

进展期胃癌化疗疗效的中国文献分析

曹妮达, 赵爱光, 朱莹杰, 杨金坤

背景资料
胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 居恶性肿瘤死因的第2位。目前手术切除仍是治疗胃癌的首选方法, 但胃癌有“三高三低”的特点, 晚期胃癌患者中位生存期仅为6-9 mo, 总体5年生存率20%-30%。为提高晚期胃癌患者的中位生存期, 辅助化疗得到日益重视, 全身化疗对晚期胃癌有主要作用。

曹妮达, 赵爱光, 朱莹杰, 杨金坤, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科 上海市 200032
作者贡献分布: 赵爱光, 朱莹杰和杨金坤对此文所作贡献均等; 数据分析及本论文写作由曹妮达完成。
通讯作者: 杨金坤, 200032, 上海宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科. amandatsao_tsao@yahoo.com.cn
电话: 021-64385700-3722
收稿日期: 2007-09-05 修回日期: 2007-12-26

Chinese reports on the effect and safety of systemic chemotherapy for advanced gastric cancer

Ni-Da Cao, Ai-Guang Zhao, Ying-Jie Zhu, Jin-Kun Yang

Ni-Da Cao, Ai-Guang Zhao, Ying-Jie Zhu, Jin-Kun Yang, the First Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Jin-Kun Yang, the First Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping Southern Road, Shanghai 200032, China. amandatsao_tsao@yahoo.com.cn
Received: 2007-09-05 Revised: 2007-12-26

Abstract

AIM: To study the effect and safety of systemic chemotherapy for gastric cancer.

METHODS: Articles on systemic chemotherapy for gastric cancer published in 2002 to 2006 were retrieved using the key word "Gastric Cancer" with the secondary retrieval key word "Treatment" or "Chemotherapy" from "Vip Chinese Science and Technology Periodicals database", then the whole text was read to get all-related information. The data were descriptively analyzed.

RESULTS: There were 274 articles on systemic chemotherapy for gastric cancer, 156 of which were on oxaliplatin, paclitaxel, docetaxel, capecitabine and irinotecan. Among the 134 articles statistically studied, randomized controlled test was reported in 31, median survival time in 53, and median time of tumor progress in 30, respectively. The response rate of FOLFOX4, FOLFOX6, and other oxaliplatin-related regimens was 21.21%-56.00%, 38.78%-61.29%, and 34.09%-66.67%, respectively. The response rate of paclitaxel-, docetaxel- and capecitabine-relat-

ed regimens was 23.53%-75.00%, 20.00%-66.67%, and 29.17%-71.88%, respectively.

CONCLUSION: Drugs and regimens used for gastric cancer are in agreement with the those reported abroad. However, there are certain shortcomings in the design of domestic clinical studies, thus affecting the results of studies.

Key Words: Gastric cancer; Chemotherapy; Document study

Cao ND, Zhao AG, Zhu YJ, Yang JK. Chinese reports on the effect and safety of systemic chemotherapy for advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(4): 436-442

摘要

目的: 研究胃癌全身化疗的疗效及安全性。

方法: 以“胃癌”为关键字, “治疗”或“化疗”为二次检索关键字, 搜索“维普中文科技期刊数据库”2002-2006年国内有关胃癌全身化疗的文献, 并搜集所有文献信息, 进行描述性分析。

结果: 搜得胃癌全身化疗方案文献274篇, 草酸铂类、紫杉醇类、卡培他滨及拓扑异构酶抑制剂相关文献156篇, 可进行统计者134篇, 其中31篇提及为随机对照试验, 53篇提及中位生存时间, 30篇提及中位疾病进展时间。FOLFOX4方案有效率在21.21%-56.00%, FOLFOX6方案有效率在38.78%-61.29%, 其他OXA+CF/5-FU方案有效率在34.09%-66.67%, 紫杉醇相关方案有效率在23.53%-75.00%, 多西紫杉醇相关方案有效率在20.00%-66.67%, 卡培他滨相关方案有效率在29.17%-71.88%。

