

第 1 集:

Lonardi 博士:

大家好。欢迎收听 ReachMD CME。我是 Sara Lonardi 博士。在这个简短的讲座中，我将回顾一些数据，这些数据为以生物标志物为导向的方法提供理论支持，用于晚期胃和胃食管交界处癌症的一线治疗。

众所周知，长期以来，在选择治疗方案时，HER2 表达一直是要考虑的驱动因素，我们过去用曲妥珠单抗加铂类双抗体治疗 HER2 阳性的癌症，用铂类片剂治疗 HER2 阴性的癌症。最近，在 KEYNOTE-811 试验中，试验人员研究了帕博利珠单抗联合标准化疗加曲妥珠单抗在 HER2 阳性胃癌患者中的疗效，并从中获得了新的数据。该试验在无进展生存期和总生存期方面均取得了阳性结果。

在 PD-L1 CPS 为 1 或更高的患者中，85% 的患者获益更高，其中总生存期、无进展生存期和缓解率的获益甚至高于意向性治疗人群。正因如此，帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗成为 HER2 阳性胃癌一线治疗的首选。

我刚才谈到了 PD-L1 CPS，这是一种新兴的生物标志物，我们知道，自去年以来，它在 HER2 阳性和 HER2 阴性肿瘤中都非常重要，因为当患者的 PD-L1 为阳性时，我们可以在标准治疗中增加免疫治疗。有两项试验在 HER2 阴性肿瘤中证实了这一点。第一个是 CheckMate 649 试验，研究纳武单抗联合化疗在一线治疗中的效果。该试验取得了阳性结果，在 PD-L1 CPS 为 5 或更高的患者亚组中，总生存期有所提高。而另一项试验 KEYNOTE-859，正在研究帕博利珠单抗联合化疗对胃癌患者的疗效，在意向性治疗人群的主要终点呈阳性，但在 PD-L1 CPS 为 1 或更高时，增益尤其高。因此，在 PD-L1 阳性胃癌患者的一线治疗中，纳武利尤单抗和帕博利珠单抗这两种检查点抑制剂成为有效方案

毋庸置疑的是，我们也不必全然放弃高 MSI。在衡量免疫疗法的疗效方面，它仍然是一个强有力的生物标志物。在采用帕博利珠单抗和纳武利尤单抗的后线和一线治疗中，我们看到，在存在高 MSI 或错配修复蛋白缺陷的转移性胃癌患者群体中，即使没有任何联合化疗，接受检查点抑制剂后，患者也获得了巨大的益处。

去年，我们还针对新靶点开发了新药，例如，针对闭合蛋白 18.2 过度表达的肿瘤，我们开发了佐妥昔单抗，针对 FGFR2b 过度表达的肿瘤，则开发了贝玛妥珠单抗。

在 SPOTLIGHT 试验和 GLOW 试验这两项随机 3 期试验中，第一种药物，即佐妥昔单抗，被证明在 FOLFOX 或 CAPOX 之外也有益处，这两项试验均符合无进展生存期益处的主要终点。

关于贝玛妥珠单抗的数据仍处于初步阶段。该等数据十分乐观，3 期试验 FORTITUDE 刚刚完成开发。

总之，在 HER2 晚期胃癌中，对于 PD-L1 CPS 为 1 或更高的 HER2 阳性晚期胃癌，帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗是首选的一线治疗方案。新的治疗方法正在研究中，包括德曲妥珠单抗。

对于 HER2 阴性晚期胃癌，针对 PD-L1 CPS 为阳性的 HER2 阴性晚期胃癌患者提供了两个新的一线治疗方案，即帕博利珠单抗或纳武利尤单抗联合化疗。

高 MSI 或 dMMR 胃癌可高度受益于检查点抑制剂，甚至可能不需要联合化疗。而佐妥昔单抗联合化疗，则是闭合蛋白 18.2 阳性晚期胃癌的新兴一线治疗方案。

感谢您的关注。

第 2 集：生物标志物驱动疗法在晚期胃癌/GEJ 癌二线治疗中的作用：数据说明了什么？

Lonardi 博士：

大家好。欢迎收听 ReachMD CME。我是威尼托肿瘤研究所的 Sara Lonardi 博士，在这个简短的讲座中，我将回顾晚期胃癌二线治疗及二线以上治疗中生物标志物方法的数据。

很长一段时间以来，我们对 HER2 阳性胃癌患者进行的二线及二线以上治疗的每一项试验都不幸地呈阴性结果。最后，我们终于在 2 期试验 DESTINY-Gastric01 中看到了一些令人鼓舞的数

据，该试验研究了 ADC 药物德曲妥珠单抗在先前治疗的 HER2 阳性胃癌中的作用。这是一项随机 2 期试验，旨在对德曲妥珠单抗和研究者选择的二线化疗进行疗效比较，该试验取得了阳性结果，德曲妥珠单抗不仅在总生存期方面有优势，而且在无进展生存期方面也有优势。

有趣的是，即使试验在整个人群中是阳性的，我们也看到 HER2 表达越高，获益越大。此外，我们还发现，无论一线治疗后是否进行新的 HER2 阳性检测，甚至是在未能接受 HER2 检测的患者中，这种益处都得以维持。有鉴于此，我们认为，这对于所有 HER2 阳性的二线胃部治疗都是非常令人鼓舞的结果。

我们还进行了另外一项单臂 2 期试验，DESTINY-Gastric02，它不仅在东方人群中进行，甚至在西方人群中进行。它证实了之前试验的数据，包括反应率、无进展生存期和总生存期。为了证实这些令人鼓舞的结果，我们启动了一项 3 期试验 DESTINY-Gastric04，并于最近完成了患者招募。我们应该能在明年以随机方式观察德曲妥珠单抗是否优于被视为标准一线治疗方案的雷莫芦单抗和紫杉醇。

