

# 精粹速递-2025 ASCO胃癌治疗进展

刘天舒 教授

复旦大学附属中山医院

在征程 On  
Going  
创未来



# 目录

## 1 胃癌围手术期免疫联合化疗治疗的新突破

## 2 晚期胃癌一线精准治疗的新进展

## 3 晚期胃癌二线及以上治疗的前沿探索

# 目录

## 1 胃癌围手术期免疫联合化疗治疗的新突破

- MATTERHORN研究：度伐利尤单抗+FLOT方案重塑围手术期治疗策略
- KEYNOTE-585研究：帕博利珠单抗+化疗用于亚洲与非亚洲人群的围手术期治疗临床结局均呈有利趋势

## 2 晚期胃癌一线精准治疗的新进展

## 3 晚期胃癌二线及以上治疗的前沿探索

# III期MATTERHORN研究：度伐利尤单抗联合FLOT方案可以改善可切除性GC/GEJC患者的EFS，且安全性可控

➤ 本研究旨在评估在 FLOT 方案中加入度伐利尤单抗（一种抗PD-L1单抗）是否能改善可切除、局限性胃食管结合部腺癌患者的预后。

**研究设计：** 一项全球，III期，随机，双盲，安慰剂对照研究

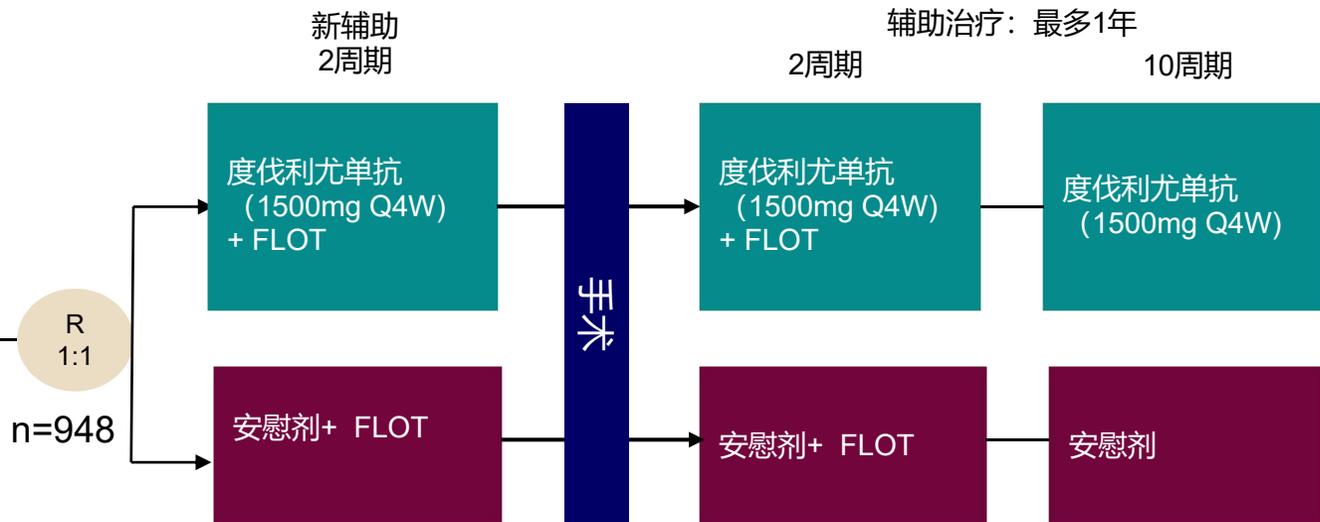
### 研究人群

- 胃/胃食管交界腺癌
- 临床分期II-IVa
- 无转移
- 既往未经治疗
- ECOG PS 0或1
- 全球入组：亚洲，欧洲，北美，南美洲

### 分层因素

- 亚洲 vs 非亚洲
- 临床N+ vs N-
- PD-L1: TAP <1% vs TAP ≥ 1%\*

FLOT方案：5-氟尿嘧啶 2600 mg/m<sup>2</sup> + 亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup> + 奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> + 多西他赛 50 mg/m<sup>2</sup>；每28天（Q4W）的第1天和第15天给药，术前4剂量（2周期）+ 术后4剂量（2周期）。度伐利尤单抗或安慰剂：1500 mg 每28天（Q4W）第1天给药，围手术期：术前2剂量（2周期）+ 术后2剂量（2周期），术后维持：续贯10剂量单药治疗。患者末次新辅助治疗4-8周后手术，术后4-12周启动辅助治疗，如果因为毒性终止FLOT，度伐利尤单抗或安慰剂单药可继续。\*通过免疫组化检测，试剂VENTANA PD-L1 (SP263) CDx Assay (Roche 诊断 IUO)



### 主要终点：

**EFS\***：从随机分组至发生事件或死亡的时间（在41%数据成熟度时检验）

### 次要终点：

**OS†**：中期分析（34%数据成熟度）， $\alpha$ 消耗值最小化（0.01%），最终OS分析进行中（预设 $\alpha$ =4.99%）

**pCR\***：手术时原发灶及淋巴结无残留存活肿瘤细胞，结果已在2023年欧洲肿瘤内科学会（ESMO）年会公布

**DFS**：实现R0切除术的患者从手术至疾病复发或死亡的时间

### 多重检测程序和 $\alpha$ 分配

pCR  
双边 $\alpha$ =0.1%

EFS  
双边 $\alpha$ =2.39%

OS  
双边 $\alpha$ =0.01%

最终OS  
双边 $\alpha$ =4.99%

\*总体5%的双侧 $\alpha$ 值分配为pCR分析： $\alpha$ =0.1%（双侧检验）EFS分析： $\alpha$ =4.9%（双侧检验）。如果pCR分析结果阳性（显著），其0.1%的 $\alpha$ 值循环至EFS分析池

† EFS分析时：0.01%的 $\alpha$ 值预分配给OS分析，仅当EFS结果有统计学显著性时启动OS分析 1. Janigian YY, et al. *Ann Oncol* 2023,34(suppl 2). Abs LBA73



# 两组间基线特征平衡，治疗率、手术完成率以及治疗实施情况相似

## 基线特征

### 两组间基线特征均衡

		度伐利尤单抗+FLOT (n=474)*	安慰剂+FLOT (n=474)*
年龄, 岁	中位 (范围)	62 (26-84)	63 (28-83)
性别, %	男性	69	75
地理区域, %	非亚洲	81	81
	亚洲	19	19
ECOG PS, %	0	71	77
	1	29	23
肿瘤部位, %	胃	68	67
	胃食管交界	32	33
原发肿瘤分期, %	T4	25	25
	非 T4	75	75
临床淋巴结状态, %†	N+	69	70
PD-L1表达, TAP, %‡	<1%	10	10
	≥ 1%	90	90
组织学类型(研究者评估), %	肠型	52	50
	弥漫型	27	25
	非特异性腺癌或混合型/其他	21	25
MSI状态, %§	MSI-H	5	5
	非MSI-H	64	65
	未评估或/缺失	31	30

\* 完整分析集 (包括随机受试者, 不论接受何种治疗)。† 在随机化时, 通过交互式响应技术系统或随机化与供应管理系统记录相关数据。‡ 免疫组化使用 VENTANA PD-L1(SP263) CDx 检测法, 罗氏诊断进行检测。§ MSI 通过基于 FoundationOne CDx 的临床试验检测法检测



## 研究结果

### 两组的治疗率和手术完成率相似

	度伐利尤单抗+FLOT (n=474)	安慰剂+FLOT (n=474)
接受过任何新辅助治疗, %	100	99
完成度伐利尤单抗或安慰剂治疗	97	95
完成任何 FLOT	96	95
手术尝试率, %	91	90
手术完成率, %	87	84
<b>完成手术的患者中, R0 切除率</b>	<b>92</b>	<b>92</b>
接受过任何辅助治疗, %	77	74
完成度伐利尤单抗或安慰剂治疗	52	52
完成任何 FLOT	61	64
数据截止前仍在随访的患者, %*	68	59

\*数据截止时没有受试者还在接受任何辅助治疗

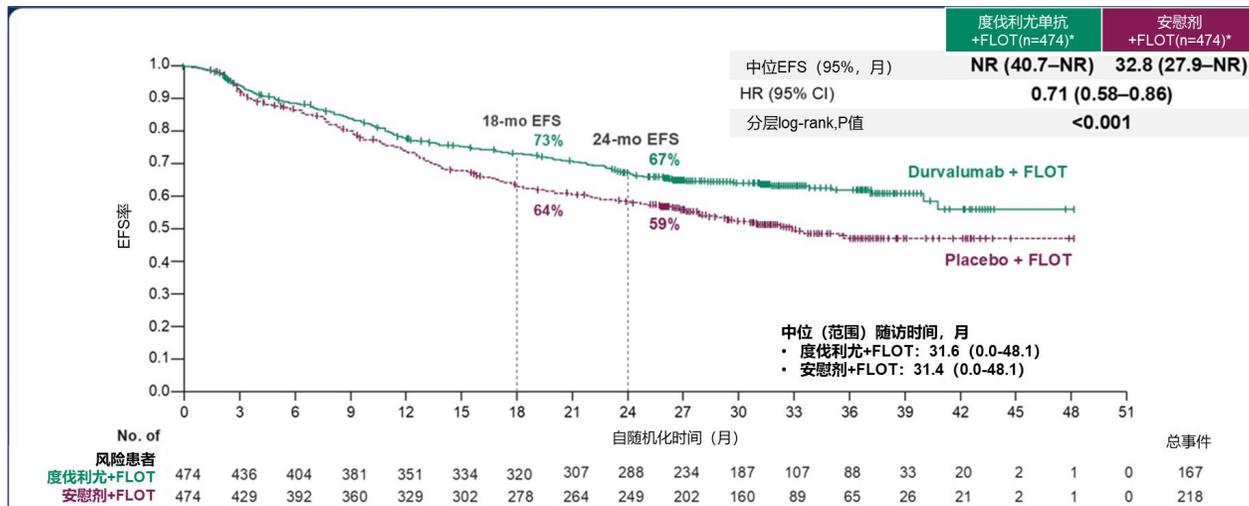
### 两组治疗实施情况相似: 度伐利尤单抗不影响 FLOT 方案的使用

	度伐利尤单抗+FLOT (n=475)*		安慰剂+FLOT (n=469)*	
	度伐利尤单抗	FLOT	安慰剂	FLOT
新辅助治疗的中位周期数	2.0	2.0	2.0	2.0
辅助治疗的中位周期数†	12.0	2.0	12.0	2.0
度伐利尤或安慰剂+FLOT 新辅助治疗的周期数 (D1, D15), %				
≥ 1	100	100	100	100
2	97	97	96	96
度伐利尤或安慰剂±FLOT 辅助治疗的周期数 (D1, D15, 前两周期), %				
≥ 1	76	75	74	74
≥ 2 (2周期 FLOT)	73	67	72	68
≥ 3‡	72	-	71	-
=12	52	-	51	-

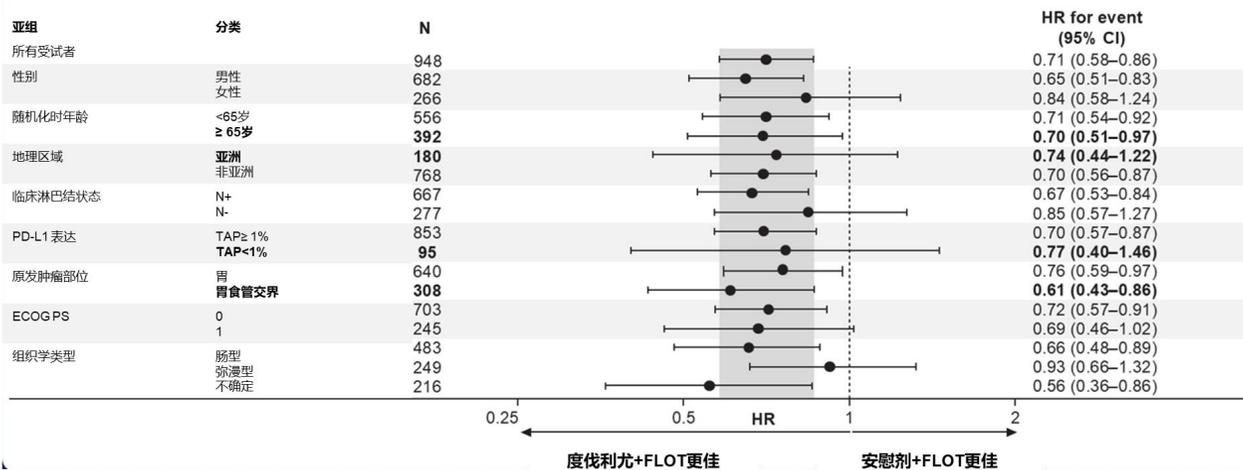
\*安全性分析集 (接受至少一剂研究治疗的受试者), 安慰剂+FLOT 组中一名受试者接受了一剂度伐利尤单抗, 因此在安全性分析中排除。† 包含接受至少 1 个辅助治疗周期的受试者。‡ 开始单药辅助治疗

# 度伐利尤单抗联合FLOT方案显著改善患者的临床获益

## 主要终点：度伐利尤单抗联合FLOT显著延长EFS

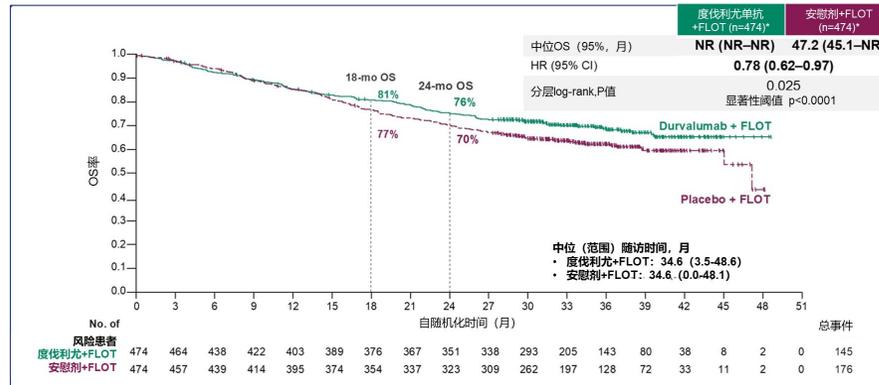


## 关键亚组中的EFS：观察到一致获益

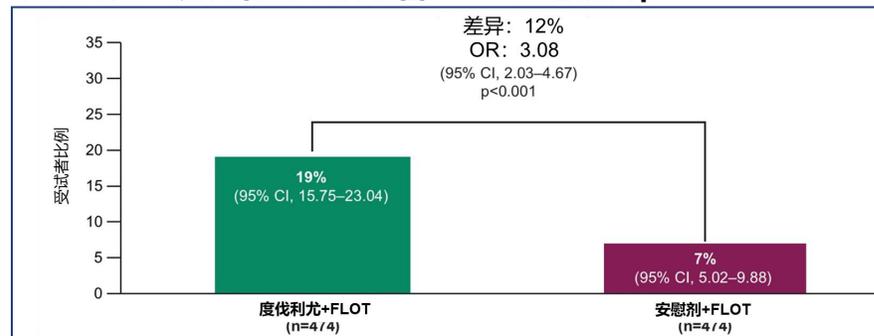


灰色带代表全体参与者风险比 (HR) 的95%置信区间 (CI)，分析以治疗分组为唯一协变量CI通过轮廓似然法计算，终点事件定义为最早发生的以下情况：RECIST v1.1标准事件，非RECIST v1.1标准事件，任何原因导致的死亡。分析基于BICR评估结果，必要时补充当地病理检测，研究方案预设，按当地实验室标准事后评估

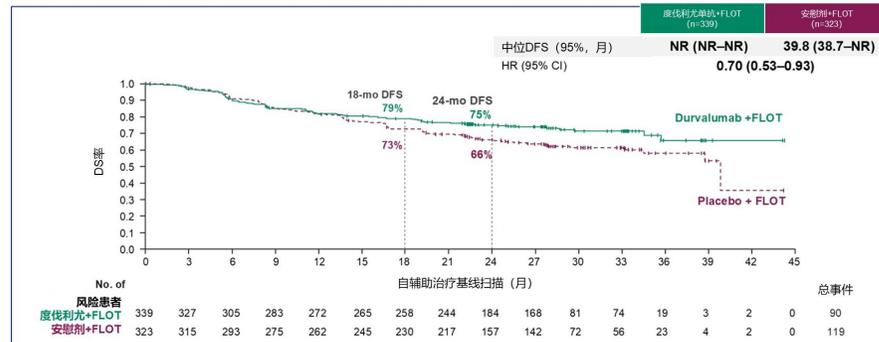
## 次要终点：度伐利尤单抗联合FLOT显著延长OS



## 次要终点：度伐利尤单抗联合FLOT显著提高pCR



## 次要终点：度伐利尤单抗联合FLOT显著延长R0切除患者的DFS



# 安全性：不良事件与已知情况相符

## 未发现与度伐利尤单抗及FLOT方案相关的新安全性问题

	度伐利尤单抗+FLOT(n=475)*	安慰剂+FLOT(n=469)*
任何级别AE, %	99	99
可能与任何研究性治疗有关	95	95
3级或4级AE, %	72	71
可能与任何研究性治疗有关	60	59
严重AE, %	48	44
导致任何研究性治疗终止的AE, %	30	23
度伐利尤或安慰剂	10	6
任何FLOT	25	20
AE导致死亡, %	5	4
可能与度伐利尤或安慰剂有关	1	<1
可能与FLOT有关	1	<1
imAE (任何级别), %†	23	7
3级或4级imAE	7	4
任何导致手术未进行的AE, %	1	<1
任何导致手术推迟的AE, %‡	2	3

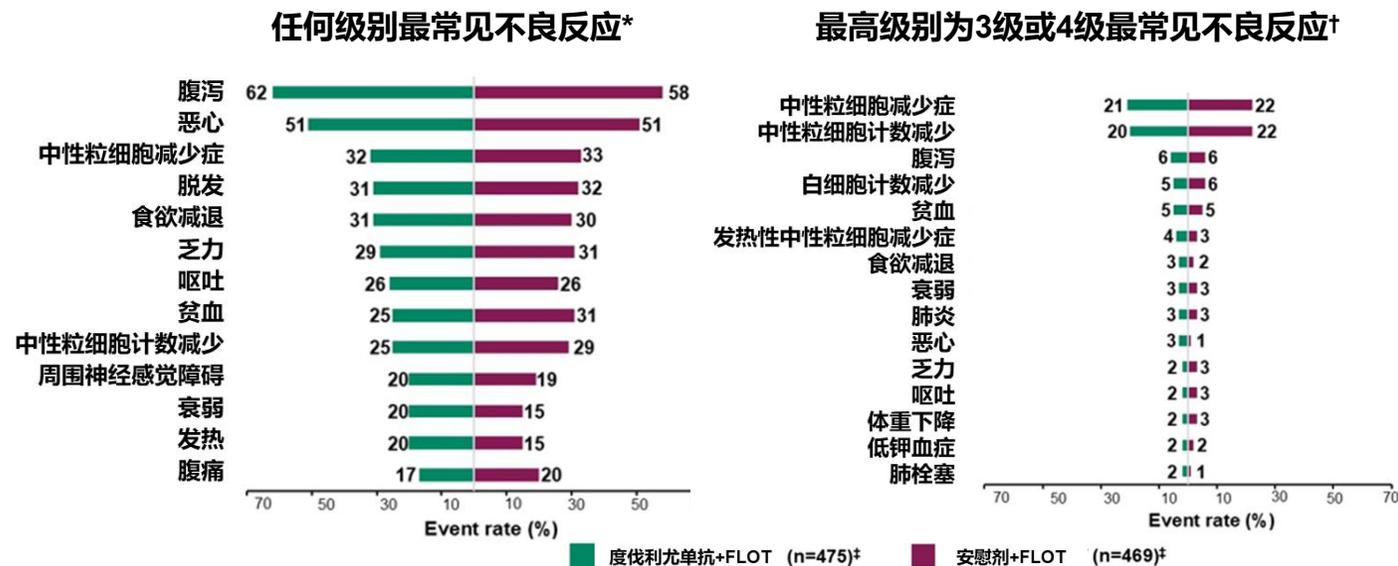
包括符合以下任一条件的不良事件 (AE)：发生时间在首次研究药物给药当天或之后，首次给药前已存在但严重程度在首次给药当天或之后加重，监测截止点：末次给药后90天内，或首次开始后继续抗癌治疗（姑息性放疗除外）以先发生者为准。排除以下特殊关注AE类型：输注相关反应，超敏反应。免疫介导不良事件定义为：末次使用FLOT方案治疗后56天内发生的AE，手术延迟标准：新辅助治疗末次给药后超过8周（56天）才实施手术