结论: 国内胃癌全身化疗用药趋势与国际相符, 但在临床试验设计上尚存在不足, 影响试验的结果。

关键词: 胃癌; 化疗; 文献研究

曹妮达, 赵爱光, 朱莹杰, 杨金坤. 进展期胃癌化疗疗效的中国文献分析. *世界华人消化杂志* 2008; 16(4): 436-442
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/436.asp>

同行评议者
刘宝瑞, 教授, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心

0 引言

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,居恶性肿瘤死因的第2位^[1]. 外科手术彻底扫除癌灶仍是胃癌治疗的首选方法. 但除日本外大多数国家由于没有实施筛查,早期诊断率较低,超过50%的病例早期症状不明显或不典型,一经诊断,常常已达到局部晚期或发生侵犯腹膜,包围大血管或远处转移而无法手术. 30%-50%的胃癌患者可以进行手术切除,但60%的根治切除术后患者出现复发或远处转移. 晚期胃癌患者的中位生存期仅为6-9 mo,总体5年生存率20%-30%. 为提高胃癌术后的疗效,辅助化疗已受到日益重视,针对局部与全身的抗癌药物治疗有重要的地位与作用,围手术药物起辅助治疗作用,对于局部进展转移期(晚期)胃癌,药物治疗发挥主要作用^[2-5]. 2002年Panzini *et al* Meta分析统计17篇文献共3118例患者,分析辅助化疗对于胃癌患者生存期的影响,结果为接受辅助化疗的患者在生存期上有明显优势. Janunger *et al* Meta分析也得出类似结果^[6-7].

近10年来,随着化疗新药物的不断出现,胃癌的化学治疗已得到长足的进步,虽然目前尚缺乏一致公认的“金标准”方案,但新化学药物治疗晚期胃癌研究已出现高潮,其客观缓解率(RR)多已超过40%. 目前,晚期胃癌全身化疗新药研究主要有4大类6种新药,口服5-FU前药:卡培他滨(capecitabine, CAPE, xeloda)和替吉奥(S-1). 紫杉类:紫杉醇(paclitaxel, taxol, TAX, PCT)和多西紫杉醇(docetaxel, taxotere, TXT, DTX). 第三代铂:奥沙利铂(oxaliplatin, LOHP, OXA, eloxatin). 拓扑异构酶 I 抑制剂:伊立替康(irinotecan, camptosar, IRI, CPT-11)^[3-5]. 本文对国内已发表的中文文献进行研究,尤其关注含有上述新药的化疗方案之疗效,以对胃癌术后全身化疗的疗效及安全性进行评价.

1 材料和方法

1.1 材料 搜索“维普中文科技期刊数据库”2002-2006年国内已发表的文献,以“胃癌”为关键字,“治疗”或“化疗”为二次检索关键字,分别搜索胃癌全身化疗(静脉及口服给药)的临床试验观察类文献.

1.2 方法 纳入标准: (1)全身化疗(包括静脉及口服用药)的临床疗效观察类试验; (2)提及病例的纳入条件(如病理证实为胃癌;有客观可测量的指标;不能手术或术后转移复发;复治病例末次

表 1 各类药物相关文献一般情况描述

	总数	比例(%)	随机对照	排除篇数	纳入统计篇数
OXA+CF/5-FU	84	30.7	23	12	72
PCT	37	13.5	3	5	32
DCT	21	7.7	2	2	19
CAPE	13	4.7	2	3	10
CPT-11	1	0.4	1	-	1

接受化疗结束时间;体力评分;预计生存期等); (3)有明确纳入试验病例数及可评价疗效病例数; (4)有疗效评估标准和化疗副反应评估标准; (5)有疗效评价情况; (6)包括随机对照试验与不设对照试验. 排除标准: (1)不符合以上纳入标准者; (2)全身化疗同时接受局部化疗(包括腹腔灌注化疗、介入治疗、免疫生物治疗及放疗等其他抗肿瘤治疗). 观察指标: 化疗组所用的化疗药物、剂量和用法等以及疗效评价情况.

