀妳精彩
Trop-2 ADC



三陰性乳癌再現曙光 —— 抗體藥物複合體 (ADC)

葉顯堂 副院長
羅東博愛醫院



主要内容



認識三陰性乳癌，以長期生存為最終目標



昨天與今天：晚期三陰性乳癌以化療為主，新藥積極探索

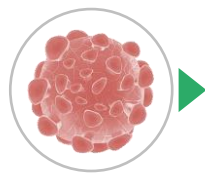


明天：Trop-2 ADC——三陰性乳癌的治療曙光



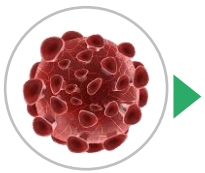
三陰性乳癌(TNBC)定義：HER2及ER/PR表現均為陰性的乳癌

陰性乳癌是一種排他性診斷，是ER/PR/HER2-均為陰性的乳癌：2000年才首次初步概念



ER陽性、PR陽性
激素受體陽性乳癌

內分泌治療有效

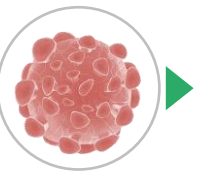


ER、PR、HER2均陰性
三陰性乳癌 (TNBC)

內分泌治療及
標靶治療基本無效



排他性診斷



HER2陽性乳癌

抗HER2標靶治療有效



ER:雌激素受體

PR:孕激素受體;HER2:人表皮生長因子受體第2型

1. 2021 CSCO 乳癌診療準則
2. 2022 NCCN guideline v.2



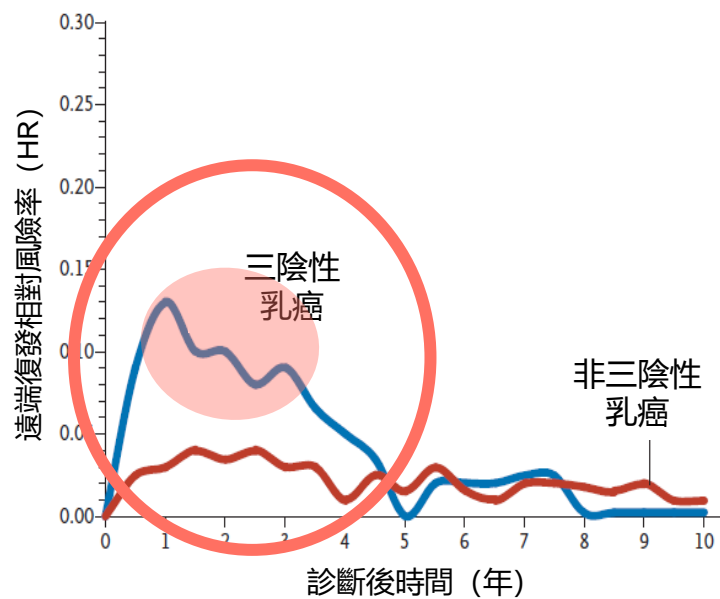
三陰性乳癌三大特徵：年輕女性、復發率高、侵襲性高

年輕女性
(停經前, < 40歲)¹



年輕女性
風險增加 **53%**

復發率高
(1-3年)²



侵襲性高
(惡性程度高/易轉移)³

	三陰性乳癌	非三陰性乳癌
腦	30%	10%
肺	40%	20%
肝	20%	30%
骨	10%	40%

常發生於年輕患者：與60~69歲相比，40歲以下診斷出三陰性乳癌風險增加**53%**

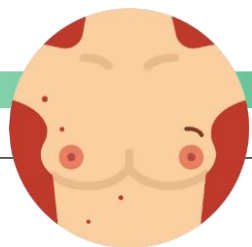
復發風險較高：高峰多出現在診斷後**1-3年**

惡性程度高：腫瘤較大，組織分級高，淋巴結陽性多
易轉移：遠端轉移常見，肺、腦轉移率高

1. Bauer K.R., et al. Cancer. 2007;109:1721-1728.
2. Foulkes W.D. et al., N Engl J Med 2010;363:1938-48.
3. Dent R, Trudeau M, Pritchard K, Hana W, Narod S. et al. Clinical Cancer Res 2007

三陰性乳癌治療是一場持久戰，以實現長期生存為最終目標

早期



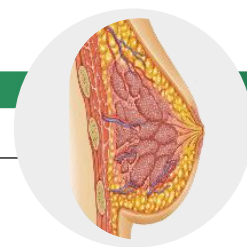
積極治療，重拳出擊



實現治癒



晚期



採取“細水長流、延年益壽”的策略
通過多種治療手段和治療策略，
使其成為**慢性病**



延緩疾病的發展，減輕疾病的症狀
改善生活品質，做到長期與腫瘤共存

1. 2021 CSCO乳癌診療指南.



三陰性乳癌治療仍以化療為主，迫切需要新型精準治療藥物



化療單藥：

- Paclitaxel
- Navelbine
- Gemcitabine
- Eribulin
- Capecitabine

聯合治療：

- TX、AC、EC、GP、GT、TP、NP、NX
- Paclitaxel+Bevacizumab
- Capecitabine

美國FDA和臺灣已核准可用於特定族群的藥物：

- Pembrolizumab
- Atezolizumab

SG美國FDA已核准，無需再做其他檢測：

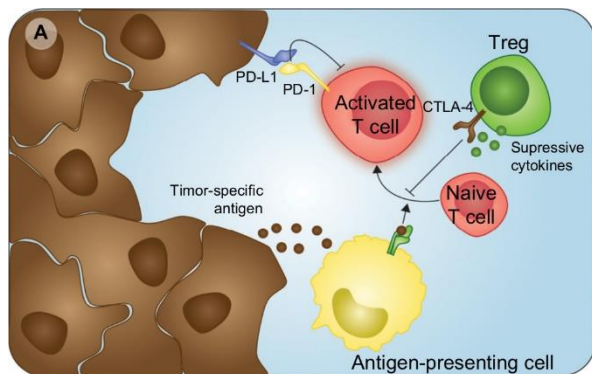
臺灣上市許可申請獲“加速審核”
目前衛生福利部審查中 (預計2022下半年核准)

1. Tutt A, et al. Nat Med . 2018 May;24(5): 628-637.
2. Cortes J, et al. Lancet . 2020 Dec 5;396(10265): 1817-1828.
3. Schmid P, et al. Lancet Oncol. 2020 Jan;21(1): 44-59.
4. Robson ME, et al. Ann Oncol . 2019 Apr 1;30(4): 558-566.

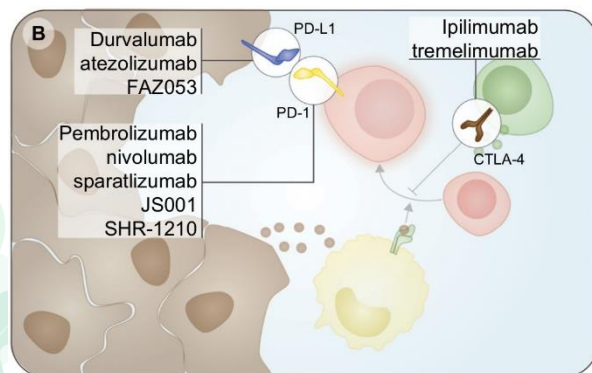
5. Bardia A, et al. N Engl J Med . 2021 Apr 22;384(16): 1529-1541.
6. 2021CSCO乳癌診療指南
7. Adams E, et al. ESMO Open . 2021 Jul 2;6(4): 100204.

