



# 2025 CSCO胃癌诊疗指南更新要点—— 晚期转移性胃癌的药物治疗

北京大学肿瘤医院  
张小田



# HER2表达的临床新定义：根据表达状态从两分类到**四分类**

## ◆ 更新要点：

1. HER2 阳性 (IHC3+或 2+且 FISH+)表述改为**HER2 高表达** (IHC3+或 2+且 FISH+)
2. HER2 阴性表述改为**HER2中低或不表达**，包括HER2中表达 (IHC2+， FISH-)， HER2低表达 (IHC1+)， HER2不表达 (IHC 0)

新分类	现有分类	定义	发生率	临床研究
<b>HER2高表达*</b>	<b>HER2阳性</b>	IHC 3+或 2+ FISH+	12.8-23.2%	ToGA KEYNOTE-811 DESTINY-Gastric01 RC48-C008
<b>HER2中表达</b>	<b>HER2阴性</b>	IHC 2+ FISH-	5.4%	DESTINY-Gastric01 RC48-C008
<b>HER2低表达</b>		IHC 1+	18.6%	DESTINY-Gastric01
<b>HER2不表达</b>		IHC 0	56.0-61.6%	CheckMate-649 Spotlight

\*高表达，等同于根据ToGA研究确定的“HER2阳性”标准

注释：注释c中增加了“ADC类药物的问世，打破了传统HER2阳性或阴性的概念，基于临床需求，可以HER2 高表达 (IHC3+， 或 2+且 FISH阳性)、HER2中表达 (IHC2+且FISH阴性)， HER2低表达 (IHC1+， 无论FISH状态)， HER2不表达 (IHC 0， 无论HER2状态) 进行临床分类。” 相关描述

# 晚期转移性胃癌的药物治疗 —— 一线治疗

◆ **更新要点:** HER2 阳性表述改为**HER2 高表达**，该部分内容不变；HER2 阴性表述改为**HER2中低或不表达**，该部分有如下更新：

1. 更改**帕博利珠单抗**推荐的 PD-L1 表达人群：I 级推荐从 CPS  $\geq 10$  分更改为 CPS  $\geq 5$  分 (1A 类证据)，II 级推荐从 CPS  $< 10$  分更改为 CPS  $< 5$  分或检测不可及 (1B类证据)，注释 f 中增加对应 KEYNOTE-859 研究 CPS  $\geq 5$  分相关证据的描述
2. 新增无论 PD-L1 表达状态：**XELOX 联合卡度尼利单抗为 I 级推荐 (1A 类证据)**
3. 新增Claudin18.2 表达 (IHC:2-3+,  $\geq 75\%$ )，**FOLFOX/XELOX 联合左妥昔单抗为 I 级推荐 (1A 类证据)**

	I级推荐	II级推荐	III级推荐
<b>HER2高表达 (IHC3+或2+且FISH+)</b>	PD-L1 CPS $\geq 1$ 分： 帕博利珠单抗 + 曲妥珠单抗 + XELOX/PF <sup>f,i</sup> (IB类)  PD-L1 CPS $< 1$ 分： 曲妥珠单抗联合奥沙利铂/顺铂+5-FU/卡培他滨 <sup>g,h,i</sup> (IA类)	曲妥珠单抗联合奥沙利铂/顺铂+替吉奥 <sup>h</sup> (2B类)	曲妥珠单抗联合其他一线化疗方案 (含蒽环类药物除外) <sup>h</sup> (3类)
<b>HER2中低或不表达</b>	PD-L1 CPS $\geq 5$ 分： XELOX联合舒格利单抗 (IA类) FOLFOX/XELOX联合纳武利尤单抗 (IA类) XELOX联合信迪利单抗 (IA类) <b>XELOX或FP联合帕博利珠单抗 (IA类)</b>	PD-L1 CPS $< 5$ 分或检测不可及： FOLFOX/XELOX联合纳武利尤单抗 (IB类)； XELOX联合信迪利单抗 <sup>g,m</sup> (IB类) <b>XELOX或FP联合帕博利珠单抗 (IB类)</b>	SOX联合纳武利尤单抗 (2A类)
	PD-L1 TAP $\geq 5\%$ ： XELOX或FP联合替雷利珠单抗 (IA类)	PD-L1 TAP $< 5\%$ 或检测不可及，XELOX或FP联合替雷利珠单抗 (IB类)	PD-L1 CPS $\geq 10$ 分，帕博利珠单抗单药 (2B类)
	无论 PD-L1 表达状态： <b>XELOX 联合卡度尼利单抗(1A类)</b>		
	Claudin18.2 表达(IHC:2-3+, $\geq 75\%$ ): <b>FOLFOX/XELOX 联合左妥昔单抗(1A类)</b>		
	奥沙利铂/顺铂+氟尿嘧啶类 (IA类) 氟尿嘧啶类+紫杉类 (2A类)	三药联合方案DCF及mDCF (IB类)	单药氟尿嘧啶类或紫杉类 (2B类)



# 晚期转移性胃癌的药物治疗 —— 一线治疗

dMMR/MSI-H, 无论HER2及Claudin18.2状态, 有如下更新:

4. **纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 (II级→ I级)** 用于一线dMMR/MSI-H胃癌的治疗推荐

另外, 增加注释:

5. 现有数据未纳入多个标志物共过表达人群, 正在开展 III 期临床研究探索针对不同靶点的不同靶向药物、免疫检查点抑制剂及化疗的联合模式, 当临床实践中存在上述现象, 应依据患者临床病理特征、基础疾病等综合考虑。

## 一线治疗 (续)

	I级推荐	II级推荐	III级推荐
dMMR/MSI-H, 无论HER2及Claudin18.2状态	纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 <sup>o</sup> (2B类)	帕博利珠单抗 <sup>p</sup> (2B类) 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(2B类)	FOLFOX/XELOX联合纳武利尤单抗 <sup>p</sup> (2B类)
			帕博利珠单抗联合顺铂+氟尿嘧啶 <sup>p</sup> (2B类)
			其他免疫检查点抑制剂 <sup>p</sup> (3类)
			单药化疗 <sup>p</sup> (3类)
产AFP胃癌 <sup>r</sup>		SOX联合卡瑞利珠单抗/阿帕替尼 <sup>q</sup> (2B类)	



# KN859: 帕博利珠单抗PD-L1 CPS ≥5分数据 (参考: 欧盟官网公开数据)

- KEYNOTE-859研究(NCT03675737)是一项全球、随机、双盲、3期临床试验,旨在验证帕博利珠单抗+化疗一线治疗HER2阴性胃或胃食管结合部腺癌患者的疗效

## KEYNOTE-859研究设计

### 关键纳入标准

- 组织学或细胞学证实为胃/GEJ腺癌
- 局部晚期不可切除或转移性疾病
- HER2 阴性状态(在当地评估)
- 已知PD-L1表达状态(使用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx中心评估)
- 未接受既往治疗
- ECOG PS 0或1

### 分层因素

- 地区
  - ✓ 亚洲 vs 澳大利亚/欧洲/以色列/北美 vs 世界其他地区
- PD-L1 CPS(<1 vs ≥1)
- 化疗选择(FP或CAPOX)<sup>a</sup>

R

1:1

n=790

n=1579

n=789

帕博利珠单抗 200 mg IV Q3W  
≤35个周期(~2年)+  
化疗(FP或CAPOX)<sup>a</sup>

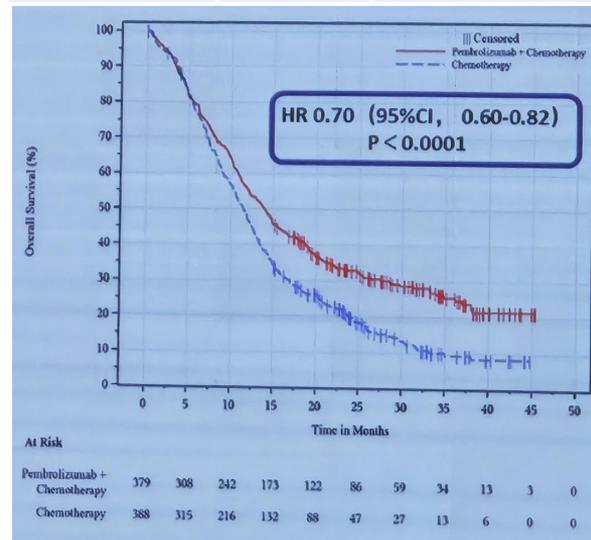
安慰剂 IV Q3W  
≤35个周期(~2年)+  
化疗(FP或CAPOX)<sup>a</sup>

### 终点

- 主要终点: OS
- 次要终点: PFS、ORR和DOR(均由BICR根据RECIST v1.1评估)和安全性

## PD-L1 CPS≥5分

	发生事件的患者	中位月数 (95% CI)
帕博利珠单抗+化疗	71.0%	14.0 (12.1-15.4)
安慰剂+化疗	83.8%	11.5 (10.3-12.5)



➢ 在PD-L1 CPS≥5分患者中, mOS为14.0个月 vs 11.5个月 (HR=0.70, 95%CI 0.72-0.98)



# 卡度尼利单抗联合化疗一线治疗HER2阴性晚期G/GEJ腺癌

卡度尼利是一种四价抗PD-1/CTLA-4双特异性人源抗体

COMPASSION-15研究设计：多中心、随机、双盲、安慰剂对照III期研究 (NCT05008783)

