

## 胃食管癌诱导治疗策略

Alexandria Phan, MD

University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX

在美国，虽然目前胃食管癌（GE）的治疗效果已有明显提高，然预后依然较差。现唯一可能治愈该病的机会仍在于手术治疗，而仅行手术切除的患者中位总生存（OS）仅约 25%。两家行 960 例胃癌手术切除且随访超过 15 年的单中心数据显示，术后复发率为 42%，中位复发时间仅约 12 个月。复发模式主要为远处转移 24-60%，局部复发 11-30%，或兼而有之 10-14%。因此，现急需进行提高手术疗效的研究。化疗、放化疗（CRT）、或两者结合的模式目前已于临床实施，方式包括术前（诱导或新辅助治疗）、术后及围手术期。

四项已发表及一项尚未发表的研究结果表明手术联合放、化疗相比单纯手术呈现出较理想的治疗效果。术后化疗（POST）及放化疗模式较单纯手术已显示可提高生存情况。来自 MAGIC、OEO2 及 ACCORD7 的研究结果提供了围手术期（PERI）及诱导治疗的证据以供临床选择。目前认为客观缓解率（ORR）超过 30%的系统治疗是有效且具有可杀灭微转移灶的能力，因此可考虑与诱导治疗联合应用。在 MAGIC、ACTS-GC 及 ACCORD-07 的研究中，复发率可从 37%降至 24%。

与单纯放疗相比，RTOG85-01 研究已证实放化疗则是更理想的选择，5 年总生存（0% vs. 26%）及局部复发率（37% vs. 25%）的数据已证实患者可从放化疗中获益。放化疗联合的效果主要体现在通过消灭肿瘤复发的机会而提高远处及局部控制率。

理论上说，诱导治疗（化疗、放化疗、或两者联合）具有明确的优势。通过有效的早期干预，可迅速降低肿瘤负荷及减少肿瘤相关症状。诱导治疗拥有唯一可能降期及提高根治性切除率的机会，从而提高局控率。而通过筛选未能从诱导治疗中获益的患者，可使该部分患者直接转入手术治疗，从而避免不必要的毒性反应。MUNICON I 前瞻性研究证实了早期代谢反应评价的有效性并显示正电子扫描引导下治疗的可行性。以上研究结果使得根据肿瘤生物学行为实施多模式结合治疗向前迈出了重要的一步。

相比诱导治疗，术后辅助治疗显示出一些较明确的劣势。最主要体现在患者依从性的差别，如 90%的患者可完成诱导治疗，而仅 45%的患者能完成术后辅助治疗。在西方半球，患者术后首次治疗的延迟（约 55%的患者不能及时开始）及难以完成术后辅助治疗（仅低于 45%的患者可完成术后辅助治疗）是术后辅助治疗模式日益减少的最主要原因。当然，虽然已有数据表明诱导治疗是提高手术疗效的最有效策略之一，但目前关于诱导治疗能否使患者生存获益的争议仍在持续。诱导治疗尚未得到广泛认同的原因主要是由于目前仍缺乏关于诱导治疗能够提高疗效的且设计良好及执行良好的临床研究数据。目前针对可切除的胃食管肿瘤在诱导治疗中选择化疗及放化疗均可接受。

现行诱导治疗的主要目的为（1）提供最有效的术前治疗；（2）运用靶向药物的生物学特性以提供更

有效的治疗；(3) 鉴定具有早期治疗反应的生物学指标。实现这些治疗策略的最终结果是三学科治疗模式及与靶向治疗联合。三学科治疗模式指具有治疗效果的多学科--化疗、放化疗、手术--的联合。这种三步治疗模式始于上世纪 90 年代引入临床治疗策略。源于几个单中心的 II 期临床研究结果奠定了这种治疗模式的可行性及应用前景, 并进一步发展成目前正在实施的几个 III 期临床研究。在食管癌术前治疗(POET)的研究结果中, Stahl 等报道了诱导放化疗对比诱导化疗的优势(OS 28% vs. 48%,  $P=0.07$ )。由于 POET 研究因使患者受益较慢而提前关闭, 因此亚组分析所得出的优势结论仅限于建立假说。目前, 三学科治疗已成为多学科治疗的基础应用于数种实体瘤中。

同样, 基于生物学行为的靶向治疗的作用目前正为数个应用于进展期或转移性肿瘤的 II 期临床研究所证实。联合靶向治疗的优势主要在于可在不增加毒性反应的基础上提高疗效。对于胃食管癌来说, 很多靶向制剂正在进行研究。最常见的靶点为血管内皮生长因子(VEGF)及表皮生长因子受体(EGFR)。应用 EGFR 抑制剂作为诱导治疗的原因源于几项具有应用前景的 II 期临床研究数据。一项正在进行的 III 期 Nordic 研究正是设计为评估诱导放化疗+/-西妥昔单抗的生存优势。而 VEGF 抑制剂在临床应用受阻的主要原因源于贝伐单抗应用于胃癌的 AVAGAST 研究的阴性结果。在近期公布的曲妥珠单抗应用于胃癌的 TOGA 研究表明, 进展期胃食管癌且 HER-2 表

达阳性患者应用曲妥珠单抗+化疗的中位总生存由 11 月提高至 14 月。虽然 HER-2 表达阳性率仅 20% 左右, 但其仍是胃食管癌中首个可用于预测预后的生物学指标。基于以上研究结果, RTOG 正计划实施一项针对 HER-2 阳性患者行诱导放化疗+/-曲妥珠单抗的 III 期临床研究。

表 1 总结了目前正在进行的针对局部进展期胃癌的 III 期随机临床研究。欧洲目前已有四项正在进行的临床研究并计划扩展到 16 项且将诱导治疗纳入标准化治疗行列。由于先前的 CROSS 研究已证实诱导放化疗较单纯手术具有生存优势, TRACE 研究的设计主要针对发挥诱导放化疗的潜在理论优势以对比术后辅助放化疗。CRTICS 研究的结果备受期待, 此研究设计为对比术后放化疗及围手术期化疗的生存差异。现已在 SWOG/INT116 及 MAGIC 研究的基础上进一步形成 MRC-STO3 及 OEO5 研究, 然最受瞩目的可能仍是诱导治疗的 III 期研究结果。RTOG 研究主要为针对 HER-2 阳性患者行诱导放化疗+/-曲妥珠单抗的 III 期临床研究。正在进行的英国及荷兰研究将会证实在围手术期化疗及诱导放化疗中抗 VEGF 及抗 EGFR 治疗的作用。

虽然仍有很多问题有待进一步解决, 正在进行的随机研究将会证实及确定诱导治疗的作用, 并通过在诱导治疗中加入新颖且有效的系统理念来提高手术疗效, 鉴定潜在的关于早期反应的靶点, 基于个体的肿瘤生物学特性及实施个体化治疗。

**Table 1. Ongoing Randomized Trials for Resectable GE Cancers**

**表1. 正在进行的可切除胃食管肿瘤的临床研究**

Amplifying Evidence for Induction Therapy		n	Treatment Arm	Control Arm
Induction CRT vs. S	France : NCT00047112	380	CF+RT—S	S
	Netherland : CROSS	350	Pac+Carbo+RT—S	S
Induction C vs. POST C	Switzerland : SWSSAKK-43/99	240	DCF—S	S—DCF
Induction C-CRT vs. POST C-CRT	France : TRACE	200	FOLFIRI—FL+RT—S	S—FOLFIRI—FL+RT
Comparing Standards of Care Therapy				
MAGIC vs. INT116	Netherlands : CRITICS	788	ECC—S—ECC	S—CC+RT
Improvement of Standards of Care Therapy				
Improving Induction OEO2 C?	UK : MRC OEO5	1300	ECX—S	CF—S
Improving MAGIC w Biologics?	UK : MRC-ST03	1100	ECX+B—S—ECX_	ECX—S—EC
			B—B	X
Improving INT116 w ECF?	USA:CALGB-80101	824	S—ECF+FL+RT—E	S—FL+FL+RT
			CF	—FL
Improvement of Induction Therapy with Targeted Therapy				
Induction C with VEGF inhibitor	UK : MRC-ST03	1100	ECX+B—S—ECX+	ECX—S—EC
			B—B	X
Induction CRT with HER2 inhibitor	USA : RTOGNCT01196390	480	Pac+Carbo+Trastuzu mab+RT—S	Pac+Carbo+RT—S
Induction CRT with EGFR inhibitor	Switzerland : NCT01107639	300	DC+Cetuximab+RT	DC+RT—
			—S	S

**Abbreviations:** **GE**, gastroesophageal; **n**, number; **CRT**, chemoradiotherapy; **S**, surgery; **C**, chemotherapy; **C-CRT**, chemotherapy followed by chemoradiotherapy; **vs**, versus; **w**, with; **MAGIC**, Medical Research Council Adjuvant Gastric Cancer Infusional Chemotherapy; **INT116**, InterGroup 116 with Postoperative Chemotherapy-Chemoradiotherapy; **OEO**, Oesophageal Preoperative Chemotherapy Trial; **SWS-SAKK**, Swiss Group for Clinical Research; **TRACE**, Adjuvant Treatment of Gastric Cancer With Chemotherapy and Chemoradiotherapy; **CRITICS**, Chemoradiotherapy after Induction chemotherapy In Cancer of The Stomach; **UK**, United Kingdom; **MRC**, Medical Research Council; **MRC-ST**, Medical Research Council-Stomach Cancer Trial; **USA**, United States of America; **RTOG**, Radiation Therapy Oncology Group; **CALGB**, Cancer and Leukemia Group B; **CF**, cisplatin, 5-fluorouracil; **RT**, radiotherapy; **Pac**, paclitaxel; **Carbo**, carboplatin; **DCF**, docetaxel,cisplatin,5-fluorouracil; **FOLFIRI**, folinic acid (leucovorin), 5-fluorouracil; **FL**, 5-fluorouracil, leucovorin; **ECC**, epirubicin, cisplatin, capecitabine; **CC**, capecitabine\_cisplatin; **ECX**, epirubicin, cisplatin, capecitabine; **B**, bevacizumab; **ECF**, epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil; **DC**, docetaxel,cisplatin; **VEGF**, vascular endothelial growth factor; **HER2**, human epidermal growth factor receptor 2; **EGFR**, epidermal growth factor receptor.

## 2011 GI Cancers

## Symposium 摘要

### 3 PET 引导下食管胃交界处腺癌 (AEG) 的治疗: 一个 MUNICON-II 研究

**背景:** 既往的研究表明, 氟脱氧葡萄糖 - PET 有助于检测新辅助化疗过程的早期反应。代谢性无应答者预后较差。因此, 我们开展 MUNICON- II 前瞻性研究, 以确定其在新辅助放化疗患者中 PET 早期代谢性无应答者的挽救性治疗价值。

**方法:** 选取 56 例局部晚期 AEG 患者, 包括 I 型和 II 型 (cT3/4NXM0)。化疗后 14 天和化疗前均利用 FDG-PET 评估肿瘤摄取葡萄糖的情况。PET 无应答被定义为小于肿瘤的葡萄糖标准摄取值, 即小于 35%。无应答者接受挽救性术前放化疗, 包括 32Gy (1.6Gy/fr x 2/day) 的体外放射加顺铂 6 mg/m<sup>2</sup>, 随后进行手术。

**结果:** 33 例有 PET 应答, 23 例无 PET 应答。54 例行外科手术切除。PET 应答者中

有 27 例 (82%) 行 R0 切除, 而 PET 无应答者中只有 16 例 (70%) 行 R0 切除 (P=0.51)。达到最大组织学缓解 (<10% 的肿瘤残余) 的患者中, PET 应答者有 12 例 (36%), PET 无应答者 6 例 (26%)。在 38 个月的中位随访时间之后, PET 应答者尚未达到中位无事件生存 (EFS) 和中位总生存期 (OS), 而 PET 无应答者的 EFS 和 OS 分别为 15.4、18.3 个月。

**结论:** 本研究证实了早期代谢反应对新辅助化疗具有预后评估价值。虽然在进行挽救性放化疗后观察其病理组织学反应, 但早期 PET 无应答者对化疗药物的临床疗效仍然不佳, 提示这组病例的肿瘤生物学特性令人生畏。

(翻译: 陈永明)

### 4 芝加哥大学对伊马替尼 (IM) 和苏尼替尼 (SU) 抵抗的胃肠道间质瘤 (GIST) 患者的索拉非尼 (SOR) 第二期联合试验的最终结果

**背景:** 对 SU 和 IM 抵抗的 GIST 患者几乎没有治疗选择。SOR 抑制 KIT、VEGFR、PDGFR- $\beta$  和 BRAF 激酶。在临床前模式里, SOR 对抵抗 IM、SU 耐药突变具有活性 (Heinrich. ASCO 2009)。

**方法:** 我们对不可切除的、KIT-表达的、病情进展的 GIST 患者进行 SOR 的多中心、二期试验。在 FDA 批准 SU 可以用于 IM 抵抗

的 GIST 患者之后, 此试验在 2/07 修订为在选择使用 IM 和 SU 后病情仍进展的患者。患者每天口服两次 SOR, 每次量 400mg。Q2 28 天周期进行一次 CT 扫描。主要终点是客观反应率。一个极小极大 Simon 2 级设计需要 1/18 比例的患者发生反应, 从而进行第二个阶段。然后需要 4/32 的 IM、SU 耐药患者发生反应, 从而进行更进一步的观察。

**结果：**在 1/06-9/09 期间，6 个中心里总共有 38 例患者加入（6 例 IM 耐药，32 例 IM/SU 耐药）。中位随访生存期：31 个月。患者特点：男性 55%；中位年龄 57 岁（42-85 岁）；PS 0/1/2：47%/47%/6%。中位周期：4（1-37）。63% 的患者至少减少一次剂量。局部缓解（PR）：13%（1 例 IM 耐药，4 例 IM/SU 耐药）。病情稳定（SD）：55%（3 例 IM 耐药，18 例 IM/SU 耐药）。疾病控制比例（PR+SD）：68%。中位无进展生存期：5.2 个月（95%CI：3.4，7.4）。中位全部生存期：11.6 个月（95%CI：8.8，18.0）。1 年生存期 50%。2 年生存期 29%。3 例患者接受

试验后仍然生存（1 例 PR 为 34 个月，2 例 SD 分别为 18、37 个月）。3 / 4 级不良反应患者（%）：手足综合征 45%，高血压 21%，腹泻 8%，8% 低磷血症，消化道出血 5%，皮疹 5%，血栓 3%，胃肠穿孔 3%，疲劳 3%，贫血 3%。

**结论：**SOR 在治疗 IM/SU 耐药的 GIST 患者中有效。接受 SOR 治疗的部分患者经历了更长的疾病控制期。对 GIST 患者而言，SOR 是更好接受的，但往往需要减量。SOR 在 GIST 中的作用值得更进一步的研究。

（翻译：陈永明）

## 5 基于种族的胃癌生存结果：一个 SEER 数据库分析

**背景：**虽然在美国胃癌的发病率不断下降，但是其仍是全球范围内癌症相关死亡的主要原因之一。然而，其预后情况在不同种族之间是不同的。我们使用监测、流行病学和最终结果（Surveillance, Epidemiology, and End Results，SEER）数据库分析了种族因素对疾病的表现和生存模式的影响。

**方法：**我们从 SEER 数据库里选择了 2004 年至 2007 年间被诊断为胃癌的 9,851 例患者。收集其年龄、种族、TNM 分期、分级、治疗方式和肿瘤特异性生存率。

**结果：**在 9,851 例患者中，64.63% 是白人，12.17% 是黑人，而 13.04% 是亚洲太平洋岛民。白人的中位年龄数为 73 岁，黑人为 70 岁，亚洲人为 71 岁。性别比例在不同种族的分布或多或少是一致的，白人 58.83%、黑人 59.47% 和亚洲人 54.24% 为男性。白人患者的分期 23.62% 为 T1，28.10% 为 T2，19.58% 为 T3，28.70% 为 T4。黑人患者的分期 26.76% T1，26.63% 为 T2，

16.08% 为 T3，30.53% 为 T4。亚洲人患者的分期 18.69% T1，T2 为 26.84%，T3 为 23.44%，T4 为 31.03%。37.80% 的白人、36.70% 的黑人、44.44% 的亚洲人有淋巴结转移。所有种族间的肿瘤分级基本一致。31.49% 的白人、33.13% 的黑人和 40.48% 亚洲人行手术治疗。14.68% 的白人、14.10% 的黑人和 19.43% 的亚洲人接受放射治疗。小范围病灶的患者其中位总生存期在白人、黑人和亚洲人中分别为 44 个月、43 个月和 98 个月（ $P < 0.0001$ ），而大范围病灶患者分别为 16 个月、15 月和 23 月（ $P < 0.0001$ ）。在有远处转移患者中，白人和黑人其平均存活期均为 4 个月，而亚洲人为 5 个月（ $P < 0.0001$ ）。

**结论：**独立于 T 分期、分级、淋巴结转移和治疗方法之外，亚洲人的胃癌癌症特异性存活率优于白人和黑人。此现象的原因尚不清楚，暴露和基因因素是潜在的原因，但这还需进一步的调查。

（翻译：陈永明）

## 6 PEP02、伊立替康或多西紫杉醇作为胃或胃食管交界处腺癌二线治疗方案的随机 II 期研究

**背景:** PEP02 是一种新型的纳米脂质体构造的伊立替康 (CPT-11)。在 I 期研究中, PEP02 可改善 CPT-11 及其活性代谢物 SN38 的药代动力学 (PK), 并且 PEP02 在几种癌症中的安全性和肿瘤反应是可靠的, 其中包括胃癌。该项研究评估 PEP02 (P)、伊立替康 (I) 和西紫杉醇 (D) 单药治疗胃或胃食管交界处腺癌 (GEJ) 的疗效和安全性。

**方法:** 该研究采用随机、3 个分组 (1:1:1)、Simon's 2 级 (2/21, 5/41 基于肿瘤反应) 在欧洲和亚洲进行。先前化疗失败一次、ECOG PS $\leq$ 2、至少有 1 可测量病灶、先前未接受 CPT-11 或紫杉的局部晚期或转移性疾病患者, 在该试验中接受 P-120 mg/m<sup>2</sup>, I-300 mg/m<sup>2</sup>, 或 D-75 mg/m<sup>2</sup> 治疗, 每 3 周一次。收集 P 和 I 组的 PK 和药物基因组学 (PGx) 样本。

**结果:** 于 2008 年 1 月至 2010 年 6 月间, 从 135 例患者中随机选取 132 例 (每组 44 例) 接受治疗。病例统计资料 (P/I/D): 中位年龄数: 56/62/58, 男性 (%): 79.5/77.3/77.3, 来自欧洲的患者 (%):

54.6/52.3/56.8, 远处转移 (%): 97.7/90.9/97.7, 胃腺癌 (%): 84.1/79.6/68.2 和 ECOG 0+1 (%): 93.2/93.2/90.9。P/I/D 中具有明确反应的为 6 (13.6%) / 3 (6.8%) / 7 (15.9%), 疾病控制的为 27 (61.4%) / 27 (61.4%) / 24 (54.6%)。这三组具有类似的无进展生存期和总生存。如果按区域分层, 亚洲患者的生存长于欧洲。P/I/D 的毒性为: 3/4 级中性粒细胞 (%): 9.1/13.6/15.9; 3/4 级腹泻 (%): 27.3/18.2/2.3; 手足综合征 (%): 0.0/6.8/18.2。值得注意的是, 急性胆碱能综合征症状的报道 P 组比 I 组更少。PK 的数据显示, 在 P/I 组中, SN-38 的平均 T<sub>1/2</sub>、C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>0 $\rightarrow$  $\infty$</sub>  分别为 88.8/22.8 hr、8.79/44.1 ng/mL 和 879/440 hr $\times$  ng/mL。

**结论:** 随机 II 期研究表明, PEP02 提高了伊立替康的 PK 属性和肿瘤反应。在胃或 GEJ 腺癌二线治疗中其与多烯紫杉醇的疗效一致。到底 PEP02 是作为胃癌的一线还是二线治疗方案, 仍需进一步探讨。

(翻译: 陈永明)

## 7 S-1 单药与 S-1 + 多西紫杉醇 (DOC) 治疗进展期胃癌 (AGC) 的 III 期随机试验: START 试验

**背景:** 在日本, SPIRITS 试验已确定 S-1/顺铂为标准治疗方案之一, 但顺铂需要住院进行水化。S-1/DOC 的 II 期试验数据显示, 此方案能延长门诊治疗患者的生存期。所以我们推测 S-1/DOC 可作为门诊治疗 AGC

患者的标准方案。

**方法:** 这是一项对 AGC 患者的前瞻性、多国家、随机 III 期研究。A 组: 患者接受 S-1 (40mg/m<sup>2</sup>) 每天两次, 持续 14 天, 接着休息 7 天, 疗程第一天外加 DOC (40 mg/m<sup>2</sup>)

IV。B组：此组患者服用S-1 28天，然后休息14天。纳入标准包括可测量/不可测量的进展期胃癌，年龄为20-79岁，先前未接受化疗。主要终点是OS，次级终点为TTP、RR和安全。我们设计在628例样本量中有90%的病例其OS能从300天延长至400天。随访2年后其累计生存期为3年。

**结果：**639例（A/B组，316/323）已注册，其中合格的有635例（314/321）。A组中位生存期为386天，B组为327天。在A组的OS并不优于B组（log-rank  $p = 0.1595$ ，HR: 0.88）。A组TTP为160天，B组为126天。A组的TTP明显优于B组（log-rank  $p < 0.0003$ ，HR: 0.74）。A组RR明显高于B组（36.0%/24.4%， $p =$

0.01）。通过对分组前不可测量进展期胃癌的OS的子集分析，A组的中位生存期（MST）明显优于B组（523/335，log-rank  $p = 0.018$ ）。A/B组最常见的3/4级不良反应为：白细胞减少，31.4% VS 4.4%；白细胞减少，22.1% VS 2.5%；厌食，15.4% VS 12.1%。

**结论：**虽然S-1/DOC联合用药并未达到OS的主要终点，但在不可测量组的OS及S-1/DOC组的TTP明显优于S-1单药组。我们猜想，目前二线化疗方案将受到此结果的影响。此方案可作为门诊治疗AGC患者的标准治疗方案之一。

（翻译：陈永明）

## 8 FOLFOX 加西妥昔单抗放化疗治疗中晚期贲门/食管癌： GERCOR 二期临床试验的最终结果（ERaFOX）

**背景：**放化疗（CRT）治疗局部晚期贲门/食管癌是以顺铂加5-FU为基础的，其中顺铂可被奥沙利铂（Ox）完美替代。西妥昔单抗（C）已被证实对放射治疗和铂化疗具有协同作用。ERaFOX临床试验用以评价FOLFOX加西妥昔单抗（C）放化疗（CRT）的安全性和有效性。

**方法：**主要入选标准为：食道或胃食管交界处III期鳞状细胞或腺癌；WHO PS 0-1；年龄18-80岁，体重在过去的6个月减轻<15%。入选病例接受2周期的FOLFOX诱导治疗（Ox 85 mg/m<sup>2</sup>/d1，亚叶酸 400 mg/m<sup>2</sup>/d1，5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup>/d1-2，q2w），在加C（首先注输400 mg/m<sup>2</sup>，然后250 mg/m<sup>2</sup>，q1w），然后再FOLFOX加C（同样的剂量，除了5-FU 1,800mg /平方米/ d1-2）的基础上RT 50.4 Gy（1.8Gy/d x 28段）。CRT结束后进行肿瘤评价（RECIST和超声内镜）。主要终点是

整体反应率（ORR），50%的阈值功效（极大极小西蒙两阶段设计）。

**结果：**从2007年11月至2010年2月，12个中心总共纳入80例。79个符合条件的病例其特点是（1例不符合条件的病例为IV期患者）：男性/女性为60/19，中位年龄为63岁（23-79岁），PS 0/1/ND 47/31/1，鳞状/腺/未分化癌为53/25/1，食管/贲门74/5，平均每天热量摄取1,720千卡（550-3160）。74例患者接受CRT（5例在首次西妥昔单抗输液过程中发生过敏反应）。ORR（ITT）为61例（77.2%），6例（7.6%）病情稳定，9例（11.4%）病情进展（3例未予评价）。诱导治疗/CRT（%）的3-4级毒性：嗜中性白血球减少症：7.6/28.4，发热性中性粒细胞减少：0.0/2.7；1.3/4.0，呕吐：1.3/5.4，腹泻：3.8/2.7，吞咽困难-食管炎：1.3/13.5，皮疹：7.6/10.8，过敏：8.9/0.0。



一个例因CRT后发生食管炎导致胃肠道出血而死亡(1.3%)。

**结论:** 疗效阈值是达到 ORR (77.2%)。

FOLFOX 加西妥昔单抗放化疗治疗局部晚期贲门或食道癌患者是有效的, 并且其毒副反应是可以接受。

(翻译: 陈永明)

## 10 在早期胃癌外科手术过程中利用前哨淋巴结预测淋巴结转移的可行性

**背景:** 最近, 创伤更小手术治疗早期胃癌受到越来越大的重视, 尤其是前哨淋巴结导航手术(SNNS), 预计其将成为早癌治疗的新战略。我们分析了前哨淋巴结(SN)活检预测早期胃癌患者其淋巴结状况精度的可行性。

**方法:** 在 1999 年到 2009 年间, 我们在胃切除手术过程中行前哨淋巴结活检术超过 500 例。我们把精力集中 115 例 cT1N0 患者上, 其肿瘤大小小于或等于 40 毫米, 单发, 并且已行个体化范围尽可能少的胃切除术。近端胃大切、保留幽门胃切除和楔形胃切除例数分别为 51、54 和 10 例。我们使用

伽玛探头引导和染色技术双重步骤检索前哨淋巴结并予以切除, 从安全方面考虑, 非前哨淋巴结也按惯例予以切除。

**结果:** 受试者为 85 名男性和 30 名女性, 平均年龄为 63.4 岁。53 例患者行腹腔镜下胃切除术。前哨淋巴结个数平均 4.3 个/例。4 例前哨淋巴结为阳性, 1 例为假阴性。检测淋巴结转移的敏感性为 80.0% (4/5), 准确度为 99.1%(114/115)。1 例于肝脏复发, 无淋巴结转移的患者已证实无复发和转移。

**结论:** 本研究显示基于前哨淋巴结的转移诊断的准确性非常高, 缩小范围胃切除和淋巴结清扫术是安全的。

(翻译: 陈永明)

## 11 胃癌患者行 R0 切除术后条件生存列线图

**背景:** 根治性胃癌切除术后两年内是癌症死亡风险最高的时期。因此, 术后两年无复发的患者其预后是有改善的, 因为他们在此关键时期存活下来, 也就是所谓的条件生存。由美国科学家推断出的胃癌列线图是基于病理变量来预测疾病特异性生存期(disease-specific survival, DSS)。然而, 此列线图未涉及到能改变预后的术后无病间隔。因此, 其只适合于手术后直接使用, 而不能用于随访。本研究目的在于为第 1、2

和 3 年的幸存者发展一个条件生存列线图(步骤 1), 并检测随访变量的引入能否改善列线图在随访设置中的准确度(步骤 2)。

**方法:** 在选取的美国-荷兰籍 1642 例患者中, 均已行胃癌 R0 切除, 其旧列线图变量是可行的。基于原始变量上为 1(1147)、2(879) 和 3(721) 年幸存者发展一个条件生存列线图(步骤 1)。为了提高在随访设置中的预测精度, 于手术切除一年后对体重减轻、性能状况(PS)、血红蛋白(HGB)、白蛋

白 (ALB) 数据进行回顾性收集, 并加入基线变量, 形成一个新的列线图 (步骤 2)。

**结果:** 在校正图里, 第 1、2 和 3 年的幸存者的条件生存列线图显示出较高的预测精度 (步骤 1)。第 1、2 和 3 年的幸存者其 5 年 DSS 分别平均提高了 4%、9% 和 14%。引入术后 1 年体重减轻、PS、HGB 和 ALB (步骤 2) 没有改善此列线图, 但这些变量的有效

性是有限的。

**结论:** 此条件生存列线图的出现, 对第 1、2 和 3 年胃癌幸存者的预后具有明显的预测作用。上述变量的引入在术后一年是可行的, 但术后更长时间对改善此条件生存列线图并无明显意义。这可能与随访数据的准确性及原始变量较强预测精度有关。

(翻译: 陈永明)

## 12 包括密码子 557 和/或 558 的 c-kit 突变对 GIST 患者根治术后无复发生存率的影响

**背景:** 最近, c-kit 外显子 11 的缺失, 包括密码子 557 和/或 558, 已被报导是预测预后较差的依据。因为 11 外显子突变对伊马替尼很敏感, 所以在目前伊马替尼辅助治疗 GIST 的时代, 很难证实肿瘤侵袭性与基因型的相互关系。在本研究中, 我们评价 c-kit 突变状态对原发性 GIST 切除术后患者其无复发生存率 (RFS) 的影响。

**方法:** 对我们机构 89 例 GIST 患者的临床病理特点进行回顾性分析。依据突变位点的不同, 将肿瘤分为四组。A1: 突变密码子 557、558 均无突变; A2: 密码子 557 或 558 发生突变; B1: 只有 557 和 558; B2: 密码子 557、558 均发生突变。所有患者均接受根治性手术, 且未行伊马替尼辅助治疗。平均随访时间为 49 个月。

**结果:** 肿瘤原发于胃 ( $n = 75/89, 84\%$ )、小肠 (10 例), 结直肠 (4 例)。B 组突变与 Fletcher 和 Miettinen 高危类别相关。A1、A2、B1、B2 组的 2 年无复发生存率分别是 85.7%、84.9%、50% 和 57%。B2 组的 RFS 明显差于 A1 组 ( $p = 0.0004$ ) 和 A2 组 ( $p = 0.0014$ )。对 RFS 的多元分析显示, 仅有突变组是一个重要的预后因子 ( $p = 0.03$ 、 $HR = 2.42$ )。

**结论:** 包括密码子 557 和 558 的 C-kit 突变对已行根治性手术的 GIST 患者的 RFS 有影响, 但只包含密码子 557 或 558 突变的并不影响。我们的结果显示, c-kit 突变位点与 PFS 相关, 因此其可能影响 GIST 患者能否行伊马替尼辅助治疗。

(翻译: 陈永明)

