

精粹速递-2025 ASCO GI胃癌治疗新进展

魏嘉

南京大学医学院附属鼓楼医院

在征程 *On
Going*
创未来

Translating science into better cancer patient care

更好的诊疗来自科学向实践的转化

仅供医疗卫生专业人士学术参考之用

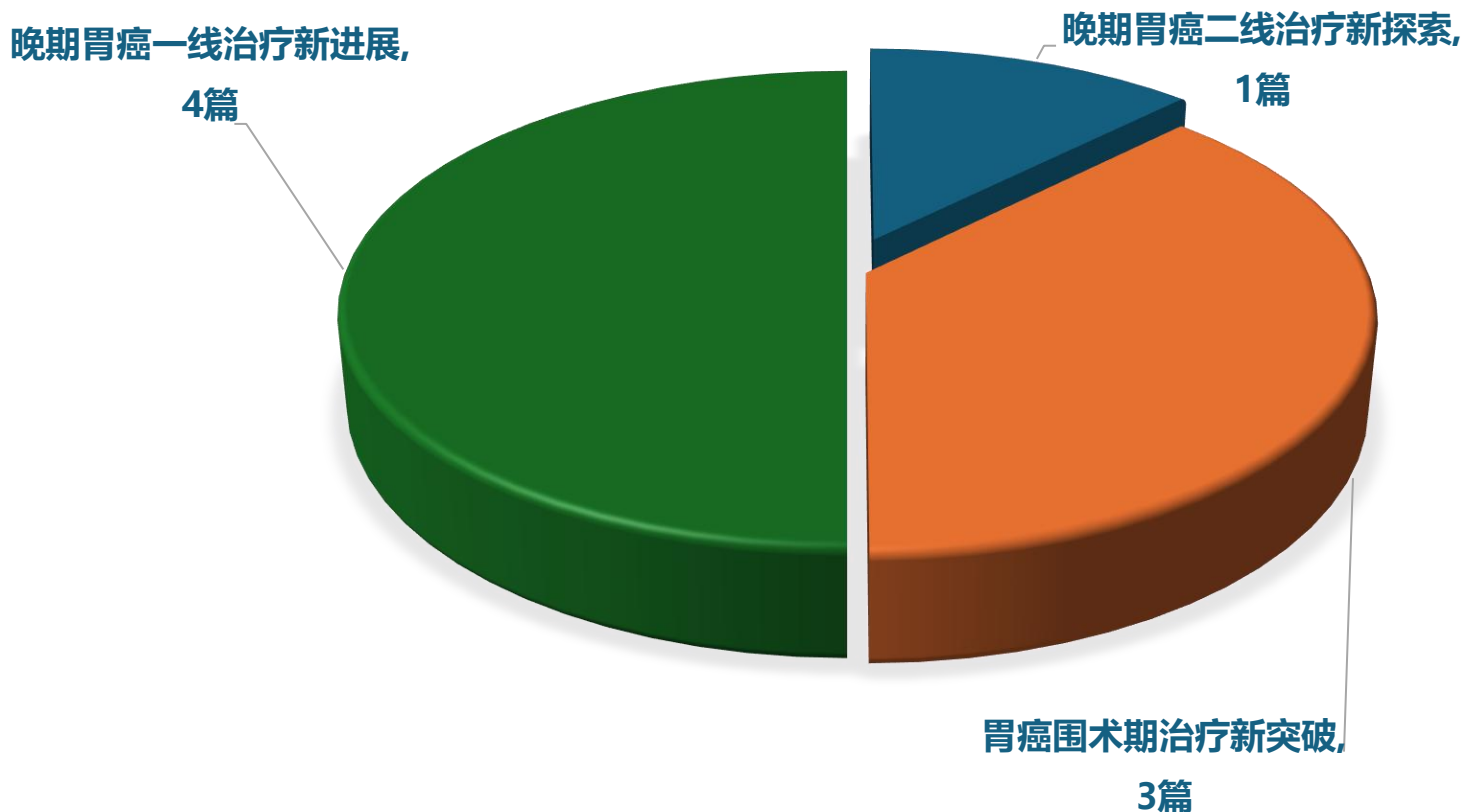


2025年美国临床肿瘤学会胃肠道肿瘤研讨会(ASCO GI)胃癌诊疗进展精选概览

🕒 会议时间: 2025年1月23日-25日

📍 会议地点: 美国 旧金山

📖 胃癌诊疗进展精选: 8篇



01 胃癌围术期治疗的新突破

- 对于HER2阳性、可切除胃癌的围手术期治疗，靶向药物联合化疗方案证据级别低，不足以标准推荐，仍需要进一步探索；
- 对于MSI-H/dMMR胃癌患者的新辅助或围手术期免疫治疗是未来发展的趋势；
- 近年来，联合免疫疗法对于初期无法切除的晚期胃癌患者进行转化治疗，从而获得根治性手术机会表现出良好的应用前景。



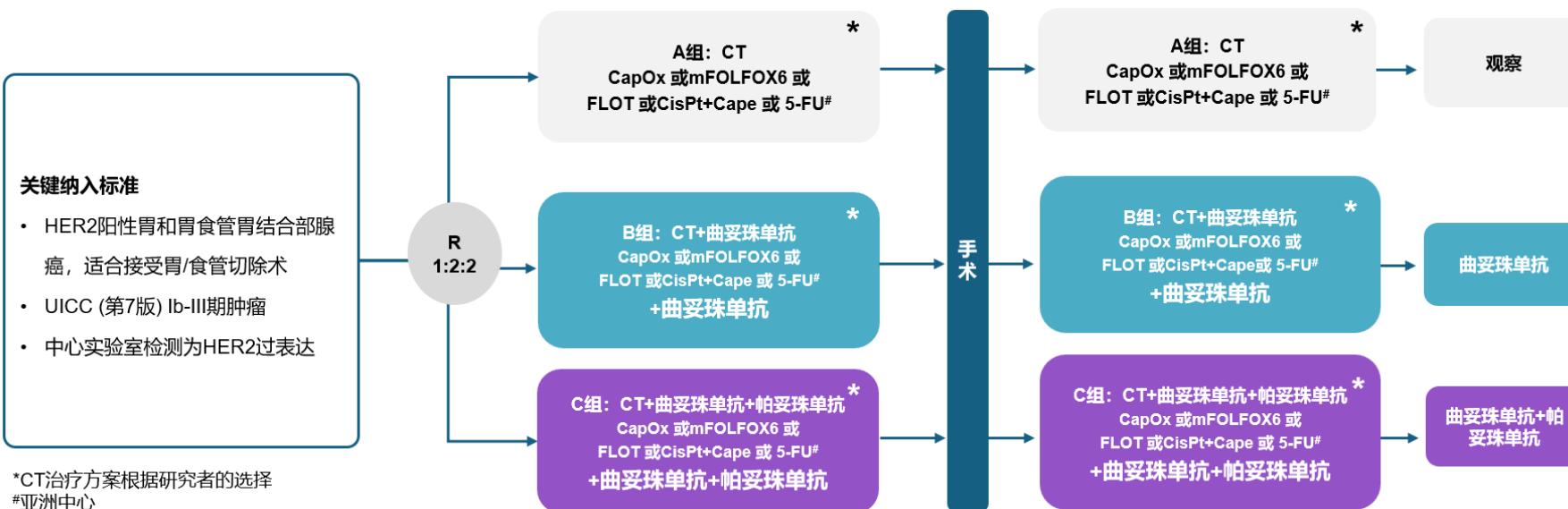
- ① EORTC-1203-GITC “INNOVATION”：将曲妥珠单抗(T)联合或不联合帕妥珠单抗(P)纳入HER-2阳性胃癌围手术期化疗：总生存期结果
- ② 术前帕博利珠单抗治疗MSI-H或MSS/PD-L1胃癌，随后手术和帕博利珠单抗辅助治疗的II期研究：多中心研究的结果
- ③ PD-1抗体卡瑞利珠单抗联合Nab-POF方案对初始不可切除的局部晚期或局限转移性胃或胃食管结合部腺癌患者的转化治疗效果：FDZL-GC001试验

EORTC-1203-GITC “INNOVATION”：将曲妥珠单抗(T)联合或不联合帕妥珠单抗(P)纳入HER-2阳性胃癌围手术期化疗：总生存期结果

研究背景：目前“西方”国家胃癌根治性手术和标准围手术期化疗后的5年生存率为45%¹。在HER-2阳性乳腺癌的新辅助治疗中，HER-2 靶向治疗与显著获益相关：化疗中加入曲妥珠单抗可使5年总生存率提高11%²。靶向HER-2的围手术期治疗在HER-2阳性胃癌中的作用尚未明确。

研究设计：随机、开放标签、II期，NCT02205047

研究于2015年开始，化疗基础方案为顺铂/氟尿嘧啶。在2019年FLOT-4³发表后，欧洲地区的化疗基础方案更改为FLOT。



主要终点：主要病理学缓解率 (mpRR)：新辅助治疗后，中心审查确定的存活肿瘤细胞少于10%⁴。

➢ 首次报道于ASCO 2023及WCGIC 2023

次要终点：

- R0切除
 - 病理学完全缓解
 - 毒性
- 首次报道于ASCO 2023及WCGIC 2023

- 局部区域复发
- 远处转移复发
- 无复发生存期(RFS)

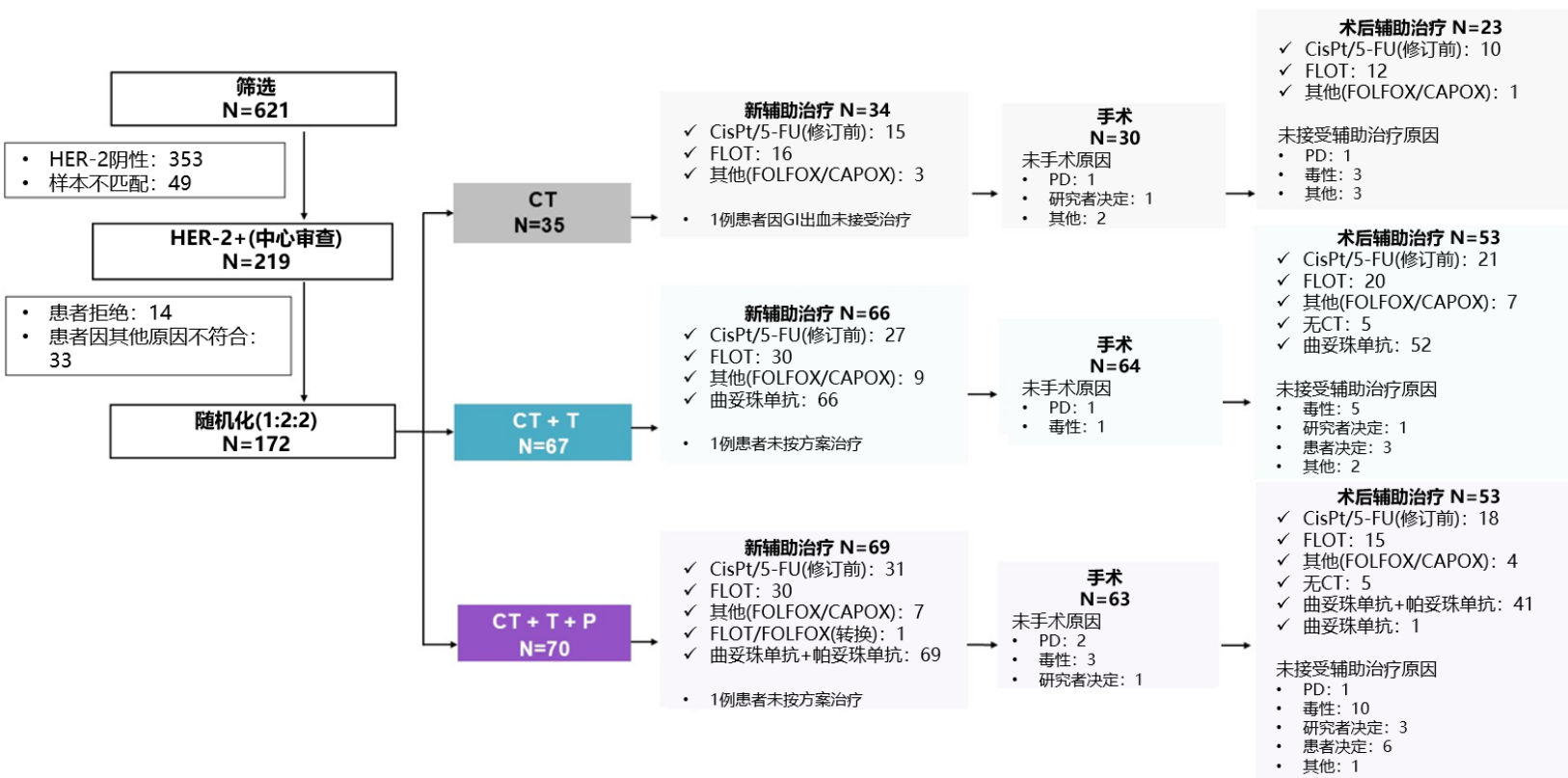
- 根据RECIST v1.1评估的无进展生存期(PFS)
- 总生存期(OS)

➢ 中位随访4.5年后于本次报道

- **PFS：**从随机分组到疾病进展或死亡的时间。(R2切除或手术时发现远处转移的患者将在手术时视为失败；对于接受手术且无疾病的患者，首个事件是术后复发)
- 在符合方案人群中进行PFS和OS分析。

1.Al-Batran et al.,Lancet 2019,393(10184),1948-1957; 2.Gianni et al.,Lancet Oncol 2014,15:640-47; 3. Al-Batran et al.,Lancet 2019,393(10184),1948-1957; 4. Becker et al., Annals of Surgery 253, 934-939

患者分布和治疗暴露

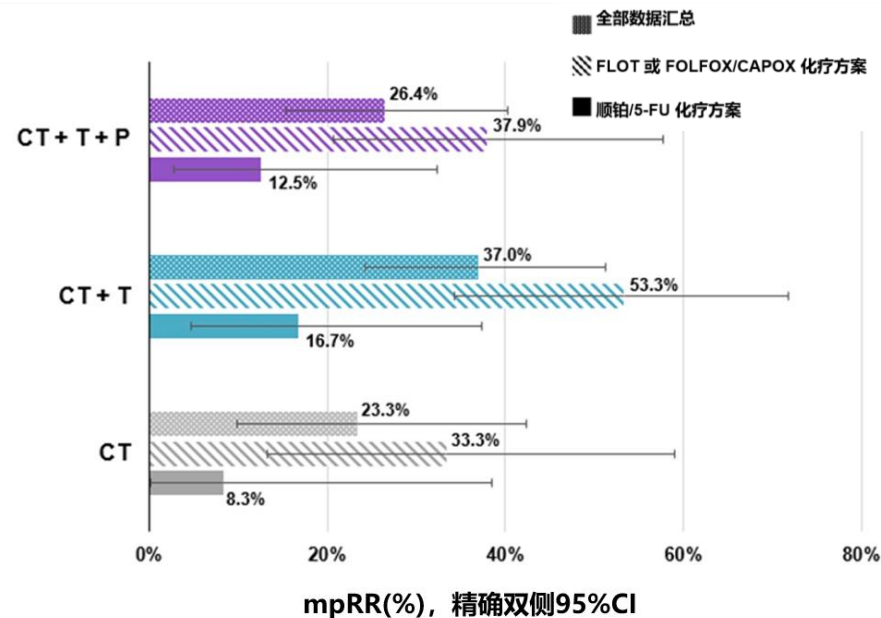
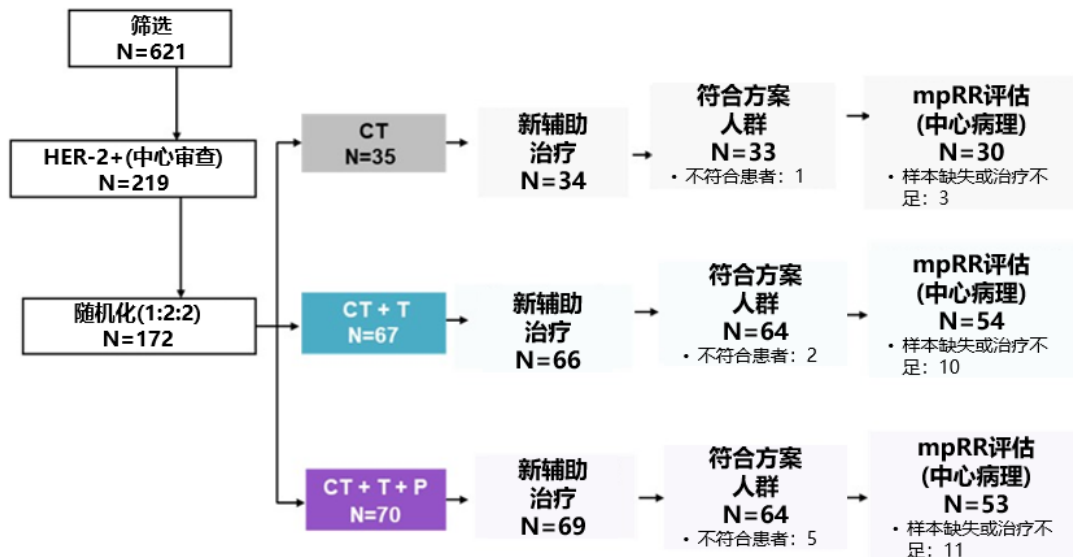


