

ESMO 指南

ESMO 胃癌诊治及随访临床指南

D. Cunningham & J. Oliveira

ESMO 临床实践指南工作组

发病率

尽管胃癌的发病率一直呈下降趋势,然而 2006 年全欧洲仍有 159900 例新发病例,同时有 118200 例胃癌患者死亡,成为欧洲发病率第五、死亡率第四的恶性肿瘤。欧洲胃癌的发病年龄高峰出现在 70 岁左右,男女发病率之比超过 1.5:1,而且存在显著的地区差异。总结其高危因素包括:男性、吸烟、幽门螺杆菌感染、萎缩性胃炎、胃粘膜巨大皱襞症,以及包括遗传性非息肉病性结直肠癌(HNPCC)、家族性腺瘤样息肉病(FAP)、P-J 综合征在内的遗传因素。

诊断

诊断应由经验丰富的病理医生依据胃镜或外科手术活检标本作出,病理报告应参照 WHO 诊断标准作出。

分期

分期的建立应通过体格检查、血常规检查、肝肾功能检查、内镜检查、腹部和盆腔 CT 扫描、胸片或胸部 CT 扫描。超声内镜有助于确定肿瘤近端和远端的范围,然而其对胃窦部肿瘤的诊断价值不大。腹腔镜探查,无论是否同时进行腹腔癌细胞冲洗术,都适用于所有预计可以切除的病例以排除远处转移的存在。

分期应按照 TNM2002 版和 AJCC 分期系统最后作出。

治疗方案

对于每一个病例来说,由外科、放疗和化疗、消化科、放射科、病理科专家共同进行的多学科联合治疗都应该是强制性的。

手术切除作为唯一有可能治愈疾病的治疗方式,推荐用于 1-4 期无合并远处转移(I-IVM0)的患者。淋巴结清扫范围仍然存在争议,很多临床试验均未能

证明扩大淋巴结清扫(D2-3)较局限性淋巴结清扫(D1)有任何优势。必须强调的是,清除的淋巴结数目不应少于 14 枚,而较理想的数量则是 25 枚以上。

局限性疾病的治疗

一项英国 MRC 随机试验显示,术前及术后的各 3 疗程 ECF 方案化疗(阿霉素 50mg/m²,顺铂 60 mg/m²以及 5-Fu200 mg/m²/天持续静脉灌注)可以显著改善 5 年生存率,手术+化疗组及单纯手术组的 5 年生存率分别为 36.3%及 23.0%。其主要非血液系统毒性反应为脱发、恶心及呕吐。这些结果被以摘要形式报告的 FFCD 试验数据所支持。该围手术期治疗方案已经在大部分英国地区以及部分欧洲国家认可并作为胃癌的标准治疗方案。

一个北美协作组的随机试验显示,在放疗(45Gy/25 次 共 5 周)前后及放疗期间行 5 疗程 5-Fu/CF 方案的术后辅助化疗,5 年整体生存率可以提高大约 13%。尽管这个治疗方案被认为是美国的胃癌标准治疗方案,然而,由于胃癌术式选择的差异以及对腹部放化疗毒性的担心,它在欧洲国家并未获得广泛的认同。该试验中有 45%的入组病例接受了 D1 及以下的淋巴结清扫手术,尽管研究者发现,不同程度的淋巴结清扫术式与最终的结果之间并无关联。

Meta 分析显示,术后辅助化疗对生存状况有轻微改善。在一项来自日本的研究中,1059 例 II/III 期(依照日本分期)的胃癌患者接受根治性手术切除(D2 及扩大的淋巴结清扫术式),将其随机分成两组,一组术后接受 12 个月的口服氟尿嘧啶类药物 S1 的治疗,另一组单纯观察。其中化疗组中有 27%的患者因化疗的不良反应而未能完成 12 个月的化疗。化疗组及对照组的 3 年整体生存率分别为 81.1%和 70.1%。研究发现,该辅助化疗主要减少了术后淋巴结和腹膜的复发。但是,该结果在被广泛接受和认同之前,还需要在西方人群中进行重复试验。

研究发现,术后单纯化疗并不能在所有的试验中

都表现出改善生存状况的作用，甚至在非常高危的患者中亦是如此，所以，它不应该推荐用于除参与临床试验之外的胃癌患者。

对不可完全切除的胃癌患者的治疗仍然是姑息性的。

对已经发生远处转移的胃癌的治疗

IV 期胃癌患者应考虑行姑息性化疗。包含铂类、氟尿嘧啶类和蒽环类化疗药的联合化疗方案一直被广泛使用。ECF 是其中一个效果最佳、耐受性最好的方案。联合多西他赛可以提高 5-Fu/DDP 方案的疗效，但是化疗毒性反应也更明显。伊立替康联合 5-Fu/CF 与 5-Fu/DDP 方案的疗效相似，可选择性的用于部分患者。

一项由英国 NCRI (国立癌症研究院) 主持的随机试验中，1002 例进展期食管癌和胃癌患者随机分为 4 组，分别接受在 ECF 基础上改良的四个化疗方案进行化疗，其中以卡培他滨 (X) 代替 5-Fu，以奥沙利铂代替顺铂，从而组成四个方案 ECF、EOF、ECX、EOX，该 2×2 设计的临床试验旨在证明该四个方案间的非劣效性(non-inferiority)。试验发现，各组间的疗效和毒性反应具有可比性，达到了试验的非劣效性主要研究终点。许多既往使用 ECF 方案作为标准方案的研究中心现在已将 ECX 或 EOX 作为首选的治疗方案，主要原因除了疗效，还因不需留置静脉给药装置而简化了给

药方法。

目前尚无二线治疗的标准化疗方案，故应考虑列入相关的临床试验。近来，对包含紫杉醇类和伊立替康方案的研究已取得另人鼓舞的成果。

随访

目前尚无证据显示，常规的定期随访可以改善患者的预后。症状驱使的复诊在多数病例中可以推荐使用。

如果出现复发的症状，应该进行病史采集、体格检查以及血液相关检查。放射影像学检查应用于准备接受姑息性放、化疗的患者。

注意

ASCO 使用的证据水平 [I-V] 和推荐等级 [A-D] 写在方括号内。无标注等级的阐述是专家及 ESMO 全体人员认为合理的标准临床实践。(ASCO 习惯用方括号来标明使用的证据水平 [I-V] 和推荐等级 [A-D]，但 ESMO 专家及成员认为这种不带等级标注的阐述才是合理的标准临床实践。

(翻译：李元方；校对：陈功)

参考文献:

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-592.
2. Cancer Research UK: UK Stomach Cancer statistics. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/stomach/?a=5441>. Accessed 20 September 2006.
3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(1): 11-20.
4. Ychou M, Pignon JP, Lasserre P et al. Phase III preliminary results of preoperative fluorouracil (F) and cisplatin (P) versus surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC 94012-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18 suppl): 4026.
5. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345(10): 725-730.
6. Macdonald JS, Smalley S, Benedetti J et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: Update of the result of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008). In: ASCO 2004 Gastrointestinal Cancers Symposium; 2004; 2004. p. Abstr 6.
7. Mari E, Floriani I, Tinazzi A et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomized trials. A study of the GISCAD. *Ann Oncol* 2000; 11: 837-843.
8. Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T et al. Randomized phase III trial comparing S-1 monotherapy versus surgery alone for stage II/III gastric cancer patients(pts) after curative D2 gastrectomy (ACTS-GC study). In: ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium; 2007; 2007. p. Abstr 8.
9. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A Report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-97.
10. Assersohn L, Brown G, Cunningham D et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2004; 15: 64-69.
11. Cunningham D, Rao S, Starling N et al. Randomised multicenter phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer; The REAL 2 trial. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2006; 24 (18 suppl): LBA4017.

胃肠间质瘤(GIST): ESMO 诊疗和随访临床指南

P. G. Casali, L. Jost, P. Reichardt, M. Schlemmer, J.-Y. Blay

ESMO 临床实践指南工作组

发病率

胃肠间质瘤 (GIST) 是一种少见肿瘤, 每年的发病率估计 1.5/100,000。

诊断

当 GIST 表现为 2cm 以下的食管-胃或十二指肠结节时, 内镜下活检比较困难, 通常需要腹腔镜/开腹切除才能获得病理诊断。这些小结节中很多是低危 GIST 或其他良性病变。因此, 对这些患者标准处理就是应用内镜超声随访, 当肿瘤增大后则行切除; 也可以与患者沟通后行病理评估。而对于大于 2cm 肿瘤, 标准的处理为活检/切除, 因为如果是 GIST, 通常意味着更高的危险性。对于直肠(或直肠-阴道间隙)的结节, 不管其大小, 标准处理为超声评估后行活检/切除, 因为其风险通常较高, 而且外科手术的局部影响较严重(故应及早切除)。当然, 对于较小的病灶, 在与患者充分沟通后随访也是个选择。

如果结节在腹腔, 不能行内镜检查, 腹腔镜/开腹切除是标准处理。如果肿瘤较大, 特别是需要行多脏器切除时, 多点空心针(或套管针)穿刺活检是标准处理。这样可以让外科医生根据病理结果计划最佳的治疗, 可以避免一些不必要手术的疾病(例如: 淋巴瘤、肠系膜纤维瘤病、生殖细胞肿瘤)。如果穿刺能正确的操作, 腹膜种植的风险是可以忽略的。一些有扩散风险的病灶(例如囊性病变)需要在专业的中心行活检。腹腔镜/开腹即时切除对于一些患者也是一个选择, 特别是当外科手术切除范围局限时。

如果患者有明显的转移灶, 转移灶的活检就足够了, 通常不需要行以诊断为目的的剖腹探查。

肿瘤标本应用福尔马林固定(Bouin 液固定法应该避免, 因为会影响分子分析)。鼓励保存冰冻组织, 以便日后可以进行或者为了患者的利益而进行分子病理检查。恰当的知情同意书需要签订, 以便于今后的分析和研究。

GIST 的病理诊断依赖于形态学和免疫组化。CD117 通常是阳性, 尽管有一定比例的 GIST (大约

5%) CD117 阴性。抗原修复可能导致 CD117 假阳性。核分裂是一种有价值的预后指标, 应该表述为 50 HPF 下的核分裂数。

如果诊断有怀疑(部分 CD117 阴性 GIST), KIT 和 PDGFRA 基因突变分析可以帮助确诊为 GIST。而且, 基因突变分析还可以帮助预测预后, 因此强烈推荐所有 GIST 诊断时进行突变分析。在一个有外部质量保证程序和相关专家的实验室内集中行中心化突变分析有利于突变分析应用更广泛。

分期及风险评估

复发的风险估计是基于一些预后因子, 这些应该有一个标准记录格式: 核分裂、肿瘤大小、肿瘤部位、切缘(包括肿瘤是否破裂)。

肿瘤大小和核分裂数在“2002 风险分级共识”中达到共识。在一个流行病学研究证实“高风险”分级的肿瘤有更差的预后。“极低风险”和“低风险”分级有相当好的预后。而“中度风险”可能没有区分得很好, 其中包括了低和高风险的病例。

除了肿瘤大小和核分裂, 最近提议的预后风险评估系统包括了肿瘤部位, 特别是这反映了一个事实即胃 GIST 的预后比小肠和直肠 GIST 好。这一亚组风险评估证据来源于单个的回顾性研究, 需要进一步证实。然而, 这一分级系统能更好的鉴别不同风险程度。

肿瘤破裂, 无论是自发破裂还是手术时破裂都应该记录, 因为这可导致腹膜种植从而带来极差的预后。但是, 仍然不清楚这些病人是否应该被视作已经发生转移。这种情况下腹腔冲洗是一个选择。手术中详细探查腹膜小淋巴结非常重要。

分期要考虑到一个事实, 肿瘤复发多累及腹膜和肝脏。腹部和盆腔 CT 增强扫描是分期和随访的选择。MRI 也可以作为一种替代。对于直肠 GIST MRI 能提供更好的术前分期信息。胸部 CT 或 X 线和常规实验室检查对无症状患者是一个补充。如果有需要, 可以通过 PET 或 PET-CT/MRI 来评估 FDG 摄取, 从而早期检测在服用伊马替尼后肿瘤的反应。

治疗

正如在那些推荐的治疗肉瘤和 GIST 的中心和/或已实行专业多学科综合治疗的协作网所实施的一样,多学科综合治疗是必要的(包括病理科医生、放射科医生、外科医生和肿瘤内科医生)。

局限性肿瘤

对局限 GIST 标准的治疗是完整切除,而不考虑切除临床认为阴性的淋巴结[IV,A]。如果行腹腔镜切除,则需要遵循肿瘤外科手术原则。对于肿瘤较大的患者,进行腹腔镜手术切除很显然是不适合的。R0 切除是目标。如果原发肿瘤部位能被找到而且估计不会发生大的手术后遗症,即使曾经接受过 R1 切除,再次手术也是个选择。R0 切除可能带来大的并发症以及术前内科治疗没有帮助或疗效无法预料,应充分跟患者沟通使其接受 R1 切除,特别是低危肿瘤,因为缺乏正式的证据证实 R1 手术有更差的预后。应该考虑将患者推荐到专业的中心治疗,而 R0 切除应该是标准治疗。

如果 R0 切除不可行或在细胞减灭的情况下有可能通过毁损更小的手术来达到 R0 切除的患者来说,推荐术前应用伊马替尼[IV,A]。伊马替尼术前治疗也可以应用于外科医生认为通过细胞减灭后可以使手术切除变得更安全时(例如:减少肿瘤出血和肿瘤破裂的危险)。在肿瘤达到最好的治疗反应时,通常是 6~12 个月后进行手术。基因突变分析可以排除对伊马替尼不敏感的肿瘤。PET 或 PET-CT/MRI 在快速评估肿瘤对伊马替尼的反应时尤其有帮助,一般在几周后,以免耽误对伊马替尼不敏感肿瘤的手术。

复发的风险在很多情况下是肯定存在或相对较高的,这取决于肿瘤的核分裂数目、大小和部位。由于伊马替尼的疗效,有研究应用该药进行辅助治疗。一项随机试验应用伊马替尼辅助治疗大于 3cm 的局限性 GIST,在有限的随访时间和目标事件发生的情况下,尽管在早期报道中发现伊马替尼在无复发生存(RFS)方面显示了早期优势,但最终结果尚未获得。因为是无复发生存的早期优势,因此需要更长的随访时间得出最终结论,特别要考虑到以下因素:最终的复发率、延长复发的时间和在复发患者中对伊马替尼的继发耐药。总生存、长时间的无复发生存和出现继发性耐药的时间是已经开始招募或随访的临床试验需要考虑的相关研究终点。目前,应用伊马替尼对局限性 GIST 行辅助治疗仍应被视为研究性质的。

广泛性肿瘤

对于不能手术的局部晚期和转移性 GIST 患者,伊马替尼是标准治疗[IV,A]。这也适用于所有病灶完全切除后的转移性患者。

伊马替尼的标准剂量为 400mg/d [I,A]。有数据显示外显子 9 KIT 突变的患者服用更高剂量(800mg/d)可以获得高更长的无疾病进展时间(PFS),因此在这一亚组这是标准治疗。治疗将无限期的继续,因为中断治疗将可能导致几乎所有患者中更快的疾病进展,即使肿瘤曾经行手术切除[II,B]。应该通过适当的副作用处理来维持伊马替尼的剂量强度。当出现过度和持续的副作用时应遵循正确的减量及中断治疗策略。在整个治疗中都应该严密地监测肿瘤反应,因为再次进展的风险持续存在。

倘若患者对伊马替尼敏感,完整切除残留病灶可能有更好的预后,但需要证实这是得益于手术还是选择偏倚。因此,对伊马替尼敏感的转移性患者实施手术治疗仍应视为研究性质的。

对于进展的肿瘤标准治疗是提高剂量至 800mg/d[III,B]。这对外显子 9 KIT 突变的患者也可能有效,如果他的起始剂量为 400mg/d;原因也许是因为改变了药代动力学(这有必要进行一项研究评估),或者可能因为继发的分子改变。肿瘤进展时也应排除患者依从性不好或伴随用药时药物相互作用的原因。

在肿瘤进展和不能耐受伊马替尼的患者,二线标准治疗是舒尼替尼[II,B]。已经证明这种药物采用“服 4 周停 2 周”方案可延长无疾病进展时间。初步的结果显示持续低剂量的方案可以取得相同的效果和更好的耐受性,因此这种方案可以做为患者个体化治疗的一个选择。

在舒尼替尼失败后的转移性患者考虑进行临床试验以接受新的治疗或联合治疗。

在已发表的相关报道中,肿瘤进展后行外科切除并无好处,但对于局限性进展,例如“肿物内结节”,手术切除可获得与二线舒尼替尼治疗后相同的无疾病进展时间。因此这是对局限性进展的某些个体患者的一种姑息治疗手段。也可以选择非外科手段(局部治疗,例如消融)。

有观察证据(anecdotal evidence)表明对于伊马替尼治疗后进展的患者有时可能因再次使用同一药物而获益。同样,即使肿瘤进展了,与停止治疗相比,应用酪氨酸激酶抑制剂维持治疗也可能延缓肿瘤进展,当然这应该在没有其他可选择的情况下应用。因此,对于一些个体化的患者来说,哪怕患者曾经使用

过该种药物, 重新应用和持续应用酪氨酸激酶抑制剂也是一种选择。另外, 除非临床试验, 否则不鼓励联合应用酪氨酸激酶抑制剂在, 主要因为其潜在令人关注的毒性。

治疗反应的评估

抗瘤活性在大多数患者反映在肿瘤缩小, 但一些患者仅表现为 CT 扫描中密度的改变, 这些改变可能导致一种延迟的肿瘤缩小。肿瘤在影像学的这些改变应该被认为是肿瘤的治疗反应。特别在一些肿瘤虽然增大但密度降低仍视为肿瘤反应。当密度降低时, 新病灶的“出现”也可以依赖他们显得更明显。因此 CT 扫描时肿瘤大小和密度变化或 MRI 信号的改变应可作为评价肿瘤反应的标准。FDG-PET 扫描证实可以高敏感地早期评估肿瘤反应, 因此可以应用在可疑病例或当非常必要早期预测疗效的患者时 (例如术前细胞减灭性治疗)。治疗几个月后未出现肿瘤进展也可认为是肿瘤反应。另外一方面, 肿瘤进展也不一定表现在肿瘤大小的改变。事实上, 肿瘤密度增高也可认为是肿瘤进展。典型的肿瘤进展是“结节内结节”, 对治疗有反应的肿瘤中有一部分区域密度增高。

参考文献

1. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1760-1764.
2. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26:626-632.
3. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:1107-1113.
4. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1093-1103.
5. DeMatteo RP, Gold JS, Saran L et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* 2008; 112: 608-615.
6. DeMatteo RK, Owzar KR, Maki R et al. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. *ASCO Annual Meetings Proceedings Part I. J Clin Oncol* 2007; 25 (18 Suppl): 10079.
7. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329-1338.
8. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-480.
9. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathol* 2002; 33: 459-465.

