

EPISODE 1

Xu 博士:

大家好。欢迎收听 ReachMD CME，我是 Vincent Xu 博士。

Duran 博士:

我是 Ignacio Duran 博士。

Xu 博士:

Duran 博士，对于转移性尿路上皮癌的一线基于免疫治疗的联合治疗方案，哪些数据支持我们的指南建议？

Duran 博士:

谢谢你，Xu 博士，提出了一个颇有意义的问题。我认为有必要与听众分享一下，2024 年，基于免疫治疗的联合治疗已经成为一线全身治疗方案，并且应作为临床治疗中首要考虑的治疗方案。因此，事实上，我们有三项关键研究的数据可以支持这种方法，我将尝试简要总结一下这些数据。我认为，按照相关性顺序，我们也许首先应提到 2024 年 3 月发表于《新英格兰医学杂志》的 EV-302 研究。在 EV-302 研究中，局部晚期或转移性尿路上皮癌患者被随机分配接受常规的基于铂类的卡铂化疗，或抗体药物偶联物 (ADC) 维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗的治疗。

我认为试验结果可以说是引人注目，Tom Powles 在 2023 年的 ESMO 会议上介绍了这些结果，我想这在医学界已广为人知。我们来总结一下，这种联合治疗组比对照组的无进展生存期结果要高出一倍，维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗实验组为 12 个月，而对照组为 6 个月。此外，总生存期的数据几乎达到 32 个月，维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗实验组为 31.5 个月，而化疗组为 16 个月，风险比分别为 0.45 和 0.47，令人难以置信。在治疗响应方面，这种方案也相当出色，维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗治疗的缓解率接近 70%，其中 30% 可达到完全缓解。

所以，我认为这些数据相当惊人，但同样是事实的是，也许并非所有患者都适合接受维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗治疗。这为其他治疗方案留下了空间，比如在铂类药物化疗后接受阿维鲁单抗维持治疗，这种方案基于我们熟知的 JAVELIN 100 研究，该研究发表于 2020 年。基于最近在《新英格兰医学杂志》发表并提出的 CheckMate-901 研究数据，另一种方案是针对只符合顺铂治疗条件的患者，先接受顺铂/吉西他滨/纳武利尤单抗治疗，然后再接受纳武利尤单抗治疗。

与常规化疗相比，这种联合治疗显示出更好的疗效。

以上就是我们讨论的数据。Xu 博士，你能否谈谈这些数据如何为现行指南提供依据？

Xu 博士：

当然。我非常同意你的观点，Duran 博士。这种维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗治疗方案确实彻底改变了我们可以告知患者有关转移性尿路上皮膀胱癌一线治疗的信息。总生存期和无进展生存期几乎翻倍，对患者来说这是一种突破性疗法。NCCN 指南确实反映了这一点，因为无论患者是否符合顺铂治疗条件，维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗治疗都是首选的治疗方案。大多数患者真的应该接受维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗治疗。再次强调，这是一种突破性疗法。

然而，对于一些非常特定的患者亚群，你可以考虑其他治疗方案。当我思考这个问题时，我想到的是由于某种原因无法接受这种治疗，或者其他可能对维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗治疗不能很好耐受的患者。维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗治疗方案与 JAVELIN 膀胱疗法（铂类双联疗法后进行阿维鲁单抗维持治疗）或 CheckMate 三联疗法（顺铂/吉西他滨/纳武利尤单抗）相比，存在一个差异。其中一个关键差异是，对于铂类双联疗法，其化疗周期数是有限的，而对于维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗疗法，患者只要在能够耐受的情况下就可以继续使用维恩妥尤单抗进行治疗。因此，对化疗疗程有限的患者来说有一定的吸引力。

另一方面，对于非常特定的亚群，维恩妥尤单抗具有非常独特的毒性。例如，使用维恩妥尤单抗的双联疗法，有时发生危及生命的肺炎和高血糖的几率更高，这对于糖尿病控制不佳的患者来说可能是个问题。此外，皮肤和神经毒性也会限制剂量。总的来说，绝大多数患者都应该接受维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗治疗，并且在非常特定的情况下，如果患者不耐受铂类双药化疗，无论是作为一线治疗还是维持治疗，免疫治疗都是另一种潜在的治疗方案。

另一种真正值得注意的情况是只患有淋巴结疾病的患者。我们知道，这是转移性尿路上皮癌的一个有利预后指标，并且我们早就知道，一小部分淋巴结疾病患者即使只接受顺铂疗法也可以获得持久缓解，甚至在额外接受免疫疗法后缓解效果会更好。我认为这些因素都不应该改变我们对大多数患者使用维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗治疗的建议，但这确实需要我们可能会考虑顺铂疗法的另一种方案。

最后，我要提到的是，我们从 ESMO 获得的 EV-302 最新数据表明，Nectin-4 表达并没有改变维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗治疗相对于铂类双药化疗的优越性。尽管维恩妥尤单抗是一种靶向 Nectin-4 的 ADC 药物。

这确实是所有患者的护理标准，无论 Nectin-4 表达如何。

Duran 博士，对于这些一线治疗患者，您是否有使用替代疗法的情况？

Duran 博士：

谢谢你，Xu 博士，你的总结再好不过了。我认为你实际上将所有情况都联系起来了。我认为你已经很好地总结了一个范式改变，并且我们正在转向对大多数患者使用维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗治疗。此外，在基于合并症的患者选择方面还有一些细节。你提到这一点非常好。糖尿病、神经病变，这些都是关键的决定因素。一些免疫性疾病或自身免疫性疾病以及一些临床情况，可以选择其他治疗方案。除此之外，我认为维恩妥尤单抗联合