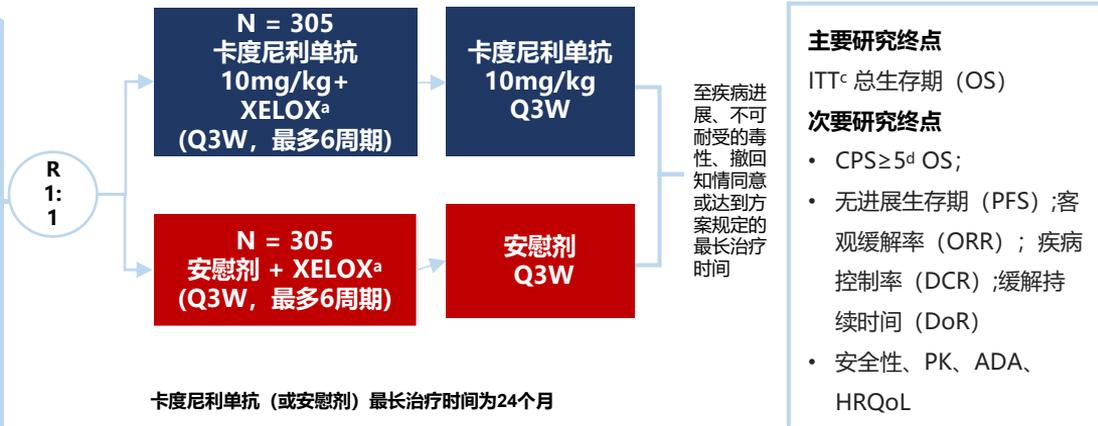
## 入组标准

- 18-75岁，组织病理学确诊的不可切除的局部晚期或转移性G/GEJ腺癌患者；
- 未接受过系统性治疗；既往接受过新辅助/辅助化疗或放疗者，疾病进展与末次治疗之间的时间应至少为6个月；
- 至少有一个可测量的肿瘤病灶（RECIST 1.1标准）；
- ECOG体力状态评分为0或1；
- 能够提供新鲜或存档的肿瘤样本以评估PD-L1表达；
- 预期生存时间≥3个月；
- 充足的器官功能。

## 分层因素

- ECOG体力状态 (0 vs. 1)
- PD-L1表达<sup>b</sup> (vCPS, ≥5% vs. <5%/NE)
- 肝转移 (有或无)

本次报道预设的中期分析



<sup>a</sup>XELOX: 卡培他滨1000 mg/m<sup>2</sup>, 第1-14天口服, 每日两次; 奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>, 第1天静脉滴注, Q3W

<sup>b</sup>vCPS是使用 Ventana SP263 检测肿瘤组织中PD-L1表达水平的指标

<sup>c</sup>ITT 意向治疗

<sup>d</sup>CPS是使用22C3检测法 (DAKO) 检测肿瘤组织中PD-L1表达水平的指标:

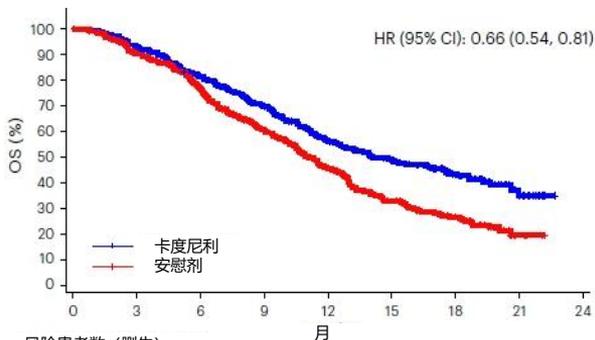
PK: 药代动力学; ADA: 免疫原性评估, 具有可检测抗药抗体的受试者数量和百分比;

HRQoL: 健康相关生活质量 (EORTC QLQ-30 和 EORTCQLQ-ST022 生活质量问卷)

# COMPASSION-15全文OS更新数据

- **主要研究终点-ITT mOS:** 中位随访时间18.7个月。卡度尼利单抗组mOS显著优于安慰剂组 (14.1个月 vs. 11.1个月; HR 0.66, 95% CI 0.54-0.81, P<0.001) 。12个月OS率: 56.6% vs. 45.7%。
- **次要研究终点-PD-L1 CPS $\geq$ 5 mOS:** 卡度尼利单抗组mOS为15.3个月 (95%CI 11.2-NE) , 安慰剂组为10.9个月 (95%CI 9.0-12.9) (HR 0.58, 95%CI 0.41-0.82)。
- **探索性分析-PD-L1 CPS<5 mOS:** 卡度尼利单抗组mOS为13.7个月 (95%CI 11.5-17.5), 安慰剂组为11.4个月 (95%CI 10.1-13.0) (HR 0.75, 95%CI 0.56-1.00) 。

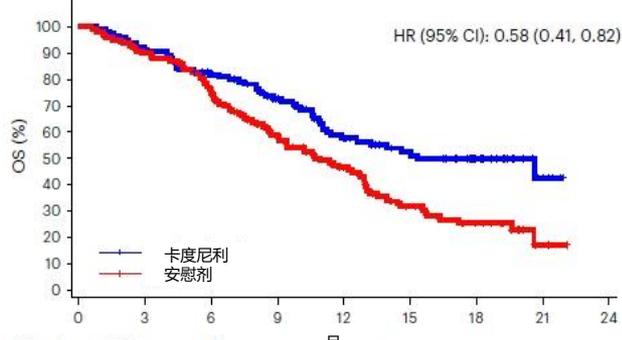
**a 随机化人群OS**



风险患者数 (删失)

卡度尼利	305 (0)	283 (1)	241 (7)	195 (20)	142 (38)	111 (51)	73 (77)	15 (128)	0 (143)
安慰剂	305 (0)	272 (4)	230 (4)	168 (21)	114 (35)	74 (44)	47 (58)	5 (92)	0 (97)

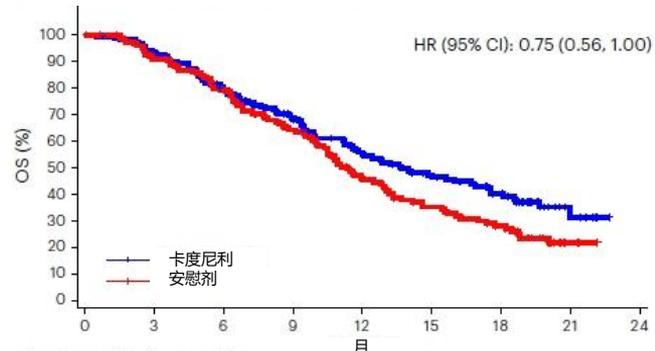
**b PD-L1 CPS $\geq$ 5 人群OS**



风险患者数 (删失)

卡度尼利	116 (0)	106 (0)	91 (4)	74 (11)	51 (20)	39 (28)	22 (43)	5 (59)	0 (64)
安慰剂	140 (0)	126 (0)	105 (0)	74 (10)	52 (17)	30 (23)	15 (33)	2 (44)	0 (46)

**c PD-L1 CPS < 5 人群OS**



风险患者数 (删失)

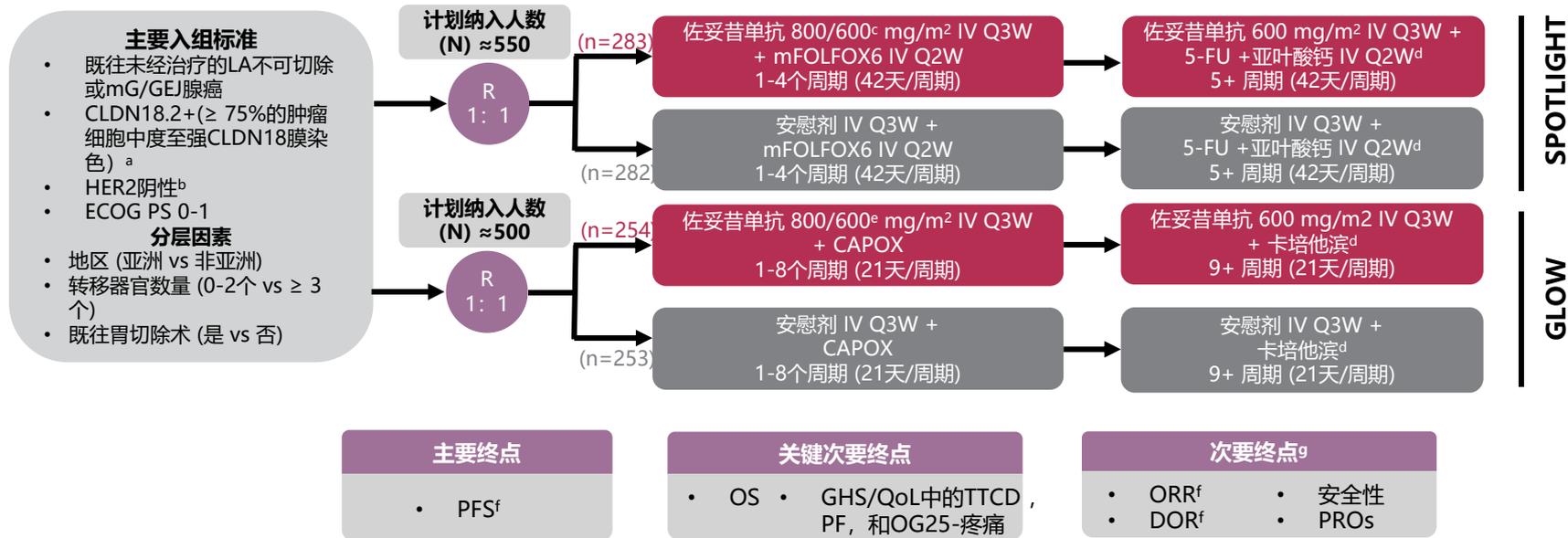
卡度尼利	157 (0)	146 (1)	122 (3)	100 (9)	73 (18)	58 (22)	41 (31)	8 (59)	0 (67)
安慰剂	147 (0)	131 (3)	114 (3)	86 (10)	56 (17)	40 (20)	28 (24)	3 (44)	0 (47)