	治疗组(符合方案人群)		
	CT (N=33)	CT+T (N=64)	CT+T+P (N=64)
年龄(岁), 中位(范围)	63(32-79)	63(36-84)	64(42-78)
性别, N(%)			
男性	31(93.9)	43(67.2)	57(89.1)
女性	2(6.1)	21(32.8)	7(10.9)
肿瘤部位, N(%)			
胃	12(36.4)	26(40.6)	23(35.9)
胃食管结合部	21(63.6)	38(59.4)	41(64.1)
组织学亚型, N(%)			
肠型	25(75.8)	45(70.3)	46(71.9)
非-肠型	8(24.2)	19(29.7)	18(28.1)
地区, N(%)			
亚洲	4(12.1)	7(10.9)	5(7.8)
欧洲	29(87.9)	57(89.1)	59(92.2)
HER-2状态, N(%)			
IHC2+/FISH+	4(12.1)	16(25.0)	16(25.0)
HER-2 IHC3+	29(87.9)	48(75.0)	48(75.0)

新辅助治疗	安全性人群			FLOT相对剂量强度** (%)中位	CT (N=16)	CT+T (N=30)	CT+T+P (N=31)
	CT (N=19)	CT+T (N=39)	CT+T+P (N=38)				
抗体周期数, N(%)							
≥3*		N=39	N=38				
CAPOX周期数, (%)							
3	N=1	N=2	N=1				
4	1(100.0)	2(100.0)	1(100.0)				
FLOT周期数, N(%)	N=16	N=30	N=31				
4	15(93.8)	28(93.3)	25(80.6)				
FOLFOX周期数, N(%)							
4	N=2	N=7	N=6				
4	1(50.0)	6(85.7)	6(100.0)				
				奥沙利铂	99.0	93.9	87.9
				多西他赛	98.1	94.0	85.5
				亚叶酸	99.1	94.6	93.2
				5-FU	99.5	94.1	82.0
				曲妥珠单抗		98.7	100.0
				帕妥珠单抗			100.0

*CT+T组中的2例患者接受了4个周期的抗体治疗
**根据患者实际开始的周期数计算

研究结果：主要终点-mpRR结果



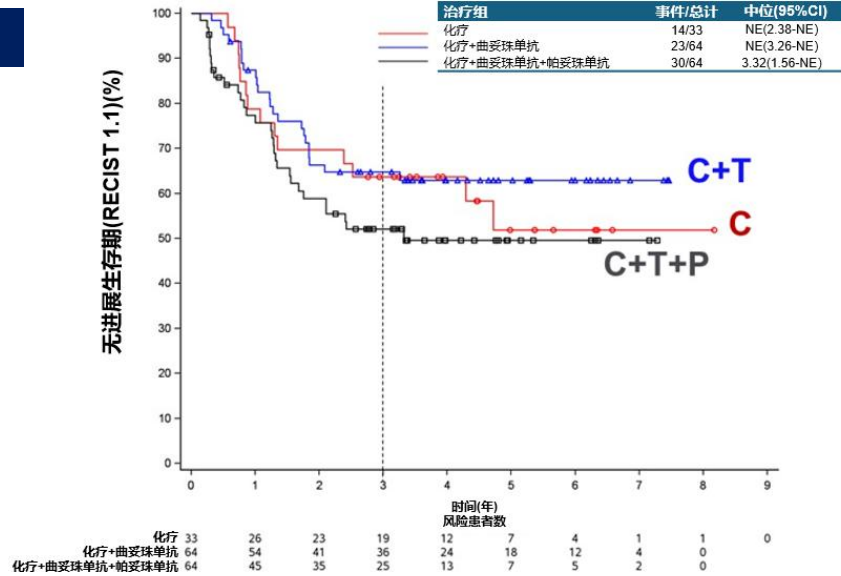
未进行手术的患者在mpRR分析中被视为失败 (符合方案人群): C组: 4/33; C+T组: 1/64; C+T+P组: 5/64

	符合方案人群-治疗组		
	CT (N=33)	CT+T (N=64)	CT+T+P (N=64)
主要病理学缓解, N(%)	N=30	N=54	N=53
是	7(23.3)	20(37.0)	14(26.4)
最终Becker肿瘤退缩分级, N(%)	N=26	N=53	N=48
0	1(3.8)	8(15.1)	3(6.3)
1	6(23.1)	12(22.6)	11(22.9)
2	9(34.6)	8(15.1)	14(29.2)
3	10(38.5)	25(47.2)	20(41.7)
手术, N(%)			
是	28(84.8)	63(98.4)	59(92.2)
每个实验组与CT组之间的mpRR差异 [渐近双侧80%CI]		CT+T 13.7% [0.7%, 26.7%]	CT+T+P 3.1% [-9.5%, 15.7%]



研究结果: PFS和OS

PFS



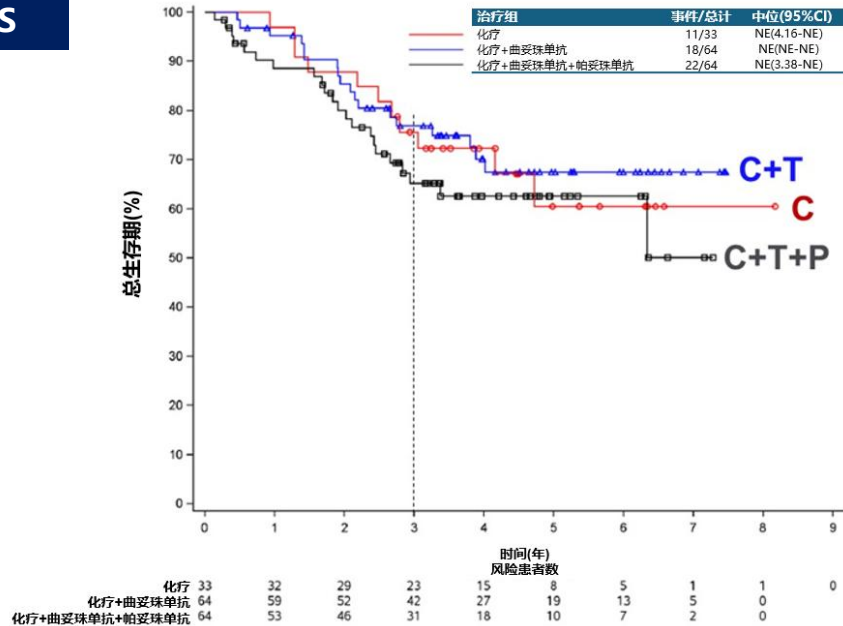
PFS
总体人群

3年PFS率
修订前和修订后

组(N)	观察到的事件数	中位(95% CI)(年)	3年PFS%(95%CI)	风险比(95%CI)
CT(N=33)	14	未达到	63.6(45.0,77.5)	1.0
CT+T(N=64)	23	未达到	64.7(51.5,75.2)	0.84(0.43,1.63)
CT+T+P(N=64)	30	3.32(1.56,N)	52.0(38.8,63.8)	1.32(0.70,2.49)

组(N)	3年PFS%(95%CI)	风险比(95%CI)
修订前		
CT(N=14)	57.1(28.4,78.0)	1.0
CT+T(N=26)	64.2(42.5,79.5)	0.64(0.24,1.72)
CT+T+P(N=28)	50.4(30.1,67.6)	1.18(0.48,2.93)
修订后		
CT(N=19)	68.4(42.8,84.4)	1.00
CT+T(N=38)	65.0(47.5,78.0)	1.04(0.42,2.57)
CT+T+P(N=36)	53.3(35.4,68.3)	1.45(0.60,3.53)

OS



OS
总体人群

3年OS率
修订前和修订后

组(N)	观察到的事件数	中位(95% CI)(年)	3年OS%(95%CI)	风险比(95%CI)
CT(N=33)	11	未达到	75.6(57.1,87.0)	1.00
CT+T(N=64)	18	未达到	76.9(64.1,85.6)	0.89(0.42,1.88)
CT+T+P(N=64)	22	未达到	65.2(51.3,76.1)	1.29(0.62,2.66)

死亡原因	CT(N=11)	CT+T(N=18)	CT+T+P(N=22)	总计(N=51)
疾病进展(PD)	8(72.7)	13(72.2)	17(77.3)	38(74.5)
毒性	0(0.0)	2(11.1)	2(9.1)	4(7.8)
心血管疾病(非因毒性或疾病进展)	1(9.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
其它	1(9.1)	3(16.7)	2(9.1)	6(11.8)
缺失	1(9.1)	0(0.0)	1(4.5)	2(3.9)

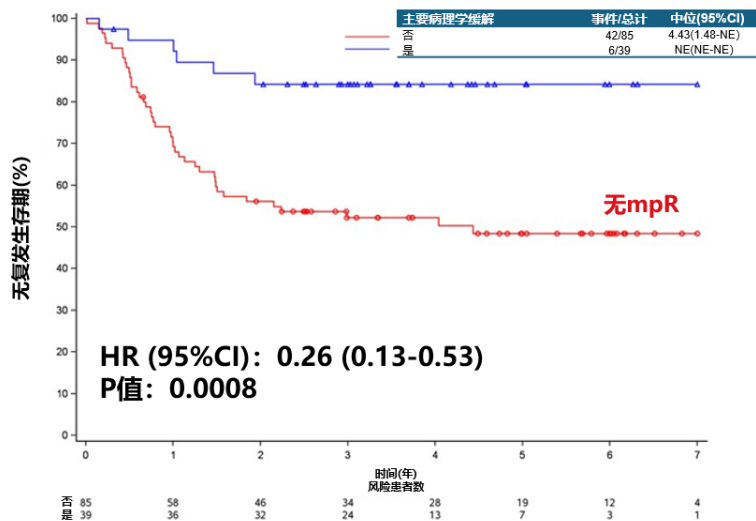
组(N)	3年OS%(95%CI)	风险比(95%CI)
修订前		
CT(N=14)	78.6(47.3,92.5)	1.00
CT+T(N=26)	83.6(62.0,93.5)	0.77(0.25,2.44)
CT+T+P(N=28)	68.3(46.3,82.8)	1.28(0.42,3.75)
修订后		
CT(N=19)	73.3(47.2,87.9)	1.00
CT+T(N=38)	72.2(54.3,84.0)	0.99(0.37,2.69)
CT+T+P(N=36)	62.2(42.6,76.8)	1.30(0.49,3.48)

研究结果：根据mpR的RFS&OS和安全性

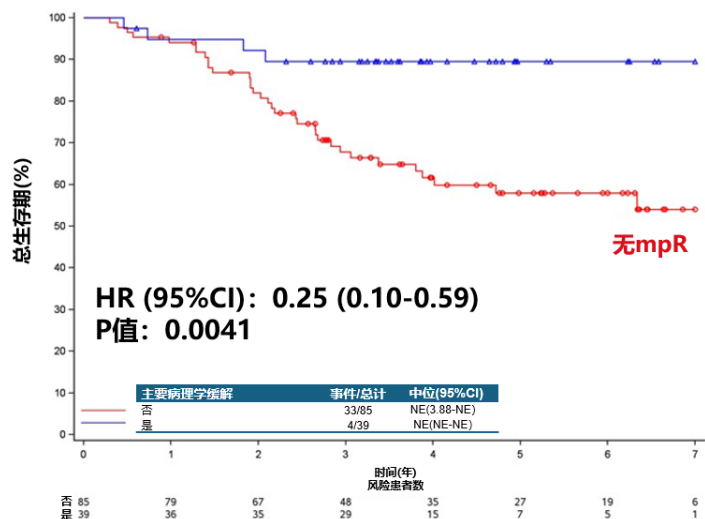
根据mpR的RFS&OS

- 与未达到mpRR的患者相比，达到mpRR的患者具有更好的无复发生存期和总生存期。

根据mpR的RFS结果



根据mpR的OS结果



安全性结果

- CT+T+P方案与更高的毒性相关，并且未显示出疗效优势。

发生率≥5%的3&4级治疗相关不良事件

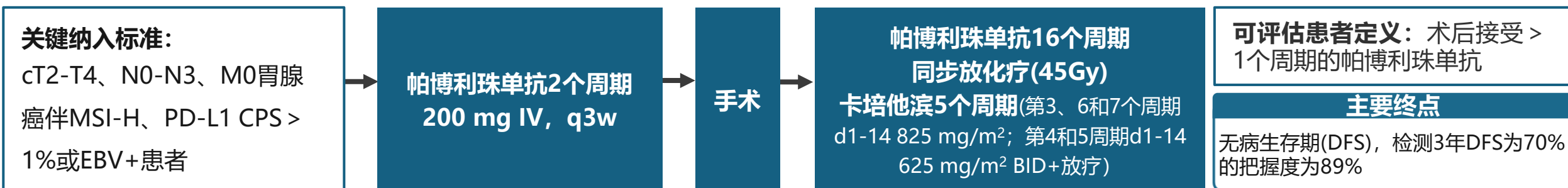
系统器官分类 + 首选术语	CT(N=34)		CT+T(N=66)		CT+T+P(N=69)	
	3级N(%)	4级N(%)	3级N(%)	4级N(%)	3级N(%)	4级N(%)
患者最严重级别	15(44.1)	4(11.8)	29(43.9)	15(22.7)	45(65.2)	9(13.0)
胃肠道疾病						
腹泻	2(5.9)		2(3)		18(26.1)	
口腔粘膜炎	1(2.9)		1(1.5)		7(10.1)	
恶心	5(14.7)		3(4.5)		7(10.1)	
其他AE	4(11.8)		2(3)		1(1.4)	
全身性疾病及给药部位情况						
疲乏	1(2.9)		5(7.6)		2(2.9)	
其他AE			4(6.1)		2(2.9)	
实验室检查						
中性粒细胞计数减少	11(32.4)	1(2.9)	14(21.2)	7(10.6)	15(21.7)	4(5.8)
体重减轻	2(5.9)				3(4.3)	
代谢和营养疾病						
低钾血症	1(2.9)		2(3)		5(7.2)	
呼吸、胸廓及纵隔疾病						
胸腔积液	2(5.9)		2(3)		3(4.3)	1(1.4)

研究结论

- “INNOVATION”研究未达到其主要终点。在化疗双药方案中加入曲妥珠单抗后，PFS和OS在数值上有些改善，但修订后当患者接受FLOT方案时结果没有改善。目前生存结果尚未成熟，中位生存期未达到。
- 基于其mpRR，可考虑探索进行个体化的HER-2检测、探索性的在围手术期化疗中加入曲妥珠单抗，特别是当需要肿瘤缩小以实现根治性切除时。

术前帕博利珠单抗治疗MSI-H或MSS/PD-L1胃癌，随后手术和帕博利珠单抗辅助治疗的II期研究：多中心研究的结果

- ※ **研究背景:** 数据表明，微卫星不稳定(MSI-H)，EBV阳性或PD-L1表达阳性肿瘤患者可以从免疫治疗中获益。本研究旨在评估PD-1免疫治疗在可手术胃癌患者中的疗效，特别是针对上述生物标志物亚群的患者。
- ※ **研究设计:** 一项II期多中心临床研究(NCT03257163)



患者基线特征	患者(n=31)
年龄, 中位(范围)	67(44-85)
种族, %	
西班牙裔	22.6%
亚裔	29%
黑人	25.8%
白人	25.8%
MSI-H, n(%)	14(54.2)
EBV+, n(%)	2(6.5)
PD-L1表达>1%, n(%)	29(93.5)
≥cT3, %	81%
cN+, %	58%

- 所有入组患者术前均接受2个周期的帕博利珠单抗治疗(n=45)。
- 8例患者未接受手术(1例因虚弱, 2例术前影像学显示远处进展, 2例手术探查时有腹膜疾病, 3例局部晚期不可切除肿瘤)。
- 6例患者未接受辅助治疗(2例因手术并发症, 2例因身体衰弱, 1例拒绝, 1例等待辅助治疗)。
- 31例患者接受了辅助治疗, 并纳入预设的可评估分析队列。
- 中位随访时间为31.1个月(范围3.45-64.8)。



疗效结果和结论

- **疗效结果:** 3例患者达到pCR, 2例MSI-H肿瘤, 1例PD-L1 CPS 4%。62.2%患者肿瘤降期, 40%的手术标本具有与显著病理学缓解一致的pT0/T1肿瘤。

疗效	患者
可评估患者(n=31)	
3年DFS	79.4%
3年OS	78.9%
MSI-H患者	
3年DFS	81.8%
MSS/PD-L1+患者	
3年DFS	77.8%
所有患者(n=45)	
3年DFS	70%
3年OS	65%

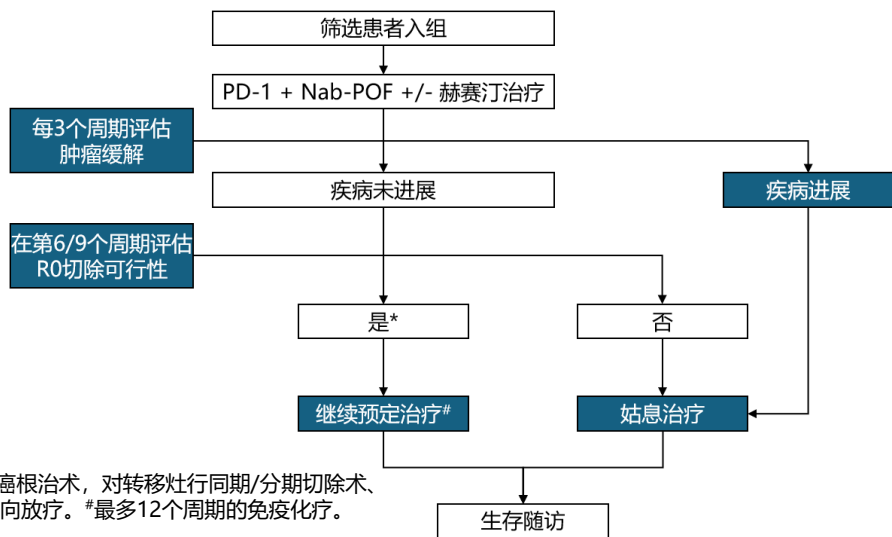
研究结论

- 对于MSI-H、EBV+和MSS/PD-L1+可手术胃腺癌患者, 生物标志物驱动的术前治疗策略显示出良好的前景, 值得进一步评估。
- 该治疗策略新颖有效, 结合了免疫检查点抑制剂, 低剂量化疗和放疗, 避免对具有这些生物标志物的患者进行更强烈的联合化疗方案。

