

食管-胃癌治疗的可能通路

Andres Cervantes-Ruiperez, MD, PhD

Hospital Clinico Universitario, Zaragoza, Spain

胃癌是一种异质性疾病，由至少两条流行病学、病因学、病理学、生物学甚至临床参数不同的通路组成。然而，目前食管-胃癌的治疗尚未考虑到生物学表型，而依旧按照传统的化疗方案统一实施。现已有很多关于胃癌基因改变的研究报道显示，不同的分子标记物可能与不同的胃癌临床参数相关（表 1）。了解这些基因的改变可帮助我们设计一些更合理的针对肿瘤进展、增殖、抑制凋亡、血管生成、浸润、转移等通路的治疗手段。

表 1. 分子标记物与胃癌临床病理学联系

标记物	涉及范围 (%)	病理学	临床参数
表观学			
高甲基化	普遍	弥漫型/肠型	
微卫星不稳定	31-39	肠型	分歧：良好/无差异
抑癌基因			
P53	47-74	弥漫型/肠型	与弥漫型胃癌分期相关
APC	8-34	肠型	MCC 24-33 弥漫型
DCC	12-49	肠型	
FHIT	49-67	-	与分期相关，与生存是否相关有分歧
粘附分子			
E-cadherin	54-83	弥漫型	-
α -catenin	83-92	弥漫型	-
γ -catenin	91-100	弥漫型	-
β -catenin	-	肠型	生存差
CD44	31-72		
CD44v6		肠型	肠型胃癌中生存差
酪氨酸激酶			
EGFR	35-81	弥漫型/肠型	与分期相关，与生存是否相关有分歧
HER2/neu	10-38	肠型	生存差
PDGFA	41-45	弥漫型/肠型	与分期相关，生存差
c-met	34-71	弥漫型	与分期相关，与腹膜播散相关
血管生成			
VEGF	-	肠型	与肝转移相关
NUDT6	-	肠型	复发高
转录因子			
SP1	-	-	与分期高及淋巴结转移相关

Wnt 通路的核心是 β -catenin 的调节，该通路具有从细胞表面信号如 E-cadherin 到核转位及核转录等多种功能。编码 Wnt 通路的基因突变与胃癌的形成相关，如 E-cadherin 功能缺失与约 50% 的弥漫型胃癌的发生相

关, 而 E-cadherin (CDH1) 中种系突变与其功能缺失相关, 进而与家族性弥漫型胃癌及遗传性弥漫型胃癌相关。同时, Wnt 通路也与肠型胃癌的发生相关。

在过去的几十年中, 随着针对实体瘤的新型生物学治疗的探索, 其治疗前景直接依赖于对其发病机制更好的了解, 即更好的了解谁、何时、以及如何支配标准的细胞毒药物发挥作用将会产生最好的效果。在食管-胃癌中, 目前已提出了几种可能导致更高侵袭性表型的机制, 而几种针对以通路为基础的治疗方法使我们能够进一步探索这些通路的主要效应者并证实其与临床疗效的关系。在恶性肿瘤生物学研究领域不断涌现的新理论为我们提供了新的靶向治疗手段, 其目的是选择性抑制或调节在信号转导通路中的某些关键蛋白, 而这些蛋白被认为在一定的肿瘤类型中选择性表达或过表达。

在食管-胃癌发生过程中主要涉及的与跨膜受体相关的通路主要为表皮生长因子受体-HER2 受体家族、IGF-1R、以及 c-met 受体信号通路。其他一些下游信号通路中相关的靶点包括 PI3K/PTEN/AKT/mTOR、RAS-BRAF-MEK、ERK 等, 这些通路导致细胞周期素激活、并进入细胞周期继而引起肿瘤增殖。

PI3K/PTEN/AKT/mTOR 通路中的细胞信号主要平衡细胞的存活与凋亡^[4]。该信号由生长因子及与酪氨酸激酶受体结合的激素如 EGFR、VEGFR 及 PDGFR 所激活, 这些受体激活 PI3Ks, 继而通过 AKT 及 mTOR 产生酶级联效应, 导致细胞存活、生长、血管生成, 而 PTEN 通过三磷酸磷脂酰肌醇的去磷酸化负向调节该通路并抵消 PI3K 的作用。该通路在食管癌中及 Barrett's 食管向食管癌转化的过程中激活, 并被证实在对铂类、紫杉类及氟尿嘧啶类药物耐药的过程中起重要作用。

在上消化道恶性肿瘤的研究中一个明显的信号网络就是血管生成, 现已有大量证据显示在大多数肿瘤包括胃癌中血管生成与肿瘤生长及转移相关。肿瘤血管网的形成涉及了大量复杂的信号通路, 包括血管生成因子、膜蛋白、信号转导级联系统, 最终导致血管生成。VEGF 是目前认为最有效且最特异的血管生成因子, 其在食管-胃癌患者肿瘤标本中的表达与复发及预后相关。肿瘤血管生成过程复杂, 因此针对血管生成信号通路的干预可能会提高抗肿瘤药物的疗效。目前, 血管蛋白-Tie2 轴是这种干预较理想的靶标, 血管蛋白-1 (Ang-1)、Ang-2、及 Ang-4 是 Tie2 受体的分泌型配体, 可激活一系列信号通路导致血管内皮细胞存活、增殖进而促进血管生成。

分子伴侣, 或称为热休克蛋白 (HSPs), 是一组进化保守且普遍存在的蛋白折叠中介分子。当蛋白遭受环境应激的损害时, 细胞显著表达该蛋白以调节应答、增强蛋白复性、恢复稳态并增强存活能力, 该过程称为热休克应答。很多蛋白受 HSP90 保护, 该类蛋白可被划分为以下几类: 类固醇激素受体、丝氨酸/色氨酸及酪氨酸蛋白激酶、CDK4、Akt/PKB、VEGFR、EGFR、src、融合癌蛋白 BCR-ABI(NPM-ALK)、及转录因子 (如 p53、HIF 1)。目前, 这些受 HSP90 保护的蛋白已证实分子伴侣在与肿瘤相关的信号传导通路中发挥重要作用。

如突变活化的酪氨酸激酶 v-src 即是其中一例, 在发现该原癌蛋白后, 又证实其与 HSP90 具有相关作用。基于目前所发现 HSP90 在肿瘤生物学领域的重要作用及相关 HSP90 抑制剂在临床领域的开发, 在未来的若干

年中该研究领域将会有令人欣喜的前景。

参考文献（略）

（翻译：陈映波）

食管-胃癌治疗的新介质

Heinz-Josef Lenz, MD

USC/Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, CA

胃癌、胃-食管结合部癌、食管癌是世界范围肿瘤相关死亡的主要原因。在西方国家，与其他恶性肿瘤相比，远端食管、胃-食管结合部及近端胃的腺癌正在以更快的速率增长。新近确诊的病人大多数属于进展期，总的5年生存率仍令人遗憾地保持在5%左右。目前，化学治疗是有远处转移病人的主要治疗方法。尽管最近的III期临床试验证明了奥沙利铂、多烯紫杉醇、卡倍他滨及伊立替康的效能，增加了进展期胃癌病人治疗的一整套选择，但仍迫切需要新的选项去提高进展期胃癌病人的疗效。

对有远处转移胃癌病人治疗策略中新介质的发展和整合是复杂的，因为它是一种异质性疾病，至少可分为两种不同的肿瘤实体，表现在流行病学、病因学、病理学及异常性上的不同。Lauren首次将肠型胃癌和弥漫型胃癌区分开来。肠型胃癌与幽门螺杆菌有关，通常位于全胃和胃窦部，常发生于老年病人及高危地理区域。相反，弥漫型胃癌常常分化差，多见于胃近端，并且发病率在患胃-食管返流的年轻超重病人中正在上升。弥漫型胃癌的预后通常不好。治疗策略尚未将这两种类型肿瘤及不同的分子机制区分开来。最近已有报道分子靶点（如HER2）表达的不同，最新数据提示靶向治疗对这两种肿瘤的疗效可能有所不同。上皮生长因子受体抑制剂和血管生成抑制剂代表了进展期胃癌靶向治疗进展的主题。

HER2

除了HER1和EGFR1外，越来越多的证据表明HER2的过表达在胃癌病人中的作用。有趣的是，HER2表达在肠型胃癌中高于弥漫型（34% VS 6%），在胃-食管结合部癌高于胃癌（32% VS 18%）。经过一些初步的单臂II期试验后，一个大规模国际间随机III期试验正在进行（ToGA试验），旨在评估标准化疗方案5-FU/DDP联合曲妥珠单抗作为一线方案对HER2阳性进展期胃癌的疗效。但已经在亚组中显示

显著地改善生存。

HER1

前期有关酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼和埃罗替尼在胃癌（包括胃-食管结合部腺癌）中缺乏疗效的报道后，单克隆抗体，包括早期的西妥昔单抗，都在最近已公布的试验中联合不同的化疗方案进行尝试。Pinto等发表了第一个II期试验（n=38），西妥昔单抗联合5-FU/CF/irinotecan(FOLFIRI)用于初次化疗的进展期胃癌或胃-食管结合部癌病人。他们在89%的胃癌和11%的胃-食管结合部癌病人中观察到了44%的客观缓解率（RR）。87%有远处转移及76%有两个或以上器官受累的病人中观察到缓解。缓解率在肠型和非肠型胃癌中同等分布。中位进展时间（TTP）8个月，中位随访时间11月，55%的病人仍存活。尽管先前的数据显示中位生存时间16个月，但该试验最终的分析表明中位生存时间是12个月。

VEGF, VEGFR

胃癌、食管癌病理标本中血管内皮生长因子（VEGF）的表达已被证明与肿瘤的复发和预后差有关。只有使用贝伐单抗或舒尼替尼的非随机II期试验见诸报道。贝伐单抗联合伊立替康、顺铂作为胃癌（51%）或胃-食管结合部腺癌（49%）一线化疗的II期试验（n=47）表明：90% PS评分中等病人的客观缓解率（RR）达到了55%，中位进展时间（TTP）8.3个月，中位生存时间12.3个月，化疗相关副缓解在预料之中。然而如此令人欣喜的效果却被下述贝伐单抗相关毒副缓解所破坏：2例胃穿孔，1例接近穿孔（总的穿孔发生率6%）；25%的病人出现III、IV级血栓缓解；4%出现III级出血缓解。第二个单臂II期试验（n=42）采用改良的多烯紫杉醇、顺铂、氟尿嘧啶方案联合贝伐单抗作为有转移的胃、胃-食管结合部腺癌的一线治疗。36例有可测量病灶病人的客观缓解率（RR）为64%，9%的病人病灶稳定。6个月

无进展生存期 (PFS) 83%，中位生存时间尚未获得结论，12 和 18 月的总生存率分别为 75% 和 22%。这个试验超过了预期疗效，加用贝伐单抗后，6 月无进展生存从 43% 提高到 63%。

EpCAM

主要的转移部位之一是腹膜转移，造成了临床上进展期胃癌病人腹水的产生。上皮细胞粘附分子 (EpCAM)，在胃癌及其它一些上皮肿瘤中超高表达，是三功能双特异性抗体的作用靶点。一项随机研究表明，腹腔内注射 catumaxomab 对 EpCAM 阳性上皮肿瘤导致的恶性腹水病人能显著延长免于腹水引流的生存时间。

结论

过去十年，我们对肿瘤生物学特性的认识已经有了极大地扩展。大量的潜在抗肿瘤靶点已经浮现，并且引致了与传统化疗或放疗联合的靶向治疗策略的发展。这些理性设计的治疗方案，利用分子靶点，提高了对肿瘤细胞的选择性，业已展示了令人满意的结果。能有效评估靶向治疗的可用分子工具正不断被提供，这样，选择合适的治疗使之最大化的获益是现实的近期目标。

参考文献 (略)

(翻译：孙晓卫)

2010 GI Cancers

Symposium 摘要

1 日本一项前瞻性多中心临床实验: 胃癌前哨淋巴结映像的验证研究

背景: 前哨淋巴结 (SN) 的概念促使黑色素瘤和乳腺癌外科分期发生重大变革, 这项技术有利于 SN 阴性的肿瘤转移病人避免由于不必要的预防性切除区域淋巴结而导致的各种并发症。对于早期胃癌 SN 映像的临床应用已争论多年。然而, 单个研究机构关于早期胃癌 SN 映像的研究结果基于检出率以及准确度去确定淋巴结的位置是可以接受的。我们猜想 SN 映像在获取早期胃癌病人个体信息和改进手术操作起着重要作用。

方法: 日本前哨淋巴结介导外科协会 (JSNNS) 已经启动了一个利用放射性胶体和蓝染料双示踪方法的多中心试验。2004 年到 2008 年间已有 433 例早期胃癌病人于 12 所综合医院入组。所有入组病人都在 JSNNS 进行登记以及签订 IRB 认可的协议。入组标准是临床分期为 T1N0M0 或

T2N0M0, 原发灶单个肿瘤直径少于 4 厘米并且未经治疗的病人。SN 映像通过 99m 锝锡胶体和异舒泛蓝作为双示踪剂。

结果: 取得 397 例早期胃癌病人的 SN 映像。根据我们制定的操作过程所获取的强放射性和/或蓝淋巴结的检出率为 97.5% (387/397)。SN 平均数是 5.6/例。在 57 例有淋巴结转移的病例中 SN 阳性的有 53 例。在我们的试验中通过 SN 定位检测转移的敏感度为 93%, 准确度为 99% (383/387)。在四例 SN 假阴性的病例中有两例为 T2 分期的肿瘤, 只有一例的转移性淋巴结超过 SN。

结论: 在 N0 的早期胃癌中, 我们的实验结果验证了 SN 的概念, 使减少 SN 阴性的早期胃癌病人的选择性胃切除术和改良的淋巴结切除术成为可能, 也成为临床上有用的减少侵入的外科操作流程。

(翻译: 邱海波)

2 CD44 基因的种系多形性与局限性胃癌临床预后的关系

背景: 细胞黏附缺失是人肿瘤生长的过程中重要一环, CD44 是在胃肠道肿瘤黏附转移的一类跨膜糖蛋白, 此外, 表达 CD44 的胃癌干细胞因其特定的表面标记物, 已经被证实提高了其对化疗或者放疗的耐受性而更不易死亡。我们先前的研究表明, 血管

形成通路中的种系多形性可能是局限性胃癌独立的预后影响分子指标。在此, 我们将开展研究探讨 CD44 的种系多形性是否为局限性胃癌的预后预测指标。

方法: 1992 年至 2008 年间, 外周血来自于 104 名局限性胃癌患者 (其中女性 41

名、男性 63 名, 中位年龄 57 岁, 范围: 26-85 岁), 所有的患者均来自南加州大学医学中心, 中位复发时间(TTR)为 2.2 年(95% CI: 1.7-4.4 年), 在中位随访时间 3.3 年(范围 0.1-14.6)期间, 中位总体生存时间为 4.5 年(95% CI: 3.4-5.7 年)。提取 DNA, 利用限制性片段长度 PCR 分析 CD44 基因潜在有功能的多态性(rs8193, rs187116, rs4755392, rs7116432)。

结果:所有的患者至少携带一个 G 等位基因(GG; AG), CD44 +4883G > A 基因位点(rs187116)具有明显更短的 TTR(2.1 年)相比于 AA 的具有 7.0 年的 TTR 患者($p = 0.036$,

log-rank 检验), 在调整(化疗、N-类别、种族)等共同变量后多因素分析显示, 具有 AA 等位基因的患者与 TTR 相关, 相当于其它患者至少携带一个 G 等位基因(GG; AG) (调整后 p 值 = 0.019), TTR 与其它三个已检测的 SNP's (rs8193, rs4755392, rs7116432) 相关性没有统计学意义。

结论:关于 CD44 基因种系多形性与局限性胃癌预后相关是我们首次报道, 我们此次探索性的研究将可以确保以后的临床实验顺利进行。

(翻译: 邱海波)

3 经左胸腹入路 (LT) 对比经腹部经膈肌(AT)切除贲门癌及贲门下癌的手术、随机、对照临床试验 (JCOG9502) 的最终结果

背景: JCOG 9502 第一次中期分析结果已于 2004 年 ASCO 会议报告和 2006 年柳叶刀肿瘤学杂志发表, 文章否认在食管胃交界 (EGJ) 中的贲门 (TC) 及贲门下 (SC) 肿瘤中 LT 优于 AT 的作用。经过对所有随机患者的随访, 在这里我们报告了该临床试验最终生存结果。

方法:入组标准, 包括病理证实为腺癌, 临床 T2-4 以及侵犯食管 3cm 以下, 小于 75 岁, 无远处转移, 各个器官功能完好。皮革胃和残端癌被排除在外。符合条件的患者在手术前被随机分配到接收 LT 或者 AT, 根治性手术后患者在肿瘤复发之前不允许接受辅助治疗。淋巴结清扫术包括 D2, 两组患者均清扫肾静脉以上的左腹主动脉旁淋巴结, 但其彻底的或有限的降低在纵隔 LT 和 AT 清扫的范围。主要研究终点是总生存期。术后情况, 死亡率, 呼吸功能和症状评

分进行了评价。一类错误为单向 0.1 的情况下, 预计样本大小为 250 例, 二类错误 0.2 检测增加 10% 的 5 年生存率。

结果:1995 年至 2003 年共随机患者 167 名, 中位随访时间为 7.7 年。LT 术后 3 例患者死亡, 但 AT 术后无患者死亡。正如预期的一样, LT 术后患者术后情况更差。AT 组和 LT 组的 5 年生存率分别为 51% 和 37%, 危险比为 1.36 (95% CI: 0.94, 1.99), 支持 AT 更受青睐。单向 Log-rank 检验 P 值为 0.95 (双向 p 为 0.10)。值得注意的是, LT 与 AT 相比, 其术后出现更多的呼吸功能, 体重和症状的恶化。多因素分析表明, HR 为 1.21。

结论:最终结果表明, LT 与 AT 相比并无总体生存优势, 甚至其总体生存更差, 且有更多的呼吸功能和症状的恶化, 在侵犯食管 3cm 及以下的贲门癌患者, 他们应接受经腹部经膈肌入路的手术。

(翻译: 邱海波)

4 早期胃癌内镜下切除作为根治治疗可行性的分析报告

背景: 内镜粘膜下层剥离术(ESD)是一种有望应用于胃癌的技术。本研究的目的是评价 ESD 作为潜在淋巴结转移阴性的早期胃癌根治术的可行性。

方法: 2005 年 1 月至 2009 年 3 月间, 连续收治 220 例通过 CT 和超声内镜诊断无淋巴结转移的病人, 他们均在韩国汉城圣玛丽医院接收 ESD 治疗。177 例病人通过长期随访结果分析。

结果: 144 个男性和 76 个女性病人入组 (平均年龄 63.9 岁, 范围 24-93

岁)。短期结果为整块及完全切除率分别是 97.3% 和 90.5%。一例病人死于 ESD 术中大量出血 (死亡率 0.45%)。在 24 个月的随访中期 (范围 2-53 个月), 3 例局部复发 (1.6%), 分别发生于 ESD 术后 3, 4, 和 28 个月。在随访期间, 两例病人死于其他疾病, 没有病人死于胃癌。

结论: 前瞻性分析表明 ESD 可达到医治目的, 并建议作为早期胃癌的选择性治疗方案。

(翻译: 邱海波)

5 291 例胃癌患者腹膜癌细胞阳性的意义分析

背景: 腹膜细胞学检查阳性是预测胃癌患者预后的不良指标, 我们研究之目的为更明确其预测预后作用。

方法: 从 1993 到 2009, 1,241 例患者进行腹腔镜探查并腹腔灌洗; 291(23%)例获得阳性结果。用多变量 Cox 回归分析确定腹腔镜探查初次分期后的疾病特异生存率(DSS)的预测因素。