## 研究结论

- 与单用FLOT相比，度伐利尤单抗联合FLOT方案显著改善可切除GC/GEJC患者的EFS
- EFS获益在各亚组和地区间保持一致
- 未出现新的安全性问题
- OS数据令人鼓舞；最终OS分析尚在进行中
- MATTERHORN研究支持在全球范围推广应用：围手术期度伐利尤单抗联合FLOT方案作为局限性G/GEJC的新标准治疗



## 常见不良事件：两组之间分布均衡，与度伐利尤单抗及FLOT的已知安全性特征相符



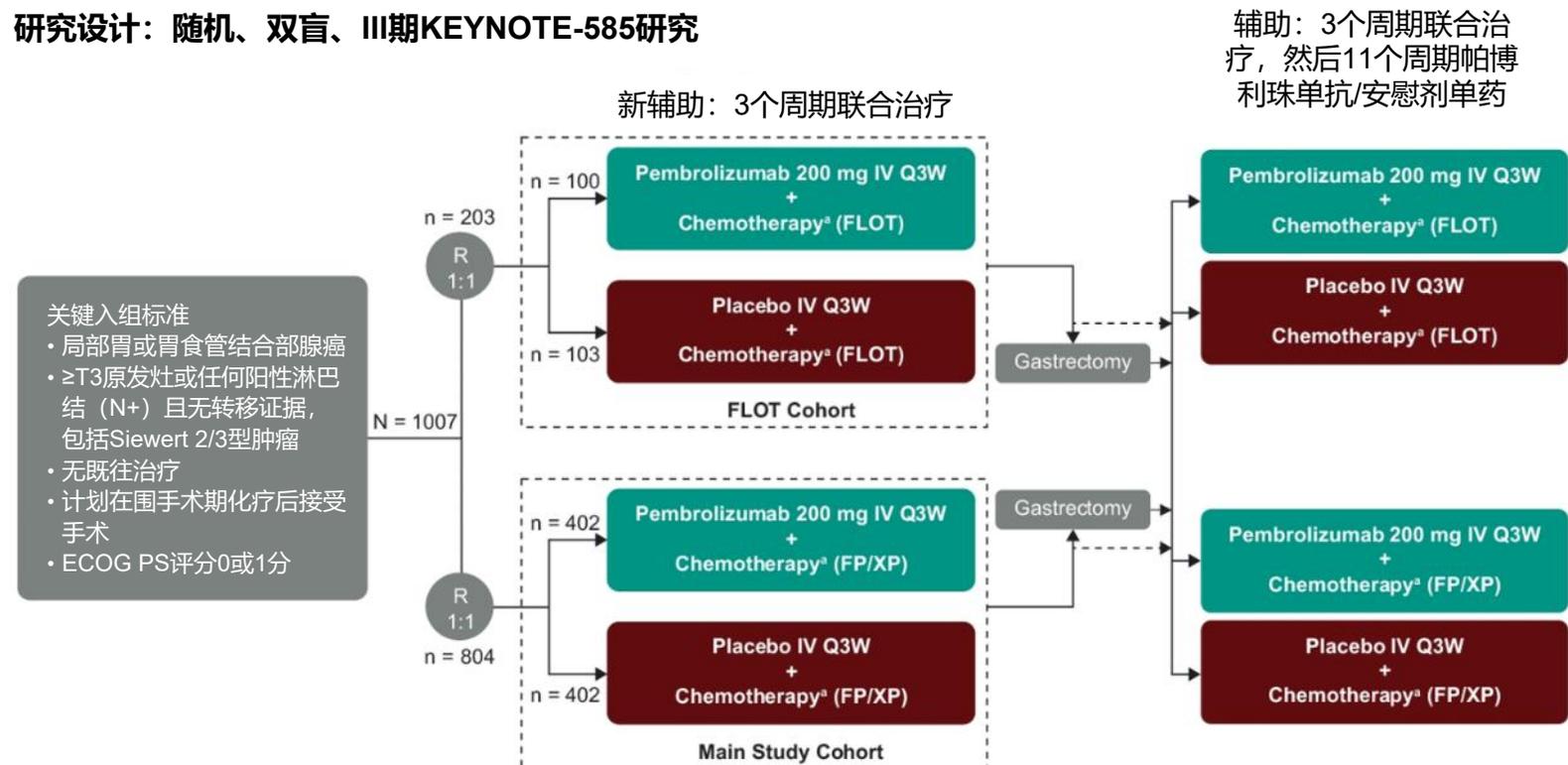
\*在任何治疗组中发生在≥20%参与者中的不良事件，†在任何治疗组中发生在≥2%参与者中的不良事件。

# KEYNOTE-585研究：围手术期帕博利珠单抗联合化疗治疗局部晚期G/GEJC患者的亚洲与非亚洲人群亚组分析

## KEYNOTE-585研究既往数据回顾\*：

- 与安慰剂联合化疗相比，帕博利珠单抗联合化疗**显著改善了pCR**（差异：10.9%；95% CI：7.5-14.8； $P < 0.00001$ ）。
- 帕博利珠单抗联合化疗组的**中位EFS**长于安慰剂联合化疗组，但**未达到统计学显著性阈值**（分别为44.4个月 vs 25.3个月；HR 0.81 [95% CI: 0.67-0.99]； $P = 0.0198$ ）。

## 研究设计：随机、双盲、III期KEYNOTE-585研究



## 分层因素

- 地理区域（亚洲 vs 亚洲以外地区）
- 肿瘤分期（II期 vs III期 vs IVa期）
- 基础化疗方案（FP/XP方案 vs FLOT方案）

## 主要终点：

- EFS、pCR、OS（主研究部分）、FLOT队列安全性

## 次要终点：

- DFS、安全性（主研究部分）；OS、EFS、安全性（联合队列部分）

## 评估与统计分析

- 疗效评估人群**：意向治疗 (ITT) 人群（所有随机分组参与者）
- 安全性评估人群**：实际治疗 (APaT) 人群（随机分组后接受≥1次治疗的参与者）
- pCR定义**：切除标本及区域淋巴结评估中无残余浸润性癌细胞<sup>2</sup>
- 不良事件 (AE) 分级**：按美国国立癌症研究所常见不良反应术语标准 (CTCAE v4.0)
- 数据截止日期**：2024年2月16日

# 亚洲和非亚洲人群中均观察到帕博利珠单抗+化疗组的pCR、EFS 和 OS有改善趋势

## 基线特征

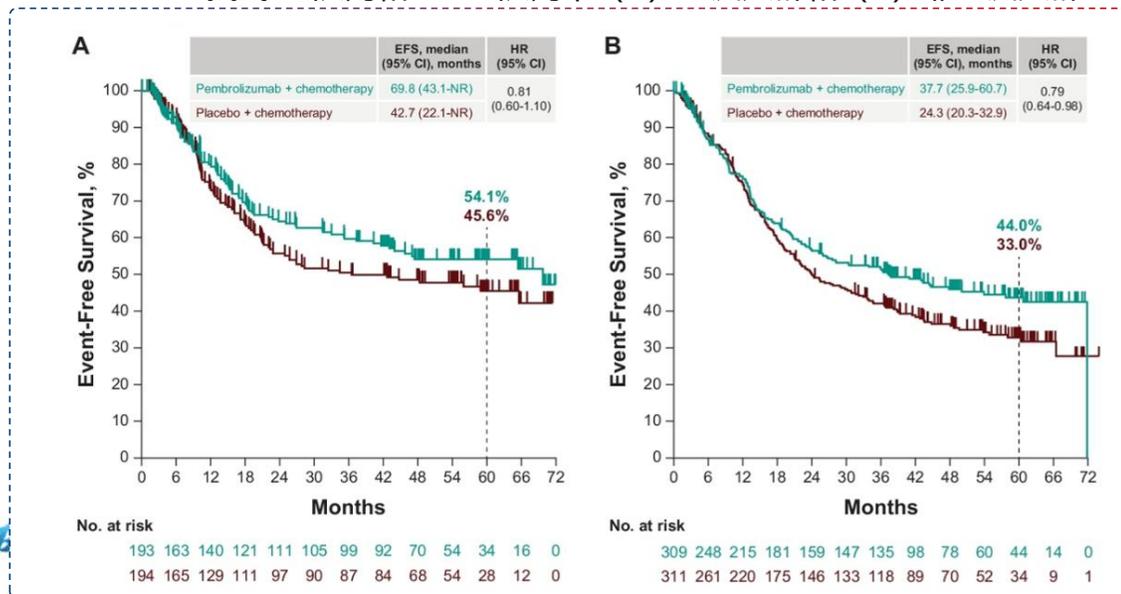
➢ 在入组的1007例患者中，亚洲人群387例，非亚洲人群620例，基线特征总体上平衡，但如下几个特征存在一定程度的差异：

基线特征	亚洲队列 N=387	非亚洲队列 N=620
ECOG PS 1	11.9%	37.1%
FLOT方案	1.6%	31.8%
XP/FP方案	98.4%	68.2%
肿瘤位置-胃	86.6%	68.9%
肿瘤 III-IVa 期	85.8%	74.0%

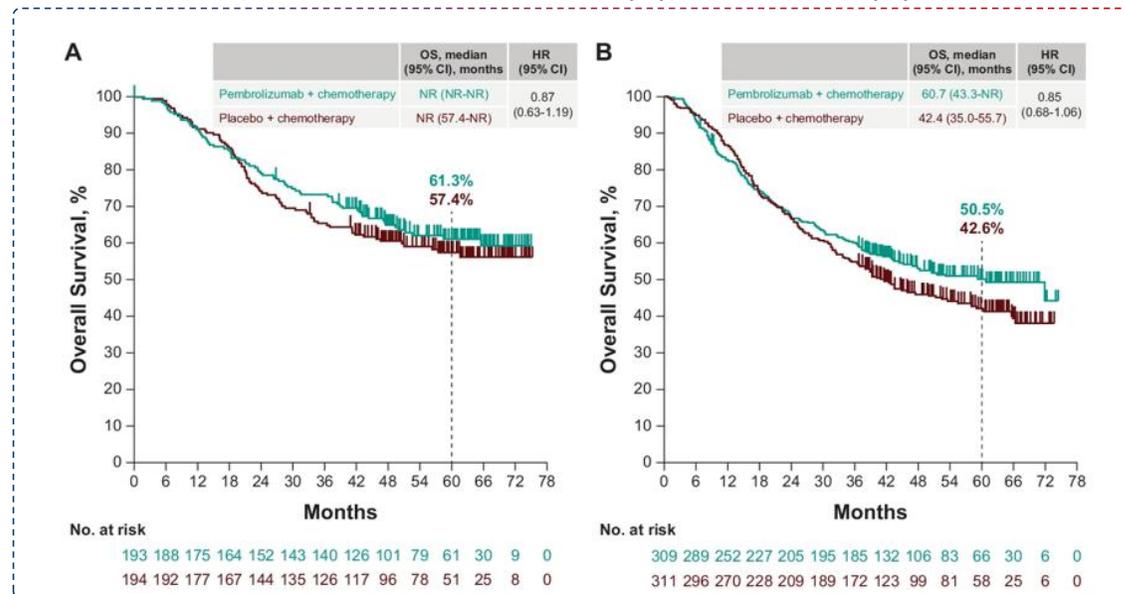
## 主队列和FLOT 队列中亚洲和非亚洲人群的 pCR 汇总

	亚洲队列 N=387		非亚洲队列 N=600	
	帕博利珠单抗+化疗 n = 193	安慰剂+化疗 n = 194	帕博利珠单抗+化疗 n = 299	安慰剂+化疗 n = 301
pCR, % (95% CI)	17.1 (12.1-23.2)	2.1 (0.6-5.2)	12.4 (8.9-16.7)	3.3 (1.6-6.0)
Difference, % (95% CI)	15.0 (9.7-21.2)		9.1 (4.9-13.6)	

## EFS KM曲线-主队列和FLOT 队列中 (A) 亚洲人群和 (B) 非亚洲人群



## OS KM曲线-主队列和FLOT 队列中 (A) 亚洲人群和 (B) 非亚洲人群



# 亚洲和非亚洲人群的安全性特征相当

## 主队列和 FLOT 队列中的不良事件汇总

	亚洲队列 N=383		非亚洲队列 N=618	
	帕博利珠单抗+化疗 n = 191	安慰剂+化疗 n = 192	帕博利珠单抗+化疗 n = 307	安慰剂+化疗 n = 311
治疗相关不良事件 <sup>a</sup>				
任何事件	188 (98.4)	187 (97.4)	289 (94.1)	299 (96.1)
3-5 级事件	133 (69.6)	125 (65.1)	201 (65.5)	192 (61.7)
严重事件	53 (27.7)	48 (25.0)	91 (29.6)	70 (22.5)
导致停用任何药物	52 (27.2)	44 (22.9)	83 (27.0)	54 (17.4)
导致死亡	2 (1.0) <sup>b</sup>	0	5 (1.6) <sup>c</sup>	3 (1.0) <sup>d</sup>
免疫介导的不良事件或输注反应 <sup>e</sup>				
任何事件	62 (32.5)	20 (10.4)	96 (31.3)	48 (15.4)
3-5 级事件	24 (12.6)	4 (2.1)	39 (12.7)	15 (4.8)
严重事件	25 (13.1)	4 (2.1)	37 (12.1)	12 (3.9)
导致停用任何药物	12 (6.3)	3 (1.6)	30 (9.8)	6 (1.9)
导致死亡	0	0	1 (0.3) <sup>f</sup>	0

数据为 n (%)。

a 由研究者判定与研究治疗相关。

b 肺炎、急性肾损伤 (各 1 例)。

c 肠缺血、吸入性肺炎、食欲减退、肺栓塞、中毒性表皮坏死松解症 (各 1 例)。

d 粒细胞减少症、中性粒细胞脓毒症、脓毒症 (各 1 例)。

e 基于一组首选术语,旨在捕捉帕博利珠单抗已知风险,无论研究者是否将其归因于研究治疗。

f 中毒性表皮坏死松解症。



### 研究结论:

- ✓ 在此事后分析中,亚洲与非亚洲人群均显示帕博利珠单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗在EFS和OS方面呈有利趋势
- ✓ 尽管亚洲队列包含更高比例的晚期肿瘤分期患者,但亚洲与非亚洲人群的临床结局均表现良好
- ✓ 各亚组之间的安全性特征相当
- ✓ 这些发现支持在围手术期进一步开展免疫治疗联合化疗的全球研发

# 目录

## 1 胃癌围手术期免疫联合化疗治疗的新突破

- MATTERHORN研究：度伐利尤单抗+FLOT方案重塑围手术期治疗策略
- KEYNOTE-585研究：帕博利珠单抗+化疗用于亚洲与非亚洲人群的围手术期治疗临床结局均呈有利趋势

## 2 晚期胃癌一线治疗的新进展

- 维迪西妥单抗+特瑞普利单抗+化疗/曲妥珠单抗开启HER2表达胃癌一线治疗新篇章
- 泽尼达妥单抗+化疗治疗HER2阳性晚期胃癌的长期随访结果进一步证实了其疗效和安全性
- LEAP-015研究：仑伐替尼+帕博利珠单抗+化疗未全面获得预设的生存获益

## 3 晚期胃癌二线及以上治疗的前沿探索

# LBA4012: 维迪西妥单抗+特瑞普利单抗+化疗/曲妥珠单抗一线治疗HER2表达的局部晚期或转移性(Ia/m)胃癌患者

## 研究背景

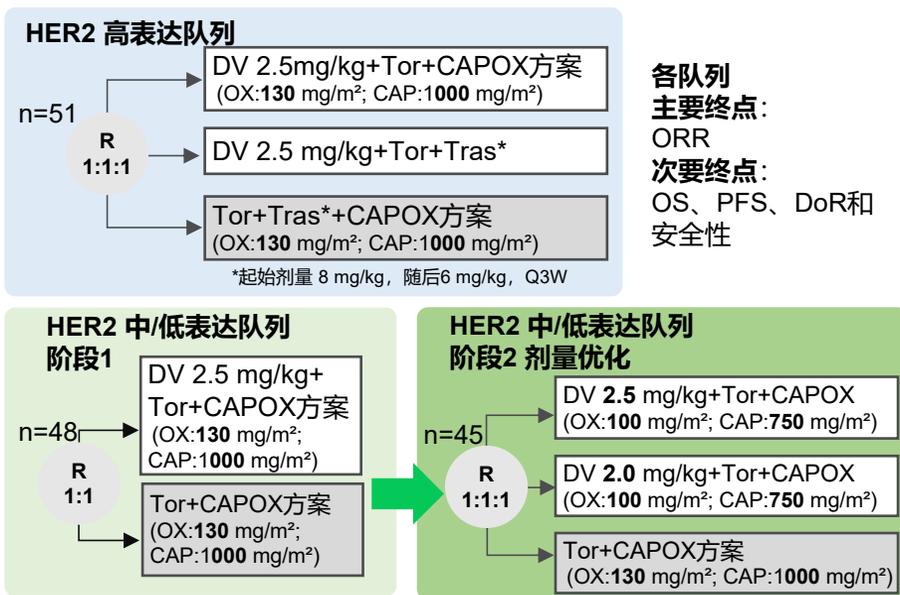
- 维迪西妥单抗(DV)是一种新型 HER2-靶向抗体-药物偶联物(ADC), 由抗 HER2 IgG1单克隆抗体通过可裂解肽连接子与MMAE偶联而成。DV已被有条件批准用于治疗HER2表达(IHC2+/3+)的局部晚期或转移性G/GEJ腺癌<sup>1-2</sup>
- 在一项I期试验中, DV联合特瑞普利单抗(Tor)二线及后线治疗HER2 表达(IHC 1+/2+/3+)局部晚期或转移性G/GEJ腺癌患者显示出初步疗效信号, 且安全性可控<sup>3</sup>
- 临床前研究发现具有旁观者效应的ADC与靶向HER2抗体联合使用可产生协同作用, 从而增强对实体肿瘤的渗透。该研究结果支持进一步评估DV联合曲妥珠单抗的治疗策略<sup>4</sup>

## 研究设计

### 关键纳入标准

- 经组织学或细胞学证实为不可切除局部晚期/转移性G/GEJ腺癌
- 既往未针对局部晚期/转移性G/GEJ进行过全身化疗
- ECOG PS 0 或 1
- 各队列的 HER2 表达:
  - ✓ HER2 高表达队列† :IHC3+ 或 IHC 2+/FISH+
  - ✓ HER2 中 / 低表达队列 † :IHC 2+/FISH - (中)或 IHC 1+(低)

