

我国晚期胃癌临床研究在JCO发表 国人研究登陆国际舞台

▲ 本报记者 赵佩

近日，解放军第八一医院全军肿瘤中心秦叔逵教授和复旦大学附属肿瘤医院李进教授牵头的阿帕替尼治疗晚期胃癌Ⅲ期研究在《临床肿瘤学杂志》发表。结果显示，对于接受过两线及以上化疗的转移性胃癌患者，阿帕替尼可作为一种新型的治疗方案。与安慰剂相比，阿帕替尼单药能将晚期胃癌患者中位总生存期（OS）延长1.8个月，中位无进展生存期（PFS）延长0.8个月，且不良事件可逆可控。（JCO.2016年2月16日在线版）



李进 教授

研究结果 获益证据充分

该研究在全国32家分中心开展，随机、双盲，共纳入二线及二线上化疗失败的267例晚期胃或胃食管结合部腺癌患者，2:1随机分为阿帕替尼850 mg，qd试验组和安慰剂对照组。

研究结果显示，全数据分析集（FAS）中，阿帕替尼组与安慰剂组的中位OS分别为6.5个月和4.7个月，阿帕替尼组患

者的中位OS较安慰剂组延长1.8个月；符合方案分析集（PPS）中，阿帕替尼组与安慰剂组的中位OS分别为7.6个月和5.0个月，阿帕替尼组患者的OS较安慰剂组延长2.6个月。FAS中阿帕替尼组与安慰剂组的中位PFS分别为2.6个月和1.8个月，中位PFS延长0.8个月；PPS中阿帕替尼组与安慰剂组的中位PFS分别为2.8个月和1.9个月

（图1）。

该研究结果与Ⅱ期一致，进一步证明了阿帕替尼可改善二线及二线上化疗失败的晚期胃癌或胃食管结合部腺癌患者的中位OS和PFS，使患者获得生存获益。

在安全性方面，常见的3/4级不良事件为手足综合征、蛋白尿、高血压，这些不良事件可控制、可逆转。

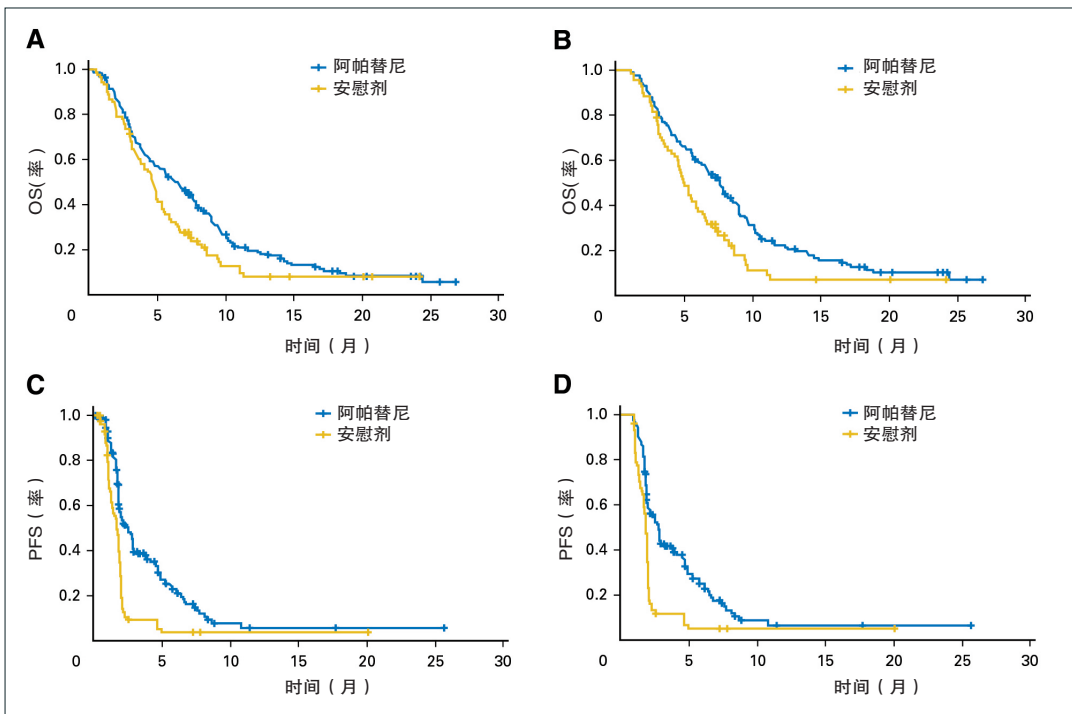


图1 总生存期及无进展生存期数据，A、C为全数据分析集FAS；B、D为符合方案分析集PPS

研究意义 晚期胃癌患者治疗新手段

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一。我国是胃癌大国，近期统计数据显示，我国每年胃癌新发病例约40多万例，发病率为36.21/10万（位于癌症发病率第2位），每年死亡约35万例，死亡率为25.88/10万（位于癌症死亡率第3位）。主要原因是我国胃癌患者发病隐匿，一旦发现往往处于晚期，丧失手术机会。