结果: 198 名患者腹腔镜探查诊断为内脏转移并腹膜细胞阳性定义为 M1-Cyt+。其余 93 患者为 M0-Cyt+ (细胞学阳性但没有肉眼内脏或腹膜转移)。整组患者中位 DSS 为 1 年 (CI 0.9 to 1.1), 除了一名患者 58 月后病死。初次腹腔镜探查分期预测预后较差的 DSS 的独立预后因素为 M1-Cyt+, 肿

瘤位置和较差的身体状况,(见下表)。72 个患者(25%) 进行了肿瘤切除术: T1/2 = 11 (15%), T3 = 55 (76%), T4 = 6 (8%), 86% 有结节性病灶。手术切除患者更多是 M0 (72% vs. 19%, $p < 0.0001$)。261 名患者中以化疗为初次治疗的, 48 (18%) 进行二次腹腔镜探查以再次评估。其中, 21 名患者腹膜癌细胞仍然为阳性 (中位 DSS 1.4 年), 27 名患者则变为阴性 (中位 DSS 2.5 年, $p = 0.0003$)。

结论: M0-Cyt+ 患者 DSS 比 M1-Cyt+ 患者明显延长, 肿瘤位置、身体状况进一步预测 DSS。虽然长期生存之患者极少, 但是通过化疗使腹膜癌细胞由阳性转为阴性能显著延长 DSS。

(翻译: 黄春雨)

6 局限性原发性胃肠道间质瘤术后复发风险评估:北美多中心 III 期研究 ACOSOG Z9001

背景: 虽然依马替尼已经被证实能提高原发胃肠道间质瘤无复发生存时间 (Lancet 2009),但是究竟哪些患者应该接受治疗仍然没有定论。

方法: 713 名 KIT 高表达胃肠道间质瘤患者在接受边缘至少 3cm 的整块切除肿瘤手术后被随机双盲分为两组: 一组接受一年依马替尼治疗 (400mg 每天), 而另一则安慰剂治疗。患者定期复查 CT (每三个月一次 x8, 然后每六个月一次 x6)。620 名患者拥有完整的病理资料(核分裂数, 大小, 位置)。核分裂数由一中心病理学家根据每高倍视野下核分裂数的多少而划定。肿瘤复发风险依照 Miettinen 分级表中的肿瘤核分裂数, 大小, 位置来评估 (Sem Diagn Pathol 2006)。

结果: 37% 患者核分裂数 ≥ 5 , 41% 患者肿瘤大小 < 5 cm, 34% 5-10 cm, 25% ≥ 10 cm。肿瘤位置为: 胃 (62%), 小肠(31%), 直

肠(1%), 其他 (6%)。年轻患者(< 58 岁) 更多见于小肠 ($p < 0.01$) 而核分裂数分级较高($p < 0.05$)。肿瘤 ≥ 5 cm 常常伴高核分裂数 ($p < 0.0001$)。中位随访时间是 20 个月, 依马替尼治疗组的 2 年无瘤生存率 91%, 对照组是 74%。多因素分析, 高核分裂数($p < 0.0001$, HR 11.3), 肿瘤大小 ($p < 0.0001$, HR 2.0), 小肠位置 ($p = 0.02$, HR 1.7) 能预测无瘤生存时间。45% 患者 Miettinen 风险指数为低度, 24% 中度, 31% 高度。在依马替尼和安慰剂治疗组的低度风险患者的 2 年生存率分别是 98 和 98% ($p = 0.92$), 中度风险患者分别为 98 和 76% ($p = 0.05$), 而高度风险患者分别为 77 和 41% ($p < 0.0001$)。突变资料分析即将完成。

结论: 肿瘤大小, 位置, 特别是核分裂数等病理特征与原发胃肠间质瘤无复发生存时间密切相关, 也是用来选择患者进行依马替尼进行辅助治疗的重要指标。

(翻译: 黄春雨)

7 曲妥珠单抗联合化疗作为一线方案治疗 HER2 阳性进展期胃癌和胃食管结合部癌的 III 期试验的生活质量结果分析

背景: 国际随机化 III 期 TOGA 试验表明曲妥珠单抗联合化疗 (卡培他滨或者 5-FU 和顺铂 [XP/FP]) 治疗 HER2 阳性进展期胃癌和胃食管结合部癌相比 XP/FP 化疗能提高总体生存率(中位时间: 13.8 月 VS 11.1 月), 而不会带来明显的安全性负面影响。

方法: 584 名随机化患者中总共有 563 人按基线水平及每三周一次 (每个周期给药前的第一天) 完成了标准的 QoL 问卷 QLQ-C30 [第三版] 和 QLQ-STO22 [胃癌专用], 直至病情进展。总结及描述性统计两组患者每次随访相对基线水平发生的改变直至 64 周。QoL 作为第二结果。

结果: 试验中的患者依从性很高 (两组都大约 90%), 虽然 XP/FP 化疗组患者退出试验比曲妥珠单抗联合化疗组多。QLQ-C30: 两组患者在化疗期间 Global Health Status 指数皆上升, 特别是试验组(曲妥珠单抗联合化疗: 55 到 64 到 72; XP/FP: 55 到 61 到 71)。认知功能指数在治疗期间保持不变, 其他功能指数(身体的, 角色, 情感, 认知, 和社会) 在两种化疗后皆提高。不良事件指数和总的调查问卷指数显示生活质量在两种方案化疗后皆得到了改善。QLQ-STO22: 吞咽困难, 焦虑, 返流, 纳差等疾病特异性指数在第一个周期化疗后皆下降, 证明有好

转;而口干,味觉异常,躯体幻觉,脱发等症状在最后一次化疗则明显下降。另外更加详细的内容会在全文报道。

结论: TOGA 试验中的进展期胃癌和胃

食管结合部癌患者接受 XP/FP 联合曲妥珠单抗治疗能获得更长的生存时间而不降低生活质量。

(翻译:黄春雨)

9 在可切除胃癌中两种具有竞争力的淋巴结分期方案对比

背景: 新的淋巴结分期图表已经被建议采纳以改进 UICC/AJCC 分期中的淋巴结分期。基于概率系统和 LODDS 评分是两种截然不同的分期方法。我们比较这两种方法在 10887 名可切除胃癌患者 UICC/AJCC 分期预测总体生存率。

方法: 在一个以美国为主的大型多机构胃癌资料库,我们选出 10887 例 1988—2001 已经进行淋巴结检查的非转移性可切除的胃癌患者。我们对比每名患者用两种不同的分期图表所得的 UICC/AJCC N 分期之异同。计算两种不同的分期系统的四分位数后,我们分析每种方法的总体生存率曲线。我们用 long-rank 卡方统计来对比,大卡方提示

N 分期组间差别的改善。

结果: 中位随访时间 7.6 年(1 月-19 年),中位生存时间 2.0 年(95% CI: 2.0 - 2.1 年)。从所有的患者看来,我们发现 LODDS 和 LN Ratio 方法大致一致。然而,它们比传统的 UICC/AJCC 分期具有明显的优越性。在淋巴结阳性患者 (n = 6,835), LODDS 方法稍比概率方法好,当然它们都优于传统的 UICC/AJCC (见表)。

结论: 两种新的 N 分期比传统的 UICC/AJCC N 分期有更高的差别实用性。这些 N 分期方法能降低淋巴结数目对预测预后的影响,能和胃癌的预后结果更具相关性。

(翻译:黄春雨)

12 扩大窄带成像和放大白光成像于胃小凹陷性病灶的诊断差异: 一个前瞻性研究

背景: 胃癌在全球范围是第四常见恶性肿瘤,死亡率则为第二位。虽然早期检查和诊断能提高胃癌患者生存率,但用常规的白光成像(WLI)胃镜难以准确的诊断胃小凹陷性病灶(SDLs),包括胃炎和癌性病灶,窄带成像(NBI)被认为比 WLI 能更准确的诊断胃小凹陷性病灶,因为它联用放大胃镜后能更清楚的观察粘膜和微血管结构。研究的目的是对比放大 WLI 和放大 NBI 确诊

胃小凹陷性病灶的真正时间。

方法: 连续 53 个患者的 57 个病变用来分析: 30 胃癌和 27 良性病变。每个以前未能诊断的小于 10mm 的胃小凹陷性病灶确定用内镜检查,分别用放大 NBI 及放大 WLI 检查。胃小凹陷性病灶的内镜诊断按两种诊断方法分为两组。

结果: NBI 比 WLI 明显有更高的确诊率(79% vs 44%; p=0.0001),敏感性亦高(70%

vs 33%; $p=0.0005$)。特异性也高, 89% vs 67%, 但没有明显的统计学意义。两种方法所需要的诊断时间都是相等的。

结论: 早期确诊胃小凹陷性病灶有必要加用 NBI 检查。

(翻译: 黄春雨)

13 波兰人群中血白细胞 DNA 低甲基化与胃癌发生风险性关系

背景: 已有报道证实全面低甲基化增加了基因组不稳定性, 从而增加患肿瘤的风险。本研究旨在探讨外周血白细胞全面甲基化是否与胃癌患病风险性相关, 以及已知风险因素及甲基化相关的基因多态性是否改变这种关系。

方法: 1994-1996 年间, 我们在波兰华沙设计了一项基于人群的病例对照研究, 本研究包括 302 例胃癌患者及 421 例年龄及性别均匹配的对照人群。运用焦磷酸 PCR 测序法, 我们定量分析了基因组中两个富含 CG 重复序列甲基化水平, Alu 及 LINE-1, 以检测全面甲基化水平。

结果: 相对最高水平组, 在 Alu (OR=1.3, 95% CI=0.9-1.9) 或 LINE-1 (OR=1.4, 95% CI=0.9-2.0) 甲基化最低水平组胃癌患病风险最高, 虽然该趋势尚未获得统计学意义。这

种与 Alu 甲基化水平相关的风险在 70 岁以上人群中更加明显 (OR= 2.6, 95% CI=1.3-5.5, $p=0.02$), 对 LINE-1 而言, 这种风险相关性的强度在以下人群或因素中更加明显: 肿瘤家族史 (OR= 3.1, 95% CI=1.4-7.0, $p=0.01$), 饮酒 (OR=1.9, 95% CI=1.0-3.6, $p=0.05$), 吸烟 (OR=2.3, 95% CI=1.1-4.6, $p=0.02$), 不/少进食水果 (OR=3.1, 95% CI=1.2-8.1, $p=0.03$), CC 携带子 MTRR Ex5+123C>T 多态性 (OR=2.3, 95% CI=1.2-4.4, $p=0.01$), 以及 TT 携带子 MTRR Ex15+572T>C 多态性 (OR=1.7, 95% CI=1.0-2.8, $p=0.06$)。

结论: 本研究结果提示外周血白细胞 DNA 全面低甲基化与胃癌患病风险的相关性, 生活方式及基因因素可能改变这种相关性。

(翻译: 王玮 李元方)

14 荷兰人群 CDH1 基因系突变所致遗传性胃癌研究

背景: CDH1 基因系突变会导致遗传性弥漫性胃癌综合征 (HDGC), 易引发胃癌 (GC) 及小叶性乳腺癌 (LBC)。本研究报道所有荷兰家系中 CDH1 基因系病态突变的基因型/表型数据。

方法: 疑似 HDGC 的所有病源家系均于中央分子基因实验室行 CDH1 突变检测。在 CDH1 突变的家系中收集癌症数据, 如有可能则行组织学标本检测, 并收集行预防性

胃切除病例的突变携带者资料, 所有切除的胃标本均按规定行病理学研究。

结果: 在 6 个家系中发现 6 个不同的 CDH1 基因系突变。26 例患者因有症状而发现胃癌, 患者平均年龄 40 岁 (23-65 岁), 其中 3 例 <30 岁。在 18 例确诊胃癌的患者中, 17 例为弥漫性胃癌, 1 例为肠型胃癌。1 例患者因有症状诊断为小叶性乳腺癌。检测的 78 例家系成员中 38 例具有 CDH1 突变。38

例携带者中 19 例（年龄 18-61 岁）行预防性胃切除术，并有 2 例合并预防性乳腺切除术。在 4 例患者术后标本中发现小的弥漫性胃癌病灶，另 9 例患者的病灶中发现有多发的粘膜内病灶及 1 例 GIST 病灶。切除的胃大体标本将由专门的病理学家在本次大会上称述。在所有切除的乳腺标本中发现了浸润性小叶癌及多中心的 LCIS。38 例携带者中 2 例在拟行胃切除术前的胃镜检查中发现胃癌或癌前病变。5 例患者因感染、吻合

口漏、肿瘤残留行二次手术。3 个家系的 4 例患者中（其中 2 例证实为突变携带者）发现唇裂和/或上颌裂(CLP)。

结论：在荷兰尚未创办突变检测体系，为减少再次干预的需要，国家应针对 HDGC 患者建立专项的多学科义务治疗途径，而在采集胃癌家系的家族史时应包括对唇裂/上颌裂的询问。

（翻译：王玮 李元方）

16 具有潜在意义的胃腺癌预后分子生物学指标：一项 106 例的全基因组检测研究

背景：越来越多的证据表明胃腺癌(GAC)复杂的致癌过程中涉及了大量的基因改变。虽然关于 GAC 基因改变的报道很多，包括 CCNE, CMET, FGFR2, KSAM, E-cadherin 突变, KRAS, Tp53, 5q、17p 及 18q 杂合性缺失等等，这些分子事件导致 GAC 及其发展过程仍存在大量的未知因素。

方法：运用高密度(244K)单核苷酸数列比较基因组杂交(aCGH)系统对 43 例 GAC 样本行 aCGH 检测。针对每个 aCGH 探针，基于 2/0.15 倍阈值的对数的算法，每例样本均被分为 DNA 拷贝数正常、扩增或缺失。通过荧光原位杂交法(FISH)进一步对另一组样本(n=63)进行验证，其探针显影 19q13.3 为红色信号，着丝粒为绿色信号。19q13.3 扩增定义为：19q13.3/着丝粒>2.2。患者中位随访时间为 58m。

结果：aCGH 检测结果为在胃癌中 1271

个基因缺失，1449 个基因扩增。在这些检测到的基因中，11 个缺失的和 198 个扩增的基因与患者的预后有关。其中 48 个扩增的基因定位于 19q13.3，包括 CRX, DACT3, DKKL1, EHD2, EMP3, HIF3A, HRC, IGFL2, IGFL3, KPTN, LIG1, PNKP, 及 PTOV1。相比其他所有患者，19q13.3 上表达扩增基因(n=14)的患者预后不良(p<0.01)，且独立于传统的预后因素 TNM 分期。这些结果进一步由 FISH 法进行验证，结果发现 18 例 19q13.3 上具有扩增基因的患者预后不良。

结论：全基因组检测的方法鉴定出一些重要的关于 GAC 进展过程中的指标。19q13.3 上表达扩增的基因可能是胃癌发生发展过程中重要的预后分子生物学标志物，尚需进一步的功能研究以确认这些基因在胃癌中的潜在价值。

（翻译：王玮 李元方）

21 有/无症状的格鲁吉亚儿童幽门螺杆菌感染调查

背景: 幽门螺杆菌感染相关性疾病与儿童对幽门螺杆菌的暴露程度及社会经济状态有关。在 2003 年格鲁吉亚开展的一项关于 ≥ 18 岁的成年人幽门螺杆菌感染的初步研究显示其具有相当高的流行度(72%)，该研究应用 13C-尿素呼气试验 (Meretec Corporation, Lafayette, CO, USA)。另一相关研究显示在成人及儿童中胃肠道疾病均较为流行，而近期亦有报道称患癌症的趋势日益流行。因此，关于儿童有症状的胃肠道疾病与幽门螺杆菌感染的流行度已成为研究热点。

方法: 本研究采用横断面研究方法，随机选取 843 名 3-16 岁的幼儿园及小学儿童。有症状人群定义为至少具有 1 项胃肠道疾病症状，排除标准为年龄 < 3 岁或 > 16 岁、抽血前 3 个月内曾有服用抗生素史者。研究采

用酶联免疫吸附试验 (ELISA)，试剂由 Emory 大学 (USA) 实验室提供。向家长/监护人发放调查问卷并获得知情同意后行统计学研究。

结果: 问卷回访率达 100%，843 例儿童中 38.4% 为幽门螺杆菌检测阳性，58.4% 阴性，3.2% 回答较模糊。有症状儿童达 37.2%。在 303 例有症状儿童中幽门螺杆菌检测阳性者达 42.9%，而在 511 例无症状儿童中阳性者为 37.4% ($X^2 > 2$)，假阳性及假阴性率分别为 33.4% 及 57.1%。

结论: 儿童中幽门螺杆菌血清学阳性相当流行，有症状儿童较无症状儿童更高。在格鲁吉亚儿童及成人中幽门螺杆菌血清学阳性者较其他发展中国家更加普遍。儿童胃肠道疾病高发或由幽门螺杆菌血清学阳性引起。

(翻译: 王玮 徐大志)

22 对比胃镜及 CT 诊断进展期胃癌的评价

背景: 对胃癌原发灶的准确评价在判断化疗疗效及采取合理的治疗计划中相当重要，因此本研究比较胃镜及 CT 在判断化疗对胃癌原发灶疗效方面的重要性。

方法: 研究纳入 175 例未经手术切除的进展期胃癌，经化疗后以胃镜及 CT 评价疗效，其中 74 例行在 2 周内行胃镜及 CT 复查 (评价 141 次)。

结果: 在 87.2% (123 次) 的病例中，胃镜与 CT 评价保持一致，而在 7.1% (10 次) 的病例中二者评价有分歧。在出现分歧的病例中，结果均为胃镜评价进展 (PD) 而 CT 评价无充分反应/稳定 (IR/SD)。CT 评价弥漫浸润型病灶 (Borrmann 4 型) 较胃镜更难 ($P = 0.007$)。在考虑胃镜评价原发灶反应与全身反应是否一致方面，在 94.3% (133 次) 的病例中，行 CT +/- 胃镜检查的全身反应一致，但在另外的 5.7% (8 次) 中，评价出现分歧，最终行胃镜检查评价疗效均为 PD。在 32 次原发灶评价为 PD 的病例中，10 次 (31.3%) 仅凭 CT 评价为 IR/SD；而在 52 次全身评价为 PD 的病例中，8 次 (15.4%) 仅凭 CT 评价为 SD。

结论: 通常情况下仅行 CT 已可评价胃癌化疗的全身疗效，尽管部分情况下 CT 无法判断原发灶进展状况，而此时有必要行胃镜进一步评价。

(翻译: 王玮 徐大志)

23 胃肠道间质瘤(GISTs)伴发同时性腺癌

背景: 胃肠道间质瘤(GISTs)是一类起源于 Cajal 起搏细胞的间质恶性肿瘤, 预后差异较大, 其特点之一为易同时伴发其他细胞源性肿瘤。然由于该类肿瘤较罕见, 因此文献报道较少。本研究报道一组来自巴西南部两所医院的 GIST 伴发同时性其他肿瘤的患者, 目的是阐述 GIST 伴发同时性肿瘤的临床病理学特征。

方法: 回顾性分析 1998.01-2009.09 期间在该医院经手术/化疗的 100 例 GIST 患者, 行免疫组化染色包括 CD117、CD34、S-100、SMA、Desmin、cytokeratin AE1/AE3、及 Ki67, 临床分期按照 Shiu 及 Cols 分期(1982)。