随访

尚无发表的数据来支持对局限性肿瘤经外科手术后采取特殊随访的策略。复发部位通常在腹膜和肝脏。核分裂比例似乎影响肿瘤复发的速度。基于核分裂数、肿瘤大小和肿瘤部位的风险评估可能有助于选择常规随访策略。通常高危患者在 2~3 年复发, 而低危患者的复发可能更晚些, 但可能性要小很多。也就是说在不同的单位, 常规的随访策略不同。例如: 在一些单位对中高危患者头 3 年每 3~4 月行常规 CT 扫描, 3~5 年内每 6 月 1 次, 然后每年 1 次。对低危患者行 CT 扫描每 6 月 1 次, 共 5 年。极低危患者不需要常规随访, 但必须意识到不是没有复发风险。

注意

ASCO 使用的证据水平[I-V]和推荐等级[A-D]写在方括号内。无标注等级的阐述是专家及 ESMO 全体人员认为合理的标准临床实践。

(翻译: 王国强, 校对: 陈功)

(下转第 5 页)

ESMO 专题

消化道肿瘤多学科综合治疗进展及其对临床治疗的影响

一 胃癌的围手术期处理

A. Okines & D. Cunningham (英国)

简介

2006年胃癌和食管癌分别是欧洲第五位和第十位的常见肿瘤，同时也分别是第四位和第九位的癌症死因[1]。目前来说，虽说单纯的外科治疗仅仅适用于早期病变，或者对于多学科综合治疗有禁忌的病人，但是，目前在国际上对于胃-食管癌仍然没有统一的围手术期最佳的综合治疗方案。大型随机对照试验试图制定一种金标准的治疗方式，但是比较各种不同治疗方案（围手术期化疗，胃癌的辅助化疗，食管癌的新辅助化疗）的数据还未最终得出。此外，新的靶向治疗方式如抗血管内皮生长因子（VEGFR）单克隆抗体—贝伐单抗，表皮生长因子受体（EGFR）抗体—西妥昔单抗和帕尼单抗和酪氨酸激酶抑制剂（TKIs）的出现可能进一步的改变可手术胃食管癌的治疗方式。

胃癌的围手术期治疗

辅助化疗：日本数据

辅助化疗的理论基础是通过辅助化疗减少微转移，以便进一步减少远处转移和改善预后。一项公布于1977年[2]的包括249名病人的试验，手术后随机分组单纯观察或者接受24-36个月的辅助化疗：使用药物为口服5fu和FT-207（一种5fu代谢的产物）。统计结果显示，两年生存率显著的提高（ $P < 0.05$ ），但是3年的生存率就没有明显的差别了。该项试验的数据并未在日本以外带来临床实践的变化，但是有更深入的实验。一项包含496名患者的三期临床试验[3]，将术后患者随机分为接受辅助化疗组和不接受辅助化疗组，使用的化疗药物为5周方案丝裂霉素c，但是结果表明辅助化疗并没有给ITT（意向性治疗）人群带来生存获益。在一项亚组分析结果中，早期患者接受辅助化疗会对生存率产生负面影响，但是对于有淋巴结

侵犯和严重的浆膜侵犯（ $>T2$ ）的患者可以看到生存率的改善。虽然试验可以看出改善的趋势，但日本胃癌外科研究组（JCSG）进一步研究浆膜阴性（T1-2）胃癌的辅助化疗[4,5]，虽然5年生存率大于80%，但是两个试验都未发现辅助化疗有明显获益[6]。近期日本胃癌外科研究组（JCSG）将190名T2N1-2患者随机分为单纯手术和手术加辅助化疗16个月，化疗使用氟尿嘧啶-喃氟啶（UFT），试验结果显示实验组得到了明显的生存率改善。对照组的5年生存率为73%，试验组的5年生存率为86%（ $P=0.017$ ）。同样，在一项包含了1059名患者（分期为Ib-IV期）的实验中[7]，研究者使用新型口服氟嘧啶药物S-1（喃啶和酶抑制剂吉美嘧啶和奥替拉西）进行术后辅助化疗，3年生存率从70.1%提高到80.5%（ $P=0.0024$ ）。值得注意的是，该试验中54%的肿瘤为T2，仅2%的肿瘤为T4，所以该试验的患者组成和西方实验是不同的。在日本，目前II/III期胃癌的标准治疗方案是D2手术加术后口服氟尿嘧啶的辅助治疗，但是日本试验的生存率在西方的随机试验中很难得到重复。（表1）

辅助化疗：西方数据

西方辅助化疗的试验结果是让人失望的。欧洲癌症治疗组织（EORTC）进行了一项三期试验，314名可手术切除的II/III期胃癌患者，被随机分到单纯手术对照组和辅助化疗组（使用FAM方案，5fu，阿霉素和MMC）[9]，这项试验并未达到总生存率差异的主要研究终点。虽然辅助化疗组的疾病进展期（TTP）明显延长了（ $P=0.02$ ），但是严重的化疗毒性还是个突出的问题；所以这个化疗方案最终弃用。同年公布的西南肿瘤协作组（SWOG）的一项三期临床试验研究结果[10]，该试验使用FAM行辅助化疗，在试验中并未遇到严重的化疗毒性的问题，但是也未能证实辅助化疗能带来明显的生存率改善。但是在西班牙进行的一项小型随机试验[11]却证明了可切除的三期胃癌患者

表-1: 可切除胃癌辅助化疗的相关试验

试验(发表年份)	入选条件	手术要求	治疗(随机的患者数)	5年生存率 (%)	OR(95%CI)	P 值
日本数据						
Fujimoto 等 ^[2] (1977)	任何可切除者	未提及	对照组(120) 5FU+FT-207(129,97 可分析)	未描述	未描述	<0.1
Nakajima 等 ^[3] (1978)	任何可切除者	全胃切除术	对照组(223) MMC(207)	43.5 52.2	未描述	无差异
Nakajima 等 ^[4] (1999)	T1N1-2 T2Nx	胃癌根治术	MMC (207) 观察(288) 5-FU /MMC→替加氟 (288)	52.2 82.9 85.8	0.738 (0.498-1.093)	0.17
Nashimoto 等 ^[5] (2003)	T1N1-2 T2Nx	D2 或以上	对照组(124) 5FU/AraC/MMC→替加氟(128)	86.1 91.2	未描述	0.13
Nakajima 等 ^[6] (2007)	T2N1-2	D2	对照组(95) 尿嘧啶-嘧啶组(95)	73 86	0.48 (0.26-0.89)	0.017
ACTS-GC (2007) Sakuramoto等 ^[7]	II/III 期	D2	观察组(530) S-1 组(529)	70.1 80.1	0.68 (0.52-0.87)	
西方数据						
EORTC 40813 Lise等 ^[8] (1995)	II/III 期	无要求	对照组(100) FAM2(93)	36.5 40.0	未描述	0.295
SWOG(1995) Macdonald 等 ^[10]	Ib-III 期	根治性切除	对照组(100) FAM(93)	31 33	未描述	0.57
Cirera 等 ^[11] (1999)	III 期	R0 切除+R-2 扩大清扫	观察组(72) MMC+嘧啶	36 56	0.6 (0.39-0.93)	0.04
Bajetta 等 ^[12] (2002)	T3-4 N1-2	D2	观察组(137) EAP 然后 5FU/FA(137)	48 52	0.93 (0.65-1.34)	0.869
FFCD 8801 Bouche等 ^[13] (2005)	II-IVM0	R0 切除	对照组(133) CF(顺铂+5-FU)127)	41.9 46.6	0.74 (0.54-1.02)	0.86
EORTC/ICCG综合分析 Nitti等 ^[14] (2006)	Ib-IVM0	仅EORTC 试 验要求 D2	观察组(203) FAMTX 或 FEMTX	44 43	0.98 (0.72-1.24)	0.86

术后使用 MMC 和口服嘧啶的辅助化疗可以使单纯手术患者的 5 年生存率从 36% 提高到 56% (P=0.04)。然而该项试验仅仅包含 148 名患者, 由于试验人数太少所以还不能推翻之前大型试验的阴性结果, 因此还不能改变临床治疗实践。一项较大的意大利试验[12] 征集预后不良但未有远处转移的胃癌患者, 先用 EAP (依托泊甙, 多柔比星和顺铂) 方案然后用 5fu 和亚叶酸钙进行辅助化疗, 但是仍未得出辅助化疗能改善生存率的结果。一项法国试验[13]使用顺铂和 5fu (CF) 辅助化疗, 同样未得出阳性结果。综合分析两项意大利三期试验[14]发现, 使用 5fu, 多柔比星或者表柔比星, 甲氨蝶呤和四氢叶酸 (FAMTX 或 FEMTX) 辅助化疗可切除胃癌或胃食管接合部腺癌后, 结果更不成功, 因为治疗组的生存率却出现了不明显的轻度下降, 所以认为这两项化疗方案似乎无效。一项包含了 21 项关于可切除胃癌辅助化疗临床试验的 meta 分析表明化疗可以明显改善总体生存率 (OR 为 0.84, 95%CI 为

0.74-0.96) 但若分析仅仅限于西方的试验时这种生存获益就消失了。(OR 为 0.96, 95%CI 为 0.83-1.12) (表 1)。

辅助放化疗

组间试验 0116[16]是西方第一个能够证实辅助治疗可让可切除胃癌患者获益并改变临床治疗实践的临床试验, 该试验使用放化疗 (CRT) 来加强局部和全身的控制。总共有 556 名完整切除后的胃或食管胃接合部腺癌患者随机分到辅助治疗组或者对照组, 辅助治疗使用 5FU/LV 为基础的放化疗。试验结果显示对照组中位生存期 27 个月, 实验组 36 个月 (P=0.005)。然而, 这个方案的毒性反应也不能忽略, 其中有三例因为毒性所致的死亡, 3/4 度毒性分别为 41%和 32%。该结果在 2001 年发表之后, 辅助放化疗成为被广泛接

受的临床治疗方法, 然而试验中的外科标准却受到了批评: 虽然试验推荐 D2 切除, 但是实际上只有 10% 的病人其手术达到了这种根治程度, 另外 36% 的患者接受了 D1 切除, 而 54% 的患者接受了 D0 手术。同时这也引发了讨论: 放疗是否是不全手术的补充, 因此, 如果已经行了 D2 手术的病人是否就不用放射治疗? 然而, 在研究中, 研究者报道无论在无病生存率和总体生存率方面, 患者的预后均无明显改善 ($P=0.80$)。

有二期临床试验[17]顺铂和紫杉醇可能效果会更佳。但仍待三期实验给予证实。

围手术期化疗

新辅助治疗可能的效果包括: 肿瘤分期降低以便进一步提高 R0 切除的比例, 由于病人在术前较术后有更好的耐受性, 新辅助治疗保证更多病人可以接受系统治疗。其他的好处包括早期治疗远处转移和肿瘤相关症状的缓解。然而, 潜在的危险包括化疗毒性可能推迟甚至让患者不能耐受手术, 或者增加手术后并发症的风险。同时患者在接受化疗过程中可能出现疾病会进展, 并因此导致肿瘤切除的效果受损。解决这种问题的办法是早期进行新辅助治疗的评估, 这样在疾病进展到不能切除之前就可以发现。最近两项二期试验[18, 19]证明了 PET 扫描在这种情况下中的作用。其中一项较大的研究表明: 110 名局部进展胃食管接合部癌的病人[18]接受新辅助治疗(铂类和氟尿嘧啶类药物化疗)后两周接受 PET 检查, 其代谢情况对于生存率有预测价值。54 名 PET 代谢扫描为治疗应答的患者继续接受 12 周的化疗, 最后其中的 50 名患者接受了手术, 而这些患者的中位生存期均尚未达到而另外 56 名 PET 扫描为治疗无应答的患者中 54 名患者随后立即接受了手术, 该组患者的中位生存期仅为 25.8 个月 [OR2.13, 95% CI1.14-3.99, $P=0.015$]。另外一项使用新辅助放化疗治疗可切除食管癌患者的二期试验[20]也得到了相似结果。

荷兰胃癌研究协作组加或不加 FAMTX 新辅助化疗治疗可切除胃癌[21]的临床试验效果的数据本来应该和英国医学研究委员会 (MRC) 的 MAGIC[22] (输注的胃癌辅助化疗) 试验数据进行联合分析, 但是荷兰的试验提前终止, 因为中期评估时入组情况较差, 并且未发现明显的治疗效果。59 个病人的随访资料显示中位生存期出现了无统计学显著差异的下降, 单独手术组为 30 个月, FAMTX 组为 18 个月。然而这可能是化疗方案的失败, 因为 FAMTX 是一个已经被证实的对于进展期胃癌[23]效果不好的方案。相反, MAGIC

试验[22]证实了治疗胃癌、胃食管接合部癌和低位食管癌使用围手术期的化疗比单纯手术能获得更明显的生存期优势。共有 503 名患者随机接受了围手术期化疗, 包括三周期的表柔比星, 顺铂和输注的 5fu 随后接受手术和三周期化疗或者单纯手术。试验得出总体生存率符合预期的目标, 从单纯手术的 23% 提高到 36%

($P=0.009$)。研究还发现出现了明显的肿瘤分期下降, 围手术期化疗使 T1-2 的病人从 36.8% 增加到 51.7%。化疗组仅仅有 91.6% 的患者最后接受了手术, 而单纯手术组则有 96.4% 的患者接受了手术, 但是实验组患者中根治性切除的比例更高一些 (69.3% 对 66.4%)。更重要的是, 术后并发症和死亡率并没有因为新辅助治疗而增加, 这表明该方案的耐受性良好。随机的患者中 86% 完成了新辅助治疗, 但只有 54.8% 的患者接受术后的辅助治疗, 最后只有 41.6% 的患者完成了 6 个疗程的治疗。当然, 并不可能完全弄清楚生存率的提高到底是由于新辅助化疗还是由于患者接受辅助化疗所带来的额外的生存获益。

围手术期的治疗策略也得到了法国国家癌症中心的 (FNLC) ACCORD07-FFCD9703 试验[24]数据的支持, 该试验是给予可切除的胃癌, 食管癌, 胃食管接合部肿瘤的患者 5fu 联合顺铂 (CF) 新辅助化疗。那些新辅助化疗反应较好的患者和化疗后疾病稳定但是淋巴结阳性的患者给予术后辅助化疗。随机到治疗组的患者, 86.7% 的患者完成了至少 2 程的新辅助化疗, 其中 47.8% 的患者继续接受了辅助化疗。224 个随机患者的总体生存率在对照组是 24% 而在试验组是 38% ($P=0.02$)。通过新辅助化疗, R0 切除率也从 73% 提高到了 84% ($p=0.04$) (表 2)。