PD-1抗体卡瑞利珠单抗联合Nab-POF方案对初始不可切除的局部晚期或局限转移性胃或胃食管结合部腺癌患者的转化治疗效果：FDZL-GC001试验

研究背景：对于初始不可切除的局部晚期或转移性G/GEJ腺癌，预后较差，化疗是主要治疗选择。AIO-FLOT3试验表明，FLOT方案转化治疗可能改善局限转移性G/GEJ腺癌患者的预后。

研究设计：一项前瞻性、单臂、II期试验：PD-1抗体Cam联合Nab-POF方案改善初始不可切除的局部晚期或局限转移性G/GEJ腺癌pts的转化治疗效果。



*对原发灶行D2胃癌根治术，对转移灶行同期/分期切除术、射频消融或立体定向放疗。*最多12个周期的免疫化疗。

入组标准

- 年龄≥18岁。
- 不可切除局部晚期(影像学分期T4b和/或第二站淋巴结>3 cm或融合成团)或局限转移性G/GEJ腺癌，CT/MRI显示有以下任一单发转移灶：
 - RPLM和/或以下任一局限远处转移。
 - 单侧或双侧库肯勃瘤。
 - 1-5个肝转移灶，最大直径不超过5 cm。
 - 1-5个肺转移灶，最大直径不超过5 cm。
 - 肾上腺转移。
 - 可包含在单一放射野内的锁骨上、颈部或纵隔淋巴结转移。
 - 经手术探查确认为单发腹膜转移(P1分期)。
- 根据RECIST v 1.1，经CT/MRI至少有1个可测量病灶。
- ECOG PS 0-1，既往未经治疗且具有充足的器官功能。

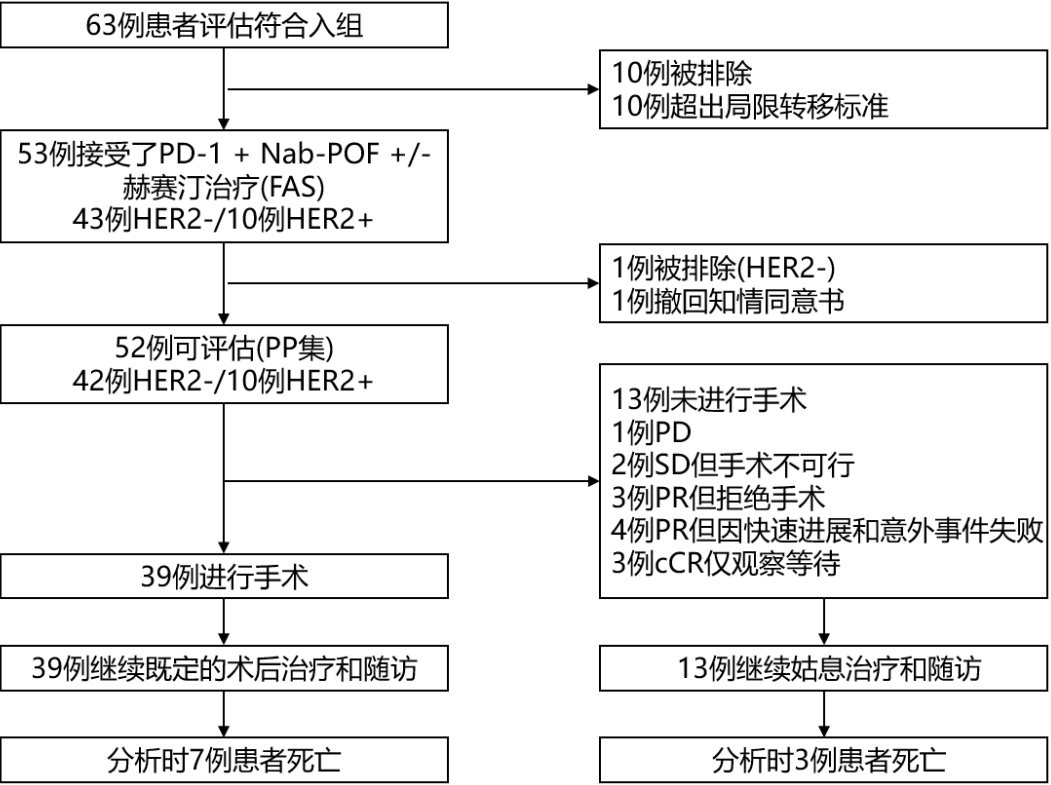
研究终点

- **主要终点：** R0切除率。
 - 统计学分析：
 - 旨在基于PASS软件的率比较，将R0切除率从48%(FLOT3研究结果)提升至70%，采用双侧检验(显著性水平 $\alpha=0.05$)，需要39例病例，考虑10%脱落率后需要43例病例。研究主要针对HER2-患者，符合纳入标准的HER2+患者也可参与，但对病例数不作要求。
- **关键次要终点：**
 - ORR、DCR、pCR、总CR率(pCR+cCR)。
 - 从随机化开始的PFS和OS。
 - 安全性。

药物	剂量	输注模式	周期
卡瑞利珠单抗	200mg		
Nab-紫杉醇	125mg/m ²	ivgtt d1	
奥沙利铂	85mg/m ²		q2w
如果HER2+加用赫赛汀	4mg/kg (首剂6mg/kg)		
5-Fu	2.4g/m ²	从d1开始civ 48h	

RPLM, 腹膜后淋巴结转移; PS, 体能状态评分。G/GEJ, 胃或胃食管结合部; Cam, 卡瑞利珠单抗; pts, 患者。

患者分布和基线特征



末次随访分析日期为2024年7月；FAS，全分析集；PP集，符合方案集。

特征	病例数 (%)	原发肿瘤部位	病理类型
总计	52	近端胃	非粘液性腺癌 42 (80.8)
性别	男性	胃体	粘液性腺癌 10 (19.2)
	女性	远端胃	/SRCC
年龄	<65岁	多中心	组织学分级
	≥65岁	肝转移	高分化 0 (0.0)
ECOG PS	0-1	是	中分化 15 (28.8)
	2	否	低分化 33 (63.5)
转移状态	局部晚期	肺转移	未知 4 (7.7)
	转移性	是	HER2
		否	阳性 10 (19.2)
		腹膜后淋巴结转移	阴性 42 (80.8)
		是	MSI/MMR
		否	MSI-H/dMMR 4 (7.7)
		卵巢转移	MSS/pMMR 48 (92.3)
			PD-L1 CPS
			CPS<5 12 (23.2)
			CPS≥5 20 (38.4)
			未知 20 (38.4)

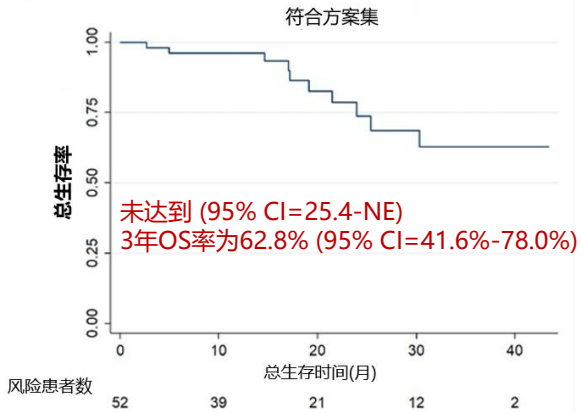


疗效结果

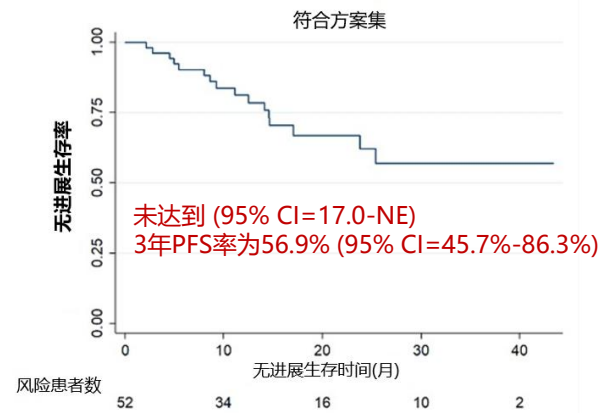
主要疗效结果

疗效	数量 (%)
R0切除率	39/52 (75.0%)
pCR率	9/39 (23.1%)
ORR	46/52 (88.5%)
DCR	51/52 (98.1%)
总CR(cCR+pCR)率	(3+9)/52 (23.1%)

mOS

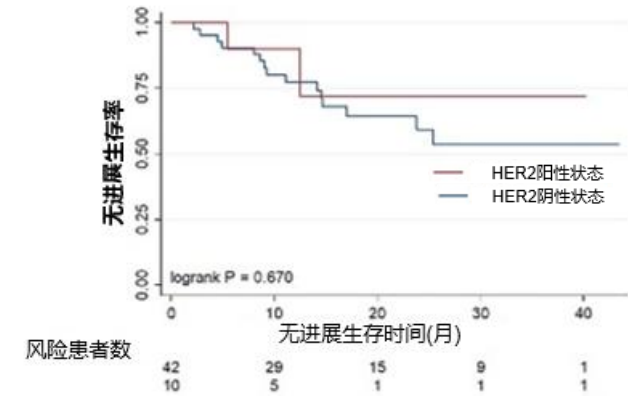
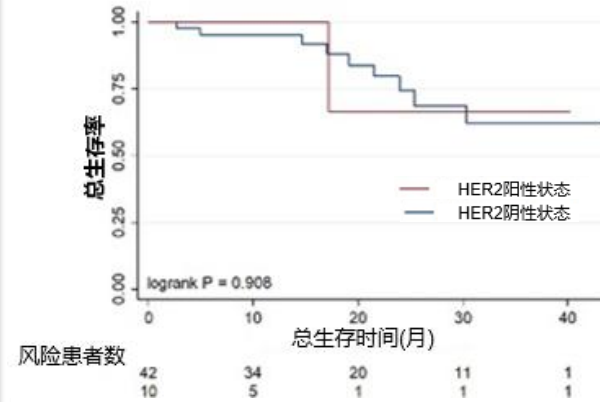


mPFS

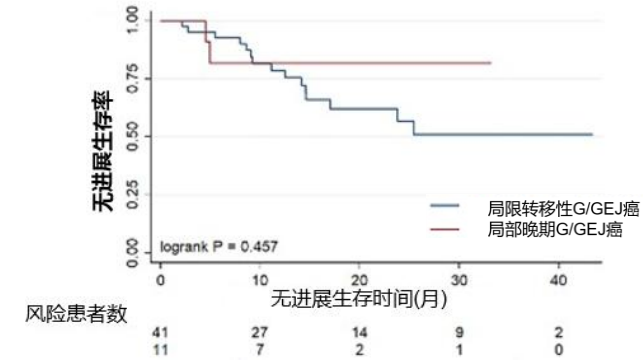
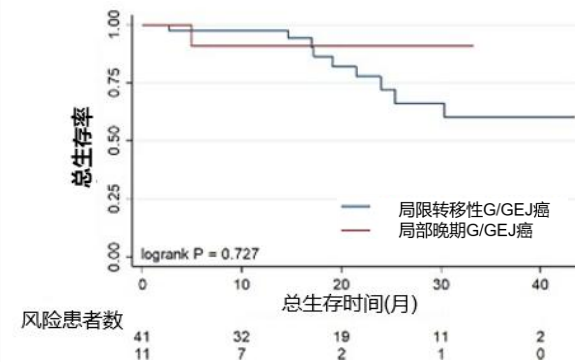


亚组分析

- 根据HER2状态: 在HER2+和HER2-、局部晚期和局限转移性肿瘤患者中, 未观察到OS或PFS差异。对于HER2-或局限转移性疾病患者, 3年OS率也超过50%。



- 根据转移状态



安全性和结论

TRAEs

治疗相关不良事件(TRAEs)	所有级别数量 (%)	3/4级数量 (%)
总计	52 (100%)	22 (42.3%)
血液学不良事件		
白细胞减少症	33 (63.5%)	5 (9.6%)
中性粒细胞减少症	41 (78.8%)	19 (36.5%)
血小板减少症	25 (48.1%)	2 (3.8%)
贫血	45 (86.5%)	2 (3.8%)
非血液学不良事件		
丙氨酸氨基转移酶升高	26 (50.0%)	1 (1.9%)
天冬氨酸氨基转移酶升高	27 (51.9%)	1 (1.9%)
发热性中性粒细胞减少症	/	2 (3.8%)
皮疹	11 (21.1%)	1 (1.9%)
反应性皮肤毛细血管内皮增生症	33 (63.5%)	/

IRAEs

免疫相关不良事件 (IRAEs)	所有级别数量 (%)	3/4级数量 (%)
总计	10 (19.2%)	2 (3.8%)
免疫相关性肝炎	2 (3.8%)	/
肾上腺功能不全	1 (1.9%)	1 (1.9%)
皮炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)
免疫相关性肺炎	1 (1.9%)	/
免疫相关性心肌炎	5 (9.6%)	/

研究结论

- PD-1抗体Cam联合Nab-POF方案可安全诱导高转化率，具有极高的R0切除率、较高的3年PFS和OS。
- 本研究初步显示出令人鼓舞的结果，为初始不可切除的局部晚期和局限转移性G/GEJ腺癌患者提供了一种新的转化药物治疗选择，值得进一步的前瞻性、随机对照研究。



02

晚期胃癌的一线治疗新进展

- 对于HER2阴性晚期/转移性胃癌，免疫药物联合化疗已成为标准一线治疗，根据PD-L1 CPS评分或TAP比例的提高，获益越来越显著，目前还有更多的药物正在探索当中；
- 对于HER2阳性胃癌，“靶免化”方案的应用似乎已经突破该领域研究进展缓慢的瓶颈。



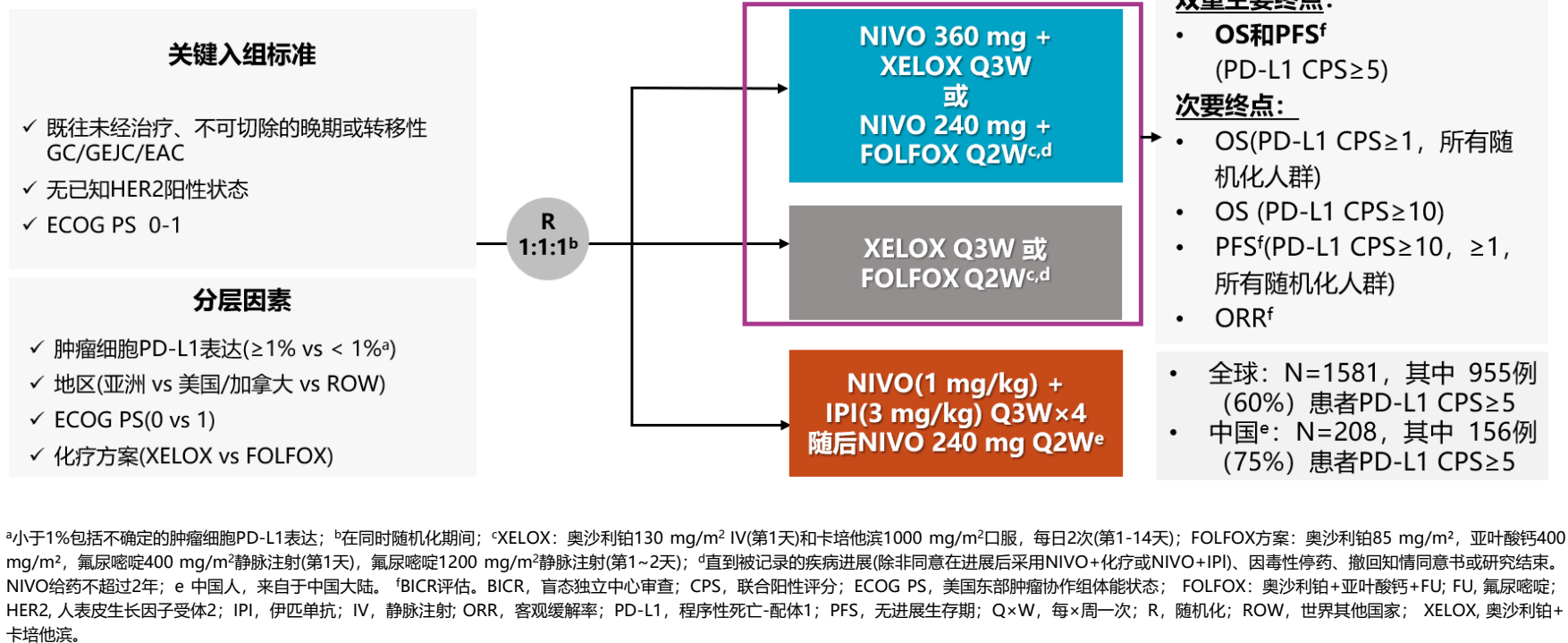
- ① 纳武利尤单抗联合化疗vs 化疗一线治疗晚期胃癌、胃食管结合部癌和食管腺癌患者：CheckMate 649研究中国患者的5年随访结果
- ② 帕博利珠单抗或安慰剂+化疗治疗晚期HER2阴性胃或胃食管结合部(G/GEJ)腺癌：KEYNOTE-859研究亚洲入组患者的更新分析
- ③ 贝莫苏拜单抗和安罗替尼联合SOX一线治疗PD-L1低表达的晚期胃或胃食管结合部(G/GEJ)腺癌的初步结果：一项单臂、多中心的II期临床试验
- ④ 德曲妥珠单抗5.4 mg/kg三联治疗DESTINY-Gastric03研究更新结果：T-DXd联合氟嘧啶和帕博利珠单抗一线治疗HER2阳性胃癌、胃食管结合部腺癌或食管腺癌

纳武利尤单抗联合化疗vs 化疗 一线治疗晚期胃癌、胃食管结合部癌和食管腺癌患者：CheckMate 649研究中国患者的5年随访结果

研究背景

- 在CheckMate 649研究中，在既往未经治疗的中国晚期GC/GEJC/EAC患者中，NIVO联合化疗显示了具有临床意义的OS获益以及可接受的安全性，与整体研究人群一致^{1, 2}。
- 目前，NIVO联合化疗已在包括美国³和中国⁴在内的50多个国家获批用于晚期或转移性GC/GEJC/EAC患者的一线治疗。
- 在4年的随访后，NIVO联合化疗在中国患者中持续显示出有临床意义的长期生存获益和更持久的反应，且未观察到新的安全信号⁵。
- 在此报告CheckMate 649研究中国患者的5年随访的疗效和安全性结果。

研究设计¹：一项随机、开放标签、全球III期研究



1. Janjigian YY, et al. Lancet 2021;398:27-40. 2. Liu t, et al. Int J Cancer 2023; 152: 749-760. 3. OPDIVO® (nivolumab) [package insert]. Princeton, NJ: Bristol Myers Squibb; Octobal 2024. 4. OPDIVO® (nivolumab) [package insert]. China: Bristol Myers Squibb; June 2023. 5. Shen L, et al. J Clin Oncol 2024; 42 (suppl 3): 318.