# SPOTLIGHT & GLOW 研究

## 佐妥昔单抗+mFOLFOX6/CAPOX 一线治疗CLDN18.2+/HER2- LA不可切除或mG/GEJ 腺癌

- SPOTLIGHT和GLOW的研究设计: **全球、随机、双盲、安慰剂对照、3期试验**<sup>1,2</sup>。

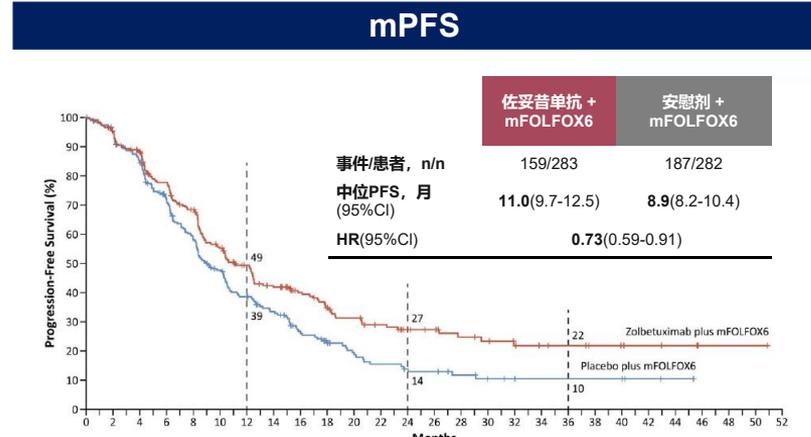


<sup>a</sup>使用VENTANA CLDN18(43-14A)RxD试剂盒进行中心免疫组化(仅供研究使用; VMSI/罗氏); <sup>b</sup>通过中心或当地HER2检测; <sup>c</sup>第1周期第1天800 mg/m<sup>2</sup>, 随后在第1周期第22天以及后续周期第1天和第22天600 mg/m<sup>2</sup>; <sup>d</sup>由研究者决定; <sup>e</sup>第1周期第1天800 mg/m<sup>2</sup>, 随后后续周期第1天600 mg/m<sup>2</sup>; <sup>f</sup>由独立审查委员会根据RECIST 1.1版进行评估; <sup>g</sup>在这里并未显示所有次要终点。  
 CAPOX, 卡培他滨+奥沙利铂方案; CLDN18, claudin 18; CLDN18.2, claudin 18.2; DOR, 缓解持续时间; ECOG PS, 东部肿瘤协作组体能状态评分; 5-FU, 5-氟尿嘧啶; GHS, 一般健康状况; HER2, 人表皮生长因子受体2; IHC, 免疫组化; IV, 静脉注射; LA, 局部晚期; mFOLFOX6, 改良的亚叶酸钙+氟尿嘧啶+奥沙利铂方案; mG/GEJ, 转移性胃癌或胃食管结合部癌; QoL, 生活质量; OG25, 癌症患者生活质量问卷, 食管-胃模块; ORR, 客观缓解率; OS, 总生存期; PF, 身体功能; PFS, 无进展生存期; PRO, 患者报告结局; Q2W, 每2周一次; Q3W, 每3周一次; R, 随机化; RECIST, 实体瘤疗效评价标准; TTCD, 至确认恶化的时间。



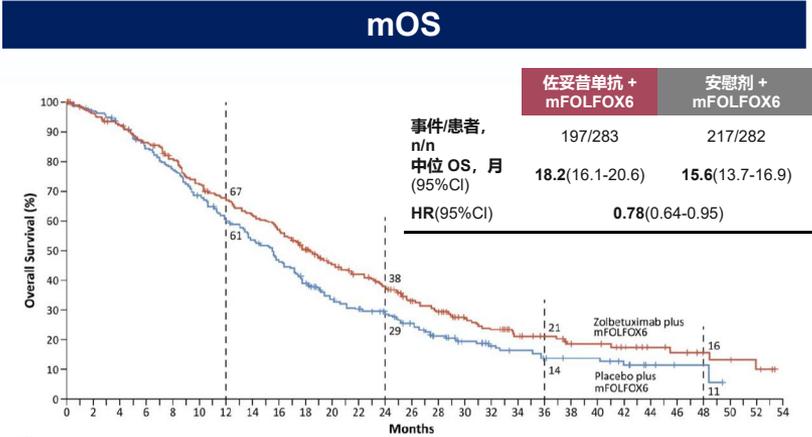
# 佐妥昔单抗联合化疗一线治疗CLDN18.2阳性胃癌可显著延长患者的mPFS和mOS

SPOTLIGHT



No. at Risk

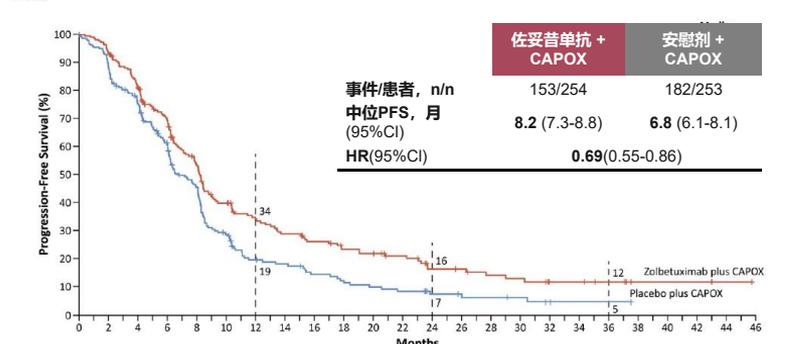
Zolbetuximab plus mFOLFOX6	283 270 264 255 251 241 234 228 211 196 189 179 174 166 160 155 147 138 127 114 106 101 94 89 82 73 64 60 56 49 43 40 37 34 29 27 25 24 20 19 18 15 13 11 11 9 8 6 6 4 4 4 1 1 1 1 1 0 0
Placebo plus mFOLFOX6	282 273 260 237 226 186 173 148 134 117 99 77 73 60 57 51 40 39 30 28 24 20 19 15 14 12 10 10 6 5 4 4 4 4 4 4 2 2 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0



No. at Risk

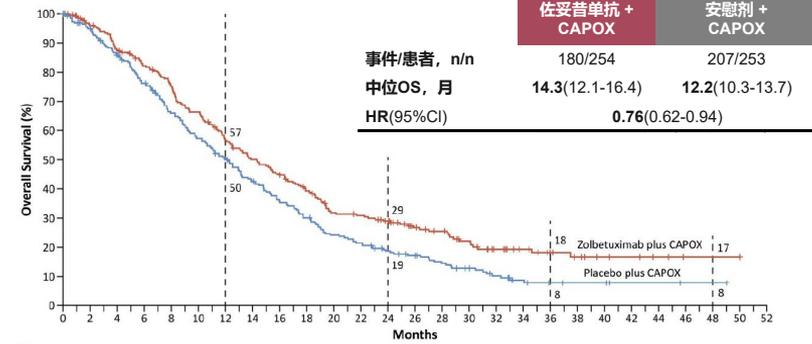
Zolbetuximab plus mFOLFOX6	283 270 264 255 251 241 234 228 211 196 189 179 174 166 160 155 147 138 127 114 106 101 94 89 82 73 64 60 56 49 43 40 37 34 29 27 25 24 20 19 18 15 13 11 11 9 8 6 5 5 4 3 2 0
Placebo plus mFOLFOX6	282 273 271 246 253 243 228 215 209 198 188 174 162 156 142 136 122 116 101 91 81 75 71 67 63 57 51 45 38 34 29 28 23 20 19 15 14 13 13 12 9 6 4 3 2 2 2 1 0 0 0 0 0

GLOW



No. at Risk

Zolbetuximab plus CAPOX	254 254 233 226 187 170 140 131 106 94 71 66 55 52 49 44 44 38 37 31 29 24 24 23 16 15 13 12 11 10 7 7 6 5 5 2 2 2 2 2 1 1 1 0 0
Placebo plus CAPOX	253 243 232 214 187 174 145 127 114 86 54 49 38 28 26 25 24 19 15 14 13 12 11 11 7 7 6 5 5 4 3 2 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

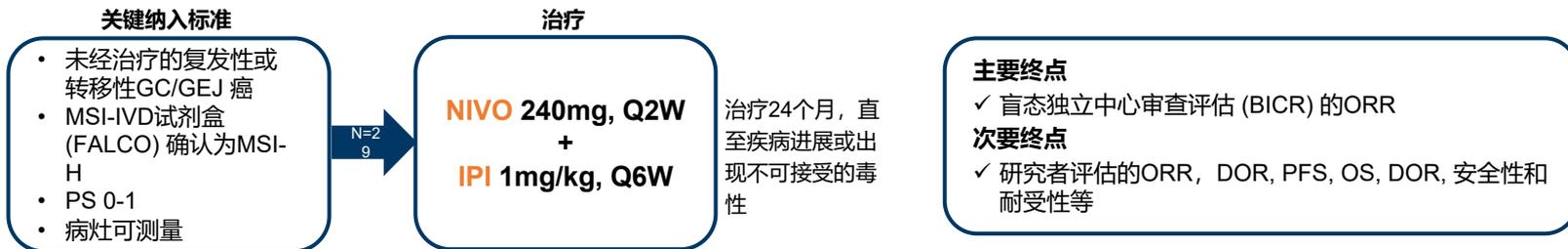


No. at Risk

Zolbetuximab plus CAPOX	254 243 233 226 111 203 193 187 176 160 154 143 129 122 113 108 102 90 86 79 68 67 65 63 58 51 45 42 40 35 32 27 23 20 18 15 14 12 10 8 6 5 5 4 3 2 1 1 1 1 1 0 0
Placebo plus CAPOX	253 243 235 220 110 197 181 168 153 143 135 116 106 97 89 82 77 68 60 54 52 48 43 39 34 34 31 27 24 21 19 15 12 9 7 6 4 4 4 2 2 2 2 2 1 1 1 1 0 0 0