围手术期化疗目前在很多国家成为了标准治疗, 也是辅助放化疗之外的另外一种治疗选择。荷兰的结直肠癌协作组的三期临床实验 CRITICS 研究, 可切除的胃癌先给予 3 个疗程的 ECX 术前化疗, 术后辅助治疗随机分两组, 使用表柔比星, 顺铂, 卡培他滨 (ECX) 方案为辅助化疗, 或者给予顺铂和卡培他滨为基础的放化疗, 这个实验可能可以解答辅助化疗和辅助放化疗哪种策略更优越。另外新 MRCST03 实验于 2007 年开始招募志愿者, 使用 ECX 术前化疗加或不加抗血管生成单克隆抗体贝伐单抗治疗可切除的 Ib~IV 期、三型的胃食管结合部癌和胃癌。该实验准备在 3 年多的时间招募 1100 名患者, 并且评价联合用药的安全性以及总体生存率是否有益。

总结

可切除胃癌的辅助化疗在日本是标准治疗，而围手术期化疗或辅助放化疗是西方国家的标准治疗；很多英国的医疗中心根据 MAGIC 实验而更倾向于使用 ECF 或 ECX 化疗方案。

所有胃癌的患者都应该经过多学科讨论，然后考虑患者的身体状态和伴发疾病状况，经过和患者本人

交流之后才能做出个体化的治疗方案。由于疾病分期和疗效早期评估的进步，新型靶向药物的研发，以及疗效预测和预后判断性肿瘤标记物的出现，使得今后胃癌的个体化治疗将会更加简明细致。

(翻译：张荣欣；校对：陈功)

表-2: 可切除的胃癌的辅助放化疗或围手术期化疗的三期实验

实验	治疗组 (患者数)	5 年生存率 (%)	OR (95%CI)	P 值
Int0116 SWOG 9008 ^[15]	单纯手术治疗 (275)	41 ^a	生存率 1.35 (1.09-1.66)	P=0.009
	5FU 辅助放化疗 (281)	50 ^a		
MAGIC ^[21]	单纯手术治疗 (250)	23	死亡绿 0.75 (0.60-0.93)	P=0.009
	围手术化疗 ECF (253)	36		
FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 ^[23]	单纯手术治疗 (111)	24	死亡率 0.69 (0.50-0.95)	P=0.021
	围手术期化疗 CF (113)	38		

a: 3 年生存率

表-3: 最新的胃癌根治性治疗的实验

实验	入组条件	治疗分组	病例数
STO3 (MRC)	胃腺癌或者三型胃食管接合处癌分期为 Ib-IV	围手术期 ECX (术前/后各三程) 围手术期 ECX+贝伐单抗 (术前/后各三程), 贝伐单抗维持治疗 6/12	1100
组间 CALGB-80101 (CALGB-NCI/NCCTG/ECOG)	分期为 Ib-IV 的可切除胃或胃食管接合处腺癌	使用 5FU 的辅助放化疗 使用 ECF 的辅助放化疗	824
CRITICS (荷兰结直肠癌协作组)	分期为 Ib-Iva 的胃癌	围手术期 ECX (术前术后三个疗程) ECX 新辅助化疗 (三个疗程)	788
NCT00323830 (三星药物中心)	Ib-IV 期胃癌, 行 D2 以上切除	辅助化疗 XP 使用 XP 方案的辅助放化疗	490
JCOG0501 (日本临床肿瘤学协作组)	Borrmann IV 型或病灶较大的 III 型 (≥8cm)	仅仅 D2 以上手术 新辅助化疗 S-1 加顺铂→D2 以上手术	300

参考文献

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-592.
2. Fujimoto S, Akao T, Itoh B et al. Protracted oral chemotherapy with fluorinated pyrimidines as an adjuvant to surgical treatment for stomach cancer. *Ann Surg* 1977; 185: 462-466.
3. Nakajima T, Fukami A, Ohashi I, Kajitani T. Long-term follow-up study of gastric cancer patients treated with surgery and adjuvant chemotherapy with mitomycin C. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1978; 16: 209-216.
4. Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M et al. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomized trial. *Gastric Cancer Surgical Study Group. Lancet* 1999; 354: 273-277.
5. Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, fluorouracil, and cytosine arabinoside followed by oral fluorouracil in serosa-negative gastric cancer: *Japan Clinical*

- Oncology Group 9206-1. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2282–2287.
6. Nakajima T, Kinoshita T, Nashimoto A et al. Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 1468–1476.
 7. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer within S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Eng J Med* 2007; 357: 1810–1820.
 8. Lise M, Nitti D, Marchet A et al. Prognostic factors in resectable gastric cancer: results of EORTC study no. 40813 on FAM adjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 495–501.
 9. Lise M, Nitti D, Marchet A et al. Final results of a phase III clinical trial of adjuvant chemotherapy with the modified fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin regimen in resectable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2757–2763.
 10. Macdonald JS, Fleming TR, Peterson RF et al. Adjuvant chemotherapy with 5-FU, adriamycin, and mitomycin-C (FAM) versus surgery alone for patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: A Southwest Oncology Group study. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 488–494.
 11. Cirera L, Balil A, Batiste-Alentorn E et al. Randomized clinical trial of adjuvant mitomycin plus tegafur in patients with resected stage III gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3810–3815.
 12. Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomized study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. *Ann Oncol* 2002; 13: 299–307.
 13. Bouche O, Ychou M, Burtin P et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801). *Ann Oncol* 2005; 16: 1488–1497.
 14. Nitti D, Wils J, Dos Santos JG et al. Randomized phase III trials of adjuvant FAMTX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. A combined analysis of the EORTC GI Group and the ICGG. *Ann Oncol* 2006; 17: 262–269.
 15. Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg* 2002; 168: 597–608.
 16. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725–730.
 17. Kollmannsberger C, Budach W, Stahl M et al. Adjuvant chemoradiation using 5-fluorouracil/ folinic acid/cisplatin with or without paclitaxel and radiation in patients with completely resected high-risk gastric cancer: two cooperative phase II studies of the AIO/ARO/ACO. *Ann Oncol* 2005; 16: 1326–1333.
 18. Lordick F, Ott K, Krause BJ et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 797–805.
 19. Ott K, Weber WA, Lordick F et al. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4692–4698.
 20. Kim MK, Ryu JS, Kim SB et al. Value of complete metabolic response by (18)F-fluoro- deoxyglucose-positron emission tomography in oesophageal cancer for prediction of pathologic response and survival after preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1385–1391.
 21. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H et al. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 643–649.
 22. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
 23. Waters JS, Norman A, Cunningham D et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999; 80: 269–272.
 24. Boige V JP, Saint-Aubert B, Lasser P et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma

ESMO 摘要

29IN 胃肠间质瘤：辅助治疗的作用和基因突变分析在治疗决策中的应用

Reichardt P (德国)

GIST (胃肠间质瘤) 虽然很罕见, 却是胃肠道间质肿瘤中最常见的。绝大多数的 GIST 在 KIT 和 PDGFR- α 基因存在致癌基因突变。随着酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼的应用, 转移性胃肠间质瘤患者的中位生存期已经从原来的 19 月延长至大约 5 年。GIST 的最佳给药方案已经通过有超过 1700 例患者参与的两个随机试验研究过。综合分析的结果显示伊马替尼 800 mg/d 的剂量只对 kit 第 9 外显子突变的 GIST 患者具有显著的优越性。因此 400 mg/d 被认为是除已知第 9 外显子突变以外的 GIST 患者的标准剂量, 而对第 9 外显子突变的 GIST, 目前 NCCN 和 ESMO 指南的推荐剂量是 800 mg/d。这个推荐强烈建议将基因突变分析纳入所有 GIST 患者的诊断检查中。此外, 在诊断有怀疑的情况下对已知的突变基因 (包括 KIT 和 PDGFRA

基因) 进行基因突变的检测能让 GIST 得到确诊。保证切缘干净的广泛手术切除是局限性 GIST 的首选治疗。由于伊马替尼对进展期 GIST 患者有很好的治疗反应率, 使得大家对其在辅助治疗方面的应用很感兴趣。美国组间试验 Z9001 的中期结果显示在使用伊马替尼进行辅助治疗一年的患者对比使用安慰剂的患者在无复发生存上具有显著的优越性, 这使得试验很早就提前中止了。因为长期的数据, 特别是有关存活数据仍然缺乏, 治疗的持续时间现在变成一个关键的问题, 这将由正在进行的德国-斯堪的纳维亚试验来回答, 该试验比较了伊马替尼辅助治疗 1 年和 3 年的疗效; 第 3 个随机试验是由 EORTC-STBSG 实施的在中危和高危 GIST 病人中比较伊马替尼辅助治疗 2 年的对照试验。
(翻译: 陆世旬)

513PD 卡培他滨和 5-FU 在进展期胃食管癌疗效的比较: REAL-2 和 ML17032 试验的 meta 分析

Okines AFC, Norman AR, McCloud PI 等 (英国)

背景: REAL 2 试验用 2 \times 2 的设计把 1002 个未经治疗的胃食管癌患者随机分成使用 3 药联用化疗方案, 表柔比星+顺铂+5-FU(ECF)或卡培他滨(ECX), 或表柔比星+奥沙利铂+5-FU(EOF)或卡培他滨(EOX)。ML17032 试验把 316 名未经治疗的进展期胃癌患者随机分为使用顺铂+5-FU (CF) 或卡培他滨(CX), 2 个试验都达到了主要研究终点, 无论在总生存 (OS) 还是无进展生存 (PFS) 方面, 2 个试验都证实了卡培他滨与 5-FU 的非劣效性 (non-inferiority)。因此我们组合数据进行了一个 META 分析。

方法: 收集 REAL 2 和 ML17032 试验中随机的所有患者(n=1318)的数据, 用 Kaplan Meier 生成生存曲线, 用时序检验来比较 5-FU 组和卡培他滨组的 OS 和 PFS。用分步多重变量 COX 回归模型计算 OS 和 PFS 的矫正危险度 (HR) 和 95% 的可信区间 (95%CI),

用 Logistic 回归分析来评估已知预后因素的客观反应率 (RR)。森林图和异质性检验被用来比较治疗对不同预后亚组 OS 的影响。主要终点是 OS, 次要终点是 PFS 和 RR。

结果: 654 个使用卡培他滨治疗的患者对比 665 个使用 5-FU 治疗的患者, OS 具有优越性, HR 0.87 (95% CI 0.77-0.98, p=0.02)。PFS 的差异无统计学意义, 未调整 HR0.91 (95% CI 0.81-1.02, p=0.09)。具有可测量病灶的受试者中, 卡培他滨组比 5-FU 组更容易出现治疗客观反应率, 优势比为 1.38 (95% CI 1.10-1.73, p=0.006)。

结论: 在这 2 个试验中, 卡培他滨对进展期胃食管癌的疗效优于 5-FU。

(翻译: 陆世旬)

523P 多西他赛/顺铂/伊立替康/贝伐单抗治疗转移性胃食管癌的二期临床试验

Enzinger P, Fidias P, Regan E 等 (美国)

背景: 联合使用多西他赛、顺铂和伊立替康已被证实对首次化疗的转移性胃食管癌的有效率为 60% (Enzinger. Proc ASCO '04); 在随机试验中, 把贝伐单抗加入标准化疗中可以提高转移性结直肠癌、肺癌、乳腺癌患者的有效率和存活率。具有 UGT1A1 *28 等位基因的患者使用含伊立替康的治疗后毒副作用风险增加。

方法: 具有可测量病灶的转移性胃食管癌患者接受治疗, 贝伐单抗 10mg/kg, 第 1 天; 多西他赛 30mg/m², 顺铂 25mg/m² 和伊立替康 50mg/m², 第 1 和第 8 天; 每 3 周一个疗程。只要无禁忌症, 每个患者均服用阿司匹林 81mg, 每天 1 次。治疗反应由独立的“哈佛肿瘤度量中心”(Harvard Tumor Metrics Core) 裁定; 所有参与试验的患者都必须测定 UGT1A1 基因型; 知情同意的患者, 在基线和一个疗程后抽取血标本和对肿瘤进行内镜活检。

结果: 35 个合适的患者入组; 中位年龄 59 岁(32~79); 男/女=30/5, ECOG: 0/1 分=14/21, 胃/胃食管

交界/食管=13/8/14, 腺癌/鳞状细胞癌=32/3, 远处转移的部位: 淋巴结(26), 肝(19), 腹膜(6), 肺(4), 骨(4), 肾上腺(4) 卵巢(1), 其它(12), 在 35 个患者中发生率大于 5%的 III/IV 度毒性反应: III 度腹泻 12 个(34%), III/IV 度中性粒细胞减少 10 个(29%), IV 度血栓栓塞事件 3 个(9%, 所有这些患者都未服用阿司匹林)。1 个患者出现 III 度上消化道出血。34 个患者中有 17 个(50%)具有*28 等位基因表现型(6/7 或 7/7), 这些患者中 65%出现了 III/IV 度腹泻和/或中性粒细胞减少; 而无*28 等位基因表现型的患者中 35%出现这种毒性反应。32 个患者可以对疗效进行评估: 部分有效 (PR) = 22 (69%), 稳定 = 8 (25%), 进展 = 2 (6%)。

结论: 多西他赛、顺铂、伊立替康和贝伐单抗的联合应用具有较好的耐受性, 对初次化疗的胃食管癌有很好的有效率。UGT1A1 基因检测能提示这类患者发生重度腹泻/中性粒细胞减少的风险。

(翻译: 陆世旬)

525P S-1 联合顺铂治疗老年进展期胃癌的安全性和有效性分析:SPIRITS 试验

Takiyama W, Koizumi W, Narahara H 等 (日本)

背景: 在日本, 基于 5-fu 生化调节的口服氟嘧啶类药物 S-1 既可以单独治疗进展期胃癌, 也可以联合其他药物组成化疗方案。在 SPIRITS 实验中 [W.Koizumi 等. Lancet Oncol.2008;9 (3):215], S-1 联合顺铂 (SP) 的方案在中位生存时间 (MST)、无病生存期 (PFS)、治疗失败时间 (TTF) 上优于 S-1 单药化疗。其疗效对于年纪较大的进展期胃癌的患者来说尤为重要, 因为日本居民的预期寿命超过了西方国家。

患者和方法: 305 名患者参加了随机, 进入全分析集的患者有 298 名 (SP/S 组 148/150)。年龄的入选条件是: 20-74 岁, 其中我们把 70 岁和以上的定义为老年患者, 70 岁以下的定义为年轻患者。在实验中的 SP 组 (S-1 和顺铂), 药物对老年患者的安全性和有效性的分析是通过和年轻患者的对比的出来的。

结果: 在 SP 组一共有 21 名老年患者和 127 名年轻患者。3/4 度毒性反应的发生率并没有因为年龄的不

同而有差异 (老年患者: 年轻患者 76.2%: 65.4%, $p=0.45$)。最常见的毒副作用是白细胞下降 (19%, 10%), 嗜中性粒下降 (33%, 41%), 血红蛋白下降 (33%, 24%), 恶心 (14%, 11%) 和厌食症 (38%, 29%), 在老年患者和年轻患者之间的发病率并无差异。对于药物有效性的研究发现: 老年组的中位生存期、无病生存期和疾病进展期分别是 424 天 (95%CI: 260-525), 224 天 (95%CI: 135-279) 和 150 天 (110-), 而年轻患者组分别是 391 天 (95%CI: 323-471), 181 天 (95%CI: 153-236) 和 145 天 (95%CI: 38.6-62.8)。相对剂量强度 (S-1, 顺铂) 老年患者为 (98%, 97%), 年轻患者为 (93%, 93%)。他们几乎是一样的。

结论: S-1 和顺铂联合的方案对于年纪较大的进展期胃癌患者有效并且能很好的耐受。更进一步的研究将面向 SP 方案在 75 岁以上患者的可行性。

(翻译: 张荣欣)

526P 个体化伊立替康联合 S-1 对比 S-1 单药一线治疗进展期或复发性胃癌的二期随机临床试验

Takahashi Y, Komatsu Y, Kitajima M 等 (日本)