## 13 韩国胃癌国家癌症筛选项目的结果和效能

**背景:** 在韩国胃癌症是主要死亡原因之一及沉重的社会经济负担。1999 年发起的韩国国家癌症筛选项目减少了恶性肿瘤相关死亡率。在胃癌症发病率高的韩国内窥镜可

能具成本效益好的筛查工具, 其费用和 UGIS 一样。大多数关于日本胃癌大规模筛选效率的研究是以荧光照片为工具。虽然两年一度的胃癌内镜检查已成为韩国国家癌症筛选

程序一部分,但很少研究评价其效能。因此,我们分析了韩国国家癌症筛选项目胃癌内镜筛查的结果和有效性。

**方法:** 我们回顾分析了韩国 Chung-Ang 大学 Yongsan 医院从 2003 年 3 月至 2008 年 3 月间国家胃癌癌症筛选项目的结果。研究对象是大于 40 岁的医疗补助接受者,同时接受国家健康保险公司保险。

**结果:** 共 7,278 无症状患者接受胃癌内镜检查。筛选人群的平均年龄男性为 51.3 岁,女性为 48.9 岁。筛选的男女比例是

1.2:1。7,278 个体中诊断胃癌有 32 例 (0.44%, 22 例男性和 10 例女性)。其平均年龄为 54.4 岁。其中,21 名 (0.29%) 确诊为早期胃癌,11 名 (0.15%) 诊断为进展期胃癌。早期胃癌在总胃癌中占 65.6%。此比例在筛查程序中要求较低 (59%男性和女性 49%)。

**结论:** 虽然国家胃癌癌症筛选程序在韩国有一定功效,但其有效性仍是一个争议问题。成功的程序需要效率及成本效益分析。

(翻译: 陈永明)

## 14 胃癌的长期生存

**背景:** 胃癌是全球第四普遍的恶性肿瘤和第二癌症致死原因。对所有分期来所,胃癌能迅速致命,其五年生存率仅为 25%。幸存下来的患者,我们对其人口统计学和肿瘤特点所知甚少。

**方法:** 从 1998 年到 2005 年间诊断为胃及胃食管交界处(GEJ)腺癌的患者已在加州癌症登记处注册。基于统计学、疾病的诊断和治疗变量的基础上建立单变量和多变量逻辑回归模型预测患者 3、5、8 年生存期。

**结果:** 诊断为胃癌或 GEJ 癌症患者 47,049 例,38,380 例 (82%) 在诊断后三年内死亡,8,669 (18%) 存活至少 3 年,5,336 (11%) 存活至少 5 年了,3,002 (6%) 存活至少 8 年。5 年幸存者其中位年龄在诊断时为 67 岁,以男性 (64%) 多见。大多数为非西班牙裔白人 (64%), 其次是亚洲/太平洋岛屿 (23%) 和西班牙人 (18%)。大部分人为局部 (48%) 或局部

晚期 (41%) 疾病。在多变量模型里,5 年生存率在局限胃癌组最高 (odds = 27)、手术 (7.8)、局部晚期 (5.9)、底/体/窦位置 (1.7)、亚洲/太平洋岛屿种族 (1.5)、肠型 (1.5)、(1.4)、高 SES (1.4)、高/中度分化肿瘤 (1.4)。考察了原因特异性死亡的 Kaplan-Meier 曲线由解剖位置和组织学类型考证。肿瘤原发部位在底/体/窦位置与在食管/贲门处相比,前者具有更长的中位 OS (15 比 12 个月)。肠型中位 OS (30 个月) 长于其他组织类型或弥漫型 (均大约 12 个月)。

**结论:** 与 3 年内死亡的癌症患者相比,长期生存的胃及 GEJ 癌症幸存者有不同的人口模式。多元分析表明,早期、外科、解剖位置 (底/体)、亚洲种族、肠型、高社会经济地位、高/中度分化肿瘤、辐射是最强独立的预后因子。

(翻译: 陈永明)

## 15 关于胃的检测研究(GaTHER): 评估在澳大利亚胃癌检测的准确率

**背景:** 曾有研究报道 6%-33%的进展期胃癌其人类表皮生长因子受体(HER2)存在放大和/或过度表达现象。赫赛汀是一个抗HER2 单克隆抗体, 现已被证明对提高HER2 阳性疾病患者的生存期有益处。因此HER2 检测的精确度对其作为预测胃癌标记物的实用性至关重要。在澳大利亚, 所有乳腺癌患者都行HER2 原位杂交(ISH)检测, 并且作为国家计划的一部分。但病理学家对胃癌组织的经验有限。本研究评估HER2 检测方法, 并计算澳大利亚9个实验室间HER2 检测重现性评分。

**方法:** 每个组织芯片(TMA)包含100个未检测的胃癌或胃食管交界处腺癌样本, 这些样本中部分为HER2 阳性。该9个实验室均用IHC(n=9)、ISH(n=3)、银(n=6)、荧光(n=1)方法评估HER2 状态。利用其验证方法并制定胃癌评分标准。各个实验室间利用HER2 拷贝数目和HER2:chr17 比达成

HER2 ISH 评分方面的一致, IHC 评分(ToGA 方法)的统一已用KAPPA 统计学计算。

**结果:** 各实验室之间IHC 评分只有中度一致( $\kappa=0.46$ )。当HER2 拷贝数分为阴性、可疑、阳性3组, CISH/ SISH 评分将达到好/非常好的一致性( $\kappa=0.68-0.86$ ), 但使用HER2: chr17 比时其一致性将降低( $\kappa=0.59-0.70$ )。使用HER2 拷贝数目时CISH/ SISH和FISH的一致性非常好, 但使用HER2: chr17 比时其一致性将降低( $\kappa=0.84-0.86$ )。当使用HER2 基因拷贝数目时IHC和FISH( $\kappa=0.85$ )或CISH/ SISH( $\kappa=0.72-0.87$ )也取得好/很好协定的一致性。

**结论:** 若利用HER2 拷贝数目评分, 各实验室之间的FISH、单级CISH或SISH能达到较好的一致, 在显色试验中使用chr17 极对可疑病例能达到最好的限制。单独HER2 IHC并不适合于决定胃及GOJ 癌症的HER2 状态。

(翻译: 陈永明)

## 17 肠型幽门螺旋杆菌全胃炎发生胃癌风险的荧光原位杂交胃癌的生物标记物

**背景:** 幽门螺旋菌(HP)肠型全胃炎患者易患胃肠腺癌。为了让那些慢性胃炎患者得到更多的生存利益, 我们迫切需要识别在低于10%将要发展成为胃癌的慢性胃炎患者中识别生物标记物。溃疡性结肠炎和Barrett's 食管的研究表明, 染色体远端移位和非混合体型是强有力的癌症生物标记物。我们假设了类似的情形在胃肠肿瘤同样存在。

**方法:** 使用来自10个胃癌患者和20个正常人的胃上皮细胞对胃肿瘤的完整的形态学谱进行检测。然后观察我们能否将发展为胃癌的肠型全胃炎患者与未发展为胃癌的患者区分开来。利用染色内镜收集41个韩国胃癌患者和30个无异常增生者的单一非混合体型肠型胃癌活检。在FISH 间期里, 对所有使用4q32-q33, 10q22.1, 18q21.2 and 19p11-q11 染色体臂进行了探讨。

**结果:** 增加胃肿瘤形态谱染色体的变化。在远处非不典型增生性肠化生肿瘤谱早期, 染色体 4q32-q33( $p=0.016$ )和 10q22.1( $p=0.028$ )的改变显着增加。病情进展者与非进展者胃窦活检显示: 4q32-q33( $p=0.039$ )、10q22.1( $p=0.023$ )和 19p11-q11( $p=0.019$ )的 FISH 结果基本平

衡。上述 3 个联合探头的接收器操作器分析表明: 其最佳阈值的敏感性为 0.53, 特异性为 0.92。

**结论:** 非不典型增生肠型胃窦粘膜 4q32-q33, 10q22.1, and 19p11-q11 染色体探头的 FISH 间期表明: 其可作为多病灶 HP 感染肠型全胃炎发展为胃癌的生物标记物。

(翻译: 陈永明)

## 18 通过生物工程端粒酶特异性 GFP-表达的腺病毒检测胃癌患者的有活力的循环肿瘤细胞: 可行性研究

**背景:** 若肿瘤患者外周血存在循环肿瘤细胞(CTC), 意味着短暂的生存期。因此检测 CTC 在临床上疾病转归的预后因素之一, 也是观察疗效的指标之一。最近, 免疫流式细胞仪分析与定量实时 PCR 技术的进步为检测血液 CTC 变成可能。但是目前尚无检测活性 CTC 的敏感方法。在此我们给出了一种新的检测方法, 利用端粒酶特异性 GFP-表达的腺病毒从外观上检测外周血数以百万计的白细胞中寻找出 CTC。

**方法:** 我们构建了一个减毒的表达 GFP 腺病毒, 此病毒的端粒酶启动子能调节病毒复制(OBP-401, TelomeScan)。在外周血中检测活性 CTC 包括三个步骤, 分别为: 溶裂红细胞、将 OBP-401 添加到颗粒细胞、荧光显微镜下自动扫描。我们分析了 37 例组织

学确诊胃癌的患者的新鲜血液样品。我们进一步评估了接受化疗或接受手术的患者其 CTC 动态变化, 从而证实其检测治疗反应的可行性。

**结果:** 因为荧光信号只能通过病毒复制在活性人类肿瘤细胞中放大, 所以 OBP-401 作为一个肿瘤特异性探头增加 signal-to-background 比。虽然 CTC 数量水平各有不同, 其范围从每毫升 0 至 47 个不等, 26 例患者(70.3%)其 CTC 数目大于 1 个。然而, CTC 数目与 TNM 分期无明显关系。胃癌复发患者其 CTC 数目较系统化疗前减少。根治手术后患者其 CTC 水平有所下降。

**结论:** 本方法基于表达 GFP 的病毒上, 操作简单, 能精确检测 CTC 数目, 并可用于监视局部和系统治疗的疗效。

(翻译: 陈永明)

## 19 根治手术后胃癌患者 Ki-67 免疫组织化学表现对预后的影响

**背景:** Ki-67 作为一个肿瘤细胞的增殖标记, 是各种癌症的一个重要预后因子。在目前的研究中, 我们调查了胃癌根治手术后患者其 Ki-67 免疫表达对预测预后的价值。

**方法:** 回顾性分析在 2008 年 1 月到 2009 年 7 月之间在 Gachon 大学 Gil 医院行胃癌根治术的 241 例患者。利用单元变量和多元变量分析在福尔马林固定石蜡切片上通过免疫

组织化学方法检测Ki-67增殖指数(PI)与其他临床病理变量。

**结果:** 手术中位随访期为 12 个月(0.5-26.7 个月), 中位无复发生存期是 23 个月(95%可信区间, 21.8-24.1 个月)。平均 Ki-67 PI 为 40%(范围, 5-90%)。Ki-67 PI 与其他与临床病理特征如组织学等级、病理 TNM(pTNM)分期之间无明显关系。单变量分析显示: 对有无复发生存期有意义的预后因子包括年龄、术前血清白蛋白、术前血红蛋

白、手术类型、pTNM、组织学分级、淋巴管浸润、神经周围的浸润和 Ki-67 PI。多变量分析显示: 除 pTNM( $p = 0.046$ )、淋巴管浸润( $p = 0.024$ )、手术类型( $p = 0.047$ )、Ki-67 PI( $p = 0.005$ )仍作为独立预后因子之外, 其他因素已失去其预后价值。

**结论:** 我们的研究结果显示: 高 Ki-67 PI 是胃癌根治术后患者预后差的独立预后因子。

(翻译: 陈永明)

## 20 超声内镜下测定未突破浆膜的胃癌浸润深度的实际准确性:

### 为了增加超声内窥镜的准确性, 我们该怎么做?

**背景:** 超声内镜(EUS)测定胃癌术前分期的准确性各不相同。本研究的目的是探讨 EUS 测量未突破浆膜的胃癌患者 T 和 N 分期的准确性, 并找出了影响其准确性的组织病理学因素。

**方法:** 从 2009 年 1 月至 12 月, 共计 309 例有明确病理分期的胃癌患者在韩国汉城至玛丽医院接受术前 EUS 检查。其中, 262 例患者被诊断为未突破浆膜。

**结果:** EUS 的 T 分期、所有病例的详细 T 分期、未突破浆膜病例的详细 T 分期的整体准确率分别为 70.2%、43.0%和 41.2%。在未突破浆膜组, 肿瘤直径大于 5 厘米与 T 过

度分期显著相关(优势比[OR], 2.583)。在所有病例中、未突破浆膜病例组其 EUS 对 N 分期的整体准确性分别为 71.2% 和 76.7%。肿瘤大小( $2\text{cm} \leq \text{大小} \leq 5\text{cm}$ ; OR, 4.467;  $5\text{厘米} < \text{大小}$ ; OR, 8.668)、肿瘤深度(粘膜下, OR, 3.267; 固有肌层, OR, 6.675; 浆膜下, OR, 4.831)都是错误检测未突破浆膜患者其淋巴结数目的重要影响因素。

**结论:** 为提高 EUS 检测的准确性, 在对大病灶胃癌患者行 EUS 检测时需要高度注意, 尤其是评价 T 分期时。

(翻译: 陈永明)

## 21 CD44v6、TGF- $\alpha$ 、COX-2、MMP-7、MMP-9 对胃癌患者病

### 情演变的影响

**背景:** 胃癌(GC)是全球范围第四常见的肿瘤。随着姑息化疗对晚期胃癌患者的疗效越来越明显, 从目前的化疗方案受益的患者其预测生存期的预后参数会更好。胃癌增殖

和转移途径是通过上皮-间质转变(EMT)实现的, 表现为上皮细胞通过拆分细胞间连接和重要的细胞骨架重组来增加其活力及侵蚀力。参与其中每一步的分子已被识别, 包

括细胞粘附分子、生长因子和基质降解酶。目的：为了验证肿瘤进展与 EMT 过程表达的蛋白质(CD44v6、TGF- $\alpha$ 、MMP-7、COX-2、MMP-9) 之间的相关性。

**方法：**回顾性分析 1998 年至 2006 年于 do Cancer A.C. Camargo 医院接受治疗的 137 例 GC 患者其医疗记录和组织病理活检结果 (I 期至 IV 期)。包括于我们医院行全胃或次全切手术的患者。通过组织芯片评价 EMT 过程的蛋白表达。

**结果：**通过分析胃壁浸润深度(T)相关蛋白表达，我们发现无明显意义。在不同淋

巴结转移(N0、N1、N2、N3)水平和远处转移(M0、M1)方面，我们发现 COX-2 在 N2、N3 和 M1 状态下 ( $p = 0.017$ 、 $p = 0.011$ )。COX-2 同样与临床分期有关，越差分期其表达越高 ( $p = 0.011$ )。胃癌患者 TGF- $\alpha$  ( $p = 0.017$ )、COX-2 ( $p < 0.001$ )、MMP-7 ( $p = 0.020$ ) 和 MMP-9 ( $p = 0.015$ ) 越高，其 OS 越差。

**结论：**本研究首次探讨 EMT 过程表达的蛋白质与 OS 的相互关系。我们的研究表明：胃癌患者其 COX-2、TGF- $\alpha$ 、MMP-7 和 MMP-9 的表达提示 OS 偏差。

(翻译：陈永明)

## 22 胃癌早期发病：一个提示不同预后的独特临床属性？

**背景：**本研究目的为探讨胃癌早期发病 (EOGC)，即小于 45 岁发病，能否作为一个提示不同预后的独特临床属性。

**方法：**本研究的样本为 1988 年 1 月到 2008 年 12 月因胃癌或胃食管交界处癌入院的 1,256 例患者。其中有 10.59%(133 例)为 EOGC。研究其如下临床、病理和分期参数：年龄、性别、肿瘤的位置、外科手术方式、切除方式、淋巴结清扫方式(Siewert 和日本分类)、研究的淋巴结数量、肿瘤的直径、大体表现、组织学分级 (Lauren 和 Ming)、血管的浸润、淋巴管浸润、周围神经浸润、胃壁浸润深度 (T)、淋巴结转移(N) [TNM 和日本分类和淋巴结转移率]、远处转移(M)、分期。

**结果：**在外科手术方式 ( $p < 0.001$ ) 和淋巴结清扫方式 ( $p = 0.008$ ) 存在明显差异，表现为在 EOGC 患者组行根治术的居多。某些

肿瘤特点也有明显差异：肿瘤的大小 ( $p = 0.004$ )，表现为 EOGC 患者偏小；Lauren 分类的扩散类型 ( $p < 0.001$ )，Ming's 分类下的浸润类型 ( $p = 0.001$ )；血管的浸润更少 ( $p = 0.005$ )；淋巴管浸润更少 ( $p = 0.029$ )。在分期参数上无显著差异。在生存比例上存在显著差异 ( $p < 0.001$ )，表现为 EOGC 组 5 年生存率为 44% 而老年患者组只有 31%。Cox 回归分析显示：胃壁浸润深度 (T) 和淋巴结比为独立的预后因子 (HR 2, 166, 1, 133-4, 139 CI 95%,  $p = 0.019$ )。

**结论：**EOGC 作为一个独特的临床属性，在不同临床病理参数里具有不同表现。尽管 EOGC 组表现出更具浸润性病理特点，但在我们的研究中此组患者具有更长的生存期。原因可能为年轻患者其身体条件能承受更积极的治疗。

(翻译：陈永明)

## 23 IV 期胃癌的预后因子

**背景：**一般来说,最重要的预后因子是肿瘤分期。但对 IV 期胃癌患者而言,其他预后因素将有助于引导医师选择适当的治疗方法,从而避免接受不必要、无效果的、昂贵的治疗

**方法：**所有香港大学外科病区胃癌患者的资料均为前瞻性地进入数据库。2007 年 12 月到 1996 年 1 月间,收录了 1,109 例未经治疗的胃癌患者。通过单元变量分析与肿瘤分期、生存期相关的因子。接着利用多元变量进一步分析有统计学意义的因子。在 IV 期胃癌患者中,通过单元变量和多元 Cox 回归分析与生存期相关的有统计学意义的因子。

**结果：**1,109 例患者,年龄为  $66 \pm 14$  年不等。男性居多(男:女= 705:404)。I、II、III、IV 期患者分别占 18.1%、10.3%、

28.3%、43.2%。斯皮尔曼的秩相关分析证实血红蛋白,淋巴细胞/ WCC 比(LWR)、血小板计数、蛋白、CEA、CA19-9, c 反应蛋白(CRP)与肿瘤分期显著相关。多变量分析证实 LWR、血小板计数、白蛋白、CA19-9、CRP 为与肿瘤分期相关的独立因素。另一方面,我们发现 CA19-9、CRP、LWR 和肿瘤分期是整体生存期的独立预后因子。IV 期患者组中, ECOG 状态 (OR 1.265, 95% CI 1.025 - 1.562)、CA 19-9 (OR 1.0, 95% CI 1.0 - 1.0)、CRP (OR 1.050, 95% CI 1.021 - 1.081)、LWR (OR 0.076, 95% CI 0.011 - 0.552)为生存期的独立预后因子。

**结论：**在 IV 期胃癌患者组里, ECOG 状态、淋巴细胞/ WCC 比、血清 CA19.9、c 反应蛋白水平为生存期的独立预后因子。

(翻译: 陈永明)

## 24 胃癌患者其十二指肠浸润长度的预后价值

**背景：**十二指肠浸润(DI)被认为是胃癌患者预后较差的因素之一。并不是所有胃癌患者均可接受根治性手术。新辅助化疗(NAC)可以提高能接受根治手术患者的比例。在本研究中,我们通过术前观察诊断胃癌患者其十二指肠浸润长度,探讨其能否作为 NAC 的指征。

**方法：**纳入本研究的样本为在我们的中心接受剖腹手术的 118 例胃癌患者,其均有 DI 的临床证据。42 例 DI 长度  $\geq 20\text{mm}$ , 定义为长浸润组(LI), 76 例 DI 长度  $< 20\text{mm}$ , 定义为段浸润组(SI)。比较上述两组的临床病理特色、直接侵犯比率、淋巴结转移、R0 切除和生存率。

**结果：**两组的切除率存在显著性差异: SI 组 (85.5%; 65/76), LI 组 (69.0%; 29/42)。直接侵犯周围脏器也存在明显差

异, LI 组 (21%; 6/29) 多见于 SI 组 (4 %; 3/65,  $p = 0.02$ )。在 LI 组, 只有 1 例患者无胰腺浸润。预测周围脏器浸润的多变量分析显示: CT 诊断 ( $p = 0.005$ ) 及入侵长度 ( $p = 0.01$ ) 为直接侵犯邻近器官的危险因素。淋巴结转移在两组之间无显著性差异, LI 组 (83%, 24/29), SI 组 (83%, 54/65,  $p = 0.99$ )。LI 组的 5 年生存率为 19%, SI 组为 43% ( $p = 0.23$ )。接受 R0 切除术的患者多见于 SI 组 (75.4%; 49/65), 而 LI 组只有 69.1% (16/29)。R1 或 R2 切除的原因是腹膜转移或直接侵犯邻近器官。

**结论：**胃癌伴长十二指肠浸润者, 其更容易发生胰腺侵犯, 降低根治比例, 缩短生存期。术前化疗可以提高这些患者的根治性切除比例。但 NAC 的疗效仍需进一步前瞻性研究的评价。

(翻译: 陈永明)



## 25 拉丁美洲人群胃腺癌患者 HER2/neu 高表达/扩增的流行病学研究

**背景:** 研究已经证明在欧洲、亚洲和北美, 接近 20% 的胃腺癌患者 HER2/neu 高表达, 而且本组患者能从抗 HER2/neu 单克隆抗体曲妥珠单抗联合化疗治疗中获益。在拉丁美洲人群中则尚未进行该项研究, 或许拉丁美洲人有不同的胃癌类型。本研究的目的是为了明确整个拉丁美洲人群的胃癌表达 HER2/neu 的阳性率, 从而分析与之相关的临床因素。

**方法:** 我们在墨西哥蒙特雷市的三家医院进行回顾性研究。研究人群包括进行了胃癌切除术而且能够提供足够多的蜡块组织的拉丁美洲胃腺癌患者。病理组织用免疫组化和 FISH 两种技术来检测 HER2/neu。

**结果:** 从 2000 到 2010, 我们初步统计评价 27 例胃癌肿瘤样本。性别分布是 15 男和 12 女, 平均年龄为  $57 \pm 15$  (标准差) 岁。解剖部位分布为: 4% 在贲门, 40% 在胃体, 56%

在胃窦。Lauren's 组织学分型为: 52% 是弥漫型, 48% 是肠型。53% 的肿瘤为高分级而 69% 有淋巴结转移。Her-2/neu 高表达(免疫组化 ++ 和 +++) 发现在五个样本中 (17.4%), 其中 2 个 (7.4%) 中等阳性(++) 而三个 (11%) 强阳性(+++)。2 例样本 (7.4%) FISH HER2/neu 基因扩增检查阳性而且仅见于免疫组化强阳性(+++) 者。HER2/neu 表达与否和年龄、性别、分化程度、T 分期、淋巴结转移无相关性。

**结论:** 在拉丁美洲人群中, 用免疫组化检测 17.4% 胃癌患者 HER2/neu 高表达, FISH 方法检测阳性者未见于免疫组化检测阴性患者。因此我们认为可以用免疫组化方法检测拉丁美洲人群胃癌的 HER2/neu 表达情况, 其中 HER2/neu 高表达患者能从包括曲妥珠单抗的联合化疗中获益。

(翻译: 黄春雨)

## 26 医疗服务过低人群胃癌患者分期的调查

**背景:** 几乎所有美国恶性肿瘤都存在生存差异。分期与预后的关系未能完全清楚。我们推测为无医疗保险或者保险额不足的人群的胃癌患者分期较晚导致了较差的预后。

**方法:** 伦理委员会批准将胃肠肿瘤科从 04/08/2000 到 11/18/2008 的资料回顾分析。诊断为胃腺癌的患者入组; 登记临床病理学、治疗经过及结局等资料。最后用 STATA 10 进行统计学分析。

**结果:** 总共 185 名患者 (108 男, 77 女) 入组本研究。诊断时的平均年龄是 55.3 岁。

对比其他人种, 拉丁美洲人诊断年龄较小 (52.4 岁) (ANOVA  $p = 0.00$ )。拉丁美洲裔患者大多为 IV 期 (55%, 卡方检验  $p = 0.01$ )。拉丁美洲人发病年龄范围及最小年龄有差别。整组的中位生存时间是 12.3 月。虽然没有显著性 (log rank  $p = NS$ ), 中位生存时间比非洲裔美国人 (AA) 和亚洲裔差。Cox 比例风险模型显示手术切除和辅助治疗 (化疗) 都是影响预后的独立因素。

**结论:** 拉丁美洲裔胃癌患者因为无医疗保险或者保险额不足而显示出显著的低龄发病、分期较晚的特点。但是, 拉丁美洲人

的中位生存时间对比本组的其他人种没有显著性的缩短。 非洲裔美国人(AA)和亚洲裔公共安全医疗体系仍然较差而至生存差异的状况在继续。

(翻译: 黄春雨)

	高加索人	AA	拉丁美	亚洲人/其他	P 值
n	10	55	103	17	
诊断年龄 (范围)	53.5 (41-62)	61 (28-91)	52.4 (18-84)	58.0 (28-76)	0.00
分期 I-II	4	6	13	6	0.01
III	4	18	24	6	
IV	2	28	65	5	
中位生存时间 (月)	26	11	17.6	11	无显著性差异

## 28 食管癌、胃癌解剖部位、组织学分型、和肿瘤分期与预后的关系: 美国癌症登记系统 SEER 的资料分型

**背景:** 关于美国胃癌、食管癌预后与肿瘤特性的资料比较贫乏。 本研究的目的: 分析美国胃癌、食管癌患者的预后和解剖部位、组织分型、肿瘤分期。

**方法:** 胃癌、食管癌患者已经在 SEER 肿瘤登记处登记分类。胃癌根据解剖位置(贲门和非贲门/其他)和组织学分型(肠型, 弥漫型, 其他 lauren 分型)分类。食管癌根据解剖位置(中/上段, 腹段/下段, 重叠区域病灶, NOS) 和组织学分型(腺癌, 鳞癌, 其他)分类。 分类后计算其频数分布及中位生存时间。

**结果:** 从 2004 至 2006, >15,500 胃癌和 >9,800 食管癌被诊断。胃癌: (29% 贲门癌) 和 (24% 弥漫型, 66% 肠型, 10% 其他)。对比非贲门/其他胃癌患者, 贲门癌更多见于男性 (77% vs 56%), 白人(88% vs 66%), 肠型 (77% vs 61%) 和早期病例(I-IIIa 期: 48% vs

42%)。除去 I/II 期患者, 贲门癌患者比非贲门/其他胃癌患者的预后要好。尤其在 IIIb/IV 期患者中的差别最大(贲门癌 7 个月 vs 非贲门癌/其他 4 个月)。对比肠型, 弥漫型发病年龄较小 (中位年龄: 64 vs 72 岁), 更多见于女性 (49% vs 34%), 更多 IIIb/IV 期患者 (50% vs 39%)。在同样分期的不同组织学分型之病例在生存期上无区别。食管癌: (26% 中/上段, 58% 下段, 5% 重叠区域, 11% NOS) 和 (57% 腺癌, 34% 鳞癌, 9% 其他)。在其中腺癌患者 78% 见于下三分之一; 鳞癌患者中则最多见于中/上三分之一 (56%)。对比鳞癌, 腺癌更多见于男性 (85% vs 63%), 白人 (95% vs 67%), IV 期患者更多 (34% vs 25%)。 计算所有分期的患者, 腺癌的预后相对较好(腺癌 11 个月, 鳞癌 9 个月, 其他 4 个月)。这种差别在早期(I-III)患者中更明显。

**结论：**胃癌、食管癌的预后与分期、解剖部位、组织学亚型相关。明确这些资料有

利于制定、解释临床决策。

(翻译：黄春雨)

## 29 早期胃癌：早期诊断对预后的重要性

**背景：**本研究目的为评价早期胃癌（EGC）对比进展期胃癌的特点及其预测预后的作用。

**方法：**入组本研究的患者为：我科从1988年1月至2008年12月收治的1272名胃癌或者胃食管结合部癌。在这段时期早期胃癌的发生率为12.68% (3.62% T0, 42.75% T1a, 53.62% T1b)。根据早期胃癌和进展期胃癌分类，我们分析了一些临床、病理、分期参数。

**结果：**肿瘤部位有显著差异( $p<0.001$ )；手术切除方式 ( $p<0.001$ ) 和淋巴结清扫 ( $p=0.008$  (Siewert)； $p<0.001$  (日本分级))提示早期胃癌根治切除的范围有所缩小。这类胃癌和预后相关的病理学参数有：肿瘤大小 ( $p<0.001$ )，大体类型 ( $p<0.001$ )，Ming's 分级( $p<0.001$ )，静脉侵犯( $p<0.001$ )

和淋巴浸润 ( $p<0.001$ )。本组患者的5年生存率为33.7%。早期胃癌和进展期胃癌的生存曲线有显著差别(5年生存率73% vs 26%)。COX回归分析表明年龄、T分期、淋巴结转移率为独立的预后因素。无明显的年龄差异 (45岁为分界点)，但淋巴结转移有差别( $p<0.001$ )。23.87%早期胃癌患者有淋巴结转移，和浸润深度[T0 (100% N0), T1a (91.5% N0, 8.5% N1), T1b (60.8% N0, 21.6% N1, 13.5% N2, 4.1% N3a)]相关( $p=0.002$ )。

**结论：**在我们的数据中的早期胃癌的百分率相比胃癌高发国家的百分率要低。胃癌患者的预后持续欠佳主要是因为未能早期诊断，扩大手术切除范围看来不一定必要，要改善预后需要提高早期诊断率。

(翻译：黄春雨)

## 32 p53 和 ki-67 表达率在胃腺瘤和胃癌中的重要性

**背景：**内镜粘膜下剥离术(ESD)常用于治疗胃腺瘤和早期胃癌。胃腺瘤被认为是胃的癌前病变。本研究的目的是分析胃腺瘤中p53和Ki-67表达程度与其癌变的关系。

**方法：**我们分析从2008年11月至2009年5月Hallym大学Kangnam Sacred Heart Hospital医院16例进行ESD的胃腺瘤和11例进行胃大部分切除的早期胃癌患者肿瘤中p53和Ki-67的表达情况。根据肿瘤细胞核染色的比例，表达程度可以分为： $<10\% = \text{negative}$ ,  $10\% \sim 33\% = 1+$ ,  $34\% \sim 66\% = 2+$ ,  $>66\% = 3+$ 。

**结果：**平均年龄是  $65.1 \pm 11.5$  岁，平均肿瘤大小是  $33.7 \pm 20.2\text{mm}$ 。在16个胃腺瘤患者中，11人为轻度不典型增生，5人重度不典型增生。胃腺瘤和胃癌患者中p53阳性结果无差异，但是Ki-67阳性结果差异有统计学意义 ( $p < 0.05$ )。另外，从轻度不典型增生到癌变过程中Ki-67表达阳性有逐步上升的趋势。

**结论：**Ki-67阳性程度可能与恶性肿瘤相关。Ki-67强阳性的胃腺瘤提示其癌变可

能。由此认为,胃镜活检提示为轻度不典型增生但是 Ki-67 强阳性者建议进行 ESD 术。

(翻译:黄春雨)