40%的三陰性乳癌患者PD-L1表達陽性，可能適合免疫治療

免疫檢查點調控腫瘤微環境



TNBC中免疫檢查點抑制劑的研究



- ☑ 與其他乳癌類型相比，三陰性乳癌具有**更高的免疫原性**
- ☑ 與HER2陽性乳癌相比，三陰性乳癌的**基質腫瘤浸潤性淋巴細胞(TILs)比例更高**
- ☑ 三陰性乳癌**PD-L1表達更高**

可能適合免疫治療?



免疫治療用於三陰性乳癌：結果撲朔迷離，需謹慎給藥



- IMpassion-130是首個探索免疫治療用於三陰性乳癌的研究，獲得**陽性結果**，但與其方案相似的IMpassion-131卻呈現**陰性結果**，為免疫治療在三陰性乳癌中的應用蒙上了一片陰影；
- KEYNOTE-355的結果，也僅在**PD-L1陽性患者(CPS≥10)**中有所獲益

IMpassion-130

KEYNOTE-355

IMpassion-131

Atezolizumab+nab-Pacilitaxel

僅在PD-L1陽性患者無惡化生存期顯著獲益，但整體生存未達預設p值

Pembrolizumab+化療

• 僅在CPS≥10患者中有無惡化生存期和整體存活期獲益

Atezolizumab+Pacilitaxel

• PD-L1陽性患者無惡化生存期和整體存活期均**不及化療**

1. Schmid P, et al. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2108-2121.
2. Emens LA, et al. 2020 ESMO Abstract LBA16.
3. Miles D, et al. 2020 ESMO Abstract LBA15.

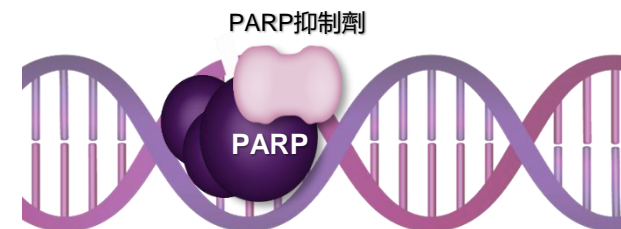
4. Javier Cortes, et al. J Clin Oncol 38 2020 (suppl; abstr 1000)
5. Cortes J, et al. Lancet. 2020 Dec 5;396(10265): 1817-1828.



標靶治療用於三陰性乳癌：獲益局限，長路漫漫



- PARP抑制劑通過抑制腫瘤細胞DNA損傷修復、促進腫瘤細胞發生凋亡；就目前研究而言，PARP抑制劑可顯著提高具有gBRCA突變三陰性乳癌患者的無惡化生存期，而整體存活期未見獲益



OlympiAD

EMBRACA

BROCADE3



Olaparib

僅gBRCA突變患者無惡化生存期顯著獲益，而整體存活期未獲益

Talazoparib

僅gBRCA突變患者無惡化生存期顯著獲益，而整體存活期未獲益

Veliparib+Carboplatin+Paclitaxel

• 僅gBRCA突變患者無惡化生存期顯著獲益，而整體存活期未獲益

1. Robson M, et al. N Engl J Med . 2017 Aug 10;377(6):523-533.
2. Robson ME, et al. Ann Oncol . 2019 Apr 1;30(4):558-566
3. Litton J, et al. N Engl J Med 2018; 379:753-763.
4. J. Ayoub, et al. Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_2): S62-S82.



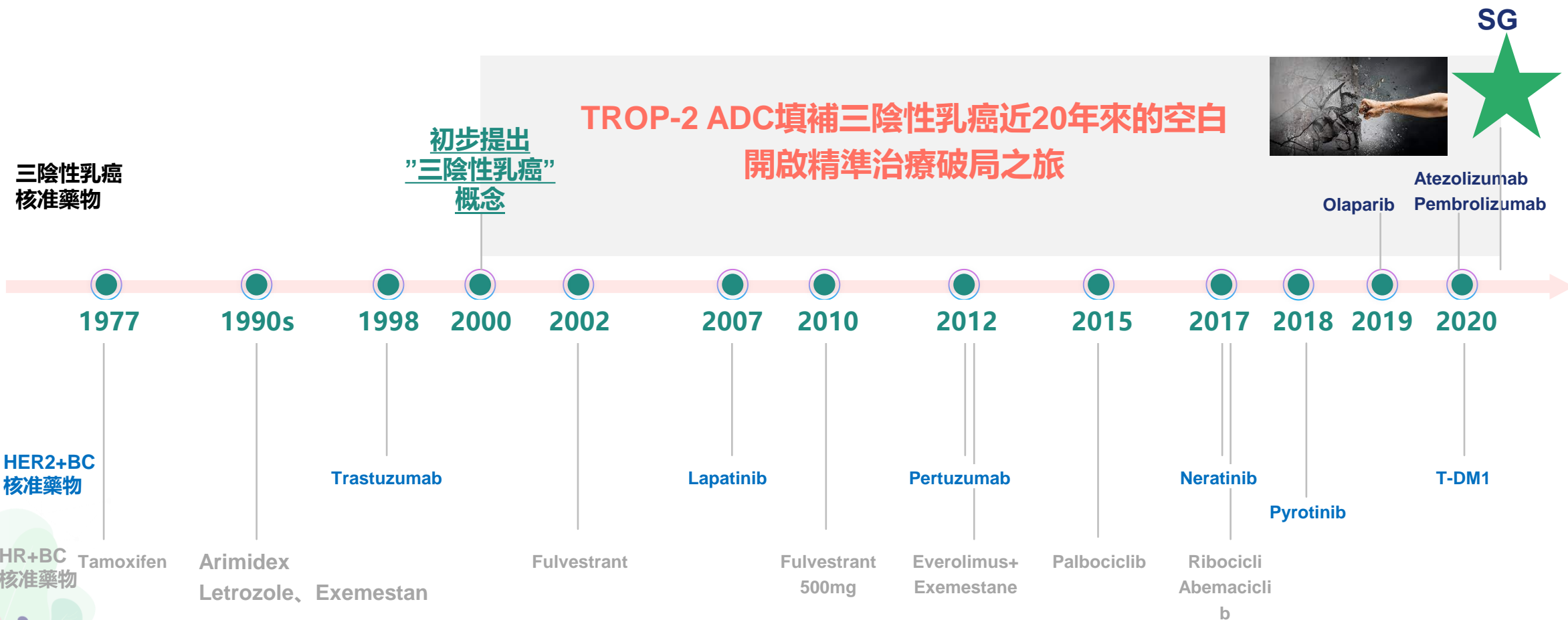


化療方案

標靶/免疫治療

ADC藥物治療

三陰性乳癌急需新治療，TROP-2 ADC開啟精準治療的破局之旅



TROP-2 ADC填補三陰性乳癌近20年來的空白
開啟精準治療破局之旅



1. Tutt A, et al. Nat Med . 2018 May;24(5): 628-637.
2. Cortes J, et al. Lancet . 2020 Dec 5;396(10265): 1817-1828.
3. Schmid P, et al. Lancet Oncol. 2020 Jan;21(1): 44-59.
4. Robson ME, et al. Ann Oncol . 2019 Apr 1;30(4): 558-566.
5. Bardia A, et al. N Engl J Med . 2021 Apr 22;384(16): 1529-1541.
6. 2021CSCO乳癌診療指南



