

### 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/immune-based-advances-in-gastric-esophageal-and-gastroesophageal-junction-cancers/14481/>

Released: 11/15/2022

Valid until: 11/15/2023

Time needed to complete: 30 minutes

### ReachMD

[www.reachmd.com](http://www.reachmd.com)

[info@reachmd.com](mailto:info@reachmd.com)

(866) 423-7849

## Immune-Based Advances in Gastric, Esophageal, and Gastroesophageal Junction Cancers

### 主持人：

欢迎收听 ReachMD CME。本次活动的主题是“胃癌、食管癌和胃食管结合部癌的免疫治疗进展”，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。

### Van Cutsem 博士：

最近对胃癌、食管癌和胃食管结合部 [GEJ] 癌批准采用免疫治疗，此举彻底改变了这些癌症的治疗格局。现在，我们拥有更多选择，并且能够帮助一些患者取得更好的结果。你是否知道如何将新批准的方案和数据融入到实践中？

本播客是 ReachMD CME。我是 Eric Van Cutsem，正在比利时的鲁汶主持这档节目。今天我们邀请到了来自英国剑桥的 Elizabeth Smyth 博士，也就是 Lizzy，还有来自美国科罗拉多的 Sunnie Kim 博士。

### Smyth 博士：

大家好，感谢你们今天邀请我来到这里。

### Kim 博士：

大家好。我也感谢你们今天邀请我来到这里。

### Van Cutsem 博士：

所以让我们开始吧。Lizzy Smith 博士，在这次分成若干部分的课程中，请先介绍一些基础知识，对于生物标志物检测原则，我们需要了解哪些知识？

### Smyth 博士：

在肿瘤学领域，生物标志物特别重要。我们通常将生物标志物分为两种类型：一种是预后性生物标志物，它们本质上能够告诉我们肿瘤细胞的行为方式，另一种是预测性生物标志物，它们可以表明肿瘤细胞的反应，比如对特定治疗的反应。以错配修复缺陷 (MSI) 为例，它是一种预后性生物标志物，适用于接受了早期结肠癌或胃癌切除的患者，因为这些患者的生存期良好。同时它也是一种预测性生物标志物，因为它预测这些肿瘤会对免疫检查点抑制剂产生良好的反应。

说到生物标志物检测，我们通常希望研究肿瘤细胞。例如，我们可以使用一些工具，比如面向蛋白质的免疫组织化学检测，或者适用于单个基因或模式的 NGS 测序（例如 MSI）。我们还有生殖系中的生物标志物。例如，适用于 5-FU 毒性的 DPYD 检测，或者适用于伊立替康的 UGT1A1。

说到生物标志物检测的原则，我们希望了解生物标志物的敏感性。它的检测能力如何？特异性，即对反应的阳性预测值还是阴性预测值（例如 PD-L1）？这是一个复杂的领域，但对于为癌症患者预测生存期和对治疗的反应至关重要。

### Van Cutsem 博士：

谢谢你，Lizzy。Kim 博士，能否和我们谈一谈 PD-L1 和 HER2 过表达？

### Kim 博士：

当然可以。PD-L1 是一种我们可以为胃癌和食管癌染色的蛋白。我们使用的评分被称为综合阳性评分 [CPS]。要得出这个评分，需要将肿

瘤细胞和免疫细胞中的 PD-L1 染色细胞数量除以活肿瘤细胞总数再乘以 100。这样就可以得出此评分。

我们知道，这个评分越高，PD-1 抑制剂（例如纳武单抗和帕博利珠单抗）这样的免疫治疗药物就越可能奏效。人们对胃癌和 GEJ 癌症进行了一项一线研究，也就是 CheckMate 649，这项研究表明，当 PD-L1 评分达到 5 和更高时，将纳武单抗与双药化疗结合比只进行化疗更能提高生存率。同样，在 KEYNOTE-590 研究中，我们发现，在针对 PD-L1 CPS 为 10 或更高而执行的双药化疗增加帕博利珠单抗可以提高生存率。不过要注意，尽管这两项研究采用了不同的 PD-L1 检测，但这个评分越高，对化学免疫治疗产生反应的可能性往往就越高。

