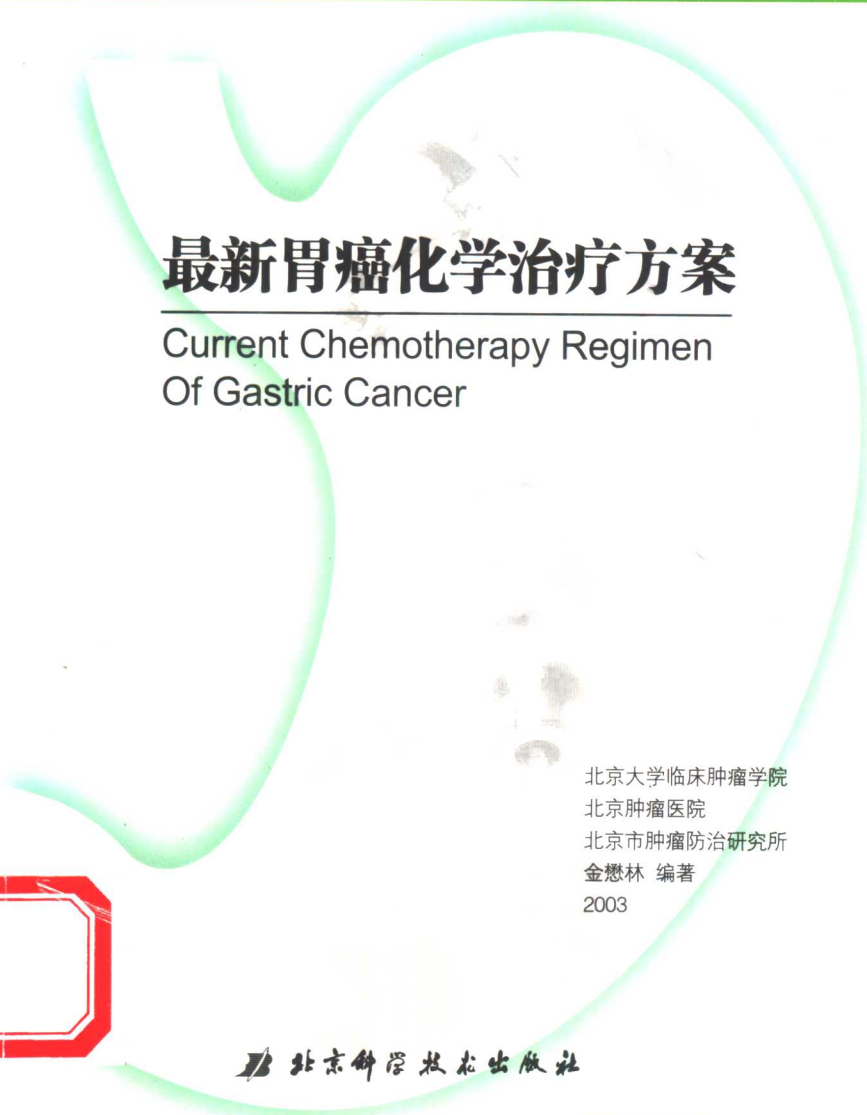




# 最新胃癌化学治疗方案

Current Chemotherapy Regimen  
Of Gastric Cancer

北京大学临床肿瘤学院  
北京肿瘤医院  
北京市肿瘤防治研究所  
金懋林 编著  
2003



 北京科学技术出版社



# 最新胃癌化学治疗方案

金懋林 编著

北京科学技术出版社

## 图书在版编目(CIP)数据

最新胃癌化学治疗方案 / 金懋林编著. - 北京: 北京科学技术出版社, 2003.5

ISBN 7-5304-2711-3

I. 最… II. 金… III. 胃肿瘤-药物治疗 IV. R735.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 031671 号

## 最新胃癌化学治疗方案

---

作 者: 金懋林

策 划: 北京怡景文化传播有限公司

责任编辑: 李金莉

责任校对: 陶丽娟

封面设计: 陈 云

出 版 人: 张敬德

出版发行: 北京科学技术出版社

社 址: 北京西直门南大街 16 号

邮政编码: 100035

经 销: 新华书店

印 刷: 北京市朝阳区新艺印刷厂

开 本: 787mm × 1092mm 1/32

字 数: 85 千

印 张: 3

版 次: 2003 年 5 月第 1 版

印 次: 2003 年 5 月第 1 次印刷

印 数: 1—5000

ISBN 7-5304-2711-3/R · 658

---

定 价: 22.00 元



京科版图书, 版权所有, 侵权必究。

京科版图书, 印装差错, 负责退换。

# 前 言

胃癌是最常见恶性肿瘤之一，在我国发病率及死亡率居首位、在世界上居第二位，近年在发达国家及国内大城市统计逐年有下降趋势，但广大农村仍持平或有增长，胃食管交界处癌(贲门癌)全世界均无下降。临床诊治状况仍处于早诊率低、手术切除率低、五年生存率低的局面。失去手术机会的局部进展转移期以及非根治手术、术后复发的晚期患者在临床上十分常见，肿瘤内科化学治疗成为非手术综合治疗主要措施。

胃癌是肿瘤内科化学治疗难题，这是因为胃癌对常用化疗药有天然抗药性，初治化疗失败常产生耐药及多药抗药性，提高药物剂量强度又未必能提高疗效，采用多药联合也不一定疗效好而不良反应大，近半个世纪以来不断研制新药设计众多化疗方案，随着临床验证使旧方案不断被淘汰，新方案推陈出新，提高了疗效，改善生活质量，减少不良反应，但至今仍然没有“金标准”规范方案可循。

