

### Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity accessible on the ReachMD network. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting: <https://reachmd.com/programs/cme/advances-in-the-care-of-patients-with-msi-hdmmr-or-her2-colorectal-cancers/14480/>

Released: 11/04/2022

Valid until: 11/04/2023

Time needed to complete: 30 minutes

### ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

### Advances in the Care of Patients with MSI-H/dMMR or HER2+ Colorectal Cancers

#### 主持人：

欢迎收听 ReachMD CME。这项名为“MSI-H/dMMR 或 HER2 + 结直肠癌患者护理进展”的活动由 Prova Education 举办。在这项活动开始之前，请务必回顾机构与商业支持披露声明以及学习目标。

#### Parikh 博士：

欢迎学习此系列课程的第 1 章。今天，我们要来谈一谈转移性结直肠癌 [CRC] 患者的生物标志物。我们知道，在所有转移性结直肠癌患者中，有 12% - 15% 的患者存在微卫星不稳定，或者错配修复 (MMR) 蛋白缺乏。正如大家所知，在疾病的第四阶段中，MMR 蛋白缺乏其实是不好的预后性生物标志物，而在早期疾病中，高微卫星不稳定 (MSI) 的患者表现良好。我们还了解到，人表皮生长因子受体 2 (HER2) 扩增是转移性结直肠癌的一个重要生物标志物。与高 MSI 的患者相比，HER2 的预后价值更值得商榷。尽管如此，这些生物标志物对转移性结直肠癌患者而言仍然至关重要。因此，今天我们首先要探讨一下，面对这些变化，如何有效地利用这些现有生物标志物，以最大程度地优化对这些患者的疗效。

这里是 ReachMD 的医学继续教育 (CME) 活动。我是来自 MGH 癌症中心的 Aparna Parikh 博士。今天，我们还邀请到了 Dustin Deming 博士和 Scott Kopetz 博士。

#### Deming 博士：

大家好。谢谢邀请。

#### Kopetz 博士：

谢谢邀请。很高兴能来到这里。谢谢。

#### Parikh 博士：

好的，让我们开始吧。Deming 博士，在这一章节的课程中，我希望你能先介绍一些基础知识。希望你能告诉我们，特别是根据现行的美国国家综合癌症网络 (NCCN) 指南，我们如何为 MSI 高的转移性结直肠癌患者确定正确的治疗方法呢？

#### Deming 博士：

谢谢你。我们必须知道，结肠直肠癌不仅仅是一种疾病。一旦有人被诊断为结肠直肠癌，我们就必须了解其高微卫星不稳定性，也可以叫做高 MSI，或错配修复状态。这是因为对于 MSI 较高或有错配修复缺陷的癌症患者来说，这些癌症更有可能是林奇综合征相关的癌症，因此他们有患遗传性癌症的倾向。此外，这正在改变我们治疗患者的方式。这种患者是免疫治疗方案的候选患者。

进行这种检测的方法有很多。我们可以通过免疫组织化学法检测分析错配修复蛋白。此外，经过验证的、基于 PCR [聚合酶链式反应] 的检测也可以报告微卫星不稳定情况。而且现在我们经常会看到医生们使用二代测序 [NGS] 基因组合，这也能以多种不同的方式提供相关信息。其中包括微卫星状态，此外还能发现一些错配修复基因的突变。医生还可以借此发现肿瘤突变负荷，这对于识别微卫星不稳定的患者很有帮助。这些检测各有利弊。因为发现高 MSI 状态或错配修复缺陷状态具有重要临床意义，特别是对晚期疾病的患者来说，所以我通常建议对这些患者进行多种检测。因此，在我的临床实践中，除了 NGS 基因组合外，我通常还会进行免疫组织化学法检测。NGS 基因组合还能提供很多治疗这些患者所需的其他信息，包括鼠类肉瘤病毒癌基因 (KRAS)、神经母细胞瘤 RAS 病毒致癌基因同系物 (NRAS)、鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B1 (BRAF) 和 HER2 状态等。

