

GI 幻灯集 2018

摘要选自:



ESMO 2018 大会

2018 年 10 月 19-23 日 | 慕尼黑, 德国



european society of digestive oncology

esdo

礼来公司资助。
礼来公司未影响本发布的内容



ESDO 来信

各位同事，大家好！

我们很荣幸展示这部 ESDO 幻灯集，该幻灯集设计成凸显和总结来自 2018 年重大会议的消化系统癌症关键研究结果。该幻灯集特别侧重于 **ESMO 2018 大会** 并提供四种语言版本—英语、法语、日语和中文。

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，我们将欢迎您的评论。请发送任何信件至 info@esdo.eu。

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

此致，

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

Ulrich Güller
Thomas Grünberger
Tamara Matysiak-Budnik
Jaroslav Regula
Jean-Luc Van Laethem

（ESDO 理事会）



european society of digestive oncology

ESDO 2018 年医学肿瘤学幻灯集

编辑

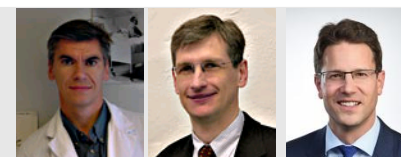
结肠直肠癌

- Eric Van Cutsem 教授** 比利时鲁汶大学消化肿瘤学
- Wolff Schmiegel 教授** 德国波鸿鲁尔大学医学部
- Thomas Gruenberger 教授** 外 1 科, Rudolf 基金会诊所, 维也纳, 奥地利
- Jaroslav Regula 教授** 波兰华沙肿瘤学研究所胃肠病学和肝病部



胰腺癌和肝胆肿瘤

- Jean-Luc Van Laethem 教授** 比利时布鲁塞尔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 医学肿瘤学和血液学



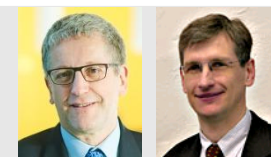
胃-食管和神经内分泌肿瘤

- 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



术语表

1/2/3 线	一/二/三线	(m)FOLFOXIRI	(改良) 5-氟尿嘧啶 + 奥沙利铂 + 伊立替康	(m)PFS	(中位) 无进展 生存期
5FU	5-氟尿嘧啶	GBC	胆囊癌	PR	部分缓解
AE	不良事件	GEJ	胃-食管连接部	PRO	患者自报结局
bid	每日两次	GI	胃肠	PS	体能状态
BSC	最佳支持疗法	Gy	戈瑞	q(2/3/4)w	每 (2/3/4) 周
CBR	临床获益率	HCC	肝细胞癌	QoL	生活质量
CCSD	结肠癌特异性死亡	HER2	人表皮生长因子受体 2	R	随机分组
CEA	癌胚抗原	HGF	肝细胞生长因子	R0	切除 0
CI	置信区间	HR	风险比	RECIST	实体瘤疗效评价 标准
CMS	共识分子亚型	IHC	免疫组织化学	SAE	严重不良事件
CR	完全缓解	IQR	四分位距	sc	皮下
CRC	结直肠癌	(m)ITT	(改良) 意向治疗	SD	病情稳定
CRT	放化疗	iv	静脉	SEER	监测、流行病学和 最终结果
CT	化疗	LV	亚叶酸	SoC	标准疗法
CTLA-4	细胞毒性 T-淋巴细胞相关蛋白	mCRC	转移性结直肠癌	TALT	经动脉肝脏治疗
DCR	病情控制率	MMR-P	错配修复专家	TEAE	治疗中出现的不良事件
DFS	无疾病生存期	MOMP	多组学分子谱分析	TFD/TPI	曲氟尿苷/替吡嘧啶
DLT	剂量限制性毒性	MSI-H	高微卫星高不稳定性	tiw	每周三次
dMMR	缺陷性错配修复	MSS	微卫星稳定	TMB	肿瘤突变负荷
DoR	缓解持续时间	NA	不可获得	TRAE	治疗相关不良事件
ECF	表柔比星、顺铂、5-氟尿嘧啶	NE	不可评价	TTP	至进展时间
ECM	细胞外基质	NEC	神经内分泌癌	TTR	至缓解时间
ECOG	美国东部肿瘤协作组	NET	神经内分泌肿瘤	TTRP	至放射学进展时间
ECX	表柔比星、顺铂、卡培他滨	NR	未达到	VEGF	血管内皮生长因子
ELISA	酶联免疫吸附分析法	ORR	总体/客观缓解率	WT	野生型
EOF	表柔比星、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶	(m)OS	(中位数) 总生存期		
EOX	表柔比星、奥沙利铂、卡培他滨	PD	病情进展		
FOLFIRI	5-氟尿嘧啶 + 亚叶酸 + 伊立替康	PD-(L)1	程序性死亡 (配体) 1		
FOLFOX	亚叶酸 + 5-氟尿嘧啶 + 奥沙利铂				

目录

• 食道和胃癌.....	<u>6</u>
• 胰腺、小肠和肝胆道癌症.....	<u>16</u>
— 胰腺和胆道癌.....	<u>17</u>
— 肝细胞癌.....	<u>30</u>
— 神经内分泌肿瘤.....	<u>39</u>
• 结肠、直肠和肛门癌.....	<u>43</u>
• 胃肠癌.....	<u>86</u>

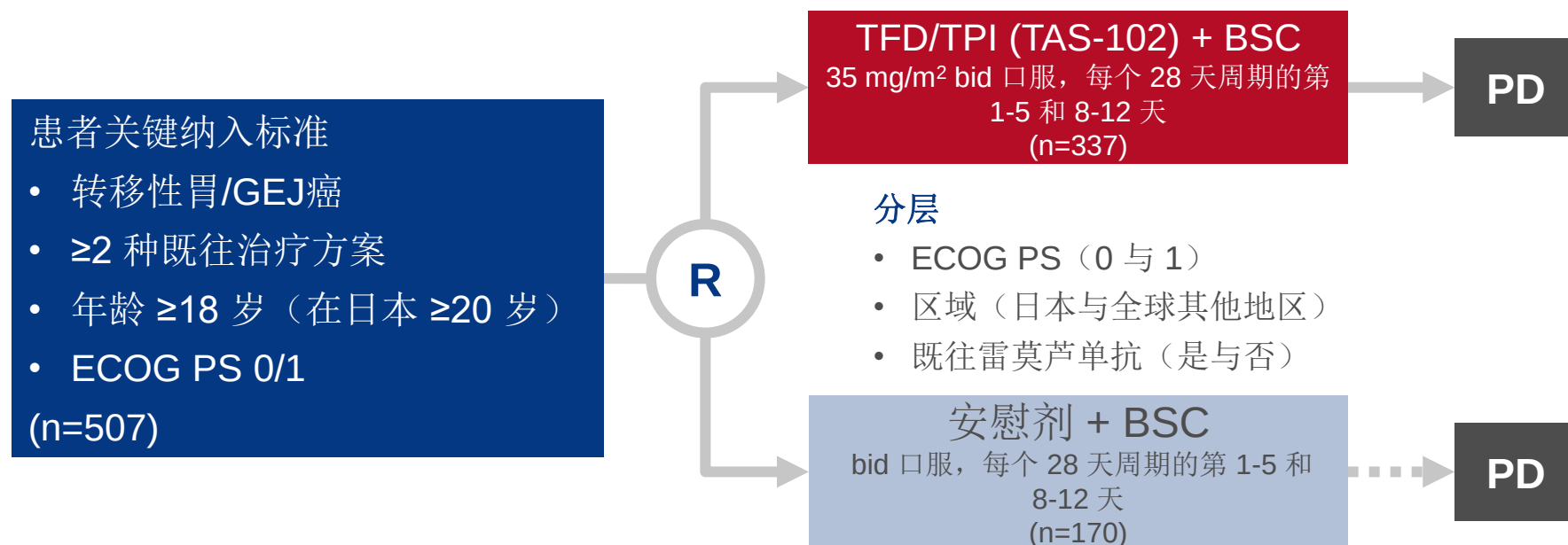
注：欲跳转至某个部分，右键点击编号和‘打开超链接’

食道和胃癌

LBA25: TAGS: 曲氟尿苷/替吡嘧啶 (TAS-102) 与安慰剂治疗难治性转移性胃癌患者的一项 3 期、随机、双盲研究 – Arkenau H, et al

研究目的

- 评估曲氟尿苷/替吡嘧啶 (TFD/TPI) 在接受大量预治疗的胃癌或 GEJ 癌患者中的疗效和安全性



主要终点

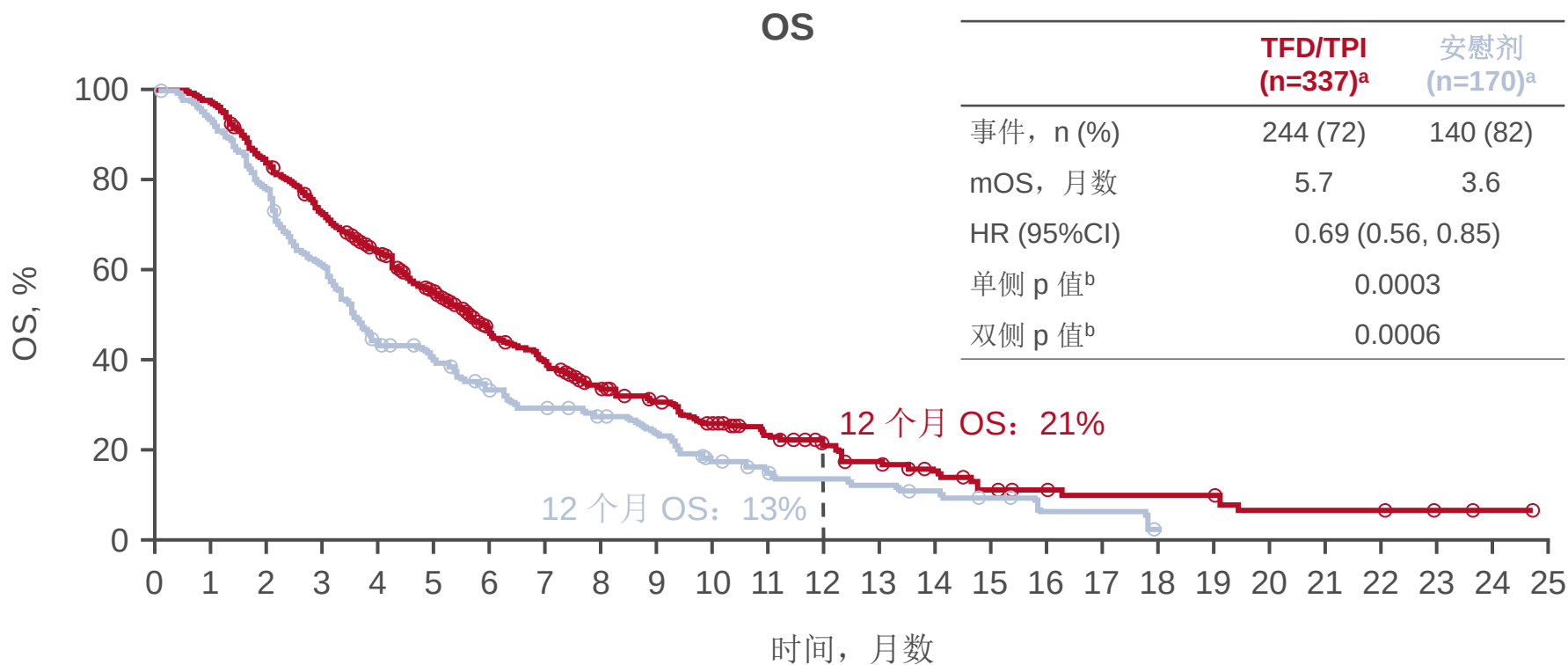
- OS

次要终点

- PFS、ORR、DCR、QoL，至 ECOG PS ≤2 的时间、安全性

LBA25: TAGS: 曲氟尿苷/替吡嘧啶 (TAS-102) 与安慰剂治疗难治性转移性胃癌患者的一项 3 期、随机、双盲研究 – Arkenau H, et al

关键结果



面临风险的人数

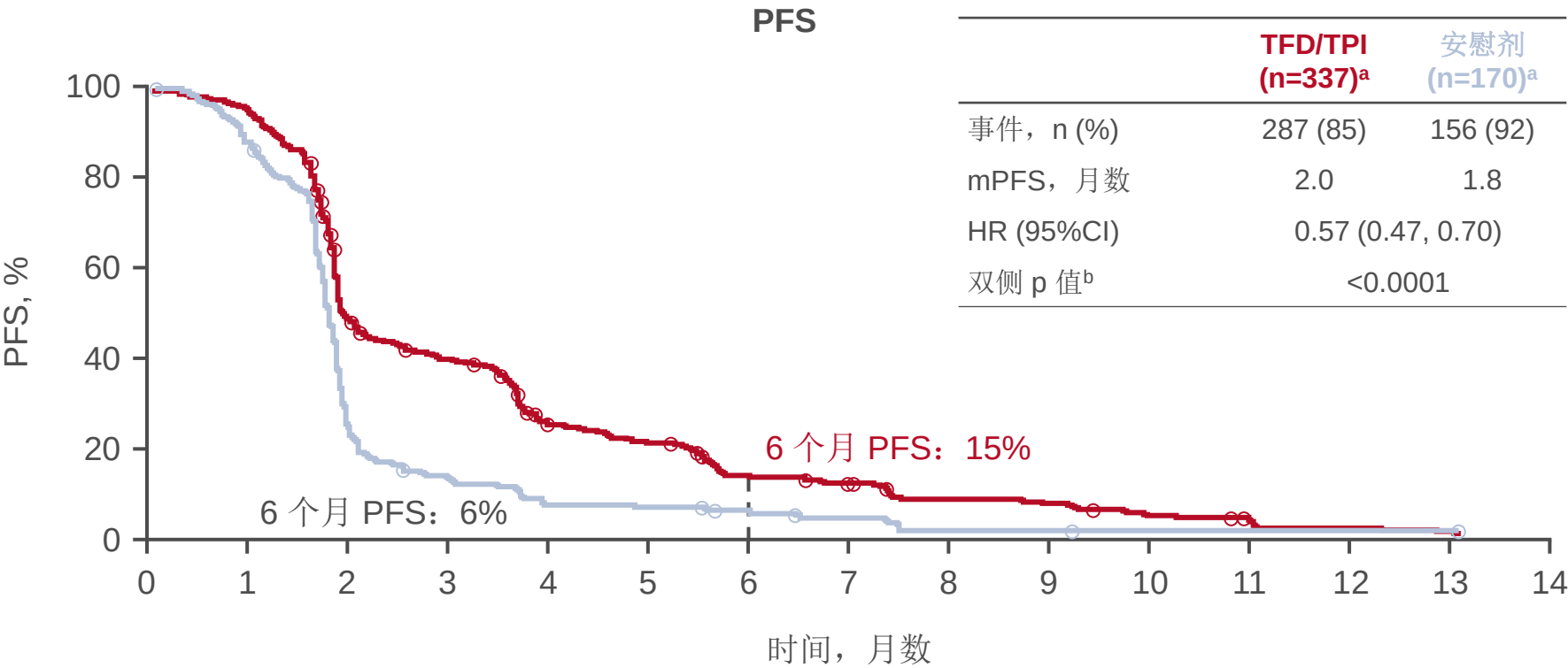
TFD/TPI	337	328	282	240	201	161	124	102	80	66	51	40	31	22	16	11	9	7	7	7	4	4	4	3	1	0
安慰剂	170	158	131	101	71	60	47	40	34	29	17	12	10	9	7	5	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0

^aITT 人群; ^b分层对数秩检验

Arkenau H, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA25

LBA25: TAGS: 曲氟尿苷/替吡嘧啶 (TAS-102) 与安慰剂治疗难治性转移性胃癌患者的一项 3 期、随机、双盲研究 – Arkenau H, et al

关键结果（续）



面临风险的人数

TFD/TPI	337	314	154	122	72	60	37	32	20	18	12	9	4	2	0
安慰剂	170	145	41	21	12	11	8	5	2	2	1	1	1	1	0

^aITT 人群; ^b分层对数秩检验

LBA25: TAGS: 曲氟尿苷/替吡嘧啶 (TAS-102) 与安慰剂治疗难治性转移性胃癌患者的一项 3 期、随机、双盲研究 – Arkenau H, et al