本书编写目的是期望从事肿瘤内科医师了解胃癌全身化学治疗的发展与演进，以循证医学方法掌握胃癌化疗方案设计的理论基础及组合用药规律，合理运用全身化疗方案使患者受益。书中对于既往乃至新推出的方案做了评介，努力做到客观、实用。

由于本人阅读文献有限及实践经验的局限性，错漏之处难免，敬请读者提出宝贵意见。

金懋林

2002年12月6日



## 序 言

进入新世纪，人们明确循证医学、诊疗的标准化和治疗个体化是肿瘤学领域内的三个明显趋向。如何提高各类常见肿瘤诊断、分类和治疗的效果，无疑是当前最受重视的研究课题之一。同时，是否符合循证医学的原则？能否提高广大临床医师诊治水平？也是评价一本专著或一本杂志的重要指标。不难设想，如果您主编的一本书或一册杂志将美食佳肴与一些发霉的垃圾放在一桌，人们一定会嗤之一鼻。但是这种令人哭笑不得的事例却是相当常见，不少杂志对登载的文章不作严格审核说是“文责自负”，以致提供给读者的信息常常似是而非；有些书籍，要求读者“自己提高辨别是非”的能力，写入的内容鱼龙混杂真假难辨。想起英国医学杂志(BMJ)因为刊登一篇不实的短篇报道多次检讨，我们需要学习他们这种严肃负责的敬业精神。

金懋林教授将他编的这部书稿给我，要我指出不足之处并写个序言。我读后收获不小，印象最深刻的是他竭尽全力将高水平、可信的资料奉献给读者的高度负责态度和精神。金教授出身于清代皇族，文化大革命期间他在甘肃一干就是10年，但他几十年如一日，无论在任何条件下都努力学习实践，不断提高，到不惑之年以后才得展示才华。在北京大学肿瘤医院主持胃癌内科诊断和治疗工作以来成绩斐然，成为这一领域内的学科带头人。近几年来每年在美国临床肿瘤学会(ASCO)或欧洲均有新成果发表，受到国际同行的好评。

作为金教授的老同学和同道我也有时分享这份欣慰和荣誉。我常想，我们在肿瘤学术上所取得的成绩与我们的大国地位实在不能相称，因此常常感到愧疚。我们需要像金教授那样默默耕耘，为提高我国临床研究的水平共同努力。

当然，我推荐给国内同道这本小书并不是说本书内容已经尽善尽美。由于全世界在胃癌方面研究工作滞后，本书在治疗个体化方面的内容刊载的不多。远远不如我们在乳腺癌所达到的水平；也匮乏能作为“标准化”，能为国内外同道接受的较大规模的结果。我特别希望金教授能更多刊载我国在这一领域内的结果并加以点评。当然这会使他遭遇困难，如前所述，我国很多报道有的需要重新核实，比较难于评价。

