

老年胃癌药物治疗对策

龚继芳, 沈琳

龚继芳, 沈琳, 北京大学临床肿瘤学院, 北京肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所消化肿瘤内科 北京市 100142

沈琳, 主任医师, 博士生导师, 主要从事消化道肿瘤内科工作, 专于胃癌、结直肠癌及胃肠道间质瘤的临床和基础研究.

通讯作者: 沈琳, 100142, 北京市海淀区阜成路52号, 北京大学临床肿瘤学院, 北京肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所消化肿瘤内科. lin100@medmail.com.cn

电话: 010-88196561 传真: 010-88140157

收稿日期: 2008-05-08 修回日期: 2008-07-20

接受日期: 2008-07-21 在线出版日期: 2008-08-08

Drug treatment of gastric cancer in elderly patients

Ji-Fang Gong, Lin Shen

Ji-Fang Gong, Lin Shen, Department of Gastrointestinal Oncology, Peking University School of Oncology and Beijing Cancer Hospital and Institute, Beijing 100142, China

Correspondence to: Lin Shen, Department of Gastrointestinal Oncology, Peking University School of Oncology and Beijing Cancer Hospital and Institute, 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. lin100@medmail.com.cn

Received: 2008-05-08 Revised: 2008-07-20

Accepted: 2008-07-21 Published online: 2008-08-08

Abstract

Gastric cancer is one of the most common and poor-prognosis malignancies worldwide. As the life expectancy increases, the incidence rate increases in patients abover 65 years old. Because of the physiological and psychological specialty, the general condition, cardiovascular and respiratory function, and complications of the elderly should be comprehensively evaluated when drug treatment was performed. In this article, we reviewed the chemotherapy-associated problems, therapeutic strategies and application of individualized treatment in clinics.

Key Words: Elderly patient; Gastric cancer; Chemotherapy

Gong JF, Shen L. Drug treatment of gastric cancer in elderly patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(22): 2443-2447

摘要

胃癌是恶性度高、发病率高、死亡率高的肿

瘤之一, 发病率在65岁以后有明显升高. 由于老年患者具有独特的生理及心理特点, 接受药物治疗时应综合评估老年患者的一般状况、心肺功能及合并症等以估计化疗的耐受性. 本文围绕老年胃癌患者的化疗问题, 详细介绍化疗策略及注意事项, 同时深入探讨个体化治疗策略在老年胃癌治疗中的应用及价值.

关键词: 老年人; 胃癌; 化学治疗

龚继芳, 沈琳. 老年胃癌药物治疗对策. 世界华人消化杂志 2008; 16(22): 2443-2447

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2443.asp>

0 引言

我国是胃癌高发地区, 其死亡率居肿瘤相关死亡的第2位. 根据美国SEER的调查结果, 胃癌的发病率在65岁有明显的升高, 且随着年龄的增加而逐渐增加^[1]. 现如今平均寿命越来越长, 我国老年胃癌的发病率也越来越高, 据吴春晓 *et al*^[2]统计, 2002-2004年上海65岁以上的胃癌病例占62.79%, 且随年龄的增加而比例增大, 在80-84岁组达到高峰.

老年胃癌患者临床症状无明显特异性, 早诊困难, 诊断时多属进展期^[3]. 化疗是老年患者必须面对的选择. 老年患者随着年龄的增加, 各脏器的储备功能越来越差, 且很多老人合并多种疾病, 需用多种药物, 药物的吸收、分布及代谢都有明显的改变, 不良反应也有所增加; 这为药物治疗带来困难.

1 老年胃癌患者的药物治疗选择

1.1 姑息化疗 胃癌化疗全部来源于循证医学证据, 主要对象为晚期胃癌患者, 以缓解症状、提高生活质量为主要目的, 进而达到延长生存期的目的. 但诸多的临床研究并不包括老年患者, 所以目前国际上用于胃癌患者的化疗方案仅适用一般人群, 是否适用老年患者尚有待进一步确证, 但其他肿瘤像结直肠癌以及现在一些小样本的临床研究以及临床实践等经验和证据, 可以给

■背景资料

近年, 老年胃癌的发病率明显升高, 由于其独特的生理及心理特点, 患者在接受抗肿瘤药物治疗时必须给予特别的关注.