帕博利珠单抗治疗目前是大多数患者的首选治疗方案。我认为这在我们的 NCCN 指南中得到了很好的体现。

Xu 博士，我们的时间差不多了，所以我们不得不结束这场精彩的讨论。我要感谢我们的听众，同时感谢 NCCN 组织本次 CME 活动。谢谢大家。

EPISODE 2

Srinivas 博士：

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Sandy Srinivas。

Duran 博士：

我是 Ignacio Duran 博士。

Srinivas 博士：

Duran 博士，您能否为我们介绍一下支持转移性尿路上皮癌二线或后线治疗中单药治疗指南建议的数据？

Duran 博士：

当然。谢谢。这是一个很好的问题，我认为这是我们将在临床中会越来越经常遇到的情况。所以，让我来简要地与大家分享一下证据。为此，我将信息分为四个部分。我们将简要谈谈化疗后的患者，这部分患者群体可能会越来越少。我认为，对于顺铂化疗进展后的治疗，最高级别证据实际上是使用帕博利珠单抗的免疫检查点抑制剂，这是基于 2017 年已经公布的 KEYNOTE-045 研究结果。一些其他研究、其他 2 期研究，甚至一些 1 期研究的汇总分析也证明了其他检查点抑制剂的活性。但正如我所说，我认为在化疗后，帕博利珠单抗是证据级别最高的药物。但如果我的患者仅在一线接受检查点抑制剂作为单药治疗会怎么样？那么，我们必须去看一下 EV-201 研究。这是一项在不同人群中测试维恩妥尤单抗的研究。在 EV-201 研究的队列 2 中，将维恩妥尤单抗给予不符合顺铂治疗条件且仅在

接受检查点抑制剂后出现进展的患者。Yu 及其同事 2021 年已经发表了这些数据，在这种情况下，维恩妥尤单抗实际上表现出了大约 52% 的显著缓解率。

接下来，我来简要介绍一下有关在铂类化疗后出现进展，然后进行免疫治疗作为维持治疗或二线治疗的患者的数据。在这里，我们要谈的是一项规模更大的研究 EV-301。在这些研究中，我们在 3 期研究的背景下测试了一个假设：即使是在第 1、8 和 15 天以每公斤 1.5 或 1.25 毫克的剂量给予维恩妥尤单抗，结果是否会优于化疗。在这种情况下，答案显然是肯定的，对于使用维恩妥尤单抗的实验组，死亡风险降低了 30%，中位总生存期接近 13 个月。

这些结果后来在更长时间的随访中得到了证实，我认为这是非常有用且非常引人关注的信息，可以为我们在临床上如何治疗患者提供参考。

最后，我在最后的 15 秒时间里，我想说一下我认为也与此相关的一个患者群体。就是那些存在 FGFR 改变（突变或融合）的患者。我们需要记住 2019 年就已经发表的 BLC 2001 等研究数据，这些研究对厄达替尼进行了测试，并取得了积极的结果。不过，在 THOR 队列 2 的随机方式中，厄达替尼未能优于帕博利珠单抗，这也是我们需要记住的信息。

谢谢。

您如何看待我简要总结的这些数据如何能为现行指南提供参考？

Srinivas 博士：

当然。谢谢。我认为你说的是，我们在尿路上皮癌方面最有效的药物基本上是免疫疗法。我们在存在 FGFR 突变的患者中进行了维恩妥尤单抗化疗和厄达替尼治疗。因此，我认为 NCCN 指南在二线治疗时考虑到了这一点。实际上，在研究患者之前接受过哪些治疗时，我们会考虑患者的体能状态、医疗合并症、铂类化疗的适用性以及距上次治疗的时间。

所以，正如你所说的，我认为对于既往接受过化疗以及未接受过免疫治疗的患者，检查点抑制剂在二线治疗中肯定占有一席之地。但我认为，随着我们看到越来越多的维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗治疗作为一线治疗，二线治疗方案的选择就成为了一个挑战。我认为，指南会考虑进行测试，如果患者的 FGFR 呈阳性，则考虑使用厄达替尼。

对于那些既往接受过免疫治疗以及从未接受过维恩妥尤单抗治疗的患者，根据你的讨论，我认为维恩妥尤单抗在既往未接受维恩妥尤单抗治疗患者的二线治疗中占有一席之地。

Duran 博士：

是的，我认为目前这是一个非常引人关注的领域，正如我们很好地总结的那样，我认为在 NCCN 指南中也很好地得以体现，我认为关键的一点是要考虑到患者接受了哪些一线治疗，以及患者的整体临床背景，这会让我们选择后续治疗，同时还要考虑到基因组的改变。我想这就是我的看法，也是 NCCN 指南实际上对此做出的总结。

Srinivas 博士：

好的，以上就是我们今天讨论的全部内容。Duran 博士，感谢你的精彩讨论，也感谢听众的收听。

EPISODE 3

Duran 博士：

大家好，欢迎收听 ReachMD CME，我是 Ignacio Duran。

Srinivas 博士：

我是 Sandy Srinivas。

Duran 博士:

我们将首先介绍一个临床案例，试图了解在转移性尿路上皮癌一线治疗中使用维恩妥尤单抗和帕博利珠单抗联合治疗的情况。

该病例患者为一名 67 岁男性。他既往有吸烟史。他患有高血压，通过药物能够很好地控制，没有其他合并症。患者就诊时，ECOG 体能状态评分为 1，他因左侧腹痛和血尿被诊断出患有左肾上尿路尿路上皮癌，并伴有广泛的淋巴结转移。这被认为是 T4、N3、M0，因此是 4 期上尿路尿路上皮癌。

临床对该患者进行了评估，认为他符合接受维恩妥尤单抗和帕博利珠单抗联合治疗的条件，我们稍后可以讨论背后的证据。他开始接受治疗。最初，患者的耐受性良好，但自第 2 个周期开始，患者开始出现疲劳症状，评级为 1 级，并且他还出现了一些皮肤毒性症状，主要是脱发，评级达到 2 级，还伴有一些色素沉着、皮肤干燥和瘙痒。这些症状评级均被视为 1 级。

好消息是，在第一次 CT 扫描中，目标病灶已经明显缩小，这可被认定为部分缓解。因此，患者继续接受治疗，并且他的病情继续朝着积极的方向发展。后来，由于一些周围感觉神经病变，他确实需要减少剂量。他继续出现皮肤毒性反应，我们能够通过局部治疗和有时短期的全身性类固醇治疗来控制，但并不严重。从未出现过任何真正严重的皮肤毒性迹象。

剂量减少后，患者很好地应对了这些副作用，现在他已经接受了超过 12 个周期的治疗，并且他继续以部分缓解的状态接受治疗。这是通过一个例子来引入我们的讨论。那么，回到你的话题，Srinivas 博士。

Srinivas 博士:

这是一个很好的病例，Duran 博士。这很常见。这也是我们在临床上见到的非常典型的病例。这也是一个很好的例子，说明为什么维恩妥尤单抗和帕博利珠单抗的联合治疗真正获得了 NCCN 的 1 类推荐，用于转移性尿路上皮癌患者的一线治疗。并且，这是基于 EV-302 研究，患者也从中受益，这种治疗方案的总缓解率约为 68%，无进展生存期超过一年，约为 12.5 个月，与化疗相比，总生存期增加了一倍，约为 31.5 个月。一个引人关注的部分是，无论患者是否符合顺铂治疗条件，都可以从中受益。

现在，对于你的患者，EV-302 研究是针对膀胱原发性癌患者，但我认为 EV-302 研究中还包括三分之一的上尿路尿路上皮癌患者。所以，这是值得注意的。周围神经病变绝对是我们患者中常见的副作用。在缓解这种副作用方面，你采取了哪些策略？

Duran 博士：

谢谢你的评论。正如你所说，EV-302 研究中有 30% 的患者是上尿路肿瘤。因此，对于这些患者来说，维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗治疗是完全合理的选择。正如你提到的，大约一半的患者会出现周围感觉神经病变。所以，我认为这里的关键点在于进行宣教。我认为，我们需要从一开始就对我们的患者进行宣教。我们需要让他们了解，在毒性方面，他们可能会遇到什么情况。我们还需要对家庭成员、护理人员、医生、护士等相关人员进行宣教。我认为，如果能提供适当的信息，应对起来会更加容易。如果你告知患者，他们可能需要在治疗期间减少剂量，我想他们会准备得更好。

我在临床上的实际做法是从感官角度测试他们的反应。我扔给他们一支笔，或者给他们一支笔，看看他们能否接住。我将一张纸放在桌子上，看看他们能否拿起这张纸，或者询问他们能否扣上和解开他们衬衫的扣子。这是查看是 1 级毒性还是 2 级毒性的实用方法。一旦我发现周围感觉神经病变越来越严重，并且日常活动受到了限制，我们就停下来，并减少剂量。但是对于了解情况的患者来说，这并不是问题。如果你不告知患者，那么患者就会产生挫败感，并且担心缺乏活动。

Srinivas 博士：

是的，关于宣教方面，我非常同意你的观点，因为许多我们的患者，当他们看到出现这种反应时，他们担心我们可能会停止治疗。因此，我真的认为，告知他们减少剂量和暂停给药是试验的一部分，这对他们非常适用。

我想总结一下，鉴于我们在 EV-302 研究中看到的显著响应，我们希望听众了解需要注意的副作用，这些副作用可能主要包括皮疹、疲劳，肯定还包括神经病变，以及我们如何密切关注剂量减少和暂停给药。

Duran 博士：

太好了，Srinivas 博士。我认为这是一个很好的总结。因此，我们要传达的信息是，使用维恩妥尤单抗是一种非常有用的治疗方案，其数据非常引人注目，实际上将改变我们治疗患者的方式，但我们需要告知患者以及护理人员这些潜在的毒性，以改善这种联合用药的管理。

谢谢大家的关注。

Srinivas 博士：

谢谢。

Episode 4

Xu 博士：

大家好。欢迎收听 ReachMD CME，我是 Vincent Xu 博士。

Srinivas 博士：

大家好，我是 Sandy Srinivas。

Xu 博士:

Srinivas 博士，对于未接受新型激素疗法或多西他赛治疗的转移性去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 患者，哪些数据支持我们关于使用 PARP 抑制剂联合治疗进行强化治疗的指南建议？

Srinivas 博士:

共同靶向雄激素受体以及抑制同源重组修复途径的概念，实际上是源于一项小型试验，该试验表明，将阿比曲酮和恩杂鲁胺等新型激素疗法与 PARP 抑制剂相联合使用是有益的。

我想重点介绍三项探索 PARP 抑制剂与新型激素疗法联合应用的试验。我想谈谈将奥拉帕尼与阿比特龙联合使用的 PROpel 试验，研究尼拉帕尼联合阿比特龙治疗的 MAGNITUDE 试验，以及研究恩杂鲁胺联合他拉唑帕尼治疗的 TALAPRO-2 试验。

所有三项试验均表明 rPFS 有所改善。在所有这些试验中，获益最大的群体是那些存在 BRCA 突变的患者。下一个获益最大的群体是存在 HRR 突变的患者。这些试验都有不同的 FDA 标签。PROpel 试验中联合使用奥拉帕尼与阿比特龙，以及尼拉帕尼联合使用阿比特龙，专门用于 BRCA 突变人群，而 TALAPRO-2 试验则获得更广泛的批准，用于所有 HRR 突变人群。我们最近刚刚得知，TALAPRO-2 试验达到了实现总生存期的终点。因此，我们非常期待在即将举行的会议上看到这些数据。

但我只想指出所有这三项研究中的一些情况，即这是针对一线 CRPC 治疗，既往接受过 NHT 治疗的患者非常少。因此，在 PROpel 试验中，这一比例不到 1%，在 MAGNITUDE 试验中为 3%，在 TALAPRO-2 试验中为 8%。还有一小部分患者既往曾接受过多西他赛治疗，因此在所有这些试验中，大约有 1/4 的患者既往曾接受过多西他赛治疗。从这三项试验中，我得出的总体结论是，BRCA 呈阳性的患者群体获益最高。这就是我们观察到最佳风险比的群体。下一个是 HRR 呈阳性的患者群体。最后是所有试验参与者。

Xu 博士：

很好。非常感谢，Srinivas 博士。现在，我们来看看你刚才所说的那几项试验将如何影响我们的 NCCN 指南。

当您查看 NCCN 关于 CRPC 的指南时，它们的细分实际上取决于正在治疗的患者是否之前接受过多西他赛治疗，更重要的是，他们之前是否接受过 ARSi，如阿比特龙或恩杂鲁胺。对于既往未接受过多西他赛或 ARSi 治疗的患者，你可能会认为这些患者可能会从联合疗法中受益最多，并且这些患者可能是尼拉帕尼和阿比特龙，或奥拉帕尼和阿比特龙，或他拉唑帕尼和恩杂鲁胺联合使用的候选者，尤其是有了最近令人振奋的总生存期数据。

同样，既往接受过多西他赛但未接受过 ARSi 治疗的患者也可能受益于联合疗法，同样的联合疗法包括：尼拉帕尼/阿比特龙、奥拉帕尼/阿比特龙，或他拉唑帕尼和恩杂鲁胺。我认为需要指出的一点是，如果你看一下 FDA 标签，他拉唑帕尼和恩杂鲁胺联合使用获准用于 HRR 突变，而其他联合疗法获准用于 BRCA1 或 BRCA2 突变。