# NVIO+IPI一线治疗MSI-H胃癌升级为I级推荐

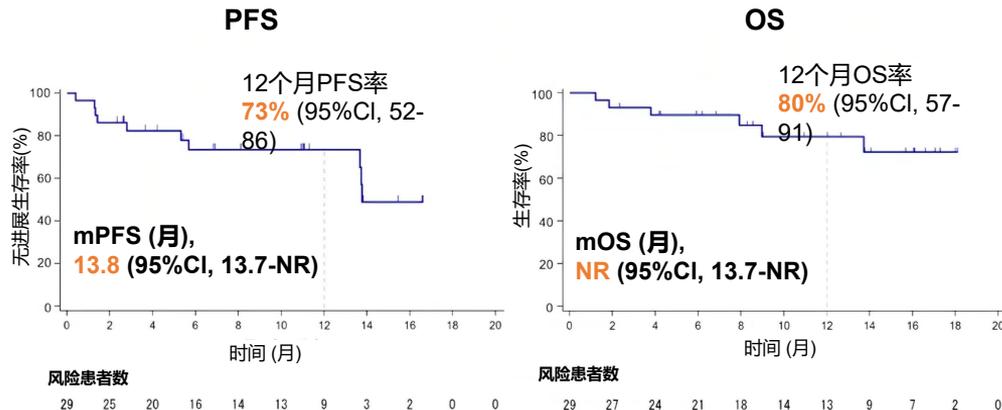
- NO LIMIT研究是一项探讨NIVO联合低剂量IPI一线治疗MSI-H胃癌疗效和安全性的II期研究<sup>1</sup>



## NO LIMIT研究达到**主要终点**

应答	n=29
BICR 评估的最佳ORR, n (%)	
CR	3 (10.3%)
PR	15 (51.7%)
SD	5 (17.2%)
PD	4 (13.8%)
NE	2 (6.9%)
<b>BICR评估确认的ORR, % (95%CI)</b>	<b>62.1 (42.3-79.3)</b>
研究者评估确认的ORR, % (95%CI)	69.0 (49.2-84.7)
BICR评估的DCR, % (95%CI)	<b>79.3 (60.3-92.0)</b>
BICR评估的mDOR, 月 (95%CI)	NR (12.6-NR)

## 未成熟的PFS和OS 中位随访9.0 (4.0-18.0)个月



# 一线治疗中增加腹膜转移分层推荐

## ◆ 更新要点:

1. 增加腹膜转移分层推荐
2. 注释增加关于腹膜转移的解释及推荐证据

	I级推荐	II级推荐	III级推荐
腹膜转移（仅有腹腔细胞学阳性CY1P0、仅有肉眼腹膜转移CY0P1、或两者均存在CY1P1）	参照晚期胃癌治疗 <sup>t</sup> （1类） 全身化疗+腹腔化疗 <sup>s</sup> （1B类）	CY1P0: 转化治疗后转为CY0者可行根治性手术 <sup>t</sup> （2B类）	

注释 t: 胃癌 CY1P0 属于技术上可切除但生物学上不可切除的 IV 期病例，相比 CY0P0 患者总体预后不佳[58]。目前对 CY1P0 患者，除非有症状需要手术治疗，否则应将全身治疗作为初始治疗。一项系统综述纳入 21 项研究和 6499 例患者，结果提示初治细胞学阳性患者经新辅助治疗后细胞学转为阴性与 OS 显著改善有关 (HR=0.64, 95% CI 0.56~0.73, P<0.0001) [59]。一项 meta 分析结果显示，与单纯手术相比，手术联合术中腹腔化疗 (intraperitoneal chemotherapy, IPC) 可提高 5 年生存率 (RR=3.10)，降低复发风险 (OR=0.45)，在此基础上联合术中广泛腹腔灌洗 (extensive intraoperative peritoneal lavage, EIPL) 可使上述获益进一步增加 (相应 RR=6.19, OR=0.13) [60]。小样本研究提示，CY1P0 患者接受术前 IPC 联合 D2 根治术可改善生存[61]，但胃切除的意义和适应证仍存在争议，强调诊断性腹腔镜探查判定 CY0P0 及全身治疗为主的原则，确认无疾病进展时谨慎评估切除原发灶[62]。

# 增加序贯治疗的注释

ARMANI研究显示, 在FOLFOX或CAPOX诱导治疗3个月后实现疾病控制的晚期HER2阴性胃癌或胃食管交界处 (GEJ) 癌症患者, 与继续使用FOLFOX相比, 雷莫西尤单抗联合紫杉醇可改善无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS), **但本研究未纳入中国人群, 且一线治疗未含有IO, 可作为胃癌序贯药物治疗模式的参考依据。**

## ARMANI 研究设计

### 关键纳入标准

- 年龄 ≥ 18岁
- ECOG PS 0/1
- 组织学证实为HER2阴性胃或GEJ腺癌
- 不可切除的局部晚期或转移性疾病
- 含奥沙利铂的双药方案-FOLFOX/CAPOX治疗12周后的疾病可控制(如果治疗结束和复发之间间隔 > 12个月, 则允许使用新辅助或辅助含铂/氟尿嘧啶的化疗)
- 根据RECIST v1.1, 存在可测量或不可测量的转移病灶
- 导入化疗期间的不良事件降低至1级或以下
- 无抗血管生成治疗禁忌症
- 充足的骨髓、肝脏和肾脏功能



- ### 分层因素
- 既往胃切除术: 是 vs 否
  - 腹膜疾病: 是 vs 否
  - 原发部位: 胃 vs GEJ

R 1:1

### 切换维持组:

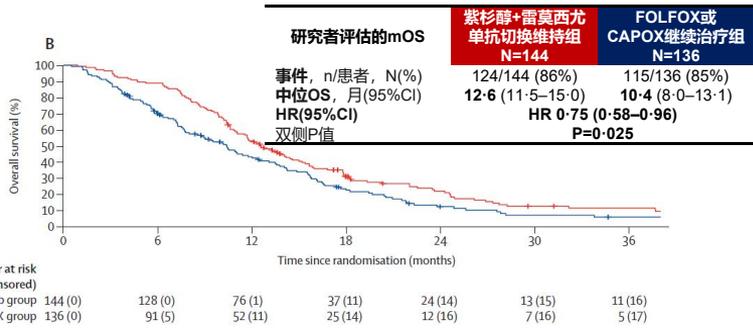
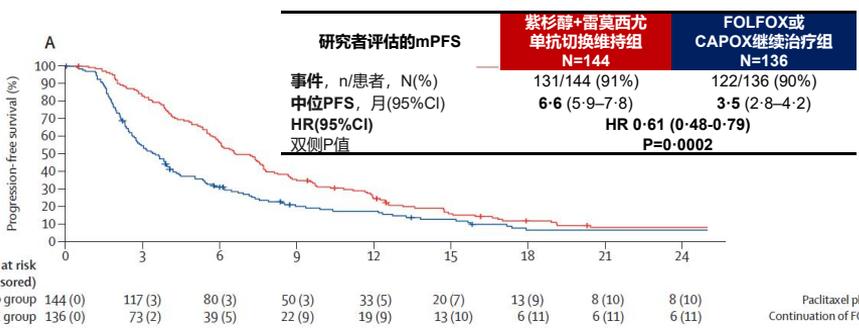
紫杉醇+雷莫西尤单抗  
紫杉醇 80 mg/m<sup>2</sup> D1, 8, 15  
雷莫西尤单抗 8 mg/kg D1, 15  
Q4W

### 对照组:

FOLFOX/CAPOX继续治疗3个月,  
随后氟尿嘧啶单药维持治疗

直至疾病进展/不可接受毒性/撤回知情同意/研究者决定/死亡

- ### 主要终点:
- 无进展生存期(PFS)
- ### 关键次要终点:
- 总生存期(OS)
  - 至治疗失败时间(TTF)
  - 客观缓解率(ORR)
  - 持续缓解时间(DOR)
  - 安全性
  - 生活质量
- ### 探索性终点:
- 组织和血液生物标志物



# 晚期转移性胃癌的药物治疗 —— 二线治疗

## ◆ 更新要点:

1. HER2 状态定义的修改, 同一线
2. HER2中低或不表达: 新增**紫杉醇 + 呋喹替尼**为 III 级推荐 (1B 类证据)
3. dMMR/MSI-H, 无论 HER2 状态: **帕博利珠单抗由 II 级推荐调整为 I 级推荐**
4. 脚注新增**紫杉醇口服溶液**
5. 新增注释n描述: 小样本 II 期研究结果显示, 对于 PS = 0~1 分患者, 二线双药化疗有效可耐受, 临床实践中可经充分衡量治疗利弊后考虑。化疗联合 PD-1/PD-L1 抑制剂一线治疗失败后, 二线治疗模式正在探索中, 双盲**随机 Ib/II 期 I 研究 AK109-201 结果**显示对于既往 PD-(L)1 抑制剂治疗失败的晚期胃癌患者, 卡度尼利单抗较安慰剂, 联合普络西 (VEGFR2 单抗) 和紫杉醇二线治疗后, OS 及 PFS 均获得延长, III 期确证性研究正在进行中。

	I级推荐	II级推荐	III级推荐
HER2高表达 (IHC3+ 或2+且FISH+)	既往接受过曲妥珠单抗, 紫杉醇联合雷莫西尤单抗 (1A类) 单药化疗 (紫杉类#/伊利替康) (1A类)	既往未接受曲妥珠单抗且铂类治疗失败, 曲妥珠单抗联合单药紫杉类 (2A类)	既往未接受曲妥珠单抗, 曲妥珠单抗联合蒽环类之外的其他二线化疗方案 (3类) 既往接受过曲妥珠单抗, 根据既往用药情况推荐化疗 (3类)
HER2中低或不表达	紫杉醇联合雷莫西尤单抗 (1A类) 单药化疗 (紫杉类#/伊利替康) (1A类)	根据既往用药情况推荐两药化疗 <sup>n</sup> (2B类)	<b>紫杉醇+呋喹替尼 (1B类)</b> 既往未经铂类治疗失败, 顺铂或奥沙利铂为基础的化疗 (3类)
dMMR/MSI-H, 无论 HER2状态	<b>帕博利珠单抗 (2A类) *</b> 恩沃利单抗 (2A类) * 替雷利珠单抗 (2A类) * 斯鲁利单抗 (2A类) *	<b>帕博利珠单抗 (2A类) *</b>	如既往用过PD-1/PD-L1单抗, 根据HER2状态选择二线化疗 (3类)