关键结果（续）

- 在 TFD/TPI 组 (81%) 中，TRAE 的发生率大于安慰剂组 (57%)， ≥ 3 级 TRAE 也是如此，发生率分别为 53% 和 13%
- $>10\%$ 接受 TFD/TPI 的患者中发生的最常见的 ≥ 3 级 AE 为中性粒细胞减少症 (34%) 和贫血 (19%)

结论

- 在既往接受大量预治疗的胃癌或 GEJ 癌患者中，TFD/TPI 可被认为是一种有效的新的治疗选择
 - 与安慰剂相比，TFD/TPI 在生存和 DCR 方面提供了有临床意义和统计学显著性的改善，并且降低了 ECOG PS 恶化的风险
 - TFD/TPI 的安全性特征是可管理的，与之前的研究发现相似

胃癌: 晚期疾病治疗 讨论者 – Lordick F

研究目的 (ATTRACTION-2: 摘要 617PD – Satoh T, et al)

- 在两年随访时评估 3 线纳武单抗对比安慰剂治疗晚期胃癌或 GEJ 癌患者的疗效和安全性 (ATTRACTION-2)

研究设计

- 患者 (n=493) 按 2:1 随机分配接受纳武单抗 3 mg/kg iv (q2w) 或安慰剂

关键结果

	纳武单抗 (n=330)	安慰剂 (n=163)	HR (95%CI); p 值
mOS, 月 (95%CI)	5.26 (4.60, 6.37)	4.14 (3.42, 4.86)	0.62 (0.51, 0.76) <0.0001
mPFS, 月 (95%CI)	1.61 (1.54, 2.30)	1.45 (1.45, 1.54)	0.60 (0.49, 0.75) <0.0001

- 在纳武单抗组中生存两年的多数患者对治疗出现 CR 或 PR (19/29 [65.5%])，而在安慰剂组中，所有患者 (3/3 [100%]) 均出现 SD
- 在两年的随访期间，没有发现新的安全性问题

胃癌: 晚期疾病治疗 讨论者 – Lordick F

演示者的重点信息

- **ATTRACTION-2** 中纳武单抗的长期随访支持其作为晚期胃癌或 **GEJ** 癌患者的 **3** 线疗法的有效性

619PD_PR: 性别对食管胃癌化疗疗效和毒性的影响: 4 项随机试验的汇总分析 – Davidson M, et al

研究目的

- 评估性别对食管胃癌患者中三联化疗方案的疗效和毒性的影响

研究设计

- 采集和汇总了 4 项接受过 1 线 ECF、ECX、EOF 或 EOX 化疗的食管胃癌患者 (n=1654) 的英国随机临床试验的人口统计学、疗效和安全性数据

关键结果

- PFS 或 OS 在男性和女性患者之间没有差异

AE, %	男性(n=1328)	女性(n=326)	p 值
任何等级	62.8	67.2	0.19
恶心/呕吐	78.3	89.3	<0.001
腹泻	46.9	53.8	0.027
口腔炎	40.7	49.5	0.004
脱发	74.3	81.4	0.009
外周神经病变	49.3	42.6	0.03
≥3 级中性粒细胞减少症	40.4	45.1	-
≥3 级发热性中性粒细胞减少症	7.7	11.8	-

结论

- 患食管胃癌的女性中毒性发生率比男性显著高, 尤其是 GI 相关毒性, 并且使用 1 线化疗可能会导致更高的中性粒细胞减少发生率

免疫调节/治疗

讨论者 – David L

研究目的（摘要 4PD – Hirsch L, et al）

- 评估 **HGF** 在胃癌患者单核细胞中的免疫调节作用

研究设计

- 从患者 (n=37) 中分离外周血单核细胞，并与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 和白细胞介素-4 一起培养以刺激树突细胞，然后使用流式细胞术进行分析
- 使用 **ELISA** 分析白细胞介素-10 水平

关键结果

- 在常规 T 淋巴细胞和调节性 T 细胞中未检测到 **cMET** 表达（分别为 $0.36 \pm 0.13\%$ 和 $0.55 \pm 0.20\%$ ）
- 单核细胞表达 **c-Met**（ $15.95 \pm 2.97\%$ ）
- 与没有肿瘤负荷的患者相比，有局部或转移性肿瘤负荷的患者中 **cMET** 表达显著更高（分别为 20.30 ± 3.61 与 3.06 ± 1.39 ； $p=0.011$ ）
- 单核细胞中 **cMET** 表达 $>5\%$ 的患者血浆中 **HGF** 的生成量高
- 单核细胞在 **HGF** 存在的情况下采用促致耐受性表型，潜在地诱导调节性 T 细胞发生

免疫调节/治疗 讨论者 – David L

演示者的重点信息

- 间接靶向 **HGF/cMET** 可能干扰T 调节细胞介导的免疫抑制

胰腺、小肠和肝胆道癌症

胰腺、小腸和肝胆道癌症

胰腺和胆道癌

导致靶向治疗的胆道癌分子分类

讨论者 – Chau I

研究目的（摘要 LBA28 – Javle M, et al）

- 评估 **infigratinib** 治疗既往接受治疗的携带 **FGFR2** 融合的晚期肝内胆管细胞癌患者的疗效和安全性

研究设计

- 携带 **FGFR2** 融合或其他 **FGFR** 基因改变的组织学或细胞学证实的晚期或转移性肝内胆管细胞癌患者 (n=71) 接受 **infigratinib** 单药治疗 125 mg/天（3 周治疗/1 周停药），直至 PD

关键结果

	Infigratinib (n=71)	95%CI
ORR (确认和未确认), %	31.0	20.5, 43.1
完全 ORR, %	26.9	16.8, 39.1
DCR, %	83.6	72.5, 91.5
mOS, 月数	12.5	9.9, 16.6
mPFS, 月数	6.8	5.3, 7.6

- >10% 的患者发生的最常见的 3/4 级不良事件为低磷血症 (14.1%)和高磷血症 (12.7%)

导致靶向治疗的胆道癌的分子分类

讨论者 – Chau I

研究目的（**SCRUM Japan GISCSCREEN: 摘要 623PD – Morizane C, et al**）

- 评估晚期非 **CRC** 胃肠癌患者中癌症基因组改变的频率，并促进日本全国癌症基因组筛查项目 (**SCRUM**) 中靶向治疗临床试验中患者的入组

研究设计

- 在这项前瞻性观察性研究中，2015 年 4 月至 2017 年 3 月期间入组了患组织学证实的或临床上高度可能患有晚期非 **CRC** 胃肠癌的患者 (n=1656)

关键结果

原发性肿瘤部位	n	中位 TMB, mt/Mb (范围)	TMB >20 mt/Mb 的频率, %
肝内胆管	36	11.5 (0–57.5)	27.8
肝外胆管	35	15.3 (3.8–49.9)	17.1
胆囊	14	21.1 (0–38.4)	50.0
壶腹	7	15.3 (0–26.8)	14.3
合计	92	15.3 (0–57.5)	26.1

- 有 **FGFR2** (n=3)、**PTEN** (n=1) 和 **IDH1** 突变 (n=1) 的患者入组了旨在评估 **FGFR**、**AKT** 和全突变 **IDH1** 抑制剂的临床试验

导致靶向治疗的胆道癌的分子分类

讨论者 – Chau I

演示者的重点信息

- 全国范围的基因组测序可用于检测罕见癌症（如晚期胆道癌）中的突变
- 将患者纳入富集生物标志物的前瞻性试验可以探索新的靶向方法
- 各个胆道亚部位之间 **TMB** 存在差异，其中胆囊原发部位最高，因此这可能是免疫肿瘤学联合治疗中的潜在考虑因素
- 需要开展进一步的随机 III 期临床试验来评估靶向 **FGFR2** 遗传改变
 - 安慰剂对照设计可用于评估 **FGFR2** 靶向疗法，因为在 2 线和 3 线治疗中不存在已确立的活性对照
- 仍然存在对可以规避继发性耐药突变机制的 **FGFR2** 抑制剂的未满足需求

非 CRC 癌症

讨论者 – O' Reilly EM

研究目的（CARRIE: 摘要 LBA29 – Ko AH, et al）

- 评估 **istiratumab** 固定剂量方案联合白蛋白结合型紫杉醇和吉西他滨治疗转移性胰腺癌和高游离 **IGF-1** 患者的疗效和安全性

研究设计

- 在 CARRIE，一项随机、双盲、安慰剂对照、II期研究中，患者 (n=88) 随机分配 (2:1) 接受 **istiratumab 2.8 g iv (q2w) + 白蛋白结合型紫杉醇***和吉西他滨[†]与安慰剂 iv (q2w) + 白蛋白结合型紫杉醇和吉西他滨[†]

关键结果

- 在高 IGF-1 队列中，实验与对照组中，mPFS 分别为 3.6 与 7.3 个月

AE, n (%)	Istiratumab + 白蛋白结合型紫杉醇 + 吉西他滨 (n=43)		安慰剂 + 白蛋白结合型紫杉醇 + 吉西他滨 (n=45)	
	全部等级	等级 ≥3	全部等级	等级 ≥3
≥1 例 TEAE	43 (100)	32 (74.4)	44 (100)	33 (75.0)

- 最常见的 TEAE 为腹泻、皮疹、食欲减退、疲乏和恶心
- 实验组中没有导致死亡的 SAE，对照组中有两例

*125 mg/m² iv; [†]1000 mg/m² iv 每周一次（3 周给药/1 周停药）

Ko AH, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA29
Pruitt SK, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 625PD
Chang H, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 626PD

非 CRC 癌症 讨论者 – O' Reilly EM

研究目的（KEYNOTE-158: 摘要 625PD – Pruitt SK, et al）

- 评估帕博利珠单抗单药治疗在不可切除和/或转移性晚期胆管腺癌患者中的疗效和安全性
- 研究设计
- 在这项多个队列的单组、非随机试验中，患者 (n=104) 在被证实不耐受标准治疗后接受帕博利珠单抗 200 mg iv (q3w) 为期 2 年或直至 PD/生存随访

关键结果

	总体 (n=104)	PD-L1+ (n=61)	PD-L1- (n=34)
ORR*, % (95%CI)	5.8 (2.1, 12.1)	6.6 (1.8, 15.9)	2.9 (0.1, 15.3)
PR, n (%)	6 (6)	4 (7)	1 (3)
SD, n (%)	17 (16)	6 (10)	11 (32)
PD, n (%)	65 (63)	44 (72)	17 (50)

- mPFS 和 mOS 分别为 2.0 个月 (95%CI 1.9, 2.1) 和 9.1 (95%CI 5.6, 10.4)
- 3–4 级 TRAE 包括血碱性磷酸酶升高 (1.9%) 和瘙痒、腹泻和非感染性肺炎（各 1.0%）

*仅包括经证实缓解

Ko AH, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA29
Pruitt SK, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 625PD
Chang H, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 626PD

非 CRC 癌症

讨论者 – O' Reilly EM

研究目的（摘要 626PD – Chang H, et al）

- 评估吉西他滨与吉西他滨+ CRT 治疗在已根治性切除的胰腺导管腺癌患者中的疗效和安全性
- 研究设计
- 患者 (n=147) 随机接受 6 个周期的吉西他滨 1000 mg/m² (n=74) 与 3 个周期（之前和之后）的吉西他滨 400 mg/m² qw + CRT 180 cGy/28 次照射 (n=73)

关键结果

	吉西他滨 (n=74)	吉西他滨 + CRT (n=73)	HR (95%CI); p 值
mPFS, 月数	12.1	13.3	0.96 (0.67, 1.37); 0.80
mOS, 月数	23.5	21.5	1.07 (0.74, 1.55); 0.73
局部复发, %	56.8	41.1	NA; 0.056

- 吉西他滨与吉西他滨 + CRT 组中，分别在 66% 和 73% 的患者中观察到 3/4 级不良事件 (p=0.34)

Ko AH, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA29
Pruitt SK, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 625PD
Chang H, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 626PD

非 CRC 癌症

讨论者 – O' Reilly EM

演示者的重点信息

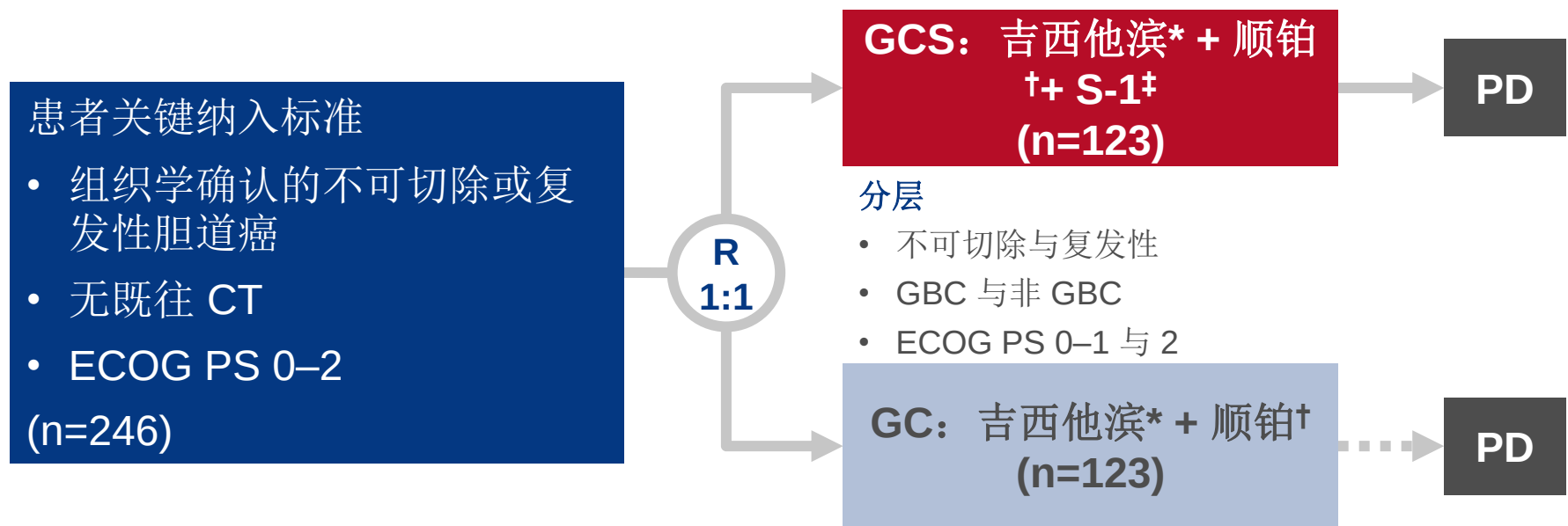
- **Ko** 等人进行的 **CARRIE** 试验是一项规范进行的随机、II 期试验，旨在研究选定的生物标志物并进行前瞻性组织采集，但出现了非预期的结果
 - 对照组中 **mPFS** 比实验组中更高，可能是由于实验组的选择、人群规模和毒性差异所致
- 在 **Pruit** 等人的试验中，晚期胆管癌患者对检查点抑制剂单药的缓解似乎适中，但持久
- 在 **Chang** 等人的试验中，辅助性 **CRT** 与局部复发减少有关，但该研究的人群规模很小，可能无代表性
- 应进一步研究免疫肿瘤学或化疗+免疫肿瘤学方案的联合治疗

Ko AH, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA29
Pruitt SK, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 625PD
Chang H, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 626PD

615O: 吉西他滨、顺铂加 S-1 (GCS) 与吉西他滨、顺铂 (GC) 治疗晚期胆道癌的随机 III 期研究 (KHBO1401-MITSUBA) – Sakai D, et al