基线特征

- 在数据截止日期(2024年5月28日), 中国患者最短随访时间(从最后一例患者同时随机化至数据截止的时间)为61.2个月。
- 不同的治疗组中国患者的基线特征平衡。
- 在数据截止时, NIVO+化疗组和化疗组中没有患者正在接受持续的研究治疗, 54%的NIVO+化疗组患者和61%的化疗组患者接受了后续治疗; 两组的主要后续治疗都是化疗; 5%的NIVO+化疗组患者和10%的化疗组患者接受了后续免疫治疗。

特征	PD-L1 CPS ≥5		所有随机化人群	
	NIVO+化疗(n=75)	化疗(n=81)	NIVO+化疗(n=99)	化疗(n=109)
中位年龄(范围), 岁	61 (23-77)	60(29-85)	61 (23-83)	60 (21-85)
男性	64	70	65	69
ECOG PS 1	76	70	76	73
初次诊断时的原发肿瘤部位 ^a				
GC	89	86	91	88
GEJC	11	14	9	12
肿瘤细胞PD-L1表达				
< 1%	77	73	81	80
≥1%	23	27	19	20
转移性疾病	99	99	99	99
肝转移 ^b	55	48	54	49
腹膜转移 ^b	15	12	21	16
基线转移器官				
≤1	16	16	16	17
≥2	84	84	84	83
幽门螺杆菌 ^c				
是	19	19	18	18
否	36	48	38	49
MSI状态				
MSS	100	98	99	98
MSI-H	0	2	1	2
研究中接受FOLFOX/XELOX ^d	15/85	13/87	19/81	14/86

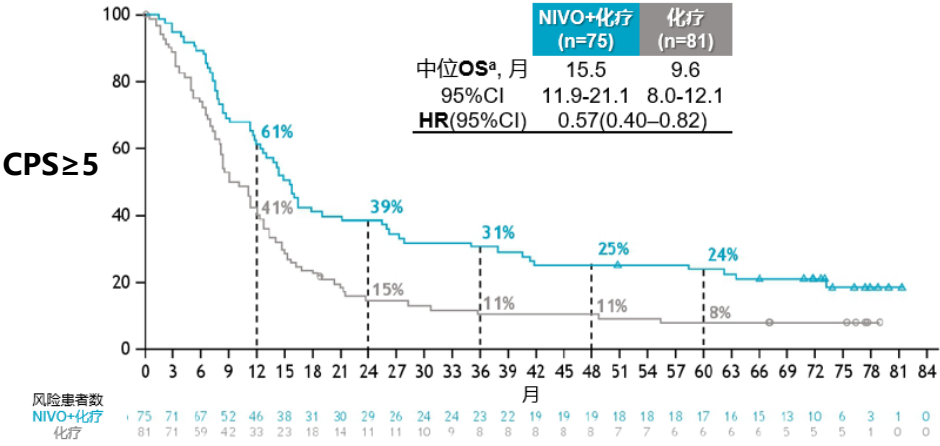
除非另有说明, 所有数据均以%表示; ^a 中国没有EAC患者入组; ^b 对于所有随机分组的患者和PD-L1 CPS≥5的患者, NIVO+化疗组中有1名患者未报告; ^c NIVO+化疗组PD-L1 CPS≥5的患者中, 34例未知或未报告 (共43例随机化), 化疗组PD-L1 CPS≥5的患者中, 27例未知或未报告 (共36例随机化); ^d 中国患者PD-L1 CPS≥5的治疗: NIVO+化疗, n=75; 化疗, n=78; 所有治疗患者: NIVO+化疗, n=99; 化疗, n=106。



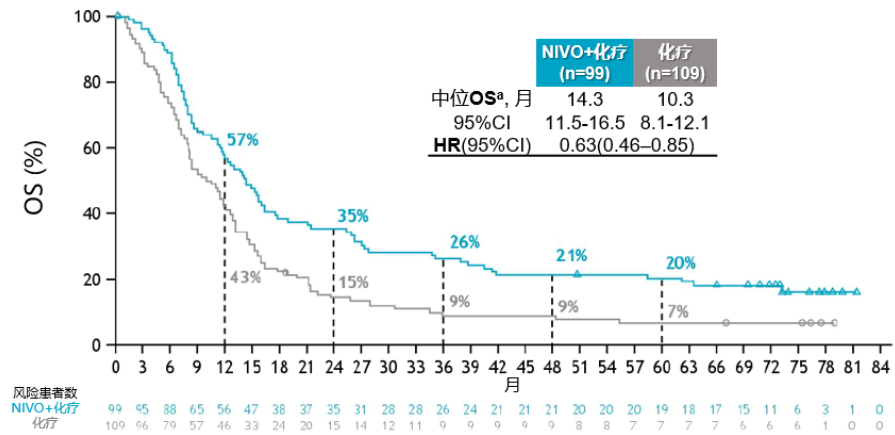
研究结果：OS、PFS和ORR

- 在中国患者中，相比化疗，更长时间的随访后，NIVO+化疗仍保持OS和PFS获益、更高的ORR和更持久的缓解：
 - PD-L1 CPS>5的中国患者，死亡风险降低了43%；所有随机分组的患者中，死亡风险降低了37%。
 - PD-L1 CPS>5中国患者，降低了49%的疾病进展或死亡风险；所有随机化中国患者中，降低了43%的疾病进展或死亡风险；

OS

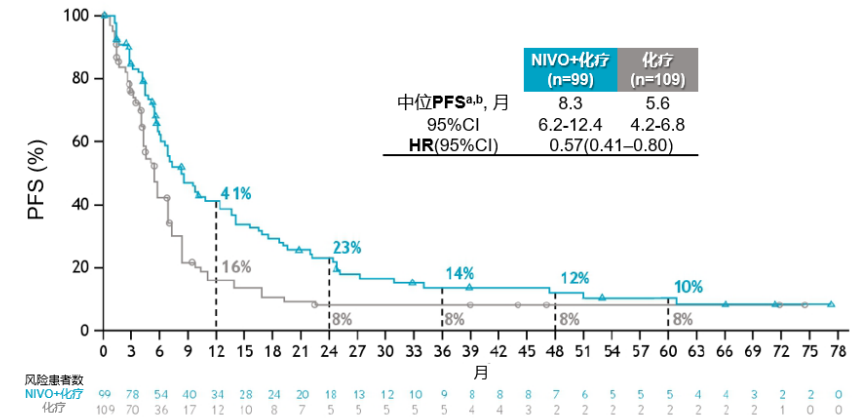
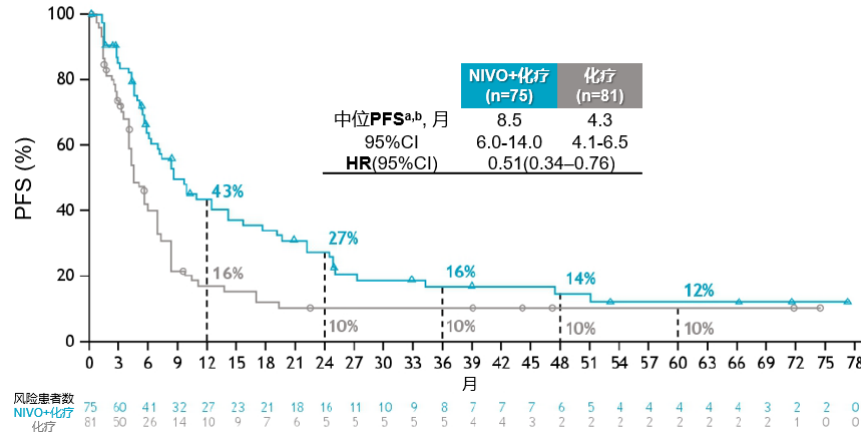


所有随机化患者



^a最短随访时间为61.2个月。

PFS



^a根据BICR评估 ^b最短随访时间为61.2个月。

ORR

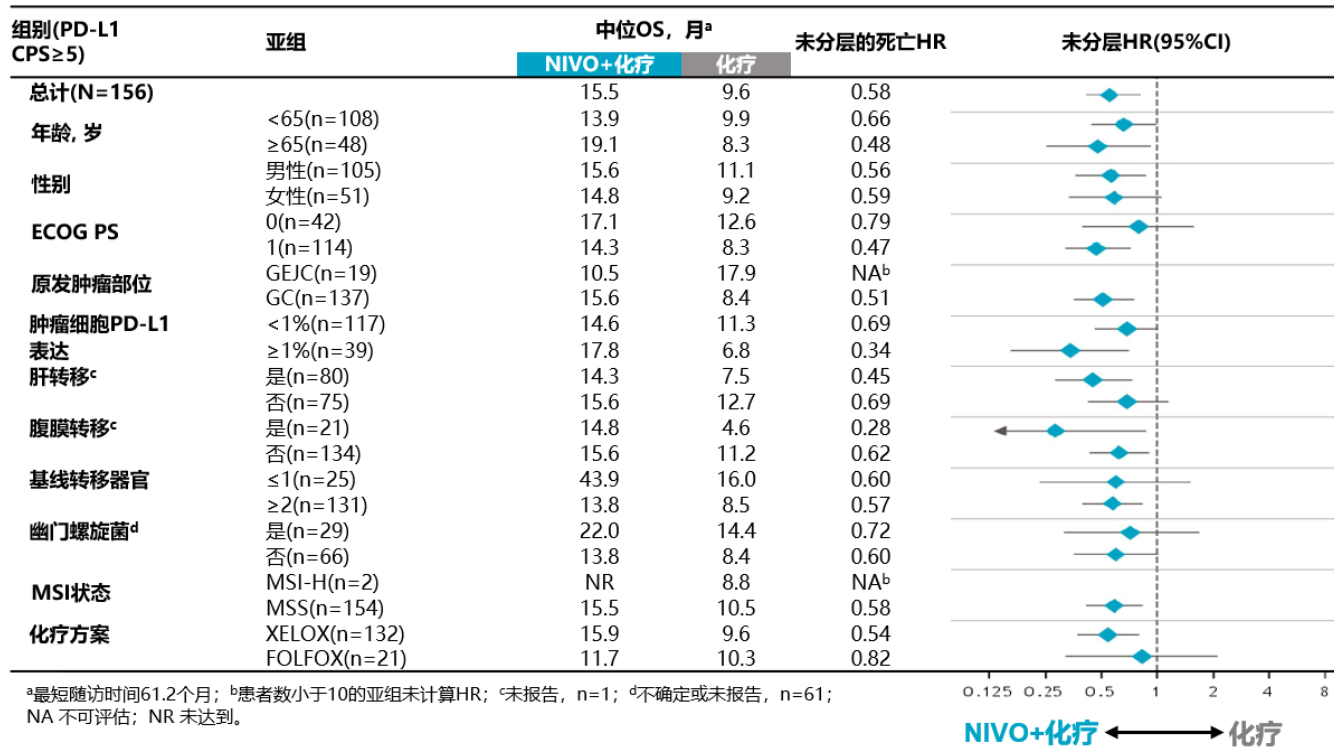
经BICR评估的缓解	PD-L1 CPS ≥ 5		所有随机化人群	
	NIVO+化疗 (n=69) ^a	化疗 (n=71) ^a	NIVO+化疗 (n=88) ^a	化疗 (n=97) ^a
ORR ^b (95% CI), %	68 (56-79)	48 (36-60)	66 (55-76)	45 (35-56)
CR	19	11	17	8
PR	49	37	49	37
SD	23	25	25	30
PD	9	17	9	14
中位DOR (95% CI), ^c 月	12.5 (7.2-23.4)	6.9 (3.9-8.5)	12.5 (7.2-17.7)	5.6 (4.4-8.3)

^a 有靶病灶的随机化患者，基线时经BICR评估；^b PD-L1 CPS ≥ 5的中国患者无法评估缓解：化疗组，n=7；所有随机化中国患者：化疗组，n=10；^c 确认的缓解（PD-L1 CPS ≥ 5：NIVO+化疗，n=47；化疗，n=34；所有随机化人群：NIVO+化疗，n=58；化疗，n=44）

研究结果：亚组分析

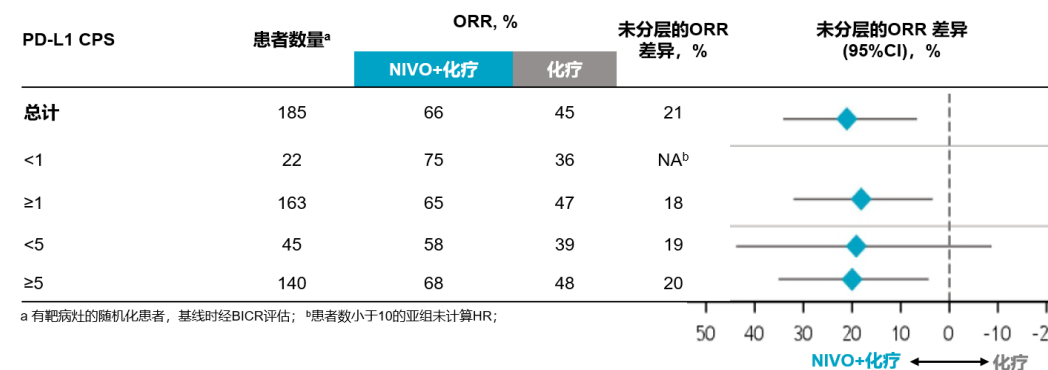
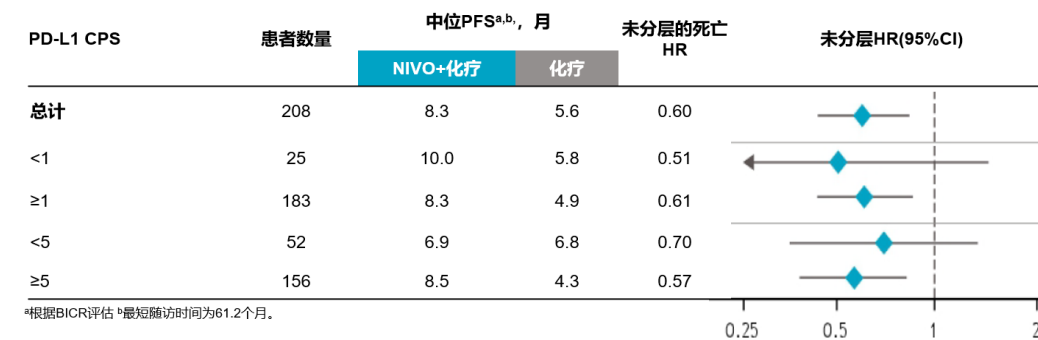
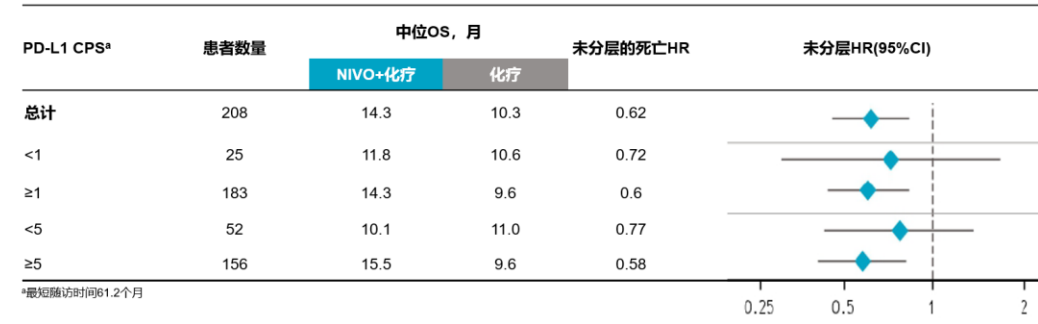
PD-L1 CPS ≥ 5 中国患者的OS亚组分析