我深知一本著作不可能在第一版就达到令人满意的程度。因此希望读者对本书提出批评和建议，以便再版时进一步完善，对我国临床医师更具有参考价值。

孙燕

2002年12月

# 目 录

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| ■ 循证肿瘤治疗学 .....                                                 | 9  |
| 一、循证医学的定义 .....                                                 | 9  |
| 二、循证医学是临床学科发展的必由之路 .....                                        | 9  |
| 三、循证肿瘤学的临床价值 .....                                              | 9  |
| 四、肿瘤治疗文献临床证据可靠性分级 .....                                         | 10 |
| 五、循证肿瘤治疗学临床试验 .....                                             | 10 |
| 六、肿瘤化疗中的误区 .....                                                | 10 |
| 七、循证肿瘤化学治疗试验 .....                                              | 11 |
| ■ 胃癌全身化疗的价值 .....                                               | 12 |
| 一、胃癌防治研究现状 .....                                                | 12 |
| 二、AGC 范围的界定 .....                                               | 12 |
| 三、AGC 全身化疗的临床价值 .....                                           | 13 |
| ■ AGC 全身化疗最新进展 .....                                            | 14 |
| 一、AGC 全身化疗的最新水平 .....                                           | 14 |
| 二、AGC 全身化疗的新药 .....                                             | 14 |
| 三、新药单用治疗 AGC .....                                              | 14 |
| 四、新药二联治疗 AGC .....                                              | 15 |
| 五、新药三联治疗 AGC .....                                              | 15 |
| 六、新药新方案治疗 AGC 的态势 .....                                         | 15 |
| ■ AGC 全身化疗治疗方案构成 .....                                          | 17 |
| 一、5-FU 为化疗主体——老药新用(LV/5-FU,<br>5-FU CIV), 衍化新药(CAPE, S-1) ..... | 17 |
| 二、5-FU+Pts(铂类)是 AGC 联合化疗的基础,<br>OXA 凸显优势 .....                  | 25 |
| ■ AGC 全身化疗流传方案点评 .....                                          | 32 |
| 一、全身联合化疗方案发展状况 .....                                            | 32 |
| 二、含蒽环类三联方案述评 .....                                              | 34 |
| ■ AGC 化疗新药新方案新进展 .....                                          | 38 |

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| 一、紫杉醇类(Taxanes)治疗 AGC 令人瞩目 .....          | 38 |
| 二、喜树碱类(CPTs)治疗 AGC 展望 .....               | 41 |
| ■ AGC 全身化学治疗临床研究试验 .....                  | 44 |
| 一、临床研究的意义 .....                           | 44 |
| 二、临床试验设计原则 .....                          | 44 |
| 三、患者入选必备条件 .....                          | 44 |
| 四、排除标准 .....                              | 45 |
| 五、中断本化疗试验的指征 .....                        | 45 |
| 六、疗效评定 .....                              | 46 |
| 附：进展转移(晚期)胃癌化疗总结表(GCMSG) .....            | 47 |
| ■ 胃癌全身化学治疗常用方案评介 .....                    | 48 |
| 一、5-FU 类方案 .....                          | 49 |
| 二、含 CDDP/OXA 二联方案 .....                   | 59 |
| 三、以 FP(O)为基础三联方案 .....                    | 62 |
| 四、含蒽环类三联方案 .....                          | 65 |
| 五、含紫杉醇类方案 .....                           | 68 |
| 六、含喜树碱类方案 .....                           | 71 |
| 七、其他方案 .....                              | 73 |
| ■ 附录 .....                                | 74 |
| 一、患者体力状况(performance status,PS)评分标准 ..... | 74 |
| 二、人体体表面积表 .....                           | 74 |
| 三、消化道癌常用抗癌药名称、简写及常用剂量 .....               | 75 |
| 四、消化道癌常用辅助治疗药物 .....                      | 77 |
| 五、实体肿瘤判定疗效标准(RECIST.NCI, 2000) .....      | 78 |
| 六、肿瘤患者的生活质量评分 .....                       | 79 |
| 七、NCI-CTC 毒性标准分级 .....                    | 81 |
| 八、消化道抗癌药致吐不良反应 .....                      | 85 |
| 九、消化道癌化疗单药与联合方案引起腹泻不良反应 .....             | 86 |
| 十、消化道抗癌药致骨髓抑制 .....                       | 87 |
| 十一、本书采用的缩写词总表 .....                       | 88 |
| 十二、本书引用各国及国际抗癌机构与组织名称 .....               | 90 |
| ■ 参考文献 .....                              | 91 |