研究目的

- 评估吉西他滨 + 顺铂与吉西他滨 + 顺铂 + S-1 在晚期胆道癌患者中的疗效和安全性



主要终点

- OS

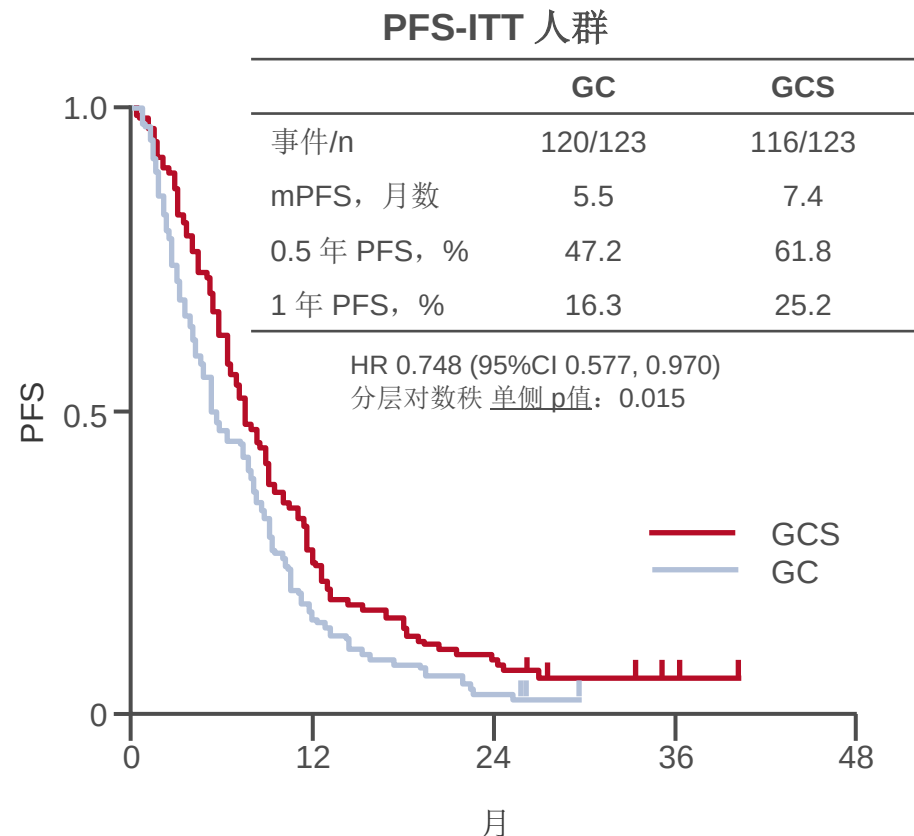
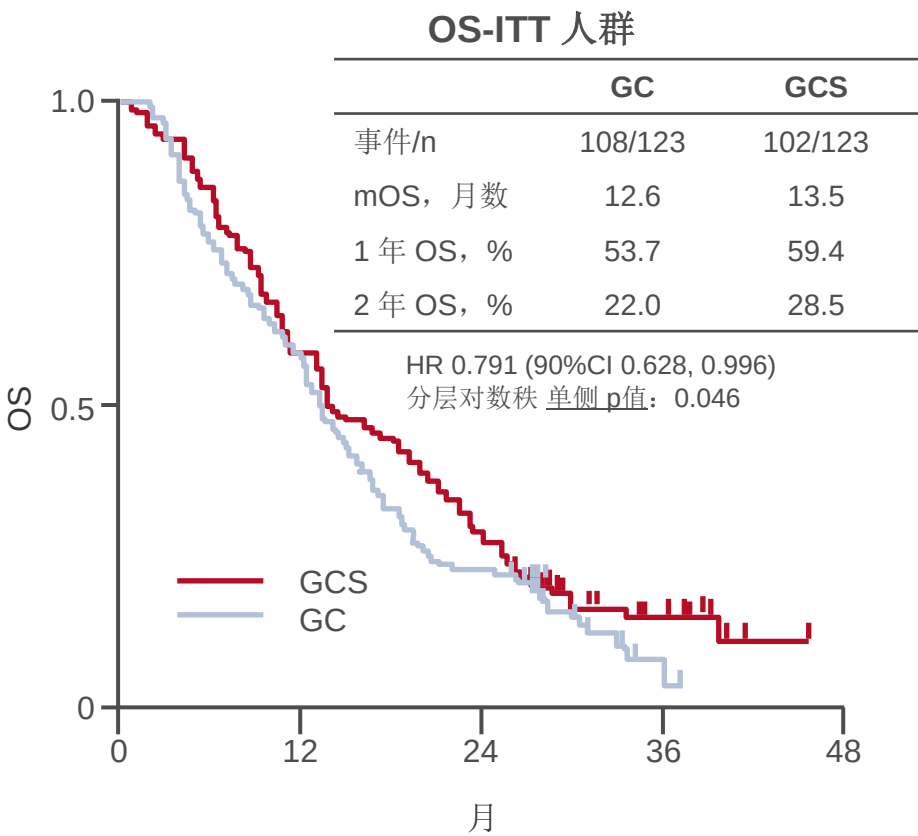
次要终点

- PFS、OR、安全性

*1000 mg/m²; †25 mg/m² iv, 第 1、8 天 q3w; ‡40–60 mg bid, 第 1 - 7 天

615O: 吉西他滨、顺铂加 S-1 (GCS) 与吉西他滨、顺铂 (GC) 治疗晚期胆道癌的随机 III 期研究 (KHBO1401-MITSUBA) – Sakai D, et al

关键结果



GC, 吉西他滨 + 顺铂; GCS, 吉西他滨 + 顺铂 + S-1

Sakai D, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 615O

615O: 吉西他滨、顺铂加 S-1 (GCS) 与吉西他滨、顺铂 (GC) 治疗晚期胆道癌的随机 III 期研究 (KHBO1401-MITSUBA) – Sakai D, et al

关键结果（续）

>10% 的患者发生的 3–4 级不良事件, n (%)	GC (n=122)	GCS (n=119)
中性粒细胞减少症	48	39
贫血	15	8
血小板减少症	21	9
AST	20	15
ALT	16	13
胆道感染	16	17

- 每组都有一例治疗相关的死亡

结论

- 对于晚期胆道癌患者，与吉西他滨+顺铂相比，吉西他滨+顺铂+ S-1 可改善 OS
- 基于这些结果，吉西他滨+顺铂+ S-1 可能被认为是晚期胆道癌患者的新的 SoC

免疫疗法

讨论者 – Keilholz U

研究目的（摘要 1133PD – Hidalgo M, et al）

- 评估 **BL-8040**（一种高亲和力 **CXCR4** 拮抗剂）+ 帕博利珠单抗在转移性胰腺癌患者中的疗效和安全性（**COMBAT** 试验）

研究设计

- 在这项开放性、多中心、IIa 期试验中，在第 1–5 天给予 BL-8040 1.25 mg/kg sc 单药治疗，然后在非连续日给予帕博利珠单抗 200 mg iv + BL-8040 1.25 mg/kg sc tiw，3 周为一周期，长达 2 年

关键结果

- 改良 ITT (mITT*; n=29)，中位治疗时间为 72 (37–267) 天
- 在 mITT 人群中，在 1 例患者中发现基于 RECIST v1.1 的 ORR 为 PR，且肿瘤负荷减少约 40%，9 例患者有 SD，总共 10 例患者有疾病控制
- 所有患者 (n=37) 中的 mOS 为 3.3 个月，6 个月生存率为 34.4%
- 接受 2 线治疗的患者 (n=17) 中，mOS 为 7.5 个月，6 个月生存率为 51.5%
- 有 12 (18.9%) 例 ≥3 级 TRAE 事件，其中皮疹、疹和疹病最常见，有 3 例事件，其次是肌肉骨骼和结缔组织疼痛，有 2 例事件

*mITT 是指接受联合治疗并对疗效进行基线后评估的患者

免疫疗法

讨论者 – Keilholz U

演示者的重点信息

- 既往已经证实转移性胰腺癌对单独的免疫检查点抑制剂不能实现缓解，因此鉴于在接受大量预治疗的患者中观察到疾病控制和 **mOS**，应对该研究作出赞赏
- 应进一步研究这种联合治疗在转移性胰腺癌患者中的应用

胰腺、小腸和肝胆道癌症

肝細胞癌

LBA26: 来自阿特珠单抗 + 贝伐珠单抗在肝细胞癌 (HCC) 治疗中的 Ib 期研究的更新后安全性和临床活性结果 – Pishvaian MJ, et al

研究目的

- 评估贝伐珠单抗联合阿特珠单抗在不可切除或晚期 HCC 患者中的疗效和安全性

患者关键纳入标准

- 不可切除或晚期 HCC
 - Child-Pugh 评分 ≤ 7
 - 无既往全身疗法
 - 无既往抗 CTLA-4、抗 PD-(L)1 抗体治疗
 - ECOG PS 0–1
- (n=103)

阿特珠单抗 1200 mg iv q3w +
贝伐珠单抗 15 mg/kg iv q3w

PD/
毒性/
临床获益
丧失

主要终点

- 安全性、ORR (RECIST v 1.1)

次要终点

- DoR、PFS、TTRP、OS

LBA26: 来自阿特珠单抗 + 贝伐珠单抗在肝细胞癌 (HCC) 治疗中的 Ib 期研究的更新后安全性和临床活性结果 – Pishvaian MJ, et al

关键结果

- 除了每种治疗的现有安全性特征外，没有发现新的安全性信号

AE, n (%)	n=103
任何等级	95 (92)
治疗相关性	84 (82)
3/4 级	41 (40)
治疗相关性	28 (27)
最常见的 ($\geq 20\%$ 的患者中发生)	
食欲减退	29 (28)
疲乏	21 (20)
皮疹	21 (20)
发热	21 (20)

ORR	
总计, n (%)*	23/73 (32)
CR	1/73 (1)
PR	22/73 (30)
SD	33/73 (45)
PD	13/73 (18)
PFS*, 月	
中位值 (范围)	14.9 (0.5–23.9+)

*4 (6%) 例患者的数据不可评估或缺失

LBA26: 来自阿特珠单抗 + 贝伐珠单抗在肝细胞癌 (HCC) 治疗中的 Ib 期研究的更新后安全性和临床活性结果 – Pishvaian MJ, et al

结论

- 在 HCC 患者中，阿特珠单抗 + 贝伐珠单抗经证明有良好的活性和持久的缓解
- 阿特珠单抗 + 贝伐珠单抗通常可耐受，未观察到新的安全性信号

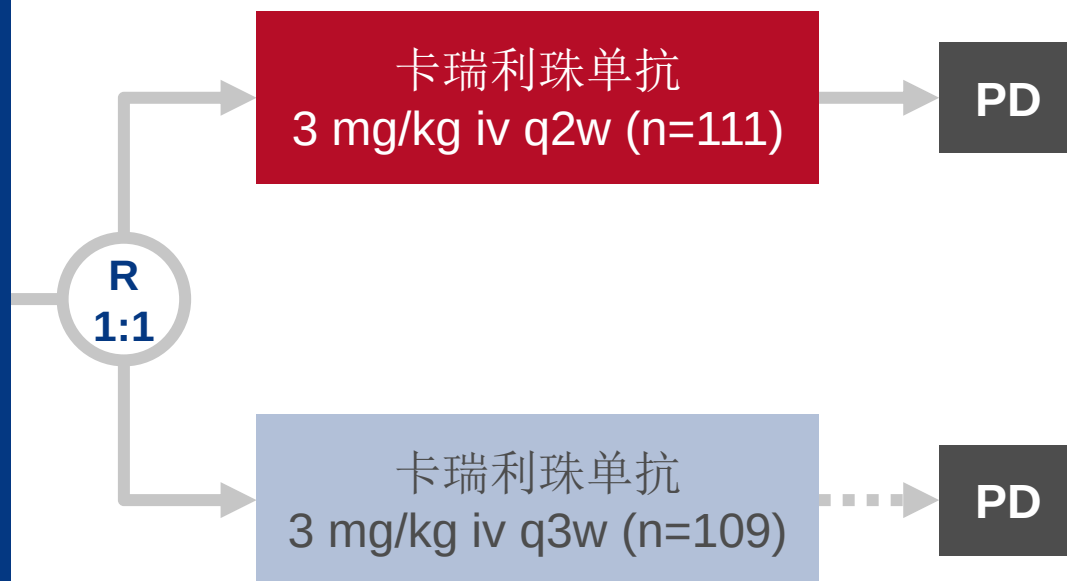
LBA27: 一项随机、多中心、2 期研究, 旨在评估既往全身性治疗失败或无法耐受的晚期肝细胞癌 (HCC) 受试者中的 SHR-1210 (PD-1 抗体) – Qin SK, et al

研究目的

- 评估卡瑞利珠单抗 (SHR-1210) 在中国晚期 HCC 患者中的疗效和安全性

患者关键纳入标准

- 组织学或细胞学证实的晚期 HCC
 - 在 ≥ 1 种既往全身治疗期间进展或不耐受
 - 不适合手术或局部治疗
 - Child-Pugh A 或 B (≤ 7)
 - ≥ 1 个可测量病灶
 - ECOG PS 0-1
- (n=220)



主要终点

- ORR、6 个月 OS 率

次要终点

- DCR、DoR、TTP、TTR、PFS、OS、安全性

LBA27: 一项随机、多中心、2 期研究, 旨在评估既往全身性治疗失败或无法耐受的晚期肝细胞癌 (HCC) 受试者中的 SHR-1210 (PD-1 抗体) – Qin SK, et al

关键结果

	全部 (n=217)	q2w 组 (n=109)	q3w 组 (n=108)
确认的 ORR, n (%) [95%CI]	30 (13.8) [9.5, 19.1]	12 (11.0) [5.8, 18.4]	18 (16.7) [10.2, 25.1]
最佳 OR, n (%)			
CR	0	0	0
PR	30 (13.8)	12 (11.0)	18 (16.7)
SD	67 (30.9)	40 (36.7)	27 (25.1)
PD	98 (45.2)	44 (40.4)	54 (50.1)
不可评价的	22 (10.1)	13 (11.9)	9 (8.3)
6 个月 OS 率, % (95%CI)	74.7 (68.3, 79.9)	76.1 (67.0, 83.1)	73.1 (63.7, 80.5)
DCR, n (%) [95%CI]	97 (44.7) [38.0, 51.6]	52 (47.7) [38.1, 57.5]	45 (41.7) [32.3, 51.5]
中位 TTR, 月 (范围)	2.0 (1.7–6.2)	2.0 (1.7–6.1)	2.1 (1.9–6.2)
中位 DoR, 月 (范围)	NR (2.5–15.4+)	NR (2.5–15.4+)	NR (2.5–12.4+)
持续存在的缓解, n/N (%)	22/30 (73.3)	9/12 (75.0)	13/18 (72.2)
中位 TTP, 月 (95%CI)	2.6 (2.0, 3.3)	3.2 (1.9, 3.4)	2.1 (2.0, 3.4)
中位 PFS, 月数 (95%CI)	2.1 (2.0, 3.2)	2.3 (1.9, 3.2)	2.0 (2.0, 3.2)

LBA27: 一项随机、多中心、2 期研究, 旨在评估既往全身性治疗失败或无法耐受的晚期肝细胞癌 (HCC) 受试者中的 SHR-1210 (PD-1 抗体) – Qin SK, et al

关键结果 (续)

患者, n (%)	全部 (n=217)	q2w 组 (n=109)	q3w 组 (n=108)
所有级别的 TRAEs	197 (90.8)	99 (90.8)	98 (90.7)
3/4 级	42 (19.4)	21 (19.3)	21 (19.4)
导致死亡	2 (0.9)	2 (1.8)	0
严重 TRAE	21 (9.7)	14 (12.8)	7 (6.5)
导致永久性停止治疗	6 (2.8)	3 (2.8)	3 (2.8)
导致暂时停止治疗	30 (13.8)	18 (16.5)	12 (11.1)

结论

- 在预先接受治疗的中国晚期 HCC 患者中, 卡瑞利珠单抗 q2w 和 q3w 提供了临床上有意义的疗效并且通常耐受良好
- 虽然本研究中索拉非尼经治患者的基线特征比纳武单抗和帕博利珠单抗研究更差, 但卡瑞利珠单抗产生了可比的疗效和安全性

讨论者 – Cheng A

研究目的（**REACH and REACH-2: 摘要622PD – Zhu AX, et al**）

- 评估雷莫芦单抗和 **BSC** 对比安慰剂和 **BSC** 在既往索拉非尼治疗后的 **HCC** 患者参与的两项全球 III 期研究（**REACH** 和 **REACH-2**）中的疗效和安全性

研究设计

- 患者（**REACH** 中 n=565；**REACH-2** 中 n=292）随机分配（分别为1：1 和 2：1）接受雷莫芦单抗 8 mg/kg iv q2w/周期和 **BSC** 与安慰剂 q2w/周期和 **BSC**
- 来自 **REACH** 试验的基线 **AFP** ≥ 400 ng/mL 的患者 (n=250) 与 **REACH-2** 的患者合并

关键结果

至 FHSI-8 总评分恶化的时间	雷莫芦单抗 (n=316)	安慰剂 (n=226)	HR (95%CI)	p 值
事件	154	104	0.725 (0.559, 0.941)	0.0152
中位数, 月	3.3	1.9		