† HER2 高表达对应传统 HER2 阳性定义。HER2 中表达定义为 HER2 IHC2+且 FISH阴性。HER2 低表达定义为 HER2 IHC1+<sup>4</sup>



**各队列主要终点:**  
ORR  
**次要终点:**  
OS、PFS、DoR和安全性

## 基线特征

基线特征	HER2 高表达队列 (IHC 3+或 IHC2+/FISH+)			HER2 中 / 低表达队列 (中:IHC2+/FISH - ;低:IHC 1+)				
	DV 2.5 mg/kg +Tor +CAPOX n=18	DV 2.5 mg/kg +Tor +Tras n=17	Tor +Tras +CAPOX n=16	阶段1		阶段2 剂量优化		
				DV 2.5 mg/kg+Tor +CAPOX (OX:130 mg/m <sup>2</sup> ; CAP:1000 mg/m <sup>2</sup> ) n=25	Tor+ CAPOX (OX:130 mg/m <sup>2</sup> ; CAP:1000 mg/m <sup>2</sup> ) n=23	DV 2.5 mg/kg+To r+CAPOX (OX:100 mg/m <sup>2</sup> ; CAP:750 mg/m <sup>2</sup> ) n=14	DV 2.0 mg/kg+To r+CAPOX (OX:100 mg/m <sup>2</sup> ; CAP:750 mg/m <sup>2</sup> ) n=15	Tor+ CAPOX (OX:130 mg/m <sup>2</sup> ; CAP:1000 mg/m <sup>2</sup> ) n=16
男性/女性, n (%)	12(66.7) /6(33.3)	9(52.9) /8(47.1)	15(93.8) /1(6.3)	20(80.0) /5(20.0)	18(78.3) /5(21.7)	10(71.4) /4(28.6)	11(73.3) /4(26.7)	12(75.0) /4(25.0)
中位年龄 (范围), 岁	61.5(35, 72)	68.0(33, 74)	59.5(34, 74)	65.0(50, 75)	63.0(41, 71)	66.0(29, 73)	64.0(53, 71)	63.5(50, 71)
ECOG PS, n (%)								
0	7(38.9)	7(41.2)	6(37.5)	13(52.0)	10(43.5)	6(42.9)	4(26.7)	4(25.0)
1	11(61.1)	10(58.8)	10(62.5)	12(48.0)	13(56.5)	8(57.1)	11(73.3)	12(75.0)
原发灶, n (%)								
G	13(72.2)	13(76.5)	11(68.8)*	17(68.0)	20(87.0)	11(78.6)	7(46.7)*	12(75.0)
GEJ	5(27.8)	4(23.5)	4(25.0)*	8(32.0)	3(13.0)	3(21.4)	7(46.7)*	4(25.0)
HER2 表达, n (%)								
IHC 1+	/	/	/	18(72.0)	13(56.5)	8(57.1)	8(53.3)	13(81.3)
IHC 2+/FISH -	/	/	/	7(28.0)	10(43.5)	6(42.9)	7(46.7)	3(18.8)
IHC 2+/FISH+	4(22.2)	4(23.5)	4(25.0)	/	/	/	/	/
IHC 3+	14(77.8)	13(76.5)	12(75.0)	/	/	/	/	/
PD-L1 表达, n (%)								
CPS ≥1	16(88.9)	9(52.9)	13(81.3)	15(60.0)	13(56.5)	10(71.4)	10(66.7)	11(68.8)
CPS <1	2(11.1)	8(47.1)	3(18.8)	10(40.0)	10(43.5)	4(28.6)	5(33.3)	5(31.3)

G: 胃; GEJ: 胃食管交界处; CPS: 联合阳性评分 \*每组各有 1 例患者为“其他”特征

数据截止日期:2025年4月7日。研究仍在进行中

ECOG PS: (美国)东部肿瘤协作组体能状态评分; IHC: 免疫组化; FISH: 荧光原位杂交技术; R: 随机化; IV: 静脉注射; Q2W: 每2周1次; CAPOX: 卡培他滨+奥沙利铂; OS: 总生存期; PFS: 无进展生存期; DoR: 缓解持续时间。

OX:奥沙利铂; CAP:卡培他滨; Tras: 曲妥珠单抗; Tor: 特瑞普利单抗

1.Yao X, et al. Breast Cancer Res Treat. 2015; 153 (1): 123 - 33. 2.Peng Z, et al. Cancer Commun. 2021; 41(11):1173 - 82. 3.Wang Y, et al. EClinicalMedicine. 2024; 68:102415. 4. Wei Q, et al. Clin Cancer Res. 2024; 30(5):984-97.

Lin Shen, et al. 2025 ASCO GI. #LBA4012.

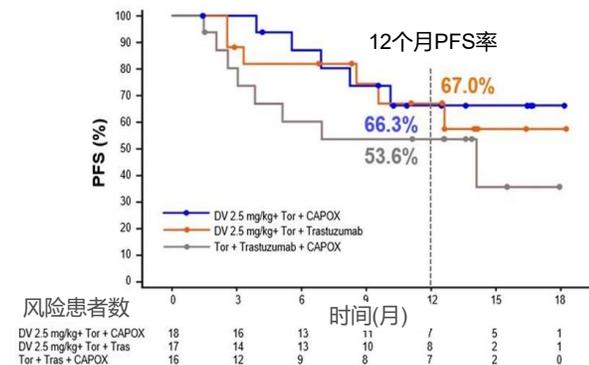
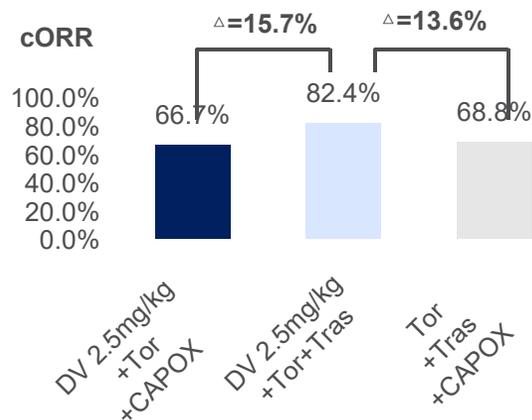
仅供医疗卫生专业人士学术参考之用,请勿对外分发或转发

# 维迪西妥单抗+特瑞普利单抗+曲妥珠单抗治疗HER2高表达患者显示出有前景的疗效

## HER2 高表达队列疗效

- 患者入组时间为 2023 年 8 月至 2024 年 4 月。中位随访时间为 13.2 个月

HER2 高表达队列 (IHC 3+或IHC 2+/ FISH+)			
	DV 2.5mg/kg+Tor+CAPOX n = 18	DV 2.5mg/kg+Tor+Tra n = 17	Tor+Tra+CAPOX n = 16
cORR, %(95%CI)	66.7(41.0, 86.7)	<b>82.4(56.6, 96.2)</b>	68.8(41.3, 89.0)
mDoR(95%CI), 月	NR(7.0, NE)	NR(8.1, NE)	12.6(3.7, NE)
HR(95%CI)	0.65(0.15, 2.91)*	0.59(0.13, 2.65)*	/
mPFS(95%CI), 月	NR(8.2, NE)	<b>NR(8.5, NE)</b>	14.1(3.1, NE)
HR(95%CI)	0.46(0.15, 1.40)*	0.59(0.20, 1.70)*	/



在HER2高表达的Ia/mG/GEJ癌中，与Tor+曲妥珠单抗+CAPOX相比，DV+Tor+曲妥珠单抗方案观察到了有前景的疗效，且安全性可控

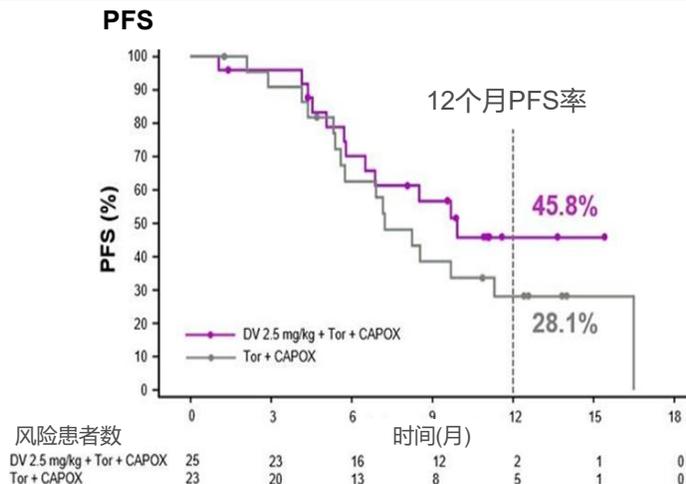
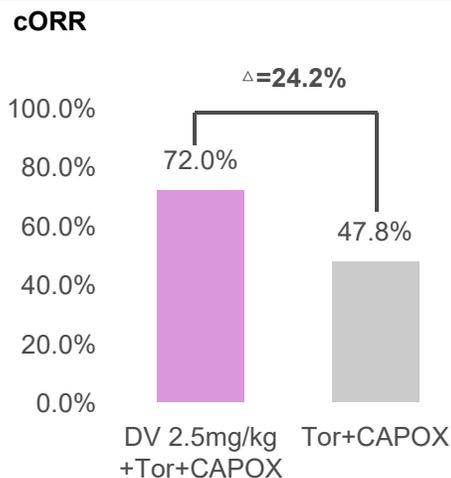
# 维迪西妥单抗+特瑞普利单抗+CAPOX治疗HER2中/低表达患者显示出有前景的疗效

## HER2 中/低表达队列疗效

患者入组时间为 2023 年 9 月至 2024 年 5 月。中位随访时间为 10.4 个月

### 第1阶段

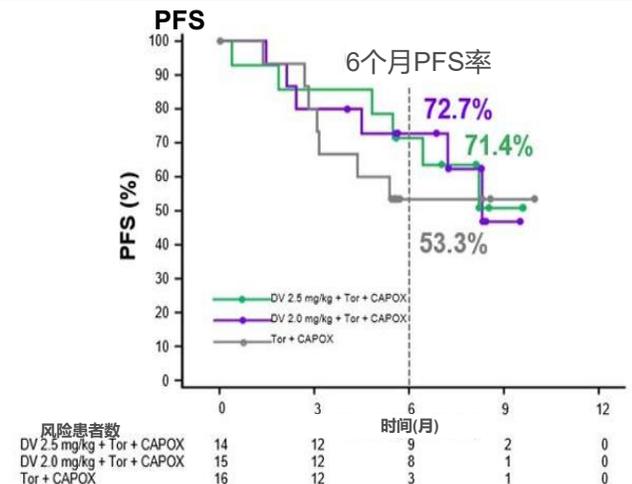
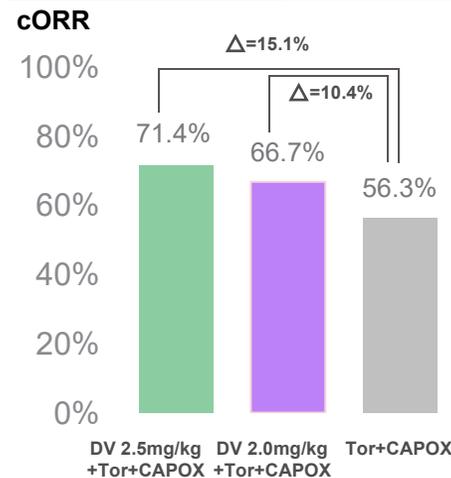
HER2 中 / 低表达队列阶段 1(中: IHC 2+/ FISH-; 低: IHC 1+)		
	DV 2.5mg/kg+Tor+CAPOX (OX: 130 mg/m <sup>2</sup> ; CAP: 1000 mg/m <sup>2</sup> ) n = 25	Tor+CAPOX (OX:130mg/m <sup>2</sup> ; CAP:1000mg/m <sup>2</sup> ) n = 23
cORR, %(95%CI)	<b>72.0(50.6, 87.9)</b>	<b>47.8(26.8, 69.4)</b>
mDoR(95%CI), 月	NR(7.2, NE)	10.0(4.4, NE)
HR(95%CI)	0.76(0.25, 2.26)	/
mPFS(95%CI), 月	<b>9.9(5.8, NE)</b>	<b>7.2(5.4, 11.3)</b>
HR(95%CI)	0.69(0.32, 1.47)	/



患者入组时间为 2024 年 5 月至 2024 年 10 月。中位随访时间为 7.0 个月

### 第2阶段

HER2中/低表达队列第2阶段疗效(中: IHC 2+/FISH-; 低: IHC 1+)			
	DV 2.5mg/kg+Tor+CAP OX(OX 100mg/m <sup>2</sup> , CAP 750mg/m <sup>2</sup> ) n=14	DV 2.0mg/kg+Tor+CAP OX(OX 100mg/m <sup>2</sup> , CAP 750mg/m <sup>2</sup> ) n=15	Tor+CAPOX (OX 130mg/m <sup>2</sup> , CAP 1000mg/m <sup>2</sup> ) n=16
cORR, % (95% CI)	<b>71.4 (41.9, 91.6)</b>	<b>66.7 (38.4, 88.2)</b>	<b>56.3 (29.9, 80.2)</b>
mDoR (95% CI), mo	NR (4.1, NE)	NR (4.2, NE)	NR (2.9, NE)
HR (95% CI)	<b>0.68 (0.11, 4.12)*</b>	<b>0.57 (0.08, 4.13)*</b>	/
mPFS (95% CI), mo	NR (4.8, NE)	<b>8.3 (2.4, NE)</b>	NR (2.8, NE)
HR (95% CI)	<b>0.74 (0.25, 2.22)*</b>	<b>0.73 (0.24, 2.19)*</b>	/



在HER2中/低表达的la/mG/GEJ癌中，与Tor+CAPOX方案相比，DV+Tor+CAPOX观察到了有前景的疗效，且安全性可控

# 维迪西妥单抗+特瑞普利单抗+化疗/曲妥珠单抗具有可控的安全性

- HER2高表达队列最常见的≥3级TRAEs包括腹泻、中性粒细胞计数减少、血小板计数减少、贫血、低钾血症和淋巴细胞计数减少
- HER2中/低表达队列最常见的≥3级TRAEs包括腹泻、中性粒细胞计数减少、血小板计数减少和低钾血症

## 安全性总结

n(%)	HER2高表达队列 (IHC 3+或 IHC 2+/FISH+)			HER2中/低表达队列 (中: IHC 2+/FISH-; 低: IHC 1+)				
	DV 2.5mg/kg+ Tor+CAPO X n=18	DV 2.5mg/kg +Tor+Tra n=17	Tor+Tra +CAPOX n=16	第1阶段		第2阶段剂量优化		
				DV 2.5mg/kg+ Tor+CAPOX (OX: 130mg/m <sup>2</sup> ; CAP: 1000mg/m <sup>2</sup> ) n=25	Tor+CAPOX (OX: 130 mg/m <sup>2</sup> ; CAP: 1000 mg/m <sup>2</sup> ) n=23	DV 2.5mg/kg+Tor+ CAPOX (OX: 100 mg/m <sup>2</sup> ; CAP: 750 mg/m <sup>2</sup> ) n=14	DV 2.0 mg/kg+Tor+ CAPOX (OX: 100 mg/m <sup>2</sup> ; CAP: 750 mg/m <sup>2</sup> ) n=15	Tor+CAPOX (OX: 130 mg/m <sup>2</sup> ; CAP: 1000 mg/m <sup>2</sup> ) n=16
任何 TRAEs	18(100)	17(100)	16(100)	25(100)	23(100)	14(100)	15(100)	16(100)
3-4级	17(94.4)	14(82.4)	12(75.0)	25(100)	20(87.0)	12(85.7)	11(73.3)	12(75.0)
5级	0	0	0	1(4.0)*	1(4.3)†	0	1(6.7)‡	0
任何 irAEs	8(44.4)	6(35.3)	5(31.3)	10(40.0)	9(39.1)	2(14.3)	8(53.3)	6(37.5)
治疗相关 SAEs	12(66.7)	7(41.2)	9(56.3)	19(76.0)	12(52.2)	10(71.4)	8(53.3)	6(37.5)
导致停药 的 TRAEs	5(27.8)	3(17.6)	4(25.0)	10(40.0)	4(17.4)	2(14.3)	3(20.0)	1(6.3)
导致剂量 降低的 TRAEs	16(88.9)	7(41.2)	9(56.3)	19(76.0)	14(60.9)	9(64.3)	8(53.3)	6(37.5)

## ≥10%患者报告的3-5级TRAEs

n(%)	HER2高表达队列 (IHC 3+或 IHC 2+/FISH+)			HER2中/低表达队列 (中: IHC 2+/FISH-; 低: IHC 1+)				
	DV 2.5mg/kg+ Tor+CAPO X n=18	DV 2.5mg/kg +Tor+Tra n=17	Tor+Tra +CAPOX n=16	第1阶段		第2阶段剂量优化		
				DV 2.5mg/kg+ Tor+CAPOX (OX: 130mg/m <sup>2</sup> ; CAP: 1000mg/m <sup>2</sup> ) n=25	Tor+CAPOX (OX: 130 mg/m <sup>2</sup> ; CAP: 1000 mg/m <sup>2</sup> ) n=23	DV 2.5mg/kg+Tor+ CAPOX (OX: 100 mg/m <sup>2</sup> ; CAP: 750 mg/m <sup>2</sup> ) n=14	DV 2.0 mg/kg+Tor+ CAPOX (OX: 100 mg/m <sup>2</sup> ; CAP: 750 mg/m <sup>2</sup> ) n=15	Tor+CAPOX (OX: 130 mg/m <sup>2</sup> ; CAP: 1000 mg/m <sup>2</sup> ) n=16
3-5级TRAEs								
中性粒细胞 计数降低	11(61.1)	8(47.1)	2(12.5)	12(48.0)	6(26.1)	6(42.9)	3(20.0)	2(12.5)
腹泻	8(44.4)	0	1(6.3)	11(44.0)	0	2(14.3)	2(13.3)	1(6.3)
血小板计数 降低	5(27.8)	1(5.9)	7(43.8)	7(28.0)	8(34.8)	2(14.3)	1(6.7)	3(18.8)
低钾血症	4(22.2)	2(11.8)	1(6.3)	7(28.0)	1(4.3)	3(21.4)	2(13.3)	0
淋巴细胞计 数降低	4(22.2)	1(5.9)	2(12.5)	3(12.0)	3(13.0)	1(7.1)	0	0
乏力	3(16.7)	0	1(6.3)	2(8.0)	0	1(7.1)	0	1(6.3)
恶心	2(11.1)	0	0	3(12.0)	0	2(14.3)	1(6.7)	1(6.3)
贫血	2(11.1)	3(17.6)	3(18.8)	5(20.0)	1(4.3)	0	1(6.7)	3(18.8)
体重降低	2(11.1)	0	0	3(12.0)	2(8.7)	1(7.1)	0	0
呕吐	2(11.1)	0	1(6.3)	0	0	0	0	0
低钠血症	2(11.1)	1(5.9)	0	1(4.0)	0	1(7.1)	0	0
皮疹	2(11.1)	0	0	0	0	1(7.1)	0	1(6.3)
周围神经病 变	2(11.1)	0	0	1(4.0)	0	1(7.1)	0	0
γ-谷氨酰转 移酶升高	1(5.6)	1(5.9)	2(12.5)	0	0	0	0	2(12.5)
食欲下降	1(5.6)	0	2(12.5)	2(8.0)	2(8.7)	3(21.4)	2(13.3)	1(6.3)
脂肪酶升高	1(5.6)	2(11.8)	2(12.5)	3(12.0)	1(4.3)	0	2(13.3)	2(12.5)
周围感觉神 经病变	1(5.6)	1(5.9)	0	3(12.0)	0	1(7.1)	0	0