## 35 <sup>89</sup>Zr 标记的曲妥珠单抗 PET 监测 HER2 阳性肿瘤 HER2 表达的体内实验

**背景:** TOGA 试验证实 HER2 是胃癌治疗的一个靶点。曲妥珠单抗药物代谢动力学和组织分布因人而异,尤其和肿瘤负荷的大小有关 (Oude Munnink, JCO 2010)。<sup>89</sup>Zr - 曲妥珠单抗 HER2 PET 可显示 HER2 阳性肿瘤的药物代谢动力学和组织分布的差异,从而及早诊断和分期。我们用 <sup>89</sup>Zr 标记的曲妥珠单抗 PET 在体内对 HER2 阳性的胃癌成像,并有望将来非侵入性地用双重不可逆转的 HER1/HER2 抑制剂 BIBW-2992 对 HER2 抑制作用评价。

**方法:** 通过 <sup>89</sup>Y(p,n)<sup>89</sup>Zr 核变获得高放射化学产额( $1.52 \pm 0.11$  mCi/ $\mu$ Ah)和纯净度(>99.99%)的 <sup>89</sup>Zr ( $t_{1/2} = 3.17$  天)。曲妥珠单抗需在室温下联合三铁螯合物,去铁草酰胺 B (DFO)并且用 [<sup>89</sup>Zr]草酸锆标记方可工作。我们用无胸腺的皮下有 NCI-N87 (HER2+) 和/或 SNU1 (HER2-) 肿瘤的 nu/nu 小鼠来完成 <sup>89</sup>Zr-曲妥珠单抗 PET

实验。用 BIBW-2992 处理 NCI-N87 胃癌细胞。

**结果:** <sup>89</sup>Zr-曲妥珠单抗在  $2.82 \pm 0.05$  mCi/mg 时有高放射化学活性和产额,能进行放射性标记。体外实验分析证实  $0.87 \pm 7$  免疫活性片段有>99%放射化学纯净度。体内分解实验提示 72 小时 ( $85.2 \pm 11.1\%$  ID/g) 后能保留超过 120 小时的活性,能为 HER2 阳性肿瘤高选择摄取。在 HER2 阴性异种移植的胃癌中则未见摄取。在体外, BIBW-2992 证实了对 HER2+胃癌细胞系剂量依赖性的生长抑制作用。

**结论:** <sup>89</sup>Zr-曲妥珠单抗提供定量的高特异性的 HER2 阳性胃癌图像。BIBW-2992 处理的胃癌 <sup>89</sup>Zr-曲妥珠单抗 HER2 PET 反应评价的体内实验正在进行。<sup>89</sup>Zr-曲妥珠单抗 PET 应用于 HER2 阳性患者的 I 期研究马上就要在 MSKCC 开展。

(翻译:黄春雨)

## 37 sFRP-1:一个有效的胃癌预后指标?

**背景:** 尽管在全球范围内是主要的癌症死亡原因,胃腺癌缺乏特异性高的肿瘤标记物或者有效的靶向治疗。胃腺癌中 E-钙粘蛋白基因低表达与侵袭性肿瘤表型及较差的预后相关,但是这些机制暂未为人知。要制定有效的治疗方案必须更深入地了解这些肿瘤标记物和了解其病理生理学机制。

**方法:** 从公开获得的 230 例胃腺癌微卫

星资料进行无监控系统聚类分析证实其主要因素(21.7%)与 E-钙粘蛋白低表达和一种 Wnt-家族蛋白:分泌型卷曲相关蛋白 1 (sFRP-1)的高表达相关。用免疫组织化学法评价标本库里的胃腺癌标本的 Sfrp-1 的表达。用单因素或多因素分析评价预后的差异。用 Sfrp-1 转染胃腺癌细胞系来确定其在胃癌中的作用。

**结果:** 85 个胃腺癌患者进行了根治性切除术;39 sFRP-1 检测阳性(46%)。在 Sfrp-1 阳性组中, 在病灶中心可见染色;常见于浸润型病灶的边缘;与组织病理学类型、分级或者临床分期无关。单因素分析 T 分期、淋巴结转移、病理分期、核分裂分级、E-钙粘蛋白状态和 sFRP-1 状态预测总预后。多因素模型分析,T 分期 ( $p < 0.001$ ), 核分裂分级( $p < 0.001$ ), E-钙粘蛋白 状态 ( $p = 0.031$ ) 和 sFRP-1 状态 ( $p = 0.0097$ )预测总生存。胃腺癌细胞系中 sFRP-1 高表达诱导出间质细胞

表型, 加快干细胞样细胞的生长。sFRP-1 同时减少 Wnt 信号作用和 E-钙粘蛋白表达, 但是加强 Notch 和 Hedgehog 信号, 促进胃腺癌的发展。这些发现提示 Wnt 独立机制由 Sfrp-1 介导的。

**结论:** 这种侵袭型的胃癌亚型可能和 sFRP-1 过度表达有关。 我们的发现表明 sFRP-1 能作为一个有效的生物标记物预测胃癌预后, 可为胃癌的靶向治疗提出新思路。

(翻译: 黄春雨)

### 38 高血压可能是一个潜在反映舒尼替尼治疗 GIST 疗效的指标

**背景:** 高血压是 VEGF 信号通路抑制剂常见的反应。舒尼替尼是一种 VEGFR 和其他酪氨酸激酶受体的多靶点抑制剂。在伊马替尼耐药/不耐药 GIST 患者的两个前瞻性研究中, 我们回顾性的分析舒尼替尼所导致的高血压和有效终点(OS,PFS,TTP,和 ORR)的相关性。

**方法:** 本分析所用资料来自 319 个使用舒尼替尼治疗的患者, 并包括治疗后的血压记录资料。肿瘤反应资料来自研究者的评估。大部分患者(87%)接受舒尼替尼的标准剂量 50 mg/d, 4 周一疗程后停药 2 周。测量每个疗程的第一天和最后一天的血压的最低值。高血压定义为: 最高值或者平均值 SBP  $\geq 140$  或者 DBP  $\geq 90$  mmHg。有和没有高血压的两组患者的 OS, PFS, 和 TTP 用 Kaplan-Meier 方法评估, 并用 log-rank 检验。危险因素对预后的影响用 COX 比例风险模型来分析。

**结果:** 以 SBP 值和 DBP 值定义高血压时, 分别有 233 和 187 患者(73% 和 59%)

有  $\geq 1$  次高血压。治疗效果分析舒尼替尼治疗后有无高血压的生存有差异 (比如, 有高血压的患者[SBP 最大值为标准]和无高血压的患者的中位 OS 分别为 89.4 周 vs 53.1 Z 周 [ $p = 0.0001$ ])。用高血压作为一个时间依赖的协变量, 以 DBP 最大值为标准, 高血压是 TTP 和 PFS 的显著正性预测指标; 以 SBP 和 DBP 两者的最大值为标准, 高血压则是 OS 的正性预测指标( $p < 0.05$ )。在多因素分析中, 以 SBP 或者 DBP 的最大值为标准, 高血压是 OS, PFS 和 TTP 的独立预测因素( $p < 0.0001$ )。关于有/无高血压患者的各种程度和 $>3$  度的脑血管的、眼睛的、心脏的、肾脏的不良事件的分析正在进行, 将会报道。临床结果并未因使用降压药而改善。

**结论:** 舒尼替尼相关的高血压和预后的相关性是显著而独立的, 支持高血压可作为反映舒尼替尼治疗 GIST 疗效的指标的假说。在舒尼替尼治疗的过程中连续监测血压和使用降压药并未能改善预后。

(翻译: 黄春雨)

## 39 MAPK 级联系统中致癌基因突变可作为 EGFR 抑制剂治疗胃癌新的分子生物标记物

**背景:** 分裂原活化蛋白激酶(MAPK) 级联系统和磷脂酰肌 3-激酶 (PI3K) 生存通路在胃肠恶性肿瘤中经常被激活。在本研究, 我们的目标是明确在 63 例微卫星高度不稳定的胃癌中的通路 EGFR, KRAS, BRAF, PIK3CA 和 MLK3 的基因突变的频率。

**方法:** 基因突变分析通过直接测序后 PCR 扩增进行。在所选择的肿瘤病例, EGFR 表达用免疫组化方法评价。分子资料和临床病理学特征联合研究。

**结果:** EGFR (3'-UTR polyA 复制)突变, KRAS, PIK3CA 和 MLK3 基因分别发生在 30 例(47.6%), 11 例(17.5%), 9 例 (14.3%) 和 2 例(3.2%) MSI 胃癌 (GC)病例。证实没

有 BRAF 或 EGFR 热点突变。总的来说, 在 55.6% (35/63)的胃癌中至少有一个基因突变。在其中 40.0% (14/35)的突变病例中常有基因突变, 而且伴随 EGFR polyA 缺失。有意思的是我们观察到致癌性突变和女性( $p=0.046$ )、老年诊断( $p=0.001$ )、肠型( $p=0.043$ )几个因素相关。

**结论**我们的结果表明 MSI 胃癌经常表现出 EGFR-MAPK 和 PI3K 通路的活性。从所有的改变中发现 EGFR 中的 A13 重复的缺失常见, 提示这些分子事件可作为重要的生物标记物对 EGFR 抑制剂治疗胃癌进行分层。

(翻译: 黄春雨)

## 40 HGF 和 c-Met 共表达预测胃癌自分泌 HGF/c-Met 信号所致的腹膜转移

**背景:** 上皮内间质转移(EMT)使上皮内肿瘤细胞更易转移和浸润。EMT 由这些过程的一些生长因子诱导产生, 例如肝细胞生长因子 (HGF)。本研究为证实 HGF/c-Met 通路是否与胃癌转移特别是腹膜种植有相关性。

**方法:** 用 real-time PCR 和免疫组化方法在胃癌组织中检测 HGF 和 c-Met 表达和 EMT 相关分子。体内体外实验已经证实 EMT 和凋亡 的 HGF/c-Met 通路的作用, c-Met TKI (SU11274)的性能则通过阻断 HGF 诱导的生物效应表现出来。

**结果:** 在 HGF(-)c-Met(+) 胃癌细胞, 重组 HGF 促进 EMT 形态学特征表型, 损害 E-钙粘蛋白和维生素的产生。HGF 促进细胞的

生长、浸润、转移能力, 抑制凋亡。体外实验提示 SU11274 阻断 HGF 诱导的 EMT 和生物效应。对比 HGF(+)c-Met(+)胃癌细胞, HGF 暴露并未导致 EMT 和凋亡生物效应, 但是 SU11274 阻断生物效应如同在 HGF(-)c-Met(+) 胃癌细胞中。在体内, HGF(+)c-Met(+)胃癌细胞系仅能导致腹膜转移, SU11274 则抑制腹膜转移的进展。临床上, 在胃癌标本 HGF 表达与 c-Met 表达正相关。上升的 HGF 和 c-Met 被证实分别与较差的预后、预测腹膜转移相关。而且, HGF 是预测腹膜转移的独立因素。免疫组化分析表明 HGF 和 c-Met 在原发胃癌和腹膜转移中皆显著共同表达。

**结论:** 我们证实在胃癌细胞中

HGF/c-Met 通路是 EMT 和凋亡的抑制剂。  
HGF 和 c-Met 共同表达提示胃癌腹膜转移  
的可能。阻断自分泌 HGF/c-Met 通路或许能

应用于临床上治疗胃癌腹膜转移

(翻译: 黄春雨)

## 41 索拉菲尼治疗食管癌、胃食管结合部癌的 II 期研究: 腺癌治疗反应的观察

**背景:** 索拉菲尼是一种酪氨酸激酶抑制剂, 靶点为 VEGFr, PDGFr, Raf 和其他通路。索拉菲尼联合化疗治疗胃食管癌的 II 期研究获得了令人鼓舞的缓解率和生存期 (J Clin Oncol 27:2947;2010)。我们研究索拉菲尼单药治疗的 II 期试验, 首要终点是无疾病进展生存期 (PFS)。次要终点为缓解率和药物治疗的耐受性。

**方法:** 有可测量病灶并且接受未超过 3 次化疗的转移性食管癌或者胃食管结合部癌患者入组, 用索拉菲尼 400mgBID 治疗。最初两个月每月复查 CT, 然后每两个月复查一次 CT。

**结果:** 35 个患者中的 16 人已经完成评估, 而 14 人正在评估。13 男性, 3 女性, 中位 KPS 80%, 年龄 58, 胃食管结合部癌 7,

食管癌 9, 鳞癌 2, 腺癌 (AC) 14。其中一个活检已经证实的颈淋巴结转移的患者 (食管原发腺癌, 手术+化疗后复发者) 获得了持续的 CR (11+ 月)。另一个有巨大腹主动脉淋巴结转移的胃食管结合部腺癌的患者获得了 SD (15+ 月)。3 度毒性反应仅见于皮疹 (1 人), 手足反应 (1 人), 和乏力 (1 人)。剩下 14 患者中仅有 3 人 (21%) 在 2 个月之内出现早期的疾病进展。中位 PFS 4 个月, 4 个患者 (29%) 持续治疗时间超过 7 个月。大部分肿瘤用免疫组化法检测复合磷酸酯酶结果阳性 (11/14, 79%)。

**结论:** 索拉菲尼治疗食管癌所获得的 CR、SD 的结果是令人鼓舞的。需要更大样本量的试验来确定 PFS。

(翻译: 黄春雨)

## 42 CDH1 的结构改变是胃癌的一个新的预后指标

**背景:** 胃癌患者散发 CDH1 功能失活的分子机制各异。高甲基化和体细胞突变是十分常见的事件。大约 50% 散发的弥漫型胃癌显示 CDH1 启动子高甲基化和 30% 隐性体细胞突变; 杂合性失活 (LOH) 仅见于 5% 弥漫型胃癌。本研究目的为明确 246 个胃癌患者的 CDH1 的改变和其临床病理学特征和家族史的相关性。

**方法:** 亚硫酸盐处理的肿瘤 DNA 用作

E-cad 启动子甲基化。一个 221 bps 的区域用引物扩增, 直接测序。E-cad 的热点区域扩增和直接测序来寻找体细胞突变。肿瘤和相应正常的粘膜组织中的 CDH1 位点旁的 3 个微卫星标记 (D16S3025, D16S496, D16S3067) 扩增以分析 LOH。

**结果:** 启动子高甲基化在 20.7% (51/246) 的病例中常见。我们发现 26 (10.6%) 病例有结构改变 (3 个有体细胞突变, 23 个

有 LOH)。CDH1 启动子高甲基化和弥漫型胃癌相关( $p = 0.017$ ),亦和远处淋巴结转移相关 ( $p = 0.043$ )。男性和 CDH1 结构改变有相关性( $p = <0.001$ ),和 R1/2 切除有相关性( $p = 0.015$ )。CDH1 启动子高甲基化和肿瘤分期相关( $p = 0.033$ )。Kaplan-Meier 生存分析提示 CDH1 结构改变预测胃癌患者较差的预后( $p = 0.017$ )。

**结论:** 考虑高甲基化现象是可逆的,去甲基化药物可考虑用于实体肿瘤的治疗。而且,我们发现 E-钙粘蛋白表观遗传改变后蛋白表达减少导致肿瘤细胞的侵袭行为,CDH1 基因的结构改变可用于预测胃癌较差的结局,从而可作为一个新的分子生物指标用于预测胃癌患者预后。

(翻译: 黄春雨)

### 43 用循环肿瘤细胞预测进展期胃癌对化疗的反应

**背景:** 本研究之目的为计算进展期胃癌循环肿瘤细胞数(CTCs),验证 CTCs 在肿瘤治疗中的作用。本研究的目的是为了求证提示进展期胃癌对化疗有反应时的 CTC 水平界限。

**方法:** 从 2007 年 11 月到 2009 年 6 月,52 个进展期胃癌患者入组本前瞻性研究。所有入组的患者皆经过肿瘤研究所医院伦理评审委员会批准并有书面证明。本研究入组患者为 $\geq 18$ 岁、组织学证实为进展期胃癌的患者。其他入组标准为:东部肿瘤合作组(ECOG)PS 评分 0 或 2;良好的脏器功能。研究对象中 5 名患者服用 S-1 (40 mg/m<sup>2</sup>, 每天两次,D1-28, 每 6 周重复),26 名患者则用 S-1 加 CDDP 治疗 (S-1 40 mg/m<sup>2</sup>, 每天两次, D1-21, CDDP 60 mg/m<sup>2</sup>,D8, 每 5 周重复), 21 名患者用紫杉醇治疗(80 mg/m<sup>2</sup>, 每周一次)。用免疫磁性分离法分离计算基线

水平、化疗开始后 2 周、4 周时的全血的 CTCs。

**结果:** 在 2 周和 4 周时检查 $\geq 4$  CTCs 的患者的中位 PFS (1.4, 1.4 月, 分别)比 $<4$  CTCs 的患者(4.9, 5.0 月, 分别) ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , 分别)的要短。同样前者的中位总生存时间 3.5, 4.0 月, 分别)亦比后者(11.7, 11.4 月, 分别)的短( $p < 0.001$ ,  $p = 0.001$ , 分别)。单因素分析, PS、治疗方案、化疗路线和 2 周和 4 周时的 CTC 水平预测 PFS 和 OS。为了独立评价化疗的作用, 我们进行 COX 回归分析。2 周和 4 周时的 CTC 水平是最强的预测因素。

**结论:** 基于 S-1 或紫杉醇的化疗方案治疗进展期胃癌, 2 周和 4 周时的循环肿瘤细胞 $< 4$  CTC/7.5 ml 可作为预测治疗有反应的一个标尺。

(翻译: 黄春雨)

### 44 FOLFIRI 联合放化疗作为辅助治疗应用于可切除胃癌患者: 可行性研究并药物反应遗传学分析

**背景:** 本研究目的为评价 FOLFIRI 联合放化疗(放疗同期 5-FU 化疗)作为辅助

治疗应用于可切除胃癌的有效性和安全性。

**方法:** 患者接受 FOLFIRI (伊立替康



150 mg/m<sup>2</sup>, d1, LV 200 mg/m<sup>2</sup>, d1+2 和 5FU [400 mg/m<sup>2</sup>/d 大剂量 和 600 mg/m<sup>2</sup>/d, 22 h 静注, d1+2)]2 个周期 (15 天一周期), 然后接受放疗 (45Gy) 和 5FU 持续静注 (325 mg/m<sup>2</sup>/d 周一和周五) 治疗。在放化疗结束后再接受 8 个周期 FOLFIRI 化疗。在可获得的原始肿瘤中检测 BRCA1, ERCC1, XPD, TOPO-I, TOPO-IIA 和 B 和 TS mRNA 表达。

**结果:** 入组的 171 名患者的中位年龄为 62 岁, 114 (66%) 是男性, 136 (79%) 接受 R0 切除, 152 (89%) 至少进行 D1 切除。入组的患者中 107 (63%) 完成了全部治疗。除 5 人 (3%) 外都接受了放化疗。伊立替康的中位使用率为 93%, 5FU 87%, LV 91%。最常见的 3/4 度不良事件为中性粒细胞减少 (32%),

中性粒细胞减少性发热 (3.5%) 和痢疾 (7%)。随访的中位时间为 45.7 个月, 84 人复发, 70 人死亡。中位无疾病存期 (DFS) 为 30 个月 (95% CI: 18-41 月), 总生存期则为 53.7 个月 (95% CI: 30-77 月)。5 年无疾病复发概率为 44%, 生存率为 46%。药物遗传学标记物研究提示进行了 R0 切除术的患者 TS 低表达相对能获得较好的 DFS 和 OS。研究提示药物反应遗传学标记物仅有 TS 的低表达和进行了 R0 手术的患者的 OS 和 DFS 有提高趋势相关。

**结论:** 这些结果表明 FOLFIRI 联合包括 5-FU 的放化疗作为辅助治疗应用于可切除胃癌是可行的, 其毒副反应尚在可接受范围内, 而有效性值得期待, 值得进一步进行随机化试验研究。

(翻译: 黄春雨)

## 46 在进展期胃癌治疗中 CX 对比 ECX 的 II 期随机化研究的最新结果

**背景:** 我们之前报道的一个随机化研究的结果提示 CX 在无疾病进展生存率 (PFS) 中的作用能与 ECX 相当 (Yun 等. Eur J Cancer. 2010)。现在再经过 12 个月的随访, 我们报道总生存 (OS) 的结果。

**方法:** 91 名组织学确诊、可测量的、未曾化疗过的进展期胃癌患者随机分组接受 CX (顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> iv D1, 卡培他滨 1,000 mg/m<sup>2</sup> bid po D1-14, n=45) 或者 ECX (表柔比星 50 mg/m<sup>2</sup> 加 CX, n=44) 每三周一次。当 CX 或者 ECX 方案化疗失败后, 如果 PS 尚可, 建议行二线化疗方案 (SLC) 治疗。

**结果:** 两组的治疗时间相当 (CX 4.4 vs ECX 4.2 月)。CX 和 ECX 两组患者出现 3

度或者 4 度毒性反应的概率无差别 (80% v 78%; p=0.516)。但是 ECX 组中有 12% 因为毒性反应而终止治疗, CX 组中则没有。CX 组和 ECX 组治疗有效率无显著性差异, 其中总反应率 (38% v 37%), PFS (6.4 v 6.5 月), 总体生存期 (12.7 v 13.8 月; p=0.51)。治疗失败后, 60% 患者 (26 CX 和 28 ECX 患者) 接受 SLC。但是, 是否接受 SLC 的 OS 不同 (13.1 v 11.2 月; p=0.94)。

**结论:** 本次研究分析结果更加印证了之前报道的研究结果, CX 和 ECX 皆可作为有效的一线治疗方案应用于进展期胃癌。此外, 在进展期胃癌中 SLC 的作用值得进一步研究评价。

(翻译: 黄春雨)

## 47 糖酵解代谢改变在胃癌进展和转移中的作用

**背景:** 胃癌常见转移并且预后较差。最近的资料提示糖酵解系统新陈代谢改变与胃癌的转移或许存在某种联系。糖酵解酶磷酸甘油酸激酶 1 (PGK1)的高表达和它的信号靶点 CXCR4 和 CXCL12 看来在转移的发展中起了重要作用。

**方法:** 我们用基因芯片分析研究连续的转移性胃癌和非转移性胃癌标本。然后用 siRNA 方法干扰 PGK1 和 CXCR4, 用转染的方法高表达 PGK1。此外,我们通过裸鼠原位移植转移性人胃癌模型来研究本课题。用 PET/MR 和解剖动物来检测肿瘤的生长情况。

**结果:** 基因芯片技术分析提示转移性胃癌标本 PGK1, CXCR4 和 CXCL12 高表达。而且在体外实验中 siRNA 方法干扰 PGK1 和 CXCR4 表现出在基因表达和蛋白层面

显著的共调节。用转染的方法高表达 PGK1 同样在基因表达和蛋白层面显示出对其信号靶点 CXCR4 和 CXCL12 的显著上调。此外对比没有 PGK1 高表达的癌细胞,这些转染细胞在侵袭实验中表现出 50 倍不同的特征。从裸鼠模型获得的结果表明上调 PGK1 高表达能使移植的胃癌肿瘤显著提高侵袭和转移特性,同时 PET/MR 和解剖动物能非常准确的提示肿瘤的生长和转移。

**结论:** PGK1 的过度表达和它的胃癌的信号靶点很可能是促进转移的调整通路。本研究或许能给防治胃癌细胞转移提供一个新的预后指标和潜在的治疗靶点,同时和 Otto Warburg 很久之前提出的关于肿瘤转移的假说不谋而合。

(翻译: 黄春雨)

## 48 表脉管系统干扰剂 ASA404 对实验模型中胃癌肿瘤生长的作用

**背景:** 包括胃癌在内的实体肿瘤需要一套起作用的脉管系统。为了建立并维持这样一个脉管系统, 内皮细胞 (ECs) 和外膜细胞(例如血管平滑肌细胞, VSMC) 是必须的。我们假设肿瘤脉管系统靶向药物(VDA) ASA404 (诺华.肿瘤)能够延缓胃癌模型的生长。

**方法:** 在胃癌(GC)细胞系中, ECs 和 VSMCs 作为实验对象。用 MTT 分析法分析 ASA404 在胃癌、EC、VSMC 的生长中的作用。用皮下肿瘤模型评价 ASA404 (20 mg/kg D1,5,9) 联合紫杉醇(10 mg/kg D1,7) 对肿瘤生长的影响。当肿瘤长至约 200 mm<sup>3</sup>

开始药物处理。肿瘤定期测量并于第 23 天切除来作免疫组化分析。用超声造影(CEUS)监测 ASA404E 在治疗期间对肿瘤血流灌注的影响。

**结果:** 在体外实验中, 受胃癌细胞环境媒介的激发, ASA404 能延缓 ECs 和 VSMCs 的生长。没有发现其有直接的抗肿瘤细胞作用。在体内, 通过 CEUS 发现 ASA404 导致显著的肿瘤灌注下降, 坏死则显著上升。此外, VDA ASA404 联合紫杉醇实验组的肿瘤生长延缓和对照组的差别有显著性统计学意义 ( $p < 0.05$ )。另外, 用 CD31-阳性血管面积和 BrdU-阳性细胞检测提示肿瘤血管生

成和细胞增殖显著降低( $p < 0.05$ )。

**结论:** 在实验模型中, VDA ASA404 联合紫杉醇能延缓肿瘤的生长, 药物能灌注于

肿瘤中。因此, 靶点为肿瘤脉管系统的 ASA404 是一种有前景的抗胃癌药物。

(翻译: 黄春雨)

## 49 胃肠道间质瘤基因变异与预后的相关性研究

**背景:** 胃肠道间质瘤 (GISTs) 包含的致癌基因 KIT 或者 PDGFRA 酪氨酸激酶 (TK) 突变对下游信号通路的干扰是 GIST 发病机制的基础。在 GISTs 中发现有其他的基因突变, 证明在 GISTs 发病过程中有另外几种重要的基因参与。本研究的目的是评价在 GISTs 中不同的 KIT 突变与预后的关系, 并通过基因变异情况分析其他的基因变异。

**方法:** 用显微解剖法从肿瘤组织中获取 DNA 并直接测序, 从而检测 180 名 GIST 患者 KIT (9, 11, 13, 17 外显子) 和 PDGFRA 突变 (12, 14, 18 外显子)。44 名 GIST 患者的肿瘤组织 DNA 发现在 1p, 9p, 14q, 15q 和 22q 臂的 11 个微卫星位点出现杂合性丧失 (LOH)。

**结果:** KIT 和 PDGFRA 突变被证实存在于 GISTs 中的出现率分别是 76.1% 和 10%。13.9% GISTs 没有突变 (野生型)。大部分 KIT 突变出现在外显子 11 (65%) 和外显子 9 (9.4%)。下面评价 TK 突变预测预后的作

用。PDGFRA 突变患者预后比 KIT 突变/野生型患者好。基因扩增或者 KIT11 外显子点突变患者靶向治疗总生存率比 11 外显子缺失的患者好。分析 LOH 提示在 85% GIST 患者等位缺失, 最常见于 14q 臂。在不同类型的 GIST 患者中有不同的 LOH 类型。PDGFRA 突变和 KIT 11 外显子点突变 GIST 患者在 14q 存在 LOH; 同时 KIT 11 外显子缺失 GIST 患者位于 22q, 15q 和 1p 臂也有高频率的 LOH。野生型 GIST 的 LOH 出现在所有的染色体中, 但频率较低。除了转移性或者复发性 GIST, LOH 可见于 9p。特有基因点和频发的 LOH 发现于 9p, 15q, 22q, 被认为是 GIST 发病的原因。

**结论:** 特有的基因突变与 GIST 患者预后相关。在 KIT 11 外显子出现点突变和扩增的患者比其他 KIT 突变的预后好。根据突变类型和肿瘤进展将 GIST 患者分类, 其有相应的等位缺失模型。

(翻译: 黄春雨)

## 50 SAHA 联合紫杉类药物对胃癌细胞的细胞毒性的协调作用和基因表达的相关性研究

**背景:** 我们研究辛二酰苯胺异羟肟酸 (SAHA), 一种组蛋白去乙酰化抑制剂, 联合紫杉类药物在人胃癌细胞系的细胞毒性效果, 同时研究治疗前的基因表达的差别以找到潜在可能调节细胞毒性反应的基因。

**方法:** 25 个带有 22K 基因表达信息的胃癌细胞系用 SAHA 和泰素或者泰素帝处理, 药物之间的协同作用用体外联合指数 (CI) 方法评估。我们进行基因芯片技术分析, 以甄别出 SAHA 和紫杉类药物处理的胃

癌细胞系中化疗敏感性相关基因，生成基因表达和 CI 值之间相关系数矩阵，以确定哪种基因表达和 SAHA、紫杉类药物联合作用相关。

**结果：**紫杉类药物联合 SAHA 对耐紫杉类药物胃癌细胞的细胞毒性有协同作用。通过基因芯片技术方法分析，我们选出 49 个在 SAHA 联合紫杉类药物治疗中的化疗敏感性相关基因。其中，9 个常见基因(SLIT2,

REEP2, EFEMP2, CDC42SE1, FSD1, POU1F1, ZNF79, ETNK1, 和 DOCK5)通过随后的相关系数矩阵分析获得。

**结论：**紫杉类药物联合 SAHA 治疗胃癌有效。与紫杉类药物联合 SAHA 治疗起协同作用相关的基因能作为生物标记物用于预测胃癌患者治疗的反应。我们正在研究这九个常用的人胃恶性肿瘤基因与临床资料的相关性。

(翻译：黄春雨)

## 51 联合 S-1 和奥沙利铂的新辅助放化疗治疗胃癌的 I 期研究

**背景：**本研究目的为了明确 S-1 和奥沙利铂联合放疗治疗胃癌的最大耐受剂量 (MTD) 并抗肿瘤效应。

**方法：**这是一个 I 期耐受性剂量爬坡试验。术前先进行 S-1 和奥沙利铂联合放疗 4 周治疗。剂量爬坡表见下面。放疗期间 S-1 持续服用，奥沙利铂则每周一次，共四周。

**结果：**从 2009 年 3 月到 2010 年 6 月，12 个患者入组并使用了 2 个剂量水平。最常见的 1 度和 2 度剂量相关性不良反应是恶心、呕吐、纳差、腹痛。在 6 个使用 level 1 剂量水平的患者中有两个出现剂量限制性毒性(致残性腹痛，胃穿孔)。S-1 和奥沙利铂剂

量分别降至 30 mg/m<sup>2</sup> bid 和 40 mg/m<sup>2</sup> (Level -1)。在 6 个使用 level -1 剂量水平的患者中有一人出现剂量限制性毒性(3 度的呕吐和食欲下降)。在 12 个患者中，有一个进行新辅助放化疗后证实为病理完全缓解 (pCR)。