- 在 **REACH** (**AFP** ≥ 400 ng/mL) 和 **REACH-2** 研究中观察到雷莫芦单抗治疗延迟有临床意义恶化的显著趋势

讨论者 – Cheng A

演示者的重点信息

- 应该赞赏 **REACH** 研究的研究者，因其证明雷莫芦单抗单药治疗作为 **HCC** 患者的 **2 线** 治疗时显示出减少疾病相关症状上的一致趋势

胰腺、小肠和肝胆道癌症

神经内分泌肿瘤

神经内分泌肿瘤

讨论者 – Grande E

研究目的（摘要 1312PD – Walter T, et al）

- 评估肝病进展的患者中，对 **GI NET** 转移灶进行 **TALT** 后依维莫司的疗效和安全性（**FFCD 1104-EVACEL-GTE** 试验）

研究设计

- 在这项单组 II 期研究中，有 1/2 级胃肠道 **NET** 且一年内肝病进展的患者 (n=74) 接受 **TALT**，7 天后接受依维莫司 10 mg/天治疗，长达 24 个月或直到疾病进展

关键结果

- 第 24 个月的肝脏 **PFS** 率为 30% (95%CI 21, 40)，中位肝脏 **PFS** 为 18 (95%CI 13, 22) 个月，**mPFS** 为 17 个月 (95%CI 12, 22)
- **mOS** 为 51 个月 (95%CI 33, 60)，**ORR** 为 54%
- >10% 的患者发生的最常见的 >2 级不良事件为肝酶水平升高 (55%)、疲乏 (18%)、腹泻 (16%) 和贫血 (12%)

神经内分泌肿瘤

讨论者 – Grande E

研究目的（摘要 1313PD – Okuyama H, et al）

- 评估依维莫司对铂类 CT 难治性或不耐受的胰腺神经内分泌癌患者的疗效和安全性

研究设计

- 组织学证实的胰腺 NEC 和 ECOG PS 0–2 的患者 (n=25) 接受依维莫司 10 mg/天直至疾病进展或发生毒性

关键结果

- 中位治疗持续时间为 35.0 天（范围 3–263）
- mPFS (n=23) 为 1.15 个月 (95%CI 0.9, 3.1)，3 个月 PFS 率为 32%
- mOS (n=23) 为 7.5 个月 (95%CI 3.1, 13.5)
- >10% 的患者发生的 ≥ 3 级 AE 包括高血糖症 (20%)、贫血 (16%)、血小板减少症 (16%) 和低钠血症 (12%)

神经内分泌肿瘤

讨论者 – Grande E

演示者的重点信息

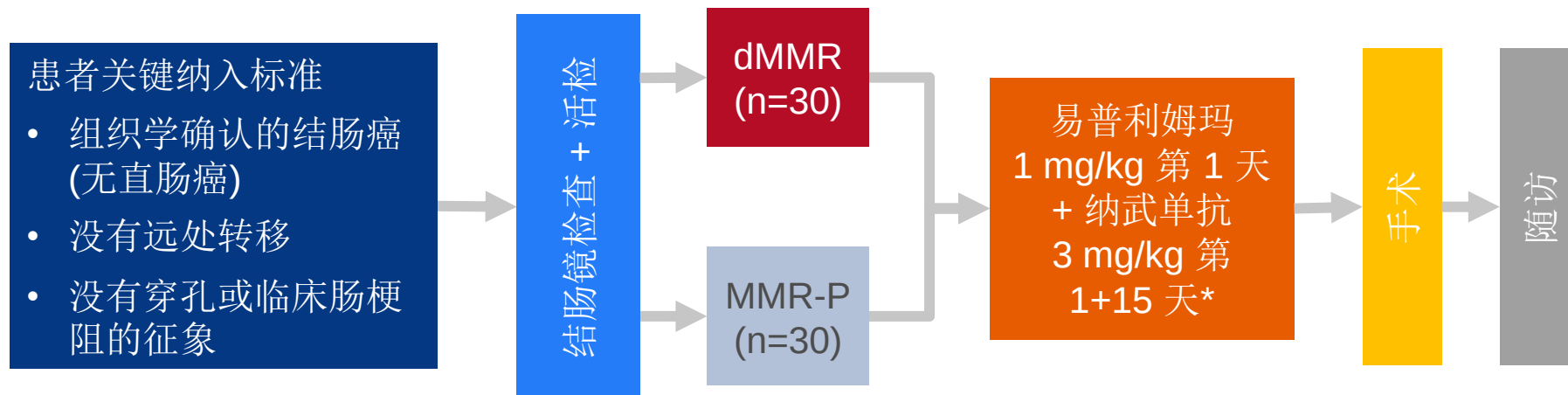
- **Walter** 等人的研究是第一项评估 **GI NET** 中的 **TALT** 后的依维莫司治疗的研究，但未达到主要终点，且肝毒性似乎很高
- 该研究未阐明是否应在 **TALT** 后直接使用靶向疗法或直至进展时使用？
- 在 **Okuyama** 等人的研究中，对治疗的缓解与其他靶向治疗相当，在 **2** 例患者中观察到持久活性，对于那些不适合接受铂类 **CT** 治疗的患者，可能是一种潜在的治疗选择
- **3** 级 **NET** 和神经内分泌癌患者中仍存在未满足的需求

结肠、直肠和肛门癌

LBA37_PR: 新辅助易普利姆玛加纳武单抗治疗早期结肠癌 – Chalabi M, et al

研究目的

- 评估新辅助易普利姆玛 + 纳武单抗治疗在早期结肠癌患者中的疗效和安全性



主要终点

- 安全性/可行性

次要终点

- 有效性、缓解和TMB的相关性、IFN γ 、基因标签、T 细胞浸润、TCR 克隆性

*除研究治疗外，半数 MMR-P 患者接受塞来昔布和其他联合治疗

LBA37_PR: 新辅助易普利姆玛加纳武单抗治疗早期结肠癌 – Chalabi M, et al

关键结果

- 在纳入研究的 19 例患者中，14 例可评估；从治疗到手术的中位时间为 32 天 (IQR 28–35)
- 未发生由于安全性原因而延迟手术

TRAE (n=14)	1/2 级, n (%)	3级, n (%)
合计	10 (71)	5 (36)
肉样瘤样反应	1 (7)	0
腹痛*	0	1 (7)
皮疹	0	1 (7)
口干	4 (29)	0
输液反应	2 (14)	0
皮肤干燥	1 (7)	0
关节炎	1 (7)	0
腹泻	1 (7)	0
腹腔感染	0	1 (7)
吻合口渗漏	0	1 (7)
肺炎	0	1 (7)

术后**

*假性进展引起的腹痛；

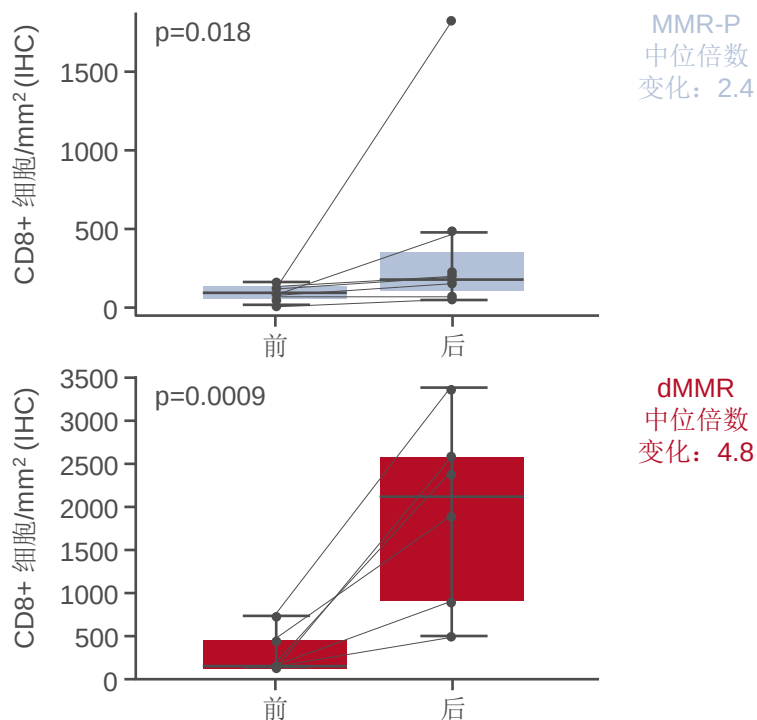
**不归因于免疫检查点抑制剂

LBA37_PR: 新辅助易普利姆玛加纳武单抗治疗早期结肠癌 – Chalabi M, et al

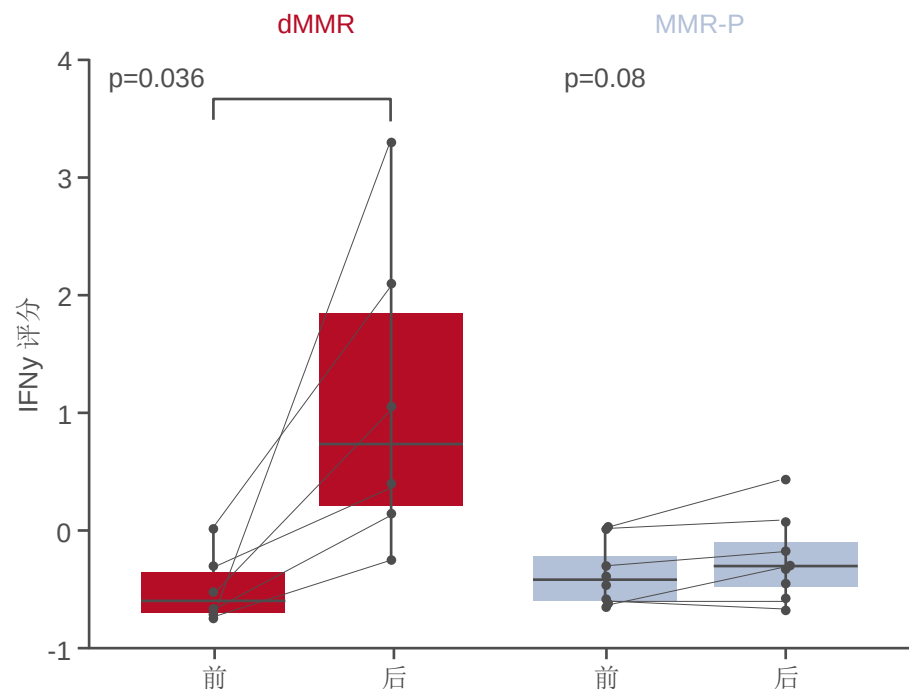
关键结果 (续)

- 在所有 dMMR 肿瘤中观察到重大缓解
- 治疗前 CD3 浸润不能预测治疗缓解

dMMR 和 MMR-P 肿瘤中 CD8+ T 细胞增加



IFN γ 评分显著增加 治疗后



LBA37_PR: 新辅助易普利姆玛加纳武单抗治疗早期结肠癌 – Chalabi M, et al

关键结果（续）

- 治疗前和治疗后 TCR 克隆性在 dMMR 或 MMR-P 中没有显著差异
- 治疗前免疫基因标记不能预测对治疗的缓解

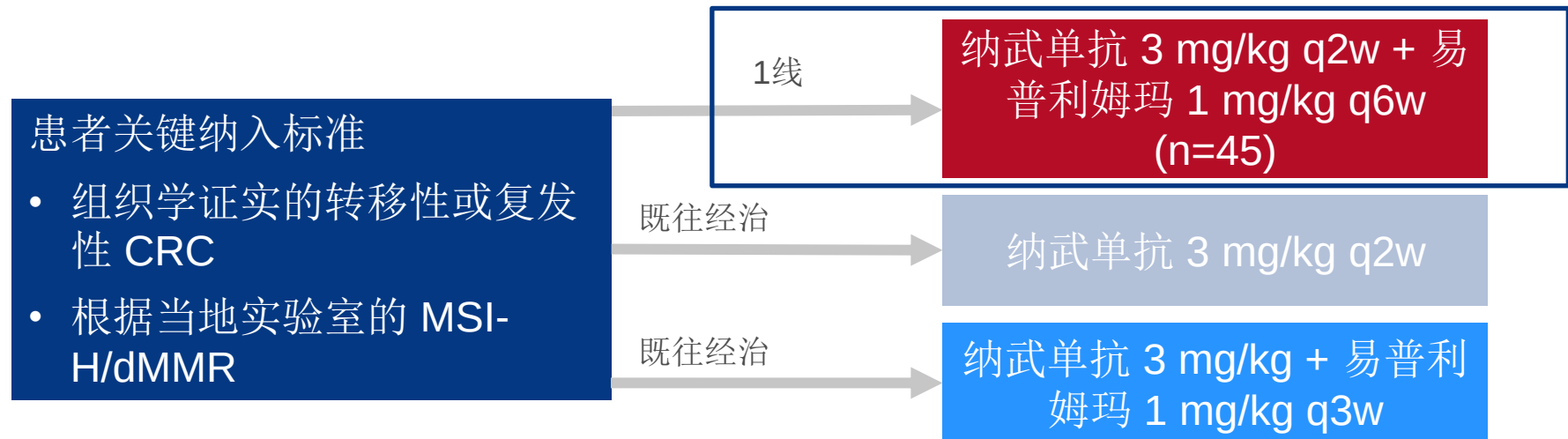
结论

- 对于早期结肠癌患者，易普利姆玛+纳武单抗的短期术前治疗是安全的，并且与所有 dMMR 肿瘤中的重大病理缓解相关
- 治疗前的肿瘤炎症测量指标不能预测缓解
- 这些结果需要在更大试验中得到证实

LBA18_PR: 纳武单抗 (NIVO) 加低剂量易普利姆玛 (IPI) 作为微卫星不稳定性-高/错配修复缺陷 (MSI-H/dMMR) 转移性结直肠癌 (mCRC) 的一线治疗的持久临床获益 – Lenz HJ, et al

研究目的

- 评估在 CheckMate-142 研究中用于 1 线治疗的纳武单抗+低剂量易普利姆玛在 MSI-H/dMMR mCRC 患者中的疗效和安全性



主要终点

- ORR (研究者评估的 RECIST v1.1)

次要终点

- 通过盲法独立审查确定的 ORR、DCR*、DoR、PFS、OS 和安全性

*CR、PR 或 SD ≥12 周的患者除以接受治疗的患者数

LBA18_PR: 纳武单抗 (NIVO) 加低剂量易普利姆玛 (IPI) 作为微卫星不稳定性-高/错配修复缺陷 (MSI-H/dMMR) 转移性结直肠癌 (mCRC) 的一线治疗的持久临床获益 – Lenz HJ, et al

关键结果

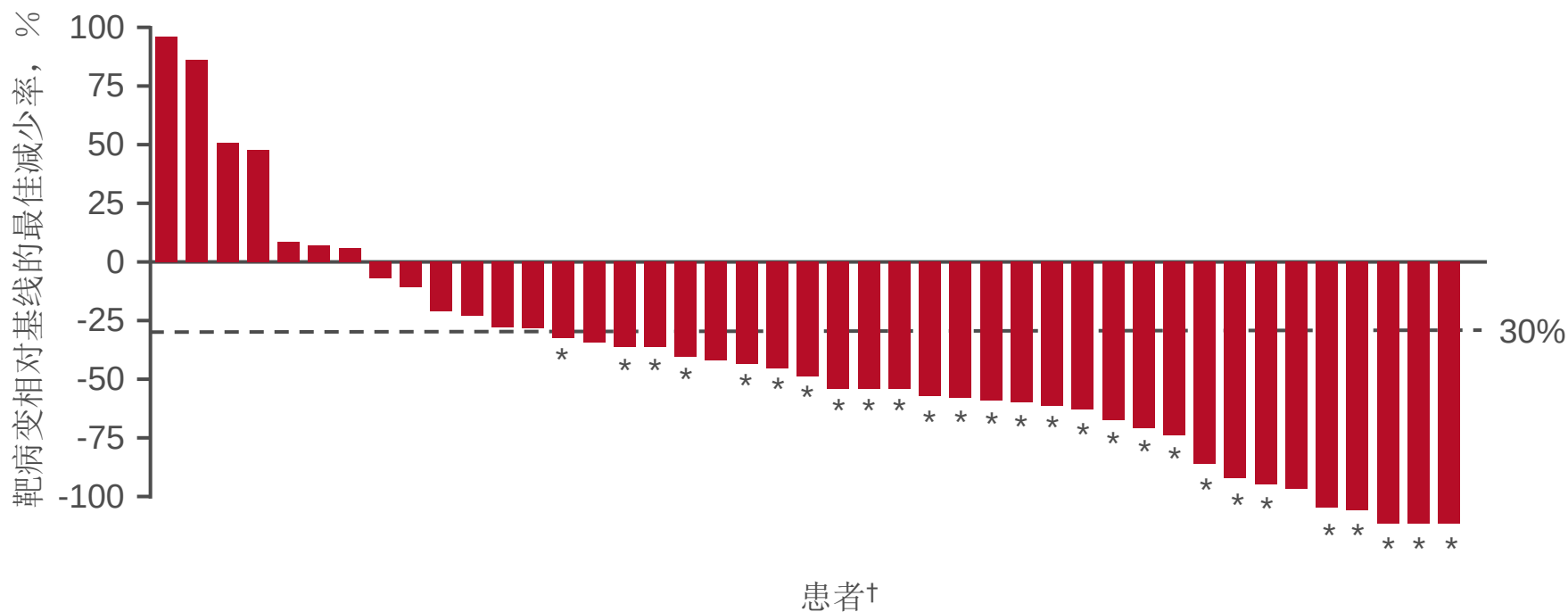
研究者评估	纳武单抗 3 mg/kg q2w + 易普利姆玛 1 mg/kg q6w (n=45)
ORR*, n (%) [95%CI]	27 (60) [44.3, 74.3]
最佳 OR, n (%)	
CR	3 (7)
PR	24 (53)
SD	11 (24)
PD	6 (13)
未确定	1 (2)
DCR, n (%) [95%CI]	38 (84) [70.5, 93.5]
12 个月 PFS 率, % (95%CI)	77 (62.0, 87.2)
12个月 OS 率, % (95%CI)	83 (67.6, 91.7)