对于既往接受过 ARSi 治疗的患者，情况有点不同。正如你提到的，Srinivas 博士，尽管这些联合试验纳入了既往接受过 ARSi 治疗的患者，但人数非常少，很难从这些联合试验中得出任何明确的结论。因此，对于那些既往接受过 ARSi 治疗后病情进展的患者来说，单药奥拉帕尼或鲁卡帕尼是 BRCA 突变患者的不错选择。对于联合使用尼拉帕尼和阿比特龙，或他拉唑帕尼和恩杂鲁胺的联合疗法，在这种特殊情况下是否会增加治疗效果，目前还尚不清楚。

最后需要指出的一点是，奥拉帕尼获准用于既往接受过多西他赛以及接受过 ARSi 治疗的同源重组突变。

因此，我在临床实践中遇到的一个问题是，只有当你知道这些突变存在时，你才知道如何靶向这些突变。那么 Srinivas 博士，我很好奇，你对 CRPC 患者进行体细胞检测的方法是什么？什么时候进行检测？如何进行检测？你会对这些患者重复进行检测吗？

Srinivas 博士:

我认为这对我们的观察者来说是非常重要的一点，因为只有通过检测，你才会知道他们是否携带了这种突变。因此，鉴于我们可以提供多种治疗选择，我真心呼吁应该对所有 CRPC 患者进行体细胞检测。我现在更倾向于尽早进行检测，因为在 CRPC 治疗方面有多种治疗选择。考虑到组织存活能力的问题，我至少会再重复一次检测。

Xu 博士:

这次讨论虽然简短，但非常精彩。我希望我们能给大家带来一些思考，感谢您的收听。

Episode 5

Srinivas 博士:

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Sandy Srinivas。

Xu 博士:

大家好，我是 Vincent Xu。

Srinivas 博士:

让我们开始讨论，先来看一个病例。我想谈谈这位 70 岁的患者，他曾接受根治性前列腺切除术，随后出现了生化复发，并接受了挽救性放疗。两年后，他又出现了生化复发，而且 PSA 上升非常缓慢。他的 PSA 倍增时间很长，超过 10 个月，我们对他进行了间歇性雄激素剥夺治疗。他接受了常规扫描，未发现转移。我们对他的肿瘤进行了体细胞检测，值得注意的是，发现了 PALB2 突变。他接受了 PSMA 扫描，结果显示多个腹膜后和纵隔淋巴结，而且脊柱有三个骨转移灶。他完全没有症状，血清睾酮约为 20。

那么让我们来讨论一下，你认为对这个患者来说最好的治疗方案是什么。也许我们可以讨论一些可能促使我们作出决定的治疗方法。

Xu 博士：

很好。谢谢你，Srinivas 博士。我想当我考虑这位患者时，首先想到的问题是，这是否是他进行的第一次 PSMA PET 扫描。如果是这样，我们是否可以认为这真的是 CRPC。PSMA PET 灵敏度远高于我们以往的常规成像，所以我想知道例如纵隔淋巴结和骨转移等情况是否在先前的常规扫描中被遗漏了。或者如果我们暂且相信，假定这是 CRPC。

Srinivas 博士：

我的意思是，我同意。因为患者现在都带着 PSMA 扫描结果来就诊。我们很乐意为我们的患者提供 PSMA PET 扫描。但我确信他患有 CRPC，因为我看到他的 PSA 在上升，而且他的睾酮水平达到了去势水平。只是，与其说这是真正的非转移性 CRPC，我认为我们现在的扫描结果表明，他存在我们能观察到的可见病变。

Xu 博士：

我明白了。所以我们从 TALAPRO-2 试验中得知，我们现在已经获得批准，可以联合使用恩杂鲁胺

和他拉唑帕尼。我们知道该批准适用于 HRR 突变，而不仅仅是针对 BRCA1 和 BRCA2 突变。因此，这位患者会被纳入恩杂鲁胺和他拉唑帕尼联合治疗的范围。

我想到的一个问题是，我们似乎发现，对于这些非 BRCA 的 HRR 突变，缓解率可能比我们在 BRCA1 和 BRCA2 中看到的要低一点。例如，在 TALAPRO-1 试验中，PALB2 亚群的缓解率约为 25%，而 BRCA1 和 BRCA2 的缓解率为 45% 到 50%。尽管如此，我认为对于这位患者来说，考虑到在 [TALAPRO-2] 中与恩杂鲁胺相比所观察到的总生存期益处，这将是一个极好的选择，这也是我为这位患者选择的治疗方案。虽然我不得不说，目前仍存在一些问题，尤其是目前 ESMO 提供的 PEACE-3 试验中关于其他联合疗法（如恩杂鲁胺和镭-223）的引人注意的新数据，我们并不真正了解哪一种联合疗法更优。

Srinivas 博士:

我同意。我认为，我们对 CRPC 患者提供的治疗选择越来越多，但我们希望为患者提供所有的选择，以便他们能够在无进展生存期方面获得最大益处，但显然，如果治疗方案与寿命相关，我们希望患者能够获得它。我发现 HRR 基因检测板非常值得注意，因为我认为它们并不是一样。基于不同的突变，响应水平肯定存在差异。我对发现 PALB2 感到兴奋，因为我认为很多人都将 PALB2 视为下一个 BRCA。因此，我认为在所有的 HRR 中，与我们有的其他一些 HRR 突变相比，我确实认为 PALB2 的缓解率可能更高。尽管如此，我还是对 TALAPRO-2 试验中他拉唑帕尼和恩杂鲁胺联合治疗 HRR 患者的总生存期结果感到非常兴奋。这是我们目前拥有的三种联合治疗方案中，唯一获得广泛批准用于所有 HRR 的试验。我很高兴我的患者之前没有接受过 NHT 治疗，这在我们的临床实践中也是非常罕见的，因为我们已经将 NHT 移到更前线的治疗中。所以，在我的临床实践中，当他们发展到 CRPC 时，没有接受过 NHT 治疗的患者并不多。在 TALAPRO-2 试验中，一小部分患者之前只接受过 NHT 治疗。因此我同意，这正是参加了 TALAPRO-2 试验的患者群体，就像我的患者一样，我认为他们将从这种联合治疗中受益。

也许你可以简要地谈谈我们观众在采用这种联合治疗时可能需要关注的不良反应概况。

Xu 博士:

很好。这是一个很好的问题，因为即使这种联合治疗方案有明显的优势，无需静脉注射，全部服用药片，但副作用也是真实存在的。我认为到现在为止，我们对恩杂鲁胺的副作用都很熟悉，包括疲劳和有癫痫发作条件的患者理论上的癫痫发作风险。我们也知道，在接受恩杂鲁胺单药治疗的患者中，患者会出现相当明显的男性乳腺发育，不过如果与 ADT 联合治疗，这种情况较少见。当我们研究他拉唑帕尼时，我们真正关注的是 PARP 抑制剂类型的副作用，因此患者的血细胞计数可能会下降，出现细胞减少症，患者感染的风险可能会增加，一些患者会出现疲劳和胃肠道不适。

Srinivas 博士:

很好的观点。我想我们的时间到了。希望这个简要的案例回顾对您有所帮助。非常感谢您的收听。

Xu 博士：

谢谢。

Episode 6

Srinivas 博士：

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Sandy Srinivas。

Xu 博士：

我是 Vincent Xu。

Srinivas 博士：

Xu 博士，您能否为我们介绍一下支持晚期透明细胞肾细胞癌一线治疗选择指南建议的数据？但或许我们可以将重点放在免疫治疗和靶向治疗的联合应用？

Xu 博士：

当然。我认为，我们目前正处于治疗透明细胞肾细胞癌的绝佳时机，因为我们可以为患者提供多种治疗方案。在过去的几年里，我们已经有了四种非常好的一线治疗方案，所有这些方案都显示出了无进展生存期和总生存期优于舒尼替尼的优势，而舒尼替尼是过去的治疗标准。这四种联合疗法包括三种 VEGF 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 和 PD-1/L1 抑制剂的联合治疗，其中包括 CheckMate 9ER 研究中的卡博替尼和纳武利尤单抗联合治疗，CLEAR 研究中的乐伐替尼和帕博利珠单抗的联合治疗，KEYNOTE-426 研究中的阿昔替尼和帕博利珠单抗联合治疗，以及 CheckMate 214 研究中的伊匹单抗和纳武利尤单抗的联合治疗，后者是唯一的 IO/IO 联合疗法，包含 PD-1 和 CTLA4 抗体。

这四种联合治疗方案都是一线治疗中患者的绝佳选择。我们越来越多地发现，所有 IMDC 风险类别的患者都可以做出这种治疗决定。我们过去认为伊匹单抗/纳武利尤单抗只适用于中危和高危患者，但现在随着 NCCN 指南的更新，该治疗方案也被建议用于低危患者。

当我们为患者考虑这些试验方案时，我们实际上是在权衡这些方案之间的利弊。第一个决策点是，这名患者需要 IO/TKI 还是 IO/IO。当我们比较这些方案时，三种 IO/TKI 方案的相似之处在于，它们的总缓解率都很高，但都需要持续使用血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂，这对患者的长期治疗会造成困难。相比之下，当我们使用伊匹单抗和纳武利尤单抗联合治疗时，总缓解率较低，但也有一部分患者会有持久缓解，甚至在 2 年后还能实现无治疗生存期。因此，一般来说，我会选择 IO/TKI 方案治疗症状严重、确实需要立即缓解以改善生活质量的患者。而对于那些可以承受稍高的疾病进展风险，但可能又希望有机会获得持久缓解的患者，我会选择 IO/IO 方案。

现在，当我考虑不同的 IO/TKI 治疗方案时，我真正关注的是酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 之间的差异。例如，乐伐替尼与帕博利珠单抗联合使用时，具有更高的 FGFR 活性和更高的前期缓解率。另一方面，卡博替尼与纳武利尤单抗联合使用时，具有更高的 AXL 和 MET 活性，在骨转移和脑转移中显示出很高的缓解率。阿昔替尼与其他药物不同，其半衰期非常短，只有 6 小时，因此当我感觉到可能需要在很短的时间内停止 TKI 治疗时，我确实会使用阿昔替尼/帕博利珠单抗。

Srinivas 博士：

好的，你提出了很好的观点。我想把你所说的内容纳入我们的 NCCN 指南。我认为，就你的观点而言，NCCN 可将这些患者分为低危、中危和高危。因为有高水平的证据，并且这些试验纳入了很多此类患者，所有这些方案都是针对中危和高危患者的 1 类建议。

最近，NCCN 也将伊匹单抗/纳武利尤单抗联合治疗纳入了低危患者建议。因此，我认为，对于今天的观众来说，对于像你所描述的转移性透明细胞肾细胞癌患者来说，我们有很多

极好的治疗选择。我的看法是，我认为你需要选择你最满意的 TKI，我们知道我们有能力管理不良反应，让患者保持适当的剂量，从而获得良好的缓解，同时享受生活质量，因为这些治疗与寿命延长相关，患者将会持续接受这种治疗一段时间。正如你所说，我认为双重 IO 治疗确实可以提供无治疗间隔期，我认为许多患者也愿意接受这种治疗。

Xu 博士：

谢谢你，Srinivas 博士。我们能够为患者提供多种治疗方案，这真是太好了。这为我们提供了很多讨论的话题，但能为患者提供这些治疗方案也很好。

Srinivas 博士：

这次讨论虽然简短，但非常精彩。我希望我们能给大家带来一些思考，非常感谢您的收听。

EPISODE 7

Duran 博士：

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Ignacio Duran 博士。

Xu 博士：

我是 Vincent Xu 博士。

Duran 博士：

Xu 博士，在接受免疫检查点抑制剂治疗后，肾细胞癌二线治疗有哪些基于指南的治疗方案？你能给我们介绍一下吗？

Xu 博士：

这是一个很好的问题，这是一个快速发展的领域，我们最近的几项试验改变了我们在这方面的实践做法。我认为，我们首先需要记住的一个要点是，两项大型随机试验表明，我们不应该在近期使用免疫检查点抑制剂出现进展的患者中进一步使用更多的检查点抑制剂。

这一点已经由两项试验所证实。第一项试验是 **CONTACT-03**，该试验针对既往接受过免疫治疗的患者，使用卡博替尼进行单药治疗或联合阿替利珠单抗进行联合治疗。这项试验完全失败。无进展生存期或总生存期均无获益。仅通过阿替利珠单抗增加了毒性。