**结论：**新辅助同期放化疗，S-1/奥沙利铂的剂量分别为 30 mg/m<sup>2</sup> bid 和 40 mg/m<sup>2</sup> 时是安全的，并且抗肿瘤效果显而易见。II 试验准备进行以进一步评价其有效性、安全性和最佳剂量。

(翻译：黄春雨)

剂量水平	S-1	奥沙利铂
Level -1	放疗期间 30mg/m <sup>2</sup> bid	40 mg/m <sup>2</sup> D1,8,15,21 iv
Level 1	放疗期间 40mg/m <sup>2</sup> bid	40 mg/m <sup>2</sup> D1,8,15,21 iv
Level 2	放疗期间 40mg/m <sup>2</sup> bid	50 mg/m <sup>2</sup> D1,8,15,21 iv
Level 3	放疗期间 40mg/m <sup>2</sup> bid	60 mg/m <sup>2</sup> D1,8,15,21 iv
Level 4	放疗期间 40mg/m <sup>2</sup> bid	70 mg/m <sup>2</sup> D1,8,15,21 iv

## 52 应用 III 级 $\beta$ 微管蛋白预测进展期胃癌紫杉醇/多西紫杉醇的化疗疗效

**背景：**为预测紫杉醇/多西紫杉醇应用于进展期胃癌（AGC）中的临床疗效，本研究检测了 III 级  $\beta$  微管蛋白(bTubIII)的表达情况。

**方法：**应用免疫组化（IHC）方法检测经福尔马林固定、石蜡包埋的原发性胃癌标本中 bTubIII 的表达情况。bTubIII 表达情况按照其 IHC 评分[强度(0-3)\*百分比(1-100)]分为低表达及高表达组，并检测 bTubIII 表达与临床疗效及毒性相关性。

**结果：**本研究入组 124 例应用紫杉醇/多西紫杉醇联合 5-FU 及小剂量左旋叶酸作为一线或二线姑息化疗的 AGC 患者。33 例

(26.7%)患者证实为 bTubIII 高表达者。在紫杉醇治疗组，该部分患者显示出较高的疾病控制率（DCR）及较长的无进展生存（PFS）(79.3 % vs. 57.3 %,  $p = 0.039$ , and 3.0 months vs. 1.5 months,  $p = 0.073$ )，而在多西紫杉醇治疗组，该部分患者并未显示出 DCR 及 PFS 的优势。bTubIII 表达情况与紫杉醇/多西紫杉醇治疗相关性毒性反应未证实具有相关性。

**结论：**bTubIII 表达情况或可作为进展期胃癌中紫杉醇（而非多西紫杉醇）治疗疗效的预测指标。

（翻译：王 玮）

## 54 抑制热休克蛋白 90 在由 mRNA 表达调控的 c-Kit 突变蛋白中的作用及由蛋白酶体及自噬介导的双通路蛋白降解过程中的作用

**背景：**现已知 c-Kit 为热休克蛋白 90（Hsp90）的靶点。抑制 Hsp90 可通过蛋白酶体降解途径而减少人肥大细胞瘤及胃肠道间质瘤（GIST）中的 c-Kit 蛋白的表达。

**方法：**应用含有 CMV 启动子驱使的各种 c-Kit 突变子转染的 COS-1 细胞系（伊马替尼敏感/耐药）及人 GIST882 细胞系（含内源性外显子 13 突变的 c-Kit）探索一种名为 NVP-AUY922 的新型 Hsp90 的抑制剂对于抑制突变的 c-Kit 的激活作用。并探讨该过程中蛋白调控如 RNA 转录、RNA 稳定性及蛋白降解的机制。

**结果：**NVP-AUY922 较 17-AAG 能更有效的抑制伊马替尼敏感的 GIST882 细胞

系的增殖。进一步研究表明 NVP-AUY922 能以剂量及时间依赖性的方式下调 GIST882 细胞系及突变的 c-Kit 细胞系（含有伊马替尼耐药的外显子 11/17 双突变子）中总体及磷酸化水平的 c-Kit 蛋白。有趣的是：在以上两种细胞系中由 NVP-AUY922 诱导的 c-Kit 蛋白的降解作用均能被蛋白酶体降解抑制剂及自噬抑制剂所逆转。由 NVP-AUY922 诱导的 c-Kit 蛋白的降解过程中所涉及的自噬作用通过在免疫荧光染色中 c-Kit 及自噬体的共表达进一步被证实。此外，经过 NVP-AUY922 的处理导致了 GIST882 而非 COS-1 细胞系中 c-Kit 的 mRNA 水平降低的结果可由 COS-1 细胞系

模型中应用 CMV 启动子来解释。

**结论:**总的来说,以上发现证实由 Hsp90 抑制剂介导的突变 c-Kit 蛋白的下调涉及了转录及翻译后水平。在翻译后水平中又涉及

到自噬及蛋白酶体介导的降解通路。以上发现强调了将单独或与自噬调节剂联合的 NVP-AUY922 应用于伊马替尼耐药且 c-Kit 表达的 GIST 中的应用前景。

(翻译:王 玮)

## 55 从细胞、分子及免疫组化方面鉴定胃肠道进展期癌术后辅助化疗的敏感性指标

**背景:**化疗疗效的预测是临床上常见的基本问题。本研究发现了一种可用于鉴定化疗疗效预测指标的有效系统,该系统基于化疗敏感分析定量矩阵(CSA)、逆向蛋白裂解芯片(RPA)、以及组织芯片(TMA)分析方法。本研究通过从 12 个肿瘤细胞株及 12 个化疗药物的“化疗敏感性 X 蛋白表达矩阵”中提取候选预测蛋白,并对进展期胃癌及结直肠癌行术后辅助化疗的患者通过 TMA 方法进行检测。

**方法:**从定量数据中运用 CSA 及 RPA 方法构建“化疗敏感性 X 蛋白表达矩阵”,从福尔马林固定、石蜡包埋的 30 例胃癌及 49 例结直肠癌患者的术后标本中构建 TMA。所有患者均接受术后辅助化疗。对 TMA 中

候选蛋白的表达及定位的评价基于比较各候选蛋白间的疾病复发时间(TTR)评分。

**结果:**通过比较各候选蛋白的 TTR 分数构建成一个由 144 个蛋白组成的具有中至高度相关性的“化疗敏感性 X 蛋白表达矩阵”。在此矩阵中,是否存在 NFkB 蛋白的核定位对于接受 5-FU 为基础化疗患者的 TTR 显示出重要意义。无 NFkB 蛋白核定位的患者 3 年复发率为 28%,而有 NFkB 蛋白核定位的患者则为 84%。

**结论:**本研究证实 NFkB 核定位可作为接受基于 5-FU 术后辅助化疗的胃肠道进展期癌患者的疗效预测指标。联合应用 CSA、RPA 及 TMA 技术可快速鉴定出化疗疗效预测指标。

(翻译:王 玮)

## 56 胃腺癌中 L1 细胞粘附分子的作用

**背景:**L1 细胞粘附分子(L1)是免疫球蛋白超家族中的一种 200-220kDa 的跨膜糖蛋白,最初从神经细胞中鉴定而来。它在卵巢癌中呈分期依赖性,在结直肠癌中与侵袭相关,且被认为是一种胶质瘤干细胞。作者的前期研究表明 L1 的 mRNA 表达水平在胃癌中具有重要预后意义(2009 年 ASCO GI),

本研究中作者将继续探讨其在胃癌中的作用。

**方法:**运用免疫组化方法检测 72 例手术切除的 T4A 期胃癌标本中 L1 表达水平,并阐述 L1 与胃癌腹腔种植及预后的相关性。运用 siRNA 抑制表达 L1 的胃癌细胞株 KATO3 (KATO3 L1-)中 L1 的 mRNA 表达水

平,并运用微阵列方法检测 KATO3 L1-及亲代细胞株间的分子表达差异。

**结果:** L1 在非肿瘤上皮细胞及肠化生细胞中几乎不表达,而主要表达于 15 例胃癌细胞的细胞膜上,且多为肠型胃癌。L1 表达水平与腹腔灌洗液中能否检测出肿瘤细胞或腹膜种植的程度不相关。然而, L1 表达阳性的肿瘤预后明显较差( $p = 0.024$ )。6 例肿瘤细胞中检测出具有侵袭性的 L1 表达者预后尤其较差(中位生存 149 天)。在微

矩阵分析的 40000 个基因中, 50 个基因的 mRNA 表达水平增高超过 4 倍, 而有 20 个基因的表达水平降低超过 1/4, 其中介导凋亡的 DYRK1A 及 P53 基因更低至 1/8。RT-PCR 方法证实了在 KATO3 L1-细胞株中 DYRK1A 的抑制现象。

**结论:** L1 可影响胃癌预后, 尤其当其表达在具有侵袭性的细胞株中。L1 的在胃癌中的生物学行为将被进一步阐明。

(翻译: 王 玮)

## 57 凝血酶敏感蛋白 1(THBS1)表达在胃癌腹膜转移患者应用紫杉类药物化疗中的作用

**背景:** 证实紫杉类药物的临床应用性及探讨 5FU 为基础的化疗于应用腹膜种植胃癌患者的预后影响因素。

**方法:** 反应性分析: 入组 18 例腹膜种植胃癌患者的 I 期临床研究。方案组成: S-1 (80-120 mg) 14d+ PTX (40 - 100 mg/m<sup>2</sup> 剂量递增) d 1,14 腹腔注射, 重复 2 程。为探讨预后因素, 针对 12 例患者运用 DNA 微阵列分析 137 个与 5FU、CPT11 及紫杉类药物敏感性相关的基因。THBS1 表达意义: 运用免疫组化(IHC)方法分析 59 例接受 5FU 为基础化疗的腹膜种植胃癌患者的术后病理切片以检测 THBS1 表达情况。> 30% 的总体中至重度染色定义为 THBS1 阳性。

**结果:** 反应性分析: 6 例化疗获益(2 例部分缓解, 2 例腹腔细胞学阳性患者转阴

了, 2 例患者腹水显著减少)的患者 THBS1 基因表达水平超过化疗无反应者 2 倍。运用 IHC 法证实其中 5 例(83.3%) THBS1 呈阳性, 且阳性患者较阴性患者具有更好的生存率。THBS1 表达意义: 17 例(28.8%)THBS1 阳性表达的患者预后较阴性者好(1 年生存率: 64.7% vs 34.7%)。38 例行含紫杉类药物化疗的患者显示出较好的总体生存情况( $p=0.05$ )。接受紫杉类药物化疗的患者中 15 例 THBS1 阳性表达的患者总生存较阴性者好(1 年生存率: 66.7% vs 42.4%)。

**结论:** 应用紫杉类药物化疗可提高腹膜种植胃癌患者的生存情况。THBS1 可作为行紫杉类药物化疗的患者的预后指标, 以期个体化治疗提供依据。

(翻译: 王 玮)

## 59 进展期胃癌患者以卡培他滨为基础的双药/三药联合方案的选择与功能状态及年龄相关性的横向观察性研究

**背景:** 有证据表明进展期胃癌(AGC)化疗方案的选择与年龄及 ECOG 评分相关。本

研究旨在分析以上因素是否影响卡培他滨为基础的双药/三药方案的选择及是否影响预后。

**方法：**本研究为多中心、横断面、观察性研究，入组的 AGC 患者至少接受 2 程以卡培他滨为基础的双药/三药联合化疗，具有/不具有可评价病灶。将年龄分别作为连续型变量及分类变量(> 64 vs. ≤ 64 岁)及 ECOG 评分纳入 logistic 回归分析。

**结果：**入组 175 例患者，中位年龄 65.5 岁(56-72)，男性 68%，ECOG 0/1/2 分：32.7%/55.6%/11.1%，33%的患者接受双药化疗，67% 接受三药化疗。组织学分型：印戒细胞癌 29%，乳头状腺癌 13%，粘液腺癌 12%，管状腺癌 3.5%。常见转移部位：淋巴结 48%，腹腔种植 41%，肝 38%，肺 12%。多因素分析显示年龄≤ 64 岁(OR 2.326;  $p = 0.016$ )及 ECOG 0 分 (vs. 2 分) (OR 3.937;  $p = 0.016$ )为选择三药化疗的危险因素，而

ECOG 1 分与化疗方案未显示出相关性。在行三药化疗的患者中年龄≤ 64 岁者为 51%，> 64 岁者 49%；而行双药化疗的患者中年龄≤ 64 岁者 32%，> 64 岁者 68% ( $p = 0.016$ ，卡方检验)。在方案选择方面 ECOG 0/1/2 分者具有显著差异。具体来说，在接受三药化疗的患者中，15%为 ECOG 2 分，85%为 0 分，而在双药化疗的患者中 43%为 ECOG 2 分，57%为 0 分 ( $p = 0.01$ , Fisher 精确检验)。主要的 1/2 级卡培他滨相关性毒性反应：腹泻 10%，黏膜炎 7%，手足综合征 5%，呕吐 4%；3 级毒性反应：腹泻 5%，呕吐、乏力、白细胞减少性发热各 2%；无 4 级毒性反应。

**结论：**在 AGC 中年龄≤ 64 岁及 ECOG 0 分为选择三药化疗的危险因素，本研究支持关于年龄及 ECOG 评分与 AGC 患者化疗方案选择有关的报道。

(翻译：王 玮)

## 60 现行的胃癌治疗措施和模式

**背景：**目前，胃癌的治疗理念已逐渐更新至使用靶向治疗药物，本研究旨在评估现行的胃癌治疗模式及确定各医学院校的临床肿瘤医师对于胃癌治疗可能存在的分歧。

**方法：**本研究于 2010 年 3 月在美国通过电子邮件形式向各医学院校的临床肿瘤医师发送关于胃癌患者诊断和治疗信息的调查问卷，共收集 126 份调查问卷并附分析结果。

**结果：**在 10 分的信心评分表中，44%-48%的临床肿瘤医师对确定合理的胃癌临床分期、选择合理的治疗手段、及保持治疗手段的更新程度缺乏信心，评分值≤7 分。66%的临床医师对选择分子靶点药物缺乏信心。在一份关于转移性胃癌的病例调查

问卷中，多数临床肿瘤医师(84%)选择了检测 HER2 表达情况以利于进一步治疗。然而，54%的临床医师在治疗进展期胃癌时并非常规(≤50%)检测 HER2 表达。同时，44%的临床医师在初次行胃镜活检诊断胃腺癌时并不检测 HP 表达情况。在另一份调查问卷中，61%的临床肿瘤医师更愿意选择手术治疗而非行新辅助化疗(39%)。而 72%的临床医师认为目前治疗胃癌最大的障碍是诊断较晚。

**结论：**针对以上问卷中临床肿瘤医师对胃癌治疗信心及熟悉程度的分歧、对 HER2 检测模式的分歧、及缺乏新辅助化疗的理念，本研究认为有必要针对临床肿瘤医师进行继续教育学习。

(翻译：王 玮)



## 61 进展期胃癌辅助化疗后基因表达及临床病理参数的预后意义

**背景：**作者已于先前报道关于 TS 表达可作为胃癌患者行 S-1 方案辅助化疗的独立预后因素（2010 ASCO GI abstract 32），这些发现有助于今后在个体化治疗中选择合适的化疗药物。本研究旨在证实 TS 表达及临床病理参数间的相互关系。

**方法：**研究纳入 39 例 II 及 III 期行手术切除的进展期胃癌患者，术后行 S-1 辅助化疗。运用激光微切割技术对福尔马林固定、石蜡包埋的术后病理标本中的目标基因进行实时定量 PCR 分析。

**结果：**II 及 III 期胃癌中 TS 基因表达情况无显著差异。以 TS 表达水平( $\leq 0.72$  定义为低表达,  $> 0.72$  定义为高表达)及组织学分类(肠型及弥漫型)评价术后无进展生存(PFS)及总生存(OS)情况。患者被分为四组。第一组：低 TS 表达及肠型 ( $n = 5$ )；

第二组：低 TS 表达及弥漫型 ( $n = 14$ )；第三组：高 TS 表达及弥漫型 ( $n = 13$ )；第四组：高 TS 表达及肠型 ( $n = 7$ )。四组间 PFS 及 OS 具有显著差异 (Kaplan-Meier 生存分析, PFS:  $p = 0.0112$ , OS:  $p = 0.0128$ )。生存曲线显示 PFS 及 OS: 组 1  $>$  组 2  $>$  组 3  $>$  组 4。在 TS 低表达组 (组 1 及组 2) 中, 肠型胃癌患者生存期较弥漫型长 (组 I  $>$  组 II), 在 TS 高表达组 (组 3 及组 4) 中, 弥漫型胃癌患者生存期较肠型长 (组 III  $>$  组 IV)。

**结论：**以上数据显示 TS 基因表达水平或可作为预测可切除胃癌术后 S-1 方案辅助化疗患者的预后分子指标, S-1 化疗效果可能受不同组织学类型及 TS 表达水平影响。以上研究结果尚需进一步前瞻性研究确认。

(翻译: 王 玮)

## 62 胃腺癌中 O-糖基化蛋白的改变

**背景：**胃癌中未成熟形式的碳水化合物可用于更好的了解肿瘤的生物学行为。

**方法：**在我院 2009 年 1 月至 10 月间行手术治疗的 50 例胃癌或胃食管结合部腺癌中, 选取其中 36 例手术切除患者的肿瘤标本采用免疫组化方法检测简易粘蛋白型碳水化合物抗原(Tn, STn, T and ST)及 Lewis 碳水化合物抗原(SLea and SLex)的检测, 并根据其表达情况评价数个临床病理参数。

**结果：**所有标本均表达至少 2 种抗原, 且 2/3 的标本表达 4 或 5 种抗原, 其中可切除患者标本中简易粘蛋白型碳水化合物抗原及 Lewis 碳水化合物抗原表达率增高。简易粘蛋白型碳水化合物抗原间相互作用较

高, 而 Lewis 碳水化合物抗原间相互作用同样较高。分析以上抗原表达及临床病理参数间相关关系发现: Tn 抗原表达与静脉及神经侵犯相关, STn 抗原表达与肿瘤部位及肉眼可见的肿瘤相关, T 抗原表达与年龄、性别、肿瘤大小及部位相关, ST 抗原表达与肉眼可见肿瘤及 WHO 分型相关, SLea 及 SLex 抗原表达与肿瘤大小相关。肿瘤分期亦与以上抗原表达相关: Tn 抗原表达与浆膜侵犯、淋巴结转移及分期相关, STn 抗原表达与淋巴结转移率相关, SLea 抗原表达与浆膜侵犯及淋巴结转移相关, SLex 抗原表达与浸润深度, 淋巴结转移及分期相关, T 抗原及 ST 抗原表达情况与分期并无相关

性。

**结论:** O-糖基化蛋白的改变显示与胃癌相关, 其相关性不仅表现于胃癌组织中表达

增高, 且与各种临床病理参数相关。本研究或可成为将糖基化蛋白的改变作为新型生物学标记物而进一步研究的起点。

(翻译: 王 玮)

## 63 胃癌伴腹膜种植患者恶性腹水中氧分压分析

**背景:** 腹膜种植源于肿瘤细胞从原发灶浆膜面脱落并播散至腹腔, 而氧气是肿瘤生长过程中最重要的因素之一。为探讨腹腔中的氧合情况, 本研究收集了胃癌伴腹膜种植患者的腹水并检测其中的氧分压情况。

**方法:** 室内、床边收集 19 例接受系统化疗和/或腹腔化疗的胃癌伴腹膜种植并伴大量腹水患者的腹水, 并立即使用血气分析仪检测其酸碱度、二氧化碳分压及氧分压。

**结果:** 该 19 例患者恶性腹水中的酸碱度较动脉血显著降低( $7.39 \pm 0.069$  vs  $7.44 \pm 0.025$  mmHg,  $p < 0.05$ ), 二氧化碳分压偏高。

意外的是, 腹水中氧分压明显增高( $85.47 \pm 23.31$  mmHg), 几乎等同于动脉血中的氧分压( $97.19 \pm 10.40$  mmHg,  $p = 0.149$ ), 且超过肿瘤组织中的氧分压。

**结论:** 胃癌患者恶性腹水中的氧分压明显增高, 几乎等同于动脉血中氧分压。高渗透压环境易使得大量的氧气通过腹膜表面的微血管渗透入腹水中。由于氧气水平严重影响化疗药物的敏感性, 因此富氧条件易加剧腹膜种植的进程且对化疗疗效产生重要影响。

(翻译: 王 玮)

## 65 远端胃癌切除术 Billroth-I 及 Roux-en-Y 式重建的随机对照研究

**背景:** 目前, 在日本远端胃癌次全切除术的重建方式以 Billroth-I (B-I) 式为主, 而越来越多的术者选择 Roux-en-Y (R-Y) 式重建。本多中心、前瞻性、随机对照研究旨在探讨 R-Y 式重建方式的安全性及优越性。

**方法:** 行远端胃癌切除的患者术中随机分为两组行 B-I 或 R-Y 式重建。主要研究终点为患者术后 1 年的体重下降率, 次要研究终点为胃排空延迟(DGE)及术后并发症的发生率。

**结果:** 2005 年 8 月至 2008 年 12 月间, 入组 332 例患者, 其中 163 例行 B-I 式重建, 169 例行 R-Y 式重建, 两组间患者临床特征

均衡。R-Y 式重建的手术时间较 B-I 式长(中位时间 B-I 式 180 min vs. R-Y 式 214 min,  $p < 0.0001$ )。术后并发症发生几率为 B-I 式 14 例(8.6%), R-Y 式 23 例(13.6%) ( $p = 0.14$ )。DGE 发生率为 B-I 式 7 例(4.3%), R-Y 式 16 例(9.5%) ( $p = 0.06$ )。术后住院时间为 B-I 式 14.1 天, R-Y 式 16.4 天( $p = 0.02$ )。两组均未出现住院期间死亡。1 年后患者体重较术前下降为 B-I 式 -5.4kg (-9.1%), R-Y 式 -6.2kg (-9.8%) ( $p = 0.11$ )。

**结论:** 相比 B-I 式重建方式, R-Y 式重建在术后并发症的发生率及 1 年后患者体重下降情况方面并未显示出优势。

(翻译: 王 玮)

## 66 转移性胃食管腺癌行 AMG386+顺铂/卡培他滨 (CX) 联合化疗的随机、双盲、安慰剂对照的 II 期研究

**背景:** AMG386 是一种 Fc-肽融合蛋白标记物, 可通过抑制血管蛋白-1、血管蛋白-2 及 Tie2 受体间相互作用而阻断血管生成。本研究主要评价 AMG386 或安慰剂+CX 方案治疗转移性胃食管腺癌的有效性和耐受性。

**方法:** 确诊胃腺癌、胃食管结合部癌及远端食管癌的患者按 1:1:1 的比例接受 CX 方案化疗(顺铂, 80 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W; 卡培他滨, 1,000 mg/m<sup>2</sup> po bid for 14d Q3W), 另 A 组+AMG 386 10 mg/kg iv qw, B 组+AMG 386 3 mg/kg iv qw, C 组+安慰剂。主要研究终点是无进展生存 (PFS), 次要研究终点为客观反应率 (ORR), 副反应 (AEs) 及药代动力学 (PK)。

**结果:** 入组 171 例患者 (A/B/C 组, n = 56/59/56)。疗效结果见表。≥ 3 级 AEs 的发

生率为 A/B/C 组分别为 80/84/75%。严重 AEs 发生率分别为 73/60/47%, 严重的 ≥ 3 级 AEs 发生率为 66/60/43%。A/B/C 组 AEs 包括腹痛 (30/40/17%; ≥ 3 级 AEs 分别为 18/3/4%), 外周性水肿 (13/29/6%; ≥ 3 级 AEs 分别为 0/2/0%), 静脉血栓发生 (20/22/19%; ≥ 3 级 AEs 分别为 20/19/17%), 肺栓塞 (9/3/15%; ≥ 3 级 AEs 9/2/13%)。中位 AMG 386 C<sub>max</sub> 及 C<sub>min</sub> 稳态值在行 CX 联合给药后为剂量比例型, 而 CX 联合给药并不严重影响 AMG386 值。

**结论:** 本研究中 AMG386+CX 方案联合化疗对比安慰剂并未能显著提高 PFS 及 ORR, 而 AMG386+CX 方案联合化疗对比安慰剂的毒性反应更严重但尚可处理。无不可预测 AEs 发生。

(翻译: 王 玮)

	Arm A AMG 386, 10 mg/kg + CX n = 56	Arm B AMG 386, 3 mg/kg + CX n = 59	Arm C placebo + CX n = 56
<b>Primary endpoint</b>			
Median PFS (80% CI), mo	4.2 (4.1–5.4)	4.9 (4.2–5.4)	5.2 (3.9–6.5)
Cox model, HR (80% CI) vs. Arm C	0.99 (0.74–1.33) p = 0.96	0.98 (0.74–1.30) p = 0.93	
<b>Secondary endpoints</b>			
ORR (CR + PR), %	27	43	35

Arm A	Arm B	Arm C
AMG 386, 10	AMG 386, 3	placebo
mg/kg	mg/kg	
+ CX	+ CX	+ CX
n = 56	n = 59	n = 56
(n = 49)	(n = 51)	(n = 49)

## 68 胃癌辅助放化疗后复发部位

**背景：**自 2000 年 INT0116 研究后，玛嘉烈医院（PMH）已运用 CT 定位下 3D 适形调强放疗（RT）技术为胃癌切除术后患者行常规辅助放化疗（CRT）。本研究旨在探讨该类患者术后复发模式。

**方法：**收集 2000 年 1 月至 2009 年 11 月间于 PMH 胃腺癌手术切除及术后辅助 CRT 患者首次复发日期及部位（局部、区域或远处）。选择患者局部（残胃、十二指肠残端或胃床）及/或区域（区域淋巴结复发）的部位作为分析对象。一旦确认复发，即可将复发时的影像资料与首次治疗的原始影像资料进行对比。根据等计量照射野鉴定复发部位肿块的中央点及部位并将其分为照射野内（ $\geq 90\%$ ），照射野边缘（50%-89%）及照射野外（ $< 50\%$ ）。

**结果：**三年总生存（OS）及无复发生存（RFS）分别为 66%（95% CI: 58-73）及 58%（95% CI: 50-60）。在 203 例经治患者中，75 例出现复发（见表）。13 例出现局部/区域复发，其中 4 例为照射野内，1 例为照射野边缘，1 例由于体型变化无法记录，7 例无可利用的原始记录。

**结论：**本研究中孤立的局部及/或区域复发相当少见，该结果代表了一种术后辅助 CRT 以减少孤立的局部及/区域复发的治疗模式。在可分析的数据中，所有复发患者均为照射野内及边缘复发。进一步的大规模病例研究或可提供关于 RT 后复发部位趋势的更有意义的研究数据。

（翻译：王 玮）

Event	N	%
Recurrence		
No	128	63
Yes	75	37
Recurrence site		
Local	6	3
Locoregional	7	3.4
Locoregional + distant	11	5.4

## 69 食管癌(OC)和胃食管癌(GOJ)环周切缘 (CRM) 的意义

**背景:** 我们假定 OC 和 GOJ 患者环周切缘的大小影响患者的存活及局部复发, 并且评价了螺旋 CT 在预测环周切缘状态当中的价值。

**方法:** 对 2000 年 1 月---2008 年 7 月期间食管癌者的一个前瞻性数据库资料进行了回顾性分析。所有研究对象均为经病理确诊的食管癌(OC)和胃食管结合部癌(GOJ)患者。环周切缘的状态由一位上消化道病理学专家进行评估。由两位对患者术后环周切缘状态并不知情的放射专家采用 16 项独立参数对术前 CT 扫描进行回顾并与标准环周切缘进行比较。

**结果:** 总共评价了 419 例患者。其中 223 例患 OC 或者 I 型 GOJ, 平均年龄 62 岁 (36-80), 平均随访年限 5.8 年 (2-9.5)。死亡 125 例, 中位 OS 为 3.33 年 (95%CI 2.76-6.24)。有 76 例患者出现复发, 平均复

发时间为 1.3 年 (0.1-1.3) 对于 144 例 OC 或者 I 型 GOJ T3 期肿瘤患者, 他们的部分结果见下表。研究结果并没有提示 CRM 超过某一个上限值就不能进一步降低肿瘤的复发 (也就是说, 只要 CRM 值进一步增加, 就能进一步降低肿瘤的复发) 对于那些 CRM 值为 0-1mm 的患者, 术后的放化疗并不能提高其 OS, 或控制复发。在 50 例患者当中, 与预测环周切缘状态最为相关的两个 CT 参数为: 最大轴向直径( $p=0.003$ )和与毗邻结构的联系( $p=0.005$ )。我们将提供一个包含多元组间分析的完整的统计回顾。

**结论:** CRM 大小与 OC 和 I 型 GOJ 肿瘤患者的存活及复发密切相关。预测一个准确的 CRM 有助于在施行根治手术之前为患者选择更为强效的治疗方法, 如放化疗。CT 检查有助于这一术前预测。

(翻译: 冯兴宇)

CRM (mm)	All OC + GOJ type 1 N (%)	OSOC + GOJ type 1 yrs (95% CI)]	Recurrence OC + GOJ type 1 yrs (95% CI)	OST3 OC + GOJ type 1 yrs (95% CI)
0	45	1.2 (0.9-1.4)	0.9 (0.7-1.3)	1.1 (0.7-1.4)
<1	48	1.9 (2.8-6.2)	1.9 (1.0 - no upper limit)	1.5 (0.8-3.0)
1-1.9	31	3.5 (2.0 - no upper limit)	Not reached	2.1 (1.6 - no upper limit)
2+	92	Not reached	Not reached	6.1 (3.25 - no upper limit)
P value		8.1 x 10 <sup>-14</sup>	<0.00001	<0.0001

## 70 广泛淋巴结转移的 GC 患者在 D3 手术之前接受 S-1 (S) 和顺铂 (P) 术前化疗的 II 期临床试验: JCOG0405 的生存结果

**背景:** 广泛淋巴结转移的胃癌, 特别是 M1 期 (淋巴结转移), 在很多国家都被认为是不可切除的, 但目前日本正在向其发起挑战。他们先对其进行术前化疗, 然后施行超范围切除手术。在我们之前对于同一批研究对象的 II 期临床试验中, 术前应用伊立替康+顺铂 (IP) 的化疗方案, 使得 3 年生存率达到了 27%, 但是其药物毒性导致了较高的治疗相关的死亡。所以, 该结果就促进我们去研究更加安全有效的治疗方案。

**方法:** 入组标准: 胃腺癌病理组织切片证实; 胃的主要分支动脉周围淋巴结肿大和/或腹主动脉旁淋巴结转移; 无临床远处转移 (除外腹主动脉淋巴结); 灌洗细胞学检查阴性; 非皮革胃; PS 为 0 或 1。患者首先接受 2 或 3 个循环的 28 天 S-1 (1-21 天, 80mg/m<sup>2</sup>) +P (第 8 天, 60mg/m<sup>2</sup>) 术前化疗, 然后再接受 D3 手术。试验的主要终点为 R0 切除, 关键的次要终点为 3 年生存。