# 循证肿瘤治疗学

## 一、循证医学的定义

循证医学(Evidence-based medicine, EBM)即遵循证据的医学。医生从事执业行为,遇到大量诊断、治疗及医疗理论问题,针对每一医疗事件,诊治每位患者都要做出疾病病因,临床诊断,治疗方案与预后转归的判断,获得正确判断仅靠全面收集患者资料及医师本人知识与经验是不够的,因为医学在发展前进,处在信息时代,成千上万的医学信息与时俱增,医生必须不断掌握新知识运用于医学实践,如何全面、客观、明智地掌握并运用医学信息,是循证医学的中心内容。

## 二、循证医学是临床学科发展的必由之路

临床医学中未知因素很多,以肿瘤学而言,病因未明,早诊困难,治疗方法众多,仅靠个人医疗实践经验的经验医学难以使患者得到最佳受益,尽管医生有多年的医疗经历,对于千变万化的病情处置难免有局限性与滞后性,从年复一年中大量医学文献汲取知识,接受继续教育,使知识更新、与时俱进,以循证医学方法掌握新知识新进展,运用于医学实践,促进学科发展。

## 三、循证肿瘤学(Evidence-based oncology)的临床价值

肿瘤学是医学中重要组成,又是一门后进学科,也是发展进步的学科,以肿瘤化学治疗为例,只有不到半个世纪历史,但发展迅速,过去不治的一些白血病、实体瘤化疗达到临床治愈。抗癌药开发新药,改造老药、日新月异,新药、新方案治疗报告众多,面对大量文献必须以循证医学方法审视判断其可靠、可信与可行性,掌握确切的证据,在治疗中运用才可获得成功。

## 四、肿瘤治疗文献临床证据可靠性分级

表 1. 五级评估标准(ASCO,1997)<sup>(1)</sup>

| 级别  | 标 准                                    |
|-----|----------------------------------------|
| I   | 特定病种, 特定疗法, 临床随机对照试验可靠, 做系统评估或 Meta 分析 |
| II  | 单一足够样本量, 临床随机对照试验                      |
| III | 设有对照组但未随机分组研究                          |
| IV  | 无对照的系列病例观察                             |
| V   | 病例报告和临床总结                              |

评估建议: I 级结论可信度高, 作为临床最好证据使用。

II ~ III 级有对照试验组, 比较可信, 慎重采纳。

IV 级需扩大验证, 必要做随机对照提高可信性。

V 级可信度差, 不宜临床采用。

## 五、循证肿瘤治疗学临床试验

1、全面、客观、准确地收集肿瘤患者的临床资料, 包括病史、体检、化验、病理检查, 检测肿瘤的特殊检查, 得出明确诊断做到“四定”, 即定性、定型、定位、定期(TNM)。

2、肿瘤是全身疾病, 应采用综合治疗方法, 决定治疗方案, 实施治疗取决于以循证医学方法选定最佳治疗手段, 主管经治医生的技术水平与实践经验, 为完成治疗所需设备与药物, 患者主观意愿和知情同意是重要因素。

3、对决定的治疗方案以循证医学方法对其可靠性、可信性及可行性进行综合评价。

4、对实施治疗计划中可能出现的困难、问题、并发症、合并症做出预测与对策, 这些措施应以循证医学为依据。

5、在全部治疗过程中每项措施要有据可依、合理合法、保护患者最大利益, 保护执业医师合法权益。

## 六、肿瘤化疗中的误区

1、认为进展转移期恶性肿瘤化疗百害无益, 加速死亡。

- 2、仅以个别报道、个人经验决定化疗方案。
- 3、化疗药物组合、用量、用法没有依据，随意性大。
- 4、借鉴、移植、套用其他肿瘤化疗经验，没有充分论证与实践。
- 5、对新药、新方案的利弊未做充分考证，冒然使用会生意外。

## 七、循证肿瘤化学治疗试验

1、EBM认为对化学治疗的有效性与安全性必须进行大样本随机对照试验(randomized-controlled trial, RCT)及对RCT的系统评估(systematic reviews, SR)，其基本原则是：设立对照，随机分组及盲法试验，力求结论客观、公正、公平可靠。