结果: 14 例(14%)患者在拟诊治其他肿瘤时同时发现 GIST, 其中 4 例(28.6%)为妇科肿瘤, 肿瘤部位位于卵巢及子宫, 4 例(28.6%)为乳腺癌, 另 1 例伴发同时性两种肿瘤(结肠及乳腺)。在所有同时性 GIST 中, 78%为 1/2 级肿瘤。所有 GIST 在形态学上均表现为结节型且均被完整切除, 切缘阴性。

结论: GIST 伴发同时性其他部位肿瘤的发生率远高于其他类型肿瘤, 且常为偶然发现。如果这种伴发现象源于基因在环境因素影响下暴露于致癌物所致不稳定性, 则值得进一步研究。

(翻译: 王玮 徐大志)

26 微卫星不稳定 (MSI) 表型胃癌中的活化癌基因突变

背景: BRAF、KRAS、及 PIK3CA 基因突变在结直肠癌中常有报道, 这些活化的癌基因与肿瘤隐匿的 MLH1 甲基化及微卫星不稳定(MSI)相关。本研究目的为证实 63 例胃癌中 BRAF、KRAS、及 PIK3CA 基因突变频率, 同时亦研究 MLH1 甲基化及 MSI 情况。

方法: 采用 PCR 后测序法行突变分析, 亚硫酸氢盐处理的 DNA 研究 MLH1 甲基化情况, PCR 后单核苷酸重复序列基因分析研究 MSI。检验方法采用卡方检验及 Fisher 精确检验。

结果: 28.6%的具有 MSI 表型胃癌表达 KRAS 及 PIK3CA, 表达率分别为 17.5% 及 14.3%, 而 BRAF 未见表达; 79.4%(50/63) 的胃癌表达 MLH1 甲基化, 而其表达与女性

患者($p = 0.0001$)、肠型胃癌($p = 0.0007$)、较少的远处淋巴结转移($p = 0.0009$)及早期胃癌($p = 0.0215$)显著相关。所有活化的癌基因突变均与 MLH1 甲基化表型相关, 且本研究发现胃癌高发地区的胃癌发生率与具有 MLH1 甲基化表型的癌基因突变有关。考虑到部分胃癌具有 MSI 表型, 本研究运用单因素及多因素分析均显示在 5 个位点中 MSI 表型胃癌预后良好。

结论: 本研究结果显示了 KRAS 及 PIK3CA 在 MSI 表型胃癌中的突变率, 且提示在胃癌中所有癌基因突变均与 MLH1 甲基化相关。本研究证实了在胃癌形成过程中癌基因突变和 MLH1 甲基化发生类似, 且代表了 MSI 肿瘤的一种器官特异性。

(翻译: 王玮 徐大志)

27 肿瘤相关基因甲基化表型对以 5-FU 为基础的化疗反应及临床分析

背景: 胃癌在新加坡是第四大肿瘤致死原因, 在早期胃癌中以 5-FU 类为基础的化疗及新辅助化疗已显示能使生存获益, 然此类患者的复发率仍较高。在胃癌及结直肠癌中 5-FU 类药物是广泛应用的抗代谢化疗药, 在结直肠癌中已证实某些基因的高甲基化在 5-FU 类化疗中具有预后意义, 而在胃癌中尚未见类似报道。本研究旨在应用 DNA 甲基化状态作为胃癌 5-FU 化疗的预后评价指标。

方法: 检测 43 例经 5-FU 化疗的胃癌细胞株的 IC₅₀。为观察甲基化指标对 5-FU 的反应程度, 运用三个对 5-FU 最敏感及耐药的细胞株行甲基化阵列分析以检测 IC₅₀ 值。同时分析 13 例配对的经 5-FU 化疗的胃癌患者术后肿瘤标本中的甲基化阵列, 并将该 13

例标本按照临床预后结果如疾病进展时间及总生存进行分类。

结果: 敏感细胞株的 IC₅₀ 值低于 1.5 μ M, 而耐药株大于 100 μ M。甲基化阵列分析显示在敏感株及耐药株中 135CpG 位点甲基化程度不同。相对 5-FU 耐药株, 5-FU 敏感株在 127CpG 位点高度甲基化, 提示在体外实验中甲基化程度可能对 5-FU 耐药起重要作用。通过联合 28 个基因甲基化指标的体外药敏实验结果及临床样本, 本研究鉴定出 6 个可提示预后的甲基化指标。目前, 这些甲基化指标正用于证实另一组胃癌标本。

结论: 本研究鉴定出数个可用于预测 5-FU 化疗预后的指标, 这些指标可能为胃癌 5-FU 个体化治疗提供应用前景。

(翻译: 王玮 徐大志)

28 胃癌 CDH1 体细胞失活

背景: 在散发性弥漫型胃癌(DGC)中多种分子机制可导致 CDH1 功能失活, 高甲基化及体细胞突变被认为是最常见原因。约 50% 的散发性 DGC 显示 CDH1 启动子高甲基化, 30% 显示体细胞隐性突变。相反, 杂合性缺失 (LOH) 则较少有文献报道且只发生在约 5% 的 DGC 中。本研究旨在研究 86 例 DGC 患者的 CDH1 状态、临床病理参数及家族史。

方法: 应用亚硫酸氢盐处理的肿瘤 DNA 分析 E-cad 启动子甲基化, 运用侧翼引物扩增一段 221bp 的区域后测序。为寻找体细胞突变区域, 对 E-cad 热点区域进行扩

增后直接测序。为行 LOH 分析, 对肿瘤及相应正常组织粘膜的三个 CDH1 侧翼的卫星位点(D16S3025, D16S496, D16S3067) 进行扩增。

结果: 86 例 DGC 中 33 例(38.4%)存在 CDH1 表观遗传或基因突变, 其中最常见改变为启动子高甲基化, 占 31.4% (27/86), 另发现 3 例(3.5%)体细胞突变及 3 例(3.5%)LOH。本研究首次报道高甲基化与阳性家族史相关($p = 0.0238$), 且证实 CDH1 突变与肿瘤浸润深度尤其在 pT2 中相关(68.8%), 提示 CDH1 失活在胃癌发生发展过程中起抑制浸润基因作用。

结论: 考虑到启动子甲基化过程的可逆性特征, 去甲基化药物可能成为至少 1/3

DGC 患者的可选化疗药物。

(翻译: 王玮 徐大志)

29 应用术后标本中 ERCC1 的表达预测胃癌术后以奥沙利铂为基础的化疗患者的生存

背景: ERCC1 可协助预测胃癌辅助 5-FU+铂类化疗患者的生存。本研究主要评价瘤内 ERCC1 表达用于预测胃癌术后以奥沙利铂为基础的化疗患者生存的价值。

方法: 选取 57 例胃癌术后新鲜标本行定量 RT-PCR 法检测 ERCC1 表达。57 例标本中, 34 例术后行以奥沙利铂为基础的辅助化疗, 23 例单纯手术治疗。检测 ERCC1 表达与 RFS 及 OS 关系。

结果: 在辅助化疗组, ERCC1 低表达者 RFS 及 OS 比高表达者长(中位 RFS, 47 vs. 7m, $p = 0.01$; 中位 OS, 未确定 vs. 13m, $p = 0.007$); 而在单纯手术组, ERCC1 高表达

者 RFS 及 OS 比低表达者长(中位 RFS, 33 vs. 12m, $p = 0.038$; 中位 OS, 43 vs. 21m, $p = 0.004$)。多因素分析显示: 高 ERCC1 表达在辅助化疗组是预后较差的独立因素, RFS (危险比 2.77, 95% 置信区间 1.10-6.98, $p = 0.030$), OS (危险比 2.68, 95% 置信区间 1.08-6.63, $p = 0.034$); 而在单纯手术组, ERCC1 高表达是 OS 较好的独立因素(危险比 0.18, 95% 置信区间 0.04-0.81, $p = 0.025$)。

结论: ERCC1 低表达胃癌患者接受奥沙利铂辅助化疗获益度高, 而 ERCC1 高表达患者单纯手术获益度高。

(翻译: 王玮 王国强)

30 美国胃癌患者 HER2 表达状态

背景: ToGA III 期研究结果已证实 HER2 表达阳性的转移性胃癌患者可从曲妥珠单抗联合化疗中获益。ToGA 试验中 22% 的患者 HER2 表达阳性(IHC3+/FISH+), 本试验不包括美国患者。HER2 扩增中潜在的异质性、过表达及 IHC 不完全跨膜染色导致胃癌患者中 HER2 检测及确定阳性反应方面存在歧义。本研究再次运用 IHC 及 FISH 法检测美国胃癌患者的 HER2 状态以更好的定义 HER2 阳性。

方法: 在 MSKCC 分子诊断实验室检测 IV 期胃癌标本中 HER2 表达, FISH 法运用 FDA 批准的 ERBB2(HER2/NEU)

PathVysion 探针, IHC 染色运用 FDA 批准的抗-HER2/ neu Ventana's PATHWAY 兔单抗(克隆 4B5)直接抗内部 c-erbB-2 原癌蛋白区域(HER2)。HER2 阳性定义为 IHC3+ 或 FISH+ (≥ 2.2 HER2:17cen)。此外记录年龄、性别、吸烟史、病史、疾病分期、治疗及生存状态。

结果: 入组 60 例 IV 期胃癌患者, 其中有效病例 31 例(6 例女性, 25 例男性)。检测结果: 5(16%)例 FISH+(其中 4 例 IHC3+, 1 例 IHC2+), 1(3%)例 IHC2+/FISH 表达模糊, 24(77%)例 IHC0-1+(其中 11 例 FISH-)。3 例 HER2 表达阳性的患者已开始接受曲妥珠单

抗联合化疗作为四/五线化疗, 其中 1 例肿瘤扩散患者在接受第 2 程化疗后已证实具有临床反应, 表现为腹水减少, 腹痛减轻, 摄入量增加。

结论: 美国胃癌患者 HER2 阳性表达状态呈现类似 ToGA 试验报道的异质性。转移性胃癌 HER2 表达的预后意义仍不清楚。曲

妥珠单抗在未经治疗的 HER2 强阳性表达胃癌患者可能有效。一项曲妥珠单抗联合改良的多西紫杉醇、顺铂及 5-FU 化疗方案应用于 HER2 表达阳性胃癌患者的前瞻性研究即将开展。

(翻译: 王玮 王国强)

31 胸苷酸合成酶(TS)及亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因多态性及叶酸摄入量与以氟尿嘧啶为基础胃癌化疗疗效的关系

背景: 已有报道评估 TS (FU 的重要靶标) 或 MTHFR (叶酸代谢酶) 基因多态性变化与胃癌患者氟尿嘧啶 (FU) 治疗的疗效, 但研究结果仍具分歧。此外, 有研究认为 TS/MTHFR 多态性与叶酸摄入量间的相互关系在胃癌患病风险中非常重要。然而, 根据我们的研究经验, 目前尚无有关报道同时评估基因多态性及叶酸摄入在以氟尿嘧啶为基础的胃癌化疗中疗效的研究。

方法: 本研究回顾性分析了 132 例以氟尿嘧啶为基础化疗的胃癌患者中 TS/MTHFR 基因多态性变化对生存的影响, 并通过问卷调查评估叶酸摄入量。

结果: 中位 OS 11.3m (95% CI, 9.4-13.4 m), 中位 PFS 5.2m (95% CI, 4.1-6.3m)。在

Cox 多因素回归模型中, TS-3'UTR 6bp 插入, MTHFR677 TT, 及叶酸摄入 > 260 $\mu\text{g}/\text{d}$ 的患者预后较好。无论摄入叶酸量多或少, 具有至少 1 个有利基因型(TS-3'UTR 6bp 插入和/或 MTHFR 677 TT, n=33)的患者预后比无有利基因型的患者好(n = 99; OS 18.8 vs. 10.2 m; HR 0.52; 95% CI, 0.33-0.80; p = 0.004), 且 PFS 更长(HR 0.59; 95% CI, 0.38-0.92; p = 0.02)。未发现基因多态性变化与叶酸摄入具有显著相互关系。

结论: 本研究显示 TS / MTHFR 基因多态性变化及叶酸摄入量与以 FU 为基础的胃癌化疗患者的生存显著相关, 尚需行进一步前瞻性研究。

(翻译: 王玮 王国强)

32 关于 II/III 期胃癌术后 S-1 化疗预后指标的评估

背景: 已有文献报道对于不可切除的进展期胃癌瘤内胸苷酸合成酶(TS) mRNA 低表达状态是化疗敏感的重要指标, 但是对于术后辅助化疗该基因表达的作用尚未可知。本研究评估该基因及相关基因对于术后辅助敏感性的作用。

方法: 本研究分析 79 例经手术切除的

II / III 期胃癌, 其中 39 例接受术后辅助 S-1 化疗(S-1 组), 40 例单纯手术(单纯手术组)。运用实时定量 PCR (qRT-PCR) 方法检测经福尔马林固定、石蜡包埋、激光微切割后的术后标本中靶基因的表达。

结果: 除 TS (p = 0.034) 基因外, 两组基因表达无统计学差异。在 S-1 组, TS 低表

达者 RFS 及 OS 较之高表达者长($p = 0.021$, $p = 0.016$), 在单纯手术组无差异。RFS 及 OS 和淋巴结转移(N)程度($p = 0.038$, $p = 0.020$)及 TS 表达相关($p = 0.021$, $p = 0.032$)。多因素分析显示: TS 表达及淋巴结转移程度是影响 RFS 及 OS 的独立因素(TS: $p = 0.027$, p

$= 0.050$, N: $p = 0.048$, $p = 0.032$)。

结论: 本研究提示瘤内 TS 表达水平是胃癌患者术后辅助 S-1 化疗的独立预后因素。

(翻译: 王玮 王国强)

34 HLA-c 多态性作为局部进展期食管癌(EC)/胃癌(GC)以 5-FU+顺铂为基础的新辅助化疗的预测指标

背景: 由于自然杀伤细胞 (NK) 对肿瘤细胞的识别作用可能被各种治疗手段如放化疗所增强, 因此其可能在各种实体瘤中起重要作用。在分子水平, 这种作用部分基于 HLA-C 的表达。根据 77 和 80 位的两种氨基酸排列, 所有的 HLA-C 等位基因均可分为两个亚型, 如 C1 和 C2。本研究主要评估这些 HLA-C 亚型(C1C1, C2C2 或 C1C2)对胃癌新辅助化疗反应及预后的影响。

方法: 从 210 例分期为 cT3/4 Nx cM0 并行顺铂为基础的新辅助化疗的食管癌($n = 96$)及胃癌($n = 114$)患者的血液或非肿瘤组织中提取 DNA。运用 Luminex 技术对 HLA-C 进行分型。标准化的组织病理学类型、治疗反应评估及随访如前报道所述, 临床及病理学反应均与预后有关($p < 0.001$)。

结果: 83 例患者为 C1C1 纯合子

(HLA-Cw1, 3, 7, 8, 或 12), 29 例为 C2C2 纯合子 (HLA-Cw2, 4, 5, 6), 98 为 C1C2 杂合子。C1C2 亚型患者组织病理学反应明显较高($p = 0.023$)。在所有患者中 HLA-C 与总生存无关($p = 0.147$)。在 R0 切除($n = 162$)的患者中, C1/C2 基因型预后较好($p = 0.035$, RR 0.732, 95% CI 0.549-0.978), 而 C1C1 型预后不良 ($p = 0.036$, RR 1.808, 95% CI 1.041-3.144)。包括了 C1C2 基因型、ypT、ypN、组织病理学反应及等级的多因素分析显示 ypN($p = 0.004$)、组织病理学反应($p = 0.006$)及等级($p = 0.016$)为独立预后因素。

结论: HLA-C 基因型显示与化疗反应及预后相关, 但并非为独立预后因素。进一步深入研究 HLA-C 联合高度 KIR 多态性分析或更易揭示其与治疗反应间相互关系。

(翻译: 王玮 王国强)

35 胃癌术后辅助化疗患者细胞周期调节蛋白表达的预后意义

背景: 细胞分裂由各种名为癌基因及抑癌基因的细胞周期蛋白所调节。通常, G1 期细胞周期蛋白过表达及 cdk 抑制体缺失与各种肿瘤的预后不良相关。

方法: 本研究采用免疫组化方法检测了 679 例行根治性手术及术后辅助化疗的胃癌

患者标本中 Ki-67、cyclin D1、cdk4、p16INK4a、cyclin E、及 p27Kip1 的表达情况。所有入组患者均来自 Asan 医学中心 2002-2006 年间的辅助化疗临床试验, 标本源自患者术后蜡块 (1.5mm 肿瘤组织)。

结果: 单因素分析显示: cyclin

D1(p=0.001)及 p27Kip1(p=0.005)表达与 PFS 正相关, p16INK4a(p=0.033)表达与 PFS 负相关。利用 Cox 回归模型行多因素分析显示: 病理分期(pTNM 分期, $p<0.001$)、淋巴血管浸润($p<0.001$)、手术类型($p=0.011$)、cyclin D1 表达($p=0.009$)、p16INK4a 表达($p<0.001$)为 DFS 独立预后因素。当将患者按 cyclin D1 及 p16INK4a 进行分组后发现: cyclin D1 阳性表达及 p16INK4a 阴性表达组

预后最好, 而 cyclin D1 阴性表达及 p16INK4a 阳性表达组预后最差。

结论: 通常认为 cyclin D1 为癌基因而 p16INK4a 为抑癌基因, 因此 cyclin D1 过表达及 p16INK4a 缺失被认为是预后不良指标。然而本研究数据显示在胃癌中经过辅助化疗, cyclin D1 过表达及 p16INK4a 缺失患者预后较好。

(翻译: 王玮 王国强)

36 早发型胃癌及 E-cadherin 种系突变

背景: 早发型胃癌定义为 45 岁或更早发生的胃癌。虽然病因学研究胃癌与环境因素的累积效果有关, 但在青年患者, 基因通路可能较老年患者更为重要。早发弥漫型胃癌分为散发性及遗传性弥漫型胃癌综合征。CDH1 种系突变在这种遗传性肿瘤易感性中代表了最常见的基因改变。本研究主要报道青年弥漫型胃癌患者 E-cadherin 发生频率。

方法: 针对 21 例早发的散发性弥漫型胃癌进行 E-cadherin 基因筛查。从外周血中提取成分 DNA, 针对整个 CDH1 基因编码区域及内含子-外显子进行直接测序分析。

结果: 基因筛查显示了 2 个新型的种系

错义突变(9.5%), 经鉴定该突变为-63C > A 及 670C > T, 分别位于启动子区域及外显子 5, 编码区域改变为 R224C。这些错义突变在弥漫型散发型胃癌被首次证实, 迄今为止尚未见报道。

结论: 遗传性弥漫型胃癌是一种基于 CDH1 种系突变导致的遗传性常染色体综合征。而由于 E-cadherin 种系突变的高度外显率, 亦应针对青年散发性胃癌患者进行 E-cadherin 基因筛查。本研究报道了 2 个新的散发性弥漫型胃癌家系, 该先证者携带新的 CDH1 突变, 在无症状人群中具有高度遗传倾向性。

(翻译: 王玮 王国强)

37 利用葡萄糖调节蛋白 78 抗体 (Anti-GRP78) shRNA 编码的诱导性多功能干细胞, 通过诱导基因沉默旁路引起的细胞凋亡, 可以规避诺维本治疗进展期 GIST 时诱导的血管生成与肿瘤播散。