■同行评议者

陈公琰, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内一科

■研发前沿

目前,年龄已不是限制化疗的唯一参考因素,应综合评价老年患者的一般状况、心肺功能及合并症等以估计化疗的耐受性。

我们许多借鉴和依据。

1.1.1 联合化疗:对于进展期胃癌,只要患者情况允许,多考虑联合化疗^[4],包括三药联合:目前达成共识的方案有ECF、DCF以及相关的改良方案;或二药联合:Folfox、TX、DX、CX等。(1)ECF方案:已有多项III期临床试验显示ECF方案优势^[5],但他们均未对年龄进行亚组分析,英国 Bamias *et al*^[6]在II期临床试验中应用ECF方案治疗中位年龄为59岁,最高年龄达79岁,毒副反应为轻-中度。在此基础上,考虑顺铂的肾毒性,可以选用小剂量顺铂分次用的改良模式。REAL2随机对照临床研究^[7]比较ECF、EOF、ECX和EOX四种方案,发现卡培他滨与奥沙利铂替代5-FU和顺铂后(EOX方案),比ECF的疗效更优安全性更好,所以EOX方案可能更适于老年患者。但这些方案都含有表阿霉素,有一定的心脏毒性,老年患者应用时应密切监测心电图及心功能变化,必要时加用保护心脏的药物。如合并心血管基础疾病,应慎重选用此联合方案。(2)FP方案:对于因为心脏原因而不能使用表阿霉素的老年患者,也可以选择5-FU和CDDP的联合方案。韩国和日本等临床试验^[8-10],发现年龄大于61岁与年龄≤60岁两组患者在近期有效率及中位生存期上无明显统计学差异。大剂量顺铂具有耳、肾毒性,需大量水化,对心脏有一定负担;而小剂量分次应用的顺铂耐受性好,无须水化,且对5-FU具有生化调节作用,可以增强5-FU的作用,而且临床医生可以根据患者的疗效及毒副反应,随时调整,或适当减低单次药物剂量,避免对患者产生不必要的损害,所以适于老年胃癌患者。(3)DCF方案:V325 III期试验^[11],发现多西他赛联合FP组成的DCF方案,其有效率、TTP和OS均优于FP组,该研究中老年患者(≥65岁)109人,占24%,但该方案显示了较严重的不良反应,特别是3-4度的骨髓抑制和粒细胞减少相关性发热。亚洲多个试验也得出了相似的结论,所以对于老年患者要慎用。但多西他赛是一很好的药物,可以分别选择联合氟尿嘧啶类药物或顺铂,如多西他赛30 mg/m²第1天,第8天分次用,并联合卡培他滨的方案,可以达到保证疗效的同时,不增加毒性反应。(4)紫杉醇为基础的化疗方案:紫杉醇与多西紫杉醇结构类似,均作用于微管蛋白,对胃癌的治疗很有前景,目前虽无紫杉醇联合化疗的大规模研究,但小剂量每周方案紫杉醇^[12],近期有效率可达50%以上,毒副反应较轻,与卡培他滨联合有协同作用。对于老年胃癌患者,除急性过

敏反应外,紫杉醇还需要特别关注心肌毒性和肺毒性(尤其慢性肺病患者)等,虽然发生率很低,但由于部分老年患者存在的基础疾病可能会加重这些严重反应,所以应注意监测患者的心肺功能,充分评估患者对化疗的耐受性,并可通过适当减低剂量强度,改变用药时间和方法等,探索出适合老年患者的应用方法。(5)奥沙利铂为基础的化疗方案:奥沙利铂与顺铂相比,其水溶性好,使用方便,与5-FU联合应用组成的FOLFOX4、FLO方案具有协同作用。在多个治疗老年胃癌的小样本II期临床研究中^[13-14],显示了很好的效果。近期JCO报道了晚期胃癌化疗的FLO VS FLP(5-FU联合DDP)的III期多中心随机对照临床试验结果^[15],该试验入组220例晚期胃腺癌患者,中位年龄64岁,特别对于>65岁的患者(共94例),FLO组的有效率(41.3% vs 16.7%; $P = 0.012$),治疗失败时间(5.4 mo vs 2.3 mo; $P < 0.001$)、PFS(6.0 mo vs 3.1 mo; $P = 0.029$)和OS(13.9 mo vs 7.2 mo)明显优于FLP组,而不良反应相似。这些结果显示,奥沙利铂与5-FU/LV联合方案疗效确定,毒副反应轻微,适于老年患者,但应注意老年患者脏器基础功能下降,应激能力差,应高度重视奥沙利铂所致的急性神经毒性,严密监护,及时治疗。(6)卡培他滨及S-1为基础的化疗方案:对于老年患者,由于静脉持续静点5-FU所需的深静脉置管出现血栓风险较高。因此选择口服的氟尿嘧啶类药物治疗的安全性较好,且患者无需住院,提高了生活质量。卡培他滨进入体内后,先在肿瘤组织中转化为5-FU,其代谢的重要酶是胸腺嘧啶核苷酸磷酸化酶(TP),实验表明,奥沙利铂、紫杉醇、多西紫杉醇可明显上调TP活性,故联合应用这些药物可以增加卡培他滨的抗癌作用。Kang *et al*^[16]及Jin *et al*^[17]报道了XP(卡培他滨联合DDP) vs FP的研究结果,证明卡培他滨与顺铂联合应用,有效率高于5-FU联合DDP方案。Lee *et al*^[18]用此方案一线治疗胃癌患者,在进行亚组分析时,有118例≥54岁的患者,其TTP 6.7 mo, OS 10.9 mo,与年轻患者无明显差异。这些结果表明,XP方案近期疗效确切,毒副反应轻微,可应用于老年患者。TS-1(替吉奥胶囊)是一种氟尿嘧啶衍生物口服抗癌剂,给药方便、安全,他包括替加氟(FT)和以下两类调节剂:吉美嘧啶(CDHP)及奥替拉西(Oxo)。常与顺铂联合应用。目前只在在日本等少数国家上市,单药治疗有效率30%左右,中位生存期为10 mo左右^[19]。但与卡培他滨之间尚缺乏