目的: 应用基于毒性的分级来个体化伊立替康的剂量, 评价该个体化 CPT-11 联合 S-1 和单药 S-1 的疗效。

方法: 进展期胃癌或复发性胃癌患者随机接受 CPT-11+S-1(A 组)或者 S-1 单药 (B 组) 治疗。在 A 组中, S-1 (80-120mg/m²/day) 使用 14 天, 在第 1 天和第 15 天使用 CPT-11, 每 4 周一个疗程。CPT-11 的起始剂量为 75mg/m²(0 级), 然后根据之前使用的副反应调节剂量 (0/1 度=增加, 2 度=不变, 3/4 度=减少) 至 -2 级 (25mg/m²), -1 级 (50mg/m²), +1 级 (100mg/m²) 和 +2 级 (125mg/m²)。当出现 2 度及以上腹泻时要减量。在 B 组, S-1 (80-120mg/m²) 使用 28 天, 每 4 周一个疗程。实验的主要终点是 RR (反应率)。组 A 中的药代动力学也要评价。

结果: 从 2003 年 8 月开始到 2005 年 3 月共有 95 名患者入组 (A 组 48 名, B 组 47 名)。A 组的反应率为 25%, B 组的反应率 (RR) 为 14.9, 然而 RECIST

的反应率为 27.8% 和 21.9%。A 组的治疗失败时间 (TTF) 为 82 天, B 组的为 73 天, 疾病进展期 (PFS) A 组为 148 天, B 组为 115 天。血液学毒性、厌食症和腹泻在 A 组中明显增加, 但两组中 3/4 度毒性是相似的。A 组中 CPT-11 剂量在第三个疗程的调整如下: +2 级 4 个患者, +1 级 3 个患者, 0 级 15 个患者, -1 级 4 个患者, -2 级 3 个患者。出现治疗反应的比例在 +2 级中有 1/4, +1 级中有 3/3, 0 级中有 5/15, -1 级中有 1/4, -2 级中有 2/3。A 组中有 11 名患者接受了药代动力学评估。第二个疗程时 CPT-11 在其中 6 个患者中减少剂量。在 CPT-11 剂量水平为 0 时接受减量治疗的病人其 SN-38 的平均 AUC 是 114ngsh/ml, 而未减量的患者是 34ngsh/ml。

总结: 这项研究揭示了个体化 CPT-11 联合 S-1 治疗的效果, 其中 CPT-11 的剂量是根据毒性反应来调节的。
(翻译: 张荣欣)

527P 紫杉醇/顺铂/S-1 三药联合一线治疗进展期胃癌的二期临床试验

Song HS, Do YR, Lee WS 等 (韩国)

背景: 紫杉醇, 顺铂和 S-1 联合治疗组织学是腺癌的进展期胃癌的有效性和安全性的研究还不多。这项实验在于评估转移性胃癌患者使用三药联合化疗方案的毒性和有效性。

方法: 选择患者的条件是未治疗过的转移性或复发性胃癌, 有可测量病灶, 组织学是腺癌, ECOG PS 0-2, 器官功能较好, 签署知情同意书。治疗包括: 紫杉醇 80mg/m², iv. 第 1 天第 8 天; 顺铂 30mg/m², 第 1 天, 第 8 天, S-1 35mg/m² 口服, 每天 2 次, 第 1-14 天, 21 天为一疗程。可测量/或者不可测量的病变每两个疗程用 RECIST 标准进行评估。

结果: 从 2007-7 月到 2008-2 月共招募了 42 名患者 (M/F=29/13), 平均年龄为 52 岁, 常见的转移病变为腹腔淋巴结 (49%), 肝脏 (27%), 腹膜 (10%),

胰腺 (4.3%), 肺 (2.9%)。在 29 名可评估病人中 (另 13 名患者还不到评估时间), 1 例 CR (3.4%), 15 例 PRs (51.7%), 11 例 SDs (37.9%), 2 例 PDs (6.9%)。客观反应率为 55.2%, 中位无进展生存期 (PFS) 为 7.4 个月, 中位生存期尚未达到。所有的 42 个病人都进行了安全性评估。这个方案相对可耐受, 3/4 度嗜中性粒减少 11.9%/9.9%, 2/3 度贫血 12.6%/5.3%。在 6% 的化疗疗程中出现发热性中性粒细胞减少。非血液学毒性包括 2/3 度的恶心 21.4%/2.4%, 呕吐 7.1%/2.4%, 2 度虚弱 7.1%, 2 度疼痛 11.9%, 2 度厌食症 7.1%。

结论: 紫杉醇/顺铂/S-1 三药联合治疗转移性胃癌显示了很好的抗肿瘤效果和可处理的、可耐受的毒性。
(翻译: 张荣欣)

528p S-1 联合伊立替康以及奥沙利铂用于转移性胃癌化疗的 II 期临床研究

SR Park, Y Park, YL Park, NK Kim. (韩国)

背景: 本试验目的旨在评价 S-1 联合伊立替康及奥沙利铂治疗转移性胃癌的有效性及毒性。

方法: 入组条件: 转移性胃癌患者, 年龄 18 岁或 18 岁以上, ECOG 评分 0-2 分, 具有可测量病灶, 合适的其他脏器功能, 无既往化疗史。给药方法: S-1 40mg/m², 口服, 一天两次, 第一至十四天; 伊立替康 150mg/m² 以及奥沙利铂 85mg/m² 静脉滴注, 第一天; 上述化疗每 3 周一疗程。化疗持续至疾病进展或出现不可耐受的毒性, 最多 12 疗程。

结果: 从 2007 年 6 月至 2007 年 12 月, 共有 44 名患者入组。临床特征如下: 中位年龄=54 岁(27-66); 男/女=34/10; 身体情况评分 0/1/2=0/41/3; 复发或初发转移患者=5/39; 以及发生转移器官数 1/2/≥3=14/19/11。目前为止共进行了 324 疗程的化疗, 中位为 8 个疗程(1-12)。在 42 例可评估有效性的患者中, 4 名患者获得

CR(9.5%), 28 名患者 (66.7%) 获得 PR, 7 名患者(16.7%) 疾病稳定, 另外 3 名患者(7.1%) 出现疾病进展; 总体有效性为 76.2% (95% CI, 63.3-89.1%)。6 名患者(14.3%) 通过活检证实了胃癌原发灶的病理完全缓解。在中位为 6.7 个月(3.0-9.3+) 的随访中, 中位 TTP 和 OS 均未达到试验终点。最终的生存分析数据将在大会报告中提供。在 44 名毒性可评价患者中, 最为常见 3/4 度毒性反应为中性粒细胞减少(61.4%), 并且有 6 名患者(13.6%) 出现伴有发热的 3 度中性粒细胞减少。3 度非血液学毒性包括腹痛(13.6%), 腹泻(11.4%), 食欲减退(9.1%), 恶心(4.5%), 呕吐 (4.5%), 以及疲乏无力(4.5%)。

结论: S-1, 伊立替康以及奥沙利铂三药联合作为转移性胃癌患者一线化疗方案是非常有效的而且毒性反应可耐受。

(翻译: 陈实)

530P 顺铂或紫杉醇联合大剂量 5-FU/LV 治疗局部进展期或转移性胃癌以及胃食管结合部腺癌的 II 期随机试验

Luelmo S, Polee M, van Bochove A 等 (荷兰)

背景: 大剂量 5-氟尿嘧啶及亚叶酸 (HDFU/LV) 联合顺铂 (CDDP) 一线治疗进展期或转移性胃癌及胃食管交界处腺癌的反应率已经证实大约为 40%。本 II 期随机试验将该方案与紫杉醇联合 HDFU/LV 方案进行比较。

方法: 组织学证明为腺癌的具有可评价病灶的胃癌患者随机分成两组。A 组 (n=50) 方案: 每周 5FU (2.0 g/m², 第 1, 8, 15, 22, 29, 36 天) 及 LV (500 mg/m²) 联合双周的 CDDP (50 mg/m² 第 1, 15, 29 天), 每七周重复。B 组 (n=45): 每周 5-FU (2.0 g/m² 第 1, 8, 15 天) 及 LV (500 mg/m²) 以及每周紫杉醇 (80 mg/m² 第 1, 8, 15 天), 每 4 周重复。治疗终点为疾病进展或化疗满 24 周。主要研究终点为客观反应率 (RR)。

结果: 目前为止的 95 名患者中, 87 名患者的化疗有效性为可评估的, 其中的 28 名患者仍在接受治疗中。对最初的 59 名患者进行疗效的分析, 而对 94 名患者进行了毒性的分析。最佳的总体有效性 (ORR) A 组为 47%

(95% CI, 28-66%), B 组 (5FU/LV/紫杉醇) 为 45% (95% CI, 26-64%)。中位疾病进展时间 (TTP) A 组为 3.9 个月 (0.3-18.5), B 组为 4.2 个月 (0.1-16.4)。中位总生存时间 (OS), A 组为 4.9 个月 (1.0-19.1), B 组为 5.4 个月 (0.7-26.2)。血液系统毒性较常见, 但 WHO 分级 3/4 度毒性在 A 组中仅发生 2 例。中性粒细胞减少的发热各自有 3 例及 4 例, 其中 1 名患者死亡 (A 组)。非血液学毒性常常为轻至中度。WHO 分级 3/4 度毒性包括, 5 名患者出现呕吐, 7 名患者出现疲乏无力, 2 名患者出现口腔炎, 以上毒性多发生于 A 组, 6 名患者出现 3/4 度腹泻, 主要为 B 组患者。3 名患者出现 3/4 度血栓栓塞, 全部为 A 组患者。

结论: 结果表明上述两种治疗方法在 ORR、TTP 及 OS 方面具有可比性。但是紫杉醇联合高剂量 5FU/LV 具有较轻的毒性反应。

(翻译: 陈实)

531P 西妥昔单抗联合单周顺铂及 24 小时大剂量 5-氟尿嘧啶及亚叶酸输注一线治疗进展期胃癌的 II 期研究

Yeh KH, Hsu C, Huang L 等 (台湾)

背景: 在台湾, 每周的顺铂及高剂量 5-氟尿嘧啶及亚叶酸 24 小时输注方案 (顺铂-HDFL), 被广泛用来治疗进展期胃癌, 其总体有效率约为 60%(95% CI: 45%-76%)[J Clin Oncol (Suppl) 2006; 24(18S): A14063]。我们已经证实西妥昔单抗对人类的胃癌细胞具有细胞毒性作用, 而且可以起到顺铂/5-氟尿嘧啶对胃癌细胞的化疗增敏作用。[Proc AACR 2006; 47: A1233]。

方法: 所有患者均为病理证实复发或转移且未进行化疗的胃癌患者, 至少有一个可评估病灶, 空腹血清甘油三酯值 > 70 mg/dl, WHO 状况评分 0/1/2, 健全的肝脏、肾脏及骨髓功能。西妥昔单抗初始剂量为 400 mg/m², 静注 2 小时 (即第一疗程的第一天), 接下来每周一小时静滴 250mg/m² (即 D8, D15, D22 第一疗程, 以及 D1, D8, D15, D22 第二疗程), 顺铂 35mg/m²、5-FU 2,000 mg/m²、亚叶酸 300 mg/m² (HDFL), 均于第一、八天 24 小时输注。在第十五天再予单纯 HDFL 24

小时输注。每 28 天为一疗程, 每两个疗程以及整个治疗方案结束后均进行疗效评估。主要研究终点是 RECIST 确定的客观反应率 (RR)。

结果: 在 2005 年 12 月到 2008 年 3 月间, 共有 31 名患者 (男 17, 女 14) 入组并进行疗效评价。中位年龄 58 岁 (40-74)。总 RR 为 67.7% (95% CI: 48-83%), 1 名患者 CR, 20 名患者 PR。共计化疗 177 个周期 (平均 5 个周期/人, 范围: 2 ~ 14+ 周期), 3/4 度毒性分别为: 中性粒细胞减少 7.3%, 感染 5.1%, 肝脏毒性 1.1%; 在 9 个 Hbs Ag 携带者中共有 2 例患者出现乙型肝炎的暴发, 通过口服拉米夫定得到控制。31 个患者中, 1/2/3 度的痤疮样皮疹分别为 54.8%、35.5% 和 6.5%; 1/2/3 度的甲沟炎分别为 38.7%、9.7% 和 3.2%; 中位 PFS (+2~+14 个月) 和中位 OS (2+~28+ 个月) 均尚未达到。

结论: 顺铂-HDFL 是进展期胃癌有效的一线化疗方案, 而且毒性低。

(翻译: 陈实)

534P 含奥沙利铂方案治疗进展期胃癌的作用: 对 III 期试验的 meta 分析

张力, 王风华, 李宇红等 (中国)

目的: 胃癌是中国最常见的恶性肿瘤之一。而进展期胃癌的预后仍旧不乐观。尽管目前有许多化疗方案, 但是仍没有标准的方案。近几年, 中国的医院对含奥沙利铂的方案开展了一些临床实验。本次 META 分析的主要目的是探讨含奥沙利铂方案在进展期胃癌的治疗作用。

病人与方法: 采用回顾性分析的方法, 两位相互独立的研究员复习并提取了文献的数据, 进展期胃癌化疗中, 在中国进行的含奥沙利铂方案的临床试验进入了本次 META 分析, 对比了奥沙利铂/5-FU/CF 和顺铂/5-FU/CF 方案。资料稽查直至 2007 年 10 月, 主要的研究评价为有效性以及耐受性。

结果: 12 项临床试验共 734 名患者 (369 名接受奥沙利铂/5-FU/CF 和 365 名接受顺铂/5-FU/CF 方案) 进入了该研究。两组的总体反应率分别为 50.9% 和

41.5%, 差异 (RD) 为 0.089 (95% CI 0.015 至 0.163; P=0.018), 1 年总体生存率分别为 53.4% 和 43.5%, RD 为 0.108 (95% CI 0.007 至 0.209; P=0.036)。两组之间的 3/4 级毒性比如中性粒细胞减少、血小板减少、腹泻、胃炎和外周神经病变发生率相当, 但是含奥沙利铂的方案更少发生 3/4 级的恶心/呕吐 (6.7% vs. 28.7%, P=0.000)。

结论: 这是第一个 META 分析研究了仅在中国进行的奥沙利铂/5-FU/CF 和顺铂/5-FU/CF 方案治疗进展期胃癌的临床试验, 结果表明与含顺铂的方案相比, 含奥沙利铂的方案具有更高的治疗反应率和更好的化疗安全性, 对总体生存率的改善也更明显。

(翻译: 邱海波)

535P 卡培他滨作为 FU 类药物的选择用于进展期和/或转移性胃癌的联合化疗

C. Gomez-Martin, A. Sanchez, V. Conde (西班牙)

背景: 以氟嘧啶为基础的化疗仍旧是进展期胃癌的基本化疗。近年来, 数个新药表现出了对胃癌治疗有效(如多西他赛、奥沙利铂)。口服的氟嘧啶类药物卡培他滨(希罗达)已经被证实了其并不劣于静脉推注的 5-FU, 而且避免了中央静脉置管的危险性。本试验旨在评估卡培他滨联合其他不同的药物对进展期胃癌化疗的有效性及其安全性。

方法: 患者入组标准: 病理学证实进展期胃癌, CCR >60 ml/min, ECOG < 2, 以及肝功能正常。每位患者都将接受研究者提供的方案: 顺铂/卡培他滨 (CX) (80 mg/m² d1/ 21d 及 1.000 mg/m² bid, 连续 14 days/3 周); 表阿霉素/顺铂/卡培他滨 (ECX) (50 mg/m² d1/21d, 60 mg/m², d1/21d 及 625 mg/m² bid 连续 3 周); 多西他赛/顺铂/卡培他滨 (DCX) (60 mg/m² d1/ 21d, 60 mg/m² d1/21d 及 825 mg/m² bid 连服 14 天/3 周); 表阿霉素/奥沙利铂/卡培他滨 (EOX) (50 mg/m² d1/21d, 130 mg/m² d1/21d, 625 mg/m² bid 连续 3 周)。主要目的是安全性, 次要目的是基于总反应率和总生存率的有效性。

结果: 03/07 至 02/08 共有 158 例患者入组该研究,

152 例患者的数据是可用的。中位年龄 61 岁 (20-79), 多数患者为男性 (71%) 高加索人种 (98%), 病理多数为腺癌 (91%)。ECOG 0/1/2 的比例分别为 40.9/49.6/9.4%, 35% 的患者接受了 DCX 方案化疗, 接下来是 CX (27%), ECX (20%) 及 EOX (18%), 化疗方案的选择与一般情况、年龄明显有关。因此, 接受 DCX 的患者中 92% 其 PS < 1; 尽管 1/4 的患者年龄大于 70 岁, 但 DCX 方案却很少应用于该老年组患者 (仅 7.4%, 与之相比 CX 组 40%, ECX 组 29.0%, EOX 组 29.6%)。65 例患者的初步资料表明: 总体反应率为 (RR) 53%, 各组的 RR 分别是: ECX 46%, CX 37.5%, DCX 75%, EOX 45%。41% 的患者出现了毒副反应。最常见的毒副反应为呕吐 (48%) 及腹泻 (33.8%), 10 例患者出现了手足综合征, 其中仅有 1 例患者为 3 度。