2 结果

2.1 研究描述 共搜索到胃癌全身化疗文献274篇,其中术后化疗265篇,新辅助化疗9篇. 此外,另有4篇为全身静脉化疗为主并同时辅以腹腔灌注化疗.

经过阅读摘要、查阅全文等过程后,统计胃癌术后全身化疗文献的化疗方案中,治疗对象均为晚期胃癌或进展期胃癌患者. 化疗方案中,含草酸铂的化疗方案文献共有125篇,含卡培他滨的16篇,含CPT-11的1篇,含羟基喜树碱的47篇,含蒽环类的30篇,含多西紫杉醇的23篇,含紫杉醇的38篇,其他还用到的化疗药物包括5-氟尿嘧啶(包括口服制剂如优福定, FT-207和方克等)、顺铂、卡铂、庚铂、VP-16、VM-26、丝裂霉素、长春花碱、氨甲喋呤及吉西他滨等,所用到的化疗方案多达64种之多.

2.2 纳入研究的文献一般情况描述 本次研究主要统计以草酸铂、紫杉类药物、卡培他滨及伊立替康为主化疗方案文献的情况. 各类药物相关文献搜索所得篇数、所占比例、是否随机对照等情况见表1.

以草酸铂、亚叶酸钙/5-氟尿嘧啶联合化疗方案的文献中,另有1篇记录1, 3年的生存率及疾病进展率, 2篇提及总生存率, 1篇提及总无疾病进展期(PFS). 84篇文献中,未提及疗效及副反应评价标准的1篇,文中所述病例数与实际参加

研发前沿
目前胃癌全身化疗虽缺乏公认的“金标准”方案,但近年来较集中于卡培他滨、紫杉类、草酸铂及伊立替康等药物组成的方案.

相关报道
金懋林及秦叔逵教授 *et al* 近年对胃癌化疗药物、方案以及疗效等有较多报道, 包括综述概括类及临床试验等, 对于国内此方面的研究有较大指导意义。

表 2 以草酸铂为主化疗方案疗效比较

化疗方案	文献篇数	n	可评价数(n)	疗效					
				CR(n)	PR(n)	RR(%)	MS(mo)(篇)	PFS(mo)(篇)	TTP(mo)(篇)
FOLFOX4	11	403	389	19	160	21.21-56.00	6.0-10.5(5)	3.0-6.3(5)	4.2-6.8(4)
FOLFOX6	9	282	282	22	118	38.78-61.29	9.0-11.8(4)	5.0(1)	5.5-5.8(3)
非标准	53	1631	1623	104	720	34.09-66.67	8.0-14.0(16)	3.5-9.5(13)	3.0-7.8(5)

表 3 以紫杉醇为主化疗方案疗效比较

化疗方案	文献篇数	n	可评价数(n)	疗效					
				CR(n)	PR(n)	RR(%)	MS(mo)(篇)	PFS(mo)(篇)	TTP(mo)(篇)
PCT+5-FU	1	30	28	3	14	60.71	11.5(1)	6.4(1)	-
PCT+CF/5-FU	8	231	229	13	111	46.15-68.00	7.9-13.1(2)	4.0(1)	4.3-8.0(3)
PCT+DDP+5-FU	3	88	88	9	39	52.00-57.14	13.0(1)	-	6.5-9.0(2)
PCT+DDP+CF/5-FU	5	155	155	11	69	41.67-65.00	-	-	-
PCT+DDP	1	22	22	3	7	45.45	-	5.5(1)	-
PCT+OXA	4	106	106	11	59	57.69-75.00	11.8(1)	8.7(1)	-
其他PCT为主 ¹	10	313	303	17	123	23.53-61.90	9.3-11.2(6)	2.9-5.0(2)	5.6-6.7(3)
合计	32	945	931	67	422	23.53-75.00	7.9-13.1(11)	2.9-8.7(6)	4.3-9.0(8)