注: \* 氟尿嘧啶类包括5-FU、卡培他滨和替吉奥;

# 紫杉类包括**紫杉醇口服溶液**、白蛋白结合型紫杉醇、紫杉醇和多西紫杉醇;

※ 既往未用过免疫检查点抑制剂单抗。



# HER2中/低/不表达患者，增加紫杉醇+呋喹替尼，Ib类证据，3级推荐

FRUTIGA是一项随机，双盲，安慰剂对照，在中国35个研究中心进行III期研究

### 主要入组标准:

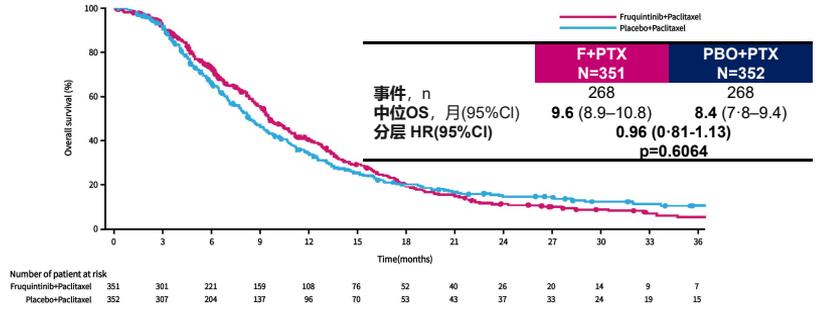
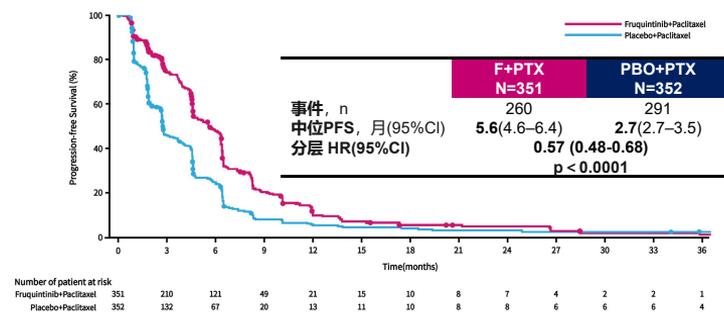
- 转移或局部进展胃或GEJ腺癌患者
- 18-75岁
- 体重≥40kg; 或是BMI > 18.5
- 预期生存>12周
- ECOG PS 0/1
- 至少有一个可测量的胃部以外的病灶 (根据RECIST 1.1)
- 既往一线标准化疗方案 (必须含铂类和氟尿嘧啶类治疗不少于2个周期) 治疗失败
- 首剂研究药物前4周内未进行过全身性系统的抗肿瘤治疗

### 主要排除标准:

- 既往接受VEGF或VEGFR抑制剂治疗
- 已知Her-2阳性且没有针对该靶点 (如曲妥珠单抗) 的治疗
- 一线治疗接受过紫杉醇类药物



紫杉醇至多接受6个周期治疗; 前3周期每4周一次, 以后每8周一次采用影像学方法对肿瘤情况进行评估



# 脚注及注释新增紫杉醇口服溶液

### 关键入排标准

- 经病理学 (包括组织学和/或细胞学) 确诊的**不可手术切除的或复发的或转移性**胃癌患者
- 接受**一线含氟尿嘧啶类方案** (单药或与铂类联合)**治疗期间或治疗后疾病进展**
- 具有≥1个可测量病灶(符合RECIST1.1标准)
- ECOG PS 0-2分
- 无鳞状细胞或未分化型胃癌
- 首次给药前12个月内未使用过紫杉烷类

样本量 N=536

### RMX3001/DHP107(紫杉醇口服溶液)

200mg/m<sup>2</sup>口服, 每日两次, 每个周期的第1天、第8天和第15天给药, 28天(4周)一个周期

### 分层因素

- 胃切除治疗 (是 or 否)
- 一线化疗 (氟尿嘧啶类单药 vs 氟尿嘧啶类和铂类联合)
- ECOG PS (0-1 vs 2)

### 泰素(紫杉醇注射液)

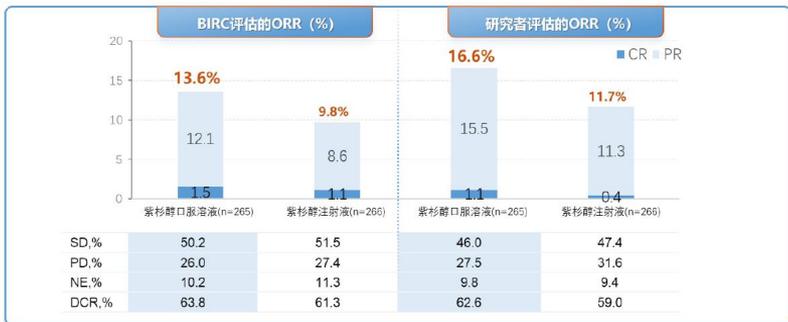
175mg/m<sup>2</sup>, 每个周期的第1天静脉输注给药21天(3周)一个周期

### 主要终点

- PFS (BIRC)
- OS

### 次要终点

- ORR和DCR
- 安全性
- 评价RMX3001的药代动力学特征

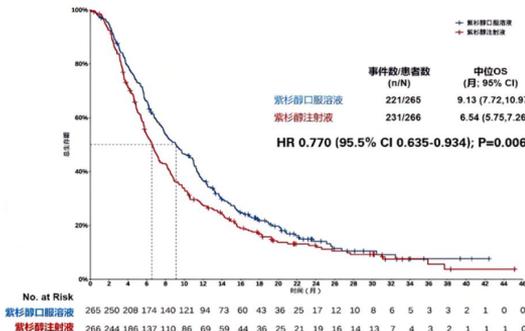


## ➤ 注释o: 一项比较紫杉醇口服溶液 (DHP107)

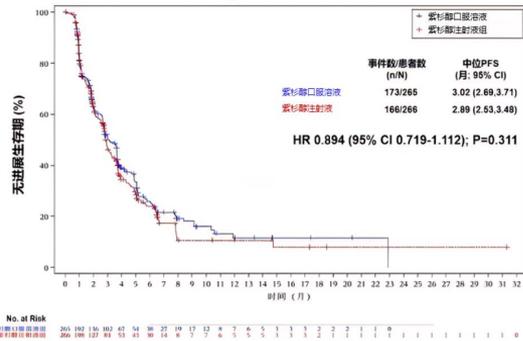
四周方案与紫杉醇注射液三周方案二线治疗晚期胃癌患者疗效和安全性的非劣效III期研究结果显示, PFS和ORR方面, 紫杉醇口服溶液不劣于紫杉醇注射液, OS优于紫杉醇注射液, 且具有良好的安全性和耐受性。

➤ ➤ 2024年9月获NPMA批准用于一线含氟尿嘧啶类方案治疗期间或治疗后出现疾病进展的晚期胃癌患者的治疗。

中位OS: **9.13 VS. 6.54**个月  
HR=0.770; P=0.006



中位PFS: **3.02 VS. 2.89**个月  
HR=0.894; P=0.311



OS (主分析): 紫杉醇口服溶液优于紫杉醇注射液, 中位OS延长2.59个月

PFS: 紫杉醇口服溶液不劣于紫杉醇注射液

# 针对dMMR/MSI-H胃癌，帕博利珠单抗由II级推荐更新为I级推荐

- 截至2022年1月22日数据截止日，共有**373例患者**被纳入研究。中位随访时间为53.7个月(范围:14.7- 71.4)。

(NCT02628067)

### 患者

- 既往接受过治疗的MSI-H/dMMR非结直肠癌(CRC) ≥18岁患者(队列A-K)

N=373

**帕博利珠单抗**  
200 mg IV Q3W

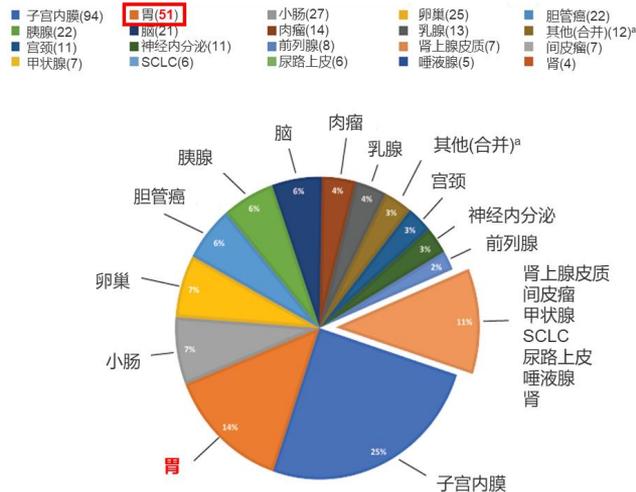
持续2年或直至PD、出现不可耐受的毒性或退出

### 评估

- 主要终点：IRC根据RECIST v1.1评估的ORR
- 次要终点：IRC根据RECIST v1.1评估的DOR和PFS、OS、安全性

	胃癌 n = 42
<b>ORR, % (95% CI)</b>	<b>31.0 (17.6-47.1)</b>
最佳客观缓解, n (%)	
完全缓解 CR	4 (9.5)
部分缓解 PR	9 (21.4)
疾病稳定 SD	7 (16.7)
进展 PD	15 (35.7)
无法评估	1 (2.4)
未评估	6 (14.3)
DoR, 中位 (范围),月	NR (6.3 to 51.1+)
中位PFS, 月 (95% CI)	3.2 (2.1-12.9)
<b>3年 PFS 率<sup>a</sup>, %</b>	<b>28.5</b>
中位OS, 月 (95% CI)	11.0 (5.8-31.5)
<b>3年 OS 率<sup>a</sup>, %</b>	<b>34.5</b>