对于 HER2 过表达，大约 20% 的胃食管癌存在 HER2 过表达。相比于更远端的胃癌，胃食管结合部和胃贛门癌的 HER2 过表达更高，我们还发现，肠道亚型的 HER2 过表达高于弥漫亚型。

有趣的是，PD-L1 表达与 HER2 过表达之间存在大量的重叠。在一项研究中，重叠多达 85%。这样就使 HER2 导向疗法与免疫疗法成为非常有效的组合。

**Van Cutsem 博士：**

谢谢你。这些都是非常重要并且相关的信息。此外，我们还可以说，除了 PD-L1 和 HER2 检测以外，MSI、MSS 检测也极其相关。不过，只有大约 3% 的转移性胃癌患者出现高 MSI 或错配修复缺陷肿瘤。这实际上非常重要，因为对于其他的治疗方案可能具有重要影响。因此，HER2、PD-L1 和 MSI 检测都很重要。

目前，正在针对 FGFR 过表达肿瘤患者，对一些药物进行胃癌研究。因此，将来可能会涌现出新的生物标志物。如果这些正在进行的试验表明，增加靶向药物并与化疗相结合之后能够取得积极的效果，那么我们就必须扩展我们检测的标志物。这对于未来的展望和我们提供的治疗建议非常重要。

在第二部分中，我们将讨论目前对转移性胃癌、食管癌和胃食管结合部癌的治疗建议。请继续关注。

**Van Cutsem 博士：**

欢迎回来。我们刚刚讨论了生物标志物检测。现在，我们要探讨一下转移性胃癌、胃食管结合部癌和食管癌的治疗，重点讨论循证指南建议。

Sunnie，当治疗转移性胃癌和胃食管结合部癌时，建议采用哪些循证指南？

**Kim 博士：**

首先，我要把它们分成 HER2 阳性和 HER2 阴性这两种癌症。对于 HER2 阴性癌症，我们首先进行双药化疗，首选的是氟嘧啶和铂类药物。对于 PD-L1 评分高的肿瘤，我们会基于 CheckMate 649 和 KEYNOTE-590 添加一种 PD-1 抑制剂，这些研究分别观察了纳武单抗和帕博利珠单抗的效用。

我们知道，PD-L1 评分越高，化学免疫治疗就越奏效。在美国，FDA 已批准无限制添加 PD-1 抑制剂；但 NCCN 建议根据 PD-L1 评分为肿瘤治疗添加 PD-1 抑制剂。EMA [欧洲医药管理局] 实施更严格的指南，他们要求胃癌和 GEJ 癌的 PD-L1 评分达到 5 或更高，才能添加 PD-1 抑制剂。对于食管癌，PD-L1 评分要达到 10 或更高。

对于美国的 HER2 阳性疾病患者，FDA 已批准为化疗添加帕博利珠单抗和曲妥珠单抗。这是基于 KEYNOTE-811 的中期结果，这些结果表明添加免疫治疗之后，总缓解率得到了提高。我们仍在等待这项研究的最终生存率数据。

实际上，是否让患者接受二线和后线治疗，具体取决于其身体状况。我们知道，很多这类患者会迅速出现临床衰退症状，因此是否为患者提供二线治疗实际上取决于患者的身体状况。我们只是讨论了对二线和后线治疗的生存率期望。HER2 阴性疾病的治疗方案包括伊立替康、雷莫芦单抗（针对 VEGF-R2）、紫杉醇或多西他赛，最近还新增了三氟尿苷/替吡嘧啶。

对于 HER2 阳性疾病，在长期无法成功治疗这些患者之后，我们使用了曲妥珠单抗/重组冻干粉注射剂，这是一种抗体-药物结合物。对于接受二线和后线治疗的 HER2 阳性疾病患者来说，这是一种可选方案。

