GI 幻灯集 2019

摘要选自:







ESDO 来信

各位同事,大家好!

我们很荣幸展示这部 ESDO 幻灯集,该幻灯集旨在强调和总结来自 2019 年重大会议的消化系统癌症关键研究结果。该幻灯集特别关注 2019 年美国临床肿瘤学会年会并提供英语、法语、中文和日语四种语言版本。

肿瘤学临床研究领域是一个充满挑战和不断变化的环境。在这种环境下,我们都珍视科学数据和研究成果的获取,这种获取有助于教育并启发我们作为科学家、临床医生和教育工作者取得进一步进展。我们希望您发现这份消化系统癌症最新进展情况综述有益于您执业。如果您愿意与我们分享您的想法,我们欢迎您提供评论。请将所有信件发送至 info@esdo.eu。

最后,我们还非常感谢 Lilly Oncology 在实现这项活动中给予资金、行政和后勤保障。 此致,

Eric Van Cutsem
Thomas Seufferlein
Côme Lepage
Wolff Schmiegel
Phillippe Rougier (hon.)

Ulrich Güller Thomas Gruenberger Tamara Matysiak-Budnik Jaroslaw Regula Jean-Luc Van Laethem

(ESDO 理事会)



ESDO 2019 年内科肿瘤学幻灯集

编辑

结直肠癌

Eric Van Cutsem 教授 比利时鲁汶大学医院消化肿瘤学

Wolff Schmiegel 教授 德国波鸿鲁尔大学医学部

Thomas Gruenberger 教授 奥地利维也纳 Kaiser-Franz-Josef 医院外科

Jaroslaw Regula 教授 波兰华沙肿瘤学研究所胃肠病学和肝病学部









胰腺癌和肝胆肿瘤

Jean-Luc Van Laethem 教授 比利时布鲁塞尔 Erasme 大学医院消化肿瘤学

Thomas Seufferlein 教授 德国乌尔姆市乌尔姆大学内科门诊部 I

Ulrich Güller 教授 瑞士圣加仑 Kantonsspital St Gallen 内科肿瘤学和血液学







胃-食管和神经内分泌肿瘤

Côme Lepage 教授 法国第戎市大学医院与国家健康与医学研究院

Tamara Matysiak 教授 法国南特消化疾病研究所肝-胃肠病学与消化肿瘤学





生物标志物

Eric Van Cutsem 教授 比利时鲁汶大学医院消化肿瘤学

Thomas Seufferlein 教授 德国乌尔姆市乌尔姆大学内科门诊部 I







词汇表

1/2L	一线 / 二线	FL(OX)	5-氟尿嘧啶+亚叶酸(+奥沙利	РВО	安慰剂
5FU	5-氟尿嘧啶		铂)	PD	病情进展
ACC	腺癌	FOLFIRI	伊立替康 + 亚叶酸 +	PD-L1	程序性死亡配体 1
ACS	积极症状控制		5-氟尿嘧啶	Pembro	帕博利珠单抗
AE	不良事件	(m)FOLFOX	(改良)亚叶酸+	(m)PFS	(中位) 无进展生存期
ALT	丙氨酸氨基转移酶		5-氟尿嘧啶 + 奥沙利铂	PFS1	至首次进展时间
AST	天冬氨酸氨基转移酶	(m)FOLFOXIRI	(改良)伊立替康+奥沙利铂 +	(m)PFS2	至第二次进展的(中位)时间
bCTC	基线循环肿瘤细胞		亚叶酸 + 5-氟尿嘧啶	pos	阳性
Bev	贝伐珠单抗	GEJ	胃食管连接部	PR	部分缓解
BICR	设盲独立中心评审	GEM	吉西他滨	PS	体能状态
bid	每日两次	GI	胃肠	q(2/3/4)w	每 (2/3/4) 周
BCLC	巴塞罗那肝癌分期	Gy	戈瑞	R	随机分组
BOR	最佳总体缓解	HBV	乙型肝炎病毒	R0/1/2	切除 0/1/2
BSC	最佳支持疗法	HCC	肝细胞癌	(m)RECIST	(改良) 实体瘤疗效评价标准
CA19-9	碳水化合物抗原 19-9	HCV	丙型肝炎病毒	RFA	射频消融
CAPOX	奥沙利铂 + 卡培他滨	HER2	人表皮生长因子受体 2	RFS	无复发生存
CATEM	卡培他滨 + 替莫唑胺	HR	风险比	RPS	重组能力评分
CI	置信区间	IS	免疫评分	RT	放疗
CMS	共识分子亚型	ITT	意向治疗	S-1	替加氟 + 吉美嘧啶 + 奥替拉西
CPS	综合阳性得分	KM	Kaplan-Meier	SCC	鳞状细胞癌
CR	完全缓解	LN	淋巴结	SD	病情稳定
(m)CRC	(转移性) 结直肠癌	max	最大	SOX	S-1 + 奥沙利铂
CRCA	结直肠癌分配	mCRC	转移性结直肠癌	SSP	单一样本预测因子
CT	化疗	min	最小	TEAE	治疗中出现的不良事件
ctDNA	循环肿瘤 DNA	mo	月	TRAE	治疗相关不良事件
D	天	MSI-H	微卫星高不稳性	TRG	肿瘤消退等级
DCR	病情控制率	Nab-p	纳米白蛋白结合型紫杉醇	TTF	至治疗失败时间
DFS	无病生存	neg	阴性	TTP	至进展时间
Dor	缓解持续时间	NI	非劣效性	TTR	至缓解时间
ECF	表柔比星 + 顺铂 + 5-氟尿嘧啶	OR	比值比	UCB	上置信界限
ECOG	美国东部肿瘤协作组	ORR	总体/客观缓解率	WT	野生型
ECX	表柔比星 + 奥沙利铂 + 卡培他滨	(m)OS	(中位) 总生存期		

目录

•	食管癌和胃癌	6
•	胰腺、小肠和肝胆管癌症	20
	- 胰腺癌	21
	神经内分泌肿瘤	<u>35</u>
	- 肝细胞癌	40
	- 胆管癌	<u>54</u>
•	结肠、直肠和肛门癌	<u>60</u>

食管癌和胃癌

研究目的

• 评估帕博利珠单抗联合或不联合化疗对比单纯化疗用于晚期胃和 GEJ 腺癌患者的疗效和安全性

患者关键纳入标准

- 局部晚期不可切除的或转 移性胃和 **GEJ** 腺癌
- HER2/neu 阴性, PD-L1-阳性疾病 (CPS≥1)
- ECOG PS 0-1

(n=763)



, 地区;局部晚期或转移性疾病;5FU 或卡培他滨

主要终点

OS, PFS

• ORR、安全性

次要终点

*顺铂 80 mg/m² q3w + 5FU 800 mg/m²/天,共 5 天,q3w (顺铂可按照相应国家指南最多给予 6 个疗程) 或卡培他滨 bid D1–14 q3w

Tabernero J 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr LBA4007

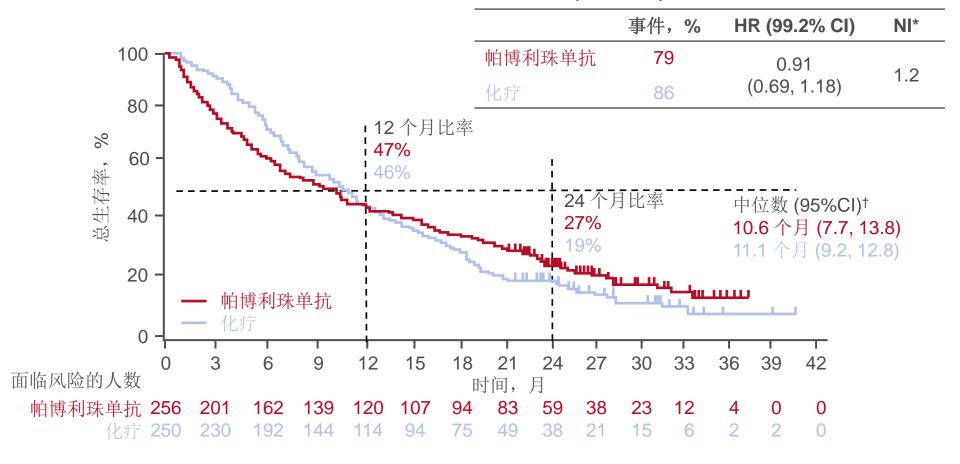
关键结果

特征,n (%) [除非另有说明]	帕博利珠单抗 (n=254)	帕博利珠单抗 + 化疗 (n=257)	化疗 (n=250)
中位年龄,岁(范围)	61.0 (20–83)	62.0 (22–83)	62.5 (23–87)
男性	180 (70)	195 (76)	179 (72)
ECOG PS 1	125 (49)	138 (54)	135 (54)
转移性疾病	245 (96)	243 (95)	235 (94)
CPS ≥ 10	92 (36)	99 (39)	90 (36)
MSI-H	14 (5)	17 (7)	19 (8)
地区			
欧洲/北美洲/澳洲	148 (58)	148 (58)	147 (59)
亚沙州	62 (24)	64 (25)	61 (24)
世界其他地区	46 (18)	45 (18)	42 (17)
原发肿瘤部位			
胃	176 (69)	170 (66)	181 (72)
GEJ	79 (31)	85 (33)	67 (27)
基础治疗a			
5FU	-	98 (38)	95 (38)
卡培他滨	-	159 (62)	155 (62)

[°]按分层;数据截止日期:2019年3月26日

关键结果(续)

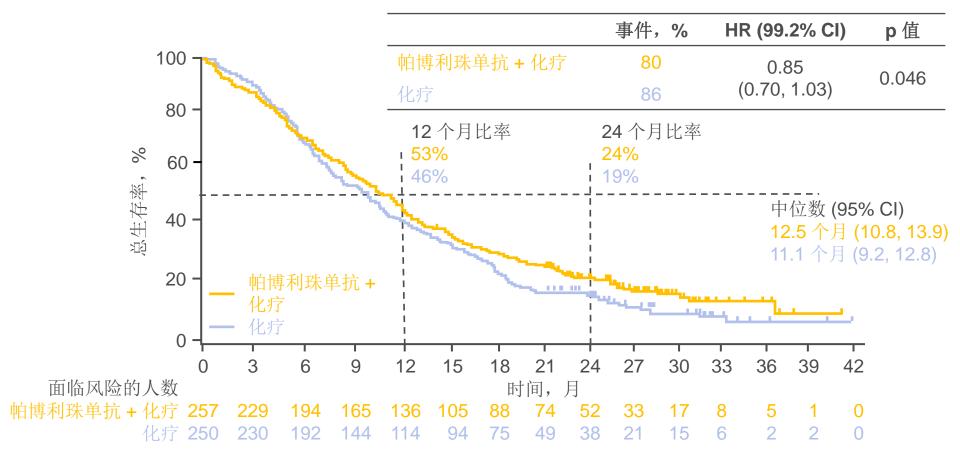
帕博利珠单抗 vs. 化疗的 OS (CPS≥1)



^{*}非劣效性界限; [†]HR 0.91 (95%Cl 0.74, 1.10)

关键结果 (续)

帕博利珠单抗 + 化疗 vs. 化疗的 OS (CPS ≥ 1)



关键结果 (续)

		CPS ≥ 1			CPS ≥ 10	
结局	ー 帕博利珠单 抗	帕博利珠单 抗 + 化疗	化疗	帕博利珠单 抗	帕博利珠单 抗 + 化疗	化疗
OS						
事件	79	80	86	66	76	83
HR (95% CI) vs. 化疗	0.91	0.85	-	0.69	0.85	-
	(0.69, 1.18)	(0.70, 1.03)	-	(0.49, 0.97)	(0.62, 1.17)	-
mOS,月 (95% CI)	10.6	12.5	11.1	17.4	12.3	10.8
	(7.7, 13.8)	(10.8, 13.9)	(9.2, 12.8)	(9.1, 23.1)	(9.5, 14.8)	(8.5, 13.8)
PFS						
事件	88	83	89	80	79	89
HR (95% CI) vs. 化疗	1.66	0.84	-	1.10	0.73	-
	(1.37, 2.01)	(0.70, 1.02)*	-	(0.79, 1.51)	(0.53, 1.00)	-
mPFS,月 (95% CI)	2.0	6.9	6.4	2.9	5.7	6.1
	(1.5, 2.8)	(5.7, 7.3)	(5.7, 7.0)	(1.6, 5.4)	(5.5, 8.2)	(5.3, 6.9)
ORR, %	14.8	48.6	37.2	25.0	52.5	37.8
DoR,月(范围)	13.7	6.8	6.8	19.3	8.3	37.8
	(1.4+-33.6+)	(1.4+-34.7+)	(1.4+-30.4+)	(1.4+-33.6+)	(1.6+-34.7+)	(1.5+-30.4+)

^{*}p=0.039

关键结果 (续)

TRAE (CPS ≥ 1), %	帕博利珠单抗 (n=254)	帕博利珠单抗 + 化疗 (n=250)	化疗 (n=244)
任何	54	94	92
3-4 级	16	71	68
导致停药	4	27	18
导致死亡	1*	2†	1‡
免疫介导事件和输注反应	21	24	8

结论

- 对于 CPS ≥ 1 的晚期胃或 GEJ 癌患者,接受一线帕博利珠单抗治疗与接受化疗治疗的患者 OS 的改善程度相当,但对于 CPS ≥ 10 的患者,OS 改善程度不大
- 帕博利珠单抗 + 化疗与单纯化疗相比还有其他益处
- 帕博利珠单抗的耐受性特征比化疗更好,而且帕博利珠单抗 + 化疗的安全性特征可控制