很明显，除了疗效，了解新药的毒性也很重要。我们必须记住，德曲妥珠单抗是一种 ADC 药物。所以总的来说，我们依靠一种化学疗法的作用，利用受体，就像一扇门，把细胞毒性药物送到更有效的地方。这种药物有一些特殊的毒性。最重要的可能是造成间质性肺病。这种情况很罕见，但可能很严重，因此我们需要能够识别它，进行监测，如果发现患者有 1 级肺炎，应立即中断治疗，并尝试在尽可能早的时间治疗患者，以避免出现 3 级和 4 级肺炎。

此外，这种药物还会导致患者恶心和呕吐。而且此类反应相当频繁，根据 NCCN 指南，必须使用所有更有效的止吐疗法（例如奥氮平、NK1RA、5-HT3RA 和地塞米松）应对高呕吐风险，这非常重要。

因此，在未来，对于接受二线治疗的 HER2 阳性晚期胃癌患者，德曲妥珠单抗可能是首选的新方案。而对于 HER2 阴性患者，即使接受其他化疗方案，紫杉醇和雷莫芦单抗仍然是首选的标准治疗方案，但它们缺乏确凿的科学证据。

感谢您的关注。

第 3 集：一线晚期胃癌：生物标志物导向治疗方法的最佳实践 — 病例研究

Lonardi 博士：

大家好。欢迎收听 ReachMD CME。我是意大利帕多瓦市威尼托肿瘤研究所的 Sara Lonardi 博士，在这个简短的讲座中，我将与您一起回顾一个病例，这是一位曾接受一线治疗的晚期胃癌患者。

她是一位 51 岁的女性。临床病史没有特别之处。也没有主要合并症。她最初的症状是体重减轻和消化不良，胃镜检查显示是 G3 级胃腺癌，在 CT 扫描中，胃壁厚度和多处腹部淋巴结病变，甚至不是局部性的，因此癌症分期为 IV 期。

我们检查了她的生物标志物，还在当时研究了微卫星不稳定性，免疫组化显示错配修复功能完整 (pMMR)，HER2 为 3+。

我们当时正在进行 KEYNOTE-811 试验，她入选了该试验，每 3 周接受一次曲妥珠单抗、氟嘧啶、铂和帕博利珠单抗或安慰剂治疗，共 6 个周期。我们发现这是该患者的首选方案。我们当时并不知道这一点，但她一度获得了良好的部分缓解。因此，在 6 个周期后，我们按照方案中的要求，开始使用帕博利珠单抗或安慰剂加曲妥珠单抗和氟尿嘧啶进行维持治疗。

不幸的是，在维持 3 个周期后，她开始发烧，呈低血压状态，并住进了住院部，以了解这些症状的原因。该患者还出现了心动过速、欠饱和现象，而且患有心包炎。我们立刻想到了免疫检查点的毒性。很明显，因为她参加了试验，所以我们当时不知道她是在接受帕博利珠单抗治疗还是安慰剂治疗，但症状非常明显。我们开始用泼尼松龙 1 毫克/千克/天、秋水仙碱和布洛芬为她治疗。她很快就康复了。

不幸的是，免疫性心包炎恢复后不久，我们在 CT 扫描中发现了轻度疾病进展，她的 T 分期和淋巴结增加，但没有新的病变。当时，我们有可能在 DESTINY-Gastric02 试验中为受试者提供德曲妥珠单抗治疗，因此我们让她参加，她在 2020 年 7 月至 2021 年 2 月期间接受了 11 个周期的德曲妥珠单抗治疗，实现了深度部分缓解。

她的病最终还是进展了，我们曾尝试找到另一个具有全面基因组图谱的生物标志物。但我们没有找到，所以我们提出了一个后线治疗方案，紫杉醇/雷莫芦单抗作为三线治疗方案，然后甚至是 FOLFIRI 作为四线治疗方案。

对于这位 HER2 阳性胃癌患者，我们能够在一线方案中提供化学免疫疗法和靶向治疗。在二线治疗方案中，我们使用的是新型 HER2 抑制剂、ADC 加德曲妥珠单抗。然后，将两种化疗方案作为三线和四线治疗方案，从一线治疗开始算起，获得超过 2 年的总生存期。

我的结论是 HER2 PD-L1 CPS 和 MSI 是一线治疗方案和后续治疗的关键生物标志物。未来还会有其他重要的生物标志物。

感谢您的关注。

第 4 集：基于免疫疗法的晚期 HCC 一线治疗方法：证据

Venook 博士：

大家好，欢迎收听 ReachMD CME。我是 Alan Venook 博士，今天我将回顾当前晚期肝细胞癌一线治疗中基于免疫疗法的指南。

肝细胞癌现在是一个非常活跃的研究领域，在过去十年左右的时间里，治疗模式的变化非常显著。首先，我们今天谈论的所有进展都将局限于一小部分肝细胞癌患者。这些患者的肝功能正常。为了帮助各位回忆这是什么以及如何评分，我们需要提及所谓的肝硬化 Child-Pugh 评分，它根据患者完整或不完整的肝功能对患者进行评分，因为肝功能障碍或肝硬化肝病通常与肝细胞癌有关。所以这是一个重要的因素。我所说的一切都仅限于那些根据 Child-Pugh 评分，被判定为肝功能正常的患者，实际上，该评分早在几十年前便已建立，即便现在，FDA 和医疗服务提供者在做决定时仍然会使用它。

在这些肝功能正常的患者中，我们首次发现了一种活性药物。直到 2007 年，我们才有证据表明有一种疗法对肝细胞癌患者有效。第一个显示具有疗效的疗法是索拉非尼。这是一种酪氨酸激酶

抑制剂，在亚太地区的一项研究中，以及在欧洲和美国的所谓 **SHARP** 试验中，都显示出对患者的益处。

与安慰剂相比，索拉非尼在这两项研究中都获得了相似的生存益处。总体上，亚太地区的患者没有美国和欧洲的患者活得长，但这改变了我们对 **HCC** 的整体看法，因为我们现在知道，有一种针对 **HCC** 患者的有效药物。所以索拉非尼成为了标准。