- 在PD-L1 CPS ≥ 5 中国患者中，多个预设亚组结果显示，与化疗相比，NIVO+化疗仍然表现出更优的OS。
- 所有随机化中国人群中结果一致



基于PD-L1 CPS的亚组分析

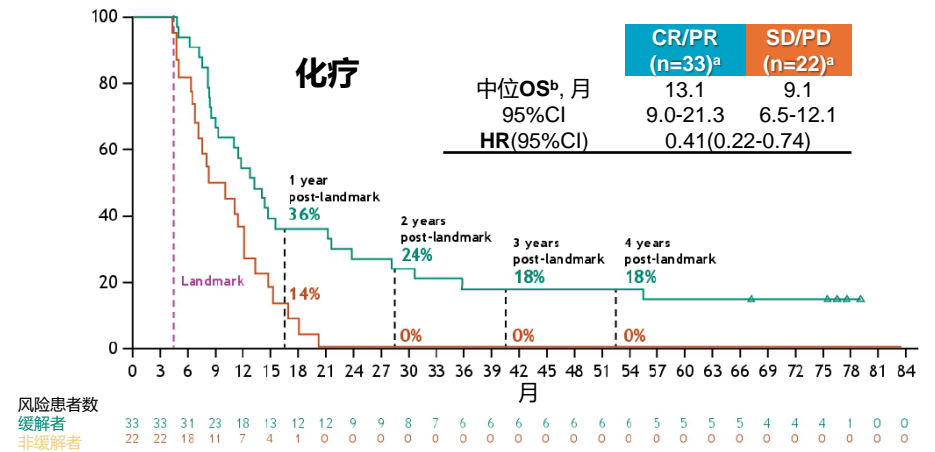
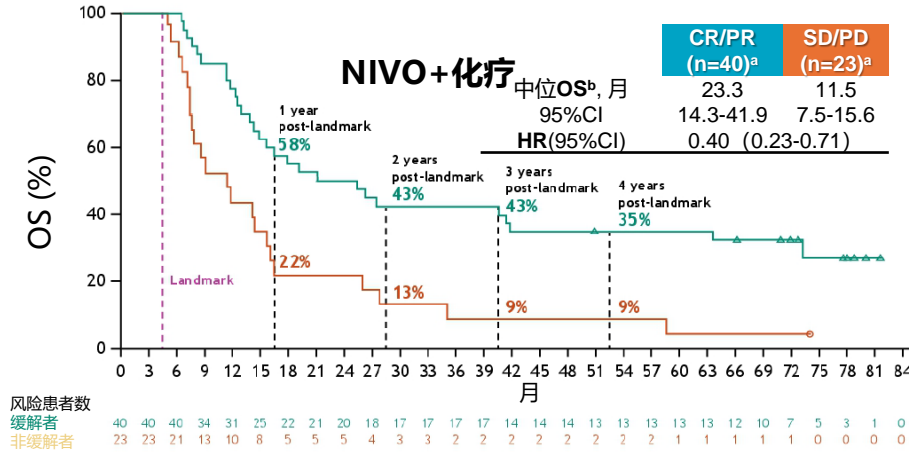
- 中国患者中，在所有报告的PD-L1 CPS临界值水平，NIVO+化疗对比化疗，均观察到OS、PFS和ORR获益，在更高的临界值时，未观察到明显的OS获益富集。



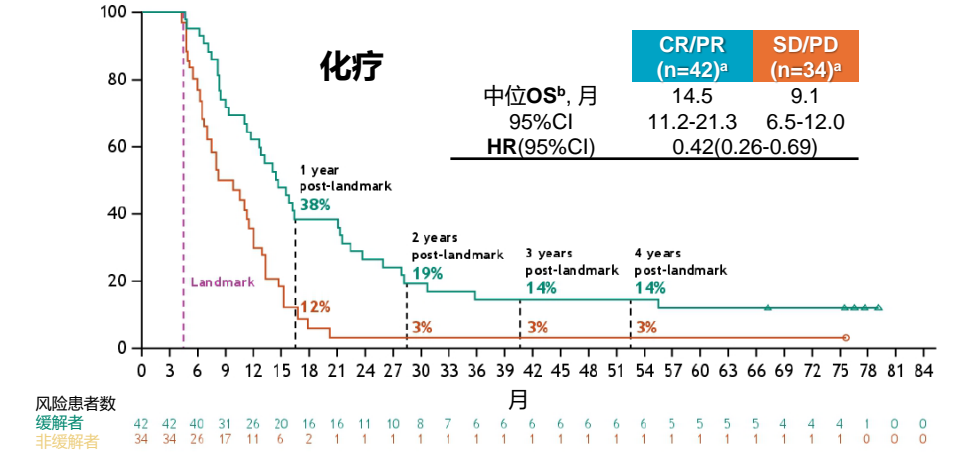
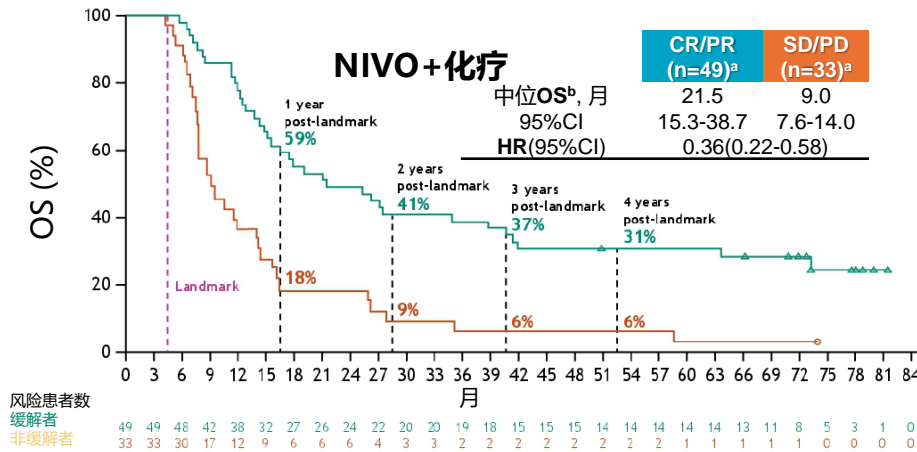
研究结果：18周landmark时间点基于最佳缓解状态的生存分析

- 在PD-L1 CPS>5的中国患者以及所有随机化中国人群的两个治疗组中，在18周时，与SD或PD的患者相比，缓解的患者中位OS数值上更长。

PD-L1 CPS≥5中国人群



所有随机化中国人群



^a基线时根据BICR有可测量疾病、在18周前或18周时有肿瘤评估且在18周前存活、可评估且未删失的患者；^b最短随访时间为61.2个月。



安全性和研究结论

- 在更长的随访中，NIVO+化疗与化疗相比，在中国患者中未发现新的安全信号。
- 在超过5%的中国患者中观察到的最常见的3/4级治疗相关不良事件 (TRAEs) 包括：
 - NIVO+化疗：中性粒细胞减少(17%)、血小板减少(7%)、血小板减少症(7%)、白细胞减少(6%)、贫血(6%)和中性粒细胞减少症(6%)
 - 化疗：血小板减少(11%)、中性粒细胞减少(11%)、中性粒细胞减少症(8%)和呕吐(5%)
- 在接受NIVO+化疗的中国患者中，具有潜在免疫学病因的3/4级TRAEs在各器官类别中观察到的比例均低于7%，且在任何一组中均未观察到5级事件，这与4年的随访结果一致。

治疗 ^a , n(%)	NIVO+化疗 (n=99)		化疗 (n=106)	
	任何级别	3/4级	任何级别	3/4级
任何TRAEs ^b	98(99)	65(66)	100(94)	53(50)
严重TRAEs ^b	26(26)	19(19)	14(13)	11(10)
导致停药的TRAEs ^{b,c}	50(51)	20(20)	28(26)	11(10)
治疗相关死亡 ^d	4(4)		1(< 1)	
潜在免疫学病因的 TRAEs ^e				
内分泌	21(21)	0	0	0
胃肠	15(15)	1(1)	21(20)	4(4)
肝	57(58)	4(4)	53(50)	6(6)
肺	5(5)	0	0	0
肾脏	5(5)	0	0	0
皮肤	23(23)	7(7)	16(15)	1(< 1)

^a接受≥1剂研究药物的患者；^b在治疗期间和研究治疗末次给药后30天内在所有治疗患者中评估；^c导致治疗方案中任何药物停药的TRAE；^d治疗相关死亡的报告不受时间限制；^e具有潜在免疫学病因的TRAEs需要频繁检测/干预



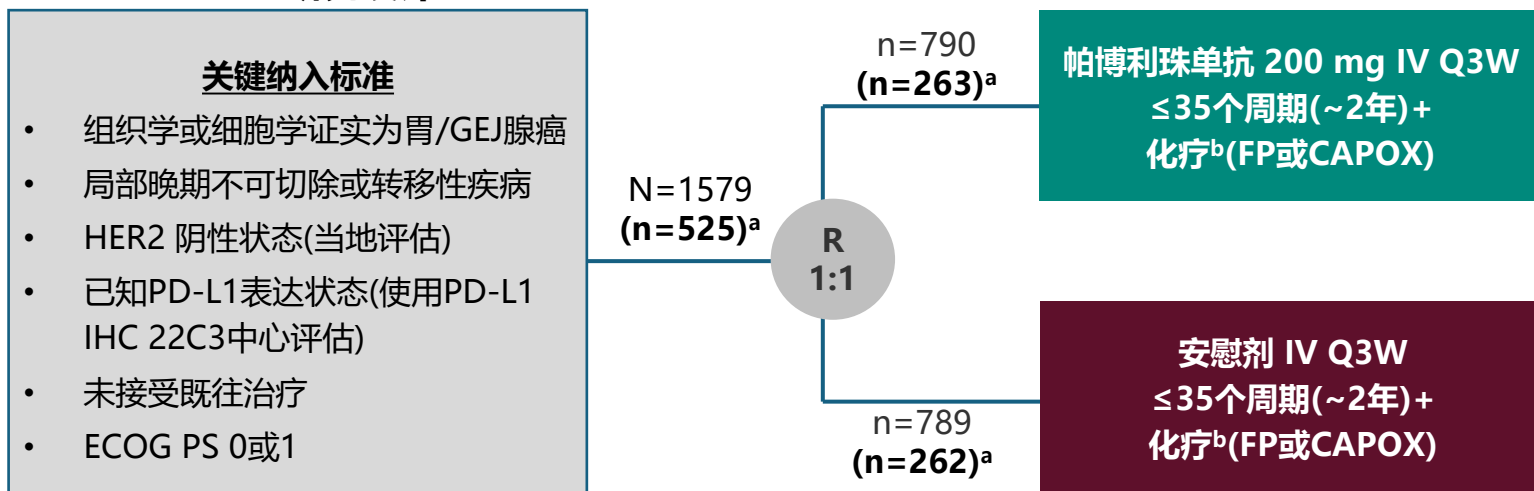
研究结论

- 在5年的随访后，在未经治疗的中国晚期GC/GEJC/EAC患者中，相比单独化疗，NIVO+化疗继续显示出具有临床意义的长期疗效获益。
 - Kaplan-Meier曲线清晰分离，显示出有意义的长期OS获益。
 - 在预先指定的亚组中显示出OS获益。
 - 临床意义上的PFS获益。
 - 更高的ORR和更长的DOR。
 - 在报告的PD-L1 CPS临界值中，OS、PFS和ORR均有获益。
 - 在第18周缓解的患者中，OS数值上更长。
- 在更长的随访中未发现新的安全问题。
- 这些延长随访结果与CheckMate 649试验总体人群一致，进一步确立了NIVO+化疗作为中国晚期GC/GEJC/EAC患者的一线标准治疗。

帕博利珠单抗或安慰剂+化疗治疗晚期HER2阴性胃或胃食管结合部(G/GEJ)腺癌：KEYNOTE-859研究亚洲入组患者的更新分析

- 研究背景：** 氟尿嘧啶联合铂类药物的双药化疗是亚洲晚期胃癌患者的标准治疗方案¹。全球、随机、双盲、3期KEYNOTE-859研究(NCT03675737)旨在评估与安慰剂+化疗相比，在标准一线化疗中添加帕博利珠单抗是否能改善既往未经治疗的晚期人表皮生长因子2(HER2)阴性胃或胃食管结合部(GEJ)腺癌患者的疗效(N=1579)²。
 - 在纳入525例亚洲(中国、香港、日本、韩国和台湾)参与者的亚组分析中，中位随访时间为28.6个月，观察到帕博利珠单抗+化疗表现出OS、PFS和ORR的数值改善，且未发现新的安全性信号³。
 - 在全球人群中经过中位随访41.6个月(第一次中期分析后增加11个月)后，无论PD-L1表达如何，与安慰剂+化疗相比，帕博利珠单抗+化疗持续表现出有临床意义的OS、PFS和ORR改善⁴。
 - 在全球人群所有接受治疗的参与者中，751例帕博利珠单抗+化疗组参与者报告TRAE⁴
- 研究目的：** 评估KEYNOTE-859研究自首次中期分析额外随访11个月后，亚洲入组参与者中帕博利珠单抗+化疗 vs 安慰剂+化疗的疗效和安全性。

KEYNOTE-859研究设计



评估和统计学分析：

- 评估所有随机化参与者的疗效。
- 对接受≥1剂次治疗的所有随机化参与者进行安全性评估。
- 使用非参数Kaplan-Meier方法估计OS、PFS和缓解持续时间(DOR)。
- 使用未分层Cox回归模型和Efron处理关系评估OS和PFS的HRs和相关95%CI，并将治疗作为协变量。
- 描述性总结ORR和疾病控制率(DCR)。
- 使用不良事件通用术语4.0版对不良事件(AE)进行分级。
- 数据截止日期为2023年8月22日。

ECOG PS: 美国东部肿瘤协作组体能状态; IV: 静脉注射; Q3W: 每3周一次; R: 随机化。

^a亚洲亚组; ^bFP: 5-氟尿嘧啶800 mg/m²/天 IV 连续D1-5 Q3W+顺铂80 mg/m² IV D1 Q3W。CAPOX, 卡培他滨1000 mg/m², 口服, 每日2次, Q3W D1-14+奥沙利铂130 mg/m² IV Q3W。根据当地国家指南, 顺铂和奥沙利铂限制为6个周期。

1. Shitara K, et al. ESMO Open. 2024;9:1022262. 2. Rha SY, et al. Lancet Oncol. 2023;24:1181-1195.4045. Oh DY, et al. Ann Oncol. 2023;34(suppl 4):S1526. 4. Rha SY, et al. J Clin Oncol. 2024;42(16 suppl):Abstract 4045.

Chia Jui Yen, et al. 2025 ASCO GI. Abstract # 464.

治疗分布和患者基线特征

- 从随机化到数据截止日期的中位时间为39.2个月(范围, 26.0-56.8)。



CR: 完全缓解; PD: 疾病进展; AE: 不良事件。

1. Rha SY, et al. Lancet Oncol. 2023;24:1181-1195.4045.

	帕博利珠单抗+化疗 n=263	安慰剂+化疗 n=262
年龄, 中位(范围), 岁	62(25-84)	63(23-82)
年龄, ≥65岁	99(37.6)	115(43.9)
性别		
男性	74(28.1)	64(24.4)
女性	189(71.9)	198(75.6)
ECOG PS		
0	83(31.6)	97(37.0)
1	180(68.4)	165(63.0)
原发肿瘤部位		
GEJ	22(8.4)	34(13.0)
胃	241(91.6)	228(87.0)
疾病状态, 转移性	66(100)	84(100)
MSI状态 ^c		
MSI-H	5(1.9)	13(5.0)
非MSI-H	188(71.5)	175(66.8)
缺失或未知	70(26.6)	74(28.2)
组织学亚型 ^f		
弥漫型	94(35.7)	77(29.4)
肠型	73(27.8)	80(30.5)
不确定	95(36.1)	105(40.1)
未知	1(0.4)	0
肝转移	106(40.3)	107(40.8)
既往胃切除术或食管切除术	66(25.1)	70(26.7)
基线PD-L1状态		
CPS≥1	201(76.4)	200(76.3)
CPS≥10	96(36.5)	88(33.6)
随机化时化疗选择		
CAPOX	259(98.5)	258(98.5)
FP	4(1.5)	4(1.5)
转移灶数量		
0-2	137(52.1)	135(51.5)
≥3	126(47.9)	127(48.5)

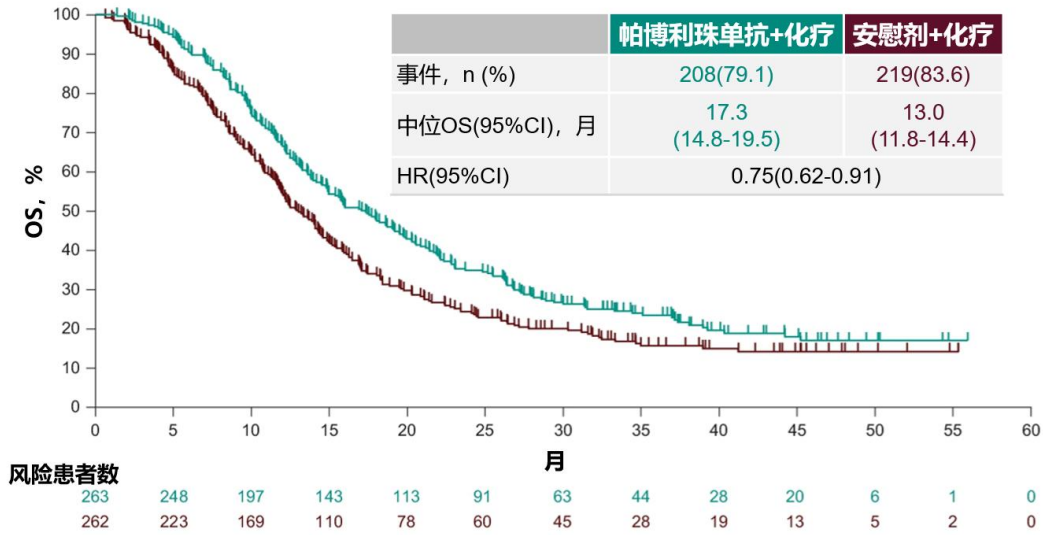
注: 除非另有说明, 否则数据以n(%)表示。CPS: 联合阳性评分; MSI: 微卫星不稳定性。



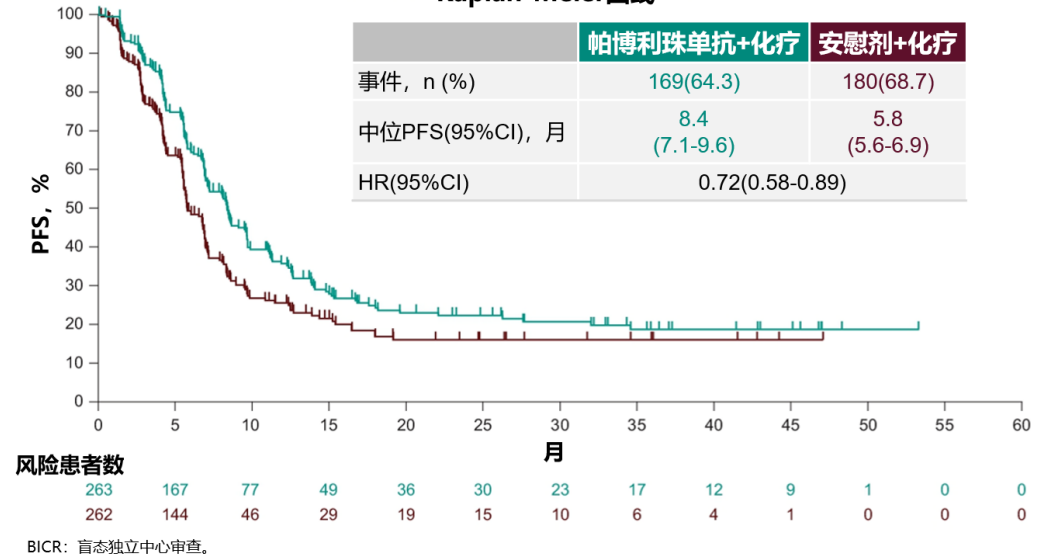
Chia Jui Yen, et al. 2025 ASCO GI. Abstract # 464.