其他的次要终点包括治疗反应率以及不良事件。

**结果:** 在 2005 年 2 月---2007 年 6 月期间, 总共入组 53 人, 有 2 人不合格。以上研究的结果只有有效性和可行性的替代终点被发表在 ASCO-GI 2008, 其中包括临床反应率 64.7%, R0 切除率 82.4%, 病理反应率 51%, 以及低毒性 (因为没有出现治疗相关死亡)。我们在这里首次报道, 该研究中 3 年生存率为 58.8% (95% CI, 44.1-70.9%)。

**结论:** SP 术前化疗联合 D3 手术的治疗方案可以提高胃癌患者的 3 年生存, 且死亡率较之前的 I+P 术前化疗方案更低。对之前认为无法手术治疗的患者来说, 这是一个非常好的结果。这种综合治疗方案对于广泛淋巴结转移的胃癌有着非常好的治疗前景。

(翻译: 冯兴宇)

## 71 食管与胃食管交界处 HER2+阳性腺癌 (ACA) 患者的临床病理特征和治疗效果

**背景:** 21%的胃腺癌和 33%的胃食管结合部腺癌都过度表达 HER2, 并且 HER2+的晚期患者, 在接受化疗和曲妥珠单抗联合治疗后的生存时间比只接受化疗的更长。本回顾性研究的目的就在于, 更好地定义 E 和 GEJ HER2+腺癌患者的临床病理特征以及治疗结果。

**方法:** 在 99 年 11 月---06 年 7 月期间,

共有 156 例患者入组了在克利夫兰的两个临床试验, 这些患者均为 T3 或 N1 或 M1a 的 E 或 GEJ 腺癌。术前首先进行诱导性放化疗, 放疗 (30 Gy at 1.5 Gy bid) 第一天开始, 96 小时顺铂 (20 mg/m<sup>2</sup>/d) 和氟尿嘧啶 (1,000 mg/m<sup>2</sup>/d) 连续化疗, 然后手术, 术后进行同样的放化疗。76 例患者还接受了 2 年的口服吉非替尼治疗。病理学 HER2 的检测是应用

免疫组化结合原位杂交技术。然后我们对 HER2 阳性和阴性患者的基线病理学特征以及治疗之后的效果进行了比较。

**结果：**在全部的 156 例患者中，我们获得了 136 例患者的术前活检或者术后切除标本。只要其中一项标本的 HER2 检测为阳性即被视为阳性组。在 65 例患者中，只有 6 例患者的术前活检与手术切除标本的 HER2 检测结果不一致（9%）。总共 32 例（24%）患者为 HER2 阳性，阳性率在 82 例 GEJ 患者中占 27%，在 54 例 E 患者中占 19%（ $p=0.31$ ）。HER2 阳性和阴性患者的年龄、性别、种族、分期以及病理反应都没有显著的差异。唯一的差异就是 HER2 阴性的

患者其肿瘤分化程度低的可能性更大（ $p<0.001$ ）。局部区域控制率、远处转移控制率、免于复发率以及整体生存率，在两组整体之间以及吉非替尼治疗亚组之间都没有统计学差异。

**结论：**除了肿瘤的分化程度之外，E 和 GEJ HER2-阳性与阴性腺癌患者的临床病理学特征和治疗效果没有显著的差异。鉴于目前已知曲妥珠单抗有利于 HER2+胃癌的治疗，并且在 E 和 GEJ 患者中 HER2 的表达率都差不多，因此，似乎已经明确，进一步评估 HER2 对于该类疾病的治疗具有导向作用。

（翻译：冯兴宇）

## 72 可切除型 cT2-3 胃癌网膜囊切除术的随机对照试验

**背景：**网膜囊切除术，为一个传统的手术步骤，指在胃癌切除术中用于切除覆盖于胰腺和横结肠系膜前叶的网膜内衬。我们设计了一个多机构的随机对照试验，来评价这一手术步骤的安全性和有效性。

**方法：**cT2 或 cT3 胃癌患者随机分组，接受胃癌切除术+D2 淋巴结切除术+/-（加或不加）网膜囊切除。主要终点为 OS。计划样本量 464， $\alpha$ -错误率（即检验水准）0.05，对于检测非网膜囊切除组 10%非劣效性界值具有 80%的统计效力。第一次期中分析在 2008 年 9 月，且我们根据 Korn 的提议发布了初步数据（J Clin Oncol. 2005）。

**结果：**在 2002 年 7 月---2007 年 1 月期间，总共有 210 例患者被随机分配到了网膜囊切除或不切除组。两组之间背景特征匹配

良好。网膜囊切除组的术中出血量比不切组更大（中位数，475mL VS 350mL， $P=0.047$ ）。院内死亡率为 0.95%，每组各 1 例。在第一次的期中分析中，3 年 OS 分别为：切除组 86%，非切除组 79%，危险比为 1.55（95% CI: 0.84-2.84）。非切除组患者的腹膜复发率比切除组更高（14% vs. 8%）。

**结论：**经验丰富的外科医师应该在 D2 手术的基础上，为患者施行网膜囊切除术。我们的第一次期中分析结果提示：网膜囊的切除有利于 cT2-3 胃癌患者的生存。最终的结果我们将在 2012 年统计公布。

（翻译：冯兴宇）

## 74 术前肠内免疫营养支持对全胃切除术后手术部位感染的影响 ——一项 III 期随机对照试验

**背景:** 为了研究术前肠内免疫营养支持对于胃癌患者全胃切除术后手术部位感染 (SSI) 发生率的影响, 我们设计了这个前瞻性随机对照试验。

**方法:** 入组标准包括: (1)病理组织切片证实胃腺癌; (2)计划施行全胃切除术; (3)年龄小于 80 岁; (4)无营养不良; (5)可进流质; (6)签署书面的知情同意书。入选的患者被分配到免疫营养支持组 (I) 和对照组 (C)。C 组患者在术前自由进食普食。I 组患者则除了基本的膳食以外, 还从术前 5 天开始给予富含精氨酸、欧米伽-3 脂肪酸和 RNA (Impact) 的免疫营养支持 1,000 ml/day。主要终点为手术部位感染的发生, 次要终点为其他部位的感染并发症和术后 3 或 4 天的血清 CRP 水平。

**结果:** 从 2004 年 2 月至 2009 年 12 月, 总共有 240 例施行胃癌手术的患者入选本试

验。125 其中 125 例入选 I 组, 115 例入选 C 组。两组研究对象的年龄、性别、体重、血清白蛋白和一般营养状况都匹配良好。223 例患者接受了全胃切除术, 6 例患者接受近端胃切除, 4 例远端胃切除, 7 例简单的剖腹探查。在肿瘤状态方面, 两组患者的肿瘤组织学类型、T 分期以及淋巴结转移情况都没有显著的差异。I 组 125 例患者中的 104 例每日摄入 1,000ml RNA (Impact), 共 5 天。SSI 的发生分别为 I 组 26 例(20.8%), C 组 24 例(20.9%)(R.R: 1.00, 95% C.I: 0.61-1.63)。术后并发症分别为 I 组 36 例(28.8%), C 组 30 例(26.1%)。两组患者的术后住院时间也没有显著差异。

**结论:** 对于施行全胃切除术的胃癌患者, 术前 5 天开始给予肠内免疫营养支持治疗, 并不能降低术后感染性并发症的发生。  
(翻译: 冯兴宇)

## 75 胃和胃食管结合部腺癌对新辅助治疗产生完全病理缓解后的转归

**背景:** 在局限性晚期胃/胃食管交界处腺癌患者接受新辅助化疗和放疗后, 出现完全病理缓解的几率是很低的。而出现了完全病理缓解的患者, 其之后的复发情况和生存情况都还没有得到很好的研究。

**方法:** 我们对一个前瞻性数据库进行了回顾性的分析, 确定出了一部分胃/胃食管结合部腺癌患者, 他们在接受新辅助放化疗后出现了完全病理缓解。然后我们对这些患者的复发、OS、RFS 和 DSS 进行了分析。

**结果:** 在 1985 年至 2010 年期间, 有

2676 例胃/胃食管结合部腺癌患者接受了手术切除治疗, 其中 714 例 (27%) 接受了新辅助化疗±放疗。714 例中又有 102 例 (14%) 出现了 pCR。术前分期及随访时间明确的 60 例 (8%) 被确定为我们的研究对象, 其中胃食管结合部腺癌 47 例 (78%), 胃癌 13 例 (22%)。51 例 (85%) 接受了新辅助放疗。平均随访 46 个月之后, 有 14 例患者出现了复发 (23%; 12 GEJ, 2 gastric), 其中的 13 例 (93%) 都出现在随访 2 年之内, 平均时间为 13.5 个月。有 5 例复发都发生在中枢神经系



统。复发至死亡的中位生存时间为 11.5 个月。5 年的 OS、RFS 和 DSS 分别为 56%、70%和 65%。

**结论：**胃/胃食管交界处腺癌患者在接受新辅助治疗之后只有不到 15%的患者出现 pCR。尽管出现了 pCR，这些患者在随访期间仍然具有很高的复发和肿瘤特异性死

亡的风险。鉴于多数复发都出现在中枢神经系统，所以脑部的影像学检查是很值得关注的。60 例出现 pCR 的胃/胃食管交界处腺癌患者接受了新辅助化疗±放疗，14 例出现复发。

（翻译：冯兴宇）

## 76 应用放射-染料介导定位胃癌前哨淋巴结的验证性研究： 单中心的 431 例研究报告

**背景：**有报道称，前哨淋巴结的概念可以应用于早期胃癌，特别是肿瘤直径≤4cm 的临床 T1N0M0 或者 T2N0M0 期患者。然而，除了上述的文章之外，几乎就没有关于 SLN 与其他标准的研究了。本研究的目的在于，研究各期胃癌 SLN 活检的准确性，以及评估 SLN 在指导胃癌切除术当中的意义。

**方法：**1999 年 4 月到 2007 年 12 月期间，连续有 431 例患者被诊断为可以施行手术切除的胃癌。入组条件大致上为：T1N0M0 或者 T2N0M0 期胃癌。但是有一部分在术前被诊断为 T3N0M0, T2N1M0, 残胃癌，多发胃癌以及内镜治疗之后接受进一步治疗的患者也主动要求加入了本研究。所有的患者都在知情同意的基础上接受了胃癌根治术以及前哨淋巴结定位。前哨淋巴结的定位都应用了放射介导和染料介导两种方法。

**结果：**热及/或蓝染淋巴结的检出率为 95.8%(413/431)。前哨淋巴结评估肿瘤转移状态的准确率为 97.6%(403/413)。10 例假阴性病例中的 6 例，出现了一些临床背景和问题：硬性胃癌，肿瘤入侵浆膜组织，多处病变，部分切除术后出现残胃癌以及注射示踪剂时的一些技术性问题。10 例假阴性病例中有 9 例存在前哨地区的淋巴结转移。值得注意的是，在肿瘤直径≤4cm、没有接受过治疗且临床分期为 T1N0M0 期的这群患者当中，只有 3 例假阴性。并且，这 3 例假阴性患者的淋巴结转移都只在前哨地区。

**结论：**我们的研究表明，SLN 在早期未经治疗的胃癌患者是可以检测验证的。手术切除前哨淋巴结可以用于提高胃癌患者的治疗效果。

（翻译：冯兴宇）

## 77 胃癌的放疗模式:胃肠道委员会对放射肿瘤学质量研究进程 调查的初步发现

**背景：**该项 ARC QRRO 调查的特殊目的就是，确定全国对 IB-IV 期（未转移）胃癌患者的放疗模式。

**方法：**2005 年至 2007 年，我们对合格的胃癌患者进行了一项全国性的（放疗）进程研究（本研究应用的是随机选择的一种

U.S.放疗设备)。然后通过回顾性现场记录审查,来评估人口、分期、地区、实践背景以及治疗。评估了三个临床性能指标(CPMs): 1) 是否应用了基于 CT 影像的治疗计划;2)是否使用剂量体积直方图(DVHs)来评估肾和肝的放疗剂量;3)是否在规定的时间之内完成放疗。另外还评估了三项新生的质量指标: 1) 是否应用了放疗强度调控(IMRT); 2) 除 CT 之外,是否应用其他图像引导工具(IGRT)对放疗进行定位; 3) 是否应用了术前放疗。

**结果:** 临床性能指标是通过对 2010 年 8 月 45 个机构的 250 例合格患者的数据进行统一计算得出。中位年龄为 62 岁;男性 66%;白人 60%。2002 年 AJCC 分期 I 期 II 期 IIIA 期 IIIB 期和 IV 期患者的比例分别为 13%、29%、32%、10%和 12%。大多数患者(43%)都在学术研究中心接受治疗,32%的患者在大型的非学术中心接受治疗,还有 25%的患

者在中小型机构接受几乎所有(99.5%)的患者都具有基于 CT 结果制定的放疗计划,75%的患者都应用了剂量体积直方图来评估正常组织相对肝肾组织的治疗剂量。70%的患者在规定的时间之内完成了放疗计划。分别有 22%和 17%的患者应用了 IMRT 和 IGRT。IGRT 技术包括: PET(n = 20), MRI (n = 1), 呼吸阀门和/或 4D-CT (n = 22)以及机载成像(n = 10)。19%的患者接受了术前放疗。

**结论:** 本项 QRRO 调查的初步分析结果发现,基于 CT 制定放疗计划以及应用 DVHs 来评估正常组织放疗剂量的方法已经被广泛采用了。此外,大多数患者能在规定时间内完成辅助放疗。在评估期间,像 IMRT 和 IGRT 这样的新兴放疗技术还没有广泛纳入常规的临床实践当中。这些数据将作为未来 QRRO 胃癌调查的基准。

(翻译: 冯兴宇)

## 80 术前化疗对胃癌淋巴结数目的影响

**背景:** 对胃癌进行精确的分期至少需要评估 15 个淋巴结,但是在西方国家,手术获得淋巴结的数目通常还比较低。随着术前化疗的应用,其对淋巴结数目的影响还尚不清楚。所以,本研究的目的就在于,判断术前化疗能否影响胃腺癌根治性手术标本中获得淋巴结的数目。

**方法:** 美国大规模癌症中心的 1205 例与荷兰癌症登记处的 1220 例接受了胃全切或胃远端切除手术的胃腺癌患者为我们的研究对象。我们对其中接受了术前化疗和未接受新辅助治疗的两组患者的手术切除淋巴结数目进行了比较。应用多元 poisson 回归来分析胃癌淋巴结切除数目的最重要的预测因素。

**结果:** 2425 例患者中有 340 例(14%)接受了术前化疗。中位淋巴结数目分别为: U.S.癌症中心, 23 个; NCR, 10 个。对两个机构的数据进行独立多因素分析,结果显示: 术前化疗对手术淋巴结检出数目并没有显著影响。两组数据中,与较高的淋巴结数目显著相关的因素是一致的,包括: 女性、年龄(每年轻 10 岁,淋巴结数目就多 6%)、全胃切除(与远端胃切除相比)以及更高的肿瘤分期。

**结论:** 在一个大规模癌症中心和一个基于人群的癌症登记处这两组数据当中,手术标本中淋巴结检出数目的增多与患者的性别(女)、年龄(年轻)、手术方式(全胃切除)和肿瘤分期(更加晚期)相关。术前化

疗对胃癌手术检出淋巴结数目并没有显著的影响。所以，即便进行了术前化疗，也

不能降低胃癌手术后评估区域淋巴结数目的标准。

(翻译: 冯兴宇)

	High-volume U.S. center		NCR	
	LN <sub>s</sub>	p	LN <sub>s</sub>	p
Preoperative chemotherapy	27.3	0.87	13.2	0.44
No preoperative chemotherapy	27.4		12.6	

## 81 胃癌患者接受替拉替尼治疗后，转移病灶中 CT 扫描的形态学变化及其相关的反应

**背景:** 当对一个抗血管生成药物（贝伐珠单抗）产生应答时，肝转移灶在 CT 表现上可出现一种独特的形态学变化，即：治疗之前，肝内呈现不同质状态、不同程度的增强、边界不清，而这些特点在治疗产生反应之后就会变成均匀一致的低密度灶，边界清晰，形似一个囊肿。在结直肠癌中（CRC），基于 CT 影像的形态学标准与病理学反应和整体生存（OS）都有显著的关联。CT 上的形态学变化可能正好反映出是纤维连接组织而不是肿瘤坏死组织替代了原来的肿瘤转移病灶。替拉替尼是一个新的口服有效的激酶抑制剂，高选择性地抑制 VEGFR、PDGFR 和 KIT 酪氨酸激酶，即便在纳摩尔的浓度（nmol）都具有较强的抗血管新生的活性。

**方法:** 一个 2 期试验，编号为 TEL0805，

对未经治疗的胃/GEJ 腺癌或转移癌患者给予卡培他滨（X）和顺铂（P）治疗。每 2 个治疗循环（6 周）进行一次反应评估。在 32 例能够评估反应的患者中，ORR（整体反应率）为 69%（1 CR, 21 PR in 32 pts）。一位放射科医师为 32 例中的 16 例患者的 CT 影像进行了分析，这 16 例患者中有 10 例都有肝转移。

**结果:** 产生反应的中位时间在第 49 天。转移灶在 CT 上的形态学变化包括：在第六周时，不均质程度降低和/或边界变清晰且转移病灶变小（n=6）；反应不一，即，不均质程度降低，但是边界仍然不清晰，和/或应答之后 12 周时病灶轻微扩大（n=3），以及 PD（n=1）。CT 形态学上的变化与药物反应过程一致。

**结论:** 替拉替尼+XP 治疗方案治疗胃癌

肝转移,可以很快建立起肿瘤对药物的应答反应,这些反应可以从CT形态学变化中观察到。这与CRC患者中观察到的结果类似,也与药物的抗血管生成活性一致。我们计划

设计一项随机试验来进一步分析CT形态学变化与生存的关系。

(翻译:冯兴宇)

## 82 PET 检测原发肿瘤初始标准吸收值(iSUV)在预测 (接受标准放化疗的) 食管/胃食管结合部癌患者整体生存 (OS) 中的价值

**背景:** PET 的 iSUV 在预测 (接受标准放化疗的) 食管/胃食管交界结合部癌患者 OS 中的价值目前还不明确。我们假设 iSUV 与患者的 OS 和 RFS 相关,并对此假设进行了测试。

**方法:** 2002 年至 2008 年期间,挑选的 (食管/胃食管交界癌) 患者在接受治疗之前先进行了 PET 和超声内镜 (EUS) 检查,然后接受标准的放化疗。接着分析了连续对分 iSUV、基线 EUS 结果、OS 和 RFS 之间的相互关系。

**结果:** 中位 OS 为 20.7 个月 (95% CI: 18.8-26.3), 中位 RFS 时间为 11.2 个月(95%

CI: 9.44, 14.34)。3 年的 OS 率和 RFS 率分别为 35.7% (95% CI: 29.0-43.9%) 和 24.8% (95 % CI: 19.1-32.1 %)。在单因素分析中, iSUV 与 OS (Cox model,  $P = 0.012$ ; log-rank test,  $P = 0.002$ )和 RFS(Cox model,  $P = 0.0003$ ; log-rank test,  $P < 0.0001$ )都相关。多因素分析中, 被中位数减除的对分 iSUV 与 OS 相关 ( $P = 0.024$ ), 但与 RFS 不相关 ( $P = 0.11$ )。

**结论:** 我们的数据显示, 较高的 iSUV 与生存不良相关。基线 PET 水平可视为随机试验中一个有用的层化因子和指导个性化治疗的因素。

(翻译:冯兴宇)

## 84 S-1 辅助化疗对腹水细胞学阳性(CY1) 的 R1 手术患者的疗效

**背景:** : 最近的 TNM 分期中, 将腹水细胞学阳性视为 M1 病灶, 并将其划归到 IV 期。然而, 与 R2 手术相比, 接受 R1 手术的 CY1 患者预后相对更好。在日本, S-1 辅助化疗可以明显促进 II 期和 III 期胃癌患者的生存。但 S-1 辅助化疗对于分期更高的胃癌患者的疗效还未曾研究过。所以在上述基础上, 我们对 CY1 患者 R1 手术之后的 S-1 化疗疗效进行了研究。

**方法:** 2002 年 9 月至 2009 年 7 月, 本部门共有 2202 例胃癌患者, 将其中腹水细胞学阳性 (CY1) 并接受 R1 手术 105 例患者作为我们的研究对象。应用前瞻性数据库

系统, 对这些患者的临床病理特征和生存进行回顾性分析。

**结果:** 患者中有 64 名男性, 41 名女性。中位年龄 61 岁。肿瘤分期为 T4a 或 T4b 的患者 85 例, 淋巴结转移的 96 例。78 例为未分化型肿瘤。接受 S-1 化疗的患者 83 例。单向变量分析显示, 只有淋巴结切除程度 (D2) 和 S-1 辅助化疗可以显著促进生存。Cox 比例风险模型多因素分析提示: N-factor、淋巴结切除程度 (D2 vs D1)和 S-1 辅助化疗可作为独立预后因素。接受 R1 手术和 D2 淋巴结切除以及 S-1 辅助化疗的患者, 中位生存时间和 5 年生存率分别为 42

个月和 46%。

**结论：**CY1 患者接受 R1 手术和 S-1 辅助化疗后生存时间延长。对于腹水细胞学阳

性（除外其他不可治疗因素）的患者，推荐使用 D2 淋巴结切除和 S-1 辅助化疗。

（翻译：冯兴宇）

## 85 未接受过伊马替尼治疗的局部进展型或转移型胃肠道间质瘤（GIST）患者，在接受马替替尼甲磺酸治疗之后，整体生存（OS）延长：法国肉瘤研究小组二期临床试验 4 年随访

**背景：**马替替尼是一种新型的酪氨酸激酶抑制剂，在体外，它对野生型和近膜部位的突变型 KIT 受体都具有比伊马替尼更高的反应活性和选择性（IC<sub>50</sub>=100 nM versus 200 nM for IM, 3 nM versus 27nM and 40 nM versus 120nM, respectively, for exons 9,11, and 13）。本多中心二期临床试验，评估了马替替尼作为晚期 GIST 一线药物的有效性和安全性。

**方法：**选择未接受过伊马替尼治疗的、不可手术治疗的、局部进展型或转移型 GIST，给予马替替尼治疗（7.5 mg/kg/day），直到疾病进展、患者拒绝或者毒性反应出现。评价有效性的参数包括：反应率、最佳反应（实体瘤疗效评价标准 RECIST）、无进展生存期（PFS）以及总体生存（OS）。初步结果发表在 EJC2010。我们在此发布同一系列研究中最新的 PFS 和 OS 结果（中位随访时间为 48 个月）。

**结果：**从 2005 年 6 月至 2007 年 4 月，法国的 5 个研究机构中，总共入组 30 例患者，平均年龄 58 岁（60%为男性）。截止 2010

年 8 月 31 日，有 9 例患者仍在接受治疗，他们的治疗中位时间为 41 个月（min=33, max=52）。共 14 例进展事件（13 例进展，1 例死亡）。最新的中位 PFS 时间为 41 个月（95% CI: [17.5; NR]），2 年、3 年和 4 年的 PFS 率分别为 60% [39; 77], 56% [35; 73] and 45% [24; 64]。由于 8 例患者死亡，所以 OS 达到 2 年、3 年和 4 年的 OS 率 90% [72; 97], 87% [68; 95] 和 74% [52; 87]。最主要的 3 级毒性相关事件为：皮疹（10%）、中性粒细胞减少（7%）、腹痛（7%）以及 1 例患者出现 4 级毒性反应皮肤剥脱。没有其他相关的长期毒性事件报道，也没有其他患者因为毒性停止用药。

**结论：**长期的观测结果证实，马替替尼治疗可以延长 PFS 和 OS。这些结果支持目前正在进行的一项 III 期随机临床试验，该 III 期试验在一线局部进展型或转移型 GIST 患者中进行伊马替尼与马替替尼的直接比较。

（翻译：冯兴宇）

## 86 将“每周一次的低剂量依维莫司+每周一次的 24 小时连续顺铂、高剂量 5 氟尿嘧啶和亚叶酸化疗”作为晚期胃癌一线治疗方案的 II 期临床试验

**背景：**在台湾，对于晚期胃癌患者，顺铂-HDFL（即每周一次的 24 小时连续顺铂、高剂量 5 氟尿嘧啶和亚叶酸化疗）是一种有效且低毒性的化疗方案(J Clin Oncol. 1994;12(4):875; J Clin Oncol. 2006;24(18S):A14063)。依维莫司（雷帕霉素衍生物）是一种口服有效的 mTOR 抑制剂。我们之前已经证实，低剂量的依维莫司(0.5-5.0 nM) 可以提高顺铂和 5 氟尿嘧啶对 GC 细胞的毒性作用。

**方法：**患者入组条件：病理证实的未治疗的晚期胃癌、至少一处可测量病灶、禁食血清甘油三酯水平>70mg/dl、ECOG 一般状况评分为 0-2 分，足够的器官功能。给药方案：化疗开始的第 1,8,15 天时给予依维莫司 10mg 口服；第 1,8 天时给予顺铂 35 mg/m<sup>2</sup> iv24 小时连续化疗；第 1,8,15 天时给予 5-FU 2,000 mg/m<sup>2</sup> 和 LV 300 mg/m<sup>2</sup> (HDFL) iv24 小时连续化疗，每 28 天为一个治疗周期。每两个周期进行一次药物反应评估。主要终点为 RECIST（实体瘤疗效评价标准）确定

的客观缓解率（RR）。

**结果：**2008 年 3 月至 2010 年 7 月之间，24 例患者（男：11，女：13）的应答得到评估，中位年龄 53 岁（范围：33-69）。总体缓解率为 50%(95% CI: 29-71%)，12 例为部分缓解。在全部 162 个周期(中值：7，范围：1-13)的化疗过程中，3/4 级毒性事件包括：白细胞减少(4.3%)、感染(2.5%)、恶心(3.1%)、呕吐(3.1%)。1/2 级毒性事件包括恶心（19.2%）、呕吐（15.4%）、口腔炎（14.8%）和腹泻（5.5%）。轻度的皮疹和手足综合症。1 例患者出现了 HDFL-相关的高血氨性脑病。中位 PFS（无进展生存时间）为 8.4 个月(范围：1.3-15.4+)，中位 OS 为 14.8 个月(范围：4.0-21.6+)。

**结论：**每周一次低剂量依维莫司+每周一次的顺铂-HDFL 是一个有效的晚期胃癌一线化疗方案。在顺铂-HDFL 方案的基础上增加每周低剂量依维莫司，不会增加胃肠道毒性反应。

（翻译：冯兴宇）

## 87 尼妥珠单抗（一种抗 EGFR 抗体）+伊立替康治疗 5 氟尿嘧啶方案失败的晚期或复发胃癌：韩国和日本的一项随机 II 期临床试验

**背景：**尼妥珠单抗是一种人化 IgG1 抗-EGFR 单克隆抗体。之前的研究已经证实了尼妥珠单抗的有效性，并且发现它不会引起严重的皮肤毒性反应（一般的 EGFR 靶向治疗都会出现）。

**方法：**这是韩国和日本合作的一项多中心、随机、开放标签的试验，比较曲妥珠单抗+伊立替康（N+I）方案和伊立替康（I）单药方案在治疗 5 氟尿嘧啶方案失败的晚期或转移性胃癌患者中疗效。主要终点为外部

审核的 PFS, 次要终点包括: 安全性、PRR、OS、PK 和一种生物标记。

**结果:** 82 例合格患者(ECOG PS 0-1) 被分到 N+I 组(n = 40)和 I 组(n = 42)。两组研究对象的基线特征匹配。获取 48 例患者的肿瘤组织来检测 EGFR 和 K-ras (原癌基因)。免疫组化方法检出 EGFR 的表达情况: 0/1+/2+/3+ 分别为 44%/25%/13%/17%。N+I 组有 2 例患者检出了 K-ras 的 12 或 13 位密码子突变。随机试验完成 6 个月后(中位随访时间 197 天), 再进行疗效分析。中位 PFS 在 N+I 组为 73.0 天, I 组为 85.0 天(HR 0.860; 95% CI, 0.516, 1.435)。中位生存期在 N+I 组为 293.0 天, I 组为 227.0 天(HR 0.717; 95% CI, 0.420, 1.224)。亚层分析结果显示:

EGFR +1/2+/3+和 EGFR 2+/3+患者 PFS 的危险比分别为 0.463 (95%CI, 0.177, 1.212)和 0.341 (95% CI, 0.080, 1.457); OS 的危险比分别为 0.584 (95% CI, 0.242, 1.409)和 0.295 (95% CI, 0.077, 1.129)。两组的不良事件发生率相当。没有出现 3 级皮疹或 3 级输液反应这样的不良事件。

**结论:** 这个样本量水平上, 没有发现 N+I 方案的优势。但是, 尼妥珠单抗治疗的 EGFR 阳性患者表现出了更长的 PFS 和 OS。本研究还支持这样一个观点, 即在未来的曲妥珠单抗实验研究中, 可以利用分子表达状态来作为选择胃癌患者的指标。

(翻译: 冯兴宇)

## 88 拉帕替尼+卡培他滨治疗胃癌的全球、多中心 II 期临床试验

**背景:** 晚期胃癌 (GC) 是不可治愈的疾病。胃癌和胃食管结合部癌中有 6%-35% 的患者过表达 HER2, 而 EGFR 上调的患者约为 18%-28%。临床研究证实, HER2 靶向治疗联合化疗是一个有效的治疗方案, 能使中位生存时间达到大约 13.5 个月。拉帕替尼, 是 HER2 和 EGFR 的双重(酪氨酸激酶)抑制剂, 能够抑制肿瘤的生长并调节氟尿嘧啶靶基因的表达。LPT109747 是一个拉帕替尼联合卡培他滨治疗胃癌或胃食管结合部腺癌的国际化、多中心 II 期临床试验。

**方法:** 本研究的主要终点包括: 临床应答率、5 mo PFS 以及参与 5-FU 和 HER2 通路的一些重要基因的 mRNA 和蛋白表达水平。研究开始时并没有要求 HER2 过表达。首先进行了为期 1 周的口服拉帕替尼单药导入期(1,250 mg/d), 然后再给予联合口服卡培他滨(1,000 mg/m<sup>2</sup> BID, 14 of 21 days)。所有患者接受治疗直到疾病进展 (PD) 或者