**Van Cutsem 博士：**

非常感谢，Sunnie。讲得很清楚。Smyth 博士，哪些数据能够向我们说明 HER2 靶向抗体-药物结合物（简称 ADC）？

**Smyth 博士：**

谢谢你，Eric。我认为 ADC 有很多令人激动的数据，特别是最初在 Sunnie 刚刚提到的二线治疗中取得的疗效。我再重申一遍，针对 HER2 的 ADC，例如曲妥珠单抗/重组冻干粉注射剂（简称 T-DXd），是一种类似于曲妥珠单抗的抗体，其上附着化疗药物，也就是重组冻干粉注射剂，随后会渗透到肿瘤细胞中。单个曲妥珠单抗分子上附着 8 分子的化疗药物。这种治疗对肿瘤非常奏效，但对患者的整体状况并无显著改善。

我们还发现，使用 T-DXd 会产生旁观者效应，这意味着化疗药物会渗漏到肿瘤内的周边组织中，还会消除未呈 HER2 阳性的细胞。这对于呈 HER2 阳性的胃癌和食管癌非常重要，因为我们知道，HER2 表达是异质性的，这意味着并非每个细胞都会表达 HER2。

到目前为止，旨在观察曲妥珠单抗/重组冻干粉注射剂的研究是 DESTINY 系列试验。首个在亚洲和美国获得许可的试验是 DESTINY-Gastric01。在这项研究中，随机抽取以前接受过化疗和曲妥珠单抗治疗的患者，以接受 T-DXd 或标准化疗。在这项仅针对亚洲人的研究中，我们发现，患者的缓解率约为 40%，T-DXd 的中位总生存期为 12 个月，明显好于化疗。因此，这种治疗获得了亚洲和美国的许可。不过，我们经常发现与胃癌试验中的非亚洲患者相比，亚洲患者会出现更多样化的反应。所以我认为这些结果还有待在其他试验中进行验证。

我们开展了一项名为 DESTINY-Gastric02 的研究，并在最近取得了结果，随后在 ESMO 2022 上公布了最新结果。在这项研究中，我们对非亚洲患者进行了试验。他们是美国和欧洲的 HER2 阳性胃癌患者，以前接受过化疗和曲妥珠单抗治疗。在这项非随机研究中，他们接受了活检，然后接受了曲妥珠单抗/重组冻干粉注射剂治疗。这非常重要，因为我们知道使用曲妥珠单抗之后，大约三分之一的患者的肿瘤会失去 HER2 表达。我们认为，在二线治疗中，采用曲妥珠单抗导向疗法对这些患者或许没有太大价值。

对于 DESTINY-Gastric02 研究，在更新的结果中，我们发现缓解率达到了 42%，中位总生存期依然超过 12 个月，与目前的标准治疗，也就是化疗或者化疗与雷莫芦单抗的组合相比，这些结果可以说是非常出色了。这项研究在欧洲尚未注册。我们正在持续进行一项注册试验，也就是 DESTINY-Gastric04，并将曲妥珠单抗/重组冻干粉注射剂与标准治疗，也就是与紫杉醇和雷莫芦单抗进行比较。这项试验目前还在招募受试者。我们希望这项试验能够表明，这种治疗未来将是患者的一个绝佳选择。

我们还在一二线治疗中开展持续研究，以探索 T-DXd 与各种各样的化疗药物和免疫疗法的组合，并希望能够在将来推动一线试验的发展。

### Van Cutsem 博士：

这些都是非常重要的信息。这些信息表明，这一领域在不断取得进展，实际上也表明，生物标志物对于 HER2 检测和 PDL 检测极其相关。有些人抱持略有不同的看法，你可能听说过欧洲的肿瘤学家或 EMA 的做法，他们至少批准使用纳武单抗作为检查点抑制剂，不过欧洲采用更严格的标签，而美国的标签使用限制更宽松一些。在某种意义上，未来的研究会帮助我们理清这种治疗的这些方面中部分内容。这一点非常重要。说到这一点，我们实际上还可以为 HER2 靶向药物提供我们的 NCCN 或 ESMO 建议和指南。Lizzy 还提到了曲妥珠单抗/重组冻干粉注射剂的一些重要方面。

我们还拥有 HER2 阳性患者接受帕博利珠单抗以及曲妥珠单抗和化疗的数据，这些数据表明在 KEYNOTE-811 研究中，缓解率明显更高。这种疗法尚未获得欧洲批准，但已在美国获得批准。我们正在研究 KEYNOTE-811 的 PFS [无进展生存期] 和 OS [总生存期] 并等待最终结果，还在这种治疗中研究曲妥珠单抗/帕博利珠单抗与化疗组合之后的疗效，并与仅执行曲妥珠单抗化疗的疗效进行对比。