大样本随机对照临床比较,且TS-1还未在国内上市,以TS-1为基础的联合治疗目前尚无大样本临床证据,应用时应注意腹泻、乏力等副反应等。(7)依立替康为基础的化疗方案:伊立替康是一种TOPO异构酶 I 抑制剂,对于老年患者,目前缺乏充分的临床循证医学证据^[20-21],而且依立替康可导致迟发性腹泻等特殊的毒副反应,老年患者应慎用。

1.1.2 单药化疗:单药治疗胃癌的有效率较低,毒副反应偏低,推荐用于不能耐受常规剂量联合化疗时。对进展期胃癌一般不用单药治疗。但近年来一些新药的应用,明显提高了近期有效率。因此,根据老年胃癌患者的身体情况,参考药物的药代动力学及毒副反应谱,选择合适的单药也可达到与联合化疗相似的效果。Kang *et al*^[22]针对老年转移或复发的胃癌患者进行了多中心、随机Ⅱ期临床试验。所有入组患者年龄均≥65岁,中位年龄70.5-71岁,其中卡培他滨组共46人,TS-1组45人,疾病控制率分别为68.1%和68.9%,中位生存期分别为10.0和7.9 mo。Ⅲ度以上中性粒细胞减少分别为6.8%和4.8%;衰弱(0% vs 7.2%);食欲减退(6.8% vs 9.5%);腹泻(2.3% vs 0%);手足综合征(6.8% vs 0%)。该研究结果提示针对老年胃癌患者两药单用能达到很好的疗效,而且耐受性好。其他如紫杉类药物的单独使用在老年患者中也可能有一定的疗效且安全性良好。

1.1.3 分子靶向治疗:是近年来在治疗恶性肿瘤中出现的新治疗手段。目前处于早期临床试验中,尚未有充分的循证医学证据证实其在胃癌治疗领域中的作用。对于老年胃癌患者临床试用期间,应严密观察一些靶向药物特殊的毒副反应,如Avastin可出现血管栓塞、出血等。

1.2 辅助化疗 术后辅助治疗一直以来存在诸多争议,但目前基本倾向是对局部进展期(Ⅱ-Ⅲ期)胃癌术后采用辅助化疗,对于老年患者,在选择化疗药物和方案时一定要特别关注安全性,如不能保证安全,宁可不做辅助化疗。对Ⅱ期患者以单药为主,可选择口服药物如卡培他滨,TS-1(替吉奥)等,Ⅲ期以上患者可以选择联合化疗方案,具体可以参考姑息化疗方案,但也多以两药联合为主,而且在治疗过程中密切观察,随时根据患者的不良反应和体力状况、各脏器功能状况来调节剂量和给药方法。

1.3 新辅助化疗 还没有大规模的临床试验结果,但我们在临床实践中,曾有部分患者在联合化疗后进行了手术治疗,获得了长期生存。但仅属小样本临床试验。对于一般状况及各脏器功能较好

的患者可在适当时机进行,方案可选择毒副作用小、近期疗效高的药物联合治疗,但一定要注意老年患者化疗后应激能力减低,手术风险进一步增加的可能,所以要特别慎重选择新辅助化疗。