现在，如果我们看一下 **2008** 年 **NCCN** 指南小组的肝细胞指南，这张幻灯片显示的算法并不算非常复杂。患有晚期疾病的患者可以接受临床试验或索拉非尼或支持性治疗。说真的没有太多选择，但这是 **2008** 年的标准。

快进到今天。我应该说，我们没有真正快进，反而放慢了速度。在这张幻灯片上，我们列举了接下来的十年里进行的许多研究，但没有显示出任何药物比索拉非尼更有益。人们认为这一结论的得出轻而易举，但事实并非如此。

如果看看现在的指南，你会看到它很复杂，有许多治疗方案，有首选方案，有不是首选的其他推荐方案，还有其他方案，以及许多正在研究中的方案。我会跟你们逐一讨论这些方案。其中大多数方案将一种或另一种疗法与免疫疗法相结合。好，我们继续。

改变了 **HCC** 前景的权威性研究被称为 **IMbrave** 研究。该研究发表在 **2020** 年的 *The New England Journal* 杂志上，这项研究观察了接受阿替利珠单抗和贝伐珠单抗治疗的患者，阿替利珠单抗是一种检查点抑制剂；当然，与索拉非尼相比，贝伐珠单抗是一种抗 **VEGF** 药物。该研究选择了一批经过严格筛选的患者，在他们身上比较这两种药物的组合与索拉非尼的疗效。这些患者进行了上消化道内窥镜检查，排除了静脉曲张的存在，并且 **Child-Pugh** 的评分非常好，证明肝功能正常。这项名为 **IMbrave150** 的研究将阿替利珠单抗/贝伐珠单抗作为标准。这一标准建立于 **2020** 年。时至今日，它仍然是没有静脉曲张且肝功能正常患者的治疗标准。

现在，超越这一标准是一个挑战。在某些方面，这是一个应采用什么药物作为对照组的问题。尽管在阿替利珠单抗/贝伐珠单抗研究中，我们有一些优于索拉非尼的药物，但那个时代开始的许多研究仍然使用索拉非尼作为对照组。谈到在这种情况下被批准的其他药物，我认为下一个相关的

研究是所谓的 **STRIDE** 研究。这是一项针对度伐利尤单抗/曲美木单抗联合用药与索拉非尼进行比较的研究。因此，索拉非尼在这项研究中作为对照组，因为它是在 **IMbrave** 结果得出之前上市的。

曲美木单抗是抗 **CTLA4** 抗体，度伐利尤单抗是检查点抑制剂。将这两种药物的联合用药疗效与索拉非尼进行比较。与索拉非尼相比，两种不同机制的免疫疗法证明了该组合（所谓的 **STRIDE** 组合）相对于索拉非尼的优越性。所以这也是一种首选的治疗方法。入组的患者人数虽然略少于 **IMbrave**，但在这两个主要方案中，患者仍然必须肝功能正常，**Child-Pugh** 评分为 **1**，至少在我们首选的一线治疗方案中是这样的。

从那以后，还有其他研究也证明了免疫治疗范围内其他药物的功效。其中一项是关于替雷利珠单抗和索拉非尼的对比研究。该研究发表在 2023 年的 *JAMA Oncology* 杂志上，该药物最近也获得了 **FDA** 的批准，也在指南清单上，它的比较对象同样是索拉非尼。所有这些研究都是在 **IMbrave** 被批准之前开始的。大家需要意识到的一点是，在这些入选的试验组中，没有一个是相互比较的。因此，无论是度伐利尤单抗与阿替利珠单抗/贝伐珠单抗，还是与替雷利珠单抗，它们之间没有也不可能进行比较。

我还认为，这种进展不仅限于 **HCC**。我们还会讨论一下胆道癌，我们现在知道胆道癌有多个靶点，有些是免疫的，有些是不免疫的。这张幻灯片展示了已经在胆管癌中取得成果的分子靶点，以及我们在各种研究中产生的影响。正如你在 **KEYNOTE-966** 这项研究中看到的，这些患者接受了检查点抑制剂帕博利珠单抗，联合吉西他滨和顺铂，这是一种针对晚期胆道癌的化疗组合，与之对比的是单独使用吉西他滨和顺铂进行的化疗。这项研究再次证明了在该人群中使用帕博利珠单抗的优越性，并使其成为胆道癌患者的一线首选药物。

所以，在这几年里，我们已经改变了肝胆癌、肝细胞癌和胆道癌治疗的面貌。我们也在尝试很多方案并进行更多的工作，甚至尝试进一步改善现有成果。

感谢您的关注。

第 5 集: MSI-H/dMMR mCRC 的一线治疗: 免疫疗法的作用

Parikh 博士:

大家好, 欢迎收听 ReachMD CME。我是 Aparna Parikh 博士, 马萨诸塞州综合癌症中心的胃肠道肿瘤学家。今天, 我将回顾免疫疗法作为错配修复高或存在错配修复缺陷的转移性结直肠癌的一线治疗的作用。

对于存在错配修复缺陷的结直肠癌患者来说, 一线免疫检查点阻断剂的前景令人兴奋。首先, 我想强调的是错配修复缺陷可以通过多种方式进行检测, 包括 IHC、PCR 和 NGS。并且, 在出现转移的所有患者中, 这种情况只占一小部分, 实际上存在微卫星不稳定的结肠直肠癌患者大约为 5% 到 10%。

在过去的几年里, 我们确实看到了免疫疗法的蓬勃发展和巨大反响, 为高 MSI 患者提供了更多的选择。这项研究始于 5 年前, 数据显示在难治性疾病中, 高 MSI 的患者存在肿瘤不可知指征。但是在过去的几年里, 我们有越来越多的一线治疗数据, 这真的改变了我们治疗这些患者的方式。

第一个值得注意的研究是对帕博利珠单抗的研究。也就是 KEYNOTE-177 研究。这是一项 3 期研究, 旨在观察帕博利珠单抗与研究选择的化疗方案的对比结果。共有 300 多名患者参加了这项随机 3 期研究。这项研究是第一项以化疗为比较对象并证明头对头检查点抑制剂疗效的研究, 缓解率为 44%, 最初报告的风险比为 0.60, 该研究达到了无进展生存期这一主要终点。除了在难治性疾病中的肿瘤不可知研究之外, 这是第一项真正让我们深入了解检查点抑制剂对这些患者有多有效的研究。