背景: 诺维本在治疗进展期 GIST 时, 因其能增强血管生成和细胞转移性, 会导致

肿瘤复发。这也是恶性肿瘤细胞内在的应激反应, 其可以通过增强 GRP78 (一种保护蛋

白)的表达来阻止细胞的死亡或凋亡,产生耐药性而继续生长,甚至转移。本文的目的是探讨利用 Anti-GRP78 shRNA 编码的诱导性多功能干细胞(iPSCs)来避免这种现象。

方法: 使用编码了一个 RNA 分子(67个核苷酸)的 DNA 载体,感染诱导性多功能干细胞(iPSCs)。这个 RNA 序列其实是一个发夹 RNA(shRNA),能抑制 GRP78 基因。然后将病者体内的 GIST 细胞移植入动物模型,使用诺维本喂食治疗。当肿瘤复发后,可见明显的血管生成增加与瘤细胞转移。这些产生耐药性瘤细胞的动物,转而使用上述的编码多功能干细胞治疗(iPSCs 治疗)。

结果: 给药后(使用 iPSCs 治疗),编码的干细胞转化出一个 siRNA 分子,产生持续的 RNAi 效应(基因沉默),通过基因

沉默旁路效应(GSBE)向周围邻近肿瘤细胞传播,从而阻断 GRP78 基因活性。肿瘤细胞停止生长,VEGF 与 bFGF 水平下降。PKG 上升以抑制 b-catenin。内皮细胞的前体细胞与肿瘤细胞的整合被中断,抑制了肿瘤血管的生成。肿瘤细胞因缺氧与失去营养而死亡,被机体清除。透射电子显微镜(TEM)可观察到肿瘤细胞的 I 型细胞程序性死亡(PCD)或凋亡,并导致旁路杀伤效应。因此,这种干细胞可以防止诺维本诱导的血管新生与肿瘤转移,根除耐药的肿瘤细胞。

结论: 用 Anti-GRP78 shRNA 编码的诱导性多功能干细胞(iPSCs)可以通过基因沉默旁路效应(GSBE)导致肿瘤细胞凋亡,防止诺维本治疗中诱导的血管生成和肿瘤播散。

(翻译:关远祥)

38 胃癌腹膜种植腹腔内化疗新策略: 泰素纳米颗粒

背景: 胃癌腹膜种植在治疗上困难重重,主要是因为各种抗癌药物无法渗入扩散的肿瘤细胞。虽然在一些胃癌腹腔种植和卵巢癌病例执行泰素腹腔(i.p.)化疗取得一些可喜的成果,但仍显不足,需要寻求更有效的药物传输系统(DDS)。

方法: 通过将泰素与水溶性双亲性聚和物 PMB-30w 混合来制备泰素纳米颗粒(nano-PTX: 直径 ~50nm),PMB-30w 是 2-甲基丙烯酰羟乙基磷酸胆碱(MPC)和甲基丙烯酸丁酯的共聚物。我们通过建立胃癌腹膜种植的动物模型来评估 nano-PTX 腹腔化疗的效果。在裸鼠腹腔内注入人胃癌细胞(MKN45P),分成两组:一组行 nano-PTX 腹腔化疗,一组行 PTX 腹腔化疗,分别定量测量腹腔种植结节内 PTX 的浓度。采用荧光标记 PTX,注入 PTX12-24 小时

后取出种植结节,测量 PTX 从结节表面渗入肿瘤的距离。

结果: 种植结节的数量与重量在 nano-PTX 组为 27%,PTX 组为 25%。中位生存时间:nano-PTX 组为 51.8 天,PTX 组为 41.8 天,有显著差异。分别在腹腔注药后 3h, 8h, 24h 这三个时间点测量,nano-PTX 组结节中的 PTX 浓度均比 PTX 组高。荧光标记的 PTX 渗入种植结节的深度(距结节表面):nano-PTX 组为 600 μ m,PTX 组大约 100 μ m。

结论: nano-PTX 腹腔化疗可以有效的治疗胃癌腹膜种植。使用 PTX 纳米颗粒进行腹腔化疗也是治疗癌症腹腔转移的一种新策略。

(翻译:关远祥)

39 PPAR β/δ 的激活剂 TGF- β 对人胃肿瘤发生的影响

背景: TGF- β 能抑制正常上皮细胞和早期肿瘤细胞的生长, 但对于进展期癌症则有明显的促癌作用。在许多晚期癌症患者中可观察到 TGF- β 1 的高表达, 往往与肿瘤潜在的侵袭性与转移性密切相关。为明确 TGF- β 1 在胃癌发生中的作用机理, 本文报道了胃癌患者中 TGF- β 1 对过氧化物酶体增殖激活受体 β/δ (PPAR β/δ) 表达的影响。

方法: 通过半定量 RT-PCR, Northern 杂交, western 杂交检测法分析 PPAR β/δ 及其靶基因的表达。使用 TGF- β 1 处理细胞, TGF- β 中和抗体和 siRNA 敲减 TGF- β 1 信号组件等方法来评估 TGF- β 1 对 PPAR β/δ 的调控。

结果: 我们发现在胃癌细胞中, 肿瘤产生的 TGF- β 能激活 PPAR β/δ 核激素受体

的转录。

TGF- β 激活的 PPAR β/δ 核激素受体的转录能被以下情况终止: siRNA 敲除 Smads 信号通路, 以及加入 PD098059 (MEK 特异性抑制剂) 或 UO126 (ERKs 抑制剂)。由此可见, TGF- β 诱导的 PPAR β/δ 转录是依赖 Smads 和 MEK/ERK 的存在。有趣的是, 阻断 TGF- β 介导的 PPAR β/δ , 会导致 p21waf1 和 p15ink4b 基因的高表达及增强肿瘤细胞对 TGF- β 抗细胞增殖作用的应答。

结论: 我们的研究证实 TGF- β 能激活 PPAR β/δ 的表达, 随后通过调低 p21waf1 和 p15ink4b 而抵消了 TGF- β 抑制细胞生长的作用。本研究也提出 PPAR β/δ 可以作为靶向治疗的标靶, 在进展期胃癌细胞中恢复 TGF- β 抑制细胞生长的作用。

(翻译: 关远祥)

41 肿瘤整合素等位基因的多形性与胃癌根治术后腹膜种植的相关性研究

背景: 胃癌发生腹腔种植后可选择的各种治疗方法的有效性疑虑被人们重新提出。很不幸, 至今仍无法预测腹膜转移的发生。临床前期的一些研究提出整合素可能在胃癌转移的过程中起到关键作用。本文主要探讨在胃癌根治术后出现腹膜转移或血道播散的病例中, 肿瘤整合素的多样性所起的作用。

方法: 在 pT3 胃癌根治术后出现腹膜转移或血道播散肿瘤的病例中, 检测肿瘤整合素的基因型。

结果: 腹膜转移与血道播散各自相关的

数据是互相独立的。(如图) rs2269772 (ITGA3) 的 G 等位基因(腹膜转移: 血道播散=48%: 84%, $p=0.0003$), rs2269772 的 A 等位基因(腹膜转移: 血道播散=16%: 0%, $p=0.007$), rs11902171 的 C 等位基因(腹膜转移: 血道播散=20%: 4%, $p=0.002$), rs11902171 的 G 等位基因(腹膜转移: 血道播散=41%: 64%, $p=0.04$), 弥漫性病变(腹膜转移: 血道播散=57%: 22%, $p=0.0008$), 肠组织(腹膜转移: 血道播散=36%: 71%, $p=0.001$)。

结论: rs2269772 和 rs11902171 的基因

型对于确定腹膜种植高危病人有决定性意义。从本研究派生出的可供选择的方法，利

于胃癌治疗策略的创新。

(翻译: 关远祥)

42 使用磷酸化蛋白质组学分析正常粘模化生和胃肿瘤组织，证实癌形成过程中关键的信号通道。

背景: 胃癌仍是世界上第二大恶性肿瘤。其发病机理目前比较明确的是: 胃癌的发生是多种复杂因素之间互相影响的结果, 包括细菌感染, 遗传, 环境及分子机制。众所周知, 胃癌不同的组织学亚型之间存在显著差异, 在组织发生中奇妙的分歧也十分突出。更好的了解这些事实, 无疑为我们对付这一癌症杀手有促进意义。激酶驱动的信号网络激活状态包含了与癌症相关的重要信息, 包括对治疗的应答。反相蛋白微阵列技术(RPPA)提供了一个极好的机会去了解信号网络。

方法: 在人体活检组织中使用 RPPA 显示出胃癌形成的磷酸化蛋白质组学数据。我们从帕多瓦(PADOVA, 意大利北部城市)临床解剖部门 II, 消化内镜科和外科部收集标本并行快速冰冻, 其中包括 10 例健康人内镜活检标本, 9 例胃粘膜化生标本, 20 例胃

癌标本(其中 10 例无淋巴结转移, 10 例有局域淋巴结转移)。将这些标本的组织细胞裂解进行 RPPA 分析。通过这一技术, 我们测量 52 key 信号蛋白的磷酸化水平。使用商品化软件进行分子网络分析。

结果: 我们发现信号通路的一个异常活化, 在癌细胞是由表皮生长因子受体(EGFR)激活, 在正常细胞是由 PDGFRb 激活。而且, 9 PK 的被磷酸化在癌细胞比化生细胞更明显, 提示其有可能参与早期的癌形成。

结论: 我们的结果为 RPPA 在癌症形成研究中的应用提供了依据, 在将来仍需要大量的研究来确认。此外还发现癌组织信号通路中的节点蛋白激酶较为独特, 可能有助于建立抑制这些激酶的标准化疗方案进行临床试验

(翻译: 关远祥)

44 靶向 Msi1 的脂质体 isRNA 联合多西他赛可抑制血管再生, 增殖, 迁移和侵袭, 抑制肿瘤干细胞、肿瘤母细胞及肿瘤细胞的转移, 可根治胃腺癌。

背景: 常规化疗的目的是为了消除癌细胞, 而本文的目的是通过抗转录分子靶点来消除癌干细胞从而阻止进展期胃腺癌的转移复发。

方法: 我们从耐药的病人身上收集转移

进展的胃腺癌细胞, 种植到免疫缺陷型动物体内。用聚乙二醇化磷脂脂质体介导的高剂量 Tc 治疗这些动物, 在它们的酰基链中包埋多西他赛,

脂质体中封装一个 21 碱基对的 siRNA

(靶向 Msi1)。这个胶体剂型我们把它叫做 LP/AS-Msi1/TXT。

结果： 给药治疗后，被细胞吞噬的 siRNA 释放出来，被 RISC 吸收合并（RISC 是一个稳定的蛋白-RNA 混合物）。然后 siRNA 被导向目标靶点 Msi1 mRNA，导致其断裂降解。这样会导致以下结果：Wnt 信号下调从而抑制 VEGF, survivin（存活蛋白），MMP26，Matrilysin（基质溶解因子），NRCAM（构建神经原相关的细胞粘附分子），和 CD44 以达到抑制肿瘤的转移，封闭 Wnt 导致 NRSF/REST and ENC1 下调以及封闭 BTB（就像 damain 基因一样）也会抑制癌干细胞的增殖，通过下调 Cldn1 抑制 Ctnn-Beta-TCF/LEF 会阻断肿瘤的发生。Msi1 的降低会抑制 Notch 信号通路，阻断癌

干细胞的自我修复。

多西他赛通过磷酸化 bcl-2 诱导凋亡或 type I PCD（I 型细胞程序性凋亡）来清除癌细胞。

bcl-2 的下降会导致 Beclin-1 的升高诱导细胞自噬或 type II PCD。微管的聚合会导致细胞周期中断从而抑制有丝分裂。BrdU9（5-溴脱氧尿嘧啶核苷）和 MTT（5-二苯基四氮唑溴盐）检测法分别可以展示出 DNA 合成和代谢活性的抑制。透射电子显微镜（TEM）可以观察到被抗原提呈细胞（APCs）和肿瘤毗连细胞介导的巨噬细胞旁杀伤效应。

结论： 本文阐明了在癌干细胞独特关键的通道分子靶点上来根除肿瘤的增殖，终结肿瘤的复发和转移是可行的。

（翻译：关远祥）

46 改良的多西紫杉醇+顺铂+5-FU(mDCF) vs. DCF+生长因子支持(GCSF)治疗转移性食管胃癌(GE)的 II 期多中心随机对照研究

背景： DCF 方案是转移性 GE 的标准一线治疗方案，但 80% 的患者存在 3-4 级非血液学毒性，另有 30% 的发热/中性粒细胞减少。为保证疗效的前提下减少毒性反应，本研究设计了一项改良的 DCF 方案。在此，我们报道来自 Memorial Sloan-Kettering 癌症中心胃癌委员会的关于 mDCF vs. DCF+GCSF 治疗转移性 GE 的初步研究结果。

方法： 初治的转移性 GE 患者随机分入 A 组(mDCF): (D 40mg/m², FU 400mg/m², L 400mg/m², FU 1000 mg/m²/d x2, C 40mg/m² d3 q14d)及 B 组(DCF): (D 75 mg/m², C 75 mg/m², FU 750 mg/m²/d x5, +预防性 GCSF

q3w)。首要研究终点为两组 6m PFS，以对照 DCF 方案 43% 的 6m PFS 历史对照。目标获益为各组 54 例患者，I/II 型错误各 0.1，并应用早期毒性反应终止规定。

结果： 入组 9 个中心的 61 例患者(Arm A, n = 30; Arm B, n = 31): 中位年龄 56 岁 (31-76), KPS 80% (70-100%), 男女比 47:14。最终有效病例 52 例 (24 Arm A, 28 Arm B)。最初 3 个月的 3/4 级毒性反应如下: Arm A: any (54%), 中性粒减少(38%), 中性粒减少性发热(4%), 恶心/呕吐/脱水(0%); Arm B: any (75%), 中性粒减少(43%), 中性粒减少性发热 (14%), 恶心/呕吐(25%), 脱水(7%)。两组毒性反应相关性住院: Arm A (20%, n = 5), Arm B

(54%, n = 15)。中位随访时间 12.5m, 有效性如下表。

结论: 在没有降低疗效的前提下, 即使在 DCF 同时给予预防性 GCSF 支持治疗,

mDCF 较之 DCF 耐受性更高。本研究中 mDCF 组 OS 为 14.9m。mDCF 方案为合适的胃癌联合化疗方案, 包括联合靶向药物。

(翻译: 王玮 王国强)

47 代谢无反应的局部进展期 I 和 II 型胃食管结合部腺癌患者化疗和早期化疗修正期间的 FDG-PET 连续应用: 一学术中心的经验报导

背景: 早期有研究表明诱导化疗期间的早期代谢改变能用于局部进展期 I/II 型胃食管结合部癌的个体化治疗 (MUNICON 试验, Lancet Oncology)。但是, 这些结果未能在其他中心重复。本研究的目的为 PET/CT 指导治疗在第二学术中心的推导。

方法: I/II 型局部进展期胃食管结合部癌 cT3/4 Nx cM0/1a 用内镜和 PET/CT 分期。PET/CT 在 14 天后重复。14 天后对比基线水平患者降低 35% 的 SUV 值, 被认为是代谢反应 (R)。患者进行 EOX 方案化疗。无反应者停止化疗, 马上手术。24 个 (结果见 ASCO GI 2009) 无反应者的低 R0 切除率提示我们应该改变概念。代谢无反应者现在进行术前放化疗 (RCTx: 45 Gy, 多西他赛, 顺铂)。

结果: 从 8-07 到 7-09, 45 患者 (41m, 4w, 中位年龄 62 岁), 其中 AEG I (n = 26) 或者 II (n = 19) 入组。一手术后患者显示肿瘤 FDG 低摄取率。一名患者化疗期间死亡。1

患者因不顺从而无手术治疗, 5 名患者正在化疗, 而 38 名患者手术切除。R0 切除率为 28/38 (74%)。4/38 (11%) 患者被认为是病理反应, 7/45 (16%) 患者临床反应, 26/44 (56%) 患者代谢反应。在引导阶段代谢学无反应的 5/9 (56%)、代谢学有反应的 9/12 (75%) 进行了 R0 切除。进行了同步放化疗后所有代谢学无反应的患者 7/7 (100%) 进行了 R0 切除 (p = 0.042)。代谢有反应中的 R0 切除率是 6/9 (67%)。引导阶段代谢无反应者无人病理反应 (0/9), 反之完成了 RCTx 后的代谢学无反应者 1/7 (14%) 为病理反应。所有患者的中位无复发时间为 12.6 月。(代谢反应者 12.6 月, 代谢无反应者 14.5 月 (p = 0.69))。

结论: 代谢无反应者经过两周的同步放化疗后能提高 R0 切除率。然而 I/II 型胃食管结合部癌同步放化疗后早期 FDG-PET/CT 未能预测其预后。

(翻译: 黄春雨)

49 胃癌术前/术后放疗研究: 随访、流行病学及终期结果

背景: 目前已有较多报道关于胃癌术前放疗的可行性研究, 本研究报道胃癌术前 (pre-RT) 及术后放疗 (PORT) 的效果。

方法: 分析 2000-2006 年间 SEER 数据库中行手术治疗的非转移性胃癌患者的 OS 情况, 运用 log-rank 检验比较 pre-RT、PORT、

及单纯手术患者的 Kaplan-Meier 生存曲线。利用 Cox 回归模型行多因素分析(MVA)。

结果: 入组 10304 例患者中 pre-RT 及 PORT 较之单纯手术组无生存优势, 但可使淋巴结阳性患者获益。pre-RT 患者较之 PORT 及单纯手术组淋巴结阳性率更低, 淋巴结切除率更高, 而在 T 分期及肿瘤大小方面无差异。多因素分析显示, Pre-RT、PORT、清扫淋巴结数目 ≥ 15 枚为生存独立预后因素, T 分期、N 分期、肿瘤大小、肿

瘤部位为死亡独立预后因素, 手术方式、肿瘤组织学类型并非独立预后因素; Pre-RT、PORT、清扫淋巴结数目 ≥ 15 枚为淋巴结阳性患者独立预后因素, 而 PORT 及清扫淋巴结数目 ≥ 15 枚为淋巴结阴性患者独立预后因素。

结论: 本研究结果支持 pre-RT 应用于胃癌患者, 但尚需前瞻性临床研究进一步验证。

(翻译: 王玮 王国强)

52 依维莫司应用于治疗后转移性胃癌的多中心 II 期研究的最终结果报告

背景: 依维莫司 (RAD001), 一种口服雷帕霉素哺乳动物靶向抑制剂 (mTOR), 不但在临床前的细胞和动物模型, 而且在胃癌患者身上已经证实有抗癌效应。为了评估依维莫司单药治疗的疗效和安全性, 我们进行了针对治疗过的转移性胃癌患者的多中心 II 期研究。

方法: 患者入选标准有: 病理已经证实为转移性胃癌, 根据 RECIST 标准至少有一个可测量病灶; 已经进行过 1-2 次化疗; 上次治疗已经出现 PD; ECOG 评分 0 或者 1。每天口服依维莫司 10 mg。首要研究终点为疾病控制率 (DCR) 包括 CR, PR 或者 SD。采纳 Simon 2-stage 设计(检验解说 DCR $\leq 30\%$, 1 型错误 5% [单侧] 和检验效率 85% 检测 50% DCR 的假设)。

结果: 54 名患者入组。1 人被排除, 因为他未曾以依维莫司治疗。剩余患者: 中位年龄 63 (30-77); 1/2 曾经治疗过 (51/49%)。中位治疗时间 57 天(范围 11-249 天)。单独