研究取消。在 7 和 0 天进行穿刺活检。每 3 周进行一次安全性评估, 每 6 周进行一次药物反应评估 (根据实体瘤疗效评价标准 RECIST)。

**结果:** 本研究共分析了 67 例患者, 25% 为女性, 75% 为男性; 51% 为白种人, 45% 为亚洲人; 中位年龄 60 岁 (范围: 22-89 岁); 75% 为 GC, 25% 为 GEJ。全部 67 例患者都可以评估药物应答反应。总体缓解率为 22.4%。45% 的患者病情稳定, 24% 患者疾病进展 (PD)。没有发现完全缓解。不到 5 个月时间内 PD 和死亡率为 63%。在数据截止的时间, 5 个月的 PFS 为 28.4% (17.3%-40.5%); 中位随访时间为 26.4 周 (CI: 22.1; 55.9), 有 39% 的患者仍在随访中。最常见的 3/4 级不良事件为: 贫血 (13%)、手足综合征 (12%)、食欲不振 (10%) 以及恶心 (9%)。

**结论:** 拉帕替尼+卡培他滨的联合化疗

方案具有良好的疗效, 并且作为晚期胃癌的一线化疗具有很好的耐受性。对生物标志物的分析可以帮助我们找到谁最能从此种化

疗方案中受益。

(翻译: 冯兴宇)

## 90 关于广泛淋巴结转移性胃癌 D3 术前化疗的两个 II 期临床试验(JCOG0001 and JCOG0405)综合分析

**背景:** 通常认为, 广泛淋巴结转移性胃癌是不可切除的, JCOG (The Japan Clinical Oncology Group) 从 2000 就开始尝试对其进行综合治疗(JCOG0001 and JCOG0405)。两项试验都到达了主要终点 (也就是: JCOG0001 的 3 年生存 27.3%; JCOG0405 的 R0 切除 82.4%)。 尽管两项研究患者的入组资格相似, 但存活和毒性反应情况却很不相同, 特别是 JCOG0405 项目的 3 年生存率达到了 58.8%。本研究是为了探究在调整基线因素之后, 是否仍然是 JCOG0405 组的生存状态更佳, 以及是否其中有一部分患者获利更大。

**方法:** 两个项目的入组标准包括: 病理证实的胃腺癌; 胃的主要分支动脉旁淋巴结肿大和/或腹主动脉旁淋巴结 (PAN) 肿大; cM0 (除外 PAN); 灌洗细胞学阴性; 非皮革胃; PS 为 0 或 1 分。JCOG0001 和 JCOG0405

项目的患者在 D3 术前分别接受 2 到 3 个循环的 IP 方案【伊立替康(70 mg/m<sup>2</sup> on day 1 and day 15)+顺铂(80 mg/m<sup>2</sup> on day 1)】或 SP 方案【S-1 (80 mg/m<sup>2</sup> from day 1 to 21)+顺铂(60 mg/m<sup>2</sup> on day 8)】化疗。用 Cox 回归模型对调整基线因素和治疗方案(IP/SP) 的整体生存进行多变量分析。基线因素和治疗因素之间还进行了交互试验。

**结果:** 调整基线因素之后, SP 方案比 IP 方案更有利于整体生存(HR=0.335: 0.184 - 0.612)。治疗效果只与淋巴结转移状态有关系 (bulkyN+/PAN- vs bulkyN-/PAN+ vs bulkyN+/PAN+; p=0.1306)。

**结论:** 多变量分析显示, 对于广泛转移性胃癌, SP 方案的疗效更佳。N+和 PAN+ 两处淋巴结都转移的患者预后不良, 可能需要更进一步的改进治疗方案。

(翻译: 冯兴宇)

## 91 不列颠哥伦比亚地区 HER2+胃/胃食管结合部腺癌的发生率和分布

**背景:** 在最近一项全球性曲妥珠单抗+化疗的 III 期临床试验报告中, HER2+的 GC 和 GEJ 腺癌分别为 20%和 34%。 本研究调查了 BC 地区 HER2+GC 和 GEJ 腺癌的发生率和分布情况。

**方法:** 对 BC 癌症机构 2004 年至 2007

年的 GC 和 GEJ 腺癌患者的福尔马林固定包埋组织进行回顾性鉴定, 以及新近诊断的晚期癌症患者进行前瞻性活检鉴定。(活检和手术切除标本的) 鉴定方法包括: IHC (免疫组化), FISH (荧光原位杂交) 和 SISH (银强化染色原位杂交)。IHC 评分 3 分视为阳



性，2分视为可疑，0或1分视为阴性。截取10%来确定阳性样本。IHC可疑的样本再用FISH和SISH方法来进行检测。FISH和SISH的检出效果可以比IHC法放大至少2倍。HER2作为终点，用逻辑回归模型计算P值。

**结果：**样本例数87，64例（74%）GC，23例（26%）GEJ。三种方法鉴定出的HER2总阳性率分别为20%（IHC）、18%（FISH）和18%（SISH）。IHC检测结果3+分的占13%，2+分占24%。IHC2+分的样本，用FISH法检测有7%为阳性。IHC法检测时，GEJ（26%，22% and 17%）的HER2阳性率比GC（8%，11% and 9%）高（ $p = 0.02$ ），但用FISH和

SISH法，则两种疾病都没有显著差异。大多数的HER2阳性都为肠型癌。【肠型 vs 其他类型（弥散型或混合型）为25% vs. 0% IHC  $p = 0.0002$ , 25% vs. 3% FISH  $p = 0.001$ , 20% vs. 3% SISH  $p = 0.006$ 】活检标本和手术切除标本的阳性率相近（12% vs. 16% IHC  $p = 0.64$ , 12% vs. 21% FISH  $p = 0.30$ , 12% vs. 10%, SISH  $p = 0.88$ ）。

**结论：**西方人群中HER2的阳性率与ToGA研究结果类似。HER2阳性与GEJ和肠型癌有关。活检标本和手术标本的HER2阳性率相近。本研究仍在进行，最新结果将在以后公布。

（翻译：冯兴宇）

## 92 晚期 GE 腺癌患者接受 mDCF 方案治疗的生活质量

**背景：**DCF是晚期GE腺癌的一线治疗方案，但其药物毒性明显。尽管如此，DCF方案在生活质量(QoL)方面，仍然比CF方案更具有优势。两项II期临床试验(Shah, GI ASCO 2010; Kelsen, ASCO 2009)证实mDCF方案比DCF方案药物毒性更小，且并不影响疗效。我们这里就对这两项mDCF方案II期临床试验中患者的生活质量做一汇报。

**方法：**研究对象分别接受两种mDCF方案治疗：单独，或者与贝伐单抗联合。患者在治疗第0天，6周，3、6、9、12个月时接受EORTC QoL问卷(QLC-C30 version 3)调查。化疗和生活质量调查一直持续到疾病进展。将相对基线水平变化的平均得分进行秩和检验。

**结果：**两组总共入组94例患者；有87

例具有可用的问卷调查结果。74%为男性，中位年龄58岁（范围：28-78），基线卡氏功能状态在80%（范围70-100）。研究开始时遵守QoL评估的患者很多，但后来逐渐减少；开始的时候有89%的患者都接受问卷调查，但到12个月时，只剩41%。接受mDCF方案的患者，其EORTC QOL评分（包括：全身状况，身体和社会功能以及疲劳）并没有随着治疗的进行而降低（见表）。

**结论：**晚期GE癌患者接受mDCF治疗后，没有出现生活质量受损。特别是身体和社会功能、疲劳、食欲以及全身状况。在治疗的前6个月，患者的生活质量评分一直维持在基线水平，并且在接下来的6个月治疗中，继续本方案（mDCF）治疗的患者生活质量甚至有所提高。

（翻译：冯兴宇）

	Baseline	SD±	3 m	SD±	6 m	SD±	12 m	SD±
On study	87 (100%)		78 (90%)		61 (70%)		37 (43%)	
Evaluable	77 (89%)		57 (73%)		38 (62%)		15 (41%)	
questionnaire								
Physical	83	21	82	19	81	15	84	14
Social	73	25	73	24	79	20	79	16
Fatigue	33	25	37	27	39	18	29	15
Appetite	30	31	29	31	26	36	13	21
Global	67	21	65	20	66	21	76	17

## 93 依维莫司治疗对氟尿嘧啶和铂制剂不敏感的晚期胃癌的 II 期临床试验

**背景：**依维莫司，是一种哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）抑制剂，本研究旨在评价其治疗氟尿嘧啶和铂类药物化疗失败的晚期胃癌中的可行性，包括治疗效果和药物毒性。

**方法：**2008年7月至2010年2月，共收录合格患者54例。给予每日10mg依维莫司，直至疾病进展或不可接受的药物毒性事件。主要目的是评估4月PFS，次要目的是评估药物反应率、药物毒性以及整体生存率。在治疗前和治疗中获取肿瘤样本，用以检测磷酸化(p) mTOR、pS6激酶1、pS6和真核细胞启动因子4E结合蛋白1的表达。

**结果：**总共给予依维莫司180个治疗周期，每个患者中位循环数为2（范围，1-20）。2例(3.7%)患者达到PR，19例(35.2%)SD，疾病总控制率为38.9%。在未死亡的患者中，中位随访时间8.7个月(范围，3.0-19.4

months)，4个月的中位PFS为1.7个月(95% CI, 1.5-2.2 months)、4个月PFS率18.4%，中位OS时间为8.3个月(95% CI, 4.5-12.1 months)。腹膜转移(Hazard ratio [HR], 3.97; 95% CI, 1.54-10.23;  $p = 0.010$ )和pS6Ser240/4基线低表达水平(HR, 7.64; 95% CI, 2.591-22.51;  $p = 0.001$ )预示着PFS时间较短。3/4级毒性事件包括：贫血(9.4%)、血小板减少(9.4%)、肝功能损害(11.3%)和肺毒性（1例间质性肺炎，1例弥漫性肺泡出血DAH）。弥漫性肺泡出血和另一例心肺功能障碍导致了治疗相关的死亡事件。

**结论：**依维莫司单药治疗FP难治性AGC的效果一般。pS6Ser240/4可能作为依维莫司临床研究中的一个生物标志。治疗过程中需要密切注意肺部并发症。

（翻译：冯兴宇）

## 94 胃间质瘤多学科综合治疗的发展

**背景：**胃肠间质瘤的治疗随着 2001 年伊马替尼的发现，2002 年 ACOSOG 辅助治疗临床试验以及 2008 年的 FDA 对伊马替尼辅助治疗使用的批准而发生着巨大的变化。然而，关于如何使用伊马替尼进行综合治疗的研究仍然较少。本文章的目的是研究胃肠间质瘤多学科治疗的发展。

**方法：**调取 2001-2007 年间国家癌症资料库中确诊为胃间质瘤的患者资料，共计 4508 人，来自 443 个医院。随着时间的变化使用卡方检验进行趋势评估；并建立多因素回归模型进行辅助治疗及新辅助治疗相关因素的检验。

**结果：**国家癌症治疗库显示胃间质瘤发病人数逐年上升，从 2001 年的 463 人增加至 2007 年的 831 人，3289 名患者接受了手术治疗，78%为胃部分切除/楔形切除，6%为全胃/近似全胃切除，14%为联合器官切除。虽然年老的，肿瘤大小大于 3cm 的，低分化的，阴性切缘的或者就诊于小医院的患者较少接受辅助性治疗，但是从 2001 年到

2007 年，辅助疗法的使用比例从 29%至 47% ( $p<0.001$ )。辅助性全身治疗对病灶 $<3$  cm 的患者也有所增加(17%至 25%， $p=0.001$ )。对于病灶 $>6$  厘米，辅助疗法的总体使用比例从 41%增加至 49%，其中大医院由 45%增加至 70%，小医院由 39%增加至 48%(所有  $P<0.001$ )。新辅助治疗的比例从 0%增加至 15% ( $p<0.001$ )，其中病灶 $>6$ cm，就诊于大医院或就诊于 2006-2007 年间的患者更倾向于接受新辅助治疗 ( $p<0.001$ )。联合脏器切除的患者比例下降 (19%降至 12%， $P<0.001$ )。而且，于大医院就诊的患者比例逐年增加，(22.2%至 26.9%， $p=0.006$ )。

**结论：**胃肠间质瘤辅助治疗随着 FDA 对于伊马替尼用于辅助治疗的批准而广泛开展，提示当时对于进展期胃间质瘤的发展已超过预期。由于相对昂贵的药物参与治疗，更需要强大的跟踪系统进行随访跟踪和指导新疗法结合。

(翻译：陈 实)

## 96 多西紫杉醇，奥沙利铂和 S-1 (DOS) 用于潜在可切除的胃或胃食管结合部腺癌新辅助化疗的可行性的单组 II 期临床试验

**背景：**本研究的目的是评估多西紫杉醇，奥沙利铂和 S-1 (DOS) 用于潜在可切除的胃或胃食管结合部腺癌新辅助化疗的可行性及安全性。

**方法：**2008 年 12 月至 2010 年 3 月间，41 名术前通过 CT，超声内镜以及腹腔镜进行临床分期为 T3-4N0M0 或者 T2-4N+M0 的患者入组。接受 3 个周期的 DOS 方案化疗后，进行胃癌 D2 清扫术。DOS 方案为：

多西紫杉醇  $150\text{ mg/m}^2$  静脉推注(第一天)，奥沙利铂  $100\text{ mg/m}^2$  静脉推注(第一天)，以及 S-1  $40\text{ mg/m}^2$  口服 bid (第 1-14 天)，3 周一周期。接受胃癌切除术后，患者均给予 S-1 单药辅助化疗 1 年( $40\text{ mg/m}^2$ , 第 1-28 天，6 周一周期)。

**结果：**所有患者完成了计划的新辅助化疗。DOS 化疗 3 个周期后，23 名 (56%) 患者达到部分缓解，其余 18 例经 CT 扫描

后评估为病情稳定。在新辅助化疗过程中，没有出现疾病进展患者。在三周期 DOS 新辅助化疗后中位时间 4.7 周（范围：4.0-7.6 周）接受手术治疗，39 名（95%）患者接受了 R0 手术治疗，其中 4 名患者术后病理提示为阴性。血液学毒性较为常见，包括常见的 4 级中性粒细胞减少（32%），3 级血小板减少症（17%）和发热性中性粒细胞减少（10%）。然而，血液学的毒性多为一过性的且可控的。没有超过 5% 的患者出现 3-4 级的非血液学毒性。所有毒性合计，21（51

%）名患者发生 3 级或 4 级（3 级中性粒细胞除外）的毒性。试验无出现治疗相关死亡，手术并发症包括只有 4 例（10%）轻度伤口的问题。

**结论：**本研究中，DOS 新辅助化疗可以诱导局部晚期的胃癌降期并接受 R0 切除，而其毒性较小并可控。我们计划开展一项 III 期临床试验以评估 DOS 作为局部进展期胃癌患者新辅助化疗是否使患者预后获益。

（翻译：陈 实）

## 97 表阿霉素（E）在顺铂（CDDP）和卡培他滨（C）组合与多西他赛（D）与 5-氟尿嘧啶的持续静脉灌注化疗作为一线治疗晚期胃癌的比较：一项 Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. 随机 II 期临床试验的初步报告

**背景：**联合化疗方案改善胃癌患者的预后，即使目前仍没有全球接受的标准方案。在一项 II 期临床试验中，相较于 ECF，D 联合 5-氟尿嘧啶持续静脉灌注化疗展示良好的治疗前景(J Clin Oncol. 23:494; 2005)。REAL-2 试验表明，C 在三药联合化疗方案中于 5-氟尿嘧啶具有相似的疗效，且使得化疗依从性更高(N Engl J Med. 358: 36; 2008)。本研究将比较 DF 和 ECX 作为进展期胃癌的一线化疗。

**方法：**未接受其他治疗，病理提示为进展期胃癌，其中至少有一个可测量的病灶，年龄<18 岁，ECOG 评分≤2，年龄 18-75 岁，被随机分配接受 E（50 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天），CDDP（60mg/m<sup>2</sup> 第 1 天）和 C（625 mg/m<sup>2</sup>，BID，第 1-21 天）（ECX 中）或 D（85 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天）和 5 - FU（750 mg/m<sup>2</sup>/day 持续静脉灌注，第 1-5 天）（DF）每 3 周。RECIST

和 NCI 标准是用来确定这些方案的有效性 & 毒性。

**结果：**ECX 和 DF 的临床病理因素是：男/女=22/14 和 23/8，平均年龄分别为 58 岁（范围 39-74 岁）和 61 岁（范围 44-75 岁），病灶位置：肝 29（82.8%）和 20（64.5%）患者，肺 7 例（20%）和 4 例（12.9%）患者，淋巴结 26 个（74.2%）和 21 例（67.7%）患者多发肿瘤 14（20%）与 21（60%），16（51.6%）与 14（48.4%）{原文：patients, multiple 14 (20%) versus 21 (60%) and 16 (51.6%) versus 14 (48.4%)}.。总体缓解率（完全缓解+ 部分缓解）为 54.3%在 ECX 组和 22.6%在 DF 组。两组分别观察到 9 例患者出现进展（25.7%和 29.2%）。ECX 组中主要毒性（3-4 级）为：中性粒细胞减少（28.5%比 19.4%），恶心/呕吐（18.2%比 3.2%），脱发（22.8%比 18.3%）和手足综合征（5.7

%和0%)。而DF组最严重的毒性反应(G3-4)是贫血(9.6%比5.7%)。

**结论:** 本研究初步结果显示, ECF 具有较高的总体缓解率, 而DF组的毒性反应较

(翻译: 陈 实)

## 98 紫杉醇联合卡培他滨伴随卡培他滨维持化疗作为转移或复发性胃癌的第一线治疗的 II 期开放式多中心前瞻性研究

**背景:** 紫杉醇已被证明对于进展期胃癌有效。本研究是评价 PX-X 方案作为转移或复发性胃癌的第一线治疗的安全性及有效性的一项 II 期开放式多中心前瞻性研究。

**方法:** 患者的入组标准为: 以前未经治疗的胃癌患者, 签署知情同意, 可评价病变和 KPS $\geq$ 70 分和完整的脏器功能。PX 方案为: 紫杉醇, 80 mg/m<sup>2</sup>, 3 小时持续静滴, 第 1,8 天; 卡培他滨 1,000 mg/m<sup>2</sup>, BID, 第 1-14 天, 3 周一周期。化疗持续进行, 直到出现进展或严重的毒副反应, 且最多接受 6 周期化疗。在上述化疗周期中未出现进展的患者接受第二阶段的卡培他滨维持化疗, (1,000 mg/m<sup>2</sup>, BID, 第 1-14 天, 3 周一周期), 直至出现进展或严重的毒副反应。PFS, RR, DCR, OS 和 AEs 均为本研究的随访终点。

**结果:** 从 2006 年 12 月至 2010 年 4 月, 共计 21 个中心的 195 名患者入组, 其中 1 名患者因对紫杉醇过敏而退组, 其他 194 名患者均经过病理证实。在 16.2 个月的中位随访期后, 16 名患者失访。所有患者中, 119 名患者出现进展, 104 名患者死亡。第一阶段治疗中, 患者平均完成周期是 5。CR 和 PR 的分别为 1.0% (2 个患者) 和 32.3% (63

名患者) (所有患者的总体有效率: 33.3%), 75 名患者评估为病情稳定, 25 例 (12.8%) 出现进展。ITT 无疾病进展期为 208 天 (95%CI 为: 169.1-246.8) 和总生存期是 456 天 (95%CI 为: 286.9-624.2)。45 名患者因对 PX 耐受性较好接受 X 化疗, 接受中位周期为 4, 总生存时间超过 590 天。23 例患者化疗后接受手术; 生存数据并没有获得。病情恶化后, 61 例接受第二线, 包括奥沙利铂伊立替康为基础的化疗, 靶向治疗和局部治疗。毒副反应较为轻微, 其中 3 / 4 级毒性有白细胞减少 (13.8%), 脱发 (13.3%), 中性粒细胞减少 (8.2%), 疲劳 (6.7%), 恶心/呕吐 (5.1%), 手足综合症 (5.1%), 腹泻 (3.6%), 神经毒性 (3.1%), 肝功能障碍 (2.6%) 和过敏性休克 (0.5%)。所有患者无治疗相关死亡的记录。

**结论:** 本 PX-X 方案作为进展期胃癌的一线治疗具有一定前景。正在进行 III 期临床试验 ML22697 将对该化疗方案进行进一步的评估。

(翻译: 陈 实)

## 99 术前放化疗对于进展期胃癌的单机构经验

**背景:** 评估术前放化疗 (CRT) 对于进展期胃癌患者的急性毒性反应以及预后的影响。

**方法:** 回顾性分析 1987-2009 年间于杜克大学就诊接受根治性的放化疗联合手术切除的胃食管 (GE) 结合部 (Siewert II 型和 III 型) 或胃腺癌患者资料。肿瘤通过 AJCC 第六版分期进行分期。局部复发是指放射治疗领域内的 X 线或活检证实疾病。总生存率 (OS), 局部控制 (LC) 和无病生存率 (DFS) 的比较采用 Kaplan - Meier 法。毒性分级根据 CTCAE4.0。

**结果:** 48 例 (60%III 期, 8%IV 期) 患者符合标准。大多数 (73%) 有近端 (GE 交界处, 贲门和胃底) 肿瘤。35% 的患者为印戒细胞癌, 52% 的患者为低分化肿瘤和 10% 的皮革胃。中位年龄为 60 岁和中位放疗剂量为 45Gy。所有患者接受了同步化疗, 其中 40 (83%) 名患者接受 5-FU 为基础的化疗。急性 >2 级的血液学和非血液学毒性

率分别为 38% 和 10%。6 例患者 (13%) 需要治疗中断, 2 名患者 (4%) 无法完成规定的疗程。36 例患者 (75%) 接受手术治疗。没有接受手术的患者主要由于手术或再分期发现远处转移 (9 例), 患者拒绝 (2 例) 或身体状态较差 (1 例)。病理完全缓解率和 R0 切除率分别为 19% 和 86%。30 天手术死亡率为 6%。在 42 个月的中位随访中, 所有患者的 3 年生存率为 40%。对那些接受手术的患者, 3 年 OS, LC 和 DFS 分别为 50%, 73% 和 41%。

**结论:** 胃癌术前 CRT 的耐受性良好, 伴随可接受的围手术期的发病率和死亡率。在这进展期胃癌患者的队列中, 手术切除患者的 LC, DFS 和 OS 率与接受辅助性治疗的历史对照组相似。它预示着需要开展比较新辅助放化疗作为胃癌的标准治疗方法的进一步研究。

(翻译: 陈 实)

## 101 S-1 联合顺铂与 S-1 联合多西紫杉醇交替用于晚期胃癌 (AGC) 的 I / II 期研究

**背景:** 在日本, S-1 联合顺铂一直被视为胃癌患者的标准一线化疗, 而 S-1 联合多西紫杉醇在用于进展期胃癌的临床试验中表现出乐观的结果。为探讨 S-1 联合顺铂与 S-1 联合多西紫杉醇交替用于晚期胃癌的作用, 我们进行该项 I / II 期研究, 以确定其最大耐受剂量 (MTD), 推荐的剂量 (RD), 初步疗效和毒性反应。

**方法:** 入组标准: 病理证实的进展期胃癌, 入组前未接受化疗, 年龄 20 至 74 岁, ECOG 评分 (PS) 为 0 到 2; 完整的脏器功能及签署书面知情同意。顺铂是第一天使用, 剂量从开始的 40 mg/m<sup>2</sup> 按照 10 mg/m<sup>2</sup>

逐级增加在 I 期临床试验中。S-1 为第 1-14 天 80 mg/m<sup>2</sup>, 口服。多西紫杉醇 40 mg/m<sup>2</sup>, 第 22 天, 结合 S-1 80 mg/m<sup>2</sup>, 第 22-35 天。每 6 周为一周期。推荐剂量的确定主要根据事先预定的剂量限制毒性标准通过研究每 3-6 名患者组来确定。II 期临床实验的研究终点为有效率 (RR)。

**结果:** 在 2006 年 8 月至 2010 年 7 月间, 共有 33 名患者入组。9 名患者参加 I 期试验, 而 24 名患者参加 II 期试验。在 I 期试验中, 顺铂最大耐受量被推定为 50 mg/m<sup>2</sup>, 因为 50% (3/6 例) 出现剂量限制毒性。因此, 顺铂推荐剂量为 40 mg/m<sup>2</sup>, 而 27 位病人接

受该剂量的治疗。患者临床特点如下：中位年龄为 65 岁（范围 48-74），男：女=21:6，PS 评分 0：1：2=11：16：00，弥漫型：肠型=19:8，初治无法切除：复发=24:3。RR 为 59.2%（95%CI 为 40.7-77.7）。中位随访时间为 14.6 个月，中位 PFS 为 7.9 个月，中位生存时间为 17.2 个月，虽然生存资料仍有待进一步确认。主要的 3 / 4 级不良反应为

中性粒细胞减少（63%），白细胞减少（41%），贫血（33%）。这些毒性是可耐受并易于控制的。未观察治疗相关死亡。最新分析将在会议上发表。

**结论：**这种交替化疗方案作为进展期胃癌的一线化疗方案是有效的且具有较好耐受的毒副反应。

（翻译：陈 实）

## 102 赫赛汀在 HER2 阳性的晚期或转移性日本胃癌患者的使用

**背景：**赫赛汀治疗胃癌患者 (ToGA) 试验表明赫赛汀对于 HER-2 表达阳性的胃癌患者(HGA)有效。本研究的目的是评估赫赛汀在日本 HGA 中的价值。

**方法：**ToGA 试验是一个开放式，国际化，在 24 个国家的 122 个中心进行的 III 期随机对照试验。赫赛汀联合化疗 (C + T) 中位总生存期 (OS) 为 13.8 个月，而单纯化疗组的中位总生存期为 11.1 个月，HR=0.74。进行加入该试验的日本胃癌患者的亚组分析用于估算总生存长度在日本人口中的危险比。基于日本的协议规定上，我们使用 ToGA 研究变量的 COX 多因素分析模型计算出日本患者的 HR，以弥补日本病人数目较少的问题并降低两组基线特征中的偏差。

**结果：**共计 16 个机构，102 位病患入组，其中 101 例患者是可评价的。中位 OS 为 15.9 个月(C+T 组)与 17.7 个月(C 组)。

对于总生存率的 HR 为 1.00 [95%CI 为：0.59-1.69]。然而，总生存率的 HR 经过上述项校正后估计为 0.68[95%CI 为：0.36-1.27]。C+ T 组和 C 组存在一些基线特征差异。以下特征更常见于 C 组：肠型，胃切除手术后，和转移部位数量较少。对于 HER2，与 IHC0/FISH+患者百分比 C+ T 组 (5.9%) 较比 C 组 (18.0%) 低，而与 HER2 状态 IHC2 + /FISH+是 C+ T 组 (35.3%) 高于 C 组 (26.0%)。

**结论：**虽然 ToGA 试验的总生存期的 HR= 0.74 ( $p=0.0046$ )，而且在日本患者中，未调整的危险比为 1.00，然而，在日本患者中，两个治疗组间的基线特征存在不平衡。当对这些特征进行调整，HR 为 0.68，类似 ToGA 试验。添加赫赛汀联合化疗在日本患者中起到了类似于整体 ToGA 试验的入组患者疗效改善。

（翻译：陈 实）

## 103 进展期胃癌患者的无进展生存时间和疾病进展时间作为总生存时间的替代指标：36 个随机试验的文献分析

**背景：**我们进行以文献为基础的分析探讨无进展生存时间 (PFS) 和疾病进展时间

(TTP) 作为替代总生存期指标的可行性。

**方法：**全面的电子和手动搜索确定涉及

进展期胃癌全身化疗的随机试验。并对 PFS/ TTP 和 OS 的相关性进行了评价。

**结果：**36 个临床试验，83 个治疗组和 10,484 名患者被选作分析。中位 PFS/ TTP 和 OS 之间的非参数 Spearman 等级相关系数 (P) 为 0.70 (95%CI: 0.59 至 0.82); PFS/ TTP 和 OS 的危险比系数(HR)为 0.80 (95% CI:0.68 至 0.92)。非亚洲组试验的相关性 ( $p=0.80;0.61-0.98$ ) 往往比亚洲组 ( $p=0.67, 0.39-0.94$ ) 高，在报告 PFS 的试验 ( $p=0.85,$

$0.72-0.97$ ) 较那些报告 TTP 的 ( $p=0.60;0.24-0.97$ ) 高，以及具有可测量病灶 ( $p=0.91;0.77-1.00$ ) 的试验较非可测量病变的试验 ( $p=0.71;0.50-0.93$ ) 高，尽管这些都不这些差异显著。

**结论：**我们的结果表明，在中晚期胃癌中 PFS/ TTP 的改善与 OS 的改善明显相关。PFS/ TTP 可能是中晚期胃癌患者的临床试验总生存期合适的替代指标。

(翻译：陈 实)

## 104 DOC 方案用于胃癌化疗：一项 II 期试验的初步报告

**背景：**我们研究紫杉醇(DTX)，奥沙利铂(OHP)以及卡培他滨(CAP)作为进展期胃癌一线化疗的有效性。

**方法：**患者 (pts) 入组该 II 期试验需符合以下标准：病理确诊的晚期胃癌 (AGC) (局部晚期或转移性疾病); 肾和肝功能正常，无心肌梗死或心绞痛; 没有控制不良的严重疾病或活动性感染。治疗方案：DTX 固定剂量 65 mg/m<sup>2</sup>，第 1 天，OHP 固定剂量 110 mg/m<sup>2</sup>，第 1 天; CAP 1600 mg/m<sup>2</sup>，第 1-14 天，每 3 周一周期。剂量限制性毒性 (DLT): G3 的非血液学毒性或 G4 血液学毒性。研究设计: Simon 两阶段 II 期临床试验优化设计 (1 - B 的) 80%，误差 a 5%，误差 b 20%，P0 40%，P1 60%。计划样本量: 第一阶段 7 / 16，第二阶段 23/46。第一试验终点为反应率 (RR)。次级终点为进展时间 (TTP)，总生存率 (OS)，毒性和

生活质量。

**结果：**38 名患者入选: 24 男 14 女，中位年龄 58 岁 (范围 50-67)。中位周期数为 4.5 (范围 3-6)，共计进行 41 周期化疗。累积的 G3-4 毒性: 中性粒细胞减少 21%，贫血 14%，乏力 9%。G1 - 2 的毒性反应: 腹泻 22%，神经毒性 18%。中位接受的 DTX: 20 mg/mq/week (93% 推荐剂量)，OHP 的 35 mg/mq/week (95%)，CAP 7000 mg/mq/week (94%)。所有的患者都被评估 (根据意向性治疗分析) 58% ( $\pm 0.05$ , CI 为 + 29) 客观有效: 7 部分有效, 4 个疾病稳定和 1 个疾病进展。疾病控制率 (DCR) 的为 91%。TTP 和 OS 无法做到的，因为中位随访只有 8 个月 (2-15 月)。

**结论：**DOC 方案较少出现 3-4 级毒副作用，可耐受且初步数据显示较好的控制率。

(翻译：陈 实)