与此同时, 我们也开始看到一些双重检查点抑制剂的数据, 例如 CTLA-4 伊匹单抗, 以及纳武单抗和抗 PD-1 疗法。我们看到的与此相关的第一份数据是 CheckMate 142 数据。这是一项 2 期研究。参与研究的患者超过 100 人, 大约是 120 人。我们看到的是这种药物的毒性略高, 但缓解率似乎更好。在使用双重检查点抑制剂的患者中, 缓解率大约为 69%。

我们非常期待来自 **CheckMate 8HW** 研究的最新数据，这是一项随机 3 期研究。我们已经看到了一些组的数据，但不是所有的组，我将详细介绍这项研究。在 **8HW** 中，研究的药物同样是双重检查点抑制剂纳武单抗和伊匹单抗，受试者为接受一线治疗的高 **MSI** 转移性癌症患者。患者以 **2:2:1** 的比例被随机分配到几个不同的治疗方案中。

该研究实际上有双主要终点，需要指出的是，在这项研究中，必须集中确认高 **MSI** 检测。双主要终点是观察纳武单抗和伊匹单抗与化疗组的无进展生存期，这是已报告的第一个主要终点，我们正在等待另一个终点，即观察单药治疗组。

在报告的联合用药组中，无进展生存期方面的数据同样非常显著。纳武单抗和伊匹单抗的 24 个月无进展生存期率为 **72%**，而化疗为 **14%**。

当我们考虑一线方案时，在 **NCCN** 指南中，我们既有纳武单抗和伊匹单抗联合用药方案，也有单药治疗，还有 **PD-1** 单独治疗。但我认为，看到来自 **8HW** 单药治疗组的数据，会让我们更好地了解单药治疗与联合疗法相比的表现。

感谢您的关注，希望这次讨论对您的实践有所帮助。

第 6 集：基于生物标志物的 **mCRC** 二线治疗的当前指南建议

Parikh 博士：

大家好，欢迎收听 **ReachMD CME**。我是 **Aparna Parikh** 博士。我是马萨诸塞州综合癌症中心的胃肠道肿瘤学家，今天我将讨论目前 **NCCN** 指南对转移性结直肠癌基于生物标志物的二线治疗的建议。

就生物标志物而言，我们时至今日的成就对于转移性结直肠癌患者的生物标志物发展来说，无疑是非常令人兴奋的。对生物标志物的划分非常细。我们只关注两大方面，我认为在几年之前，我们一般只会考虑 **KRAS** 突变却没有 **KRAS** 靶向药方案可用的患者。然后是没有 **KRAS** 突变的患者。最初，通过生物标志物细目，我们可以选择符合抗 **eGFR** 治疗条件的具有侧向性的患者，同时注意到 **KRAS** 突变型患者不能从抗 **eGFR** 治疗中获益。

但是在过去的几年里，我们已经看到，对生物标志物的划分越来越细，并且出现了令人振奋的新的靶向治疗，其不仅仅是针对转移性结直肠癌患者的微卫星不稳定性。

我想做的只是回顾一下这些变化，并对它们的流行程度进行评论，然后我们可以回顾一下其中每一种的一些治疗方法，需要注意的是，根据 **NCCN** 指南，生物标志物检测现在实际上完全是护理标准。我认为，在没有生物标志物检测的情况下，任何患者都不应该开始一线治疗。重申一遍，进行生物标志物检测的流程十分合理，即应该预约生物标志物检测并开始一些更普遍的治疗，例如化疗，然后在预约进行生物标志物检测的前提下，等待接受靶向或生物制剂治疗。

就以生物标志物为导向的方案而言，现在有几种。这些方案包括 **BRAF V600E** 突变，现在又出现了康奈非尼和司妥昔单抗或帕尼单抗，在 **BEACON** 研究中获得的数据为批准这些药物用于二线治疗提供了支持。我们随时都有望在一线治疗中看到该相同组合，即康奈非尼加抗 **eGFR** 治疗联合化疗的一线数据。这就是 **BREAKWATER** 研究。随着在后线治疗中靶向治疗的不断发展，这个主题将会不断出现。许多研究现在都在关注如何将这种方法应用到较早的治疗线中。这就是 **BRAF V600E**。**BRAF V600E** 是一个很小的患者群体，大约 **8%** 到 **10%**，但同样，它与特定的患者非常相关。

下一个与结肠直肠癌越来越相关的生物标志物是 **HER2**。

迄今为止最大的两项研究应运而生，截止目前的数据便来自这两项研究。第一项研究是 **MOUNTAINEER** 研究，**MOUNTAINEER** 研究是在 **HER2** 扩增的 **RAS** 野生型患者中观察图卡替尼加曲妥珠单抗的疗效。这项研究很重要，可以看到我区分了两种 **HER2** 疗法的两种机制。这同样是一种靶向治疗，联合使用图卡替尼和曲妥珠单抗治疗在局部检测中 **HER2** 呈阳性的患者，包括 **IHC**、**ISH** 和 **NGS** 检测，并观察疗效。**HER2** 阳性的定义是，**IHC** 为 **3+**，或者，对于 **HER2** 评分为 **2+** 的患者，经过 **FISH** 检测后，如果 **HER2/CEP17** 比率超过 **2**，并且超过 **50%** 的细胞，则判定为 **FISH** 阳性。

NGS 是检测 HER2 的另一种方法。在 MOUNTAINEER 研究中，我们看到这些患者的缓解率接近 40%，中位 PFS 为 8.2 个月，中位 OS 为 24 个月。MOUNTAINEER 现在在一线联合化疗的早期治疗中受到关注，因此我们将会看到越来越多的关于早线治疗中这些靶向治疗的数据。