- 无论肿瘤 PD-L1表达、*BRAF* 或 *KRAS* 突变状态或 Lynch 综合征的诊断如何，均观察到缓解
 - 在 17 例 *BRAF* 突变患者中，ORR 为 71%，DCR 为 88%

LBA18_PR: 纳武单抗 (NIVO) 加低剂量易普利姆玛 (IPI) 作为微卫星不稳定性-高/错配修复缺陷 (MSI-H/dMMR) 转移性结直肠癌 (mCRC) 的一线治疗的持久临床获益 – Lenz HJ, et al

关键结果（续）

靶病变的最佳减少率



- 84% 的患者中观察到肿瘤负荷相对基线减少

*基于研究者评估的确认的缓解;

†基于研究者评估的可评估患者

LBA18_PR: 纳武单抗 (NIVO) 加低剂量易普利姆玛 (IPI) 作为微卫星不稳定性-高/错配修复缺陷 (MSI-H/dMMR) 转移性结直肠癌 (mCRC) 的一线治疗的持久临床获益 – Lenz HJ, et al

关键结果（续）

患者, n (%)	纳武单抗 3 mg/kg q2w + 易普利姆玛 1 mg/kg q6w (n=45)	
	任何等级	3–4 级
任何 TRAE	35 (78)	7 (16)
任何严重	6 (13)	3 (7)
任何导致停药的严重 TRAE	3 (7)	1 (2)
>10% 的患者报告的 TRAE		
瘙痒	11 (24)	0
甲状腺功能减退症	8 (18)	1 (2)
虚弱	7 (16)	1 (2)
关节痛	6 (13)	0
脂肪酶升高	5 (11)	0
恶心	5 (11)	0
皮疹	5 (11)	0

结论

- 在患有 MSI-H/dMMR mCRC 的患者中，1 线纳武单抗+低剂量易普利姆玛治疗显示出稳健且持久的临床获益，并且通常具有良好耐受性
- 纳武单抗+低剂量易普利姆玛可能是该患者人群的潜在的新的 1 线治疗选择

LBA19: BRAFwt 转移性结直肠癌 (mCRC) 中氟嘧啶 (FP) + 贝伐珠单抗 (BEV) + 阿特殊单抗对比 FP/BEV: MODUL 队列 2 的发现 - 一线诱导治疗后生物标志物驱动的维持治疗的一项多中心、随机试验 – Grothey A, et al

研究目的

- 评估氟嘧啶 + 贝伐珠单抗 + 阿特殊单抗作为 MODUL 研究队列 2 中 MSS mCRC 患者的 1 线维持治疗的疗效和安全性（队列 1，BRAF 突变体；队列 3，HER2+；和队列 4，HER2-, BRAF WT）

诱导治疗

- FOLFOX + 贝伐珠单抗 8 个周期
- 或
- FOLFOX + 贝伐珠单抗 6 个周期，之后 5FU/LV + 贝伐珠单抗 2 个周期

CR
PR
SD

队列 2 BRAF
WT

R
2:1

生物标志物驱动维持治疗

氟嘧啶 + 贝伐珠单抗 +
阿特殊单抗
(n=297)

PD

氟嘧啶 + 贝伐珠单抗
(n=148)

PD

主要终点

- PFS (RECIST v1.1)

次要终点

- OS、ORR、DCR、TTR、DoR、ECOG 变化和安全性

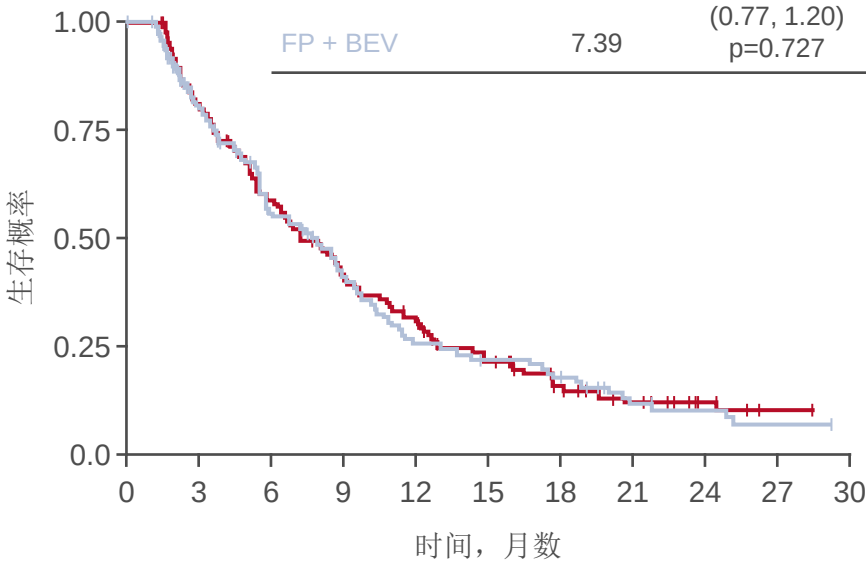
LBA19: BRAFwt 转移性结直肠癌 (mCRC) 中氟嘧啶 (FP) + 贝伐珠单抗 (BEV) + 阿 特殊单抗对比 FP/BEV: MODUL 队列 2 的发现 - 一线诱导治疗后生物标志物驱动的维 持治疗的一项多中心、随机试验 – Grothey A, et al

关键结果

PFS 和 OS（中位随访期 18.7 个月）

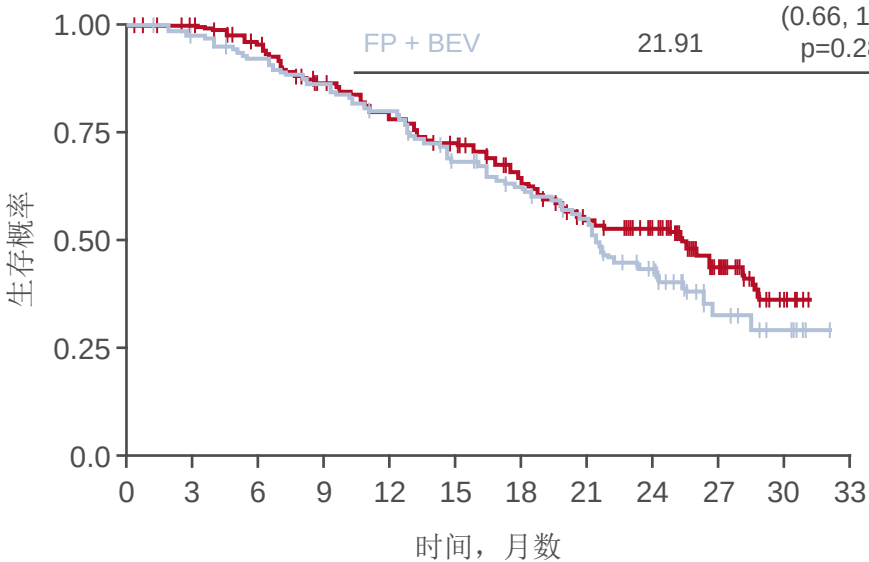
PFS

	mPFS, 月	分层 HR (95%CI)
FP + BEV + ATZ	7.20	0.96 (0.77, 1.20)
FP + BEV	7.39	p=0.727



OS

	mOS, 月	分层 HR (95%CI)
FP + BEV + ATZ	22.05	0.86 (0.66, 1.13)
FP + BEV	21.91	p=0.283



面临风险的人数

FP + BEV + ATZ	297	224	147	103	70	49	29	16	6	1	1
FP + BEV	148	109	74	55	29	21	17	6	3	1	0

297	293	275	244	214	189	164	104	70	28	8	0
148	142	130	120	108	94	79	49	30	14	5	0

LBA19: BRAFwt 转移性结直肠癌 (mCRC) 中氟嘧啶 (FP) + 贝伐珠单抗 (BEV) + 阿特殊单抗对比 FP/BEV: MODUL 队列 2 的发现 - 一线诱导治疗后生物标志物驱动的维持治疗的一项多中心、随机试验 – Grothey A, et al

关键结果（续）

患者, n (%)	氟嘧啶 + 贝伐珠单抗 + 阿特殊单抗 (n=293)	氟嘧啶 + 贝伐珠单抗 (n=143)
TEAE	276 (94.2)	124 (86.7)
等级 ≥3	110 (37.5)	43 (30.1)
5 级	3 (1.0)*	1 (0.7)†
任何严重 TEAE	28 (9.6)	6 (4.2)
导致治疗停止的 TEAE	36 (12.3)	16 (11.2)

结论

- 对于 **BRAF WT mCRC** 患者，将阿特殊单抗与氟嘧啶 + 贝伐珠单抗联合作为 **1 线**维持治疗并未使生存改善（**PFS** 和 **OS**）
- 未确定阿特殊单抗 + 氟嘧啶 + 贝伐珠单抗的新的安全性信号

*脓毒性休克、心脏病发作、复发性假单胞菌胸部感染；

†结肠穿孔

Grothey A, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA19

LBA20: TRIBE2: GONO 在不可切除的转移性结直肠癌 (mCRC) 患者 (pts) 中一线和二线治疗的 III 期随机策略研究 – Cremolini C, et al

研究目的

- 评估三种一线活性化疗药物（三联 FOLFOXIRI）是否比预先计划的序贯策略，即 2 线后续治疗方案 (FOLFOX – FOLFIRI) 联合持续抗血管生成治疗更有益

患者关键纳入标准

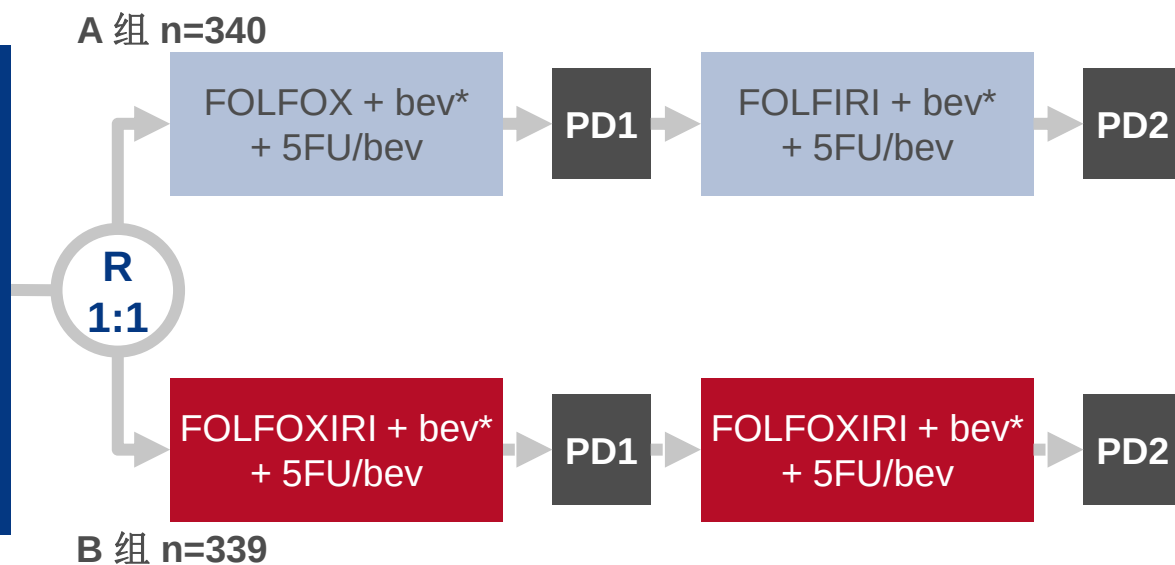
- 未对转移进行预治疗的不可切除（局部评估）mCRC
- 没有含奥沙利铂的辅助 CT
- 如果在复发前 >6 个月完成，则允许使用辅助氟嘧啶治疗
- ECOG PS ≤2（或，如果年龄为 71–75 岁，则 PS=0）

(n=679)

主要终点

- PFS2

*最多 8 个周期



次要终点

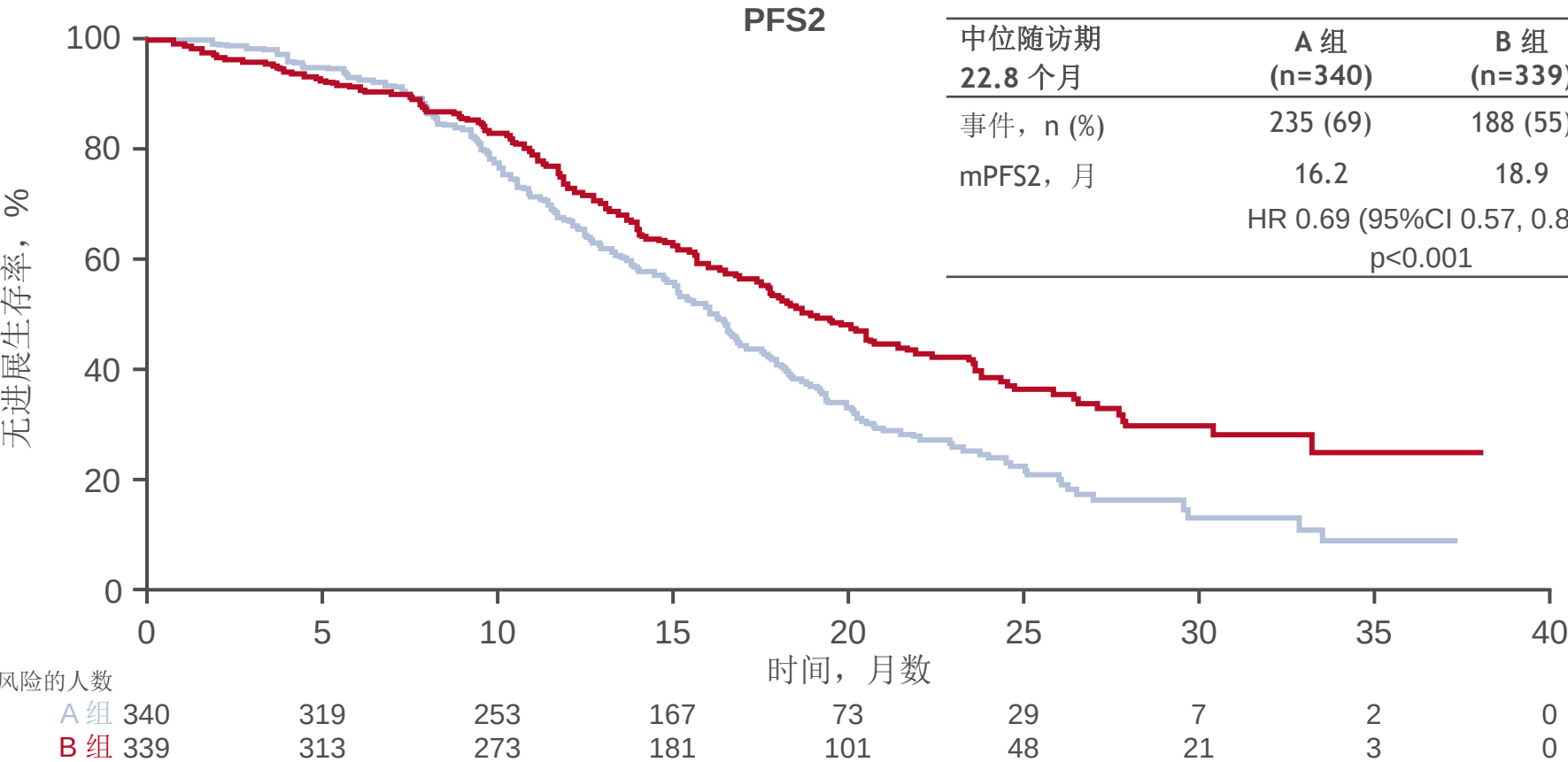
- PFS1

Cremolini C, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA20

LBA20: TRIBE2: GONO 在不可切除的转移性结直肠癌 (mCRC) 患者 (pts) 中一线和二线治疗的 III 期随机策略研究 – Cremolini C, et al