- 正在进行的III期研究(RC48-C039, NCT06944496), 评估DV+PD-1+CAPOX vs PD-1+CAPOX在未经治疗的HER2中/低表达的la/mG/GEJ癌患者中的疗效, 将进一步验证这些发现

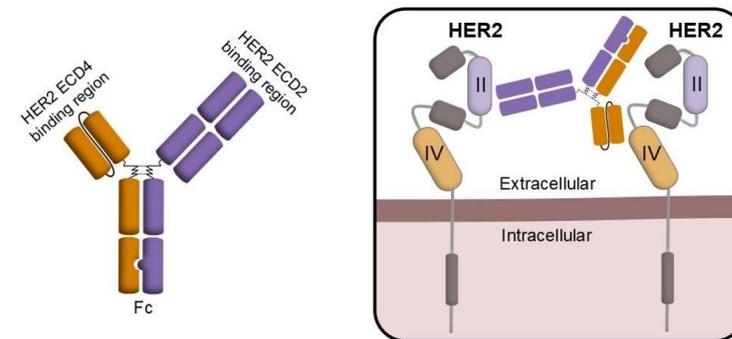


# 4013: 泽尼达妥单抗+化疗治疗HER2阳性晚期或转移性胃食管腺癌的长期结局和总生存期: 一项2期研究的4年随访

## 研究背景

- 目前HER2阳性转移性GEA患者的一线标准治疗 (SoC) 是曲妥珠单抗+化疗±帕博利珠单抗。
  - 尽管近年来取得进展, 但一线SoC的中位OS仍为13.8-20.5个月。
- 泽尼达妥单抗是一种双靶向HER2的双特异性抗体, 可驱动多种抗肿瘤作用机制 (MOA), 包括:
  - 促进HER2内化和后续降解
  - 减少细胞表面的HER2
  - 抑制HER2信号通路
  - 激活免疫介导效应 (CDC、ADCC和吞噬作用)

## 泽尼达妥单抗



## 研究方法

### 纳入标准:

- 签署知情同意书时年龄≥18岁
- 表达HER2的晚期或转移性GEA
  - 第1部分: **根据当地或中心评估**, IHC 3+或IHC 2+, 无论FISH状态如何。
  - 第2部分: **根据中心评估**, IHC 3+或IHC 2+/FISH+
- 根据RECISTv1.1 标准<sup>1</sup>有可测量病灶
- 基线 ECOG PS为0或1
- 既往未接受过HER2靶向治疗

### 单臂试验:

#### 泽尼达妥单抗联合医生选择的化疗

泽尼达妥单抗<sup>a,b</sup> IV Q3W+ CAPOX<sup>c</sup>  
 泽尼达妥单抗<sup>a,b</sup> IV Q3W+ +FP<sup>d</sup>  
 泽尼达妥单抗<sup>b,e</sup> IV Q2W+  
 mFOLFOX6<sup>f</sup>

在首批25例患者入组治疗后, 为所有后续患者添加止泻预防措施<sup>g</sup>

根据RECIST V 1.1 标准<sup>1</sup>, 每6周进行一次CT/MRI扫描

在基线和治疗期间采集血浆ctDNA样本进行NGS检测 (Guardant360)

### 主要终点:

- 研究者评估的确认ORR

### 次要终点:

- DOR
- PFS
- OS
- AEs的发生率和严重程度

### 探索性终点:

- 潜在的预后预测生物标志物

a 泽尼达妥单抗剂量为30 mg/kg, 使用1800 mg (体重≤70公斤), 2400 mg (体重>70公斤)。

b 化疗要求进行6个周期, 除非患者无法耐受或疾病进展。因与泽尼达妥单抗毒性无关的原因而停止化疗且疾病未进展的患者, 可以继续接受泽尼达妥单抗单药治疗。

c 卡培他滨1000 mg/m<sup>2</sup>, 每日两次口服, 第1-14天给药, 每3周一个周期 (Q3W) +奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>, IV Q3W。

d 顺铂80 mg/m<sup>2</sup>, IV Q3W +5-氟尿嘧啶 800 mg/m<sup>2</sup>/d, IV, 第1-5天给药, 每3周一个周期 (Q3W)。

e 泽尼达妥单抗 20 mg/kg, 使用1200 mg (体重≤70公斤), 1600 mg (体重>70公斤), Q2W。

f mFOLFOX6方案: 亚叶酸钙400 mg/m<sup>2</sup>, IV Q2W+奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>, IV Q2W +5-氟尿嘧啶800 mg/m<sup>2</sup>/d, 持续静脉输注48小时, Q2W。

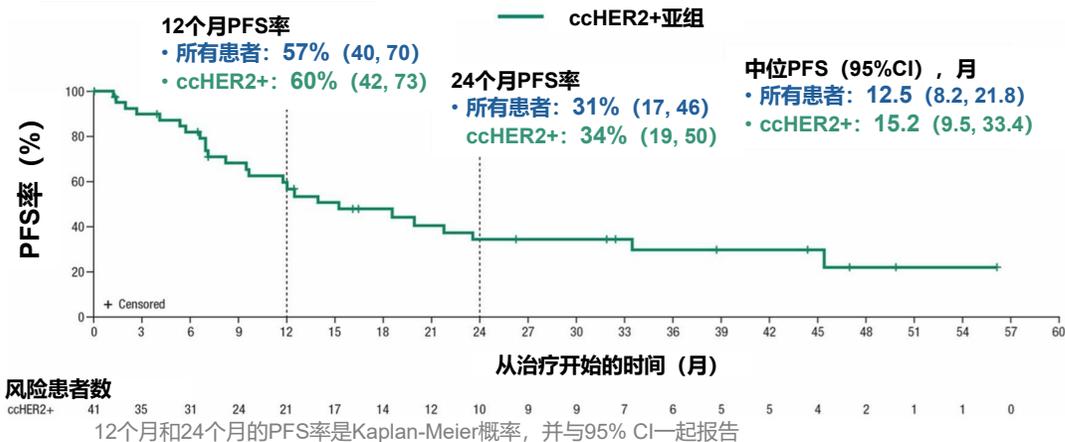
g 止泻预防: 在第1个周期的第1天开始使用洛哌丁胺, 每日两次, 每次4 mg, 持续7天。

AE, 不良事件; BID, 每日两次; CAPOX, 卡培他滨联合奥沙利铂; CT, 计算机断层扫描; ctDNA, 循环肿瘤DNA; DOR, 缓解持续时间; ECOG PS, 东部肿瘤协作组 (ECOG) 体力状况评分; FP, 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 联合顺铂; FISH, 荧光原位杂交; GEA, 胃食管腺癌; IHC, 免疫组化; IV, 静脉注射; mFOLFOX6, 改良型5-FU联合奥沙利铂; MRI, 磁共振成像; OS, 总生存期; PFS, 无进展生存期; PO, 口服; Q2W, 每2周一次; Q3W, 每3周一次; Q6W, 每6周一次; RECIST v1.1, 实体瘤反应评估标准1.1版。 CDC, 补体依赖的细胞毒性; ADCC, 抗体依赖的细胞毒性

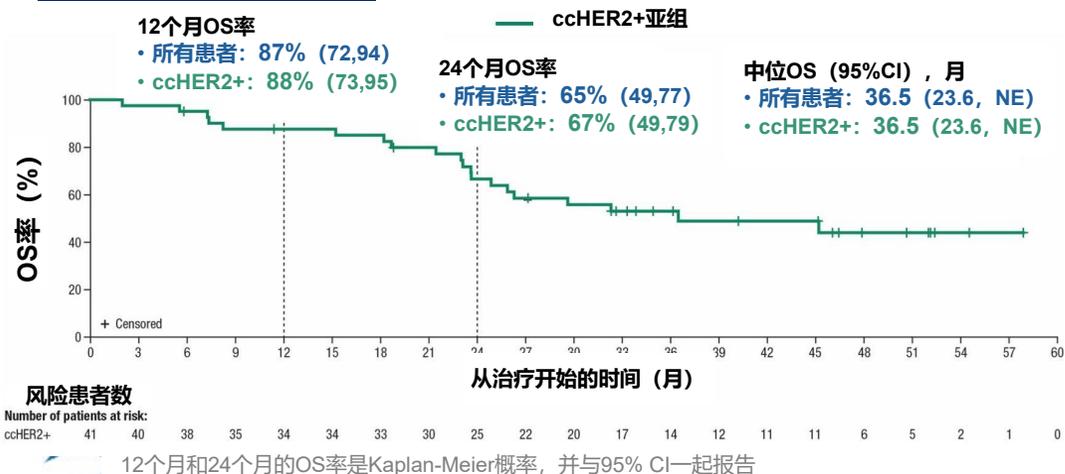


# 一线泽尼达妥单抗+化疗具有良好的抗肿瘤活性，并可在治疗早期显著降低总ctDNA水平

## mPFS为12.5个月

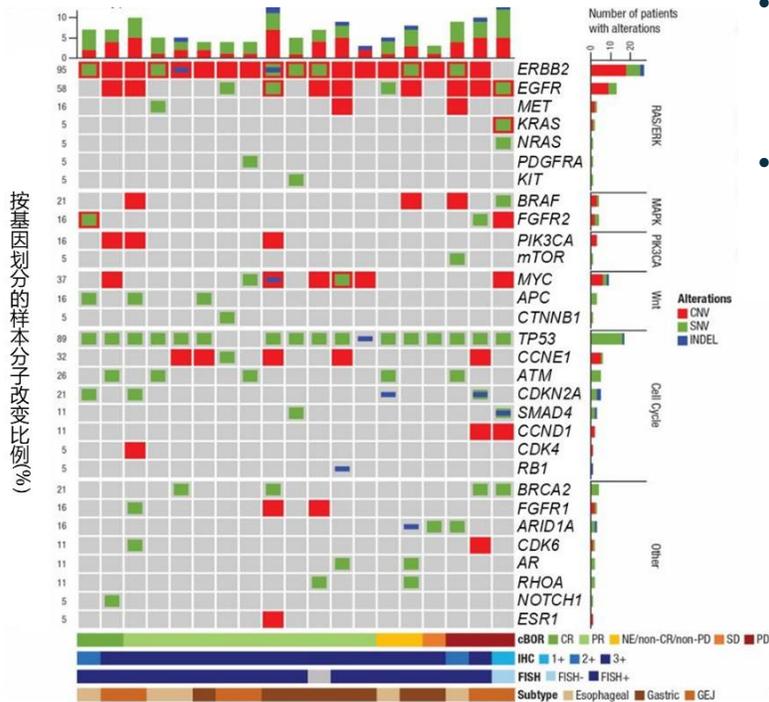


## mOS为36.5个月

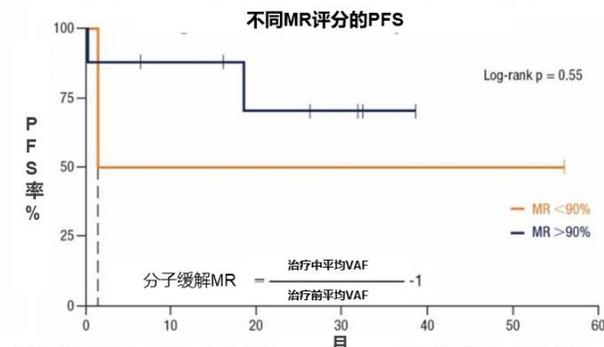


## ctDNA水平与分子缓解

- 19名患者的样本可检测到ctDNA，其中18人存在ERBB2扩增（基于ctDNA的NGS与组织FISH检测结果的一致性为95%）。
- TP53、ERBB2和EGFR是最常见的突变基因。
- 5例达到CR或PR的患者存在ERBB2激活突变。



- 疾病进展且HER2 IHC 1+或2+的患者，其ERBB2、EGFR、KRAS/NRAS、BRAF或mTOR基因存在共变异。
- 在第2周期第15天收集的10份可评估样本中，8份（80%）样本的ctDNA和MR评分下降超过90%。



CNV: 拷贝数变异; INDEL: 插入/缺失; MR: 分子缓解; NE: 不可评估; SNV: 单核苷酸变异; VAF: 变异等位基因频率



# 安全性可耐受

治疗相关不良事件 <sup>a</sup> (TRAEs), n (%)	所有患者 (N=46)	
	任何级别	3或4级
任何不良事件	46 (100)	30 (65)
严重不良事件	8 (17)	8 (17)
最常见 <sup>b</sup>		
腹泻	43 (93)	18 (39)
恶心	37 (80)	3 (7)
周围感觉神经病变	30 (65)	0
疲劳	24 (52)	2 (4)
食欲减退	21 (46)	0
呕吐	16 (35)	4 (9)
低钾血症	14 (30)	10 (22)
口腔炎	13 (28)	0
贫血	12 (26)	1 (2)
味觉障碍	11 (24)	0
中性粒细胞减少	10 (22)	2 (4)
低镁血症	10 (22)	1 (2)
手足综合征	10 (22)	1 (2)
输液相关反应 (IRRs)	10 (22)	0

<sup>a</sup> TRAEs可能与泽尼达妥单抗和/或化疗有关; <sup>b</sup> 在≥20%患者中发生的任何级别TRAEs.AESI 特殊关注的不良事件; IRR 输液相关反应;

Elena Elimova, et al. 2025 ASCO Rapid oral Abstract #4013

- 无治疗相关的死亡
- 特殊关注的不良事件 (AESI)
  - 输液相关反应: 10例 (22%)
  - 非感染性肺毒性: 1例 (2%)
  - 无左心室功能障碍或≥2级心力衰竭

在前25名患者入组后, 研究方案进行了修订, 取消了5-FU推注 (mFOLFOX6), 并要求所有患者中必须进行预防性止泻措施

- 从第1个周期的第1天治疗开始服用洛哌丁胺4 mg, 每日两次, 持续至少7天



引入强制性止泻预防措施后, 患者:

- 任何原因导致的3级腹泻发生率降低 (修订前56% vs 修订后24%)
- 无因腹泻而中断治疗 (修订前2例患者 vs 修订后0例患者)

## 研究结论

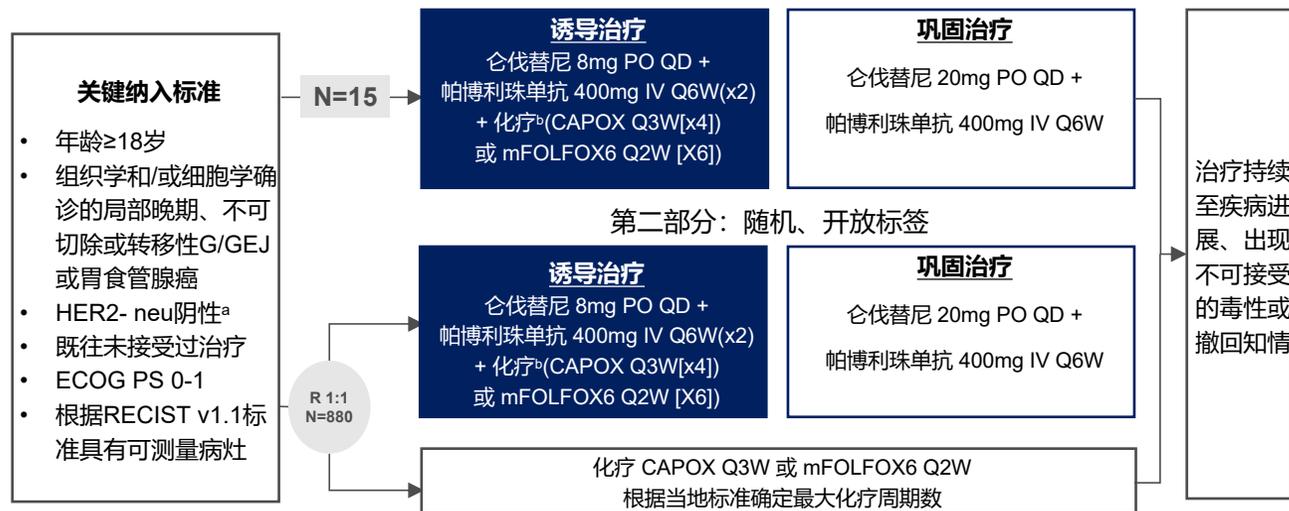
- 在这项2期临床试验中, 一线泽尼达妥单抗联合化疗对HER2阳性晚期胃食管腺癌 (GEA) 显示出具有临床意义的抗肿瘤活性 (确认的ORR为76%) 和有前景的生存结局 (中位OS为36.5个月), 尤其是在中心确认的HER2阳性肿瘤患者中。
- 转化研究数据显示, 基于ctDNA的NGS检测与基于组织的FISH检测在ERBB2基因扩增方面具有高度一致性, 并且表明一线泽尼达妥单抗联合化疗可在治疗早期显著降低总ctDNA水平。
- 泽尼达妥单抗联合化疗的安全性在使用止泻预防措施的情况下是可管理的, 没有与治疗相关的死亡, 且治疗相关的停药率较低。
- 泽尼达妥单抗联合化疗±免疫治疗的临床开发正在通过一项全球、随机3期试验 (HERIZON-GEA-01) 持续进行中。

# III期 LEAP-015研究：仑伐替尼+帕博利珠单抗+化疗 vs 化疗一线治疗

## 研究设计

随机、开放标签、3期研究

第一部分：开放标签安全导入



### 分层因素

- 地理区域(东亚、北美、西欧、其他地区)
- ECOG PS(0或1)
- 化疗方案(CAPOX或mFOLFOX6)

### CPS≥1和全人群的终点:

双重主要终点: BICR评估的PFS、OS  
关键次要终点: ORR、BICR评估的DOR、安全性

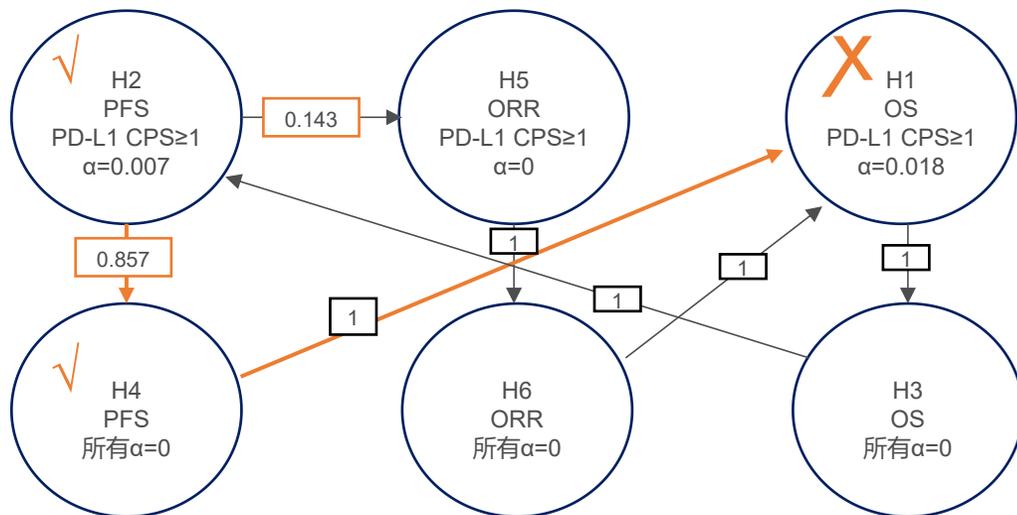
CAPOX 方案: 口服卡培他滨1000mg/m<sup>2</sup>, BID, 以及静脉注射奥沙利铂130mg/m<sup>2</sup>; mFOLFOX方案: 静脉快速注射5-氟尿嘧啶400mg/m<sup>2</sup>, 随后持续静脉输注5-氟尿嘧啶2400mg/m<sup>2</sup>, 静脉注射亚叶酸钙400mg/m<sup>2</sup>(或左亚叶酸钙200mg/m<sup>2</sup>), 静脉注射奥沙利铂85mg/m<sup>2</sup>; <sup>a</sup>对于HER2状态不明的患者, 根据当地标准治疗要求进行HER2 neu/neu检测; <sup>b</sup>化疗方案选择在随机分组前确定。PD-L1状态在入组前由中心实验室评估