¹10篇其他PCT为主文献中, 4篇在同一试验里同时应用上述方案中的两种治疗晚期胃癌患者, 联合表阿霉素的方案1篇, 联合卡培他滨、VP-16 的文献各2篇, 紫杉醇单药应用方案1篇。

表 4 以多西紫杉醇为主化疗方案疗效比较

化疗方案	文献篇数	n	可评价数(n)	疗效					
				CR(n)	PR(n)	RR(%)	MS(mo)(篇)	PFS(mo)(篇)	TTP(mo)(篇)
DTX+CF/5-FU	3	93	93	6	41	42.11-66.67	-	-	7.6(1)
DTX+DDP+5-FU	7	206	204	10	93	41.18-56.52	8.9-11.0(4)	-	5.5(1)
DTX+DDP+CF/5-FU	2	63	63	5	30	47.62-59.52	10.0-11.1(2)	8.0(1)	5.6(1)
DTX+DDP	2	60	60	0	22	33.33-40.00	9.7(1)	-	5.6(1)
其他DCT为主 ¹	5	102	98	8	41	20.00-63.16	11.0(1)	9.5(1)	5.3-7.0(2)
合计	19	524	518	29	227	20.00-66.67	8.9-11.1(8)	8-9.5(2)	5.3-7.6(6)

¹5篇其他DCT为主文献中, 多西紫杉醇联合草酸铂联合为主化疗的文献2篇, 联合卡培他滨的方案1篇, 多西紫杉醇单药应用者1篇, 及混合使用上述方案中的两种方案同时治疗晚期胃癌的1篇。

疗效评价例数不符者7篇, 观察化疗后总生存率的文献2篇, 胃癌与其他病种肿瘤混合统计疗效无法分开者2篇, 上述4种情况均不纳入统计范围。余下72篇进行化疗方案及疗效的统计。以紫杉醇为主的化疗方案的文献中, 有2篇作者、单位、病例数、病例情况、用药、疗效评价标准完全一致, 但疗效评价结果不同, 均予以排除在统计范围之外; 另外无疗效及副反应评价标准的1篇, 胃癌与其他病种肿瘤混合统计疗效无法分开者1篇, 观察化疗后血清免疫学指标者1篇, 均不纳入统计范围内。剩余32篇进行化疗方案及疗效的统计。以多西紫杉醇为主的化疗方案

的文献中, 有用药剂量明显错误者2篇, 不纳入统计范围内。其余19篇进行化疗方案及疗效的统计。以卡培他滨为主的化疗方案的文献中, 文中所述病例数与实际参加疗效评价例数不符者1篇, 胃癌与其他病种肿瘤混合统计疗效无法分开者2篇, 上述两种情况不纳入统计范围, 余下10篇进行化疗方案及疗效的统计。

2.3 疗效结果 在所有提及疗效评价标准的文献中, 评价标准基本有两种: 一为WHO实体瘤近期客观疗效评价标准(1981年); 另一种为1998年欧洲癌症研究与治疗协会(EORTC)、美国国立癌症研究所(NCI)、加拿大国立癌症研究所(NCIC)

表 5 以卡培他滨为主化疗方案疗效比较

化疗方案	文献篇数	<i>n</i>	可评价数(<i>n</i>)	疗效					
				CR(<i>n</i>)	PR(<i>n</i>)	RR(%)	MS(mo)(篇)	PFS(mo)(篇)	TTP(mo)(篇)
Xelox	8	204	196	17	89	29.17-71.88	8.3-12.0(4)	7.5-8.0(3)	4.5-7.2(4)
其他CAPE为主 ¹	2	46	46	2	18	37.50-46.67	-	-	-
合计	10	250	242	19	107	29.17-71.88	8.3-12.0(4)	7.5-8.0(3)	4.5-7.2(4)