放射学复查: 没有观察到客观的效应, 但是 DCR 为 56% (28/50), 中位无瘤生存时间为 2.7 (95% CI: 1.6-3.0) 个月, 中位总体生存时间 10.1 (95% CI: 6.5-12.1) 月。20 患者发生三度不良反应 (AEs)。不良事件有: $>$ 大于 1 人低钠血症 (n = 5), 贫血 (n = 4), 乏力 (n = 3), 口腔炎 (n = 3), 食欲下降 (n = 3), 淋巴细胞减少 (n = 2), 肝功能异常 (n = 2), 高血糖 (n = 2), GGT 升高 (n = 2), 低磷血症 (n = 2), 和肠梗阻 (n = 2)。4 度不良事件见于 8 人。其中仅有 4 人被认为与依维莫司有关。不良事件为: 肿瘤出血, GGT 升高, 淋巴细胞减少和脑梗死。8 名患者因为不良事件而停止化疗。本试验安全性经验与依维莫司已知之资料一致。

结论: 这些结果表明依维莫司单药化疗治疗治疗后转移性胃癌是可以接受的。基于这些结果, 一个全球的转移性胃癌的随机化 III 期研究正在进行中。

(翻译: 黄春雨)

53 胃癌新辅助化疗患者化疗前/后腹腔游离癌细胞 (FPTCs) 表达的预后意义

背景: 免疫组化发现 FPTCs 是胃癌患者的独立预后因素。新辅助化疗能否消除腹水中 FPTCs 尚未可知。本研究主要观察胃癌新辅助化疗后手术患者 FPTCs 表达的预后意义。

方法: 行新辅助化疗前及手术中行腹腔镜探查联合 FPTCs 检测。化疗方案制定为顺铂 50mg/m² , 5-FU2000mg/m² , CF500mg/m², 至少一个周期。利用 Ber-EP4 抗体行免疫组化法检测 FPTCs。中位随访时间 3.6 年。

结果: 入组患者 61 例。化疗前 42 例 (69%) 患者检测 FPTCs 阴性, 19 例 (31%) 阳性; 化疗后, 42 例 FPTCs 阴性患者中 10 例转为阳性, 19 例 FPTCs 阳性患者中 7 例转为阴性。所有患者中位生存时间为 29m, 其中 FPTCs 阳性表达的患者 (化疗前为 19 例, 化疗后为 22 例) 中位生存期均为 13m,

而 FPTCs 阴性表达的患者 (化疗前为 42 例, 化疗后为 39 例) 中位生存期分别为 33m 及 37m。化疗后 FPTCs 表达与弥漫型胃癌 (Lauren 分型) (P=0.046), T 分期 (P=0.018), 淋巴结阳性 (P<0.043), ypM1 (P<0.0001) 以及切缘阳性 (P<0.0001) 有关, 而与临床反应率无关。多因素分析显示: ypN 分期 (P=0.014), 临床反应率 (P=0.004) 及化疗后 FPTCs 表达 (P=0.004) 为独立预后因素。在 R0 切除的患者中, 多因素分析显示: ypN 分期 (P=0.01) 及临床反应率 (P=0.004) 为独立预后因素, 而化疗前后 FPTCs 表达并非独立预后因素。

结论: 新辅助化疗对 FPTCs 表达无影响。FPTCs 表达阳性提示预后不良并可作为危险因素。在 R0 切除的患者, FPTCs 表达并非独立预后因素。

(翻译: 王玮)

54 表阿霉素+顺铂+卡培他滨 (ECX) 对比顺铂+卡培他滨 (CX) 方案用于进展期胃癌的 II 期随机对照研究

背景: 现已证实表阿霉素+顺铂+卡培他滨 (ECX) 及顺铂+卡培他滨 (CX) 方案应用于进展期胃癌均有效。本研究目的在于评价其作为进展期胃癌一线治疗的安全性及有效性。

方法: 病理证实且未经化疗的进展期胃癌患者随机接受 CX 方案 (顺铂 75 mg/m² iv d1+卡培他滨 1000 mg/m² p.o bid d1-14) 或 ECX 方案 (表阿霉素 50mg/m²+顺铂 75 mg/m² iv d1+卡培他滨 1000 mg/m² p.o bid

d1-14), 每三周一程。首要研究终点为无进展生存 (PFS)。

结果: 91 例入组患者中, 45 例 CX 组, 41 例 ECX 组。CX 方案共计 241 程 (中位疗程 6 程, 1-12 程), ECX 方案共计 201 程 (中位疗程 5 程, 1-11 程); 治疗持续时间相当 (4.4 vs. 4.2m); 两组患者耐受性良好; 3/4 级毒性反应无明显差异 (80 vs. 78%, P=0.516); 但 CX 组无因毒性反应而终止治疗, 而 ECX 组为 12%; 治疗反应率相当 (38

vs. 37%), PFS 相当 (6.4 vs. 6.5m)。基于患者基线水平相当, 两组治疗方案在疗效方面无差异。

结论: CX 及 ECX 方案作为进展期胃癌

一线治疗均有效, 安全性良好。考虑到两者疗效相当, CX 方案作为进展期胃癌一线治疗更为合理。

(翻译: 王玮)

55 针对 cT1N0-1/T2N0 分期胃癌行腹腔镜下远端胃癌根治术的 II 期研究

背景: 腹腔镜下远端胃癌根治术的可行性及安全性尚未得到前瞻性研究的充分证实。我们在 Yokohama 城市大学附属医院开展了一项针对 cT1N0-1/T2N0 分期的腹腔镜下远端胃癌根治术的 II 期研究。

方法: 入组标准包括: 病理证实胃腺癌, 临床分期 T1N0-1 或 T2N0, M0, PS 0 或 1 分, 各器官功能耐受手术。分组: (第一组) 针对高分化粘膜内癌, N0, 切除范围为 D1+No.7,8a (D1+ α); (第二组) 针对 T1N0, 切除范围为 D1+No.7,8a,9 (D1+ β); (第三组) 针对 T1N1 或 T2N0, 切除范围为 D2。首要研究终点为并发症发生率及死亡率。研究终止点定为在入组 60 个患者前出现 3 例治疗相关性死亡 (TRDs), 获益观察期为 5 年, 观察治疗可行性及安全性。

结果: 08/2004 至 07/2009 间共计入组

193 例患者 (其中第一组 13 例, 第二组 162 例, 第三组 18 例)。中位年龄 64 岁 (24-83 岁), 中位体重及质量指数 57.0kg (33-99kg) 及 22.1 (17.0-34.3)。行 D1+ α 术者 7 例, D1+ β 术者 163 例, D2 术者 23 例。中位出血量 35ml (0-2900ml), 其中 4 例出血量超过 500ml, 2 例术中输血。中位手术时间为 242min (134-595min)。6 例患者中转开腹, 其中 4 例由于出血量大, 1 例术中诊断 T2N1, 1 例术中诊断 T2N2。中位淋巴结清扫数目 44 枚 (9-114 枚)。4 例出现手术并发症, 1 例出现 3° 机械性梗阻, 1 例 3° 肺炎, 1 例 2° 胰漏, 1 例 2° 吻合口漏。无治疗相关性死亡。

结论: 针对 cT1N0-1/T2N0 分期胃癌行腹腔镜下远端胃癌根治术可行且安全。

(翻译: 王玮)

59 手术联合 S-1+静脉及腹腔注射紫杉醇治疗胃癌伴腹腔转移

背景: 胃癌伴腹腔种植患者预后极差, 单纯化疗或手术无法显著提高生存。

方法: 诊断为进展期胃癌的患者行腹腔镜分期, 如发现腹腔种植或腹水涂片证实存在癌细胞者接受化疗。化疗方案选用我们已在 II 期临床试验中证实有效的 S-1 及静脉加腹腔注射紫杉醇。S-1 剂量为 80 mg/m² d1-14, 紫杉醇剂量为 50 mg/m² 静脉滴注及

20 mg/m² 腹腔注射 d1,8。临床反应率通过 CT, 胃镜, 腹水细胞学涂片及二次腹腔镜探查评价。化疗后如考虑可行 R1 切除者行手术切除, 术后尽可能早期继续行化疗。主要评价指标为术后总生存 (OS)、无复发生存 (RFS)、并发症发生率及死亡率。

结果: 58 例患者中, 30 例经化疗好转后行手术治疗 (其中 24 例为肉眼腹腔种植,

6例腹水涂片证实存在癌细胞)。术前中位化疗周期3程(1-16程)。25例行全胃切除加淋巴结清扫,5例行远端胃切除加淋巴结清扫。中位生存时间34.5m,中位RFS为26.3m,2年OS为71%。首次复发部位位

于腹腔者10例,其他脏器者6例。术后并发症包括2例吻合口漏及2例胰漏,经保守治疗后好转,无治疗相关性死亡。

结论:手术联合S-1+静脉及腹腔注射紫杉醇治疗胃癌伴腹腔转移是安全且有效的。

(翻译:王玮)

60 进展期胃癌 D2 术后辅助放化疗对比辅助化疗研究

背景:胃癌是韩国最常见恶性肿瘤。术后辅助放化疗在美国已成为胃癌标准治疗方案。本研究目的在于观察进展期胃癌 D2 术后辅助放化疗对比辅助化疗的疗效及毒性反应。

方法:入组标准包括IIIA, IIIB, IV(M0)期胃癌患者, A组方案为D2根治术后辅助放疗+FP(5-Fu+顺铂)方案化疗, B组方案为D2根治术后辅助FP方案化疗。A组先行1程FP(5-FU 1000 mg/m² civ d1-5, 顺铂 60 mg/m² d1), 继行4500cGY (180cGy/d)放疗, 其间口服卡培他滨 1650 mg/m²/d, 放疗结束后1m, 继行3程FP方案化疗; B组行6程FP方案化疗。

结果: 01/2002至12/2004共入组患者61例, A组31例, B组30例。中位随访时间77.2m(24.1-92.8m)。两组5年DFS及OS无显著差异(76.7% vs. 59.1%, p = 0.222), (70.1% vs. 70.0%, p = 0.814)。A组7(22.6%)例复发(4例局部复发, 3例远处转移), B组12(40%)例复发(7例局部复发, 5例远处转移); 两组3/4°中性粒细胞减少分别为48.5% vs.22.9%; 3°恶心/呕吐发生率分别为6% vs.14.6%; 无3/4°手足综合征; 无治疗相关性死亡。

结论:进展期胃癌D2术后辅助放化疗对比辅助化疗疗效相当。

(翻译:王玮)

61 一项开放、多中心、前瞻性的II期临床研究中中期报告: 紫杉醇联合卡培他滨以及卡培他滨维持治疗运用于转移性或者复发性胃癌的一线化疗

背景:紫杉醇在进展期胃癌已经被证实有效,我们将在这项多中心、前瞻性的II期临床研究中评估此类联合一维持治疗(PX-X)的可行性。

方法:先前未经任何治疗的转移性胃癌患者,签署知情同意、有客观靶病灶、KPS

≥70以及各器官功能完好的患者入组该研究,紫杉醇给药剂量为80mg/m²静滴3hrs, D1、D8, 卡培他滨1000mg/m², BID, D1-D14, 每3周1周期,持续进行直至化疗完6周期或由于严重副反应患者退组,接着患者接受卡培他滨以同样剂量维持治疗

直至肿瘤进展或者出现 AE, 疾病进展时间 (TTP)、客观反应率 (RR)、疾病控制率 (DCR)、总体生存时间 (OS) 以及毒副反应评估均为此实验的研究终点。

结果: 自 2006 年 12 月开始, 在 21 个中心共入组了 181 名患者, 126 名 (男 81 名, 女 45 名) 患者至少接受了 3 个月的随访, 中位年龄为 57 岁 (23 岁-80 岁), 患者接受的中位化疗周期数为 6, 共有 3 例 CR 以及 54 例 PR (RR 45.3%), 45 例患者疾病稳定 (35.7%), 24 例 (19.0%) 患者肿瘤进展。疾病控制率为 80.9%, 在中位随访时间 14 个月后, TTP 为 183 天, OS 为 370 天

(95%CI:320.9-419.1), CR/PR 患者的 OS 明显比 SD/PD 患者长 (549d vs 311d, $p = 0.003$), AE 均为比较温和, 3/4 的 AE 主要是中性粒减少 (11.9%), 白细胞减少 (10.3%), 脱发 (10.3%), 恶心/呕吐 (4.8%), 神经毒性 (4.0%), 手足综合征 (4.0%), 肝功能损害 (4.0%), 腹泻 (4.0%) 及乏力 (3.2%)。所有患者无出现治疗相关性死亡。

结论: 该治疗-维持 (PX-X) 方案对进展期胃癌一线化疗具有良好的应用前景。我们将会开展 III 期临床研究进一步评估该联合化疗方案。

(翻译: 邱海波)

62 S1 联合奥沙利铂(SOX)运用于进展期胃癌一线化疗的多中心

II 临床实验结果更新

背景: 在日本 S1 联合顺铂是进展期胃癌 (AGC) 的一线化疗的标准方案之一, 而奥沙利铂联合氟尿嘧啶在 AGC 同样也是有效的, 因此我们设计该临床研究评估 S1 联合顺铂在 AGC 的化疗的有效性与安全性。

方法: 入组标准为: 病理学证实为转移性胃癌、至少有一个可评价病灶、之前未接受任何化疗、ECOG PS 评分 0-2 分、足够的器官功能、已签署知情同意书。奥沙利铂 (100 mg/m²) 在每周期第 1 天给药、S1 则 (80 mg/m²/day) 连续口服 14 天, 休息 1 周, 每 3 周重复, 初始研究终点为反应率 (RR)。RR、无进展时间 (PFS)、治疗失败时间 (TTF) 以及安全性评估的截止时间为 2008 年, 而总体生存时间分析的截止时间为 2009 年 7 月。

结果: 自 2007 年 4 月至 12 月, 在日本 8 中心共入组了 55 例患者, 其中有 51 例评估了有效性、54 例评估了安全性, 中位年龄为 63 岁 (范围: 30-77 岁), 其它资料如下:

男/女: 34/17; PS 0-1/2: 50/1; 混合型/肠型: 35/16; 不可切除晚期/复发: 47/4, 接受化疗的中位周期数为 6。RR 为 59% (30/51; 95% CI, 44-72), 疾病控制率 (CR + PR + SD) 为 84% (43/51; 95% CI, 71-93)。一例患者化疗后达到 PR 随后接受了根治性胃癌切除术, 病理报告为 CR。至 2009 年 7 月, 中位随访时间为 16.5 个月, 中位总体生存时间为 16.5 个月 (95% CI, 13.2-22.3 个月), 中位 PFS 为 6.5 个月 (4.8-11.2 个月), 中位 TTF 为 4.8 个月 (4.0-5.6 个月), 一年生存率为 71% (95% CI, 58-83), 主要的 3/4 毒副反应包括: 中性粒细胞减少 (22%), 血小板 (13%), 贫血 (9%), 厌食 (6%), 乏力 (6%), 白细胞减少 (4%), 呕吐 (2%), 腹泻 (2%), 神经毒性 (4%)。

结论: SOX 具有良好的耐受性, 其疗效也具有运用前景, 具有取代 S1/顺铂在 AGS 中地位的潜力, 我们正在计划开展该方案的 III 期临床研究。

(翻译: 邱海波)

64 IPI-504 (retaspimycin 氢氯化物) 对比安慰剂运用在激酶抑制剂治疗失败的胃肠道间质瘤(GIST)患者的 III 期临床实验

背景: IPI-504 是一种新的 HSP90 伴侣分子阻滞剂, 其治疗伊马替尼或者舒尼替尼治疗失败的进展期 GIST 患者的 I 期临床实验中证实有效, 无进展时间(PFS)达到 12 个月以及总体反应率为 3%, 基于以上数据, 我们设计该 III 期临床实验。

方法: 该随机、安慰剂对照、国际多中心的临床实验的初始研究目的在于评价 IPI-504 在伊马替尼和舒尼替尼治疗失败的转移性或者是复发 GIST 患者的有效性, 在该实验之前的任何治疗均可以接受, 最初的有效性评估目标为 PFS, 患者被随机分为接受 IPI-504 (400 mg/m²)或者是安慰剂治疗, 每 3 周为 1 周期, 前 2 周每天静脉注射药物 30min, 每天 2 次, 后一周休息, 依次重复。疾病被证实进展后允许横跨至 IPI-504 组接受治疗。

结果: 共有 47 名患者入组了该研究,

中位年龄为 59 岁(± 12.4 岁), 自诊断后的中位时间为 5.3 年(± 2.5 年), 其中男性患者占 68%。62%的患者之前曾接受过大于 3 项治疗, 98%患者曾手术, 19%的患者曾接受肝转移瘤切除术。该临床实验被提前终止, 原因是 IPI-504 组出现了 4 例患者死亡, 均被认为是药物相关性死亡, 包括肾功能衰竭、肝功能衰竭、代谢酸中毒以及心肺骤停。在 4 例死亡患者中均出现了 3/4 度的 AST 或 ALT 异常。对所有资料的全无效分析正在进行当中。

结论: 这是第一项有两 TKI 药物治疗失败 GIST 的安慰剂对照随机临床实验, 在这些先前接受过很强治疗的患者人群中, IPI-504 在这种剂量强度耐受性较差, 该临床研究被提前终止, 完整的全无效分析结果将会在 1 月公布, IPI-504 将会在更低的剂量在其它肿瘤继续开展临床实验。

(翻译: 邱海波)

65 改良 FOLFOX6 (mFOLFOX6)和厄洛替尼作用于转移性食管(Eso)及胃食管交界部(GEJ)腺癌患者的 II 期临床实验中期报告

背景: 对于上消化道肿瘤不同的流行病学及分子病理特点的认识逐渐增多, 厄洛替尼(E)已经被证实 在 Eso/GEJ 腺癌患者中有效而远端胃癌中无效, mFOLFOX6 则是 Eso/GEJ 腺癌常用有效的细胞毒化疗方案, 本研究旨在评价 mFOLFOX6 + E 在转移性 Eso/GEJ 腺癌的有效性及安全性。

方法: 初诊转移性 Eso/GEJ 腺癌(Siewert

class I/II)患者给予了奥沙利铂 85 mg/m², 5-FU 400 mg/m², LV 400 mg/m², D1, 5-FU 2400 mg/m² 48h 持续泵入, 以及 E 150 mg PO, 每天一次, 该治疗每 14 天重复 1 次。首要研究目的为改善以奥沙利铂为基础化疗的客观缓解率, 从 34.8% (Al-Batran, SE, JCO 2008)至 44.8%, 次要研究目的包括毒性、总体生存时间(OS), 38 名患者的获益基

于 10% 的一类错误以及 90% 效力。

结果: 至目前为止, 共有 30 名患者已经接受治疗及评价, 中位年龄为 59 岁(范围: 36-79 岁), 所有的患者 ECOG 评分为 0 或者 1 分, 我们观察到 14 例部分缓解, 1 例完全缓解 CR (ORR of 50%, 95% CI: 32.1-67.9%), 12/40(40%)患者疾病稳定, 在 7.5 月的中位随访期间, 中位总体生存时间为 11.0 月(95% CI: 7.8-12.6 月), 86.5% 的副反应为 1-2 度, 13.5% 为 3-4 度。3-4 度的副反应包括有: 腹泻/脱水(24%), 中心粒细胞减少(9%), 皮疹(9%), 疲乏(9%), 以及外周神经

病变(6%)。基因(KRAS, BRAF, EGFR)突变及 HER2 扩增情况与 FOLFOX+ E 临床反应之间的关系正在研究, 以后将会公布最终结果。

结论: 我们的研究超越了反应率 50% 的这个关卡, 在 Eso/GEJ 腺癌, mFOLFOX6+ E 是有效且毒副反应可以接受的一个方案, 一旦该令人鼓舞的数据被证实, FOLFOX +/- 厄洛替尼将会被进一步发展运用, 据我们所知, 这是第一个选择性靶向药物与化疗联合治疗在上消化道肿瘤开展的临床实验。