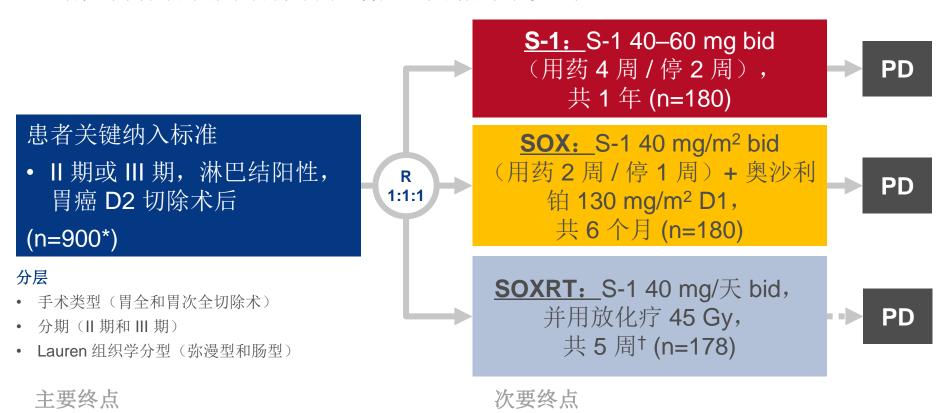
^{*}肺炎、恶性肿瘤进展、心包积液(各 n=1); †发热性中性粒细胞减少症、心肌缺血、结肠炎、脓毒症、恶性进展; ‡多器官衰竭、肺炎、肺栓塞(各 n=1)

4001: ARTIST 2: 在接受过 D2-胃切除术的 II/III 期胃癌 (GC) 患者中进行的辅助化疗和/或放化疗的 Ⅲ 期试验的中期结果 – Park SH 等人

研究目的

DFS

• 研究不同化疗和放化疗方案用于胃癌患者的疗效和安全性



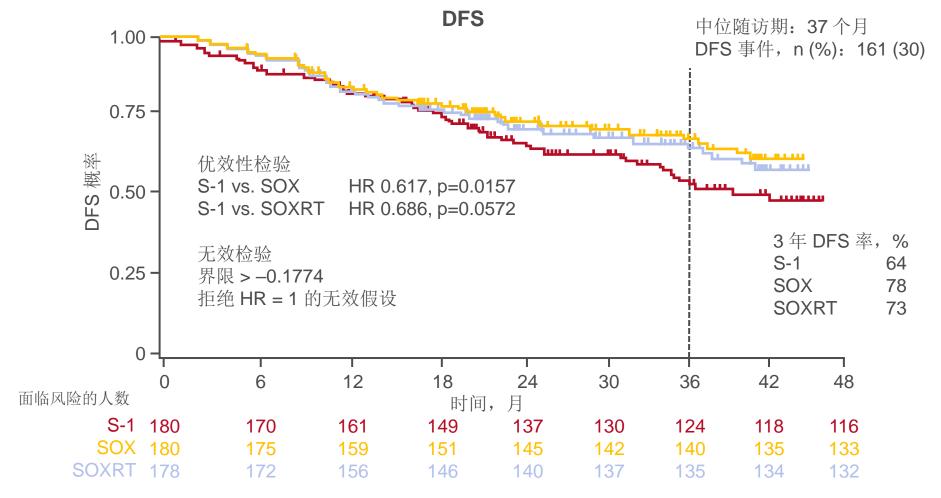
*对 538 例患者的中期分析; †辅助放化疗前 2 个疗程,S-1 40 mg/m² bid (用药 2 周 / 停 1 周) + 奥沙利铂 130 mg/m²D1后 4 个疗程

Park SH 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 4001

OS、复发率、安全性

4001: ARTIST 2: 在接受过 D2-胃切除术的 II/III 期胃癌 (GC) 患者中进行的辅助化疗和/或放化疗的 Ⅲ 期试验的中期结果 – Park SH 等人





4001: ARTIST 2: 在接受过 D2-胃切除术的 II/III 期胃癌 (GC) 患者中进行的辅助化疗和/或放化疗的 Ⅲ 期试验的中期结果 – Park SH 等人

关键结果 (续)

3–4 级 AE,n (%)	S-1 (n=180)	SOX (n=179)	SOXRT (n=177)
贫血	7 (4)	14 (8)	12 (7)
中性粒细胞减少症	2 (1)	5 (3)	5 (3)
恶心	2 (1)	2 (1)	0
呕吐	1 (1)	4 (2)	0
便秘	0	0	0
腹泻	7 (4)	3 (2)	4 (2)
厌食	5 (3)	7 (4)	2 (1)
疲乏	2 (2)	4 (2)	0
皮肤	0	0	0
神经病变	0	21 (12)	11 (6)

结论

- 在 II/III 期淋巴结阳性的胃癌 D2 切除术后患者中,辅助药物 SOX 和 SOXRT 的 DFS 比 S-1 单独用药长
- 这三种方案总体上均耐受良好

研究目的

• 研究二线帕博利珠单抗用于晚期或转移性食管鳞状细胞癌 (SCC) 或腺癌 (ACC) 的疗效和安全性

患者关键纳入标准

- 晚期或转移性食管 SCC 或
 ACC 或 Siewert I 型 GEJ 腺癌
- 一线治疗时 / 治疗后进展
- ECOG PS 0–1

(n=628)

帕博利珠单抗 200 mg q3w,最长 2 年 (n=314)

分层

R

1:1

次要终点

PFS、ORR、安全性

主要终点

• SCC、PD-L1 CPS ≥ 10 和 ITT 人群中的 OS

组织学 (SCC 和 ACC)
 地区 (亚洲和世界其他地区)
 化疗
 紫杉醇 80−100 mg/m² D1、8、15 q4w,
 多西他赛 75 mg/m² q3w, 或
 伊立替康 180 mg/m² q2w
 (n=314)

Shah MA 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 4010

关键结果

特征,n (%) [除非另有说明]	帕博利珠单抗 (n=314)	化疗 (n=314)
中位年龄,岁(范围) >65岁,n(%)	63 (23–84) 139 (44)	62 (24–84) 133 (42)
男性	273 (87)	271 (86)
地区 亚洲 世界其他地区	121 (39) 193 (61)	122 (39) 192 (61)
ECOG PS 1	187 (60)	197 (63)
肿瘤类型 SCC ACC	198 (63) 116 (37)	203 (65) 111 (35)
PD-L1 状态 CPS ≥ 10 CPS < 10 CPS 不可评价	107 (34) 201 (64) 6 (2)	115 (37) 196 (62) 3 (1)

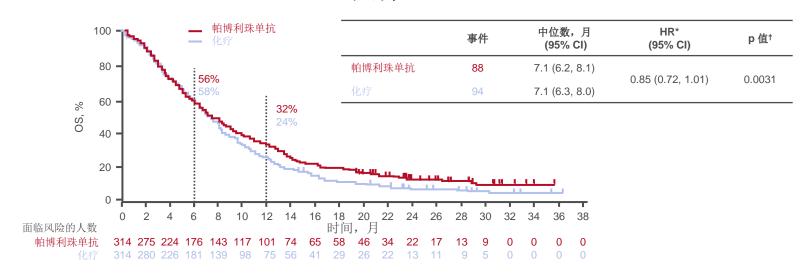
关键结果(续)

PD-L1 CPS ≥ 10 SCC 人群 中位数,月 HR* 中位数,月 HR* 事件 p 值[†] 事件 p 值[†] (95% CI) (95% CI) (95% CI) (95% CI) 帕博利珠单抗 帕博利珠单抗 84 9.3 (6.6, 12.5) 86 8.2 (6.7, 10.0) 0.75 (0.61, 0.93) 0.0035 0.67 (0.50, 0.89) 0.0029 6.7 (5.1, 8.2) 7.1 (6.1, 8.2) 100 100 帕博利珠单抗 帕博利珠单抗 80 80 60 60 42% 39% 40 40 20 20 0 面临风险 面临风险 20 的人数 的人数 45 33 29 27 21 15 帕博利珠单抗 199178151122103 86 77 57 52 46 36 27 18 帕博利珠单抗 115102 76 61 48 31 23 19 14 11 204180147118 91 64 50 38 27 21 18 16 11

^{*}基于以治疗作为协变量,按地区和组织学分层的 Cox 回归模型; †p 值为名义值

关键结果(续)

ITT 人群



结论

- 在既往接受过治疗的 PD-L1 CPS ≥ 10 的晚期食管 ACC 患者中,再经过 4 个月随访后, 帕博利珠单抗显示改善 OS
- 在既往接受过治疗的晚期食管 SCC 患者中,也有具有临床意义的 OS 获益

^{*}基于以治疗作为协变量,接地区和组织学分层的 Cox 回归模型; †p 值为名义值

胰腺、小肠和肝胆管癌症

胰腺、小肠和肝胆管癌症

胰腺癌

研究目的

• 研究纳米白蛋白结合型紫杉醇 + 吉西他滨对比吉西他滨用于手术切除胰腺癌患者的疗效和安全性

患者关键纳入标准

- 胰腺癌
- 肉眼见完全切除
- 从未接受治疗
- CA19-9 < 100 u/mL
- ECOG PS 0–1

(n=866)

主要终点

• 独立评估的 DFS

纳米白蛋白结合型紫杉醇 125 mg/m² + 吉西他滨 1000 mg/m² qw, 4 周中前 3 周给药, 共 6 个疗程* (n=429)

毒性

分层

R

- 切除状态(R0和R1)
- 淋巴结状态(阳性和阴性)
- 地理区域(北美洲、欧洲与澳洲和亚太地区)

吉西他滨 1000 mg/m² qw, 4周中前 3周给药, 共6个疗程* (n=423)

PD/ 毒性

次要终点

• OS、安全性

*术后≤12 周启动治疗

Tempero MA 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 4000

关键结果

特征,n (%) [除非另有说明]	纳米白蛋白结合型紫杉醇 + 吉西他滨 (n=432)	吉西他滨 (n=434)	总计 (n=866)
中位年龄,岁(范围)	64.0 (34–83)	64.0 (38–86)	64.0 (34–86)
男性	228 (53)	253 (58)	481 (56)
ECOG PS			
0	252 (58)	268 (62)	520 (60)
1	180 (42)	166 (38)	346 (40)
切除状态			
R0 (无肿瘤切缘)	327 (76)	334 (77)	661 (76)
R1(显微镜下阳性切缘)	105 (24)	100 (23)	205 (24)
淋巴结状态			
LN 阴性	121 (28)	122 (28)	243 (28)
LN 阳性	311 (72)	312 (72)	623 (72)
基线 CA19-9			
n	423	429	852
中位数,U/mL	14.31	12.90	13.65
肿瘤分级			
高分化	49 (11)	55 (13)	104 (12)
中度分化	264 (61)	241 (56)	505 (58)
低分化	101 (23)	155 (26)	216 (25)
未分化	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
其他 / 不详	17 (4)	21 (5)	38 (4)

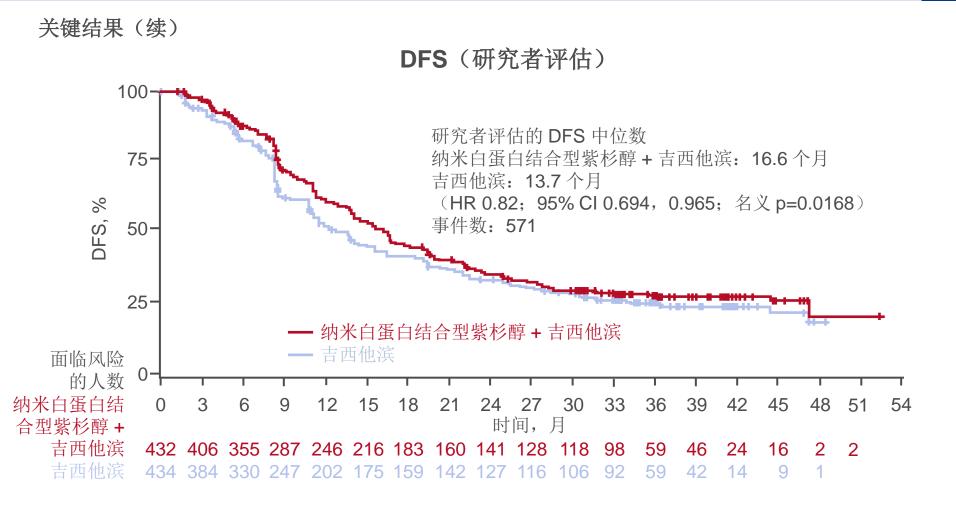
Tempero MA 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 4000



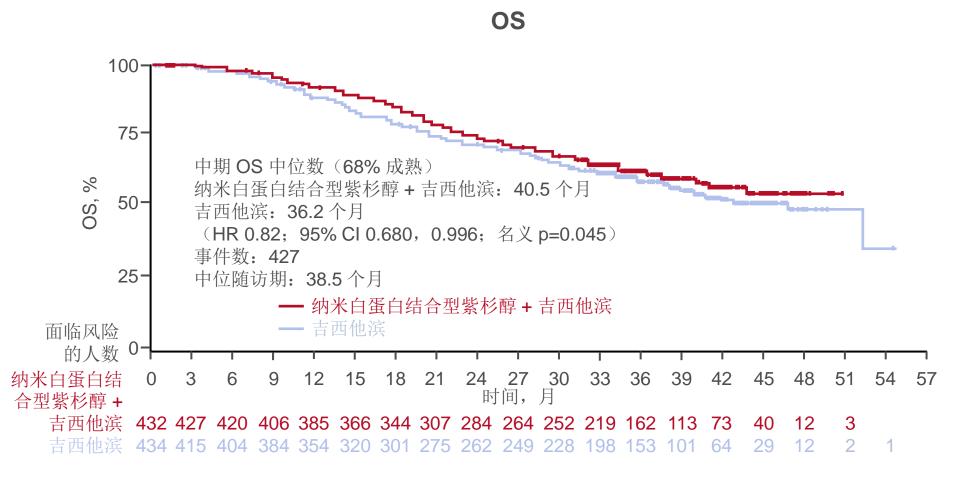


DFS (独立评估)





关键结果(续)



关键结果 (续)