疗效结果: OS、PFS、DOR和ORR

OS的Kaplan-Meier曲线



BICR根据RECIST v1.1评估的PFS Kaplan-Meier曲线



BICR根据RECIST v1.1评估的DOR Kaplan-Meier曲线



BICR根据RECIST v1.1评估的肿瘤缓解

	帕博利珠单抗+化疗(n=263)	安慰剂+化疗(n=262)
ORR ^a (95%CI), %	61.2(55.0-67.1)	48.5(42.3-54.7)
DCR ^b (95%CI), %	90.1(85.9-93.4)	84.7(79.8-88.9)
最佳总体缓解, n(%)		
CR	36(13.7)	24(9.2)
PR	125(47.5)	103(39.3)
SD	76(28.9)	95(36.3)
PD	16(6.1)	33(12.6)
不可评估 ^c	1(0.4)	1(0.4)
未评估 ^d	9(3.4)	6(2.3)

^aCR+PR; ^bCR+PR+SD; ^c基线后评估可用但不可评估; ^d无基线后评估可用于缓解评估。



安全性和研究结论

不良事件总结

	帕博利珠单抗+化疗 n=262	安慰剂+化疗 n=262
治疗相关的AEs ^a		
任何事件	259(98.9)	250(95.4)
3-5级事件	155(59.2)	119(45.4)
严重事件	58(22.1)	44(16.8)
导致任何药物停用	68(26.0)	42(16.0)
导致死亡	1(0.4) ^b	2(0.8) ^c
免疫介导的AEs或输注反应 ^d		
任何事件	85(32.4)	35(13.4)
3-4级事件	24(9.2)	5(1.9)
严重事件	22(8.4)	4(1.5)
导致任何药物停用	12(4.6)	3(1.1)
导致死亡	0	0

注：数据为n(%)。

^a由研究者确定与研究治疗相关；^b未知原因；^c脑出血和肝功能异常；^d根据预先设定的首选术语列表记录已知的帕博利珠单抗风险，且不考虑研究者归因于研究治疗。



Chia Jui Yen, et al. 2025 ASCO GI. Abstract # 464.

研究结论

- KEYNOTE-859研究中，帕博利珠单抗+化疗改善了晚期HER2阴性胃或GEJ腺癌亚洲参与者的OS、PFS和ORR，且未发现新的安全性信号，这与全球人群的观察结果一致。
- 结果进一步支持帕博利珠单抗+化疗作为该类人群的一线治疗选择。

贝莫苏拜单抗和安罗替尼联合SOX一线治疗PD-L1低表达的晚期胃或胃食管结合部(G/GEJ)腺癌的初步结果：一项单臂、多中心的II期临床试验

研究背景

- 一线化疗治疗晚期HER2阴性G/GEJ腺癌的疗效有限。PD-1抑制剂联合化疗表现出前景但需要改善，特别是针对PD-L1低表达的患者。
- 安罗替尼是一种肿瘤血管生成/增殖的多靶点酪氨酸激酶抑制剂，已在中国获批。
- 本研究旨在评估贝莫苏拜单抗(一种PD-L1阻断剂)联合安罗替尼和SOX(S-1+奥沙利铂)方案一线治疗PD-L1低表达的晚期G/GEJ腺癌患者的疗效和安全性，初步结果将立即报告。

研究设计： 一项单臂、多中心、II期研究(ChiCTR2400085396)

患者(n=28):

- 病理学确诊为HER2/neu阴性不可切除的局部晚期或转移性胃癌或胃食管结合部腺癌
- 既往未接受过系统治疗
- PD-L1 CPS<5
- 年龄18-75岁
- ECOG PS 0-1
- 预期寿命≥3个月

初步治疗

贝莫苏拜单抗: 1200mg, iv, d1
安罗替尼: 10mg, po, d1-14
奥沙利铂: 130mg/m², iv, d1
S-1: 40mg, po, bid, d1-14
q3w 6个周期

CR/PR/SD

维持治疗

贝莫苏拜单抗: 1200mg, iv, d1
安罗替尼: 10mg, po, d1-14
q3w

主要终点

- 客观缓解率(ORR)

次要终点

- 安全性
- 疾病控制率(DCR)
- 缓解持续时间(DoR)
- 无进展生存期(PFS)
- 1年OS率

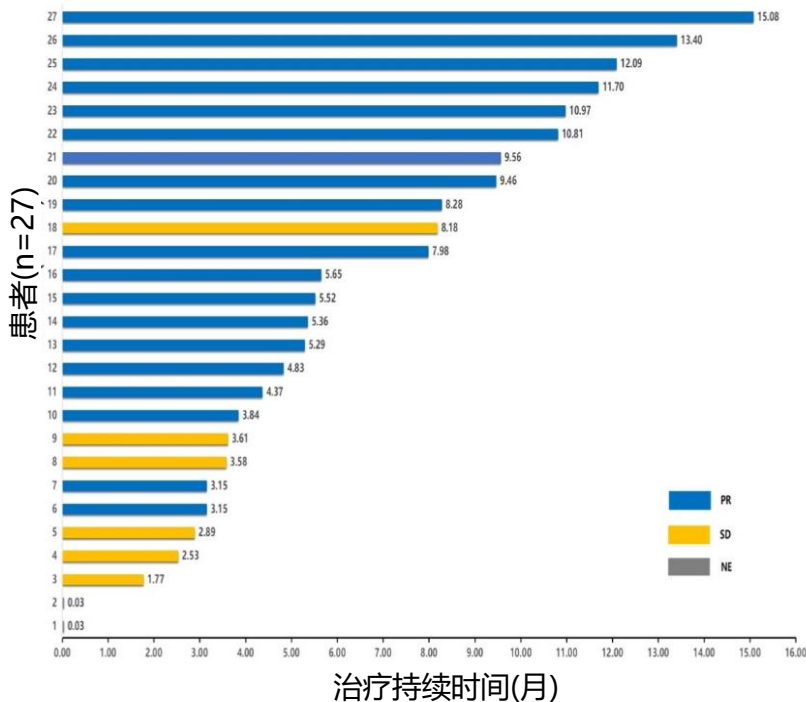
- 2023年6月-2024年9月，共纳入28例患者，其中27例可用于疗效和安全性评估。

基线特征		患者(n=27)
年龄	中位(范围)	59(38-77)
性别, n(%)	男性	19(70)
	女性	8(30)
ECOG, n(%)	0	2(7)
	1	25(93)
手术治疗史, n(%)	是	6(22)
	否	21(78)
PD-L1状态, n(%)	CPS<1	4(15)
	CPS≥1	23(85)

疗效结果：肿瘤缓解和PFS

- 27例患者中，19例达到部分缓解(PR)，6例达到疾病稳定(SD)，2例不可评估(NE)。ORR为70.4%(95%CI, 57.7%-90.1%)，DCR为92.6%(95%CI, 75.7%-99.1%)。
- 截至2024年9月17日，27例患者中有6例停止治疗(3例因疾病进展，3例自愿)，剩余21例患者仍在接受治疗。最长的DoT为15.08个月，中位PFS未达到。

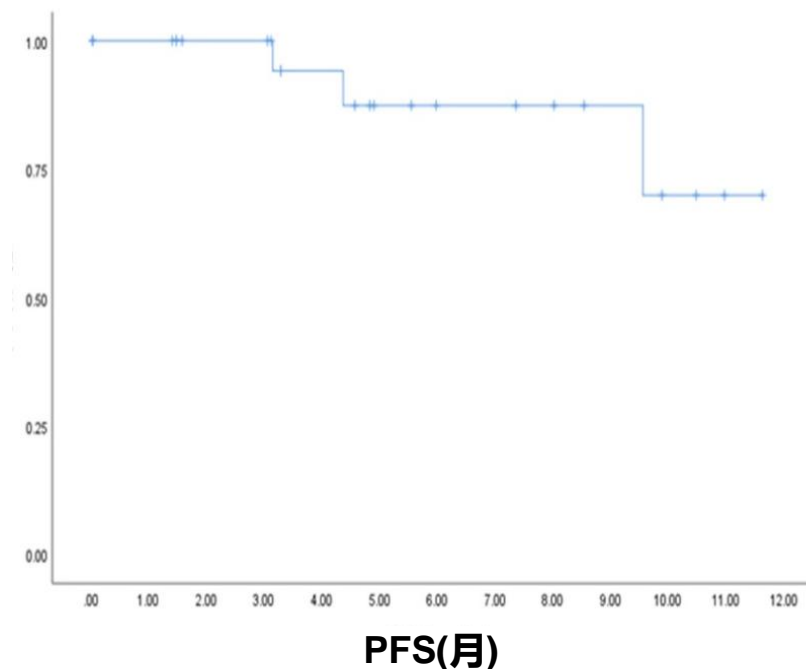
患者的治疗持续时间(n=27)



研究者评估的确认缓解

最佳总体缓解	患者(n=27)
PR, n(%)	19(70.4)
SD, n(%)	6(22.2)
NE, n(%)	2(7.4)
ORR, n(%, 95%CI)	19(70.4 , 49.8-86.2)
DCR, n(%, 95%CI)	25(92.6 , 75.7-99.1)

PFS的Kaplan-Meier曲线



安全性和研究结论

- 发生率 $\geq 10\%$ 的常见治疗期间不良事件(TEAEs)包括血小板减少(37%)、贫血(33%)、白细胞减少(22%)、手足综合征(HFS)(19%)、疲乏(15%)、肝功能异常(15%)和食欲减退(11%)。
- ≥ 3 级的TEAEs为血小板减少(4%)和贫血(4%)。

入组患者(n=27)的常见TEAEs(> 10%)

TEAEs	任意级别(n, %)	≥ 3 级(n, %)
血小板减少	10(37%)	1(4%)
贫血	9(33%)	1(4%)
白细胞减少	6(22%)	0
手足综合征	5(19%)	0
疲乏	4(15%)	0
肝功能异常	4(15%)	0
食欲减退	3(11%)	0

研究结论

- 初步结果表明，贝莫苏拜单抗联合安罗替尼和SOX方案一线治疗PD-L1低表达的晚期G/GEJ腺癌患者显示出有前景的疗效和可耐受的不良事件
- 这些结果需要在更大规模的连续患者人群中进一步验证。

德曲妥珠单抗5.4 mg/kg三联治疗DESTINY-Gastric03研究更新结果：T-DXd联合氟嘧啶和帕博利珠单抗一线治疗HER2阳性胃癌、胃食管结合部腺癌或食管腺癌

研究背景：

- T-DXd是一种HER2靶向抗体药物偶联物^{1,2}。T-DXd 6.4 mg/kg获批准用于接受过曲妥珠单抗治疗的局部晚期或转移性HER2阳性GC/GEJA患者³。
- 在标准化疗基础上，联合PD1和HER2的双重阻断在一线治疗中改善了疗效，特别是在PD-L1 CPS \geq 1的肿瘤中⁴。
- DG-03研究第2部分的初步结果（数据截止日期2024年5月6日）显示，T-DXd 6.4 mg/kg或5.4 mg/kg联合氟嘧啶和帕博利珠单抗在晚期HER2阳性GC/GEJA或食管腺癌的一线治疗中展现出良好的抗肿瘤活性。
 - T-DXd 6.4 mg/kg联合氟嘧啶和帕博利珠单抗的毒性高于预期；然而，T-DXd 5.4 mg/kg三联组合的早期安全性数据表明其安全性更易于管理⁵。
 - 在此，我们报告T-DXd 5.4 mg/kg联合氟嘧啶和帕博利珠单抗（F组）的更新疗效和安全性结果（数据截止日期2024年8月19日），以及与T-DXd 6.4 mg/kg联合氟嘧啶和帕博利珠单抗（D组）的时间匹配分析（数据截止日期2023年2月15日）。

研究设计： DG-03是一项1b/2期多中心、开放标签、剂量递增（第1部分）和剂量扩展（第2、3和4部分）的研究（NCT04379596）。在DG-03研究的第2部分，入组了HER2阳性的GC/GEJA或食管腺癌患者，无论PD-L1状态如何，且之前未接受过转移性疾病治疗。进行时间匹配分析，以评估T-DXd 6.4 mg/kg（D组）和T-DXd 5.4 mg/kg（F组）三联方案在相似随访时间内的疗效和安全性。

DG-03第2部分，仅D组和F组

患者人群

- 年龄 \geq 18岁
- 不可切除的局部晚期或转移性胃癌、胃食管结合部腺癌或食管腺癌
- HER2+（根据当地评估IHC 3+或IHC 2+/ISH+）
- 转移性疾病未经治疗
- ECOG PS评分为0或1

D组 (n=43) : T-DXd 6.4 mg/kg* + 5-FU 600 mg/m²[†]或卡培他滨1000 mg/m²^{‡§} + 帕博利珠单抗 200 mg*

F组 (n=32) : T-DXd 5.4 mg/kg* + 5-FU 600 mg/m²[†]或卡培他滨750 mg/m²^{‡§} + 帕博利珠单抗 200 mg*

主要终点

研究者评估的确认客观缓解率（ORR）[¶]

次要终点

- 研究者评估的无进展生存期（PFS）[¶]
- 研究者评估的缓解持续时间（DOR）[¶]
- 总生存期（OS）
- 安全性和耐受性

DG-03研究的第2部分包括六个组（A-F）。该图中仅展示D组和F组。*静脉注射Q3W；[†]连续静脉输注Q3W在第1-5天；[‡]5-FU或卡培他滨的使用将由研究者决定；[§]在第1-14天口服BID Q3W；[¶]根据RECIST 1.1；5-FU，5-氟尿嘧啶；BID，每天两次；DOR，缓解持续时间；ECOG PS：东部肿瘤协作组体能状态评分；GC，胃癌；GEJA，胃食管结合部腺癌；HER2+，人类表皮生长因子受体2阳性；IHC，免疫组化；ISH+，原位杂交阳性；IV，静脉注射；T-DXd，德曲妥珠单抗



1.Nakada T, et al. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019;67:173–185 2.Ogitani Y, et al. *Clin Cancer Res*. 2016;22:5097–5108 3.Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki): highlights of prescribing information. 2024. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761138s02lbl.pdf (Accessed November 15, 2024) 4. Janjigian YY, et al. *Lancet*. 2023;402:2197–2208 5.Janjigian YY, et al. Oral presentation at ESMO 2024 (Abstract 1401O)

基线特征

- 截止至2023年2月15日（中位随访时间：6.9个月），**43名患者**接受了T-DXd 6.4 mg/kg联合5-氟尿嘧啶（5-FU）/卡培他滨1000 mg/m²和帕博利珠单抗的治疗（D组）
 - 中位年龄为65岁，10名患者（23.3%）为女性；34名患者（79.1%）通过当地检测确认为HER2 IHC 3+状态，
- 截止至2024年8月19日（中位随访时间：7.8个月），**32名患者**接受了T-DXd 5.4 mg/kg联合5-FU/卡培他滨750 mg/m²和帕博利珠单抗的治疗（F组）
 - 中位年龄为61岁，3名患者（9.4%）为女性；26名患者（81.3%）通过当地检测确认为HER2 IHC 3+状态

	DCO: 2023年2月15日	DCO: 2024年8月19日
	D组: T-DXd 6.4 mg/kg+5-氟尿嘧啶/卡培他滨1000 mg/m²+帕博利珠单抗 n=43	F组: T-DXd 5.4 mg/kg+5-氟尿嘧啶/卡培他滨750 mg/m²+帕博利珠单抗 n=32
中位年龄, 岁 (范围)	65.0 (41–80)	61.0 (20–78)
女性, n (%)	10 (23.3)	3 (9.4)
种族, n (%)		
亚洲	19 (44.2)	15 (46.9)
非亚洲	24 (55.8)	17 (53.1)
ECOG PS, n (%)		
0	23 (53.5)	17 (53.1)
1	20 (46.5)	15 (46.9)
原发肿瘤部位, n (%)		
胃	27 (62.8)	21 (65.6)
胃食管结合部	8 (18.6)	7 (21.9)
食管	8 (18.6)	4 (12.5)
当地HER2状态, n (%)		
IHC 3+	34 (79.1)	26 (81.3)
IHC 2+/ISH+	8 (18.6)	6 (18.8)
缺失	1 (2.3)	0
中心HER2状态*, n (%)		
IHC 3+	30 (69.8)	16 (50.0)
缺失	4 (9.3)	6 (18.8)