¹2篇其他CAPE为主文献分别为卡培他滨单药应用, 及卡培他滨联合表阿霉素及顺铂方案。

创新盘点
本文对国内已发表的中文文献进行研究, 尤其关注含有卡培他滨、紫杉类、草酸铂及伊立替康等药物的化疗方案之疗效, 以对胃癌术后全身化疗的疗效及安全性进行评价。

表 6 随机对照文献情况表

化疗方案	随机对照文献数	<i>n</i>	可评价数(<i>n</i>)	疗效		
				CR(<i>n</i>)	PR(<i>n</i>)	RR(%)
FOLFOX4	1	40	36	1	17	50.00
FOLFOX6	4	121	121	11	53	45.00-58.53
5-FU单独静滴	10	312	312	18	154	43.75-66.67
5-FU bolus+CIV	1	41	41	4	16	48.78
5-FU CIV22H	2	56	56	3	28	54.55-56.52
PCT+DDP+CF/5-FU	1	31	31	1	15	51.61
PCT+DDP	1	22	22	3	7	45.45
PCT+CF/5-FU+VP-16	1	32	32	6	13	59.83
DTX+DDP+5-FU	1	23	23	2	10	52.17
DTX	1	15	15	1	2	20.00
CAPE+OXA	1	28	28	1	16	60.71
CPT-11+DDP+5-FU	1	25	25	0	13	52.00

提出的《抗肿瘤药对实体肿瘤客观疗效评定标准》(RECIST)。

2.3.1 化疗方案 以草酸铂的化疗方案: 需要提出的是, 以标准FOLFOX6方案为基础化裁的全身化疗文献共9篇, 但化疗药物剂量严格符合FOLFOX6方案的文献仅为2篇, 其余文献中L-OHP用量在85-135 mg/m²之间, CF的用量有200 mg/m²与400 mg/m²不同, 快速静滴5-FU的剂量也有400 mg/m²与500 mg/m²不同, 但因5-FU静脉维持静滴的剂量与时间均符合FOLFOX6标准, 故本研究将上述文献均归于FOLFOX6为基础的化疗方案中。其余53篇均为草酸铂、亚叶酸钙/5-氟脲嘧啶联合组成的化疗方案, 但药物剂量与用法都不符合FOLFOX系列方案用法(表2)。以紫杉醇、多西紫杉醇和卡培他滨为主的化疗方案见表3-5。

2.3.2 其他: 关于使用拓扑异构酶 I 抑制剂单药或联合其他药物治疗胃癌的文献在本次国内文献的搜索中较少, 仅为1篇, 并且提及为随机对照试验, 使用药物为CPT-11、顺铂及5-氟脲嘧啶, 病例数25例, 可评价疗效病例25例, 完全缓

解(CR)0例, 部分缓解(PR)13例, 有效率(RR)为52%。关于含S-1的文献在此次搜索中没有所获。

2.3.3 随机对照文献结果: 将纳入统计的文献中提及为随机对照的文献单独分析(表6)。OXA、CF/5-FU联用方案中, 因各试验药物剂量、用法均不相同, 主要体现在5-FU的用量和用法上, 故严格意义上无法将其全部进行合并统计有效率, 只能按用药方法的基本类似将其分成3类: 一是5-FU单纯静脉点滴, 但用药剂量各有不同, 500 mg/m²的4篇, 300 mg/m²的4篇, 375 mg/m²和750 mg/m²的各1篇; 二是先用5-FU 400 mg/m²快速静脉推注, 再用600 mg/m²静脉维持22 h; 三是单用5-FU静脉维持22 h的方法。

2.4 副反应 在提及毒副反应评价标准的文献中, 所使用的标准有以下几种: (1)WHO抗癌药物急性与亚急性毒性表现和分度标准观察和判断, 分为0-IV度; (2)按照美国国立癌症研究所(national cancer institute, NCI)通用不良反应分级标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)3.0进行评价。 (3)在使用草酸铂类药物的方案中, 神经毒性按照奥沙利铂专用