#### Parikh 博士：

非常好。非常感谢你的精彩概述。

Kopetz 博士，你认为检测高 MSI 疾病的最佳做法是什么？到目前为止，我们谈了很多关于 IHC [免疫组织化学法检测]、NGS 以及 PCR 的内容，关于检测你还有什么要补充的吗？

**Kopetz 博士：**

是的，我要重申一下，每个患者都应该接受这些关键检测。这不仅仅包括转移性疾病，还包括任何阶段的疾病。现行指南建议，当患者被诊断为癌症时，首先要做的就是这些检测。

这与许多人在培训中所学到的不同。当时，我们学的是要使用阿姆斯特丹或贝塞斯达标准确定哪些患者适合做错配修复检测。而这些在临床实践中已经没有什么意义了。我们应该为每个患者进行检测。

正如 Deming 博士提到的，做哪种检测可能没那么重要。在我们的实践中，我们会使用免疫组织化学法检测，因为这种方式既快捷，又能轻松提供信息。当然，我也同意，进行一些补充性检测是合理的。

还有一个问题是，是否应该在疾病后期再次进行检测呢？或者如果最初是在原发肿瘤上进行的检测，是否应该再检测一下转移部位呢？我们的经验是，在一个时间点对患者的一个样本进行检测就足够了。医生们对这个问题的看法是一致的。正如 Deming 博士所提到的，我认为，如果十分怀疑患者有影响巨大的家族史，即使没有发现高 MSI 状态，仍然值得让患者进行基因检测，有时还需要用其他方法进行重复检测。

**Parikh 博士：**

这些观点太棒了，我非常赞同。我认为，我们现在对每一个新的结直肠癌诊断都进行了反射检测。有很多真实的数据表明，尽管这些患者有众多有效的治疗选择，但仍然存在检测不足的问题。因此，我赞同 Deming 博士和 Kopetz 关于普遍检测的意见，这的确是最佳做法。

谢谢你们，现在我们将进入第二章的学习。我们已经探讨了关于检测的问题，在第二章中，我们将讨论在治疗 MSI 结直肠癌的过程中如何设定患者预期。敬请关注下一章。

**Parikh 博士：**

欢迎学习第二章。我们刚刚探讨了如何通过微卫星不稳定生物标志物检测，为合适的患者确定合适的治疗方法。现在，我们将探讨一下如何设定对高 MSI 患者的治疗预期。

Kopetz 博士，在过去几年中，我们看到了大量关于结肠癌或直肠癌、新辅助治疗、转移性治疗、辅助治疗的数据。关于 MSI 患者临床试验的数据非常充足。但对于转移性结直肠癌，你们有哪些出色的数据，或者在转移性疾病的 MSI 患者的临床试验方面有哪些出色的数据？

**Kopetz 博士：**

对于高 MSI 的结直肠癌患者来说，免疫疗法改变了传统规则。多年的数据表明，对于接受二线或三线治疗或其他疗法的转移性结直肠癌患者而言，使用帕博利珠单抗、纳武单抗或纳武单抗和伊匹单抗进行免疫治疗都能产生深刻且持久的应答。根据 1 年、2 年的无进展生存 [PFS] 曲线，再加上超过 5 年的随访数据，可以说这种免疫疗法可以治愈其中的一部分患者。也有数据表明，使用帕博利珠单抗启动一线治疗的生存率较高，这种方法现在已经成为了转移性疾病患者的标准疗法。对于在结肠癌或直肠癌的新辅助治疗中接受局部治疗的患者，有新的数据（根据 NICHE - 2 研究或纪念斯隆凯特琳癌症中心报告的直肠癌研究）表明患者的应答率极高，这意味着我们可以避免对一部分患者进行手术。

**Parikh 博士：**

是的，我认为局部疾病与转移性疾病的生物学特性以及不同的应答很有趣。在请 Deming 博士讲解毒性之前，我认为关于毒性必须提到的是细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA - 4)、程序性死亡受体 1 (PD - 1) 的组合。Kopetz 博士，我想请你谈一谈关于使用双联疗法的意见。你是否考虑过在一线治疗中使用这种方法，还是在病情有进展时使用这种方法，来挽救局面或使患者对免疫疗法再次产生应答？然后，我们将谈谈我们看到的一些关于疗法毒性的难题，特别是双联疗法。