ESMO 近期发布的第二项试验是 **TiNivo-2**，该试验针对既往接受过免疫治疗的患者，使用替沃扎尼进行单药治疗，或替沃扎尼联合纳武利尤单抗进行联合治疗。同样，无进展生存期和总生存期均无获益，并且在既往使用检查点抑制剂后加用 **PD-1** 也无作用。

因此，实际上对于大多数接受基于免疫治疗方案后出现进展的患者，二线和三线治疗的重点应该是 **TKI**。在这种情况下，我们有一些非常不错的 **TKI** 选择。我们知道，基于现代试验，卡博替尼在既往接受过免疫治疗后的客观缓解率可达到 **30% 至 40%**。我们在 **CaboPoint** 试验以及 **CONTACT-03** 试验的卡博替尼单药治疗组均看到了这一点。因此，这真的是一种非常好的多靶点 **TKI**。例如，除了血管内皮生长因子 (**VEGF**) 之外，它还能作用于 **MET**，并且在 **IO TKI** 治疗后可以得到良好的缓解。

另一种方案是乐伐替尼，它可以与依维莫司联合使用。我们从 **Study 205** 中了解到，乐伐替尼和依维莫司联合治疗难治性患者的客观缓解率约为 **43%**。乐伐替尼和依维莫司联合治疗的一个优势在于，这可能是大多数患者获得 **mTOR** 抑制剂的最佳机会，否则 **mTOR** 抑制剂本身的缓解率非常低。

最近，我们获得了替沃扎尼的数据，不仅仅有 **TiNivo-2** 研究的数据，还有 **TIVO-3** 的数据。我们从这些试验中了解到，替沃扎尼在既往使用过 **TKI** 和既往接受过免疫治疗后也具有活性，其缓解率在 **20%** 左右。

最后，我们有最新的新药，那就是 HIF2- α 抑制剂，基于 LITESPARK-005 研究，贝组替凡近期在美国获得批准，其疗效优于单药依维莫司，与 TKI 相比，它具有极佳的耐受性，且无重叠副作用，是患者的绝佳选择。

Duran 博士，这对我们的现行 NCCN 指南有何影响？

Duran 博士：

谢谢你，Xu 博士。您的评述非常精彩，无需在此基础上做更多的补充。但我认为，在我们可能需要两个或几个方案的情况下，这些指南相当有用。或许还有如何处理其中许多患者的数量问题，我认为，从心理上讲，我们首先需要考虑组织学这一关键决定因素，当然还需要考虑之前接受过哪些治疗。这也是指南如何指导我们选择不同的治疗方案。

那么，让我们从最简单的情况开始。转移性透明细胞肾细胞癌，以及患者之前接受过任何形式的一线免疫治疗。你总结得非常好，我再简短地重复一下。我们有足够的证据表明，不推荐连续使用基于 IO 的联合疗法。我认为你对数据的总结非常到位，并且指南坚持并为你提供转换到其他作用机制的选择，这将主要围绕抑制血管生成。你总结了关于卡博替尼、替沃扎尼等不同药物的数据。所以，我认为这是非常全面的总结。

但让我们来看另一种临床情况。如果我的患者在未接受过任何基于 IO 的一线治疗，现在出现进展，该怎么办？我认为指南建议这些患者可以采用几种不同的方案，这些方案包括：作为单药的 IO，如纳武利尤单抗，这是基于 CheckMate-025 的随机 3 期研究。或者，另一种选择是基于 METEOR 三期研究的卡博替尼，与依维莫司相比，该化合物在总生存期方面有优势。但我认为，这里的指南具有相当的包容性，在这种情况下，通过提出 TKI IO 联合治疗，为患者提供更广泛的选择，我认为这可能是一种合理的途径，主要是因为我们会错过一些从联合治疗中推断出的疗效。正如我们提到的那样，我们也确实需要与患者讨论在这种特定情况下缺乏一级证据。

接下来，我们来讨论一下复杂的情况。非透明细胞的情况，这方面的数据通常是非常少的。这些研究将多种肿瘤类型归入同一类别，尽管在透明细胞肾细胞癌的治疗上取得了进展，但对于非透明细胞肾细胞癌的改善实际上是有限的。我们缺乏高质量的研究，因此，我们在指南中尽量体现包容性。正如你所看到的，可以选择使用卡博替尼，这可能是有更多证据支持的药物，主要用于乳头状肾细胞癌。但正如你之前提到的，我们也可以使用乐伐替尼/帕博利珠单抗或卡博替尼/纳武利尤单抗的联合用药，甚至对于富马酸水合酶缺陷型患者，还提到使用伊马替尼/贝拉替尼的联合用药。

总而言之，肾细胞癌治疗领域变得愈加复杂。我认为，我们在对治疗方案进行排序时需要进行理性思考。我们在透明细胞肾癌方面已经掌握了足够多的数据。非透明细胞肾癌方面的数据稍微有限一些，但我认为这些指南确实有助于我们将重点放在正确的治疗上。

Xu 博士：

Duran 博士，谢谢你的精彩讨论，同时也感谢大家的收听。

EPISODE 8

Duran 博士：

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Ignacio Duran 博士。今天，我将简要介绍涉及靶向治疗和联合治疗的泌尿生殖系统恶性肿瘤的新兴实践变革方向。

我选择来谈谈尿路上皮癌。对于像晚期尿路上皮癌患者这样的疑难病患群体来说，已经发生了许多变化，许多治疗方案已经可供选择并进行整合。我认为这个群体特别值得关注。因此，在接下来的 5 分钟内，我会尽量将所有关注点集中在我们临床中一个具有挑战性的患者群体中，即无法接受顺铂化疗的患者群体。我们称之为不符合顺铂治疗条件的患者。为此，我将首先回顾这项 EV 103 研究的数据。

EV-103 是一项大型而复杂的研究，实际上包含许多不同的队列，旨在不同情况下针对被视为不符合顺铂治疗条件的患者，测试维恩妥尤单抗或维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗治疗的效果。这项研究包括 1 期部分，其中确定了进一步队列的剂量，我们称之为剂量扩增队列。然后，有多个不同的队列，包括从队列 A 到队列 L，但是今天我要讨论剂量扩增队列、队列 A 和队列 K。