- ITT人群的最终分析中位随访时间为31.8个月(范围: 19.0-41.7)



## 统计学考量

- 在ITT人群的所有假设中, 总体α控制在单侧α=0.025
- 中期分析: α=0.007分配给PD-L1 CPS≥1组的PFS; α=0.0018分配给PD-L1 CPS≥1组的OS
- 最终分析: α=0.025分配给PD-L1 CPS≥1的OS
  - 当PD-L1 CPS≥1和所有人群的PFS和ORR在中期分析中均为阳性时, 将α=0.007重新分配给PD-L1 CPS≥1的OS
  - 在所有人群中OS未分配α值



- 分析人群, 疗效分析: 所有随机分配受试者的意向治疗(ITT)人群; 安全性分析: 所有接受至少一剂研究治疗的随机分配受试者
- 分析时机, 中期分析(IA)最终PFS、最终ORR、中期OS, 在PD-L1 CPS≥1的人群中大约494次PFS事件发生后和最后一例受试者随机分组后大约8个月进行: 数据截止日期为2023年11月16日; 最终分析(FA)最终OS: 在PD-L1 CPS≥1出现大约537次OS事件后和最后一例受试者被随机分组后大约18个月进行: 数据截止日期: 2024年10月29日

# 中期分析时，PD-L1 CPS≥1的患者和所有患者中，仑伐替尼+帕博利珠单抗+化疗 vs 单独化疗显著改善PFS和ORR

## 基线特征

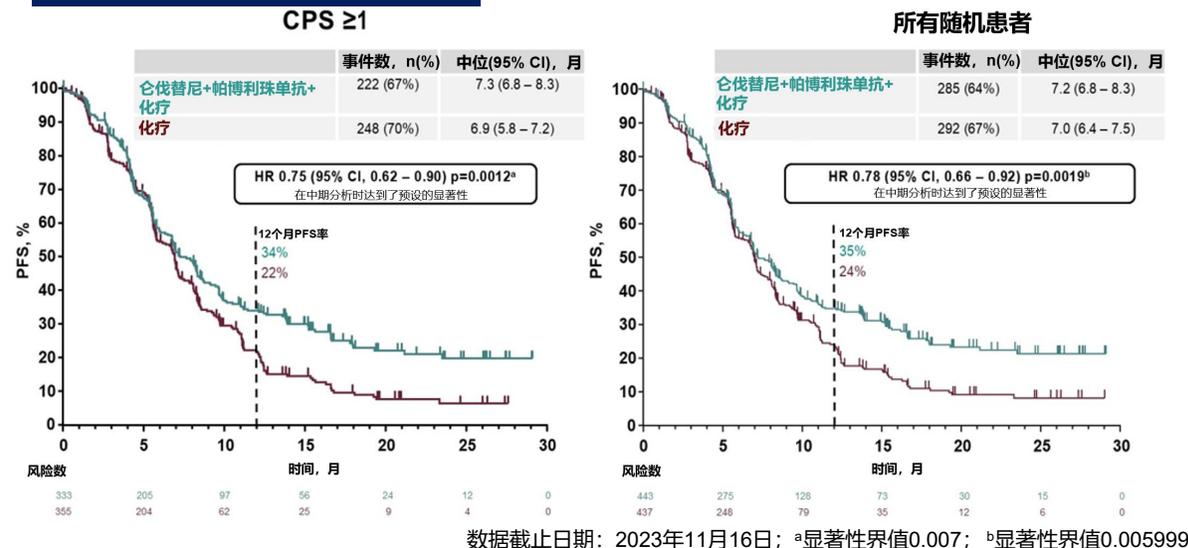
• 两组间基线平衡

特征	仑伐替尼 + 帕博利珠单抗 + 化疗 N = 443		特征	仑伐替尼 + 帕博利珠单抗 + 化疗 N = 443	
	仑伐替尼 + 帕博利珠单抗 + 化疗 N = 443	化疗 N = 437		仑伐替尼 + 帕博利珠单抗 + 化疗 N = 443	化疗 N = 437
中位年龄 (范围), 岁	62 (21 - 84)	61 (24 - 84)	疾病状态		
男性	292 (66%)	306 (70%)	局部进展	8 (2%)	6 (1%)
种族 <sup>a</sup>			转移性	435 (98%)	431 (99%)
亚裔	164 (37%)	161 (37%)	肿瘤位置		
非亚裔	277 (63%)	275 (63%)	胃	340 (77%)	322 (74%)
地理区域			胃食管交界处	91 (21%)	97 (22%)
东亚	161 (36%)	160 (37%)	食管	12 (3%)	18 (4%)
北美/西欧/以色列/澳洲	125 (28%)	122 (28%)	组织学亚型		
世界其他国家	157 (35%)	155 (35%)	弥漫型	134 (30%)	113 (26%)
ECOG 体能状态			肠型	152 (34%)	158 (36%)
0	204 (46%)	204 (47%)	不确定	157 (35%)	166 (38%)
1	239 (54%)	233 (53%)	肿瘤负荷 <sup>c</sup>		
PD-L1 表达状态 <sup>b</sup>			≥ 中位数	210 (47%)	220 (50%)
CPS ≥1	334 (75%)	355 (81%)	< 中位数	219 (49%)	204 (47%)
CPS <1	101 (23%)	71 (16%)	既往胃切除术		
CPS ≥10	111 (25%)	160 (37%)	无	351 (79%)	347 (79%)
CPS <10	324 (73%)	266 (61%)	有	92 (21%)	90 (21%)
未知	8 (2%)	11 (3%)	化疗方案 <sup>d</sup>		
MSI-H 状态			CAPOX	232 (52%)	225 (51%)
MSI-H	14 (3%)	8 (2%)	mFOLFOX	209 (47%)	204 (47%)
Non-MSI-H	346 (78%)	316 (72%)			
不可评估/缺失	83 (19%)	113 (26%)			

数据截止日期: 2024年10月29日; <sup>a</sup>2名患者接受仑伐替尼+帕博利珠单抗+化疗和1名患者接受化疗缺失种族状态, <sup>b</sup>筛选期间PD-L1的表达由中心实验室通过22C3 PD-L1免疫组化试剂盒测定; <sup>c</sup>定义为基线靶病灶直径总和的中位数; <sup>d</sup>2名患者接受仑伐替尼+帕博利珠单抗+化疗和8名患者接受化疗缺失化疗转态; 所有患者都是HER-2阴性

Kohei Shitara, et al. 2025 ASCO Abstract #4001.

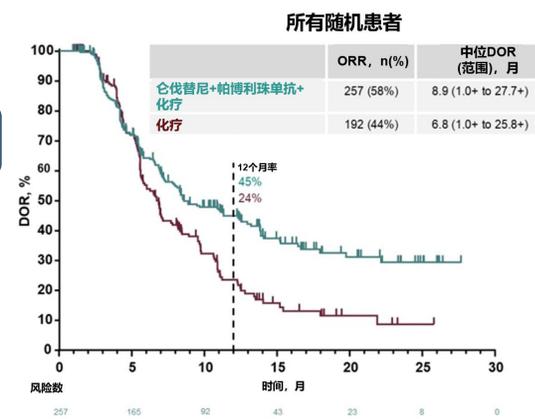
## 中期分析-PFS



## 中期分析: 抗肿瘤反应汇总

特征	仑伐替尼 + 帕博利珠单抗 + 化疗 N = 443	化疗 N = 437
ORR, % (95% CI) <sup>a</sup>	58.0 (53.3 - 62.7)	43.9 (39.2 - 48.7)
差异% (95% CI)	14.2 (7.7 - 20.6); P < 0.0001 <sup>b</sup>	
最佳总体缓解, n (%)		
完全缓解	38 (8.6)	22 (5.0)
部分缓解	219 (49.4)	170 (38.9)
疾病稳定	140 (31.6)	168 (38.4)
疾病进展	18 (4.1)	39 (8.9)
不可评估 / 无评估	28 (6.3)	38 (8.7)
中位 DOR (范围), 月	8.9 (1.0+ 至 27.7+)	6.8 (1.0+ 至 25.8+)
持续时间 ≥24 个月	29.70%	8.70%

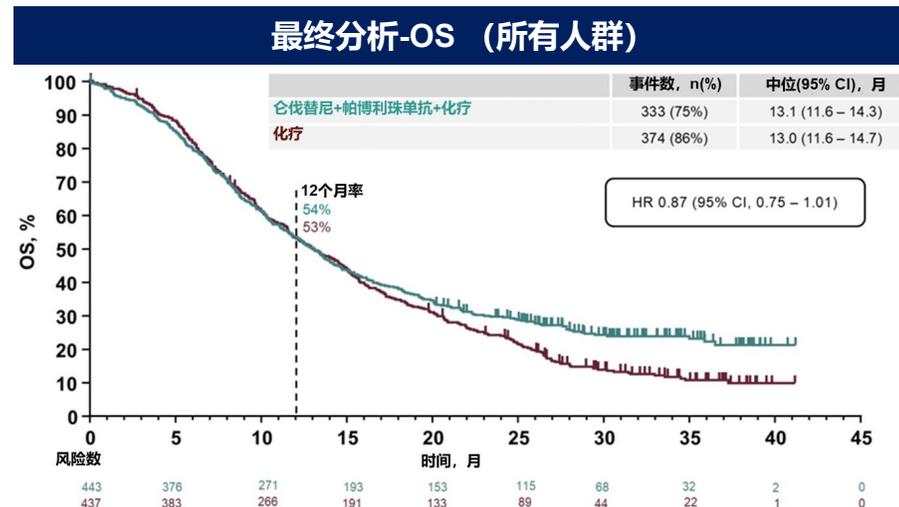
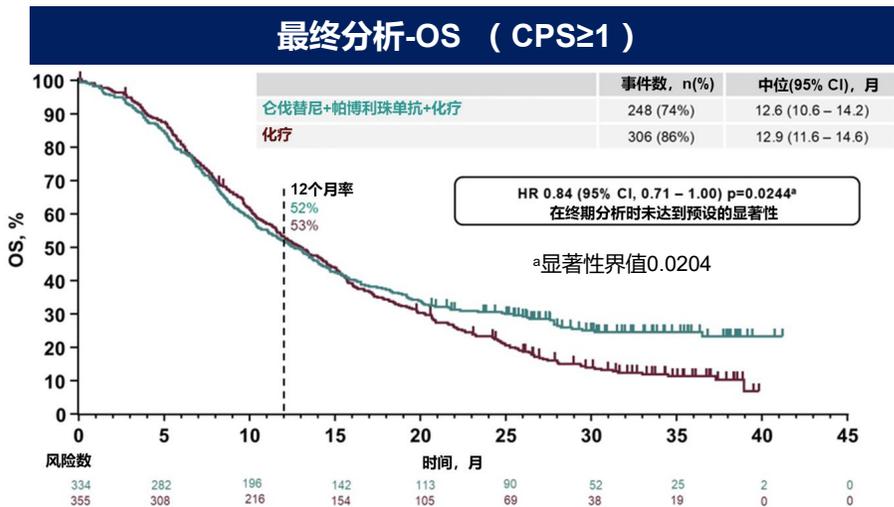
数据截止日期: 2023年11月16日; <sup>a</sup>在PD-L1 CPS≥1的人群中, 仑伐替尼+帕博利珠单抗+化疗 vs 化疗的ORR为59.5% vs 45.4% (差异为14.3%); <sup>b</sup>在两组中均达到显著性界值0.001001



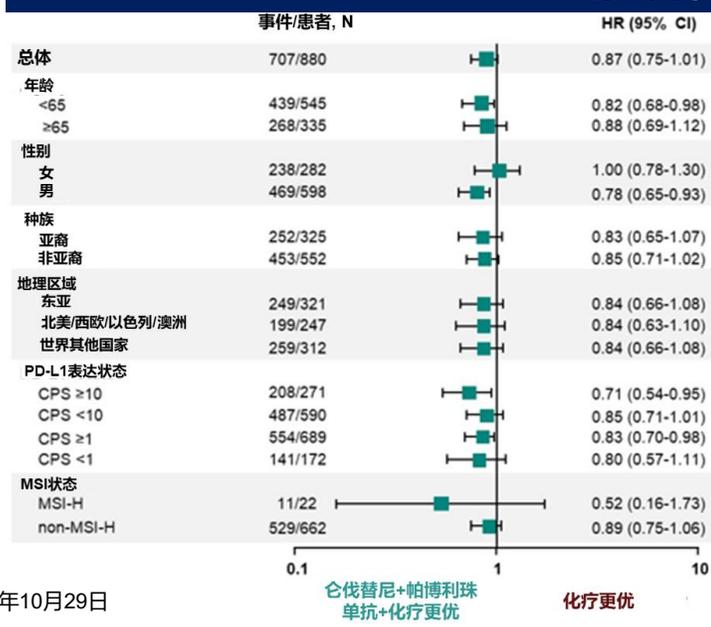
仅供医疗卫生专业人士学术参考之用, 请勿对外分发或转发

# 最终分析时，PD-L1 CPS $\geq$ 1的患者OS未见显著改善

➤ 最终分析时仑伐替尼组对比化疗组，PD-L1 CPS $\geq$ 1患者的中位OS分别为12.6个月和12.9个月（HR 0.84），所有患者的中位OS分别为13.1个月和13.0个月（HR 0.87）。



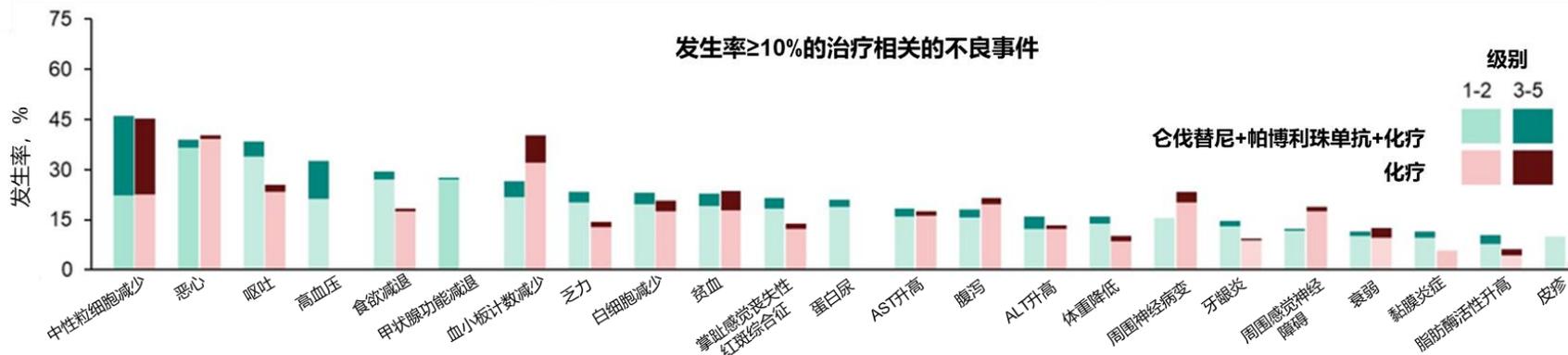
## 最终分析-关键亚组的OS



数据截止日期: 2024年10月29日

# 仑伐替尼+帕博利珠单抗+化疗与单独化疗相比，≥3级TRAE的发生率更高，但没有发现新的安全信号

不良事件, n(%)	仑伐替尼+帕博利珠单抗+化疗 N = 441	化疗 N = 429
中位 (范围) 治疗持续时间	6.5 months (0 – 41)	5.6 months (0 – 41)
任何级别的不良事件	439 (99.5)	414 (96.5)
治疗相关的不良事件	430 (97.5)	394 (91.8)
3-4级	264 (59.8)	206 (48.0)
5级	24 (5.4)	2 (<1)
导致任何药物的终止	119 (29.6)	99 (23.1)
任何免疫相关的不良事件	202 (45.8)	51 (11.9)



数据截止日期: 2024年10月29日; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 天门冬氨酸氨基转移酶; WBC, 白细胞; PPES, 掌趾感觉丧失性红斑综合征

## 研究结论

- 仑伐替尼联合帕博利珠单抗和化疗对比单独化疗一线治疗PD-L1 CPS≥1的不可切除的晚期转移性G/GEJ腺癌的PFS和ORR具有显著的改善，但没有OS获益
- 安全性总体上与仑伐替尼联合帕博利珠单抗或单独化疗方案的已知安全性一致
- 联合方案的可行性有待进一步探索



# 目录

## 1 胃癌围手术期免疫联合化疗治疗的新突破

- MATTERHORN研究：度伐利尤单抗+FLOT方案重塑围手术期治疗策略
- KEYNOTE-585研究：帕博利珠单抗+化疗用于亚洲与非亚洲人群的围手术期治疗临床结局均呈有利趋势

## 2 晚期胃癌一线治疗的新进展

- 维迪西妥单抗+特瑞普利单抗+化疗/曲妥珠单抗开启HER2表达胃癌一线治疗新篇章
- 泽尼达妥单抗+化疗治疗HER2阳性晚期胃癌的长期随访结果进一步证实了其疗效和安全性
- LEAP-015研究：仑伐替尼+帕博利珠单抗+化疗未全面获得预设的生存获益

## 3 晚期胃癌二线及以上治疗的前沿探索

- DESTINY-Gastric04研究：德曲妥珠单抗或将成为HER2阳性胃癌二线治疗的新标杆
- CT041-ST-01研究：首个在实体瘤中实现优效性的Claudin18.2特异性CAR-T细胞疗法

# LBA4002: T-DXd vs 雷莫西尤单抗+紫杉醇二线治疗HER2+不可切除/转移性GC/GEJ腺癌患者: 随机III期DESTINY-Gastric04研究的初步分析

## 研究背景

- 约5%-17%的胃癌为HER2+(IHC3+或IHC 2+/ISH+)<sup>1-4</sup>
- HER2+转移性GC/GEJA患者的1L治疗为化疗联合曲妥珠单抗, 若PD-L1 CPS $\geq$ 1则联合帕博利珠单抗<sup>5</sup>
- II期DESTINY-Gastric01/02/06试验结果使T-DXd获批治疗HER2+转移性GC/GEJA患者<sup>6-8</sup>
- 基于III期RAINBOW试验的结果, RAM+PTX方案是二线治疗GC/GEJA的SOC<sup>9</sup>
- **DESTINY-Gastric04研究是一项头对头III期试验, 旨在评估T-DXd vs RAM+PTX在HER2+转移性GC/GEJA患者中的疗效**

1. Uzunparmak B, et al. Ann Oncol. 2023;34:1035-46. 2. Van Cutsem E, et al. Gastric Cancer. 2015;18:476-84. 3. Subasinghe D, et al. J Int Med Res. 2023;51:03000605231154403. 4. Bartley AN, et al. J Oncol Pract. 2017;13:53-7. 5 ESMO Gastric Cancer Living Guideline v1.4 September 2024. European Society for Medical Oncology, 2024. (Accessed April 2, 2025, at <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-gastric-cancer-iving-guideline>). 6. Shitara K, et al. N Engl J Med. 2020;382:2419-30. 7. Van Cutsem E, et al. Lancet Oncol. 2023;24:744-56. 8. Shen L, et al. Ann Oncol. 2023;34:S1542-3. 9. Wilke H, et al. Lancet Oncol. 2014;15:1224-35.