首次诊断时MSI-H/dMMR肿瘤类型



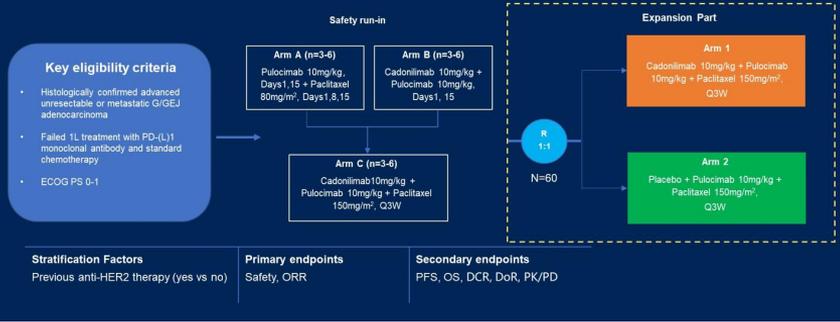
- 基于全球II期临床试验KEYNOTE-158和KEYNOTE-164的数据。已获得中国国家药品监督管理局(NMPA)批准用于不可切除或转移性微卫星高度不稳定型(MSI-H)或错配修复基因缺陷型(dMMR)成人晚期实体瘤患者



# 二线治疗更新逆转策略注释：AK104+VEGFR2单抗+紫杉醇

## Study design (AK109-201)

This is a multicenter phase Ib/II trial with randomized, double-blind design in expansion part.



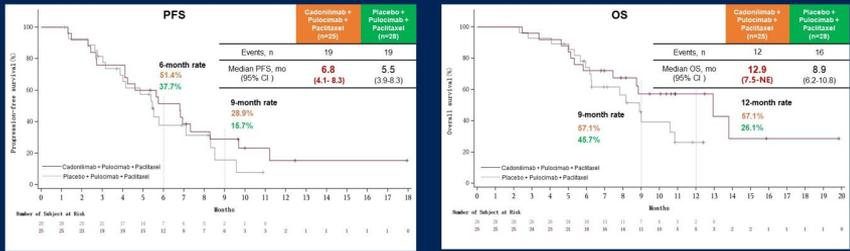
## Primary endpoints: response outcomes<sup>a</sup>

	Cadonilimab+Pulocimab+ Paclitaxel (n=25)	Placebo+Pulocimab+ Paclitaxel (n=28)
<b>ORR (95%CI), %</b>	48.0 (27.8-68.7)	39.3 (21.5-59.4)
<b>DCR (95%CI), %</b>	96.0 (79.6, 99.9)	92.9 (76.5-99.1)
<b>Best Response, n(%)</b>		
CR	1 (4.0)	0
PR	11 (44.0)	11 (39.3)
SD	12 (48.0)	15 (53.6)
PD	1 (4.0)	2 (7.1)
<b>Median DOR (95% CI), month</b>	5.5 (2.8, NE)	4.2 (2.8, NE)

<sup>a</sup> 6 patients were excluded due to treatment interruptions caused by Covid-19 epidemic between September and December, 2022.

Note: In RAINBOW study (patients with 1L chemotherapy failure), ORR for Ramucirumab (RAM) + Paclitaxel (PTX) and PTX was 28% vs 16%, DCR was 80% vs 64%.

## Secondary endpoints: PFS and OS



Note: In RAINBOW study (patients with 1L chemotherapy failure), PFS for RAM + PTX and PTX was 4.4m vs 2.9m, OS was 9.6m vs 7.4m.

- 一线联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗失败后的二线治疗尚无标准治疗方案。
- AK109-201研究显示，卡度尼利单抗联合VEGFR2单抗及紫杉醇较VEGFR2单抗及紫杉醇，ORR (48.0% vs. 39.3%)、DOR (5.5个月 vs. 4.2个月)、PFS (6.8个月 vs. 5.5个月) 及 OS (12.9个月 vs. 8.9个月) 均获得改善。
- III期确证性研究正在进行中。

# 晚期转移性胃癌的药物治疗 —— 三线治疗

## ◆ 更新要点:

1. HER2 表述的修改, 同一线
2. HER2 高表达人群, **德曲妥珠单抗III级推荐升级为 I 级推荐 (1B 类证据)**
3. **HER2 中表达人群, 推荐维迪西妥单抗 (2A 类证据)**
4. **删除 HER2 高表达人群阿帕替尼和纳武利尤单抗 I 级推荐**
5. 增加注释 X: 尽管推动阿帕替尼与纳武利尤单抗获批适应证的两项 III 期研究均未将 HER2 高表达患者作为排除标准, 但随着 ADC 类抗 HER2 治疗新药物获得三线适应证, 原则上仅在 HER2 低表达或不表达人群中考虑阿帕替尼及纳武利尤单抗

	I级推荐	II级推荐	III级推荐
HER2高表达	德曲妥珠单抗 (1B类) 维迪西妥单抗 (2A类) <del>阿帕替尼 (1A类)</del> <del>纳武利尤单抗单药 (1A类)</del>		德曲妥珠单抗 ( <del>IHC 3+ 或 2+ 且 ISH+</del> ) 根据既往用药情况, 参照二线推荐方案合理选择单药化疗 <sup>1</sup> (3类)
HER2中表达	维迪西妥单抗 (2A类)		
HER2低/不表达	阿帕替尼 (1A类) 纳武利尤单抗单药 (1A类) *		

\*既往未用过免疫检查点抑制剂



# DESTINY-Gastric06研究：DG01中国桥接注册试验

- 评估T-DXd在中国HER2阳性晚期胃癌3L+治疗的一项2期多中心、开放标签研究
- 随访时间的延长，**总体OS由10.2个月提高到11.1个月**

**纳入标准**

- ≥18岁
- 经病理学检查证实的胃和胃食管结合部癌症
- 既往接受过≥2种铂类和或氟嘧啶类药物治疗后疾病进展
- 自愿参与并能确认HER2状态
- LVEF≥50%
- ECOG PS评分为0~1分

→ **T-DXd 6.4mg/kg 治疗直至疾病进展或不良反应不耐受** →

**主要终点：**

- cORR (ICR)

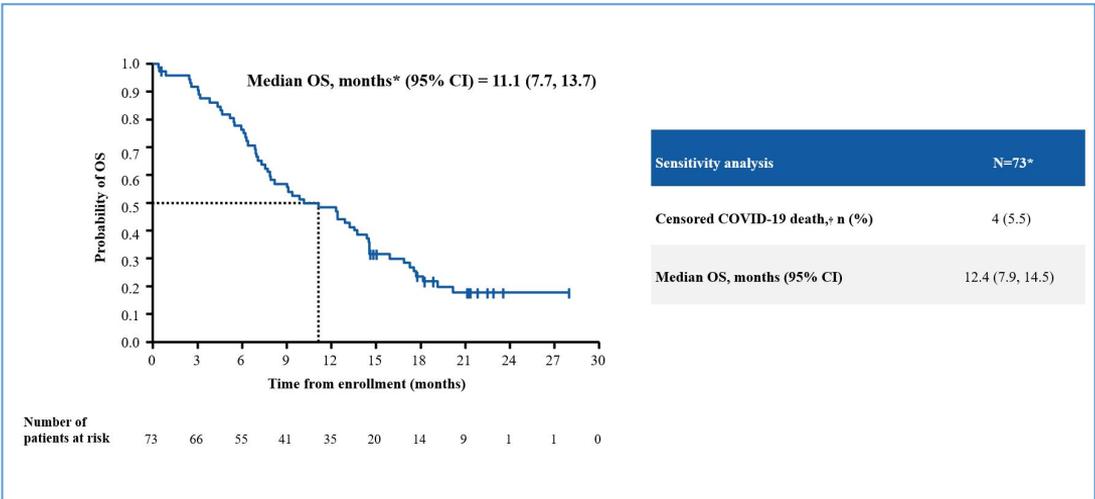
**次要终点：**

- 研究者评估ORR、OS、DOR、PFS、DCR及安全性

19.2%患者既往接受过HER2-ADC治疗

Previous anti-HER2 therapy, <sup>‡</sup> n (%)	
Trastuzumab-containing regimen	67 (91.8)
RC48-containing regimen	11 (15.1)
KN026-containing regimen	6 (8.2)
ARX788-containing regimen	3 (4.1)
Pyrotinib-containing regimen	2 (2.7)

疗效和生存结果	N=73
中位随访时间, 月 (Q1,Q3)	10.2 (6.1-16.9)
cORR (ICR), % (n)	<b>28.8 (21)</b>
CR	1.4 (1)
PR	27.4 (20)
cORR (ICR), 根据HER2状态, % (n)	
IHC3+	32.1 (17)
IHC2+/ISH+	20.0 (4)
cORR (研究者评估), % (n)	37.0 (27)
mDOR (ICR), 月 (95%CI)	6.7 (4.6, 8.8)
mPFS (ICR), 月 (95%CI)	5.7 (4.0, 6.8)





# DG-01&DG-06研究：DG-06 进一步验证德曲妥珠单抗在中国人群的有效性

	DESTINY-Gastric 01 (日本、韩国)				DESTINY-Gastric 06 (中国)
纳入人群	主要队列 HER2阳性		探索性队列 IHC2+/FISH-	探索性队列 IHC1+	HER2阳性
治疗方案	T-DXd	化疗	T-DXd	T-DXd	T-DXd
样本量	125例	62例	19例	21例	73例
疗效结果					
cORR	42.9%	12.5%	26.3%	9.5%	28.8%
DCR	85.7%	62.5%	89.5%	71.4%	79.5%
mDOR	12.5个月	3.9个月	7.6个月	12.5个月	7.9个月
mPFS	5.6个月	3.5个月	4.4个月	2.8个月	5.7个月
mOS	12.5个月	8.4个月	7.8个月	8.5个月	11.1个月