**Kopetz 博士：**

是的，大家知道，CTLA - 4 的毒性稍高，但仍可控制。在我的实践中，我倾向于使用双联疗法，而不是单一的 PD - 1 抑制剂。但这要以有限的跨试验、跨队列的对照为基础，确实表明 PFS 曲线上有较高的平台期。随机研究提出了关于 PD - 1 或 PD - 1 和 CTLA - 4 之间是否存在差异的问题，这将为 我们提供更加明确的信息，帮助我们有效利用必要的策略。

**Parikh 博士：**

我非常同意。Deming 博士，Kopetz 博士刚刚谈到了一些关于毒性的问题，特别是双联疗法与单一疗法的毒性。认识到免疫相关 AE [不良事件] 本身就是一个独立的问题，你能否谈谈一些常见的免疫相关不良事件，以及如何有效地控制这些事件吗？

**Deming 博士：**

你说得对。对于接受免疫检查点抑制剂治疗的患者来说，免疫不良事件可能是一个重要的问题。虽然过程艰辛，但值得庆幸的是，我们

已经了解到，所使用的抑制剂剂量低可以远远低于最初使用的剂量。在使用高剂量时，免疫相关的不良事件明显要多很多，特别是使用高剂量的伊匹单抗这样的药物时。现在，我们更常使用低剂量治疗策略，因此免疫相关的不良事件已不再常见，影响也没有那么大了。现在我们使用抗 PD - 1、抗 CTLA - 4 进行联合治疗，我们看到有高达 20% 的患者出现了明显的免疫相关不良事件。免疫相关不良事件的严重程度各不相同。常见的不良事件有瘙痒、皮疹、疲劳。通常可以通过简单的干预措施加以治疗。有时，延迟用药很有帮助。有时，对于轻度皮疹这样的不良事件，我们会使用外用类固醇。随着不良事件的影响愈发显著，如免疫性结肠炎或免疫性肝炎引起的腹泻，我们会考虑采取更有效的干预措施，如类固醇。对于所有这些与免疫有关的不良事件，关键是要及早发现。越早意识到免疫系统做出了错误的反应，越早进行干预，患者的情况就会越好，特别是使用全身性类固醇时。但是，我们仍然会遇到这样的情况——患者罹患严重的内分泌疾病，或者在极少数情况下，免疫系统还会影响到患者的肺部或心脏等器官。有时，仅使用类固醇是不够的，我们需要使用英夫利西单抗等药物，以进一步抑制免疫系统。

令人振奋的是，免疫疗法已得到普遍应用，肿瘤内科医生在使用这些药物时可以参考大量资料。NCCN 制定了实用的免疫相关不良事件指南，最近还出版了免疫相关不良事件患者指南。此版本的指南面向患者，为患者介绍了注意事项和治疗方法，至少包含了关于治疗这些免疫相关不良事件的基本知识。

**Parikh 博士：**

我们要尽早发现并进行多学科管理，并注意关于检查实验室基线的最佳实践，例如，了解患者在出现这些不良事件时的起点。但我认为胃肠道（GI）肿瘤学领域越来越娴熟了，虽然落后于一些黑色素瘤和肺部同事，但我们十分感谢他们的指导，他们是我们的指路明灯，是这个领域的开路先锋。

第二章到此结束，在下一章中，我们将讲解 HER2 阳性的转移性结直肠癌，敬请关注。

**Parikh 博士：**

刚刚加入的听众朋友们，你正在收听的是 ReachMD CME。我是 Aparna Parikh 博士，今天我们邀请到了 Dustin Deming 博士和 Scott Kopetz 博士。我们讨论了关于转移性高微卫星结直肠癌以及 HER2 扩增结直肠癌患者护理的进展。