剂量扩增队列包括不同的患者群体，但实际上这是我们需要确定维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗治疗的推荐 2 期剂量的研究部分。在剂量扩增队列中，我们已经发现维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗具有显著活性。在队列 A 中，我们在一项单臂研究中，对约 40 名一线不符合顺铂化疗条件的患者测试了维恩妥尤单抗和帕博利珠单抗联合治疗的效果。在队列 K 中，我们进行的是一项小型随机 2 期研究，比较了维恩妥尤单抗和帕博利珠单抗联合治疗与维恩妥尤单抗单药治疗的效果。我来更详细地说明一下。剂量扩增队列，队列 A，总共包括 45 名患者。在这个队列中，我们观察到一个非常强烈的信号，我认为这为进一步的研究奠定了基础。我们已经看到了 73% 的总缓解率，其中约 15% 为完全缓解。由于缺乏好的治疗选择，我们所讨论的患者群体在临床上通常是相当具有挑战性的。

如果我们转到另一个队列，队列 K，我们同样看到了显著的活性，在这个队列中，维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗的双联疗法与维恩妥尤单抗单药疗法的确认总缓解率分别为 64.5% 和 45.2%。所以，实际上这是最初的迹象之一，表明维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗是一种相当有效的联合治疗。事实上，这些数据促成了这种联合疗法获得批准，并允许北美医生开始在此类患者群体中使用这种联合疗法。除了疗效之外，需要指出的是，这些联合疗法还随着一些不良反应，在 K 队列中，发现的最常见的 3 级或更高级别的治疗相关不良反应基本上是皮肤毒性反应，大约有 17% 的患者出现斑丘疹、疲劳，以及极少数的中性粒细胞减少症。实际上，我们开始了解一些关于周围神经病变的数据，这些病变实际上已经成为临床实践中的限制因素之一。因此，正如我所说，这些数据至关重要，实际上也促使我们能够在这个疑难病患群体中使用维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗治疗。

我认为，维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗等抗体药物偶联物在尿路上皮癌治疗中的显著活性这一令人振奋的数据，促使我们研究更多的联合疗法，我们需要了解，目前还有其他研究正在测试维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗治疗或在不同情况下的其他联合疗法。我们还需要考虑到，有多项研究正在测试维恩妥尤单抗和其他抗体药物偶联物在围手术期治疗中的应用。此外，我想进一步提请大家注意，我应该说，不仅仅是将一种抗体药物偶联物与帕博利珠单抗联合使用，而是与两种抗体药物偶联物联合使用。这就是我们所说的 DAD 试验，即双抗体药物偶联物试验。这项试验是在丹娜法伯癌症研究院进行的，联合使用维恩妥尤单抗和戈沙妥珠单抗，在疗效和总缓解率方面取得了一些令人鼓舞的结果。现在，他们正在进一步进行 DAD I/O 研究，即在 ADC 的双联疗法和 I/O 成分中加用帕博利珠单抗。

因此，综上所述，在我围绕不符合顺铂治疗条件的患者和双联疗法所做的 5 分钟总结中，我认为我们实际上已经通过不同研究中的一些一致数据确定，使用维恩妥尤单抗和帕博利珠单抗联合用药是治疗这个疑难患者群体的一个非常有效的选择。我们不会就此止步，我们还在进行其他研究，不仅针对转移性疾病，还针对围手术期治疗，同时还将进一步联合使用其他药物，并尝试测试三联疗法在这种情况下下的价值。

非常感谢。

Episode 9

Srinivas 博士：

大家好。欢迎收听 ReachMD CME，我是 Sandy Srinivas。在这个简短的讲座中，我想带大家了解所有泌尿生殖系统肿瘤试验中新兴免疫治疗策略和联合治疗的一些证据。

那么，我将首先来谈谈肾癌。我们所知道的是，从辅助治疗方面，我们有根据 KEYNOTE-564 获得 FDA 批准的帕博利珠单抗。在此基础上，我们还有另外两项试验，我们期待日后的结果。第一个是 RAMPART 试验，该试验将研究度伐利尤单抗在肾切除术后 1 年内或在

包括两剂的曲美木单抗和度伐利尤单抗联合用药的实验组中的疗效。这项大型试验以无病生存期和总生存期作为终点。另一项让我感到兴奋的试验是 LITESPARK-022，该试验基于我们目前已批准的帕博利珠单抗进行，并将加入新型 HIF-2 抑制剂贝组替凡，与帕博利珠单抗联合使用。这也是一项有 1,600 名患者参与的试验，将肾切除术后的无病生存期作为终点。

再来看看透明细胞肾细胞癌的一线治疗，我们现在有四种不同的 IO 联合疗法用于转移性肾细胞癌患者。我们还能做得更好吗？我非常期待 PDIGREE 试验，该试验纳入所有转移性疾病患者，给予伊匹单抗/纳武利尤单抗治疗。病情稳定或无进展的患者将随机分配，接受纳武利尤单抗维持治疗或纳武利尤单抗联合卡博替尼治疗。最后一项我想重点介绍的肾癌研究是 LITESPARK-012 研究，将研究联合使用乐伐替尼、帕博利珠单抗和贝组替凡的三联疗法。因此，肾癌治疗领域即将会有很多好的结果。

接下来说说膀胱癌。在肌层浸润性膀胱癌的辅助治疗领域，我们现在已经有了纳武利尤单抗，再加上最近我们看到的 AMBASSADOR 研究中的帕博利珠单抗。通过合作小组进行的试验是一项名为 MODERN 的试验，这确实是一项引人注目的研究，将以 ctDNA 为基础。那些 ctDNA 呈阳性的患者将随机接受纳武利尤单抗治疗，或纳武利尤单抗联合使用瑞拉利单抗的治疗。而那些 ctDNA 呈阴性的患者将接受纳武利尤单抗治疗或监测。

再来谈谈新辅助治疗领域，这个领域已经变得非常活跃，我们最近看到了 NIAGARA 研究，该研究关注使用度伐利尤单抗的免疫疗法联合术前化疗，然后再辅助使用度伐利尤单抗治疗，这是一项积极的研究。有与 NIAGARA 类似的试验正在研究帕博利珠单抗和纳武利尤单抗，但还有一项 KEYNOTE B15/EV-304 的试验，研究维恩妥尤单抗和帕博利珠单抗联合疗法与化疗的对比。因此，在这个围手术期治疗领域，进行了许多引人注目的研究，都是针对符合顺铂治疗条件的患者。此外，VOLGA 试验专门针对不符合顺铂治疗条件的患者，使用度伐利尤单抗、曲美木单抗和维恩妥尤单抗的联合疗法。因此，对于一些新兴的膀胱癌免疫治疗联合疗法，我真的感到非常兴奋。

