

度伐利尤单抗联合奥拉帕利治疗转移性三阴性乳腺癌（伴或不伴胚系BRCA突变）：II期先导研究

Fujii T, Cimino-Mathews A, Lipkowitz S, Lee MJ, Nair J, Solarz BB, Zimmer A, Redd B, Levy EB, Rastogi S, Sato N, McCoy A, Steinberg SM, Lee JM

CANCER MED • 2025;14:e71220 • DOI: 10.1002/cam4.71220

研究背景

既往研究现状

- 三阴性乳腺癌(TNBC)占有乳腺癌的15-20%，预后差
- 转移性TNBC中位OS仅13-23个月，治疗选择有限
- PARP抑制剂已改变gBRCAm乳腺癌治疗格局
- 临床前研究显示PARPi可激活cGAS-STING信号通路，增强免疫原性

本研究的新发现

- 首次在混合gBRCAm/gBRCAwt重度预处理mTNBC人群中评估D+O
- 总体ORR 28.6%，gBRCAm组全部应答(3/3 PR)
- 一例gBRCAm患者持续PR超过67个月（超级应答者）
- gBRCAm组中位PFS显著优于gBRCAwt组(22个月 vs 2.6个月，p=0.027)
- 发现基线cDC1/cDC2上CD83低表达与临床获益相关

临床意义

- D+O联合方案在gBRCAm mTNBC中显示持久疗效
- gBRCAwt患者获益有限(ORR仅8.3%)，需探索其他策略
- 超级应答者的存在提示需深入研究预测性生物标志物
- 树突状细胞成熟标志物可能预测ICI+PARPi疗效

研究局限性

- 单臂单中心先导研究，样本量小(n=15)
- 因COVID-19和入组缓慢提前终止
- 未强制进行基因面板检测
- gBRCAm和gBRCAwt合并分析，影响结论强度
- 缺乏连续活检数据

临床实践建议

- gBRCAm mTNBC患者可考虑ICI+PARPi联合方案
- gBRCAwt患者获益有限，需探索其他联合策略
- 建议在更大规模RCT中验证疗效
- 需进一步研究预测超级应答者的生物标志物
- 树突状细胞特征可能有助于预测疗效

证据质量评价

IIb级证据 - II期单臂先导研究

研究设计：II期、单中心、开放标签、单臂先导研究
样本量：15例入组，14例可评估
局限性：样本量小，提前终止，假设生成性质

II期先导研究 (NCT02484404)

入组患者
15例
12 gBRCAwt + 3 gBRCAm

治疗方案
D+O
联合
度伐利尤单抗+奥拉帕利

研究中心
1个中心
NCI/NIH

研究周期
5年
2015.7-2020.3入组

D+O联合组

度伐利尤单抗1500mg iv q4w + 奥拉帕利300mg bid po

对照组

无对照组(单臂研究)

研究设计与方法

研究设计	II期、单中心、开放标签、单臂先导研究
主要终点	客观缓解率(ORR, RECIST v1.1)
次要终点	安全性、DCR、PFS、OS
入组标准	mTNBC、ECOG 0-2、可测量病灶
分层因素	gBRCA突变状态(gBRCAm vs gBRCAwt)

主要结果：疗效评估 (RECIST v1.1)

度伐利尤单抗 + 奥拉帕利 (N=14可评估)			
客观缓解率	ORR	28.6%	4/14 (3 gBRCAm + 1 gBRCAwt)
疾病控制率	DCR	64.3%	9/14 (3 gBRCAm + 6 gBRCAwt)
中位PFS	mPFS	3.6个月	95%CI 1.8-5.7
终点	总体	gBRCAm	gBRCAwt
ORR	28.6%	100% (3/3)	8.3% (1/12)
DCR	64.3%	100% (3/3)	50% (6/12)
中位PFS	3.6个月	22个月	2.6个月
中位OS	10.7个月	未达到	6.2个月
6个月PFS率	26.7%	66.7%	16.7%



核心发现：D+O联合方案在gBRCAm mTNBC中显示显著疗效。**gBRCAm组100%**获得客观缓解，中位PFS达22个月。一例超级应答者持续PR超过67个月。

超级应答者特征分析

超级应答者(ID: 1012153)
BRCA1突变: c.815_824dup10 (p.Thr276AlafsX14)
治疗反应: 最大缓解-99.9%，持续PR超过67个月
特殊之处: 肿瘤PD-L1阴性(CPS 0)，TIL评分为0

安全性数据

不良事件	任何级别	>=3级
贫血	66.7%	40%
淋巴细胞减少	73.3%	33.3%
恶心	73.3%	0%
疲劳	46.7%	0%

安全性可控，无因AE停药病例。9例患者死于疾病进展。