(翻译: 邱海波)

66 VA 人群的胃癌患者辅助化疗能否改善生存? 一项对 VACCR 数据库的回顾性分析

背景: 可切除的胃癌患者术后的最佳治疗目前尚未有定论, 许多研究的结果表明辅助化疗和放化疗仍旧是充满了争议。目的: 在退伍军人人群中, 对比胃癌切除术后患者进行了化疗及放化疗作为辅助治疗生存结果。

方法: 1995 年至 2007 年在退伍军人癌症登记数据库(VACCR)中共有 402 名患者接受了早期胃癌切除术以及术后的辅助治疗。根据接受辅助治疗的不同, 分为化疗组及放化疗组, 每组患者的淋巴结检出数以及阳性数均有记录。使用 Kaplan Meier 方法分别对

1-, 3-和 5-年进行生存分析。

结果: 402 名患者中, 共有 110 名接受了辅助化疗、292 名接受了放化疗, 化疗组的中位生存时间为 23.5 月(95% CI 17.1 - 32.5)、5 年生存率为 26%, 而在放化疗组, 中位生存时间为 30.7 月(95%CI 25.9 - 34.8)、5 年生存率为 32.3%($p = 0.2377$)(如下表)。

结论: 这些数据表明胃癌切除术后增加放疗并没有改善总体生存率, 然而, 在有淋巴结受累的患者当中放化疗能使患者生存获益。

(翻译: 邱海波)

67 卡培他滨、奥沙利铂、帕尼单抗和外束线放疗(RT)对于食管胃结合部位癌(EC)治疗的 I 期临床实验

背景: EC 治疗的模式主要是同期放化疗 +/- 手术, 本次 I 期临床实验主要评价 RT、

已证实在 EC 有效的化疗方案及 EGFR 抑制剂帕尼单抗的联合运用可行性。

方法:患者在化疗期间同时接受 RT (每天 1.8 Gy、总量 50.4 Gy), 剂量水平 1 为卡培他滨(625 mg/m²/bid RT 期间), 奥沙利铂(40 mg/m², 每周 1 次 X 6 周), 及帕尼单抗(3.6 mg/kg, 第 1,3,5 周)。化疗剂量爬坡根据毒副反应调整, 首要研究终点为探讨该方案的最大耐受剂量, 次要研究终点包括毒副反应以及病理缓解率。

结果:共有 9 名确诊腺癌患者入组本研究, EUS/PET 分期分别有 T3N0 (2), T3Nx (1), T2N1 (1), T3N1 (2) 和 T3N1M1a (3), 在剂量水平 1 未发现有剂量限制性毒性(DLT), 最初的非 DLT 为 EGRF 相关的皮疹。治疗后所有患者均接受了 PET 及内镜的再次评价。2 例患者接受了食管切除术, 均为 pCR, 6 例患者入组了剂量水平 2 (卡培他滨(825 mg/m²/bid RT 期间), 奥沙利铂(50 mg/m², 每周 1 次 X 6 周), 及帕尼单抗(4.8mg/kg, 第 1,3,5 周)), 5 例患者完成了 PET 对原发灶的

评价、4 例完成了内镜评价病灶, 2 例患者出现了 DLT (1 例因脱水住院而未完成 $\geq 80\%$ 的剂量, 另 1 例因药物过敏反应住院)。最初的非 DLT 是 EGFR 相关的皮疹及电解质紊乱, 剂量水平 2 的 6 例患者中, 4 例接受了食管切除术, 其中 1 例达到 pCR, 2 例最小残留(pT1N0), 另一例为 pT3N1。2 例患者因吻合口漏而延迟愈合。总体上, 对于治疗后原发灶重新分期, 内镜评价有 7/9 例患者达到完全缓解, PET 评价有 8/9 例患者达到完全缓解。

结论:卡培他滨、奥沙利铂、帕尼单抗和外束线放疗(RT)的同期放化疗方案具有可耐受的高照射率和病理缓解率, 因此推荐 II 期临床实验的剂量为卡培他滨(625 mg/m²/bid RT 期间), 奥沙利铂(40 mg/m², 每周 1 次 X 6 周), 及帕尼单抗(3.6mg/kg, 第 1,3,5 周), 目前 II 期临床实验正在研究当中。
(翻译: 邱海波)

70 一项卡培他滨(CAP)、奥沙利铂 (OX) 贝伐单抗(BEV) 联合用药一线治疗转移性食管胃腺癌的 II 期试验初步结果

背景:目前针对转移性食管胃癌的化疗方案主要依据治疗胃癌的以顺铂及 5-FU 为主的方案。OX 及 CAP 是目前使用方便且毒性反应较小的新药。REAL2 试验已证实 CAP 可取代 5FU, OX 可取代顺铂, 建议 CAP/OX 可作为新的治疗选择。而 BEV 应用于转移性胃癌的 II 期试验亦证实其非常具有应用前景。本研究将 BEV 联合 CAP/OX 应用于转移性食管胃腺癌的一线治疗。

方法:未接受治疗的转移性食管胃腺癌接受 CAP/OX/BEV 联合方案: OX 130mg/m² iv. d1, BEV 15mg/kg iv. d1, CAP 850mg/m² po. bid d1-14, 每周期 21d。治疗前和治疗过程中检测血液及组织生物标记物 (包括皮肤

及肿瘤活检)。

结果:25 例患者接受治疗, 其中 22 例可作安全性分析, 20 例可作有效性分析。原发肿瘤部位如下: 食管癌 12 例, 胃癌 9 例, 食管胃结合部癌 4 例。中位年龄 62 岁(38-73 岁), 19 例患者 ECOG 评分为 0。 $\geq 10\%$ 的患者发生的 3/4[°] 副反应包括: 贫血(2 Gr 3), 腹泻(2 Gr 3), 恶心 (3 Gr 3), 呕吐 (4 Gr 3)。其他副反应包括: 外周神经病变(9, 8 Gr 2 及 1 Gr 3), 手足综合征(6, all Gr 2), 消化道出血(1 Gr 4), 消化道穿孔 (2 Gr 4), 硬脑膜漏 (1 Gr 3)。22 例患者中 15 例行剂量调整(其中 OX 10 例, CAP 14 例)。20 例患者可评价治疗反应, 其中 10 例 PR, 7 例 SD,

3 例 PD (ORR = 50%; 95% CI 27.2 - 72.8%)。中位 PFS 6.7 m (95% CI 5.0 - 8.0), 中位 TTP 7.2 m (95% CI 5.4 - 8.9)。

结论: CAPOX/BEV 方案作为转移性食

管胃腺癌一线治疗方案有效且易于耐受。PR 及 SD 的患者均值得关注, 患者仍于受益期, 更新报道将作进一步陈述。

(翻译: 王玮)

71 一项舒尼替尼应用于化疗耐药的转移性食管胃结合部癌的多中心、非盲 II 期 AIO 研究

背景: 由于舒尼替尼在转移性肾癌及胃肠道间质瘤(GIST)中证实有效, 本研究旨在探讨其在高加索人群中不可切除的转移性食管胃结合部癌(AGC)的耐受性及有效性研究。

方法: 入组 51 例经证实对 5-FU、顺铂、奥沙利铂、多西紫杉醇或伊立替康耐药的 AGC 患者。入组标准包括 KPS \geq 70 分、具有可评价病灶、器官功能正常者。每例患者给予舒尼替尼 50mg/d, 持续 4 周, 间歇 2 周。因毒性反应, 部分患者剂量调整至 37.5 或 25mg。治疗持续至疾病进展或无法耐受。1, 2, 4 个周期后行疗效评价, 并在治疗结束后随访 1 年。

结果: 51 例患者中位年龄 59 岁(28-81 岁), KPS 90 分。其中胃癌 69%, 食管胃结合部癌 31%, 均被证实至少存在 1 种(中位 2

种, 1-6 种)化疗耐药。中位治疗时间 28 d (1-260d), 中位治疗周期 1+程(1-6 程)。25 例患者出现 38 例严重毒性反应(SAE): 4 例患者出现可能相关性 SAE, 其中贫血、呕吐+头痛、呕吐、肺炎各 1 例; 1 例患者出现极可能相关的 SAE, 表现为血小板减少+鼻衄; 无 SUSARs 发生; 8 例患者出现早期死亡(术后 60d 以内)。38 例可评价临床反应的患者中, 2 例 PR, 10 例 SD, 肿瘤控制率 32%。中位 PFS 及 OS 分别为 41.5d (37-60d) 及 177d (106-278d), 1 年生存率为 23.7% (12.8-36.6%)。

结论: 舒尼替尼在胃癌化疗耐药患者中耐受性良好。由于其在 AGC 中单药使用有效, 进一步的研究将集中在联合用药方面, 更新结果及生存分析将在大会中进一步报道。

(翻译: 王玮)

73 表阿霉素、奥沙利铂、卡培他滨±帕尼替尼用于进展期食管胃癌 (OGC): II/III 期多中心、前瞻性、剂量探索性研究—REAL3 试验

背景: 目前认为表阿霉素联合奥沙利铂、卡培他滨(EOC) 方案是进展期 OG 的标准治疗方案(Cunningham et al. New Eng J

Med 2008)。帕尼替尼(P)是针对表皮生长因子的全人 IgG2 单克隆抗体, 在数种实体瘤中证实有效的靶标。REAL3 试验旨在研究 P

联合 EOC 方案能否提高未经治疗的分化/未分化 OGC。

方法: REAL3 研究原计划将 P 按 9mg/kg 的剂量加入标准 EOC 方案中, 但考虑到毒性反应, 将剂量做了如下调整: DL -1 (E 50mg/m², O 130mg/m², C 1000mg/m²/day + P 9mg/kg/3w), 后由于毒性反应仍较大, 部分患者被随机分入另两个级别的剂量组中: DL -2 (E 50mg/m², O 100mg/m², C 1000mg/m²/day + P 9mg/kg/3w) and DL-3 (E 50mg/m², O 100mg/m², C 800mg/m²/day + P 9mg/kg/3w)。利用 3+3 设计, 剂量限制性毒性(DLT)定义为 ≥ 3 级腹泻、胃炎、粒细胞减少性发热, 在第一个周期中每周对 DL -3 组及 DL -2 组进行评价。患者按 1:1 比例随机进入 EOC ± P 组, 如患者进入 EOC+P 组,

则在其随机进入下一等级的剂量组前对其评估一次。

结果: 07/2008 至 08/2009 间, 24 例患者随机入组 EOC (n = 11)组或 EOC+P (n = 13)组。5 例患者按 DL-1 等级治疗, 其中 2 例在 1 个周期后出现 3 级腹泻反应, 4 例在 4 个周期后出现。2 例按 DL-1 等级治疗的患者, 1 例出现 3 级腹泻及 5 级感染反应。3 例随后按 DL-3 及 DL-2 等级治疗的患者并未出现 DLTs。在第 1 周期中出现的最常见毒性反应如下表所示。

结论: 推荐的 EOC + P 方案剂量等级为 DL-2, 即 E 50mg/m², O 100mg/m², C 1000mg/m²/day + P 9mg/kg/3w, 本剂量已进一步用于正在进行的 II/III 期 REAL3 研究。

(翻译: 王玮)

74 伊立替康 ± 5-FU/CF 方案作为经治疗的进展期/转移性胃癌补救疗法的 II 期随机对照研究

背景: 本研究目的在于研究伊立替康 ± 5-FU/CF 方案作为经治疗的进展期/转移性胃癌补救疗法的有效性及毒性反应。

方法: 入组标准为 PS 0-2 分、具有可评价的未切除和/或转移性病灶、器官耐受功能良好。A 组: 伊立替康 150 mg/m² d1 q2w, B 组: 伊立替康 150 mg/m² d1+CF 20 mg/m² d1+5-FU 2000 mg/m² civ 48h, q2w。每 3 周期评价反应率。

结果: 03/2007 至 08/2009 间, 共入组 49 例患者, A 组 25 例, B 组 24 例。A 组中, 19 例可评价治疗反应, 25 例可评价毒性反应; B 组中, 16 例可评价治疗反应, 24 例可评价毒性反应。中位年龄 60 岁, 中位随访生存时间 14.9m。两组疾病状况均衡。两

组中, 客观反应率分别为 A 组 3 例(12.0%) (95% CI 0-24.7%)及 B 组 5 例(20.8%) (95% CI 4-37.0%)。两组患者客观反应率 (ORR) (p = 0.46)及疾病控制率(40.0% vs. 41.7%, p = 0.91)无显著差异。两组 PFS 为 2.2 vs. 4.1m(p = 0.046), 中位 OS 为 6.8 vs. 7.6 m (95% CI 0.4-14.8%) (p = 0.73)。两组 3/4 级及总毒性反应无明显差异, 中性粒细胞减少为最常见 3/4 级毒性反应(32.0% vs. 52.2%, p = 0.16)。A 组中 1 例患者死于血栓栓塞。

结论: 初步结果显示伊立替康 ± 5-FU/CF 方案作为经治疗的进展期/转移性胃癌补救疗法的有效性相当, 两组方案毒性反应均可控, 患者仍处于获益中。

(翻译: 王玮)

76 IB 期胃癌 D2 根治术后±辅助放化疗的回顾性研究

背景: 由于 IB 期胃癌根治术后辅助治疗方案的选择仍具争议, 我们基于术后病理设计了 IB 期胃癌辅助治疗方案的回顾性研究。

方法: 本研究纳入了 1816 例 1995 至 2007 年间在韩国 Samsung 医学中心行 D2 根治术的 IB 期胃癌患者。

结果: 1816 例患者中, T1N1 及 T2N0 者分别为 619 及 1197 例, 所有患者术中均

清扫 15 枚以上淋巴结, 其中 657 例患者接受了辅助放化疗。随访至 08/2009, 57 (3%) 例患者出现复发, 5 年无复发生存率(RFS) 97%。多因素分析显示: Lauren 分型中弥漫型胃癌与术后复发相关(HR 1.70, 95% CI 1.01-2.87, $p = 0.044$), 而术后辅助放化疗并不影响 RFS。

结论: Lauren 分型可用于筛选可从辅助治疗中获益的 IB 期胃癌患者。

(翻译: 王玮)

78 S-1、伊立替康与奥沙利铂三联用药治疗转移性胃癌的 II 期临床研究

背景: 该研究的目的是评价 S-1、伊立替康与奥沙利铂三联用药治疗转移性胃癌 (MGC) 的有效性和安全性。

方法: 入组标准为未经治疗的转移性胃癌 (MGC) 患者, 具有一定程度的机能障碍, 年龄 ≥ 18 岁, ECOG PS 0-2, 还有足够的器官功能。治疗方案为 S-1 40mg/m² b.i.d. D1-14, 伊立替康 150 mg/m² D1, 奥沙利铂 85 mg/m² D1, 每三周一疗程。治疗终点为病情无进展或患者无法耐受药物反应, 最长疗程为 12 个周期。

结果: 从 2007 年 6 月至 12 月, 总共入组 MGC 患者 44 例, 平均年龄 54 岁 (范围, 27-66); ECOG PS 1/2 = 42/2; M/F = 34/10; 远处转移病灶数目 1/2 $\geq 3 = 14/19/11$ 。总共治疗 393 个周期, 每例患者疗程中值为 11 (范围, 1-12) 个周期。在具有可评价疗效的 42 例患者中, 完全缓解的有 6 例 (14%), 部分缓解的 27 例 (64%), 客观有效率达 79% (95% CI, 66% to 91%)。4 (10%) 例患者不

能明确为部分缓解, 2 (5%) 例 SD 以及 3 例 (7%) PD。与治疗前的基线水平相比, 患者肿瘤负荷量变化的中位值为 -75% (范围, -100% 至 3.5%)。中位随访时间为 23.8 月 (9.9-26.4 月), TTP 和 OS 中值分别为 10.2 mo (95% CI, 7.7 to 12.7 mo) 和 17.6 mo (95% CI, 9.0 to 26.2 mo)。2 年生存率为 47.7% (95% CI, 33.0% to 62.4%)。在 39 例具有原发胃肿瘤的患者中, 有 10 例患者都经活检证实胃肿瘤完全缓解。有 66% 的患者出现 D3/4 中性粒细胞减少, 16% 出现 G3 发热性中性粒细胞减少。其他非血液性药物毒性很弱, 且易于控制处理。G3 非血液性药物毒性作用为腹痛 (18%), 厌食 (16%), 腹泻 (14%), 恶心 (5%), 呕吐 (5%), 疲乏 (5%), 非中性粒细胞减少性感染 (5%) 以及口腔炎 (2%)。

结论: TIROX 是一种可以显著减少原发灶和转移灶肿瘤的高活性放射性疗法, 其毒副作用易于控制, 有助于促进 MGC 患者

的生存。

(翻译: 冯兴宇)

79 胃癌淋巴结清扫的预后意义: 改进对淋巴结比率的解释

背景: 胃癌 AJCC “N” 分期基于淋巴结清扫的数目, 目前已有建议淋巴结清扫范围中参考淋巴结比率 (NR) 的 N 分期具有更高的预后价值。本研究提出淋巴结清扫数目 (RLN) 会影响 NR 并进一步影响预后的假设。

方法: 本研究纳入 434 例行胃癌切除的病例, 并根据淋巴结清扫数目分为 3 个平行组, 2-14 枚, 15-24 枚, 及 > 24 枚组。我们首先确定了 3 组中淋巴结阴性 (N0) 者的预后意义。而在 N+ 的病例中, 我们根据 NR 并兼顾 RLN 将其随机分为 4 组 (< 0.25, 0.25-0.50, 0.50-0.75, > 0.75), 并检测其预后意义。首先将 203 个 N+ 的病例纳入训练系统进行检测, 随后在 93 个 N+ 病例中进行验证, 检验结果包括 RFS 及 OS。

结果: 在 N0 病例中, RLN 与 RFS ($p = 0.04$) 及 OS ($p = 0.04$) 相关; 对于 N+ 病例, 在

训练系统中, NR 在 3 个 RLN 组均与 RFS 及 OS 相关 (p 值均 < 0.05), 但在验证系统中, NR 在 15-24 RLN 组与 OS 及 RFS 相关 (OS: $p = 0.004$, RFS: $p < 0.001$), 而在 RLN 2-14 组 (OS: $p = 0.06$, RFS: $p = 0.25$) 及 RLN > 24 组 (OS: $p = 0.10$, RFS: $p = 0.48$) 均无关。为获取更多关于 RLN 与预后关系的信息, 我们评价了非转移的淋巴结绝对数目对预后的影响, 而不考虑 N 状态。结果显示: 在二变量分析中, 阴性淋巴结的数目与预后有关 ($p < 0.01$), 这种相关性同样在 15-24 RLN 组体现最为明显。

结论: 在 N0 病例中 RLN 数目与预后相关。NR 在 N+ 病例中的 15-24 RLN 组具有预后意义, 因此建议当考虑到 NR 对预后的影响意义时应注意 RLN。阴性淋巴结绝对数目具有独立预后意义。

(翻译: 王伟 李元方)

82 一项 S1+伊立替康新辅助化疗应用于局部进展期胃癌的多中心 II 期临床试验

背景: S1 联合伊立替康 (IRIS) 方案对比 S1 单药方案应用于转移性胃癌并未显示出生存优势, 但在肿瘤反应率方面 IRIS 明显高于 S1。因此, 本研究将 IRIS 方案应用于局部进展期胃癌的新辅助化疗, 并针对预后指标进行探索性研究。