最后，我想在剩余的时间里重点谈谈前列腺癌。在这个领域，我们只有非常有限的 3 期研究。正如我们所知，sipuleucel-T 是首个获批用于转移性 CRPC 的疫苗。迄今为止，我们已进行了多项单药检查点抑制剂试验，但试验结果均为阴性。我想重点介绍几项 3 期研究。Imbassador-250 是一项 3 期试验，在治疗转移性 CRPC 中，将使用阿替利珠单抗和恩扎鲁他胺的联合免疫治疗与恩杂鲁胺单药治疗进行对比，结果为阴性。因此，我必须报告的唯一一项阳性试验是 CONTACT-02 试验，该试验将 IO 与 VEGF TKI 联合使用。这是一项有 500 名患者参与的大型试验，该试验达到了改善转移性无进展生存期的终点。总生存期的试验数据尚不成熟，我们还在等待这些结果。

我必须与大家分享我对许多早期 1 期研究的兴奋之情，这些研究将免疫治疗纳入前列腺癌患者的治疗，其中包括针对 PSMA 或 STEAP 的研究，以及针对 PSMA 和 PSCA 的 CAR T 研究。

因此，我认为联合免疫治疗应用于泌尿生殖系统恶性肿瘤的前景非常光明，希望本集对您有所帮助。

EPISODE 10

Duran 博士

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Ignacio Duran 博士。

Xu 博士：

我是 Vincent Xu 博士。

Duran 博士，由于不同地区的指南有所变化，不同泌尿生殖系统癌症的管理策略因地理区域而异。Duran 博士，您可以从欧洲视角分享一下你的见解吗？以及您使用哪些监管指南和细微差别来优化患者护理？

Duran 博士:

好的，谢谢你，Xu 博士，提出了这个颇有意义的问题。我认为，确实，全球不同地区的治疗策略可能会有所不同。我认为有很多理由可以解释这一点，我们可以讨论一下这些原因，这或许很有价值。那么，让我简要总结一下，我会从监管情况开始。

我工作的欧洲，旨在尽快将新知识融入临床实践，而且我坚信欧洲肿瘤学家对该领域的最新发展非常了解。事实上，众所周知，许多关键性试验的主要参与者都是欧洲人。但尽管如此，从监管的角度来看，我们确实略显落后。实际上，2022 年的数据显示，与 FDA 的批准情况相比，我们平均延迟时间约为 8 个月。因此，我们首先需要获得欧洲药品管理局 (EMA) 的批准，才能将药物纳入欧盟。但接下来的步骤是报销问题，这一点同样重要。你要知道，欧盟由 27 个不同的国家组成，有 27 种不同的报销政策。举例来说，德国的情况是，在 EMA 批准后，他们几乎可以立即开出药物。实际上只需 2-3 天。他们很快就获得了报销。而在其他国家，有时从 EMA 批准到报销可能需要近 2 年的时间。因此，正如你所看到的，在监管方法方面，欧洲各国的情况变化很大。

关于指南，毫无疑问，NCCN 指南通常在全球范围内广泛使用。实际上，我可以分享一个轶事。几年前，我在西班牙肿瘤学家中开展了一项调查，最终在 ASCO-GU 上发布了一张海报，试图弄清楚最常用的指南是什么。西班牙医学肿瘤学会的指南是什么，欧洲学会的指南是什么，当地指南又是什么，答案是什么呢？NCCN 指南排名第一。因此，这意味着 NCCN 指南在全球范围内广受好评。这是事实。我会有偏见，因为我是其中的一员，ESMO 正在努力及时发布指南。这是其中一个问题。

NCCN 的工作非常及时，而 ESMO 指南可能会稍微落后一些。我们也确实已经引入了所谓的电子更新，所以没有出版物，但有在线更新。但仍有工作要做，我相信已经取得了一些重大进展。但是我们仍需要继续努力。

说了这么多，我将话题交给你，Xu 博士。

Xu 博士:

谢谢 Duran 博士。了解到欧洲的监管情况，真的很有趣。在美国，一种药物获得 FDA 批准后，通常会立即纳入 Medicare 承保范围，私人保险通常也会紧随其后。在这里，就药物获取而言，有一些能力去获取非 FDA 批准的药物，但这往往相当困难，需要与保险公司单独讨论以争取获得其批准。当然，在少数情况下，NCCN 指南建议的治疗方法尚未获得 FDA 批准，它们被列入 NCCN 指南的这一事实可能会有所帮助。

当我们查看 NCCN 指南时，纳入 NCCN 指南的药物都是已获得 FDA 批准的药物。然而，在某些情况下，NCCN 指南包括 FDA 批准药物的标签外使用，而在这些情况下，支持 NCCN 指南的证据，以及它们被列入指南的这一事实，确实可以帮助我们和保险公司讨论药物的标签外使用，从而帮助我们的患者。

看看 NCCN 指南，已经对指南进行了调整和适应性修改，以帮助世界各地的临床医生。我想指出的是，NCCN 制定了针对特定地区的全球指南。这反映了不同地区药物可获得性以及实践模式的差异。例如，全球其他地区可以提供某些 IO TKI 联合治疗，而在美国实际上是无法提供的。

Duran 博士，根据您的经验，在西班牙以及加拿大（作为加拿大人），这些指南在不同国家之间是否存在差异？

Duran 博士:

这些指南可能略有不同，但我想强调你提到的几件事。一是治疗方案被纳入指南的相关性。毫无疑问，这对药品报销和获得监管当局的支持非常有帮助。而且，这是至关重要的。对于你们来说，NCCN 至关重要。而对对我们来说，NCCN 有所帮助，这毋庸置疑。我们使用它作为其他指南也非常相关的论据。总的来说，我认为指南或多或少都倾向于同质化。确实，在某些国家/地区，这些指南更加灵活和开放，我认为这在一定程度上是受到医疗体系和你需要适应的报销政策的影响。

关于你提到的 NCCN 正在适应其他国家，我认为这是一个极好的倡议。几年前，我参与了将 NCCN 指南翻译成西班牙语的工作，不得不说，这真的很有帮助。我认为民众、临床医生，真的都乐于接受这类 NCCN 应该继续推广的倡议。

Xu 博士：

感谢你对全球指南建议的精彩讨论，感谢大家的关注。