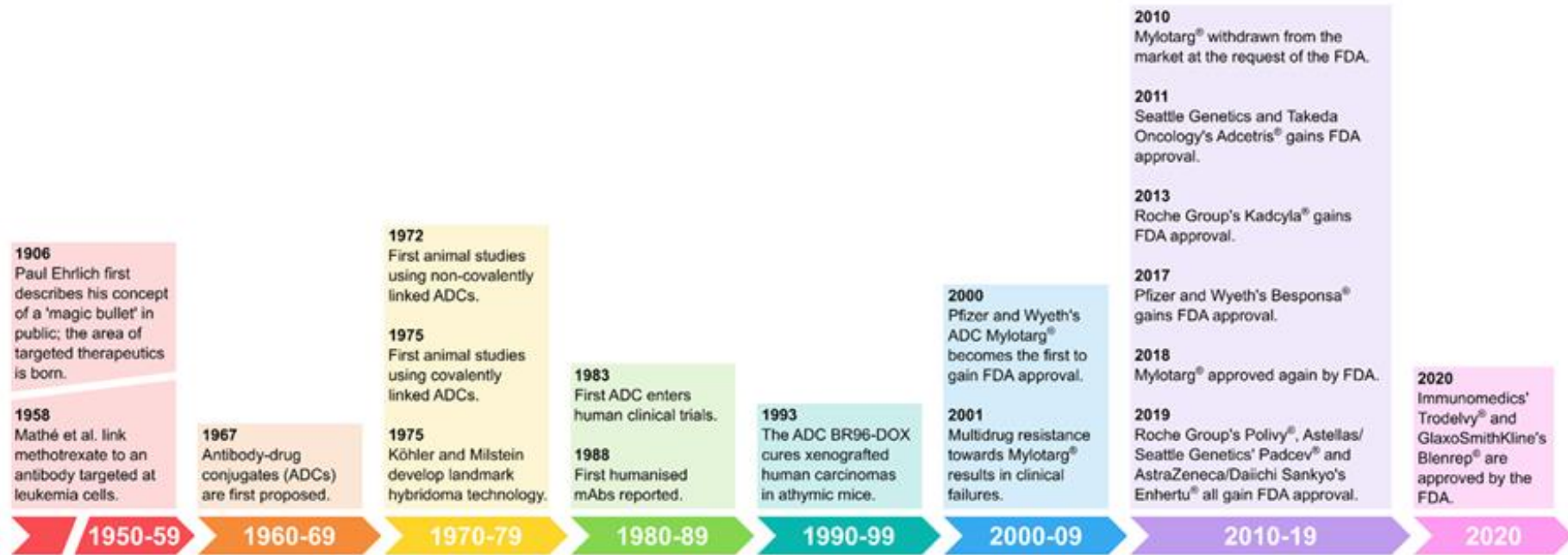


圖1：抗體—藥物複合物（ADC）療法的歷史沿革。記述從1958至2020年ADC開發的關鍵事件時間軸。資料來源：*Molecules*.

2021 May 15;26(10):2943.

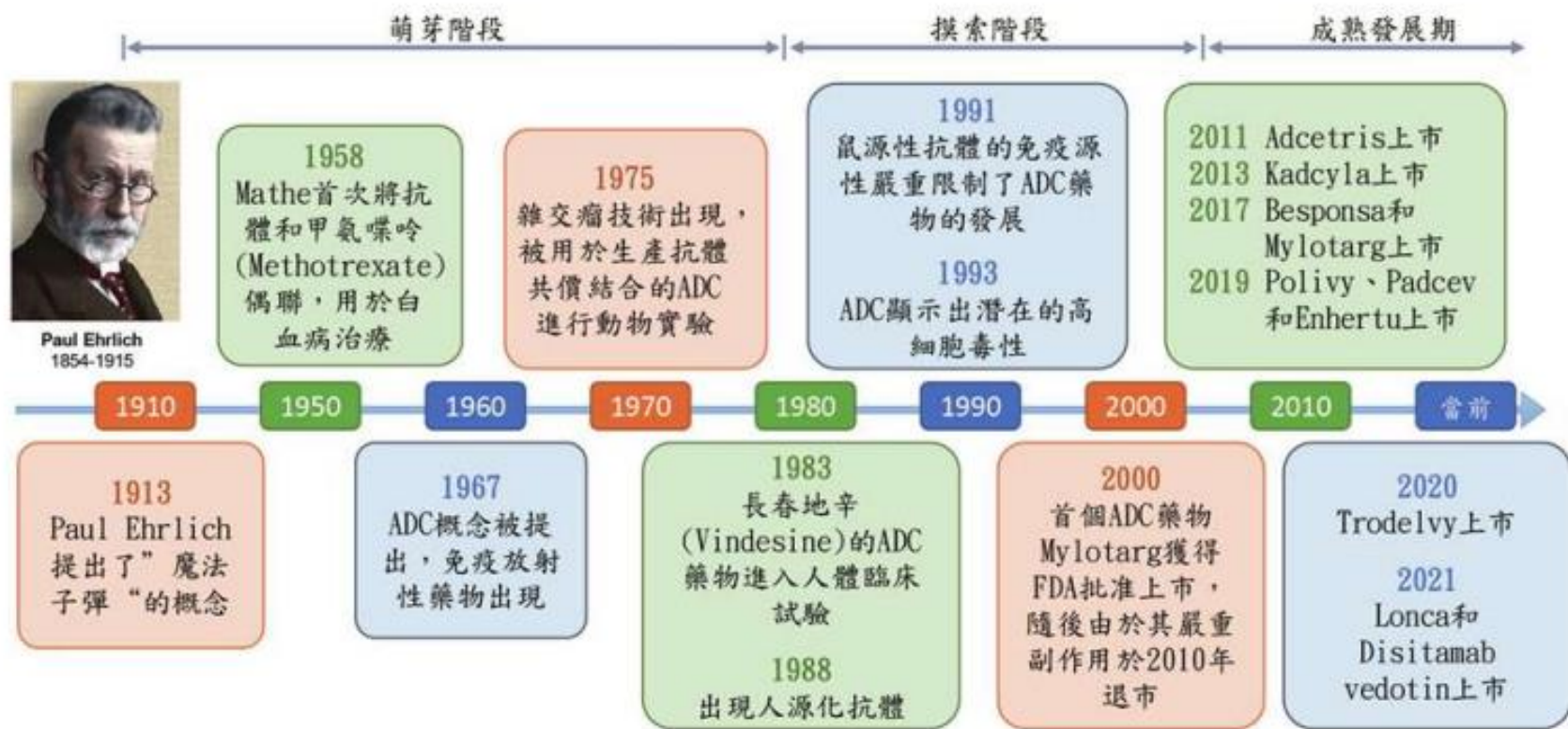


圖 1 抗體藥物複合體(ADC)的三個研究發展階段，參考自：The Royal Society of Chemistry-Chemical Linkers in Antibody-Drug Conjugates (ADCs), Floris John M. Lambert Van Delft , Ingram 。