方法: 入组标准为局部进展期胃癌包括 T3-4, N0-3, M0, 在行新辅助化疗后可能行根治性手术, PS 0-1, 器官功能耐受性良好。IRIS 方案剂量为: 伊立替康 80 mg/m²

d1, 15+S-180 mg/m²/d d1-21, 每四周为一程, 共 2 程; 新辅助化疗后接受胃癌切除+淋巴结清扫术; 继而再行 S-1 单药方案化疗 1 年。利用 Taqman 低密度探针 (93 genes) 针对术前活检及术后标本检测基因表达。

结果: 39 例入组患者中 38 例为有效病例, 其中 35 例完成 2 程新辅助化疗, 30 例行手术治疗。在 27 个按 RECIST 标准可评价病例中, 16 (59%) 例评价为 PR, 9 (33%) 例为 SD。病理反应率 43% (13/30), 2 例为

病理 CR。62% (18/29)的病例可行根治术切除。主要 3 级毒性反应为中性粒细胞减少(3 例), 厌食(2 例), 恶心(1 例), 腹泻(1 例), 乏力(1 例)。11 (36.3%)例患者出现术后并发症, 无手术相关性死亡。UMPS,

SLC29A2, UNG, TDP1 高表达及 CDKN1A 低表达与肿瘤反应率相关。

结论: 本研究结果表明 S1+伊立替康新辅助化疗应用于局部进展期胃癌是可行且有效的, 但需大规模临床试验进一步验证。

(翻译: 王玮 李元方)

84 进展期胃癌选择性阶乘设计 II 期临床试验

背景: 本研究为一项对比紫杉醇+氟尿嘧啶类(5-FU 持续静脉输注/S-1 口服)序贯及联合用药应用于进展期胃癌的 II 期阶乘临床研究。

方法: 161 例进展期胃癌随机入组紫杉醇+氟尿嘧啶类序贯或联合用药组。各组 40 例, A 组: 5-FU→紫杉醇, B: S-1→紫杉醇, C: 5-FU + 紫杉醇, D: S-1 + 紫杉醇。比较序贯及联合用药组、联合 5-FU 及 S-1 组间的患者特征、依从性、毒性反应。本研究首要研究终点为 10m 生存率。

结果: 所有入组患者均为转移性或复发

性胃癌, 各组年龄、性别、转移部位、疾病分期高度均衡。各组依从性如下: A 组 60.5%, B 组 77.5%, C 组 61.5%, D 组 72.5%。主要≥3 级毒性反应: 中性粒细胞减少(A; 13.2%, B; 12.5%, C; 25.6%, and D; 22.5%), 胃肠症状(A; 10.5%, B; 15.0%, C; 12.8%, and D; 15.0%), 神经毒性(A; 0.0%, B; 2.5%, C; 5.1%, and D; 5.0%)。

结论: 紫杉醇及氟尿嘧啶类药物应用于进展期胃癌化疗耐受性良好, 联合用药毒性稍高于序贯用药, 终期预后数据将进一步呈报。

(翻译: 王玮 李元方)

85 IV 期胃癌腹腔内注射紫杉醇(PTX)+口服 S-1: I 期研究

背景: 治愈性手术对于多数 IV 期胃癌来说是不可行的, 此时化疗是重要的治疗手段, 然目前尚无标准的治疗方案。本研究旨在探索 IV 期胃癌腹腔内注射紫杉醇(PTX)+S-1 的剂量和安全性。

方法: 入组 22 例 IV 期胃癌患者, 所有患者均用腹腔镜探查证实腹膜播散或 T4。方案组成: 口服 S-1 (80 mg: BSA < 1.25m², 100 mg: 1.25<BSA<1.5 m², 120 mg: BSA >1.5 m²)×14d; 由腹壁埋置输液泵行腹腔内注射 PTX, d1 及 d14。PTX 剂量分级(I 级: 40, II 级: 60, III 级: 80, IV 级:

90, V 级: 100 mg/m²)。评估最大耐受剂量(MTD)、剂量限制性毒性(DLT)、及推荐剂量(RD)。在注射 PTX 后 4、8、12、24、48 小时测量血清及腹水中 PTX 浓度。

结果: I 期研究: 各组例数分别为 I 级: 4 例, II 级: 6 例, III 级: 3 例, IV 级: 3 例, V 级: 3 例。II 级剂量组 1 例及 V 级剂量组 2 例出现 3 度白细胞增多症, II 级剂量组其他 5 例患者中 1 例出现 2 度贫血, 1 例出现呕吐。MTD 为 90 mg/m², RD 为 80mg/m², DLT 为 3 度白细胞增多症。药代动力学研究显示: PTX 平均血清浓度在 I-IV

级剂量组中细胞毒作用及血液学毒性均得以维持,而在3例V级剂量组中其浓度超出血液学毒性范围。在各剂量组中,48小时后检测的PTX腹水浓度均接近血清浓度1000

倍。

结论: 本研究证实PTX腹腔内注射的MTD及RD分别为90 mg/m²及80 mg/m²,该数据支持PTX的药代动力学。

(翻译: 王玮 徐大志)

87 多西紫杉醇+顺铂+替加氟/尿嘧啶+亚叶酸钙三周方案一线化疗用于局部进展期/转移性胃癌的II期研究

背景: 本研究旨在评价多西紫杉醇+顺铂+替加氟/尿嘧啶+亚叶酸钙三周方案一线化疗用于局部进展期/转移性胃癌的化疗反应率及安全性。

方法: 入组经组织学证实且未经化疗的局部进展期/复发性/转移性胃癌患者。方案组成: 多西紫杉醇(Tyxan, TTY, Taipei, Taiwan) 36mg/m²,静滴 1h; 顺铂 30mg/m², 静滴 1h, d1及d8; 替加氟/尿嘧啶 300mg/m²/d口服+亚叶酸钙 90mg/d, d1-d14; 每三周一程。按照RECIST标准及NCI-CTC标准(第3版, 2003年)每2程评价肿瘤反应率及毒性反应。

结果: 从2007年8月至2009年3月期间,入组患者45例,中位年龄55.9岁(22-76

岁)。在40例可评价肿瘤反应率的患者中,1例CR,22例PR,11例SD,可评价及意向治疗(ITT)人群的总化疗反应率分别为58%(95%CI: 41%-74%)及53%(95%CI: 38%-68%),而疾病控制率分别为85%(95%CI: 70%-94%)及82%(95%CI: 68%-92%)。在意向治疗分析中,中位PFS及OS分别为8.8m及13.3m,主要3/4级毒性反应分别为中性粒细胞减少(47%),贫血(22%),及腹泻(16%),无治疗相关性死亡。

结论: 此多西紫杉醇+顺铂+替加氟/尿嘧啶+亚叶酸钙三周方案作为一线治疗用于局部进展期/转移性胃癌是安全的且耐受性良好。

(翻译: 王玮 徐大志)

90 多西紫杉醇+顺铂+S-1用于进展期胃癌化疗的I期研究

背景: 在日本,S-1(80mg/m²/day, d1-21)+顺铂(60mg/m², d8)(SP方案)是进展期胃癌的标准治疗方案。尽管V325研究(JCO 2006)已证实多西紫杉醇(D)加入顺铂(C)及5-FU的三联方案的有效性,但其同样存在严重的血液学毒性。由于将D分次给药的毒性反应小于三周方案,本研究设计了将D分次给药+S-1(S)+C的DCS方案以减少严重的血液学毒性反应。首要研究终点为最大耐受

剂量(MTD),次要研究终点为毒性反应及反应率。

方法: 入组标准如下: 经组织学证实的胃腺癌(AGC),年龄20-75岁,PS≤1,未行化疗或既往行化疗但未对5-FU耐药,器官功能耐受性可,签署知情同意。S及C的剂量固定为80mg/m²,d1-21及60mg/m²,d1(和SP方案剂量相当),D的1/2/3级剂量梯度为20/25/30mg/m²,d1,8,15,每5周一

程。在 2008 年 7 月,曾由于 6 例患者中的 2 例在第一程化疗后严重乏力拒绝继续化疗而使本研究一度中止,从而加入了 4 级剂量(D 40mg/m², day1, 15)。主要剂量限制性毒性(DLT)为持续 3 天的 4 度中性粒细胞/白细胞减少,中性粒细胞减少性发热(FN), 4 度血小板减少,以及 3 度非血液学毒性。推荐剂量(RD)定为当 6 例患者中≤2 例出现 DLT。

结果: 2007.09-2009.03 期间入组 15 例患者,所有患者均可评价毒性反应,其中 13 例可评价反应率。在 1/2 级剂量组中,未发现 DLT; 3 级剂量组中, 3 例患者中 1 例出

现 FN; 4 级剂量组中, 6 例患者中 2 例出现 3 度感染(中性粒细胞正常)及 3 度疼痛(不明原因腹痛),因此 4 级剂量被定义为 MTD。直至 2009.08, 尚有 4 例患者继续接受治疗,中位治疗周期为 4 程(1-8)。具有可评价病灶的患者反应率为 54% (7/13)。在所有疗程中, 2 例(13%)患者出现 4 度中性粒细胞减少, 1 例(7%)出现 3 度 FN。

结论: DCS 方案的 RD 为 D 40mg/m², d1, 15, C 60mg/m², d1, S 80mg/m², d1-21, 每 5 周一程。将 D 分次给药的方法可使其加入到全量的 SP 方案中。

(翻译: 王玮 徐大志)

95 局部进展期胃癌新辅助放化疗后病理缓解和手术结果的评价

背景: 术前放化疗(ChRT)或者诱导化疗(Ch)用于局限性胃癌能显著降期。但是 ChRT 和 Ch 对于术后结果的影响仍然不清楚,本研究正是为了回答本问题。我们分别从病理学及早期术后并发症两方面分析术前 ChRT 或 Ch 两种方案用于局部进展期胃癌的有效性。

方法: 从 2000 年到 2008 年,连续 72 名可手术切除之局限性胃癌(cT3-4/N+)患者进行术前治疗。1)患者接受诱导化疗(Ch)或者 2)实行新辅助化疗同步放疗(ChRT)。我们主要探讨术后病理缓解率及手术并发症,包括患者、手术、术前治疗、肿瘤肿瘤等变量。

结果: 23 人术后发生并发症(32%)。ChRT 和 Ch 两组并发症发生率无差异(30.1% vs 33.3%)。最常见并发症为非手术特异性并发症(肺炎 [13.6%] 和静脉导管感染 [9.7%])。并发症风险因素为高体重指数(BMI > 25kg/m²)和联合胰腺、脾脏切除。R0 切除率为 90%。依照 Becker's 评分系统(0-10%肿瘤残留), 53%患者为病理学缓解。

结论: 新辅助放化疗或者化疗治疗局部进展期胃癌是安全的,手术并发症发生率和死亡率较低,在病理缓解率及 R0 切除率方面也是可行而且有效的。

(翻译: 黄春雨)

98 调强放疗用于经选择患者治疗远端食管胃结合部癌以减少心肺放射量

背景: 下段食管/胃食管结合部癌对于放疗计划存在几项挑战。在 Arizona 梅奥临

床中心,调强放疗(IMRT)用于经选择患者治疗远端食管胃结合部癌,但是对其具体

获益的数据仍然有限。本回顾性研究对比初次就用调强放疗治疗的患者和另一组在同一时期用三维适形放疗(CRT)治疗的患者。

方法: 回顾超过 3 年在 Arizona 梅奥临床中心接受根治性治疗的远端食管胃结合部腺癌患者。我们使用电子资料库来收集患者之特征及剂量测量资料肺 V5, V20 和心 V30 代表正常器官接受的百分比放射量分别 ≥ 5 Gy, 20 Gy, 或 30 Gy。

结果: 从 2006 到 2009 年 7 月, 连续 51 个患者接受治疗。34 人(67%) 用 CRT 而 17 人(33%)用 IMRT 治疗。其中术后放疗者 3 人 CRT 而 2 人 IMRT. 两组的放射剂量无

明显差别。IMRT 和器官的放射量减少有关。IMRT 治疗组患者对比 CRT 组能显著的降低肺 V20 (平均 13.6% vs. 18.3%, $p = 0.03$) 和心 V30 (平均值 49.6% vs. 61.5%, $p = 0.02$)。肺 V5, 平均肺剂量, 平均心脏剂量, 或者脊髓平均剂量则无明显差异。

结论: 治疗远端食管胃结合部癌, CRT 或者 IMRT 技术皆可接受。在选择之患者中, IMRT 的优势是能降低心肺放射量。毒性及局部控制率正在回顾分析以确定是否 IMRT 潜在的计量测定法的改进能带来临床上的受益。

(翻译: 黄春雨)

100 S-1 联合多西他赛用于 III 期胃癌根治性 D2 术后的辅助化疗的可行性的 II 期研究 (OGSG 0604)

背景: 在日本 S-1 已经作为 II III 期胃癌 D2 根治术后辅助化疗的标准方案, 但是有学者认为对于 III 期胃癌患者单用 S-1 还未能最大获益。S-1 加多西他赛已经被证实用于进展期胃癌总的有效率和中位生存时间分别是 56% 和 14.3 个月。本次研究的目的是评估 S-1 联合多西他赛用于 III 期胃癌 D2 根治术后的辅助化疗的可行性和安全性。

方法: 已经进行 D2 根治术并经病理诊断为 III 期的胃癌患者, 年龄 20 至 80 岁, 身体状况指数 ≤ 1 , 未经任何辅助治疗, 身体器官功能良好, 经患者知情同意后, 口服 S-1 (80 mg/m²/day) 连续两周, 并第一天静脉注射多西他赛 (40 mg/m²), 每三周重复(1 周期)。术后 45 天内开始本治疗, 重复 4 个疗程, 然后单服 S-1 至术后 1 年。首要研究终点是四个疗程的 S-1 联合多西他赛化疗的可行性, 次要研究终点是安全性, 无瘤生存时

间, 总生存时间, S-1 单药服用至术后一年的可行性。样本量设定为 50, 比期望值的 75% 低 50% 为失败, 检验效率 90% (双侧 α 值 5%)。

结果: 从 2007 年 5 月到 2008 年 8 月入组 53 患者, 42 男性, 11 女性, 平均年龄 65 (43-78)。病理分期 36 人 IIIA, 17 人 IIIB。53 患者中 41 患者应用预定的 4 程化疗有效, 有效率为 77.4% (95% CI 63.8-87.7%, $p < 0.001$)。4 度中性粒细胞减少 28%, 3 度中性粒细胞减少性发热 9%。3 度以上非血液性毒性包括乏力占 6%, 厌食 9%, 恶心 6%。没有发生治疗相关性死亡。因停药而致肿瘤复发的 1 例, 不良事件有 10 例, 合并多种并发症的 1 例。

结论: S-1 联合多西他赛作为 III 期胃癌 D2 根治术后辅助化疗具有很好的可行性, 而且毒性温和。

(翻译: 黄春雨)

103 对 400mg 伊马替尼抵抗的进展期胃肠道间质瘤 (GIST) 中国患者, 在加大剂量后的疗效评价: 一个前瞻性研究。

背景: 对于已对 400mg 伊马替尼产生抵抗的 GIST 患者, 若将剂量加大至 800mg, 则有利于生存。但是目前中国还没有相应的数据, 且 kit/PDGFR 基因突变状态与伊马替尼剂量增加疗效之间的关系也尚不明确。

方法: 对 52 例 400mg 伊马替尼治疗失败的进展期 GIST 患者的相应数据进行分析。所评估的项目包括加大剂量后的二次 PFS, TIBT, OS, 临床有效性以及伊马替尼治疗的安全性。

结果: 在总共 52 例接受 600mg/d 治疗的患者中, 47 例患者的疗效可评价, 其中的疾病控制率(DCR)(CR+PR+SD)为 40.4%, 二次 PFS 中位数和所有患者的伊马替尼受益时间分别为 17 周(95% CI, 0-34.9)和 123

周(95% CI 104.9-141.1); 加大剂量后的总存活时间的中位数为 90 周(95% CI 34.6-145.4); 不利事件主要有水肿、疲劳、粒细胞减少和皮疹, 严重程度都在允许范围内。但是继续加大伊马替尼剂量至 800mg/d 则发现 14 例出现疾病进展, 且不良事件也更加严重。在 27 例接受基因突变检测的患者中, 具有外显子 9 突变的似乎有着更长的二次 PFS, 达 47 周。

结论: 对 400mg/d 伊马替尼治疗发生抵抗的进展期 GIST 中国患者, 若继续接受 600mg/d 的伊马替尼治疗, 有一部分可以获得生存益处, 但是若将剂量增至 800mg/d, 则将导致无效且药物毒副作用也更加严重。

(翻译: 冯兴宇)

104 S-1 联合 CDDP 辅助治疗胃癌的可行性研究

背景: S-1 用于 II-III 期胃癌患者 D2 根治术后的疗效已有所报道。然而, IIIA 和 IIIB 期胃癌患者的存活情况仍然不太令人满意。在本研究中, 我们对 S-1 联合 CDDP 用于 III 期胃癌患者根治术后辅助化疗的可行性进行了分析。

方法: 选择日本的 III 期胃癌 D2 根治术后患者。治疗包括 S-1(40 mg/m² po)每天两次 D1-21, CDDP (60 mg/m² iv) D8, 疗程 3 个周期, 每 5 周执行一个治疗周期(S-1 + CDDP 阶段)。之后, 进行第 1-28 天 S-1 单药治疗, 6 周为一个治疗周期, 直到术后 1 年(S-1 阶段)。初步方案的治疗终点为完成 S-1 联合 CDDP 治疗三个周期, 但特别的是,

在第一个周期, 由于术后患者的不稳定性, 导致中性粒细胞减少, 厌食的药物毒性发生率比预期的要高。于是, 我们对治疗方案进行了修正: 第一个周期给予 S-1 单药治疗, 在第 2、3 和 4 个周期再加入 CDDP 治疗, 接着再给予 S-1 单药治疗直至术后 1 年。

结果: 从 2007 年 8 月到 2009 年 9 月, 总共统计了 63 例患者(方案修正前 25 例, 修正后 38 例)。到目前为止, 这 63 例中有 51 例已经完成了“S-1+CDDP”阶段治疗。方案修正之前(n=25), 观察到了下面的 3-4 级药物毒性反应: 中性粒细胞减少(n=10), 贫血(n=5), 白细胞减少(n=1), 血小板减少(n=1), 厌食(n=7), 恶心(n=2)和发热性

中性粒细胞减少($n = 1$)。方案修正之后($n=26$)，3-4级毒性反应为：中性粒细胞减少($n = 9$)，贫血($n = 2$)，白细胞减少($n = 1$)，血小板减少($n = 1$)，厌食($n = 2$)，恶心($n = 1$)和发热性中性粒细胞减少($n = 1$)。整个术后治疗的30天中，没有发生治疗相关的死亡事件。除去不合格病例，有57% (12/21)的患者完成了修正前方案(3个周期的S-1联

合CDDP)，81% (21/26)完成了修正后的方案。修正前后相关的用药剂量分别为S-1：0.67和0.80，以及CDDP：0.65和0.82。

结论：在S-1疗程的2、3和4个周期中加入CDDP的S-1联合CDDP辅助治疗方案更加安全，更加有效。

(翻译：冯兴宇)

107 紫杉醇联合顺铂用于治疗经5氟尿嘧啶为基础化疗失败的进展期胃癌

背景：对于一线药物治疗失败的转移性胃癌，目前还没有有效的治疗方案。紫杉类药物是新晋确认的一类对胃癌有明显作用的化疗药物，所以我们以紫杉醇联合顺铂作为补救化疗方案，治疗经5氟尿嘧啶化疗失败的转移性胃癌，并以本研究对该补救化疗方案的有效性和毒物反应进行评价。