关键结果

- FOLFOXIRI/贝伐珠单抗后在 PD 后重新启用相同的药物优于 FOLFOX/贝伐珠单抗后进行 FOLFIRI/贝伐珠单抗治疗的预先计划的序贯策略



LBA20: TRIBE2: GONO 在不可切除的转移性结直肠癌 (mCRC) 患者 (pts) 中一线和二线治疗的 III 期随机策略研究 – Cremolini C, et al

关键结果（续）

- 1 线 FOLFOXIRI/贝伐珠单抗的缓解率高于 FOLFOX/贝伐珠单抗（61% 与 50%； $p=0.005$ ）且 PFS 更长（12.0 与 9.9 个月，HR 0.73 [95%CI 0.62, 0.87]； $p<0.001$ ）
- OS 的结果不完备（大约 40% 的事件）
- 两个治疗组的 AE 相似，但与 FOLFOX/贝伐珠单抗相比，1 线 FOLFOXIRI/贝伐珠单抗组中腹泻（5% 与 17%）、中性粒细胞减少（21% 与 50%）和发热性中性粒细胞减少（3% 与 7%）的发生率较高
- 总共有 86% 和 74% 的患者分别在 FOLFOX/贝伐珠单抗和 FOLFOXIRI/贝伐珠单抗治疗期间进展后接受治疗

LBA20: TRIBE2: GONO 在不可切除的转移性结直肠癌 (mCRC) 患者 (pts) 中一线和二线治疗的 III 期随机策略研究 – Cremolini C, et al

结论

- 在不可切除的 mCRC 患者中，FOLFOXIRI/贝伐珠单抗优于预先计划的相同药物序贯暴露策略
- FOLFOXIRI/贝伐珠单抗 1 线治疗并不影响进展后治疗的可行性和疗效
- 本研究中 FOLFOXIRI/贝伐珠单抗的研究结果与之前的 III 期 TRIBE 研究结果具有可比性

452O: 氟嘧啶治疗的 DPYD 基因型指导的剂量个体化: DPYD 变体 DPYD*2A、c.2846A>T、c.1679T>G 和 c.1236G>A 的前瞻性安全性和成本分析

– Henricks LM, et al

研究目的

- 评估氟尿嘧啶治疗的一线 DPYD 基因分型和剂量个体化是否降低重度 (≥ 3 级) 氟嘧啶相关毒性的风险

方法

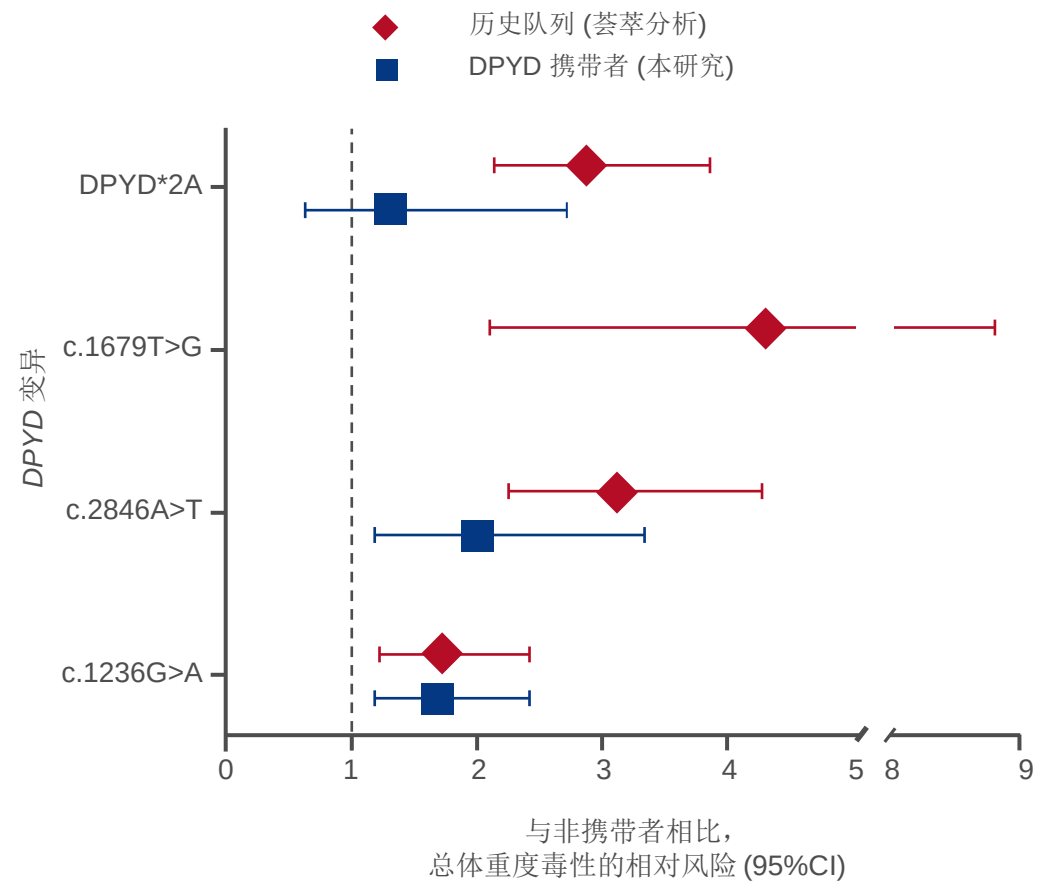
- 在患者开始基于氟嘧啶的治疗前进行 DPYD 基因分型 DPYD*2A、c.2846A>T、c.1679T>G 和 c.1236G>A
- 杂合子 DPYD 变异携带者的初始剂量减少 25% (c.2846A>T, c.1236G>A) 或 50% (DPYD*2A, c.1679T>G)
- DPYD 变异携带者 (n=85) 中重度 (≥ 3 级) 毒性的发生率与研究中的 WT 患者 (n=1018) 以及接受全剂量治疗的 DPYD 变异携带者的历史队列进行了比较

452O: 氟嘧啶治疗的 DPYD 基因型指导的剂量个体化: DPYD 变体 DPYD*2A、c.2846A>T、c.1679T>G 和 c.1236G>A 的前瞻性安全性和成本分析

– Henricks LM, et al

关键结果

- DPYD 基因分型降低了重度毒性的风险
- 在本研究中, DPYD 携带者和 WT 患者的住院风险相似
- 接受 DPYD 基因型指导给药的患者中无毒性相关死亡



452O: 氟嘧啶治疗的 **DPYD** 基因型指导的剂量个体化: **DPYD** 变体 **DPYD*2A**、**c.2846A>T**、**c.1679T>G** 和 **c.1236G>A** 的前瞻性安全性和成本分析

– Henricks LM, et al

结果（续）

- PK 分析表明，**DPYD** 引导和 **WT** 患者的药物暴露相似
- **DPYD** 基因分型策略与成本节省相关

结论

- 通过使用最新 **DPYD** 基因分型实现患者安全性的改善，这种策略在常规临床实践中是可行的并且可以节省成本
- 这些结果表明，**DPYD** 基因型指导的给药剂量应作为新的 **SoC**

10: KRAS 突变体和 RAS/BRAF 野生型结直肠癌细胞在信号转导再连接方面表现出差异，这可能影响未来的治疗策略 – Georgiou A, et al

研究目的

- 评估人类 CRC 细胞系中暴露信号转导抑制剂后磷蛋白的变化，并确定 RAS WT 和 KRAS 突变细胞之间信号转导模式是否存在任何差异

方法

- 共 15 例 RAS WT 和 10 例 KRAS 突变体人 CRC 细胞系模型与 13 例患者的胸腔积液和腹水结合使用
- 将细胞暴露于靶向药物（吉非替尼、pictilisib、AZD5363、依维莫司、曲美替尼和维莫非尼）1小时；Luminex200® 基于多重抗体的平台用于同时定量 55 种磷蛋白（与 TK 受体、非 TK 受体、血管生成受体、MAPK 通路、JNK 通路、P13K 通路、JAK/STAT 通路、Wnt B-连环蛋白、细胞周期和免疫应答相关）
 - 仅 ± 2 平均值（对照组）标准偏差的变化幅度才被认为是重要的

10: KRAS 突变体和 RAS/BRAF 野生型结直肠癌细胞在信号转导再连接方面表现出差异，这可能影响未来的治疗策略 – Georgiou A, et al

关键结果

- 在 RAS WT 和 KRAS 突变细胞系中，最常见的下调磷蛋白是靶向磷蛋白（例如 pEGFR）和药物靶点下游的效应磷蛋白（例如 pRPS6、p70-S6K、pMSK1）
- Logistic 回归分析显示，与 RAS WT 细胞相比，暴露吉非替尼、pictilisib 和依维莫司 1 小时后，KRAS 突变细胞中的 pMEK 上调显著更高 ($p<0.05$)
- 在暴露于维莫非尼的 KRAS 突变和 RAS WT 细胞中均发生 pMEK 上调
- Pictilisib 在 KRAS 突变细胞中的 PI3K 抑制与磷蛋白的显著差异相关，导致 MAPK 和 PI3K 通路中所选磷蛋白的上调
 - P13K 抑制剂 GI_{50} 与磷蛋白变化相关

10: KRAS 突变体和 RAS/BRAF 野生型结直肠癌细胞在信号转导再连接方面表现出差异，这可能影响未来的治疗策略 – Georgiou A, et al

关键结果（续）

- 吉非替尼抑制 EGFR 也与显著差异相关，即 MAPK 和 PI3K 通路中所选的磷蛋白上调
 - 对吉非替尼的敏感性与磷蛋白变化相关
- 在患者样本中观察到的 EGFR 抑制后的磷蛋白组学变化显示出比在细胞系中观察到的更大变异性
- 在既往暴露西妥昔单抗的 RAS WT 患者中观察到耐药性。磷蛋白变化反映了 KRAS 突变细胞系的变化，在 RAS WT 细胞中许多 pRTK 额外上调

结论

- 在暴露靶向治疗后，KRAS 突变体和 RAS WT CRC 细胞之间信号转导的重新连接存在显著差异
- 在规划未来的靶向联合治疗时，应考虑不同的信号转导结果
 - 例如，在 KRAS 突变 CRC 患者中，应评估 MEK 或 ERK 抑制

453PD: 一线 mFOLFOXIRI + 帕尼单抗对比 FOLFOXIRI 治疗 RAS wt mCRC: AIO 随机 II 期 VOLFI 试验 (KRK-0109) – Geissler M, et al

研究目的

- 评估 mFOLFOXIRI + 帕尼单抗对比 FOLFOXIRI 作为 1 线治疗在 RAS WT 不可切除 mCRC 患者中的疗效和安全性

研究设计

- 患者 (n=96) 随机分配 (2:1) 接受 mFOLFOXIRI* + 帕尼单抗 6 mg/kg q2w 对比 FOLFOXIRI† q2w，直至PD、可切除或最多 12 个周期

关键结果

	mFOLFOXIRI + 帕尼单抗 (n=63)	FOLFOXIRI (n=33)	OR (95%CI); p 值
ORR, % (95%CI)	87.3 (76.5, 94.4)	60.6 (42.1, 77.1)	4.5 (1.6, 12.4); 0.004

- mFOLFOXIRI + 帕尼单抗对比 FOLFOXIRI 治疗的 RAS/BRAF WT 患者的 mPFS 分别为 12.0 (95%CI 9.6, 13.3) 与 10.8 (95%CI 9.2, 12.2) 个月 (HR 0.760 [95%CI 0.41, 1.40]; p=0.38)

结论

- 在 RAS WT mCRC 患者中，mFOLFOXIRI + 帕尼单抗显著改善 ORR，但未导致 PFS 延长

*伊立替康 150 mg/m²、奥沙利铂 85 mg/m²、LV 200 mg/m²、5FU 3000 mg/m² CIV; †伊立替康 165 mg/m²、奥沙利铂 85 mg/m²、LV 200 mg/m²、5FU 3200 mg/m² CIV

Geissler M 等人, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 453PD

LBA22: 阴性超选择的 RAS 野生型 (wt) 转移性结直肠癌 (mCRC) 患者被随机分配到一线 FOLFOX 加帕尼单抗 (Pan), 然后接受 5FU/LV 加 Pan 或 Pan 单药维持治疗: VALENTINO 研究的转化分析 – Morano F, et al

研究目的

- 评估 RAS WT mCRC 患者中 1 线 FOLFOX-4 + 帕尼单抗, 后续 5FU/LV 或帕尼单抗单药维持治疗之间的非劣效性, 并评估作为单一生物标志物的 PRESSING 测试组*

研究设计

- 将未治疗的不可切除的 RAS WT mCRC 患者 (n=224) 随机分配 (1:1), 接受 FOLFOX-4 + 帕尼单抗 6 mg/kg, 最多 8 个周期, 然后接受帕尼单抗 + 5FU/LV (A 组) 或帕尼单抗单药治疗 (B 组) 作为维持治疗

结果

PRESSING测试组可评估人群 (n=189)	PRESSING 阳性 (n=46) 与 阴性 (n=143)	PRESSING 阳性: Pan (n=22) 与 Pan + 5FU/LV (n=24)	PRESSING 阴性: Pan (n=67) 与 Pan + 5FU/LV (n=76)
mPFS, 月数	7.7 与 12.1	7.5 与 11.1	11.1与 13.4
HR (95% CI)	2.07 (1.43, 2.99)	2.32 (1.12, 4.81)	1.61 (1.07, 2.44)

结论

- 在患 RAS WT mCRC 的患者中, 帕尼单抗 + 5FU/LV 维持治疗比单独使用帕尼单抗提供更大的 PFS 获益

*包括 HER2 扩增/激活突变; MET 扩增、NRTK/ROS1/ALK/RET 重排; PIK3CA 外显子 20 突变、PTEN 失活突变; AKT1突变

454PD: 既往贝伐珠单抗治疗的影响: 对旨在比较野生型 KRAS 外显子 2 转移性结直肠癌患者中帕尼单抗与西妥昔单抗的 ASPECCT 和 WJOG6510G 试验的个体患者数据的合并分析 – Taniguchi H, et al

研究目的

- 评估帕尼单抗或西妥昔单抗对 KRAS 外显子 2 WT mCRC 患者的疗效和安全性 (ASPECCT 和 WJOG6510G 试验的合并分析)

研究设计

- 既往接受过贝伐珠单抗治疗的患者 (ASPECCT: n=1010; WJOG6510G: n=121) 接受帕尼单抗 (ASPECCT: n=499; WJOG6510G: n=61) 或西妥昔单抗 (ASPECCT: n=500; WJOG6510G: n=59) 治疗

关键结果

	帕尼单抗 (n=185)	西妥昔单抗 (n=189)	HR (95%CI); p 值
mOS, 月 (95%CI)	12.8 (10.8, 14.4)	10.1 (8.9, 11.7)	0.72 (0.58, 0.90); 0.0031
mPFS, 月 (95%CI)	4.7 (4.1, 5.0)	4.1 (3.1, 4.7)	0.79 (0.64, 0.97); 0.0207

- 最常见的 ≥ 3 级 TRAE 是接受帕尼单抗治疗的 25/184 (13.6%) 例患者与接受西妥昔单抗治疗的 18/188 (9.56%) 例患者中的皮肤毒性* (p=0.258)