随后还出现了几种新的 HER2 靶向药物，它们可以帮助我们确立这些治疗算法。谢谢你分享这些重要信息。

在第三部分中，我们将讨论未来的治疗注意事项。请继续关注。

### Van Cutsem 博士：

刚刚进入的听众朋友们，您正在收听的是 ReachMD CME。我是 Eric Van Cutsem，正在比利时的鲁汶主持这档节目。今天我们邀请到了来自英国剑桥的 Lizzy Smyth 博士，还有来自美国科罗拉多的 Sunnie Kim 博士。我们正在讨论胃癌、胃食管结合部和食管癌的免疫治疗进展。

欢迎回来。我们已经讨论了治疗建议，现在让我们把注意力转到未来，思考我们的胃癌、胃食管结合部和食管癌患者将来能够采用哪些疗法。

Kim 博士，对于免疫肿瘤治疗，我们将走向何方？

### Kim 博士：

这是一个非常令人激动的时刻。我们已经开展了多项一线研究和辅助研究，这些研究展示了免疫治疗的优势，我们还在进行大量研究，以探索与 IO 的首批组合，接下来当然会开发真正创新的免疫治疗药物。

在与已知的药物组合方面，你提到过 FGFR2b 受体；贝马瑞妥珠单抗就靶向此受体。他们正在一线治疗中研究贝马瑞妥珠单抗与检查点抑制剂和化疗的组合。对于诸如 HER2 的靶标，图卡替尼也在研究之中，这是 HER2 的一种小分子抑制剂，与化学免疫治疗结合使用。在研究酪氨酸激酶抑制剂仑伐替尼与化学免疫治疗的组合方面，我们收到了一些初步的安全性和有效性数据。它似乎是人体可耐受的，并具备一定程度的活性，不过，我们肯定必须进一步研究证明它是否奏效。

然后是另一种药物 DKN-01，它靶向 Wnt 信号通路。它也在研究之中，并与化学免疫治疗结合使用。

说到我们的研究方向，双特异性抗体已经被研究得足够多了，特别是在血液恶性肿瘤方面，这也是胃癌和食管癌评估中越来越受到重视的一个方面。双特异性抗体同时附着在两种不同的抗原上。例如，在一种抗原上，我们附着了一种靶向闭合蛋白 18.2 的双特异性抗体，正如前面提到的，这是一种非常有前途的生物标志物，可能在胃癌中过表达。然后是靶向 4-1BB 的另一部分，这是 T 细胞和 NK 细胞的一种强效刺激物，可能产生强大的抗肿瘤效果。我们现在正在通过临床试验进行研究。

幸运的是，对实体瘤采用 CAR-T 细胞疗法正在变成现实。CAR 是指嵌合抗原受体，它会重建我们自己的 T 细胞，以识别目标蛋白。ASCO 最近发表的一份报告也针对闭合蛋白 18.2。我们发现，这种治疗表现出了一定程度的初期安全性和有效性。初期的缓解率接近

60%，非常有前途。不过，这只是在少数患者当中取得的结果。因此，我们必须在将来继续研究它是否奏效。但总体上，我们正在研究很多与已知的免疫治疗药物相结合的试验，然后通过更多的新方法增强免疫系统。

**Van Cutsem 博士：**

非常有趣的信息，Sunnie。Lizzy，对于新的研究方向，你还有什么要补充的？

**Smyth 博士：**

我认为 Sunnie 已经说得很全面了。我认为对于这些新的组合，例如 FGFR2b、闭合蛋白 18 以及 TIGIT 这样的第二代靶点，我们必须了解这些肿瘤具有什么样的免疫治疗背景？例如，将 PD-1 抑制剂与 FGFR 抑制剂结合使用时，肿瘤是否需要呈 FGFR2b 和 PD-L1 阳性才能发挥最大的疗效？我认为这是非常重要的，特别是当我们将来或许需要考虑同样具有经济毒性的双抗体疗法时。