这些晚期胃癌患者的5年

生存率不足10%。对于这些患者，二线化疗后缺乏公认的标准治疗方案。阿帕替尼Ⅲ期临床研究的成功，为经历2种系统化疗失败后的患者提供了一种新的治疗手段。

2014年5月，在美国芝加哥召开的第50届美国临床肿瘤学会年会（ASCO 2014）上，“阿帕替尼治疗晚期胃癌的Ⅲ期研究”入选大会口头报告，并且收录为“Best of ASCO”

优秀论文，成为中国学者在ASCO年会上唯一获此殊荣的重要研究。

阿帕替尼Ⅳ期临床研究已于2015年3月27日启动，目标入组2000例，旨在更广泛的人群、更真实的世界中证实阿帕替尼治疗晚期胃癌的安全性和有效性，并分析有效人群，使阿帕替尼治疗的目标人群更明确，也为医生和患者提供更多的用药经验和治疗方案，使更多患者从中获益。

射频消融联合PD-1单抗 治疗癌症新突破

▲ 本报记者 赵佩

近日，苏州大学附属第三医院吴昌平教授、美国匹兹堡大学医学院卢斌峰教授及江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心蒋敬庭教授共同在《临床肿瘤研究》发表论文。研究结果显示，作为治疗结直肠癌肝转移的一种方法，射频消融术（RFA）被发现能在人原发性结肠肿瘤样本中引发抗肿瘤免疫应答；同时，给予小鼠RFA联用免疫检查点抑制剂（PD-1单抗）比单用其中一种方法能延长小鼠生存期。（Clin Cancer Res.2016,22:1173）



蒋敬庭 教授

研究结果 RFA可引发免疫应答

肝脏是最常见的结直肠癌转移部位，约20%结直肠癌患者确诊时存在肝转移（同期肝转移）。首先切除肝脏转移灶被认为是治疗肝转移主导的或原发肿瘤不可切除的或原发肿瘤易于管理的患者的最佳方案。对于这些患者，RFA被推荐为肝转移切除术的替代方案，尤其肝结节较小的情况。

RFA主要被推荐用于局部治疗，但之前很少有关于RFA免疫相关作用的研究。

研究者分析了来自苏州大学附属第三医院的78例患者的肿瘤样本，其中38例在治疗原发结直肠肿瘤前，首先接受了治疗肝转移的RFA。结果发现，RFA治疗肝转移后，原发结肠癌的T细胞浸润有了显

著的增加，同时肿瘤细胞和免疫细胞的免疫抑制分子PD-L1表达水平也有所增加。

RFA的这种作用提示，应用RFA有可能使原本对PD-1为主的免疫治疗无缓解的结直肠癌患者变为可缓解患者。

随后，研究者在小鼠模型上进行了实验，发现抗PD-1抗体能有效抑制RFA介导的PD-L1上调，RFA与PD-1阻断剂联用比单用两种方案更有效。目前，免疫检查点抑制剂在临床上已可用于结直肠癌患者，RFA或成为免疫治疗多发性转移患者的辅助治疗方案。

研究者计划进行一项Ⅰ期试验评估RFA与抗PD-1抗体联用治疗结直肠癌肝转移患者的疗效。

研究意义 RFA或成免疫治疗新辅助手段

当前，肿瘤的治疗除了手术、化疗和放疗三大常规治疗手段外，免疫治疗与肿瘤微创治疗也备受关注。现阶段，充分挖掘现有治疗手段的潜力，探索不同治疗手段的协同抗肿瘤作用机制，建立合理、有效的肿瘤综合治疗模式，对提高肿瘤患者预后及生存质量具有重要意义。射频消融是一种广泛应用于原发性肝癌、结直肠癌肝转移、非小细胞肺癌等恶性肿瘤的微创治疗方法。

与MDSCs扩增、Th1/Th2应答转化及PD-1/PD-L1表达上调，通过RFA联合PD-1单抗阻断能显著增强肿瘤浸润T细胞的抗肿瘤免疫应答水平，阻止RFA治疗后效应T细胞向调节性T细胞的转化，抑制肿瘤内MDSCs扩增。与此同时，该项目研究证实PD-L1检测对于筛选结直肠肝转移患者中适宜RFA/PD-1联合治疗的优势人群具有重要意义。

近年来，江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心以免疫卡控点靶向干预及肿瘤过继细胞免疫治疗为切入点，对肿瘤疾病进行精细分类及精确诊断确定肿瘤免疫治疗优势人群并建立疗效评估体系，将精准医学理念与肿瘤免疫治疗策略有机结合并进行临床转化，努力研发系列具有重要临床应用价值的肿瘤精准免疫治疗新策略并进行推广应用，造福了大批肿瘤患者。

该项研究历时四年，通过回顾性病例分析及小鼠移植瘤模型的实验研究，证实了RFA后期可出现肿瘤浸润T细胞活化后失能、肿瘤微环境中Treg