结论: 卡培他滨(希罗达)可以作为氟嘧啶类药物的选择与顺铂、表阿霉素、多西他赛和/或奥沙利铂联合, 显示出其与静脉推注 5-FU 相似的有效性及其安全性, 进一步分析的结果随后将会再报道。

(翻译: 邱海波)

539P 局部进展期胃癌两种辅助化疗方案的长期随访结果的对比

S. Y. Kang, J. H. Jung, Y. W. Choi (韩国)

背景: 在几个 meta 分析中已经证实辅助化疗 (CTX) 对局部进展期胃癌的生存改善尽管较小, 但却是有明显意义的, 而化疗方案的选择仍旧值得商讨。

方法: 我们回顾性分析了 313 例局部进展期胃癌患者的资料 (IB 期: 28, II 期: 95, IIIA 期: 89, IIIB 期: 46, IV 期: 55), 所有患者在根治性手术 (D2 切除) 后均接受了辅助化疗, 其中 106 例为 5-FU、多柔比星 (DOX) (5-FU 500 mg/m² 1 周 1 次共 36 周, DOX 40 mg/m² 每 3 周 1 次共 12 周) 加或不加 OK432 (FA 组)。另 207 例患者接受了 5-FU、丝裂霉素 c (MMC)、多聚糖-K (PSK) (5-FU 500 mg/m² 1 周 1 次共 24 周, MMC 8 mg/m² 6 周 1 次共 4 周, PSK 3 g/day 共 6 周) (FM 组)。

结果: 两组的中位随访时间分别为: 149 月 (134-163) (FA 组) 及 113 月 (93-136) (FM 组)。两组的分期及平均年龄相差无几。FA 组和 FM 组在 8 年总生存率 (OS) 方面并没有显著的差异 (52.8% vs. 55.6%, p=0.755), 而在 IB 期和 II 期的患者中, FA 组表现出更优越的 8 年 OS (80.0% vs. 64.1%, p=0.034), 而在 IIIA 期至 IV 期的患者中 8 年 OS 并没有显著性的区别 (39.0% vs. 46.3%, p=0.175)。

结论: 5-FU/MMC/PSK 的 24 周辅助化疗方案与 5-FU/DOX 为基础的、治疗时间更长的辅助化疗方案是等效的, 前者对 IB 期和 II 期的患者甚至更有优势。

(翻译: 邱海波)

562P 多西他赛、奥沙利铂与卡培他滨联合治疗进展期胃食管癌的有效性

S. Aggarwal, G. Goel, M. Jauhri 等 (印度)

背景: 以顺铂为基础的化疗仍旧是转移性胃食管癌治疗的选择。多西他赛、顺铂以及5-FU (DCF)是一个有效的治疗方案,但毒性相当大。在此背景之下,我们开展了一个引导性研究来评价多西他赛、奥沙利铂和卡培他滨在转移性胃食管癌治疗中的作用。多西他赛与卡培他滨具有协同作用,因为多西他赛可以上调肿瘤细胞中的胸苷磷酸化酶,而该酶是将卡培他滨转为活性代谢物5-FU从而杀灭肿瘤细胞的关键酶。之前的研究表明,奥沙利铂与顺铂相比具有等效的作用但更小的毒副反应。

方法: 进展期胃食管癌患者接受奥沙利铂50 mg/m², 多西他赛40 mg (固定剂量), d1及d8; 卡培他滨625 mg/m² BID d1至d14, 21天为一周期。

结果: 共有21名患者入组接受化疗,其中16名男性5名女性,中位年龄为57岁; 18例为腺癌3例为鳞癌。13例有淋巴结转移,6例肝转移,5例网膜转移,2例腹膜转移,5例有腹水,还有2例肺转移和1例中枢神经系

统转移。19例接受了至少3周期的化疗。在19例可评估的病例中,1例达到完全缓解(CR) (5%),9例部分缓解(PD)(47%),4例疾病稳定(SD) (21%),3周期后的反应率(RR)为31%。共有11名患者接受了更进一步的治疗,2例CR (18%),2例PR (18%),3例SD (27%)及4例PD (36%),RR为36%。接受最多化疗者共6周期。19例的中位生存期为9个月,该化疗方案在57%的患者中是可耐受的。9例患者(43%)出现了卡培他滨导致的严重毒副反应腹泻和腹痛,并由此导致减量25-50%,2例出现了手足综合征和I-II外周神经病变,5例(24%)患者出现了骨髓抑制,通过输血、注射EPO和G-CSF支持能够处理。

结论: 这是一个对进展期胃食管癌有效且简单、可以在日间病房进行的放疗方案,但是仍旧存在相当大的挑战来对个体病人选择最佳的治疗方案,该实验也将继续收入患者。

(翻译:邱海波)

563P S-1 和奥沙利铂联合一线治疗复发转移性胃癌的 II 期临床研究

Kim HG, Kang M, Kim S 等 (韩国)

背景: 已经证实姑息性化疗能给复发转移性胃癌患者带来生存获益。在不同的联合方案中5-FU、阿霉素及顺铂被广泛运用,我们对新药S-1和奥沙利铂(Sox)联合应用在复发转移的胃癌患者中进行了一项II期研究,以评估该方案的疗效和毒性。

病人和方法: 病理证实的复发或转移性胃癌,予以S-1 80 mg/m²/d口服 d1-d28; 奥沙利铂 85 mg/m²在90min内静脉滴注, d1,d15,d29,治疗每6周重复一次。患者最多接受4周期化疗。

结果: 33名患者入组了该研究(22名男性、11名女性),中位年龄为59岁(范围:36-74岁)。总体

反应率为64%(95%CI, 47-80%),无完全缓解,中位随访时间为13.1月,疾病进展的中位时间为5.7月(95%CI, 3.9-7.6月),中位总生存时间为7.9月(95%CI, 6.2-9.6月),全部患者一共施行了83周期化疗,3度血液毒性包括:中心粒细胞减少(占全部周期2.4%)贫血(占全部周期3.6%),没有4度血液学毒性出现。3度非血液学毒性包括:恶心(占全部周期3.6%)和腹泻(占全部周期1.2%),没有治疗相关性死亡。

结论: S-1和奥沙利铂联合一线治疗复发转移性胃癌具有较高的反应率和良好的耐受性。

(翻译:邱海波)

564P S-1 在老年胃癌患者的药物代谢动力学研究

M. Gotoh, H. Takiuchi, M. Yoshida 等 (日本)

背景: S-1是新型的口服氟尿嘧啶类抗肿瘤药物,其包含替加氟(FT)及两个调节剂CDHP和Oxo,按

分子比例FT:CDHP:Oxo = 1:0.4:1混合而成。S-1在日本是胃癌化疗的主要药物之一。根据在日本的I期和

II 期研究结果, 推荐的剂量是 80mg/m²/d。因为 50% 的 CDHP 是从尿液中排出, 因此, 肾功能不全可能直接影响 DPD 抑制的效果从而导致 5-FU 的浓度升高。但是我们没有老年患者的数据, 因此开展了此项关于老年胃癌患者 S-1 的药物代谢动力学研究。

方法: 老年 (>70 岁) 接受含有 S-1 治疗的胃癌患者将会入组该研究。S-1 的初始剂量由患者的体表面积 (BSA) 决定: BSA < 1.25m², 80 mg/body/d; 1.25 m² < or = BSA < 1.5m², 100 mg/d; 1.5 m² < or =BSA, 120 mg/d。此剂量每天分为两次给药。我们在 S-1 给药后研究了 5FU、原形 FT 和 CDHP 的药物代谢动力学。

结果: 10/07 至 2/08 共有 1 男性 4 女性患者入组研究: 年龄分布 71 岁至 78 岁 (中位:77 岁) 以及中位 PS 评分为 1 分 (范围:0-1), 肌酐清除率 (Ccr) 分布于 51.7mL/min 及 87.5mL/min 之间, 所有患者之前没有接

受过任何化疗, 整个过程中除了 1 名患者 3 度贫血外没有出现严重的毒副反应, 血浆药代动力学指标, 5FU 为 Cmax, 121.8±47.9 ng/ml; Tmax, 2.8±1.8 h; AUC₀₋₁₀, 755±204.5ngh/ml; 及 T1/2, 4.5±3.0。CDHP 为 176.2±89.3 ng/ml; Tmax, 2.0±0.0h; AUC₀₋₁₀, 1029.3±389.7ngh/ml; 及 T1/2, 5.7±3.5。1 名 Ccr 为 51.7mL/min 的患者其 5-FU 和 CDHP 的 AUC₀₋₁₀ 增高 (分别为 958.8 ngh/ml 和 1368.6 ngh/ml)。

结论: 老年患者的药物代谢动力学指标与之前的 I 期研究相当, 然而, 肾功能不全的患者其个体化剂量尚需要监测药物代谢动力学指标来调整, 接下来我们将更进一步研究肾功能受损的老年患者的药物代谢动力学。

(翻译: 邱海波)

565P 伊立替康联合低剂量醛氢叶酸及持续泵入 5-FU 双周方案 (mFOLFIRI) 一线治疗复发或转移性胃癌

Oh SY, Kim BG, Kwon H (韩国)

目的: 为了评估低剂量醛氢叶酸和持续泵入 5-FU 联合伊立替康双周方案 (mFOLFIRI) 在复发性或转移性胃癌的一线化疗的有效性和毒性。

方法: 患者均接受伊立替康 150mg/m² 静脉滴注 90min d1、LV 50 mg 推注, 接着 5-FU 400 mg/m² 推注和 22 h 持续泵入 5-FU 600 mg/m², d1-2, 每 2 周重复。

结果: 2005.02 至 2008.02 共有 42 名患者接受了该方案治疗, 中位年龄为 55 岁 (范围: 29-74) 76.2% (32/42) 的患者 PS 评分 (ECOG) 为 0 或 1。38 名患者评估了肿瘤情况, 5 名 (13.2%) 和 9 名 (23.7%) 患者分别达到了完全缓解和部分缓解。总体反应率为 36.9% (95% CI: 21-53%), 13 名 (34.2%) 患者为疾病稳定, 11 名 (28.9%)

患者在治疗的过程中疾病进展。从化疗开始计算, 中位 TTP 和 OS 分别为 5.0 月 (95% CI: 3.8-6.2 月) 和 8.7 月 (95% CI: 4.0-13.4 月), 毒副反应分析了共 248 个化疗周期, 主要的血液学毒性包括: 1-2 度的贫血 (56.9%) 和中性粒细胞减少 (37.1%), 以及 3-4 度中性粒细胞减少 (15.2%), 共有 6 周期发生了发热性中性粒细胞减少; 3 度的非血液学毒性包括: 恶心/呕吐 (21.4%), 腹泻 (4.8%) 和粘膜炎 (2.3%)。没有治疗相关性死亡。

结论: 改良 FOLFIRI 方案作为复发或转移性胃癌一线化疗是安全可行的。

(翻译: 邱海波)

566P 表阿霉素 (E) 顺铂 I 和卡培他滨 (X) 在局部晚期 (LA) 或转移性胃癌 (MGC) 患者的作用

P. Stefanovski (马其顿)

背景: 持续性 5-FU 泵入与表阿霉素 (E)、顺铂 (C) 联合已被证实对进展期和转移性胃癌有效。持续性泵入 5-FU 有时候并不可行故不能广泛应用, 可能需要一

种口服的氟嘧啶类药物替代, 在此我们评估了用口服药物卡培他滨替代持续性泵入 5-FU 的 ECX 方案对初治 LA 或 MGC 的疗效和毒性。

方法: 入组标准包括: 病理证实胃腺癌, LA 或者 MGC, 具有可测量病灶, 无化疗史, PS ECOG 0-2, 年龄超过 18 岁, 无化疗禁忌症; 病人接受化疗 E (50mg/m² IV D1), C (60 mg/m² IV D1) 及 X (2000 mg/m²/d PO D1-14)每 3 周重复。

结果: 2003 年 3 月至 2008 年 1 月, 共有 36 名患者入组了该研究, 中位年龄为 63.5 岁 (范围: 38-79 岁), 22 名男性 14 名女性, 28 名患者远处转移 8 名为局部晚期, 一共进行了 139 周期的化疗, 中位化疗周期为 4 (范围:1-6)。所有的患者都进行了毒副反应评估, 33 名患者评估了反应率, 最常见的 3/4 度血液学毒性为: 共 29 个周期(21%)发生了中性粒细胞减少, 23 周期(16%)发生了白细胞减少, 14 周期(10%)发生血小板减

少, 6 个周期数(4%)发生肺纤维化, 其中有一名患者因为感染死亡。3/4 度非血液学毒性包括: 恶心/呕吐、口腔炎和腹泻发生率分别为 7%, 14%及 15%, 8%的患者发生了 2/3 度手足综合征, 总体的最佳反应率为 33% (95%CI, 17-50%), 包括 25% 的 PR 及 8% 的 CR., 中位随访时间为 7.5 月(范围: 1-40), 中位 TTP 为 6 月 (95%CI, 3.0-9.0), 所有患者的中位 OS 为 10 月(95%CI, 4.0-12.0)。

结论: 卡培他滨与表阿霉素、顺铂联合化疗是有效的和安全的, 可替代 ECF 从而减少持续泵入导致的风险和费用。

(翻译: 邱海波)

567P 多西他赛(D), 奥沙利铂(O),卡培他滨 I 联合治疗进展期胃癌(AGC): 先导性研究 (pilot study) 的毒性结果

Frustaci S, Buonadonna A, Turchet E (意大利)

前言: 胃癌及下段食管腺癌(LEA)患者的预后主要取决于疾病的分期, 总体上说, 这些患者在诊断的时候 84%已经为 AGC 了。而这些患者, 姑息性的化疗相比最佳支持治疗明显延长了中位生存期(7-10 月 vs. 3-4 月), 近年来化疗的革命性进展增加了治疗反应率但也增加了毒性。

理念: 本研究的理念是去确立一种以减少毒性为特征的临床用药体系, 以及一种能适应功能受损患者(体重减轻, 胃肠功能紊乱)的给药方法。达到此目标的方法有: 1)剂量分流 (D1、D8) 替代毒性大的经典 3 周方案。2)使用更加方便的药物(奥沙利铂替代顺铂); 3)口服给药避免经静脉置管和给药泵的持续输注(卡培他滨替代 5-FU 的持续输注)。

目标和方法: 通过有限的病例探讨三种现代化疗药物联合化疗的可行性以及在一个正式的研究中确立化疗的给药方法。化疗包括: D 20-30 mg/m² iv, d1,d8; O 45-70 mg/m², iv, d1,d8; C 600-800 mg/m², po, d2-d15;

每 3 周重复 1 次。

结果: 2007 年 5 月至 2008 年 3 月共有 20 名患者入组研究, 其中 15 名男性 5 名女性, 中位年龄 55 岁 (范围:44~72 岁), PS 0/1/>1 =9/10/1, 共有 4 例既往接受了辅助化疗, 8 例接受了一线化疗, 其余 8 例无既往化疗。全部患者一共施行了 71 周期化疗。1 度以上的非血液学毒性如下: 3 度腹泻 3 例, 2 度恶心/呕吐 2 例, 2 度疲乏 6 例, 神经毒性 2 度 6 例, 3 度 2 例; 1 度以上的血液学毒性如下: 3 度中性粒细胞减少 2 例, 2 度血小板减少 1 例, 2 度贫血 2 例; 发热性中性粒细胞减少 0 例; 因严重毒副反应需要住院 1 例 (腹泻), 化疗期间死亡 0 例。

结论: 对于 AGC 这种方法是可行且有用的, 因此开展了一项正式的 I 期临床研究治疗未经治的 AGC, 研究中三种药物均予增加剂量, 至目前为止, 共招募了 5 名患者参与了初始 2 个剂量水平的试验。

(翻译: 邱海波)

568P 奥沙利铂联合 5-FU/ LV 一线治疗进展期胃癌的 II 期临床实验

J.Y. Lim, J.Y. Cho, H. Jeung (韩国)

背景: 评估奥沙利铂联合醛氢叶酸和输注 5-氟尿嘧啶在进展期胃癌化疗的有效性和安全性。

方法: 初治的具有可评价病灶的进展期胃癌, 接受以下化疗: 奥沙利铂(100 mg/m², d1)、醛氢叶酸(100

mg/m², d1), 以及 5-FU(1000 mg/m², d1, d2), 每 2 周重复 1 次, 每 3 周期化疗后将会评估一次治疗反应率。

结果: 总共 48 名患者中, 45 名可以评估有效性, 47 名可以评估安全性。所有患者共接受了 322 周期的化疗, 中位化疗周期数为 6/例(范围 1-27)。有 1 名患者完全缓解(2.1%), 19 名患者部分缓解(39.6%), 总的反应率为 41.7% (95% CI: 27.7-55.6%), 中位随访时间为 22 月(范围:5.7-41.5), 中位 TTP 为 5.3 月(95% CI