## 106 紫杉醇 (DTX) 联合 S-1 作为潜在 R0 切除可能胃癌新辅助化疗的 II 期临床试验

**背景：**本临床试验拟评估紫杉醇 (DTX) 联合 S-1 做为接受根治术后预后仍然很差的



进展期胃癌新辅助化疗的安全性及有效性。

**方法:** 每一名患者均通过腹腔镜检查明确术前分期。入组标准: 1) 腹腔细胞学阴性, H0, P0 和 M0, 2) 有可能根治性切除, 3) ECOG 评分 0-1。患者接受 DTX (35 mg/m<sup>2</sup>) 第 1, 15 天, 每日口服的 S-1 (80 mg/m<sup>2</sup>/day) 第 1-14 天, 每 4 周为一周期, 2 个周期后行胃癌 D2 淋巴结清扫术。主要终点是病理的缓解率 (pRR), 它定义为降解坏死面积占领超过三分之一的肿瘤横截面积。计划样本量为 45 人, 40% 的病理的缓解率和 20% 的阈值, 单侧  $\alpha$  0.05 和  $\beta$  约 0.1。这项研究在 UMIN 临床试验注册登记 (UMIN000000875)。

**结果:** 2007 年 11 月至 2009 年 11 月间, 14 个中心共计 47 名患者入组。所有患者均符合分析标准。中位年龄为 63 (范围 37-79); 男/女: 36/11; PS0/1: 41/ 6; 临床分期 IIIA 期

/IIIB 期: 31:16。病灶病理缓解率为 47% (90%CI: 34-60%;  $p<0.0001$ )。46 例 (98%) 患者接受手术, 其中根治切除术 44 例, 37 例完成协议的治疗。对术前化疗的反应 PR/SD/PD/NE: 16/24/2/5, 缓解率 34%。新辅助化疗的常见的毒副反应是 3 / 4 级中性粒细胞减少 (42%), 发热性中性粒细胞 (4%), 2 级厌食 (21%) 和疲劳 (15%)。7 名患者未能完成新辅助治疗为 2 例出现过敏反应, 1 例 3 级厌食, 2 例 2 级恶心厌食, 2 局部进展 (所有 7 例均行胃切除术)。手术并发症主要包括胰瘘 (9%), 腹腔脓肿 (11%), 肺炎 (2%) 和吻合口漏 (0%)。没有病人死于手术并发症。

**结论:** DTX 的联合 S-1 的组合具有很好的耐受性, 有希望作为切除可能晚期胃癌患者术前化疗治疗方案。

(翻译: 陈 实)

## 107 S-1 联合顺铂用于 IV 期胃癌(StIV GC)术前化疗的 II 期临床报告

**背景:** IV 期胃癌预后很差。S-1 联合顺铂已成为日本治疗无法切除或复发胃癌的标准方案之一。我们进行了多中心 S-1 联合顺铂用于 StIV GC 术前的研究 (KYUH-UHA- GC03- 01, NCT00088816)。在 2010 年美国临床肿瘤学会上, 我们报道早期成果, 表明这一方案是可行和安全的。我们会在这里报告有关的预后和复发。

**方法:** 入组标准包括据日本分期病理证实 StIV GC; 术前接受螺旋 CT 及腹腔镜手术分期。患者 (pts) 口服的 S-1 (80-120 毫克/人/天, 第 1-21 天) 和静脉滴注顺铂 (60 mg/m<sup>2</sup> 第 8 天) 每 5 周一周期, 共 2 周期。化疗结束后接受手术治疗。术后一年内接受 S-1 (80-120 毫克/人/天, 第 1-14 天) 每 3

周一周期。主要终点为 2 年总生存率 (OS), 次要终点是无进展生存期 (PFS), 缓解率, 病理缓解, R0 切除, 手术并发症, 首次复发部位和不良反应。样本大小定为 50 人。

**结果:** 共计 51 名患者入组并被随访超过 2 年。中位年龄为 63 (范围 35-79) 44 例完成术前化疗。缓解率为 50% (95%CI 为: 27.2-72.8)。44 (86.3%) 名患者接受了手术, 其中 R0 切除 26 例 (51%)。11 例完成术后辅助化疗。观察 14 例患者出现复发 (53.8%)。最常见的部位是腹膜。2 年的 OS 和 PFS 分别为 43.1% [96%CI: 29.4-56.1] 和 33.3% [20.9-46.2]。R0 切除在单一因素 StIV GC 中比例为 79.2% (24 例), 而在多因素 StIV GC 为 25.9% (27 例)。所有患者

中只有 12 例患者出现 Cy+, 显示 S-1/CDDP 可彻底根除癌细胞。只有 Cy+ 的患者显示出优于其他患者的预后。

**结论:** 相对于日本整个国家的 IV 期胃癌治疗水平 (OS: 20.8%), 这种诱导化疗方

案显示良好的效果。特别是, 只有 Cy+ 的 IV 期胃癌患者通过 S-1 联合顺铂的化疗取得明显预后改善。

(翻译: 陈 实)

## 108 凋亡相关生物标志物对于中国胃癌患者预后的意义

**背景:** 相同分期的胃癌患者往往预后差异很大, 因此, 需要一个新的可以影响并预测预后的指标。本项研究的目的是评估细胞凋亡有关的生物标志物, 如 P21, P27, P53, 和 Bcl- 2, Bax 和 c - myc, 和临床病理特征的关系及预后的价值。

**方法:** 1996 年 1 月至 2007 年 12 月, 4426 例于复旦大学上海癌症中心接受过胃切除手术的胃癌患者。其中的 501 位患者, P21, P27, P53, Bcl- 2, Bax 和 C - myc 基因的表达水平通过免疫组织化学方法测定。并探讨了生物标志物的提示预后的价值以及生物标志物和其他临床病理因素的关系。

**结果:** 共有 339 名男性和 162 名女性 (2.09:1), 平均年龄为 57 岁。P21, P27, P53, Bcl- 2, Bax 和 c - myc 基因阳性表达率分别为 73%, 25%, 65%, 22%, 43% 和 58%。其中 P21 和 P53, Bax 和 c - myc 基因表达有很强的相关性 ( $P=0.00$ )。P27, Bcl- 2

和 Bax 表达有显著相关性 ( $P<0.05$ )。P21 蛋白表达与男性 ( $P=0.00$ ), 组织学分级 ( $P=0.00$ ), Borrmann 分型 ( $P=0.02$ ), 肿瘤部位 ( $P=0.01$ ) 相关, P53 表达与组织学分级 ( $P=0.01$ ) 相关, Bcl- 2 表达与病理分期 ( $P=0.01$ ) 相关, Bax 的表达与男性 ( $P=0.02$ ), 病理分级 ( $P=0.01$ ), Borrmann 分型 ( $P=0.01$ ), 肿瘤部位 ( $P=0.00$ ), 淋巴结转移 ( $P=0.03$ ), 病理分期 ( $P=0.01$ ) 相关; c - myc 基因的表达与 Borrmann 分型 ( $P=0.00$ ) 相关。单因素分析显示 Bcl - 2 的表达提示预后良好 ( $P=0.01$ )。多因素分析显示, Bcl - 2 表达和病理分期是为胃癌的独立预后因素。III 期胃癌患者中 Bcl- 2 表达与否的总体 5 年生存率具有明显差异 ( $P=0.00$ )。

**结论:** Bcl - 2 的表达是中国胃癌患者一个独立的预后因素, 它可能是胃癌新分期系统的候选人。

(翻译: 陈 实)

## 109 进展期胃或食管癌全身化疗的安全性及有效性的地理差异:

### meta 回归分析法

**背景:** 对于进展期以及转移性胃癌患者, 化疗方案不尽相同, 临床的疗效在亚洲与非亚洲患者间存在异质性。

**方法:** 通过治疗组为基础的 Meta 分析

和 Meta 回归分析对 2005 年以来出版的晚期或转移性以全身化疗作为一线治疗的胃癌患者的临床随机试验结果进行分析。数据提取和合成根据科克伦准则。

**结果:**在符合条件的 24 个试验(共 6502 例患者)的荟萃分析,亚洲的试验报告胃食管交界癌百分比较低,弥散型比例较高,而且更频繁的使用二线化疗。Meta 回归分析提示,在控制病人其他或治疗因素后,最常见的毒性反应的发生率上,亚洲的临床试验 3-4 级中性粒细胞发生率低 22.7% (95%CI: 19.5-26.0%,  $p<0.0001$ ) 和 3-4 级腹泻低 3.5% (95%CI: 2.1-4.9%,  $p<0.0001$ )。高剂量静脉注射氟尿嘧啶使用,相比其他氟尿嘧啶给药方案,中性粒细胞减少的发生率降低

16.6% (95%CI: 13.3-19.9%,  $p<0.0001$ )。高百分比胃食管交界癌患者和涉及 2 个或多个器官的患者预示较差的无进展生存。使用二线化疗提示较好的 1 年总生存率,接受二线化疗患者比例增加 10%预示着预后提高 9% (95%CI: 8-10%)。

**结论:**地理区域(亚洲与非亚洲)在胃癌的临床试验异质性中起着重要作用,是一种胃癌全身化疗安全性的独立预测因素。

(翻译: 陈 实)

## 110 放射治疗联合表阿霉素为基础的化疗与单纯放射治疗胃腺癌的治疗: 放射性肝病评价

**背景:**蒽环类化疗已证实与放射性肝病(RILD)相关。我们试图比较放射治疗联合表阿霉素为基础的化疗与单纯放射治疗胃腺癌患者的肝毒性发病率。

**方法:**我们收集了 2005 年 11 月以来的 Dana - Farber 癌症研究所 1998 年 8 月以来在美国马萨诸塞州总医院共计 94 胃腺癌患者进行回顾性分析。所有患者接受手术和放射治疗(中位剂量 45Gy),最少随访时间为 6 个月。主要终点为腹水,肝脏影像学变化和肝功能测试(LFTs)指标升高,包括碱性磷酸酶(ALP),谷草转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT)。

**结果:**共有 34 例接受表阿霉素为基础的化疗,包括 9 例围手术期化疗(6 例联合奥沙利铂和卡培他滨[EOX], 2 例联合顺铂和 5-氟尿嘧啶[ECF];1 例联合奥沙利铂和 5-氟尿嘧啶[EOF])和 25 例接受术后(2 例为 EOX, 22 例 ECF, 1 例二者的组合)。7

名患者进行新辅助放疗;87 名术后接受辅助性放疗,距手术中位天数 88 天(间距范围 73-108 天)。21 例患者在完成放疗后 6 个月内出现腹水,除其中 1 例外全部为腹膜种植或其他部位转移。在其他 57 例未发生转移的患者中,放射治疗联合表阿霉素为基础的化疗与单纯放射治疗肝功能测试治疗升高幅度相似(ALP/AST/ALT: 150/44/ 50 vs 142/41/44,  $p = 0.25/0.36/0.14$ ),而且肝的影像学变化率差异也不大(22%对 13%,  $p$  值 = 0.44)。

**结论:**表阿霉素为基础的化疗不会显著增加使用现代放疗技术和剂量限制治疗的患者的 RILD 风险。在这种背景下,胃腺癌接受 RT 联合术前或术后化疗方案耐受性良好,肝毒性发生率低。肝脏毒性的发展,特别是放疗的六个月内出现腹水,可能是胃癌出现转移的预兆。

(翻译: 陈 实)

## 111 西地尼布联合顺铂及氟尿嘧啶（S-1 或卡培他滨）用于日本未经治疗的晚期胃癌（AGC）患者 I 期临床研究

**背景：**西地尼布（AZD2171）是一种口服，强效血管内皮生长因子活性与所有三个 VEGFRs 和 c-kit 通路抑制剂。联合顺铂+口服氟尿嘧啶是治疗 AGC 常用的一线治疗方案。这个 I 期临床研究，我们评估其与 cisplatin/S-1 或顺铂/卡培他滨联合使用在初治日本晚期胃癌患者的作用。

**方法：**符合入组条件的患者分收到西地尼布 20mg/d，顺铂 60 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，第 1 天以及 S-1 40-60mg bid，1-21 天，5 周一周期（A 组）或顺铂 80 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，第一天联合卡培他滨 1000 mg/m<sup>2</sup> bid，1-14 天，3 周一周期（B 组）。主要终点是安全和耐受性。次要终点包括西地尼布稳态药代动力学(PK)和化疗单独和组合的评估。初步疗效是探索的目标。不良反应（AEs）根据 CTCAE3.0 评价。

**结果：**2009 年的 8 月至 12 月间，共有 14 名患者入组（平均年龄为 60.5[27-72] 岁，男 9 例；PS 评分 0/1：7/7）其中 A 组 6 例，B 组 8 例。在这两个治疗组的安全性是与组成其的各种单药相似的。没有意外的不良反

应发生。所有患者发生 ≥1 级毒副反应。剂量限制性毒性是在 A 组中有 1 例（食欲减退）和在 B 组也有 1 例（食欲下降，乏力，低钠血症）。在 A 组最常见的不良反应包括食欲下降，乏力，恶心，腹泻，体重降低和中性粒细胞减少（所有的 n=5;83%），在 B 组中常见的不良反应包括食欲下降，乏力，恶心（所有的 n=8，100%），便秘（7 例，88%）A 组的 5 名患者（83%）和 6 名 B 组的患者（75%）出现 ≥3 级毒副反应。超过 1 名患者出现 3 级毒副反应为在 A 组中中性粒细胞减少（3 例）和在 B 组中低钾血症（3 例），白细胞减少，低钠血症和疲劳（所有 n=2），A 组中有一名患者报道出现 4 度的昏厥，但其在观察的同一天已经解决。初步疗效和 PK 的数据将被呈现。

**结论：**西地尼布 20mg 联合顺铂/S-1 或顺铂/卡培他滨耐受性良好，并认为适合在治疗晚期胃癌患者进一步的评估。每个方案的安全性是与各种单药相似。没有新的毒副反应被发现。

（翻译：陈 实）

## 112 围手术期治疗在胃癌的应用：ECF 和放化疗的回顾性比较

**背景：**胃癌（GC）仍然是西方国家的癌症相关发病率和死亡率的重要原因，其五年生存率在 30%-40%之间。自从 INT0116 和 MAGIC 试验数据公布以来，术前治疗一直得到倡导并强调化疗完成可以改善局部晚期肿瘤生存的看法。

**方法：**回顾性分析我们登记的接受术前辅助化疗的胃癌患者资料，并使用了 AJCC

第 7 版分期进行重新分期。比较 ECF 方案化疗及不含 ECF 方案放化疗对于病理完全缓解率(pCR)，复发，毒性以及总生存的影响。

**结果：**42 名患者入组，并被分为两组：第 1 组为 ECF 治疗组（16 例），第 2 组非 ECF 放化疗组（26 例）。两组间差异年龄，种族或分期分层无统计学差异。第一组所有

患者收到的化疗均在 2005 年后。与此相反, 第二组 60% 的患者接受了治疗是在 2005 年以前。只有 56% 的 ECF 组完成足疗程化疗 (19% 接受其他方案术后化疗)。70% 的第 2 组患者接受辅助化疗。超过 2 级毒性反应发生率, 第 1 组 (16%) 比第 2 组 (60%) 低 ( $p=0.035$ )。第一组共出现七种并发症, 而第 2 组出现 10 种并发症 ( $P=NS$ )。两组间肿瘤分化程度差异并不显著 ( $p=0.97$ )。住院时间差别有显著性 (第 1 组: 9 天, 第 2 组: 12 天,  $p=0.02$ )。第 1 组清扫所得的淋巴结比第 2 组 (20.2: 15.2,  $p=0.03$ ) 多。第 1 组有 3 例患者复发 (19%), 而第 2 组有 11 例

患者复发 (42%,  $p$  值=0.94)。且两组中 80% 的复发是远处转移。第 1 组有 19% 的病理完全缓解较 2 组 23% 低 ( $P=0.79$ )。两组的两年生存率均为 70%, 其中拥有第二组的平均生存期为 51 个月。第 1 组的平均生存期尚未统计。

**结论:** 两组间的病理完全缓解率, 复发以及生存期无明显差别。如果可以进行更大型的前瞻性随机对照研究进行验证, 放疗的使用以及其潜在致病率造成的偏倚是可以被避免的。

(翻译: 陈 实)

### 113 替拉替尼治疗胃癌患者药代动力学和药效学分析

**背景:** VEGFR 受体 2 的可溶性形式 (sVEGFR2) 中和循环中的血管内皮生长因子, 通过负反馈作用, 使血管内皮生长因子刺激血管内皮细胞迁移和增殖受到部分抑制。当 VEGFR2 的酪氨酸激酶活性受抑制, VEGF 表达的上调和 sVEGFR2 表达的下调已经在实验中观察到 (Murukesh 等, 2010)。替拉替尼 (Tel) 是一种新型可口服具有纳摩尔浓度强大的抗血管生成活性 VEGFR, PDGFR, 以及 KIT 酪氨酸激酶高度选择性的激酶抑制剂。替拉替尼释放和血浆 sVEGFR2 从基线水平下降的相关性以前在 I 期临床研究病人血清样本中得到证实。

**方法:** TEL0805, 一项将替拉替尼与卡培他滨 (X) 及顺铂 (P) 在未经处理的转移或不能切除的胃或胃食管结合部腺癌患者应用的 II 期临床研究。并于第 7 天提取病人血清标本 [6 份血浆样本使用前, 并在使用

后 30 分钟, 1, 2, 3 和 4 小时]; 第 1 天提取血清标本, [4 份血浆样本使用前和 1, 2 和 3 个小时] 对 telatinib 水平及其代谢物 M2 的 (M2) 评价。剩余的血清样本进行收集, 每 42 天对 VEGF 和 sVEGFR2 水平进行评估。

**结果:** 替拉替尼和 M2 的水平测量结果证实了以前的药代动力学, 连续每日服用一次没有表现出药物积累。基线水平血浆 sVEGFR2 以前没有在晚期胃癌患者的报告, 并显示在疾病表现范围广。几乎所有患者均出现 sVEGFR2 水平下降, 考虑与替拉替尼持续治疗相关。

**结论:** 在与 XP 联合治疗时, 替拉替尼连续服用并未出现明显药物暴露和累计。sVEGFR2 水平下降可能有助于选择可能会从替拉替尼联合 XP 治疗中受益患者。

(翻译: 陈 实)

### 114 胃癌辅助化疗: 更少的药物, 一样的疗效

**背景:** Meta 分析提示胃癌术后辅助化疗可改善预后,但是没有证据可以给出化疗最佳方案。我们进行回顾性分析来比较三药联合化疗及双药联合化疗对于胃癌患者的疗效。

**方法:** 我们收集从 2004 年 1 月至 2008 年 12 月进行根治性手术及术后化疗患者的临床资料。双药化疗被定义为 5-FU, 750 mg/m<sup>2</sup> (第 1-5 天) 或卡培他滨 1000 mg/m<sup>2</sup> (第 1-14 天) 加顺铂 60 mg/m<sup>2</sup> (第 1 天) 或奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup> (第 1 天), 而三药化疗为表阿霉素 50 mg/m<sup>2</sup> (第 1 天) 的补充。化疗开始于手术后 6 星期内, 每 3 周一个周期, 共化疗 6 个周期。通过门诊进行术后随访, 直至死亡或 2010 年 4 月 30 日。Cox 比例风险模型和卡方检定用于统计组间差异。

**结果:** 共计 316 名患者 (210 例双药联合, 106 例三药联合) 接受了中位长度为 47 个月的随访。77 名患者在随访中止前死亡 (3 年的生存率 67.4%)。两组患者除了年龄外其他因素无明显差异 (双药联合中位年龄 57 岁, 三药联合组中位年龄 51 岁,  $p < 0.001$ )。所有患者均耐受良好, 3-4 级毒副反应出现较少 (21.9% 在两药联合组, 30.2% 在三药联合组,  $p = 0.107$ ) 两组的无病生存率相近 (中位 DFS, 16 个月: 23 个月,  $p = 0.656$ ) 和总生存期 (3 年生存率 59.6%: 64.8%,  $p = 0.293$ )。亚组分析显示, 两组具有同样的生存获益。

**结论:** 我们的研究表明双药联合和三药联合有相同的辅助化疗疗效。此外, 双药联合化疗似乎更具成本效益。

(翻译: 陈 实)

#### 生存相关变量亚组分析

变量	两药联合		三药联合		风险率	95%CI
	患者数量	死亡数量	患者数量	死亡数量		
所有	210	52	106	25	1.05	0.69-1.59
年龄						
≤ 59	115	29	90	21	1.08	0.66-1.76
> 59	95	23	16	4	0.97	0.39-2.43
肿瘤部位						
胃食管结合部	28	6	8	4	0.43	0.16-1.16
胃	182	46	98	21	1.18	0.75-1.86
手术						
D2/D2+	104	27	46	12	1.00	0.55-1.79
D0/D1	99	23	58	13	1.04	0.57-1.88
未知	7	2	2	0	1.88	0.12-28.78

## 生存相关变量亚组分析

变量	两药联合		三药联合		风险率	95%CI
	患者数量	死亡数量	患者数量	死亡数量		
分期						
*IB	9	5	0	0	—	—
II	40	11	20	4	1.38	0.50-3.78
III	132	29	73	21	0.76	0.47-1.24
IV	18	6	13	0	9.58	0.59-156.33
未知	11	1	0	0	—	—

## 119 多中心的 5-FU，亚叶酸钙，联合紫杉醇（FLTAX）用于出现腹膜播散伴随大量腹水或口服摄入不足的胃癌患者的可行性研究

**背景：**口服氟嘧啶联合顺铂是一种广泛使用治疗晚期胃癌的标准方案，但严重的腹膜转移患者（pts）往往无法耐受这种方案。这项研究的目的是评估腹膜播散伴随大量腹水或经口摄入不足胃癌患者使用氟尿嘧啶（5-FU），亚叶酸钙（LV），联合紫杉醇（PTX）的可行性。

**方法：**出现腹膜播散伴随大量腹水或口服摄入不足的胃癌患者参加第一部分研究。（第 1 级（n=6）：5-FU 静脉注射/亚叶酸钙 静滴 2hr/PTX 静滴 1hr=500/250/60，第 2 级（6 例）：600/250/80 mg/m<sup>2</sup>（第 1，8，15 天，q4w）来确定剂量限制性毒性（DLT）以及建议剂量（RD）。在第 2 部分研究（n=19）中，主要终点是 2 个周期完成率来评价这一方案在推荐剂量水平的可行性。

**结果：**第 1 级中的一名患者出现剂量限

制性毒性，表现为 4 级胃肠穿孔。第 2 级中的两名患者出现剂量限制性毒性（3 级中性粒细胞减少性发热和 3 级中性粒细胞减少并发感染），其中 1 名患者出现治疗相关的死亡（TRD），死因为 4 级中性粒细胞减少并发肺炎。该方案的推荐剂量被确定为第 1 级方案。二十五名患者适用该推荐剂量：一线方案/二线方案= 18/7，PS 评分 0/1/2=1/19/5。2 个周期完成率为 92%；腹水的客观缓解率是 45%。12% 患者出现 3 或 4 级中性粒细胞减少（8% 为发热性中性粒细胞减少）。在 7 名作为二线方案化疗的患者中 5 例在末次 FLTAX 给药后 30 天出现死亡（治疗相关性死亡 1 例和疾病的进展 4 例）。

**结论：**FLTAX 方案的推荐剂量 5-FU/LV/PTX=500/250/60 mg/m<sup>2</sup>。此方案作为对腹膜播散伴大量腹水或口服不足胃

癌患者的一线治疗是可行的。

(翻译: 陈 实)

## 120 辅助放化疗对于接受 D2 根治术胃癌患者总体生存率的影响

**背景:** 辅助放化疗在西方国家是胃癌患者接受根治性切除术后的标准治疗。然而, INT0116 关键性试验受阻于最理想的手术方式。目前上没有接受 D2 根治术后胃癌患者接受辅助治疗的疗效数据。

**方法:** 回顾性研究 2002 年 1 月和 2007 年 12 月期间于 de Câncer de Barretos 医院就诊的 II 期-IV M0 期接受根治性手术治疗胃腺癌患者。在标准手术方式为 D2 淋巴结清扫术。INT0116 的放化疗方案被认为是一种辅助治疗的选择。一组病人听从医生决定未接受辅助治疗。我们比较了这两种治疗方案(放化疗与单纯手术)3 年的整体生存。存活曲线计算根据 Kaplan - Meier 方法, 并与 log - rank 检验。多因素生存预后相关因素分析是由 Cox 比例为年龄, 分期和辅助放化疗调整风险模型。

**结果:** 共计 185 例(61%为男性)入组。

中位年龄为 61 岁。其中 II 期 34%, IIIA 期 39%, IIIB 期 16%, 剩余 11%IV 期 M0。所有患者均接受 D2 淋巴结清扫术。81 例(44%)没有接受辅助治疗, 104 接受放化疗。根据 Kaplan- Meier 法, 患者 3 年整体存活率是在放化疗与单纯手术组分别为 64.4%和 61.7% ( $p=0.415$ )。然而, 根据 Cox 比例风险模型, 辅助放化疗(HR: 0.52, 95%CI:0.31-0.87,  $p: 0.014$ ), 以及分期( $P<0.001$ )是整体生存率的预后因子。年龄并没有对总生存率产生影响( $P=0.328$ )。

**结论:** 辅助化疗减少接受 D2 淋巴清扫根治切除术三年内死亡风险, 在我们的研究中有意义的风险比, 并应继续作为标准治疗。正在进行的临床试验将验证放射治疗对于该亚组患者的治疗作用。

(翻译: 陈 实)

## 121 靶向治疗时代胃肠道间质瘤诊断和预后的世界性趋势

**背景:** 历来, 胃肠道间质瘤在肿瘤登记时分类不一。1998 年 c-kit 表达的发现使得诊断更精确, 2000 年酪氨酸激酶抑制剂在 GIST 中的应用标志着其治疗进入一个新时代。我们研究了后伊马替尼时期胃肠道间质瘤在诊断、治疗、预后方面的世界性趋势。

**方法:** 应用 GIST 专用的 ICD-0-3 码, 收集 SEER 数据库中 1998~2007 年期间年龄  $\geq 18$  岁的 GIST 患者。经过一段持续的增长期, 2001 年后 GIST 的发生趋于稳定。应用单变量和多变量分析研究了 2002~2007 年

的趋势。为进行生存分析进一步分为 2002~2004、2005~2007 两部分, 并应用 Kaplan-Meier 法和 COX 比例风险比进行分析。

**结果:** 共 3604 名患者入组。在诊断方面, 1998-2001 年间有巨大的增长(分别为 109 例、376 例,  $P<0.0001$ ), 但 2002-2007 年没有明显的变化。这段稳定期间(2002-2007 年), 建议手术的病人比例有所下降(从 85.2%至 80.1%,  $P=0.0006$ ), 而放疗的应用比例相对恒定(2001 年下降至



1.1%， $P=0.101$ ）。组织学分布仍稳定（ $P=0.529$ ），胃及小肠仍占主导地位（分别为 52.9%、29.3%）。分期方面没有变化（ $P=0.811$ ）。分期晚、黑色人种、年龄大为无法手术切除的预测因素。女性、青年、肿瘤局限、最近诊断及手术切除与较低的死亡危险有关。手术切除及未切除组，2005-2007 年确诊的病人生存率均较 2002-2004 年确诊者高（ $P=0.0998$ ， $P=0.027$ ）。两组中，手术

切除仍是生存的独立预测因素。

**结论：**SEER 数据库中，2002-2007 年 GIST 的发生率较稳定，可能反映了较精确的诊断。自伊马替尼应用以来，切除及未切除病人的生存率均提高，并继续上升。这项基于人群水平的发现证实手术治疗的获益高于临床试验。

（翻译：方 倩）

## 122 S-1 联合奥沙利铂作为新辅助化疗用于局部进展期胃癌的 II 期试验

**背景：**先前的 II 期试验证实，S-1 联合奥沙利铂在未治疗的进展期胃癌中显示了较高的反应率和良好的耐受性。此 II 期试验的目的 SOX 作为新辅助化疗用于局部进展期胃癌的有效性和安全性。

**方法：**入组标准：经病理证实的 IIIb 及 IIIc 期（AJCC 第 7 版分期）进展期胃癌，至少一项可评价病灶，先前未行化疗，ECOG 0~2，肝、肾、骨髓功能良好。入组前行 EUS 及 CT 评价。新辅助化疗方案：奥沙利铂（130mg/m<sup>2</sup>，D1）+S-1（80mg/m<sup>2</sup>/d x 14d，休息 7 天），3~4 程。化疗后行手术治疗。

**结果：**2009.12~2010.9 入组 35 例（19 例 IIIb 期，16 例 IIIc 期）患者，中位年龄 54.6 岁（20~72 岁）。所有患者均可行反应率及副反应评价。总体反应率为 68.5%（1CR，23 PR，9 SD，2 PD），32 例患者行根治性手

术，其中 27 例行 D2 根治术，5 例行姑息性手术。25 例行 R0 切除。术后病理检查显示，多数患者为 T4a 期。根据 Lauren 分型，71.9%（23/32）的患者为弥漫型，该部分患者行 SOX 方案显示更高的有效率（1CR，20 PR，2 SD，RR: 91.3%）。主要的 3/4 级血液学毒性为：贫血 5.7%，中性粒细胞减少 5.7%，肝功能损害 8.6%，非血液学毒性为：纳差 5.7%，呕吐 15.4%。然多数副反应可处理。

**结论：**S-1+奥沙利铂（SOX 方案）作为进展期胃癌（尤其是弥漫型）的新辅助化疗方案具有较高的反应率及 R0 切除率，所有患者化疗期间均未发现严重的毒副反应。该报告为前期结果，有关 SOX 方案作为进展期胃癌新辅助化疗的生存优势有待进一步随机对照研究证实。

（翻译：方 倩）

## 123 未经治疗的进展期胃癌行表柔比星、奥沙利铂、S-1（EOS）方案化疗的 I 期剂量探索性研究

**背景：**确定未经治疗的进展期胃癌

（AGC）行 EOS 方案化疗的推荐剂量（RD）

及剂量限制性毒性 (DLT)。

**方法：**入组标准：经病理证实转移或复发的未经治疗的 AGC 患者，且 ECOG 评分为 0~2。表柔比星为固定剂量 (50 mg/m<sup>2</sup>)，奥沙利铂 (130 mg/m<sup>2</sup>, iv, d1), S-1 剂量依次逐渐增加：I: 30 mg/m<sup>2</sup>, II: 40 mg/m<sup>2</sup>, III: 45 mg/m<sup>2</sup>, IV: 50 mg/m<sup>2</sup> (2 次/d, po, d1~14)。每 21 天为一个疗程。在前两个疗程中评价 DLT。

**结果：**入组 19 例患者：19 例为剂量递增，6 例为推荐剂量。中位年龄为 53 岁 (40~71 岁)。剂量 II 水平，6 例病人中有 1 例出现 DLT (4 级的中性粒细胞减少持续超过 5 天)，而剂量 III 水平，4 例病人中有 2 例出现 DLT (腹泻、恶心，3 级)。因此，