结论

- 在患 KRAS 外显子 2 WT mCRC 的患者中, 与西妥昔单抗相比, 帕尼单抗组中 OS 和 PFS 显著改善

*皮疹、痤疮、皮肤毒性、皮炎、痤疮样皮炎和/或红斑

讨论者 – Stintzing S

研究目的（摘要 LBA23 – Hays J, et al）

- 评估 **eltanexor** 的疗效和安全性，并确定晚期癌症患者中的 **RP2D** 和给药方案

研究设计

- mCRC 患者（n=30；≥50%KRAS 突变体）在该剂量扩展队列中接受 20 mg/天（n=7）或 30 mg/天（n=23）x5（DLT 清除剂量水平）口服 **eltanexor** 治疗

关键结果

- 所有患者的 mPFS 为 3.1 个月 (95%CI 2.0, 4.0)
- KRAS WT 或突变体的敏感性无差异

剂量	n	PR	SD, n (%)	PD, n (%)	NE	CBR (PR + SD ≥8 周)
20 mg/天	7	0	6 (86)	0	1 (14)	2 (29)
30 mg/天	23	0	14 (61)	1 (4)	8 (35)	9 (39)
合计	30	0	20 (67)	1 (3)	9 (30)	11 (37)

- 最常见的 3 级 TRAE 为低钠血症、贫血和疲乏
- 血小板减少症是唯一的 4 级 TRAE

讨论者 – Stintzing S

演示者的重点信息

- 根据这些数据, **RP2D** 为 **30 mg/天**
- 初步抗肿瘤活性在既往接受大量预治疗的 **mCRC** 患者的预期范围内
- 在 **RAS** 突变病例中没有结局更好的信号

结直肠胃肠肿瘤

讨论者 – Marsoni S

研究目的（**CALGB/SWOG 80405: 摘要 458PD – Das RK, et al**）

- 创建 **mCRC OS** 的多变量因果模型，并使用无假设贝叶斯机器学习方法检查 **OS** 的网络驱动因素

研究设计

- 这是对 **CALGB/SWOG 80405** 的回顾性分析，后者是一项评估 **FOLFOX** 或 **FOLFIRI** 联合西妥昔单抗或贝伐珠单抗的 III 期试验
- 建立了 **128** 个网络模型的集合，以估计模型的不确定性，并通过模型共识确定 **OS** 的关键性因果决定因素

关键结果

- 分子通路（血管生成/**ECM** 重塑基因标记和 **BRAF** 突变 [**V600E**]）促进原发性肿瘤所在侧对 **OS** 的影响
- 在无血管生成标签的患者中，对西妥昔单抗与贝伐珠单抗的缓解没有差异（对数秩 **p=0.3**）
- 血管生成标签是 **OS** 的阴性预后标志物，血管生成在右半结肠肿瘤中更为普遍（**OR 3.5**，**p=1.3 e-07**）

结直肠胃肠肿瘤

讨论者 – Marsoni S

演示者的重点信息

- **Das** 等人的研究使用建模方法将既往发现的基质成分的转录标签结果放到治疗背景中
 - 肿瘤所在侧可能是左右 **mCRC** 的不同基质状况导致的结果
 - 转录标记似乎对采样区域敏感
 - 是否需要另一个共识，因为 **mCRC** 的转录分类仍在变化？

讨论者 – Adams RA

研究目的（摘要 459PD – Li N, et al）

- 评估奥沙利铂联合术后同步卡培他滨 + 放疗治疗 II/III 期直肠癌患者的疗效和安全性

研究设计

- 确诊为 II/III 期直肠癌的患者（n=589）随机分配（1：1）接受放疗与卡培他滨同步治疗，联合或不联合奥沙利铂

关键结果

	卡培他滨 + 奥沙利铂 + 放疗 (n=295)	卡培他滨 + 放疗 (n=294)
3 年 DFS 率，%	73.7	76.1
5 年 DFS 率，%	69.7	71.2

- 47.1% 接受卡培他滨 + 奥沙利铂 + 放疗的患者和 39.5% 接受卡培他滨 + 放疗的患者发生 3–4 级不良事件

Li N, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 459PD
Wu L, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 460PD
Pernot S, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 461PD
Auclin E, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 462PD

讨论者 – Adams RA

研究目的（摘要 460PD – Wu L, et al）

- 评估接受 CT 治疗的 II 期结肠癌患者中结肠癌特异性死亡 (CCSD) 和非 CCSD 的风险生存回归模型和倾向评分匹配方法

研究设计

- 在这项回顾性分析中，患者数据（n=53,617）是从 1988 年至 2010 年间的 SEER 数据库中获得
- 共有 25.9% 的患者接受了辅助 CT，74.1% 的患者没有接受 CT

关键结果

- 在接受 CT 的患者中，CCSD 较多（HR 1.19 [95%CI 1.14, 1.24]），但非 CCSD 较少（HR 0.57 [95%CI 0.54, 0.60]）

Li N, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 459PD
Wu L, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 460PD
Pernot S, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 461PD
Auclin E, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 462PD

讨论者 – Adams RA

研究目的（FFCD 1201: 摘要 461PD – Pernot S, et al）

- 评估 **FOLFOX** 与动脉内 **DEBIRI** 作为 1 线治疗在不可切除的 **CRC** 和肝转移患者中的疗效和安全性

研究设计

- 患有不可切除的 **CRC** 和肝转移的患者（n=57）接受 1 线 mFOLFOX6 和动脉内 **DEBIRI**（100 mg 左叶和右叶交替 q2w）治疗
- 患者的 ECOG PS ≤ 2 且肝脏受累 $< 60\%$

关键结果

	所有患者 (n=57)	R0 切除的患者 (n=19)
mPFS, 月 (95%CI)	10.8 (8.2, 12.3)	13 (8.8, 16.6)
9个月 PFS 率, %	53.6 (41.8, 65.1)	73.7 (47.9, 88.1)
mOS, 月 (95%CI)	33.1 (25.7, 46.1)	NR

- 出现 1 例中毒性死亡（腹膜炎）
- 4 级 AE 包括中性粒细胞减少症 (10.5%)、发热性中性粒细胞减少症 (3.5%)、感染 (1.8%)、胰腺炎 (1.85)、小肠梗阻 (1.8%) 和血小板减少症 (1.8%)

Li N, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 459PD
Wu L, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 460PD
Pernot S, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 461PD
Auclin E, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 462PD

讨论者 – Adams RA

研究目的（MOSAIC: 摘要 462PD – Auclin E, et al）

- 验证接受辅助 CT 治疗的 II 期结肠癌患者中术后 CEA 对 DFS 和 OS 的预后值和评估 CEA 与 DFS 的相关性

研究设计

- 这是 MOSAIC 试验的事后分析，其中患者（n=2246）接受氟尿嘧啶+ LV 治疗，联合或未联合奥沙利铂
- 867 (96.4%) 例患者中获得 CEA
- 中位随访期是 8.8 年

关键结果

3 年 DFS 率	n	氟尿嘧啶 + LV	n	FOLFOX
CEA ≤2.35, % (95%CI)	333	88.2 (84.8, 91.7)	331	88.7 (85.4, 92.2)
CEA >2.35, % (95%CI)	97	76 (67.9, 85.1)	106	81.1 (74, 88.9)

- 仅在高危 II 期结肠癌患者中发现奥沙利铂的获益（DFS 交互作用因子 p=0.09）

Li N, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 459PD
Wu L, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 460PD
Pernot S, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 461PD
Auclin E, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 462PD

讨论者 – Adams RA

演示者的重点信息

- 在 **Li** 等人的研究中，**R0** 切除术后患者术后放疗的作用似乎没有任何获益
- 在 **Wu** 等人的研究中，作者得出结论，**CT** 治疗的 **II** 期结肠癌患者中没有生存获益，但既往数据并不支持这一结论
- 在 **Pernot** 等人的研究中，对于不可切除的 **CRC** 和肝转移患者，使用 **1** 线 **FOLFOX** 和动脉内 **DEBIRI** 的结果并不具有说服力，尽管标准线可能设置得太高
- 在 **Auclin** 等人的研究中，作者得出的结论是，只有高风险 **II** 期结肠癌患者和术后 **CEA >2.35 ng/mL** 的患者可能会获益于奥沙利铂与氟尿嘧啶 + **LV** 联合使用，这在治疗该患者人群时应予以考虑

Li N, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 459PD

Wu L, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 460PD

Pernot S, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 461PD

Auclin E, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 462PD

1558O: 按部位和诊断时分期的结直肠癌生存率的全球比较 (CONCORD-2) – Benitez Majano S, et al

研究目的

- 按不同分期和部位评估结肠癌国际生存率的长期趋势

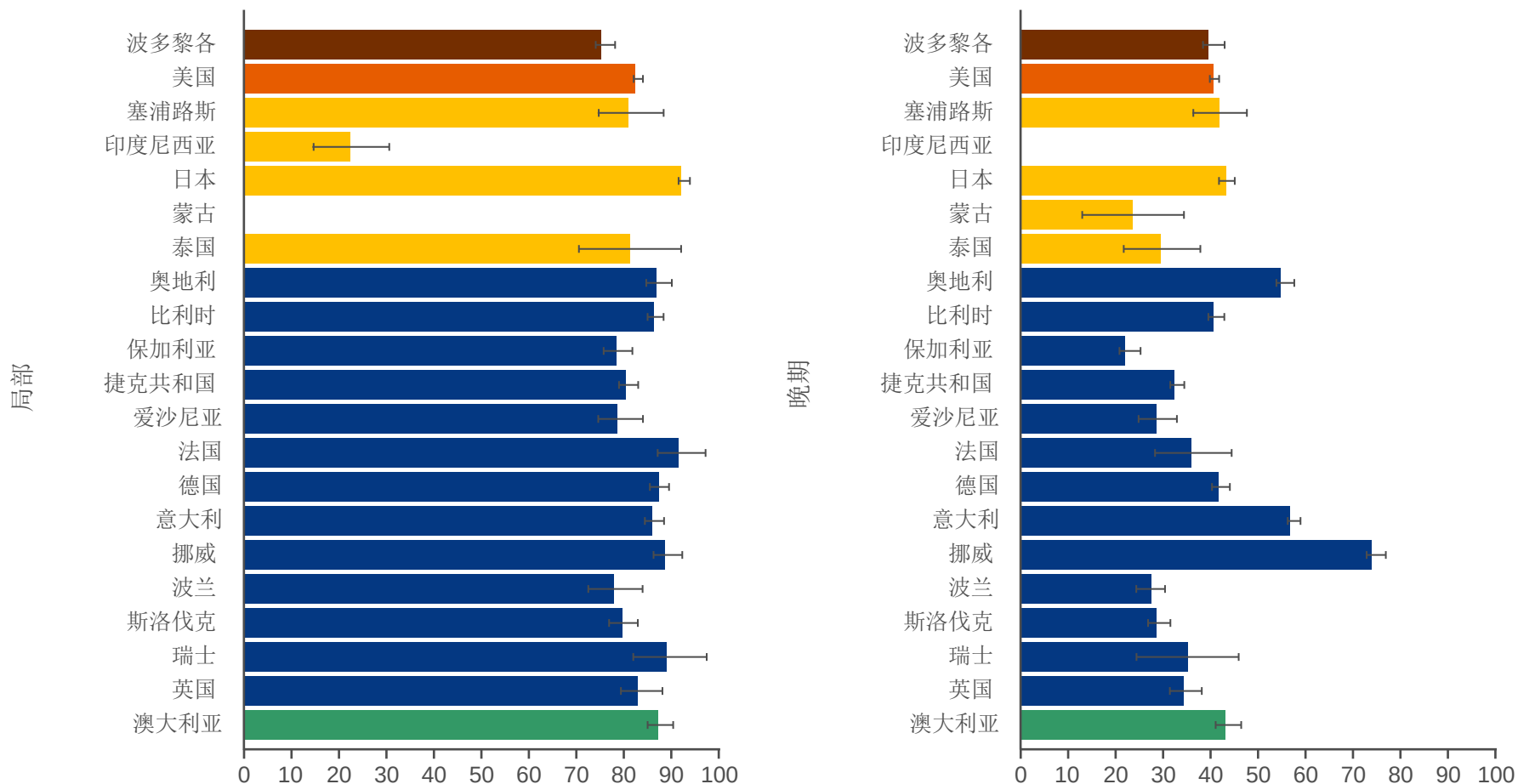
方法

- 数据来自全球监测项目，该项目由来自 67 个国家的 279 个癌症登记处和超过 2500 万名患者组成
- 记录了 1995 年至 2009 年间诊断的 15-99 岁患者的 10 种常见癌症的长期趋势
 - 其包括 5,026,928 例 CRC 患者
- 在排除有数据质量问题的登记处后，进行分层分析
 - 其包括来自 55 个国家 228 个登记处的 4,877,818 例 CRC 患者

1558O: 按部位和诊断时分期的结直肠癌生存率的全球比较 (CONCORD-2) – Benitez Majano S, et al

关键结果

Colon cancer 2004–2009: 按分期划分的年龄标准化 5 年净生存率



1558O: 按部位和诊断时分期的结直肠癌生存率的全球比较 (CONCORD-2) – Benitez Majano S, et al

结论

- 根据不同分期和亚部位，**CRC** 患者中 **5** 年生存率存在较大差异，尤其是晚期疾病患者
- 左半和右半结肠癌的生存率相似，但在有“其他”结肠癌部位代码的肿瘤中，生存率较低

1559O: 2001–2014 年期间确诊的英格兰年轻成人中结直肠癌的发病率正在增加 – Exarchakou A, et al

研究目的

- 描述 1971 年至 2014 年间英格兰 20–39 岁年轻成人中 CRC 发病率的趋势

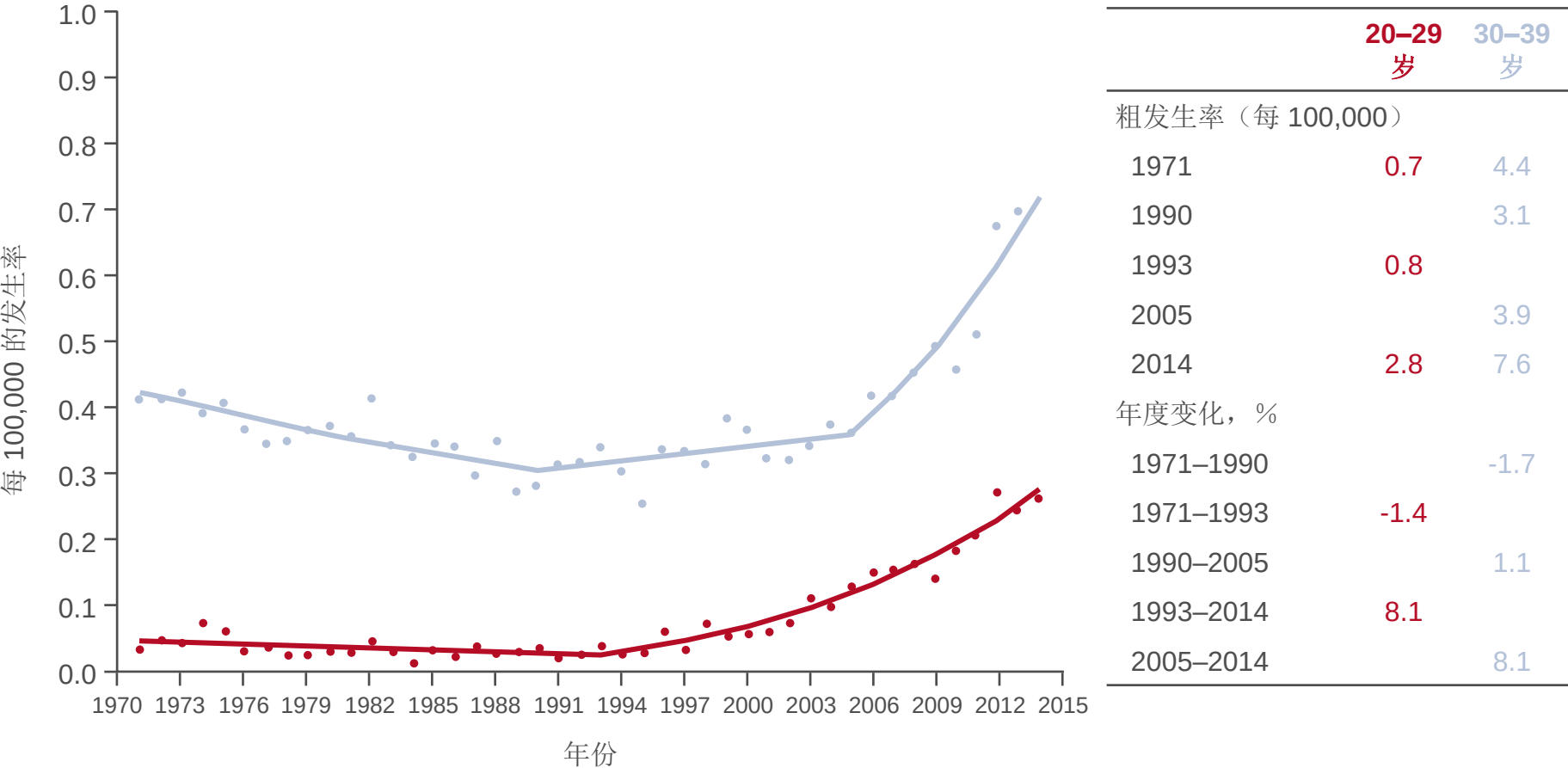
方法

- 数据来自含 1,073,624 例患者的国家癌症登记处，并根据 10 岁年龄组（20–29 岁和 30–39 岁）和癌症部位（左半结肠、右半结肠和直肠）进行分层
- 多重剥夺指数（IMD 2015）用于确定 5 个分类的社会剥夺（1 = 剥夺程度最低或最丰富；5 = 剥夺程度最大）
 - 注：按不同剥夺程度的人群数量仅从 2001 年开始计算