2.8-7.8), 中位 OS 为 13.6 月(95% CI 9.3-17.9)。最常见的 3/4 度毒副反应为中性粒细胞减少, 36.1% 的患者发生了此毒副反应。2/3 度的恶心也常发生 (40.4%) 但是可以处理的; 有 1 例治疗相关死亡, 有 3 名患者因为血清肌酐升高而中止治疗。

结论: 奥沙利铂、醛氢叶酸和 5-氟尿嘧啶联合方案在进展期胃癌的一线化疗中是有效且可耐受的, 除了一例罕见的肾毒性外。 (翻译: 邱海波)

524P 术中和术后辅助使用三功能基团抗体 CATEMAXOMAB 对比单纯手术治疗胃癌的 II 期临床研究

Krueger CM, Berdov B, Roman L 等 (德国)

背景: 由于术中肿瘤细胞播散, 胃癌患者术后腹膜复发风险很高。三功能基团抗体 catumaxomab [anti-EpCAM (抗上皮细胞粘附分子) x anti-CD3] 在腹腔内局部用药能激活一个复杂的抗肿瘤免疫反应来治疗残留的肿瘤细胞。

方法: 总共 55 个胃癌患者 (T2b/T3/T4, N+/-, M0) 在行 D2 根治术时被随机分为 2 组, 一组为单纯手术治疗, 另一组为术中和术后 4 次 (第 7、10、13 和 16 天) 腹腔内给药 (ip)。主要目标是安全性、耐受性和可行性。

结果: 所有的 55 个患者 (27 个只行手术、28 个使用 catumaxomab) 被纳入安全分析, 所有的患者 (100%) 都被证实产生了目标抗原 EpCAM, 78% (22/28) 接收 catumaxomab 的患者使用了全部的 5 次给

药, 40% 的 TEAEs (治疗相关不良反应) 在术中给药后即出现, 22 个患者出现了 ≥CTC 3 度的 TEAEs (对照组 10 人); 使用 catumaxomab 的患者中最常见的 TEAEs 是贫血、发热、SIRS (全身性炎症反应综合征) 和腹痛, 所有相关的严重 TEAEs 都在中止治疗后缓解了, 除了 1 个患者出现肾病并有轻度后遗症。与单纯手术治疗组相比, 使用 catumaxomab 的副作用及并发症无累积倾向 (比如伤口愈合)。第一个疗效数据将会是早期肿瘤复发 (1 年随访)。

结论: catumaxomab 腹腔内给药用于胃癌根治术后的辅助治疗是安全并能较好耐受的。试验的安全性结果反映了 catumaxomab 的作用方式 (细胞因子释放的相关症状)。这种治疗为预防腹腔内肿瘤复发提供了一个新方法。 (翻译: 陆世旬)

529P 紫杉醇及 S-1 序贯应用术后辅助治疗胃癌: 一个多中心 II 期研究的随访

Emi Y, Tsuburaya A, Nagata M 等 (日本)

背景: 在具有浆膜侵犯(T3-4)并行R0切除的胃癌患者中, 超过半数于腹膜处复发, 而紫杉醇及S-1的联合应用已在II期试验中证实了对弥漫型及腹膜转移的有效性。关于紫杉醇及S-1序贯应用的初步研究已经证实了其安全性及可耐受性, 而其对生存的获益正在一个以口服氟尿嘧啶为对照组的III期临床研究(SAMIT 试验)中进行验证。本文针对目前的II期试验进行生存分析。

方法: 入组条件: 组织学证明为胃癌, sT3-4; sN0-2;

M0 (腹腔细胞学阳性除外: CY), 行D2-3手术后, R0-1切除, ECOG评分0-1, 年龄20~80岁间。在手术后的14到56天, 患者接受三疗程的每周紫杉醇 (80mg/m² 第一疗程的第一、八天, 以及第二、三疗程的第1, 8, 15 天, 每三或四周重复), 然后服用4个疗程的S-1(80mg/m² 每天服用, 持续两周, 每三周重复)。主要研究终点是完整接受7个疗程化疗的病人的百分数 (依从性), 检验其95%CI (置信区间) 的下限是否超过69%, 并观察严重毒性反应的发生率。次要研究终点是三年生存率

及毒性反应。

结果: 从2003年五月至2004年三月, 共有50名患者入组。中位年龄63岁(范围 34-74); 男/女: 34/16; pT2/T3/T4: 1/44/5; CY0/CY1: 4/46; 分期2/3a/3b/4: 12/15/16/7。总体依从性84%。生存患者中位随访时间为1279天(范围1212- 1605天)。所有患者三年的无疾

病生存率(DFS)为68%, 分期2/3a/3b/4: 83.3/的DFS分别为86.7/43.8/57.1(%), 三年总体生存率为74%, 分期 2/3a/3b/4的OS分别为83.3/86.7/62.5/57.1(%).

结论: 紫杉醇及 S-1 的序贯化疗可作为胃癌患者术后积极的辅助化疗方案, 尤其对于腹膜转移高危患者。(翻译: 陈实)

533P 多西他赛、伊立替康及顺铂联合双周方案二线治疗进展期胃癌

T. Denda, K. Sudo, K. Nakamura (日本)

背景: 进展期胃癌一线治疗后疾病进展的新药联合化疗的安全性和有效性目前没有充足的依据。多西他赛(DOC)、伊立替康(CPT-11)和顺铂(CDDP)是目前应用于胃癌治疗的细胞毒药物。CPT-11与CDDP的协同作用已经被熟知, DOC与CDDP之间的协同作用最近也有相关报道。

目的: 我们回顾性的研究了在胃癌复发或转移的患者中, 应用DOC、CPT-11及CDDP双周方案联合化疗的有效性及其毒性。

病人与方法: 共有68例有病理证实的复发或者转移性胃癌且既往至少一次联合化疗的患者进入了该研究。入组标准包括: 病理证实胃腺癌, ECOG评分0-2分, 以及骨髓、肝肾功能无异常。在先进行的I期研究中, 患者接受DOC, CPT-11和CDDP剂量分别为

25 mg/m², 40 mg/m², 20 mg/m²的联合化疗, D1及D15给药, 每4周重复。每两个疗程进行一次疾病评估。

结果: 一线治疗的比例分别是氟嘧啶类药物S1占77.9%, CDDP和输注5-FU占11.8%, 输注5-FU占2.9%。本研究化疗方案的中位化疗次数为8.5次(范围1-19)。在可测量病灶中总体反应率为34.5%(20/58)。中位生存期为11.1月, 所有的患者都进行了毒性评估。3-4级的毒性分别为: 白细胞减少(13.2%), 中性粒细胞减少(20.6%), 贫血(2.9%), 厌食(7.4%), 呕吐(2.9%), 疲乏(2.9%), 腹泻(4.4%), 过敏反应(1.5%)。

结论: DOC、CPT-11及CDDP联合方案二线治疗胃癌是有效的和可以耐受的。该联合方案对进展期胃癌的有效性以及作为二线治疗的作用尚需要进一步的研究。(翻译: 邱海波)

536P 紫杉醇双周方案用于氟嘧啶为基础化疗失败的进展期或复发性胃癌的二线治疗: 多中心二期临床试验的结果

Sato A, Koizumi W, Akiya T (日本)

背景: 对于经氟嘧啶为基础的一线标准化疗失败的进展期或复发性胃癌, 治疗上目前没有标准方案。而紫杉醇对胃癌已经显示出了良好的临床疗效, 其最常用的方案是每周方案。每周方案是可行的, 但是患者因此将会浪费很多时间。因此我们计划了紫杉醇双周方案。双周紫杉醇的剂量是基于I期试验制定的(Koizumi, W. Anticancer Res: 3797-802, 2006.)。

方法: 入组标准: 年龄20-80岁, 可评价的不可切

除且病理已经证实的胃癌, 氟嘧啶单药或者联合用药一线治疗失败, ECOG评分0-2。紫杉醇剂量为140 mg/m², 静脉滴注1h, 每2周, 化疗前使用H1, H2阻滞剂和激素。主要研究终点是反应率, 次要研究终点是无进展生存期、总生存和安全性。

结果: 2004年11月至2007年4月共有41名患者入组了该研究, 其中40名患者参加了评估(1人没有治疗)。中位年龄63岁(范围: 48-77), 男女比例为

31:9, 32 名患者接受了 S-1 单药治疗, 5 名患者接受了 S-1 的联合化疗。PS 0/1/2 分别为 22/13/5; 中位治疗周期数为 7 (范围: 1-28)。7 个患者为部分缓解 (PR), 21 个 SD, 10 个 PD, 2 个 NE, 均被证实。总反应率为 17.5% (95% CI: 7.3% ~27.7%)。疾病控制率 (PR+SD) 为 70.0%。在中位随访 255 天内, 中位 PFS 为 111 天, 而中位 OS 为 254 天。11 名 (28%) 患者出现了 3/4 度中性粒细胞减少, 而发热性中性粒细胞减少没有出

现。最常见的非血液系统毒性为神经感觉障碍 (1/2/3 度的患者分别为 16/9/1, 总体 65.0%)。无治疗相关性死亡。

结论: 对于进展期或复发性胃癌一线标准氟嘧啶为基础的化疗失败的患者, 应用紫衫醇双周方案是可耐受且有效的。

(翻译: 邱海波)

540P 进展期胃癌的二线化疗与最佳支持治疗对比的回顾性分析

S.H. Park, Y.S. Kim, J. Hong (韩国)

目的: 进展期胃癌 (AGC) 一线化疗失败后的治疗仍旧存在着争议, 因此我们回顾性的分析了 3 个连续的共有 254 名患者参与的临床试验, 分析了接受或不接受随后二线化疗的数据。

方法: 所有的患者是否接受二线化疗均由医生慎重决定。共有 160 名患者 (63%) 以临床试验的方式接受了二线化疗 (化疗组), 有 94 名患者 (37%) 接受了最佳支持治疗 (BSC 组)。化疗组与 BSC 组在年龄、一线化疗反应率、一线化疗后体力状况均没有明显的差异。

结果: 二线化疗中, 总体反应率为 20% (95% CI 15-25%), 其中有 3 例 (1%) 达到完全缓解, 48 例 (19%) 部分缓解。化疗组与 BSC 组的中位生存期分别为 7 月和 3 月 (P < 0.001), 而多因素分析表明只有体力状况与生存时间长短显著相关。二线化疗对改善生存亦是独立的影响因素。

结论: 体力状况也许可以用来预测 AGC 患者中最能从二线化疗中获益的那部分群体。

(翻译: 邱海波)

本期英文翻译校对: 陈功

(上接第 31 页)

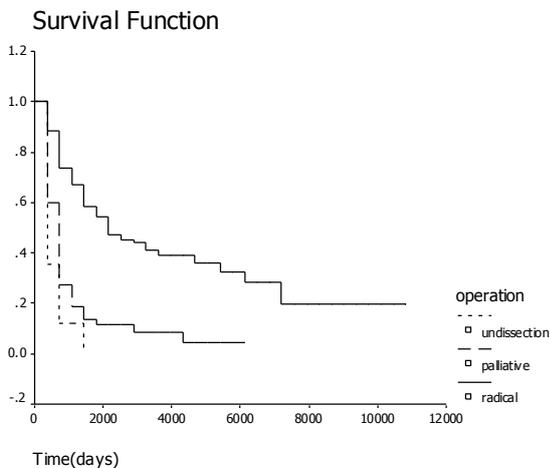


图 1: 不同手术方式的生存曲线

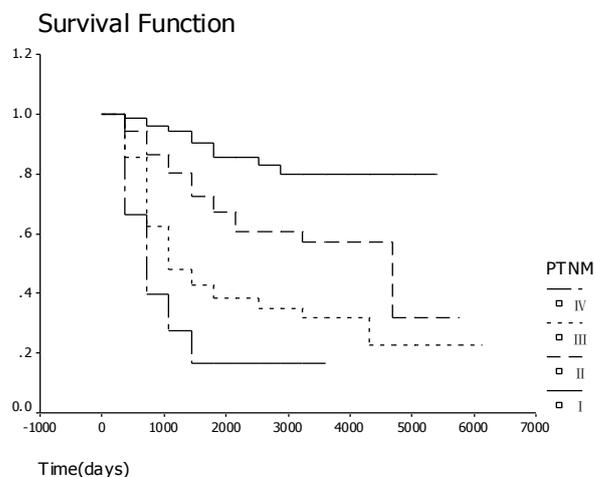


图 2: 不同 PTNM 分期的生存曲线

ESMO 心得

从 ESMO 看新型口服氟尿嘧啶类药物 S-1 和卡培他滨在胃癌治疗中的应用

陈功, 陈映波, 周志伟

中山大学肿瘤防治中心腹科

5-FU 于 1957 年合成, 近半个世纪以来在众多实体肿瘤的治疗里经久不衰, 迄今为止仍是治疗胃肠癌不可或缺的基石药物, 但 5-FU 不能口服给药, 半衰期较短, 通过持续静脉输注可以提高疗效、减低毒性, 然而持续静脉注射 5-FU 临床使用不方便, 增加治疗费用, 并带来静脉炎及置管相关并发症, 因此不利于推广采用, 为解决这一问题学者们致力于口服 5-FU 的开发。口服药物治疗可以基于家庭开展, 无需住院, 节约了医疗资源, 具有社会效益; 从病人的角度看, 口服 5-FU 无需中心静脉置管或输液泵, 免去了静脉化疗的痛苦和风险, 提高了生活质量, 省去了住院和静脉注射相关的管理费用, 总体费用反而降低, 因此具有社会经济学效益。但 5-FU 口服后能被胃肠道内的二氢嘧啶脱氢酶 (DPD) 分解而降低了生物利用度及其活性, 因此解决困难的可行方法是开发 5-FU 前体药物或抑制 DPD 活性, 迄今为止已有数种 5-FU 前体药物问世, 包括 UFT (尿嘧啶和喃氟啶)、S-1 和希罗达等 (表-1)。

改变药物结构, 提高疗效、降低毒性是目前新型化疗药物发展的趋势之一, 反映在口服氟尿嘧啶类药物的研发过程中主要有两类研发思路: 其一就是完全改变药物结构来达到既可口服, 而与静脉 5-FU 相比又能维持或提高疗效, 降低毒性, 该理念成功的典范就

是新型口服氟尿嘧啶类药物卡培他滨; 另一条研发思路就是在一些可以口服的氟尿嘧啶类药物 (5-FU 前体药, 最常用的是替加氟, Tegafur) 基础上加入另一种药物制成复方制剂来达到增效减毒的效果, 如加入 DPD 抑制剂来提高疗效 (如 UFT 是在替加氟的基础上加上尿嘧啶), 而新药 S-1 则不但加入 DPD 抑制剂 (CDHP), 还加入了粘膜保护剂来减少消化道毒性。UFT 于 1980 年代初开发, 是替加氟与尿嘧啶按 1:4 分子比的复方制剂。UFT 口服后在肝脏内产生 5-FU, 然后释放入血。由于尿嘧啶与存在于肝脏和肿瘤组织中的 DPD 具有高度亲和性, 从而抑制 DPD 活性, 减少血中 5-FU 的降解, 延长其作用时间而提高抗癌活性。目前美国 FDA 未批准 UFT 上市, 其仅在亚洲、欧洲及拉丁美洲上市。UFT 可以口服, 使用方便, 治疗胃肠癌具有一定的疗效, 而且价格便宜, 曾在 1980~90 年代在我国得到广泛应用, 近年来由于希罗达等新型口服氟尿嘧啶类药物的广泛应用, UFT 渐渐被取代;

作为新型口服氟尿嘧啶药物, 近年来 S-1 和卡培他滨在胃癌治疗中受到了越来越多的关注, 2008 年第 33 届 ESMO 年会交流的关于胃癌治疗的文章大约有 25 篇, 其中 20 篇应用了含 FU 类药物的方案, 而使用 S-1 的 6 篇, 使用卡培他滨的 5 篇 (1 篇为 meta 分析) (表-2), 或单药或联合用药, 其受关注程度可见一斑。