剂量水平 II 被作为推荐剂量 (RD)。3 或 4 级累计毒性为中性粒细胞减少 (58%)、白细胞减少 (32%)、血小板减少 (11%)、腹泻 (11%)、恶心 (5%)。13 例可评价病灶的患者中，8 例达部分缓解，3 例为疾病稳定，目标缓解率为 62% (95%CI: 36~88%)。中位无进展生存期为 6.5 个月 (95%CI: 4.7~8.2 个月)。

**结论：**EOS 方案用于未经治疗的进展期胃癌患者的推荐剂量为：表柔比星 50 mg/m<sup>2</sup>(d1)、奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup> (d1)、S-1 40 mg/m<sup>2</sup> (2 次/d, po, d1~14)，每 21 天为一个周期。该方案有望达到预期效果。

(翻译：方 倩)

## 124 胃癌综合治疗的人群分析

**背景：**有限的可用于分析胃腺癌综合治疗的地位及在社区中的预后。

**方法：**回顾性分析 2000~2009 年 341 例经包括 9 家医院的社区健康护理体系确诊的胃癌患者的预后。

**结果：**148 例病人行手术治疗并纳入分析。诊断时的中位年龄为 68 岁，56% 为男性，55% 为白种人，25% 为黑种人。肿瘤分期的分布如下：27% 肿瘤局限，61% 局部进展，12% 有远处转移。98 例 (66%) 患者仅行手术治疗，22 例 (15%) 患者行围手术期化疗，28 例 (19%) 行围手术期放化疗。中位随访时间为 5.2 年，全组患者的中位总生存期为 1.9 年，近期随访中有 88 例患者死亡。

根据分期，中位总生存期分别为：肿瘤局限：7 年，局部进展：2.3 年，远处转移：0.3 年。围手术期行放化疗组的 5 年生存率 (68%) 明显高于单纯手术 (33%) 及围手术期行化疗组 (0%)。不同分期及治疗的 5 年生存率见下表。

**结论：**围手术期放化疗较单纯手术显示了较高的总生存率。如同本实验所述，三种方法联合在社区胃癌治疗中没有得到充分的应用。手术联合放化疗相对手术联合化疗的生存优势仍存在争议，有待临床试验进一步研究。

(翻译：方 倩)

5 年总生存率	单纯手术	手术联合放化疗	P 值
肿瘤局限	48%	100%	P=0.36
局部晚期	30%	64%	P=0.002

## 127 胃大部切除术后患者行基于 ERAS 术后管理的可行性研究

**背景：**尽管以术后加强康复（ERAS）为基础的术后管理在结肠切除术后显示有效，但很少有 ERAS 程序在胃癌患者中的报道。本文的目的为研究基于 ERAS 的术后管理在胃大部切除病人中的可行性。

**方法：**2009 年 9 月~2010 年 4 月，对 30 例行根治性胃大部切除的患者采取基于 ERAS 的新的临床路径（CP）和口服补液疗法（ORT）。患者术后第一天开始予口服补液溶液（ORS），当 ORS 量超过 1000ml 时，停止静脉输液。接受先前 CP 的 30 例患者为对照组，比较两组的不良事件发生率、根据

病人日常活动评估的术后活动评分及总摄入量。

**结果：**两组中临床及手术因素没有差别。ERAS 组的术后病人活动评分明显高于对照组达术后第 7 天。总入量明显减少，另外，大多数病人中，输入疗法在术后 2 天内被 OS-1 的 ORT 取代。两组间住院时间没有差别，不良事件的发生率差异没有统计学意义。

**结论：**基于 ERAS 的 CP 和 ORT 对胃大部切除患者是可行的。

（翻译：方 倩）

## 131 胃癌手术淋巴结清扫与病理评估

**背景：**淋巴结转移在胃癌中很常见，并可提示预后。转移的淋巴结数目决定病理的 N 分期，最理想的淋巴结检查数目需>14 枚。这就要求手术切除足够的淋巴结，并仔细进行病理检查。手术或病理实验室的质量问题可导致不理想的淋巴结检查，以致影响正确治疗方法的合理执行。本试验旨在评价社区淋巴结检查情况。

**方法：**回顾分析 1999~2008 年在 Memphis、LN 医院行手术切除的胃癌患者，排除术前行放化疗者。两名外科医生分别查看所有患者的手术记录，了解淋巴结站别清扫情况。应用 kappa 法分析两名外科医生之间及手术记录中淋巴结清扫情况与病理报告中淋巴结检查数目之间的一致性。

**结果：**116 份手术记录中约有 51% 未描述淋巴结清扫的站别。两名外科医生之间的一致率较高（各站 kappa 得分介于

0.66~1.0）。近端（PG）及远端（DG）胃大部切除术的淋巴结清扫站别数目相同，但与全胃切除（TG）者差异显著（ $P<0.0001$ ）。仅 39% 患者淋巴结检查数目>14，6% 患者为 0。淋巴结检查数目以全胃切除最多，远端胃大部切除次之，近端胃大部切除最少（如下表）。手术记录中淋巴结清扫数目与病理报告中淋巴结检查数目之间不存在一致性（Spearman 相关系数为 0.23）。

**结论：**手术医生通常不清楚淋巴结的解剖程序，尽管外科医生手术记录中近端与远端胃大部切除的淋巴结清扫相似，但病理科医生对近端胃大部切除标本的淋巴结检出数目更少。术中淋巴结清扫站别与病理检查的不一致提示病理科医生未充分检查送检手术标本中的淋巴结。

（翻译：方 倩）

## LN clearance, examination, and type of gastrectomy

	DG N = 72	PG N = 12	TG N = 32	P
LN stations cleared by surgeon				
Median (range)	4 (3-9)	4 (0-8)	7 (0-13)	< 0.0001
LN examined by pathologist				
Median (range)	12 (0-55)	7 (0-22)	16 (0-51)	0.0052

### 132 伴腹膜转移胃癌患者的肿瘤细胞减灭术 (CRS) 及腹腔热灌注化疗 (HIPEC)

**背景:** 腹膜转移是胃癌患者肿瘤进展或复发的常见征象。此类患者预后较差。有一些证据表明 CRS 及 HIPEC 可改善伴腹膜转移胃癌患者的预后。然而, CRS 及 HIPEC 作为另一治疗选择, 其应用仍有争议。

**方法:** 2005 年 1 月~2009 年 9 月, 雷根斯堡大学医学中心 256 例伴腹膜转移的胃癌患者中, 16 例接受 CRS 和 HIPEC。手术时患者的平均年龄为 52 岁 (32~69)。4 例 (25%) 为女性患者, 平均随访时间 16.3 个月。

**结果:** 13 例患者行肉眼可见的完全性细胞减灭术。所有病人均行 HIPEC。平均住院时间 19.5 天 (8~44), 平均在 ICU 监测治

疗时间 1 天 (0~44)。平均手术时间 342min (49~510)。围手术期的 3/4 级发病率是 37.5%。术后出现的并发症为: 肺炎、胰腺炎、气胸、腹腔脓肿、肾功能不全、膀胱功能障碍、伤口感染。未出现手术死亡病例。1 年生存率为 68.7%。随访期间死亡的 10 例患者的平均生存期为 14.1 个月 (3.4~44.8)。

**结论:** 对于经过严格选择的伴腹膜转移的胃癌患者, CRS 及 HIPEC 可提高生存率。然而, 这种治疗应纳入多学科综合治疗的概念。CRS 及 HIPEC 在胃癌患者中的作用需通过进一步的前瞻性随机对照试验来确定。

(翻译: 方 倩)

### 133 多西紫杉醇作为三线化疗方案用于进展的或以 FOLFOX 及 FOLFIRI 为基础序贯化疗失败进展期胃癌的治疗效果和安全性

**背景:** 我们已应用多中心回顾性研究评估了多西紫杉醇作为三线化疗药物用于行以奥沙利铂 (FOLFOX) 和伊立替康

(FOLFIRI) 为基础化疗的进展期胃癌 (AGC) 患者的效果和安全性。

**方法:** 38 例先前接受治疗的 AGC 患者

为本实验的合适人群。给予患者多西紫杉醇 30 mg/m<sup>2</sup> +/-顺铂 30 mg/m<sup>2</sup>IV(d1 或 d8)或多西紫杉醇 60 mg/m<sup>2</sup> +/-顺铂 60 mg/m<sup>2</sup>IV (d1),每 3 周为一疗程,用至肿瘤进展。每 2 疗程后根据 RECIST 评分标准评估反应性,根据 NCI-CTC 评估毒性反应。

**结果:** 38 例患者中共有 32 例进行了反应性的评价。总的化疗周期为 95.1 (平均为 2, 0.5~7)。多西紫杉醇和顺铂的相对剂量强度分别为 93.4% 和 87.8%。总反应率为 15.6%,疾病控制率为 50%。平均随访时间为 3.1 个月,其间 36 例患者疾病进展,34 例患者死亡。平均无进展生存期为 1.8 个月(95% CI, 1.3-2.3 月)。中位总生存期为 3.1

个月(95% CI, 2.3-3.9 月)。3 或 4 级的血液学毒性包括: 13 例(38.3%)患者出现中性粒细胞减少,4 例(11.7%)患者出现发热性中性粒细胞减少,1 例(2.9%)患者出现血小板减少。其他 3 或 4 级毒性反应包括 3 例(8.8%)患者出现神经病变,2 例(5.9%)患者出现黏膜炎。3 例(8.8%)患者出现由中性粒细胞减少引起感染导致的与治疗相关的死亡。

**结论:** 应用奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗失败的 AGC 患者补救性行多西紫杉醇化疗尚未被普遍推荐。然而,经过选择的具有良好体力状态和足够蛋白水平的病人是可以从补救化疗中获益的。

(翻译: 方 倩)

## 136 局部进展期胃癌的新辅助化疗: 表柔比星、奥沙利铂+卡培他滨 (EOX)

**背景:** 胃癌是一个全世界均较常见的恶性疾病,具有较高的致死率。白种人行辅助化疗并没有取得较好的生存。化疗方案包括单一或联合化疗,表柔比星、环磷酰胺、5FU 或卡培他滨联合顺铂或奥沙利铂作为新辅助化疗方案已被应用。新辅助化疗在进展期胃癌中证实有效。本文回顾性分析研究了 EOX 方案作为新辅助化疗在进展期胃癌中的应用。

**方法:** 23 例(平均年龄: 70 岁, 36~85 岁, 16 例>65 岁)肿瘤局部进展的胃上部腺癌患者,术前给予 3 疗程化疗,方案为: 表柔比星 50 mg/m<sup>2</sup>, d1+奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>, d1+卡培他滨 2000 mg/m<sup>2</sup>, d1~14, 每 3 周为一疗程。每疗程结束时根据 CTC (通用毒性评分标准) 评估化疗毒性。在诊断及 3 周期化疗结束后行 PET-CT 检查。无进展生存期认定为从手术之日起至 PET-CT 检查发现疾病进展时止。

**结果:** 20 例患者按计划完成了 3 疗程的术前化疗,2 例因肿瘤进展迅速只接受了 1 疗程的化疗,1 例患者目前仍在治疗中。16 例行根治性手术的患者中有 2 例病理检查为 pCRs。6 例患者尽管行化疗仍无法手术切除。1 例患者计划进行手术。2 例病人在术后平均生存 9 月 (8~10)。4 例未行手术治疗的病人因疾病进展而死亡。经过平均 8 个月 (5~25) 的随访期,仍无法获得中位 PFS 及总生存期。2 例病人中,3~4 级化疗毒性为: 恶心、腹泻和手足综合征,其中 1 例出现肺栓塞,但无生命危险。

**结论:** 结论: 总之,EOX 作为胃上部局部进展期腺癌的新辅助化疗具有较好的耐受性、安全性和有效性,并可用于老年患者。然而,此有应用前景的治疗方案尚待大样本的人群研究来证实。(翻译: 方 倩)

## 139 腹膜转移胃癌双周静注紫杉醇加顺铂/紫杉醇腹腔灌注的 I 期研究

**背景：**腹腔内 (PI) 化疗对伴有腹膜转移的胃癌患者的治疗是有效的。在先前 I 期、II 期试验中我们证实了腹腔内应用紫杉醇 (PTX) 联合 S-1 及静脉应用 PTX 的安全性及有效性 (Oncology.2009;Ann Oncol.2010)。其次，我们为以 S-1 为基础的化疗失败的病人制定了包含腹腔内化疗的新方案：PTX (iv) 联合腹腔内应用顺铂 (CDDP) 及 PTX。我们对胃癌患者进行了 I 期研究，以确定最大耐受剂量 (MTD) 和推荐剂量 (RD)。

**方法：**入组 9 例行以 S-1 为基础的化疗后出现腹膜转移的胃癌患者。静脉应用 PTX (100 mg/m<sup>2</sup>)，腹腔内应用时间应超过 1 小时，初始剂量为 20 mg/m<sup>2</sup> (剂量水平 1)，后根据观察到的毒性反应情况逐步过渡到 30 mg/m<sup>2</sup> 或 40 mg/m<sup>2</sup>。PTX 注入超过 24 小时后开始腹腔内应用 CDDP，剂量为 30 mg/m<sup>2</sup>。PTX、CDDP 在 D1、D15 时应用，

每 4 周为一疗程。

**结果：**在剂量水平 1 时，3 例患者中有 2 例出现剂量限制性毒性 (DLTs)。1 例为 4 级的白细胞减少，另 1 例为 3 级的呕吐。由于毒性反应高于预期结果，最初制定的剂量逐步上升的计划被中止。IV PTX 和 IP CDDP 的剂量分别减少至 80 mg/m<sup>2</sup>、25 mg/m<sup>2</sup>，而 IP PTX 剂量仍为 20 mg/m<sup>2</sup> (水平 0)。在剂量水平 0 时，开始的 3 例患者中有 1 例出现 3 级的恶心，另 3 例患者没有出现 DLTs。因此，MTD、RD 分别由剂量水平 1 和水平 0 决定。没有患者出现与腹腔接入装置有关的并发症和腹腔内感染。

**结论：**联合化疗方案 (IV PTX+IP CDDP+IP PTX) 显示了较好的安全性，并需在临床试验中进一步探索。

(翻译：方 倩)

## 140 内镜、超声内镜在胃癌及胃食管连接部癌治疗中的应用

**背景：**原发于胃及胃食管连接部的进展期腺癌患者行化疗时，其分期仍无指南可循 (EMSO 临床推荐;Ann Oncol 2009)。RECIST 标准不能准确评价肿瘤消退情况。在治疗过程中，仍未制定内镜分期的标准。

**方法：**分析报告接受 EOX 或 EOF 方案 (表柔比星、奥沙利铂、卡培他滨或 5FU) 的局部进展期食管或胃腺癌患者 20 例。行 2 周期化疗后，应用胃镜 (EGD)、超声内镜 (EUS)、超声波 (US) 和 CT 评价治疗效果。胃镜分期的评价标准包括：管腔阻塞情况、肿瘤直径、溃疡情况、息肉或表浅溃疡

的形态、肠蠕动情况。EUS 分期的评价标准包括不同胃壁、食管壁层次的 T 分期和周围淋巴结情况。3 周期化疗结束后的 2~4 周内进行手术。

**结果：**所有病人通过 EGD、EUS 均可观察到化疗的早期反应，包括肿瘤消退的大小 (长度和深度) 和表面情况：原先的溃疡组织变为息肉、脆度减低、肿瘤消退的区域蠕动恢复。CT 只能观察淋巴结情况，其帮助是有限的。20 例患者中只有 3 例可观察到 EUS 和 CT 之间存在一致性，并经手术标本的组织病理学证实。

**结论:** EGD 和 EUS 可监测局部进展期食管及胃腺癌患者初始化疗后的肿瘤早期变化。内镜检查可帮助评价早期的治疗反

应, 协助确定直接的治疗方案。

(翻译: 方 倩)

## 142 腹腔内及静脉应用紫杉醇+S-1 作为腹膜细胞学阳性胃癌患者的新辅助化疗

**背景:** 腹膜细胞学阳性的胃癌患者预后较差。目前仍没有针对其的标准治疗方案。本研究主要目的为评价该方案的安全性和疗效。

**方法:** 方法: 2007 年~2010 年诊断为进展期胃癌的患者在腹腔镜下进行分期, 当腹膜细胞学检查阳性时, 予腹腔内应用紫杉醇, 并行全身序贯化疗(腹腔镜下分期后 14 天口服 S-1 联合静脉应用紫杉醇)。腹腔内紫杉醇用量为 80 mg/m<sup>2</sup>, S-1 用量为 80 mg/m<sup>2</sup>/day, 连续口服 14 天, 休息 7 天。紫杉醇静脉用量为 50 mg/m<sup>2</sup>, D1, D8。S-1 联合紫杉醇化疗 2 个疗程后, 应用胃镜及 CT 进行评价。如证实有进展, 再行 2~3 疗程化疗。达到完全缓解(CR)、部分缓解(PR)或疾病稳定(SD)的患者在腹膜细胞学转阴后行胃大部切除术, 随后行二次腹腔镜查

看。

**结果:** 共入组 8 例患者(7 例男性, 1 例女性), 平均年龄 64 岁(40~75)。其中 1 例达 CR, 5 例为 PR, 2 例病人疾病进展(PD)。1 例病人出现 3 级中性粒细胞减少。6 例病人行二次腹腔镜探查, 腹膜细胞学全部转为阴性。行全胃切除或远端胃大部切除加淋巴结清扫的病人各有 3 例。平均随访时间为 775 天(187~1028)。未发现复发病例。14 例未行新辅助化疗的腹膜细胞学阳性的病人的 1 年、2 年生存率分别为 58.3%、33.3%。

**结论:** 新辅助化疗方案: 腹腔内及静脉应用紫杉醇联合 S-1 是治疗腹膜细胞学阳性胃癌患者的有效措施。

(翻译: 方 倩)

## 145 胃癌腹腔镜下远端胃大部切除: 有关 38 例病人预后的经验

**背景:** 近年来, 腹腔镜在胃癌手术中的应用越来越普遍。对其的报告大多来自亚洲, 但很少有关于生存的报道。本研究的目的在于阐明胃癌患者行腹腔镜下远端胃大部切除的安全性、有效性及肿瘤预后。

**方法:** 回顾性分析 2005 年 6 月~2010 年 8 月在美国的希望城国家医学中心行腹腔镜下远端胃大部切除术的胃癌患者的医学数据。相关的数据分析包括: 患者的人口统

计学资料、手术参数、并发症、复发及生存。

**结果:** 最终确定 38 人。其中 34 例确诊为胃腺癌。平均年龄为 70 岁(35~96)。平均手术时间为 379min(228~583)。平均失血量 200ml(10~900)。其中 17 例在淋巴结清扫过程中应用机器人辅助。平均淋巴结清除数为 23.5。22 例患者包括了 D2 的淋巴结清扫, 14 例为 D1, 另 2 例为 D0。所有拟行 D2 切除者均获得了超过 15 枚淋巴结。平均

住院时间为 6 天 (3~39)。发病率和死亡率分别为 11%、0%。34 例胃腺癌患者中, 1 例患者组织学分期为 0 期, 25 例为 I 期, 7 例为 II 期, 2 例为 III 期。平均随访时间为 12 个月 (0.5~58)。2 例 (6%) 患者出现复发。3 年总生存率为 69%, 疾病特异生存率

为 90%。中位生存期未能评价。

**结论:** 腹腔镜下远端胃大部切除术是可行的、安全的, 并在胃癌患者中有较好的手术效果和肿瘤预后。

(翻译: 方 倩)

## 146 一项关于改良的多西紫杉醇+顺铂+5FU 用于进展期或复发胃癌患者的疗效及耐受性的回顾性分析

**背景:** 多西紫杉醇、顺铂联合 5FU (DCF 方案) 大大提高了胃癌患者的 TTP、OS 和反应率, 但就像一项多国参与的研究 V325 所报道的一样, 该方案相比较顺铂+5FU (CF 方案) 而言, 毒性增加。本文主要报道单中心关于改良的 mDCF 方案用于进展期或复发胃癌的有效性及其耐受性的经验。

**方法:** 收集韩国首尔 Paik 医院 2009 年 2 月至 2010 年 6 月住院的 23 名进展期或复发胃癌患者, 予改良的多西紫杉醇、顺铂+5FU (mDCF) 化疗。治疗方案为: 多西紫杉醇 60 mg/m<sup>2</sup>、顺铂 50 mg/m<sup>2</sup> D1+5FU (950 mg/m<sup>2</sup> /day, 持续输注, D1~3) 直至疾病进展或不能耐受。对临床数据进行回顾性分析。

**结果:** 21 例患者可评价治疗反应。ORR 为 34.8% (8/23), DCR 为 69.6% (16/23)。中

位 PFS 和 OS 分别为 6.8 个月 (95% CI, 3.8-9.8)、11.9 个月 (95% CI, 6.6-17.2)。主要毒副反应为食欲减退、腹泻和神经毒性。3 或 4 级的血液学毒性为中性粒细胞减少 (4 例病人, 占 17.4%)、白细胞减少 (5 例病人, 占 21.7%)、贫血 (2 例病人, 占 8.7%)、血小板减少 (1 例病人, 4.3%)。其中 1 例 (4.3%) 病人因中性粒细胞减少引起的发热而死亡。平均化疗周期为 5 个。10 例 (43.5%) 病人因可耐受性较好而接受了超过 8 个周期的化疗。

**结论:** 与以往研究相比, 本文 mDCF 方案在进展期胃癌患者虽表现出较低的 ORR, 但毒性反应更容易接受, 且有相同的 PFS 和 OS。

(翻译: 方 倩)

## 147 孟菲斯市区远端食管癌、胃食管连接部癌与近端胃癌手术的比较

**背景:** 近年来, 远端食管 (DE) 及胃食管连接部肿瘤的发病率急剧增长, 经常出现于胃癌试验中。第 7 版 AJCC 分期把 DE、GEJ 和近端胃癌 (PS) 重新归类为食管癌。我们对以往这些肿瘤的治疗进行了比较。

**方法:** 回顾分析 1999~2008 年在孟菲斯

市区两家健康护理中心行根治性手术的 DE、GEJ、PS 癌症患者。

**结果:** 共入组 70 例患者。男性居多。组织学类型为腺癌的在 DE 占 48%, GEJ 占 91%, PS 为 100%。DE 中有 29% 患者行新辅助化疗, GEJ 为 35%, PS 为 0。术前行



超声胃镜（EUS）检查者在 DE 中占 10%，GEJ 占 6%，PS 为 0。各组 R0 切除率相同。DE 和 GEJ 患者淋巴结清扫数目很少达 15 枚，然而分别有 52%、35% 淋巴结有转移，PS 患者淋巴结转移占 20%（如下表）。DE 和 GEJ 患者 5 年生存率较高。

**结论：**我们分析了在社区中 DE、GEJ

和 PS 之间关于术前治疗及淋巴结标本的差异。AJCC 对 DE、GEJ、PS 肿瘤的重新分类提示这些肿瘤均可按食管癌统一对待，这是从以往按胃癌治疗的一个转变。DE、GEJ 及 PS 部位肿瘤的治疗和预后尚需通过前瞻性的研究来评价。

（翻译：方 倩）

	DE, N=21	GEJ, N=34	PS, N=15
中位年龄, 年(范围)	61 (44~89)	59 (31~84)	PS, N=15
男性, %	76	88	80
白种人, %	76	91	40
组织学类型			
腺癌	48	91	100
其他	52	9	0
术前治疗, n(%)			
EUS	2(10)	2(6)	1 (7)
腹腔镜检查	0(0)	0(0)	2 (13)
放化疗	6(29)	12(35)	0(0)
R0 切除, %	76	85	75
平均淋巴结数 (范围)	7(0~2)	7(0~19)	15(0~43)
淋巴结个数≥15, %	14	15	53
预后			
60 天内死亡率, %	11	10	7
中位生存期, 月	32.6	26.3	13.3
5 年总生存率, %	40	35	27

## 148 IV 期胃癌的姑息性手术

**背景：**远处转移性胃癌不可治愈，在治疗方面几乎没有进展。针对其的姑息性切除手术仍有争议。

**方法：**回顾性分析评价针对不可治愈胃癌的姑息性切除的有效性。2003~2009 年我院共 51 例经剖腹探查认为不可治愈的肿瘤患者，并行姑息性切除。分析过程中，重点关注影响预后的因素：年龄、病理类型（弥漫型或肠型）、远处转移部位（肝脏、腹膜、

淋巴结）及术后化疗。

**结果：**所有病人的 1 年生存率为 58%，中位生存时间为 23.5 年。行化疗组病人的中位生存时间明显高于未行化疗组（24.0 VS 9.4 月，P=0.016）。

**结论：**IV 期胃癌患者行手术切除及化疗，是可以延长其远期生存的。此结论的进一步证实有待进行大样本研究。

（翻译：方 倩）

## 150 生长抑素类似物在胃肠（GI）癌症治疗中的潜在作用

**背景：**生长抑素受体（sstr）表达于多种正常及恶变组织中，包括非神经内分泌的胃肠道实体肿瘤。胃癌（GC）细胞主要表达sstr2和sstr5，结直肠癌(CRC)主要表达sstr1，其次为sstr5和sstr2。肝细胞癌（HCC）主要表达sstr5和sstr1,2,3。生长抑素类似物（SAs）可能起到直接或间接抑制肿瘤的作用。奥曲肽和兰瑞肽主要靶向作用于sstr2，而新药帕瑞肽对sstr1,2,3和sstr5有较高的亲和力。

**方法：**分析数据以评价SAs在GI肿瘤中的抗癌性。

**结果：**SAs作为抗肿瘤治疗药物用于胃肠道癌的临床研究结果见下表。

**结论：**虽然奥曲肽和兰瑞肽可有效控制神经内分泌肿瘤的症状，但在胃肠道非神经内分泌肿瘤中的作用较复杂。数据表明，SAs单独或联合其他药物用于主要表达sstr2的实体肿瘤如GC可能有效。相对于奥曲肽和兰瑞肽，新型SAs，如帕瑞肽对表达多种sstr的非神经内分泌实体肿瘤，有较好的抗肿瘤活性。

（翻译：方 倩）

Indication	Regimen	Outcome	Reference
GC, n=75	Celecoxib + octreotide	Increased necrosis and apoptosis; reduced micro-vessel density	Huang 2007 <i>Acta Pharmacol Sin</i>
GC, n=29; CRC, n=46	Octreotide sc vs. best supportive care (BSC)	Improved OS vs. BSC	Cascinu 1995 <i>Br J Cancer</i>
CRC, n=260	Octreotide sc vs. placebo, phase III trial	No benefit vs. placebo	Goldberg 1995 <i>Cancer</i>
HCC, n=50	Octreotide LAR + sorafenib	Positive response data	Del Prete 2010 <i>Cancer Chemother Pharmacol</i>
HCC, n=272	Octreotide LAR vs placebo, phase III trial	No improvement in OS vs. placebo	Barbare 2009 <i>Eur J Cancer</i>
HCC, n=399	Octreotide LAR, meta-analysis	Patients with stable disease at	Treiber 2008 <i>J Clin Oncol</i>

Indication	Regimen of 13 trials	Outcome 3 months and preserved liver function may benefit from continued treatment	Reference
HCC, n=21	Lanreotide SR	S-phase fraction decreased	Raderer 2000 <i>Int J Oncol</i>

## 151 6 个月的伊马替尼新辅助化疗对埃及胃间质瘤患者手术切除潜力的影响

**背景：**尽管胃间质瘤的复发率很高，局部切除仍是其最佳治疗方法。切缘要求必须阴性，有时需行胃次全切除术。辅助伊马替尼治疗对进展期患者及延长生存是必需的。然而，现仍无足够的证据推荐用于术前以增加手术切除率。本研究主要观察其在埃及患者中的应用效果。

**方法：**共入组 16 例胃肠道间质瘤（GISTs）患者（男性 13 例，女性 3 例，平均年龄 60 岁），其中 3 例行急诊手术，13 例拟行择期手术。检查项目包括：内镜（+活检病理）、超声检查、CT。所有患者分为 2 组：A（n=6：计划施行手术）和 B（n=7：肿瘤 c-kit 表达阳性）。B 组病人均在术前接受 6 个月的伊马替尼治疗（400mg/day）。在第 100 天进行临床及影像学评价。应用卡方检验分析肿瘤大小的变化，并规定  $P < 0.02535$  时有统计学意义。

**结果：**所有病人均出现腹部不适，62.5%

病人伴上腹疼痛，12.5%病人有呕血。肿瘤大小介于 8.4~20cm，约 2/3 位于胃上部。5 例（31.3%）病人的病变呈现低度恶性，8 例（50%）为中度恶性，3 例（18.8%）为高度恶性。胃楔形切除是最常见的手术方式（81.25%），其余病人行胃部分切除术，6 个月内均未发现复发病例。A 组患者未确定 c-kit 状态，B 组患者 c-kit 均为强阳性，其中 2 例因反应较差而中断治疗。

**结论：**伊马替尼可以作为 GISTs 的新辅助化疗药物。直到更精确的指导方案制定，我们认为，服用伊马替尼 6 个月可显著增加手术切除机会，并可改善预后。

（翻译：方 倩）

## 152b 高发人群中幽门螺旋杆菌(HP)对胃癌根治术后患者预后的影响：一项前瞻性研究的短期结果

**背景：**尽管两项前瞻性研究中报道西方国家中 HP 阴性与预后好有关，但由于 HP 毒性及胃癌发病率的地区差异，这一结果尚未被普遍接受。韩国人群中 HP 感染较普遍，在此，我们前瞻性分析了韩国行根治性切除术后的胃腺癌患者的 HP 状态与预后的关系。

**方法：**收集 2006~2007 年行根治性切除的胃腺癌患者共 192 例，其中 18 例因未能精确评价 HP 状态而被剔除，最终确定 174 例患者。血清学检测：应用酶联免疫吸附测定试剂盒检测 HP 的 IgG，组织学类型：应用吉姆沙染色剂。

**结果：**174 例患者中，111 例（63.8%）患者血清学及组织学检查均阳性，确定为

HP 感染。HP 状态与总生存及无病生存无关。根据 AJCC 分期确定为 III 或 IV 期的患者中，HP 阳性者的无病生存期长于阴性者，而 HP 状态是肿瘤复发的预测因素（ $p=0.019$ ）。经多变量分析发现，HP 状态是复发的预测因素（RR=2.724, 95% C.I.: 1.192~6.228）。

**结论：**在韩国，HP 状态与胃腺癌的临床病理因素无关。然而，HP 阴性可能是进展期胃腺癌患者复发的预测因素。因此，在 HP 高发区，HP 阴性的局部进展期胃腺癌患者应积极治疗并密切随访。另外，早期胃癌中两者的相关性尚需通过长期随访证实。

（翻译：方 倩）