另一个以 HER2 为导向的方案来自 DESTINY-CRC02 研究。这是一项随机的 2 期研究，观察的是 HER2 扩增的患者。MOUNTAINEER 还允许患者是 RAS 突变型，尽管患者的比例较小，与此不同的是，在这项研究中，患者实际上必须集中确认 HER2 检测，并且根据这项研究，必须是 IHC 3+ 或 IHC 2+ 或 ISH 阳性。正如我们所知，与其他针对 HER2 和结直肠癌的 ADC 不同，我们在 HER2 低表达患者中没有看到疗效。这项研究还表明，这些患者的缓解率约为 40%。值得注意的是，在 DESTINY-CRC02 中，允许这些患者之前接受过以 HER2 为导向的治疗。就 FDA 批准和 NCCN 指南而言，目前 FDA 批准的德曲妥珠单抗的肿瘤不可知适应症仅用于 IHC 3+ 患者人群。

我对这些排序的想法是，对于 RAS/RAF 野生型且 HER2 扩增的患者，如果之前没有接受过以 HER2 为导向的治疗，我会选择使用曲妥珠单抗和图卡替尼进行治疗。然后对于恰好有 RAS 突变的患者，以及之前接受过以 HER2 为导向的治疗的患者，将使用德曲妥珠单抗。同样，这是因为 ADC 和 HER2 以不同的机制将化疗有效载荷输送到肿瘤，而曲妥珠单抗/图卡替尼实际上是一种靶向治疗方案，针对 HER2 途径。

接下来，还有其他的方案。KRAS G12C，同样，一小部分结直肠癌患者有 G12C 突变，我们在 NCCN 指南中批准了 G12C 靶向治疗加抗 eGFR 治疗，这也是一个突破。NCCN 指南允许索托拉西布或阿达格拉西布与西妥昔单抗或帕尼单抗联合使用。

但是我们在 G12C 上也看到了类似的情况，我忘了提到的一点是，这也适用于 HER2，在早线治疗的试验中，关注的就是这一点。在针对 HER2 进行的 MOUNTAINEER-3 研究中，关注的是化疗与曲妥珠单抗和图卡替尼在一线治疗中的应用，然后是针对 G12C 进行的 KRYSTAL 研究，其中的一项 KRYSTAL 研究现在也在关注二线治疗与化疗的对比。因此，在提升这些靶向治疗方面，我们会越来越多地看到这种趋势。

最后，在结直肠癌中，会出现罕见的 TRK、RET 融合，非常罕见，这样的患者只占 1%。我想在 10 年左右的时间里，两种患者我应该各遇见过一位。但是不同的 TRK 抑制剂提供了几种方案，恩曲替尼、拉罗替尼、洛普替尼用于 TRK 融合的患者，塞尔帕替尼用于 RET 融合的患者。

第 7 集：在 MSI-H/dMMR mCRC 的一线治疗中应用当前指南？

Parikh 博士：

大家好。我是 Aparna Parikh 博士。现在，我们将讨论如何根据目前的指南为高 MSI 的结直肠癌患者选择一线治疗。让我们通过一个病例来探讨这个问题。

欢迎收听 ReachMD CME。

我最近在诊所里接诊了一位患者。不幸的是，我见过很多年轻时发病的结直肠癌患者。许多高 MSI 的患者，尤其是年轻人，通常患有林奇综合征。

所以，如果有人年纪轻轻便患上此病，这一点也不奇怪。这是一位 40 多岁的年轻女性，她出现了几个月的直肠出血和腹部不适。值得注意的是，她确实有胃肠道癌家族史，她的母亲和祖母都患有结肠直肠癌。但不幸的是，她们不知道在 MSH6 中发现了一个种系突变。

检查发现她有一个结肠肿块，右侧肿瘤，我见到她的时候，她的排便口径越来越小。她大便有点困难，腹部越来越大。从成像上来看，她不仅有右侧肿瘤，还发现有肝转移和几个肺结节。

这是一个患有多灶性结直肠癌的病人，现在疾病出现在几个不同的器官，肝脏、原发肿瘤、肺部，这些都是可疑病灶。现在我们面临的问题是为她提供什么样的治疗方案。首先，我认为，对于结直肠癌，始终要思考是否有治愈这些患者的方法？对于患有可切除疾病的患者，我们可以采取非常积极的治愈方法。但是尽管如此，特别是对患者来说，即使随着时间的推移有办法让这位年轻女士的疾病彻底消散，首先也是最重要的是，她需要系统的治疗。

那么你认为如何对这些患者进行系统治疗呢？在转移性高 MSI 的情况下，一线患者的免疫治疗有几种方案，这些方案包括 PD-1 抑制剂的单药治疗或 CTLA-4 和 PD-1 的联合治疗。根据我

们迄今为止从 KEYNOTE-177 数据中看到的結果，两者都是合理的方案。我们也有来自 CheckMate 142 和 CheckMate 8HW 研究的数据。再次查看到目前为止的 CheckMate 研究，8HW 显示了联合用药数据和化疗数据，而 CheckMate 142 仅显示了联合用药数据。所以，具体到这位患者，这两者都是合理的方法。

对于这位特殊的患者，我最终决定使用双重免疫疗法。原因是她的肝脏确实有大量的疾病负担。我认为更重要的是，我想尽快让她得到缓解，因为我担心她很快会有阻塞的潜在危险。如果你能获得快速缓解率并使缓解率进一步提高，就应尽量避免一种紧急的，甚至是半紧急的改道，虽然我们还没有 PFS 或生存数据将这两种方案与单药治疗和双药治疗进行比较，但我们知道双药治疗的总体缓解率确实更高。因此，考虑到缓解率稍高，我选择对这位患者进行联合治疗。但同样，单药治疗也非常合理，并且根据指南，这两者都合适。

这位患者最终得到了显著的缓解，实际上，根据她的缓解程度，我们正在考虑对她进行手术。希望这个案例能让您了解如何为这些患者考虑不同的一线方案，因为我们注意到，在免疫疗法的无缓解率方面，有些患者就是没有缓解，但护理标准仍然是首先尝试免疫疗法，为没有缓解的患者保留化疗。但同样，大多数患者将获得一些益处。