事件,n (%)	纳米白蛋白结合型紫杉醇 + 吉西他滨 (n=429)	吉西他滨 (n=423)
有≥1起≥3级 TEAE 的患者	371 (86)	286 (68)
有≥1起严重 TEAE 的患者	176 (41)	96 (23)
≥3级血液学 TEAE(任一组中≥5% 患者		
任何血液学 TEAE	250 (58)	204 (48)
中性粒细胞减少症	212 (49)	184 (43)
贫血	63 (15)	33 (8)
白细胞减少症	36 (8)	20 (5)
发热性中性粒细胞减少症	21 (5)	4 (1)
≥3级非血液学 TEAE(任一组中≥5% 患	(者)	
周围神经疾病类 (SMQ)a	64 (15)	0
疲乏	43 (10)	13 (3)
腹泻	22 (5)	4 (1)
虚弱	21 (5)	8 (2)
高血压	17 (4)	27 (6)

a以组术语报告

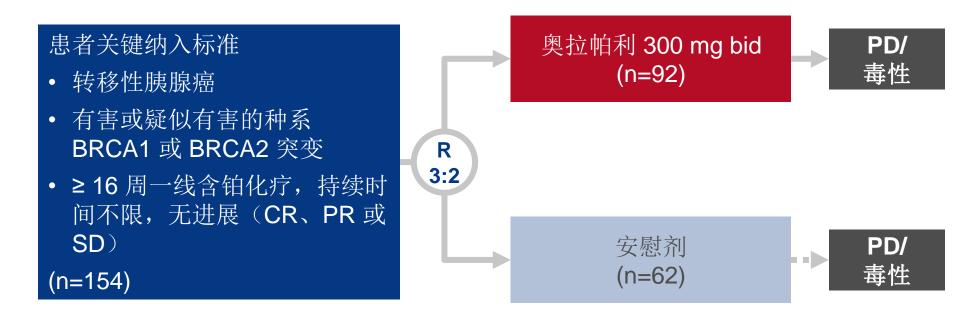
结论

- 在手术切除胰腺癌的患者中,与吉西他滨相比,纳米白蛋白结合型紫杉醇 + 吉西他滨未显著改善 DFS,但显著改善 OS
- 纳米白蛋白结合型紫杉醇+ 吉西他滨的安全性特征与先前结果一致

LBA4: 奥拉帕利作为携带种系 BRCA 突变的转移性胰腺癌 (mPC) 患者中一线含铂化疗 (PBC) 之后的维持治疗: III 期 POLO 试验 – Kindler HL 等人

研究目的

• 评估奥拉帕利作为携带种系 BRCA 突变的转移性胰腺癌患者中二线治疗的疗效和安全性



主要终点

PFS (RECIST v1.1)

次要终点

PFS2、ORR(改良 RECIST v1.1)、OS、 安全性

Kindler HL 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr LBA4

LBA4: 奥拉帕利作为携带种系 BRCA 突变的转移性胰腺癌 (mPC) 患者中一线含铂化疗 (PBC) 之后的维持治疗: III 期 POLO 试验 – Kindler HL 等人

关键结果

特征,n (%)	奥拉帕利	安慰剂
_[除非另有说明]	(n=92)	(n=62)
中位年龄,岁(范围)	57.0 (37–84)	57.0 (36–75)
≥ 65 岁,n (%)	28 (30.4)	13 (21.0)
男性	53 (57.6)	31 (50.0)
高加索人种	82 (89.1)	59 (95.2)
ECOG PS		
0	65 (70.7)	38 (61.3)
1	25 (27.2)	23 (37.1)
BRCA 突变状态		
BRCA1	29 (31.5)	16 (25.8)
BRCA2	62 (67.4)	46 (74.2)
两者均有	1 (1.1)	0 (0)
胰腺中的原发肿瘤部位		
胰头	46 (50.0)	34 (54.8)
胰体	41 (44.6)	17 (27.4)
胰尾	29 (31.5)	22 (35.5)
存在胆道支架	1 (1.1)	4 (6.5)
中位白蛋白浓度,g/dL (范围)	4.1 (3.2–4.8)	4.0 (3.4–5.0)

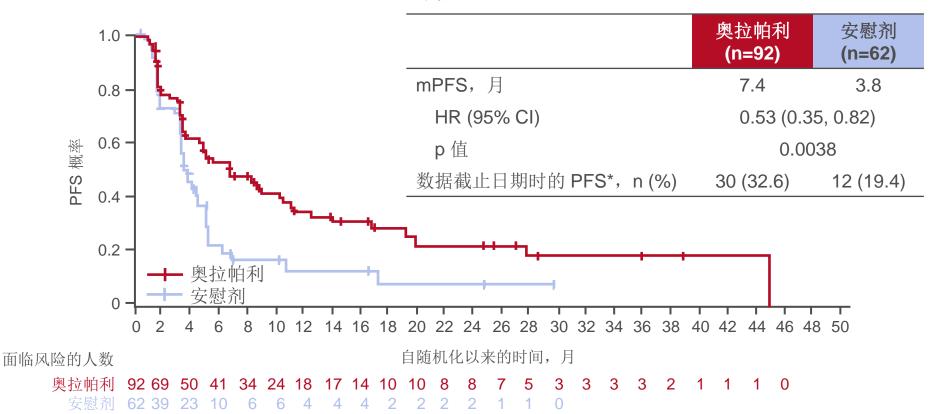
^{*}患者可能计入>1个类别中

来自 NEJM, Golan T 等人。Maintenance Olaparib for Germline *BRCA*-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa1903387。版权所有 © (2019) 马萨诸塞州医学会。经马萨诸塞州医学会许可转载。

LBA4: 奥拉帕利作为携带种系 BRCA 突变的转移性胰腺癌 (mPC) 患者中一线含铂化疗 (PBC) 之后的维持治疗: III 期 POLO 试验 – Kindler HL 等人

关键结果(续)

主要终点:设盲独立中心评审 评估的 PFS

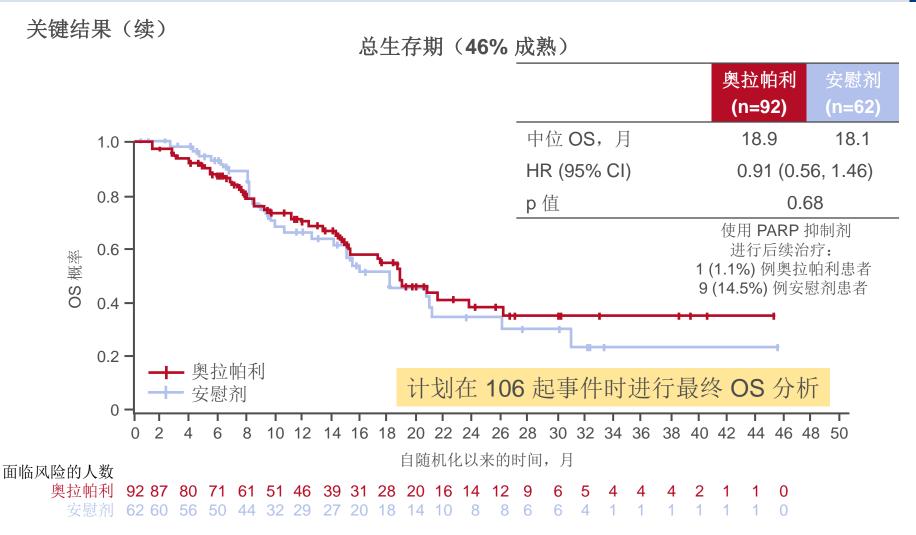


*2019年1月15日

来自 NEJM, Golan T 等人。Maintenance Olaparib for Germline *BRCA*-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa1903387。版权所有 © (2019) 马萨诸塞州医学会。经马萨诸塞州医学会许可转载。

Kindler HL 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr LBA4

LBA4: 奥拉帕利作为携带种系 BRCA 突变的转移性胰腺癌 (mPC) 患者中一线含铂化疗 (PBC) 之后的维持治疗: III 期 POLO 试验 – Kindler HL 等人



LBA4: 奥拉帕利作为携带种系 BRCA 突变的转移性胰腺癌 (mPC) 患者中一线含铂化疗 (PBC) 之后的维持治疗: III 期 POLO 试验 – Kindler HL 等人

关键结果 (续)

BICR 评定的疾病可测量患者中的 ORR

	奥拉帕利 (n=78)	安慰剂 (n=52)
ORR, n (%)	18 (23.1)	6 (11.5)
至开始缓解的中位时间,月	5.4	3.6
中位 DoR,月	24.9	3.7

- 两例接受奥拉帕利的患者为 CR
 - 数据截止时两例 CR 均在进行中*

LBA4: 奥拉帕利作为携带种系 BRCA 突变的转移性胰腺癌 (mPC) 患者中一线含铂化疗 (PBC) 之后的维持治疗: III 期 POLO 试验 – Kindler HL 等人

关键结果 (续)

AE 和暴露	奥拉帕利 (n=91)	安慰剂 (n=60)
任何级别, n (%)	87 (95.6)	56 (93.3)
≥3级, n(%)	36 (39.6)	14 (23.3)
导致给药中断的 AE, n (%)	32 (35.2)	3 (5.0)
导致减量的 AE, n (%)	15 (16.5)	2 (3.3)
导致停药的 AE, n (%)	5 (5.5)	1 (1.7)
中位治疗持续时间,月(范围)	6.0 (0.8–45.3)	3.7 (0.1–30.1)

结论

- 在接受含铂化疗后未进展的携带种系 BRCA 突变的转移性胰腺癌患者中,奥拉帕利维持治疗使 PFS 发生显著且有临床意义的改善
- 奥拉帕利的耐受性特征可控制,这与其他肿瘤类型中观察到的一致
- 这些数据首次证明了靶向治疗在基于生物标志物选择的转移性胰腺癌患者中的益处,并提示应进行种系 BRCA 突变检测。

胰腺、小肠和肝胆管癌症

神经内分泌肿瘤

4005: 评估培唑帕尼对比安慰剂用于进行性类癌瘤 (CARC) 患者的前瞻性、随机 Ⅱ 期试验 (Alliance A021202) - Bergsland EK 等人

研究目的

研究培唑帕尼(一种多激酶抑制剂)用于进行性类癌瘤患者的疗效和安全性

患者关键纳入标准

- 在前肠、中肠或后肠(或其 他非胰腺部位)产生的局部 晚期/转移性低级或中级 NET (类癌瘤)
- VEGF 抑制剂

(n=171)

起源部位(小肠和其他) 并用生长抑素类似物 1:1 既往未使用舒尼替尼或其他 交叉 培唑帕尼 PD 安慰剂 800 mg/天(开放 (n=74)性)

分层

培唑帕尼

800 mg/天

(n=97)

主要终点

PFS (RECIST v1.1)

次要终点

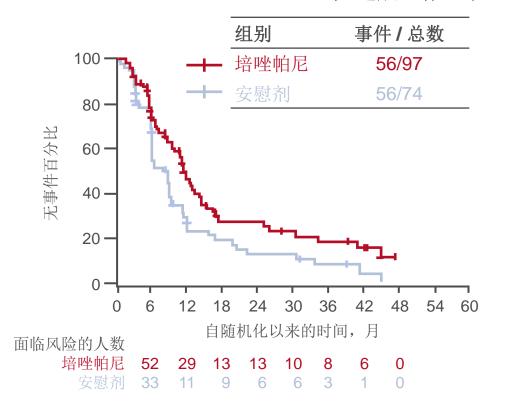
OS、ORR、DoR、TTF、安全性

Bergsland EK 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 4005

4005: 评估培唑帕尼对比安慰剂用于进行性类癌瘤 (CARC) 患者的前瞻性、随机 II 期试验 (Alliance A021202) – Bergsland EK 等人

关键结果

无进展生存(中心评审, ITT)



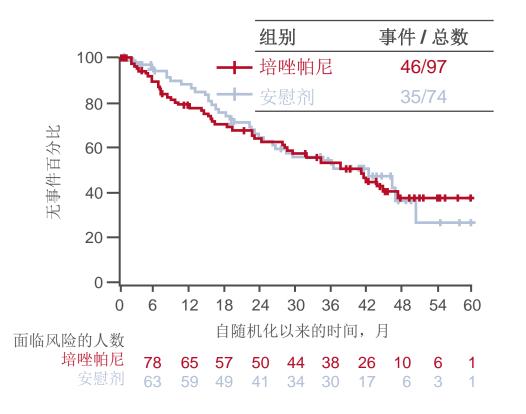
	培唑帕尼 (n=97)	安慰剂 (n=74)
	(0.)	()
事件数,%	56	56
12 个月 PFS,%	46.4	22.9
(90% UCB)	(54.7)	(31.4)
mPFS,月	11.6	8.5
(90% UCB)	(13.0)	(8.9)
HR (90% UCB)	0.53 (0.69)	REF
分层对数积	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	0005
校正后 HR* (90% UCB)	0.57 (0.74)	REF
校正后对数	秩检验 p 值 = 0.	.0020

^{*}性别、功能性肿瘤、年龄和分层因素(并用生长抑素类似物,原发部位)

4005: 评估培唑帕尼对比安慰剂用于进行性类癌瘤 (CARC) 患者的前瞻性、随机 II 期试验 (Alliance A021202) – Bergsland EK 等人

关键结果 (续)

总生存(初步,ITT)



	培唑帕尼	安慰剂	
	(n=97)	(n=74)	
死亡数,%	46	35	
12 个月 OS,%	79.3	88.3	
(90% UCB)	(85.1)	(93.4)	
mOS,月	41.3	42.4	
(90% UCB)	(44.8)	(50.8)	
HR (90% UCB)	1.13 (1.51)	REF	
分层对数积	分层对数秩检验 p 值 = 0.7000		
校正后 HR* (90% UCB)	1.21 (1.64)	REF	
校正后对数	秩检验 p 值 = 0	.7246	

^{*}性别、功能性肿瘤、年龄和分层因素(并用生长抑素类似物,原发部位)

4005: 评估培唑帕尼对比安慰剂用于进行性类癌瘤 (CARC) 患者的前瞻性、随机 II 期试验 (Alliance A021202) – Bergsland EK 等人

关键结果 (续)

≥3 级 TRAE,n (%)	培唑帕尼 (n=89)	安慰剂 (n=72)	p值
疲乏	7 (7.9)	2 (2.8)	0.1896
恶心	4 (4.5)	1 (1.4)	0.3813
高血压	24 (26.9)	3 (4.2)	< 0.0001
AST升高	8 (9)	0 (0)	0.0088
ALT 升高	8 (9)	0 (0)	0.0088
腹泻	4 (4.5)	3 (4.2)	1.0000
血胆红素升高	2 (2.2)	1 (1.4)	1.0000
呕吐	3 (3.4)	2 (2.8)	1.0000