ADC：最有希望改善三陰性乳癌生存結果的潛力藥物

ADC的基本組成



抗體

- 特異性識別目標 (癌細胞)

細胞毒性藥物

- 殺傷標靶目標(癌細胞)

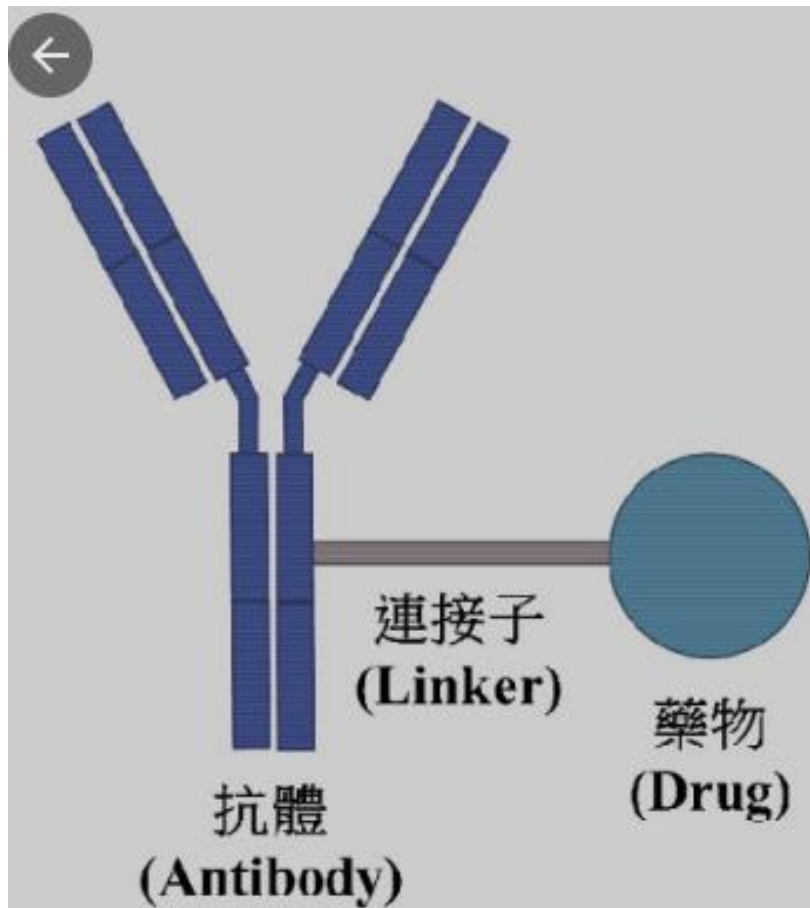
連接子

- 攜帶“武器”



- ADC被喻為“**魔法子彈**”，因為它能在不傷害正常細胞(毒副作用小)的情況下**特異性識別目標** (癌細胞)
- ADC 毒性藥物通過**破壞 DNA、微管蛋白**等從而**阻止腫瘤細胞分裂**，直到殺死細胞的作用





抗體 (Antibody):

- 目標抗原需高度表現在腫瘤細胞上，在正常健康細胞上相對表現較少。
- 抗體必須對於目標抗原有高度的結合力與親和力。

連接子 (Linker):

- 在血液循環中必須穩定的存在。
- 進到腫瘤細胞後能夠有效地釋放出細胞毒性藥物。

藥物 (Drug/Payload/Warhead):

- 因為一個抗體僅能攜帶少數的藥物分子(通常為3-4個)，故需具有高強度的毒殺能力。

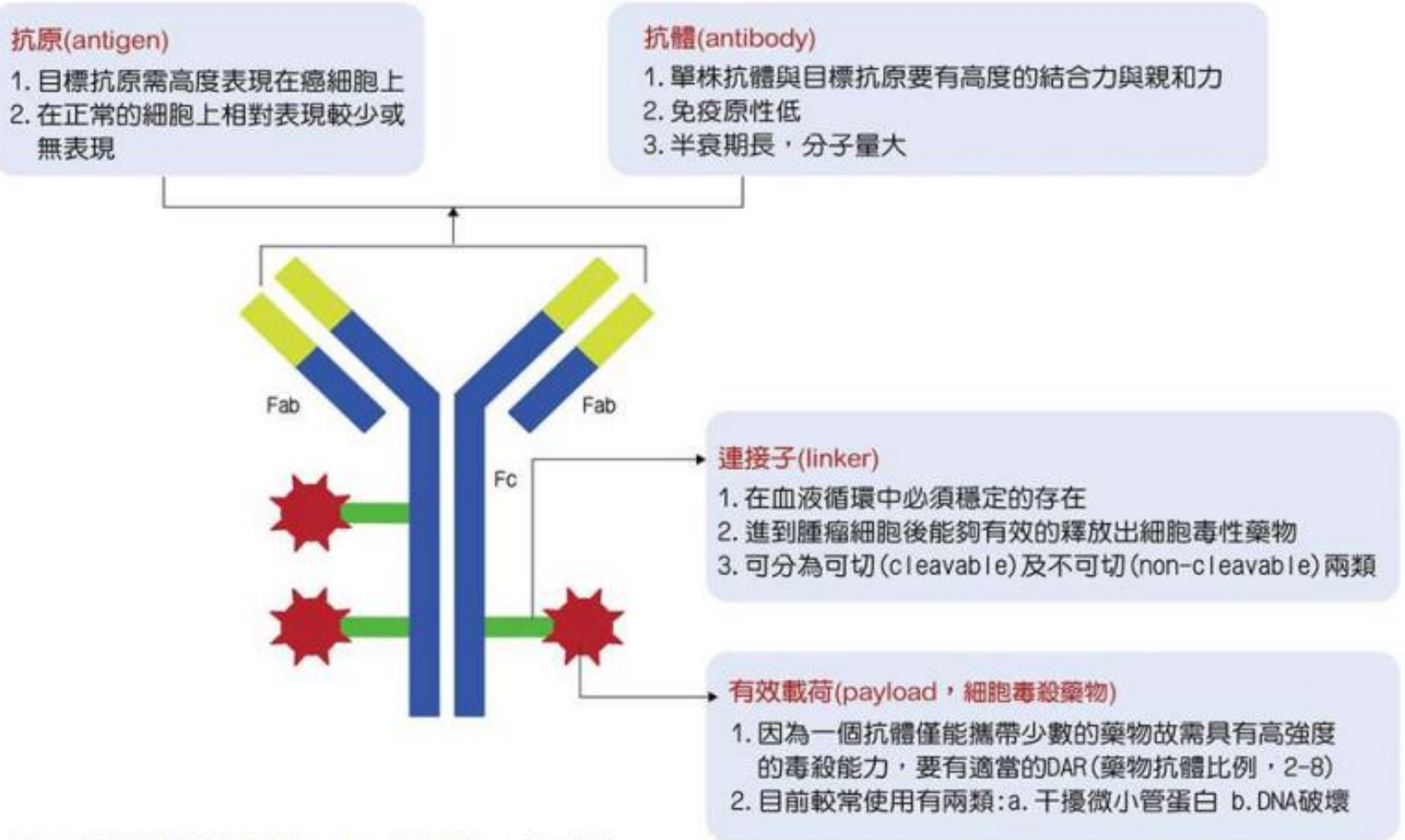


圖2 抗體藥物複合體(ADC)的構造示意圖⁽¹¹⁾。

Trop-2: 一種跨膜蛋白, 可讓ADC被有效內吞, 並在三陰性乳癌呈現中高表達

Trop-2在正常組織中低表達或不表達, 在惡性腫瘤高表達: 三陰性乳癌呈現中高表達的比例達88%



• Trop-2在三陰性乳癌患者中的高表達是Trop-2 ADC精準殺傷, 療效好, 安全性高的**基礎**



1. Chau, Cindy H et al. The Lancet, 2019. 394, 10200, 793-804.
2. Khongorzul P, et al. Mol Cancer Res. 2020 Jan;18(1):3-19.
3. 於群,等.中國醫藥生物技術.2018;13(4):353-357.
4. Goldenberg DM, et al. Oncotarget. 2018 Jun 22;9(48):28989-29006.
5. Trerotola M, et al.Oncogene. 2013 Jan 10;32(2):222-33.