感谢您和我一起讨论这个病例。我希望这将有助于您在为患者选择合适的疗法时使用当前的 NCCN 指南。

第 8 集：胃肠道恶性肿瘤生物标志物导向治疗的新方向

Venook 博士：

大家好。我是 Alan Venook 博士。在今天的讨论中，我们将关注在评估生物标志物导向治疗的试验中出现的数据，这些数据可能会影响当前的实践指南。这将是上胃肠道恶性肿瘤的重点，最首要的是，也是新的靶点。该靶点是闭合蛋白 18 亚型 2。

闭合蛋白 18 亚型 2 是一种紧密连接蛋白，在恶性转变时暴露于循环细胞或循环免疫细胞。它在整个胃肠道中无处不在，尤其是在上胃肠道系统中大量存在。以此点为靶向的药物是一种称为佐

妥昔单抗的 IgG1 抗体，它通过抗体依赖性细胞毒性介导其作用。所以一种基于免疫的疗法，部分是在细胞上表达这种特殊的紧密连接蛋白。

现在，符合我将要报告的研究条件的患者和可能从这种治疗中受益的患者是那些对闭合蛋白 18.2 染色阳性的患者。针对照顾这些患者，并想知道如何决定患者是 HER2 阳性还是阴性的人，阳性染色的定义如下。对于闭合蛋白 18.2 阳性的患者，它要求至少 75% 的肿瘤细胞通过免疫组织化学具有中度染色。在我稍后将讨论的这些研究中考虑的广泛患者群体中，约 40% 的筛查患者符合闭合蛋白表达的标准，这是许多患者中常见的标记物，具有针对该标记物的抗体。我要讲的两个研究分别称为 SPOTLIGHT 和 GLOW。它们实际上是相同的研究。它们差不多是同时启动的。

在 SPOTLIGHT 中，使用的是抗体佐妥昔单抗联合 FOLFOX 化疗。而 GLOW 是相同的设计研究，受试对象为上胃肠道癌、胃食管结合部癌或胃癌患者。在 GLOW 中，联合使用的药物是佐妥昔单抗与 CAPOX、卡培他滨和奥沙利铂。以奥沙利铂为基础的化疗联合氟嘧啶，加或不加佐妥昔单抗。

得到的要点是：这些研究中的每一项都表明，接受佐妥昔单抗治疗的患者获得了生存益处，这些患者具有闭合蛋白 18.2 标记物表达。就月数而言，差异非常显著，佐妥昔单抗组效果更好。现在，值得评论和认识的是，事实上，接受 FOLFOX 的患者比接受 CAPOX 的患者表现更好，尽管我们必须挖掘数据来了解化疗是否真的有差异，或者患者群体是否有差异。其中一项研究更以欧洲为中心，一项以亚洲为中心。但是闭合蛋白 18.2 是一个新的靶点，至少在上胃肠道恶性肿瘤中，似乎是一个重大进步。FDA 批准该佐妥昔单抗与基于氟嘧啶的化疗联合使用。

在胃肠道恶性肿瘤中，另一个需要简单讨论的领域是曲妥珠单抗和德曲妥珠单抗的联合应用。它针对的是 HER2 阳性的癌症。显然，在胃癌和上肠胃道癌中，以及在结直肠癌和其他癌症中，HER2 是有价值的靶点，当然，在乳腺癌中，曲妥珠单抗首次得到推广并被证明是有效的。

曲妥珠单抗/德曲妥珠单抗是一种抗体-药物偶联物，其中有效载荷，即化疗药物德曲妥珠单抗，被添加到人源化抗 HER2 抗体中，并且基本上是靶向递送至癌细胞。我们已经看到这在乳腺癌和膀胱癌中非常有效，有各种不同的抗体和有效载荷或化疗。

已经在一系列 **DESTINY** 研究中对德曲妥珠单抗进行了研究。他们观察了大范围的癌症，特别是，例如，患结直肠癌、表达 **HER2** 的结肠癌患者。这只是少数结直肠癌患者，但肯定是存在的。值得注意的是，在根据免疫组织化学或 **FISH** 判定为 **HER2** 阳性的患者中，有许多人对德曲妥珠单抗的联合用药有显著反应，即使他们在多种其他治疗中失败，包括伊立替康，这是一种类似于德曲妥珠单抗的药物。

因此，通过抗体-药物偶联物靶向递送这种化疗已经被证明是非常有效的。同样，这是一种在许多领域都很有前途的疗法。特别是在结直肠癌方面，我们对此非常兴奋。

现在，需要注意的一件事是，这种特殊的结构致使这种抗体-药物偶联物具有间质性肺病、肺炎的主要毒性，所以要注意这一点。必须仔细观察患者情况。在这种药物的早期研究中，有许多人死于间质性肺病。这是一种在治疗早期使用可能会更好的药物，因为肺部毒性可能是在获得该抗体-药物偶联物之前，接受了过多的先前治疗导致的。

但这些抗体-药物偶联物的出现，仍然是一个非常令人兴奋的发展。未来还将有更多创新药破土而出。

谢谢。

第 9 集：胃肠道恶性肿瘤的新辅助和辅助免疫治疗策略：证据

Venook 博士：

欢迎收听 ReachMD CME。我是 Alan Venook 博士。在这个简短的讲座中，我将回顾一些用于胃肠道恶性肿瘤患者的新辅助和辅助免疫疗法。我将谈一谈胃癌、肝细胞癌和结直肠癌。

到目前为止，一个很好的例子是胃癌研究，它已经达到了非常深入、详细的地步。我们在进行一项经典研究。**KEYNOTE-585** 研究的是，帕博利珠单抗新辅助治疗和化疗在局部晚期胃癌或胃食管结合部癌患者身上的作用。在 **Shitara** 最近发表在 *Lancet* 杂志上的一项研究中，他们证明了如果将化疗，无论是 **FOLFOX** 还是 **FLOT**，与帕博利珠单抗联合后，或者另一方面，患者获得