方法：将转移性或复发性胃癌经5氟尿嘧啶化疗失败，ECOG表现评分 ≤ 2 分，作为患者的入组标准。在第一天首先予以175mg/m²紫杉醇，3小时滴完，然后予以70 mg/m²顺铂，2小时滴完，每3周一个循环，直至疾病恶化或出现可检测到的毒性反

应。每3个循环检测一次患者对化疗的反应。

结果：从2004年10月至2008年12月，共收录31例患者，都出现了可评估的化疗反应。我们观察到部分反应的有7例，病情稳定的有4例。应答率为22.5%(95%置信区间：17.4-27.6%)，所有入组患者的生存中值为26周(范围：8-67周)。在全部125个治疗循环中，3-4级毒性反应为：中性粒细胞减少12.8%，恶心、呕吐3.2%，黏膜炎1.6%。

结论：以紫杉醇联合顺铂作为5氟尿嘧啶化疗失败的胃癌患者的补救化疗方案，其疗效明确且毒物反应可耐受。

(翻译：冯兴宇)

108 S-1 辅助化疗用于复发患者的疗效以及作为一线治疗方案用于治疗胃癌复发的有效性研究。

背景：近来，日本的ACTS-GC试验，研究了S-1用于胃癌根治术后的II期和III期胃癌患者辅助化疗的有效性。然而，虽然接受了术后S-1辅助化疗，其中仍有30%的患者复发。在其他类型的肿瘤中，例如乳腺

肿瘤和结肠肿瘤，单纯手术较辅助治疗更能获得较好的复发后长期生存。因此，S-1用于复发后胃癌的治疗，其有效性存在争议。

方法：本次研究回顾性分析评价了S-1辅助化疗的有效性，将S-1辅助化疗方案和

5-FU 为基础的化疗方案以及未接受辅助化疗三者进行比较,研究 S-1 方案的复发后完全缓解率 (OS) 以及其作为胃癌根治术后一线化疗方案的有效性。

结果: 将 89 例 99 年 4 月至 08 年 9 月经胃癌根治术后复发的患者分为 3 组。A 组 30 例患者接受 S-1 方案化疗, 其中男性 18 例, 女性 12 例, 中位年龄为 62.5 岁 (32-82)。B 组 10 例患者接受口服 5-FU 类 (如 UFT 或 5'-DFUR) 方案化疗, 其中 6 例为男性, 4 例为女性, 中位年龄为 63.0 岁 (35-78)。C 组共 49 例患者未接受任何辅助化疗, 其中 35 例为男性, 14 例女性, 中位年龄 59.0

(42-84) 岁。三组复发后 OS 比较。中位生存期 A 组为 287 天, B 组 451 天, C 组 547 天, A 组与 C 组间具有明显统计学差异 ($p = 0.0074$)。对于一线化疗的反应率 ABC 三组分别为 6.7%, 30.0%, 和 42.9%, A 组与 C 组间具有明显统计学差异 ($p = 0.0007$)。进行单变量和多变量分析显示, S-1 辅助化疗可被认定为一项较差 OS 的预后因素 ($HR = 3.00, 95\% CI, 1.539 \text{ to } 5.832$)。

结论: S-1 辅助化疗可明显降低 OS 以及复发后对于一线化疗的反应性。

(翻译: 冯兴宇)

109 对比 S-1 单药方案(S)和 S-1 联合顺铂方案 (SP) 用于老年进展期胃癌患者的安全性和有效性

背景: 在日本, S-1 联合顺铂是治疗进展期胃癌的标准方案。在 SPIRITS 试验的亚组分析中发现, 年龄 70-74 岁 (0.95, 95% 可信区间 (CI); 0.71-1.27) 的患者风险比明显高于年龄低于 60 岁的患者 (0.75, 95% CI; 0.61-0.92)。然而, 因为该次研究中年龄 70-74 岁的患者仅占 17%, 故 SP 方案和 S 方案的安全性尚无明确定论。本次回顾性研究的目的在于确定 SP/S 用于治疗进展期胃癌老年患者的安全性和有效性。

方法: 本次研究从 86 例进展期胃癌患者中挑选出 58 例进行研究, 入组条件为: 年龄均大于或等于 70 岁的进展期胃癌患者且在我院接受了 SP 方案或 S 方案化疗; 病理类型为腺癌; $PS \leq 2$; 能够口服给药且具备足够的消化吸收能力; 之前为接受过其他方案的化疗; 无合并有或新近发生的其他恶性肿瘤。SP 组: S-1 (40 mg/m², bid) 连续口服 3 周+第 8 天静推顺铂 (60 mg/m²), 每 5 周为 1 疗程; S 组: 连续口服 S-1 (40 mg/m², bid) 4

周, 每 6 周为 1 疗程。治疗终点为病人拒绝继续治理或疾病进展。

结果: 该次研究 SP/S 两组病人基本资料对比如下: 中位年龄 73 (70-82)/73 (70-80); 性别 (男/女) (16/5)/(28/9); PS (0/1/2) (7/13/1)/(14/21/2); 肿瘤状况 (无法切除/新近发生) (14/7)/(30/7); 中位肌酐清楚率 63.2 (40-125.8)/63.9 (35.9-98.7) ml/min; 病理类型 (肠型/弥漫性) (10/11)/(23/14); 靶向损伤 (-/+) (3/18)/(7/30); 转移病灶数目 (0/1/2 \geq 3) (1/7/11/2)/(0/13/19/5)。治疗周期中位数 SP/S 为 3 (1-8)/4 (1-18)。SP/S 缓解率、中位无进展生存期和中位生存期分别为 50.0/46.7%, 5.0/5.2 月和 14.4/10.9 月。SP/S 比较 3-4 级毒性反应: 白细胞减少 28/3, 中性粒细胞减少 33/5, 血小板减少 19/0, ; 厌食 14/14, ; 疲劳 10/14, 恶心 5/5。SP 组和 S 组中分别有 1 例患者在接受最后一程化疗后 30 天内死亡。

结论: 在患进展期胃癌的老年病人中,

SP 方案较 S 方案有较长的生存期，但其血液毒性较 S 方案剧烈。而非血液学毒性，两种方案无明显差异。

(翻译: 冯兴宇)

113 修正剂量的多西紫杉醇、顺铂和 5 氟尿嘧啶联合方案作为进展期胃癌的一线治疗的安全性和有效性。

背景: 多西紫杉醇、顺铂和 5 氟尿嘧啶 (DCF) 联合化疗是进展期胃癌的有效治疗方案。然而，标准剂量时，药物的毒性反应较高。本文介绍了一个修正剂量的 DCF 联合化疗方案 (mDCF) 治疗进展期胃癌的有效性和药物毒性反应。

方法: 入组的进展期胃癌患者在 2007 年 1 月至 2009 年 7 月期间至少以 mDCF 作为一线治疗方案接受了 2 个疗程的治疗。mDCF 治疗方案包括: 多西紫杉醇和顺铂 60mg/m²dl, 5 氟尿嘧啶 750mg/m²/day 持续静脉滴注 4 天, 每 3 周一个循环。没有应用常规的粒细胞集落刺激因子。以 RECIST 标准来评估应答率。记录了总生存 (OS) 和疾病进展时间 (TTP)。

结果: 所有病例中, 女性 23 例, 男性 19 例, 年龄中位数 52 岁。追踪时间中位数 12.1 个月。评价了 42 例患者中 39 例的应答率, 总的应答率为 33.3%, 疾病稳定率为

81%。TTP 中位数为 5.5 个月, OS 中位数为 15 个月, 一年 OS 为 64.5%。mDCF 治疗方案的毒性反应也高度可耐受。3-4 级中性粒细胞减少 16.7%, 血小板减少 7.2%, 贫血 2.4%, 黏膜炎 11.9% 和恶心呕吐 4.8%。4 例患者出现中性粒细胞减少性发热 (9.5%)。多西紫杉醇和顺铂的剂量强度中位数为 78.7%, 5 氟尿嘧啶为 70.5%。6 例患者需要减少剂量 (14.3%); 其中 4 例是由于中性粒细胞减少性发热, 1 例血小板减少和 1 例黏膜炎。有 2 例患者由于药物毒性反应停止了治疗。4 例患者死于药物毒性反应 (9.5%) (1 例死于中性粒细胞减少导致的败血症, 2 例非中性粒细胞减少性败血症, 还有 1 例可能是因为肺血栓栓塞)。

结论: 与标准剂量的 DCF 方案相比, 修正剂量 DCF 化疗方案的疗效相当, 药物毒性可耐受。

(翻译: 冯兴宇)

115 胃肝样腺癌 (胃癌的一种稀有亚型) 的临床病理学特点及治疗预后

背景: 肝样腺癌 (HAC) 是指形态学酷似肝细胞腺癌的肝外腺癌。胃肝样腺癌十分罕见且预后极差。本次研究旨在探讨胃肝样腺癌的临床特点, 治疗结果和预后。

方法: 回顾性分析 1998.2-2008.12 在首尔国家大学附属医院诊治确诊为胃肝样腺

癌的患者。其中 15253 例胃癌患者中共 24 例 (0.16%) 确诊为胃肝样腺癌。

结果: 该研究的患者中男性为 22 例, 女性 2 例 (中位年龄为 60 岁; 年龄范围 36-83 岁)。组织学特点上, 其中 33% 患者为中分化腺癌, 67% 为低分化腺癌。免疫组化方面,

其中 79% 的患者 AFP 阳性, 44% 的患者抗肝细胞 (antihepatocyte) 阳性。诊断分期方面: I 期 1 例, II 期 10 例, III 期 2 例, IV 期 11 例。II 期中的 3 例 (30%) 患者和 III 期中的 2 例 (100%) 患者经根治性手术后复发。大多数的转移为肝转移 (11 例), 其次为淋巴结转移 (8 例), 转移或复发的患者中有 7 例发现有门静脉癌栓。16 例的复发或转移的患者中有 8 例接受了局部姑息性切除手术, 13 例接受了姑息性化疗。常用的化疗方案为经 S-1 单药化疗后联合氟尿嘧啶类与铂类的方

案。7.7% 的患者部分缓解, 38.5% 的患者稳定, 疾病控制率为 46.2%。中位无进展生存期为 2.57 月 (1.37 月-26.5 月), 13 例接受化疗的患者其生存期为 9.03 月 (2.03 月-40.83 月)。16 例复发或转移的患者期生存期为 8.53 月 (2.70 月-4.83 月)。

结论: 胃肝样腺癌是一种比较罕见和独特的胃癌亚型, 其总体预后较差。更多的研究将进一步深入, 以揭示该肿瘤的生物特点。

(翻译: 冯兴宇)

116 全胃微创切除手术

背景: 微创手术用于治疗良性的胃肠疾病和结直肠癌已经得到世界范围的认可。然而, 腹腔镜全胃切除术用于治疗恶性肿瘤仍然存在争议。本次研究的目的在于确定腹腔镜全胃切除术初步经验。

方法: 回顾性分析 2007 年 9 月至 2009 年 9 月接受腹腔镜胃手术的 13 例患者。其中女性 6 例, 男性 7 例, 中位年龄为 62 岁。其中 12 例 (92.3%) 患者因胃恶性疾病接受手术治疗, 1 例 (7.7%) 因 E 钙黏附蛋白突变接受预防性的胃切除术, 其中胃恶性肿瘤患者中, 4 例为 I 期, 3 例为 III 期, 4 例为 IV 期。9 例患者 (69.2%) 使用达芬奇机器人进行了 D2 淋巴结清扫, 3 例 (23.1%) 接受了 D1 清扫。食管空肠吻合使用吻合器吻合

后行双层吻合加固。

结果: 中转行开腹手术没有必要。中位手术时间为 362 分钟, 中位失血量 165ml。其中 2 例患者 (15.4%) 因需联合行胰腺切除术和脾切除术, 1 例需行联合横结肠切除术。没有因手术原因死亡的病例。所有的切缘均无癌残留, 除 1 例因广泛转移行了姑息性切除术。行 D2 手术的中位淋巴结清扫数目为 30 (25-76), D1 为 29 (25-45)。所有手术病例均无吻合口瘘和排空障碍并发症。1 例患者因行联合胰腺切除术出现胰痿。中位住院时间为 8 天 (6-20 天)。

结论: 微创全胃切除术可认为是安全的且能提供较好的短期肿瘤预后。

(翻译: 冯兴宇)

118 可切除的 IV 期胃癌患者术后 S-1 联合顺铂化疗的探讨

背景: 目前在日本, II/III 期胃癌的标准治疗方案是 D2 术+术后 s-1 辅助化疗 (Sakuramoto, N Engl J Med 2007), 但对于 III 期病例的效果不能令人满意, 特别是术前

分期为 II/III 期而术后分期为 IV 期的病例。有报道提出对于进展期或出现转移的胃癌病人, S-1 联合顺铂化疗 (S-1 40 mg/m² bid 口服三周休息两周, 第八天使用 CDDP 60

mg/m²)的效果优于 S-1 单药化疗(Koizumi, Lancet Oncol 2008)。

方法:对确诊为 IV 期的病例术后行 S-1 联合顺铂化疗进行可行性研究。试验的监测端点按比例(实际给药剂量/根据体表面积的计划剂量)在 S-1/CDDP 化疗 5 个疗程期间进行。预设药物剂量忽略(剔除),延期和减少的标准,因此可以准确计算化疗有关数据。

结果:2008—2009 年期间收集到 31 例 IV 期患者:19 例通过腹腔冲洗细胞学确诊,6 例已出现腹膜种植,5 例腹主动脉淋巴结转移,4 例有其他远处转移。仅 7 例按计划完成 5 程化疗(中位疗程:2 疗程)。S-1 与

CDDP 按比例进行化疗,两者分别为 37%, 40%。(Relative performances of S-1 and CDDP were 37% and 40%, respectively.)。治疗失败的原因:有 7 例五周内(一个疗程内)S-1 最末一次给药后无法进入下一个新疗程,有 6 例病人拒绝继续化疗,4 例肿瘤进展,进展的病例其中 1 例还需要减少 2 个级别的药物剂量,另有 3 例连续两个疗程因不能耐受 CDDP 而放弃联合用药。所有病例的中位存活期为 17 个月。

结论:虽然新辅助化疗和进展期/转移的姑息切除令人充满希望,但 S-1/CDDP 作为日本胃癌病人术后化疗来说毒性太强。

(翻译:关远祥)

121 100 例中国 GIST 病人中基因突变情况与格列卫疗效的长期随访结果。

背景:在 GIST 病人的格列卫治疗中 c-kit 和 PDGFRA 基因的突变扮演着重要的角色。在格列卫疗效与基因突变之关系的长期随访研究中,这是第一份关于中国病例的报道。

方法:回顾性分析 2001—2008 年收治的 100 例复发或转移的 GIST 病例资料,这些病例均接受格列卫作为一线治疗药物。从预处理的组织中提取 DNA,使用 PCR 方法扩增 c-kit 外显子(9.11.13.17)与 PDGFRA 外显子(12 和 18),然后分析基因突变情况与疗效的相关性。

结果:100 例患者每天口服格列卫 400mg,其中男女比例为:67:33,中位年龄 54 岁。c-kit 外显子 11, 9, 13 发生突变的例数分别为 80 例(80%), 10 例(10%), 3 例(3%), 一共 93 例发生突变。外显子 11 突变包括 55 例缺失性突变(23 例出现第 557~558 密码子 6 个碱基的缺失), 12 例点

突变和其他杂合性突变。10 例外显子 9 突变均为 GCCATG 的复制。剩下的 7 例为野生型,且未发现存在 c-kit 外显子 17 与 PDGFRA 的突变。100 例中 CR 占 14%, PR 占 41%, 另有 5% 病情进展。中位有效期为 8 周。外显子 11 发生突变的病例其格列卫疗效比其他类型特别是野生型有显著提高(有效率 61.3% 比 14.3%, $p=0.042$), 而外显子 9 及外显子 13 的突变对应有效率分别为 50%, 33.3%。中期临床随访 47 个月后(17 例失访), 至疾病进展时间(TTP)为 36 个月。突变的 c-kit 外显子 11, 9, 13 与野生型的 TTP 分别为: 36 月, 暂无数据, 26 月和 11 个月。可以看出在 c-kit 外显子 11 突变组与野生型组之间存在显著差异($p=0.004$)。全组的至死亡时间(TTD)仍未得出数据, 首次治疗即出现对格列卫抗药性的病例其存活期会缩短(TTD 为 10 个月, $p<0.000$)。此外, 缺乏 c-kit 与 PDGFRA 突

变的病例其 TTD 亦会缩短(41 个月)。格列卫治疗中普遍容易耐受, 无出现不可预料不良事件。

结论: c-kit 基因的突变情况多样性会导

致格列卫临床疗效的差异。使用格列卫作为一线治疗药物, 存在 c-kit 外显子 11 突变的病人会产生更好的疗效, TTP 更长。

(翻译: 关远祥)

123 S-1, 顺铂与泰素在进展期胃癌化疗中的一期临床研究。

背景: 在日本, 目前 S-1/顺铂联合使用是进展期胃癌化疗的标准方案。本文主要目的是探讨在门诊治疗中 S-1/顺铂联合化疗的最大耐受量 (MTD), 剂量限制毒性 (DLT), 疗效评估以及加上泰素三联化疗的毒性。

方法: 入选病例符合的条件包括: 此前无治疗史, 细胞学明确诊断为胃癌, 体力状况 ECOG0-1 级, 无重要器官功能损害, 知情同意。方案为: S-1 按 80 mg/m² 予病人口服 21 天, 顺铂 30 mg/m² 在 90 分钟内输入 (d1, d15), 泰素在 50-80 mg/m² 范围内逐渐提高剂量 (d1, d15) 均在 60 分钟内输入, 35 天为一周期。3-6 例为 1 组共 4 组对应不同的泰素剂量 (对应 4 个剂量档次分别为 50, 60, 70 和 80 mg/m²), 直到超过 2 例出现 DLT。在第一个疗程就确定 DLT 的量。

结果: 从 2008 年 1 月-12 月共入组 18 例 (男 13 例, 女 5 例), 中位年龄 61 岁 (34-74 岁), PS 15/3 (0/1)。第三组 (泰素 70

mg/m²), 6 例中 1 例出现 DLT (4 级嗜中性白血球减少症), 第四组 (泰素 80 mg/m²), 6 例中 1 例出现 DLT (伴发热, 3 级嗜中性白血球减少症)。就算是第四组仍未达到最大耐受量, 但在所有的疗程中均已出现 3-4 级血液学毒性, 结果如下: 嗜中性白血球减少症 9 例 (50%), 白细胞减少症 6 例 (33%), 贫血 4 例 (22%), 发热并白细胞减少症 2 例 (11%)。

所有疗程中出现的 3-4 级非血液学毒性, 结果如下: 疲劳 4 例 (22%), 出现中性粒细胞 0-2 级的感染 2 例 (11%), 恶心 1 例 (6%), 腹泻 1 例 (6%), 纳差 1 例 (6%), 口腔炎 1 例 (6%)。其中 14 例根据 RECIST (实体瘤疗效标准) 进行评估, PR: 7 例, SD: 7 例。泰素的推荐剂量 (RD) 为 70 mg/m²。

结论: 对于进展期胃癌患者在门诊进行的 S-1, 顺铂与泰素联合化疗, 具有良好的耐受性与敏感性。相关的二期临床研究已经得到开展。

(翻译: 关远祥)