2、统一认识、统一研究方法，无关专家盲法评定化疗效果，采用多中心(一国、多国)协作更具有可信性，如EORTC多国多中心协作研究结果就具有权威性。

3、受试对象有明确入组条件，随机分组的基本状况要有均衡性，入组前患者及家属知情同意签字。

4、试验化疗药物，剂量，给药方法，周期与疗程均有循证医学根据，包括药理试验、临床前试验、临床预试验、MTD与RD、AEs等，均应有文献依据可查。

5、判效测量方法最好采用CT或MRI，应治疗前后用同样方法测量，判效标准必须客观并公认，结论再由无关专家(未参与本试验的同行专家)盲法评定，有效病例(CR+PR)一个月后必须再确认，未确认者不得列入有效病例统计。

6、系统评估(SR)疗效，要客观评定肿瘤缩小率，还应以人为本判定症状改善、生活质量(QOL)提高，体力状况(PS)加分，以及疾病缓解期(PFS)、无进展生存期(TTP)及总生存期(OS)

7、对全部受试者(包括治疗中因故出组者)化疗出现不良反应种类，分级(度)通用NCI 0-4级标准，因不良反应而终断试验出组及与化疗相关的死亡事件。

8、与治疗相关的费用，患者经济承受能力评价。

# 胃癌全身化学治疗的价值

## 一、胃癌防治研究现状

1、胃癌发病率及死亡率：以十万人口调整发病及死亡率统计，在恶性肿瘤中世界第二位，中国第一位。

2、流行趋势：胃癌(体、窦部)发达国家发病下降，发展国家持平或略升，中国一些城市及地区下降，农村无下降趋势，胃食管结合部(GEJ，又称贲门部)各国均上升。

3、临床特点：三高；发病率高 30~70/10 万，转移率高>50%，死亡率高>30/10 万。

三低；早诊率低 10%，切除率低 50%，五年生存率低 $\leq 50\%$ 。

4、局部进展与转移期胃癌(Advanced gastric cancer, AGC)占 60%~80%，是当今治疗难题。

表 2. 胃癌临床分期现状

| TNM 分期    | 占总体 % | 五年生存率 %   |
|-----------|-------|-----------|
| I         | 18%   | 56%~71%   |
| II        | 15%   | 37%       |
| III } AGC | 27% } | 11%~18% } |
| IV }      | 39% } | 5% }      |
|           |       | 66% }     |
|           |       | 16%~23%   |

引自 Alberts, SR.(2002)修改<sup>[2]</sup>

## 二、AGC 范围的界定

1、TNM：T4 或 N3 或 M1 中任一项。

- 2、非根治性手术：姑息切除，改道手术，探查术。
- 3、根治术后复发转移又不能再手术切除者。

### 三、AGC 全身化学治疗的临床价值

表 3. 随机对照全身化疗与 BSC

|       |                                                                                                                                            |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 文献来源: | 日、欧、美 5 篇报告综合                                                                                                                              |
| 随机对照: | PS: 0-2, 随机分组<br>全身化疗组: 方案有 FAMTX, FEMTX, ELF<br>对照组: BSC(best supportive care)                                                            |
| 研究结果: | 病例数: 化疗 109 : 对照 88<br>生存期(mST): 化疗 : 对照 = 10 : 3.1 月, ( $P < 0.006$ )<br>1 年生存率: 35% ~ 40% : 10%, 2 年生存率 6% ~ 10% : 0<br>生活质量(QOL): 化疗组改善 |

引自 Sasaki, T. (2000), Wils, J. (1996) 综合<sup>[3]</sup>

- 1、循证医学证明，全身化疗延长生存期并改善生活质量。
- 2、AGC 全身化疗后，有可能获得手术切除，即术前化疗(新辅助化疗, new adjuvant chemotherapy)已被公认。
- 3、综合治疗的主导地位：以全身化疗为主，可与其他治疗协同增效，如放射治疗，免疫治疗，中医药治疗，非手术局部治疗等。
- 4、全身化疗成功的用药与方案为用于辅助化疗，介入化疗、局部化疗提供依据。

# AGC 全身化学治疗最新进展

## 一、AGC 全身化疗的最新水平

- 1、RR%:单药>20%,两药 30%~50%,三药 40%~70%。
- 2、mTTP(median time to progress):6个月(3~8个月)。
- 3、mS(median duration of survival):9个月(5~16个月)。
- 4、QOL(quality of life):50%±改善。
- 5、不良反应(toxicity, adverse events, AE):NCI-CTC 3-4级(相当WHO III~IV度)<20%,无化疗相关死亡事件。