在 HER2 低表达 G/GEJ 腺癌患者中，德曲妥珠单抗表现出抗肿瘤活性



# HER2-ADC在HER2中高表达晚期胃癌患者后线治疗有绝对优势，成为治疗首选

研究药物	T-DXd	RC48	阿帕替尼	纳武单抗	TAS-102
研究名称	DESTINY-Gastric 06 <sup>1</sup>	C008研究 <sup>2</sup>	- <sup>3</sup>	Attraction-02 <sup>4</sup>	TAGS <sup>5</sup>
治疗线数	3L+	3L+	3L+	3L+	3L
入组人群	HER2阳性	HER2过表达	-	-	-
确认的ORR	28.8%	24.80%	2.80%	16.90%	4%
mPFS (月)	5.7	4.1	2.6	1.6	2.1
mOS (月)	11.1	7.9	6.5	5.3	5.7

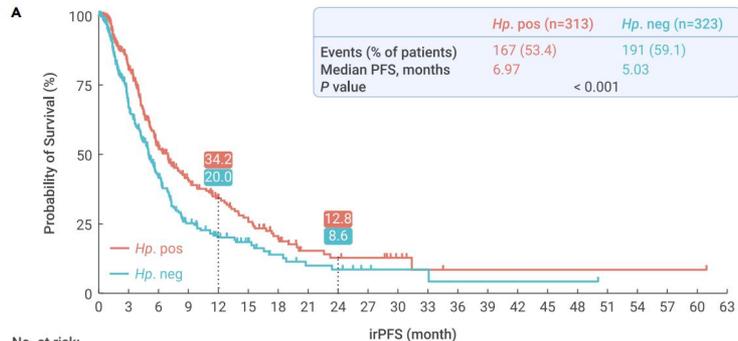
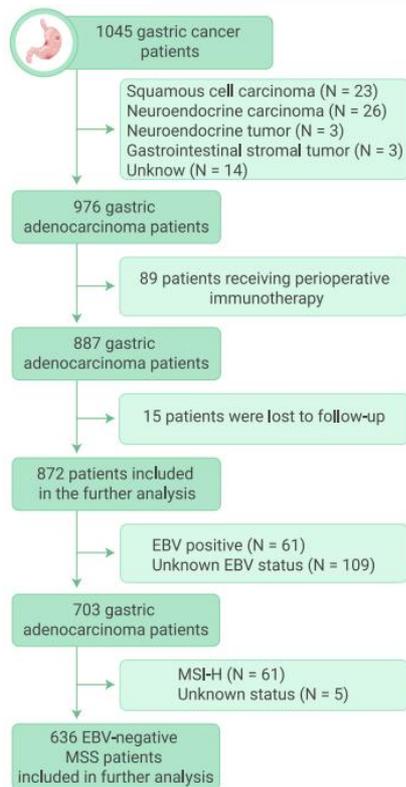
\*非头对头研究比较

1. Peng Z, et al. 2024 ESMO Asia. 129MO
2. Peng Z, et al. Cancer Commun(Lond). 2021 Nov;41(11):1173-1182.
3. Li J, et al. J Clin Oncol. 2016 May 1;34(13):1448-54.
4. Kang YK, et al. Lancet. 2017 Dec2;390(10111):2461-2471.
5. ShitaraK, et al. Lancet Oncol. 2018 Nov;19(11):1437-1448.

# 更新注释强调精准筛选获益人群

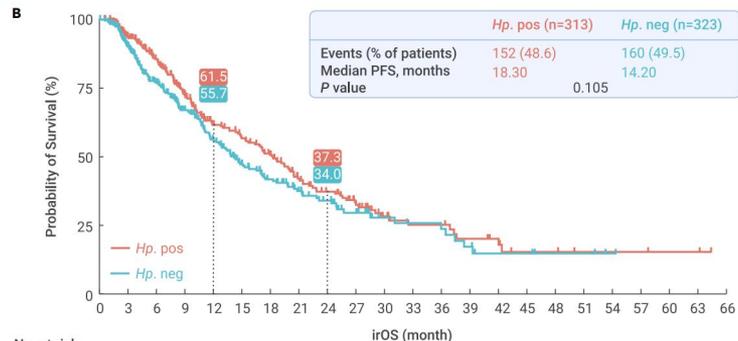
注释y更新:

胃癌具有高度异质性及复杂免疫微环境，尽管PD-L1 CPS、MMR状态对于筛选胃癌免疫获益人群有一定价值，但尚未完全满足精准诊疗的临床需求。基于大样本临床研究队列动态收集外周血、组织标本、粪便标本等建立生物样本库，结合影像学等临床数据，及HP感染等临床病理特征，在人工智能辅助下，建立了一系列疗效预测模型或标志物或模型，如外泌体EV-score、ctDNA动态变化、HP感染、胃肠道微生物等，已经初步显示了重要的预测潜力，有望进一步优化免疫治疗获益人群的筛选。



No. at risk:

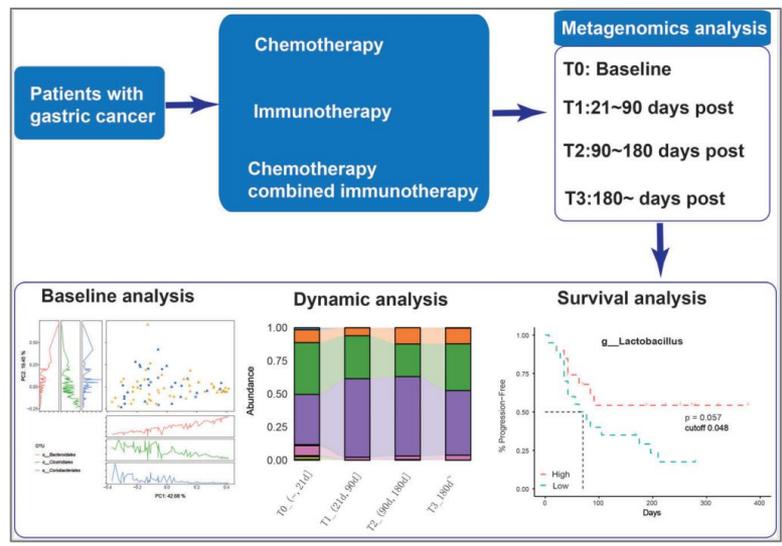
	313	202	103	64	46	35	22	12	10	9	5	2	1	1	1	1	1	1	1	0
Hp. pos	313	202	103	64	46	35	22	12	10	9	5	2	1	1	1	1	1	1	1	0
Hp. neg	323	162	81	43	27	19	11	7	6	3	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0



No. at risk:

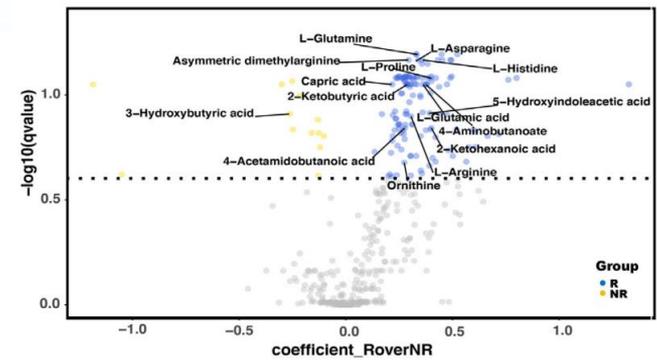
	313	266	213	162	119	104	87	65	51	38	22	16	16	12	9	5	5	3	3	3	2	0
Hp. pos	313	266	213	162	119	104	87	65	51	38	22	16	16	12	9	5	5	3	3	3	2	0
Hp. neg	323	265	200	150	112	83	64	47	35	24	14	12	11	8	5	5	3	3	1	0	0	0

# 肠道菌群及其代谢产物参与调控胃癌免疫治疗疗效

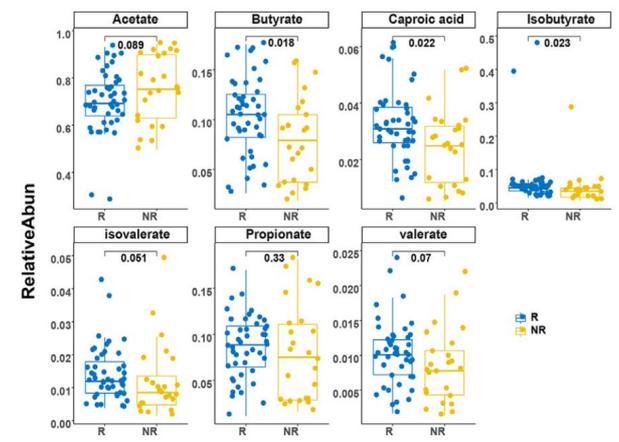


- 在接受单免治疗的患者中，以粘膜乳杆菌、唾液乳杆菌为代表的乳酸杆菌属富集的患者疗效更佳
- 链球菌属与化疗联合免疫的疗效欠佳相关
- MSI-H/dMMR亚型中，肠道菌群代谢产物精氨酸、短链脂肪酸富集的患者更倾向于从免疫治疗中获益。

与MSI-H免疫原发耐药相关的代谢特征



多种SCFAs在获益MSI-H GI患者中显著富集



## ◆ 更新要点:

1. **Claudin 18.2** 表达检测由 2024 版的 II 级推荐 (2A 类) 升级为 I 级推荐 (1B 类)
2. 新增 **EBV** 状态和 **FGFR2b** 检测为 III 级推荐
3. 注释新增 CLDN18.2, FGFR2b 及 EBV 检测的描述