欢迎学习第三章。我们已经探讨了免疫疗法和微卫星不稳定方面的一些最新数据和不良事件。现在，我们要探讨一些靶向疗法，特别是 HER2 CRC 领域的新兴疗法，这真令人振奋。而且，在过去的几年里，我们已经看到了一些令人兴奋的数据。这些数据极大地改变了我们对重要生物标志物的切入点。

那么，Deming 博士，你能就关于 HER2 疾病的正在进行以及已完成的试验发表一下看法吗？

**Deming 博士：**

没问题。研究工作取得了喜人的进展，特别是针对 HER2 扩增人群。在转移性疾病患者中，只有大约 3% - 5% 的患者有 HER2 扩增。当 HER2 扩增时，特别是在没有同时发生 KRAS 突变的情况下，患者对 HER2 靶向治疗的反应非常好。第一个表明 HER2 靶向治疗的重要优势的研究是 MyPathway 研究。它研究了曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合，特别是针对 HER2 突变的结直肠癌。结果表明这种疗法的耐受性非常好，大约 30% - 40% 的患者表现出了部分应答。此外，DESTINY - CRC01 研究表明，在这种情况下曲妥珠单抗重组冻干粉注射剂也是有效的。

这种疗法与曲妥珠单抗/帕妥珠单抗等孕酮受体 [PR] 靶向组合略有不同。这种抗体 - 药物缀合物 [ADC] 的副作用更加明显，因为这是一种化疗方法，并且针对 HER2 扩增的癌症。它会造成间质性肺病风险。尽管这种副作用十分罕见，但间质性肺病是致命的。最近，MOUNTAINEER 2 期临床试验的数据显示，图卡替尼和曲妥珠单抗的组合对 HER2 扩增的转移性结直肠癌患者疗效显著。这项研究显示，这种组合的应答率与 MyPathway 研究相似。令人兴奋的是，此研究表明这种组合显著延长了无进展生存期，长达 8 个月。此研究不是随机研究，没有直接与曲妥珠单抗/帕妥珠单抗进行对照，因此我们不清楚这两种方案各自具有哪些潜在优势。尽管如此，这两种方案都十分适合转移性 HER2 扩增结直肠癌患者。

此外，MOUNTAINEER - 03 等研究仍在进行之中。MOUNTAINEER - 03 旨在研究图卡替尼和曲妥珠单抗的组合（特别是针对接受一线治疗的患者），以及 FOLFOX 化疗与标准护理治疗的组合。此外还有一项振奋人心的研究，即 SWOG - 1613 研究。其旨在比较这些患者的标准治疗（即西妥昔单抗和伊立替康）VS 曲妥珠单抗/帕妥珠单抗。这项研究将具有重要意义，我们将弄清楚应该将 HER2 导向疗法放在哪一线的治疗中。

**Parikh 博士：**

是的，有这么多选择真是太好了。我还要说明的一点是，HER2 扩增越来越多。尽管所采用的检测方法是相同的，但直肠癌患者的 HER2 扩增现象多于结肠癌患者。NCCN 指南中曾有赫赛汀、拉帕替尼的选择。我认为，抗体和小分子之所以具有重要作用，是因为赫赛汀本身并不具有单药活性。现在，我们可以根据这些选项和抗体 - 药物缀合物，开始考虑如何为这些患者安排治疗顺序，这真的太好了。

Kopetz 博士，根据新出现的证据，你觉得 HER2 在转移性结直肠癌治疗中处于什么位置呢？不管是用于一线治疗，还是在开始思考治疗方案的应用顺序时。

**Kopetz 博士：**

有这些选择是一件好事。现在，这成为了一个领域，人群得到了明确定义。面对这些人群，我们的思考方式确实略有不同。尽管如前所述，有一项一线随机研究将研究图卡替尼和曲妥珠单抗在一线治疗中的作用，但现在，大多数 HER2 靶向疗法都用于二线治疗或其他治疗。

我们必须认识到，靶向治疗在大鼠肉瘤 (RAS) 野生型肿瘤患者中的数据是最好的。虽然 KRAS 在 HER2 扩增人群中不常出现，但肯定还是会出现的。但我们认为，对这些患者进行靶向治疗的效果可能不是很好。相比之下，尽管临床数据仍在不断涌现出来，但我们认为在这两个人群中，抗体 - 药物缀合物的作用机制确实很有效。在为我们的患者选择最佳治疗方法时，我确实考虑到了 RAS 状态，一般是在二线或三线治疗中使用。