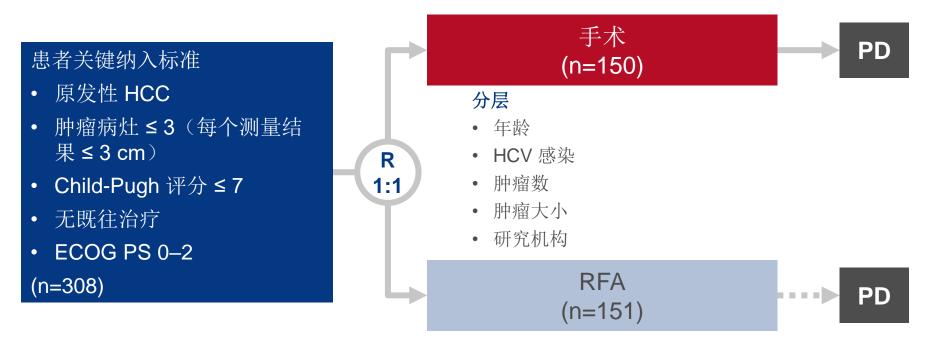
- 在进行性类癌瘤患者中,培唑帕尼改善 PFS,但未改善 OS(可能因交叉混淆)
- 培唑帕尼与≥3级 AE 有关,特别是高血压
- 有必要在此患者人群中开展进一步研究,确定最有可能获益的患者,并确定减轻毒性的策略

胰腺、小肠和肝胆管癌症

肝细胞癌

研究目的

• 研究手术对比 RFA 用于 HCC 患者的疗效和安全性



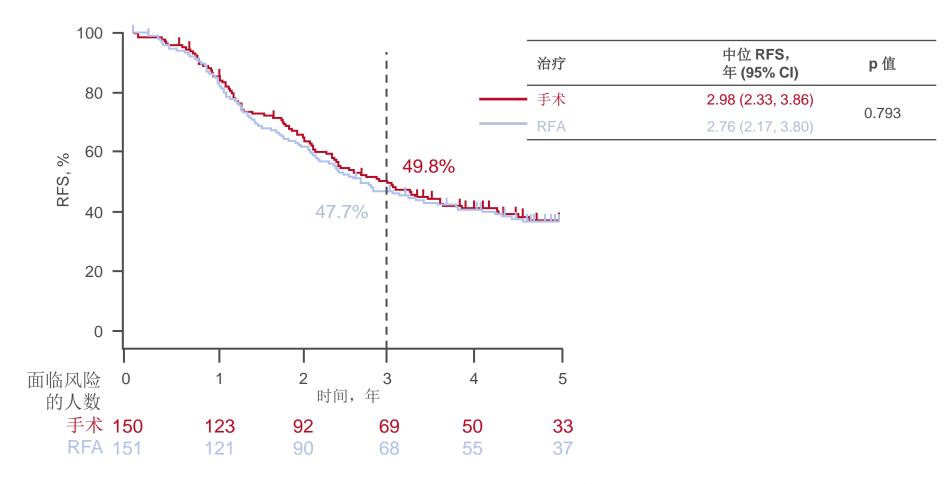
主要终点

RFS OS

次要终点

• 安全性

关键结果



Izumi N 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 4002

关键结果 (续)

	手术	•	RI	FA			
	复发	登记	复发	登记		HR	95% CI
全部	99	150	96	151	-	0.96	(0.72, 1.28)
年龄 < 60 岁 ≥ 60 岁	12 87	29 121	9 87	28 123		1.05 0.95	(0.43, 2.59) (0.70, 1.29)
HCV 感染 阴性 阳性	33 66	53 97	33 63	57 94		1.01 0.94	(0.61, 1.65) (0.66, 1.34)
肿瘤数 孤立 多发	87 12	135 15	84 12	136 15	-	0.98 0.79	(0.73, 1.34) (0.32, 1.93)
肿瘤大小,c ≤ 2.0 > 2.0	m 61 38	98 52	59 37	101 50		1.07 0.80	(0.74, 1.55) (0.50, 1.28)
Child-Pugh 1 5 6–7	平分 75 23	117 32	78 18	129 22		1.00 0.72	(0.72, 1.39) (0.34, 1.49)
					25 <u>5</u> 1 <u>2</u> 持手术 支持 RI	FA 4	

Izumi N 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 4002

关键结果 (续)

	手术	RFA	p 值*
中位住院时长,天(范围)	17.0 (12.0–23.0)	10.0 (7.0–15.5)	<0.01
中位程序/手术时间,分(范围)	274.0 (203.0–341.0)	40.0 (24.0–70.0)	<0.01

- 在肿瘤直径 < 3 cm 的早期 HCC 患者中,接受手术切除和 RFA 的患者的 RFS 相当
- 两组中无死亡,两种方法均安全

研究目的

• 研究帕博利珠单抗用于既往接受过治疗的晚期 HCC 患者的疗效和安全性

R

患者关键纳入标准

- HCC
- 索拉非尼治疗时进展或不耐受
- Child-Pugh A
- BCLC B/C 期
- ECOG PS 0–1

(n=413)

帕博利珠单抗 200 mg q3w + BSC (n=278)

最多 35 个疗程 或直至 PD / 毒性

分层

- 地理区域(亚洲[不含日本]和非亚洲[含日本])
- 大血管侵犯(是和否)
- α甲胎蛋白水平(≥200 ng/mL 和 < 200 ng/mL)

复合主要终点

OS \ PFS

次要终点

ORR、DoR、DCR、TTP、安全性

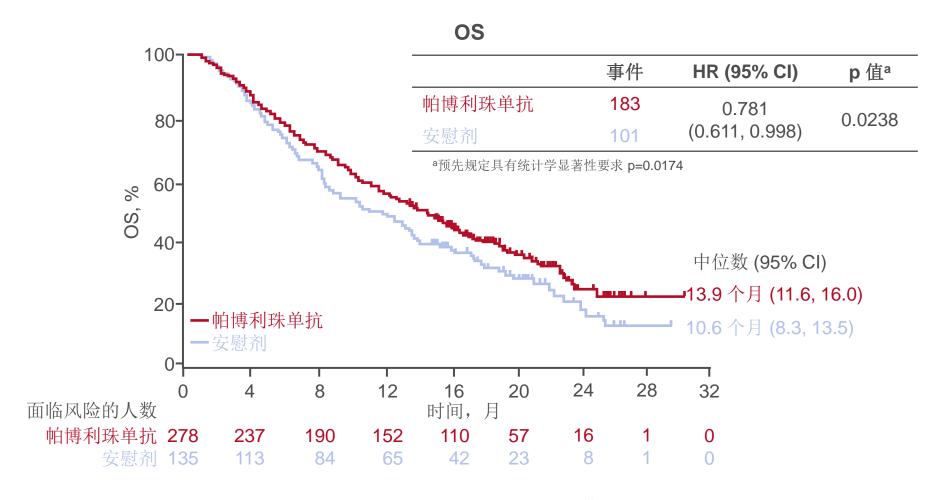
Finn RS 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 4004

关键结果

帕博利珠单抗	安慰剂
	(n=135)
67 (18–91)	65 (23–89)
226 (81.3)	112 (83)
116 (41.7)	64 (47.4)
277 (99.6)	133 (98.5)
1 (0.4)	2 (1.5)
56 (20.1)	29 (21.5)
222 (79.9)	106 (78.5)
72 (25.9)	29 (21.5)
43 (15.5)	21 (15.6)
36 (12.9)	18 (13.3)
242 (87.1)	117 (86.7)
195 (70.1)	93 (68.9)
36 (12.9)	16 (11.9)
129 (46.4)	58 (43.0)
	(n=278) 67 (18–91) 226 (81.3) 116 (41.7) 277 (99.6) 1 (0.4) 56 (20.1) 222 (79.9) 72 (25.9) 43 (15.5) 36 (12.9) 242 (87.1) 195 (70.1) 36 (12.9)

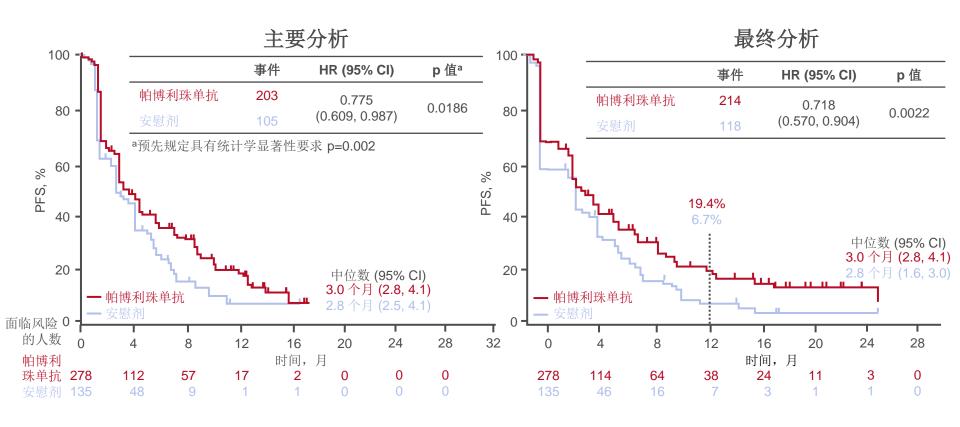
Finn RS 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 4004

关键结果 (续)



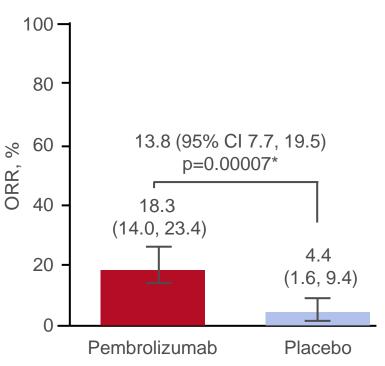
Finn RS 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 4004

关键结果 (续)



Finn RS 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 4004

关键结果 (续)



BOR, n (%)	帕博利珠单抗 (n=278)	安慰剂 (n=135)
CR	6 (2.2)	0 (0)
PR	45 (16.2)	6 (4.4)
SD	122 (43.9)	66 (48.9)
SD ≥ 23 周	37 (18.3)	20 (14.8)
PD	90 (32.4)	57 (42.2)
DCR (CR + PR + SD)	173 (62.2)	72 (53.3)

缓解持续时间,中位数(范围),月†

- 帕博利珠单抗: 13.8 个月 (1.5+-23.6+)
- 安慰剂: 未达到 (2.8-20.4+)

^{*}基于按随机化因素分层的 Miettinen-Nurminen 法的名义单侧 p 值; †来自删失数据乘积极限 (Kaplan-Meier) 法;"+"符号表示末次疾病 评估时无 PD

关键结果 (续)

AE, n (%)	帕博利珠单抗 (n=279)	安慰剂 (n=134)
TRAE	170 (60.9)	65 (48.5)
3-4 级*	52 (18.6)	10 (7.5)
导致停药	18 (6.5)	1 (0.7)
导致死亡	1 (0.4)†	0 (0)
免疫介导	51 (18.3)	11 (8.2)
3-4 级	20 (7.2)	1 (0.7)
导致停药	10 (3.6)	0 (0)
免疫介导的肝脏相关	10 (3.6)	0 (0)

- 在晚期 HCC 患者中,二线帕博利珠单抗改善 PFS 并降低死亡风险,但与 BSC 相比,其生存情况未达到预先规定的统计学界限
- 帕博利珠单抗的安全性特征与其他肿瘤类型中观察到的一致

^{*}帕博利珠单抗组中有一起5级事件导致死亡;

[†]恶性肿瘤进展可能与治疗相关

4012: 纳武利尤单抗 (NIVO) + 伊匹木单抗 (IPI) 联合疗法用于晚期肝细胞癌 (aHCC) 患者 (pts): CheckMate 040 的结果 – Yau T 等人

研究目的

• 研究纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗用于既往接受过索拉非尼治疗的晚期 HCC 患者的疗效和安全性

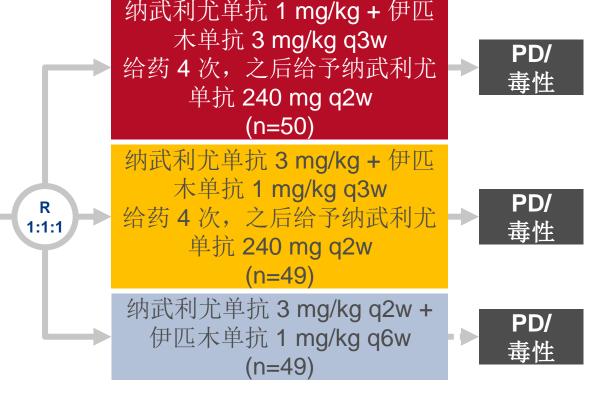
患者关键纳入标准

- 晚期 HCC
- 索拉非尼治疗时 / 治疗后进展或不耐受
- Child-Pugh A5 或 A6
- 未感染、HCV 感染或 HBV 感染
- ECOG PS 0-1

(n=148)

主要终点

• 安全性、ORR (RECIST v1.1)



次要终点

• DCR、DoR、TTR、TTP、PFS、OS Yau T 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 4012

4012: 纳武利尤单抗 (NIVO) + 伊匹木单抗 (IPI) 联合疗法用于晚期肝细胞癌 (aHCC) 患者 (pts): CheckMate 040 的结果 – Yau T 等人