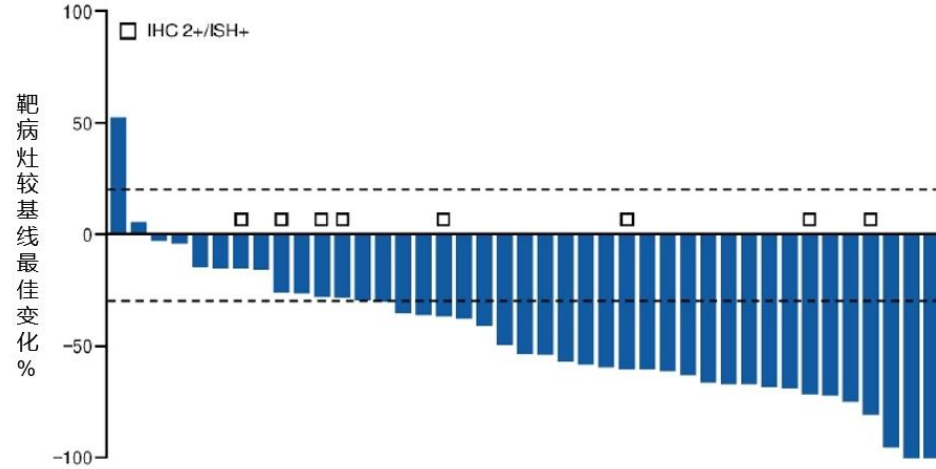
* F组中，1例HER2 IHC 0，3例HER2 IHC 2+/ISH+，6例HER2 IHC 2+/ISH-

研究结果：缓解率和PFS

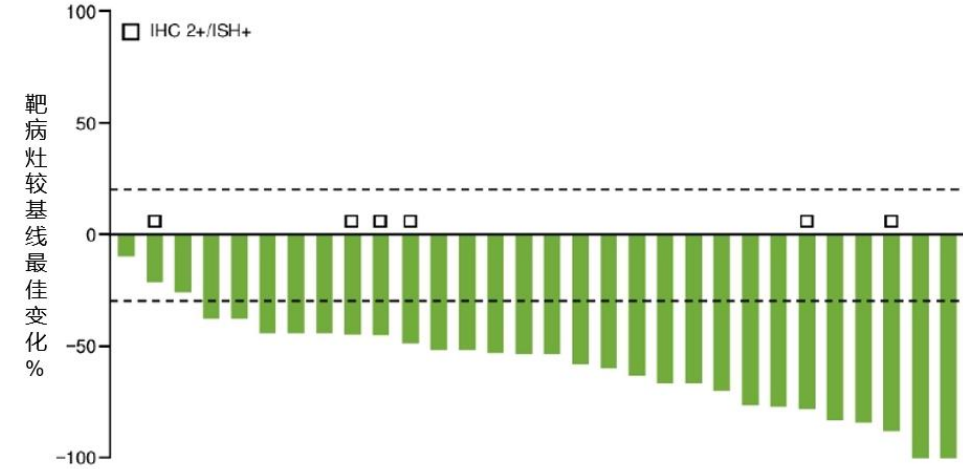
缓解率

- T-DXd 6.4 mg/kg和5.4 mg/kg三联组合组的中位随访时间分别为6.9个月和7.8个月，在相似的随访期间，研究者评估的确认ORR：
 - 6.4 mg/kg三联组：53.5% (IHC 3+患者：55.9%；IHC 2+/ISH+患者：44.4%)
 - 5.4 mg/kg三联组：75.0% (IHC 3+患者：73.1%；IHC 2+/ISH+患者：83.3%)

D组：T-DXd 6.4 mg/kg+5-氟尿嘧啶/卡培他滨
1000 mg/m²+帕博利珠单抗

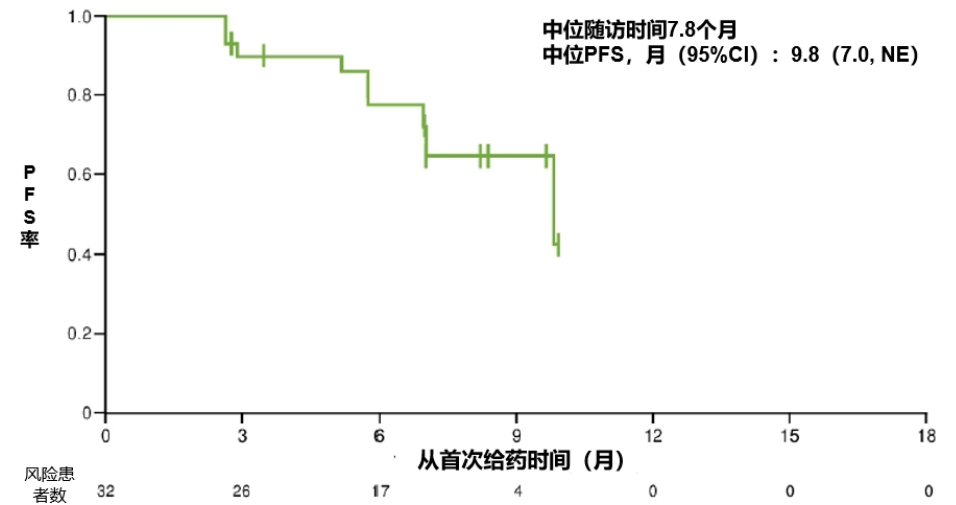
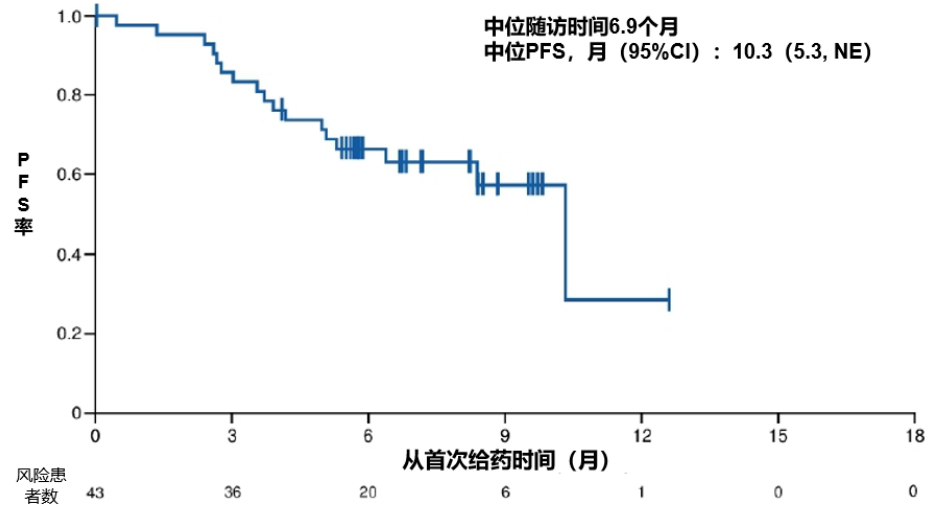


F组：T-DXd 5.4 mg/kg+5-氟尿嘧啶/卡培他滨750
mg/m²+帕博利珠单抗



PFS

- 研究者评估的mPFS在T-DXd 6.4 mg/kg三联组为10.3个月。尽管数据尚不成熟，T-DXd 5.4 mg/kg三联组的mPFS为9.8个月。
- 在数据截止日期时，两种治疗组的mDOR和OS均无法估计。



评估由研究者使用RECIST 1.1标准进行。最佳百分比变化是指相较基线靶病灶大小的最大减少或最小增加；在30%和20%靶病灶变化的虚线分别表示部分缓解和疾病进展的阈值。HER2状态基于当地检测结果。
垂直线表示删失。对于PFS分析（研究者根据RECIST 1.1评估），尚未进展或死亡，或者在两次或更多次缺失随访后进展或死亡的患者，在最新的可评估RECIST评估时被删失，或者在没有可评估随访或没有基线评估的情况下，在第1天（随机化/治疗分配/首次给药）被删失（除非患者在基线评估后13周内死亡）。



安全性与研究结论

- T-DXd治疗的中位持续时间在T-DXd 6.4 mg/kg三联组为6.1个月，在5.4 mg/kg三联组为6.9个月。

DCO: 2023年2月15日

DCO: 2024年8月19日

n (%)	D组: T-DXd 6.4 mg/kg+5-氟尿嘧啶/卡培他滨1000 mg/m ² +帕博利珠单抗 n=43	F组: T-DXd 5.4 mg/kg+5-氟尿嘧啶/卡培他滨750 mg/m ² +帕博利珠单抗 n=32
全因不良事件	43 (100)	31 (96.9)
治疗相关不良事件*	40 (93.0)	27 (84.4)
≥3级不良事件	38 (88.4)	15 (46.9)
治疗相关≥3级不良事件*	33 (76.7)	11 (34.4)
严重不良事件	25 (58.1)	12 (37.5)
治疗相关严重不良事件*	19 (44.2)	5 (15.6)
全因不良事件导致死亡	4 (9.3)	0
治疗相关不良事件导致死亡*	4 (9.3)	0
导致T-DXd停药的任何不良事件	10 (23.3)	2 (6.3)
导致T-DXd减量的任何不良事件	13 (30.2)	5 (15.6)
导致T-DXd剂量中断的任何不良事件 ⁺	23 (53.5)	9 (28.1)
导致任何研究药物停药的不良事件	16 (37.2)	7 (21.9)

研究结论

- T-DXd 6.4 mg/kg与氟尿嘧啶和帕博利珠单抗联用在HER2+GC/GEJA或食管腺癌中表现出抗肿瘤活性（确认的ORR为53.5%），但其毒性高于预期；
- 在相似的中位随访持续时间内，T-DXd 5.4 mg/kg和减量氟尿嘧啶联合帕博利珠单抗在HER2+ GC、GEJA或食管腺癌中显示出良好的早期抗肿瘤活性（确认的ORR为75.0%），且安全性特征可控；
- 时间匹配分析显示，T-DXd剂量从6.4 mg/kg降至5.4 mg/kg，卡培他滨起始剂量从1000 mg/m²降至750 mg/m²，提高了T-DXd与氟尿嘧啶和帕博利珠单抗三联治疗的耐受性，而不会降低ORR；
- 这些初步数据为未来开发T-DXd联合氟尿嘧啶和帕博利珠单抗用于HER2+GC/GEJA或食管腺癌的一线治疗提供了支持。



03 晚期胃癌的二线及以上治疗新探索

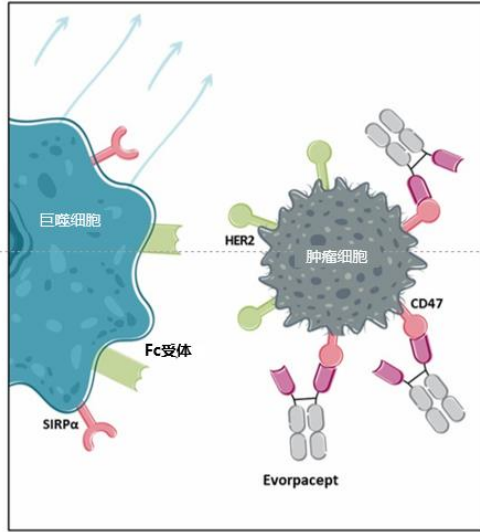
- 尚无经曲妥珠单抗治疗晚期胃癌进展后的二线及以上的标准疗法，仍需进一步的探索。



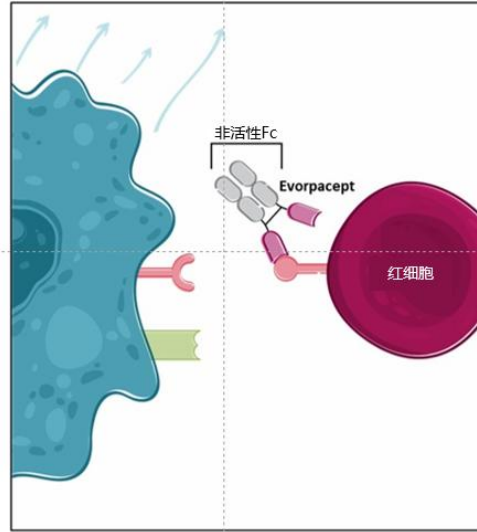
- ① ASPEN-06研究随机II期部分的最终分析：一项Evorapacept (ALX148, 一种CD47骨髓检查点抑制剂) 治疗HER2过表达胃/胃食管癌(GC)患者的2/3期研究

ASPEN-06研究随机II期部分的最终分析：一项Evorpacept (ALX148，一种CD47骨髓检查点抑制剂) 治疗HER2过表达胃/胃食管癌(GC)患者的2/3期研究

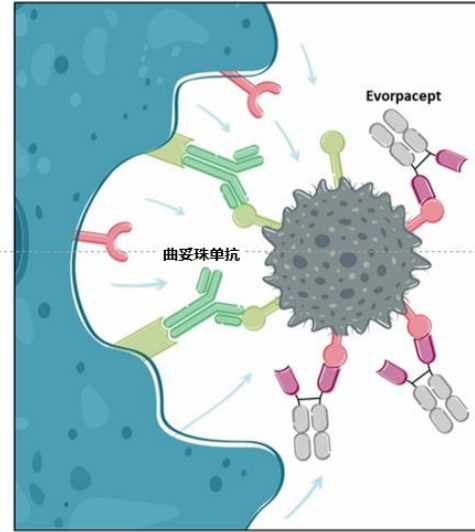
Evorpacept具有非活性Fc，能够结合并阻断CD47-SIRPα相互作用



非活性Fc保护正常细胞，从而最大限度降低毒性...



最大化靶向抗体的抗体依赖性细胞吞噬作用



- **Evorpacept是一种分化的CD47阻断剂，与其他药物联合使用可以保护健康细胞，并将癌细胞传递给巨噬细胞进行破坏**
- **Evorpacept在与曲妥珠单抗联合使用时增加抗体依赖性细胞吞噬作用 (ADCP)，且无Fc介导的毒性**

ASPEN-06是一项全球、随机化2/3期研究，评估Evorpacept+TRP治疗2线及3线的GC/GEJC患者2期部分

时间截止至2024年12月2日

关键纳入标准:

- 既往抗HER2靶向治疗期间或治疗后疾病进展的HER2阳性GC/GEJC
- 2线或3线
- 允许既往使用过德曲妥珠单抗(T-DXd)和/或检查点抑制剂
- 排除既往使用过CD47抑制剂、抗SIRPα或雷莫西尤单抗

ITT患者
N=127
包括
新鲜活检
HER2阳性患
者亚组人群
N=48

1:1

Evorpacept
+T+R+P

vs

对照:
T+R+P

ITT和新鲜活检人群的主要终点:

- 与假设的历史对照相比，ORR*提高30% (Wilke et al, Lancet Oncol 2014)
 - 与内部对照相比，客观缓解率ORR*的提高 (差异≥10%)
- 次要终点
- DOR, PFS, OS

所有入组患者既往均接受过HER2靶向治疗(例如曲妥珠单抗)，并且入组时接受了HER2+新鲜或存档活检。

剂量: Evorpacept 30mg/kg IV Q2W, 曲妥珠单抗6mg/kg > 4mg/kg Q2W, 雷莫西尤单抗 8mg/kg Q2W, 紫杉醇80mg/m² 在28天周期的第1、8、15天; TRP-曲妥珠单抗, 雷莫西尤单抗, 紫杉醇; 最小化因素: 原发肿瘤部位(胃癌 vs GEJ); 活检时间(新鲜 vs 存档); 地区(亚洲 vs 其他); 治疗线(2线 vs 3线); HER2状态(3+ vs 2+/ISH+); 既往使用过T-DXd; *基于研究者评估

研究结果

基线特征

研究人群		Evorpacept+T+R+P N=63	T+R+P N=64
中位年龄, 岁(范围)		64(34-81)	63(31-86)
性别, n%	男性	55(87.3%)	48(75.0%)
	女性	8(12.7%)	16(25.0%)
种族, n%	亚裔	31(49.2%)	31(48.4%)
	白人	19(30.2%)	19(29.7%)
	其他	1(1.6%)	0(0%)
	未知	12(19.0%)	13(20.3%)
	0	30(47.6%)	27(42.2%)
ECOG PS, n%	1	33(52.4%)	37(57.8%)
	胃	48(76.2%)	44(68.8%)
肿瘤类型, n%	GEJ	15(23.8%)	20(31.3%)
	2线	49(77.8%)	44(68.8%)
治疗线数, n%	3线	14(22.2%)	20(31.3%)
	IHC 3+	52(82.5%)	53(82.8%)
HER2状态, n%	IHC 2+/ISH+	11(17.5%)	11(17.2%)
	新鲜活检, n%	是	22(34.9%)
ctDNA HER2+	是	43(68.3%)	43(67.2%)
既往接受过T-DXd治疗, n%	是	8(12.7%)	10(15.6%)
既往接受过抗PD1治疗, n%	是	11(17.5%)	16(25.0%)
亚洲地区, n%	是	31(49.2%)	30(46.9%)

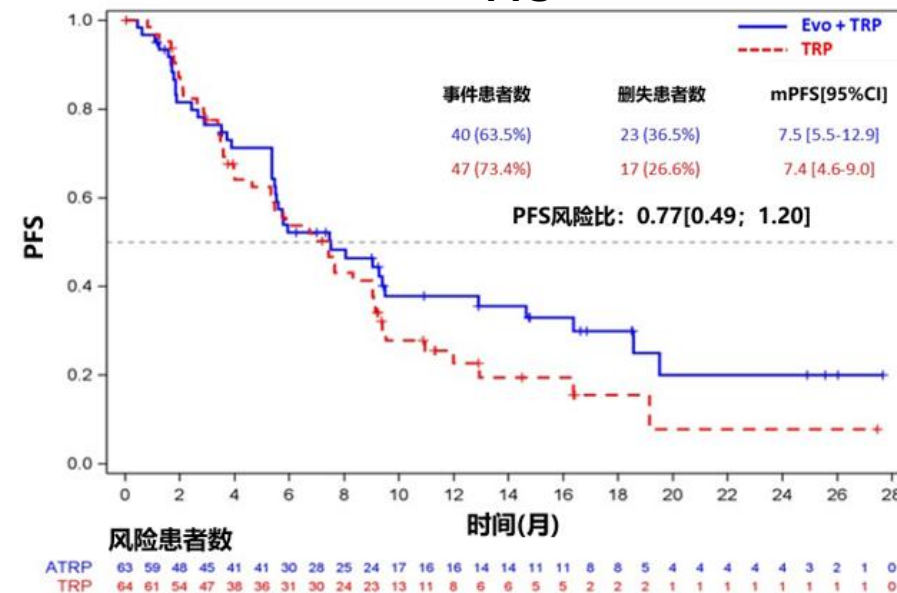
- 拥有新鲜HER2阳性活检样本的患者在接受给药中位1.1个月前进行活检(vs使用存档活检样本的患者为14.1个月)。
- 作为探索性终点, 使用Guardant360综合基因组分析(Guardant Health®)*, 从第1周期第1天给药前收集的血浆样本中提取ctDNA以评估HER2扩增。