## 研究设计

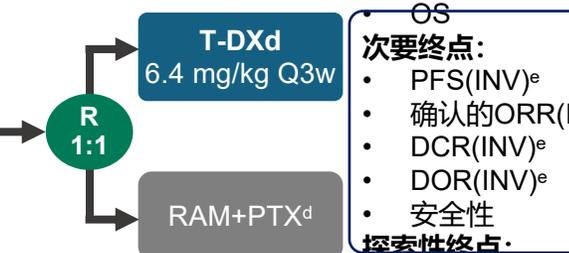
- **DESTINY-Gastric04: 一项全球性、多中心、随机、III期试验(NCT04704934)**

### 患者人群

- HER2+(IHC 3+或 IHC 2+/ISH+)<sup>a</sup> GC/GEJA
- 经曲妥珠单抗治疗进展后近期获取活检标本通过本地或中心检测<sup>b</sup>确认HER2状态<sup>b</sup>
- ECOG PS 0或1
- 无临床活动性CNS转移<sup>c</sup>

### 分层因素

- HER2状态(IHC 3+ vs IHC 2+/ISH+)
- 地区(亚洲 [不含中国大陆] vs 西欧 vs 中国大陆/其他地区)
- 1L治疗进展时间(<6个月 vs  $\geq$ 6个月)



<sup>a</sup>根据2017年ASCO-CAP关于食管胃腺癌HER2检测的指南进行分类; <sup>b</sup>研究方案最初要求由中心确定HER2状态, 但后来修改为允许本地确定; <sup>c</sup>临床上活跃的CNS转移被定义为未经治疗且有症状或需要使用皮质类固醇或抗惊厥药进行治疗。临床不活跃的CNS转移患者可以入组; <sup>d</sup>RAM, 8 mg/kg, 每周期的D1和D15给药, 28天为一个周期; PTX, 80 mg/m<sup>2</sup>, 每周期的D1、D8和D15给药, 28天为一个周期; <sup>e</sup>由研究者基于RECIST v1.1的评估决定; <sup>f</sup>基于EORTC EQ-5D-5L和FACT-Ga子量表

1L, 一线; 2L, 二线; CPS, 综合阳性评分; GC, 胃癌; GEJA, 食管胃交界处腺癌; HER2, 人表皮生长因子受体2; IHC, 免疫组织化学; ISH, 原位杂交; PD-L1, 程序性死亡配体 1; PTX, 紫杉醇; RAM, 雷莫西尤单抗; SOC, 标准治疗; T-DXd, 德曲妥珠单抗

## 基线特征

	T-DXd n=246	RAM+PTX n=248		T-DXd n=246	RAM+PTX n=248
年龄, 中位数(范围), 岁	63.2 (21.1-84.1)	64.3 (31.9-87.0)	HER2 状态 <sup>a,b</sup> , n (%)		
男性, n (%)	187 (76.0)	205 (82.7)	IHC 2+/ISH+	39 (15.9)	40 (16.1)
地理分布 <sup>a</sup> , n (%)			IHC 3+	207 (84.1)	208 (83.9)
亚洲(不包括中国)	57 (23.2)	60 (24.2)	一线治疗进展时间 <sup>a</sup> , n (%)		
西欧	140 (56.9)	139 (56.0)	<6 个月	61 (24.8)	61 (24.6)
中国大陆/其他地区	49 (19.9)	49 (19.8)	$\geq$ 6 个月	185 (75.2)	187 (75.4)
种族, n (%)			既往接受过ICI治疗, n (%)		
白人	116 (47.2)	130 (52.4)	是	39 (15.9)	38 (15.3)
黑人/非裔美国人	0	2 (0.8)	否	207 (84.1)	210 (84.7)
亚洲人	101 (41.1)	97 (39.1)	转移部位, n (%)		
其他	28 (11.4)	19 (7.7)	<2	73 (29.7)	75 (30.2)
ECOG PS, n (%)			$\geq$ 2	173 (70.3)	173 (69.8)
0/1	97 (39.4)/148 (60.2)	88 (35.5)/158 (63.7)	存在肝转移, n (%)	147 (59.8)	158 (63.7)
2/缺失	1 (0.4)/0	1 (0.4)/1 (0.4)	存在脑转移, n (%)	16 (6.5)	18 (7.3)
原发肿瘤位置, n (%)					
胃	153 (62.2)	149 (60.1)			
GEJ	93 (37.8)	99 (39.9)			

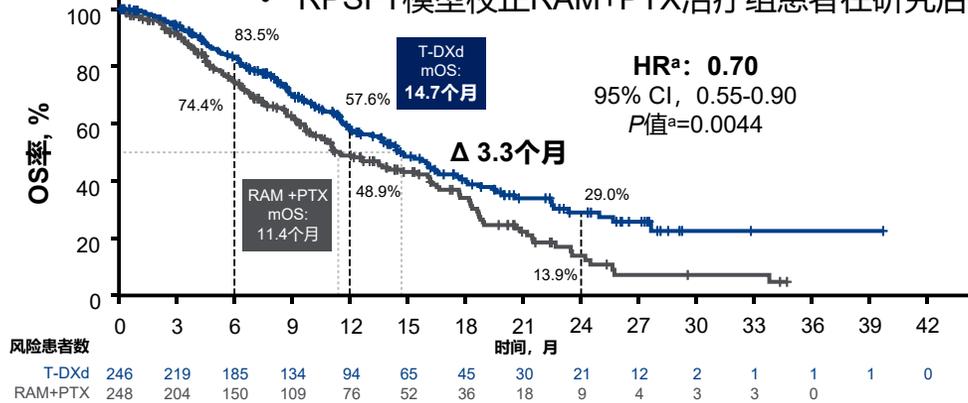
<sup>a</sup>通过交互式响应技术进行分层; <sup>b</sup>本地或中心确定的HER2状态



# 与RAM+PTX相比，T-DXd治疗HER2+GC/GEJC患者的OS显示出有统计学意义和临床意义的改善，确认的ORR更优，DOR更长

## 主要终点：OS

- 与RAM+PTX相比，T-DXd治疗HER2+GC/GEJC患者中OS显示出具有统计学意义和临床意义的改善，死亡风险降低30%
- RPSFT模型校正RAM+PTX治疗组患者在研究后接受T-DXd或维迪西妥单抗的OS。敏感性分析结果与主要分析一致，均支持T-DXd获益更优



## 预定义的OS敏感性分析

	T-DXd n=246	RAM+PTX n=248
因后续抗癌治疗删失的OS, 中位(95% CI) <sup>b</sup> , 月	NE (18.8-NE)	15.5 (10.8-NE)
HR (95% CI) <sup>c</sup>	0.64 (0.44-0.93)	
经RPSFT校正的OS, 中位(95% CI) <sup>b</sup> , 月	14.7 (12.1-16.6)	11.0 (9.4-14.2)
HR (95% CI) <sup>d</sup>	0.67 (0.49-0.89)	

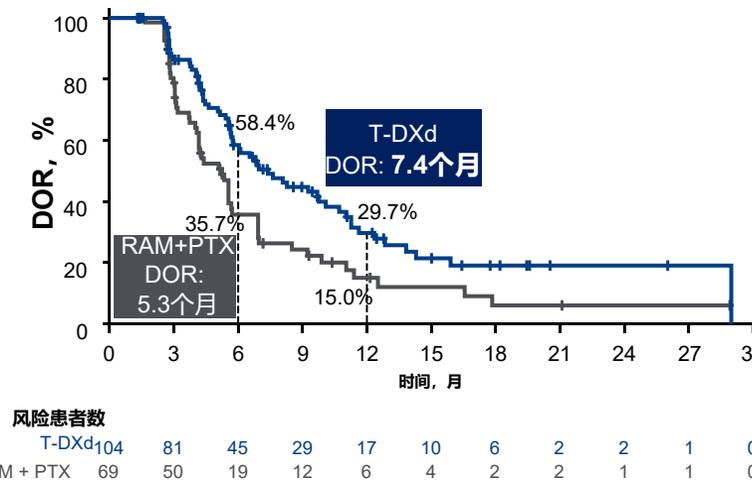
在DCO(2024年10月24日), T-DXd的中位OS随访时间为16.8个月, RAM+PTX为14.4个月。优效性边界: 双侧P值<0.0228; <sup>a</sup>双侧P值来自分层对数秩检验和分层Cox比例风险模型, 调整了分层因素: HER2状态(IHC 3+或IHC 2+/ISH+)

## OS亚组分析

	事件数/患者数		OS, 中位(95%CI), 月		HR(95%CI)
	T-DXd	RAM+PTX	T-DXd	RAM+PTX	
HER2 IHC状态					
IHC 2+/ISH+	17/39	25/40	17.7 (9.1-NE)	7.4 (4.5-10.7)	0.35 (0.18-0.66)
IHC 3+	107/207	117/208	14.4 (11.9-16.4)	13.4 (10.8-16.5)	0.79 (0.61-1.03)
地理分布					
亚洲(不包括中国)	31/57	34/60	14.4 (10.5-19.4)	16.1 (10.8-18.9)	0.82 (0.50-1.34)
西欧	67/140	79/139	15.7 (11.9-18.8)	11.1 (8.7-15.5)	0.62 (0.45-0.86)
中国大陆/其他地区	26/49	29/49	14.8 (8.7-NE)	9.7 (7.4-16.0)	0.78 (0.46-1.33)
经1L治疗进展时间					
<6个月	38/61	38/61	10.2 (8.1-14.4)	7.3 (5.0-10.1)	0.70 (0.45-1.10)
≥6个月	86/185	104/187	16.3 (13.7-19.4)	13.5 (11.0-17.6)	0.68 (0.51-0.91)
年龄					
<65岁	69/140	75/130	15.7 (12.1-18.1)	11.1 (9.6-16.1)	0.68 (0.49-0.94)
≥65岁	55/106	67/118	13.7 (10.5-17.5)	11.5 (8.9-16.6)	0.73 (0.51-1.05)
组织亚型					
弥漫	35/69	38/66	16.6 (11.5-20.5)	12.6 (9.9-18.3)	0.74 (0.47-1.18)
肠型	15/25	11/19	9.4 (7.9-16.0)	8.7 (4.6-16.1)	0.74 (0.34-1.64)
其他	74/152	93/163	14.7 (11.9-19.4)	11.1 (9.2-16.1)	0.66 (0.49-0.90)
ECOG PS					
0	38/97	45/88	18.1 (13.1-27.6)	17.6 (12.6-20.6)	0.68 (0.44-1.05)
1或2	86/149	96/159	13.9 (10.2-16.0)	9.9 (7.7-11.4)	0.71 (0.53-0.96)
原发肿瘤位置					
胃	83/153	83/149	11.9 (10.1-14.8)	11.4 (9.6-16.1)	0.86 (0.64-1.17)
GEJ	41/93	59/99	18.0 (14.7-22.5)	11.5 (9.2-16.2)	0.49 (0.33-0.74)
既往接受过ICI治疗					
是	18/39	24/38	16.3 (10.2-NE)	10.1 (7.4-18.6)	0.59 (0.32-1.10)
否	106/207	118/210	14.4 (11.9-17.5)	12.6 (9.9-16.1)	0.71 (0.55-0.93)

## 确认的ORR和DOR<sup>a,b</sup>

- 与RAM+PTX相比，T-DXd的确认ORR高15.1%(P=0.0006)，DOR更长



	T-DXd n=246	RAM+PTX n=248
确认的ORR (95% CI), %	44.3 (37.8-50.9)	29.1 (23.4-35.3)
P值	0.0006	
差异 (95% CI), %	15.1 (6.1-24.2)	
DOR, 中位数 (95% CI), 月	7.4 (5.7-10.1)	5.3 (4.1-5.7)
DCR (95% CI), %	91.9 (87.7-95.1)	75.9 (70.0-81.2)
确认的BOR, n (%)		
CR <sup>f</sup>	7 (3.0)	3 (1.3)
PR	97 (41.3)	66 (27.8)
SD <sup>g</sup>	112 (47.7)	111 (46.8)
PD	13 (5.5)	22 (9.3)
NE	6 (2.6)	35 (14.8)

<sup>a</sup>基于研究者评估; <sup>b</sup>基于ORR合格患者; <sup>c</sup>基于单比例的Clopper-Pearson方法; <sup>d</sup>使用Cochran-Mantel-Haenszel检验进行分层分析, 调整分层因素: HER2状态; <sup>e</sup>使用连续性校正的Wald方法计算ORR差异的双侧95%CI; <sup>f</sup>包括基线时无靶病灶的CR患者; <sup>g</sup>包括基线时无靶病灶的非CR/非PD患者

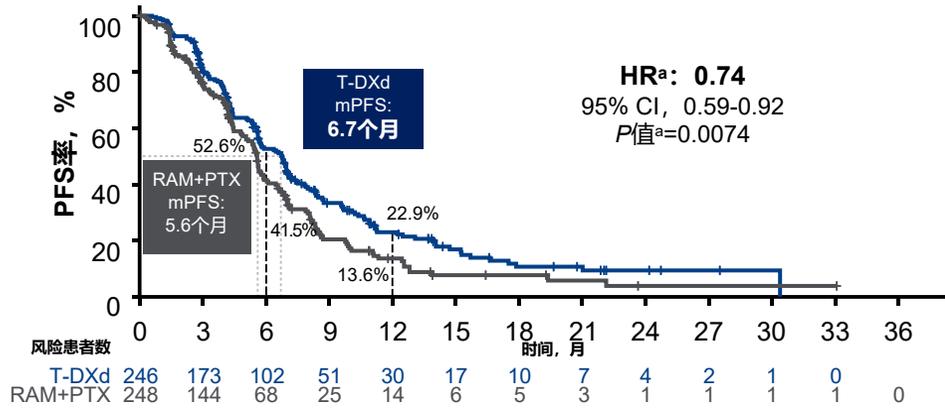
BOR, 最佳总体缓解; CR, 完全缓解; DCO, 数据截止; DCR, 疾病控制率; GC, 胃癌; GEJA, 胃食管结合部腺癌; HER2, 人表皮生长因子受体2; PTX, 紫杉醇; RAM, 雷莫西尤单抗; T-DXd, 德曲妥珠单抗; DCO, 数据截止; mOS, 中位总生存期; OS, 总生存期; 1L, 一线; ECOG PS: 美国东部肿瘤协作组性能状况评分; 仅供医疗卫生专业人士学术参考之用; 请勿对外分发或转发



# 与RAM+PTX相比，T-DXd治疗HER2+GC/GEJA的PFS也观察到有统计学意义的改善

## 关键次要终点——研究者评估的PFS

与RAM+PTX相比，T-DXd治疗HER2+ GC/GEJA显示出具有统计学意义的PFS改善，疾病进展或死亡风险降低26%



优效性边界: 双侧P值<0.0185;  
<sup>a</sup>双侧P值来自分层对数秩检验和分层Cox比例风险模型, 调整了分层因素: HER2状态(IHC 3+或IHC 2+/ISH+)

## PFS亚组分析

亚组	事件数/患者数		PFS, 中位(95%CI), 月		HR(95%CI)
	T-DXd	RAM+PTX	T-DXd	RAM+PTX	
HER2 IHC状态					
IHC 2+/ISH+	27/39	27/40	4.4 (3.0-9.7)	3.6 (2.4-5.4)	0.64 (0.37-1.11)
IHC 3+	139/207	129/208	6.7 (5.6-7.1)	5.6 (5.1-6.4)	0.76 (0.60-0.97)
地理分布					
亚洲(不包括中国)	39/57	37/60	6.9 (4.4-10.9)	5.4 (4.0-8.1)	0.74 (0.47-1.16)
中国	94/140	83/139	5.9 (5.6-6.9)	5.6 (4.8-5.9)	0.77 (0.57-1.04)
美国大陆/其他地区	33/49	36/49	7.2 (4.2-9.6)	5.6 (4.4-7.0)	0.62 (0.38-1.00)
既往1L治疗进展时间					
<6个月	49/61	41/61	5.4 (4.0-5.7)	4.2 (2.8-5.0)	0.78 (0.51-1.18)
≥6个月	117/185	115/187	6.9 (5.9-8.1)	5.6 (5.4-6.6)	0.72 (0.55-0.93)
年龄					
<65岁	96/140	86/130	6.8 (5.7-7.5)	5.6 (4.2-6.4)	0.75 (0.56-1.00)
≥65岁	70/106	70/118	5.7 (5.3-7.8)	5.6 (4.8-6.5)	0.72 (0.52-1.01)
组织亚型					
肠型	47/69	36/66	6.3 (5.1-8.7)	4.9 (4.2-5.6)	0.75 (0.48-1.67)
弥漫型	13/25	13/19	6.9 (5.6-14.0)	4.2 (2.6-8.0)	0.44 (0.20-1.00)
其他	106/152	107/163	6.7 (5.6-7.2)	5.6 (5.3-6.5)	0.78 (0.60-1.02)
ECOG PS					
0或1	63/97	43/88	6.9 (5.6-8.3)	6.0 (4.4-7.9)	0.80 (0.54-1.19)
2	103/149	113/159	6.3 (5.1-7.0)	5.5 (4.4-5.7)	0.74 (0.57-0.97)
原发肿瘤位置					
胃	102/153	86/149	5.9 (5.1-7.4)	5.6 (4.4-6.8)	0.83 (0.62-1.10)
GEJA	64/93	70/99	6.9 (5.7-8.0)	5.5 (4.4-5.8)	0.62 (0.44-0.88)
既往接受过ICI治疗					
是	28/39	27/38	7.2 (4.4-9.6)	5.4 (4.2-8.1)	0.74 (0.43-1.27)
否	138/207	129/210	6.4 (5.6-7.0)	5.6 (4.8-5.8)	0.75 (0.59-0.95)

## 后续抗癌治疗

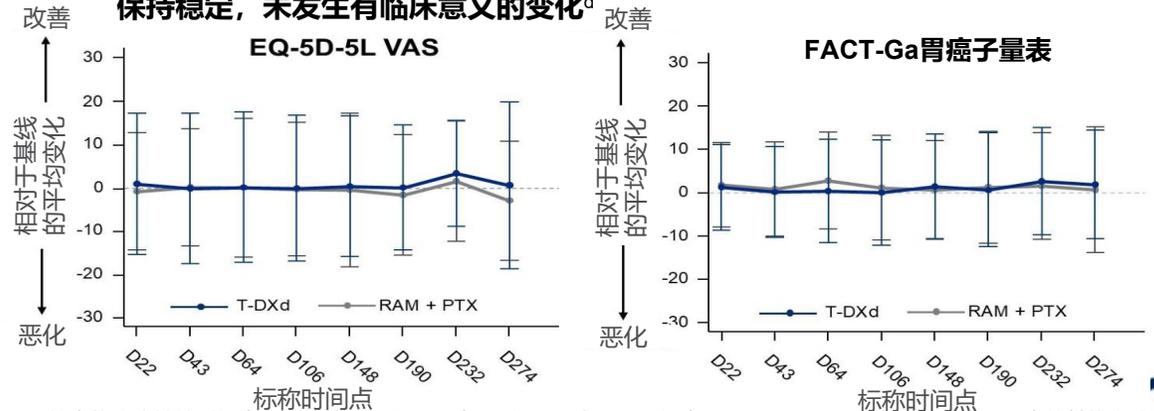
- 在停止RAM+PTX研究治疗的患者中, **52例(21.0%)**接受了T-DXd治疗, 12例(4.8%)接受了维迪希妥单抗作为后续的全身抗癌治疗