关键结果

> tverH>It						
TRAE, n (%)		mg/kg q3w	伊匹木单抗 1	元 3 mg/kg + ∣ mg/kg q3w ·49)	伊匹木单抗b	3 mg/kg q2w + 1 mg/kg q6w -48)
	任何级别	3-4 级	任何级别	3-4 级	任何级别	3-4 级
任何	46 (94)	26 (53)	35 (71)	14 (29)	38 (79)	15 (31)
瘙痒	22 (45)	2 (4)	16 (33)	0	14 (29)	0 (0)
皮疹	14 (29)	2 (4)	11 (22)	2 (4)	8 (17)	0 (0)
腹泻	12 (24)	2 (4)	6 (12)	1 (2)	8 (17)	1 (2)
AST升高	10 (20)	8 (16)	10 (20)	4 (8)	6 (13)	2 (4)
脂肪酶升高	7 (14)	6 (12)	6 (12)	3 (6)	8 (17)	4 (8)
疲乏	9 (18)	1 (2)	6 (12)	0 (0)	5 (10)	0 (0)
ALT 升高	8 (16)	4 (8)	7 (14)	3 (6)	4 (8)	0 (0)
甲状腺功能减退症	10 (20)	0 (0)	4 (8)	0 (0)	4 (8)	0 (0)
斑丘疹	7 (14)	2 (4)	4 (8)	0 (0)	3 (6)	0 (0)
食欲下降	6 (12)	0 (0)	4 (8)	0 (0)	3 (6)	0 (0)
不适	6 (12)	1 (2)	3 (6)	0 (0)	3 (6)	0 (0)
肾上腺功能不全	7 (14)	1 (2)	3 (6)	0 (0)	2 (4)	0 (0)
恶心	5 (10)	0 (0)	4 (8)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
发热	2 (4)	0 (0)	4 (8)	0 (0)	5 (10)	0 (0)

Yau T 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 4012

4012: 纳武利尤单抗 (NIVO) + 伊匹木单抗 (IPI) 联合疗法用于晚期肝细胞癌 (aHCC) 患者 (pts): CheckMate 040 的结果 – Yau T 等人

关键结果 (续)

	纳武利尤单抗 1 mg/kg + 伊匹木单抗 3 mg/kg q3w (n=49)	纳武利尤单抗 3 mg/kg + 伊匹木单抗 1 mg/kg q3w (n=49)	纳武利尤单抗 3 mg/kg q2w + 伊匹木单抗b 1 mg/kg q6w (n=49)
BICR 评定的 ORR, n (%)	16 (32)	15 (31)	15 (31)
CR	4 (8)	3 (6)	0
PR	12 (24)	12 (24)	15 (31)
SD, n (%)	9 (18)	5 (10)	9 (18)
PD, n (%)	20 (40)	24 (49)	21 (43)
无法确定, n (%)	3 (6)	4 (8)	4 (8)
DCR, n (%)	27 (54)	21 (43)	24 (49)
中位 TTR,月(范围)	2.0 (1.1–12.8)	2.6 (1.2–5.5)	2.7 (1.2–8.7)
中位 DoR,月(范围)	17.5 (4.6–30.5+)	22.2 (4.2–29.9+)	16.6 (4.1+–32.0+)
研究者评估确定的 ORR, n (%)	16 (32)	13 (27)	14 (29)

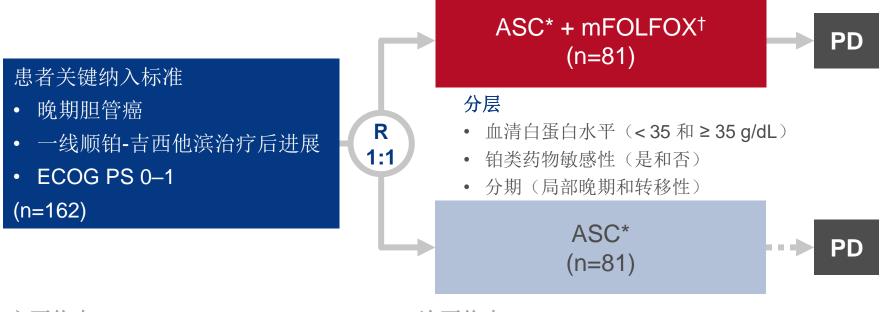
- 在既往接受过索拉非尼治疗的晚期 HCC 患者中,纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗的 ORR 比单用纳武利尤单抗更高
- 纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗的耐受性特征与单用纳武利尤单抗相似

胰腺、小肠和肝胆管癌症

胆管癌

研究目的

• 研究积极症状控制 (ASC) 联合或不联合 mFOLFOX 用于既往接受过治疗的局部晚期或转移性胆管癌患者的疗效和安全性



主要终点

OS

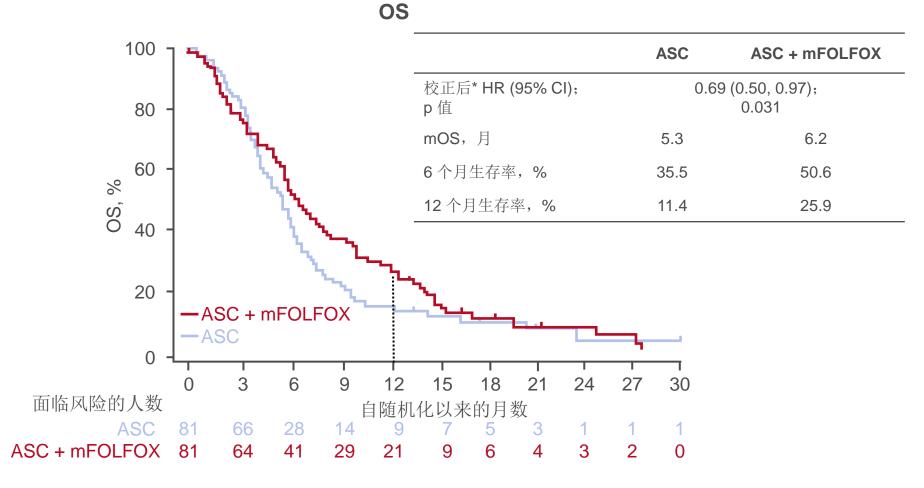
次要终点

• PFS、缓解率、安全性

*包括: 胆汁引流、抗生素、镇痛、类固醇、止吐药等; †奥沙利 铂 85 mg/m², L-亚叶酸 175 mg(或亚叶酸 350 mg), 5FU 400 mg/mg²(推注), 5FU 2400 mg/m² 连续输注, q2w, 最多 12 个疗程

Lamarca A 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 4003

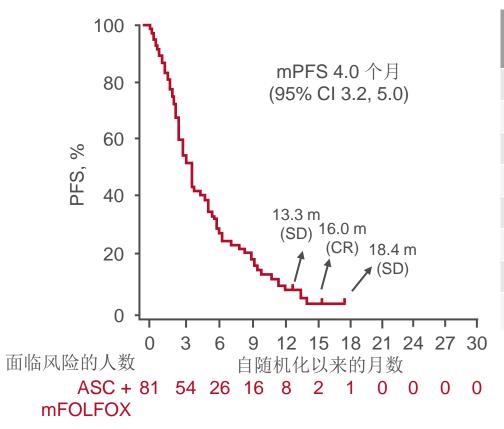
关键结果



^{*}未发现反对关键比例风险假设的明显证据,这证实了使用 Cox 回归的有效性

关键结果 (续)

放射学 PFS



BOR (RECIST v1.1), n (%)	ASC + mFOLFOX (n=81)
CR	1 (1)
PR	3 (4)
SD	23 (28)
缓解率 (CR + PR)	4 (5)
DCR (CR + PR + SD)	27 (33)
PD	30 (37)
死亡	23 (28)
不可评价 (非可测量疾病)	1 (1)

关键结果 (续)

≥ 2% 患者中发生的 3-4 级 AE, n (%)	ASC (n=81)	ASC + mFOLFOX (n=81)†
疲乏/困倦	6 (7)	15 (19)
中性粒细胞计数下降	0 (0)	10 (12)
感染(肺/尿路/发热/未指明)	1 (1)	11 (14)
胆管事件(梗阻/感染/其他*)	12 (15)	15 (19)
厌食	6 (7)	1 (1)
恶心和呕吐	1和3(分别为1和4)	1和3(分别为1和3)
血栓栓塞事件	4 (5)	0 (0)
便秘	1 (1)	2 (2)
腹泻	2 (2)	2 (2)
贫血	1 (1)	2 (2)
导管相关感染	0 (0)	3 (4)

^{*}包括肝脏感染、胆红素 / 碱性磷酸酶升高和肝炎; †ASC + mFOLFOX 组中其他 AE (%) 包括高血糖症 (2)、过敏反应 (1)、神经病变 (1)、发热性中性粒细胞减少症 (1)、心肌梗死 (1)、口腔粘膜炎 / 口干 (分别为 1 和 1) 和急性肾损伤 (1)

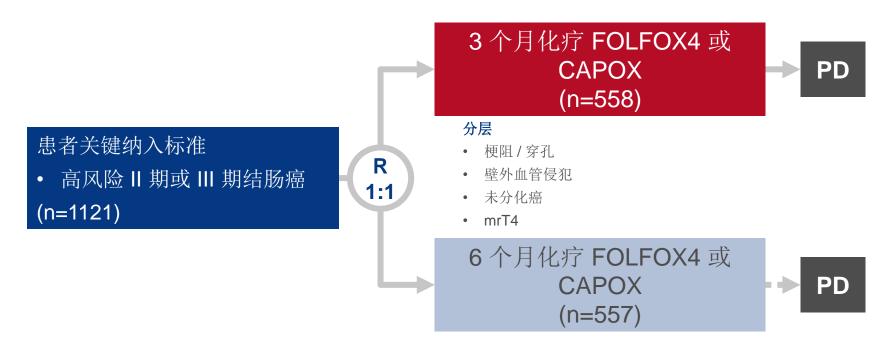
- 在既往接受过治疗的局部晚期或转移性胆管癌患者中,与 ASC 相比,ASC + mFOLFOX 使 OS 得到改善
- 在局部晚期或转移性胆管癌患者中,二线 mFOLFOX + ASC 应被视为一种新的标准治疗

结肠、直肠和肛门癌

3500:3 个月对比 6 个月辅助药物 FOLFOX 或 CAPOX 用于高风险 Ⅱ 期和 Ⅲ 期结肠癌患者:希腊肿瘤研究组 (HORG) 参加国际辅助化疗持续时间评价 (IDEA) 项目的疗效结果 – Souglakos Ⅰ 等人

研究目的

• 研究高风险 Ⅱ 期或 Ⅲ 期结肠癌患者中使用以奥沙利铂 + 氟嘧啶为基础的辅助化疗 3 个月对比 6 个月的疗效和安全性



主要终点

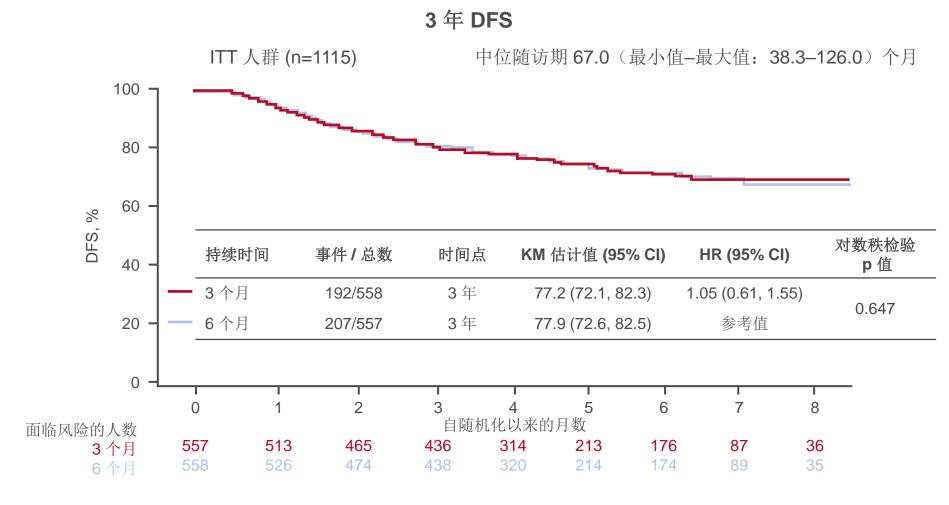
• 3年 DFS

次要终点

安全性

3500: 3 个月对比 6 个月辅助药物 FOLFOX 或 CAPOX 用于高风险 Ⅱ 期和 Ⅲ 期结肠癌患者:希腊肿瘤研究组 (HORG) 参加国际辅助化疗持续时间评价 (IDEA) 项目的疗效结果 – Souglakos Ⅰ 等人

关键结果



Souglakos I 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 3500

3500: 3 个月对比 6 个月辅助药物 FOLFOX 或 CAPOX 用于高风险 Ⅱ 期和 Ⅲ 期结肠癌患者:希腊肿瘤研究组 (HORG) 参加国际辅助化疗持续时间评价 (IDEA) 项目的疗效结果 – Souglakos Ⅰ 等人

关键结果(续)

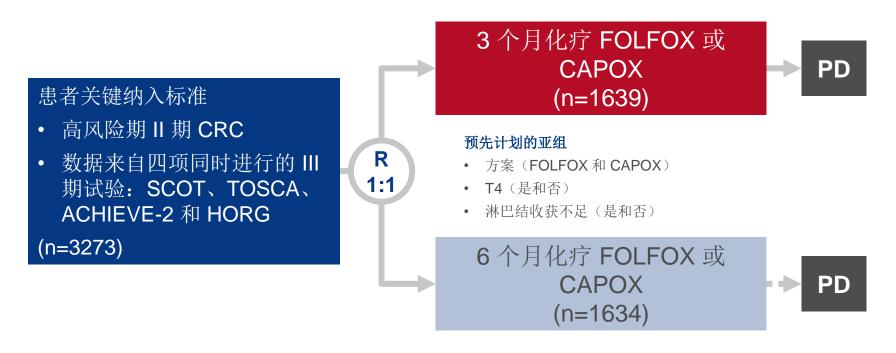
所有患者中的 AE,%	3 个月 (n=558)	6 个月 (n=557)	p 值
任何	20	32	0.037
中性粒细胞减少症	11	14	0.482
发热性中性粒细胞减少症	1.4	1.2	0.517
疲乏	2.8	6.0	0.002
恶心	1.4	1.8	0.603
腹泻	5	8	0.019

- 在高风险 Ⅱ 期 和 Ⅲ 结肠癌患者中,接受辅助药物 FOLFOX 或 CAPOX 治疗 3 个月或 6 个月之间的差异很小
- 辅助药物 FOLFOX 或 CAPOX 的安全性特征可控制,但在治疗 6 个月期间观察到的 AE 比例比治疗 3 个月高

3501: 4 项研究以奥沙利铂为基础的辅助 (adj) 治疗用于高风险 Ⅱ 期结直肠癌 (CC) 患者 (pts) 的持续时间(3 个月和 6 个月)的随机试验的前瞻性汇总分析 – Iveson T 等人