2 不良反应的处理

恶心、呕吐易导致老年人脱水,电解质失衡,营养状况下降,引发恶性循环;所以强调的是预防为主,及时治疗,同时注意止吐药物带来的不良反应,如腹胀、便秘等。骨髓抑制是许多化疗药物的毒副反应,老年患者的骨髓储备功能往往明显下降,特别是多程化疗或二线化疗,应特别注意监测,及时使用G-CSF及支持治疗。DDP等容易引起肾毒性,老年人肾小球滤过率较年轻人下降,化疗期间要特别注意避免应用具有肾毒性的头孢菌素,氨基糖甙类抗生素及噻嗪类利尿剂。阿霉素、紫杉醇等易致心脏毒性,老年人用药前须做心电图等检查,注意隐匿性冠心病的可能;化疗过程中要注意监护,同时注意药物累积毒性,急性超敏反应等,应做好预处理,糖尿病患者应注意激素引发的高血糖,加强监护,早预防早治疗。

3 治疗中存在的问题

目前老年胃癌治疗中存在的问题:(1)化学治疗实施过程中还要关注老年患者的心理特点及生活质量,要选择副作用小,对重要脏器功能影响小的药物,必要时可以选择单药。若联合用药应适当调整剂量。老年人难以耐受多疗程足剂量的化疗。另外,老年人记忆力减退,多需要家人照顾,因此在化疗方案的选择上要注意安全性、耐受性和高效性之间的平衡,以适应老年患者的身体状况和生活模式。(2)临床试验:利用新药、设计新的高效低毒的治疗方案已成为老年晚期胃癌研究的热点。虽然目前许多临床试验已不再将年龄作为限制条件,但由于医生对新药安全性等方面的考虑,老年患者接受临床试验用药的机会较小,且老年人对于临床试验的理解度和接受度减低,因此大部分的老年患者被排除在新药临床试验之外^[23],使得老年患者的临床数据较少。实际上对于一般状况较好的老年患者,只要在严密观察的情况下,并仔细全面的评估患者脏器功能和患者的耐受性,完全可以参加新药或新方案的临床试验,为临床治疗提供高质量的用药参考,当然最好是在获得一般人群的安全资料的前提下进行。(3)知情

■创新盘点

本文围绕老年胃癌患者的化疗问题,详细介绍,化疗策略,注意事项,并将国际共识与临床实践经验相结合,探讨了联合方案及改良的两药联合方案和常用的单药方案治疗老年患者的可行性和临床利弊,更加深入探讨了个体化治疗策略在老年胃癌治疗中的价值,值得临床医师借鉴。

■应用要点

作者认为, 经过详细的评估、慎重的选择、细致的观察及积极的支持治疗, 老年胃癌患者完全可以和其他人群一样达到改善生活质量、延长生存期的目的。

同意: 老年人对生活质量的要求较高, 而多数家属由于顾虑, 而要求医师向患者隐瞒病情, 由此患者的依从性明显降低。因此建议临床医师多与患者及家属交流, 以期达到一致的意见, 有利于药物治疗的实施。

4 结论

老年胃癌的药物治疗还没有规范化的方案可供参考, 随着人们生活质量的提高, 平均寿命越来越长, 在化疗时首先考虑的应是各脏器的功能年龄而不单单是生理年龄。故对于化疗应抱着谨慎而仍然积极的态度, 全面评估化疗副反应以及化疗相关死亡与获益的轻重, 制定个体化的治疗方案。相信随着对老年胃癌诊治过程中存在问题的深入研究, 老年胃癌的药物治疗也将登上新的高度。