6. Ambrogi F, et al.PLoS One. 2014 May 13;9(5):e96993.
7. Seligson JM, et al. Ann Pharmacother. 2021 Jul;55(7):921-931.
8. Oncotarget. 2018 Jun 22;9(48):28989-29006.
9. Bardia A, et al.Ann Oncol. 2021;32(9):1148-1156.
10. Bardia A, et al.Ann Oncol. 2021;32(9):1148-1156.

SG的獨特結構:

“魔法子彈” = 特異/低毒的抗體 + 智能裂解的連接子 + 高效力的載藥

SG: 集化療與標靶治療的優點之大成

人源化單克隆抗體-特異/低毒

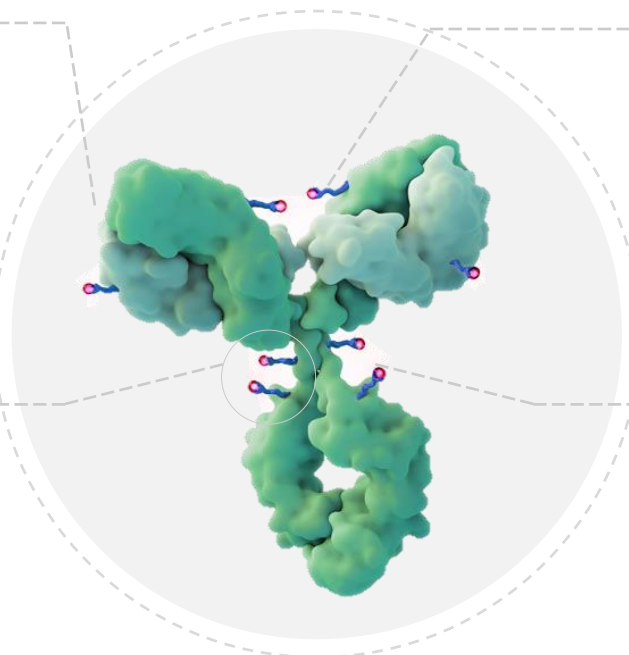
特点:

- 特異性強, 親和力高
- 穩定性好, 循環半衰期長

藥物抗體比(DAR)-高效

特點:

- DAR高(7.6:1)且均一, 抗腫瘤效力更強



可裂解的連接子-智能

特点:

- 親水性强, 有效對抗ADC藥物耐藥
- 特定pH條件水解, 強效的旁觀者效應 (bystander effect)

細胞毒藥物-高效

特点:

- 抗腫瘤效力是傳統化療的1000倍
- 拓撲異構酶 I 抑制劑, 避免交叉耐藥性

1. Bardia A, et al. J Clin Oncol . 2017 Jul 1;35(19): 2141-2148.
2. Goldenberg DM, et al. MAbs . AugSep 2019;11(6): 987-995.