研究目的

• 研究高风险 Ⅱ期 CRC 患者中使用以奥沙利铂为基础的辅助化疗 3 个月对比 6 个月的疗效和安全性



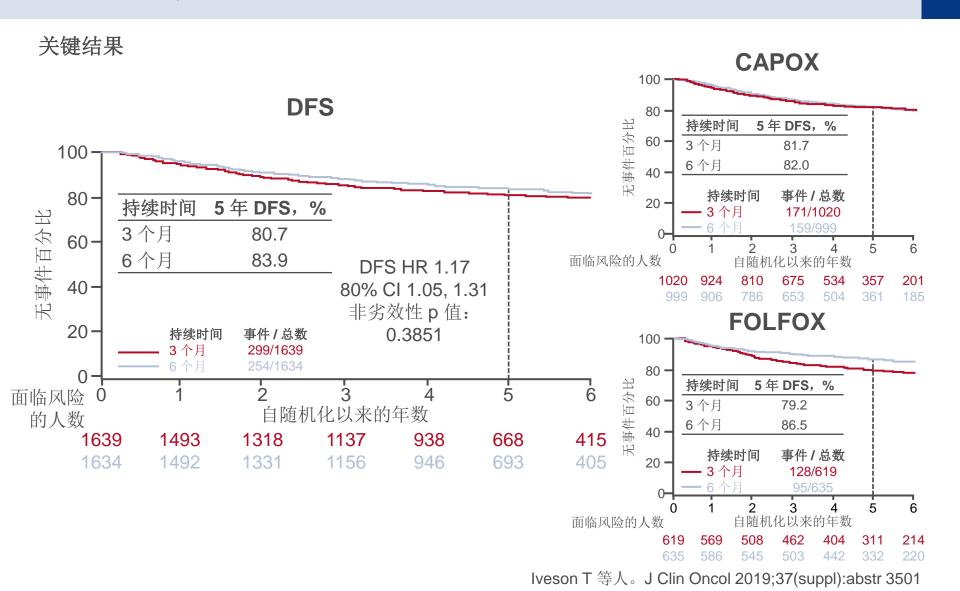
主要终点

DFS

次要终点

安全性

3501: 4 项研究以奥沙利铂为基础的辅助 (adj) 治疗用于高风险 Ⅱ 期结直肠癌 (CC) 患者 (pts) 的持续时间(3 个月和 6 个月)的随机试验的前瞻性汇总分析 – Iveson T 等人



3501: 4 项研究以奥沙利铂为基础的辅助 (adj) 治疗用于高风险 Ⅱ 期结直肠癌 (CC) 患者 (pts) 的持续时间(3 个月和 6 个月)的随机试验的前瞻性汇总分析 – Iveson T 等人

关键结果(续)

		FOLFOX			CAPOX			总体	
AE, %	3 个月	6 个月	p 值	3 个月	6 个月	p 值	3 个月	6 个月	p值
总体 2级 3-5级	33 31	36 51	<0.0001	35 22	47 32	<0.0001	34 26	42 40	<0.0001
神经毒性 2级 3-5级	9 1	26 9	<0.0001	14 2	29 8	<0.0001	12 1	28 8	<0.0001
腹泻 2级 3-5级	7 4	12 6	0.0031	7 5	12 7	0.0026	7 5	12 7	0.0002

- 在高风险 Ⅱ期 CRC 患者中,3个月和6个月治疗之间 DFS 相当,但是,使用 FOLFOX 3个月的疗效劣于6个月的疗效
- 6个月方案中的毒性显著增加

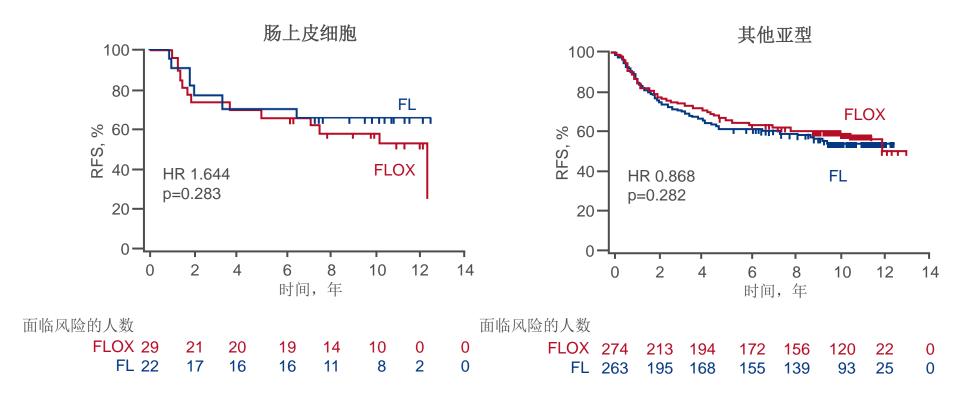
研究目的

• 研究使用分子标签作为预测结肠癌患者对奥沙利铂的反应的预后标志物

方法

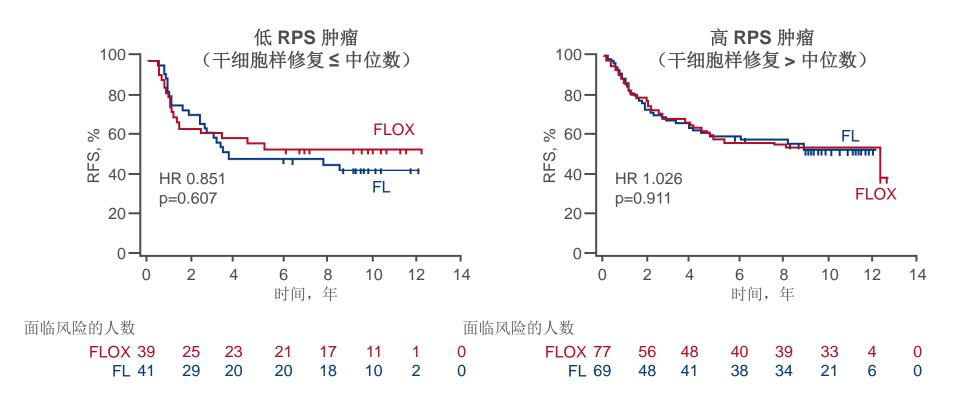
- 使用一个定制设计的 nCounter 代码集(n = 298 个基因)确定 Ⅲ 期结肠癌患者 (n=926) 的 基因表达谱
- 分别以 72 个基因的重估质心和 84 个基因的改良单一样本预测因子 (SSP) 为基础, 采用一个锁定算法确定结直肠癌分配 (CRCA) 亚型和共识分子亚型 (CMS)
- 重组能力评分 (RPS) 与签名预测(临床结局设盲)和签名表现(基因表达设盲)一起评价,以研究与 DFS 的关联性
- 患者接受 5FU + 亚叶酸联合 (FLOX) 或不联合 (FL) 奥沙利铂治疗

关键结果



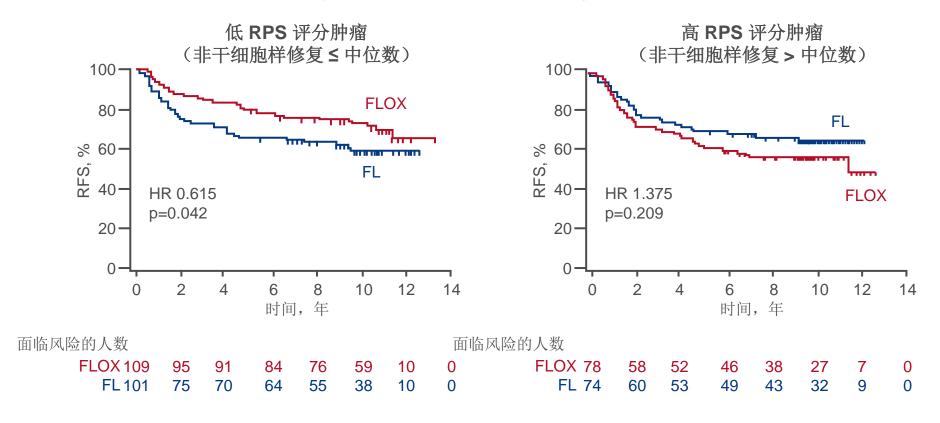
关键结果(续)

奥沙利铂在低 RPS 干细胞样肿瘤中未提供益处



关键结果(续)

奥沙利铂在 RPS 评分低的 非干细胞样肿瘤患者中未提供益处

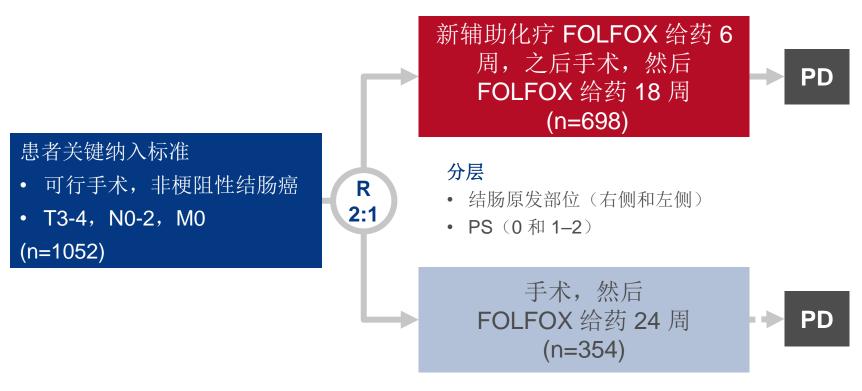


- 在被归类为具有 CRCA 和 CMS 亚型的 Ⅲ 期结肠癌患者中,奥沙利铂与 5FU + 亚叶酸联合用药未提供任何额外益处
- 在低 RPS 非干细胞样肿瘤患者中,奥沙利铂与 5FU + 亚叶酸联合用药时提供益处,而在 低 RPS 干细胞样肿瘤患者中则无益处

3504: FOxTROT: 一项在 1052 例患者 (pts) 中评估结肠癌新辅助化疗 (NAC) 的国际、随机、对照试验 – Seymour MT 等人

研究目的

• 研究新辅助化疗对比手术后化疗用于结肠癌患者的疗效和安全性



主要终点

• 2年 DFS

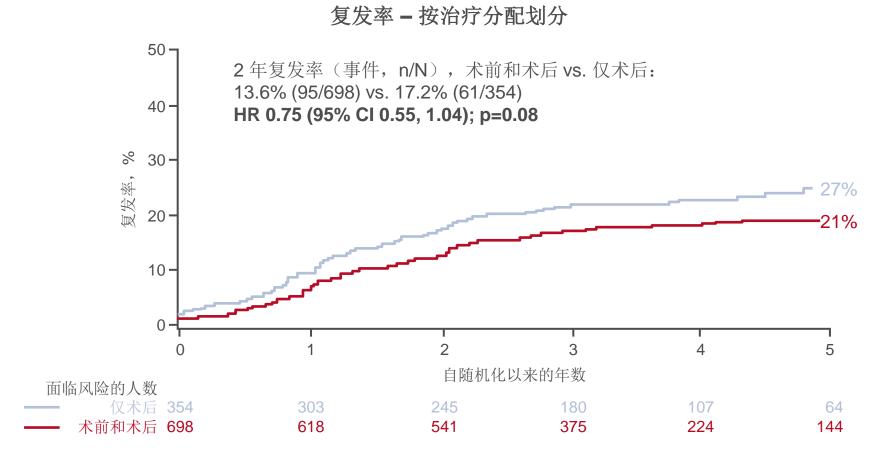
次要终点

切除率、安全性

Seymour MT 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 3504

3504: FOxTROT: 一项在 1052 例患者 (pts) 中评估结肠癌新辅助化疗 (NAC) 的国际、随机、对照试验 – Seymour MT 等人

关键结果



3504: FOxTROT: 一项在 1052 例患者 (pts) 中评估结肠癌新辅助化疗 (NAC) 的国际、随机、对照试验 – Seymour MT 等人

关键结果 (续)

当地病理学家评分*,%	术前和术后化疗 (n=689)	仅术后化疗 (n=353)	p 值
未进入手术	0.6	0.6	
手术但未切除	0.3	1.1	
R2-肉眼见残留	0.3	1.1	0.001
R1 – 显微镜下见残留	4.2	8.8	0.001
R0 - 显微镜下完全切除	93.1	88.4	

3504: FOxTROT: 一项在 1052 例患者 (pts) 中评估结肠癌新辅助化疗 (NAC) 的国际、随机、对照试验 – Seymour MT 等人

关键结果(续)

手术时肿瘤消退等级 (TRG)*

91% 为中心病理学家设盲评分 9% 为当地病理学家评分

	新辅助化疗 (n=666)	直接手术 (n=332)	
完全缓解 (TRG4)	3.5%	0%	
明显消退 (TRG3)	4.1%	0%	
中度消退 (TRG2)	12.3%	0.6%	p<0.0001
少量消退 (TRG1)	43.9%	16.7%	
无消退 (TRG0)	33.9%	78.8%)

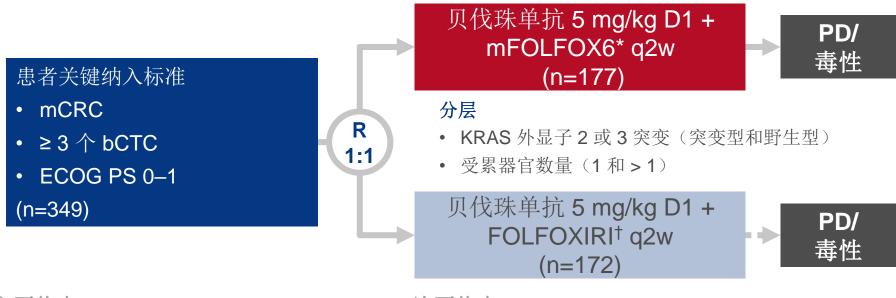
3504: FOxTROT: 一项在 1052 例患者 (pts) 中评估结肠癌新辅助化疗 (NAC) 的国际、随机、对照试验 – Seymour MT 等人

结论

- 在结肠癌患者中,与手术后化疗相比,新辅助化疗未显著改善 **DFS**,但显著降低了肿瘤分期,并减少了不完全切除的数量
- 这一方案可被视为可行手术的局部晚期结肠癌患者可选择的新的潜在治疗方案