安慰剂，将帕博利珠单抗加入化疗后，无论是 FLOT 还是 FOLFOX，完全病理缓解的可能性显著提高，P 值小于 0.00001，这是非常显著的结果。

然而，关于免疫疗法，我们需要更多了解的一件发人深省的事情是，在那项研究中，尽管病理完全缓解存在显著差异，但当时没有总生存期。Shitara 最近证明了这一点，这非常非常令人不安，因为我们期望无进展生存期或缓解能够转化为长期受益。

那么，有没有可能免疫疗法在开始时给了我们一些成效，然后随着疾病的发展，这些效果也逐渐消失？这一点尚不清楚。但这是一个发人深省的发现，在涉及免疫疗法的其他用途时显然需要我们深入思考，这一点在新辅助治疗中越来越受到关注。

MATTERHORN 研究中有类似的例子。这是一项由 Yelena Janjigian 开展的研究，在这个案例中，也在同样的患者群体中研究了度伐利尤单抗。同样，新辅助或辅助的作用，还有待于在这项研究中观察，但我们会等待结果，看看这将如何影响预后。

最后，在另一项非常类似的研究中，关注的是曲美木单抗和度伐利尤单抗在高 MSI 胃癌患者中的应用。在使用度伐利尤单抗检查点抑制剂后，这些患者可能会得到缓解。这项研究至少在一项复杂的研究中看到了试点数据，到目前为止，这项研究表明，患者更有可能在较低的分期中出现病理性完全缓解，但同样，在伴有高 MSI 疾病时，许多患者将在这种情况下出现病理性完全缓解。但该研究仍有待观察，需要在随机试验中进行明确检测，看患者的缓解情况是否更好。

因此，至少在胃癌中，治疗似乎改善了癌症肿瘤的最初结果或最初减少。然而，还不清楚它是否能改善长期的结果。这可能与胃癌的生物学有关，在寻找这种疗法的最大影响方面，胃癌是一个主导问题。

现在，在相同的环境中还进行了肝细胞癌研究，这就是所谓的 EMERALD-2 试验。我们也在等待结果。在这种情况下，它会作为肝细胞癌切除术后的辅助治疗。

我认为最令人兴奋、最有趣的结果是 NICHE 试验，NICHE-1 和 2。这是由意大利的 Chalabi 完成的一项工作，首先发表的是所谓的 NICHE-1，患者接受了一剂检查点抑制剂和抗 CTLA4 治疗。在每种药物注射一剂后，6 周后进行手术时，大多数患者出现了显著的病理性缓解。随后

进行的 NICHE-2 试验包含了来自 NICHE-1 的一组患者，结果发现，在高 MSI 人群中，几乎每个患者都有完全缓解，即原发肿瘤的完全病理性缓解。因此，高 MSI 患者似乎从新辅助检查点抑制剂中获得了显著的益处，这肯定会导致护理标准的改变。

现在，我认为，在 NICHE 试验中，最有趣的发现是一小群患有 MSS 癌症的患者，这是一种微卫星稳定的癌症，通常对检查点抑制剂没有反应。大约 1/4 患者的原发灶出现显著的病理性缓解。当然，这一现象告诉我们，原发灶和转移灶有不同的生物学特征，最终结果可能存在显著差异。如果我们能把原发灶和转移灶分开处理，将对最终结果产生显著影响。这是一个研究问题，但我同样认为这是一个有趣的观察结果，给了我们希望，也许在某个时候，我们会发现在患有 MSS、微卫星稳定、结肠癌的患者中干预或使用检查点抑制剂的能力。

最后，还有 NEOPRISM-CRC 研究，它着眼于结肠癌患者的新辅助治疗。同样，我们还在等待这项研究的最终结果。

但总的来说，我认为重要的信息是，这些免疫疗法可能在新辅助治疗中发挥更大的作用，或非常重要的作用，尽管它将如何影响患者的长期结果还有待观察。

感谢您的关注。

第 10 集：专家意见：关于胃肠道恶性肿瘤的关键见解：将 NCCN 临床实践指南融入实践（专家小组）

Venook 博士：

欢迎收听 ReachMD CME。我是 Alan Venook 博士，今天和我一起参加节目的还有 Aparna Parikh 博士和 Sara Lonardi 博士。

我们今天的讨论将关注应用治疗指南为胃肠道肿瘤患者量身定制治疗时的实际考虑。

我们从结直肠癌开始。Aparna，你能否谈谈，你是如何根据目前的 NCCN 指南，优化结直肠癌患者的治疗的？

Parikh 博士:

嗨，很高兴见到你们，Alan 和 Sara。感谢主持今天的讨论。

对于 IV 期结直肠癌患者，当我们第一次见到他们时，我们也会考虑他们的整个治疗过程。我总是在想，对于一个出现转移的病人，有治愈的方法吗？我们知道，与其他胃肠道癌症有所不同，结直肠癌这种癌症类型对于出现有限转移的患者来说，可能有潜在的治愈之路。因此，假设患者无法走上治愈之路，在与患者会面的一开始，我会对所有患者的组织和血液进行生物标记物检测。这些生物标记物包括几种生物标记物。我要检测微卫星不稳定状态，检测 RAS、RAF、HER2，然后了解哪些患者可能从靶向治疗中受益，这不仅取决于 RAS 状态，还取决于肿瘤的侧向性。这些是我会预先检测的关键生物标志物，我们的一线治疗管理通常以生物标志物检测与肿瘤侧向性和疾病负担并行为指导。

Venook 博士:

进行这些检测时，你可能会担心一些问题，例如，指南能否帮助你应对将治疗转化为现实这一挑战？

Parikh 博士:

我认为在这方面，一个很好的例子是 HER2 导向治疗。对于已经在临床试验中进行的 HER2 导向疗法，大多数临床试验是在患者接受一线化疗后进行的。然而，在 NCCN 指南中，注意到的一个事实是，一些患者可能不适合细胞毒性化疗，对于细胞毒性化疗可能不是最佳选择的患者，其有可能获得靶向治疗。