5 参考文献

- 1 Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program. SEER *Stat Database: Incidence -SEER 9 Regs Public-Use, 2007, Sub (1975-2005), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, based on the 2007 submission. National Cancer Institute serial online, 2008-04, cited 2008-05; 1(1): 24 screens. Available from: <http://seer.cancer.gov/faststats/selections.php#Output>
- 2 吴春晓, 郑莹, 鲍萍萍. 上海市胃癌发病流行现状与时间趋势分析. 外科理论与实践 2008; 13: 24-29
- 3 Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortes-Gonzalez R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 515-519
- 4 Trumper M, Ross PJ, Cunningham D, Norman AR, Hawkins R, Seymour M, Harper P, Iveson T, Nicolson M, Hickish T. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer* 2006; 42: 827-834
- 5 A randomized, comparative study of combination chemotherapies in advanced gastric cancer: 5-fluorouracil and cisplatin (FP) versus 5-fluorouracil, cisplatin, and 4'-epirubicin (FPEPIR). Kyoto Research Group for Chemotherapy of Gastric Cancer (KRGCGC). *Anticancer Res* 1992; 12: 1983-1988
- 6 Bamias A, Hill ME, Cunningham D, Norman AR, Ahmed FY, Webb A, Watson M, Hill AS, Nicolson MC, O'Brien ME, Evans TC, Nicolson V. Epirubicin, cisplatin, and protracted venous infusion of 5-fluorouracil for esophagogastric adenocarcinoma: response, toxicity, quality of life, and survival. *Cancer* 1996; 77: 1978-1985
- 7 Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, Rao S, Tebbutt N, Norman AR, Ward C, Iveson T, Nicolson M, Hickish T, Hill M, Oates J. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005; 92: 1976-1983
- 8 Kim NK, Park YS, Heo DS, Suh C, Kim SY, Park KC, Kang YK, Shin DB, Kim HT, Kim HJ. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 71: 3813-3818
- 9 Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saito H, Yamamichi N, Miyata Y, Ikeda N, Yamamoto S, Fukuda H, Yoshida S. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003; 21: 54-59
- 10 Graziano F, Santini D, Testa E, Catalano V, Beretta GD, Mosconi S, Tonini G, Lai V, Labianca R, Cascinu S. A phase II study of weekly cisplatin, 6S-stereoisomer leucovorin and fluorouracil as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 1428-1432
- 11 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-4997
- 12 Koda Y, Ito S, Mochizuki Y, Fujitake S, Koshikawa K, Kanyama Y, Matsui T, Kojima H, Takase T, Ohashi N, Fujiwara M, Sakamoto J, Akimasa N. A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric Cancer (CCOG0302 study). *Anticancer Res* 2007; 27: 2667-2671
- 13 De Vita F, Orditura M, Matano E, Bianco R, Carlomagno C, Infusino S, Damiano V, Simeone E, Diadema MR, Lieto E, Castellano P, Pepe S, De Placido S, Galizia G, Di Martino N, Ciardiello F, Catalano G, Bianco AR. A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients. *Br J Cancer* 2005; 92: 1644-1649
- 14 Nardi M, Azzarello D, Maisano R, Del Medico P, Giannicola R, Raffaele M, Zavettieri M, Costarella S, Falzea A. FOLFOX-4 regimen as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer: a safety study. *J Chemother* 2007; 19: 85-89
- 15 Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, Rethwisch V, Seipelt G, Homann N, Wilhelm G, Schuch G, Stoehlmacher J, Derigs HG, Hegewisch-Becker S, Grossmann J, Pauligk C, Atmaca A, Bokemeyer C, Knuth A, Jäger E. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1435-1442
- 16 Kang Y, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Salas MP, Suarez T, Santamaria J. Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patients (pts) with advanced

- gastric cancer (AGC): efficacy and safety results: 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2006; 24: LBA4018
- 17 Jin M, Shen L, Hu B, Yu J, Wen Z, Su Y, Wang B, Chen L, Ying H, Chen L. Mature data on capecitabine (X) + fractionated cisplatin (P) as first-line therapy in patients (pts) with advanced gastric carcinoma (AGC): 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4075
 - 18 Lee SS, Lee JL, Ryu MH, Chang HM, Kim TW, Kang HJ, Kim WK, Lee JS, Kang YK. Combination chemotherapy with capecitabine (X) and Cisplatin (P) as first line treatment in advanced gastric cancer: experience of 223 patients with prognostic factor analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 30-37
 - 19 Wasaburo K, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Nakayama N, Mihara S, Nakatani K, Nishimura K, Shimoda T, Azuma M, Katada C, Hanaoka N, Naruke A, Ryu T, Ishido K, Saigenji K. [Clinical development of S-1 (TS-1) for advanced gastric cancer] *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33 Suppl 1: 57-63
 - 20 Moehler M, Eimermacher A, Siebler J, Höhler T, Wein A, Menges M, Flieger D, Junginger T, Geer T, Gracien E, Galle PR, Heike M. Randomised phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (ILF) vs 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 2122-2128
 - 21 Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Peschel C, Wenczl M, Goker E, Risse M, Awad L, Bugat R. Randomized phase 3 trial of irinotecan (CPT-11) + 5FU/folinic acid (FA) vs CDDP + 5FU in 1st-line advanced gastric cancer patients: 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4003
 - 22 Kang Y, Lee J, Min Y, Lee K, Zang D, Ryoo B, Kim J, Park S, Kang W, Shin D. A randomized multicenter phase II trial of capecitabine (X) versus S-1 (S) as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer: 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4546
 - 23 Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4626-4631

■同行评价

本文内容新颖, 信息量充足, 并符合伦理学要求, 具有较高的学术价值。

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

● 消息 ●

世界华人消化杂志标点符号用法

本刊讯 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末。标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU。外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体。(常务副总编辑: 张海宁 2008-08-08)