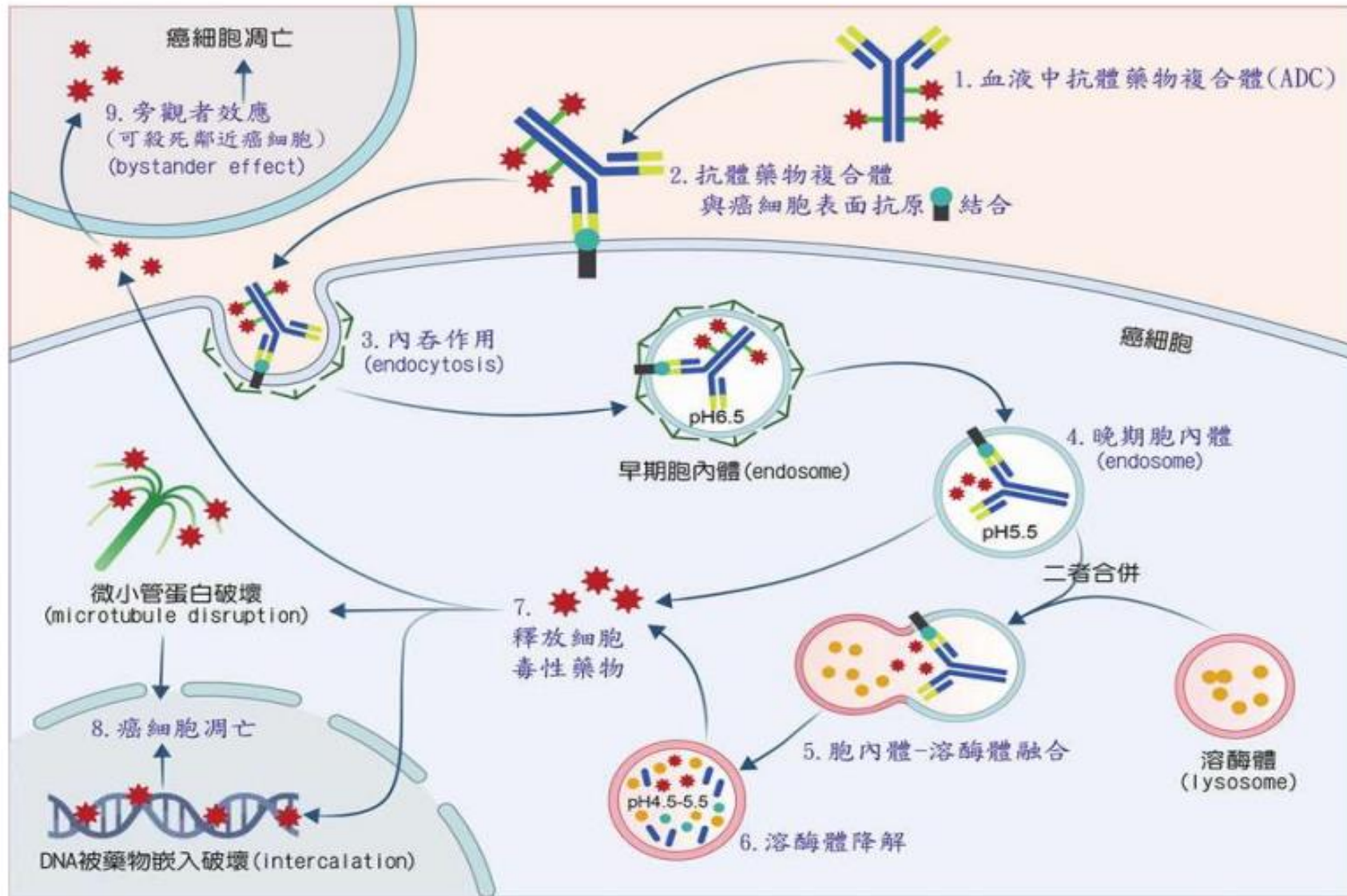
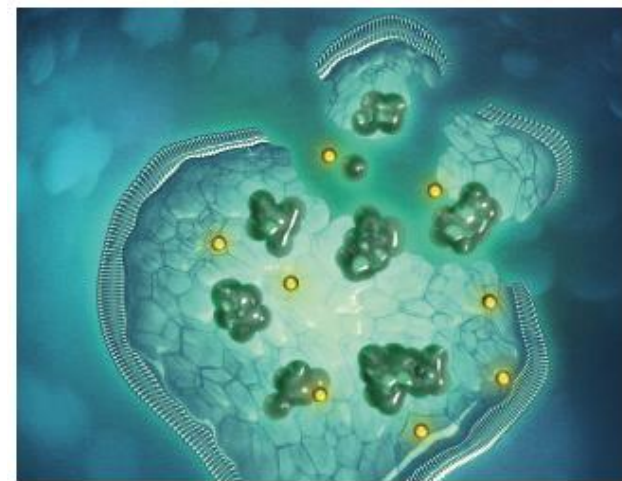
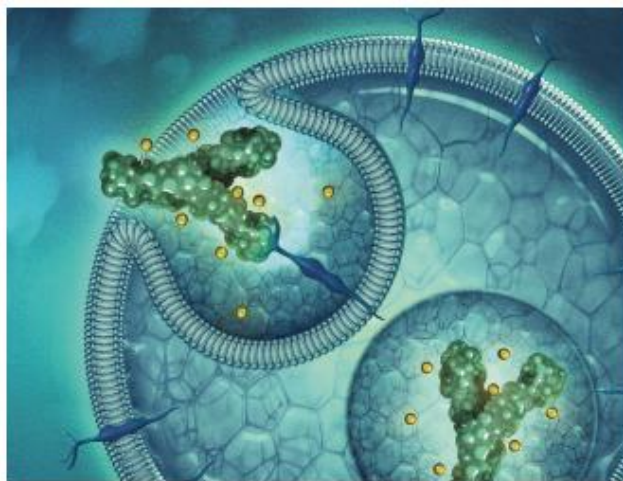
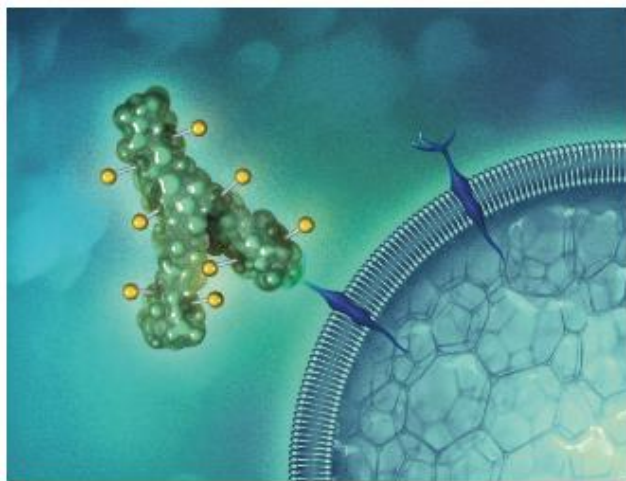


圖3 抗體藥物複合體(ADC)對癌細胞毒殺作用機轉流程圖⁽¹¹⁾。

SG三步裂解癌細胞：精準識別→快速進入→破壞殺死



1. 連接-識別癌細胞

- SG發現並黏附在癌細胞的Trop-2蛋白上

2. 內吞-進入癌細胞

- SG與腫瘤細胞表面的Trop-2結合，從而促進ADC內吞

3. 破壞-殺死癌細胞

- 連接子在溶酶體內裂解釋放細胞毒藥物，殺死腫瘤細胞

1. Goldenberg DM, et al. MAbs . AugSep 2019;11(6): 987-995.



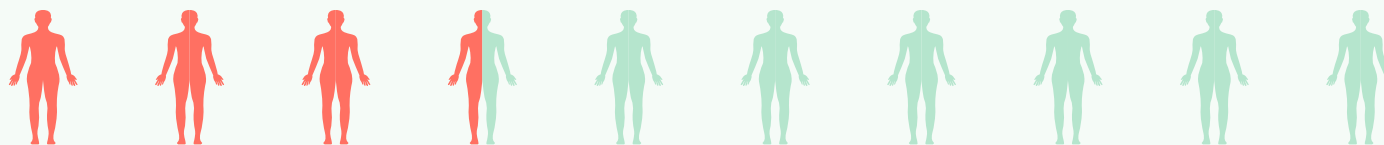
ASCENT研究： SG顯著提高晚期三陰性乳癌患者的疾病緩解



• SG顯著改善晚期三陰性乳癌患者的客觀緩解率，是化療的7倍！

客觀緩解率 (ORR)