我认为准备工作已经足够了。让我感到特别兴奋的是将这些疗法运用到早期治疗中。当使用围手术期化疗和手术时，我们治愈了多达 50% 的患者。我们希望还能做得更好。

以前有很多研究将检查点抑制剂与化疗结合使用。在 AIO DANTE 研究的初步结果中，我们发现了阿特珠单抗和 FLOT。我们发现，患者的病理完全缓解得到改善，正如你所料，他们的肿瘤做出了高水平的 PD-L1 表达。我们还在等待其他各项研究的结果。例如 KEYNOTE-585 (AIO DANTE 中的一个更大队列，现已进入第 3 期) 和 MATTERHORN 研究。这些研究能够为我们将来的围手术期治疗实践提供有用的信息。

另一组让我感到特别兴奋的患者是 MSI 肿瘤患者。我认为我们应当研究一线的注册试验，以得出无需化疗的治疗方案，例如，我们或许可以使用 PD-1、CTLA-4 抗体。尽管一些新的疗法组合不断问世，但可手术的 MSI 肿瘤也在层出不穷。我们观察了 NEONIPIGA 研究的结果，在法国的这项研究中，患者出现可手术的 MSI 肿瘤，并接受了纳武单抗和伊匹单抗的新辅助治疗；60% 的这类患者表现出病理完全缓解。这些患者随后要接受手术。但下一步实际上应当确定这些患者是否真的需要接受手术。将来需要在试验中评估这一点。实际上，我们可以对这一组患者采用无需手术的治疗方案，这无疑令人感到非常兴奋。

**Van Cutsem 博士：**

非常感谢。至少要保证的一点是，全社会都要投资于研究，以便更好地了解这些类型的生物标志物和这些药物如何帮助患者取得更好的结果。此外，正如 Lizzy 所说，还要从后线治疗转移到新辅助治疗和围手术期治疗，因为在这种治疗中，如果能够证明这些靶向药物可以提高围手术期化疗与手术相结合的疗效，我们就能够治愈更多的患者。

胃癌依然是一种非常常见的疾病。我们需要实际提高全球患者的生存率，并需要治愈更多的患者。深入了解是对研究的一笔投资，深层知识的增加可以帮助我们实现上述目的。

在第四部分中，我们将讨论检测和治疗的区域性注意事项。请继续关注。

**Van Cutsem 博士：**

欢迎回来。我们刚刚探讨了胃癌、胃食管结合部和食管癌的治疗前景。现在，我们来了解一下不同地区采用的检测和治疗方法。很高兴能够请来国际专家，我要向来自英国剑桥的 Lizzy 询问第一个问题。这些癌症的全球发病情况有何不同？

**Smyth 博士：**

谢谢。这是一个非常有趣的问题。我们从宏观角度了解一下胃癌，这种癌症在东亚非常常见。因此，在东亚，例如日本和韩国，患者通常需要接受胃癌筛查。这些癌症能够在早期被发现，这些国家的胃癌患者会接受手术。

在我研究的胃癌领域，或许也是你的研究领域，Eric。胃癌的发病率要低于结合部腺癌，也就是胃食管结合部肿瘤。它具有不同的流行病学和病因学。我们知道，它与更西式的生活方式有关，例如，我发现 70% 的巴雷特食管和反流会发展成结合部腺癌。不幸的是，我们目前并不进行这方面的筛查，尽管我们正在着手开发除内窥镜以外的筛查工具。例如，细胞海绵 (Cytosponge) 可供 GP 手术使用。

不同地区在细胞组织学方面的差异并不大，但在癌变部位划分方面却大相径庭。癌变部位会对诊断和治疗产生非常大的影响。我们对西方国家，也就是非亚洲国家的肿瘤是怎么看的呢？不幸的是，这些结合部肿瘤往往一经发现就是晚期，因为我们没有这样的筛查计划。患者可能出现言语障碍症，并接受内窥镜检查，但遗憾的是，只有大约 50% 的患者能够通过手术治愈。我们的很多患者被诊断出晚期肿瘤。