分子分型	I级推荐	II级推荐	III级推荐
经组织病理学确诊后, 须进行相关分子检测, 根据分子分型指导治疗	<p>所有经病理诊断证实为胃腺癌的病例均有必要进行<b>HER2</b>检测 (1A类)</p> <p>所有新诊断胃癌都推荐评估MSI/MMR状态 (1B类)</p> <p>拟针对 <b>Claudin 18.2</b> 靶点治疗建议进行 <b>Claudin 18.2</b> 表达检测 (1B类)</p>	<p>对拟采用 PD-1/PD-L1抑制剂治疗的胃癌患者, 推荐胃癌组织中评估 PD-L1 表达状态' (2A 类)</p> <p>拟针对 <b>Claudin 18.2</b> 靶点治疗建议进行 <b>Claudin 18.2</b> 表达检测 (2A类)</p>	<p><b>EBV</b>状态、NTRK 融合基因、<b>FGFR2b</b>、FGFR2、c-MET 检测</p>

注释 i: Claudin 18.2 检测采用免疫组化方法, 其高表达判读标准多基于临床试验制定的阈值体系。高表达定义需同时满足以下特征: ①肿瘤细胞呈现完整、基底、顶膜、外侧膜染色 (排除细胞胞质染色); ②染色强度 ( $\geq 2+$ /中-强表达) 及阳性细胞比例达到预设阈值。由于缺乏统一标准, 现有临床研究中高表达阈值存在差异: Mono 研究采用  $\geq 50\%$  肿瘤细胞中等或强膜染色; FAST 研究定义为  $\geq 40\%$  肿瘤细胞 2+或 3+膜染色; 而 Spotlight、GLOW 研究: 基于自动化检测平台, 阈值定为  $\geq 75\%$  肿瘤细胞呈现中-强膜染色。临床实践中建议优先采用经临床试验验证的标准化检测方案, 阈值参考检测系统、抗体克隆号及临床试验结果。

注释l: FGFR2b 过表达采用免疫组化进行检测, 其过表达判读标准参考临床研究数据制定。如 FORTITUDE-101 研究, FGFR2b 过表达定义为  $\geq 10\%$  肿瘤细胞中等或强膜染色 ( $\geq 10\%$  2+/3+)。对于标准治疗失败的晚期或复发胃癌患者, 为了寻找潜在的治疗靶点, 可进行 FGFR2b、FGFR2、c-MET 等标志物检测。



# CLDN18.2临床研究中采用了不同的检测试剂及阳性标准

注释新增:

临床实践中建议优先采用经临床试验验证的标准化检测方案, 阈值参考检测系统、抗体克隆号及临床试验结果。

类型	治疗方案	研究分期及名称	检测抗体	入组及疗效评估的CLDN18.2 cutoff值
单抗	佐妥昔单抗+EOX <sup>1</sup>	2期 FAST	CLAUDETECT 18.2	≥40%, ≥2+
	佐妥昔单抗+mFOLFOX6 <sup>2</sup>	3期 SPOTLIGHT	CLDN18 (43-14A)	≥75%, ≥2+
	佐妥昔单抗+CAPOX <sup>3</sup>	3期 GLOW	CLDN18 (43-14A)	≥75%, ≥2+
	佐妥昔单抗+mFOLFOX6+Nivo <sup>4</sup>	2期 ILUSTRO 队列4	CLDN18 (43-14A)	≥50%, ≥2+
	TST001+CAPOX+PD-1 <sup>5</sup>	1/2a期 TranStar102 队列G	clone 14G11 (Transcenta LDT)	入组: ≥10%, ≥1+ 中高表达: ≥40%, ≥2+
	ASKB589+CAPOX+PD-1 <sup>6</sup>	1b/2期	clone DS-3 (AskGene LDT)	入组: >1%, ≥1+ 疗效评估: ≥40%, ≥2+
	M108+CAPOX <sup>7</sup>	1/2a期	/	入组: >10%, ≥1+ 疗效评估: ≥40%, ≥2+
ADC	CMG901 <sup>8</sup>	1期	/	入组: ≥5%, ≥2+ 疗效评估: ≥20%, ≥2+
	IBI343 <sup>9</sup>	1期	/	入组: >1%, ≥1+ 疗效评估: ≥40%, ≥2+
	LM-302 <sup>10</sup>	1/2期	/	剂量扩展阶段: ≥50%, ≥2+
	SHR-A1904 <sup>11</sup>	1期	/	入组/疗效评估: >1%, ≥1+
双抗	IBI389 <sup>12</sup>	1期	/	入组: >1%, ≥1+ 疗效评估: ≥10%, ≥2+
CAR-T	CT041 <sup>13</sup>	1期 CG4006	clone 14F8 (CARsgen LDT)	≥40%, ≥2+

1. Sahin, et al. Ann Oncol. 2021 May;32(5):609-619. 2. ShitaraK et al. Lancet. 2023;401(10389):1655–1668; 3. Shah MA et al. Nat Med. 2023;29(8):2133–2141. 4. ShitaraK et al. 2023 ASCO TPS4173 5. Lin Shen, et al. 2024ESMO Abstract 1419P 6. Zhi Peng, et al. 2025ASCO GI Abstract 454. 7. JifangGong, et al. 2024 ESMO Abstract 1433P. 8. Ruan DY, et al. Lancet Oncol. 2025 Feb;26(2):227-238. 9. Jia Liu, et al. 2024ESMO GI Abstract 396MO. 10. ChunmeiBai, et al. 2024ASCO. Abstract 3028. 11. Rui-Hua Xu, et al. 2024ESMO Abstract 6090. 12. Li Zheng, et al. 2024ASCO Abstract 2519. 13. Qi C, et al. Nat Med.2022 Jun;28(6):1189-1198.



# FGFR2b过表达免疫组化检测纳入III级推荐

- 注释I: FGFR2b 过表达采用免疫组化进行检测, 其**过表达判读标准参考临床研究数据制定**。如 FORTITUDE-101 研究, FGFR2b 过表达定义为 $\geq 10\%$ 肿瘤细胞中等或强膜染色 ( $\geq 10\%$  2+/3+)。对于标准治疗失败的晚期或复发胃癌患者, 为了寻找潜在的治疗靶点, 可进行 FGFR2b、FGFR2、c-MET 等标志物检测。
- FGFR2b是FGFR2一种蛋白异构体, 在胃癌中过表达率为29%-38%, 成为一个引人关注的靶点。FGFR2b过表达与胃癌不良预后相关。II期FIGHT研究显示, 靶向FGFR2b的贝玛妥珠单抗联合化疗一线治疗晚期G/GEJ腺癌可显著延长患者生存<sup>4-5</sup>。两个III期临床研究正在进行中。

临床研究	分期	治疗方案	关键入组标准	纳入FGFR2b过表达人群
FIGHT	II	贝玛妥珠单抗+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	FGFR2b过表达和/或FGFR2基因扩增	FGFR2b IHC+: 任何2+/3+ 和/或 FGFR2 ctDNA 扩增(阈值为提高1.5倍)
FORTITUDE-101	III	贝玛妥珠单抗+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	FGFR2b过表达	<b>FGFR2b IHC+: <math>\geq 10\%</math> 2+/3+</b>
FORTITUDE-102	Ib/ III	第1部分: 贝玛妥珠单抗+ mFOLFOX6 +纳武利尤单抗 第2部分: 贝玛妥珠单抗+mFOLFOX6/CAPOX+纳武利尤单抗 vs mFOLFOX6/ CAPOX+纳武利尤单抗	Ib: 无论FGFR2b是否过表达 III期: FGFR2b过表达	Ib期: 不限制FGFR2b表达 III期: <b>FGFR2b IHC+: <math>\geq 10\%</math> 2+/3+</b>

不同研究中不可切除局晚期/转移性胃癌患者FGFR2b过表达情况

	FIGHT研究 (2期) <sup>1</sup>	日本单中心研究 (RWD) <sup>2</sup>	FORTITUDE-101研究 (3期) <sup>3</sup>
筛选样本量	910	128	3782
FGFR2b过表达 (任何 2+/3+) 发生率	29%	29%	38%
FGFR2b过表达 ( $\geq 10\%$ 2+/3+) 发生率	NR	11%	16%

FGFR2b (任何 2+/3+) : 经IHC检测到任意肿瘤细胞FGFR2b膜染色2+/3+;  
 FGFR2b ( $\geq 10\%$  2+/3+) : 经HC检测到 $\geq 10\%$ 肿瘤细胞FGFR2b膜染色2+/3+  
 NR 未报道

1. Wainberg ZA, et al. 2021 ASCO. Abstract LBA160. 2. Seiya Sato, et al. 2024 ESMO. Presentation Number #1420P. 3. Rha SY, et al. JCO Precis Oncol. 2025 Jan;9:e2400710. 4. Wainberg ZA, et al. Gastric Cancer. 2024 May;27(3):558-570. 5. Yoon-Koo Kang, et al. Gastric Cancer. 2024 Sep;27(5):1046-1057.

## 小结

- ❖ 2025 CSCO胃癌诊疗指南，晚期转移性胃癌的治疗在靶向药物、免疫药物、化疗药物方面均进行了更新。
- ❖ HER2表达人群的定义和治疗新格局，将不断改写。
- ❖ 晚期胃癌一线治疗全面进入免疫联合治疗时代，如何逆转PD-1耐药将成为后续治疗的关键挑战。CLDN18.2成为第二个确立的指导晚期胃癌靶向治疗的靶点，晚期胃癌一线精准治疗迎来新的格局。
- ❖ 靶向免疫化疗时代，不同药物人群精准选择、不同联合策略及优势人群富集、耐药克服等关注，期待更多确证性研究结果指导晚期胃癌抗肿瘤药物个体化的排兵布阵。
- ❖ HER2、CLDN 18.2，以及后续更多的精准靶点如FGFR2b等表达精准指导、不同机制靶向药物的获益人群定义及选择、检测新技术的更新等，临床对病理提出更高要求，需要加强临理之间的对话与合作。

**THANKS**

谢谢观看