应用要点
本文对国内现行化疗药物、方案、疗效及安全性等进行分析,并发现国内临床试验中存在设计不足等缺陷,在今后的工作中有一定参考意义。

分级法评价,包括肢端感觉异常或感觉迟钝、麻木,咽喉部感觉异常,面部感觉异常和喉部痉挛综合征或Caussanel *et al*描述的感觉神经毒性标准评分:1级为感觉异常和/或感觉迟钝,持续不超过7 d;2级为感觉异常和/或感觉迟钝持续8-14 d;3级为感觉异常和/或感觉迟钝,在化疗间歇期持续存在;4级为感觉异常和/或感觉迟钝引起功能障碍。

因为并非全部进入统计的文献都分别列出各项不良反应的具体人数,大多文献将不良反应按种类统计,也有仅在文中列出几个3/4度不良反应的项目,个别文献统计总周期数中发生不良反应的例数,因此无法作详尽的统计及讨论,故在此仅列举各化疗方案常见的不良反应。

文献中提及的各化疗方案的血液学毒性主要为白细胞减少、贫血及血小板减少,以白细胞和血小板减少为主,可出现3/4度毒性。非血液学毒性中,主要有恶心呕吐、腹泻等消化道反应,口腔黏膜炎,轻中重度各有分布,肝肾功能的损害以轻度为主,少见3/4度毒性,脱发以含紫杉醇类药物为多见,多在轻中度,少数为重度。含有草酸铂类药物的,观察外周神经毒性;含有卡培他滨的化疗方案,加观察手足综合征的发生率;含紫杉醇类药物的方案,亦有少数文献记录过敏反应的情况;其他有个别文献记录化疗的心脏毒性等毒副反应。

3 讨论

在本次搜索到的全部文献中,出现的化疗方案达64种之多,一方面表现出目前胃癌术后化疗尚无统一的标准方案,应用的药物种类较多,而应用以草酸铂、紫杉类、卡培他滨、伊立替康为主的化疗方案占到总数的57%,另一方面也表现目前国内胃癌术后化疗用药与国际上的趋势相符。同时,国内的临床研究尚存在诸多问题。

草酸铂为主化疗方案的有效率较高,FOLFOX4有效率为21.21%-56.00%,其中1篇为随机对照,有效率50%;FOLFOX6有效率为38.78%-61.29%,其中有4篇为随机对照试验,有效率为45.00%-58.53%,略高于FOLFOX4,不排除与两者总病例数相差较多有关,但这一情况与国外类似报道结果相仿。意大利De Vita *et al*^[8]用FOLFOX4方案治疗晚期胃癌患者61例,全部参加评价疗效及毒副反应评价,CR 4例、PR 19例,有效率38%。Louvret *et al*^[9]用FOLFOX6方案治疗53例晚期胃癌患者,有效率为45%。其他

用草酸铂、亚叶酸钙及5-氟脲嘧啶联合化疗方案的有效率在34.09%-66.67%,与FOLFOX6接近,此间提及为随机对照的文献有效率在43.75%-66.67%之间,但因此类文献中,3种药物剂量、用药途径均各有出入,其有效率难以与单纯FOLFOX4或FOLFOX6方案相比。

以紫杉类为主的化疗方案在本次研究中方案比较多,但大多与顺铂、亚叶酸钙及5-氟脲嘧啶多药联用,因此存在每种方案文献篇数较少、病例数也较少的问题,相应的,提及随机对照的文献更少,不同方案的仅各有1篇。紫杉醇与多西紫杉醇为主的化疗方案有效率分别为23.53%-75.00%与20.00%-66.67%,均高于国外的随机对照试验结果。目前唯一完成的紫杉类药物治疗晚期胃癌III期多国多中心试验V325,其II期试验TCF和DC的有效率分别为43%和26%,中位疾病进展时间(TTP)为5.9 mo和5.0 mo,中位生存期的比较结果是9.6 mo和10.5 mo^[10],III期试验中TCF的有效率为38.7%^[11]。而本研究DCF方案的有效率高达41.18%-56.52%,DC方案也有33.33%-40.00%,故考虑两者出现较大差异仍与样本量过小及是否随机化而产生偏差有关。