表-1: 常用的口服氟化嘧啶类药物

药物	机制	适应证
UFT	5-FU 前体药 (替加氟) 联合 DPD 抑制剂 (尿嘧啶), 模拟 5-FU 持续给药	在欧洲、亚洲、拉丁美洲获准上市治疗胃肠癌, 但在美国未获批准
S-1	5-FU 前体药 (替加氟) 联合 DPD 抑制剂 (CDHP) 及消化道粘膜保护剂 (Oxo), 模拟 5-FU 持续给药	在日本、韩国获准治疗胃癌
希罗达	5-FU 前体药, 特异性地在肿瘤组织内转化为 5-FU, 具有一定的肿瘤靶向性	在全球多数国家、地区获准上市, 治疗结直肠癌, 欧盟、韩国、中国批准用于进展期胃癌的治疗

表-2 2008 第 33 届 ESMO 关于 S-1 和卡培他滨治疗胃癌的报道

作者/ESMO 摘要	适应证	化疗方案	病例数
Takiyama, Esmo 525	一线,70 岁以上患者	S-1/顺铂	21
Takahashi, ESMO 526	一线	S-1/伊立替康	48
		S-1	47
Song, ESMO 527	一线	S-1/顺铂/紫杉醇	42
Park, ESMO 528	一线	S-1/奥沙利铂/伊立替康	44
Kim, ESMO 563	一线	S-1/奥沙利铂	33
Emi, ESMO 529	术后辅助,浆膜侵犯者	S-1/紫杉醇,序贯使用	50
		卡培他滨/顺铂	41
Gomez-Martin ESMO 535	一线	卡培他滨/顺铂/表阿霉素	30
		卡培他滨/顺铂/多西他赛	53
		卡培他滨/奥沙利铂/表阿霉素	28
		卡培他滨/奥沙利铂/多西他赛	21
Aggarwal, ESMO 562	一线	卡培他滨/奥沙利铂/多西他赛	21
Stefanovski, ESMO 566	一线	卡培他滨/顺铂/表阿霉素	36
Frustaci, ESMO 567	一线	卡培他滨/奥沙利铂/多西他赛	20

S-1（替吉奥）在胃癌治疗中的应用：日韩资料

S-1 于 1999 年在日本被批准用来治疗晚期胃癌，并不是一个新药。S-1 是继 UFT 之后的复方制剂，由替加氟（FT-207）、吉莫斯特（gimeracil,二羟基吡啶，CDHP）、奥替拉西（oteracil potassium,氧嗪酸钾，Oxo）组成。CDHP 是 5-FU 分解代谢的关键酶——二氢嘧啶脱氢酶（DPD）的特异性抑制剂，能够阻止 5-FU 不被降解，有助于延长血中和肿瘤组织中 5-Fu 有效浓度，从而取得与 5-Fu 持续静脉输注类似的疗效。Oxo 在胃肠组织中具有很高的分布浓度，能够选择性抑制乳清酸磷酸核糖转移酶，阻止胃肠道内 5-Fu 的磷酸化，从而影响 5-Fu 在胃肠道的分布，减少 5-FU 诱发的腹泻等胃肠道反应。

目前 S-1 主要在日本、韩国获得批准，近两年日本应用 S-1 治疗晚期胃癌和早期胃癌有很多研究结果，疗效优于传统治疗方案，吸引全球关注；

辅助方面，在日本进行的一项大型 III 期临床试验中 (ACTSGC)，研究了根治性 D2 切除术后口服 1 年的 S-1 进行辅助化疗的效果。3 年总生存率在 S-1 辅助治疗组为 80.5%，而单纯手术组为 70.1%。S-1 治疗组的死亡风险比率为 0.68，S-1 辅助化疗 1 年明显改善了胃癌术后的预后，降低了 32% 的死亡风险。这是第一次证明在日本胃癌患者中 D2 切除术后辅助化疗可以获

益。该结果发表在 2007 年新英格兰医学杂志 (Sukaramoto. NEJM 2007)，在业界引起了强烈关注。对此还需要继续随访，并在 III 期胃癌患者中进一步评价 S-1 辅助治疗的作用，尤其是来自全球多中心随机对照试验的资料。

晚期胃癌的治疗方面，许多 I / II 期临床试验验证了另外一种口服氟尿嘧啶药物 S-1 作为单药和与顺铂联合应用时的效果。在日本进行的另一项随机 III 期试验，SPIRITS 试验中，S-1 联合顺铂方案的总体生存期和有效率均高于 S-1 单药，使得该方案在日本成为晚期胃癌的一种标准一线治疗方案。但目前 S-1 的研究基本都是来自日本和韩国的结果，本届 ESMO 关于 S-1 的所有报道也全部来自日本和韩国；欧洲和美国研究都未证实 S-1 具有相同的疗效，特别是欧洲大型临床研究 FLAGS 试验 (S-1/顺铂对比 5-FU/顺铂一线治疗晚期胃癌) 得到阴性结果 (研究已经终止，数据将在 2009 年公布)。主要原因是欧美等西方人群对日韩研究中推荐的 S-1 剂量无法耐受而必须降低治疗剂量，而疗效不能重复可能就和剂量减低有关；替加氟在体内的主要代谢酶是 CYP 2A6 (细胞色素 P450 2A6)，该酶在人群的分布有明显差异，在亚洲人群为主的高加索人种中含量丰富，相对而言，卡培他滨在体内代谢

的关键酶是胸苷酸合成酶 (TS), 该酶在不同人种间的差异远远没有 CYP 那么明显, 这可能是东西方人群对 S-1 耐受性差异较大、东西方疗效难以重复, 而对卡培

他滨耐受性差异较小、东西方疗效比较一致的原因。S-1 在中国也进行了注册临床试验, 研究结果尚未公布。

卡培他滨 (希罗达) 在胃癌治疗中的应用: 全球资料

希罗达 (卡培他滨) 是一种改变了结构的新型口服氟脲嘧啶制剂, 它通过如下机制发挥肿瘤靶向作用: 口服希罗达后在胃肠道内以原型吸收, 然后首先在肝脏内经羧酸酯酶转化为 5-脱氧 5-氟胞嘧啶, 继而在肝脏和肿瘤组织内经胞嘧啶脱氨酶作用转变为 5-脱氧 5-氟尿嘧啶, 最后在肿瘤组织内经胸腺嘧啶磷酸化酶 (TP 酶) 转化为 5-FU。由于 TP 酶在肿瘤组织酶高表达, 因此希罗达主要在肿瘤中转化为 5-FU, 可认为是一种肿瘤靶向治疗药物。

希罗达的设计, 旨在替代静脉用 5-FU。问世至今, 在胃癌的治疗方面, 美国和欧洲进行了大量有关疗效和安全性的 III 期临床试验, 旨在比较希罗达是否可以代替 5-FU。在 2008 年 ASCO GI 报道的一项荟萃分析, 综合了全球超过 6000 例胃肠癌的治疗资料 (大部分为结直肠癌, 600 余例为胃癌), 认为希罗达与静脉 5-FU 疗效相当。这些令人鼓舞的结果使得希罗达在胃癌的治疗中得到了越来越多的应用, 有取代静脉 5-FU 的趋势。全球有名的 ML17032 试验 (希罗达/顺铂对比 5-FU/顺铂) 和 REAL-2 试验 (希罗达和奥沙利铂是否可以分别取代 ECF 方案中的 5-FU 和顺铂) 均表明在

晚期胃癌的治疗中, 希罗达与静脉 5-FU 疗效相当。在 2008ESMO 年会上发表了综合 ML17032 和 REAL-2 资料的 meta 分析 (Okines, 2008 ESMO 513PD), 两个试验共治疗晚期胃癌 1318 例, 其中 654 例接受含卡培他滨方案的治疗, 而 665 例患者接受含 5-FU 方案的治疗, meta 分析结果表明, 与 5-FU 相比, 卡培他滨组的 OS 具有优效性, HR 0.87 (95% CI 0.77-0.98, p=0.02)。但 PFS 的差异无统计学意义, 未调整 HR0.91 (95% CI 0.81-1.02, p=0.09)。在具有可测量病灶的受试者中, 卡培他滨组比 5-FU 组更容易出现治疗客观反应率, 优势比为 1.38 (95% CI 1.10-1.73, p=0.006), 结果表明在这 2 个试验中, 卡培他滨对进展期胃癌的疗效优于 5-FU。正是基于这些来自全球的、比较一致的研究结果, 美国 NCCN 推荐希罗达用于胃癌的治疗, 欧盟、韩国和中国等都已经批准希罗达用于进展期胃癌的治疗, 由于口服希罗达高效、安全、方便, 简化了化疗, 提高了患者的生活质量, 节约了社会资源, 有望成为胃癌治疗的基石药物。

(参考文献略)

.....
(上接第 5 页)

“ESMO 胃肠间质瘤 (GIST) 临床实践指南” 参考文献

10. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2006; 130: 1466-1478.
11. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. Ann Surg 2006; 243: 738-745.
12. Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. J Clin Oncol 2006; 24: 2325-2331.
13. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG et al. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organization for Research and Treatment of Cancer - Italian Sarcoma Group - Australasian Gastrointestinal Trials Group study. J Clin Oncol 2005; 23: 5795-5804.
14. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial. Lancet 2004; 364: 1127-1134.
15. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. Eur J Cancer 2005; 41: 1751-1757.

临床实践论坛

胃癌外科治疗 40 年的临床观察与思考

詹友庆 李威 孙晓卫 陈映波 徐立 关远祥 李元方 徐大志

中山大学肿瘤防治中心腹科

背景与目的: 近二十年来, 胃癌的外科治疗取得了长足进展。但迄今为止, 其死亡率仍居高不下, 因此急需反思并探讨提高胃癌疗效的新方法。

方法: 回顾性分析我院胃癌外科治疗 40 年共 2561 例患者的临床资料, 并作前后 20 年历史对比, 对影响胃癌疗效的因素采用 Cox 模型进行多因素分析, 用生命表法统计生存率。

结果: 胃切除 1923 例, 切除率 75.1%; 其中根治性切除 1192 例 (46.5%), 姑息性切除 731 例 (28.5%), 其余 638 例 (24.9%) 行转流、造瘘或单纯手术探查等手术。手术死亡率为 0.8%, 并发症发生率为 5.1%。本组总的 1、3、5、年生存率为 52.4%、38.6% 和 35.5%。I、II、III、IV 期的五年生存率分别为 86.8%、58.7%、28.4% 和 7.6%。本组胃癌根治术的 5 年生存率为 45.5%, 近 20 年为 52.7%, 近 10 年为 61.8%。前 20 年 I、II、III、IV 期胃癌的比例分别为 1.4% (10/710)、10.6% (75/710)、23.1% (164/710) 和 64.9% (461/710); 后 20 年分别为 9.3% (172/1851)、18.5% (343/1851) 和 35.3% (654/1851)、36.8% (682/1851)。5 年生存率前 20 年为 18.0%, 后 20 年为 37.5%。影响本组胃癌预后的主要因素为 TNM 分期、是否根治性切除及有无综合治疗。

结论: 早期诊断是改善胃癌疗效的关键措施, 手术切除是治疗胃癌的最有效手段。依据具体病例的肿瘤生物学特性、病期、部位, 合理选择手术方案及施行以手术为中心的综合治疗, 有助于提高胃癌的生存率。

到目前为止, 胃癌仍是发展中国家最常见的恶性肿瘤, 在世界范围内胃癌发病仅次于肺癌, 占第二位^[1]。近年, 我国某些地区胃癌的发病率虽有下降趋势, 但其死亡率仍居高不下。一个世纪以来, 手术一直是治疗胃癌的首选方法, 但对临床最多见的 III、IV 期患者其疗效使人叹息。这就迫使我们不得不反思, 不得不考虑今后如何开展胃癌的诊治工作才能收到更好的效果。本文认真复习我院 1964 年 4 月到 2004 年 4 月共 2633 例胃癌的临床资料, 旨在分析影响胃癌预后的因素, 并从临床角度提出一些问题与同道共同探讨。

对象与方法

对象

2633 例中, 男 1725 例, 女 908 例, 男女之为 1.9:1。年龄最小 9 岁, 最大 86 岁, 中位 56 岁。从出现症状到入院治疗的术前病程最短 1 天, 最长 20 年, 中位病程 120 天。2633 例患者的主要症状为腹痛 1771 例 (67.3%), 体重减轻 1676 例 (63.7%), 腹胀 1209 例 (45.9%), 食欲减退 1009 例 (38.3%), 吞咽困难 773 例 (29.4%), 泛酸 955 例 (36.3%), 嗝气 935 例

(35.5%), 呕吐 844 例 (32.1%), 乏力 690 例 (26.2%), 恶心 683 例 (25.9%), 消化不良 635 例 (24.1%), 黑便 525 例 (19.9%), 呕血 165 例 (6.3%)。主要体征是贫血 853 例 (32.4%), 腹部肿块 605 例 (23.0%), 上腹压痛 570 例 (21.6%), 浅表淋巴结肿大 114 例 (4.3%), 恶液质 100 例 (3.8%), 幽门梗阻 98 例 (3.7%), 盆底结节 84 例 (3.2%), 腹水 50 例 (1.9%), 脐部结节 15 例 (0.6%), 黄疸 12 例 (0.5%)。组织学类型: 腺癌 1005 例, 低分化腺癌 726 例, 粘液腺癌 321 例、印戒细胞癌 281 例, 乳头状腺癌 54 例, 管状腺癌 84 例, 未分化癌 75 例, 腺鳞癌 21 例, 单纯癌 19 例, 溃疡恶变 42 例, 腺棘皮癌 3 例, 髓样癌 2 例。

方法

治疗方法: 2633 例中接受手术治疗的 2561 例 (97.3%) 进入分析。按前后 20 年划分, 1964~1983 年 710 例, 1984~2004 年 1851 例。其中 1950 例作了切除术, 切除率为 76.1%; 1192 例行根治性切除, 根治切除率 46.5%; 758 例 (29.6%) 行姑息性切除, 611 例 (23.9%) 仅行转流、造瘘及单纯探查等手术。胃癌切除术中胃近侧切除 755 例 (38.7%), 胃远侧切除 1026

例(52.6%),胃全切除 169 例(8.7%)。其中联合脏器切除 170 例,多数为合并脾或胰体尾切除,其次为横结肠、肝、膈肌、卵巢等。不能切除的原因,主要是大血管受侵。本组 80 年代前根治术,基本上是 D₁加 N₀淋巴结清除;80 年代以后绝大多数采用 D₂手术或 D₂⁺术,少数行 D₁术或 D₃术,仅个别行 D₄术。80 年代以后开展辅助治疗,其中 989 例(53.4%)予以围手术期化疗及术后辅助化疗、放疗。

统计方法:全部手术病例按 TNM 分期,统计资料经编码后输入计算机,建立数据库,全部资料采用 SPSS 11.0 for windows 软件包进行统计分析,生存率按生命表法统计。

结果

术中所见

肿瘤单发 2493 例,多发 68 例。胃上部癌 904 例(35.3%),胃中部癌 424 例(16.6%),胃下部癌 1037 例(40.5%),全胃癌 173 例(6.8%),残胃癌 23 例(0.9%)。肿瘤直径≤4cm 518 例(20.2%),> 4cm 2043 例(79.8%)。浆膜受侵 1619 例(63.2%),邻近器官受侵 1010 例(39.4%),脏器转移 238 例(9.3%),腹腔种植 510 例(19.9%),腹水 427 例(16.7%)。

手术死亡和并发症

术后 1 个月内共死亡 20 例(0.8%),其中 16 例为胃癌切除术后死亡,腹腔感染、肺炎、吻合口漏为主要原因。另有 131 例(5.1%)术后发生较严重并发症,多为吻合漏或狭窄,其次为各部位感染(肺最多见),尚有术后出血,粘连性肠梗阻,返流性食管炎,多器官功能衰竭等。

病理与分期

外科治疗的 2561 例中,病灶局限于粘膜和粘膜下层的早期胃癌 38 例(1.5%),其中 5 例为一点癌;进展期胃癌 2523 例(98.5%)。按 PTNM 分期,Ⅰ期 182 例(7.1%),Ⅱ期 418 例(16.3%),Ⅲ期 818 例(31.9%),Ⅳ期 1143 例(44.6%)。按 Borrmann 分型,Ⅰ型 86 例,Ⅱ型 673 例,Ⅲ型 1422 例,Ⅳ型 342 例。2561 例中,淋巴结有转移癌 1864 例,转移率 72.8%。

随访

自手术之日至 2004 年 7 月止为随访时间,除外手术

死亡 38 例及死于它因 35 例,明确死于胃癌 1985 例,失访当死亡计。总的 1、3、5、年生存率为 52.4%、38.6%、和 35.5%;不同外科治疗方法:行根治切除术、姑息性切除、未切除(仅行转流、造瘘及单纯探查等手术)的 1、3、5 年生存率见表 1、图 1;Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期的 1、3、5、年生存率为 86.8%、58.7%、28.4%和 7.6%(表 2、图 2)。