我认为，在为患者提供多种方案时，该指南也有所帮助，允许医疗服务提供者与患者共同决策，根据肿瘤位置、肿瘤负担、合并症、个人偏好，为患者选择最佳方案，而不是让你觉得只能选择一部分方案。

因此，我发现指南真的有助于为患者和医疗服务提供者带来一些选择的空间，我注意到这样一个事实，即在治疗建议被纳入指南之前，所有的指南显然都经过了非常仔细的审查。但这一点可能

非常有帮助，不仅仅是为了做到全面覆盖，也是为了在即使没有 3 期试验作为支持的情况下，也能与患者讨论为什么我们认为某些做法可能对他们最有利。

Venook 博士：

这些指南或多或少提供了完整的治疗范围。

Parikh 博士：

完全正确。

Venook 博士：

当然，你要尊重患者的意见。你如何让患者参与决策？

Parikh 博士：

是的。我的意思是，我相信你们都很清楚，我认为有一类患者非常了解如何向医疗服务提供者寻求指导。因此特别是当管理方面存在灰色地带时，我发现指南是一个很有用的参考，可以帮助与患者共同做出决策。所以我认为它可以帮助主持讨论，特别是在没有 100% 正确答案的领域。例如，不久后的免疫疗法的一线双药治疗数据。在过去的几年里，当你有机会对高 MSI 患者进行双重免疫疗法或单药治疗时，你可以与患者共同做出决定，指南允许你为患者提供这两种方案，即使到目前为止没有随机数据。

Alan，对于将指南转化为临床实践，我要把这个问题转回给你。你对此有何看法？

Venook 博士：

嗯，以肝细胞癌为例，我的意思是，有多种选择，但它们之中，没有一个必然优于另一个。但是有了指南，如果我们认为有一个更合适的选择或细微差别可能对一种或另一种治疗有意义的话，我们就可以灵活地为患者提供方案。显然，指南演变的速度很快，肝细胞癌已经从几乎没有方案变成刚好有一整套方案。但是我认为，指南为我们提供了背景信息，当我们知道了范围之后，我们就可以给患者提供。这是一种巨大的帮助。同样，选择、决策，很大程度上是基于患者的偏好。

显然，肝细胞癌面临的同样问题是，这些指南只适用于所有患者中的一小部分，那些肝功能正常的患者。但在这个范围内，我认为指南让我们可以自由地谈论治疗，并在必要时做出细致入微的决定。

Sara，我现在要向你提问。你如何使用上肠胃道或胃癌的指南？

Lonardi 博士：

Alan，谢谢你问我这个问题，因为我在意大利的威尼托肿瘤研究所工作，很明显，即使我们在大洋彼岸，NCCN 指南仍然是我们的一个参考点。我们真正喜欢这些指南的点是，它们非常、非常迅速地融合了不同的方案。当它们被临床试验批准并被 FDA 考虑时，它们会被迅速纳入指南中。所以我们知道，在 NCCN 指南中，我们可以找到所有有效的方案，这些方案以证据为基础，具有科学可靠性，适用于不同的疾病背景，在胃癌领域中也是如此。

另一方面，我们在使用指南时遇到了障碍，因为你知道，欧洲和意大利的系统与美国的系统完全不同。对我们来说，我们有两个不同层次的监管途径。监管层次是一方面，你知道，EMA 在批准新药方面没有 FDA 快。另一方面，我们还有报销问题，这显然是基于国家和地区的。比如在像我这样完全实行全民医保的国家，我们需要等待报销才能开处方。不幸的是，即使我们获得了 EMA 和 FDA 的批准，并纳入了 NCCN 指南，我们也不总是能够在新药从科学角度得到验证后立即开出处方。

Venook 博士：

因此，尽管有 NCCN 指南，这当然也要取决于州监管机构或国家/地区的监管环境。如果患者不符合指南中的细分，你会怎么做？你能使用它们来制定可能不标准的治疗方法吗？

Lonardi 博士：

是的。显然，我们的 NCCN 是真正包容性的指南，包括所有的证据基础。有时，它们会指定首选方案，我们自然喜闻乐见。除此以外我们有 ESMO 指南，我们还有国家指南，也有意大利肿瘤学会指南。显然，它们不会完全不同，而是有一些交集。就像你说的，也有一些要点没有在指南中说明，因为你可以选择一个或另一个方案，两个都是合理的。仅举一个胃癌的例子，我们知道 PD-L1 CPS 阳性患者应该接受化疗加免疫治疗、检查点抑制剂。我们也知道，PD-L1 阴性患

者，如果他们是闭合蛋白 18.2 过度表达，应该接受化疗加佐妥昔单抗。但是有一部分 PD-L1 低表达患者，我们可以开一种或另一种方案，我们真的不知道哪种更好。所以，就像你刚刚所说的，在这个灰色地带与患者讨论是非常重要的，要了解哪个是主要目标，是缓解还是长期结果，还要讨论患者的偏好，所以决定有时必须在临床环境中考虑，并不是总能自动在指南中看到，给你规定好每一步应该干什么。如果真是这样我们的工作可就轻松多了。

Venook 博士：

这就是指南的现实。当我们考虑指南时，我们真的只能让它们适用于大多数患者。如果你想针对 5% 的患者、罕见的患者、20 个患者中的 1 个患者，那可能在指南中找不到合适的方法，因为不是每个人都能完全适用。

Lonardi 博士：

是的。完全正确。

Venook 博士：

这实际上正是医学判断和临床判断之间的艺术。记住这一点。我认为，这就是我们短时间内不会被人工智能取代的原因之一。

好了，谢谢 Aparna 和 Sara，感谢你们提供这些观点，感谢你们今天和我谈话。我想感谢观众们的参与。希望这次讨论对您的实践有所帮助。

Lonardi 博士：

感谢你们所有人。

Parikh 博士：

非常感谢。