1559O: 2001–2014 年期间确诊的英格兰年轻成人中结直肠癌的发病率正在增加 – Exarchakou A, et al

关键结果

按年龄组的成人发生率趋势



1559O: 2001–2014 年期间确诊的英格兰年轻成人中结直肠癌的发病率正在增加 – Exarchakou A, et al

关键结果（续）

按 CRC 亚部位的成人发病率	年度变化， %	2001 年至 2014 年间 剥夺发生率	年度变化， %
右半结肠		剥夺程度最低	7.8
1971–1990	–2.5	剥夺 2	6.1
1990–2009	5	剥夺 3	6.8
2009–2014	18	剥夺 4	8.5
直肠		剥夺程度最大	4.9
1971–1990	–1.7		
1990–2014	4.4		
左半结肠			
1971–1998	–1.7		
1998–2014	5.7		

结论

- 在英格兰 **20–39** 岁的成人中，**CRC** 发病率在 **1971** 年至 **1990** 年代初期下降，但在 **20** 世纪 **90** 年代后期，在所有剥夺组中迅速增加
- 发病率增加程度最大的是 **20–29** 岁的成人和患右半结肠癌者

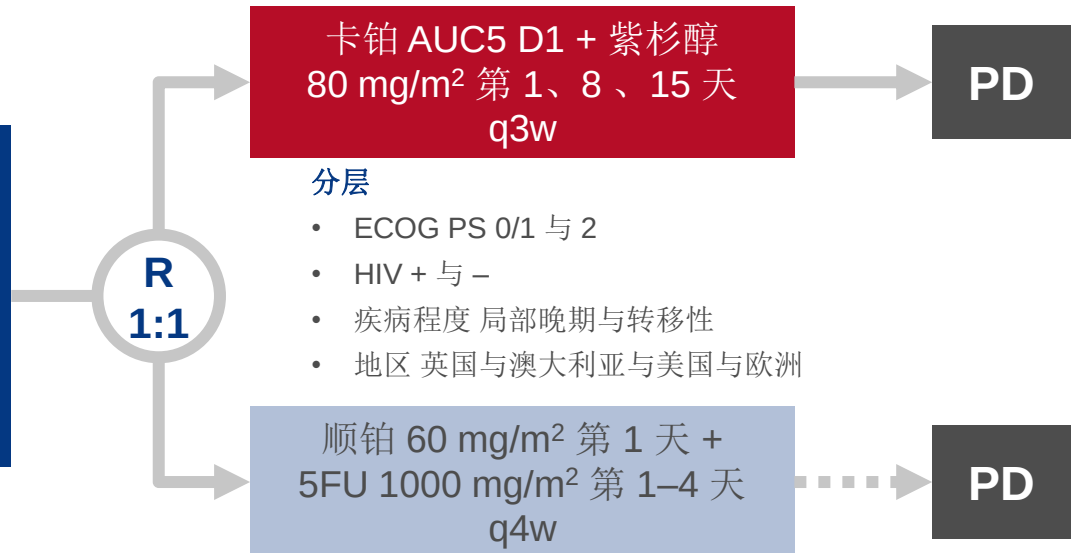
LBA21: InterAACT: 关于顺铂 (CDDP) 加 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 对比卡铂 (C) 加每周紫杉醇 (P) 治疗不能手术的局部复发 (ILR) 或转移性治疗初治疾病患者 (pts) 的多中心、开放性、随机、II 期晚期肛门癌试验 - 一项国际罕见癌症倡议 (IRCI) 试验 – Rao S, et al

研究目的

- 评估卡铂 + 紫杉醇对比顺铂 + 5FU 作为晚期肛门癌患者一线维持治疗的疗效和安全性

患者关键纳入标准

- 组织学或细胞学证实的局部复发不可手术或转移性肛门鳞状细胞癌
 - 无针对晚期疾病的既往全身疗法
 - ECOG PS 0-2
- (n=91)



主要终点

- ORR

次要终点

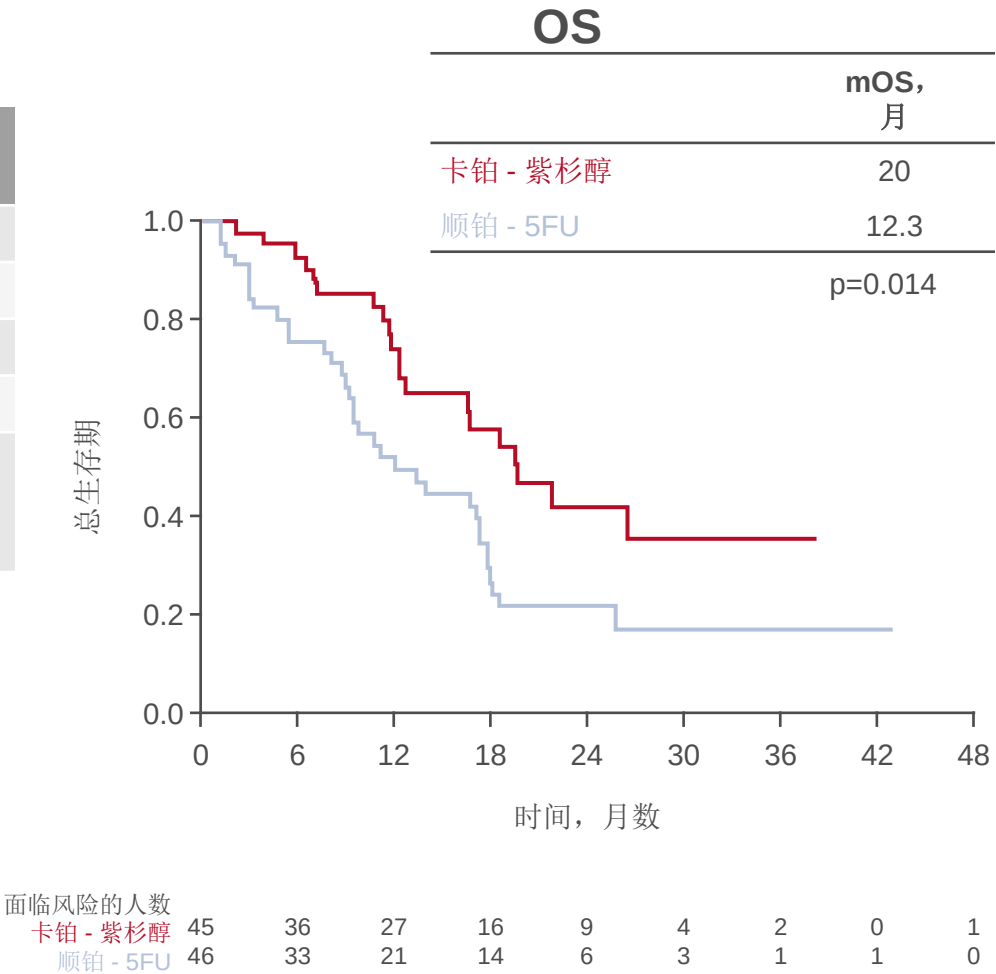
- PFS、OS、DCR、安全性、QoL、生物标志物分析

LBA21: InterAACT: 关于顺铂 (CDDP) 加 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 对比卡铂 (C) 加每周紫杉醇 (P) 治疗不能手术的局部复发 (ILR) 或转移性治疗初治疾病患者 (pts) 的多中心、开放性、随机、II 期晚期肛门癌试验 - 一项国际罕见癌症倡议 (IRCI) 试验 – Rao S, et al

关键结果

- 中位随访期是 25.3 个月

RECIST 缓解, n (%)	卡铂 + 紫杉醇 (n=39)	顺铂 + 5FU (n=35)
CR	5 (12.8)	5 (14.3)
PR	18 (46.2)	15 (42.9)
SD	10 (25.6)	7 (20.0)
PD	6 (15.4)	8 (22.9)
CR/PR [95%CI]	23 (59) [42.1, 74.4]	20 (57) [39.4, 73.7]
p=0.873		



LBA21: InterAACT: 关于顺铂 (CDDP) 加 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 对比卡铂 (C) 加每周紫杉醇 (P) 治疗不能手术的局部复发 (ILR) 或转移性治疗初治疾病患者 (pts) 的多中心、开放性、随机、II 期晚期肛门癌试验 - 一项国际罕见癌症倡议 (IRCI) 试验 – Rao S, et al

关键结果（续）

≥3 级 AE, n (%)	卡铂 + 紫杉醇 (n=42)	顺铂 + 5FU (n=42)
贫血	4 (10)	2 (5)
腹泻	1 (2)	2 (5)
疲乏	4 (10)	8 (19)
发热性嗜中性粒细胞减少症	2 (5)	4 (10)
粘膜炎	0 (0)	11 (26)
恶心	1 (2)	7 (17)
神经病	1 (2)	0 (0)
血栓栓塞	1 (2)	5 (12)
SAE	15 (36)	26 (62)

结论

- 在治疗晚期肛门癌初治患者中，卡铂+紫杉醇表现出与顺铂 + 5FU 相似的 **ORR**，但具有更好的安全性，且毒性更小
- 卡铂 + 紫杉醇可能是一种新的潜在 **SoC**，用于治疗晚期肛门癌初治患者

胃肠癌

417PD: 使用多组学分子谱分析在胃肠癌中进行联合治疗优化 – Monge C, et al.

研究目的

- 基于从国家研究联盟获得的 MOMP 癌症数据，评估在胃肠癌中联合治疗的应用

研究设计

- 在这项回顾性分析中，对接受 MOMP 的胃肠癌患者 (n=5377) 和其他队列（包括 CRC）(n=2961) 进行了分类，以评估单药和联合治疗

关键结果

- 对于单药可操作性，在所有胃肠道癌症 (24%) 和 CRC 队列 (31%) 中对于 PI3K/AKT/mTOR 抑制剂具有潜在可操作生物标志物的患者比例最高

结论

- 这些结果表明，分子谱分析应该用于药物开发策略，以评估入组、临床效用以及靶点和疾病特定的试验设计

胃肠道肿瘤的转化研究：HCC、结肠癌和 mCRC

讨论者 – Dienstmann R

研究目的（REFLECT: 摘要 59PD – Finn RS, et al）

- 评估乐伐替尼对比索拉非尼 1 线治疗后不可切除的 HCC 患者中的血清生物标志物

研究设计

- 在 REFLECT 试验中，患者 (n=954) 随机分配 (1:1) 接受乐伐替尼 (n=478) 或索拉非尼 (n=128)，且分别在 267 和 128 名患者中检测生物标志物

关键结果

- 乐伐替尼的 mOS 不劣于索拉非尼（分别为 13.6 与 12.3个月；HR 0.92 [95%CI 0.79, 1.06]）
- 两个治疗组均与 VEGF 水平升高有关，但接受乐伐替尼治疗的患者中程度更大
- 在接受乐伐替尼治疗的患者中，OR 与 FGF19（55% 与 18%，周期 4 第 1 天与基线；p=0.014）和 FGF23 生物标志物水平（48% 与 16%，p=0.002）相对基线的增幅更大相关

胃肠道肿瘤的转化研究：HCC、结肠癌和 mCRC

讨论者 – Dienstmann R

研究目的（PETACC-8: 摘要 60PD – Laurent-Puig P, et al）

- 在 III 期结肠癌患者中使用反卷积算法评估考虑了肿瘤内异质性的 CMS 分类的预后影响
- ### 研究设计
- 将结肠癌 CMS 分类的随机 Forest 分类器应用于来自 PETACC08 试验的福尔马林固定石蜡包埋样本 (n=1779)

关键结果

- PETACC08 试验系列的随机 Forest 分类证实了 CMS 与临床、病理和分子特征的相关性（CMS1: dMMR, 右侧, 3/4 级, 免疫浸润; CMS2: 免疫匮乏; CMS3: RAS 突变体; 和 CMS4: EMT/TGF- β 标记; 免疫/间质浸润, 预后最差）
- 对于 63% 的样本, CMS 属性不确定*
- 57% 的样本中显示肿瘤内异质性†

*随机 Forest 分类器概率 <70%;

† ≥ 1 CMS, 其中 WISP 衍生权重超过 20%

胃肠道肿瘤的转化研究：HCC、结肠癌和 mCRC

讨论者 – Dienstmann R

研究目的（FIRE-3: 摘要 61PD – Berger MD, et al）

- 评估 HER3 多态性 rs2271189 作为接受 1 线 FOLFIRI + 贝伐珠单抗与 FOLFIRI + 西妥昔单抗 (FIRE-3) 治疗的 mCRC 患者的预测性生物标志物

研究设计

- 评估了 585 例患者中四种功能性 SNP（HER3、NRG1、NEDD4 和 BTC）对预后结局的影响
- 关键结果

	所有患者 (FOLFIRI + 贝伐珠单抗)			所有患者 (FOLFIRI + 西妥昔单抗)		
	G/G 或 A/G 等位基因 (n=248)	A/A 等位基因 (n=33)	p 值	G/G 或 A/G 等位基因 (n=240)	A/A 等位基因 (n=52)	p 值
mPFS, 月 (95%CI)	10.3 (9.7, 11.8)	7.0 (4.2, 9.7)		10.0 (8.8, 10.9)	7.9 (6.5, 10.3)	
HR (95%CI)*	1 (参考)	1.64 (1.09, 2.46)	0.018	1 (参考)	1.40 (1.00, 1.96)	0.051
mOS, 月 (95%CI)	24.2 (21.9, 26.5)	19.0 (12.9, 29.0)		27.6 (23.5, 31.0)	20.8 (14.9, 33.6)	
HR (95%CI)*	1 (参考)	1.43 (0.93, 2.19)	0.104	1 (参考)	0.96 (0.65, 1.41)	0.819

*多变量分析

Finn RS, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 59PD
 Laurent-Puig P, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 60PD
 Berger MD, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 61PD

胃肠道肿瘤的转化研究：HCC、结肠癌和 mCRC

讨论者 – Dienstmann R

演示者的重点信息

- 在 **Finn** 等人的研究中，乐伐替尼对比索拉非尼组患者中血清生物标志物相对基线变化的差异表明，每种药物的靶点结合程度各不相同
- 在 **Laurent-Puig** 等人的研究中，**CMS** 亚型的肿瘤内异质性有助于对 **III** 期结肠癌预后的进一步了解
 - 在大多数结肠癌肿瘤中没有独特的克隆 **CMS** 亚型
 - 基于多变量模型生成的数据，**CMS1** 和 **CMS4** 亚克隆异质性可能是复发的独立预测因子
 - 在 **III** 期结肠癌中，肿瘤微环境的异质性是预后标志物
- 在 **Berger** 等人的研究中，**HER3 rs2271189** 被发现是一种预后生物标志物，但由于对照组缺失，这些数据不应用于评估预测价值

Finn RS, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 59PD

Laurent-Puig P, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 60PD

Berger MD, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 61PD