影响胃癌预后的多因素分析

选择年龄、性别、肿瘤部位、Borrmann 分型、肿瘤大小,手术方式、病理类型,浸润深度,淋巴结转移、远处转移、PTNM 分期,综合治疗共 12 项指标,采用 Cox 模型,先行单因素分析,再将单因素分析有显著意义的 8 项指标(Borrmann 分型、肿瘤大小,手术方式,浸润深度,淋巴结转移、远处转移、PTNM 及有无综合治疗)进行多因素分析,结果见表 3。从表 3 可以看出手术方式(X6)、pTNM 分期(X11)、Borrmann 分型(X4)、淋巴结转移(X9)、浸润深度(X8),是影响本组胃癌预后的独立危险因素,而综合治疗(X12)是一保护因素。

前后 20 年胃癌外科治疗情况历史对比

见表 4、表 5、表 6

从表 4 可以看到,前 20 年胃癌手术病例以Ⅳ期为主(64.9%),而Ⅰ、Ⅱ期病例仅占 12.0%;后 20 年Ⅰ、Ⅱ期病例有所增加(27.8%),但大多数仍为Ⅲ、Ⅳ期病例(72.2%)。总的 5 年生存率,后 20 年胃癌手术病例比前 20 年提高约 10%。

表 5 显示,前 20 年胃癌手术病例中,胃下部癌占 57.8%,胃上部癌仅占 21.0%;后 20 年胃上部癌明显增加,占胃癌手术病例的 40.8%。近 40 年,胃上部癌有上升的趋势。众所周知,总的 5 年生存率胃上部癌比胃下部癌差,本组为 29.0%比 38.6%,相差约 10%。

由表 6 可以看到,从 60 年代到 20 世纪,胃癌的切除率不断提高,胃癌病例的 5 年生存率也在不断提高。

近 20 年胃癌外科治疗情况,见表 7、表 8

从表 7 可以看到,近 20 年随胃癌根治性切除率的提高,5 生存率也明显改善,近 10 年胃癌根治术的 5 年生存率已达到 61.8%,与上海瑞金医院报道的近期组中作根治性手术者的 5 年生存率(61.2%)相似^[3]。

为什么近 10 年的胃癌根治术的 5 年生存率可达到 61.8%,这从表 8 可以得到答案。近 20 年胃癌手

术病例有无以手术为中心的综合治疗的 5 生存率, 有显著差异 ($P < 0.05\%$)。

讨论

影响胃癌预后的主要因素

本文资料显示, I、II 期胃癌 5 年生存率分别为 86.8% 和 58.7%, 明显优于 III、IV 期胃癌 (28.4% 和 7.6%)。从浸润深度上看, T1、T2、T3、T4 的 5 年生存率分别为 85.9%、56.4%、39.2% 和 12.7%。在淋巴结转中, N₀ 的 5 年生存率达 78.9%, 而 N₁、N₂、N₃ 分别为 46.2%、39.0%、19.3%。

从治疗情况看, 胃癌首选是手术切除, 手术切除疗效最好的是根治性切除。本组行根治性切除的 1192 例, 总的 5 年生存率为 45.5%。确实达不到根治性切除, 也要尽可能争取姑息性切除。本组 731 例姑息性切除的 5 年生存率尽管只有 11.36%, 但不能切除的病例尚没有 5 年生存。从现代肿瘤治疗的观点来看, 切除胃癌的原发癌灶, 除了可以消除出血、穿孔、梗阻的危险性外, 肿瘤减积也为患者进行其它综合治疗创造条件。本组胃癌切除术后有行综合治疗的 989 例, 总的 5 生存率为 43.25%, 单纯手术切除的 849 例为 31.19%, $P < 0.05$, 显示合理的以手术为主的综合治疗对提高手术的疗效是有意义的, 这与作者先前报道的结果一致^[2]。影响胃癌外科治疗疗效的预后因素众多, 但经多因素分析, 年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、病理类型、远处转移等 6 项因素不是影响本组胃癌预后的独立因素。真正影响本组胃癌预后的独立危险因素是: 根治性切除(X6)、pTNM 分期(X11)、Borrmann 分型(X4)、淋巴结转移(X9)、浸润深度(X8), 而综合治疗(X12)是一个保护因素。

分析本文资料可以得出如下结论: 胃癌的病期和影响病期的肿瘤浸润深度、淋巴结转移, 以及手术方式和合理的以手术为主的综合治疗是影响胃癌预后的主要因素。本文的结论与国内外大宗病例的报告基本相符^[3-5]。

面对现实, 积极对待 III、IV 期胃癌患者的手术治疗

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 占全部恶性肿瘤死亡的 23.2%, 为恶性肿瘤死亡的第一位^[6], 堪称“头号杀手”。根据国内胃癌病例的统计资料, 胃癌在出现症状三个月内能得到诊断的不到三分之一, 而在出现症状后一年以上才得到诊断的竟超过三分之一。在一般综合性医院门诊诊断的胃癌病例中, I、II 期

仅 10%, 而 IV 期将近 50%。就在我们这样的肿瘤专科医院住院病人中, I、II 期病例仅占 23.4% (600/2561), 而 III、IV 期却占 76.5% (1961/2561)。手术治疗虽是目前最主要的治疗方法, 但其疗效特别是对 III、IV 期患者的疗效难令人满意, 因此急需探讨如何进一步提高胃癌外科治疗的方法。这里, 我们强调规范、合理的现代胃癌外科治疗。

根治切除术的现代概念是充分切除患癌脏器, 彻底清除区域淋巴结, 完全杀灭腹腔脱落癌细胞。无疑, I、II 期胃癌采用现代胃癌外科治疗可取得显著疗效, 但对 III 期胃癌疗效改善不显著, IV 期胃癌仍感棘手。当今临床上遇到的胃癌大多数为 III、IV 期, 应该如何面对? 陈氏提出了合理的现代胃癌外科治疗的总原则: 缩小切除与扩大切除并存, 提高生存率与保存良好生活质量并重^[7]。对每个病例均强调依据不同肿瘤部位、分期及其生物学特性, 采取合理的手术范围^[8]。

具体言之, 胃粘膜内癌多主张缩小手术, 包括缩小胃切除范围与淋巴结清除范围, 粘膜下癌与 II 期胃癌可行标准根治术 (D₂); III 期胃癌行扩大切除 (D₂⁺、D₃) 合并免疫化疗。IV 期胃癌也可行姑息性切除, 若能综合、合理应用新辅助放、化疗, 去负荷手术, 围手术期营养支持, 术中腹腔温热化疗、各种免疫和生物治疗, 则有可能挽救手术濒临绝望的病人^[9]。本组 818 例行 D₂ 或 D₂⁺ 切除的 III 期患者 5 年生存率还有 28.4%, 1143 例 IV 期患者行姑息切除加辅助治疗仍有 7.6% 的患者顽强地生存超过 5 年, 明显优于未手术及仅行剖腹探查或改道术者, 表明对 III、IV 期胃癌患者也应积极对待。术中只要局部条件允可, 就要尽量切除原发癌灶, 改变肿瘤与宿主的比势, 为术后的综合治疗创造有利条件, 也可有效地解除梗阻、出血、疼痛等症状, 改善生活质量, 延长生存期。

关于联合脏器扩大切除术, 如胃下部癌联合胰头十二指肠切除术、中上部癌联合胰脾区切除、左上腹内脏全切除术等, 其手术侵袭大, 技术操作有难度, 根治度低 (B 级), 疗效不甚理想, 结果事倍功半、伤财害命。为此, 必须严格区分适应症与非适应症, 可能掌握非适应症的意义更为重要^[7]。本文作者也认为^[10], 对于已明确的姑息性手术, 清扫范围应根据具体情况, 在不扩大创伤, 不延长术程的前提下灵活掌握; 对于无把握达到 A 级标准的晚期病例以及非专科的中级医院, 不宜随意采用 D₄ 术式。

早期诊断与综合治疗

近半世纪以来, 我国对胃癌的防治研究工作给予了

极大关注, 付出了不懈的努力, 但问题的严重性依然未得到有效的解决。近二十年来, 尽管胃癌的外科治疗取得了长足的进展, 但胃癌的死亡率仍高居不下, 临床面对的现实仍是: “一高三低” (死亡率高, 早期诊断率低, 根治切除率低, 5 年生存率低)。这就迫使我们不得不反思, 不得不考虑, 今后如何开展胃癌诊治工作, 才能收到更佳的效果。无疑, 加强胃癌基础研究与其说临床研究, 提高早期胃癌的检出率, 充分掌握胃癌的生物学特性, 精确胃癌术前分期, 结合病人身体因素, 制定个体化、规范化、合理化的以胃癌根治手术为主的综合治疗方案, 才能冲破目前胃癌的诊治现状, 从本质上改善胃癌的预后。

早期诊断是提高胃癌生存率的关键措施

Machara^[11]等认为胃癌生存率的提高, 取决于早期胃癌的发现率。Fass^[12]等认为 D₂ 清扫有利于胃癌的精确分期, 但生存率的提高是由于分期迁移使早期胃癌在胃癌中的比例上升的结果。70 年代开展了胃双对比造影与胃镜检查, 掀起了我国研究诊治早期胃癌的热潮。自 1972 中国医科大学报道我国首例早期胃癌以来, 全国各地甚至一些县级医院都有早期胃癌的报道。纵观全国资料, 80 年代前的病例, 晚期病例占 80% 以上, 当时术式可获根治切除的 I 期或早 II 期病例不足 20%, 近年 I、II 期病例的比例明显上升达 30% 以上, 晚期病例 (III_B+IV 期) 约占 20%, 下降了 50% 左右, 因此整体胃癌外科治疗的 5 年生存率也从早年的 15% 上升到 30%~40% 左右, 与我院的资料大同小异。据报道日本早期胃癌的诊断率高达 50%^[11], 日本胃癌外科治疗的 5 年生存率高达 76.3%, 因为传统外科治疗早期胃癌的 10 年生存率率已达 90% 以上。大量资料表明, 提高乳腺癌生存率的决定因素不完全是治疗手段, 而是早期发现。Kitamura 等^[12]对结直肠癌 728 例病人的研究提示, 结直肠癌生存率的提高与早期发现率的上升密切相关。上海中山医院 40 年肝癌研究也得到相同的结论^[14]。可见, 早期发现早期诊断是提高乳腺癌、结直肠癌、肝癌生存率的关键, 也是提高胃癌

生存率的关键, 对进展期胃癌靠行扩大手术来提高生存率的观点应受到质疑。

今后胃癌根治性治疗应该是多学科的综合治疗

手术很可能仍然是可切除胃癌根治性治疗的基石, 但现在普遍认为不能再期望于手术获得主要进展。胃癌的根治性治疗注定像其它实体肿瘤如乳腺癌、结直肠癌及睾丸癌等一样成为多学科的综合治疗^[15]。肿瘤是全身性疾病、遗传物质发生异常变化的疾病, 胃癌也不例外。与更易发生血行转移的乳腺癌、肺癌相比, 胃癌局部浸润转移较为突出, 因此局部治疗也较为重要。手术是胃癌最有效的局部治疗, 放疗也是有效的局部治疗, 尤其是术中放疗 (印戒细胞癌、粘液腺癌除外)。Chung 等^[16]报告辅助放疗、Scaife 等^[17]报道术中放疗均可提高胃癌的 5 年生存率。Panzini 等^[18]以及 Xu 等^[19]采用 Meta 分析, 证明辅助化疗可能改善胃癌的预后, 尤其是术前化疗以及腹腔化疗。美国一组多中心随机研究显示, 单纯手术组平均生存时间 2 个月, 而手术+放疗+化疗组为 36 个月。目前已报道术前辅助性放疗+化疗可明显使肿瘤降期, 并可达病理完全缓解^[15]。近年在合理选择化疗药物, 改革给药途径和调整化疗时机等方面已获得一定成效。以持续滴注 5-Fu/CF 为基础的辅助化疗与蒽环类 (ADM/EADM)、VP-16 和顺铂 (DDP) 等药物组成的方案, 以及以紫杉醇、奥沙利铂 (Oxaliplatin), 开普拓 (CPT-11) 为代表的新型药物结合, 显示出强大的抗肿瘤活性, 成为新辅助化疗的研究热点。针对胃癌容易腹腔播散的特点, 国内外推行的术中腹腔内热灌注化疗 (IPHC)、术后早期腹腔内灌注化疗 (EPIC), 已取得一定成效^[20,21]。在免疫和基因方面的报道, 也显示出诱人的前景^[22]。本组资料显示, 以手术为中心的综合治疗, 可提高胃癌 5 年生存率。随着对肿瘤生物学行为的不断认识了解以及肿瘤分子生物学、遗传学的飞跃发展, 分子诊断、分子分期、分子生物学方法判断预后, 生物治疗和基因治疗已经提到议事日程上来了, 新的多学科综合治疗将为真正根治胃癌开创新纪元。

表 1. 胃癌不同外科治疗方法的疗效比较

外科治疗方法	例数	生存率 (%)			P 值
		1 年	3 年	5 年	
根治性切除	1192	69.08	53.63	45.53	0.000
姑息性切除	731	27.15	13.43	11.36	
不能切除	638	11.86	0	0	
合计	2561	52.41	38.58	35.47	

表 2 各期胃癌手术后的疗效

PTNM 分期	例数	生存率 (%)			P 值
		1 年	3 年	5 年	
I	182	96.41	91.09	86.75	0.000
II	418	84.80	69.90	58.66	
III	818	56.03	36.63	28.37	
IV	1143	20.22	8.27	7.61	
合计	2561	52.41	38.58	35.47	

表 3: 多因素 Cox 模型分析

协变量	回归系数 B	风险度 Exp(B)	Wald 值	P 值
X6 (手术方式)	0.623	1.865	40.349	0.000
X11 (PTNM 分期)	0.306	1.359	6.365	0.012
X12 (综合治疗)	-0.558	0.572	25.963	0.000
X4 (Borrmann 分型)	0.360	1.434	15.749	0.000
X9 (淋巴结转移)	0.314	1.368	15.183	0.000
X8 (浸润深度)	0.272	1.312	6.474	0.011

表 4 不同年代不同病期胃癌的术后 5 年生存率(%)

年代	I 期 例数 (%)	II 期 例数 (%)	III 期 例数 (%)	IV 期 例数 (%)	合计 例数 (%)	5 年生存率 (%)
1964~1983	10 (1.41)	75(10.56)	64 (23.10)	461(64.93)	710 (100)	18.03
	85(12.0)		625(88.0)			
1984~2004	172 (9.29)	343(18.53)	654(35.33)	682(36.84)	1851(100)	37.49
	515(27.8)		1336(72.2)			
合计	182 (7.11)	418(16.32)	818(31.94)	1143(44.63)	2561(100)	35.47

表 5 不同年代不同部位胃癌的手术治疗疗效

肿瘤部位	1964~	1974~	1984~	1994~	合计	5年生存率 (%)
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	
上部癌(U)	55(12.61)	94(34.31)	294(46.60)	461(37.78)	904(35.30)	28.97
中部癌(M)	75(17.20)	34(12.40)	87(13.79)	228(18.68)	424(16.56)	39.75
下部癌(L)	275(63.08)	135(47.27)	208(32.96)	419(34.35)	1037(40.49)	38.59
全胃	31(7.11)	11(4.22)	39(6.19)	92(7.55)	173(6.75)	13.97
残胃	0(0)	0(0)	3(0.476)	20(1.64)	23(0.90)	0
合计	436(100)	274(100)	631(100)	1220(100)	2561(100)	35.47

表 6 不同年代胃癌手术切除率与 5 年生存率

统计年份	手术例数			切除率 (%)	P 值	5年生存 率 (%)	P 值
	切除	非切除	合计				
1964~	209	227	436	47.94		20.79	
1974~	180	94	274	65.69		23.24	
1984~	490	141	631	77.65	<0.05	28.02	<0.05
1994~	1071	149	1220	87.79		48.01	
合计	1950	611	2561	76.14		35.47	

表 7 近 20 年胃癌根治性切除率与生存率

统计年份	手术例数			根治率 (%)	P 值	5年生存 率 (%)	P 值
	根治	非根治	合计				
1984~1993	335	296	631	53.09		43.10	
1994~2004	785	435	1220	64.34	<0.05	61.81	<0.05
合计	1120	731	1851	60.51		52.67	

表 8. 近 20 年胃癌手术后有无综合治疗的疗效

治疗方法	例数	生存率(%)			P 值
		1年	3年	5年	
单纯手术	862	51.73	37.03	31.19	
综合治疗	989	61.98	48.43	43.25	<0.05
合计	1851	57.68	44.05	37.91	

(图 1、图 2 见第 22 页)

(参考文献略)