研究目的

• 研究贝伐珠单抗 + FOLFOX 对比贝伐珠单抗 + FOLFOXIRI 用于有 ≥ 3 个基线循环肿瘤细胞 (bCTC) 的 mCRC 患者的疗效和安全性



主要终点

PFS

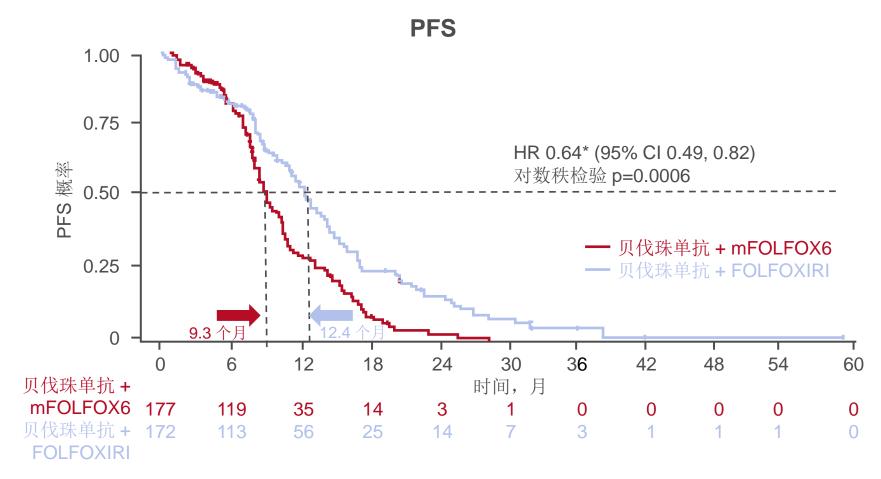
次要终点

• OS、ORR、安全性

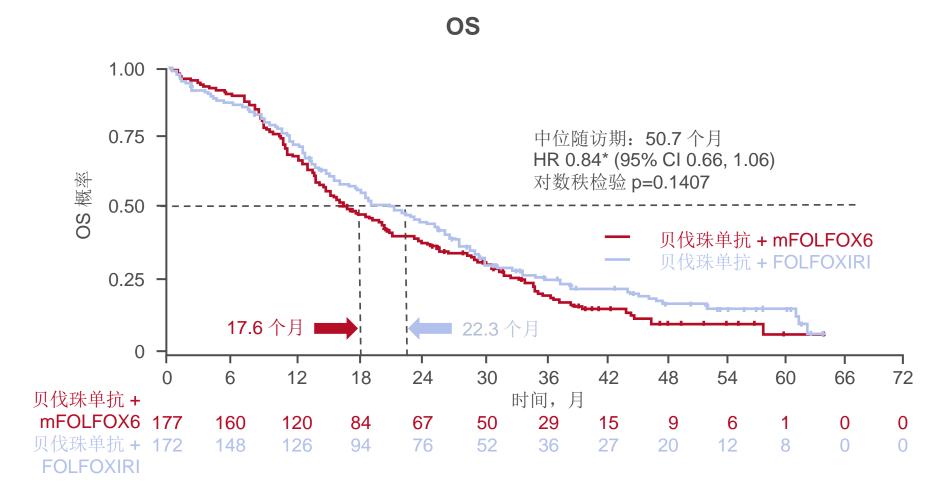
*奥沙利铂 85 mg/m² D1, 亚叶酸 400 mg/m² D1, 5FU 400 mg/m² 推注 D1, 5FU 2400 mg/m² 连续输注; †伊立替康 15 mg/m² D1, 奥沙利铂 85 mg/m² D1, 亚叶酸 400 mg/m² D1, 5FU 3200 mg/m² 连续输注

Sastre J 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 3507

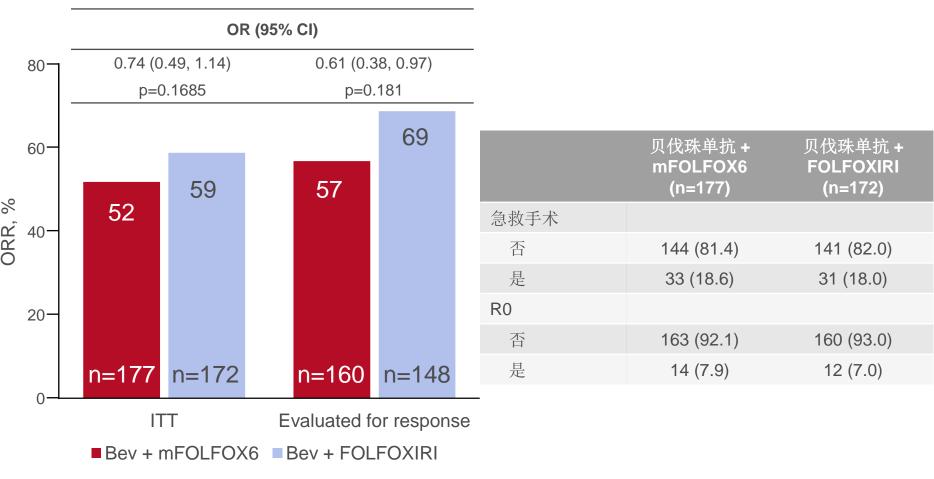
关键结果



关键结果 (续)



关键结果(续)



关键结果 (续)

≥ 5% 患者中发生的 ≥ 3 级 TRAE, n (%)	贝伐珠单抗 + mFOLFOX6 (n=177)	贝伐珠单抗 + FOLFOXIRI (n=170)	p 值
任何	119 (67)	133 (78)	0.022
虚弱	12 (7)	27 (16)	0.007
腹泻	10 (6)	35 (21)	<0.001
发热性中性粒细胞减少症	4 (2)	16 (9)	0.004
中性粒细胞减少症	46 (26)	59 (35)	0.077
粘膜炎	7 (4)	15 (9)	0.063
神经毒性	42 (24)	32 (19)	0.265
死亡	6 (3)	8 (5)	0.553

结论

- 在有≥3 个 bCTC 的 mCRC 患者中, 贝伐珠单抗 + FOLFOXIRI 作为一线治疗显著改善 PFS
- 这些数据表明,这一治疗方案可能是有≥3个 bCTC的 mCRC 患者的一个潜在选择
- 需要进行进一步评价才能充分阐明 CTC 的预测价值

研究目的

• 研究贝伐珠单抗 + FOLFOX 对比贝伐珠单抗 + FOLFIRI 用于不可切除的 mCRC 患者的疗效和安全性

患者关键纳入标准

- 不可切除 mCRC
- 转移瘤无既往治疗,或无含 奥沙利铂的化疗
- ECOG PS ≤ 2

(n=679)

贝伐珠单抗 + FOLFOX*, 之后在 PD 后 给予贝伐珠单抗 + FOLFIRI* (n=340)

分层

R

- ECOG PS (0和1)
- 既往辅助化疗(是和否)
- 转移部位数量(1和>1)
- 仅肝脏疾病(是和否)

贝伐珠单抗 + FOLFOXIRI*, 之后在 PD 后再次给予相同方案* (n=339)

次要终点

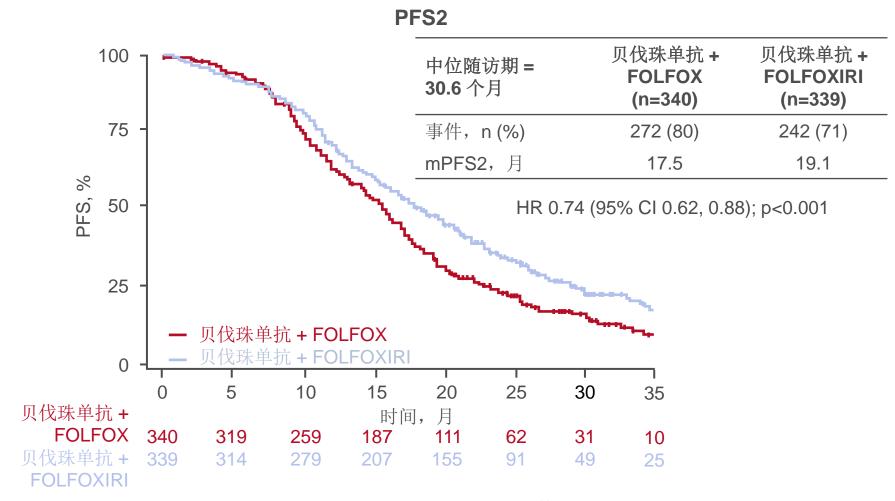
• PFS1、缓解率、OS、安全性

主要终点

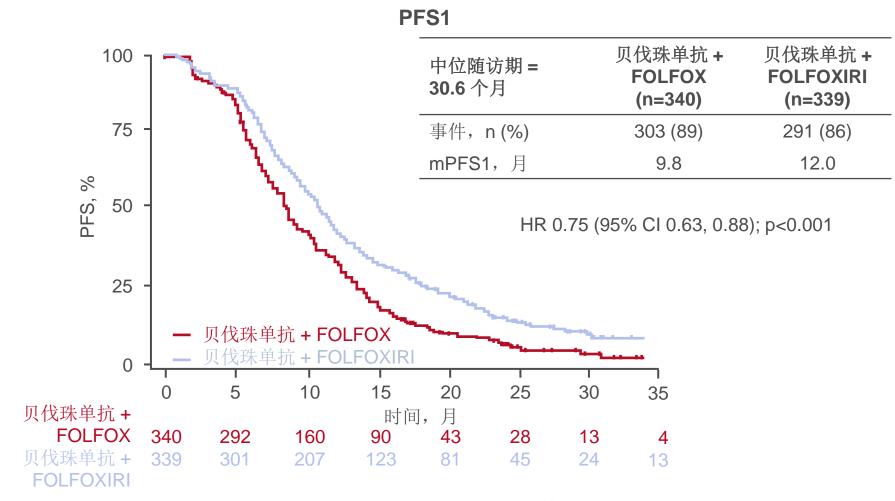
PFS2

*最多8个疗程,然后给予5FU+贝伐珠单抗维持治疗

关键结果



关键结果(续)



关键结果 (续)

贝伐珠单抗 + FOLFOX	贝伐珠单抗 + FOLFOXIRI	OR (95% CI); p值
n=340	n=339	
4	3	
46	59	
50	62	1.61 (1.19, 2.18); 0.002
40	29	
7	4	
3	5	
n=195	n=129	
1	2	
11	17	
12	19	1.83 (0.99, 3.39); 0.057
52	58	
64	77	1.78 (1.05, 3.04); 0.037
30	14	
6	9	
	n=340 4 46 50 40 7 3 n=195 1 11 12 52 64 30	n=340 n=339 4 3 46 59 50 62 40 29 7 4 3 5 n=195 n=129 1 2 11 17 12 19 52 58 64 77 30 14

关键结果(续)

		线	二线		
3/4 级 AE,%*	贝伐珠单抗 + FOLFOX (n=336)	贝伐珠单抗 + FOLFOXIRI (n=336)	贝伐珠单抗 + FOLFOX (n=195)	贝伐珠单抗 + FOLFOXIRI (n=129)	
恶心	3	6	3	6	
呕吐	2	3	2	3	
腹泻	5	17 [†]	6	9	
口腔黏膜炎	3	5	3	5	
中性粒细胞减少症	21	50 [†]	24	24	
发热性中性粒细胞减少症	3	7 †	2	2	
神经毒性	1	2	0	5 [†]	
虚弱	6	7	6	8	
高血压	10	7	2	3	
静脉血栓栓塞	6	4	1	1	

结论

- 在不可切除 mCRC 患者中,进展后一线贝伐珠单抗 + FOLFOXIRI 未影响其他治疗的疗效,可能有长期获益
- 进展后使用贝伐珠单抗 + FOLFOXIRI 表现出一些额外的益处,并仅对耐受性产生适中的影响

*符合方案人群; +两个治疗组之间有显著差异

3509: 一项评估二线 CAPTEM 对比 FOLFIRI 用于 MGMT 甲基化的 RAS 突变型 转移性结直肠癌 (mCRC) 患者的随机 II 期试验 – Pietrantonio F 等人

研究目的

• 研究 CAPTEM 对比 FOLFIRI 用于 MGMT 甲基化的 RAS 突变型 mCRC 患者的疗效和安全性

患者关键纳入标准

- mCRC
- RAS 突变伴 MGMT 甲基化
- 一线氟嘧啶-奥沙利铂 ± 贝 伐珠单抗失败
- ECOG PS 0–1

(n=82)

卡培他滨 1500 mg/m²/天 D1-14 + 替莫唑胺 150 mg/m²/天 D10-14 q4w (n=41)

分层

R

- 从开始以奥沙利铂为基础的治疗至 PD 的时间(< 9 个月和 ≥ 9 个月)
- 既往贝伐珠单抗(是和否)

FOLFIRI* (n=41)

主要终点

PFS

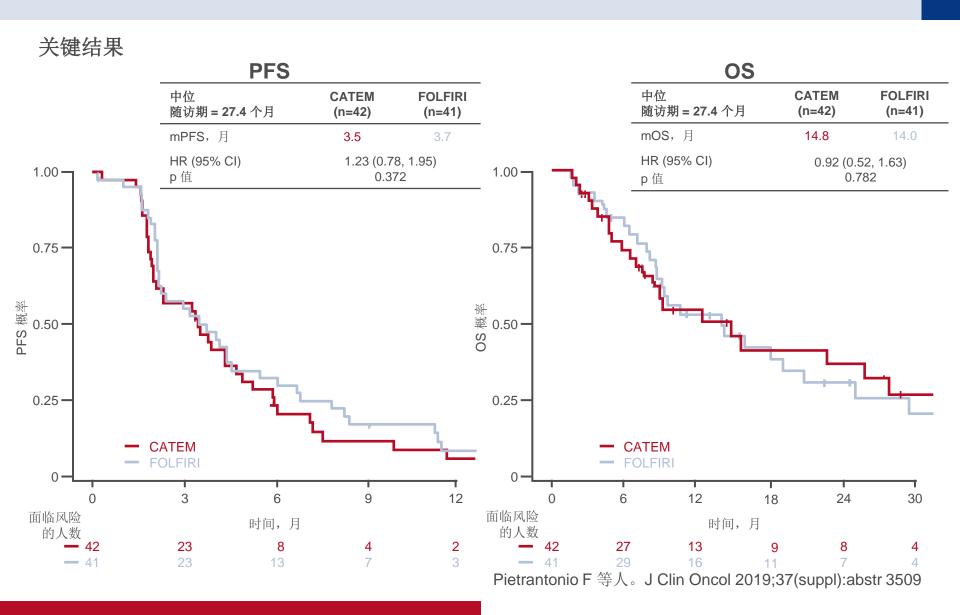
次要终点

• 缓解率、DoR、OS、安全性

Pietrantonio F 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 3509

^{*}伊立替康 180 mg/m² D1, 亚叶酸 200 mg/m² D1、D2, 5FU 400 mg/m² D1、D2, 推注, 然后 5FU 600 mg/m² 长时间静脉输注 D1、D2, q2w