## 二、AGC 全身化疗新药

- 1、口服氟化嘧啶类:5'-DFUR→CAPE, FT-207→UFT→TS-1。
- 2、紫杉醇类:PCT(taxol),DCT(taxotere)。
- 3、第三代铂类:OXA(oxaliplatin)。
- 4、拓扑异构酶I抑制剂:HCPT, Iri(irinotecan, CPT-11)。

## 三、新药单用治疗 AGC

表 4. 单一新药治疗 AGC 疗效

| 药 名             | 近年 RR% 水平     | 最新报告 RR% 与年代                          |
|-----------------|---------------|---------------------------------------|
| CAPE            | 24%~28%       | 28%, Hong, 2002 <sup>(4)</sup>        |
| TS-1            | 24%~54%       | 38%, Kobayashi, 2002 <sup>(5)</sup>   |
| PCT             | 20%~24%       | 23%, Yamada, 2001 <sup>(6)</sup>      |
| DCT             | 17%~24%       | 18%, Roth, 2002 <sup>(7)</sup>        |
| Iri             | 14%~43%       | 15%, Enzinger, 2000 <sup>(8)</sup>    |
| Rubitecan       | NR            | 15%, Ebrahimi, 2002 <sup>(9)</sup>    |
| ZD9331          | NR            | 25%, Petruzella, 2002 <sup>(10)</sup> |
| STI 571(Gilvec) | 54% ( GISTs ) | 54%, von Mehren, 2002 <sup>(11)</sup> |

#### 四、新药二联治疗 AGC(表 5)

表 5. 新药二联治疗 AGC 疗效

| 新药二联组成   | 二联用药     | RR% 水平, 年代      |
|----------|----------|-----------------|
| 新药 +5-FU | PCT+5FU  | 46% ~ 66%(2000) |
|          | DCT+5FU  | 49% ~ 91%(2002) |
|          | OXA+5-FU | 46% ~ 55%(2002) |
|          | Iri+5-FU | 22% ~ 44%(2000) |
| 新药 +CDDP | S-1+CDDP | 76%(2002)       |
|          | PCT+CDDP | 41%(2000)       |
|          | DCT+CDDP | 28% ~ 56%(2002) |
|          | Iri+CDDP | 27% ~ 53%(2002) |
|          | Gem+CDDP | 25%(2002)       |
| 新药 + 新药  | S-1+Iri  | 53% ~ 56%(2002) |
|          | PCT+Iri  | 29%(2002)       |

联合方案多采用 5-FU 或 CDDP+ 新药, 疗效 RR>30% 者占 80% 以上。

#### 五、新药三联治疗 AGC(表 6)

表 6. 新药 +FP 三联治疗 AGC 疗效

| 方案代号 | 三联组成              | RR% 水平, 年代      |
|------|-------------------|-----------------|
| HLFP | HCPT+LV/5-FU+CDDP | 49%(2001)       |
| PFC  | PCT+5-FU+CDDP     | 58% ~ 69%(2002) |
| TCF  | DCT+5-FU+CDDP     | 43% ~ 54%(2002) |

以 5-FU+CDDP 为基础 + 新药构成三联方案成为共识, RR 均>40%。

#### 六、新药新方案治疗 AGC 的态势

1、新药新方案治疗 AGC 是研究热点: 胃癌对化疗相对敏感, 无规范“金标准”方案, 40 年来数十个方案推出, 未经住历史验证, 不断被淘汰。近年新药涌现, 启用新药, 设计新方案形成高潮。以近三年统计含新药方案文献报告增多, 2000 年占 65%, 2001

年占 76%，2002 年占到 93%(以 ASCO 历年报告统计)可见新药新方案是研究热点。

2、新药、新方案疗效高：单药 RR 均>20%，联合方案(二药或三药)有三分之二>50%，二联方案 RR 最好疗效有 80%达到三联水平，提示为获高效并不在于更多联合给药，而在于药物本身活性及合理组合协同增效。四药以上合用疗效未提高而毒性加重。

3、治疗中难点待解决：虽然 RR% 提高，但 CR% 仍低(约 0%~10%)，TTP 短，OS 延长不显著，QOL 还需提高，二线以上再化疗 RR% 低(多<20%)。天然抗药与继发抗药问题尚待解决。

4、今后展望：新药新方案成为研究主流，以循证医学原则开展临床试验是必由之路。