	T-DXd n=246	RAM+PTX n=248
接受任何后续全身抗癌治疗的患者 <sup>a</sup> , n (%)	126 (51.2)	118 (47.6)
紫杉醇	63 (25.6)	8 (3.2)
雷莫西尤单抗	43 (17.5)	8 (3.2)
伊立替康	16 (6.5)	16 (6.5)
纳武利尤单抗	14 (5.7)	14 (5.6)
白蛋白结合型紫杉醇纳米粒	13 (5.3)	0
紫杉醇; 雷莫西尤单抗	13 (5.3)	3 (1.2)
曲妥珠单抗	12 (4.9)	8 (3.2)
亚叶酸钙; 氟尿嘧啶; 盐酸伊立替康	11 (4.5)	12 (4.8)
盐酸替匹嘧啶; 曲氟尿苷	11 (4.5)	11 (4.4)
氟尿嘧啶	10 (4.1)	11 (4.4)
奥沙利铂	10 (4.1)	1 (0.4)
<b>维迪希妥单抗</b>	5 (2.0)	12 (4.8)
<b>T-DXd</b>	3 (1.2)	52 (21.0)

两组均有>4%的患者接受过, 按T-DXd组中的比例降序排列; <sup>a</sup>患者可能接受了不止一种类型的后续抗癌治疗

## PROs<sup>a-c</sup>

- 患者的HRQOL在T-DXd治疗期间维持: EQ-5D-5L VAS和FACT-Ga的基线评分分量表保持稳定, 未发生有临床意义的变化<sup>d</sup>



<sup>a</sup>T-DXd的中位治疗持续时间为5.4个月, RAM+PTX为4.6个月; <sup>b</sup>在T-DXd组中, EQ-5D-5L VAS和FACT-Ga量表的基线完成率分别为98.2%和99.1%, 在RAM+PTX组中为99.5%和97.5%; <sup>c</sup>一旦指定访问的患者数量在D274之后降至10%以下, 该组的结果就不再被视为有效的; <sup>d</sup>定义为与基线相比变化≥10分

# DESTINY-Gastric04研究证实T-DXd是HER2+转移性GC/GEJA患者的全球二线标准治疗；接受T-DXd治疗的毒性可管理，未发现新的安全信号

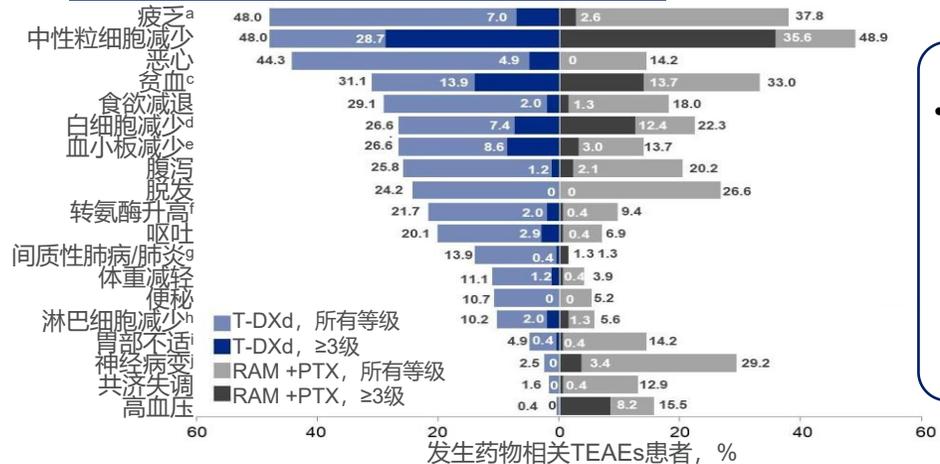
## 安全性总结

安全性分析集 N=477	T-DXd n=244	RAM+PTX n=233
任何TEAE, n (%)	244 (100)	228 (97.9)
药物相关	227 (93.0)	213 (91.4)
≥3级TEAEs, n (%)	166 (68.0)	172 (73.8)
药物相关	<b>122 (50.0)</b>	<b>126 (54.1)</b>
严重TEAEs, n (%)	100 (41.0)	101 (43.3)
药物相关	<b>45 (18.4)</b>	<b>41 (17.6)</b>
与用药终止相关的TEAEs, n (%)	35 (14.3)	40 (17.2)
药物相关	<b>28 (11.5)</b>	<b>31 (13.3)</b>
与用药中断相关的TEAEs, n (%)	137 (56.1)	141 (60.5)
药物相关	94 (38.5)	119 (51.1)
与剂量减少相关的TEAEs, n (%)	77 (31.6)	87 (37.3)
药物相关	76 (31.1)	84 (36.1)
与死亡相关的TEAEs, n (%)	22 (9.0)	35 (15.0)
药物相关 <sup>a</sup>	<b>4 (1.6)</b>	<b>2 (0.9)</b>

### 中位治疗持续时间:

- **T-DXd**: 5.4个月(范围, 0.7-30.3个月)
- **RAM+PTX**: 4.6个月(范围, 0.9-34.9个月)
- 两个治疗组中药物相关≥3级TEAEs、严重TEAEs、治疗终止和死亡的发生率相似

## ≥10%患者发生的药物相关TEAEs



- 使用T-DXd最常见的药物相关TEAEs包括疲乏或胃肠道或血液学不良事件；对于RAM+PTX，包括疲乏、神经病变和血液学不良事件

<sup>a</sup>与死亡相关的药物不良事件在4例(1.6%)接受T-DXd治疗的患者中发生(分别为上消化道出血、肠梗阻、猝死，以及未具体说明的死亡各1例)，以及在2例(0.9%)接受RAM+PTX治疗的患者中发生(分别为胃穿孔和间质性肺炎各1例)

在任一治疗组中，至少10%的患者出现的任何级别的药物相关不良事件的首选或分组术语：<sup>a</sup>包括疲劳、虚弱、不适和嗜睡；<sup>b</sup>包括中性粒细胞计数减少和中性粒细胞减少症；<sup>c</sup>包括血红蛋白减少、红细胞计数减少、贫血和血细胞比容减少；<sup>d</sup>包括白细胞计数减少和白细胞减少症；<sup>e</sup>包括血小板计数减少和血小板减少症；<sup>f</sup>包括转氨酶增加、天冬氨酸氨基转移酶增加、丙氨酸氨基转移酶增加、肝功能测试异常、肝功能异常和肝功能测试增加；<sup>g</sup>包括所有由裁定委员会裁定与药物相关的不良事件，无论是否为治疗中出现的不良事件；<sup>h</sup>包括淋巴细胞计数减少和淋巴细胞减少症；<sup>i</sup>包括口腔炎、口腔溃疡、口腔粘膜糜烂和口腔粘膜溃疡；<sup>j</sup>包括周围感觉神经病变、周围神经病变、神经毒性、周围运动神经病变、多发性神经病变

## 特殊AEs

- 两组的左心室功能障碍发生率相似

药物相关ILD/肺炎, n (%)	1级	2级	3级	4级	5级	任何级别
T-DXd (n=244)	7 (2.9)	26 (10.7)	1 (0.4)	0	0	34 (13.9)
RAM+RTX (n=233)	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	3 (1.3)

左心室功能障碍 <sup>a</sup> , n (%)	1级	2级	3级	4级	5级	任何级别
T-DXd (n=244)	0	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0	6 (2.5)
RAM+PTY (n=233)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	4 (1.7)

<sup>a</sup>包括射血分数降低、心力衰竭、急性心力衰竭、充血性心力衰竭和左心室功能障碍

## 研究结论

- 与RAM+PTX相比，T-DXd二线治疗HER2+转移性GC/GEJA患者中显示出统计学上显著且临床意义重大的OS改善(中位数分别为14.7个月 vs 11.4个月)，死亡风险降低了30%：HR, 0.70 [P=0.00441]
- T-DXd在PFS、确认的ORR、DCR和DOR方面也观察到改善
- T-DXd 6.4 mg/kg的毒性特征总体上可管理，并且与其已知的安全性特征一致，**没有发现新的安全信号**
  - 患者报告的生活质量(QOL)在T-DXd治疗期间得以维持；在T-DXd与RAM+PTX组之间的评分是可比的。
- 结果支持在更早线的治疗阶段对T-DXd进行进一步探索

**DESTINY-Gastric04研究证实了T-DXd是HER2+转移性GC/GEJA患者的全球二线标准治疗**



# 4003: CT041-ST-01——全球首个在实体瘤中实现优效性的Claudin18.2特异性CAR-T细胞疗法(Satri-cel) vs 医生选择的治疗(TPC)的随机II期试验

## 研究背景

- Satri-cel/CT041是一种自体CLDN18.2特异性CAR-T疗法，在既往接受过治疗的晚期G/GEJC患者的I期临床试验中显示出令人鼓舞的疗效
- 本研究报告II期随机对照试验 (CT041-ST-01, NCT04581473) 的主要结果

## 研究设计

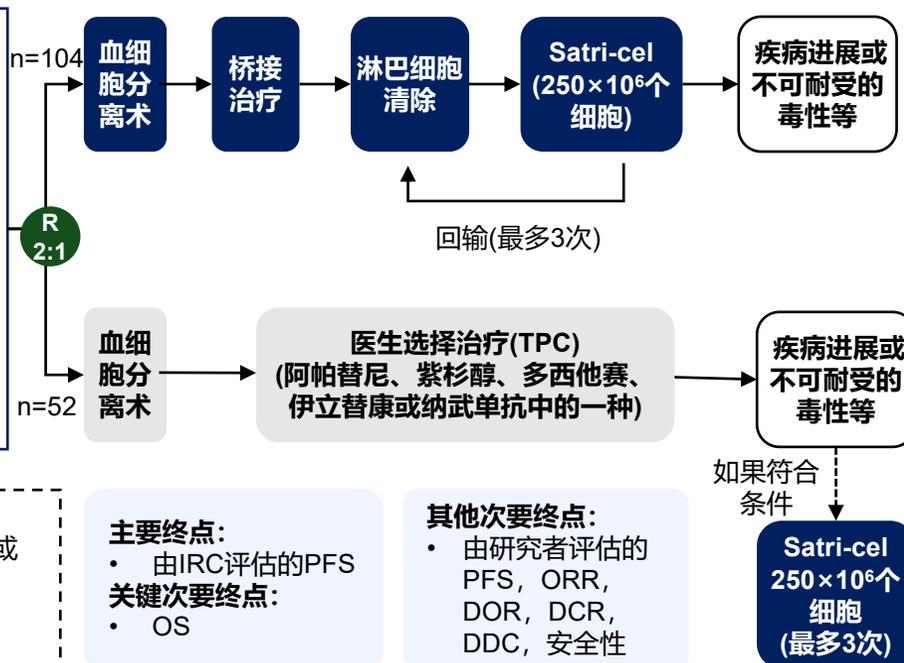
- 在中国进行的一项开放标签、多中心、随机对照试验

### 纳入标准:

- 年龄18-75岁
- 经病理证实的晚期G/GEJC
- 至少两种既往治疗方案失败
- CLDN18.2表达: IHC 2+/3+, ≥40%, HER2阴性
- 至少有一个可测量病灶
- ECOG PS 0-1

### 分层因素:

- 既往抗PD-(L)1: 是或否或未知
- 肝转移: 有或无
- ECOG PS: 0或1



## 基线特征

特征	Satri-cel组(n=104)	TPC组(n=52)	特征	Satri-cel组(n=104)	TPC组(n=52)
ECOG PS, n(%)			CLDN18.2表达, n(%)†		
0	17(16.3)	8(15.4)	中表达	24(23.1)	10(19.2)
1	87(83.7)	44(84.6)	高表达	80(76.9)	42(80.8)
原发肿瘤部位, n(%)			既往治疗线数, n(%)‡		
胃	88(84.6)	48(92.3)	2	76(73.1)	42(80.8)
胃食管结合部	16(15.4)	4(7.7)	≥3	28(26.9)	10(19.2)
印戒细胞癌*	41(39.4)	27(51.9)	既往系统治疗, n(%)		
Lauren类型, n(%)			既往抗PD-(L)1	81(77.9)	42(80.8)
肠型	21(20.2)	12(23.1)	转移器官数量, n(%)		
弥漫型	45(43.3)	26(50.0)	≤2	53(51.0)	25(48.1)
混合型	29(27.9)	8(15.4)	≥3	51(49.0)	27(51.9)
未知	9(8.7)	6(11.5)	转移器官, n(%)		
既往胃切除术, n(%)	49(47.1)	31(59.6)	腹膜	72(69.2)	31(59.6)
			肝脏	21(20.2)	10(19.2)
			肺	9(8.7)	7(13.5)
			骨骼	8(7.7)	9(17.3)

\*印戒细胞癌成分的纳入标准: 根据WHO分类为印戒细胞癌或伴有印戒细胞癌成分

†CLDN18.2表达分类: 高表达定义为肿瘤细胞中3+和2+ CLDN18.2表达的总和≥70%, 中表达定义为总和≥40%但<70%

‡二线治疗包括所有二线治疗和同时使用三种化疗药物的一线治疗, 即紫杉烷(或多西他赛)、铂类和氟尿嘧啶

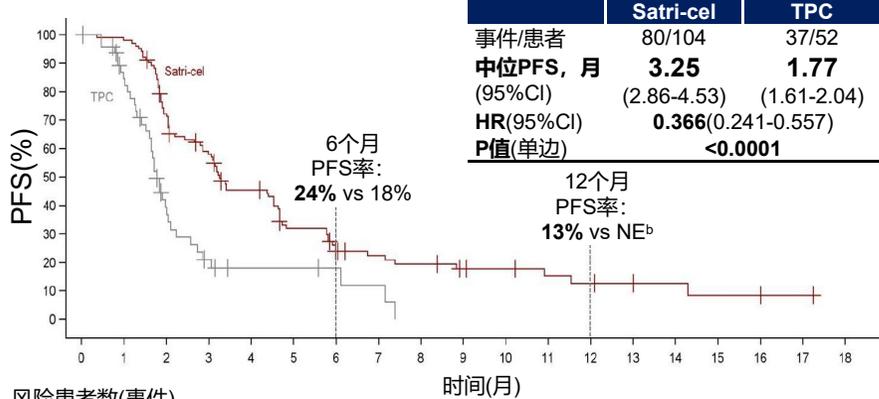
IQR, 四分位距; ECOG, 东部肿瘤协作组



# Satri-cel/CT041治疗既往经治的晚期G/GEJC患者显示出统计学意义的PFS改善和有临床意义的OS获益

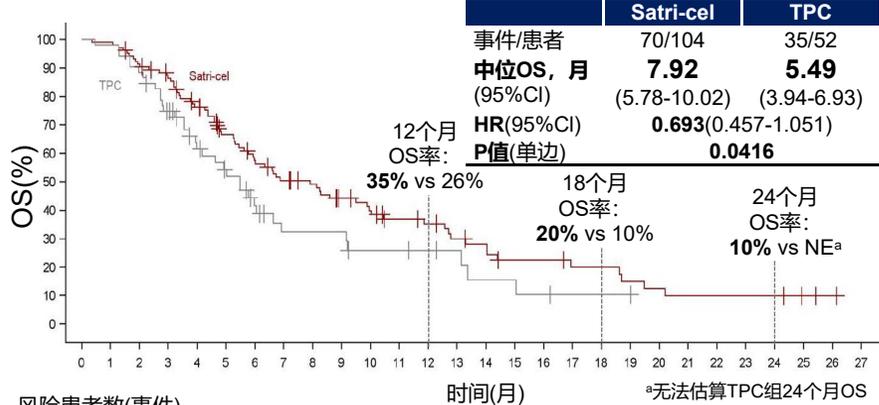
## 研究结果

### 主要终点：由IRC<sup>a</sup>评估的PFS(ITT)



风险患者数(事件)  
 Satri-cel 104 (0) 100 (2) 72 (28) 56 (42) 42 (54) 28 (56) 19 (73) 15 (74) 13 (76) 10 (77) 9 (77) 6 (78) 5 (79) 4 (79) 3 (79) 2 (80) 2 (80) 1 (80) 0 (80)  
 TPC 52 (0) 37 (7) 15 (26) 7 (33) 4 (34) 4 (34) 3 (34) 2 (35) 0 (37) <sup>a</sup>依据RECIST v1.1 <sup>b</sup>无法估算TPC组12个月PFS

### 关键次要终点OS(ITT)



风险患者数(事件)  
 Satri-cel 104 (0) 103 (1) 94 (6) 88 (14) 74 (34) 59 (51) 43 (47) 38 (48) 32 (53) 28 (55) 23 (57) 21 (58) 17 (61) 15 (62) 11 (65) 11 (65) 8 (66) 8 (66) 6 (68) 5 (69) 4 (70) 4 (70) 4 (70) 4 (70) 2 (70) 1 (70) 0 (70)  
 TPC 52 (0) 51 (1) 46 (6) 37 (13) 27 (19) 22 (22) 15 (27) 10 (30) 10 (30) 7 (32) 7 (32) 8 (32) 5 (32) 3 (34) 3 (34) 2 (35) 1 (35) 1 (35) 1 (35) 3 (35)

### 在各预设亚组中均观察到Satri-cel的PFS和OS获益

#### PFS亚组分析

亚组	Satri-cel组 事件/患者	TPC组 事件/患者	调整后的HR	交互作用的P值
年龄				0.4260
≤60	61/81	32/43	0.38 (0.24, 0.59)	
>60	19/23	5/9	0.59 (0.22, 1.59)	
性别				0.2443
女性	35/48	17/21	0.32 (0.18, 0.58)	
男性	45/56	20/31	0.51 (0.30, 0.88)	
ECOG (WRS)				0.3580
0	13/17	5/8	0.63 (0.22, 1.77)	
1	67/87	32/44	0.37 (0.24, 0.58)	
原发肿瘤部位				0.6865
胃	66/88	34/48	0.41 (0.27, 0.63)	
胃食管交界处	14/16	3/4	0.32 (0.09, 1.12)	
既往胃切除术				0.0448
是	37/49	18/31	0.55 (0.31, 0.97)	
否	43/55	19/21	0.24 (0.14, 0.43)	
Lauren分类				0.2662
肠型	19/21	7/12	0.46 (0.19, 1.13)	
弥漫型	29/45	19/26	0.40 (0.22, 0.71)	
混合型	24/29	7/8	0.16 (0.07, 0.38)	
未知	8/9	4/6	0.39 (0.12, 1.32)	
WHO分类				0.7425
印戒细胞癌	29/41	21/27	0.37 (0.21, 0.66)	
非印戒细胞癌	51/63	16/25	0.42 (0.24, 0.75)	
CLDN18.2表达				0.0427
中表达	19/24	8/10	0.17 (0.07, 0.40)	
高表达	61/80	29/42	0.45 (0.29, 0.71)	
既往治疗线数				0.0394
2	56/76	30/42	0.44 (0.28, 0.69)	
≥3	24/28	7/10	0.16 (0.06, 0.39)	
既往抗PD-(L)1 (WRS)				0.4867
是	61/82	29/41	0.38 (0.24, 0.61)	
否	17/19	8/10	0.54 (0.23, 1.25)	
转移器官数量				0.0452
≤2	43/53	17/25	0.60 (0.34, 1.06)	
≥3	37/51	20/27	0.27 (0.15, 0.47)	
肝转移 (WRS)				0.1625
是	19/20	8/9	0.22 (0.09, 0.51)	
否	61/84	29/43	0.42 (0.27, 0.67)	
肺转移				0.7293
是	8/9	5/7	0.34 (0.11, 1.06)	
否	72/95	32/45	0.42 (0.27, 0.64)	
骨转移				0.3825
是	7/8	8/9	0.28 (0.10, 0.78)	
否	73/96	29/43	0.45 (0.29, 0.70)	
腹膜转移				0.5055
是	52/72	22/31	0.38 (0.23, 0.64)	
否	28/32	15/21	0.50 (0.27, 0.94)	