以卡培他滨为主的化疗方案中,卡培他滨联合草酸铂方案占到大多数,10篇文献中有8篇使用此方案,有效率在29.17%-71.88%,悬殊较大。国外文献中此方案的报道较少。韩国的II期试验用卡培他滨单药1250 mg/m² po 2次/d,每3周一,治疗45例晚期或转移性胃癌患者,44例可评价疗效病例,CR 0例,PR 15例,有效率34%,中位TTP 3.2 mo,中位生存期(MS)9.5 mo^[12]。一项包括中国在内的多国多中心随机III期临床研究比较了XP方案与5-FU/DDP(FP)方案一线治疗晚期胃癌的疗效及安全性。结果显示两组的疾病无进展时间分别为5.6 mo和5 mo,总体生存时间分别为10.5 mo和9.3 mo,XP组均优于FP组^[13]。尚在继续进行中的REAL-2 II期试验,ECF、EOX、ECX以及EOF 4组有效率分别为31%、48%、35%和39%,EOX组明显高于其他3组^[14]。

含伊立替康的化疗方案在本次研究中仅一篇文献,有效率为52%。这一结果与日本Hiroshi *et al*的实验结果相仿,具体用伊立替康60 mg/m²,第1、15天静脉维持输注,联合顺铂10 mg/m²,第1、2、3、15、16、17天使用,治疗31例晚期胃癌患者,CR 0例,PR 16例,有效率为52%,中位生存时间为378 d^[15]。而随机II期试验V306的第一阶段,比较了CPT-11+DDP(欧洲方案)与CPT-11

联合静脉滴注5-FU和LV治疗晚期胃癌的疗效, 前者的有效率为40%^[16].

从本次研究中, 看到国内临床试验中存在的不少问题, 或多或少影响到试验的结果. 首先, 国内的临床研究缺乏多中心的随机对照实验, 所收集病例多为作者本医院的门诊或住院患者. 金懋林教授 *et al* 用奥沙利铂联合亚叶酸钙及5-氟尿嘧啶先静脉快速静滴, 后大剂量静脉维持的试验在目前国内较为权威和标准的临床试验结果. 病例来自7个研究中心, 最终可评价疗效例数40例, CR 4例, PR 13例, 有效率达42.5%^[17]. 国内其他使用该三药联合化疗的临床试验亦与此结果作比较.

其次, 随机对照试验的文献为数相当少, 各方案的随机对照试验篇数在10%左右, 不超过25%. 且对于随机的分配方法也缺乏具体交待, 对随机组患者与对照组患者的同质性没有分析, 不能排除其对试验结果的偏倚影响.

再次, 临床实验的纳入样本量也相对较少, 大多为门诊或病房收集的病例, 没有样本量需求的计算, 在本次检索的文献中, 治疗组病例数最多不超过60例, 最少的仅16例, 故试验结果可能有因样本量过小而产生的误差. 此次统计虽然尽量将使用药物、剂量、方法相同的方案一并统计, 但因胃癌本身尚无国际统一的所谓“金标准”方案, 各临床试验使用的药物组合各不相同, 相同药物联合应用时, 剂量及用药途径、时间亦各不相同, 从严格意义上而言, 难以合并病例总数以进行综合的疗效评价, 或与国外类似文献进行比较.

此外, 国内文献对生存期的关注度尚不足, 进行统计的134篇文献中, 仅48篇提到了中位生存时间, 占35.82%(48/134), 提及中位疾病进展时间的文献也仅为29篇, 占21.65%(29/134). 与此同时, 国外同类文献中对生存期、疾病进展期等及有效率均给予相当的重视. 这提示我们, 国内临床试验需要对病例进行更长时间的随访并进行生存期、疾病进展时间等资料的收集. 值得注意的是, 如各化疗药物或方案之间有效率相近, 则生存期、生存质量等对患者有更重要的意义, 在今后的研究中应予更多的重视.