**Parikh 博士：**

是的，在结束这一部分之前，我们还要发表一些意见。我认为第一个要点是，再重复一遍，检测很重要。就像高 MSI 十分普遍一样，我们必须对所有转移性疾病患者中进行 HER2 检测。

总之，第三章的课程十分精彩。我们即将开启第四章的学习。在第四章中，我们将讨论高 MSI 疾病的检测和治疗的区域性注意事项。敬请关注第四章。

**Parikh 博士：**

欢迎回来。我们已经探讨了 HER2 扩增结直肠癌的未来。我们再来谈谈高 MSI 疾病的检测和治疗的区域性注意事项。

Kopetz 博士，你是一位美国的肿瘤学家。但你对美国以外的高 MSI 检测有什么样的理解和印象呢？全球准则是否有所不同？或者，你知道，是否有检测不足或过度检测事件？我猜不会有过度检测这回事。让我们放眼美国之外的世界，看一看高 MSI 检测的情况。

**Kopetz 博士：**

我们希望大家能通过这一章了解到，MSI 检测应作为一项普遍检测。谈到全球指南，我们知道，在全世界范围内现有的治疗方法和治疗手段存在着巨大偏差。幸运的是，我们已经就生物标志物检测达成了广泛共识。目前的指南建议对患者进行高 MSI 检测。这一点很清晰，因为高 MSI 与遗传性综合征和其筛查有关。此外，这也提供了用基于 PD - 1 的疗法治疗患者的机会。但是，世界各地对 MSI 检测的采用程度不尽相同。其中一部分原因是各地获取检测的途径以及意识不同。尽管几乎世界各地都建议广泛开展 MSI 检测，但采用程度仍然各不相同。

**Parikh 博士：**

Deming 博士，你能稍微谈一谈近期在美国之外获得批准的免疫疗法吗？

**Deming 博士：**

帕博利珠单抗现已得到欧盟批准，用于治疗高 MSI 或有错配修复缺陷的转移性结直肠癌。就像该药在美国也获得 FDA 批准一样，我认为这对患者来说是一个巨大的进步。关键是，就像我们所说的，要确保进行检测。

我们很希望在一线治疗中使用这些疗法，为此，我们必须在治疗开始前进行检测。对于结直肠癌，我们经常遇到有的患者确诊了转移性结直肠癌，并想要接受 FOLFOX 或 FOLFIRI 治疗。但我们没有在一二线治疗中为这些高 MSI 的癌症患者提供免疫治疗，给他们造成了伤害。这些患者对标准化疗的反应极差，令人印象深刻。不仅在转移性治疗中是如此，在新辅助治疗中也莫不如是。对这些患者来说，必须尽早进行检测，并在一二线治疗中开始使用正确的疗法。

**Parikh 博士：**

大家提到的观点都非常好。我希望大家记住的重要信息是要对高 MSI 疾病进行检测，我们反复强调了这一点。只有在有相应的治疗方法时，检测才有用。对于这些患者来说，接受免疫治疗颠覆了传统治疗方法。因此要检测高 MSI 疾病等生物标志物。很高兴听到欧盟批准了帕博利珠单抗，希望全球有更多的此类患者能够获得检查点抑制剂。

遗憾的是，我们今天的时间就到这里了，感谢大家的收听，也非常感谢我的好朋友和同事 Deming 博士和 Kopetz 博士，感谢你们分享的所有精彩见解。很高兴今天能与你交流。

**Deming 博士：**

非常感谢。我很喜欢这次的谈话。

**Kopetz 博士：**

谢谢你。别客气。

**主持人：**

您收听的是 ReachMD CME。本活动由 Prova Education 举办。

要获得免费的 CME 学分，或下载本活动，请前往 [ReachMD.com/Prova](https://ReachMD.com/Prova)。感谢您的收听。