3509: 一项评估二线 CAPTEM 对比 FOLFIRI 用于 MGMT 甲基化的 RAS 突变型 转移性结直肠癌 (mCRC) 患者的随机 II 期试验 – Pietrantonio F 等人



3509: 一项评估二线 CAPTEM 对比 FOLFIRI 用于 MGMT 甲基化的 RAS 突变型 转移性结直肠癌 (mCRC) 患者的随机 II 期试验 – Pietrantonio F 等人

关键结果(续)

3–4 级 TRAE,%	CATEM (n=42)	FOLFIRI (n=41)
所有事件	16.7	48.8
腹泻	2.4	14.6
恶心	2.4	2.4
呕吐	4.8	2.4
口腔黏膜炎	0	7.3
疲乏	2.4	4.9
中性粒细胞减少症	2.4	26.8
发热性中性粒细胞减少症	0	0
血小板减少症	7.1	0
贫血	2.4	9.8
手足综合征	0	2.4

结论

- 在 MGMT 甲基化的 RAS 突变型 mCRC 患者中,CATEM 取得的 PFS 和 OS 改善与 FOLFIRI 相似,且通常耐受良好
- 需要开展进一步的 Ⅲ 期研究才能验证这些发现

3511: 随机 II 期 VOLFI 试验 (AIO- KRK0109) 的最终结果和 OS: mFOLFOXIRI + 帕尼单抗对比 FOLFOXIRI RAS 野生型转移性结直肠癌 (mCRC) 患者的一线治疗 – Geissler M 等人

研究目的

• 研究 mFOLFOXIRI + 帕尼单抗对比 FOLFOXIRI 用于 mCRC 患者的疗效和安全性

主要终点

ORR (RECIST v1.1)

次要终点

• PFS、OS、DCR、二次切除率、安全性

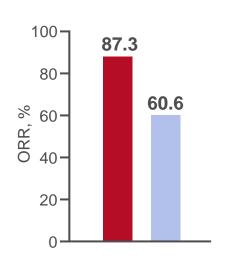
*伊立替康 150 mg/m², 奧沙利铂 85 mg/m², 亚叶酸 200 mg/m², 5FU 3000 mg/m² 连续输注; †伊立替康 165 mg/m², 奥沙利铂 85 mg/m², 亚叶酸 200 mg/m², 5FU 3200 mg/m² 连续输注

Geissler M 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 3511

3511: 随机 II 期 VOLFI 试验 (AIO- KRK0109) 的最终结果和 OS: mFOLFOXIRI + 帕尼单抗对比 FOLFOXIRI RAS 野生型转移性结直肠癌 (mCRC) 患者的一线治疗 – Geissler M 等人

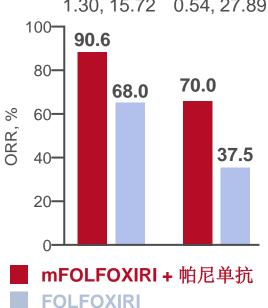
关键结果





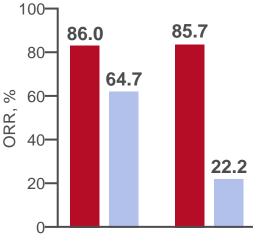
客观缓解率





按基因型划分

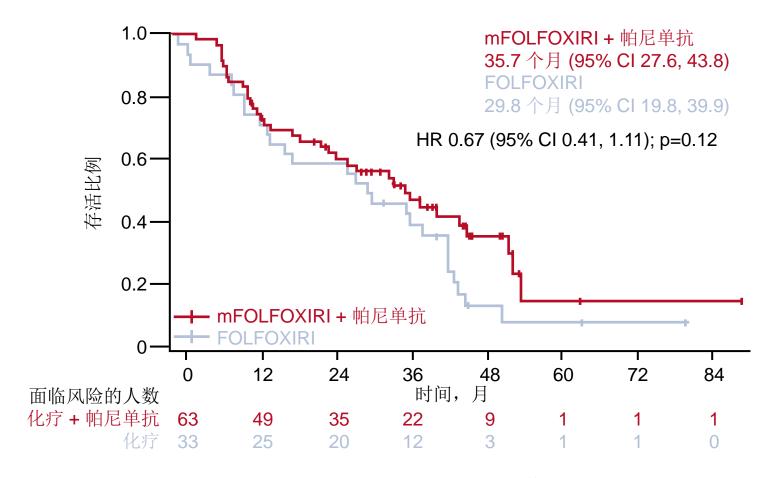




3511: 随机 II 期 VOLFI 试验 (AIO- KRK0109) 的最终结果和 OS: mFOLFOXIRI + 帕尼单抗对比 FOLFOXIRI RAS 野生型转移性结直肠癌 (mCRC) 患者的一线治疗 – Geissler M 等人

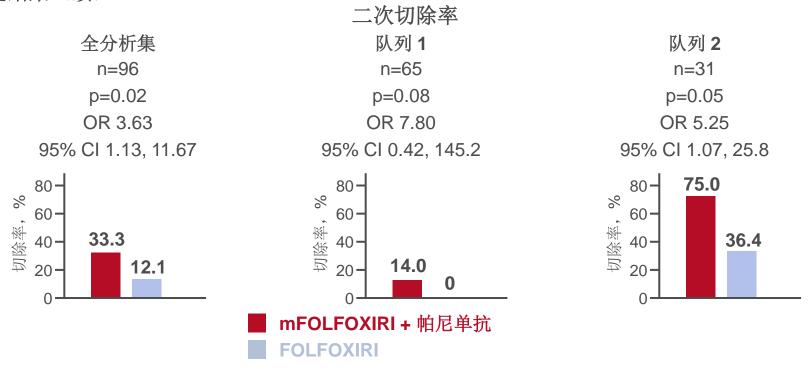
关键结果 (续)

总生存期



3511: 随机 II 期 VOLFI 试验 (AIO- KRK0109) 的最终结果和 OS: mFOLFOXIRI + 帕尼单抗对比 FOLFOXIRI RAS 野生型转移性结直肠癌 (mCRC) 患者的一线治疗 – Geissler M 等人

关键结果(续)



结论

• 在 RAS WT mCRC 患者中,mFOLFOXIRI + 帕尼单抗可能是具有高肿瘤负荷和 / 或有二次切除转移瘤可能性的患者的潜在选择,但需要开展进一步研究来确证这些发现

3513: 前瞻性 IDEA 法国队列研究 (PRODIGE-GERCOR) 中接受奥沙利铂治疗的 Ⅲ 期结肠癌患者中免疫评分预后价值验证 – Pagès F 等人

研究目的

• 研究并验证免疫评分 (IS)* 检测是否能够在接受以奥沙利铂为基础的辅助治疗的 Ⅲ 期结肠癌患者中识别出复发或死亡高风险患者



主要终点

DFS

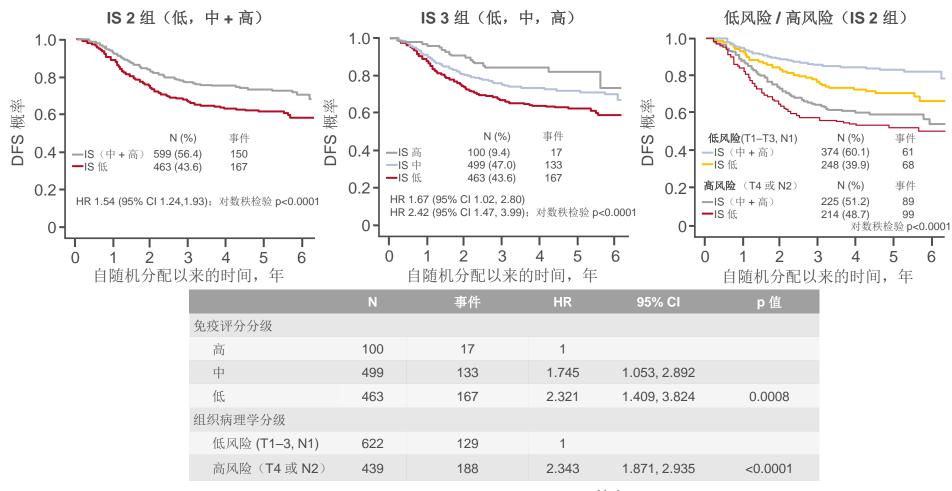
次要终点

安全性

^{*}采用数字病理学量化肿瘤核心和浸润边缘中 CD3+ 和细胞毒性 CD8+ T细胞的密度,并将其转换为预定的截断值,分为低、中、高或低、中+高或连续评分

3513: 前瞻性 IDEA 法国队列研究 (PRODIGE-GERCOR) 中接受奥沙利铂治疗的 Ⅲ 期结肠癌患者中免疫评分预后价值验证 – Pagès F 等人

关键结果



Pagès F 等人。J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr 3513

3513: 前瞻性 IDEA 法国队列研究 (PRODIGE-GERCOR) 中接受奥沙利铂治疗的 Ⅲ 期结肠癌患者中免疫评分预后价值验证 – Pagès F 等人

关键结果(续)

mFOLFOX6 给药 3 个月对比 6 个月的疗效,根据免疫评分状态划分

免疫评分状态	 所有患者		低风险 (T1-T3, N1)		高风险(T4和/或N2)	
光发灯灯似心	3 个月	6 个月	3 个月	6 个月	3 个月	6 个月
中+高						
事件,n/N	86/275	49/275	35/172	17/168	51/103	32/107
HR (95% CI)	0.53 (0.3	37, 0.75)	0.47 (0.2	26, 0.83)	0.54 (0.3	35, 0.84)
p 值	0.0	003	0.0	01	0.0	006
低						
事件,n/N	81/217	72/206	89/118	80/106	79/98	89/100
HR (95% CI)	0.84 (0.6	61, 1.15)	0.86 (0.5	52, 1.42)	0.76 (0.5	51, 1.15)
p值	0.2	270	0.5	557	0.1	99

结论

- 在 Ⅲ 期结肠癌患者中,免疫评分可被视为 DFS 的一个预后因素
- 研究结果表明,mFOLFOX6 给药 6 个月仅对免疫评分为中或高的患者有益,而不管他们是低风险还是高风险

3518: 早期结直肠癌 (CRC) 中术后循环肿瘤 DNA (ctDNA) 的多中心队列研究汇总分析 – Tie J 等人

研究目的

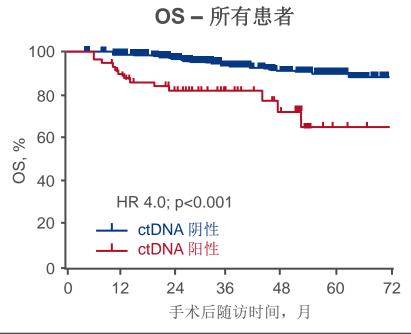
• 研究早期 CRC 患者中的术后 ctDNA

方法

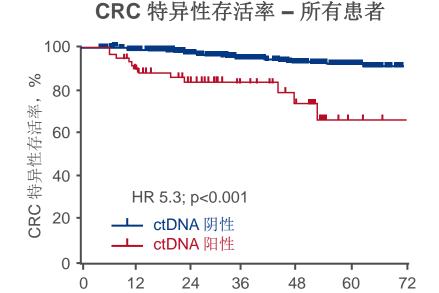
- 从三项针对 Ⅱ 期或 Ⅲ 期 CRC 患者的前瞻性队列研究中收集数据 (n=485)
- 手术后 4 周至 10 周采集血浆样本,采用 Safe-SeqS 分析法检测 ctDNA 中的突变
- 在5年随访期内评估结局

3518: 早期结直肠癌 (CRC) 中术后循环肿瘤 DNA (ctDNA) 的多中心队列研究汇总分析 – Tie J 等人

关键结果



	n	事件	5年 OS,%
ctDNA 阴性	426	34	89
ctDNA 阳性	59	13	65

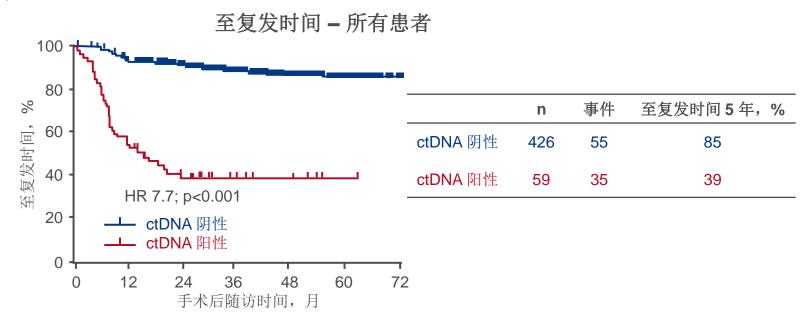


	n	事件	5 年 CRC 特异性存 活率,%
ctDNA 阴性	426	24	92
ctDNA 阳性	59	12	66

手术后随访时间, 月

3518: 早期结直肠癌 (CRC) 中术后循环肿瘤 DNA (ctDNA) 的多中心队列研究汇总分析 – Tie J 等人

关键结果(续)



结论

- 在 Ⅱ 期或 Ⅲ 期 CRC 患者中,术后 4 周至 10 周检测到的 ctDNA 与 OS、CRC 特异性存活率显著变差及至复发时间变短相关
- 结合突变等位基因频率分析可以提高 ctDNA 检测的预后价值