戈沙妥珠
單抗



高達**35%**

化療



僅**5%**

1. Bardia A, et al. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16): 1529-1541.

ASCENT研究： SG顯著延長晚期三陰性乳癌患者的無惡化生存期



- SG顯著延長無惡化生存期至**5.6個月**，是化療組的**3倍多**，疾病進展風險下降**59%**



1. Bardia A, et al. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16): 1529-1541.



ASCENT研究： SG顯著延長晚期三陰性乳癌患者的整體存活期



- SG顯著延長整體存活期至**12.1個月**，是化療組的**2倍**，疾病進展風險下降**52%**



1. Bardia A, et al. N Engl J Med . 2021 Apr 22;384(16): 1529-1541.

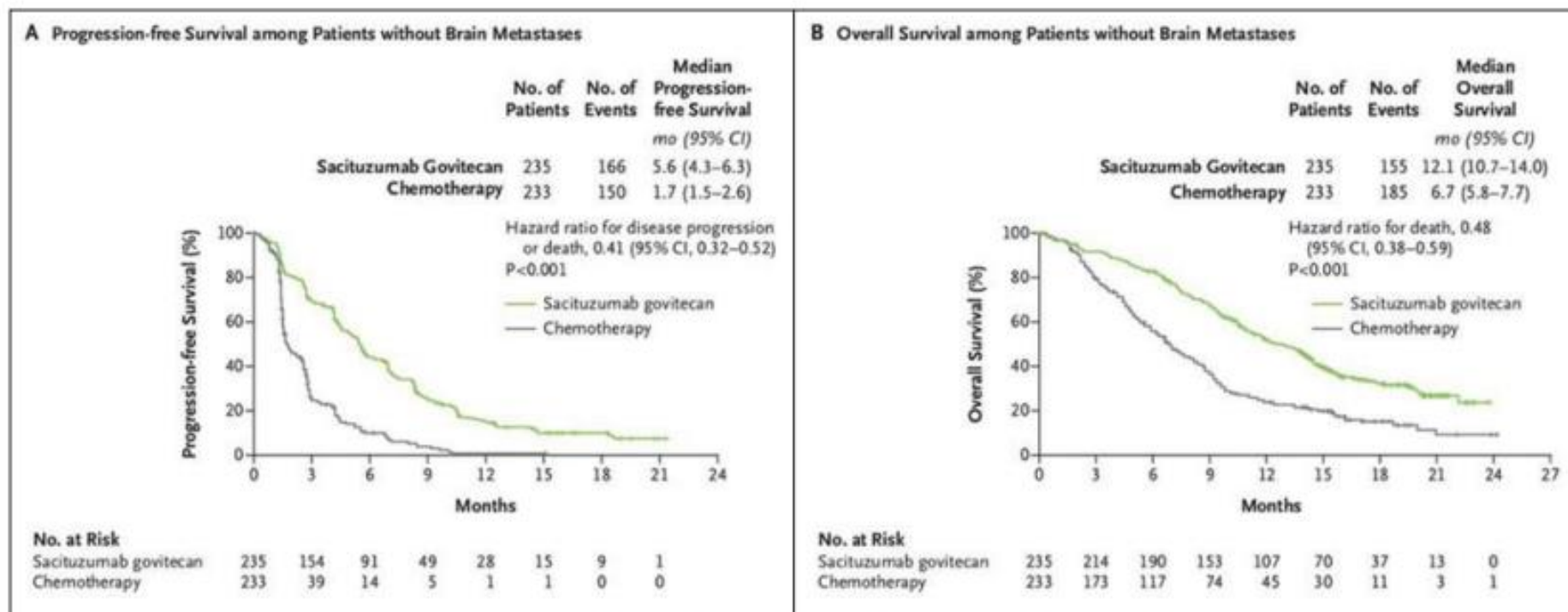
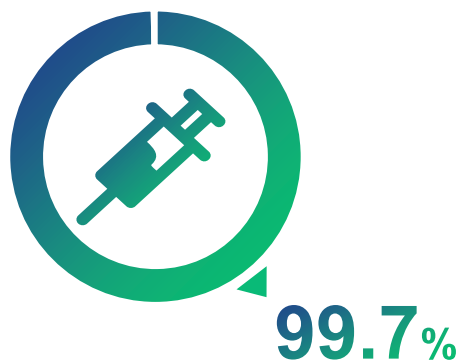


圖5 Sacituzumab govitecan-hziy在無腦部轉移mTNBC病人的療效結果。A.無惡化存活期(progression-free survival)，B.總存活率(overall survival)⁽²⁰⁾。

ASCENT研究：SG治療晚期三陰性乳癌安全性良好，絕大多數可完成足劑量給藥

ADC藥物	血液學不良反應	輸注相關反應	神經毒性	肝毒性	肺毒性	心臟毒性	感染	消化系統	皮膚/皮下組織疾病	中枢毒性	腫瘤溶解綜合征	代謝性毒性	眼部疾病
SG	✓	✓						✓					
DS-8201	✓	✓			間質性肺炎	✓	✓	✓					

完成足劑量比例達99.7%



SG中位給藥時間為4.4個月，最長可達22.9個月



1. Bardia A, et al. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16): 1529-1541.
2. DS8201说明书.

ASCENT研究：SG治療三陰性乳癌安全性良好，可管可控

- SG常見治療相關不良事件：主要是血液學毒性及腹瀉：
- 很少引起中性白血球細胞減少性發熱，3級僅為5%，4級僅為1%；腹瀉大多為1-2級，3級腹瀉發生率為10%，未觀察到4級腹瀉事件
- 均可通過密切監控及分級管理，達到可管可控

腹瀉管理

1級：無需降低劑量

2級：可用阿托品、洛哌丁胺等進行干預，無需降低劑量

- 止吐藥或止瀉藥難以控制的3-4級惡心、嘔吐或腹瀉

第一次

減少
25%
劑量

第二次

減少
50%
劑量

第三次

停藥

嗜中性白血球細胞減少管理

1級：無需降低劑量

2~3級：暫緩治療，直至改善

- 4級中性粒細胞減少 ≥ 7 天
- 或
- 3級發熱性中性粒細胞減少（嗜中性白血球細胞計數 $< 1000/\text{mm}^3$ 並且體溫 $\geq 38.5^\circ\text{C}$ ）
- 或
- 在治療過程時，出現3-4級嗜中性白血球細胞減少症，延遲給藥2或3周恢復至 ≤ 1 級

第一次

減少25%
劑量並使用白血球生長激素(G-CSF)

第二次

減少
50%
劑量

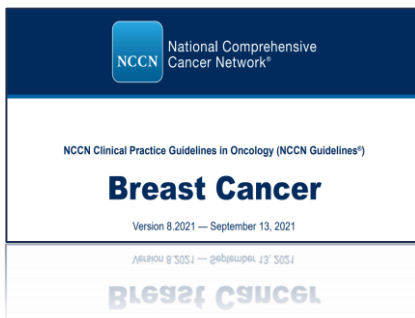
第三次

停藥

在治療過程時，出現3-4級中性粒細胞減少症，推遲給藥 > 3 周後才恢復到 ≤ 1 級：第一次出現即停藥

1. Spring LM, et al. Oncologist. 2021 Jun 27.
2. TRODELVY. Prescribing information. 2020. Accessed January 15, 2021.

SG獲國內外治療準則/共識推薦，用於治療三陰性乳癌



SG作為首個三陰性乳癌領域的ADC，快速獲得國內外各大治療準則與共識推薦

1. Tutt A, et al. Nat Med . 2018 May;24(5): 628-637.
2. Cortes J, et al. Lancet . 2020 Dec 5;396(10265): 1817-1828.
3. Schmid P, et al. Lancet Oncol. 2020 Jan;21(1): 44-59.
4. Robson ME, et al. Ann Oncol . 2019 Apr 1;30(4): 558-566.
5. Bardia A, et al. N Engl J Med . 2021 Apr 22;384(16): 1529-1541.
6. 2021 CSCO 乳癌診療指南

ASCO:美國臨床腫瘤學會; NCCN:美國國家綜合癌症網絡; CBCS: 中國抗癌協會; ESMO: 歐洲腫瘤內科學會; CPS: 綜合陽性評分; FDA: 美國食品藥品監督管理局; TD-M1: 恩美曲妥珠單抗; HR: 激素受體; HER2: 人表皮生長因子受體2