另外, 在我国, 有越来越多的文献报道中医药治疗晚期胃癌在延长生存期、延迟术后复发转移时间或降低复发转移率、改善生活质量、减轻化疗副反应等有一定的作用, 中医药治疗胃癌日益受到关注, 开展大样本多中心的临床

研究客观评价中医药治疗胃癌的疗效是我国胃癌研究的重要课题之一.

总之, 晚期胃癌术后化疗目前在国内外尚无明确的“标准方案”, 所用方案众多, 但在药物应用上已基本趋向于草酸铂、紫杉类、卡培他滨等药物为主的联合用药方案, 有待在药物联合、剂量及给药途径上做进一步的研究, 加之靶向药物联合化疗的研究也逐渐成为热点, 以期提高有效率和延长生存期、提高生存质量. 而国内的临床试验在试验设计上存在不足, 如缺少多中心的随机对照试验、随机的设计缺乏严密性、样本量较少、对生存期的关注度不够等, 需要我们在今后的研究和工作中加以重视和改进.

4 参考文献

- 1 Van Cutsem E. The treatment of advanced gastric cancer: new findings on the activity of the taxanes. *Oncologist* 2004; 9 Suppl 2: 9-15
- 2 Hejna M, Wohrer S, Schmidinger M, Raderer M. Postoperative chemotherapy for gastric cancer. *Oncologist* 2006; 11: 136-145
- 3 秦叔逵. 晚期胃癌化疗的现状和新进展. *临床肿瘤学杂志* 2006; 11: 641-652
- 4 Varadhachary G, Ajani JA. Gastric cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2005; 3: 118-124
- 5 金懋林. 胃癌药物治疗研究进展. *临床药物治疗杂志* 2006; 4: 13-16
- 6 Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, Arcangeli V, Drudi G, Canuti D, Fochessati F, Ravaioli A. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002; 88: 21-27
- 7 Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg* 2002; 168: 597-608
- 8 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
- 9 Louvet C, Andre T, Tigaud JM, Gamelin E, Douillard JY, Brunet R, Francois E, Jacob JH, Levoir D, Taamma A, Rougier P, Cvitkovic E, de Gramont A. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4543-4548
- 10 Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, Moiseyenko VM, Chao Y, Cabral Filho S, Majlis A, Assadourian S, Van Cutsem E. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*

同行评价
本文内容新颖, 文笔流畅, 分析可
观, 有较大的参考
价值.

- 2005; 23: 5660-5667
- 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 Hong YS, Song SY, Lee SI, Chung HC, Choi SH, Noh SH, Park JN, Han JY, Kang JH, Lee KS, Cho JY. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1344-1347
- 13 Kang Y, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang M, Lichinitser M, Philco M, 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. *J Clin Onc* 2006; 24
- 14 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
- 15 Imamura H, Ikeda M, Furukawa H, Tsujinaka T, Fujitani K, Kobayashi K, Narahara H, Kato M, Imamoto H, Takabayashi A, Tsukuma H. Phase II study of protracted irinotecan infusion and a low-dose cisplatin for metastatic gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6522-6526
- 16 Ajani J. 肿瘤病例新挑战. <http://www.cSCO.org.cn/zt/003/01.htm>
- 17 金懋林, 陈强, 程凤歧, 陈伟, 陈黎, 潘良熹, 杨宇飞. 奥沙利铂联合亚叶酸钙和5-氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的研究. *中华肿瘤杂志* 2003; 25: 172-174

编辑 李军亮 电编 郭海丽

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

• 消息 •

世界华人消化杂志的同行评价

本刊讯 《世界华人消化杂志》对所有文章进行在线同行评价, 采用匿名方式. 通常每篇文章邀请2-3位专家审阅, 至少2人通过方可录用, 否则退稿. 每期最后一页致谢本期所有审稿人(含退稿). 文章等级评定: A级、B级、C级、D级、E级、不清楚. 其中A和B属于很好, C和D不算太好, E是很差, 还有一部分是不清楚.