在能否改变检测方面，我不确定我们是否能迎来改变。我们发现在许可方面发生了变化，例如 FDA、EMA、日本、韩国以及其他亚洲国家/地区。不过，我认为这些癌症的基本活检方法大同小异。我们来看一下胃腺癌，并非弥漫亚型，而是染色体不稳定亚型，也就是 Sunnie 此前提到的肠道亚型，它是食管下端、胃食管结合部与这些胃癌之间的一个生物连续体。染色体不稳定，大部分是 p53 突变，我们发现大约 20% 呈 HER2 阳性，尽管这在结合部更为常见。我们发现，3% 到 5% 的晚期胃癌是错配修复缺陷。尽管这在远端肿瘤中更为常见，但也存在于结合部的肿瘤中。即使对于这些结合部癌症，我们也需要检测错配修复缺陷。

我不清楚亚洲与非亚洲患者的 PD-L1 评分是否相差悬殊。如果消息属实，那应该是在胃癌方面，胃癌在东亚非常普遍，但在欧洲的肿瘤患者中也占大约 40% 到 50%。结合部肿瘤在西欧、美国、澳大利亚更为常见，但应当广泛开展生物标志物检测。

**Van Cutsem 博士：**

谢谢你，Lizzy。这些方面的话题都非常有趣。Sunnie，你能否详细谈一谈 Lizzy 刚刚提到的各个地区的细胞组织学差异性？

**Kim 博士：**

我治疗的很多胃食管癌大多发病于结合部，也就是胃食管结合部，这与你观察到的欧洲发病情况基本一致。不幸的是，这类癌症很多是由西方人的习惯、肥胖症、GERD 等因素引起的。我们在美国人当中很少发现鳞状细胞癌，这些癌症通常是由吸烟和酗酒引起的，但实际上美国人已经很少吸烟了。不过我还是有机会在美国诊治这些患者，毕竟美国的人口非常多样化。我诊治的患者来自世界各地，这取决于你在哪个城市执业 - 我的大部分患者来自东亚和南美洲中部。这些患者通常患有靠近远端的胃癌。

我希望简单探讨一个话题，就是有些人希望改变检测。我同意检测不能总是变来变去。MMR 检测、HER2 和 PD-L1 都是非常标准的检测。我认为我们一定要专注于确保发现存在 MMR 缺陷肿瘤的患者，因为欧盟最近批准将帕博利珠单抗用于高 MSI 错配修复缺陷胃癌。这种疗法已经在美国获得批准，适用于符合二线和后线治疗条件的患者。在这项研究中，我们发现在二线和后线治疗中，MMR 缺陷胃癌患者的缓解率达到了 30%，与二线治疗中的标准化疗或者化疗与雷莫芦单抗相结合的疗法相比，这是一个非常显著的提升。我们一定要尽快发现这些患者，以便能够为他们提供免疫治疗。

好消息是，这些一线化学免疫治疗得到了批准，这样我们就有可能发现很多这样的患者，不过，这些免疫治疗批准或许还应落实到面向 MMR 缺陷和高 MSI 胃癌的一线治疗。

**Van Cutsem 博士：**

谢谢你。这真是一场精彩纷呈的对话。我们可以用几条重要消息来总结这场对话。首先，每位肿瘤学家都必须了解这些癌症如今采用的生物标志物检测的相关性。MSI、MSS 检测、HER2 检测和 PDL 检测都非常重要。其他的新兴生物标志物层出不穷，我们发现一种全新的设备采用了新的药物 - HER2 靶向药物甚至肿瘤药物，我们可以使用这些药物帮助转移性疾病患者取得更好的结果。希望在我们的节目播出之后，我们能够见证各个机构针对可切除的早期疾病开展一些研究。很明显，对胃癌、胃食管结合部和食管癌患者的治疗正在不断取得进步。

遗憾的是，我们今天的时间就到这里了，感谢大家的收听，感谢 Lizzy Smyth 博士和 Sunnie Kim 博士来到这里分享你们的重要见解。今天和你谈话很愉快。

**Kim 博士：**

非常感谢你邀请我。这是一场精彩的讨论。

**Smyth 博士：**

谢谢邀请。这是一场关于胃癌和胃食管癌的有趣讨论。希望有机会再见到你。

**主持人：**

您收听到的是 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。