0.01 0.1 1 10  
 倾向Satri-cel 倾向TPC

#### OS亚组分析

亚组	Satri-cel组 事件/患者	TPC组 事件/患者	调整后的HR	交互作用的P值
年龄				0.7211
≤60	55/81	30/43	0.71 (0.46, 1.12)	
>60	15/23	5/9	0.58 (0.21, 1.62)	
性别				0.1129
女性	28/48	17/21	0.48 (0.26, 0.88)	
男性	42/56	18/31	0.93 (0.53, 1.63)	
ECOG (WRS)				0.7951
0	11/17	5/8	0.61 (0.21, 1.75)	
1	59/87	30/44	0.71 (0.45, 1.10)	
原发肿瘤部位				0.3369
胃	59/88	31/48	0.71 (0.46, 1.10)	
胃食管交界处	11/16	4/4	0.39 (0.12, 1.23)	
既往胃切除术				0.0950
是	32/49	17/31	0.86 (0.48, 1.56)	
否	38/55	18/21	0.43 (0.24, 0.76)	
Lauren分类				0.9054
肠型	12/21	7/12	0.61 (0.24, 1.55)	
弥漫型	30/45	18/26	0.68 (0.38, 1.22)	
混合型	22/29	6/8	0.80 (0.32, 1.98)	
未知	6/9	4/6	0.45 (0.12, 1.62)	
WHO分类				0.7395
印戒细胞癌	25/41	20/27	0.65 (0.36, 1.17)	
非印戒细胞癌	45/63	15/25	0.74 (0.41, 1.34)	
CLDN18.2表达				0.9034
中表达	18/24	7/10	0.71 (0.29, 1.70)	
高表达	52/80	28/42	0.66 (0.42, 1.06)	
既往治疗线数				0.7204
2	51/76	29/42	0.65 (0.41, 1.04)	
≥3	19/28	6/10	0.79 (0.31, 1.98)	
既往抗PD-(L)1 (WRS)				0.9690
是	55/82	28/41	0.71 (0.45, 1.12)	
否	14/19	7/10	0.62 (0.25, 1.55)	
转移器官数量				0.1386
≤2	33/53	12/25	0.98 (0.50, 1.90)	
≥3	37/51	23/27	0.52 (0.30, 0.88)	
肝转移 (WRS)				0.5760
是	14/20	6/9	0.52 (0.20, 1.37)	
否	56/84	29/43	0.71 (0.45, 1.12)	
肺转移				0.1227
是	4/9	7/7	0.28 (0.08, 0.95)	
否	66/95	28/45	0.77 (0.49, 1.21)	
骨转移				0.8048
是	6/8	7/9	0.82 (0.27, 2.44)	
否	64/96	28/43	0.70 (0.45, 1.10)	
腹膜转移				0.3365
是	51/72	23/31	0.78 (0.47, 1.27)	
否	19/32	12/21	0.50 (0.24, 1.05)	

0.01 0.1 1 10  
 倾向Satri-cel 倾向TPC

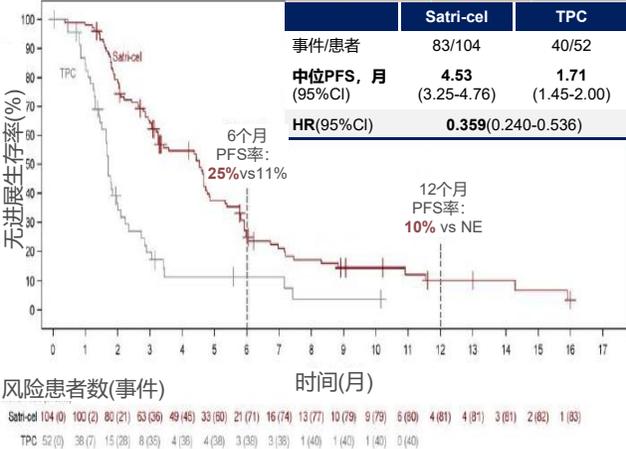


# 结果表明satri-cel可能成为一种新的治疗选择，并为在晚期G/GEJC患者的前线治疗中继续研究satri-cel提供了强有力的理论基础

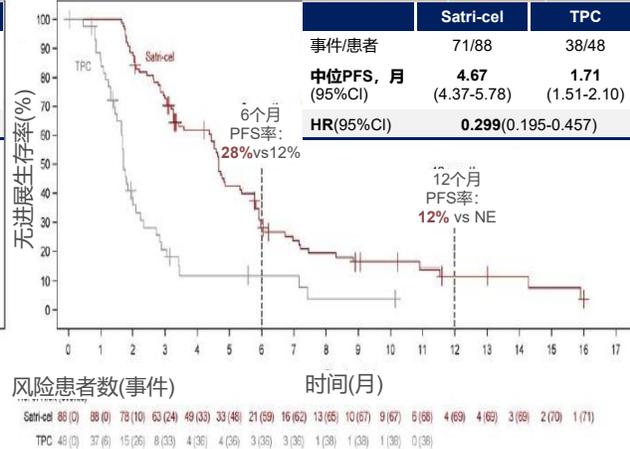
研究者评估的PFS：在ITT和mITT人群中，Satri-cel组均明显长于TPC组

在接受治疗的人群中，与TPC组相比，Satri-cel组由IRC评估的PFS和OS显著更长

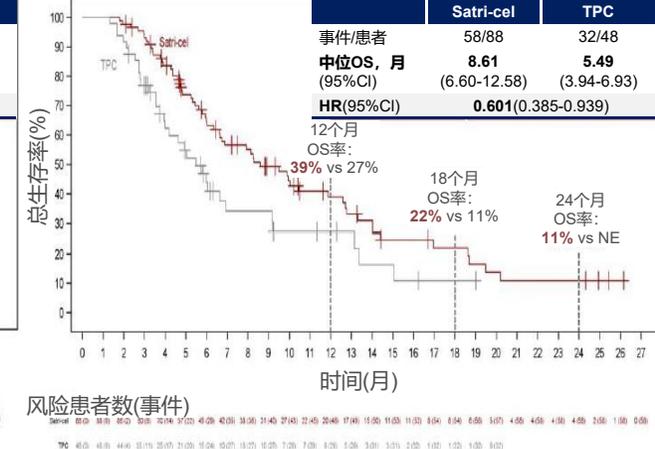
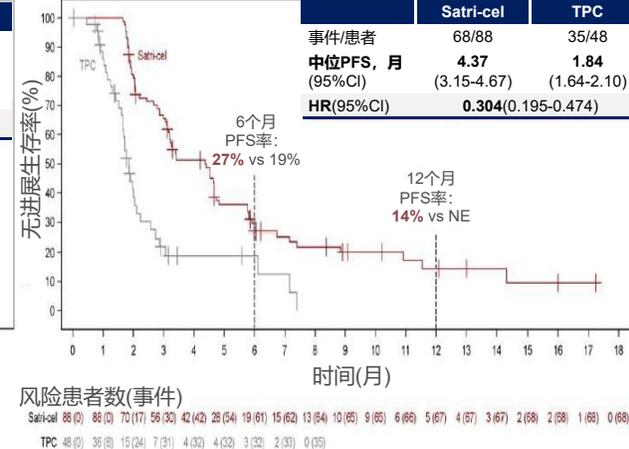
研究者评估的PFS(ITT)



研究者评估的PFS(mITT)



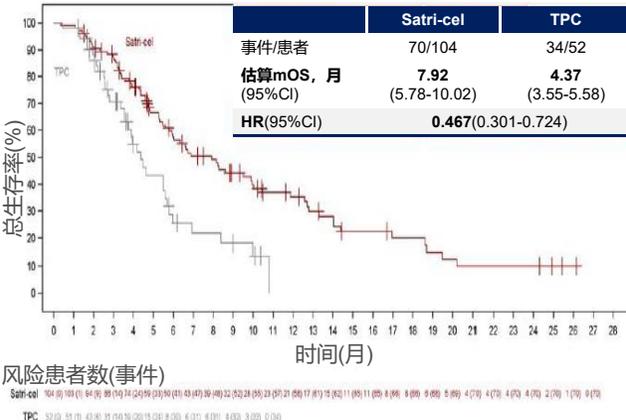
PFS和OS补充分析(mITT)



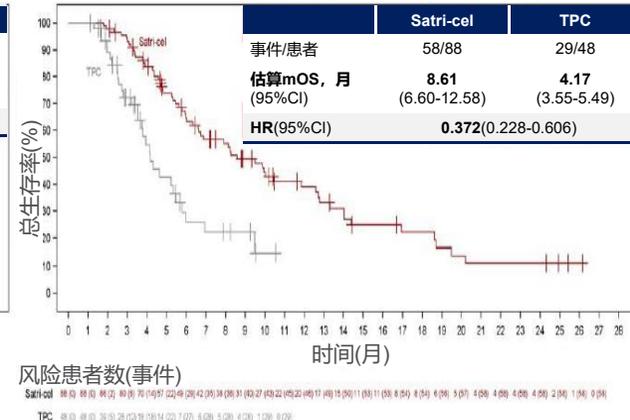
针对治疗交叉的OS调整：与TPC组相比，Satri-cel组估算的mOS延长1.81-2.06倍，在ITT和mITT人群中，死亡风险分别降低53%和63%

OS更新分析随着随访时间延长，Satri-cel组的OS改善更为显著（追加5个月随访）

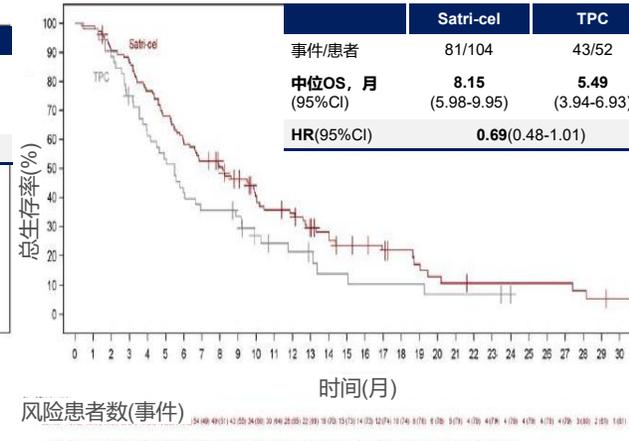
RPSFT模型分析的OS(ITT)



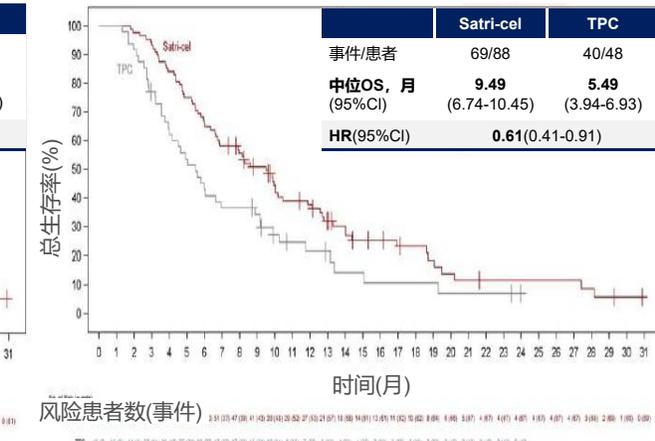
RPSFT模型分析的OS(mITT)



OS(ITT)



OS(mITT)



在接受Satri-cel治疗的所有108例患者中(Satri-cel组88例，TPC组20例)，mOS达到9.17个月(95% CI 6.64 - 12.58)

Changsong Qi, et al. 2025 ASCO. abstract #4003.

仅供医疗卫生专业人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

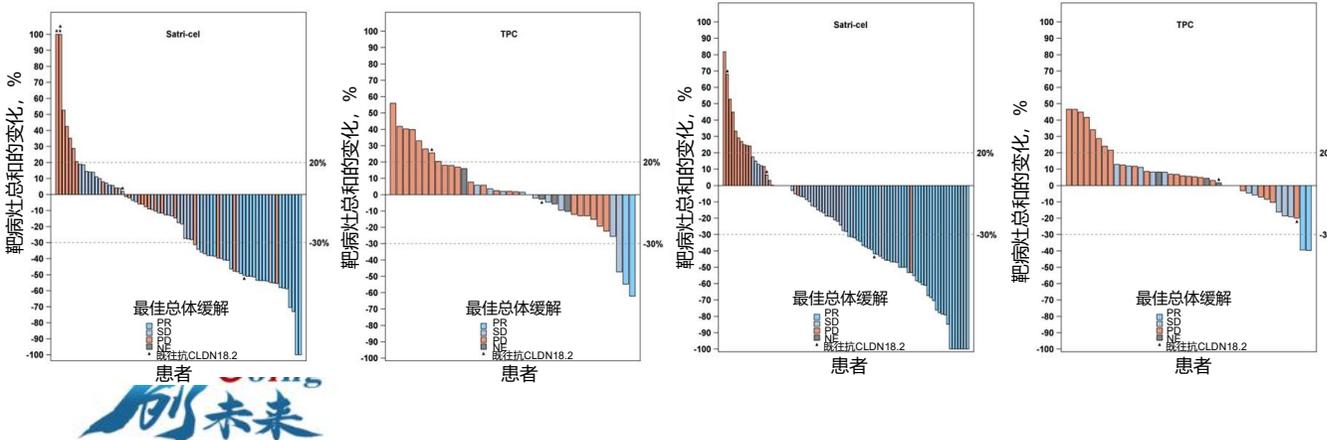
# Satri-cel使患者长期获益的同时安全性可控

接受Satri-cel治疗的患者ORR和DCR均显著改善

	IRC评估的肿瘤缓解情况		研究者评估的肿瘤缓解情况	
	Satri-cel组 (n=76)	TPC组 (n=45)	Satri-cel组 (n=88)	TPC组 (n=48)
<b>最佳总体缓解</b>				
CR, n(%)	0	0	0	0
PR, n(%)	23(30)	2(4)	36(41)	2(4)
SD, n(%)	30(40)	9(20)	35(40)	11(23)
PD, n(%)	22(29)	24(53)	16(18)	25(52)
NE, n(%)	1(1)	10(22)	1(1)	10(21)
<b>ORR, n(%)</b>	<b>23(30)</b>	<b>2(4)</b>	<b>36(41)</b>	<b>2(4)</b>
[95% CI]	[20-42]	[1-15]	[31-52]	[1-14]
<b>DCR, n(%)</b>	<b>53(70)</b>	<b>11(24)</b>	<b>71(81)</b>	<b>13(27)</b>
[95% CI]	[58-80]	[13-40]	[71-88]	[15-42]

靶病灶的变化(IRC评估)

靶病灶的变化(研究者评估)

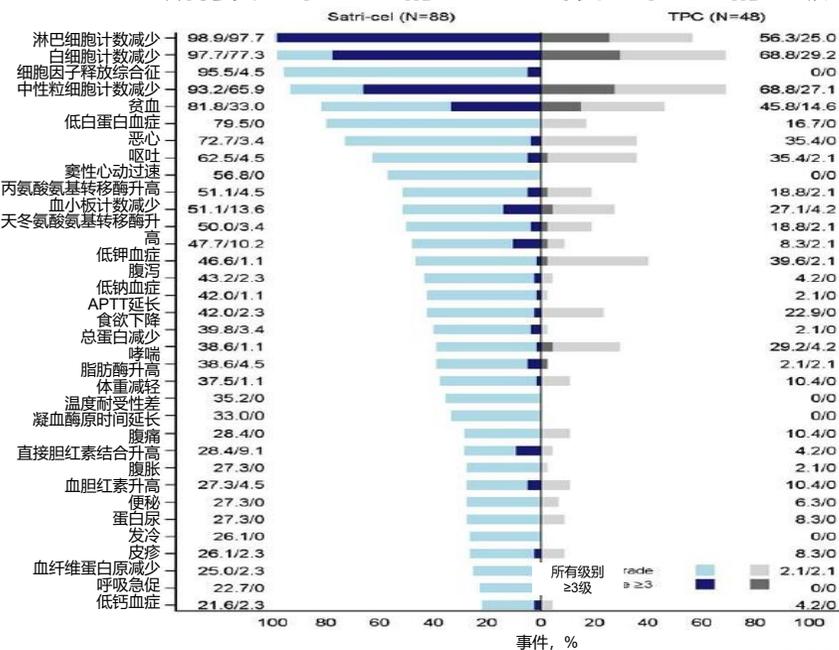


安全性数据集的不良事件

安全性, n (%)	Satri-cel组 (n=88)		TPC组 (n=48)	
	所有级别	3级及以上	所有级别	3级及以上
所有治疗期间不良事件(TEAEs)	88(100%)	87(98.9%)	44(91.7%)	30(62.5%)
治疗相关TEAEs(TRAEs)	88(100%)	87(98.9%)	44(91.7%)	27(56.3%)
导致停药的TRAEs	0	0	2(4.2%)	1(2.1%)
导致死亡的TRAEs	1(1.1%) <sup>[1]</sup>	1(1.1%)	1(2.1%) <sup>[2]</sup>	1(2.1%)
细胞因子释放综合征(CRS)	84(95.5%)	4(4.5%) <sup>[3]</sup>	0	0
免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)	0	0	0	0

[1]弥散性血管内凝血; [2]凝血病; [3]所有3级

所有发生率≥20%的TRAEs或发生率≥5%的≥3级TRAEs



TRAEs, 与治疗相关的治疗期间不良事件(TEAEs)治疗定义为:

- Satri-cel组接受桥接治疗、淋巴细胞清除和Satri-cel输注
- TPC组接受医生选择的治疗

# 总结

## ★ 2025 ASCO 胃癌围手术期治疗，免疫联合化疗为热点，并取得了新突破

- MATTERHORN研究中度伐利尤单抗+FLOT方案达到了主要终点，有望成为可切除GC/GEJC腺癌围手术期治疗的新标准，为患者带来更长的EFS等获益。
- KEYNOTE-585研究已报道pCR获得显著改善，但EFS未达到统计学显著性差异。此次亚洲与非亚洲人群亚组分析显示，帕博利珠单抗+化疗组的pCR、EFS和OS有改善趋势，进一步体现了其在围手术期治疗中的潜力。

## ★ 2025 ASCO 晚期胃癌一线治疗为临床实践提供了新方向

- 维迪西妥单抗+特瑞普利单抗及化疗/曲妥珠单抗在HER2高表达及中低表达患者中均显示出良好疗效和可控安全性，为HER2表达患者带来新希望。
- 泽尼达妥单抗+化疗在HER2阳性晚期胃食管腺癌一线治疗中，4年随访结果显示具有临床意义的抗肿瘤活性和有前景的生存结局。
- 仑伐替尼+帕博利珠单抗及化疗对比单独化疗一线治疗晚期GC/GEJC/EAC的LEAP-015研究，虽未显著改善OS，但在PFS和ORR上有所突破，联合治疗的可行性仍待进一步探索，为晚期胃癌一线治疗提供了更多循证依据。

## ★ 2025 ASCO晚期胃癌二线及以上治疗，新思路实现多维突破

- T-DXd在HER2阳性不可切除和/或转移性胃癌二线治疗中，较标准二线治疗方案显著改善OS等关键指标，有望改变临床治疗格局。
- Claudin18.2特异性CAR-T细胞 (Satri-cel) 对比医生选择的治疗在既往接受过治疗的晚期胃癌患者中，取得统计学显著的PFS改善及临床意义的OS获益，成为全球首个在实体瘤中实现优效性的CAR-T细胞疗法随机对照试验，为CLDN18.2阳性胃癌患者带来新曙光。

**感谢您的聆听!**