*HER2血浆基因扩增可报告范围 ≥2.18拷贝数

ORR&DOR

评估, N	Evorpacept+T+R+P N=63	T+R+P N=64
确认的ORR, n(%) [95% CI]	26(41.3%) [29.0%; 54.4%]	17(26.6%) [16.3%; 39.1%]
CR(完全缓解)	1(1.6%)	1(1.6%)
PR(部分缓解)	25(39.7%)	16(25.0%)
SD(疾病稳定)	21(33.3%)	35(54.7%)
PD(疾病进展)	9(14.3%)	7(10.9%)
NE(不可评估)	2(3.2%)	1(1.6%)
无基线后评估	5(7.9%)	4(6.3%)
中位DOR(月) [95% CI]	15.7 [7.7; NR]	9.1 [5.3; NR]
事件数	12(46.2%)	9(52.9%)

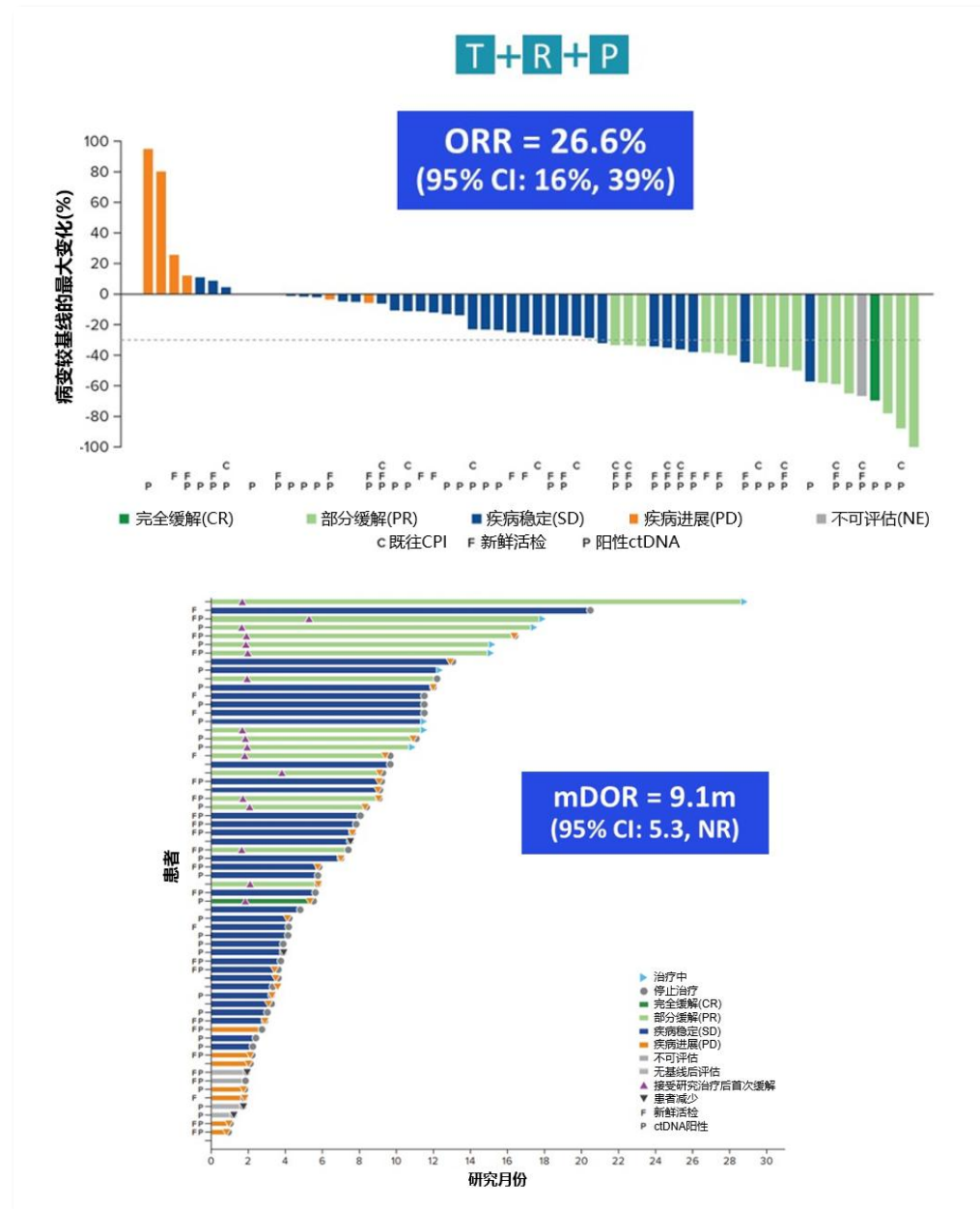
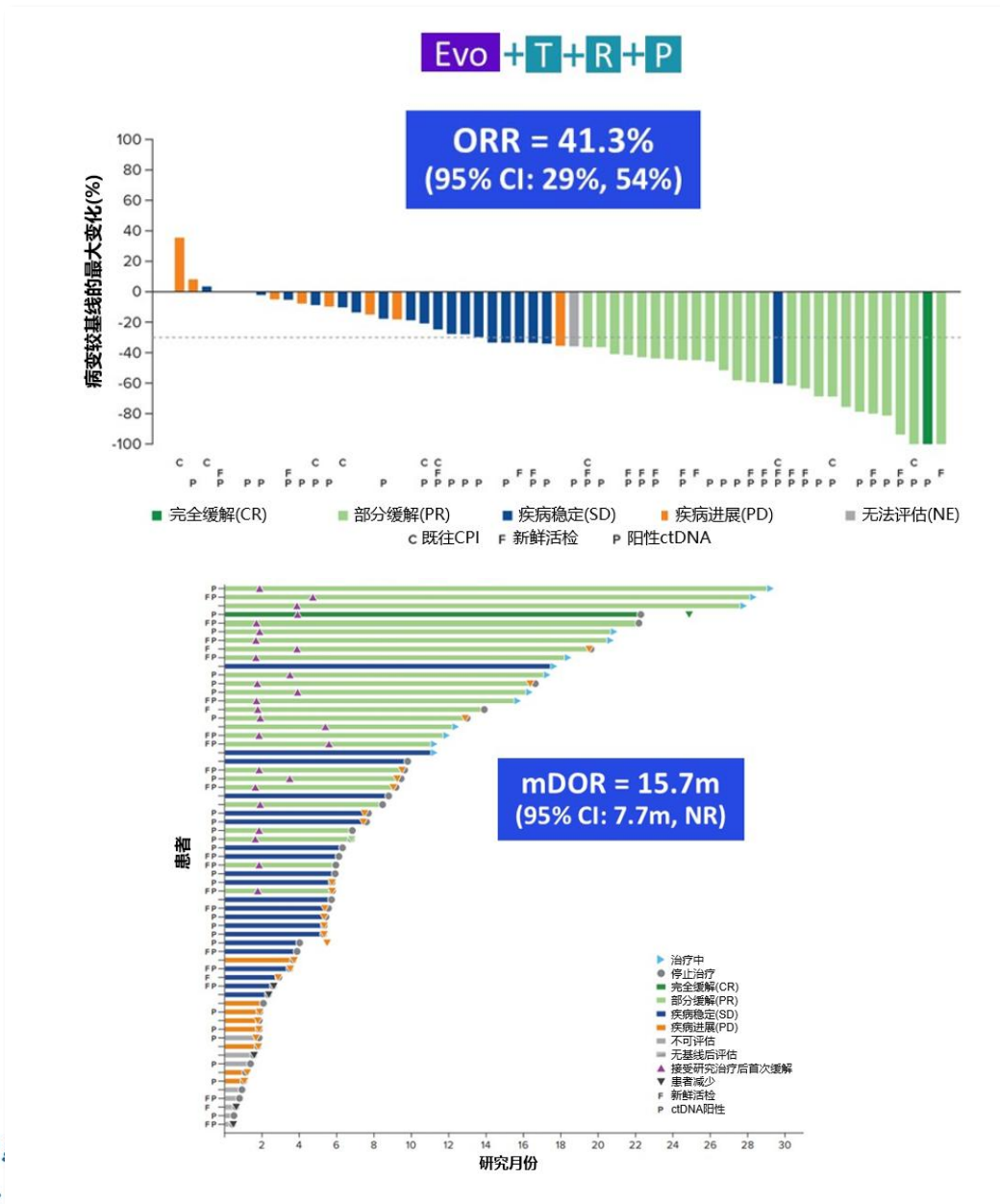
PFS



截止时间为2024年12月2日; NR: 未达到

Cancers Symposium

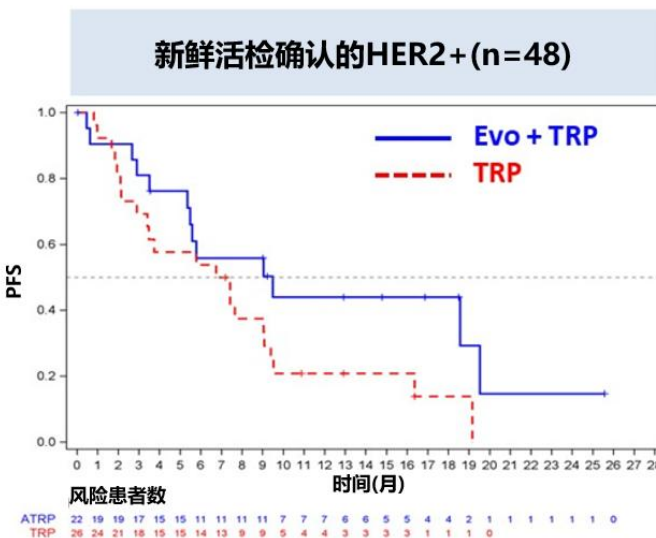
研究结果：瀑布图-治疗组(ITT)的肿瘤缩和缓解持续时间



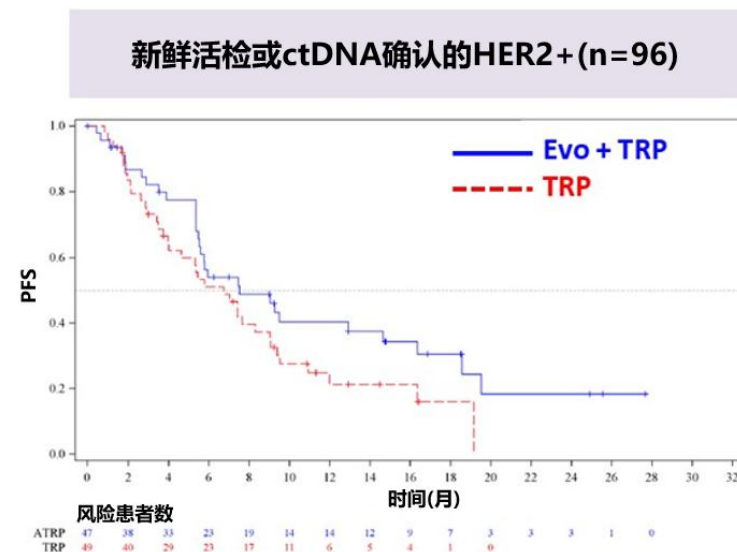
研究结果：通过新鲜活检或ctDNA确认的HER2+患者的抗肿瘤缓解和PFS

评估, N	新鲜活检确认的HER2+		新鲜活检或ctDNA+确认的HER2+	
	Evorpacept +T+R+P N=22	T+R+P N=26	Evorpacept +T+R+P N=47	T+R+P N=49
确认的ORR, n(%) [95% CI]	13(59.1%) [36.4%; 79.3%]	6(23.1%) [9.0%; 43.6%]	23(48.9%) [34.1%; 63.9%]	12(24.5%) [13.3%; 38.9%]
CR(完全缓解)	0	0	1(2.1%)	1(2.0%)
PR(部分缓解)	13(59.1%)	6(23.1%)	22(46.8%)	11(22.4%)
SD(疾病稳定)	6(27.3%)	13(50.0%)	15(31.9%)	27(55.1%)
PD(疾病进展)	0	5(19.2%)	4(8.5%)	6(12.2%)
NE(不可评估)	0	1(3.8%)	2(4.3%)	1(2.0%)
无基线后评估	3(13.6%)	1(3.8%)	3(6.4%)	3(6.1%)
中位DOR(月) [95% CI] 事件数	15.7 [4.0; NR] 6(46.2%)	14.5 [7.4; NR] 3(50.0%)	15.7 [7.7; NR] 11(47.8%)	9.1 [3.5; NR] 7(58.3%)

基于研究者评估的PFS



风险比: 0.62[0.28; 1.36]



风险比: 0.64[0.39; 1.07]

NR: 未达到
截止时间为2024年12月2日

安全性与研究结论

3-5级治疗期间不良事件总结

(任何治疗组发生率>5%)

级别	Evorpacept+T+R+P N=63			T+R+P N=64		
	3	4	5	3	4	5
中性粒细胞计数减少	12(19.0%)	7(11.1%)	-	12(19.0%)	4(6.3%)	-
贫血	14(22.2%)	-	-	11(17.5%)	-	-
中性粒细胞减少症	11(17.5%)	4(6.3%)	-	7(11.1%)	2(3.2%)	-
白细胞计数减少	7(11.1%)	-	-	6(9.5%)	-	-
高血压	6(9.5%)	-	-	4(6.3%)	-	-
败血症	2(3.2%)	-	2(3.2%)	2(3.2%)	-	1(1.6%)
哮喘	2(3.2%)	-	-	4(6.3%)	-	-
发热性中性粒细胞减少症	1(1.6%)	-	-	3(4.8%)	2(3.2%)	-

所有5级TEAEs: ETRP (N=4): 败血症N=2, 食管穿孔N=1, 呼吸衰竭N=1; TRP(N=7): 败血症N=1, 肺炎/肺病/呼吸道感染各N=1, 突然死亡N=1, 不明原因死亡N=1, 食管出血N=1

- 各组的任何原因导致的不良事件发生率相似。
- 发生11例5级治疗期间不良事件, 其中2例被认为与治疗相关: 食管穿孔(ETRP)和肺病(TRP)。

Evorpacept的安全性特征与迄今为止超过700例患者的既往治疗经验一致



研究结论

- 在ITT人群中, Evorpacept联合TRP的ORR为41.3%, DOR为15.7个月, 相比之下, TRP对照组的ORR为26.6%, DOR为9.1个月。
- 通过新鲜活检或ctDNA确认HER2+表达的患者在ORR、DOR和PFS方面获益最大, 这表明HER2+表达是一个关键的生物标志物, 并验证了Evorpacept的MOA。
 - 在48例新鲜活检的HER2+患者中, Evorpacept联合TRP和对照组的ORR分别为59.1% vs 23.1%, PFS的HR为0.62。
 - 在96例新鲜活检或ctDNA+的HER2+患者中, Evorpacept联合TRP和对照组的ORR分别为48.9% vs 24.5%, PFS的HR为0.64。
- 安全性数据证实Evorpacept可以安全地与TRP联用, 并且与Evorpacept在其他研究中显示的良好安全性特征一致。
- 由于数据与对照组和已获批治疗相比均显示出有利, Evorpacept+TRP应在2线和3线的GC/GEJC患者中进一步评估。

总结

★ 2025 ASCO GI胃癌围术期治疗有了新的突破

- “INNOVATION”研究在随访4.5年后的结果显示，对于HER2阳性胃癌的围术期治疗，在化疗双药方案中加入曲妥珠单抗后，达到主要病理缓解的患者可具有更长的无复发生存期和总生存期，但总体上生存获益不明显，因此对于该类患者在围术期化疗中加入抗HER2治疗以获得根治性手术来实现长期生存仍需进一步的探索。
- 对于MSI-H、EBV+和MSS/PD-L1+可手术胃腺癌患者，生物标志物驱动的术前治疗策略显示出良好的前景。
- 卡瑞利珠单抗联合Nab-POF方案在胃癌转化治疗方面获得令人鼓舞的结果，可为临床提供一种新的药物治疗选择。

★ 2025 ASCO GI晚期胃癌的一线治疗取得了新的进展

- CheckMate-649试验的5年随访数据显示，NIVO+化疗一线治疗中国晚期GC/GEJC/EAC患者继续显示出具有临床意义的长期疗效获益。
- KEYNOTE-859研究结果显示，帕博利珠单抗+化疗改善了晚期HER2阴性亚洲胃癌的OS、PFS和ORR，进一步支持帕博利珠单抗+化疗作为该类人群的一线治疗选择。
- 贝莫苏拜单抗联合安罗替尼和SOX方案可潜在的给PD-L1低表达的胃癌患者一线治疗提供一种新的治疗选择。
- DESTINY-Gastric03研究结果显示，T-DXd联合化疗和免疫药物一线治疗HER2+显示出了一定的临床活性。

★ 2025 ASCO GI晚期胃癌的后线治疗进行了新的探索

- Evorpcept联合TRP方案用于HER2阳性的晚期胃癌的后线治疗显示出一定的临床疗效，值得进一步探索。

感谢您的聆听!