SG用於HR+/HER2-晚期乳癌，顯示同樣優越的療效

SG用於接受過至少一種內分泌治療和一種化療（前線接受3種化療和2種內分泌治療(包括CDK4/6的治療)）的HR+/HER2-晚期乳癌患者：

客觀緩解率為



中位無惡化生存期為



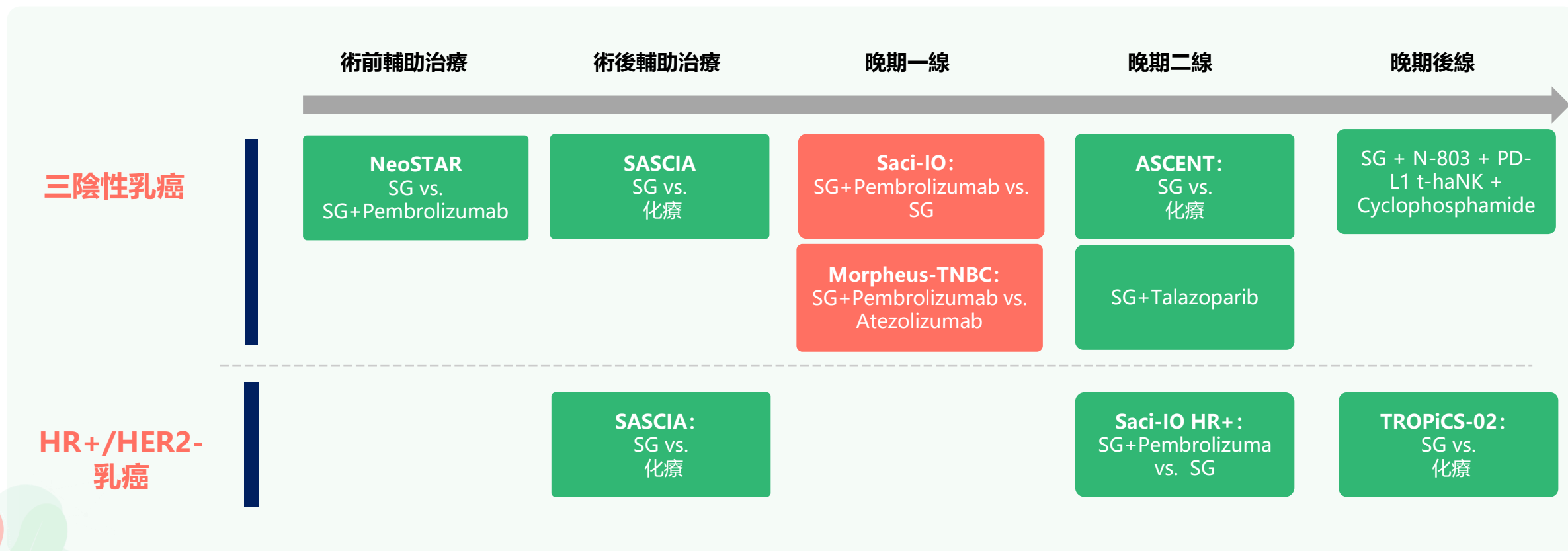
中位整體存活期為



- 無論是三陰性乳癌還是HR+/HER2-乳癌，SG均顯示出優越的療效，相信可以造福更多的乳癌患者！



SG經FDA核准用於≥二線治療 轉移性三陰性乳癌；後續正在探索更多病人群中使用，結果值得期待



1. <https://clinicaltrials.gov/>



- 以 **SG** 為基礎的單藥或聯合治療方案即將開啟三陰性乳癌的 **精準治療時代**
- 未來，三陰性乳癌生存期將更為長久，變成慢性疾病或許不再遙不可及!!!





祝您早日康復，愉快生活



耀妳精彩

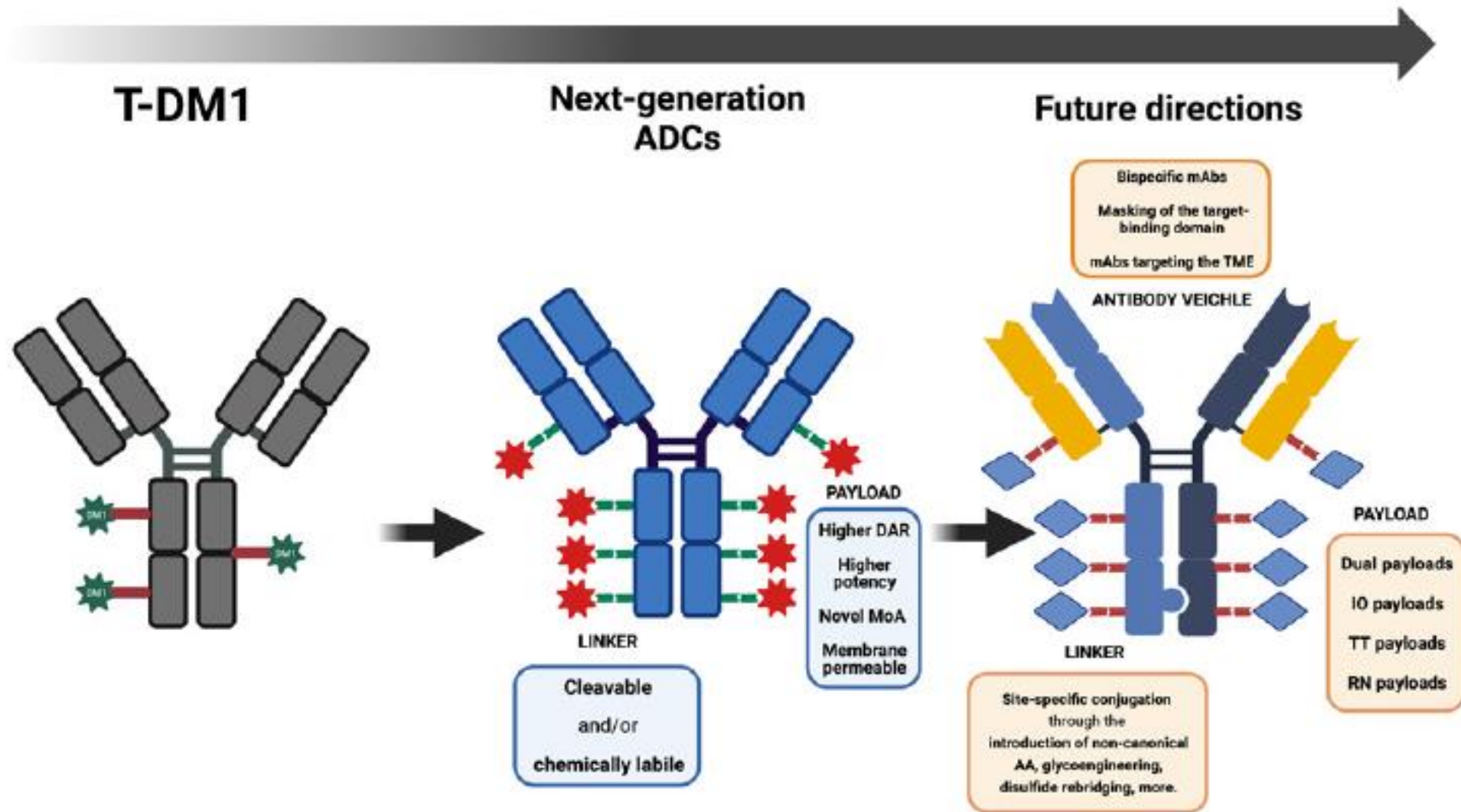


Figure 1.

Evolution of ADCs: T-DM1, next-generation ADCs, and future directions. The HER2-targeted delivery of cytotoxic payloads has proved extremely successful in the clinic, with T-DM1 now approved for the treatment of both advanced and early-stage breast cancer. Improvements in the engineering of ADCs have allowed for further advancements in the field, leading to a new generation of conjugates with a wider spectrum of activity. Additional advancements in the payloads, linker, and antibody technologies are in sight, and may allow to further expand the therapeutic benefits obtained with ADCs. AA, amino acids; DAR, drug-to-antibody ratio; IO, immunotherapy; MoA, mechanism of action; RN, radionuclide; TME, tumor microenvironment; TT, targeted therapy.